



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년11월29일  
(11) 등록번호 10-0997177  
(24) 등록일자 2010년11월23일

(51) Int. Cl.

C07K 2/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7002955  
(22) 출원일자(국제출원일자) 2006년07월10일  
심사청구일자 2008년02월12일  
(85) 번역문제출일자 2008년02월04일  
(65) 공개번호 10-2008-0049711  
(43) 공개일자 2008년06월04일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/026586  
(87) 국제공개번호 WO 2007/008704  
국제공개일자 2007년01월18일  
(30) 우선권주장  
60/697,779 2005년07월08일 미국(US)  
60/748,850 2005년12월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌  
US20030212002 A1  
[PROCEEDINGS OF THE EUROPEAN PEPTIDE SYMPOSIUM], BUDAPEST : AKADEMIAI KIADO, HU, 30 August 1998 (1998-08-30), pages 70-71,  
US20040138136 A1

전체 청구항 수 : 총 13 항

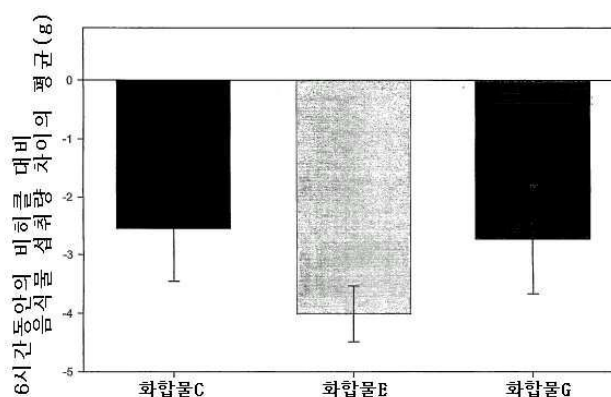
심사관 : 손영희

(54) 멜라노코르틴 수용체 리간드

(57) 요약

본 발명은 하나 이상의 멜라노코르틴 수용체에 대해 리간드로서 작용하는 식  $(R^2R^3)-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-R^1$ 에 따른 화합물, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 포유류를 치료하기 위한 상기 화합물의 이용 방법, 및 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1A



**특허청구의 범위**

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

하기 식:

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>(서열번호 50)

에 따른 선택적 멜라노코르틴-4 수용체 작용제(agonist) 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

치료학적 유효량의, 제16항에 따른 선택적 멜라노코르틴-4 수용체 작용제 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는,

일반 염증, 염증성 장 질환, 뇌 염증, 패혈증 및 패혈증 쇼크로 이루어진 군으로부터 선택되는, 급성 또는 만성 염증 질환 또는 의학적 상태를 치료하는데 유용한 약학 조성물.

#### 청구항 24

치료학적 유효량의, 제16항에 따른 선택적 멜라노코르틴-4 수용체 작용제 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는,

류마티스 관절염, 통풍성 관절염 및 다발성 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 자가면역성 질환 또는 의학적 상태를 치료하는데 유용한 약학 조성물.

#### 청구항 25

치료학적 유효량의, 제16항에 따른 선택적 멜라노코르틴-4 수용체 작용제 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는,

비만, 섭식 장애 및 프레더 윌리 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 체중 증가를 수반하는 대사 질환 또는 의학적 상태를 치료하는데 유용한 약학 조성물.

#### 청구항 26

제 25항에 있어서, 비만 또는 섭식 장애를 치료하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 27

삭제

#### 청구항 28

삭제

#### 청구항 29

삭제

#### 청구항 30

삭제

#### 청구항 31

삭제

#### 청구항 32

삭제

#### 청구항 33

치료학적 유효량의, 제16항에 따른 선택적 멜라노코르틴-4 수용체 작용제 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는,

피부 암 및 암 악액질로 이루어진 군으로부터 선택되는 신생물 질환 또는 의학적 상태의 치료; 자궁내막증, 자궁 출혈, 성 기능 장애, 발기 부전 및 여성의 성 반응 감소로 이루어진 군으로부터 선택되는 생식기 또는 성(sexual) 관련 질환 또는 의학적 상태의 치료; 장기 이식 거부 반응, 허혈증 및 재관류 손상, 상처 및 척수 손상, 및 화학요법, 방사선요법, 일시 고정화, 영구 고정화 및 투석으로 이루어진 군으로부터 선택되는 의학 시술로 인한 체중 감소로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기체의 치료 또는 상해가 원인인 질환 또는 의학적 상태의 치료; 출혈성 쇼크, 심장 쇼크, 저혈량성 쇼크, 심혈관 장애 및 심장 악액질로 이루어진 군으로부터 선택되는 심혈관 질환 또는 의학적 상태의 치료; 급성 호흡 곤란 증후군, 폐 섬유증, 만성 폐색성 폐 질환 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폐 질환 또는 의학적 상태의 치료; 면역 관용 강화 및 알러지로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 의학적 상태의 치료; 건선, 피부 색소 형성 감소증, 여드름 및 켈로이드(keloid) 형성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 피부 질환 또는 의학적 상태의 치료; 불안, 우울증, 기억 장애 및 신경성 통증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 행동 체계, 중추 신경계 또는 신경 질환 또는 의학적 상태; 신장 악액질 및 나트륨뇨증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 신장 질환 또는 의학적 상태의 치료; 난소 무계, 태반 발생, 프로락틴 분비, FSH 분비, 자궁내 태아 성장, 출산, 정자 형성, 티록신 분비, 알도스테론 합성과 분비, 체온, 혈압, 심장 박동수, 혈관 긴장도, 뇌혈류, 혈당 수치, 피지 분비, 폐로몬 분비, 동기 부여, 학습 및 행동, 통증 인지, 신경 보호, 및 신경 성장의 조절; 또는 골 대사, 골 형성 및 골 발생의 조절에 유용한 약학 조성물.

#### 청구항 34

치료학적 유효량의, 제16항에 따른 선택적 멜라노코르틴-4 수용체 작용제 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는,

알코올 중독을 치료하는데 유용한 약학 조성물.

