



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년08월21일
(11) 등록번호 10-2011924
(24) 등록일자 2019년08월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/605 (2006.01) A61K 38/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2017.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07H 15/04 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7033668
(22) 출원일자(국제) 2012년05월17일
심사청구일자 2017년05월16일
(85) 번역문제출일자 2013년12월18일
(65) 공개번호 10-2014-0040164
(43) 공개일자 2014년04월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/038434
(87) 국제공개번호 WO 2012/158965
국제공개일자 2012년11월22일
(30) 우선권주장
61/487,640 2011년05월18일 미국(US)
61/543,716 2011년10월05일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02006121860 A2
W02009155258 A2*
US20080299079 A1
KR1020020012278 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
메더리스 다이어비티즈, 엘엘씨
미국 77479 텍사스주 수거 랜드 기네비어 드라이브 7515
(72) 발명자
네스터 존 제이.
미국 92024 캘리포니아주 엔시니타스 린우드 드라이브 725
(74) 대리인
김진희

전체 청구항 수 : 총 16 항

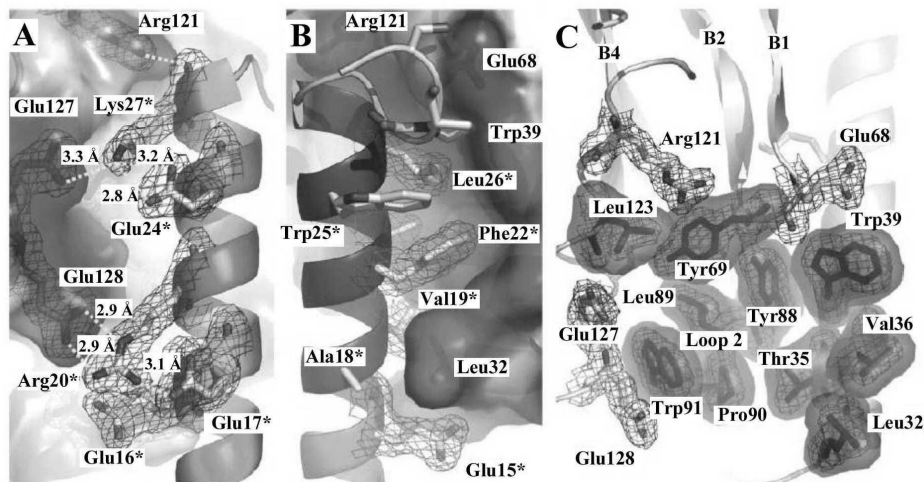
심사관 : 문명순

(54) 발명의 명칭 인슐린 저항성에 대한 개선된 펩티드 제약

(57) 요약

본원에서는 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 합성하는 방법 및 그의 치료학적 용도를 기술한다. 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 통해 펩티드 및 단백질 기반 치료제의 제약 특성은 개선될 수 있다.

대표도



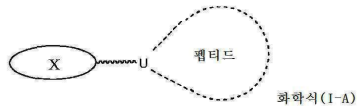
명세서

청구범위

청구항 1

링커 아미노산 U 및 1 이상의 다른 아미노산을 포함하는 펩티드에 공유 결합되어 있는 계면활성제 X를 포함하는 펩티드 생성물로서, 펩티드에 공유 결합되어 있는 계면활성제 X와 함께 생물학적 활성을 나타내는 것인 펩티드 생성물:

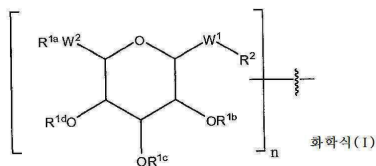
<화학식(I-A)>



상기 식에서,

계면활성제 X는 하기 화학식(I)의 기이고:

<화학식(I)>



상기 식에서,

R^{1a} 는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고, R^{1a} 의 1 이상의 경우가 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이며;

R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, 결합 또는 H이고;

W^1 은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2O-$, $-(C=O)-$, $-(C=O)-NH-$, $-(C=S)-$, $-(C=S)-NH-$, 또는 $-CH_2-S-$ 이고;

W^2 는 $-O-$, $-CH_2-$, 또는 $-S-$ 이고;

R^2 는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, U에의 결합, 또는 H이고;

n은 1, 2 또는 3이고;

펩티드는 하기 화학식(II)로부터 선택되고:

<화학식(II)>

$aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-aa_6-aa_7-aa_8-aa_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-aa_{27}-aa_{28}-aa_{29}-aa_{30}-aa_{31}-aa_{32}-aa_{33}-aa_{34}-aa_{35}-aa_{36}-aa_{37}-Z$ (서열 번호 1)

상기 식에서,

Z는 OH 또는 $-NH-R^3$ 이고, R^3 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 또는 10 Da 미만의 PEG 체이고;

aa₁은 His, N-Ac-His, pGlu-His, 또는 N-R³-His이고;

aa₂는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

aa₃은 Gln 또는 Cit이고;

aa₄는 Gly 또는 D-Ala이고;

aa₅는 Thr 또는 Ser이고;

aa₆은 Phe, Trp, 3-(2-플루오로페닐)알라닌, 3-(2-메틸페닐)알라닌, 또는 3-(2-나프틸)알라닌이고;

aa₇은 Thr 또는 Ser이고;

aa₈은 Ser 또는 Asp이고;

aa₉는 Asp, 또는 Glu이고;

aa₁₀은 Tyr, Leu, Met, 3-(2-나프틸)알라닌, 3-(4-비페닐)알라닌, 또는 3-[4-(2'-에틸-4'-메톡시페닐)페닐]알라닌이고;

aa₁₁은 Ser, Asn, 또는 U이고;

aa₁₂는 Lys, Glu, Ser, Arg, 또는 U이고;

aa₁₃은 부재하거나 또는 Tyr, Gln, Cit, 또는 U이고;

aa₁₄는 부재하거나 또는 Leu, Met, Nle, 또는 U이고;

aa₁₅는 부재하거나 또는 Asp, Glu, 또는 U이고;

aa₁₆은 부재하거나 또는 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg, 또는 U이고;

aa₁₇은 부재하거나 또는 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₁₈은 부재하거나 또는 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₁₉는 부재하거나 또는 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₂₀은 부재하거나 또는 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₂₁은 부재하거나 또는 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₂₂는 부재하거나 또는 Phe, Trp, 3-(2-나프틸)알라닌, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₂₃은 부재하거나 또는 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₂₄는 부재하거나 또는 Gln, Ala, Glu, Cit, 또는 U이고;

aa₂₅는 부재하거나 또는 Trp, 3-(2-나프틸)알라닌, 또는 U이고;

aa₂₆은 부재하거나 또는 Leu 또는 U이고;

aa₂₇은 부재하거나 또는 Met, Val, Nle, Lys, 또는 U이고;

aa₂₈은 부재하거나 또는 Asn, Lys, 또는 U이고;

aa₂₉는 부재하거나 또는 Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₃₀은 부재하거나 또는 Lys, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₃₁은 부재하거나 또는 Arg, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₃₂는 부재하거나 또는 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₃₃은 부재하거나 또는 Arg, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₃₄는 부재하거나 또는 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₃₅는 부재하거나 또는 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa₃₆은 부재하거나 또는 Ala, Ile, Aib, Ac4c, Ac5C, 또는 U이고;

aa₃₇은 부재하거나 또는 U이고;

U는 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기를 포함하는 천연 또는 비천연 아미노산이고;

단, aa₁₁-aa₃₇ 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합된 링커 아미노산 U이다.

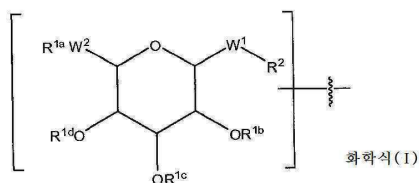
청구항 2

제1항에 있어서, n이 1인 펩티드 생성물.

청구항 3

제1항에 있어서, X가 (a), (b) 또는 (c) 구조를 갖는 것인 펩티드 생성물:

(a) <화학식(I)>



상기 식에서,

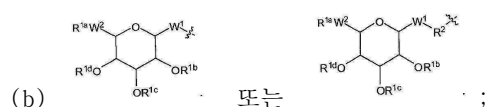
R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃₀ 알킬기이고;

R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;

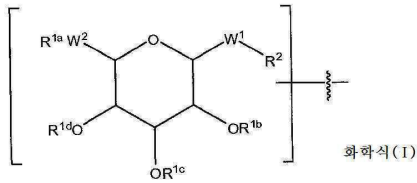
W¹은 -CH₂-, -CH₂-O-, -(C=O)-, -(C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH-, 또는 -CH₂-S-이고;

W²는 -O- 또는 -S-이고;

R²는 U에의 결합이거나;



(c) <화학식(I)>



상기 식에서,

R^{1a} 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 H이고;

W^1 은 $-(C=O)-NH-$ 이고;

W^2 는 $-O-$ 이고;

R^2 는 U에의 결합이다.

청구항 4

제1항에 있어서,

(a) R^{1a} 의 1 이상의 경우가 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{20} 알킬기 또는 치환된 또는 비치환된 $C_{12}-C_{20}$ 알킬기이거나;

(b) U가 Lys, Cys, Orn, 또는 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기를 포함하는 비천연 아미노산이거나;

(c) aa_2 가 Aib 또는 Ac4c 잔기이거나;

(d) aa_{17} 이 호모아르기닌(hArg) 잔기 또는 글리신 잔기이거나;

(e) aa_{18} 이 계면활성제 X에 부착되는 리신 잔기이거나;

(f) 펩티드가 하나 이상의 Aib 잔기를 포함하거나; 또는

(g) aa_{12} 및 aa_{16} , 또는 aa_{16} 및 aa_{20} 이 환화되어 락탐 결합을 형성하는 것인 펩티드 생성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 계면활성제 X는

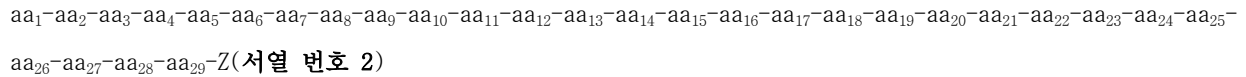
(a) 1-에이코실 베타-D-글루쿠론산, 1-옥타데실 베타-D-글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-글루쿠론산, 1-테트라데실 베타-D-글루쿠론산, 1-도데실 베타-D-글루쿠론산, 1-데실 베타-D-글루쿠론산, 1-옥틸 베타-D-글루쿠론산, 1-에이코실 베타-D-디글루쿠론산, 1-옥타데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-테트라데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-도데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-데실 베타-D-디글루쿠론산, 또는 1-옥틸 베타-D-디글루쿠론산, 또는 관능화된 1-에이코실 베타-D-글루코스, 1-옥타데실 베타-D-글루코스, 1-헥사데실 베타-D-글루코스, 1-테트라데실 베타-D-글루코스, 1-도데실 베타-D-글루코스, 1-데실 베타-D-글루코스, 1-옥틸 베타-D-글루코스, 1-에이코실 베타-D-말토시드, 1-옥타데실 베타-D-말토시드, 1-헥사데실 베타-D-말토시드, 테트라데실 D-말토시드, 1-도데실 베타-D-말토시드, 1-데실 베타-D-말토시드, 또는 1-옥틸 베타-D-말토시드, 또는 상응하는 알파 입체배치로 구성되거나; 또는

(b) 도데실 또는 테트라데실 알킬 기를 포함하는 것인 펩티드 생성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) 또는 (h)의 구조를 갖는 펩티드 생성물:

(a) <화학식(III-A)>



상기 식에서,

Z는 OH 또는 $-NH-R^3$ 이고, R^3 은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 또는 10 Da 미만의 PEG 체이고;

aa_1 은 His, N-Ac-His, pGlu-His, 또는 $N-R^3$ -His이고;

aa_2 는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;

aa_3 은 Gln 또는 Cit이고;

aa_4 는 Gly 또는 D-Ala이고;

aa_5 는 Thr 또는 Ser이고;

aa_6 은 Phe, Trp, 3-(2-플루오로페닐)알라닌, 3-(2-메틸페닐)알라닌, 또는 3-(2-나프틸)알라닌이고;

aa_7 은 Thr 또는 Ser이고;

aa_8 은 Ser 또는 Asp이고;

aa_9 는 Asp, 또는 Glu이고;

aa_{10} 은 Tyr, Leu, Met, 3-(2-나프틸)알라닌, 3-(4-비페닐)알라닌, 또는 3-[4-(2'-에틸-4'-메톡시페닐)페닐]알라닌이고;

aa_{11} 은 Ser, Asn, 또는 U(X)이고;

aa_{12} 는 Lys, Glu, Ser, Arg, 또는 U(X)이고;

aa_{13} 은 부재하거나 또는 Tyr, Gln, Cit, 또는 U(X)이고;

aa_{14} 은 부재하거나 또는 Leu, Met, Nle, 또는 U(X)이고;

aa_{15} 는 부재하거나 또는 Asp, Glu, 또는 U(X)이고;

aa_{16} 은 부재하거나 또는 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg, 또는 U(X)이고;

aa_{17} 은 부재하거나 또는 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa_{18} 은 부재하거나 또는 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa_{19} 는 부재하거나 또는 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa_{20} 은 부재하거나 또는 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa_{21} 은 부재하거나 또는 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa_{22} 는 부재하거나 또는 Phe, Trp, 3-(2-나프틸)알라닌, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa_{23} 은 부재하거나 또는 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa₂₄는 부재하거나 또는 Gln, Ala, Glu, Cit, 또는 U(X)이고;

aa₂₅는 부재하거나 또는 Trp, 3-(2-나프틸)알라닌, 또는 U(X)이고;

aa₂₆은 부재하거나 또는 Leu 또는 U(X)이고;

aa₂₇은 부재하거나 또는 Met, Val, Nle, Lys, 또는 U(X)이고;

aa₂₈은 부재하거나 또는 Asn, Lys, 또는 U(X)이고;

aa₂₉는 부재하거나 또는 Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

단, aa₁₆, aa₁₇, aa₁₈, aa₁₉, aa₂₀, aa₂₁, aa₂₂, aa₂₃, aa₂₄, aa₂₅, aa₂₆, aa₂₇, aa₂₈ 및 aa₂₉ 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합된 천연 또는 비천연 아미노산 U이거나;

(b) <화학식(III-B)>

His₁-aa₂-aa₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-

Z(서열 번호 3)

상기 식에서,

Z는 OH 또는 -NH-R³이고, R³은 H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₁₂ 알킬, 또는 10 Da 미만의 PEG 쇠이고;

aa₂는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;

aa₃은 Gln 또는 Cit이고;

aa₆은 Phe, Trp, 3-(2-플루오로페닐)알라닌, 3-(2-메틸페닐)알라닌, MePhe, 또는 3-(2-나프틸)알라닌이고;

aa₁₀은 Tyr, Leu, Met, 3-(2-나프틸)알라닌, 3-(4-비페닐)알라닌, 또는 3-[4-(2'-에틸-4'-메톡시페닐)페닐]알라닌이고;

aa₁₁은 Ser, Asn, 또는 U(X)이고;

aa₁₂는 Lys, Glu, Ser 또는 U(X)이고;

aa₁₃은 부재하거나 또는 Tyr, Gln, Cit, 또는 U(X)이고;

aa₁₄은 부재하거나 또는 Leu, Met, Nle, 또는 U(X)이고;

aa₁₅는 부재하거나 또는 Asp, Glu, 또는 U(X)이고;

aa₁₆은 부재하거나 또는 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, R, 또는 U(X)이고;

aa₁₇은 부재하거나 또는 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa₁₈은 부재하거나 또는 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa₁₉는 부재하거나 또는 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa₂₀은 부재하거나 또는 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa₂₁은 부재하거나 또는 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa₂₂는 부재하거나 또는 Phe, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

aa₂₃은 부재하거나 또는 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

단, aa₁₆, aa₁₇, aa₁₈, aa₁₉, aa₂₀, aa₂₁, aa₂₂, 및 aa₂₃ 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합된 천연 또는 비천연 아미노산 U이거나;

(c) His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Aib₁₆-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-aa₁₉-NH₂(서열 번호 318)

상기 식에서,

aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고;

aa₁₇은 Arg, hArg 또는 Gln이고;

aa₁₉는 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

알킬은 C₈ 내지 C₂₀ 선형 알킬 쉐이거나;

(d) His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Aib₁₆-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-aa₁₉-aa₂₀-NH₂(서열 번호 319)

상기 식에서,

aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고;

aa₁₇은 Arg, hArg 또는 Gln이고;

aa₁₉ 및 aa₂₀은 독립적으로 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

알킬은 C₈ 내지 C₂₀ 선형 알킬 쉐이거나;

(e) His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-aa₁₉-NH₂(서열 번호 320)

상기 식에서,

aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고;

aa₁₆은 Aib 또는 Ac4c이고;

aa₁₇은 Arg, hArg 또는 Gln이고;

aa₁₉는 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

알킬은 C₈ 내지 C₂₀ 선형 알킬 쉐이거나;

(f) His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂(서열 번호 321)

상기 식에서,

aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고;

aa₁₆ 및 aa₂₀은 독립적으로 Lys 또는 Glu이고, 그의 측쇄를 통해 환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

aa₁₇은 Arg, hArg 또는 Gln이고;

aa₂₇은 Met 또는 Nle이고;

알킬은 C₈-C₂₀ 선형 알킬 쉐이거나;

(g) His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-aa₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-aa₁₉-aa₂₀-NH₂(서열 번호 323)

상기 식에서,

aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고;

aa₁₂ 및 aa₁₆은 독립적으로 Lys 또는 Glu이고, 그의 측쇄를 통해 환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

aa₁₇은 Arg 또는 hArg이고;

aa₁₉ 및 aa₂₀은 독립적으로 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

알킬은 C₈-C₂₀ 선형 알킬 쇠이거나; 또는

(h) His₁-Ac4c₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-사이클로(Glu₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Lys₁₆)-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-Aib₁₉-Aib₂₀-NH₂(서열 번호 324)

상기 식에서,

aa₁₂ 및 aa₁₆은 그의 측쇄를 통해 환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

aa₁₇은 Arg 또는 hArg이고;

알킬은 C₁₂, C₁₄, C₁₆, 또는 C₁₈ 선형 알킬 쇠이다.

청구항 7

제1항에 있어서, aa₁ 내지 aa₃₇ 중 임의의 둘은 그의 측쇄를 통해 환화됨으로써 락탐 결합을 형성하는 것인 펩티드 생성물.

청구항 8

서열 번호 4 내지 317의 펩티드 생성물로부터 선택되는 펩티드 생성물로서, 펩티드에 공유 결합되어 있는 1-알킬 글리코시드 부분과 함께 생물학적 활성을 나타내는 것인 펩티드 생성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

인슐린 저항성과 관련된 병증 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 펩티드 생성물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 11

당뇨병 치료에 사용하기 위한 제1항의 펩티드 생성물을 포함하는 약학 조성물로서, 상기 펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 aa₁-aa₁₇을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 펩티드가 서열 번호 1의 아미노산 잔기 aa₁-aa₁₈, aa₁-aa₁₉ 또는 aa₁-aa₂₀을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 펩티드 생성물이 체중을 감소시키는 것인 약학 조성물.

청구항 14

심혈관 질환 치료에 사용하기 위한 제1항의 펩티드 생성물을 포함하는 약학 조성물로서, 상기 펩티드는 **서열 번호 1**의 아미노산 잔기 aa₁-aa₁₇을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 펩티드가 **서열 번호 1**의 아미노산 잔기 aa₁-aa₁₈, aa₁-aa₁₉ 또는 aa₁-aa₂₀을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 심혈관 질환이 허혈성 사건과 관련되는 것인 약학 조성물.

청구항 17

당뇨병, 대사 증후군, 비만 또는 심혈관 질환의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 펩티드 생성물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

발명의 설명

기술 분야

상호 참조

본 출원은 2011년 5월 18일 출원된 미국 가특허 출원 시리얼 번호 제61/487,640호 및 2011년 10월 5일 출원된 미국 가특허 출원 시리얼 번호 제61/543,716호(상기 출원들은 그 전문이 본원에서 참고로 포함된다)에 대한 우선권을 주장한다.

배경 기술

[0001]

[0002]

[0003] 본 발명의 기술 분야

[0004] 당뇨병의 유병률 증가는 환자의 이환 및 사망, 및 주된 경제적 부담의 중요한 원인이 되는, 급속하게 확산되고 있는 세계 보건상의 위기이다. 비만은 2형 당뇨병의 중요한 위험 인자이며, 2형 당뇨병 환자 중 대략 90%는 과체중이거나, 비만이다. 비만은 급속하게 증가하고 있는 전세계의 문제이며, 현재 미국에서는 성인 중 65% 초과가 과체중이다(문헌 [Hedley, A.A., et al. (2004) JAMA 291:2847-2850]). 비만 및 당뇨병에 대한 안전하고 효과적인 제약 치료법 개발이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0005] 본 발명의 요약

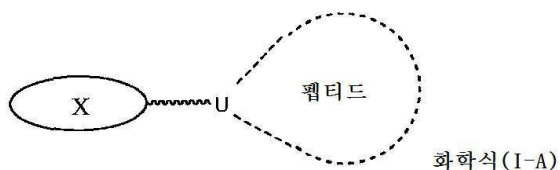
[0006] 본원에서는 비만, 대사 증후군, 2형 당뇨병, 고혈압, 죽상동맥경화증 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 인슐린 저항성과 관련된 장애를 치료 또는 예방하기 위한 조성물 및 방법을 기술한다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 펩티드 및/또는 단백질을 이용한 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 포함한다. 펩티드 및/또는 단백질 제약은 그를 의약적 용도로 사용함에 있어서 짧은 지속 기간, 불량한 생체이용률, 및 수용체 서브타입 선택성의 부족과 같은 몇 가지 한계가 종종 문제가 된다(문헌 [Nestor, J.J., Jr. (2007) Comprehensive Medicinal Chemistry II 2: 573-601]). 추가로, 펩티드 및/또는 단백질은 제제 중에서는 불안정하고, 이로써 대개는 응집된다.

[0007] 본원에서는 변형된 펩티드 및/또는 단백질의 투여시 작용 지속 기간을 장기화시키고/거나, 생체이용률을 개선시킬 수 있는, 특정의 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예를 들어, GLP-1, 글루카곤, 관련된 유사체 등)을 기술한다. 상기 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 비만, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 2형 당뇨병, 고혈압, 죽상동맥경화증 등과 관련된 병증을 예방 및/또는 치료하는 데 적합하다.

[0008] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 글리코시드 계면활성제에 부착되어 있는 것이다. 한 측면에서, 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 펩티드 및/또는 단백질이 계면활성제 중의 글리코시드에 부착되어 있고, 이어서, 글리코시드는 소수성 기에 부착되어 있는 것인, 글리코시드 계면활성제에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서는 또한 계면활성제의 도입을 통해 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 변형된 GLP-1, 글루카곤, 글루카곤 또는 GLP-1의 유사체 등)을 합성하기 위한 시약 및 중간체도 제공한다.

[0009] 본원에서는 링커 아미노산 U 및 1 이상의 다른 아미노산을 포함하는 펩티드에 공유 결합되어 있는 계면활성제 X를 포함하는 펩티드 생성물을 제공한다:

[0010] <화학식(I-A)>

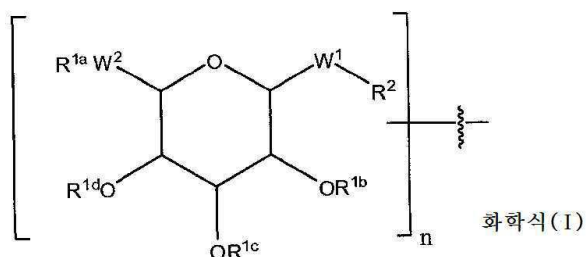


[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] 계면활성제 X는 하기 화학식(I)의 기이고:

[0014] <화학식(I)>



[0015]

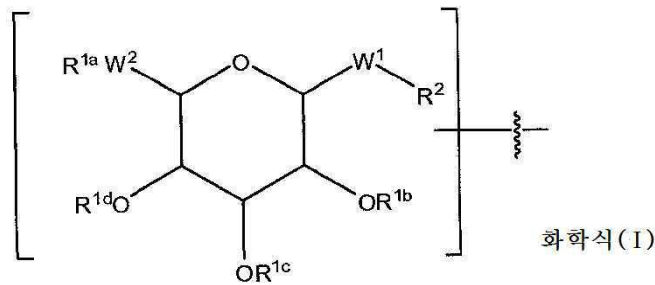
- [0016] 상기 식에서,
- [0017] R^{1a} 는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;
- [0018] R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;
- [0019] W^1 은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-(C=O)-$, $-(C=O)-O-$, $-(C=O)-NH-$, $-(C=S)-$, $-(C=S)-NH-$, 또는 $-CH_2-S-$ 이고;
- [0020] W^2 는 $-O-$, $-CH_2-$, 또는 $-S-$ 이고;
- [0021] R^2 는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, $-NH_2$, $-SH$, C_2-C_4 -알켄, C_2-C_4 -알킨, $-NH(C=O)-CH_2-Br$, $-(CH_2)_m-$ 말레이미드, 또는 $-N_3$ 이고;
- [0022] n은 1, 2 또는 3이고;
- [0023] m은 1-10이고;
- [0024] 펩티드는 하기 화학식(II)로부터 선택되고:
- [0025] <화학식(II)>
- [0026] $aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-aa_6-aa_7-aa_8-aa_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-aa_{27}-aa_{28}-aa_{29}-aa_{30}-aa_{31}-aa_{32}-aa_{33}-aa_{34}-aa_{35}-aa_{36}-aa_{37}-Z$ (서열 번호 1)
- [0027] 상기 식에서,
- [0028] Z는 OH, 또는 $-NH-R^3$ 이고, 여기서, R^3 은 H 또는 C_1-C_{12} 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 10 Da 미만의 PEG 쇠이고;
- [0029] aa_1 은 His, N-Ac-His, pGlu-His, 또는 $N-R^3$ -His이고;
- [0030] aa_2 는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;
- [0031] aa_3 은 Gln, 또는 Cit이고;
- [0032] aa_4 는 Gly, 또는 D-Ala이고;
- [0033] aa_5 는 Thr, 또는 Ser이고;
- [0034] aa_6 은 Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, 또는 Nal2이고;
- [0035] aa_7 은 Thr, 또는 Ser이고;
- [0036] aa_8 은 Ser, 또는 Asp이고;
- [0037] aa_9 는 Asp, 또는 Glu이고;
- [0038] aa_{10} 은 Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, 또는 Bip2EtMe0이고;
- [0039] aa_{11} 은 Ser, Asn, 또는 U이고;

- [0040] aa₁₂는 Lys, Glu, Ser, Arg, 또는 U이고;
- [0041] aa₁₃은 부재하거나, 또는 Tyr, Gln, Cit, 또는 U이고;
- [0042] aa₁₄는 부재하거나, 또는 Leu, Met, Nle, 또는 U이고;
- [0043] aa₁₅는 부재하거나, 또는 Asp, Glu, 또는 U이고;
- [0044] aa₁₆은 부재하거나, 또는 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg, 또는 U이고;
- [0045] aa₁₇은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0046] aa₁₈은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0047] aa₁₉는 부재하거나, 또는 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0048] aa₂₀은 부재하거나, 또는 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0049] aa₂₁은 부재하거나, 또는 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c Ac5c, 또는 U이고;
- [0050] aa₂₂는 부재하거나, 또는 Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0051] aa₂₃은 부재하거나, 또는 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0052] aa₂₄는 부재하거나, 또는 Gln, Ala, Glu, Cit, 또는 U이고;
- [0053] aa₂₅는 부재하거나, 또는 Trp, Nal2, 또는 U이고;
- [0054] aa₂₆은 부재하거나, 또는 Leu, 또는 U이고;
- [0055] aa₂₇은 부재하거나, 또는 Met, Val, Nle, Lys, 또는 U이고;
- [0056] aa₂₈은 부재하거나, 또는 Asn, Lys, 또는 U이고;
- [0057] aa₂₉는 부재하거나, 또는 Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0058] aa₃₀은 부재하거나, 또는 Lys, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0059] aa₃₁은 부재하거나, 또는 Arg, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0060] aa₃₂는 부재하거나, 또는 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0061] aa₃₃은 부재하거나, 또는 Arg, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0062] aa₃₄는 부재하거나, 또는 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0063] aa₃₅는 부재하거나, 또는 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;
- [0064] aa₃₆은 부재하거나, 또는 Ile, Aib, Ac4c, Ac5C, 또는 U이고;
- [0065] aa₃₆은 부재하거나, 또는 Ala, Aib, Ac4c, Ac5C, 또는 U이고;
- [0066] aa₃₇은 부재하거나, 또는 U이고;
- [0067] U는 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기를 포함하는 천연 또는 비천연 아미노산이고;
- [0068] 여기서, aa₁-aa₃₇ 중 임의의 둘은 임의적으로 그의 측쇄를 통해 환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;
- [0069] 단, aa₁₁-aa₃₇ 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합된 링커 아미노산 U이다.

[0070] 일부 실시양태에서, n 은 1이다. 일부 실시양태에서, n 은 2이고, 제1 글리코시드는 제1 글리코시드의 W^2 와 제2 글리코시드의 OR^{1b} , OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착된다. 일부 실시양태에서, n 은 3이고, 제1 글리코시드는 제1 글리코시드의 W^2 와 제2 글리코시드의 OR^{1b} , OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착되고, 제2 글리코시드는 제2 글리코시드의 W^2 와 제3 글리코시드의 OR^{1b} , OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착된다.

[0071] 한 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 화학식(I)의 구조를 가지는 화합물이다:

[0072] <화학식(I)>



[0073]

[0074] 상기 식에서,

[0075] R^{1a} 는 H, 보호기, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0076] R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, H, 보호기, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

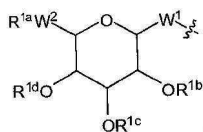
[0077] W^1 은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-(C=O)-$, $-(C=O)-O-$, $-(C=O)-NH-$, $-(C=S)-$, $-(C=S)-NH-$, 또는 $-CH_2-S-$ 이고;

[0078] W^2 는 $-O-$, $-S-$ 이고;

[0079] R^2 는 결합, C_2-C_4 -알켄, C_2-C_4 -알킨, 또는 $-(CH_2)_m$ -말레이미드이고;

[0080] m 은 1-10이다.

[0081] 또 다른 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 구조를 가지는 화합물이다:

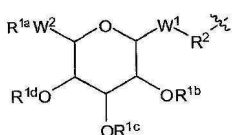


[0082]

[0083] 따라서, 상기 기술된 실시양태에서, R^2 는 결합이다.

[0084] 예를 들어, 상기 기술된 X의 구조에 관한 예시적인 실시양태에서, W^1 은 $-C(=O)NH-$ 이고, R^2 는 W^1 과 펩티드 내의 아미노산 잔기 U(예컨대, 펩티드 중에 존재하는 리신 잔기의 측쇄 중 아미노기)와의 결합이다.

[0085] 추가의 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 구조를 가지는 화합물이다:

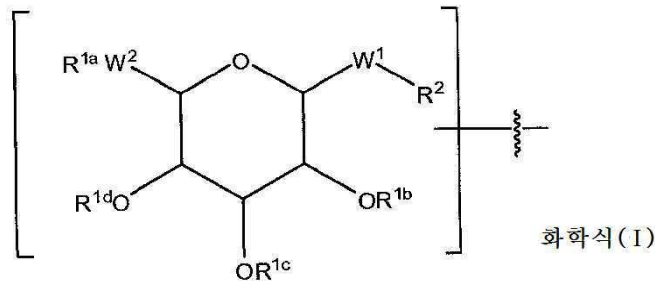


[0086]

[0087] 예를 들어, 상기 기술된 X의 구조에 관한 예시적인 실시양태에서, W^1 은 $-CH_2-$ 이고, R^2 는 X 상의 알킬 연결된 말레이미드 작용기이고, R^2 는 펩티드 내의 아미노산 잔기 U의 적합한 모이어티에 부착되어 있다(예컨대, 펩티드의 시스테인 잔기 중의 티올기는 X 상의 말레이미드와 함께 티오에테르를 형성한다).

[0088] 추가의 또 다른 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 화학식(I)의 구조를 가지는 화합물이다:

[0089] <화학식(I)>



[0090]

[0091] 상기 식에서,

[0092] R^{1a} 는 H, 보호기, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0093] R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, H, 보호기, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

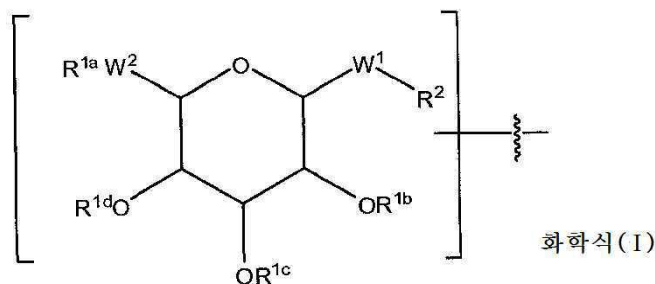
[0094] W^1 은 $-(C=O)-NH-$ 이고;

[0095] W^2 는 $-O-$ 이고;

[0096] R^2 는 결합이다.

[0097] 추가의 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 화학식(I)의 구조를 가지는 화합물이다:

[0098] <화학식(I)>



[0099]

[0100] 상기 식에서,

[0101] R^{1a} 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

[0102] R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 H이고;

[0103] W^1 은 $-(C=O)-NH-$ 이고;

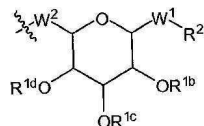
[0104] W^2 는 $-O-$ 이고;

[0105] R^2 는 결합이다.

[0106] 상기 및 본원에 기술된 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 치환된 또는 비치환된 C_1 - C_{30} 알킬기이다.

[0107] 상기 및 본원에 기술된 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 치환된 또는 비치환된 C_6 - C_{20} 알킬기이다.

[0108] 화학식(I-A) 중의 X가 하기 구조를 가지는 대체 실시양태 또한 본원에서 주시된다:



[0109]

[0110] 예를 들어, 상기 기술된 X의 구조에 관한 예시적인 실시양태에서, W^1 은 -S-이고, R^2 는 C_1 - C_{30} 알킬기이고, W^2 는 S 이고, R^{1a} 는 W^2 와 펩티드 내의 아미노산 잔기 U의 적합한 모이어티 사이의 결합이다(예컨대, 펩티드의 시스테인 잔기 중의 티올기는 X와 함께 티오에테르를 형성한다).

[0111] 상기 기술된 X의 구조에 관한 또 다른 예시적인 대체 실시양태에서, W^1 은 -O-이고, R^2 는 C_1 - C_{30} 알킬기이고, W^2 는 O이고, R^{1a} 는 W^2 와 펩티드 내의 아미노산 잔기 U의 적합한 모이어티 사이의 결합이다(예컨대, 펩티드의 세린 또는 트레오닌 잔기 중의 하이드록실기는 X와 함께 에테르를 형성한다).

[0112] 일부 실시양태에서, U는 X에의 공유 결합에 사용되고, 이는 이염기성 천연 또는 비천연 아미노산, 티올을 포함하는 천연 또는 비천연 아미노산, -N₃ 기를 포함하는 비천연 아미노산, 아세틸렌기를 포함하는 비천연 아미노산, 또는 -NH-C(=O)-CH₂-Br 또는 -(CH₂)_m-말레이미드(여기서, m은 1-10임)를 포함하는 비천연 아미노산이다.

[0113] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 계면활성제는 1-알킬 글리코시드 부류 계면활성제이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 계면활성제는 아마이드 결합을 통해 펩티드에 부착된다.

[0114] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 계면활성제 X는 1-에이코실 베타-D-글루쿠론산, 1-옥타데실 베타-D-글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-글루쿠론산, 1-테트라데실 베타-D-글루쿠론산, 1-도데실 베타-D-글루쿠론산, 1-데실 베타-D-글루쿠론산, 1-옥틸 베타-D-글루쿠론산, 1-에이코실 베타-D-디글루쿠론산, 1-옥타데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-테트라데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-도데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-옥틸 베타-D-디글루쿠론산, 또는 관능화된 1-에이코실 베타-D-글루코스, 1-옥타데실 베타-D-글루코스, 1-헥사데실 베타-D-글루코스, 1-테트라데실 베타-D-글루코스, 1-도데실 베타-D-글루코스, 1-데실 베타-D-글루코스, 1-옥틸 베타-D-글루코스, 1-에이코실 베타-D-말토시드, 1-옥타데실 베타-D-말토시드, 1-헥사데실 베타-D-말토시드, 1-도데실 베타-D-말토시드, 1-데실 베타-D-말토시드, 1-옥틸 베타-D-말토시드 등을 포함하고, 펩티드 생성물은 상기 언급된 기와 펩티드(예컨대, 상기 언급된 기 중 -COOH 기와 펩티드의 아미노기) 상의 기 사이의 결합 형성에 의해 제조된다.

[0115] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 펩티드의 말단 아미노산이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 펩티드의 비말단 아미노산이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 천연 D- 또는 L-아미노산이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 비천연 아미노산이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 Lys, Cys, Orn, 또는 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기를 포함하는 비천연 아미노산으로부터 선택된다.

[0116] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 펩티드의 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기는 -NH₂, -SH, -OH, -N₃, 할로아세틸, -(CH₂)_m-말레이미드(여기서, m은 1-10임), 또는 아세틸렌기이다.

[0117] 일부 실시양태에서, 상이한 두 아미노산 잔기의 측쇄 작용기는 연결되어 사이클릭 락탐을 형성한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, Lys 측쇄는 Glu의 측쇄와 함께 사이클릭 락탐을 형성한다. 일부 실시양태에서, 상기 락탐 구조는 역전되고, Glu 및 Lys로부터 형성된다. 일부 경우에서, 상기 락탐 결합은 펩티드 중 알파 나선형 구조를 안정화시키는 것으로 알려져 있다(문헌 [Condon, S.M., et al. (2002) Bioorg Med Chem 10:731-736]; [Murage, E.N., et al (2008) Bioorg Med Chem 16: 10106-12]; [Murage, E.N., et al. (2010) J Med Chem 53: 6412-20]). 일부 실시양태에서, 시스테인 잔기는 유사한 형태의 입체형태 구조를 달성하고, 나선형 구조 형성을 지원하기 위해서 디설피드 형성을 통해 연결될 수 있다(문헌 [Li, Y., et al. (2011) Peptides 32: 1400-1407]).

일부 실시양태에서, 상이한 두 아미노산 잔기의 측쇄 작용기는 유사한 형태의 입체형태 구속 및 안정화된 나선형 입체형태를 달성하기 위해, 연결됨으로써 측쇄 아지드와 알킨 작용기 사이의 "클릭 반응"을 통해 생성되는 헤테로사이클을 형성한다(문헌 [Le Chevalier Isaad A., et al. (2009) J Peptide Sci 15: 451-4]).