#### 청구항 35

삭제

#### 청구항 36

삭제

#### 청구항 37

삭제

#### 청구항 38

삭제

#### 청구항 39

삭제

#### 청구항 40

삭제

#### 청구항 41

삭제

#### 청구항 42

제 16항에 있어서, 일반 염증, 염증성 장 질환, 뇌 염증, 패혈증 및 패혈증 쇼크로 이루어진 군으로부터 선택되는, 급성 또는 만성 염증 질환 또는 의학적 상태를 치료하는데 유용한 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 43

제 16항에 있어서, 류마티스 관절염, 통풍성 관절염 및 다발성 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 자가 면역성 질환 또는 의학적 상태를 치료하는데 유용한 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 44

제 16항에 있어서, 비만, 섭식 장애 및 프레더 윌리 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 체중 증가를 수반하는 대사 질환 또는 의학적 상태를 치료하는데 유용한 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 45

제 44항에 있어서, 비만 또는 섭식 장애를 치료하기 위한 화합물.

#### 청구항 46

삭제

#### 청구항 47

삭제

#### 청구항 48

삭제

#### 청구항 49

삭제

#### 청구항 50

삭제

#### 청구항 51

삭제

#### 청구항 52

제 16항에 있어서, 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 도출하여, 피부 암 및 암 악액질로 이루어진 군으로부터 선택되는 신생물 질환 또는 의학적 상태를 치료; 자궁내막증, 자궁 출혈, 성 기능 장애, 발기 부전 및 여성의 성 반응 감소로 이루어진 군으로부터 선택되는 생식기 또는 성 관련 의학적 상태를 치료;

장기 이식 거부 반응, 허혈증 및 재관류 손상, 상처 및 척수 손상, 및 화학요법, 방사선요법, 일시 고정화, 영구 고정화 및 투석으로 이루어진 군으로부터 선택되는 의학적 시술로 인한 체중 감소로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기체의 치료 또는 상해가 원인인 질환 또는 의학적 상태를 치료; 출혈성 쇼크, 심장 쇼크, 저혈량성 쇼크, 심혈관 장애 및 심장 악액질로 이루어진 군으로부터 선택되는 심혈관 질환 또는 의학적 상태를 치료; 급성 호흡 곤란 증후군, 폐 섬유증, 만성 폐색성 폐 질환 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폐 질환 또는 의학적 상태를 치료; 면역 관용 강화 및 알러지로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 의학적 상태를 치료; 건선, 피부 색소 형성 감소증, 여드름 및 케로이드 형성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 피부 질환 또는 의학적 상태를 치료; 불안, 우울증, 기억 장애 및 신경성 통증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 행동 체계, 중추 신경계 또는 신경 질환 또는 의학적 상태를 치료; 신장 악액질 및 나트륨노증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 신장 질환 또는 의학적 상태를 치료; 난소 무계, 태반 발생, 프로락틴 분비, FSH 분비, 자궁내 태아 성장, 출산, 정자 형성, 티록신 분비, 알도스테론 합성과 분비, 체온, 혈압, 심장 박동수, 혈관 긴장도, 뇌혈류, 혈당 수치, 피지 분비, 페로몬 분비, 동기 부여, 학습 및 행동, 통증 인지, 신경 보호 및 신경 성장을 조절; 또는 골 대사, 골 형성 및 골 발생을 조절에 유용한 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 53

제 16항에 있어서, 알코올 중독을 치료하는데 유용한 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 54

삭제

#### 청구항 55

삭제

#### 청구항 56

삭제

#### 청구항 57

삭제

#### 청구항 58

삭제

#### 청구항 59

삭제

#### 청구항 60

삭제

#### 청구항 61

삭제

#### 청구항 62

삭제

#### 청구항 63

삭제

#### 청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제



청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

청구항 207

삭제

청구항 208

삭제

청구항 209

삭제

청구항 210

삭제

청구항 211

삭제

청구항 212

삭제

청구항 213

삭제

청구항 214

삭제

청구항 215

삭제

청구항 216

삭제

청구항 217

삭제

청구항 218

삭제

청구항 219

삭제

청구항 220

삭제

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 한가지 이상의 멜라노코르틴 수용체(MC-R)에 대한 리간드인 펩티드, 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 포유류를 치료하기 위한 상기 펩티드의 이용 방법, 및 상기 펩티드를 포함하는 유용한 약학 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 멜라노코르틴은 프로-호르몬 프로-오피오멜라노코르틴(POMC; 131개의 아미노산으로 이루어짐)의 번역 후 과정에 의해 형성되는 조절 펩티드 계열이다. POMC는 3종의 호르몬, 즉 멜라노코르틴, 부신 피질 자극 호르몬 및 여러 가지 엔도르핀(예, 리포르핀)으로 진행된다(Cone, et al., Recent Prog. Horm. Res., 51:287-317, (1996); Cone et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 31:342-363, (1993)).



- [0003] 멜라노코르틴은 뇌, 부신, 피부, 고환, 비장, 신장, 난소, 폐, 갑상선, 간, 대장, 소장 및 췌장 등의 매우 다양한 정상적인 인간 조직에서 발견되었다(Tatro, J. B. et al., *Endocrinol.* 121:1900-1907 (1987); Mountjoy, K. G. et al., *Science* 257:1248-1251 (1992); Chhajlani, V. et al., *FEBS Lett.* 309:417-420 (1992); Gantz, I. et al. *J. Biol. Chem.* 268:8246-8250 (1993) and Gantz, I. et al., *J. Biol. Chem.* 268:15174-15179 (1993)).
- [0004] 멜라노코르틴 펩티드는 행동 및 기억의 조절, 신경성(neurotrophic) 특성 및 해열 특성에 대한 작용 뿐만 아니라 면역계의 조절에 작용하는 등의 매우 다양한 생리학적인 활성을 보이는 것으로 입증되었다. 잘 알려져 있는 멜라노코르틴의 부신 피질 기능(부신 피질 자극 호르몬, ACTH) 및 멜라노사이트(멜라노사이트 자극 호르몬, MSH)에 대한 작용 이외에도, 또한 심혈관계, 무통증, 체온 조절 및 프로락틴, 황체형성 호르몬 및 생물성 아민(biogenic amine)을 포함한 그외 신경호르몬 물질의 분비를 조절하는 것으로 입증되었다(De Wied, D. et al., *Methods Achiev. Exp. Pathol.* 15:167-199 (1991); De Wied, D. et al., *Physiol. Rev.* 62:977-1059 (1982); Guber, K.A. et al., *Am. J. Physiol.* 257:R681-R694 (1989); Walker J.M. et al., *Science* 210:1247-1249 (1980); Murphy, M. T. et al., *Science* 221:192-193 (1983); Ellerkmann, E. et al., *Endocrinol.* 130:133-138 (1992) and Versteeg, D. H. G. et al., *Life Sci.* 38:835-840 (1986)).
- [0005] 또한, 눈물샘, 악하선, 췌장, 지방, 방광, 십이지장, 비장, 뇌 및 생식선 조직과 같은 다수의 여러 조직들 뿐만 아니라 악성 흑색종 종양에 분포되어 있는 것으로 확인되었다. 지금까지 5개의 멜라노코르틴 수용체(MC-R)가 확인되었다. 확인된 수용체는, 멜라노사이트에 특이적인 수용체(MC1-R), 부신피질에 특이적인 ACTH 수용체(MC2-R), 멜라코르틴-3 수용체(MC3-R), 멜라코르틴-4 수용체(MC4-R) 및 멜라코르틴-5 수용체(MC5-R)이다. 멜라노코르틴 수용체들 모두 펩티드 호르몬 계열의 멜라노사이트 자극 호르몬(MSH)에 반응한다(Cone, R. D. et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 680:342-363 (1993); Cone, R. D. et al., *Recent Prog. Horm. Res.*, 51:287-318 (1996)).
- [0006] 당업계에서 멜라노사이트 자극 호르몬 수용체(MSH-R), 멜라노트로핀 수용체 또는 멜라노코르틴-1 수용체라고 알려져 있는 MC1-R은, G-단백질이 커플링된 수용체 패밀리에 속하는 315개의 아미노산으로 이루어진 트랜스멤브레인 단백질이다. MC1-R은 MSH와 ACTH 둘다에 대한 수용체이다. MC1-R의 활성화는 아데닐레이트 사이클라제를 활성화시키는 G-단백질에 의해 매개된다. MC1-R 수용체는 멜라노사이트와 부신피질 조직 뿐만 아니라, 부신, 백혈구, 폐, 림프절, 난소, 고환, 뇌하수체, 태반, 비장 및 자궁에서 발견된다. 부신 피질 자극 호르몬 수용체(ACTH-R)라고도 불리우는 MC2-R은 멜라노사이트와 부신 피질 조직에서 발견되는 297개의 아미노산으로 이루어진 트랜스멤브레인 단백질이다. MC2-R은 ACTH의 피질 자극 작용을 매개한다. 인간의 MC3-R은 뇌 조직에서 발견되는 360개의 아미노산으로 이루어진 단백질이며, 마우스 및 랫의 MC3-R은 323개의 아미노산으로 이루어진 단백질이다. MC4-R은 뇌, 태반 조직과 내장 조직에서도 발견되는, 332개의 아미노산으로 이루어진 트랜스멤브레인 단백질이다. MC5-R은 부신, 위, 폐 및 비장에서 발견되며 뇌에서도 매우 약하게 발견되는, 325개의 아미노산으로 이루어진 트랜스멤브레인 단백질이다. 또한, MC5-R은 부신 피질의 3개의 층에서도 발견되며, 알도스테론을 생산하는 사구체(zona glomerulosa) 세포에서 주로 발견된다.
- [0007] 그러나, 공지된 5종의 멜라노코르틴 수용체는 그 기능면에서 상이하다. 예를 들어, MC1-R은 강력한 MC1-R 작용제인  $\alpha$ -MSH에 반응하여 색소 형성을 조절하는 G-단백질이 커플링된 수용체이다. MC1-R의 작용성 현상(Agonism)은 유멜라닌을 초래하여 피부암 발병 위험성을 증가시키는, 멜라노사이트의 자극을 발생시킨다. 또한, MC1-R의 작용성 현상은 신경학적 효과가 있을 수 있다. MC2-R의 활성화 자극은 부신 조직의 암화를 유발할 수 있다. 최근, 주요한 MC4-R이 멜라노코르틴 작용제 및 길항제 각각에 대하여 보고된 식욕 부진 및 식욕 촉진 효과의 주된 매개체인 것으로, 약학적으로 확정되었다. MC3-R과 MC5-R에 대한 작용성 효과는 아직 확인되지 않았다.
- [0008] 비만과 악액질과 같은 체중 장애를 치료하기 위한 새로운 치료제 고안에 있어 타겟으로서 멜라노코르틴(MC-R) 수용체가 큰 주목을 받고 있다. 유전적 및 약학적 증거는, 주요한 MC4-R을 주된 타겟으로 지적하고 있다(Giraud, S. Q. et al., *Brain Res.*, 809:302-306 (1998); Farooqi, I. S. et al., *NE J Med.*, 348:1085-1095 (2003); MacNeil, D. J. et al., *Eu. J. Pharm.*, 44:141-157 (2002); MacNeil, D. J. et al., *Eu. J. Pharm.*, 450:93-109 (2002); Kask, A. et al., *NeuroReport*, 10:707-711 (1999)). 현재 수용체 선택적인 작용제 및 길항제로 진행된 연구 결과는, 멜라노코르틴 수용체 활성화, 특히 MC4-R의 치료학적 가능성을 입증한다.
- [0009] 작용제, 길항제 또는 하나 이상의 멜라노코르틴 수용체를 활성화시키는 그외 리간드 화합물은, 일반적인 염증(U.S. Patent No. 6,613,874; Catania, A. et al., *Pharm. Rev.*, 56:1-29 (2004)), 염증성 장 질환(U.S.