- [0118] 일부 실시양태에서, 공유 결합된 알킬 글리코시드를 포함하는 펩티드 생성물은 공유적으로 변형된 글루카곤 또는 그의 유사체이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 생성물은 공유 결합된 1-O-알킬 β-D-글루쿠론산을 함유하고, 펩티드는 글루카곤의 유사체이다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 공유 결합된 알킬 글리코시드를 포함하는 펩티드 생성물은 공유적으로 변형된 GLP-1, 또는 그의 유사체이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 생성물은 공유 결합된 1-O-알킬 β-D-글루쿠론산을 포함하고, 펩티드는 GLP-1의 유사체이다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 화학식(I-A)의 펩티드 생성물은 하기 화학식(III-A)의 구조를 가진다:
- [0121] <화학식(III-A)>
- [0122] aa₁-aa₂-aa₃-aa₄-aa₅-aa₆-aa₇-aa₈-aa₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-Z(서열 번호 2)
- [0123] 상기 식에서,
- [0124] Z는 OH, 또는 -NH-R³이고, 여기서, R³은 H 또는 C₁-C₁₂ 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 10 Da 미만의 PEG 쇠이고;
- [0125] aa₁은 His, N-Ac-His, pGlu-His, 또는 N-R³-His이고;
- [0126] aa₂는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;
- [0127] aa₃은 Gln, 또는 Cit이고;
- [0128] aa₄는 Gly, 또는 D-Ala이고;
- [0129] aa₅는 Thr, 또는 Ser이고;
- [0130] aa₆은 Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, 또는 Nal2이고;
- [0131] aa₇은 Thr, 또는 Ser이고;
- [0132] aa₈은 Ser, 또는 Asp이고;
- [0133] aa₉는 Asp, 또는 Glu이고;
- [0134] aa₁₀은 Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, 또는 Bip2EtMe0이고;
- [0135] aa₁₁은 Ser, Asn, 또는 U이고;
- [0136] aa₁₂는 Lys, Glu, Ser, Arg, 또는 U(X)이고;
- [0137] aa₁₃은 부재하거나, 또는 Tyr, Gln, Cit, 또는 U(X)이고;
- [0138] aa₁₄은 부재하거나, 또는 Leu, Met, Nle, 또는 U(X)이고;
- [0139] aa₁₅는 부재하거나, 또는 Asp, Glu, 또는 U(X)이고;
- [0140] aa₁₆은 부재하거나, 또는 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg, 또는 U(X)이고;
- [0141] aa₁₇은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0142] aa₁₈은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

- [0143] aa₁₉는 부재하거나, 또는 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0144] aa₂₀은 부재하거나, 또는 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0145] aa₂₁은 부재하거나, 또는 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0146] aa₂₂는 부재하거나, 또는 Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0147] aa₂₃은 부재하거나, 또는 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0148] aa₂₄는 부재하거나, 또는 Gln, Ala, Glu, Cit, 또는 U(X)이고;
- [0149] aa₂₅는 부재하거나, 또는 Trp, Nal2, 또는 U(X)이고;
- [0150] aa₂₆은 부재하거나, 또는 Leu, 또는 U(X)이고;
- [0151] aa₂₇은 부재하거나, 또는 Met, Val, Nle, Lys, 또는 U(X)이고;
- [0152] aa₂₈은 부재하거나, 또는 Asn, Lys, 또는 U(X)이고;
- [0153] aa₂₉는 부재하거나, 또는 Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0154] 여기서, aa₁-aa₂₉ 중 임의의 둘은 임의적으로 그의 측쇄를 통해 환화된으로써 락탐 결합을 형성하고;
- [0155] 단, aa₁₆, aa₁₇, aa₁₈, aa₁₉, aa₂₀, aa₂₁, aa₂₂, aa₂₃, aa₂₄, aa₂₅, aa₂₆, aa₂₇, aa₂₈ 또는 aa₂₉ 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합된 천연 또는 비천연 아미노산 U이다.
- [0156] 일부 실시양태에서, 화학식(I-A)의 펩티드 생성물은 하기 화학식(III-B)의 구조를 가진다:
- [0157] <화학식(III-B)>
- [0158] His₁-aa₂-aa₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-
Z(서열 번호 3)
- [0159] 상기 식에서,
- [0160] Z는 OH, 또는 -NH-R³이고, 여기서, R³은 H 또는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₁₂ 알킬, 또는 10 Da 미만의 PEG 쇠이고;
- [0161] aa₂는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;
- [0162] aa₃은 Gln, 또는 Cit이고;
- [0163] aa₆은 Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, MePhe, 또는 Nal2이고;
- [0164] aa₁₀은 Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, 또는 Bip2EtMeO;
- [0165] aa₁₁은 Ser, Asn, 또는 U(X)이고;
- [0166] aa₁₂는 Lys, Glu, Ser, 또는 U(X)이고;
- [0167] aa₁₃은 부재하거나, 또는 Tyr, Gln, Cit, 또는 U(X)이고;
- [0168] aa₁₄은 부재하거나, 또는 Leu, Met, Nle, 또는 U(X)이고;
- [0169] aa₁₅는 부재하거나, 또는 Asp, Glu, 또는 U(X)이고;
- [0170] aa₁₆은 부재하거나, 또는 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, Lys, R, 또는 U(X)이고;

- [0171] aa₁₇은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0172] aa₁₈은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0173] aa₁₉는 부재하거나, 또는 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0174] aa₂₀은 부재하거나, 또는 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0175] aa₂₁은 부재하거나, 또는 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0176] aa₂₂는 부재하거나, 또는 Phe, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0177] aa₂₃은 부재하거나, 또는 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0178] 여기서, aa₁-aa₂₃ 중 임의의 둘은 임의적으로 그의 측쇄를 통해 환화된으로써 락탐 결합을 형성하고;
- [0179] 단, aa₁₆, aa₁₇, aa₁₈, aa₁₉, aa₂₀, aa₂₁, aa₂₂, aa₂₃, 또는 aa₂₄ 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합된 천연 또는 비천연 아미노산 U이다.
- [0180] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, U는 본원에 기술된 임의의 링커 아미노산이다.
- [0181] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, aa₁₂는 리신이다. 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, aa₁₄는 류신이다.
- [0182] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, aa₁₈은 X에 부착되어 있는 리신 잔기이다.
- [0183] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, aa₁₇은 호모아르기닌(hArg) 잔기이다.
- [0184] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, aa₁₇은 글리신 잔기이다.
- [0185] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, aa₂는 Aib 또는 Ac4c 잔기이다.
- [0186] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드는 하나 이상의 Aib 잔기를 포함한다.
- [0187] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드는 C 말단에 하나 이상의 Aib 잔기를 포함한다.
- [0188] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:
- [0189] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Aib₁₆-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-aa₁₉-NH₂(서열 번호 318)
- [0190] 상기 식에서,
- [0191] aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고;
- [0192] aa₁₇은 Arg, hArg 또는 Gln이고;
- [0193] aa₁₉는 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;
- [0194] 알킬은 C₈ 내지 C₂₀ 선형 알킬 쉼이다.
- [0195] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:
- [0196] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Aib₁₆-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-aa₁₉-aa₂₀-NH₂(서열 번호 319)

- [0197] 상기 식에서,
- [0198] aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고,
- [0199] aa₁₇은 Arg, hArg 또는 Gln이고,
- [0200] aa₁₉ 및 aa₂₀은 개별적으로 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;
- [0201] 알킬은 C₈ 내지 C₂₀ 선형 알킬 쇠이다.
- [0202] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:
- [0203] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-aa₁₉-NH₂(서열 번호 320)
- [0204] 상기 식에서,
- [0205] aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고;
- [0206] aa₁₆은 Aib 또는 Ac4c이고;
- [0207] aa₁₇은 Arg, hArg 또는 Gln이고;
- [0208] aa₁₉는 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;
- [0209] 알킬은 C₈ 내지 C₂₀ 선형 알킬 쇠이다.
- [0210] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, aa₁₆ 및 aa₂₀은 환화되어 락탐 결합을 형성한다.
- [0211] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:
- [0212] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂(서열 번호 321)
- [0213] 상기 식에서,
- [0214] aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고;
- [0215] aa₁₆ 및 aa₂₀은 각각 개별적으로 Lys 또는 Glu이고, 그의 측쇄를 통해 환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;
- [0216] aa₁₇은 Arg, hArg 또는 Gln이고;
- [0217] aa₂₇은 Met 또는 Nle이고;
- [0218] 알킬은 C₈-C₂₀ 선형 알킬 쇠이다.
- [0219] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조를 가진다:
- [0220] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-사이클릭(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Met₂₇-Asn₂₈-aa₂₉-NH₂(서열 번호 322); 상기 식에서, aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고, aa₂₉는 Thr, Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고, 1'-알킬기는 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실로부터 선택되고; 16번 및 20번 위치의 아미노산 상의 측쇄는 환화되어 측쇄 램탐을 형성한다.
- [0221] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, aa₁₂ 및 aa₁₆은 환화되어 락탐 결합을 형성한다.
- [0222] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조를 가진다:

- [0223] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-aa₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-aa₁₉-aa₂₀-NH₂(서열 번호 323)
- [0224] 상기 식에서,
- [0225] aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고;
- [0226] aa₁₂ 및 aa₁₆은 각각 개별적으로 Lys 또는 Glu이고, 그의 측쇄를 통해 환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;
- [0227] aa₁₇은 Arg, hArg이고;
- [0228] aa₁₉ 및 aa₂₀은 개별적으로 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;
- [0229] 알킬은 C₈-C₂₀ 선형 알킬 쇠이다.
- [0230] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조를 가진다:
- [0231] His₁-Ac4c₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-사이클로(Glu₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Lys₁₆)-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-Aib₁₉-Aib₂₀-NH₂(서열 번호 324)
- [0232] 상기 식에서,
- [0233] aa₁₂ 및 aa₁₆은 그의 측쇄를 통해 환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;
- [0234] aa₁₇은 Arg 또는 hArg이고;
- [0235] 알킬은 C₁₂, C₁₄, C₁₆, 또는 C₁₈ 선형 알킬 쇠이다.
- [0236] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조를 가진다:
- [0237] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-aa₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-aa₁₉-aa₂₀-NH₂(서열 번호 325)
- [0238] 상기 식에서,
- [0239] aa₁₂ 및 aa₁₆은 각각 개별적으로 Lys 또는 Glu이고;
- [0240] aa₁₂ 및 aa₁₆은 그의 측쇄를 통해 환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;
- [0241] aa₁₇은 Arg 또는 hArg이고; aa₁₉ 및 aa₂₀은 개별적으로 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고; 1'-알킬기는 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실로부터 선택된다.
- [0242] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조를 가진다:
- [0243] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Ser₁₆-Aib₁₇-Lys(N-오메가-1'-도데실 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-aa₁₉-NH₂(서열 번호 326); 상기 식에서, aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고, aa₆은 Me2Phe, MePhe, 또는 Phe이고; aa₁₉는 Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이다.
- [0244] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조를 가진다:
- [0245] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Ser₁₆-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-도데실 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-aa₁₉-aa₂₀-NH₂(서열 번호 327); 상기 식에서, aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고, aa₆은 Me2Phe, MePhe, 또는 Phe이고; aa₁₇은 Arg 또는 hArg이고, aa₁₉ 또는 aa₂₀은 Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이다.
- [0246] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조를 가진다:
- [0247] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-사이클로(Glu₁₆-Arg₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-NH₂(서열 번호 328); 상기 식에서, aa₂₃은

Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고, 1'-알킬기는 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실로부터 선택된다.

[0248] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조를 가진다:

[0249] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-aa₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-NH₂(서열 번호 329);

[0250] 상기 식에서,

[0251] aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고;

[0252] aa₆은 Me2Phe, MePhe, 또는 Phe이고;

[0253] aa₁₂ 및 aa₁₆은 각각 개별적으로 Lys 또는 Glu이고;

[0254] aa₁₆ 및 aa₂₀은 그의 측쇄를 통해 환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0255] aa₁₇은 Arg, hArg 또는 Gln이고;

[0256] aa₁₈은 Aib 또는 Ala이고;

[0257] aa₂₃은 Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;

[0258] 1'-알킬기는 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실로부터 선택된다.

[0259] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조를 가진다:

[0260] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-aa₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)₁₈-aa₁₉-aa₂₀-NH₂(서열 번호 330)

[0261] 상기 식에서,

[0262] aa₂는 Aib 또는 Ac4c이고;

[0263] aa₆은 Phe이고;

[0264] aa₁₂ 및 aa₁₆은 각각 개별적으로 Lys 또는 Glu이고;

[0265] aa₁₂ 및 aa₁₆은 그의 측쇄를 통해 환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0266] aa₁₇은 Arg 또는 hArg이고;

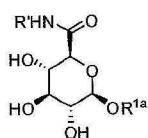
[0267] aa₁₈은 Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;

[0268] aa₂₀은 Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고, 1'-알킬기는 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실로부터 선택된다.

[0269] 일부 실시양태에서, 임의의 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 화합물의 경우, X는 도데실 알킬쇄를 포함한다.

[0270] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 GLP1R 및/또는 GLCR에 결합하는 생물학상 활성 펩티드 생성물이다.

[0271] 구체적인 실시양태에서, 상기 및 본원에 기술된 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:



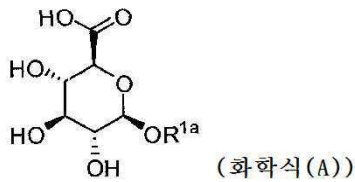
[0272]

[0273] 상기 식에서, R^{1a}는 도 1의 표 1에 기술된 C₁-C₂₀ 알킬쇄이고, R'은 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드

드이고, 화학식(I-A)의 W^2 는 -O-이고, 화학식(I-A)의 W^1 은 -(C=O)NH-이고, 펩티드 R'에의 아마이드 결합의 일부이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a} 는 C_6-C_{20} 알킬 쇠이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a} 는 C_8-C_{20} 알킬 쇠이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a} 는 $C_{12}-C_{20}$ 알킬 쇠이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a} 는 $C_{12}-C_{16}$ 알킬 쇠이다.

[0274] 상기 기술된 실시양태에서, 아마노산 및/또는 펩티드 R'의 아마노 모이어티(예컨대, 아마노산 잔기, 예컨대, 리신, 또는 펩티드 R' 내의 리신 잔기의 아마노기)는 하기 구조 화학식(A)의 화합물과 공유 결합을 형성하는 데 사용된다:

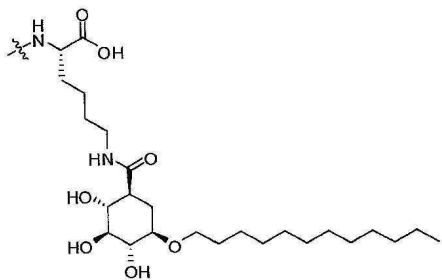
[0275] <화학식(A)>



[0276]

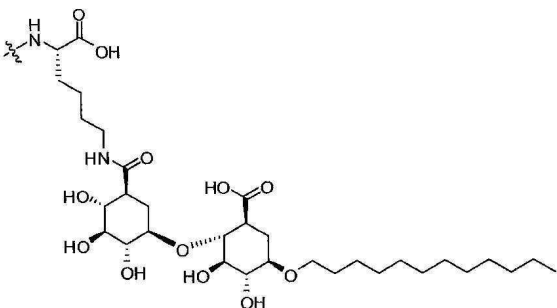
[0277] 상기 식에서, R^{1a} 는 상기 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 바와 같이 C_1-C_{20} 알킬 쇠이다.

[0278] 상기 경우에서, 상기 기술된 화학식(A)의 화합물의 공유 결합을 형성하는 데 사용되는 아마노 모이어티를 가지는 아마노산 잔기(예컨대, 펩티드 R' 내의 리신)은 화학식(A)의 구조를 가지는 계면활성제 X에 부착되어 있는 링커 아마노산 U이다. 따라서, 일례로, 도 1의 표 1 또는 도 2의 표 2의 Lys(C12)는 하기 구조를 가진다:



[0279]

[0280] 하나의 카복실산 작용기 또는 양 카복실산 작용기 모두에서의 결합을 통해 말토우론산계 계면활성제로부터 유도된 화학식(I-A)의 펩티드 생성물 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 따라서, 일례로, 도 1의 표 1 또는 도 2의 표 2의 펩티드는 말토우론산계 계면활성제 X에 결합되고, 하기 구조를 가지는 리신 링커 아마노산을 포함한다:



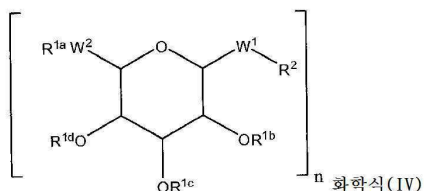
[0281]

[0282] 한 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 리신을 X 기에 부착시킨 후, 추가의 아마노산 잔기를 부착시킴으로써 제조되고/거나, 펩티드를 리신-X 화합물에 부착시킴으로써 화학식(I-A)의 화합물을 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본원에 기술된 다른 천연 또는 비천연 아마노산 또한 계면활성제 X에의 부착에 적합하고, 추가의 아마노산/펩티드에 부착시켜 화학식(I-A)의 화합물을 수득하는 데 적합하다는 것을 이해할 것이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 전장의 또는 부분 길이의 펩티드를 X 기에 부착시킨 후, 임의적으로 추가의 아마노산 잔기를 부착시킴으로써 제조되고/거나, 펩티드를 부착시킴으로써 화학식(I-A)의 화합물을 수득할 수

있다는 것을 이해할 것이다.

- [0283] 구체적 실시양태에서, 본원에서는 도 1의 표 1 또는 도 2의 표 2의 화합물로부터 선택되는 화합물을 제공한다.
- [0284] 또한, 본원에서는 치료적 유효량의 상기 기술된 펩티드 생성물, 또는 이의 허용되는 염, 및 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0285] 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 담체는 수계 담체이다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 담체는 비수계 담체이다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 비수계 담체는 1 μm 크기 이하(submicron)의 무수 α 락토스, 또는 다른 부형제를 포함하는 하이드로플루오로알칸 유사 용매이다.
- [0286] 친핵체를 보유하는 링커 아미노산 U를 포함하는 펩티드 및/또는 아미노산과, 이탈기, 또는 활성화됨으로써 이탈기를 함유할 수 있는 작용기, 예를 들어, 카복실산, 또는 임의의 다른 반응성 기를 포함하는 X 기의 반응에 의해 아미노산 및/또는 펩티드가 링커 아미노산 U를 통해 계면활성제 X에 공유 결합할 수 있도록 함으로써 화학식(I-A)의 펩티드 생성물을 수득하는 것이 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다.
- [0287] 이탈기, 또는 활성화됨으로써 이탈기를 함유할 수 있는 작용기, 예를 들어, 카복실산, 또는 임의의 다른 반응성 기를 보유하는 링커 아미노산 U를 포함하는 펩티드 및/또는 아미노산과, 친핵성 기를 포함하는 X 기의 반응에 의해 아미노산 및/또는 펩티드가 링커 아미노산 U를 통해 계면활성제 X에 공유 결합할 수 있도록 함으로써 화학식(I-A)의 펩티드 생성물을 수득하는 것 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다.
- [0288] 한 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 링커 아미노산 U를 X와 반응시킨 후, 이어서, 추가의 잔기를 U에 첨가하여 화학식(I-A)의 펩티드 생성물을 수득함으로써 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 대체 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 링커 아미노산 U를 포함하는 적합한 펩티드를 X와 반응시킨 후, 임의적으로 추가의 잔기를 U에 첨가하여 화학식(I-A)의 펩티드 생성물을 수득함으로써 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0289] 본원에서는 (a) 펩티드를 중가체, 즉, 하기 화학식(IV)의 화합물과 커플링시키는 단계; 및
- [0290] (b) 임의적으로 단계 (a)의 커플링된 펩티드를 탈보호화시키는 단계로 이루어진 순차적인 단계를 포함하는, 상기 기술된 펩티드 생성물을 합성하는 방법을 추가로 제공한다.

[0291] <화학식(IV)>



- [0292]
- [0293] 상기 식에서,
- [0294] R^{1a} 는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 이탈기, 보호기, 천연 또는 비천연 아미노산, 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;
- [0295] R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 이탈기, 보호기, 가역적으로 보호된 천연 또는 비천연 아미노산, 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;
- [0296] W^1 은 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-(\text{C}=\text{O})$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{-NH-}$, $-(\text{C}=\text{S})-$, $-(\text{C}=\text{S})\text{-NH-}$, 또는 $-\text{CH}_2\text{-S-}$ 이고;
- [0297] W^2 는 $-\text{O-}$, $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{S-}$ 이고;
- [0298] R^2 는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 이탈기, 보호기, 가역적으로 보호된 천연 또는 비천연 아미노산, 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬

기, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-알켄}$, $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-알킨}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{-CH}_2\text{-Br}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-말레이미드}$, 또는 $-\text{N}_3$ 이고;

[0299] n 은 1, 2 또는 3이고;

[0300] m 은 1-10이다.

[0301] 본 방법의 일부 실시양태에서, 각각의 천연 또는 비천연 아미노산은 독립적으로 각각의 경우에서, 가역적으로 보호된 링커 아미노산이다. 본 방법의 일부 실시양태에서, 각각의 천연 또는 비천연 아미노산은 독립적으로 각각의 경우에서, 가역적으로 보호된 또는 유리 리신이다.

[0302] 본 방법의 일부 실시양태에서, 펩티드는 상기 기술된 바와 같은 화학식(II)의 펩티드이다.

[0303] 본 방법의 일부 실시양태에서,

[0304] n 은 1이고;

[0305] W^1 은 $-(\text{C}=\text{O})\text{-이}$ 고;

[0306] R^{1a} 는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 알킬기, 치환된 또는 비치환된 1-알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 1-아르알킬기이고,

[0307] R^2 는 D- 또는 L-입체배치의 가역적으로 보호된 리신이다.

[0308] 본 방법의 일부 실시양태에서,

[0309] n 은 1이고;

[0310] W^1 은 $-(\text{C}=\text{O})\text{-이}$ 고;

[0311] R^{1a} 는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_8\text{-C}_{30}$ 알킬기, 치환된 또는 비치환된 1-알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 1-아르알킬기이고,

[0312] R^2 는 D- 또는 L-입체배치의 가역적으로 보호된 리신이다.

[0313] 본 방법의 일부 실시양태에서, R^{1a} 는 옥틸, 데실, 도데실, 테트라데실, 또는 헥사데실 기이다.

[0314] 본 방법의 일부 실시양태에서,

[0315] n 은 1이고;

[0316] W^1 은 $-(\text{C}=\text{O})\text{-NH-}$ 또는 $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-이}$ 고;

[0317] R^2 는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 알킬 소수성 기, 치환된 또는 비치환된 1-알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 1-아르알킬기이고,

[0318] R^{1a} 는 D- 또는 L-입체배치의 가역적으로 보호된 세린 또는 트레오닌이다.

[0319] 본 방법의 일부 실시양태에서, R^2 는 옥틸, 데실, 도데실, 테트라데실 또는 헥사데실 기이다.

[0320] 본 방법의 일부 실시양태에서,

[0321] n 은 1이고;

[0322] m 은 1-6이고;

[0323] W^1 은 $-\text{CH}_2\text{-이}$ 고;

[0324] R^{1a} 는 치환된 또는 비치환된 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 알킬 소수성 기, 치환된 또는 비치환된 1-알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 1-아르알킬기이고,

- [0325] R^2 는 $-N_3$, NH_2 , $-C_2$ -알킨, $-(CH_2)_m$ -말레이미드, $NH-(C=O)-CH_2-Br$, 또는 $NH-(C=O)-CH_2-I$ 이다.
- [0326] 화학식(IV)의 일부 실시양태에서,
- [0327] n 은 1이고;
- [0328] W^1 은 $-(C=O)-O-$ 이고;
- [0329] R^2 는 H이고,
- [0330] R^{1a} 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬 소수성 기이다.
- [0331] 본 방법의 일부 실시양태에서, W^1 은 $-(CH_2)O$ 이다. 본 방법의 일부 실시양태에서, n 은 1이다. 본 방법의 일부 실시양태에서, n 은 2이고, 제1 글리코시드는 제1 글리코시드의 W^2 와 제2 글리코시드의 OR^{1b} , OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착된다.
- [0332] 본 방법의 일부 실시양태에서, n 은 3이고, 제1 글리코시드는 제1 글리코시드의 W^2 와 제2 글리코시드의 OR^{1b} , OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착되고, 제2 글리코시드는 제2 글리코시드의 W^2 와 제3 글리코시드의 OR^{1b} , OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착된다.
- [0333] 본 방법의 일부 실시양태에서, 화학식(IV)의 화합물은 R^{1a} 가 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬 쇄, 치환된 또는 비치환된 1-알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 1-아르알킬기인, D- 또는 L-입체배치의 가역적으로 보호된 N- ϵ -(1'-알킬 글루쿠로닐)-리신이다.
- [0334] 본 방법의 일부 실시양태에서, 화학식(IV)의 화합물은 D- 또는 L-입체배치의 가역적으로 보호된 N- ϵ -(1'-도테실 β -D-글루쿠로닐)-리신이다.
- [0335] 본 방법의 일부 실시양태에서, 탈보호화는 약 산성 및/또는 약 염기성 처리를 사용하는 것을 포함한다. 본 방법의 일부 실시양태에서, 탈보호화는 강산을 사용하는 것을 포함한다.
- [0336] 일부 실시양태에서, 본 방법은 중간체의 크로마토그래피, 역상, 고성능 액체 크로마토그래피 또는 이온 교환 크로마토그래피에 의한 중간체의 탈염화를 추가로 포함한다.
- [0337] 치료적 유효량의 상기 및 본원에 기술된 펩티드 생성물, 또는 이의 허용되는 염, 및 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0338] 본원에서는 인슐린 저항성과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기술된 임의의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 인슐린 저항성과 관련된 병증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0339] 본원에서는 하기 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 상기 및 본원에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병, 당뇨 망막병증, 당뇨 신경병증, 당뇨 신장병증, 상처 치유, 인슐린 저항성, 고혈당증, 고인슐린혈증, 대사 증후군, 당뇨 합병증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 혈액 수준 상승, 고지혈증, 비만, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 급성 심혈관 증후군, 경색증, 허혈 재관류 또는 고혈압을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0340] 본원에서는 체중 증가 감소 또는 체중 감소 유도를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 상기 및 본원에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 체중 증가 감소 또는 체중 감소 유도를 필요로 하는 개체에서 체중 증가를 감소시키거나, 체중 감소를 유도하는 방법을 제공한다.
- [0341] 본원에서는 비만 연관 인슐린 저항성 또는 대사 증후군을 특징으로 하는 포유동물 병증 치료를 필요로 하는 피험체에게 체중 감소 유도량, 또는 인슐린 감작량의 상기 및 본원에 기술된 펩티드 생성물을 비만 연관 인슐린 저항성 또는 대사 증후군을 특징으로 하는 포유동물 병증 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 비만 연관 인슐린 저항성 또는 대사 증후군을 특징으로 하는 포유동물 병증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0342] 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 병증은 대사 증후군(X 증후군)이다. 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 병증은 당뇨병이다. 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 병증은 고지혈증이다. 일부 실시양태에서, 치료하고자

하는 병증은 고혈압이다. 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 병증은 죽상동맥경화증을 비롯한 혈관 질환, 또는 C 반응성 단백질 상승을 특징으로 하는 전신 염증이다.

[0343] 본 방법의 일부 실시양태에서, 투여를 위한 펩티드 생성물의 유효량은 약 0.1 $\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 100.0 $\mu\text{g/kg/일}$, 또는 0.01 $\mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 1 mg/kg/일 또는 0.1 g/kg/일 내지 약 50 mg/kg/일이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 비경구적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 피하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물의 투여 방법은 비내 흡입이다.

[0344] 그러나, 치료를 필요로 하는 임의의 특정 피험체에 대한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는 달라질 수 있고, 사용되는 특정 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사 안전성 및 작용 지속 기간, 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별, 섭식, 투여 모드 및 시간, 배출 속도, 약물 배합, 특정 병증의 중증도, 및 요법을 받고 있는 호스트를 비롯한, 다양한 인자에 의존할 것이라는 것을 이해할 것이다.

[0345] 본원에서는 대사 증후군, 또는 그의 구성 요소 질환 치료를 필요로 하는 피험체에게 치료적 유효량의 상기 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대사 증후군, 또는 그의 구성 요소 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대사 증후군 병증은 당뇨병으로 진행된다.

[0346] 본원에서는 또한 본원에 기술된 친수성 기; 및 친수성 기에 공유 결합된 소수성 기를 포함하는 공유적으로 변형된 GLCR 및/또는 GLP1R 결합 펩티드 또는 그의 유사체를 제공한다. 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 당류인 친수성 기, 및 C₁-C₂₀ 알킬 쇠 또는 아르알킬 쇠인 소수성 기를 포함한다.

[0347] 한 실시양태에서, 계면활성제에의 공유 결합에 의해 분자를 화학적으로 변형시킴으로써 조성물 또는 분자의 생물학적 작용, 예를 들어, 수용체 결합 또는 효소적 활성을 증가 또는 지속시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 분자는 펩티드이다. 본 방법은 조성물 중의 분자를 중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜에 공유 결합시키는 것을 포함하는, 추가의 변형을 추가로 포함할 수 있다.

[0348] 또 다른 실시양태에서, 1 이상의 알킬 글리코시드에 펩티드 쇠를 공유 결합시킴으로써 펩티드 및/또는 단백질 약물의 면역원성을 감소 또는 제거하는 방법으로서, 여기서, 알킬은 1 내지 30개의 탄소 원자를 가지는 것인 방법을 제공한다.

[0349] 척추동물에게 1 이상의 알킬 글리코시드에 공유 결합된 펩티드를 포함하는 약물 조성물을 투여하여 전달하는 단계를 포함하며, 여기서, 알킬은 1 내지 30개의 탄소 원자, 1 내지 20개의 탄소를 가지거나, 또는 추가로 6 내지 16개 범위의 탄소 원자, 6 내지 18개 범위의 탄소를 가지며, 여기서, 펩티드에의 알킬 글리코시드의 공유 결합으로 약물의 안정성, 생체이용률 및/또는 작용 지속 기간은 증가되는 것인, 비만, 대사 증후군, 2형 당뇨병, 고혈압, 죽상동맥경화증 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 인슐린 저항성과 관련된 병증을 치료하는 방법 또한 제공한다.

[0350] 본원에서는 상기 및 본원에 기술된 임의의 병증 치료를 위한 약제 제조를 위한 본원에 기술된 펩티드 생성물(예컨대, 화학식(I-A), 화학식(III-A), 화학식(III-B), 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)의 용도를 추가로 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0351] **도 1.** 도 1의 표 1은 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 화합물을 도시한 것이다. 본 명세서는 서열 번호 1-3 및 서열 번호 318-343에 대한 서열을 제공한다.

추가로, 도 1의 표 1은 도 1의 표 1에 제시된 바와 같이, 각각 서열 번호 4-129를 가지는 화합물 EU-A300 내지 EU-A425에 대한 서열 번호를 제공한다. 도 1의 표 1의 화합물, 및 도 1의 표 1에 제시된 그의 각각의 서열 번호는 본원에서 출원된 명세서에 포함된다.

도 2. 도 2의 표 2는 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 화합물을 도시한 것이다. 본 명세서는 서열 번호 1-3 및 서열 번호 318-343에 대한 서열을 제공한다. 추가로, 도 2의 표 2는 도 2의 표 2에 제시된 바와 같이, 각각 서열 번호 130-317을 가지는 화합물 EU-A426 내지 EU-599에 대한 서열 번호를 제공한다. 도 2의 표 2의 화합물, 및 도 2의 표 2에 제시된 그의 각각의 서열 번호는 본원에서 출원된 명세서에 포함된다.

도 3. 도 3은 GLP-1 수용체의 세포외 도메인의 결합 부위에 대한 x선 결정 구조(문헌 [Runge, S., et al. (2008) J Biol Chem 283: 11340-7])를 도시한 것이고, 본 발명의 펩티드 상의 계면활성제의 소수성 1'-알킬 부

분에 의해 모사 및 치환되는 리간드 엑센딘-4(Val^{19*}, Phe^{22*}, Trp^{25*}, Leu^{26*}) 및 수용체의 입체 소수성 결합 요소를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0352] 본원에서는 제약 특성이 개선된 특정의 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 기술한다. 본원에서는 또한 비만 및 대사 증후군과 관련된 장애를 치료하기 위해 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0353] 일부 실시양태에서, 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 친수성 기인 "헤드"(예컨대, 폴리올(예컨대, 당류))에 공유 결합되어 있는 펩티드 및/또는 단백질을 포함하는 변형된 펩티드 및/또는 단백질로서; 친수성 기는 소수성 기인 "테일"에 공유 결합되어 있으며, 이로써, 계면활성제가 생성되는 것인, 펩티드 및/또는 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩티드 또는 단백질(예컨대, 글루카곤 또는 GLP-1 관련 펩티드 등)의 공유적 변형을 위한 소수성 연결된 글리코시드 계면활성제(예컨대, 알킬 글리코시드) 모이어티를 사용하면, 신체 투여 부위에서의 약물 대포 형성 및 소수성 담체 단백질에의 결합을 비롯한 다중 기전에 의해 펩티드 및/또는 단백질의 작용 지속 기간은 연장된다. 일부 실시양태에서, 펩티드 및/또는 단백질 구조내 입체 장애를 포함함으로써 프로테아제가 펩티드 및/또는 단백질 생성물로 접근하는 것을 막을 수 있고, 이로써 단백질 분해를 막을 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같이 펩티드 및/또는 단백질의 계면활성제 변형(예컨대, 알킬 글리코시드 부류의 계면활성제의 공유 결합)은 점막 장벽을 통과하는 수송을 증가시킨다. 따라서, 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질의 변형은 단백질 분해로부터의 보호, 및 투여 부위로부터의 저속화된 이동을 통해 약동학적 거동을 연장시키고(예컨대, 순환 $t_{1/2}$ 를 연장시키고), 경점막 생체이용률을 개선시키는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 바람직한 이점을 제공한다.
- [0354] 일부 실시양태에서, 개선된 펩티드 및/또는 단백질과 그의 수용체의 상호작용은 서열 절두, 구속 도입, 및/또는 입체 장애 도입에 의해 유익한 방식으로 변형된다. 본원에서는 변형된 펩티드 및/또는 단백질에 강성 및 입체 장애, 둘 모두의 도입을 허용하는 신규한 알킬 글리코시드 시약을 기술한다. 일부 실시양태에서, 입체 장애는 본원에 기술된 변형된 펩티드 및/또는 단백질에 수용체 선택성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 입체 장애는 단백질 분해로부터의 보호를 제공한다.
- [0355] 단백질 및 펩티드는 효력과 안전성에 영향을 줄 수 있는 많은 물리적 및 화학적 변화를 겪게 된다. 이중 응집이라는 것이 있는데, 이는 이량체화, 삼량체화, 및 고차 응집체, 예컨대, 아밀로이드 형성을 포함한다. 응집은 효능 상실, 약동학적 성질 변경, 안정성 또는 생성물 저장 기간 감소, 및 바람직하지 못한 면역원성 도입을 비롯한, 펩티드 및/또는 단백질 기반 치료제에 대하여 잠재적으로 유해한 다중의 효과에 대한 기초가 되는 중요 쟁점이 된다. 자기 회합 펩티드의 생체이용률 및 약동학적 성질은 응집체 크기, 및 피하 부위에서의 비공유적 분자간 상호작용 파괴의 용이함에 의해 영향을 받을 수 있다(문헌 [Maji, S.K., et al. (2008) PLoS Biol 6: e17]). 일부 실시양태에서, 펩티드는 30일 이상의 $t_{1/2}$ 로 해리되는 피하 대포로 응집될 수 있다. 상기와 같은 저속 해리는 예컨대, 단일 sc 주사로부터 1개월 동안의 전달과 같은 바람직한 효과를 가져올 수 있고, 이를 통해서 생체내에서 불활성인 것으로 보여지는 펩티드의 혈중 농도는 낮아진다. 따라서, 일부 경우에서, 소수성 응집은 전체적으로 펩티드의 생체이용률 및 유효성을 막을 수 있다(문헌 [Clodfelter, D.K., et al. (1998) Pharm Res 15: 254-262]). 본원에 기술된 변형된 펩티드 생성물은 계면활성제 연결된 것이고, 임의적으로 원하는 바에 따라, 응집을 방해할 수 있도록, 또는 응집을 증진시킬 수 있도록 디자인된 것이다.
- [0356] 대개, 단백질에 공유 결합되어 있는 천연적으로 발생된 올리고당에는 계면활성제 특징이 없다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 변형된 펩티드에 계면활성제 특징을 부여하는 추가의 소수성 기 및 공유 결합된 당류를 가지며, 이를 통해 계면활성제로 변형된 펩티드의 생체이용률, 면역원성, 및/또는 약동학적 거동이 가변될 수 있다.
- [0357] 효소적 접근법(문헌 [Gijssen, H.J., et al. (1996) Chem Rev 96: 443-474]; [Sears, P. and Wong, C.H. (1998) Cell Mol Life Sci 54: 223-252]; [Guo, Z. and Shao, N. (2005) Med Res Rev 25: 655-678]) 또는 화학적 접근법(문헌 [Urge, L., et al. (1992) Biochem Biophys Res Commun 184: 1125-1132]; [Salvador, L.A., et al. (1995) Tetrahedron 51:5643-5656]; [Kihlberg, J., et al. (1997) Methods Enzymol 289: 221-245]; [Gregoriadis, G., et al. (2000) Cell Mol Life Sci 57: 1964-1969]; [Chakraborty, T.K., et al. (2005) Glycoconj J 22: 83-93]; [Liu, M., et al. (2005) Carbohydr Res 340: 2111-2122]; [Payne, R.J., et al. (2007) J Am Chem Soc 129: 13527-13536]; [Pedersen, S.L., et al. (2010) Chembiochem 11:366-374])을 사용

한 당류 또는 올리고당 구조의 도입을 통해 올리고당으로 변형된 단백질 및 펩티드는 예를 들어, 문헌 [Jensen, K.J. and Brask, J. (2005) Biopolymers 80: 747-761]에 기술되어 있다. 펩티드 뿐만 아니라, 단백질도 당화에 의해 변형되었다(문헌 [Filira, F., et al. (2003) Org Biomol Chem 1:3059-3063]; [Negri, L., et al. (1999) J Med Chem 42: 400-404]; [Negri, L., et al. (1998) Br J Pharmacol 124: 1516-1522]; [Rocchi, R., et al. (1987) Int J Pept Protein Res 29: 250-261]; [Filira, F., et al. (1990) Int J Biol Macromol 12: 41-49]; [Gobbo, M., et al. (1992) Int J Pept Protein Res 40: 54-61]; [Urge, L., et al. (1992) Biochem Biophys Res Commun 184: 1125-1132]; [Djedaini-Pilard, F., et al. (1993) Tetrahedron Lett 34: 2457-2460]; [Drouillat, B., et al. (1997) Bioorg Med Chem Lett 7: 2247-2250]; [Lohof, E., et al. (2000) Angew Chem Int Ed Engl 39: 2761-2764]; [Gruner, S.A., et al. (2001) Org Lett 3: 3723-3725; Pean, C, et al. (2001) Biochim Biophys Acta 1541:150-160]; [Filira, F., et al. (2003) Org Biomol Chem 1:3059-3063]; [Grotenbreg, G.M., et al. (2004) J Org Chem 69: 7851-7859]; [Biondi, L., et al. (2007) J Pept Sci 13: 179-189]; [Koda, Y., et al. (2008) Bioorg Med Chem 16: 6286-6296]; [Lowery J.J., et al. (2011) J Pharmacol Exptl Therap 336: 767-78]; [Yamamoto, T., et al. (2009) J Med Chem 52: 5164-5175]).

[0358] 그러나, 상기 언급된 시도에서 펩티드에 연결된 올리고당에 부착된 추가의 소수성 기에 대해서는 기술되지 않았다. 따라서, 본원에서는 펩티드 및/또는 단백질에 공유 결합되어 있고, 생체이용률, 면역원성, 및 약동학적 거동이 가변될 수 있도록 허용하는 당류 및/또는 올리고당에 부착된 소수성 기를 도입하는 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 제공한다. 따라서, 본원에서는 또한 펩티드 및/또는 단백질, 예를 들어, 글루카곤 및/또는 GLP-1 및/또는 그의 유사체의 공유 변형을 허용하는, 올리고당 및 소수성 기를 포함하는 계면활성제 시약을 제공한다.