Patent No. 6,713,487; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)), 뇌 염증(Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)), 패혈증(U.S. Patent No. 6,613,874; U.S. Patent No. 6,713,487; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)) 및 패혈성 쇼크(U.S. Patent No. 6,613,874; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004))와 같은 급성 및 만성적인 염증 질환; 류마티스 관절염(U.S. Patent No. 6,713,487; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)), 통풍성 관절염(Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004), Getting, S. J. et al., Curr. Opin. Investig. Drugs, 2:1064-1069 (2001)) 및 다발성 경화증(U.S. Patent No. 6,713,487)과 같은 자가면역과 관련된 질병; 비만(U.S. Patent No. 6,613,874; U.S. Patent No. 6,600,015; Fehm, H. L. et al., J. Clin. Endo. & Metab., 86:1144-1148 (2001); Hansen, M. J. et al., Brain Res., 1039:137-145 (2005); Ye, Z. et al., Peptides, 26:2017-2025 (2005); Farooqi, I. S. et al., NE J Med., 348:1085-1095 (2003); MacNeil, D. J. et al., Eu. J. Pharm., 44:141-157 (2002); MacNeil, D. J. et al., Eu. J. Pharm., 450:93-109 (2002); Kask, A. et al., NeuroReport, 10:707-711 (1999); Schwartz, M. W., J. Clin. Invest., 108:963-964 (2001), Gura, T., Science, 287:1738-1740 (2000), Raffin-Sanson, M. L., Eu. J. Endo., 144:207-208 (2001), Hamilton, B. S. et al., Obesity Res. 10:182-187 (2002)), 섭식 장애(U.S. Patent No. 6,720,324; Fehm, H. L. et al., J. Clin. Endo. & Metab., 86:1144-1148 (2001); Pontillo, J. et al., Bioorganic & Med. Chem. Ltrs., 15:2541-2546 (2005)) 및 프레더-윌리 증후군(GE, Y. et al., Brain Research, 957:42-45 (2002))과 같은 체중 증가를 수반하는 대사성 질환 및 의학적 상태; 식욕 부진(U.S. Patent No. 6,613,874; Wisse, B. R. et al., Endo., 142:3292-3301 (2001)), 다식증(U.S. Patent No. 6,720,324), AIDS성 소모증(Marsilje, T. H. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14:3721-3725 (2004); Markison, S. et al., Endocrinology, 146:2766-2773 (2005)), 악액질(U.S. Patent No. 6,613,874; Lechan, R. M. et al., Endo., 142:3288-3291 (2001); Pontillo, J. et al., Bioorganic & Med. Chem. Ltrs., 15:2541-2546 (2005)), 암 악액질(U.S. Patent No. 6,639,123) 및 허약 노인에서의 쇠약증(U.S. Patent No. 6,639,123)과 같은 체중 감소를 수반하는 대사성 질환 및 의학적 상태; 당뇨병(U.S. Patent No. 6,713,487)과, 망막증(U.S. Patent No. 6,525,019)과 같은 당뇨병 관련 증상 및 당뇨병 합병증; 피부 암(Sturm, R.A., Melanoma Res., 12:405-416 (2002); Bastiens, M. T. et al., Am. J. Hum. Genet., 68:884-894 (2001)) 및 전립선 암(Luscombe, C. J. et al., British J. Cancer, 85:1504-1509 (2001))과 같은 신생물 증식(U.S. Patent No. 6,713,487); 자궁 내막증(U.S. Patent No. 6,713,487), 자궁 출혈증(U.S. Patent No. 6,613,874), 성기능 장애(U.S. Patent No. 6,720,324; Van der Ploeg, L. H. T. et al., PNAS, 99:11381-11386 (2002), Molinoff, P. B. et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 994:96-102 (2003), Hopps, C. V. et al., BJU International, 92:534-538 (2003)), 발기부전(U.S. Patent No. 6,613,874; Diamond, L. E. et al., Urology, 65:755-759 (2005), Wessells, H. et al., Int. J. Impotence Res., 12:S74-S79 (2000), Andersson, K-E. et al., Int. J. Impotence Res., 14:S82-S92 (2002), Bertolini, A. et al., Sexual Behavior: Pharmacology and Biochemistry, Raven Press, NY, p 247-257 (1975); Wessells, H. et al., Neuroscience, 118:755-762 (2003), Wessells, H. et al., Urology, 56:641-646 (2000), Shadiack, A. M. et al., Society for Neuroscience Abstract, (2003); Wessells, H. et al., J. Urology, 160:389-393 (1998), Rosen, R. C. et al., Int. J. Impotence Res., 16:135-142 (2004), Wessells, H. et al., Peptides, 26:1972-1977 (2005)) 및 여성의 성적 반응 감소(U.S. Patent No. 6,713,487; Fourcroy, J. L., Drugs, 63:1445-1457 (2003))와 같은 생식기 또는 성과 관련된 의학 상태; 장기 이식 거부 반응(U.S. Patent No. 6,713,487; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)), 허혈증 및 재관류 손상(Mioni, C. et al., Eu. J. Pharm., 477:227-234 (2003); Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)), 척수 손상의 치료 및 상처 치유를 가속화하기 위한 치료(Sharma H. S. et al., Acta. Neurochir. Suppl., 86:399-405 (2003); Sharma H.S., Ann. N.Y. Acad. Sci. 1053: 407-421 (2005); U.S. Patent No. 6,525,019) 뿐만 아니라 화학요법, 방사선요법, 일시 고정화, 영구 고정화(Harris, R. B. et al., Physiol. Behav., 73:599-608 (2001)) 또는 투석에 의해 유발되는 체중 감소와 같이, 유기체의 치료 또는 상해가 원인인 질환 또는 상태; 출혈성 쇼크(Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)), 심장 쇼크(U.S. Patent No. 6,613,874), 저혈량성 쇼크(U.S. Patent No. 6,613,874), 심혈관 장애(U.S. Patent No. 6,613,874) 및 심장 악액질(Markison, S. et al., Endocrinology, 146:2766-2773 (2005))과 같이, 심혈관성 질환 또는 상태; 급성 호흡 곤란 증후군(U.S. Patent No. 6,350,430; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004)), 만성 폐색성 폐 질환(U.S. Patent No. 6,713,487), 천식(U.S. Patent No. 6,713,487) 및 폐 섬유증과 같은 폐 질환 또는 상태; 면역 관용을 강화하기 위해(Luger, T. A. et al., Pathobiology, 67:318-321 (1999)), 그리고 특정 알러지(U.S. Patent No. 6,713,487) 또는 장기 이식 거부 반응(U.S. Patent No. 6,713,487; Catania, A. et al., Pharm. Rev., 56:1-29 (2004))과 관련된 바와 같이 면역계에 대한 공격과 싸우기 위하여; 건선(U.S. Patent No. 6,713,487), 피부 색소 형성 감소증(U.S. Patent No.

6,713,487; Ye, Z. et al., Peptides, 26:2017-2025 (2005)), 여드름(Hatta, N. et al., J. Invest. Dermatol., 116:564-570 (2001); Bohm, M. et al., J. Invest. Dermatol., 118:533-539 (2002)), 켈로이드 형성(U.S. Patent No. 6,525,019) 및 피부 암(Sturm, R.A., Melanoma Res., 12:405-416 (2002); Bastiens, M. T. et al., Am. J. Hum. Genet., 68:884-894 (2001))과 같은, 피부 질환 및 상태 치료; 불안(U.S. Patent No. 6,720,324; Pontillo, J. et al., Bioorganic & Med. Chem. Ltrs., 15:2541-2546 (2005)), 우울증(Chaki, S. et al., Peptides, 26:1952-1964 (2005), Bednarek, M. A. et al., Expert Opinion Ther. Patents, 14:327-336 (2004); U.S. Patent No. 6,720,324), 기억력 및 기억 장애(U.S. Patent No. 6,613,874; Voisey, J. et al., Curr. Drug Targets, 4:586-597 (2003)), 통증 인지 조절(U.S. Patent No. 6,613,874; Bertolini, A. et al., J. Endocrinol. Invest., 4:241-251 (1981); Vrinten, D. et al., J. Neuroscience, 20:8131-8137 (2000)) 및 신경성 통증 치료(Pontillo, J. et al., Bioorganic & Med. Chem. Ltrs., 15:2541-2546 (2005))와 같은 행동 체계, 중추 신경계 또는 신경성 상태 및 장애; 알코올 섭취, 알코올 남용 및/또는 알코올 중독과 관련된 상태 및 질환(WO 05/060985; Navarro, M. et al., Alcohol Clin. Exp. Res., 29:949-957 (2005)); 및 신장 약액질(Markison, S. et al., Endocrinology, 146:2766-2773 (2005)) 또는 나트륨뇨(U.S. Patent No. 6,613,874)의 치료와 같은 신장 상태 또는 질환 등의, 매우 다양한 징후를 치료가 필요한 개체나 발병 위험이 있는 개체에서 치료하는데 유용할 것이다.

[0010] 하나 이상의 멜라노코르틴 수용체를 활성화시키는 리간드 화합물은, 티록신 분비(U.S. Patent No. 6,613,874), 알도스테론 합성 및 분비(U.S. Patent No. 6,613,874), 체온(U.S. Patent No. 6,613,874), 혈압(U.S. Patent No. 6,613,874), 심장 박동수(U.S. Patent No. 6,613,874), 혈관 긴장도(U.S. Patent No. 6,613,874), 뇌 혈류(U.S. Patent No. 6,613,874), 혈당 농도(U.S. Patent No. 6,613,874), 골 대사, 골 형성 또는 발생(Dumont, L. M. et al., Peptides, 26:1929-1935 (2005)), 난소 무게(U.S. Patent No. 6,613,874), 태반 발생(U.S. Patent No. 6,613,874), 프로락틴 및 FSH 분비(U.S. Patent No. 6,613,874), 자궁에서의 태아 성장(U.S. Patent No. 6,613,874), 출산(U.S. Patent No. 6,613,874), 정자 형성(U.S. Patent No. 6,613,874), 피지 및 페로몬 분비(U.S. Patent No. 6,613,874), 신경보호(U.S. Patent No. 6,639,123) 및 신경 성장(U.S. Patent No. 6,613,874) 뿐만 아니라 동기 부여(U.S. Patent No. 6,613,874), 학습(U.S. Patent No. 6,613,874) 및 그 외 행태(U.S. Patent No. 6,613,874) 등의, 다양한 정상화 또는 항상성 작용을, 필요한 개체에서 조절하는데 유용할 것이다.

[0011] 따라서, 본 발명의 목적은 선천적인 멜라노코르틴 수용체 리간드 보다 멜라노코르틴 수용체에 대해 안정성 및 선택성이 높은, 멜라노코르틴 수용체 리간드를 제공하는 것이다.

### 발명의 상세한 설명

[0012] 일 측면에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다:

[0013] 식 (I)

[0014]  $(R^2R^3)-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-R^1$

[0015] 상기 식 (I)에서,

[0016]  $A^1$ 은 Acc, HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O), L-아미노산 또는 D-아미노산이거나, 삭제되며;

[0017]  $A^2$ 는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp, 또는 Glu이며;

[0018]  $A^3$ 는 Gly, Ala, β-Ala, Gaba, Aib 또는 D-아미노산이거나, 삭제되며;

[0019]  $A^4$ 는 His, 2-Pal, 3-Pal, 4-Pal, Taz, 2-Thi, 3-Thi, 또는 (X<sup>1</sup>,X<sup>2</sup>,X<sup>3</sup>,X<sup>4</sup>,X<sup>5</sup>)Phe이며;

[0020]  $A^5$ 는 D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, D-(X<sup>1</sup>,X<sup>2</sup>,X<sup>3</sup>,X<sup>4</sup>,X<sup>5</sup>)Phe, L-Phe 또는 D-(Et)Tyr이며;

[0021]  $A^6$ 은 Arg, hArg, Dab, Dap, Lys, Orn 또는 HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>))-C(O)이며;

[0022]  $A^7$ 은 Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip, D-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Bal 또는 D-Bip이며;