[0359] 본원에서는 펩티드 및/또는 단백질 특성을 개선시키기 위한 펩티드에의 공유 결합에서의 당류계 계면활성제의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질의 계면활성제 변형(예컨대, 알킬 글리코시드 부류의 계면활성제의 공유 결합)은 점막 장벽을 통과하는 수송을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 펩티드 및/또는 단백질 생성물에서의 공유 결합은 펩티드 및/또는 단백질의 응집을 감소 또는 방해한다. 일부 실시양태에서, 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은, 알킬 글리코시드 계면활성제 모이어티를 이용한 공유적 변형에 의해 그의 제약 및 의약 특성을 개선시키기 위해 변형된, 공유적으로 변형된 글루카곤 또는 GLP-1 펩티드, 또는 그의 유사체이다. 이러한 계면활성제로 변형된 유사체에서는 단백질 분해를 방해하고, 흡수를 저속화하고, 신체로부터의 제거를 저속화시키는 입체 장애가 증가되어 있다.

[0360] 특정 예에서, 계면활성제의 효과는 제약 제제의 물리적 특성 및 성능과 관련해서는 유익하지만, 피부 및/또는 다른 조직에는 자극적일 수 있고, 특히, 점막, 예컨대, 코, 입, 눈, 질, 직장, 협측 또는 설하 부위에서 발견되는 점막에는 자극적일 수 있다. 추가로, 일부 경우에서, 계면활성제는 단백질을 변성시켜, 그의 생물학적 기능을 파괴시킨다. 계면활성제는 임계 미셀 농도(CMC: critical micelle concentration) 보다 높은 농도에서 그의 효과를 발휘하는 바, 계면활성제는 그가 제약 제제 중 저농도 또는 소량으로 효과적이게 사용될 수 있도록 하기 위해서 CMC가 낮은 계면활성제가 바람직할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 변형에 적합한 계면활성제(예컨대, 알킬 글리코시드)는 순수 또는 수용액 중에서 약 1 mM 미만의 CMC를 가진다. 단지 일례로, 물 중 알킬 글리코시드에 대한 특성의 CMC 값은 옥틸 말토시드 19.5 mM; 데실 말토시드 1.8 mM; 도데실-β-D-말토시드 0.17 mM; 트리데실 말토시드 0.03 mM; 테트라데실 말토시드 0.01 mM; 수크로스 도데카노에이트 0.3 mM이다. 적합한 계면활성제의 CMC는 변형되는 펩티드 및/또는 단백질에 따라 더 높거나, 또는 더 낮을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본원에서 사용되는 바, "임계 미셀 농도" 또는 "CMC"는 용액 중 미셀(구형 미셀, 둥근 막대형, 층상 구조 등)이 형성되기 시작하는, 용액 중 양쪽성 성분(알킬 글리코시드)의 농도이다. 특정 실시양태에서, 알킬 글리코시드 도데실, 트리데실 및 테트라데실 말토시드 또는 글루코시드 뿐만 아니라, 수크로스 도데카노에이트, 트리데카노에이트, 및 테트라데카노에이트는 보다 낮은 CMC를 가지며, 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질 변형에 대해 적합하다.

[0361] 인슐린 저항성

[0362] 장기 고혈당증과 관련된 위험으로는 미세혈관 합병증, 감각 신경병증, 심근 경색증, 뇌졸중, 대혈관 질환 사망, 및 모든 원인의 사망 위험의 증가를 포함한다. 2형 당뇨병 또한 인과 관계상, 전세계 유행병인 비만과 연관되어 있다. 2007년 전세계에서는 당뇨병 치료 및 예방에 2,320억 달러 이상의 비용을 지출하였으며, 상기 비용 중 ⅓은 산업 국가에서 장기간의 합병증 치료 및 일반 관리, 예컨대, 미세혈관 및 대혈관 합병증을 예방하고자 하는 노력에 지출되었다. 2007년 미국 경제에서 당뇨병에 대한 예상 간접 비용(당뇨병에 기인한 장애, 생산성 손실, 및 조기 사망)은 580억 달러였다.

- [0363] 비만은 인슐린 수용체의 개수 감소를 통해 인슐린 자극에 반응할 수 있는 체내 세포의 능력이 감소되어 있고, 상기 수용체와 중요한 세포내 신호전달 시스템의 커플링이 감소되어 있는 것인 인슐린 저항성을 유도한다. 비만 상태는 추가로 매우 큰 건강 관리상의 결과를 초래하는 질환(인슐린 저항성, 고혈압, 죽상동맥경화증 등) 무리인 "대사 증후군"을 유도한다. 충분한 조기 시점에 인슐린 저항성 진단을 받게 되었다면, 현성 2형 당뇨병은 예방 또는 지연될 수 있고, 생활 방식 개입은 칼로리 섭취량 및 체지방 감소를 목표로 삼게 되고, 약물 치료를 통해 혈당 조절을 정상화하고자 하게 된다. 조기의 공격적인 개입을 권고하는 치료 가이드라인에도 불구하고, 많은 환자들은 혈당을 조절하고자 하는 목표를 달성하지 못했다. 2형 당뇨병을 성공적으로 관리하지 못하게 만든 많은 요인에는 심리사회적 및 경제적 영향, 및 효능상 결점, 이용가능한 항당뇨병 약물의 편의성 및 내성 프로파일의 있다. 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 이러한 결점을 극복하기 위한 것으로 디자인된 것이다.
- [0364] **인크레틴 효과**
- [0365] "인크레틴 효과"는 경구적으로 전달된 글루코스 부하량이 정맥내로 투여된 동일한 글루코스 부하량보다 훨씬 더 많은 인슐린을 분비하게 되는 현상을 기술하는 데 사용된다. 이러한 효과는 장내 L 세포에 의해 분비되는 2종 이상의 인크레틴 호르몬에 의해 매개된다. 글루코스 의존성 인슐린 분비 폴리펩티드(GIP: Glucose-dependent insulintropic polypeptide) 및 글루카곤 유사 펩티드 1(GLP-1: glucagon-like peptide 1)이 인크레틴인 것으로 확인되었고, 건강한 개체는 인크레틴 효과로부터 그의 식사시 인슐린 분비 반응의 최대 70%까지 유도할 수 있는 것으로 여겨진다.
- [0366] 보통 인크레틴 펩티드는 섭취 영양소에 대한 반응으로 필요에 따라 분비되고, 디펩티딜 펩티다제 IV(DPP-4: dipeptidyl peptidase IV) 효소에 의한 분해에 기인하여 짧은 혈장 반감기를 가진다. 2형 당뇨병을 앓는 사람의 경우, GLP-1에 대한 체장 반응성이 손상되어 있지만, 인슐린 분비 반응은 약리학적 용량의 인간 GLP-1로 회복될 수 있다(문헌 [Kieffer, T.J., et al. (1995) Endocrinology 136: 3585-3596]). 추가로, GLP-1은 베타 세포 신생 및 보존을 촉진시킨다(문헌 [Aaboe, K., et al. (2008) Diabetes Obes Metab 10: 994-1003]). GLP-1은 예컨대, 심장 기능에 대하여 추가의 유익한 영향을 미친다: 예를 들어, 이는 인간 피험체에서 좌심실 기능을 촉진시킨다(문헌 [Sokos, G.G., et al. (2006) J Card Fail 12: 694-699]). GLP-1은 또한 인간에서 위 배출을 저속화시키고, 식욕을 감퇴시킨다(문헌 [Toft-Nielsen, M.B., et al. (1999) Diabetes Care 22: 1137-1143]).
- [0367] 당뇨병 환자를 대사적으로 안정적이고, 장기간 작용하는 GLP-1의 유사체로 치료하는 것은 예를 들어, 문헌 [Drab, S.R. (2010) Pharmacotherapy 30: 609-624]에 기술되어 있는데, 이는 이용상의 편의성과 관련된 문제, 및 예컨대, 오심, 체장염의 위험 및 갑상샘암종과 같은 부작용을 겪게 된다. GLP-1 유사체는 인슐린 분비의 글루코스 의존성 자극을 제공하고, 저혈당증의 위험을 감소시킨다. 추가로, 하기 기술하는 바와 같이, 당뇨병에 대한 다수의 현 치료법은 체중 증가를 유발하는 반면, GLP-1 유사체는 포만감 및 경미한 체중 감소를 유도한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에서는 장기간 지속되고, 저용량으로 투여됨으로써 현 치료법과 관련된 부작용을 감소시키는 GLP-1 유사체를 제공한다.
- [0368] 다수의 펩티드 장관 호르몬이 식욕을 조절하는 것으로 알려져 있다(문헌 [Sanger, G.J. and Lee, . (2008) Nat Rev Drug Discov 7: 241-254]). 수개의 펩티드는 프리프로글루카곤 유전자 생성물의 조직 특이성 효소 프로세싱(프로호르몬 컨버타제: PC: prohormone convertase)로부터 유도되며: 그 예로 예컨대, 글루카곤, GLP-1, 글루카곤-유사 펩티드-2(GLP-2), 글리센틴 및 옥신토모둘린(OXM)이 있다(문헌 [Drucker, D.J. (2005) Nat Clin Pract Endocrinol Metab 1:22-31]; [Sinclair, E.M. and Drucker, D.J. (2005) Physiology (Bethesda) 20: 357-365]). GLP-1, GLP-2, 글리센틴 및 OXM은 섭식에 대한 반응으로 장관에서 L 세포로부터 공동으로 분비된다. 별법으로, 프리프로글루카곤은 프로세싱되어(PC2) 췌도 알파 세포에서 글루카곤을 생산한다. OXM의 구조는 본질적으로 8개의 잔기로 이루어진 C 말단 연장부를 가지는 글루카곤이다.
- [0369] 인슐린 생합성 및 글루카곤 의존성 인슐린 분비 자극 이외에도, GLP-1 및 그의 안정한 모방체(예컨대, 바이에타(Byetta)) 또한 동물 모델(Mack, CM., et al. (2006) Int J Obes (Lond) 30: 1332-1340)에서, 및 2형 당뇨병 환자(문헌 [DeFronzo, R.A., et al. (2005) Diabetes Care 28: 1092-1100]; [Buse, J.B., et al. (2010) Diabetes Care 33: 1255-1261])에서 중간 정도의 체중 감소를 일으킨다. 글루카곤 주입은 인간에서는 음식물 섭취를 감소시키는 반면(문헌 [Geary, N., et al. (1992) Am J Physiol 262: R975-980]), 지방 조직에 대한 연속적인 글루카곤 치료는 또한 지방 분해(문헌 [Heckemeyer, CM., et al. (1983) Endocrinology 113: 270-276]) 및 체중 감소(문헌 [Salter, J.M., et al. (1960) Metabolism 9: 753-768]; [Chan, E.K., et al. (1984) Exp Mol Pathol 40: 320-327])를 촉진시킨다. 글루카곤은 에너지 대사에 대하여 광범위한 영향을 미친다 (문헌

[Heppner, .M., et al. (2010) *Physiol Behav*]]. 글루카곤, 또는 유사체는 일시적인 장관 마비에 대하여 진단 모드로 사용될 수 있다. 따라서, 프리프로글루카곤 단백질의 PC 프로세싱으로부터의 생성물 중 2가지 이상이 포만감 및 대사 효과와 연관이 있다.

[0370] 설치류에서, 프리프로글루카곤의 세번째 생성물인 OXM을 반복하여 복강내로 투여한 것은 대조군과 비교하여 백색 지방 조직 감소 및 체중 감소와 관련이 있다(문헌 [Dakin, C.L., et al. (2004) *Endocrinology* 145: 2687-2695]). Oxm은 정맥내 투입 투여 동안 정상 체중인 인간에 대하여 19.3%만큼 음식물 섭취를 감소시켰고, 이러한 효과는 주입 후 12 hr 초과 기간 동안 계속되었다(문헌 [Cohen, M.A., et al. (2003) *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4696-4701]). 4주간의 기간 동안에 걸쳐 지원자를 치료한 결과, 포만감 효과 및 체중 감소는 지속되었고, 이는 체지방 감소를 반영한다(문헌 [Wynne, K., et al. (2005) *Diabetes* 54: 2390-2395]).

[0371] OXM은 GLP-1 및 글루카곤과 구조상 상동성이고, 이는 글루카곤 수용체(GCGR) 및 GLP-1 수용체(GLP1R), 둘 모두를 활성화시키지만, 명칭의 시조가 된(eponymous) 리간드보다 그 효력은 10 내지 100배 더 낮다. 추가로, GLP1R과의 OXM의 상호작용에 관한 연구를 통해, OXM은 GLP-1과 비교하여 베타 아레스틴 동원에 대하여 상이한 영향을 미칠 수 있으며(문헌 [Jorgensen, R., et al. (2007) *J Pharmacol Exp Ther* 322: 148-154]), 이로써 "편향된" 리간드로서 작용한다는 것이 제안되었다. 수년간 OXM에 대한 독특한 수용체를 찾고자 하였지만, 아직까지 밝혀진 바는 없으며, 가정컨대, GLP1R 및 GCGR 경로를 통해 작용하는 것으로 간주되고 있다. 따라서, 본원에서는 포만감 유도, 체중 감소, 인슐린 저항성 완화 및/또는 당뇨병 전증 상태에서 당뇨병으로의 진행 지연이 일어날 수 있도록 하는 장관 펩티드의 계면활성제 변형 방법을 제공한다.

[0372] GLP-1

[0373] 상기 기술된 포만감 및 대사에 대한 프리프로 글루카곤 단백질의 생성물의 복합적인 상호작용 거동을 고려하며 많은 연구원 그룹들은 GLP-1 및 글루카곤 구조에 대한 구조 활성 관계에 대하여 연구하였다. 서열 전역의 잔기는 쉽게 치환될 수 있는 것으로 나타났다. 예를 들어, Ala에 의한 치환은 GLP-1의 N 말단 영역에서, 특히, 2, 3, 5, 8, 11, 및 12에서 잘 쉽게 이루어진다(문헌 [Adelhorst, K., et al. (1994) *J Biol Chem* 269: 6275-6278]).

[0374] GLP1R 및 GLCR에 결합할 수 있는 능력이 있는 키메라 유사체는 GLP-1로부터의 C 말단 잔기를 글루카곤의 N 말단 상에 이식시킴으로써 이를 수 있는 것으로 나타났다(문헌 [Hjorth, S.A., et al. (1994) *J Biol Chem* 269: 30121-30124]). 3번 위치의 잔기(GLP1 중 산성 Glu 또는 글루카곤 또는 OXM 중 중성 Gln)는 GLP1R에 대한 글루카곤(문헌 [Runge, S., et al. (2003) *J Biol Chem* 278: 28005-28010]) 또는 OXM(문헌 [Pocai, A., et al. (2009) *Diabetes* 58: 2258-2266])의 친화성을 감소시킨다. 3번 위치에 Gln을 가지는 글루카곤 또는 OXM, 또는 GLP-1의 안정화된 유사체로 치료를 받은 동물의 대사 프로파일에 대해 미친 효과를 연구하였다(문헌 [Day, J.W., et al. (2009) *Nat Chem Biol* 5: 749-757]; [Druce, M.R., et al. (2009) *Endocrinology* 150: 1712-1722]; [Pocai, A., et al. (2009) *Diabetes* 58: 2258-2266]). 상기 유사체를 GLP1R 및 GCGR, 둘 모두에 대하여 효능제 작용을 할 수 있도록 디자인하였다(US 2010/0190701 A1((Day, J.W). 등)).

[0375] 키메라 유사체는 그의 수용체에 대하여 작용하며, 따라서, 외관상 GLP-1R 및 GLCR, 둘 모두에 작용하는, OXM의 효과와 유사한 모체 호르몬의 바람직한 효과: 지방 분해, 및 글루카곤에 기인한 지방 연소 증가와 함께, 글루코스 의존성 인슐린 분비 및 포만감을 가져야 한다. 그러한 프로파일은 비만 치료에 있어 관심의 대상이 되지만, 비만 치료에 있어서 중요한 도전 과제는 순응도이다. 현재 알려져 있는, 글루카곤 및 OXM에 대한 전장의 유사체는 각각 GLP-1R 및 GLCR, 둘 모두에 대해 친화성을 가지며, 이를 통해 체중이 감소될 수 있기는 하지만, 상기 유사체가 최적의 약물 치료 요법에 필요한 고도의 생체이용률, 제약 특성, 및 환자에의 편리한 전달을 위해 최적화된 것은 아니다. 따라서, 본원에서는 병증, 예컨대, 비만 및/또는 당뇨병 및/또는 대사 증후군 치료에서 개선된 치료 결과를 얻기 위해 고도한 생체이용률 및/또는 장기간 지속되는 효과가 이루어질 수 있도록 하는 장관 펩티드(예컨대, GLP, OXM, 글루카곤 등)의 유사체를 제공한다.

[0376] OXM 유사 분자를 이용하여 대사 증후군 및 당뇨병을 치료하는 최적화된 치료법에 대한 추가의 인자는 치료 지속 기간 및 글루카곤 작용량에 관한 것이다. 예를 들어, GLP-1 및 글루카곤 수용체(OXM 약리학적 프로파일)를 활성화시키는 유사체로 연속하여 치료하면, 그 결과 지방량은 매우 크고 신속하게 줄일 수 있지만(문헌 [Day, J. W., et al. (2009) *Nat Chem Biol* 5: 749-757]), 이는 또한 체지방 근육량도 손실시킬 수 있으며(문헌 [Kosinski, J.R., et al. (2012) *Obesity* (Silver Spring): doi: 10.1038/oby.2012.67]), 이는 상기 부류에서는 제약으로 바람직하지 못한 것이다. 예를 들어, (Kosinski, J.R.) 등의 연구 논문에 따르면, 천연 호르몬 Oxm을 알제트(Alzet) 미니펌프로부터 14일 동안 연속 투여한 결과, 지방량은 30% 감소하였고, 체지방량(근육)도 7%

감소하였다.

[0377] 글루카곤 작용은 글리코겐분해, 지방 분해, 및 지방 연소 증가를 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 이는 또한 근육에 대해 이화 작용 효과도 나타낼 수 있다. GLP-1 및 글루카곤 작용(OXM 프로파일)을 조합하는 작용제를 사용하는 성공적인 치료법은 적절량의 글루카곤 작용(지방 연소)과 함께 GLP-1 유사체의 포만감 및 강화된 글루코스 의존성 인슐린 분비를 최적으로 유발하여야 할 것이다. 추가로, 상기와 같은 작용제를 간헐적으로 사용하면, 제지방량 손실은 최소화하면서, 지방량을 감소시킴으로써 중간 정도로 연속하여 체중을 감소시키는 바람직한 임상 프로파일을 제공할 수 있을 것이다. 본원에서는 GLP-1 및 OXM 작용이 바람직하게 조합되어 있을 뿐만 아니라, (예를 들어, 대사 증후군, 당뇨병, 비만 등의) 요법에서 최적으로 사용될 수 있게 하는 가변적인 약동학적/약력학적 프로파일을 가지는 분자를 제공한다.

[0378] 한 실시양태에서, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 및 화학식(V)의 화합물은 글루카곤 유사 활성 또는 GLP-1 유사 활성을 제공하도록 디자인된 것이다. 추가의 실시양태에서, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 및 화학식(V)의 화합물은 가변적인 활성을 제공한다. 예를 들어, 일례에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물(예컨대, 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2의 화합물)은 글루카곤, 및 GLP-1, 둘 모두에 대한 수용체에서 약 500 nM 미만, 바람직하게, 약 50 nM 미만, 더욱 바람직하게는 20 nM 미만의 EC₅₀을 가진다. 또 다른 일례에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물(예컨대, 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2의 화합물)은 GLP-1 수용체에 대해 더 큰 효능을 가지고(예컨대, 10 nM 미만, 바람직하게, 5 nM 미만, 더욱 바람직하게, 약 1 nM인 EC₅₀), 글루카곤 수용체에 대해서는 더 작은 효능을 가진다(예컨대, 50 nM 미만, 바람직하게, 약 20 nM 미만, 더욱 바람직하게, 약 5 nM인 EC₅₀). 이러한 가변적인 생물학적 활성을 통해서는 강화된 글루코스 의존성 인슐린 분비와 같은 유익한 효과는 유지되면서, 적절량의 글루카곤 작용은 얼마간 유지될 수 있고, 이로써 지방 연소가 일어날 수 있다. OXM은 GLP-1 및 글루카곤과 구조상 상동성이고, 이는 글루카곤 수용체(GCGR) 및 GLP-1 수용체(GLP1R), 둘 모두를 활성화시킨다. 따라서, 일부 실시양태에서, 화학식(I-A), 화학식(III-A), 화학식(III-B) 및 화학식(V)의 화합물은 가변적인 OXM 유사 생물학적 활성을 제공한다. 일부 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 GLP-1 및/또는 그의 유사체(예컨대, 본원에 기술된 바와 같은 변형된 비천연 아미노산 치환, 본원에 기술된 바와 같은 환화된 락탐 결합, 본원에 기술된 바와 같은 계면활성제 변형, 또는 그의 조합을 포함하는 유사체)의 아미노산 잔기 1-17을 가지는 펩티드를 포함한다. 일부 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 GLP-1 및/또는 그의 유사체(예컨대, 본원에 기술된 바와 같은 변형된 비천연 아미노산 치환, 본원에 기술된 바와 같은 환화된 락탐 결합, 본원에 기술된 바와 같은 계면활성제 변형, 또는 그의 조합을 포함하는 유사체)의 아미노산 잔기 1-16을 가지는 펩티드를 포함한다. 추가의 실시양태에서, GLP-1 및/또는 그의 유사체(예컨대, 본원에 기술된 바와 같은 변형된 비천연 아미노산 치환, 본원에 기술된 바와 같은 환화된 락탐 결합, 본원에 기술된 바와 같은 계면활성제 변형, 또는 그의 조합을 포함하는 유사체)의 아미노산 잔기 1-18을 가지는 펩티드를 포함한다. 추가로, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 디자인된 화학식(I-A), 화학식(III-A), 화학식(III-B), 화학식(V)의 화합물 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2의 화합물의 나선을 안정화시키는 하나 이상의 잔기(예컨대, Aib, Ac4C)를 포함한다.

[0379] 글루카곤 서브패밀리의 리간드는 다수의 부류 B의 수용체(세크레틴 부류, G 단백질 커플링된 수용체(GPCR: G Protein-coupled Receptor))에 공통된 2 도메인 모드로 그의 수용체에 결합하는 것으로 알려져 있다. GLP-1의 경우, 막통과 나선의 상부(막 옆의 영역)에 결합하는 잔기 1부터 약 잔기 16까지의 N 말단 영역, 및 수용체의 큰 세포외 N 말단 연장부(ECD)에 결합하는 17부터 31까지의 나선형 C 말단 영역이 존재하는 것으로 간주된다. 상기 리간드의 결합은, 상기 펩티드 리간드의 N말단이 절두된 유사체가 수용체의 단리된 ECD 영역에 대해서는 상당한 결합 친화성 및 선택성을 여전히 보유할 수 있다는 사실에 중점을 둔다. 그러므로, N 말단 영역은 수용체 활성화를 담당하는 반면, C 말단 영역은 결합을 담당하는 것으로 제안되었다. 최근에는 GLP-1의 짧은 N 말단 유사체가 수용체 활성 인자이자, 강력한 결합인자일 수 있다고 밝혀졌다(문헌 [Mapelli, C, et al. (2009) J Med Chem 52: 7788-7799]; [Haque, T.S., et al. (2010) Peptides 31:950-955]; [Haque, T.S., et al. (2010) Peptides 31:1353-1360]).

[0380] 추가로, GLP1R의 N 말단 영역에 결합된, GLP-1 모방체의 절두된 길항성 유사체를 이용한, GLP1R의 N 말단 영역의 x선 결정 구조에 관한 연구(문헌 [Runge, S., et al. (2008) J Biol Chem 283: 11340-7])를 통해 ECD 중의 중요한 리간드 결합 영역이 고도로 소수성이라는 것이 밝혀졌다(도 3). 엑센던-4의 Glu15 이후의 서열은 양쪽성 나선으로서 상기의 극소수성 영역(Val^{19*}, Phe^{22*}, Trp^{25*}, Leu^{26*})가 상호작용한다. 한 실시양태에서, GLP-1 또는 글루카곤의 절두된 N 말단 단편은 GLCR에 결합하도록 변형되고, 계면활성제에 공유 결합된다. 계면활성제의 소수성 1'-알킬 부분은 고유 호르몬 리간드의 C 말단 영역을 모방하고, 그를 대신하며, 펩티드 효력, 효능 및 작

용 지속 기간을 증가시킨다. 추가로, 상기 유사체는 그의 보다 작은 크기에 기인하여 주된 이점을 가지며, 이를 통해 그의 복잡도, 합성 비용, 및 단백질 분해에 대한 감수성은 감소하게 된다. 추가로, 펩티드가 보다 작기 때문에, 이는 비점막 또는 장관 장세포 장벽을 통해 보다 쉽게 흡수될 수 있다.

[0381] 저혈당증은 생명을 위협할 수 있는 저혈당 병증이며, 이는 집중적인 인슐린 치료법에 의해 상승된 혈당을 치료하는 보다 공격적인 치료법을 더 많은 환자들에서 사용되고 있는 바, 점점 더 많이 나타나고 있다. 저혈당증은 혈중 글루코스 수준이 매우 낮게 떨어짐에 따라 신체 활동에 필요한 충분한 에너지를 뇌 및 근육에 제공할 수 없을 때 나타난다. 글루카곤은 상기 병증을 치료하는 데 사용될 수 있는데, 이는 간을 자극시켜 글리코겐을 분해하여 글루코스를 생성하고, 혈중 글루코스 수준이 정상 수치로 상승하도록 함으로써 이루어진다. GLCR을 활성화시킬 수 있는 능력을 보유하는 글루카곤 유사체는 혈중 글루코스 수준에 대하여 상기와 같은 바람직한 효과를 발휘하도록 하는 데 사용될 수 있다.

[0382] GLP1R을 활성화시키는 GLP-1의 유사체는 인슐린 생산을 자극하고, 수준이 상승된 혈중 글루코스의 존재하에서는 췌장으로부터의 인슐린 방출을 자극한다. 현 제품, 예컨대, 익스에나티드(바이에타®)를 이용한 경우에 관찰되는 바와 같이, 상기 작용을 통해 혈중 글루코스 수준은 효율적으로 조절되고, 정상화된다. 추가로, 상기 제품은 식욕을 감퇴시키고, 위로부터 음식물의 이동을 저속화시키는 것으로 보인다. 따라서, 이는 다중 기전을 통해 당뇨병을 치료하는 데 있어서 효과적이다. GLCR 및 GLP1R, 둘 모두를 활성화시키는 글루카곤 및 GLP-1의 효과를 조합한 유사체는 협동 작용을 통해 당뇨병 치료에 있어서 식욕을 억제시키고, 글루코스 의존성 방식으로 인슐린을 방출하고, 저혈당증으로부터의 보호를 지원하고, 지방 연소를 가속화시키는 이점을 제공할 수 있다.

[0383] 인슐린 의존성이거나, 또는 인슐린 비의존성인, 당뇨병, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 또는 임신 당뇨병을 비롯한 고혈당증을 치료하는 상기 방법이 신장병증, 망막병증 및 혈관 질환을 비롯한, 당뇨병의 합병증을 감소시키는 데 유용할 것으로 예상된다. 심혈관 질환에서의 적용은 미세혈관 뿐만 아니라, 대혈관 질환을 포함하며(문헌 [Davidson, M.H., (2011) Am J Cardiol 108[suppl]:33B-41B]; [Gejl, M., et al. (2012) J Clin Endocrinol Metab 97:doi: 10.1210/jc.2011-3456]), 심근 경색증에 대한 치료를 포함한다. 식욕을 감퇴시키거나, 또는 체중 감량을 촉진시키는 상기 방법은 체중을 감소시키거나, 체중 증가를 예방하거나, 약물 유도성 비만을 비롯한, 다양한 원인에 기인한 비만을 치료하고, 혈관 질환(관상 동맥 질환, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 허혈 재관류 등), 고혈압, II형 당뇨병 발병, 고지혈증 및 근골격 질환을 비롯한, 비만과 관련된 합병증을 감소시키는 데 있어서 유용할 것으로 예상된다.

[0384] 본원에서 사용되는 바, 글루카곤 또는 GLP-1 유사체라는 용어는 그의 모든 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함한다.

[0385] 펩티드 및 그의 유사체

[0386] 한 측면에서, 공유적으로 변형되고, 본원에 기술된 방법에 적합한 펩티드는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 글루카곤 및/또는 관련 호르몬 GLP-1의 절단된 유사체이다:

[0387] 글루카곤:

[0388] His₁-Ser₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Ser₁₆-Arg₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-Gln₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-Val₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Met₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉(서열 번호 331)

[0389] 옥신토모듈린:

[0390] His₁-Ser₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Ser₁₆-Arg₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-Gln₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-Val₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Met₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-Lys₃₀-Arg₃₁-Asn₃₂-Arg₃₃-Asn₃₄-Asn₃₅-Ile₃₆-Ala₃₇(서열 번호 332)

[0391] GLP-1(글루카곤 번호매김 사용)

[0392] His₁-Ala₂-Glu₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Val₁₀-Ser₁₁-Ser₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Glu₁₅-Gly₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Ala₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Val₂₇-Lys₂₈-Gly₂₉-Arg₃₀(서열 번호 333)

[0393] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 하기 화학식(V)의 구조를 가진다:

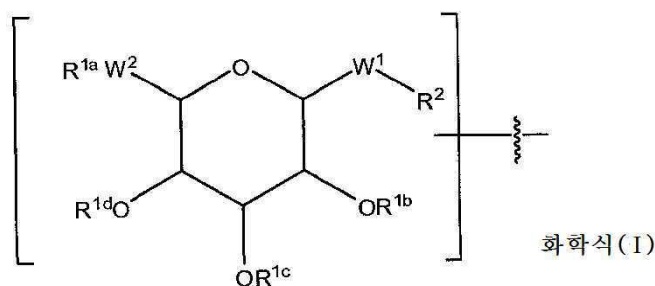
[0394] <화학식(V)>

- [0395] aa₁-aa₂-aa₃-aa₄-aa₅-aa₆-aa₇-aa₈-aa₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-aa₃₀-aa₃₁-aa₃₂-aa₃₃-aa₃₄-aa₃₅-aa₃₆-aa₃₇-Z(서열 번호 334)
- [0396] 상기 식에서,
- [0397] U는 연결 아미노산이고;
- [0398] X는 U의 측쇄에 연결된 계면활성제이고;
- [0399] Z는 OH, 또는 -NH-R³이고, 여기서, R³은 H 또는 C₁-C₁₂ 치환된 또는 비치환된 알킬이고;
- [0400] aa₁은 His, N-Ac-His, pGlu-His 또는 N-R³-His이고;
- [0401] aa₂는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;
- [0402] aa₃은 Gln, 또는 Cit이고;
- [0403] aa₄는 Gly, 또는 D-Ala이고;
- [0404] aa₅는 Thr, 또는 Ser이고;
- [0405] aa₆은 Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, 또는 Nal(2)이고;
- [0406] aa₇은 Thr, 또는 Ser이고;
- [0407] aa₈은 Ser, 또는 Asp이고;
- [0408] aa₉는 Asp, 또는 Glu이고;
- [0409] aa₁₀은 Tyr, Leu, Met, Nal(2), Bip, 또는 Bip2EtMeO;
- [0410] aa₁₁은 Ser, Asn, 또는 U(X)이고;
- [0411] aa₁₂는 Lys, Glu, Ser, Arg, 또는 U(X)이고;
- [0412] aa₁₃은 부재하거나, Tyr, Gln, Cit, 또는 U(X)이고;
- [0413] aa₁₄는 부재하거나, Leu, Met, Nle, 또는 U(X)이고;
- [0414] aa₁₅는 부재하거나, Asp, Glu, 또는 U(X)이고;
- [0415] aa₁₆은 부재하거나, Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg, 또는 U(X)이고;
- [0416] aa₁₇은 부재하거나, Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0417] aa₁₈은 부재하거나, Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0418] aa₁₉는 부재하거나, Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0419] aa₂₀은 부재하거나, Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0420] aa₂₁은 부재하거나, Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0421] aa₂₂는 부재하거나, Phe, Trp, Nal(2), Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0422] aa₂₃은 부재하거나, Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0423] aa₂₄는 부재하거나, Gln, Ala, Glu, Cit, 또는 U(X)이고;

- [0424] aa₂₅는 부재하거나, Trp, Nal(2), 또는 U(X)이고;
- [0425] aa₂₆은 부재하거나, Leu, U(X)이고;
- [0426] aa₂₇은 부재하거나, Met, Val, Nle, Lys, 또는 U(X)이고;
- [0427] aa₂₈은 부재하거나, Asn, Lys, 또는 U(X)이고;
- [0428] aa₂₉는 부재하거나, Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0429] aa₃₀은 부재하거나, Lys, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0430] aa₃₁은 부재하거나, Arg, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0431] aa₃₂는 부재하거나, Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0432] aa₃₃은 부재하거나, Arg, Aib, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0433] aa₃₄는 부재하거나, Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0434] aa₃₅는 부재하거나, Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0435] aa₃₆은 부재하거나, Ile, Aib, Ac4c, Ac5C, 또는 U(X)이고;
- [0436] aa₃₆은 부재하거나, Ala, Aib, Ac4c, Ac5C, 또는 U(X)이고;
- [0437] aa₃₇은 부재하거나, 또는 U(X)이고;
- [0438] 단, aa₁₁-aa₃₇ 중 하나, 또는 1 이상은 U(X)이다.
- [0439] 구체적인 실시양태에서, 연결 아미노산 U는 디아미노산, 예컨대, Lys 또는 Orn이고, X는 U에 연결된 1-알킬 글리코시드 부류로부터 변형된 계면활성제이고, Z는 OH, 또는 -NH-R₂이고, 여기서, R³은 H 또는 C₁-C₁₂; 또는 10 Da 미만의 PEG 쉐이다.
- [0440] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 하기 화학식(III-B)의 구조를 가진다:
- [0441] <화학식(III-B)>
- [0442] His₁-aa₂-aa₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-
Z(서열 번호 3)
- [0443] 상기 식에서,
- [0444] Z는 OH, 또는 -NH-R³이고, 여기서, R³은 H 또는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₁₂ 알킬; 또는 10 Da 미만의 PEG 쉐이고;
- [0445] aa₂는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;
- [0446] aa₃은 Gln, 또는 Cit이고;
- [0447] aa₆은 Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, MePhe, 또는 Nal2이고;
- [0448] aa₁₀은 Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, 또는 Bip2EtMe0이고;
- [0449] aa₁₁은 Ser, Asn, 또는 U이고;
- [0450] aa₁₂는 Lys, Glu, Ser 또는 U(X)이고;

- [0451] aa₁₃은 부재하거나, 또는 Tyr, Gln, Cit, 또는 U(X)이고;
- [0452] aa₁₄는 부재하거나, 또는 Leu, Met, Nle, 또는 U(X)이고;
- [0453] aa₁₅는 부재하거나, 또는 Asp, Glu, 또는 U(X)이고;
- [0454] aa₁₆은 부재하거나, 또는 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, Lys, R, 또는 U(X)이고;
- [0455] aa₁₇은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0456] aa₁₈은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0457] aa₁₉는 부재하거나, 또는 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0458] aa₂₀은 부재하거나, 또는 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0459] aa₂₁은 부재하거나, 또는 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0460] aa₂₂는 부재하거나, 또는 Phe, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)
- [0461] aa₂₃은 부재하거나, 또는 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;
- [0462] 여기서, aa₁-aa₂₃ 중 임의의 둘은 임의적으로 그의 측쇄를 통해 환화된으로써 락탐 결합을 형성하고;
- [0463] 단, aa₁₆, aa₁₇, aa₁₈, aa₂₀, aa₂₁, aa₂₂, aa₂₃, 또는 aa₂₄ 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합되어 있는 링커 아미노산 U이다.
- [0464] 화학식(III-A), 화학식(III-B) 및 화학식(V)의 일부 구체적인 실시양태에서, X는 하기 화학식(I)의 구조를 가진다:

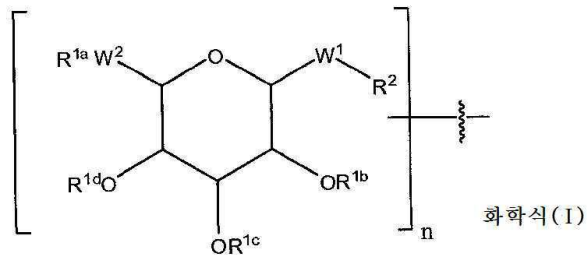
[0465] <화학식(I)>



- [0466]
- [0467] 상기 식에서,
- [0468] R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃₀ 알킬기이고;
- [0469] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;
- [0470] W¹은 -(C=O)-NH-이고;
- [0471] W²는 -O-이고;
- [0472] R²는 결합이다.
- [0473] 상기 기술된 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C₁-C₂₀ 알킬기, C₈-C₂₀ 알킬기, C₁₂-C₁₈ 알킬기 또는 C₁₄-C₁₈ 알킬기이다.
- [0474] 화학식(III-B)의 일부 실시양태에서, U는 본원에 기술된 임의의 링커 아미노산이다. 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에는 본원에 기술된 계면활성제와 공유 결합된 특징의 펩티드 예가 도시되어 있다.

- [0475] 화학식(I-A), 화학식(III-A), 화학식(III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물로서, 여기서, 펩티드 생성물은 하나, 또는 1 초과와 계면활성제 기(예컨대, 화학식(I)의 구조를 가지는 X 기)를 포함하는, 화학식(I-A), 화학식(III-A), 화학식(III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물이 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 한 실시양태에서, 화학식(I-A), 화학식(III-A), 화학식(III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물은 하나의 계면활성제 기를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 화학식(I-A), 화학식(III-A), 화학식(III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물은 2개의 계면활성제 기를 포함한다. 추가의 또 다른 실시양태에서, 화학식(I-A), 화학식(III-A), 화학식(III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물은 3개의 계면활성제 기를 포함한다.
- [0476] 인슐린 저항성 및/또는 심혈관 병증과 관련이 있는 병증을 치료하는 데 **서열 번호 331**의 특정 부위가 중요하다는 것이 본원에서 인정된다. 따라서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 331**의 아미노산 잔기 aa₁-aa₁₇을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0477] 추가의 실시양태에서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 331**의 아미노산 잔기 aa₁-aa₁₈을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0478] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 331**의 아미노산 잔기 aa₁-aa₁₉를 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0479] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 331**의 아미노산 잔기 aa₁-aa₂₀을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0480] 추가의 실시양태에서, 상기 기술된 상기 글루카곤 유사체 투여로 체중은 감소하게 된다.
- [0481] 인슐린 저항성 및/또는 심혈관 병증과 관련이 있는 병증을 치료하는 데 **서열 번호 1**의 특정 부위가 중요하다는 것이 본원에서 인정된다. 따라서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 1**의 아미노산 잔기 aa₁-aa₁₇을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0482] 추가의 실시양태에서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 1**의 아미노산 잔기 aa₁-aa₁₈을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0483] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 1**의 아미노산 잔기 aa₁-aa₁₉를 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0484] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 1**의 아미노산 잔기 aa₁-aa₂₀을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0485] 추가의 실시양태에서, 상기 기술된 상기 글루카곤 유사체 투여로 체중은 감소하게 된다.
- [0486] 상기 기술된 실시양태 중 임의의 실시양태에서, 상기 글루카곤 유사체는 하기 화학식(I)의 계면활성제 X로 변형된다:

[0487] <화학식(I)>



[0488]

[0489] 상기 식에서,

[0490] R^{1a}는 독립적으로 각각의 경우에, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃₀ 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0491] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃₀ 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;

[0492] W¹은 독립적으로 각각의 경우에, -CH₂-, -CH₂O-, -(C=O), -(C=O)O-, -(C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH-, 또는 -CH₂-S-이고;

[0493] W²는 -O-, -CH₂- 또는 -S-이고;

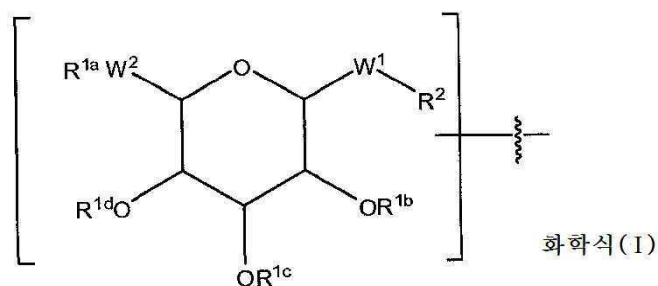
[0494] R²는 독립적으로 각각의 경우에, U에의 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃₀ 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, -NH₂, -SH, C₂-C₄-알켄, C₂-C₄-알킨, -NH(C=O)-CH₂-Br, -(CH₂)_m-말레이미드, 또는 -N₃이고;

[0495] n은 1, 2 또는 3이고;

[0496] m은 1-10이다.