- [0023]  $A^8$ 은 Gly, D-Ala, Acc, Ala,  $\beta$ -Ala, Gaba, Apn, Ahx, Aha 또는  $HN-(CH_2)_s-C(O)$ 이거나, 삭제되며;
- [0024]  $A^9$ 는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Dab, Dap, Orn, 또는 Lys이며;
- [0025]  $A^{10}$ 은 Acc,  $HN-(CH_2)_t-C(O)$ , L- 또는 D-아미노산이거나, 삭제되며;
- [0026]  $R^1$ 은 -OH 또는  $-NH_2$ 이며;
- [0027] 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 각 경우에 독립적으로, H,  $(C_1-C_{30})$ 알킬,  $(C_1-C_{30})$ 헤테로알킬,  $(C_1-C_{30})$ 아실,  $(C_2-C_{30})$ 알케닐,  $(C_2-C_{30})$ 알키닐, 아릴 $(C_1-C_{30})$ 알킬, 아릴 $(C_1-C_{30})$ 아실, 치환된  $(C_1-C_{30})$ 알킬, 치환된  $(C_1-C_{30})$ 헤테로알킬, 치환된  $(C_1-C_{30})$ 아실, 치환된  $(C_2-C_{30})$ 알케닐, 치환된  $(C_2-C_{30})$ 알키닐, 치환된 아릴 $(C_1-C_{30})$ 알킬 및 치환된 아릴 $(C_1-C_{30})$ 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0028]  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 각 경우에 독립적으로, H,  $(C_1-C_{40})$ 알킬,  $(C_1-C_{40})$ 헤테로알킬,  $(C_1-C_{40})$ 아실,  $(C_2-C_{40})$ 알케닐,  $(C_2-C_{40})$ 알키닐, 아릴 $(C_1-C_{40})$ 알킬, 아릴 $(C_1-C_{40})$ 아실, 치환된  $(C_1-C_{40})$ 알킬, 치환된  $(C_1-C_{40})$ 헤테로알킬, 치환된  $(C_1-C_{40})$ 아실, 치환된  $(C_2-C_{40})$ 알케닐, 치환된  $(C_2-C_{40})$ 알키닐, 치환된 아릴 $(C_1-C_{40})$ 알킬, 치환된 아릴 $(C_1-C_{40})$ 아실,  $(C_1-C_{40})$ 알킬설포닐 또는  $-C(NH)-NH_2$ 이며;
- [0029] m은 각 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이며;
- [0030] n은 각 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이며;
- [0031] s는 각 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이며;
- [0032] t는 각 경우에 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이며;
- [0033]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  및  $X^5$ 는 각각 각 경우에 독립적으로 H, F, Cl, Br, I,  $(C_1-10)$ 알킬, 치환된  $(C_1-10)$ 알킬,  $(C_2-10)$ 알케닐, 치환된  $(C_2-10)$ 알케닐,  $(C_2-10)$ 알키닐, 치환된  $(C_2-10)$ 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, OH,  $NH_2$ ,  $NO_2$  또는 CN이며;
- [0034] 단, 하기를 만족한다:
- [0035] (I).  $R^4$ 가  $(C_1-C_{40})$ 아실, 아릴 $(C_1-C_{40})$ 아실, 치환된  $(C_1-C_{40})$ 아실, 치환된 아릴 $(C_1-C_{40})$ 아실,  $(C_1-C_{40})$ 알킬설포닐 또는  $-C(NH)-NH_2$ 이면,  $R^5$ 는 H,  $(C_1-C_{40})$ 알킬,  $(C_1-C_{40})$ 헤테로알킬,  $(C_2-C_{40})$ 알케닐,  $(C_2-C_{40})$ 알키닐, 아릴 $(C_1-C_{40})$ 알킬, 치환된  $(C_1-C_{40})$ 알킬, 치환된  $(C_1-C_{40})$ 헤테로알킬, 치환된  $(C_2-C_{40})$ 알케닐, 치환된  $(C_2-C_{40})$ 알키닐, 또는 치환된 아릴 $(C_1-C_{40})$ 알킬이고;
- [0036] (II).  $R^2$ 가  $(C_1-C_{30})$ 아실, 아릴 $(C_1-C_{30})$ 아실, 치환된  $(C_1-C_{30})$ 아실, 또는 치환된 아릴 $(C_1-C_{30})$ 아실이면,  $R^3$ 은 H,  $(C_1-C_{30})$ 알킬,  $(C_1-C_{30})$ 헤테로알킬,  $(C_2-C_{30})$ 알케닐,  $(C_2-C_{30})$ 알키닐, 아릴 $(C_1-C_{30})$ 알킬, 치환된  $(C_1-C_{30})$ 알킬, 치환된  $(C_1-C_{30})$ 헤테로알킬, 치환된  $(C_2-C_{30})$ 알케닐, 치환된  $(C_2-C_{30})$ 알키닐, 또는 치환된 아릴 $(C_1-C_{30})$ 알킬이고;
- [0037] (III).  $A^3$  또는  $A^8$  중 어느 하나, 또는 이들 모두는 상기 화합물에 존재해야 하고;
- [0038] (IV).  $A^2$ 가 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, 또는 D-Pen이면,  $A^9$ 는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, 또는 D-Pen이고;
- [0039] (V).  $A^2$ 가 Asp 또는 Glu이면,  $A^9$ 는 Dab, Dap, Orn, 또는 Lys이고;
- [0040] (VI).  $A^8$ 이 Ala 또는 Gly이면,  $A^1$ 은 Nle이 아니며;
- [0041] (VII).  $A^1$ 이 삭제되면,  $R^2$  및  $R^3$ 은 둘다 H일 수 없다.

- [0042] 상기 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에서 바람직한 기는 다음과 같다:
- [0043]  $A^1$ 은 A6c, Gaba, Nle, Met, Phe, D-Phe, D-2-Nal, hPhe, Chg, D-Chg, Cha, hCha, hPro, hLeu, Nip,  $\beta$ -hMet, 또는 Oic이고;
- [0044]  $A^2$ 는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp, 또는 Glu이고;
- [0045]  $A^3$ 은 Gly, Ala, D-Ala, D-Glu,  $\beta$ -Ala, Gaba 또는 Aib이거나, 삭제되고;
- [0046]  $A^4$ 는 His이고;
- [0047]  $A^5$ 는 D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, 또는 D-(Et)Tyr이고;
- [0048]  $A^6$ 은 Arg, 또는 hArg이고;
- [0049]  $A^7$ 은 Trp, Bip, D-Trp, 1-Nal, 또는 2-Nal이고;
- [0050]  $A^8$ 은 A6c, Ala,  $\beta$ -Ala, Gaba, Apn, 또는 Ahx이고;
- [0051]  $A^9$ 는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, 또는 Lys이고;
- [0052]  $A^{10}$ 은 Thr이거나, 삭제된다.
- [0053] 상기 식의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로, H, 아실, n-프로파노일 또는 n-부타노일인 것이 바람직하다.
- [0054] 상기에서, 하기한 기를 갖는 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 더욱 바람직하다:
- [0055]  $A^1$ 은 Acc, Arg, D-Arg, Cha, D-Cha, hCha, Chg, D-Chg, Gaba, Ile, Leu, hLeu,  $\beta$ -hMet, 2-Nal, D-2-Nal, Nip, Nle, Oic, Phe, D-Phe, hPhe, hPro 또는 Val이거나, 삭제되고;
- [0056]  $A^2$ 는 Cys, D-Cys, Pen 또는 Asp이고;
- [0057]  $A^3$ 은 Gly, Ala,  $\beta$ -Ala, Gaba, Aib, D-Ala, D-Abu, D-Cha, D-Ile, D-Leu, D-Tle 또는 D-Val이거나, 삭제되고;
- [0058]  $A^4$ 는 His 또는 3-Pal이고;
- [0059]  $A^5$ 는 D-Phe, D-2-Nal 또는 D-(Et)Tyr이고;
- [0060]  $A^6$ 은 Arg 또는 hArg이고;
- [0061]  $A^7$ 은 Trp, 1-Nal, 2-Nal, Bal, Bip 또는 D-Trp이고;
- [0062]  $A^8$ 은 Gly, D-Ala, Acc, Ala,  $\beta$ -Ala, Gaba, Apn, Ahx 또는 Aha이거나, 삭제되고
- [0063]  $A^9$ 는 Cys, D-Cys, Pen 또는 Lys이고;
- [0064]  $A^{10}$ 은 Thr이거나, 삭제되고;
- [0065]  $A^3$  또는  $A^8$  중 적어도 하나는 삭제되나, 둘다 삭제되진 않는다.
- [0066] 더욱 바람직하기로는, 하기 식의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다:
- [0067] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- $\beta$ -Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0068] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH<sub>2</sub>;