[0497] 구체적인 실시양태에서, 상기 글루카곤 유사체는 하기 화학식(I)의 구조를 가지는 계면활성제 X로 변형된다:

[0498] <화학식(I)>



[0499]

[0500] 상기 식에서,

[0501] R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C₁-C₃₀ 알킬기이고;

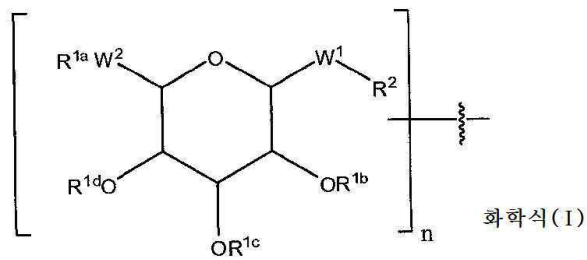
[0502] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;

[0503] W¹은 -(C=O)-NH-이고;

[0504] W²는 -O-이고;

- [0505] R^2 는 결합이다.
- [0506] 상기 기술된 실시양태 중 일부에서, R^{1a} 는 C_1 - C_{20} 알킬기, C_8 - C_{20} 알킬기, C_{12} - C_{18} 알킬기 또는 C_{14} - C_{18} 알킬기이다.
- [0507] 본원에서 사용되는 바, 당뇨병이라는 용어는 1형 및 2형 당뇨병, 둘 모두를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 방법은 1형 당뇨병을 앓는 개체에게 화학식(II), (III-A), (III-B) 및/또는 화학식(V)의 화합물 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 화합물을 비롯한, 본원에 기술된 임의의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 방법은 2형 당뇨병을 앓는 개체에게 화학식(II), (III-A), (III-B) 및/또는 화학식(V)의 화합물 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 화합물을 비롯한, 본원에 기술된 임의의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0508] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 331**의 아미노산 잔기 aa_1 - aa_{17} 을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0509] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 331**의 아미노산 잔기 aa_1 - aa_{18} 을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0510] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 331**의 아미노산 잔기 aa_1 - aa_{19} 를 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0511] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 331**의 아미노산 잔기 aa_1 - aa_{20} 을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0512] 상기 기술된 실시양태에 대한 일부 경우에서, 상기 글루카곤 유사체는 심혈관 질환이 허혈성 사건과 관련이 있을 때에 투여된다.
- [0513] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 1**의 아미노산 잔기 aa_1 - aa_{17} 을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0514] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 1**의 아미노산 잔기 aa_1 - aa_{18} 을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0515] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 1**의 아미노산 잔기 aa_1 - aa_{19} 를 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0516] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 1**의 아미노산 잔기 aa_1 - aa_{20} 을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0517] 상기 기술된 실시양태에 대한 일부 경우에서, 상기 글루카곤 유사체는 심혈관 질환이 허혈성 사건과 관련이 있을 때에 투여된다.
- [0518] 상기 기술된 실시양태 중 임의의 실시양태에서, 상기 글루카곤 유사체는 하기 화학식(I)의 계면활성제 X로 변형된다:

[0519] <화학식(I)>



[0520]

[0521] 상기 식에서,

[0522] R^{1a} 는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0523] R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;

[0524] W^1 은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-(C=O)$, $-(C=O)-O-$, $-(C=O)-NH-$, $-(C=S)-$, $-(C=S)-NH-$, 또는 $-CH_2-S-$ 이고;

[0525] W^2 는 $-O-$, $-CH_2-$ 또는 $-S-$ 이고;

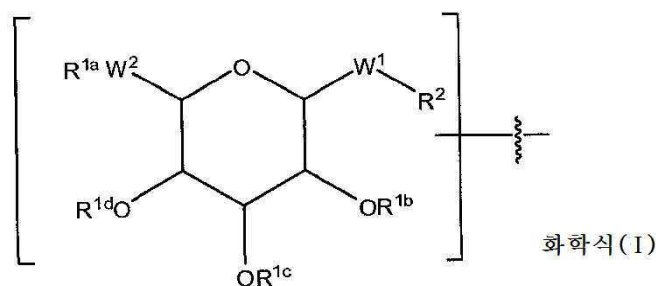
[0526] R^2 는 독립적으로 각각의 경우에서, U에의 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, $-NH_2$, $-SH$, C_2-C_4 -알켄, C_2-C_4 -알킨, $-NH(C=O)-CH_2-Br$, $-(CH_2)_m$ -말레이미드, 또는 $-N_3$ 이고;

[0527] n은 1, 2 또는 3이고;

[0528] m은 1-10이다.

[0529] 구체적인 실시양태에서, 상기 글루카곤 유사체는 하기 화학식(I)의 구조를 가지는 계면활성제 X로 변형된다:

[0530] <화학식(I)>



[0531]

[0532] 상기 식에서,

[0533] R^{1a} 는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

[0534] R^{1b} , R^{1c} , 및 R^{1d} 는 H이고;

[0535] W^1 은 $-(C=O)-NH-$ 이고;

[0536] W^2 는 $-O-$ 이고;

- [0537] R^2 는 결합이다.
- [0538] 상기 기술된 실시양태 중 일부에서, R^{1a} 는 C_1 - C_{20} 알킬기, C_8 - C_{20} 알킬기, C_{12} - C_{18} 알킬기 또는 C_{14} - C_{18} 알킬기이다.
- [0539] 아미노 또는 카복실 말단에서의 변형은 임의적으로 펩티드(예컨대, 글루카곤 또는 GLP-1)로 도입될 수 있다(문헌 [Nestor, J. J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399-4418]). 예를 들어, 펩티드는 N 말단 상에서 절두되거나, 아실화될 수 있고, 이로써 일부 펩티드에 대해 관찰되는 바와 같은, 낮은 효능, 부분적인 효능 및 길항 활성을 보이는 펩티드 유사체를 수득할 수 있다(문헌 [Gourlet, P., et al. (1998) Eur J Pharmacol 354: 105-111], [Gozes, I. and Furman, S. (2003) Curr Pharm Des 9: 483-494])(상기 문헌의 내용은 본원에서 참고로 포함된다)). 예를 들어, bPTH의 처음 6개의 잔기의 결실을 통해 길항 유사체를 수득할 수 있고(문헌 [Mahaffey, J.E., et al. (1979) J Biol Chem 254: 6496-6498]; [Goldman, M.E., et al. (1988) Endocrinology 123: 2597-2599]), 본원에 기술된 펩티드에 대한 유사한 작용을 통해 강력한 길항성 유사체를 수득할 수 있다. 본원에 기술된 변형, 예컨대, 장쇄 알킬 글리코시드로 치환되었을 때, 펩티드의 N 말단에서의 다른 변형, 예컨대, D-아미노산, 예컨대, D-Phe의 결실 또는 도입을 통해서도 또한 강력하고 장기간 지속되는 효능제 또는 길항제를 수득할 수 있다. 상기와 같은 효능제 및 길항제 또한 상업적 유용성을 가지며, 이는 본원에 기술된 고려되는 실시양태의 범주 내에 포함된다.
- [0540] 펩티드 유사체에 공유 결합되어 있는 계면활성제로서, 여기서, 공유 펩티드는 아세틸화, 아실화, PEG화, ADP 리보실화, 아미드화, 지질 또는 지질 유도체의 공유 결합, 포스포티딜이노시톨의 공유 결합, 가교 결합, 환화, 디설피드 결합 형성, 탈메틸화, 시스테인의 공유 가교 형성의 형성, 피로글루타메이트 형성, 포르밀화, 감마 카복실화, 당화, GPI 앵커 형성, 하이드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 단백질 분해 프로세싱, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 당화, 지질 부착, 황산화, 글루탐산 잔기의 감마 카복실화, 하이드록실화 및 ADP 리보실화, 셀레노일화, 황산화, 운반 RNA를 매개로 한 아미노산의 단백질에의 부가, 예컨대, 아르기닐화, 및 유비퀴틴화에 의해 변형되는 것인, 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 예를 들어, 문헌 [Nestor, J.J., Jr. (2007) Comprehensive Medicinal Chemistry II 2: 573-601], [Nestor, J.J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399-4418], [Creighton, T.E. (1993), Wold, F. (1983) Posttranslational Covalent Modification of Protein 1-12], [Seifter, S. and England, S. (1990) Methods Enzymol 182: 626-646], [Rattan, S.I., et al. (1992) Ann N Y Acad Sci 663: 48-62]를 참조할 수 있다. 분지화 또는 분지화되지 않은, 분지형 또는 사이클릭인 펩티드 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 사이클릭, 분지형 및 분지형 환형 펩티드는 번역 후 천연 프로세스로부터 생성되고, 이 또한 적합한 합성 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의의 펩티드 생성물은 상기 기술된 펩티드 유사체를 포함하며, 이는 이어서 알킬 글리코시드 계면활성제 모이어티에 공유 결합된다.
- [0541] 적합한 위치에서의 본원에서 청구된 유사체의 치환에 의해, 예컨대, 링커 아미노산 상에서의 예를 들어, Lys의 ϵ 위치에서의 아실화에 의해 지방산, 예컨대, 옥탄산, 데카노산, 도데카노산, 테트라데카노산, 헥사데카노산, 옥타데카노산, 3-페닐프로판산 등으로, 또는 포화 또는 불포화된 알킬 채로 치환된 펩티드 채(문헌 [Zhang, L. and Bulaj, G. (2012) Curr Med Chem 19: 1602-1618]) 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 상기 유사체에 대한 비제한적인 예시적 일례로는
- [0542] $\text{His}_1\text{-Aib}_2\text{-Gln}_3\text{-Gly}_4\text{-Thr}_5\text{-Phe}_6\text{-Thr}_7\text{-Ser}_8\text{-Asp}_9\text{-Tyr}_{10}\text{-Ser}_{11}\text{-Lys}_{12}\text{-Tyr}_{13}\text{-Leu}_{14}\text{-Asp}_{15}\text{-Ser}_{16}\text{-Arg}_{17}\text{-Lys(N-엡실론-도데카노일)}_{18}\text{-Aib}_{19}\text{-NH}_2$ (서열 번호 335)
- [0543] $\text{His}_1\text{-Aib}_2\text{-Gln}_3\text{-Gly}_4\text{-Thr}_5\text{-Phe}_6\text{-Thr}_7\text{-Ser}_8\text{-Asp}_9\text{-Tyr}_{10}\text{-Ser}_{11}\text{-Lys}_{12}\text{-Tyr}_{13}\text{-Leu}_{14}\text{-Asp}_{15}\text{-Ser}_{16}\text{-Arg}_{17}\text{-Lys(N-엡실론-테트라데카노일)}_{18}\text{-Ac}_4\text{C}_{19}\text{-NH}_2$ (서열 번호 336)
- [0544] $\text{His}_1\text{-Aib}_2\text{-Gln}_3\text{-Gly}_4\text{-Thr}_5\text{-Phe}_6\text{-Thr}_7\text{-Ser}_8\text{-Asp}_9\text{-Tyr}_{10}\text{-Ser}_{11}\text{-Lys}_{12}\text{-Tyr}_{13}\text{-Leu}_{14}\text{-Asp}_{15}\text{-Ser}_{16}\text{-Arg}_{17}\text{-Lys(N-엡실론-헥사데카노일)}_{18}\text{-Aib}_{19}\text{-NH}_2$ (서열 번호 337)
- [0545] $\text{His}_1\text{-Aib}_2\text{-Gln}_3\text{-Gly}_4\text{-Thr}_5\text{-Phe}_6\text{-Thr}_7\text{-Ser}_8\text{-Asp}_9\text{-Tyr}_{10}\text{-Ser}_{11}\text{-Lys}_{12}\text{-Tyr}_{13}\text{-Leu}_{14}\text{-Asp}_{15}\text{-Aib}_{16}\text{-Arg}_{17}\text{-Lys(N-엡실론-도데카노일)}_{18}\text{-NH}_2$ (서열 번호 338)
- [0546] $\text{His}_1\text{-Aib}_2\text{-Gln}_3\text{-Gly}_4\text{-Thr}_5\text{-Phe}_6\text{-Thr}_7\text{-Ser}_8\text{-Asp}_9\text{-Tyr}_{10}\text{-Ser}_{11}\text{-Lys}_{12}\text{-Tyr}_{13}\text{-Leu}_{14}\text{-Asp}_{15}\text{-Aib}_{16}\text{-Arg}_{17}\text{-Lys(N-엡실론-테트라데카노일)}_{18}\text{-NH}_2$

라테카노일)₁₈-NH₂(서열 번호 339)

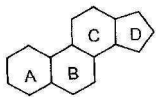
- [0547] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅- Aib₁₆-Arg₁₇-Lys(N-엡실론-헥사테카노일)₁₈-NH₂(서열 번호 340)
- [0548] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Ser₁₆-Arg₁₇-Lys(N-엡실론-(감마-글루타미드)-N-알파-테트라테카노일))₁₈-Aib₁₉-NH₂ (서열 번호 341) 등.
- [0549] 추가의 실시양태에서, 펩티드 쇠는 적합한 위치에서 링커 아미노산, 예를 들어, Cys의 술프하이드릴 상에서의 반응에 의해 스페이서 및 소수성 모이어티, 예컨대, 스테로이드 핵, 예를 들어, 콜레스테롤 모이어티에 의해 임의적으로 치환된다. 상기 실시양태 중 일부에서, 변형된 펩티드는 추가로 하나 이상의 PEG 쇠를 포함한다. 상기 분자에 대한 비제한적인 예로는
- [0550] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Aib₁₆-Arg₁₇-Cys(S-(3-(PEG4-아미노에틸아세트아미드-콜레스테롤)))₁₈-Aib₁₉-NH₂(서열 번호 342),
- [0551] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-사이클로(Glu₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Lys₁₆)-Arg₁₇-Cys(S-(3-(PEG4-아미노에틸아세트아미드-콜레스테롤)))₁₈-NH₂(서열 번호 343).
- [0552] 20종의 표준 아미노산 이외에도, 다수의 "비표준 아미노산" 또는 비천연 아미노산이 당업계에 공지되어 있고, 이는 상기 기술된 바와 같이, 본원에 기술된 화합물에 도입될 수 있다. 다른 비표준 아미노산은 컨주게이션을 위해 반응성 측쇄로 변형된다(문헌 [Gauthier, M.A. and Klok, H.A. (2008) Chem Commun (Camb) 2591-2611]; [de Graaf, A.J., et al. (2009) Bioconjug Chem 20: 1281-1295]). 한 접근법에서, 개량된 tRNA/tRNA 신테타제는 쌍을 형성하고, 이는 앰버 서프레스 코돈에 의해 발현 플라스미드에서 코딩된다(문헌 [Deiters, A, et al. (2004). Bio-org. Med. Chem. Lett. 14, 5743-5]). 예를 들어, p-아지도페닐알라닌을 펩티드 내로 도입한 후, "휘스겐(Huisgen) [3+2] 사이클로부가"로 알려져 있는 유기 반응을 촉진시키기 위해 환원제 및 구리 이온의 존재하에서 관능화된 계면활성제, 또는 아세틸렌 모이어티를 가지는 PEG 중합체와 반응시켰다. 아세틸렌 변형된 알킬 글리코시드 또는 PEG 변형된 글리코시드를 함유하는 본원에 기술된 시약을 사용하는 유사한 일련의 반응을 통해 PEG화된 또는 알킬 글리코시드 변형된 펩티드를 수득할 수 있다. 약 50개 미만의 잔기로 이루어진 펩티드의 경우, 쇠 중 원하는 위치에 상기의 반응성 아미노산 잔기를 도입하는 데 표준 고체상 합성법이 사용된다. 상기 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 단지 PEG만의 도입으로 변형된 펩티드와는 상이한 스펙트럼의 약리학적 및 의약적 특성을 제공한다.
- [0553] 펩티드 유사체에 대해 다수의 치환이 가능하되, 단, 아미노산 서열은 도입된 계면활성제 모이어티를 가지며, 본원에 기술된 계면활성제 변형된 펩티드 생성물의 바람직한 특성을 가진다는 것을 당업자는 이해할 것이다.
- [0554] **특정 정의**
- [0555] 본 명세서에서 사용되는 바, "하나"("a" 또는 "an")라는 것은 하나 이상의 것을 의미한다. 본 특허청구범위(들)에서 사용되는 바, "포함하는"이라는 단어와 함께 사용될 때, "하나"("a" 또는 "an")라는 단어는 하나 이상의 것을 의미한다. 본원에서 사용되는 바, "또 다른"이라는 것은 적어도 두 번째 것 또는 그 이상의 것을 의미한다.
- [0556] 본원에서 사용되는 바, 각종의 일반 아미노산에 대한 1 및 3문자로 된 약어는 문헌 [Pure Appl. Chem. 31, 639-645 (1972) and 40, 277-290 (1974)]에서 권고되는 바와 같고, 이는 37 CFR § 1.822(55 FR 18245, 1990년 5월 1일)를 준수한다. D- 또는 DL과 같이 달리 지정되지 않는 한, 약어는 L 아미노산을 나타낸다. 천연 및 비천연의 특정 아미노산은 비키랄(achiral), 예컨대, 글리신, C α -디에틸글리신(Deg), α -아미노-이소부티르산(Aib), 1-아미노사이클로부탄-1-카복실산(Ac4c), 1-아미노사이클로펜탄-1-카복실산(Ac5c), 1-아미노사이클로헥산-1-카복실산(Ac6c)이다. 글루타민의 유사체로는 시트룰린(Cit)을 포함한다. 펩티드 서열은 모두 좌측의 N 말단 아미노산에서부터 우측의 C 말단 아미노산으로 제시되어 있다.
- [0557] "알킬"기는 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 알킬기에 대한 언급하는 것은 "포화된 알킬" 및/또는 "불포화된 알킬"을 포함한다. 포화인지 또는 불포화인지와는 상관없이, 알킬기는 분지쇄, 직쇄, 또는 사이클릭 기를 포함한다. "치환된" 알킬기는 하나 이상의 추가의 기(들)로 치환된 것이다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 추가의 기(들)는 개별적으로 및 독립적으로 아미드, 에스테르, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤

테로알리사이클릭, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술폰, 아릴술폰, 시아노, 할로젠, 알코일, 알코일옥소, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 할로알킬, 할로알콕시, 플루오로알킬, 아미노, 알킬-아미노, 디알킬-아미노, 아미도, 옥소, 소수성 천연 생성물, 예컨대, 스테로이드, 아르알킬 쇠(알콕시아릴 포함), 아실 모이어티를 함유하는 알킬 쇠 등으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 펩티드에서 잔기(예컨대, Tyr 또는 Dmt)의 Na 위치에 연결된다. 이러한 부류는 N-알킬이라고 지칭되며, 이는 C₁-C₁₀으로부터의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 또는 아릴 치환된 알킬기, 예컨대, 벤질, 페닐에틸 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알킬 모이어티는 당류 모이어티에의 (전형적으로는 예를 들어, 글루코스의 1번 위치에서의) 글리코시드 결합 중의 1-알킬기이다. 상기 1-알킬기는 C₁-C₃₀ 알킬기이다.

[0558] "아릴"기는 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 것인, 방향족 고리를 의미한다. 본원에 기술된 아릴 고리는 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 9개 초과 탄소 원자를 가지는 고리를 포함한다. 아릴기는 임의적으로 할로젠, 알킬, 아실, 알콕시, 알킬티오, 술폰, 디알킬-아미노, 카복실 에스테르, 시아노 등으로부터 선택되는 치환기로 치환된다. 아릴기의 예로는 페닐 및 나프탈레닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0559] "아실"이라는 용어는 C₁-C₂₀ 아실 쇠를 의미한다. 상기 쇠는 선형 지방족 쇠, 분지형 지방족 쇠, 사이클릭 알킬 모이어티를 함유하는 쇠, 소수성 천연 생성물, 예컨대, 스테로이드, 아르알킬 쇠, 또는 아실 모이어티를 함유하는 알킬 쇠를 포함할 수 있다.

[0560] "스테로이드 핵"이라는 용어는 하기 제시된 바와 같이 A, B, C 및 D로 표시된 4개의 융합 고리의 배열을 포함하는 스테로이드 코어를 의미한다:



[0561] . 스테로이드 핵 함유 모이어티의 예로는 콜레스테롤 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0562] 본원에서 사용되는 바, "치료학적 조성물"은 수성 또는 유기 담체 또는 부형제와의 혼합물을 포함할 수 있고, 예를 들어, 정제, 펠릿, 캡슐제, 동결건조물, 좌제, 액제, 에멀전, 현탁제, 또는 사용하기에 적합한 다른 제형용의 일반 비독성의 약학적으로 허용되는 담체와 배합될 수 있다. 상기 개시된 것 이외의 담체로는 고체, 반고체, 또는 액체 형태의 알기네이트, 폴라젠, 글루코스, 락토스, 만노스, 아카시아검, 젤라틴, 만닛톨, 전분 페이스트, 마그네슘 트리실리케이트, 탈그, 옥수수 전분, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 감자 전분, 우레아, 중간 쇠 트리글리세리드, 텍스트린, 및 제제를 제조하는 데 사용하기 적합한 다른 담체를 포함할 수 있다. 추가로, 보조 안정화제, 증점제 또는 착색제, 예를 들어, 안정화 건조제, 예컨대, 트리올로스가 사용될 수 있다.

[0563] 본원에서 사용되는 바, "약학적으로 허용되는 담체" 또는 "치료학적 유효 담체"는 수성 또는 비수성(고체), 예를 들어, 알콜성 또는 유지성의 것, 또는 그의 혼합물이며, 이는 계면활성제, 연화제, 윤활제, 안정화제, 염료, 향료, 보존제, pH 조절용 산 또는 염기, 용매, 유화제, 겔화제, 모이스처라이저, 안정화제, 습윤제, 시간 방출제, 보습제, 또는 특정 형태의 약학 조성물 중에 보편적으로 포함되어 있는 다른 성분을 함유할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 당업계에 주지되어 있고, 이는 예를 들어, 수용액, 예컨대, 물, 또는 생리학적으로 완충처리된 염수 또는 다른 용매 또는 비히클, 예컨대, 글리콜, 글리세롤, 및 오일, 예컨대, 올리브 오일 또는 주 사용 유기 에스테르를 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체는 예를 들어, 특이적인 억제제를 안정화시키거나, 그의 흡수를 증가시키는 작용을 하는 생리학상 허용되는 화합물, 예를 들어, 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 수크로스 또는 텍스트란, 향산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이팅제, 저분자량 단백질 또는 다른 안정화제 또는 부형제를 함유할 수 있다.

[0564] 본원에서 사용되는 바, 펩티드 생성물의 "인슐린 재감작"량은, 예를 들어, 경구 당부하 검사, 또는 정상혈당 클램프 검장에 의해 입증되는, 이를 필요로 하는 개체에서 전형적으로 체중은 감소시키면서, 내인성 인슐린 또는 외부에서 투여된 인슐린에 대한 신체 반응은 증가시키는 양이다.

[0565] 약학 조성물은 또한 생리학적 조건에 가깝게 만드는 것이 필요할 경우, 그에 따라 다른 약학적으로 허용되는 보조 물질을 함유할 수 있고, 상기과 같은 "물질"로는 pH 조절제, 완충화제, 장성 조절제 등, 예를 들어, 아세트산나트륨, 락트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 추가로, 펩티드, 또는 그의 변이체, 현탁제는 보관시 지질을 자유 라디칼 및 지질 과산화 손상으로부터 보호하는 지질 보호제를 포함할 수 있다. 친유성 자유 라디칼 억제제(quencher), 예컨대, 알파 토코페롤, 및 수용성 킬레이터,

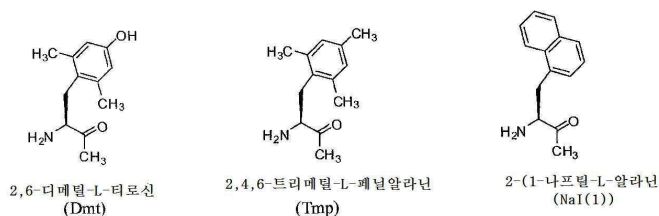
예컨대, 페리옥사민이 적합하다.

- [0566] 본원에서 사용되는 바, "계면활성제"는 물 계면의 장력을 변형시키는 표면 활성제이다. 전형적으로, 계면활성제는 분자내 하나의 친수성 및 하나의 친수성 기 또는 영역을 가진다. 광범위하게, 상기 기는 비누, 계면활성제, 유화제, 분산제, 및 습윤제 및 여러가지 방부제 군을 포함한다. 더욱 구체적으로, 계면활성제는 스테아릴트리에탄올아민, 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 타우로콜레이트, 라우릴아미노프로피온산, 렉시틴, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에도늄 및 글리세린 모노스테아레이트; 및 친수성 중합체, 예컨대, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜(PEG), 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스 및 하이드록시프로필셀룰로스 또는 알킬 글리코시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 비이온성 계면활성제(예컨대, 알킬 글리코시드 계면활성제)이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 이온성 계면활성제이다.
- [0567] 본원에서 사용되는 바, "알킬 글리코시드"는 당업계에 공지되어 있는 바와 같이, 결합에 의해 임의의 소수성 알킬에 연결된 임의의 당을 의미한다. 소수성 알킬은 원하는 소수성 및 당류 모이어티의 친수성에 따라 임의의 원하는 크기로 선택될 수 있다. 한 측면에서, 알킬 쇄의 범위는 1 내지 30개의 탄소 원자; 또는 6 내지 16개의 탄소 원자 범위이다.
- [0568] 본원에서 사용되는 바, "당류"란 직쇄 또는 고리 형태의 단당류, 올리고당 또는 다당류를 포함한다. 올리고당은 2개 이상의 단당류 잔기를 가지는 당류이다. 관능화된 형태로 사용하기에 적합한 많은 가능한 당류에 관한 일부 예로는 글루코스, 갈락토스, 말토스, 말토틱리오스, 말토테트라오스, 수크로스, 트레할로스 등을 포함한다.
- [0569] 본원에서 사용되는 바, "수크로스 에스테르"는 지방산의 수크로스 에스테르이다. 수크로스 에스테르는, 수크로스 중에는 반응에 이용될 수 있는 하이드록실기가 8개 존재하고, 아세테이트에서부터 수크로스와 반응할 수 있는 보다 크고 더욱 벌키한 지방에 이르기까지 많은 지방산 기가 존재하는 바, 많은 형태를 취할 수 있다. 이러한 가용성은 많은 생성물 및 관능기가 사용되는 지방산 모이어티에 기초하여 적합화될 수 있다는 것을 의미한다. 수크로스 에스테르는 식용 및 비식용 용도, 특히, 계면활성제 및 유화제로서의 용도를 가지며, 제약, 화장품, 계면활성제 및 식품 첨가제에서의 그의 적용은 점점 증가하고 있다. 이는 생체분해성이고, 비독성이며, 피부에는 순하다.
- [0570] 본원에서 사용되는 바, "적합한" 알킬 글리코시드라는 것은 비독성 및 비이온성인 것을 의미한다. 일부 경우에서, 적합한 알킬 글리코시드는 안내, 비내, 비루, 설하, 협측, 흡입 경로를 통해, 또는 주사 경로에 의해, 예컨대, 피하, 근육내, 또는 정맥내 경로에 의해 화합물이 투여되었을 때, 화합물의 면역원성 또는 응집을 감소시키고, 그의 생체이용률을 증가시킨다.
- [0571] "링커 아미노산"은 관능화된 계면활성제와의 공유 결합에 사용되는, 반응성 작용기를 포함하는 임의의 천연 또는 비천연 아미노산이다(문헌 [de Graaf, A.J., et al. (2009) Bioconjug Chem 20: 1281-1295]). 일례로, 일부 실시양태에서, 링커 아미노산은 반응성 작용기 $-NH_2$ 를 포함하는 Lys, 또는 Orn; 또는 반응성 작용기 $-SH$ 를 포함하는 Lys; 또는 반응성 작용기 $-C(=O)-OH$ 를 포함하는 Asp 또는 Glu이다. 일례로, 일부 다른 실시양태에서, 링커 아미노산은 반응성 작용기, 예컨대, $-OH$, $-N_3$, 할로아세틸 또는 적합하게 관능화된 계면활성제와의 공유 결합을 형성하는 데 사용되는 아세틸렌기를 포함하는 임의의 아미노산이다.
- [0572] 본원에서 사용되는 바, "관능화된 계면활성제"는 링커 아미노산과 공유 결합하는 데 적합한 반응성 기를 포함하는 계면활성제이다. 일례로, 일부 실시양태에서, 관능화된 계면활성제는 링커 아미노산과 공유 결합하는 데 적합한 반응성 기로서 (예컨대, 단당류의 6번 위치의) 카복실산기를 포함한다. 일례로, 일부 실시양태에서, 관능화된 계면활성제는 적합한 링커 아미노산과의 공유 결합을 허용하는, $-NH_2$ 기, $-N_3$ 기, 아세틸렌기, 할로아세틸기, $-O-NH_2$ 기, 또는 $-(CH_2)_n$ -말레이미드 기, 예컨대, (반응식 6에 제시된 바와 같이) 단당류의 6번 위치의 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 관능화된 계면활성제는 본원에 기술된 바와 같은 화학식(II)의 화합물이다. 임의적으로, 일부 구체적인 실시양태에서, 관능화된 계면활성제는 공유 결합된 링커 아미노산을 포함한다; 이어서, 계면활성제로 변형된 펩티드는 링커 아미노산에 하나 이상의 아미노산을 순차적으로 첨가함으로써 형성된다.
- [0573] 본원에서 사용되는 바, "펩티드"라는 용어는 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드이다. 펩티드라는 용어는 폴리펩티드, 짧은 펩티드(예컨대, 2-14개의 아미노산을 포함하는 펩티드), 중간 쇄 펩티드(15-50개) 또는 장쇄 펩티드(예컨대, 단백질)를 포함한다. 펩티드, 폴리펩티드, 중간 쇄 펩티드 및 단백질이라는 용어는 본

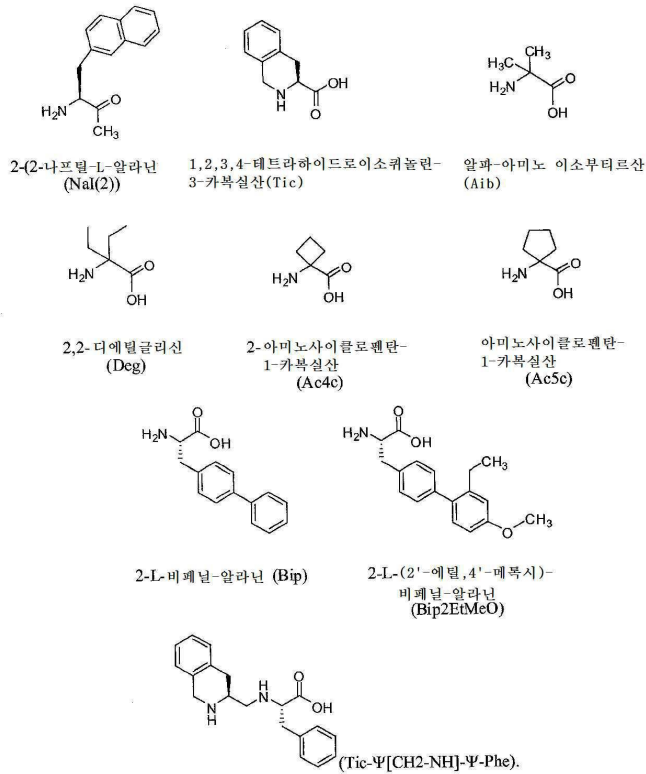
원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바, "펩티드"라는 용어는 아미노산 잔기, 관련된 천연적으로 발생된 구조상 변이체, 및 펩티드 결합을 통해 연결된 합성 비천연적으로 발생된 그의 유사체, 관련된 천연적으로 발생된 구조상 변이체, 및 합성 비천연적으로 발생된 그의 유사체를 포함한 중합체를 의미하는 것으로 해석된다. 합성 펩티드는 예를 들어, 자동 펩티드 합성기를 사용하여 합성될 수 있다.

[0574] 펩티드는 유전자 코딩된 20종 아미노산 이외의 아미노산을 함유할 수 있다. "펩티드(들)"는 천연 프로세스, 예컨대, 프로세싱 및 다른 번역 후 변형 뿐만 아니라, 화학적 변형 기법에 의해서 변형될 것을 포함한다. 상기 변형은 기본 교재와 더욱 상세하게 기재되어 있는 논문에서 잘 기술되어 있고, 당업자에게 주지되어 있다. 일부 실시양태에서, 동일한 유형의 변형은 주어진 펩티드 중의 여러 부위에서 같은 정도로 또는 다양한 정도로 존재할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 일부 실시양태에서, 주어진 펩티드는 1 초과와 변형 유형을 함유한다. 변형은 펩티드 골격, 아미노산 측쇄, 및 아미노 또는 카복실 말단을 비롯한, 펩티드 어느 부위에서나 일어날 수 있다.

[0575] 펩티드라는 용어는 천연 및 비천연 아미노산, 또는 천연 아미노산의 유사체를 포함하는 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 바, 펩티드 및/또는 단백질 "유사체"는 천연 아미노산에 기초한 비천연 아미노산, 예컨대, 티로신 유사체를 포함하며, 이는 파라 치환된 티로신, 또는 티오 치환된 티로신, 및 메타 치환된 티로신을 포함하는데, 여기서, 티로신 상의 치환기로는 아세틸기, 벤조일기, 아미노기, 히드라진, 하이드록시아민, 티올기, 카복시기, 메틸기, 이소프로필기, C₂-C₂₀ 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소, 포화된 또는 불포화된 탄화수소, 0 메틸기, 폴리에테르기, 할로젠, 니트로 기 등을 포함한다. Tyr 유사체의 예로는 2,4-디메틸-티로신(Dmt), 2,4-디에틸-티로신, 0-4-알릴-티로신, 4-프로필-티로신, C α -메틸-티로신 등을 포함한다. 리신 유사체의 예로는 오르니틴(Orn), 호모리신, C α -메틸-리신(CMeLys) 등을 포함한다. 페닐알라닌 유사체의 예로는 치환기가 메톡시기, C₁-C₂₀ 알킬기, 예를 들어, 메틸기, 알릴기, 아세틸기 등을 포함하는 것인 메타 치환된 페닐알라닌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다, 구체적인 예로는 2,4,6-트리메틸-L-페닐알라닌(Tmt), 0-메틸-티로신, 3-(2-나프틸)알라닌(Nal(2)), 3-(1-나프틸)알라닌(Nal(1)), 3-메틸-페닐알라닌, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복실산(Tic), 불소화된 페닐알라닌, 이소프로필-페닐알라닌, p-아지도-페닐알라닌, p-아실-페닐알라닌, p-벤조일-페닐알라닌, p-요오도-페닐알라닌, p-브로모페닐알라닌, p-아미노-페닐알라닌, 및 이소프로필-페닐알라닌 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 펩티드 유사체 디자인에서 사용되는 다른 비표준 또는 비천연 아미노산으로는 C-알파-이치환된 아미노산, 예컨대, Aib, C α -디에틸글리신(Deg), 아미노사이클로펜탄-1-카복실산(Ac5c) 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 상기와 같은 아미노산을 통해 빈번하게는 구속형 구조가 유도되고, 대개는 알파 나선형 구조로 편향된다(문헌 [Kaul, R. and Balaram, P. (1999) Bioorg Med Chem 7: 105-117]). 유사체 디자인에 유용한 상기 비천연 아미노산에 대한 추가의 예로는 호모아르기닌(Har) 등이 있다. 특정 경우에서 환원된 아미드 결합을 치환하면 효소 파괴로부터의 보호는 개선되거나, 수용체 결합은 변경된다. 일례로, (Tic- ψ [CH₂-NH]- ψ -Phe로 명시된) 잔기 사이에 환원된 아미드 결합을 포함하는 Tic-Phe 디펩티드의 도입을 통해 효소적 분해는 감소된다. 따라서, 상기 기술된 변형된 아미노산 및/또는 펩티드 유사체를 포함하는 펩티드에 공유 결합되어 있는 계면활성제 또한 본원에 기술된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 특정 비천연 아미노산은 하기 제시되어 있다.



[0576]



[0577]

[0578]

본원에서 사용되는 바, "변이체"라는 용어는 참조 펩티드와는 상이하지만, 본질적인 특성은 보유하는 펩티드를 의미하는 것으로 해석된다. 전형적인 펩티드 변이체는 또 다른 참조 펩티드와 아미노산 서열에 있어서 차이가 난다. 일반적으로, 참조 펩티드와 변이체 사이의 서열은 전반적으로는 매우 유사하고, 많은 영역에서 동일할 수 있도록 그 차이에 있어서는 한계가 있다. 변이체 및 참조 펩티드는 임의 조합으로 하나 이상의 치환, 부가, 결실에 의해 아미노산 서열에서 차이가 날 수 있다. 치환 또는 삽입된 아미노산 잔기는 유전자 코드에 의해 코딩된 것일 수 있거나, 또는 그렇지 않을 수 있다. 펩티드의 비천연적으로 발생된 변이체는 돌연변이 유발 기법에 의해 직접 합성에 의해, 및 다른 적합한 재조합 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0579]

방법

[0580]

일부 실시양태에서, 본원에서는 인슐린 감수성 감소와 관련된 병증 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 개체에 대해 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 인슐린 감수성 감소와 관련된 병증을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 인슐린 감수성 감소를 특징으로 하는 병증으로는 대사 증후군, 비만 관련 인슐린 저항성, 고혈압, 고도한 C 반응성 단백질과 관련된 전신 염증, 당뇨병 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0581]

본원에서는 또한 인슐린 저항성 치료를 필요로 하는 개체에 대해 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 인슐린 저항성을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 인슐린 저항성은 대사 증후군(X 증후군) 및/또는 당뇨병과 관련이 있다.

[0582]

본원에서는 신체의 인슐린에의 재감작 자극을 필요로 하는 개체에 대해 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 신체의 인슐린에의 재감작을 자극시키는 방법을 추가로 제공한다.