- [0069] Ac-N1e-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0070] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0071] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0072] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0073] Ac-N1e-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0074] Ac-N1e-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0075] Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0076] Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0077] Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0078] Ac-N1e-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0079] Ac-N1e-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0080] Ac-N1e-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0081] Ac-N1e-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0082] Ac-N1e-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0083] Ac-N1e-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0084] Ac-N1e-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0085] Ac-N1e-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0086] Ac-N1e-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0087] Ac-N1e-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0088] Ac-N1e-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0089] Ac-N1e-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0090] Ac-N1e-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0091] Ac-N1e-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0092] Ac-N1e-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0093] Ac-N1e-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0094] Ac-N1e-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0095] Ac-N1e-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0096] Ac-N1e-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0097] Ac-N1e-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0098] Ac-N1e-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;

- [0099] Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0100] Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0101] Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0102] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0103] Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0104] Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0105] Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0106] Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0107] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0108] Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0109] Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0110] Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0111] n-부타노일-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0112] Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0113] Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0114] Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0115] Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0116] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0117] Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0118] Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0119] Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0120] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0121] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0122] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0123] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0124] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0125] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0126] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0127] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0128] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;

- [0129] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0130] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0131] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0132] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0133] n-부타노일-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0134] n-부타노일-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0135] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0136] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0137] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0138] Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0139] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0140] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0141] Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0142] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0143] Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0144] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0145] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0146] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0147] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0148] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0149] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0150] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0151] Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0152] Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0153] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- [0154] Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0155] Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0156] Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0157] Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0158] Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;



- [0159] Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0160] Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0161] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0162] Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0163] Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0164] Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0165] Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0166] Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0167] Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0168] Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0169] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0170] Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0171] Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0172] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
- [0173] Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0174] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0175] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0176] Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0177] Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0178] Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0179] Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0180] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH;
- [0181] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;
- [0182] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
- [0183] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
- [0184] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;
- [0185] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH;
- [0186] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;
- [0187] Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0188] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0189] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
- [0190] Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;

- [0191] Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0192] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0193] Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0194] Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0195] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;
- [0196] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH;
- [0197] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- $\beta$ -Ala-Cys)-OH;
- [0198] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;
- [0199] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;
- [0200] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;
- [0201] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;
- [0202] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;
- [0203] Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
- [0204] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- [0205] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH; 또는
- [0206] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>.
- [0207] 더욱 바람직하기로는, 하기 식의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다:
- [0208] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0209] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0210] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0211] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
- [0212] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; 또는
- [0213] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH.
- [0214] 더욱 바람직하기로는, 화합물은 하기한 기를 갖는 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다:
- [0215] A<sup>1</sup>은 Arg, D-Arg, Cha, hCha, Chg, D-Chg, Ile, Leu, 2-Nal, Nle, Phe, D-Phe, hPhe 또는 Val이거나, 삭제되며;
- [0216] A<sup>2</sup>는 Cys, Pen 또는 Asp이며;
- [0217] A<sup>3</sup>은 D-Ala, D-Abu, D-Cha, D-Ile, D-Leu, D-Tle 또는 D-Val이거나, 삭제되며;
- [0218] A<sup>4</sup>는 His 또는 3-Pal이며;
- [0219] A<sup>5</sup>는 D-Phe, D-2-Nal 또는 D-(Et)Tyr이며;
- [0220] A<sup>6</sup>은 Arg 또는 hArg이며;
- [0221] A<sup>7</sup>은 Trp, 2-Nal, Bal, Bip 또는 D-Trp이며;
- [0222] A<sup>8</sup>은 Gly, Ala,  $\beta$ -Ala, Gaba, Apn 또는 Ahx이거나, 삭제되며;

- [0223] A<sup>9</sup>는 Cys, D-Cys, Pen 또는 Lys이며;
- [0224] A<sup>10</sup>은 Thr이거나, 삭제되며;
- [0225] 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 H 또는 아실로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0226] 더욱 바람직한 화합물은 하기 식의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다:
- [0227] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0228] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0229] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0230] Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0231] Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0232] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0233] Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0234] Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0235] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0236] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0237] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0238] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0239] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0240] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0241] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0242] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0243] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0244] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0245] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0246] Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0247] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0248] Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0249] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0250] Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0251] Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0252] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;

- [0253] Ac-N1e-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0254] Ac-N1e-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0255] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0256] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0257] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0258] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0259] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0260] Ac-N1e-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0261] Ac-N1e-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0262] Ac-N1e-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- [0263] Ac-N1e-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0264] Ac-N1e-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0265] Ac-N1e-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0266] Ac-N1e-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0267] Ac-N1e-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0268] Ac-N1e-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0269] Ac-N1e-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0270] Ac-N1e-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0271] Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0272] Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0273] Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0274] Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0275] Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0276] Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0277] Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0278] Ac-N1e-c(Cys-3Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0279] Ac-N1e-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
- [0280] Ac-N1e-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0281] Ac-N1e-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0282] Ac-N1e-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH<sub>2</sub>;

- [0283] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0284] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0285] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0286] Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0287] Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0288] Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0289] Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>; 또는
- [0290] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>.
- [0291] 상기에서, A<sup>1</sup>이 Arg, D-Arg, hArg 또는 D-hArg인 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 더욱 바람직하다.
- [0292] 상기 화합물은, 하기한 기를 갖는 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 더욱 바람직하다:
- [0293] A<sup>2</sup>는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, Asp, 또는 Glu이며;
- [0294] A<sup>3</sup>은 Gly, Ala, D-Ala, D-Glu, β-Ala, Gaba 또는 Aib이거나, 삭제되며;
- [0295] A<sup>4</sup>는 His이며;
- [0296] A<sup>5</sup>는 D-Phe, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Trp, D-Bal, 또는 D-(Et)Tyr이며;
- [0297] A<sup>6</sup>은 Arg, 또는 hArg이며;
- [0298] A<sup>7</sup>은 Trp, Bip, D-Trp, 1-Nal, 또는 2-Nal이며;
- [0299] A<sup>8</sup>은 A6c, Ala, β-Ala, Gaba, Apn, 또는 Ahx이며;
- [0300] A<sup>9</sup>는 Cys, D-Cys, hCys, D-hCys, Pen, D-Pen, 또는 Lys이며;
- [0301] A<sup>10</sup>은 Thr이거나, 삭제된다.
- [0302] 상기에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 각각 독립적으로, H, 아실, n-프로파노일 또는 n-부타노일인 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 더욱 바람직하다.
- [0303] 상기에서, 하기한 기를 갖는 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 더욱 바람직하다:
- [0304] A<sup>2</sup>는 Cys 또는 Asp이며;
- [0305] A<sup>3</sup>은 D-Ala이거나, 삭제되며;
- [0306] A<sup>4</sup>는 His이며;
- [0307] A<sup>5</sup>는 D-Phe 또는 D-2-Nal이며;
- [0308] A<sup>6</sup>은 Arg이며;
- [0309] A<sup>7</sup>은 Trp이며;
- [0310] A<sup>8</sup>은 Ala 또는 Gaba이거나, 삭제되며;

- [0311]  $A^9$ 는 Cys, Pen 또는 Lys이며;
- [0312]  $A^{10}$ 은 삭제된다.
- [0313]  $R^2$  및  $R^3$ 이 각각 독립적으로, H 또는 아실인 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 더욱 바람직하다.
- [0314] 상기에서, 하기 식의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 더욱 바람직하다:
- [0315] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0316] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0317] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0318] Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0319] Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0320] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0321] Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0322] Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>; 또는
- [0323] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>.
- [0324] 상기에서, 하기 식의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 더욱 바람직하다:
- [0325] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0326] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>; 또는
- [0327] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>.
- [0328] 상기에서, 하기 식의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 더욱 바람직하다:
- [0329] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>.
- [0330] 상기에서, 하기 식의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 더욱 바람직하다:
- [0331] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>.
- [0332] 상기에서, 하기 식의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이 더욱 바람직하다:
- [0333] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>.
- [0334] 일 측면에서, 본 발명은 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다:
- [0335] 식 (II)
- [0336]  $(R^2 R^3)-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-NH_2$
- [0337] 상기 식 (II)에서,
- [0338]  $A^1$ 은 Nle이거나, 삭제되며;
- [0339]  $A^2$ 는 Cys 또는 Asp이며;
- [0340]  $A^3$ 은 Glu 또는 D-Ala이며;

- [0341]  $A^4$ 는 His이며;
- [0342]  $A^5$ 는 D-Phe이며;
- [0343]  $A^6$ 은 Arg이며;
- [0344]  $A^7$ 은 Trp, 2-Nal 또는 Bal이며;
- [0345]  $A^8$ 은 Gly, Ala, D-Ala,  $\beta$ -Ala, Gaba 또는 Apn이며;
- [0346]  $A^9$ 는 Cys 또는 Lys이며;
- [0347] 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 H 또는 ( $C_1$ - $C_6$ )아실로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0348] 단, 하기 조건을 만족한다:
- [0349] (I).  $R^2$ 가 ( $C_1$ - $C_6$ )아실이면,  $R^3$ 은 H이고;
- [0350] (II).  $A^2$ 가 Cys이면,  $A^9$ 는 Cys이다.
- [0351] 더욱 바람직한 화합물은 하기 식으로 표시되는 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다:
- [0352] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0353] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0354] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- $\beta$ -Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0355] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0356] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0357] Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0358] Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0359] Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0360] Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0361] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0362] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- $\beta$ -Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0363] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>; 또는
- [0364] Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>.
- [0365] 더욱 바람직한 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물은 본 발명의 실시예에서 구체적으로 기재된 각각의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다.
- [0366] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0367] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 상기 화합물은 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제인 것을 특징으로 하는 약학 조성물을 제공한다.

- [0368] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 상기 화합물은 인간 멜라노코르틴-4 수용체에 대한 선택성이 인간 멜라노코르틴-1 수용체, 인간 멜라노코르틴-3 수용체 및 인간 멜라노코르틴-5 수용체에 비하여 15배 이상 높은 것으로 EC<sub>50</sub>에 의해 특정화된 기능적 활성을 가진, 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제인 것을 특징으로 하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0369] 또다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 상기 화합물은 인간 멜라노코르틴-4 수용체에 대한 선택성이 인간 멜라노코르틴-3 수용체에 비해 17배 이상 또는 90배 이상 높고 인간 멜라노코르틴-5 수용체에 비해 200배 이상 또는 3000배 이상 높은 것으로 EC<sub>50</sub>에 의해 특정화된 기능적 활성을 가진, 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제인 것을 특징으로 하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0370] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 일반 염증, 염증성 장 질환, 뇌 염증, 패혈증 및 패혈증 쇼크와 같은 급성 또는 만성 염증 질환 또는 의학적 상태를 치료하는데 유용한 약학 조성물을 제공한다.
- [0371] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 류마티스 관절염, 통풍성 관절염 및 다발성 경화증과 같은 자가면역성 질환 또는 의학적 상태를 치료하는데 유용한 약학 조성물을 제공한다.
- [0372] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 비만, 섭식 장애 및 프레더 윌리 증후군과 같은 체중 증가를 수반하는 대사 질환 또는 의학적 상태를 치료하는데 유용한 약학 조성물을 제공한다. 다른 측면에서, 상기 치료되는 질환 또는 의학적 상태는 비만이다. 또다른 측면으로, 상기 치료되는 질환 또는 의학적 상태는 섭식 장애이다.
- [0373] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 음식물 섭취 감소, 체중 감소 또는 이의 조합에 유용한 약학 조성물을 제공한다. 바람직한 예로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 음식물 섭취 감소, 체중 감소 또는 이의 조합에 유용하며, 활성 성분이 다음의 화합물들 중 하나 이상인, 약학 조성물을 제공한다: Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>, Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>, Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>, Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>, D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub> 또는 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>. 또다른 바람직한 예로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 음식물 섭취 감소, 체중 감소 또는 이의 조합에 유용하며, 활성 성분이 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>인, 약학 조성물을 제공한다. 또다른 바람직한 예로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 음식물 섭취 감소, 체중 감소 또는 이의 조합에 유용하며, 활성 성분이 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>인, 약학 조성물을 제공한다. 또다른 바람직한 예로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 음식물 섭취 감소, 체중 감소 또는 이의 조합에 유용하며, 활성 성분이 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>인, 약학 조성물을 제공한다.
- [0374] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 체중 감소 없이 식욕을 줄이는데 유용한 약학 조성물을 제공한다. 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식



(I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 체중을 증가시키면서 음식물 섭취를 낮추는데 유용한 약학 조성물을 제공한다.

[0375] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 식욕 부진, 다식증, AIDS성 소모증, 악액질, 암 악액질 및 허약 노인의 쇠약증과 같은 체중 감소를 수반하는 대사 질환 또는 의학적 상태 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다. 다른 측면으로, 상기 치료되는 질환 또는