[0583]

추가 실시양태에서, 본원에서는 체중 감소를 통해 인슐린 감수성 증가를 필요로 하는 개체에 대해 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 체중 감소를 통해 인슐린 감수성을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0584]

본원에서는 또한 당뇨병 또는 전당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에 대해 치료적 유효량의, 상기 및 본원, 및 도 1

의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 또는 전당뇨병 치료를 필요로 하는 피험체에서 당뇨병 또는 전당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0585] 본원에서는 하기 병증의 치료 또는 그의 진행 또는 발병 지연을 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병, 당뇨 망막병증, 당뇨 신경병증, 당뇨 신장병증, 인슐린 저항성, 고혈당증, 고인슐린혈증, 대사 증후군, 당뇨 합병증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 혈액 수준 상승, 고지혈증, 비만, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 급성 심혈관 증후군, 경색증, 허혈 재관류, 고혈압으로부터 선택되는 병증을 치료하거나, 그의 진행 또는 발병을 지연시키는 방법을 제공한다. 추가의 실시양태에서, 본원에서는 상처 치유 지연 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상처 치유 지연을 치료하는 방법을 제공한다.

[0586] 한 실시양태에서, 치료하고자 하는 상기 병증은 당뇨병이다. 한 실시양태에서, 치료하고자 하는 상기 병증은 인슐린 저항성이다. 한 실시양태에서, 치료하고자 하는 상기 병증은 대사 증후군이다. 한 실시양태에서, 상기 펩티드의 상기 유효량은 약 $0.1 \mu\text{g/kg/일}$ 내지 약 $100.0 \mu\text{g/kg/일}$ 이다.

[0587] 한 실시양태에서, 투여 방법은 비경구 투여이다. 한 실시양태에서, 투여 방법은 경구 투여이다. 한 실시양태에서, 투여 방법은 피하 투여이다. 한 실시양태에서, 투여 방법은 비내 흡입이다.

[0588] 본원에서는 체중 증가 감소 또는 체중 감소 유도를 필요로 하는 개체에서 치료적 유효량의, 본원, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 체중 증가를 감소시키거나, 체중 감소를 유도하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 체중 증가는 대사 증후군과 관련이 있다.

[0589] 본원에서는 저혈당증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 저혈당증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0590] 본원에서는 또한 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드 생성물, 및 1 이상의 추가의 치료제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 상기 치료제는 항당뇨병제, 항비만제, 포만감 작용제, 항염증제, 항고혈압제, 항죽상동맥경화증제 및 지질 강하제로부터 선택되는 것인, 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0591] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제에 공유 결합되어 있는 펩티드 및/또는 단백질은 글루카곤 또는 GLP-1 펩티드, 또는 그의 유사체이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)은 예방학적으로 투여되고, 이는 대사 증후군, 고혈압, 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신 당뇨병, 고지혈증, 죽상동맥경화증, 전신 염증 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 인슐린 저항성과 관련된 임의의 병증의 발병을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)은 치료학적으로 투여되고, 이는 대사 증후군, 고혈압, 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신 당뇨병, 고지혈증, 죽상동맥경화증, 전신 염증 등과 관련된 임의의 병증의 진행을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)은 예방학적 및/또는 치료학적으로 투여되고, 이는 인슐린 저항성에서 당뇨병으로의 진행을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)은 예방학적 및/또는 치료학적으로 투여되고, 이는 인슐린 저항성의 추가 손실을 감소 또는 중단시켜 질환을 안정화시킨다.

[0592] 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)은 비경구적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)은 피하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)은 비내 흡입에 의해 투여된다.

[0593] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)은 현재 공지되어 있는 치료제(예컨대, 익스에나티드, 메트포민 등)를 포함하는 제약과 비교하여 장기화된 작용 지속 기간을 가진다.

[0594] **비용 요법**

- [0595] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)은 항당뇨병제, 항비만제, 항고혈압제, 항죽상동맥경화증제 및 지질 강하제를 포함하는 군으로부터 선택되는 대사 증후군을 치료하는 다른 치료 방법과 함께 병용하여 투여된다. 일례로, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물과 함께 병용하여 투여되는 데 적합한 유효한 항당뇨병제로는 비구아니드, 술폰닐우레아, 글루코시다제 억제제 PPAR γ 효능제, PPAR α/γ 이중 효능제, aP2 억제제, DPP4 억제제, 인슐린 감작제, GLP-1 유사체, 인슐린 및 메글리티니드를 포함한다. 추가의 예로는 메트포민, 글리브리드, 글리메피리드, 글리피리드, 글리피지드, 클로르프로파미드, 글리클라지드, 아카보스, 미글리톨, 피오글리타존, 트로글리타존, 로시글리타존, 무라글리타자, 인슐린, G1-262570, 이사글리타존, JTT-501, NN-2344, L895 645, YM-440, R-119702, A19677, 레파글리니드, 나테글리니드, KAD 1129, AR-HO 39242, GW-40 I 5 44, KRP2 I 7, AC2993, LY3 I 5902, NVP-DPP-728A 및 삭사글립틴을 포함한다.
- [0596] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)은 유효한 항비만제 군으로부터 선택되는 대사 증후군을 치료하는 다른 치료 방법과 함께 병용하여 투여된다. 일례로, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물과 함께 병용하여 투여되는 데 적합한 유효한 항비만제로는 베타 3 아드레날린성 효능제, 리파제 억제제, 세로토닌(및 도파민) 재흡수 억제제, 갑상샘 수용체 베타 화합물, CB-1 길항제, NPY-Y2 및 NPY-Y4 수용체 효능제 및 식욕억제제를 포함한다. 상기 부류의 구체적인 구성원으로는 오르리스타트, Afl-962, A19671, L750355, CP331648, 시부트라민, 토피라메이트, 엑소카인, 텍스암페타민, 펜터민, 페닐프로파놀아민, 리모나반트(SRI 417164), 및 마진돌을 포함한다.
- [0597] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)은 유효 지질 강하제 군으로부터 선택되는 대사 증후군을 치료하는 다른 치료 방법과 함께 병용하여 투여된다. 일례로, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물과 함께 병용하여 투여되는 데 적합한 유효 지질 강하제로는 MTP 억제제, 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질, HMG CoA 리덕타제 억제제, 스쿠알렌 신데타제 억제제, 피브린산 유도체, LDL 수용체 활성 상향조절제, 리폭시게나제 억제제, 및 ACAT 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용제를 포함한다. 상기 부류로부터의 구체적인 예로는 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 니스바스타틴, 비사스타틴, 페노피브레이트, 겐피브로질, 클로피브레이트, 아바시미브, TS-962, MD-700, CP-52941 4, 및 LY295 427을 포함한다.
- [0598] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 펩티드 생성물)은 동물 모델 및 인간에서 포만감을 주는 효과를 보이는 것을 알려져 있는, 펩티드 호르몬, 및 그의 유사체와 함께 병용하여 투여된다. 본원에 기술된 펩티드 생성물과 비만 치료용의 장기 지속형 포만감 작용제의 조합물이 본원에 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 상기 펩티드 포만감 작용제의 예로는 GLP-1, 췌장 폴리펩티드(PP), 콜레시스토키닌(CCK), 펩티드 YY(PYY), 아밀린, 칼시토닌, OXM, 신경펩티드 Y(NPY), 및 그의 유사체를 포함한다(문헌 [Bloom, S.R., et al. (2008) Mol Interv 8: 82-98]; [Field, B.C., et al. (2009) Br J Clin Pharmacol 68: 830-843]).
- [0599] 펩틴, 그렐린 및 CART(코카인- 및 암페타민-조절된 전사체) 유사체 및 길항제를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 펩티드 호르몬과 함께 병용되는 본원에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 비만을 치료하는 방법 또한 본원에 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다.
- [0600] 체내 추가의 펩티드 생성물은 지방 세포 또는 비만 상태(아디포카인)와 관련이 있으며, 염증유발 효과가 있는 것으로 알려져 있다(문헌 [Gonzalez-Periz, A. and Claria, J. (2010) ScientificWorldJournal 10: 832-856]). 상기 작용제는 본원에 기술된 펩티드 생성물과 함께 병용하여 사용될 때 추가의 바람직한 작용을 할 것이다. 본원에 기술된 펩티드 생성물과 함께 병용하여 사용될 때 유의한 효과를 제공하는 작용제의 예로는 아디포넥틴, 케메린, 비스파틴, 네스파틴, 오멘틴, 레시스틴, TNF α 와, IL-6 및 오베스타틴의 유사체 및 길항제를 포함한다.
- [0601] **중간체**
- [0602] 한 실시양태에서, 본원에서는 천연 또는 비천연 아미노산 상의 반응성 작용기와 결합을 형성할 수 있는 반응성 작용기 및 계면활성제 모이어티를 포함하는 중간체 및/또는 시약을 제공한다. 이러한 중간체 및/또는 시약을 통해 인간 및 동물 질환에 사용되는 펩티드 및/또는 단백질의 생체이용률 및 제약, 약동학적 및/또는 약력학적 거동은 개선될 수 있다. 아미노산 측쇄 상의, 예를 들어, Lys의 엡실론-아미노 작용기, Cys의 술프하이드릴 상의,

또는 펩티드 및/또는 단백질 표적의 아미노 또는 카복시 말단에서의 작용기를 통한 상기 중간체 및/또는 시약의 공유 결합은 본원에 기술된 펩티드 생성물이 합성될 수 있도록 한다. 구체적인 실시양태에서, 비이온성 계면활성제 모이어티는 0-알킬 글리코시드 치환을 포함하는 당당류 또는 이당류로서, 상기 글리코시드 결합은 알파 또는 베타 입체배치인 것이다. 구체적인 실시양태에서, 0-알킬 쇠는 C₁-C₂₀ 또는 C₆-C₁₆ 알킬 쇠로부터의 것이다.

[0603] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 0-알킬 글리코시드 결합을 모방하는 특정 알킬 글리코시드 결합을 포함하는 비이온성 계면활성제 모이어티, 및 천연 또는 비천연 아미노산 상의 반응성 작용기와 결합을 형성할 수 있는 반응성 작용기를 포함하는 중간체 및/또는 시약을 제공한다. 상기 중간체 및/또는 시약은 S 연결된 알킬 쇠 또는 N 연결된 알킬 쇠를 함유하고, O 연결된 알킬 글리코시드 연결된 생성물과 비교하여 변경된 화학 및/또는 효소 안정성을 가진다.

[0604] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 중간체 및/또는 시약은 친수성 기가 변형된 글루코스, 갈락토스, 말토스, 글루쿠론산, 디글루쿠론산 등인 화합물이다. 일부 실시양태에서, 친수성 기는 글루코스, 말토스, 글루쿠론산, 또는 디글루쿠론산이고, 소수성 기는 C₁-C₂₀ 알킬 쇠 또는 아르알킬 쇠이다. 일부 실시양태에서, 소수성 기에의 글리코시드 결합은 알파 입체배치의 것이고, 일부 결합에서는 당류 상의 아노머 중심에서 베타이다.

[0605] 일부 실시양태에서, 친수성 기는 글루코스, 말토스, 글루쿠론산 또는 디글루쿠론산이고, 소수성 기는 C₁-C₂₀ 알킬 쇠 또는 아르알킬 쇠이다.

[0606] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 중간체 및/또는 시약은 카복실산기, 아미노기, 아지드, 알데히드, 말레이미드, 술프하이드릴, 하이드록실아미노기, 알킨 등인 반응성 작용기를 함유하는 계면활성제이다.

[0607] 일부 실시양태에서, 중간체 및/또는 시약은 하이드록실 작용기 중 하나가 카복실산 또는 아미노 작용기로 변형된 것인, 0 연결된 알킬 글리코시드이다. 일부 실시양태에서, 시약은 알파 또는 베타 입체배치의 1-0-알킬 글루쿠론산이고, 알킬 쇠의 길이는 C₁ 내지 C₂₀ 길이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 알킬기의 길이는 C₆ 내지 C₁₆ 길이다.

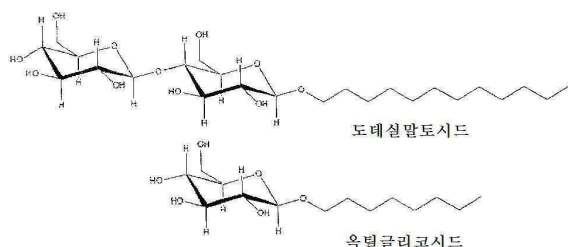
[0608] 일부 실시양태에서, 시약은 알파 또는 베타 입체배치의 1-0-알킬 디글루쿠론산이고, 알킬 쇠의 길이는 C₁ 내지 C₂₀ 길이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 알킬기의 길이는 C₆ 내지 C₁₆ 길이다.

[0609] 일부 실시양태에서, 시약은 하이드록실 작용기 중 하나가 카복실산 또는 아미노 작용기로 변형된 것인, 알파 또는 베타 입체배치의 S 연결된 알킬 글리코시드이다.

[0610] 일부 실시양태에서, 시약은 하이드록실 작용기 중 하나가 카복실산 또는 아미노 작용기로 변형된 것인, 알파 또는 베타 입체배치의 N 연결된 알킬 글리코시드이다.

[0611] 추가의 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 인간 및 동물 질환에 사용하는 데 허용도는 특성을 가진 공유 결합된 알킬 글리코시드를 함유하는 펩티드 및/또는 단백질 생성물을 제공한다. 반응식 1에는 변형을 통해, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 생성물의 합성에 유용한 시약 및/또는 중간체를 수득할 수 있는 예시적인 비이온성 계면활성제가 열거되어 있다.

[0612] <반응식 1>



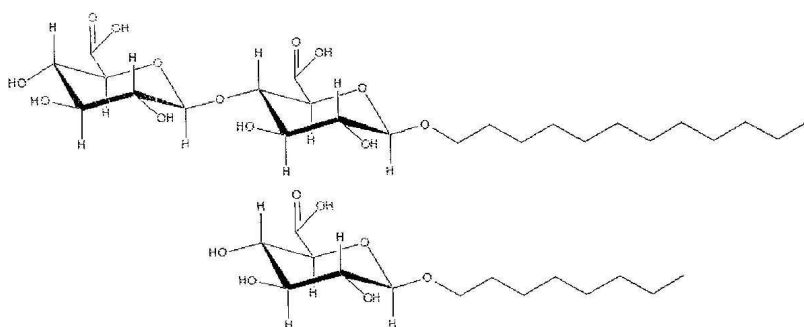
반응식 1. 상업적으로 이용가능한, 알킬 글리코시드 부류의 비이온성 계면활성제의 예

[0613]

[0614] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 계면활성제 모이어티를 펩티드 구조에 도입한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 알킬, 알콕시아릴, 또는 아르알킬 글리코시드 부류의 비이온성 계면활성제를 도입한다. 알킬 글리코시드는 중요한 범용

물이고, 식품, 서비스, 및 세탁 산업에서 널리 사용된다. 따라서, 이를 상업적으로 유의적인 규모를 생산하는 것이 폭넓은 연구의 주제가 되어 왔다. 극소 비용으로 이를 생산하는 데 효소적 및 화학적 공정, 이 둘 모두가 이용될 수 있다(문헌 [Park, D.W., et al. (2000) Biotechnology Letters 22: 951-956]). 상기 알킬 글리코시드를 변형시켜 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 합성을 위한 중간체를 추가로 생성할 수 있다. 따라서, 산소의 존재하에 비보호된 물질 및 백금족 촉매 사용시 1-도데실 베타-D-글루코시드는 6번 위치에서 우선적으로 산화됨으로써 고수율로 상응하는 글루쿠론산 유사체를 생성하는 것으로 알려져 있다(문헌 [van Bekkum, H. (1990) Carbohydrates as Organic Raw Materials 289-310]). 알킬 글루코시드의 6번 위치에서 1차 알코올을 산화시키는 추가의 화학선택적 방법이 이용가능하다. 예를 들어, 화학양론적인 양의 유기 산화제[비스(아세토시)요오도]벤젠(BAIB)과 함께 촉매량의 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥실(TEMPO)을 사용함으로써(문헌 [De Mico, A., et al. (1997) J Org Chem 1997: 6974-6977]) 1차 하이드록실의 산화에 의해 뉴클레오사이드-5'-카복실산을 뛰어난 수율로 수득하였다(문헌 [Epp, J.B. and Widlanski, T.S. (1999) J Org Chem 64: 293-295]). 이러한 산화는 심지어 다른 2차 하이드록실이 비보호된 경우에도 1차 하이드록실에 대해서는 화학선택적이다(문헌 [Codee, J.D., et al. (2005) J Am Chem Soc 127: 3767-3773]). 유사한 방식으로, 물 중 화학양론적 산화제로서 KBr 및 차아염소산나트륨을 사용하여 TEMPO를 이용하여 산화시킴으로써(문헌 [Milkereit, G., et al. (2004) Chem Phys Lipids 127: 47-63]) 1-도데실 β-D-글루코피라노시드, 1-테트라데실 β-D-글루코피라노시드, 1-헥사데실 β-D-글루코피라노시드, 1-옥타데실 β-D-글루코피라노시드 및 1-에이코실 β-D-글루코피라노시드를 상응하는 우론산(1-도데실 β-D-글루쿠론산, 1-테트라데실 β-D-글루쿠론산, 1-헥사데실 β-D-글루쿠론산, 1-옥타데실 β-D-글루쿠론산, 1-에이코실 β-D-글루쿠론산)으로 산화시켰다. (디아세토시요오도)벤젠(BAIB로 알려져 있는 DAIB)을 사용하는 온화한 산화 방법은 실시예에 제시되어 있다. 상기 글루쿠론산 중간체 중 특정의 것은 상업적으로 이용가능하고(예를 들어, 옥틸 β-D-글루쿠론산; 카보신티(Carbosynth: 미국 미주리주 07928)), 명시되어 있는 바와 같이, 통상의 방법에 의해(문헌 [Schamann, M. and Schafer, H.J. (2003) Eur J Org Chem 351-358]; [Van den Bos, L.J., et al. (2007) Eur J Org Chem 3963-3976]) 또는 요청시에, 상업적 공급업체로부터의 제조에 광범위하게 사용된다. 예시된 바와 같이, 하기 반응식 2에는 본원에 기술된 중간체 및/또는 시약을 제조하는 데 사용되는, 반응성 작용기로서 -COOH 기를 포함하는 특정 관능화된 계면활성제 중간체가 도시되어 있다.

[0615] <반응식 2>



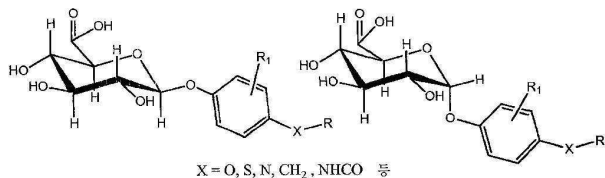
반응식 2. 알킬 디글루쿠론산 및 글루쿠론산 부류 시약의 예

[0616]

[0617]

유사하게, 아르알킬 글리코시드(알콕시아릴 포함)는 밀접한 관계가 있는 비이온성 계면활성제 시약에 대한 기초가 될 수 있다. 예를 들어, 4-알콕시페닐 β-D-글루코피라노시드는 보론 트리플루오로라이드 에테레이트의 존재하에 4-알킬옥시페놀과 펜타-O-아세틸 β-D-글루코스의 반응에 의해 쉽게 합성된다. 이어서, 상기 및 실시예에 기술되어 있는 바와 같이, 메탄올/물 중에서의 트리메틸아민을 사용한 탈아세틸화 및 선택적 산화를 통해 본원에 기술된 시약 및 펩티드 형성에 적합한 알콕시아릴 글루쿠론산 시약이 제조된다(문헌 [Smits, E., et al. (1996) J Chem Soc, Perkin Trans I 2873-2877]; [Smits, E., et al. (1997) 481-488]).

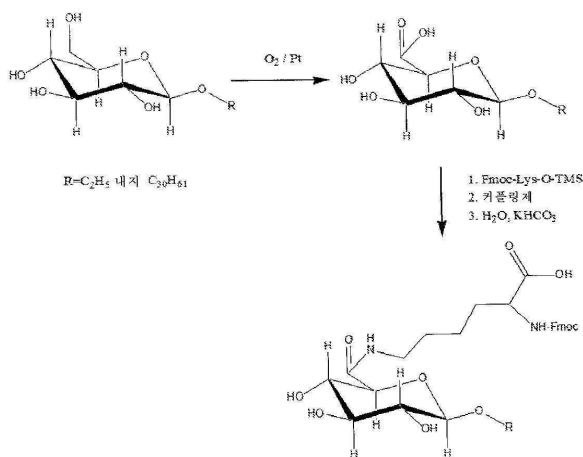
[0618] <반응식 3>



[0619] 반응식 3. 아르알킬 또는 알콕시아릴 계면활성제 모이어티의 예시적인 구성원

[0620] 글루쿠론산 부류의 중간체는 아미노산 측쇄, 예컨대, Lys의 것과의 결합을 위한 표준 커플링제에 의해 쉽게 활성화된다. 따라서, 하기 반응식 4에서 제시되어 있는 것과 같이, Fmoc-Lys-O-TMS(트리메틸실릴=TMS)를 커플링제의 존재하에서 옥틸 베타-D-글루쿠론산과 반응시킨 후, 이어서, O-TMS 보호기를 수성 후속 반응에서 가수분해함으로써 Fmoc-Lys(1-옥틸 베타-D-글루쿠론아미드)를 수득할 수 있다. 상기 시약은 분자의 N 말단 영역 부근의 계면활성제 모이어티를 도입하는 것이 바람직할 경우, 표준 커플링 프로토콜을 사용하여 펩티드의 고체상 합성으로 도입하는 데 사용될 수 있다. 2차 하이드록실기는 Lys 아미노 작용기의 반응성이 훨씬 더 높은 것에 기인하여 보호되지 않은 상태 그대로 유지시킬 수 있거나, 또는 피아세틸화에 의해 보호화시킬 수 있다. 아세틸 보호된 형상이 사용될 경우, 아세틸 보호기는 MeOH/NaOMe 처리에 의해, 또는 MeOH/Et₃N에 의해 고수율로 제거될 수 있다. 하기 반응식 4에는 본원에 기술된 시약 제조법이 도시되어 있다.

[0621] <반응식 4>



[0622] 반응식 4. 시약 제조법에 대한 예

[0623] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 생물학적 활성인 펩티드 생성물을 제조하기 위한 시약 및/또는 중간체는 합성 펩티드 생성물로의 도입을 위한 계면활성제로 변형된 링커 아미노산 패밀리를 포함한다. 따라서, 한 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은, 관능화된 계면활성제가 링커 아미노산의 측쇄(예컨대, 리신 잔기의 아미노기) 상의 작용기를 통해 가역적으로 보호된 링커 아미노산에 부착됨으로써 성장 펩티드 체 내로 도입될 수 있는 (반응식 4에 제시된 바와 같은) 사유 시약을 수득할 수 있는 선형 방식으로 합성되고, 남은 펩티드는 추가의 아미노산을 시스테인 잔기에 부착시킴으로써 합성된다. 본원에 기술된 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 합성하는 데 적합한 보호기는 예를 들어, 문헌 [T. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, 1999, 503-507, 736-739](상기 문헌의 개시내용은 본원에서 참고로 포함된다)에 기술되어 있다.

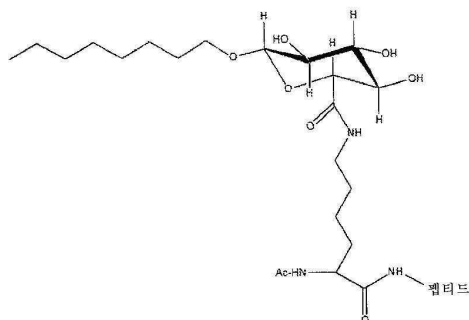
[0624] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 펩티드 체 중 링커 아미노산 상의 적합한 작용기를 통해 관능화된 계면활성제의 전장의 펩티드에의 공유 결합에 의해 합성된다.

[0625] 별법으로, 관능화된 계면활성제는 펩티드의 고체상 합성 과정 동안 탈보호화되는 링커 아미노산 측쇄에 첨가될 수 있다. 일례로, 알킬 글루쿠로닐기는 펩티드의 고체상 합성 동안 링커 아미노산 측쇄(예컨대, 탈보호화된 Lys 측쇄)에 직접 첨가될 수 있다. 예를 들어, 서브유니트로서 Fmoc-Lys(Alloc)-OH를 사용함으로써, 펩티드는 수지 상에 그대로 유지되지만, 제거될 수 있는 오르소고날 보호를 제공할 수 있다. 따라서, Pd/티오바르비탈 또는 다른 Alloc 탈보호화 방법을 사용하여 Lys 측쇄를 탈보호화시키는 방법을 통해 아실 보호된 또는 비보호된 1-옥틸 베타-D-글루쿠론산 유니트와의 커플링을 위한 아미노기를 노출시킬 수 있다. 이어서, 낮은 비율(%)의

CF₃CO₂H(TFA) 절단 카테일을 이용한 최종 탈보호화를 통해 원하는 생성물을 수득할 수 있다. 비록 글리코시드 결합은 강산에 불안정하기는 하지만, 상기 및 기타 다른 경우에서의 과정(experience)은 낮은 비율(%)의 TFA 절단 조건에 대하여 상대적으로 안정적인 것이다. 별법으로, 아실 보호화(예컨대, 아세틸, Ac; 벤조일, Bz) 또는 당류 OH 작용기 상의 트리알킬실릴 보호화는 글리코시드 결합에 대한 보호를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 이어서, 염기(NH₂NH₂/MeOH; NH₃/MeOH, NaOMe/MeOH)에 의한 탈보호화를 통해 원하는 탈보호화된 생성물을 수득할 수 있다. 반응식 4에는 본원에 기술된 시약이 도시되어 있다. 하기 반응식 5에는 본원에 기술된 펩티드 중간체의 비제한적인 예가 도시되어 있다. 비록 상기 예는 펩티드의 N 말단에서 계면활성제 결합을 가지는 펩티드를 도시한 것이지만, 본원에 기술된 방법은 중간 영역, C 말단 영역 또는 펩티드 내의 임의 위치에서 계면활성제에의 결합을 가지는 펩티드 중간체를 합성하는 데 적합하다.

[0626]

<반응식 5>



반응식 5. 펩티드 중간체의 예시적인 일례

[0627]

[0628]

하기 반응식 6에 제시된 바와 같이, 6번 작용기의 변형을 통해 아미노산 측쇄 작용기에의 결합을 위한 다양한 수단을 제공함으로써 추가의 시약을 생성할 수 있다. 따라서, Asp 또는 Glu 측쇄에의 결합을 위해 아미노 치환이 사용될 수 있다. 휘스겐 [3+2] 사이클로부가를 위한 상보적인 수용체를 함유하는 비천연 아미노산에의 결합을 위해 아지도 또는 알킨 치환이 사용될 수 있다(문헌 [Gauthier, M.A. and Klok, H.A. (2008) Chem Commun (Camb) 2591-2611]). 알데히드 작용기에의 연결(즉, 옥심 결합) 또는 아미노 작용기에의 연결(즉, 환원적 알킬화)을 위해 각각 아미노옥시 또는 알데히드 작용기가 사용될 수 있다. 말레이미드 또는 -NH-(C=O)-CH₂-Br 작용기는 Cys 또는 다른 SH 작용기와 화학선택적으로 결합할 수 있다. 이러한 유형의 결합 전략법은 본원에 기술된 시약과 함께 사용될 때 이롭다. 작용기의 상호 전환은 유기 합성에서 널리 실시되고 있으며, 본원에 연결된 각각의 작용기 변형으로의 다중 경로에 관한 종합 목록은 이용가능하다(문헌 [Larock, R.C. (1999) "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, New York]).

[0629]

따라서, 예를 들어, 옥틸 1-β-D-글루코시드의 6번 위치상의 1차 하이드록실은 아지도 음이온 반응, 예컨대, 탄수화물 화학에서 사용되는 반응을 이용한 활성화 및 치환에 의해(예컨대, 토실화 이어 NaN₃에 의해) 아지드로 전환된다. 상응하는 아지드는 피리딘 중 티올아세트산을 이용한 환원에 의해(문헌 [Elofsson, M., et al. (1997) Tetrahedron 53: 369-390]) 또는 유사한 아미노기 생성 방법에 의해(문헌 [Stangier, P., et al. (1994) Liquid Crystals 17: 589-595]) 아미노 작용기로 환원된다. 아세틸렌, 아미노옥시, 및 알데히드 모이어티로의 접근법은 Ac₂O로 처리한 후, 1차 아민의 온화한 가수분해에 의해, 상업적으로 이용가능한 글루코시드로부터 이용가능한 트리아세톡시 형태에서 가장 잘 수행된다. 상기 6-하이드록시 형태는 알데히드로 선택적으로 산화될 수 있거나, 또는 토실레이트 또는 트리플레이트로서 활성화되고, NH₂OH에 의해, 또는 나트륨 아세틸리드에 의해 치환될 수 있다. 말레이미드 결합은 제시된 바와 같이 탄소 결합을 통해, 또는 바람직하게는, O 또는 아마이드 결합을 통해, 또한 당업계에 주지된 바와 같이, 활성화된 하이드록실의 치환, 또는 글루쿠론산 유도체의 아미노 연결된 말레이미드 시약에의 커플링에 의해 이루어질 수 있다. 추가의 작용기 상호 전환은 의약 화학 분야의 당업자에게 주지되어 있으며, 이는 본원에 기술된 실시양태의 범주 내에 포함된다.

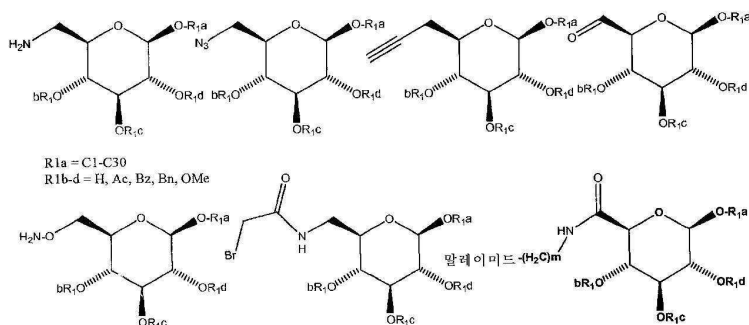
[0630]

당류 및 소수성 쇄가 알파 글리코시드 결합을 통해 공유 결합되어 있는 계면활성제 또한 본원에 기술된 합성 방법의 범주 내에서 고려된다. 대개 연결된 글리코시드를 합성하는 합성 경로는 당업계에 주지되어 있고, 이는 전형적으로 피아세틸 당으로부터 비롯되고, 산성 촉매(예컨대 SnCl₄, BF₃ 또는 HCl)를 사용함으로써 α 당화를 수행할 수 있다(문헌 [Cudic, M. and Burstein, G.D. (2008) Methods Mol Biol 494: 187-208]; [Vill, V., et al. (2000) Chem Phys Lipids 104: 75-91](상기 문헌의 개시내용은 본원에서 참고로 포함된다)). 이당류 글리

코시드에 대한 유사한 합성 경로도 존재한다(문헌 [von Minden, H.M., et al. (2000) Chem Phys Lipids 106: 157-179](상기 문헌의 개시내용은 본원에서 참고로 포함된다)). 상기와 같이 진행되는 작용기 상호 전환을 통해 상응하는 α 연결된 시약 생성을 위한 6-카복실산 등을 수득할 수 있다.

[0631] 하기 반응식 6에는 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 합성에 유용한 특정 화합물 및 시약이 열거되어 있다. 아미노산에 대한 단일 문자로 된 약어를 사용하는 표준 명명법이 사용된다.

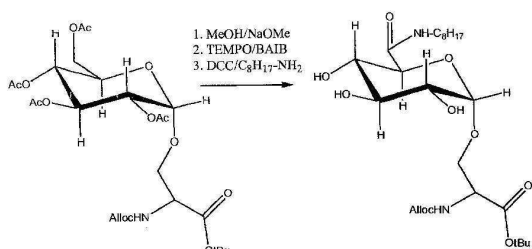
[0632] <반응식 6>



[0633] 반응식 6. 추가 시약에 관한 예

[0634] 다수의 알킬 글리코시드는 예컨대, 문헌 [Rosevear, P., et al. (1980) Biochemistry 19: 4108-4115], [Li, Y.T., et al. (1991) J Biol Chem 266: 10723-10726] 또는 [Koeltzow and Urfer, J. Am. Oil Chem. Soc. 61:1651-1655 (1984)], 미국 특허 번호 제3,219,656호 및 미국 특허 번호 제3,839,318호에 기술된 바와 같이 공지된 방법에 의해 합성될 수 있거나, 또는 예컨대, 문헌 [Li, Y.T., et al. (1991) J Biol Chem 266: 10723-10726], [Gopalan, V., et al. (1992) J Biol Chem 267: 9629-9638]에 기술된 바와 같이 효소적으로 합성될 수 있다. 천연 아미노산, 예컨대, Ser에의 O 알킬 결합은 피아세틸글루코스를 사용하여 Fmoc-Ser-OH에서 수행됨으로써 Na-Fmoc-4-O-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-P-D-글루코피라노실)-L-세린을 수득할 수 있다. 상기 물질은 상기 기술된 바와 같이, 제1 탄소 원자(6번)에서 선택적으로 탈보호화되고, TEMPO/BAIB를 사용하여 선택적으로 산화됨으로써 상응하는 6-카복실 작용기를 수득할 수 있고, 이는 친유성 아민에 커플링됨으로써 새로운 부류의 비이온성 계면활성제 및 시약을 생성할 수 있다(하기 반응식 7).

[0635] <반응식 7>



[0636] 반응식 7. 비이온성 계면활성제 시약에 관한 대체 예

[0637] 소수성 알킬과 친수성 당류 사이의 결합으로는 다른 가능한 것들 중에서도 글리코시드, 티오글리코시드, 아미드 (문헌 [Carbohydrates as Organic Raw Materials, F. W. Lichtenthaler ed., VCH Publishers, New York, 1991]), 우레이도(오스트리아 특허 386,414 (1988); [Chem. Abstr. 110: 137536p (1989)]; [Gruber, H. and Greber, G., "Reactive Sucrose Derivatives" in Carbohydrates as Organic Raw Materials, pp. 95-116] 참조) 또는 에스테르 결합(문헌 [Sugar Esters: Preparation and Application, J. C. Colbert ed., (Noyes Data Corp., New Jersey), (1974)])을 포함할 수 있다.

[0638] 시약에의 변형에 또는 본원에 기술된 생성물을 제제화하기 위한 것으로 선택될 수 있는 유용한 알킬 글리코시드의 예로는 알킬 글리코시드, 예컨대, 옥틸-, 노닐-, 데실-, 운데실-, 도데실-, 트리데실-, 테트라데실, 펜타데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 및 옥타데실-D-말토시드, -글루코시드 또는 -수크로시드(즉, 수크로스 에스테르)((Koeltzow) 및 (Urfer); 아나트레이스 인코퍼레이티드(Anatrace Inc.: 미국 오하이오주 모미); 칼바이오켄(Calbiochem: 미국 캘리포니아주 샌디에고); 플라카 케미에(Fluka Chemie: 스위스)에 따라 합성); 알킬 티오말토시드, 예컨대, 헵틸, 옥틸, 도데실-, 트리데실-, 및 테트라데실- β -D-티오말토시드(문헌 [Defaye, J. and

Pederson, C, "Hydrogen Fluoride, Solvent and Reagent for Carbohydrate Conversion Technology" in Carbohydrates as Organic Raw Materials, 247-265 (F. W. Lichtenthaler, ed.) VCH Publishers, New York (1991)]; [Ferenci, T., J. Bacteriol, 144:7-11 (1980)]에 따라 합성); 알킬 티오글루코시드, 예컨대, 1-도데실- 또는 1-옥틸-티오 α - 또는 β -D-글루코피라노시드(아나트레이스 인코퍼레이티드: 미국 오하이오주 모미; 문헌 [Saito, S. and Tsuchiya, T. Chem. Pharm. Bull. 33:503-508 (1985)] 참조); 알킬 티오수크로스(예를 들어, 문헌 [Binder, T. P. and Robyt, J. F., Carbohydr. Res. 140:9-20 (1985)]에 따라 합성); 알킬 말토트리오시드(Koeltzow) 및 (Urfer)에 따라 합성); 수크로스 아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 카본산 아미드(오스트리아 특허 382,381 (1987); [Chem. Abstr., 108: 114719 (1988)] 및 [Gruber and Greber pp. 95-116]에 따라 합성); 알킬 쇄의 아미드 결합에 의해 연결된 팔라티노스 및 이소말트아민의 유도체(문헌 [Kunz, M., "Sucrose-based Hydrophilic Building Blocks as Intermediates for the Synthesis of Surfactants and Polymers" in Carbohydrates as Organic Raw Materials, 127-153]에 따라 합성); 우레아에 의해 알킬 쇄에 연결된 이소말트아민의 유도체(Kunz)에 따라 합성); 수크로스 아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 카본산 우레이드(문헌 [Gruber and Greber, pp. 95-116]에 따라 합성); 및 수크로스 아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 카본산 아미드(오스트리아 특허 382,381 (1987), [Chem. Abstr., 108: 114719 (1988)] 및 [Gruber and Greber, pp. 95-116]에 따라 합성)를 포함한다.

[0639] 펩티드에의 결합을 위한 반응성 관능기를 도입하도록 추가로 변형될 수 있는 일부 바람직한 글리코시드로는 글리코시드 또는 에스테르 결합에 의해 6, 8, 10, 12, 14, 또는 16개의 탄소 원자로 이루어진 알킬 쇄에 연결된 당류 말토스, 수크로스, 글루코스 및 갈락토스, 예컨대, 헥실-, 옥틸-, 데실-, 도데실-, 테트라데실-, 및 헥사데실-말토시드, 수크로시드, 글루코시드 및 갈락토시드를 포함한다. 상기 구조체에서, 이들 글리코시드는 비독성 알콜 또는 지방산 및 올리고당 또는 당류로 분해된다. 상기 예는 본원에서 주장하는 방법에 사용학자 하는 알킬 글리코시드의 유형을 예시한 것이지만, 상기 목록을 완전한 것으로 하지는 않는다.

[0640] 일반적으로, 이러한 계면활성제(예컨대, 알킬 글리코시드)는 펩티드의 생물학적 특성을 변형시키기 위해, 예컨대, 생체이용률, 반감기, 수용체 선택성, 독성, 생체분포, 가용성, 안정성, 예컨대, 열적, 가수분해적, 산화적 안정성, 효소적 분해에 대한 저항성 등, 정제 및 프로세싱을 위한 특징, 구조적 특성, 분광 특성, 화학 및/또는 광화학적 특성, 촉매 활성, 산화 환원 전위, 예컨대, 공유적 또는 비공유적으로 다른 분자와 반응할 수 있는 능력 등을 조절하기 위해 임의적으로 디자인되거나, 선택된다.

[0641] 계면활성제

[0642] "계면활성제"라는 용어는 "표면 활성제"라는 어구의 단축으로부터 생성된 것이다. 제약 적용에서, 계면활성제는 액체 제약 제제에서 유화제, 가용화제, 및 습윤제로서 작용하면서, 여러 많은 목적에 도움이 되는 바 액체 제약 제제에서 유용하다. 유화제는 친유성 또는 부분적으로 친유성인 물질의 수용액을 안정화시킨다. 가용화제는 약학 조성물의 성분의 가용성을 증가시켜, 달성될 수 있는 농도를 증가시킨다. 습윤제는 유체의 표면 장력을 감소시켜, 그가 가해지는 표면 상에서 쉽게 확산될 수 있도록 유도하여 심지어는 유체로 표면을 "습윤화"시키는 것인 화학적 첨가제이다. 습윤제는 제약 제제가 접촉하게 되는 점막 또는 다른 표면 부위와 긴밀하게 접촉할 수 있도록 하는 수단을 액체 제제에 제공한다. 따라서, 계면활성제는 펩티드 그 자체의 특징을 변형시키는 것 뿐만 아니라, 본원에 기술된 펩티드 생성물의 제제를 안정화시키는 데 있어서도 유용한 첨가제일 수 있다.

[0643] 구체적인 실시양태에서, 합성적으로 접근가능한 알킬 글리코시드, 예컨대, 알킬 글리코시드 도데실, 트리데실 및 테트라데실 말토시드 또는 글루코시드 뿐만 아니라, 수크로스 도데카노에이트, 트리데카노에이트, 및 테트라데카노에이트는 본원에 기술된 바와 같이, 펩티드에의 공유 결합에 적합하다. 유사하게, 상응하는 알킬티오글리코시드는 제제 개발을 위해 허용되는, 안정하고, 합성적으로 접근가능한 계면활성제이다.

[0644] 계면활성제(예컨대, 알킬 글리코시드)의 소수성 또는 친수성 영역을 적절히 변형시킴으로써 매우 광범위한 물리적 특정 및 계면활성제 특성을 달성할 수 있다. 예를 들어, 도데실 말토시드(DM)의 이중층 활성을 도데실 글루코시드(DG)의 것과 비교하는 연구를 통해, 소수성 테일의 길이가 동일함에도 불구하고, DM의 것이 DG의 것보다 3배 초과로 더 높다는 것이 밝혀졌다(문헌 [Lopez, O., et al. (2002) Colloid Polym Sci 280: 352-357]). 이러한 특별한 경우에 있어서, 극성 영역의 아이덴티티(이당류 대 단당류)가 계면활성제 거동에 영향을 미친다. 펩티드, 예컨대, 본원에 기술된 펩티드 생성물에 연결된 계면활성제의 경우, 펩티드 영역 또한 전체 분자에 이 소수성 또는 친수성 특징에 기여할 수 있다. 따라서, 물리적 특정 및 계면활성제 특성을 조합함으로써 개별 펩티드 표적에 적합한 특정의 물리적 특정 및 제약 특성을 달성할 수 있다.

[0645] PEG 변형

- [0646] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 생성물은 추가 변형을 통해 하나 이상의 PEG 모이어티를 도입하게 된다(문헌 [Veronese, F.M. and Mero, A. (2008) *BioDrugs* 22: 315-329]). 일부 경우에서, 큰 PEG 쇠 도입은 신장 사구체에서 펩티드가 여과되지 못하도록 함으로써 거기서 회석뇨가 형성되지 못하도록 한다(문헌 [Nestor, J.J., Jr. (2009) *Current Medicinal Chemistry* 16: 4399-4418], [Caliceti, P. and Veronese, F.M. (2003) *Adv Drug Deliv Rev* 55:1261-1277]). 일부 실시양태에서, 임의적인 PEG 친수성 쇠를 통해서, 보다 장쇄 인 알킬 글리코시드 모이어티 도입으로 소수성화된 펩티드 또는 단백질의 가용성 및 물리적 특성의 균형이 이루어질 수 있도록 할 수 있다.
- [0647] 단백질의 PEG화는 또한 잠재적으로는 부정적인 영향을 미칠 수도 있다. 따라서, PEG화는 일부 단백질에 대해서는 생물학적 활성을 상당부 손실시킬 수 있고, 이는 특이 부류의 수용체에 대한 리간드와 관련될 수 있다. 상기 경우에서, 가역성 PEG화에 유익할 수 있다(문헌 [Peleg-Shulman, T., et al. (2004) *J Med Chem* 47: 4897-4904], [Greenwald, R.B., et al. (2003) *Adv Drug Deliv Rev* 55:217-250], [Roberts, M.J. and Harris, J.M. (1998) *J Pharm Sci* 87: 1440-1445]).
- [0648] 추가로, 증가된 분자량은 사구체막 장벽 이외의 생리학적 장벽을 투과하는 것을 방해할 수 있다. 예를 들어, 고분자량 형태의 PEG화는 일부 조직으로의 투과를 방해할 수 있고, 이로써, 치료학적 효능은 감소될 수 있다고 제안된 바 있다. 추가로, 고분자량은 점막 장벽을 통과하여 이루어지는 흡수(비내, 혈측, 질, 경구, 직장, 폐 전달)를 방해할 수 있다. 그러나, 안정한 분자의 폐로의 투여를 위해서는 흡수 지연이 고돌 유리할 수 있으며, 이로써 작용 지속 기간은 상당히 연장된다. 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 증가된 경점막 생체이용률을 가지며, 이로써 보다 긴 장쇄의 PEG 변형이 계면활성제 변형과 함께 사용될 수 있으며, 비내 또는 다른 경점막 경로 후 상업적으로 유의적인 생체이용률을 달성할 수 있다.
- [0649] 일부 실시양태에서, 장쇄 PEG 중합체, 및 단쇄 PEG 중합체는 본원에 기술된 단백질 및 펩티드를 변형시키는 데 적합하다. 흡입에 의해 당뇨병을 치료하는 투여 방식은 약물 전달에 있어 새로운 접근법이며, 폐는 고도로 투과성인 막을 가지고 있다(예컨대, 엑수베라(Exubera)). 이러한 적용을 위하여 폐 장벽의 투과가 지연되도록 하기 위해 바람직한 PEG화 형태는 C₁₀ 내지 C₄₀₀(대략 250 내지 10,000 Da) 범위의 저분자량인 것이다. 따라서, PEG에 의해 연장시키는 1차 경로는 사구체 여과 컷 오프 초과(68 kDa 초과)의 "유효 분자량"으로 달성되지만, 보다 짧은 단쇄를 사용하는 것이 폐 질환 및 다른 호흡계 병증 치료를 위해 폐 중에 체류하는 기간을 연장시키는 경로가 될 수 있다. 따라서, 약 500 내지 3000 Da의 PEG 쇠는 말초 순환으로의 진입을 저속화시키는 데에는 충분한 크기이지만, 순환 시간을 크게 연장시키는 데에는 충분하지 않다. 일부 실시양태에서, PEG화는 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질의 전신 부작용의 잠재성은 감소시키면서, 폐 조직에의 국부 효능은 증가시키는 데 적용된다. 상기 실시양태 중 일부에서, 약 750 내지 약 1,500 Da 범위의 PEG 쇠를 통틀어 "PEG 1"이라고 지칭한다.
- [0650] 추가로, 그의 물리적 특성을 최적화하기 위해 본원에 기술된 화합물과 함께 다른 중합체가 사용될 수 있다. 예를 들어 폴리(2-에틸 2-옥사졸린) 컨쥬게이트는 작용 지속 기간을 연장시키기 위해 가변적인 소수성 및 충분한 크기를 가진다(문헌 [Mero, A., et al. (2008) *J Control Release* 125: 87-95]). 상기 중합체의 당류에의 결합을 통해, 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질 변형에 사용하는 데 적합한 계면활성제 부류를 수득할 수 있다.
- [0651] 폴리에틸렌 글리콜 쇠는 그의 관능화를 통해 펩티드 및/또는 단백질 쇠 상의 반응성 기에 컨쥬게이션될 수 있다. 전형적인 작용기는 폴리에틸렌 글리콜 쇠 상의 상응하는 카복실, 아미노 또는 말레이미도 기(들)를 통해 펩티드 상의 아미노, 카복실 또는 술포하이드릴 기와 반응할 수 있도록 한다. 한 실시양태에서, PEG는 C₁₀-C₃₀₀₀ 쇠를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, PEG의 분자량은 40,000 달톤 초과이다. 추가의 또 다른 실시양태에서, PEG의 분자량은 10,000 달톤 미만이다. 단백질 변형으로서의 PEG는 당업계에 주지되어 있고, 그의 용도는 예를 들어, 미국 특허 번호 제4,640,835호; 제4,496,689호; 제4,301,144호; 제4,670,417호; 제4,791,192호; 및 제4,179,337호에 기술되어 있다.
- [0652] 비전통적인 유형의 PEG 쇠는 자연 상태에서 양쪽성인 것으로 변형된다. 즉, 친수성 PEG 구조를 가지지만, 소수성 영역, 예컨대, 지방산 에스테르 및 다른 소수성 성분을 함유할 수 있도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Miller, M.A., et al. (2006) *Bioconjug Chem* 17: 267-274]; US 6,309,633(Ekwuribe 등); US 6,815,530(Ekwuribe 등); US 6,835,802(Ekwuribe 등)를 참조할 수 있다. 단백질에의 상기 양쪽성 PEG 컨쥬게이트는 원래 경구 생체이용률을 증가시키기 위해 개발된 것이지만, 그 역할에 있어서는 상대적으로 효과가 없다. 그러나, 양친매성 펩티드와의 상기 양쪽성 PEG 컨쥬게이트를 사용하면 폐에 체류하는 시간은 유의적으로 연장될 것이며, 이로써 상기 제약의 유용한 생물학적 활성은 확장될 것이다. 바람직한 PEG 쇠의 분자량은 500 내지

3,000 Da 범위이다. 이러한 컨쥬게이트를 합성하는 방법에 관한 상세한 설명은 상기 참고 문헌에 기재되어 있으며, 그의 전체 내용이 본원에 포함된다.

[0653] PEG 엔티티 그 자체가 표적 분자, 예컨대, 펩티드에 부착되는 하는 작용기를 가지는 것은 아니다. 그러므로, PEG를 부착시키기 위해서는 PEG 엔티티를 먼저 관능화시켜야 하고, 이어서, 관능화된 부착을 이용하여 PEG 엔티티를 표적 분자, 예컨대, 펩티드에 부착시킬 수 있다(문헌 [Greenwald, R.B., et al. (2003) Adv Drug Deliv Rev 55: 217-250], [Veronese, F.M. and Pasut, G. (2005) Drug Discov Today 10: 1451-1458], [Roberts, M.J., et al. (2002) Adv Drug Deliv Rev 54: 459-476]). 한 실시양태에서, 부위 특이 PEG화는 펩티드 분자 상의 Cys 치환을 통해 달성될 수 있다. 표적 펩티드는 본원에 기술된 바와 같이, 고체상 합성, 재조합 수단, 또는 다른 수단에 의해 합성될 수 있다.

[0654] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 1 이상의 Cys 잔기, Lys 잔기 또는 분자 다른 곳의 다른 반응성 아미노산 상의 알킬 글리코시드 및 특이적인 PEG화로 변형된 Lys 또는 다른 반응성 잔기를 포함한다.

[0655] 또 다른 실시양태에서, Lys 또는 친핵성 측쇄를 가지는 다른 잔기가 PEG 잔기 도입에 사용될 수 있다. 이는 PEG-카복실 또는 PEG-카보네이트 쇄에의 아미드 또는 카바메이트 결합을 사용함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Veronese, F.M. and Pasut, G. (2005) Drug Discov Today 10: 1451-1458]에 기술된 것을 참조할 수 있다. 대체 접근법은 SH 함유 잔기, 예컨대, 머캅토아세틸, 머캅토프로피오닐($\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH}$) 등의 부착을 통해 Lys 측쇄 아미노 작용기를 변형시키는 것이다. 별법으로, PEG 쇄는 합성 과정 동안 아미드로서 C 말단에 도입될 수 있다. PEG 쇄를 부착시키는 추가의 방법은 His 및 Trp의 측쇄와 반응시키는 것을 사용한다. PEG 쇄가 부착될 수 있도록 하기 위해 펩티드 쇄를 변형시키는 다른 유사 방법은 당업계에 공지되어 있고, 이는 본원에서 참고로 포함된다(문헌 [Roberts, M.J., et al. (2002) Adv Drug Deliv Rev 54: 459-476]).

[0656] **제제**

[0657] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 공유적으로 변형된 펩티드 또는 단백질은 조성물 중 펩티드 및/또는 단백질 회합 또는 응집을 추가로 감소, 방지 또는 저하시키는, 예를 들어, 펩티드 및/또는 단백질의 자기 회합 또는 자기 응집을 감소시키거나, 피험체에게 투여되었을 때, 다른 펩티드 또는 단백질과의 회합 또는 응집을 감소시키는 제제로 제공된다.

[0658] 단백질이 고농도일 때, 자기 회합은 치료학적 제제에 있어서 문제가 된다. 예를 들어, 자기 회합은 수용액 중 진한 단일클론 항체의 점성을 증가시킨다. 진한 인슐린 제제는 자기 응집에 의해 불활성화된다. 이러한 자기 회합 단백질 상호작용은 특히 단백질이 고농도일 때에는 많은 치료제의 생물학적 활성을 감소, 조절, 또는 없앤다(문헌 [Clodfelter, D.K., et al. (1998) Pharm Res 15: 254-262]). 주사 다른 수단용에 의한 전달을 위해 고농도로 제제화된 치료학적 단백질은 이러한 단백질 상호작용의 결과로서 물리적으로 불안정할 수 있거나, 불용성이 될 수 있다.

[0659] 펩티드 및 단백질 제제를 제조함에 있어 중요한 도전 과제는 제조가능하고, 안정한 투여 형태를 개발하는 것이다. 프로세싱 및 취급에 있어 중요한 물리적으로 안정한 특성에 대해서는 대개 특징 규명이 잘 이루어지지 않은 상태이고, 예측하기도 어렵다. 단백질 상호작용 및 가용성 특성에 의해 측정되는 바, 예컨대, 회합, 응집, 결정화, 침전과 같은 다양한 물리적으로 불안정한 현상을 접하게 된다. 이는 제조, 안정성, 분석, 및 전달에 있어서 중요한 도전 과제를 일으킨다. (대략 mg/kg 정도의) 고용량의 투약을 필요로 하는 펩티드 및 단백질 약물에 대한 제제를 개발하는 것이 많은 임상적 상황에서 요구된다. 예를 들어, SC 경로를 사용할 경우, 대략 <1.5 mL가 허용되는 투여량이다. 적절한 용량으로 투약하기 위해서는 >100 mg/mL의 단백질 농도가 필요할 수 있다. 단일클론 항체의 경우, 고농도의 동결건조된 제제를 개발하는 데 유사 사항이 고려된다. 일반적으로, 보다 고농도의 단백질을 통해 보다 소량의 주사량이 사용될 수 있으며, 이는 환자의 편안함, 편의성, 및 순응도에 있어 매우 중요한 것이다. 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 화합물은 상기 응집 사건을 최소화하도록 디자인된 것이고, 이는 본원에 기술된 바와 같이 소량의 계면활성제를 사용함으로써 추가로 촉진될 수 있다.

[0660] 많은 사람들에게 주사는 불편한 투여 모드이기 때문에, 펩티드 치료제를 투여하는 다른 수단이 추구되어 왔다. 특정 펩티드 및 단백질 치료제는 예를 들어, 비내, 협측, 경구, 질, 흡입, 또는 다른 경점막 투여에 의해 투여될 수 있다. 그 예로 시판용 비내 스프레이 제제로서 투여되는 나파렐린(시나렐(Synarel)[®]) 및 칼시토닌이 있다. 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 상기 경점막 투여를 촉진시키도록 디자인된 것이고, 상기 제제는 본원에 기술된 바와 같이 소량의 계면활성제를 사용함으로써 추가로 촉진될 수 있다.

- [0661] 전형적인 제제 파라미터로는 최적의 용액 pH, 완충제, 및 안정화 부형제를 선택하는 것을 포함한다. 추가로, 동결건조된 케이크 재구성은 동결건조된 또는 분말형 제제에 있어 중요하다. 추가의 중요한 문제는 자가 회합시 단백질 제제의 점성이 변화한다는 것을 포함한다. 점성 변화는 예컨대, 비내, 폐, 구강 스프레이의 경우, 스프레이(에어로졸) 전달에 있어 전달 특성을 유의적으로 변경시킬 수 있다. 추가로, 점성이 증가하게 되면, 시린지 또는 iv 라인에 의한 주사 전달은 더욱 어려워지거나, 불가능할 수 있다.
- [0662] 펩티드의 완전성 및 생리학적 활성을 안정화시키고, 유지시키고자 한 많은 시도가 보고되어 있다. 일부 시도를 통해서 특히, 인슐린 펌프 시스템의 경우, 열적 변성 및 응집에 대해 안정화가 이루어졌다. 중합성 계면활성제는 (문헌 [Thurrow, H. and Geisen, K. (1984) *Diabetologia* 27: 212-218]; [Chawla, A.S., et al. (1985) *Diabetes* 34: 420-424])에 기술되어 있다. 상기 화합물로 인슐린을 안정화시키는 것은 입체 구조상의 성질에 기인하는 것으로 간주되었다. 사용되는 다른 시스템 중에는 당류(문헌 [Arakawa, T. and Timasheff, S.N. (1982) *Biochemistry* 21:6536-6544]), 삼투물질, 예컨대, 아미노산(문헌 [Arakawa, T. and Timasheff, S.N. (1985) *Biophys J* 47: 411-414]), 및 물 구조 브레이커, 예컨대, 우레아(문헌 [Sato, S., et al. (1983) *J Pharm Sci* 72: 228-232])가 있다. 이러한 화합물은 단백질 또는 펩티드의 분자내 소수성 상호작용을 조절함으로써 그의 작용을 발휘한다.
- [0663] 다양한 펩티드, 펩티드, 또는 단백질이 본원에 기술되어 있으며, 이는 본원에 기술된 공유 결합된 계면활성제 시약 중 임의의 것으로 변형될 수 있다. 이류계는, 본원에 기술된 펩티드 변형은 친수성 기(예컨대, 당류) 및 소수성(예컨대, 알킬 쇠) 기, 둘 모두를 포함하는 계면활성제의 공유 결합을 포함하며, 이를 통해, 펩티드는 생리학적 조건하에서 안정화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 기 및 소수성 기를 포함하는 모이어티(예컨대, 글리코시드 계면활성제)의 본원에 기술된 펩티드, 및/또는 단백질에의 공유 결합을 통해, 안정성을 증진시키기 위한 목적으로(예컨대, 응집을 감소시키기 위한 목적으로) 펩티드, 및/또는 단백질의 아미노산 서열을 변형시킬 필요가 없게 된다.
- [0664] 일부 실시양태에서, 제제는 본원에 기술된 계면활성제로 유도된 시약으로 변형된 펩티드를 포함하는 1 이상의 약물을 포함하고, 제제 중에서 추가로 계면활성제와 회합될 수 있으며, 여기서, 계면활성제는 추가로 예를 들어, 당류, 알킬 글리코시드, 또는 다른 부형제를 포함하고, 드롭제, 스프레이, 에어로졸, 동결건조물, 분무건조된 제제, 주사제로 이루어진 군으로부터 선택되는 포맷으로, 및 서방형 포맷으로 투여될 수 있다. 스프레이, 및 에어로졸은 적절한 분배기의 사용을 통해 달성될 수 있고, 이는 비내, 구강 관통, 흡입 또는 다른 경점막 경로에 의해 투여될 수 있다. 동결건조물은 다른 화합물, 예컨대, 만닛톨, 당류, 1 μ m 크기 이하의 무수 α 락토스, 젤라틴, 생체화합성 겔 또는 중합체를 함유할 수 있다. 서방형 포맷은 안구 삽입물, 식용가능한 미세미립자, 가수분해성 중합체, 팽윤성 점막점착성 미립자, p 민감성 미세미립자, 나노입자/라텍스 시스템, 이온교환 수지 및 다른 중합성 겔 및 임플란트일 수 있다(오커서트(Ocusert), 알카 코포레이션(Alza Corp.: 미국 캘리포니아주); 특허 출원 WO 91/19481((Joshi, A., S. Ping) 및 (K.J. Himmelstein))). 유의적인 경구 생체이용률 또한 달성가능하다.
- [0665] 본원에 기술된 펩티드 및 단백질 변형은 유기 용매의 필요성을 경감시키고, 일부 경우에는 제거할 수 있다. 트레할로스, 락토스, 및 만닛톨 및 다른 당류가 응집을 막는 데 사용되어 왔다. 항IgE 인간화된 단일클론 항체의 응집은 300:1 내지 500:1(부형제:단백질) 범위 이상의 물비로 트레할로스를 이용하여 제제화함으로써 최소화되었다. 그러나, 분제는 과도한 점착성을 띠고, 에어로졸 투여에 부적합하거나, 또는 보관시 원치않는 단백질 당화 반응을 보였다(문헌 [Andya, J.D., et al. (1999) *Pharm Res* 16:350-358]). 발견된 첨가제들은 각각 생체이물 대사, 자극 또는 독성, 또는 고비용을 비롯한, 치료제에 대한 첨가제로서의 한계를 가지고 있다. 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질과 함께 사용하기 위한 것으로 효과적이고, 비자극성이며, 비독성이고, 천연 당, 지방산, 또는 장쇄 알코올을 포함하고 있는 바, 생체 이물 대사를 필요로 하지 않으며, 수용액 중에서, 또는 수성 체액, 예컨대, 혈장 또는 타액에 의한 생리학적 수성 재구성에 의해서 계내에서 건식 펩티드 및/또는 단백질을 수성적으로 재구성할 때 응집을 최소화시키는 데에도 사용될 수 있는 부형제가 고려된다.
- [0666] 다른 제제 성분으로는 그 중에서도 완충제 및 생리학적 염, 비독성 프로테아제 억제제, 예컨대, 아프로티닌 및 대두 트립신 억제제, 알파-1-항트립신, 및 프로테아제-불활성화 단일클론 항체를 포함할 수 있다. 완충제는 유기물질, 예컨대, 아세트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 푸마레이트, 말레이트, 폴리리신, 폴리글루타메이트, 키텐산, 텍스트란 술페이트 등, 또는 무기물질, 예컨대, 포스페이트, 및 술페이트를 포함할 수 있다. 상기 제제는 저농도의 정균제, 예컨대, 벤질 알코올 등을 추가로 함유할 수 있다.

- [0667] 비내 투여용으로 적합한 제제는 또한 허용되는 증발용 용매, 예컨대, 하이드로플루오로알칸 중 본원에 기술된 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물의 액체 또는 현탁제를 포함한다. 상기 제제는 정량 흡입기(MDI: metered dose inhaler)로부터 투여하는 데 적합하고, 이는 투여 부위로부터 이동이 없고, 자극이 낮고, 멸균할 필요가 없다는 이점을 가지고 있다. 상기 제제는 또한 허용되는 부형제, 또는 벌크화제, 예컨대, 1 μm 크기 이하의 무수 α 락토스를 함유할 수 있다.
- [0668] 추가의 또 다른 측면에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 연장된 반감기를 보인다. 본원에서 사용되는 바, "반감기"라는 어구는 생성물이 사용 또는 소비에 부적합한 상태로 되지 않으면서 보관될 수 있는 기간으로서 광범위하게 기술된다. 본원에 기술된 조성물의 "반감기"는 또한 조성물의 품질상의 용인되는 손실에 상응하는 기간을 나타낼 수도 있다. 본원에서 사용되는 바, 조성물의 반감기는 유효 날짜와는 구별되는데; "반감기"는 본원에 기술된 조성물의 품질에 관한 것인 반면, "유효 날짜"는 조성물은 제조 및 테스트 조건과 더 관련이 있다. 예를 들어, 그의 "유효 날짜"가 지난 조성물은 여전히 안전하고 효과적일 수는 있지만, 더 이상은 제조업체에 의해서 최적의 품질을 보장받지는 못한다.
- [0669] **투약**
- [0670] 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 많은 질환 상태에서 치료학상 유의한 효과를 부여하는 임의의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 염증 치료에 유용하다. 한 실시양태에서, 본원에 제시된 화합물은 수술 후 또는 만성 통증을 조절하는 데 유의한 활성을 부여한다. 한 실시양태에서, 펩티드는 통증을 조절하는 다른 형태의 치료법보다 더 높거나, 또는 더 낮은 농도로 환자에게 투여된다. 추가의 또 다른 실시양태에서, 펩티드는 다른 화합물과 함께 됴으로써 치료학상 시너지 효과를 부여할 수 있다.
- [0671] 대표적인 전달 요법으로는 경구, 경점막 투여, 비경구(피하, 복강내, 근육내 및 정맥내 주사 포함), 직장, 협측(설하 포함), 경피, 흡입, 안내 및 경점막(비내 포함) 투여 모드를 포함한다. 펩티드 전달에 있어 관심의 대상이 되고, 널리 사용되는 방법은 방출 조절형 주사용 제제의 피하 주사를 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 피하, 비내 및 흡입 투여에 유용하다. 또한, 치료하고자 하는 병증에 따라, 상기 치료학적 조성물은 전신 또는 국부적으로 투여된다. 제제화 및 투여 기법은 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Co, Easton Pa.)]의 최신판에서 살펴볼 수 있다.
- [0672] 정확한 용량 및 조성, 및 가장 적절한 전달 요법을 선택하는 것은 특히 선택된 펩티드의 약리학적 특성, 치료되는 병증의 성질 및 중증도, 및 수혜자의 건강 상태 및 정신력에 의해 영향을 받게 될 것이다. 추가로, 투여 경로를 통해 물질은 차별적인 양으로 흡수될 것이다. 상이한 경로를 통해 투여된 펩티드의 생체이용률은 특히 가변적이며, 그 양은 1% 미만 내지 거의 100%가 다 되는 것으로 관찰된다. 전형적으로, 정맥내, 복강내, 또는 피하 주사 이외의 경로를 통한 생체이용률은 50% 이하이다.
- [0673] 일반적으로, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질, 또는 그의 염은 피하 주사에 의해 약 0.1 내지 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (체중)/일, 또는 약 0.1 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (체중)/일인 양으로 투여된다. 50 kg인 여성 인간 피험체의 경우, 피하 주사에 의한 활성 성분의 1일 용량은 약 5 내지 약 5,000 μg , 또는 약 5 내지 약 5,000 μg 이다. 투여 경로, 화합물 효력, 관찰되는 약동학적 프로파일 및 적용가능한 생체이용률에 따라 다른 용량이 필요할 것이다. 흡입에 의해, 1일 용량은 1일 2회에 걸쳐 투여되는 1,000 내지 약 20,000 μg 이다. 다른 포유동물, 예컨대, 말, 개, 및 소에서는 더 높은 고용량이 필요할 수 있다. 이러한 투여량은 가장 효과적인 결과를 달성하는 데 필요에 따라서 단일 투여에 의해, 다중 적용에 의해, 또는 방출 조절형을 통해 종래 약학 조성물로 전달될 수 있다.
- [0674] 약학적으로 허용되는 염은 독성인 부작용없이 모체 펩티드의 바람직한 생물학적 활성을 유지한다. 상기 염의 예로는 (a) 무기산, 예를 들어, 염산, 브롬산, 황산, 인산, 질산 등으로 형성된 산 부가염; 및 유기산, 예컨대, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 글루콘산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 판산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술포산, 나프탈렌 디술포산, 폴리갈락투론산 등으로 형성된 염; (b) 다가 금속 양이온, 예컨대, 아연, 칼슘, 비스무트, 바륨, 마그네슘, 알루미늄, 구리, 코발트, 니켈, 카드뮴 등으로; 또는 N,N'-디벤질에틸렌디아민 또는 에틸렌디아민으로부터 형성된 유기 양이온으로 형성된 염기 부가염 또는 착제; 또는 (c) (a) 및 (b)의 조합, 예컨대, 아연 타네이트 염 등이 있다.
- [0675] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는, 비독성 담체와 함께 혼합된, 활성 성분으로서 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물 또한

고려된다. 상기 언급된 바와 같이, 상기 조성물은 비경구(피하, 근육내 또는 정맥내) 투여용으로 특히 액체 액제 또는 현탁제 형태로; 경구 또는 협측 투여용으로 특히 정제 또는 캡슐제 형태로; 비내 투여용으로 특히 분제, 점비제, 증발용 액제 또는 에어로졸 형태로; 흡입용으로 특히 액체 액제 또는 광범위하게 정의되는 부형제와의 건식 분제의 형태로; 및 직장 또는 경피 투여용으로 제조될 수 있다.

[0676] 조성물은 편리하게 단위 투여 형태로 투여될 수 있고, 이는 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)](이는 본원에서 참고로 포함된다)에 기술되어 있는 바와 같이, 제약업계에 주지된 방법들 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 비경구 투여용 제제는 부형제로서 멸균수 또는 염수, 알킬렌 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 당류, 식물성 기원의 오일, 수소화된 나프탈렌, 혈청 알부민 나노입자(아브락산(Abraxane)으로 이용, 아메리칸 파마슈티칼 파트너스, 인코퍼레이티드(American Pharmaceutical Partners, Inc.: 미국 일리노이주 샴버그))를 함유할 수 있다. 경구 투여용인 경우, 제제는 담즙염 또는 아실 카르니틴 부가에 의해 증진될 수 있다. 비내 투여용 제제는 증발 용매, 예컨대, 하이드로플루오로카본 중의 고체 또는 용액일 수 있고, 예를 들어, 당류, 계면활성제, 1 μ m 크기 이하의 무수 α 락토스 또는 텍스트란과 같은, 안정화를 위한 부형제를 함유할 수 있거나, 또는 점비제 또는 정량식 스프레이 형태로 사용하기 위한 수성 또는 오일성 액제일 수 있다. 협측 투여를 위해, 전형적인 부형제로는 당, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 전산화 전분 등을 포함한다.

[0677] 비내 투여용으로 제제화될 때, 비내 점막을 통과하는 흡수는 약 0.1 내지 15중량%, 약 0.5 내지 4중량%, 또는 약 2중량% 범위인 양의 계면활성제, 예를 들어, 글리코콜산, 콜산, 타우로콜산, 에토콜산, 테옥시콜산, 케노테옥시콜산, 데하이드로콜산, 글리코데옥시콜산, 사이클로텍스트린 등에 의해 추가로 증진될 수 있다. 자극은 감소된 상태에서 더욱 더 큰 효능을 보이는 것으로 보고된 흡수 증진제에 대한 추가의 부류는 알킬 말토시드 부류, 예컨대, 테트라데실말토시드이다(문헌 [Arnold, J.J., et al. (2004) J Pharm Sci 93: 2205-2213], [Ahsan, F., et al. (2001) Pharm Res 18: 1742-1746]) 및 상기 문헌에 포함된 참고 문헌(상기 문헌 모두 본원에서 참고로 포함된다)).

[0678] 흡입 전달용으로 제제화되었을 때, 많은 제제는 장점을 제공한다. 활성 펩티드를 쉽게 분산되는 고체, 예컨대, 디케토피페라진(예를 들어, 테크노스피어(Technosphere) 입자; (문헌 [Pfutzner, A. and Forst, T. (2005) Expert Opin Drug Deliv 2: 1097-1106]) 또는 유사 구조체에 흡착시키면, 치료제의 흡수가 초기에 빠르게 이루어지는 제제를 수득할 수 있다. 활성 펩티드, 및 부형제를 함유하는 동결건조된 분제, 특히, 유리질 입자는 생체이용률로 폐에 전달하는 데 유용하며, 예를 들어, 엑수베라[®]((화이자(Pfizer) 및 아벤티스 파마슈티칼즈 인코퍼레이티드(Aventis Pharmaceuticals Inc.)의 흡입용 인슐린)를 참조할 수 있다. 흡입에 의해 펩티드를 전달하는 추가의 시스템은 문헌 [Mandal, T.K., Am. J. Health Syst. Pharm. 62: 1359-64 (2005)]에 기술되어 있다.

[0679] 충분한 활성 성분을 함유하는 방출 조절형 시스템을 원하는 방출 기간 동안 단일 투여함으로써 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 장기간 동안에 걸쳐, 예를 들어, 1주 내지 1년 동안 피험체에게 전달할 수 있다. 다양한 방출 조절형 시스템, 예컨대, 단일체 또는 저장소형 마이크로캡슐, 데포 임플란트, 중합성 하이드로겔, 삼투압 펌프, 소포, 미셀, 리포솜, 경피용 패치, 이온영동 장치 및 대체 주사용 투여 형태가 상기 목적을 위해 사용될 수 있다. 방출 조절형 부형제 또한 주 2회 또는 주 1회 투여용으로 개발되었고, 예를 들어, 보호된 그래프트 공중합체 시스템(문헌 [Castillo, G.M., et al. (2012) Pharm Res 29: 306-18])은 예컨대, 본 발명의 것과 같은, 소수성 또는 소수성 방식으로 변형된 펩티드에 대해 사용될 수 있다. 활성 성분의 전달을 필요로 하는 부위로 국부화하는 것이 일부 방출 조절형 장치의 추가의 특징이 되며, 특정 장애를 치료하는 데 있어서 유익한 것으로 입증될 수도 있다.

[0680] 방출 조절형 제제의 한 형태는 (Kent), (Lewis), (Sanders), 및 (Tice)의 선구적인 업적인 미국 특허 번호 제 4,675,189호(이는 본원에서 참고로 포함된다)에 기술되어 있는 바와 같이, 저속으로 분해되는, 비독성, 비항원성 중합체, 예컨대, 코폴리(락트산/글리콜산)에 분산되어 있거나, 그안에 캡슐화되어 있는 펩티드 또는 그의 염을 함유한다. 화합물, 또는 그의 염은 또한 콜레스테롤 또는 다른 지질 매트릭스 펠릿, 또는 실라스토머 매트릭스 임플란트로 제제화될 수 있다. 추가의 저속 방출형, 데포 임플란트 또는 주사용 제제는 당업자에게 자명할 것이다. 예를 들어, 문헌 [Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978], 및 [R. W. Baker, Controlled Release of Biologically Active Agents, John Wiley & Sons, New York, 1987]을 참조할 수 있다.

[0681] 방출 조절형 제제의 추가 형태는 생체분해성 중합체, 예컨대, 코폴리(락트산/글리콜산) 또는 락트산 및 PEG의

블록 공중합체의 용액을 포함하고, 피하로 또는 근육내로 주사되어 데포 제제를 형성하는 생체허용성 용매이다. 본원에 기술된 펩티드를 상기 중합성 제제와 혼합하는 것이 작용 지속 기간이 매우 긴 제제를 형성하는 데 적합하다.

[0682] 본원에서 사용되는 바, "치료적 유효량"은 본원에서 그 목적을 위해 "유효량"이라는 것과 상호교환적으로 사용되고, 당업계에 공지되어 있는 바와 같이, 상기 고려 사항에 의해 결정된다. 상기 양은 그의 질환을 앓고 있는 치료받는 피험체에서 원하는 약물 매개 효과를 달성하는 데 효과적이어야 한다. 치료적 유효량은 또한 예를 들어, 생존을 개선, 더욱 신속한 회복, 또는 호전, 증상의 개선 또는 제거, 또는 다른 허용되는 바이오마커 또는 대응 마커와 같은, 당업자에 의해 선택되는 적절한 척도를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0683] 그러나, 치료를 필요로 하는 임의의 특정 피험체에 대한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는 달라질 수 있고, 사용되는 특정 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사 안전성 및 작용 지속 기간, 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별, 섭식, 투여 모드 및 시간, 배출 속도, 약물 배합, 특정 병증의 중증도, 및 요법을 받고 있는 호스트를 비롯한, 다양한 인자에 의존할 것이라는 것을 이해할 것이다.

[0684] 투약 방법(들)은 펩티드 및/또는 단백질 약물의 면역원성을 감소 또는 제거시키는 조성물, 비자극성인 조성물, 항박테리아 또는 항진균 활성을 가지는 조성물, 약물의 안정성 또는 생체이용률이 증가된 조성물, 상기 약물의 생체이용률 변화가 감소된 조성물, 간 초회 통과 제거는 피하는 조성물, 및 임의의 부작용을 감소 또는 제거하는 조성물을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 본원에 기술된 조성물의 모든 측면을 포함한다. 본원에서 사용되는 바, "면역원성"이라는 특정 물질 또는 조성물 또는 작용제가 면역 반응을 일으킬 수 있는 능력이다. 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질의 면역원성은 당업자에게 공지된 방법에 의해 확인할 수 있다.

[0685] 본 명세서에서 언급된 모든 공개 문헌 및 특허 출원은 마치 각각의 독립된 공개문헌 또는 특허 출원이 참고로 포함되어 있는 것으로서 구체적으로 및 개별적으로 명시되어 있는 것과 같이 본원에서 참고로 포함된다.

[0686] 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 및 그의 합성을 위한 시약은 그의 다수의 수정과 변형이 당업계의 숙련자에게 자명한 바, 단지 예시적 설명 목적으로 의도된 하기의 실시예에서 더욱 자세하게 기술된다.

[0687] 실시예

[0688] 실시예 1: 시약 - N- α -Fmoc, N- ϵ -(1-옥틸 β -D-글루쿠로노이드-6-일)-L-리신

[0689] 오븐에서 건조된 250 mL 에rlenmeyer 플라스크에 1-옥틸 β -D-글루쿠론산(카보신티 리미티드(Carbosynth Ltd.), 3.06 g, 10 mmol), 50 mL 무수 DMF, 및 무수 1-하이드록시벤조트리아졸(1.62 g, 12 mmol)을 넣었다. 50 mL의 DMF 중의 N'-디사이클로헥실카보디이미드(2.48 g, 12 mmol)의 냉(4°C) 용액을 교반하면서 첨가하고, 5 min 동안 반응을 계속 진행시켰다. 대량의 N, N'-디사이클로헥실우레아 백색 침전물을 소결 유리 깔대기 상에서 여과하고, 여액을 25 mL 무수 DMF 중 N- α -Fmoc-L-리신(3.68 g, 10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온으로 가온시키면서 또는 닌히드린 색상이 매우 희미해질 때까지, 25 min 동안 반응을 계속 진행시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 건조될 때까지 스트리핑하고, MeOH 중에 용해시키고, Et₂O를 이용하여 혼합점까지 서서히 희석시키고, 냉동시킴으로써 MeOH/Et₂O로부터 결정화시켰다. EtOAc 내지 EtOAc/EtOH/AcOH의 용매 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 추가로 정제할 수 있었다.

[0690] 유사한 방식으로, 단, N- α -Boc-L-리신을 치환하여, N 말단 도입 및 유리 N 말단으로의 절단에 적합한 N- α -Boc, N- ϵ -(1-옥틸 β -D-글루쿠로노이드-6-일)-L-리신을 수득하였다. 유사한 방식으로, 단, N- α -Ac-L-리신을 치환하여, N 말단이 차단된 펩티드의 N 말단에의 도입에 적합한 N- α -Ac, N- ϵ -(1-옥틸 β -D-글루쿠로노이드-6-일)-L-리신을 수득하였다. 유사한 방식으로, 단, 적절량의 N- α -Fmoc-L-오르니틴을 치환하여 N- α -Fmoc, N- δ -(1-옥틸 β -D-글루쿠로노이드-6-일)-L-오르니틴을 수득하였다. 유사한 방식으로, 단, 다른 N-모노-보호된 디아미노산을 치환함으로써 상응하는 시약을 수득하였다. 별법으로, 1-옥틸 β -D-글루쿠론산의 사전 활성화없이, 커플링 동안 일과성 Me₃Si 에스테르 보호기를 사용함으로써 시약을 형성하는 용이한 경로를 제공한다. 일과성 Me₃Si 에스테르는 디클로로메탄(CH₂Cl₂) 중에서 Fmoc-Lys-OH를 동몰량의 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드와 반응시킴으로써 제조하였다. 유기층은 상기 기술된 1-알킬 글루쿠로노이드와의 커플링을 위해 준비된, CH₂Cl₂ 중의 용액으로서 원하는 시약을 함유하였다. 여과된 반응 혼합물을 수성 NaHSO₄로 세척하여 Me₃Si 에스테르를 가수분해하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다.

[0691] 유사하게, 단, 페아세틸 또는 페벤조일 1-옥틸 β-D-글루쿠론산을 사용하여 시약의 Ac, 또는 Bz 보호된 형태(예컨대, Ac₂O 처리에 의해 형성된 2,3,4-트리스아세틸 1-옥틸 β-D-글루쿠론산 등)를 수득하였다. 상기 시약은 수지로부터의 산성 절단 동안 안정성을 증가시켰고, 이는 탈보호화 동안 불안정성이 검출되었을 때에 사용되었다(문헌 [Kihlberg, J., et al. (1997) Methods Enzymol 289: 221-245] 및 상기 문헌 내에 기술된 참고 문헌 참조). 절단 후, 상기 기술된 바와 같이, MeOH/NH₃, MeOH/NaOMe, MeOH/NH₂NH₂를 사용하여 염기 촉매화된 에스테르 교환을 수행함으로써 상기 생성물을 최종적으로 탈보호화시켰다.

[0692] **실시예 2: 합성 펩티드 유사체**

[0693] 일반적으로, 펩티드 합성 방법은 보호된 아미노산을 성장 펩티드 쇠에 순차적으로 첨가하는 것을 포함한다. 보통 첫번째 아미노산 및 반응성 측쇄 기의 아미노 또는 카복실 기는 보호된다. 이어서, 상기 보호된 아미노산을 불활성 고체 지지체에 부착시키거나, 또는 용액으로 이용하고, 아미드 결합을 쉽게 형성할 수 있는 조건하에 이 또한 적합하게 보호된 것인 서열 중의 다음 아미노산을 첨가한다. 원하는 아미노산 모두가 적절한 서열로 연결된 후에는 보호기 및 임의의 고체 지지체를 제거하여 조 펩티드를 수득한다. 펩티드를 탈염화시키고, 크로마토그래피에 의해 정제한다.

[0694] 약 50개 미만의 아미노산을 가지는, 생리학상 활성인 절두된 펩티드의 유사체를 제조하는 바람직한 방법은 고체상 펩티드 합성법을 포함한다. 상기 방법에서, α-아미노(Nα) 작용기 및 임의의 반응성 측쇄는 산 또는 염기 민감성 기에 의해 보호된다. 보호기는 현존하는 펩티드 쇠에는 영향을 미치지 않으면서 쉽게 제거할 수 있음과 동시에, 펩티드 결합의 조건에 대하여 안정적이어야 한다. 적합한 α-아미노 보호기로는 t-부톡시카보닐(Boc), 벤질옥시카보닐(Cbz), o-클로로벤질옥시카보닐, 비페닐이소프로필옥시카보닐, t-아밀옥시카보닐(Amoc), 이소보르닐옥시카보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시-카보닐, o-니트로페닐술페닐, 2-시아노-t-부톡시카보닐, 9-플루오렌-메톡시카보닐(Fmoc) 등, 바람직하게, Boc 또는 더욱 바람직하게, Fmoc를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 측쇄 보호기로는 아세틸, 벤질(Bzl), 벤질옥시메틸(Bom), Boc, t-부틸, o-브로모벤질옥시카보닐, t-부틸, t-부틸디메틸실릴, 2-클로로벤질(Cl-z), 2,6-디클로로벤질, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 이소프로필, 피발릴, 테트라하이드로피란-2-일, 토실(Tos), 2,2,4,6,7-펜타메틸디하이드로벤조푸란-5-술포닐(Pbf), 트리메틸실릴 및 트리틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 화합물 합성에 바람직한 Na-보호기는 Fmoc 기이다. 바람직한 측쇄 보호기는 Glu, Tyr, Thr, Asp 및 Ser에 대해서는 O-t-부틸기이고; Lys 및 Trp 측쇄에 대해서는 Boc 기이고; Arg에 대해서는 Pbf 기이고; Asn, Gln, 및 His에 대해서는 Trt 기이다. Lys 잔기의 선택적 변형을 위해, Fmoc 또는 t-부틸계 보호기를 절단하는 시약에 의해 제거되지 않는 보호기를 이용한 오르소고날 보호가 바람직하다. Lys 측쇄 변형에 대해 바람직한 예로는 피페리딘이 아닌 히드라진에 의해 제거되는 것; 예를 들어, 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸(ivDde) 또는 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)에틸(Dde) 및 알릴옥시카보닐(Alloc)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 측쇄 락탐 형성이 바람직한 경우, Fmoc-Lys(ivDde) 또는 Fmoc-Lys(Dde) 보호기 방식이 바람직한데(문헌 [Houston, M.E., Jr., et al. (1995) J Pept Sci 1:274-282]; [Murage, E.N., et al. (2010) J Med Chem]), 이러한 경우에는 Fmoc-Glu(O-알릴) 및 Fmoc-Lys(Alloc)가 일시적인 보호를 위해 도입되고 사용된 후, 이는, Lys(Dde) 보호기는 추후 제거를 위해 유지되고, 관능화된 계면활성제와 반응함과 동시에 락탐 형성을 위해 탈보호화될 수 있기 때문이다.

[0695] 측쇄 락탐 형성이 바람직한 경우, Fmoc-Lys(ivDde) 또는 Fmoc-Lys(Dde) 보호기 방식이 바람직한데(문헌 [Houston, M.E., Jr., et al. (1995) J Pept Sci 1:274-282]; [Murage, E.N., et al. (2010) J Med Chem]), 이러한 경우에는 Fmoc-Glu(O-알릴) 및 Fmoc-Lys(Alloc)가 일시적인 보호를 위해 도입되고 사용된 후, 이는, Lys(Dde) 보호기는 추후 제거를 위해 유지되고, 관능화된 계면활성제와 반응함과 동시에 락탐 형성을 위해 탈보호화될 수 있기 때문이다.

[0696] 고체상 합성에서는, 먼저 C 말단 아미노산을 적합한 수지 지지체에 부착시킨다. 적합한 수지 지지체는 시약, 및 단계식 축합 및 탈보호화 반응의 반응 조건에 대해서는 불활성이면서, 사용되는 매질에는 불용성인 것인 물질이다. 상업적으로 이용가능한 수지의 예로는 반응성 기로 변형된 스티렌/디비닐벤젠 수지, 예컨대, 클로로메틸화된 코-폴리-(스티렌-디비닐벤젠), 하이드록시메틸화된 코-폴리-(스티렌-디비닐벤젠) 등을 포함한다. 벤질화된, 하이드록시메틸화된 페닐아세트아미도메틸 (PAM) 수지가 펩티드 산 제조에 바람직하다. 화합물의 C 말단이 아미드일 경우, 바람직한 수지는 p-메틸벤즈하이드릴아미노-코-폴리(스티렌-디비닐-벤젠) 수지, 2,4 디메톡시벤즈하이드릴아미노계 수지("Rink 아미드") 등이다. 보다 큰 펩티드 합성에 특히 바람직한 지지체는 다른 중합체 매트릭스 상에 그래프팅된 PEG 서열을 함유하는 상업적으로 이용가능한 수지, 예컨대, Rink 아미드-PEG 및 PAL-PEG-

PS 수지(어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems)) 또는 Fmoc 프로토콜을 사용하는 펩티드 아미드 합성 용으로 디자인된 유사 수지가 있다. 따라서, 특정 경우에서, PEG 쇄의 아미드 결합을 가지는 것이 바람직할 수 있다. 상기 경우에서, N-Fmoc-아미노-PEG-카복실산을 상기의 아미드 형성 수지(예컨대, Rink 아미드 수지 등) 등에 연결시키는 것이 편리하다. 쇄의 첫번째 아미노산을 N-Fmoc-아미노산으로서 PEG 쇄의 아미노산의 아미노 작용기에 커플링시킬 수 있다. 최종의 탈보호화를 통해 원하는 펩티드-NH-PEG-CO-NH₂ 생성물을 수득할 수 있다.

[0697] 승온에서 약 40℃ 내지 60℃, 바람직하게, 약 50℃에서 약 12 내지 72시간, 바람직하게, 약 48시간 동안 Na 보호된 아미노산, 예를 들어, Boc-아미노산을 에탄올, 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드(DMF) 등 중의 그의 암모늄, 세슘, 트리에틸암모늄, 1,5-디아자비사이클로-[5.4.0]헵트-5-엔, 테트라메틸암모늄, 또는 유사 염으로서, 바람직하게, DMF 중 세슘 염으로서 수지와 반응시킴으로써 PAM 수지에 부착시킬 수 있다. 최종적으로는 산 절단 후 펩티드 산 생성물, 또는 아미노 분해 후 아미드를 수득하게 될 것이다.

[0698] 약 10℃ 내지 50℃, 바람직하게, 25℃의 온도에서 약 2 내지 약 24시간, 바람직하게, 약 2시간 동안 용매 중, 예컨대, CH₂Cl₂ 또는 DMF, 바람직하게, CH₂Cl₂ 중에서 예를 들어, N,N'-디이소프로필카보디이미드(DIC)/1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 매개 커플링에 의해 Na-Boc-아미노산을 벤즈하이드릴아민 수지에 부착시킬 수 있다.

[0699] Boc 기반 프로토콜의 경우, 전형적으로는 자동 펩티드 합성기에서 당업계에 주지된 방법에 의해 보호된 아미노산을 연속하여 커플링시킬 수 있다. 트리에틸아민, N,N-디-이소프로필에틸아민(DIEA), N-메틸모르폴린(NMM), 콜리딘, 또는 유사 염기로 중화시킨 후, 각각의 보호된 아미노산을 대략 약 1.5 내지 2.5배의 몰 과량으로 도입하고, 주변 온도에 불활성, 비수성, 극성 용매, 예컨대, CH₂Cl₂, DMF, N-메틸피롤리돈(NMP), N,N-디메틸아세트아미드(DMA), 또는 그의 혼합물, 바람직하게, 디클로로메탄 중에서 커플링을 수행한다. Fmoc 기반 프로토콜의 경우, 탈보호화를 위해서는 어떤 산도 사용되지 않지만, 일반적으로는 염기, 바람직하게는 DIEA 또는 NMM이 커플링 혼합물에 혼입된다. 커플링은 전형적으로는 DMF, NMP, DMA 또는 혼합 용매, 바람직하게, DMF 중에서 수행된다. 대표적인 커플링제로는 단독으로, 또는 HOBt, O-아실 우레아, 벤조트리아졸-1-일-옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBop), N-하이드록시숙신이미드, 다른 N-하이드록시이미드, 또는 옥심의 존재하의 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC), N,N'-디이소프로필-카보디이미드(DIC) 또는 다른 카보디이미드가 있다. 별법으로, 보호된 아미노산 활성 에스테르(예컨대 p-니트로페닐, 펜타플루오로페닐 등) 또는 대칭 무수물이 사용될 수 있다. 바람직한 커플링제로는 아미늄/우로늄(공급업체가 사용하는 별칭) 부류, 예컨대, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 2-(6-클로로-1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HCTU) 등이 있다.

[0700] Fmoc-PAL-PEG-PS 수지에 부착시키는 바람직한 방법은 DMF 중에서 20% 피페리딘으로 수지 링커를 탈보호화시킨 후, 5 min, 75℃ 최대 커플링 사이클로 마이크로파 보조 펩티드 합성기에서 DMF 중 HBTU:디이소프로필에틸아민(DIEA)(1:2)을 사용하여 N-α-Fmoc 보호된 아미노산, 약 5배 몰 과량의 N-α-Fmoc-아미노산의 반응에 의해 달성될 수 있다.

[0701] 마이크로파 보조 펩티드 합성기에서 수행되는 상기의 Fmoc 기반 프로토콜의 경우, 최대 온도를 75℃로 설정한 상태에서 30 sec 동안, 이어서, 3 min 동안 진행되는 이중 탈보호화 프로토콜로 N-α-Fmoc 아미노산 보호기를 0.1 M 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt)을 함유하는 DMF 중의 20% 피페리딘을 이용하여 제거한다. HOBt를 탈보호화 용액에 첨가하여 아스파르트이미드 형성을 감소시킨다. 이어서, 다음 아미노산의 커플링은 5 min, 75℃ 최대 이중 커플링 사이클로 HBTU:DIEA(1:2)를 사용하여 5배 몰 과량을 이용한다.

[0702] 고체상 합성 종결시, 완전히 보호된 펩티드는 수지로부터 제거된다. 수지 지지체에의 결합이 벤질 에스테르 유형일 때, 절단은 약 -10℃ 내지 50℃, 바람직하게, 약 25℃ 온도에서 약 12 내지 24시간, 바람직하게, 약 18시간 동안 알킬아미드 C 말단을 포함하는 펩티드의 경우, 알킬아민 또는 플루오로알킬아민을 이용한 아미노분해에 의해, 또는 예를 들어, 비치환된 아미드 C 말단을 포함하는 펩티드의 경우, 암모니아/메탄올 또는 암모니아/에탄올을 이용한 가암모니아 분해에 의해 수행될 수 있다. 하이드록시 C 말단을 가지는 펩티드는 HF에 의해 또는 다른 강산 탈보호화 요법에 의해, 또는 비누화에 의해 절단될 수 있다. 별법으로, 펩티드는 예컨대, 메탄올을 이용한 에스테르교환에 이어서, 아미노분해 또는 비누화에 의해 수지로부터 제거될 수 있다. 보호된 펩티드는 실리카 겔 또는 역상 HPLC에 의해 정제될 수 있다.

[0703] 측쇄 보호기는 약 -10℃ 내지 +10℃, 바람직하게, 약 0℃ 온도에서 약 15분 내지 2시간, 바람직하게, 약 1.5시

간 동안 아미노분해 생성물을 예를 들어, 아니솔 또는 다른 카보늄 이온 포착제의 존재하에 예를 들어, 무수 액체 불화수소로 처리함으로써, 불화수소/피리딘 복합체로 처리함으로써, 트리스(트리플루오로아세틸)보론 및 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써, 수소 및 탄소상의 팔라듐 또는 폴리비닐피롤리돈으로 환원시킴으로써, 또는 액체 암모니아 중 나트륨으로, 바람직하게는 액체 불화수소 및 아니솔로 환원시킴으로써 펩티드로부터 제거할 수 있다.

[0704] 벤즈하이드릴아민형 수지 상의 펩티드의 경우, 수지 절단 및 탈보호화 단계는 상기 기술된 액체 불화수소 및 아니솔을 사용하여, 또는 바람직하게는 더 온화한 각테일을 사용함으로써 단일 단계로 조합될 수 있다. 예를 들어, PAL-PEG-PS 수지의 경우, 바람직한 방법은 대략 38℃에서 18 min 동안 당업계에 공지된 온화한 절단 각테일 중 하나, 예컨대, TFA/물/트리-이소-프로필실란/3,6-디옥사-1,8-옥탄디티올(DODT)(92.5/2.5/2.5/2.5)을 사용하여 마이크로파 보조 펩티드 합성기에서 진행되는 이중 탈보호화 프로토콜을 사용함으로써 이루어진다. TFA/물 비가 9/1 내지 19/1 범위인 프로토콜을 사용할 경우, 알킬 글리코시드 함유 물질의 절단에서 알킬 글리코시드 결합은 그대로 유지되는 것으로 나타났다. 전형적인 각테일은 94% TFA:2% EDT; 2% H₂O; 2% TIS이다. 전형적으로, 완전히 탈보호된 생성물을 침전시키고, 냉(-70℃ 내지 4℃) 디에틸에테르로 세척하고, 탈이온수에 용해시키고, 동결건조시킨다.

[0705] 펩티드 용액을 (예컨대, 바이오래드 AG-3® 음이온 교환 수지를 이용하여) 탈염시킬 수 있고, 하기 유형 중 임의의 것 또는 그 모두를 사용하여 일련의 크로마토그래피 단계에 의해 펩티드를 정제할 수 있다: 아세테이트 형태의 약염기성 수지상에서의 이온 교환; 비유도체화된 코-폴리(스티렌-디비닐벤젠), 예컨대, 앰버라이트® XAD 상에서의 소수성 흡착 크로마토그래피; 실리카 겔 흡착 크로마토그래피; 카복시메틸셀룰로스 상의 이온 교환 크로마토그래피; 예컨대, 세파텍스® G-25 상에서의 분배 크로마토그래피; 역류 분포; 초임계 유체 크로마토그래피; 또는 HPLC, 특히, 옥틸- 또는 옥타데실실릴실리카(ODS) 결합 상 칼럼 패키징 상의 역상 HPLC.

[0706] 본원에서는 또한 적합한 수지 지지체 상에서 보호된 아미노산을 순차적으로 축합시키는 단계, 보호기 및 수지 지지체를 제거하는 단계, 및 생성물을 정제하여 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질의 생리학적 활성인 절두된 동족체 및 유사체의 유사체를 수득하는 단계를 포함하는, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 및 그의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 상기 정의된 바와 같은 알킬 글리코시드 변형을 도입한다. 또 다른 측면은 마이크로파 보조 고체상 합성법 기반 방법, 또는 상기 정의된 바와 같이, 적합한 수지 지지체 상에서 보호된 아미노산을 순차적으로 축합시키는 단계, 보호기 및 수지 지지체를 제거하는 단계, 및 생성물을 정제하여 생리학적 활성인 펩티드의 유사체를 수득하는 표준 펩티드 합성 프로토콜을 사용하는 것을 포함하는, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 및 그의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0707] 실시예 3. 우론산에 대한 일반 산화 방법

[0708] 20 mL의 아세트ونی트릴 및 20 mL의 DI 물 중 1-도데실 β-D-글루코피라노시드(카보신트)[2.0 g, 5.74 mmol]의 용액에 (디아세톡시요오도)벤젠(플루카(Fluka))[4.4 g, 13.7 mmol] 및 TEMPO(시그마 알드리치(SigmaAldrich))[0.180 g, 1.15 mmol]를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 동결건조시켜 백색 분말로서 1.52 g(조 수율 73.1%)의 조 생성물, 1-도데실 β-D-글루코피라노산을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 고체상 합성에 직접 사용하였다. 명세서에 기술되어 있는 바와 같이, 산화제로서 NaOCl을 사용하여 대체 방법에 의해 상기 생성물을 앞서 제조하고, 보다 장쇄의 알킬기에 대해서도 이를 또한 사용하였다. 본원에 기술된 생성물 및 시약을 제조하는 데 사용되는 원하는 알킬 당류 우론산을 유사한 방식으로 제조하였다.

[0709] 유사한 방식으로, 단, (아나트레이스(Anatrace: 미국 오하이오주 모미)로부터 구입한) 상응하는 1-테트라데실, 1-헥사데실, 및 1-옥타데실 β-D-글루코피라노시드를 사용하여 본원에 기술된 생성물 및 시약을 제조하는 데 사용되는 원하는 1-알킬 당류 우론산을 제조하였다.

[0710] 실시예 4: 유사체 EU-A387 제조

[0711] 실시예 1에 기술된 바와 같이 N-알파-Fmoc 보호된 아미노산을 순차적으로 첨가하여 Fmoc-His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Bip-Ser-Lys-Tyr-Leu-Glu-Ser-Lys(Alloc)-Rink 아미드 수지 시료를 제조하고, 암실에서 실온 하에 밤새도록 DMF/CH₂Cl₂(1:1) 중 Pd(PPh₃)₄(0.5 eq) 및 DMBA(20 eq)와 인큐베이션시킴으로써 Lys-N-엡실론 위치 상에서 탈보호화시켰다. DMF/CH₂Cl₂로 세척한 후, DIC/HOBt를 사용하여 DMF/CH₂Cl₂ 중 1'-도데실 β-D-글루코

론산으로 Lys 측쇄를 아실화시켰다. 커플링 완료는 닌히드린에 의해 체크하고, CH₂Cl₂로 생성물을 광범위하게 세척하였다.

[0712] 생성물 수지를 최종적으로 탈보호화하고, 실온에서 240 min 동안 절단 각테일(94% TFA: 2% EDT; 2% H₂O; 2% TIS)로 처리하여 수지로부터 절단하였다. 혼합물을 Et₂O로 처리하여 생성물을 침전시키고, Et₂O로 광범위하게 세척하고, 진공에서 건조시킨 후, 조 표제 펩티드 생성물을 수득하였다.

[0713] 역상(C18) hplc에 의해 2 배치로 정제를 수행하였다. 15 mL/min 유속으로 4.1 x 25 cm hplc 칼럼 상에 조 펩티드를 로딩하고(15% 유기 개질제; 아세트산 완충제), 50℃에서 60 min으로 15-45% 완충제 B의 구배로 용리시켰다. 생성물 분획을 동결건조시켜 표제 생성물 펩티드를 수득하였다(분석 hplc(18.6 min; 0.1% TFA 중 30-60% CH₃CN)/질량 분석법 (M+1 피크 = 2,382.14)에 의한 순도 98.03%).

[0714] 유사한 방식으로, 단, 시약 1'-메틸 β-D-글루쿠론산 및 1'-옥틸 β-D-글루쿠론산(카보신트)을 사용하여 표제 화합물의 상응하는 1-메틸 및 1-옥틸 유사체를 제조하였다. 상기 기술된 바와 같이 제조된 상응하는 글루쿠론산을 사용하여 상응하는 1-데실, 1-도데실, 1-테트라데실, 1-헥사데실, 1-옥타데실 및 1-에이코실 유사체를 제조하였다. 별법으로, 먼저 탈보호화된 또는 부분적으로 탈보호화된 펩티드를 정제한 후, 이어서, 원하는 우론산 시약에 의해 아실화함으로써 1-알킬 글루쿠로닐, 또는 다른 우론산 아실화된 유사체를 제조할 수 있었다.

[0715] 하기 표에 제시된 용리제 구배를 사용하여 양이온 모드로 HPLC/질량 분석법에 의해 분석을 수행하였다.

화합물 명칭	분자 Wt 예측치	분자 Wt 관측치	HPLC (min; 용리)
EU-A387	2379.66	2380.14	18.6[b]
EU-A388	2393.69	2393.74	16.0 [a]
EU-A391	2317.62	2318.26	11.2 [b]
EU-A455	2988.36	2988.00	11.5 [b]
EU-A474	2570.86	2570.54	11.3 [b]
EU-A478	2459.75	2459.74	11.1 [b]
EU-A484	2544.86	2545.06	9.6 [b]
EU-A501	2904.2	2903.34	7.9 [b]
EU-A502	2776.07	2776.14	8.0 [b]
EU-A503	2704.98	2704.40	8.0 [b]
EU-A504	2548.80	2548.00	9.1 [b]
EU-A505	2392.61	2392.40	10.5 [b]
EU-A506	2305.53	2305.06	10.7 [b]
EU-A507	3763.23	3762.66	9.0 [b]
EU-A521	2303.56	2303.60	8.2 [c]
EU-A522	2315.60	2315.60	14.2 [d]
EU-A523	2615.94	2616.00	8.1 [b]
EU-A524	2459.75	2459.74	12.7 [d]
EU-A525	2459.75	2459.06	6.0 [c]
EU-A526	2473.75	2473.60	12.7 [d]
EU-A527	2390.64	2390.40	14.6 [d]
EU-A529	2546.83	2546.80	9.5 [b]
EU-A531	2546.83	2546.80	9.5 [b]
EU-A532	2559.00	2558.66	9.6 [b]
EU-A533	2560.96	2560.66	9.5 [b]
EU-A534	2544.99	2544.94	9.7 [b]
EU-A535	2573.05	2574.00	12.0 [b]
EU-A536	2602.96	2603.46	14.3 [b]
EU-A538	2516.99	2516.40	10.3 [b]
EU-A539	2657.20	2656.80	10.8 [b]
EU-A540	2685.20	2684.94	9.8 [c]
EU-A541	2713.20	2712.80	13.0 [c]
EU-A544	2631.94	2632.26	10.8 [b]
EU-A546			
EU-A549	2388.67	2388.66	6.3 [e]
EU-A551	2444.67	2445.20	11.4 [e]
EU-A552			
EU-A554	2560.86	2560.40	10.3 [c]
EU-A556	2616.86	2616.40	11.7 [e]
EU-A560	2570.86	2571.06	8.3 [c]
EU-A562	2626.86	2626.66	9.9 [e]
EU-A563			

[0716]

EU-A565	2542.80	2542.54	9.5 [c]
EU-A567	2598.80	2599.06	12.0 [e]
EU-A 568			

0.1% TFA 중 HPLC 구배

[a.] 30 min 동안에 걸쳐 35 내지 65% CH₃CN

[b.] 20 min 동안에 걸쳐 30 내지 60% CH₃CN

[c.] 20 min 동안에 걸쳐 35 내지 65% CH₃CN

[d.] 20 min 동안에 걸쳐 25 내지 55% CH₃CN

[e.] 20 min 동안에 걸쳐 40 내지 70% CH₃CN

페노메엑스 루나 C18 5 μm 250x4.6 mm 상의 HPLC

실시예 5: 화합물에 대한 세포 검정법

화합물을 대략 1 mg의 양으로 정확하게 측량하고, 표준 세포 검정법으로 검정하였다(세레프 SA(Cerep SA)). 판독치는 효능제 또는 길항제 모드로 테스트 화합물로 처리된 세포에서 생성된 cAMP의 양이다. 사용된 검정은 글루카곤 및 GLP-1 세포 검정법에서의 cAMP 수준 자극이었다. 검정법은 문헌 [Chicchi, G.G., et al. (1997) J Biol Chem 272: 7765-7769] 및 [Runge, S., et al. (2003) Br J Pharmacol 138: 787-794]에 기술되어 있다.

화합물 EU-A391의 경우, GLCR 세포 반응에는 변함이 없었고, GLPIR 세포 반응은 급격히 상승하였고, EC₅₀은 420 nM이었다.

화합물	구조	EC ₅₀ GLP-1 R (nM)	EC ₅₀ 글루카곤 R (nM)
EU-A391	1-도데실	420	n.c.
EU-A455	1-도데실	59	770
EU-A474	1-도데실	3000	n.c.
EU-A478	1-도데실	n.c.	n.c.
EU-A484	1-도데실	n.c.	n.c.
EU-A501	1-도데실	20000	12000
EU-A502	1-도데실	9400	n.c.
EU-A503	1-도데실	n.c.	n.c.
EU-A504	1-도데실	3100	1100
EU-A505	1-도데실	8500	6100
EU-A506	1-도데실	4600	1300
EU-A507	1-도데실	18	1
EU-A521	1-도데실	n.c.	n.c.
EU-A522	1-도데실	n.c.	9000
EU-A523	1-도데실	n.c.	n.c.
EU-A524	1-도데실	n.c.	n.c.
EU-A525	1-도데실	n.c.	n.c.
EU-A526	1-도데실	n.c.	n.c.
EU-A527	1-도데실	n.c.	5000
EU-A529	1-도데실	n.c.	7000
EU-A531	1-도데실	2100	1100
EU-A532	1-도데실	5000	2600
EU-A533	1-도데실	770	780
EU-A534	1-도데실	290	1900
EU-A535	1-테트라데실	§4800	2100
EU-A536	1-헥사데실	>10000	4400
EU-A538	1-도데실	270	n.c.
EU-A539	1-도데실	860	2300
EU-A540	1-테트라데실	n.c.	8800
EU-A541	1-헥사데실	800	5000

n.c.는 EC50 계산이 불가능하다는 것을 의미한다.

§는 슈퍼효능제를 의미한다.

실시예 6: 화합물에 대한 생체내 검정

식이 유도성 비만인 C57BL/6J 수컷 마우스 예순(60)마리를 14 wk째에 JAX 실험실로부터 받았다. 식별을 위해 마우스 귀에 표시하고, 우리 1개당 1마리의 마우스가 되도록 하는 밀도로 HEPA 여과 공기를 포함하는 개별적으로 및 환기가 잘 되는 폴리카보네이트 우리에 하우징시켰다. 12 h 명기/암기 사이클로 조절된 인공 형광등을 사용하여 전체적으로 동물 사육실에 조명하였다. 동물 사육실의 정상 온도 및 상대 습도 범위는 각각 22 ± 4°C 및 50 ± 15%였다. pH 2.8 내지 3.1로 산성화된 여과된 수돗물, 및 고지방식(60 kcal %)을 임의로 제공하였다.

2주 동안의 순응 기간 후, 체중에 준하여 원하는 체중 범위에 있는 40마리의 마우스를 선택하고, 마우스를 하기와 같은 군(n=10)으로 임의 추출하였다. 1군. 비히클 처리군; 2군. 저용량 테스트 compd; 3군. 중간 용량 테스트 compd; 4군. 고용량 테스트 compd. 28일 동안 매일 SC를 통해 마우스에 투약하였다. 체중 및 우리 측 관찰 결과를

매일기록하였다. 사료 및 물 섭취량은 매주 기록하였다. 1일째(투약전) 및 26일째 전신 체지방 및 제지방 조성물을 측정하기 위해 마우스에 대한 NMR 측정을 실시하였다. 0, 14 및 27일째, 경구 글루코스 부하 검사를 위해 마우스를 밤새도록 금식시켰다. 다음날, 꼬리 닉을 통해 제1 혈액 시료를 수집하였다(t=0). 이어서, 마우스에 1.0 g/kg 글루코스 볼루스를 투여하였다. 혈당측정기를 사용하여 글루코스 및 혈장 글루코스를 즉시 측정하는 것으로 한 후, 5, 30, 60 및 120 min째에 꼬리 닉을 통해 혈액 시료를 수득하였다.

[0725] 희생 및 조직 수집: 29일째 마우스를 희생시켰다. 말단 혈액을 프로세싱하여 혈청/혈장을 수득하고, 글루코스, 인슐린 및 지질 프로파일 분석을 위해 분취량을 송부하였다. 지방 조직을 수집하고, 중량을 측정하고, 분석을 위해 냉동시켰다. 최적의 화합물 프로파일은 OGTT에서 글루코스 변동 폭 감소, 글루코스 의존성 인슐린 분비 강화와 함께 기초 인슐린 분비 감소, 체중 증가 감소, 지방량 감소를 보였지만, 단 제지방량에는 최소한 효과를 나타내었다.

[0726] 실시예 7: 화합물의 용도

[0727] 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 비만, 대사 증후군, 심혈관 질환 및 당뇨병과 관련된 다양한 질환을 예방 및 치료하는 데 유용하다. 적합하게 표지된 계면활성제 변형된 펩티드가 진단용 프로브로서 사용될 수 있다.

[0728] 대표적인 전달 요법으로는 경구, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 주사 포함), 직장, 협측(설하 포함), 경피, 흡입 안내 및 비내를 포함한다. 펩티드 전달에 있어 관심의 대상이 되고, 널리 사용되는 방법은 방출 조절형 주사용 제제의 피하 주사를 수반한다. 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 적용시키는 다른 투여 경로로는 피하, 비내 및 흡입 투여가 있다.

[0729] 실시예 8. 인슐린 저항성 치료를 위한 제약 요법

[0730] 인슐린 또는 대사 증후군의 증거를 보이는 인간 환자를, 0.5 내지 10 mg/mL의 제약 제제를 함유하고, 표준 부형제, 예컨대, 벤질 알콜을 함유하는 생리 식염수 중의 제약 제제 용액을 당업계에서 사용되는 표준 분무기로부터 비내 투여(200 μ l)하여 EU-A596으로 처리하였다. 증상, 예컨대, 비만, 혈중 글루코스 상승 등의 완화를 위해 필요에 따라 반복하여 처리하였다. 유사한 방식으로, 예컨대, 하이드로플루오로알칸을 함유하는 증발 용매 중 EU-A596, 및 선택된 부형제의 용액을 인슐린 저항성을 감소시키기 위해 필요에 따라 정량 흡입기(MDI)에 의해 비내로 투여하였다. 혈중 글루코스 수준, 체질량지수, 및/또는 체중 및/또는 허리 엉덩이 둘레비 측정을 비롯한 표준 검사를 사용하여 치료 효과를 측정하였다.

[0731] 유사한 방식으로, 체내 세포 상의 GLP1R 및/또는 GLCR의 자극 수준을 측정하고, 치료학적 효과를 측정하기 위해 조절된 양의 구강 관통, 질내, 흡입, 피하, 정맥내, 안내, 또는 경구 경로에 의한 투여를 테스트하였다.

[0732] 서열

[0733] 명세서에서는 서열 번호 1-3 및 서열 번호 318-343에 대한 서열을 제공한다. 추가로, 도 1의 표 1은 도 1의 표 1에 제시되어 있는 바와 같이, 각각 서열 번호 4-129를 가지는 화합물 EU-A300 내지 EU-A425에 대한 서열 번호를 제공한다. 도 1의 표 1에 있는 화합물 및 도 1의 표 1에 제시된 그들 각각의 서열 번호가 출원된 본 명세서에 포함된다. 추가로, 도 2의 표 2는 도 2의 표 2에 제시되어 있는 바와 같이, 각각 서열 번호 130-317을 가지는 화합물 EU-A426 내지 EU-599에 대한 서열 번호를 제공한다. 도 2의 표 2에 있는 화합물 및 도 2의 표 2에 제시된 그들 각각의 서열 번호가 출원된 본 명세서에 포함된다.

도면

도면1a

표 1

	서열 번호	1		5			10				15				20
EU-A300	4	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C8)#			
EU-A301	5	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C12)#			
EU-A302	6	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C16)#			
EU-A303	7	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C8)#			
EU-A304	8	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C12)#			
EU-A305	9	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C16)#			
EU-A306	10	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	Lys(C8)#			
EU-A307	11	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	Lys(C12)#			
EU-A308	12	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	Lys(C16)#			
EU-A309	13	H	Ab	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bp2Et4MeO	Lys(C8)#			
EU-A310	14	H	Ab	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bp2Et4MeO	Lys(C12)#			
EU-A311	15	H	Ab	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bp2Et4MeO	Lys(C16)#			
EU-A312	16	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	S			
EU-A313	17	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	S			
EU-A314	18	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	S			
EU-A315	19	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S			
EU-A316	20	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S			
EU-A317	21	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S			
EU-A318	22	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	S			
EU-A319	23	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	S			
EU-A320	24	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	S			
EU-A321	25	H	Ab	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bp2Et4MeO	S			
EU-A322	26	H	Ab	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bp2Et4MeO	S			
EU-A323	27	H	Ab	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bp2Et4MeO	S			
EU-A324	28	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	V	S			
EU-A325	29	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	S			
EU-A326	30	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	S			
EU-A327	31	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	S			
EU-A328	32	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S			

도면1b

표 1 계속

	서열 번호	1		5			10				15				20					
EU-A329	33	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C12)-#	
EU-A330	34	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C16)-#	
EU-A331	35	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C8)-#	
EU-A332	36	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C12)-#	
EU-A333	37	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C16)-#	
EU-A334	38	H	Ab	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C8)-#	
EU-A335	39	H	Ab	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C12)-#	
EU-A336	40	H	Ab	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C16)-#	
EU-A337	41	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C8)-#								
EU-A338	42	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C12)-#								
EU-A339	43	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C16)-#								
EU-A340	44	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C8)-#								
EU-A341	45	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C12)-#								
EU-A342	46	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C16)-#								
EU-A343	47	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	Lys(C8)-#								
EU-A344	48	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	Lys(C12)-#								
EU-A345	49	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	Lys(C16)-#								
EU-A346	50	H	Ab	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	Lys(C8)-#								
EU-A347	51	H	Ab	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	Lys(C12)-#								
EU-A348	52	H	Ab	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	Lys(C16)-#								
EU-A349	53	H	Ab	Q	G	T	26MeF	T	S	D	Bip	Lys(C8)-#								
EU-A350	54	H	Ab	Q	G	T	26MeF	T	S	D	Bip	Lys(C12)-#								
EU-A351	55	H	Ab	Q	G	T	26MeF	T	S	D	Bip	Lys(C16)-#								
EU-A352	56	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C8)-#				
EU-A353	57	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C12)-#				
EU-A354	58	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C16)-#				
EU-A355	59	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C8)-#				
EU-A356	60	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C12)-#				
EU-A357	61	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C16)-#				
EU-A358	62	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	NaI(2)	S	K	Y	L	Lys(C8)-#				

도면1c

표 1 계속

서열 번호	1		5			10				15				20					
EU-A359	63	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	NaI(2)	S	K	Y	L	Lys(C12)#			
EU-A360	64	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	NaI(2)	S	K	Y	L	Lys(C16)#			
EU-A361	65	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	Lys(C8)#			
EU-A362	66	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	Lys(C12)#			
EU-A363	67	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	Lys(C16)#			
EU-A364	68	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)#	
EU-A365	69	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)#	
EU-A366	70	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)#	
EU-A367	71	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	E	S	Lys(C16)#	
EU-A368	72	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)#	
EU-A369	73	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)#	
EU-A370	74	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C16)#	
EU-A371	75	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)#	
EU-A372	76	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)#	
EU-A373	77	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	S	K	Y	L	E	S	Lys(C16)#	
EU-A374	78	H	Ab	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)#	
EU-A375	79	H	Ab	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)#	
EU-A376	80	H	Ab	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	E	S	Lys(C16)#	
EU-A377	81	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S	Lys(C8)#	
EU-A378	82	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S	Lys(C12)#	
EU-A379	83	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S	Lys(C16)#	
EU-A380	84	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	R	Lys(C8)#	
EU-A381	85	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	R	Lys(C12)#	
EU-A382	86	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	R	Lys(C16)#	
EU-A383	87	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Lys(C8)#	
EU-A384	88	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Lys(C12)#	
EU-A385	89	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Lys(C16)#	
EU-A386	90	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Haf	Lys(C12)#	
EU-A387	91	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)#	
EU-A388	92	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)#	
EU-A389	93	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	Ab	Y	L	E	S	Lys(C12)#	

표 1 계속

	서열 번호	1		5			10			15			20
EU-A390	94	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D		Bip	
EU-A391	95	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	
EU-A392	96	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Ab	
EU-A393	97	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Ab	
EU-A394	98	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	NaI(2)	Ab	
EU-A395	99	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	
EU-A396	100	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	NaI(2)	S	
EU-A397	101	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Ab	
EU-A398	102	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Ab	
EU-A399	103	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	
EU-A400	104	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	
EU-A401	105	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Ab	
EU-A402	106	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Ab	
EU-A403	107	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	NaI(2)	Ab	
EU-A404	108	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	
EU-A405	109	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	
EU-A406	110	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	
EU-A407	111	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Ab	
EU-A408	112	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Ab	
EU-A409	113	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Ab	
EU-A410	114	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Ab	
EU-A411	115	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Ab	
EU-A412	116	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	
EU-A413	117	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	
EU-A414	118	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	
EU-A415	119	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	
EU-A416	120	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	
EU-A417	121	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	
EU-A418	122	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	
EU-A419	123	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	
EU-A420	124	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	

도면1d

도면1e

	서열 번호	1	5	10	15	20																
EU-A421	125	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y		S		K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C12)	Ac5c-#
EU-A422	126	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y		S		K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C16)	Ac5c-#
EU-A423	127	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y		S		K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C8)	Ac5c-#
EU-A424	128	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y		S		K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C12)	Ac5c-#
EU-A425	129	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y		S		K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C16)	Ac5c-#

표 1 계속

MeF는 C-알파Me-Phe를 의미하고; Har은 동중Arg를 의미하고; 2,6F-F는 2',6'-디플루오로-Phe를 의미하고; Bip2Et4MeO는 2'-에틸-4'-MeO-비페닐알라닌을 의미한다.
Lys(C12)는 N-렌실론-(1'-도데실 베타-D-글루쿠로닐)-L-리신을 의미하고, 다른 C수치는 상응하는 1'-알킬 글루코로니드를 의미한다.
#은 아마드 C 말단을 의미한다.

五
二

서열		1		5		10		15		20		25												
번호	변형																							
EU-A426	130	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab	Lys(C8)	Ab#			
EU-A427	131	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab	Lys(C12)	Ab#			
EU-A428	132	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab	Lys(C16)	Ab#			
EU-A429	133	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab	Lys(C8)	Ac5c#			
EU-A430	134	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab	Lys(C12)	Ac5c#			
EU-A431	135	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab	Lys(C16)	Ac5c#			
EU-A432	136	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab	Lys(C8)	Ab#			
EU-A433	137	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab	Lys(C12)	Ab#			
EU-A434	138	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab	Lys(C16)	Ab#			
EU-A435	139	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab					
EU-A436	140	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab					
EU-A437	141	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab					
EU-A438	142	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab					
EU-A439	143	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab					
EU-A440	144	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab					
EU-A441	145	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab					
EU-A442	146	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab					
EU-A443	147	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Ab					
EU-A435	148	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Ab					
EU-A436	149	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Ab					
EU-A437	150	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Ab					
EU-A438	151	H	Ab	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Ab					

표 2 계속

서열 1		5		10		15		20		25																
번호																										
EU-A439	152	H	AbD	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E ⁺	Y	L	D	K ⁺	R	AbD	Ala	Q	Lys(C1	F	Ac5c#		
EU-A440	153	H	AbD	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E ⁺	Y	L	D	K ⁺	R	AbD	Ala	Q	Lys(C1	F	Ac5c#		
EU-A441	154	H	AbD	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E ⁺	Y	L	D	K ⁺	R	AbD	Ala	Q	Lys(C8	F	Ac5c#		
EU-A442	155	H	AbD	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E ⁺	Y	L	D	K ⁺	R	AbD	Ala	Q	Lys(C1	F	Ac5c#		
EU-A443	156	H	AbD	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E ⁺	Y	L	D	K ⁺	R	AbD	Ala	Q	Lys(C1	F	Ac5c#		
EU-A444	157	H	AbD	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E ⁺	Y	L	D	K ⁺	R	AbD	Ala	Q	Lys(C8	F	AbD#		
EU-A445	158	H	AbD	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E ⁺	Y	L	D	K ⁺	R	AbD	Ala	Q	Lys(C1	F	AbD#		
EU-A446	159	H	AbD	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E ⁺	Y	L	D	K ⁺	R	AbD	Ala	Q	Lys(C1	F	AbD#		
EU-A447	160	H	AbD	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E ⁺	R	AbD	Ala	K ⁺	Lys(C8	F	AbD#		
EU-A448	161	H	AbD	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E ⁺	R	AbD	Ala	K ⁺	Lys(C1	F	AbD#		
EU-A449	162	H	AbD	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E ⁺	R	AbD	Ala	K ⁺	Lys(C1	F	AbD#		
EU-A450	163	H	AbD	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E ⁺	R	AbD	Ala	K ⁺	Lys(C8	F	Ac5c#		
EU-A451	164	H	AbD	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K ⁺	R	AbD	Ala	K ⁺	Lys(C1	F	Ac5c#		
EU-A452	165	H	AbD	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K ⁺	R	AbD	Ala	K ⁺	Lys(C1	F	Ac5c#		
EU-A447	166	H	AbD	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E ⁺	R	AbD	Ala	K ⁺	Lys(C8	F	AbD#		
EU-A448	167	H	AbD	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E ⁺	R	AbD	Ala	K ⁺	Lys(C1	F	AbD#		
EU-A449	168	H	AbD	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E ⁺	R	AbD	Ala	K ⁺	Lys(C1	F	AbD#		

표 2 계속

서열 1		5		10		15		20		25														
번호																								
EU-AA450	169	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Ab	Ala	K*	Lys(C8)	F	Ac5c-#
EU-AA451	170	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K*	R	Ab	Ala	K*	Lys(C1)	F	Ac5c-#
EU-AA452	171	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K*	R	Ab	Ala	K*	Lys(C1)	F	Ac5c-#
EU-AA453	172	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	Lys(C1)	F	Ab-#
EU-AA454	173	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	Lys(C1)	F	Ab-#
EU-AA455	174	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C1)	F	Ab-#
EU-AA456	175	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C1)	F	Ab-#
EU-AA457	176	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C1)	F	Ac5c-#
EU-AA458	177	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C1)	F	Ac5c-#
EU-AA459	178	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	Lys(C1)	F	Ac5c-#
EU-AA460	179	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	R	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C1)	F	Ab-#
EU-AA461	180	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C12)	Ab-#				
EU-AA462	181	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Ab-#				
EU-AA463	182	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Ac5c-#				
EU-AA464	183	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C8)	Ab-#				
EU-AA465	184	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C16)	Ab-#				
EU-AA466	185	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C12)	Ab-#				
EU-AA467	186	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C8)	Ab-#				
EU-AA468	187	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C1)	Ab-#				
EU-AA469	188	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C16)	Ab-#				
EU-AA470	189	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Ab	Lys(C16)	Ab-#				
EU-AA471	190	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Ab	Lys(C12)	Ab-#				
EU-AA472	191	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Ab	Lys(C8)	Ab-#				

표 2 계속

[illegible]

표 2 계속

	서열 1		5		10			15			20			25											
	번호																								
EU-A501	219	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Q	LysC1 ₂₁	Ab	#	
EU-A502	220	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	LysC12	Ab	#		
EU-A503	221	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	LysC12	Ab	#		
EU-A504	222	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	LysC12	Ab	#		
EU-A505	223	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	LysC12	Ab	#		
EU-A506	224	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	LysC12	Ab	#		
EU-A507	225	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E			A	K ⁺	E	F	I	LysC12
EU-A509	226	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Q	LysC1 ₂₁	#		
EU-A510	227	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	LysC12	#			
EU-A511	228	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	LysC12	#			
EU-A512	229	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	LysC12	#			
EU-A513	230	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	LysC12	#			
EU-A514	231	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	LysC12	#							
EU-A515	232	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	LysC12	Ab	#			
EU-A516	233	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	LysC12	Ab	#			
EU-A517	234	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	LysC12	Ab	#			
EU-A518	235	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	LysC12	Ab	#			
EU-A519	236	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	LysC12	Ab	#			
EU-A520	237	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	LysC12	Ab	#			
EU-A521	238	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	LysC12	Ab	#						
EU-A522	239	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	LysC12	Ab	#						
EU-A523	240	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	LysC12	Ab	#						
EU-A524	241	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	LysC12	R	R						
EU-A525	242	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	LysC12	R	Ab	#					
EU-A526	243	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	LysC12	hAg	Ab	#					
EU-A527	244	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	LysC12	Ab	#					
EU-A528	245	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	LysC12	AcAc	#					
EU-A529	246	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	LysC12	R	Ab	#				
EU-A530	247	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	LysC12	hAg	Ab	#				
EU-A531	248	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	LysC12	AcAc	#		

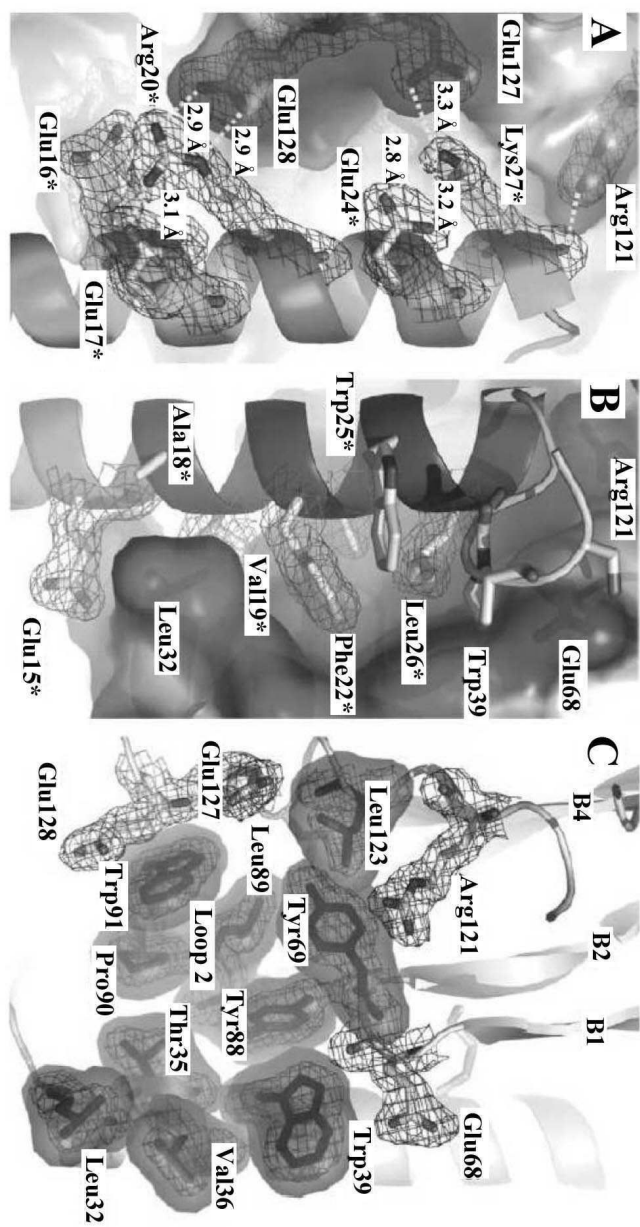
표 2 계속

서열 번호	1	5	10	15	20	25
EU-A567	285 H Ab	Q G T F T S D Y S K ⁺ Y L D	E ⁺ O	Lys(C18)	Ab	#
EU-A568	286 H Ab	Q G T F T S D Y S K ⁺ Y L D	E ⁺ O	Lys(C18)	Ab	#
EU-A569	287 H Ab	Q G T F T S D Y S K ⁺ Y L D	E ⁺ O	Lys(C20)	Ab	#
EU-A570	288 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C12)	Ab	#
EU-A571	289 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C14)	Ab	#
EU-A572	290 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C18)	Ab	#
EU-A573	291 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C18)	Ab	#
EU-A574	292 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C20)	Ab	#
EU-A575	293 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C12)	Ab	#
EU-A576	294 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C14)	Ab	#
EU-A577	295 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C18)	Ab	#
EU-A578	296 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C18)	Ab	#
EU-A579	297 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C20)	Ab	#
EU-A580	298 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C12)	Ab	#
EU-A581	299 H Ab	Q G T F T S D Y S K ⁺ Y L D	E ⁺ R	Lys(C14)	Ab	#
EU-A582	300 H Ab	Q G T F T S D Y S K ⁺ Y L D	E ⁺ R	Lys(C18)	Ab	#
EU-A583	301 H Ab	Q G T F T S D Y S K ⁺ Y L D	E ⁺ R	Lys(C18)	Ab	#
EU-A584	302 H Ab	Q G T F T S D Y S K ⁺ Y L D	E ⁺ R	Lys(C20)	Ab	#
EU-A585	303 H Ab	Q G T F T S D Y S K ⁺ Y L D	E ⁺ R	Lys(C12)	Ab	#
EU-A586	304 H Ab	Q G T F T S D Y S K ⁺ Y L D	E ⁺ R	Lys(C14)	Ab	#
EU-A587	305 H Ab	Q G T F T S D Y S K ⁺ Y L D	E ⁺ R	Lys(C18)	Ab	#
EU-A588	306 H Ab	Q G T F T S D Y S K ⁺ Y L D	E ⁺ R	Lys(C18)	Ab	#
EU-A589	307 H Ab	Q G T F T S D Y S K ⁺ Y L D	E ⁺ R	Lys(C20)	Ab	#
EU-A590	308 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C12)	Ab	#
EU-A591	309 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C14)	Ab	#
EU-A592	310 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C18)	Ab	#
EU-A593	311 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C18)	Ab	#
EU-A594	312 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C20)	Ab	#
EU-A595	313 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C12)	Ab	#
EU-A596	314 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C14)	Ab	#
EU-A597	315 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C18)	Ab	#
EU-A598	316 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C18)	Ab	#
EU-A599	317 H Ab	Q G T F T S D Y S E ⁺ Y L D	R ⁺	Lys(C20)	Ab	#

MeF는 C-알파Me-Phe를 의미한다.
Lys(C12)는 N-메실론-(1'-도미실 배타-D-글루쿠리드)-1-리신을 의미하고, 다른 C수치는 상응하는 1'-알킬 글루쿠리드를 의미한다.
4개의 잔기만큼 이격되어 있는 아미노산 쌍인 E*K* 또는 K*E*는 상기 아미노산 쌍의 촉매 작용기 사이에 형성된 촉매 격막 결합을 나타낸다.
#은 아미드 C 말단을 의미한다.

도면2g

도면3



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> MEDERIS DIABETES, LLC
- <120> IMPROVED PEPTIDE PHARMACEUTICALS FOR INSULIN RESISTANCE
- <130> 38617-703.601
- <140> PCT/US2012/038434
- <141> 2012-05-17
- <150> 61/543,716
- <151> 2011-10-05

<150> 61/487,640
 <151> 2011-05-18
 <160> 344
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

 <223> pGlu or absent
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> His, N-Ac-His, or N-R3-His
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c or Ac5c
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Gln or Cit
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Gly or D-Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Thr or Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe or Na12
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Thr or Ser
 <220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ser or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip or Bip2EtMeO

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Ser, Asn or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys, Glu, Ser, Arg or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used

for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Absent or Tyr, Gln, Cit or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Absent or Leu, Met, Nle or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Absent or Asp, Glu or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group

used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Absent or Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg or U;

wherein "U" is a natural or unnatural amino acid

comprising a functional group used for covalent

attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Absent or Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c or

U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid

comprising a functional group used for covalent attachment

to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Absent or Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein

"U" is a natural or unnatural amino acid comprising a

functional group used for covalent attachment to the

surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Absent or Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U"

is a natural or unnatural amino acid comprising a

functional group used for covalent attachment to the

surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Absent or Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c or U;

wherein "U" is a natural or unnatural amino acid

comprising a functional group used for covalent

attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Absent or Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein
 "U" is a natural or unnatural amino acid comprising
 a functional group used for covalent attachment to

the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Absent or Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein
 "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a
 functional group used for covalent attachment to the
 surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Absent or Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U"
 is a natural or unnatural amino acid comprising a
 functional group used for covalent attachment to the
 surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Absent or Gln, Ala, Glu, Cit or U; wherein "U" is a
 natural or unnatural amino acid comprising a functional
 group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Absent or Trp, Nal2 or U; wherein "U" is a natural or
 unnatural amino acid comprising a functional group used
 for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Absent or Leu or U; wherein "U" is a natural or unnatural

 amino acid comprising a functional group used for covalent
 attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Absent or Met, Val, Nle, Lys or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Absent or Asn, Lys or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Absent or Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Absent or Lys, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223>

> Absent or Arg, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Absent or Asn, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Absent or Arg, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a

natural or unnatural amino acid comprising a functional
group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Absent or Asn, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a

natural or unnatural amino acid comprising a functional
group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> Absent or Asn, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a

natural or unnatural amino acid comprising a functional

group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Absent or Ile, Ala, Aib, Ac4c, Ac5C or U; wherein "U" is a

natural or unnatural amino acid comprising a functional
group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Absent or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino

acid comprising a functional group used for covalent
attachment to the surfactant X

<220><223> C-term OH, -NH-R3, wherein R3 is H or C1-C12 substituted

or unsubstituted alkyl or a PEG chain of less than 10Da

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20	25	30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
35		
<210		
> 2		
<211> 30		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
peptide		
<220><221> MOD_RES		
<222> (1)..(1)		
<223> pGlu or absent		
<220><221> MOD_RES		
<222> (2)..(2)		
<223> His, N-Ac-His or N-R3-His		
<220><221> MOD_RES		
<222> (3)..(3)		
<223> Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c or Ac5c		
<220><221> MOD_RES		
<222> (4)..(4)		
<223> Gln or Cit		
<220><221> MOD_RES		
<222> (5)..(5)		
<223> Gly or D-Ala		
<220><221> MOD_RES		
<222> (6)..(6)		
<223> Thr or Ser		
<220><221> MOD_RES		
<222> (7)..(7)		
<223> Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe or Nal2		
<220><221> MOD_RES		
<222> (8)..(8)		
<223> Thr or Ser		

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ser or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip or Bip2EtMeO

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Ser, Asn or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys, Glu, Ser, Arg or U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Absent or Tyr, Gln, Cit or U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Absent or Leu, Met, Nle or U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Absent or Asp, Glu or U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group

covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Absent or Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg or U(X);

wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid
comprising a functional group covalently attached to

the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Absent or Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c or

U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid
comprising a functional group covalently attached to the
surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Absent or Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X);

wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid
comprising a functional group covalently attached to
the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Absent or Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein

"U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising
a functional group covalently attached to the surfactant
X

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Absent or Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c or

U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino
acid comprising a functional group covalently attached
to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Absent or Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein

"U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising

a functional group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Absent or Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein

"U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising

a functional group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Absent or Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein

"U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising

a functional group covalently attached to the surfactant

X

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Absent or Gln, Ala, Glu, Cit or U(X); wherein "U(X)" is

a natural or unnatural amino acid comprising a functional

group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Absent or Trp, Nal2 or U(X); wherein "U(X)" is a natural

or unnatural amino acid comprising a functional group

covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Absent or Leu or U(X); wherein "U(X)" is a natural or

unnatural amino acid comprising a functional group

covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Absent or Met, Val, Nle, Lys or U(X); wherein "U(X)"

is a natural or unnatural amino acid comprising a
functional group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Absent or Asn, Lys or U(X); wherein "U(X)" is a natural
or unnatural amino acid comprising a functional group
covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Absent or Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c or "U(X)" is a natural
or unnatural amino acid comprising a functional group
covalently attached to the surfactant X

<220><223> C-term OH, or -NH-R3, wherein R3 is H, or C1-C12 substituted
or unsubstituted alkyl, or a PEG chain of less than 10 Da

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 2

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1		5				10							15		
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
		20				25							30		

<210> 3

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c or Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln or Cit

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, MePhe or Nal2

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip or Bip2EtMeO

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Ser, Asn or U(X); wherein "U(X)" is a natural or
unnatural amino acid comprising a functional group
covalently attached to the surfactant X

<220

><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys, Glu, Ser or U(X); wherein "U(X)" is a natural
or unnatural amino acid comprising a functional group
covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Absent or Tyr, Gln, Cit or U(X); wherein "U(X)" is a
natural or unnatural amino acid comprising a functional
group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Absent or Leu, Met, Nle or U(X); wherein "U(X)" is a

natural or unnatural amino acid comprising a functional
group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Absent or Asp, Glu or U(X); wherein "U(X)" is a natural
or unnatural amino acid comprising a functional group
covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Absent or Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg or U(X);

wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid
comprising a functional group covalently attached

to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Absent or Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c

or U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural
amino acid comprising a functional group covalently
attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Absent or Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X);

wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid
comprising a functional group covalently attached to
the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Absent or Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein

"U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising
a functional group covalently attached to the surfactant
X

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Absent or Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c or

U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino
acid comprising a functional group covalently attached
to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Absent or Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X);
 wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid
 comprising a functional group covalently attached to
 the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Absent or Phe, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein
 "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising
 a functional group covalently attached to the surfactant
 X

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Absent or Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein
 "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising
 a functional group covalently attached to the surfactant
 X

<220><223> C-term OH, or -NH-R3, wherein R3 is H or substituted or
 unsubstituted C1-C12 alkyl; or a PEG chain of less than 10Da

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments

<400> 3

His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys(C8)
 <220><223> C-term amide
 <400> 4
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys
 1 5 10
 <210> 5
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys(C12)
 <220><223> C-term amide
 <400> 5
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys
 1 5 10
 <210> 6
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 6

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys

1 5 10

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 7

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 8

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 9

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
 <223> Nal(2)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys(C8)
 <220><223> C-term amide
 <400> 10

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys
 1 5 10

<210> 11
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Nal(2)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys(C12)
 <220><223> C-term amide
 <400> 11

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys

1 5 10

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 12

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys

1 5 10

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
 <223> Bi-Phe2Et4MeO
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys(C8)
 <220><223> C-term amide
 <400> 13
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys
 1 5 10
 <210> 14
 <211> 11
 <
 212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2,6F-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Bi-Phe2Et4MeO
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys(C12)
 <220><223> C-term amide
 <400> 14
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys
 1 5 10
 <210> 15
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 15

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 16

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 17

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223>

> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 17

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 18

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 18

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 19

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 19

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 20

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 21

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 21

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Nal(2)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Lys(C8)
 <220><223> C-term amide
 <400> 22
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Lys
 1 5 10 15
 <210> 23
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Nal(2)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Lys(C12)
 <220><223> C-term amide
 <400> 23
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Lys
 1 5 10 15
 <210> 24
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 24

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 25

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 25
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys
 1 5 10 15

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 26

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys
 1 5 10 15

<210> 27

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 27

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 28

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400>

> 28

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 29

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 29

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 30

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 30

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 31

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 31

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 32

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 32

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 33

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 33

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 34

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 34

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 35

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 35

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 36

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 36

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 37

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223>

> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 37

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 38

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 38

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 39

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 39

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 40

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<

220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 40

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 41

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys

1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys(C12)
 <220><223> C-term amide
 <400> 42
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys
 1 5 10

<210> 43
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys(C16)
 <220><223> C-term amide
 <400> 43
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys
 1 5 10

<210> 44
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220

><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 44

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 45

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 45

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1	5	10
---	---	----

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 46

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1	5	10
---	---	----

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> NaI(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 47

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys

1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 48

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Nal(2)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys(C16)
 <220><223> C-term amide
 <400> 49
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys
 1 5 10
 <210> 50
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES

 <222> (6)..(6)
 <223> 2,6F-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Bi-Phe2Et4MeO
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys(C8)
 <220><223> C-term amide
 <400> 50
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys
 1 5 10
 <210> 51
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Bi-Phe2Et4MeO
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys(C12)
 <220><223> C-term amide
 <400> 51

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys
 1 5 10

<210> 52
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> 2,6F-Phe
 <220><221> MOD_RES

<

222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 52

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 53

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 54

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 55

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 55

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 56

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 56

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 57

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 57

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 58

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 58

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 59

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 59

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Lys(C12)
 <220><223> C-term amide
 <400> 60
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys
 1 5 10 15
 <210> 61
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Me-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Bi-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Lys(C16)
 <220><223> C-term amide
 <400> 61
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys
 1 5 10 15
 <210> 62
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 62

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Lys(C12)
 <220><223> C-term amide
 <400> 63
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Lys
 1 5 10 15
 <210> 64
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Me-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Nal(2)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Lys(C16)
 <220><223> C-term amide
 <400> 64
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Lys
 1 5 10 15
 <210> 65
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 65

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 66

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 66

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 67

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 67

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

<210> 68

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 68

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 69

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 70
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys(C12)
 <
 220><223> C-term amide
 <400> 70
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Glu Ser
 1 5 10 15
 Lys

<210> 71
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys(C16)
 <220><223> C-term amide
 <400> 71
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 72

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 73

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 73

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 74

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 74

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 75

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 75

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 76

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 76

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 77

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 77

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 78

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220

><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 78

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222

> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 79

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 80

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 80

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 81

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 81

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 82

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 83

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 83

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 84

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1	5	10	15
---	---	----	----

Lys

<210> 85

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 85

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Lys

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 86

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Lys

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 87

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1	5	10	15
Lys			

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 88

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1	5	10	15
Lys			

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 89

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Lys

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 90

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Lys

<210> 91

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 91

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 92

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 92

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 93

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 93

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Xaa Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 94

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Lys

<210> 95

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 95

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys

<210> 96

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys(C12)
 <220><223> C-term amide
 <400> 96
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Lys

<210> 97
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Me-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Lys(C12)
 <220><223> C-term amide

<400> 97

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys

1 5 10

<210> 98

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> NaI(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 98

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Xaa Lys

1 5 10

<210> 99

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 99

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1	5	10	15
---	---	----	----

Lys Xaa

<210> 100

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 100

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 101

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 101

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys

<210> 102

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 102

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 103

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<

222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 103

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 104

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 104

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 105

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Me-Phe
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(C12)
<220><221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Aib
<220><223> C-term amide
<400> 105
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Arg

```

```

1           5           10           15
Xaa Lys Xaa

```

```

<210> 106
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

```

        peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

```

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 106

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 107

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> NaI(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 107

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Xaa Lys Tyr Leu Glu Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 108

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221>

> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 108

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 109

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 109

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 110

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 110

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 111

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 111

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 112

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys(C12)
 <220><223> C-term NHEt
 <400> 112
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Lys
 1 5 10

 <210> 113
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Me-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys(C12)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Aib
 <220><223> C-term amide
 <400> 113
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Lys Xaa
 1 5 10 15

<210> 114
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Me-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys(C12)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Aib
 <220><223> C-term NHEt
 <400> 114
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Lys Xaa
 1 5 10 15

<210> 115
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 115

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Lys Xaa

1 5 10 15

<210> 116

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 116

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys

<210> 117

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 117

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys

<210> 118

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 118

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys

<210> 119

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 119

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys

<210> 120

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 120

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys

<210> 121

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 121

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 122

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 122

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 123

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 123

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 124

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 124

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 125
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Me-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C12)

 <220><221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Ac5c
 <220><223> C-term amide
 <400> 125
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Xaa Lys Xaa

<210> 126
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 126

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 127

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 127

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 128

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 128

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 129
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C16)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Ac5c
 <220><223> C-term amide
 <400> 129

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Xaa Lys Xaa

<210> 130
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Me-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Lys(C8)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Aib
 <220><223> C-term amide
 <400> 130
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Xaa Lys Xaa
 20
 <210> 131

 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 131

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 132

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)
 <223> Me-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Lys(C16)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)

 <223> Aib
 <220><223> C-term amide
 <400> 132
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Xaa Lys Xaa
 20
 <210> 133
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 133

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 134

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 134

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 135

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Lys(C16)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Ac5c
 <220><223> C-term amide
 <400> 135
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

 Arg Xaa Lys Xaa
 20
 <210> 136
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Lys(C8)
 <220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 136

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 137

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 137

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 138

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 138

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 139

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 139

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 140

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 140

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 141

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<

220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 141

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 142

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 142

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 143

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Me-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> Lys(C12)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> Aib
 <220><223> C-term amide
 <400> 143
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15
 Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa
 20

<210> 144
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 144

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 145

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<

220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 145

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 146

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 146

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 147

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 147

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 148

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 148

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1

5

10

15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 149

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222>

> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 149

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

 20

<210> 150

<211> 23

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 150

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

 20

<210> 151

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 151

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 152

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 152

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 153

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 153

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 154

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> Lys(C8)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 154
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa
 20

<210> 155
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 155

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 156

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 156

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 157

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 157

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 158

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 158

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 159

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 159

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 160

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 160

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 161

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Me-Phe
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)

 <223> Lys(C12)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> Aib
 <220><223> C-term amide
 <400> 161
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 162

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 162

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 163

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 163

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 164

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 164

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

 20

<210> 165

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400

> 165

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 166

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 166

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 167

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> Lys(C12)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> Aib
 <220><223> C-term amide
 <400> 167
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa
 20
 <210> 168
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 168

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

 20

<210> 169

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> Lys(C8)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> Ac5c
 <220><223> C-term amide

<400> 169
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa
 20

<210> 170
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 170

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 171

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 171

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 172

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 172

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 173

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<

222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 173

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 174

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 174

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 175

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 175

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 176

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 176

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 177

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 177

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 178

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221

> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 178

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 179

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 179

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 180

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222>

(2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 180

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 181

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 181

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 182
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C12)
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Ac5c
 <220><223> C-term amide
 <400> 182

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Lys Xaa

<210> 183
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 >
 <221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C8)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Aib
 <220><223> C-term amide
 <400> 183
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Lys Xaa

 <210> 184
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>

 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C16)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 184

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 185

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221>

> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 185

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 186
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C8)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Aib
 <220><223> C-term amide

<400> 186
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Xaa Lys Xaa

<210> 187
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C1)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 187

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 188

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 188

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 189

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 189

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 190

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib


```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(20)
<223> Cyclic
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(C12)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Aib
<220><223>
> C-term amide
<400> 190
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1           5           10           15
Xaa Lys Xaa

<210> 191
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 191

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 192

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 192

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 193

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223>

> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 193

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 194

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 194

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 195

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 195

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 196

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 196

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 197

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 197

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<

210> 198

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C16)
 <220><223> C-term amide
 <400> 198
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg
 1 5 10 15
 Xaa Lys

 <210> 199
 <
 211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 199

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 200

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 200

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 201

<211> 19

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 201

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 202

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 202

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 203

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 203

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 204

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 204

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 205

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 205

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 206

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(C12)
<220><223> C-term amide
<400> 206
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg
1           5           10           15
Xaa Lys

```

```

<
210> 207
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

```

        peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Aib
<220>

```

<221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C16)
 <220><223> C-term amide
 <400> 207
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg
 1 5 10 15
 Xaa Lys

<210> 208
 <
 211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(19)
 <223> Lys(C8)
 <220><223> C-term amide
 <400> 208
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa
 1 5 10 15
 Arg Lys Lys

<210> 209

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(19)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 209

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Arg Lys Lys

<210> 210

<211> 19

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(19)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 210

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Arg Lys Lys

<210> 211

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 211

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 212

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 212

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 213

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 213

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 214

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 214

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 215

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 215

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 216

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 216

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 217

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221

> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 217

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 218

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C12)
 <220><223> C-term amide
 <400> 218

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg
 1 5 10 15
 Xaa Lys

<210> 219
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> Lys(C12)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> Aib
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 219
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Lys Xaa

20

<210> 220

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221>

MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 220

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Xaa

20

<210> 221

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 221

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Lys Xaa

 20

<210> 222

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223>

> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 222

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 223

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 223

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1

5

10

15

Lys Xaa

<210> 224

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 224

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Xaa

<210> 225

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 225

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Lys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 226

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 226

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Lys

20

<210> 227

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 227

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys

20

<210> 228

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 228

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Lys

<210> 229

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 229

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 230

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 230

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 231

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 231

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

<210> 232

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 232

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Xaa

20

<210> 233

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 233

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Lys Xaa

20

<210> 234

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 234

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 235
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys(C12)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Aib

<220>
 <223> C-term amide

<400> 235
 His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 Lys Xaa

<210> 236
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223>

> Lys(C12)
 <220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 236

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys

1 5 10 15

Xaa

<210> 237

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<

220>

<223> C-term amide

<400> 237

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Xaa

1 5 10 15

<210> 238

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 238

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Xaa

<210> 239

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Ac4c

<220>

<223> C-term amide

<400> 239

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1

5

10

15

Xaa

<210> 240

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 240

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Arg Xaa

<210> 241

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 241

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Xaa Arg

<210> 242

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 242

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa

<210> 243

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 243

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa

<210> 244

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 244

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 245

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ac4c

<220>

<223> C-term amide

<400> 245

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 246

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 246

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys Arg Xaa

<210> 247

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 247

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys Arg Xaa

<210> 248

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 248

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 249

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac4c

<220>

<223> C-term amide

<400> 249

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 250

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 250

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1

5

10

15

Arg Lys Xaa

<210> 251

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 251

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 252

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 252

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 253

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 253

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 254

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 254

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 255

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 255

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1	5	10	15
---	---	----	----

Gln Lys Xaa

<210> 256

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<223> C-term amide

<400> 256

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys

 20

<210> 257

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <
 223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C14)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 257
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Lys Ala Lys
 20
 <210> 258
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C16)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <223> C-term amide
 <400>
 258
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Lys Ala Lys
 20
 <210> 259
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<223> C-term amide

<400> 259

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys

20

<210> 260

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C20)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 260
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Gln Lys Ala Lys
 20
 <210> 261
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 261

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 262

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 262

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 263

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 263

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 264

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 264

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 265

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 265

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 266

<400> 266

000

<210> 267

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 267

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 268

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<223> C-term amide

<400> 268

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 269
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(17)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C16)
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 269
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Lys

<210> 270
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<223> C-term amide

<400> 270

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 271

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<223> C-term amide

<400> 271

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 272

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 272

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 273

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 273

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 274

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 274

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 275

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 275

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 276

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C20)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(20)
 <223> Aib
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 276
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

 Xaa Lys Xaa Xaa
 20
 <210> 277
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C22)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 277

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 278

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 278

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 279

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C14)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Aib
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 279
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Arg Lys Xaa			

<210> 280
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223>

Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 280

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 281

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C18)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Aib
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 281
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Arg Lys Xaa			

<210> 282
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223>
 Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C20)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Aib
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 282
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Lys Xaa
 <210> 283
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 283

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Gln Lys Xaa

<210> 284

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<

220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 284

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 285

<211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib
 <
 220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C16)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Aib
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 285
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 286

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 286

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 287

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 287

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 288

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

>

<221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C12)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(20)
 <223> Aib
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 288
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Arg Lys Xaa Xaa
 20
 <210> 289
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(16)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 289

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1	5	10	15
Arg Lys Xaa Xaa			
	20		

<210> 290

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 290

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 291

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C18)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(20)
 <223> Aib
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 291

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Arg Lys Xaa Xaa
 20

<210> 292
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aib

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(16)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C20)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(20)
 <223> Aib
 <220>
 <223> C-term amide

<400> 292
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Arg Lys Xaa Xaa
 20

<210> 293
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Cyclic
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> hArg
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223>
> Lys(C12)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(20)
<223> Aib
<220>
<223> C-term amide
<400> 293
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
1           5           10           15
Arg Lys Xaa Xaa

```

20

<210> 294

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 294

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 295

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 295

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 296

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 296

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

 20

<210> 297

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 297

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 298

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 298

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 299

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 299

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 300

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 300

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 301

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 301

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 302

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C20)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(20)
 <223> Aib
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 302
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Lys Xaa Xaa
 20
 <210> 303

 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ac4c
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 303

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 304

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> hArg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(C14)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(20)
 <223> Aib
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 304

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 305

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

        peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ac4c
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(20)

<223> Cyclic
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> hArg
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(C16)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(20)
<223> Aib
<220>
<223> C-term amide
<400> 305
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1           5           10           15

```

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 306

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (19)..(20)
 <223> Aib
 <220>
 <223> C-term amide
 <400> 306
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Lys Xaa Xaa
 20
 <210> 307
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

 <223> Ac4c
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> Cyclic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 307

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 308

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 308

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 309

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 309

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

 20

<210> 310

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c


```

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Cyclic
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(C16)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(20)
<223> Aib
<220>
<223> C-term amide
<400> 310
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
1           5           10           15
Arg Lys Xaa Xaa
           20

<210>
> 311
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

```

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ac4c
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Cyclic
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(20)
<223> Aib
<220>
<223> C-term amide
<400> 311
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
1           5           10           15
Arg Lys Xaa Xaa
           20
<210> 312
<211> 20
<212> PRT

```

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222>

(12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 312

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1

5

10

15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 313

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 313

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 314

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 314

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 315

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 315

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 316

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

```

<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Cyclic
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> hArg
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(C18)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(20)
<223> Aib
<220>
<223> C-term amide
<400> 316
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
1           5           10           15
Arg Lys Xaa Xaa
           20
<210> 317
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```


<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 317

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 318

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg, hArg or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 318

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 319

<211> 20

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg, hArg or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH₂

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 319

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 320

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg, hArg or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 320

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 321

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains
to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg, hArg or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains
to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met or Nle

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 321

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Lys Trp Leu Xaa Asn Thr

20

25

<210> 322

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 322

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Lys
Glu	Phe	Ile	Lys
Trp	Leu	Met	Asn
Xaa			
	20	25	

<210> 323

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains
to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains
to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 323

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 324

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 324

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 325

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c or Ac5c

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains
to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains
to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 325

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 326

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me2Phe, MePhe or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-dodecyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 326

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 327

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222>

> (6)..(6)

<223> Me2Phe, MePhe or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-dodecyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 327

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 328

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 328

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 329

<211> 23

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me2Phe, MePhe or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys, Glu, Ser or U(X); wherein "U(X)" is a natural
or unnatural amino acid comprising a functional group
covalently attached to the surfactant X

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220><221>

> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Absent or Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg or U(X);
 wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid
 comprising a functional group covalently attached
 to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg, hArg or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Absent or Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c or
 U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino

 acid comprising a functional group covalently attached
 to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments

<400> 329

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Xaa Lys Phe Xaa
 20

<210> 330

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains
 to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains

 to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 330

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa
20

<210> 331

<211> 29

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Glucagon peptide

<400> 331

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 332

<211> 37

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Oxyntomodulin peptide

<400> 332

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 333

<211> 30

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Glucagon-like peptide 1

<400> 333

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 334

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> pGlu or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> His, N-Ac-His, or N-R3-His

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c or Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Gln or Cit

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Gly or D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Thr or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe or Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ser or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Tyr, Leu, Met, Nal(2), Bip or Bip2EtMeO

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Ser, Asn or U(X); wherein "U" is any linking

amino acid and "X" is a surfactant-linked to

the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys, Glu, Ser, Arg or U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Absent or Tyr, Gln, Cit or U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Absent or Leu, Met, Nle or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Absent or Asp, Glu or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Absent or Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X"

is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Absent or Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Absent or Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Absent or Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Absent or Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c
or U(X); wherein "U" is any linking amino acid
and "X" is a surfactant-linked to the side chain
of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Absent or Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X);
wherein "U" is any linking amino acid and "X"

is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Absent or Phe, Trp, Nal(2), Aib, Ac4c, Ac5c or U(X);
wherein "U" is any linking amino acid and "X"
is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Absent or Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein
"U" is any linking amino acid and "X" is a
surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Absent or Gln, Ala, Glu, Cit or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Absent or Trp, Nal(2) or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Absent or Leu, U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Absent or Met, Val, Nle, Lys or U(X); wherein "U"
is any linking amino acid and "X" is a surfactant-
linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Absent or Asn, Lys or U(X); wherein "U" is any linking
amino acid and "X" is a surfactant-linked to
the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Absent or Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U"
is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Absent or Lys, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Absent or Arg, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Absent or Asn, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Absent or Arg, Aib, Ac5c or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Absent or Asn, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> Absent or Asn, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Absent or Ile, Ala, Aib, Ac4c, Ac5C or U(X); wherein "U"
is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Absent or U(X); wherein U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><223> C-term OH, or -NH-R3, wherein R3 is H or C1-C12 substituted
or unsubstituted alkyl

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 334

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35
<210> 335
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(N-epsilon-dodecanoyl)
<220><221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Aib
<220><223> C-term NH2
<400> 335

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 336
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-tetradecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac4c

<220><223> C-term NH2

<400> 336

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 337

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 337

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 338

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-dodecanoyl)

<220><223> C-term NH2

<400> 338

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 339

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-tetradecanoyl)

<220><223> C-term NH2

<400> 339

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 340

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-hexadecanoyl)

<220><223> C-term NH2

<400> 340

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 341

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-(gamma-glutamyl)-N-alpha-tetradecanoyl))

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 341

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 342

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Cys(S-(3-(PEG4-aminoethylacetamide-Cholesterol)))

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 342

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Cys Xaa

<210> 343

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Cys(S-(3-(PEG4-aminoethylacetamide-Cholesterol)))

<220><223> C-term NH2

<400> 343

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Cys

<210> 344

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> N-term Fmoc

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(Alloc)

<220><223> C-term Rink amide resin

<400> 344

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys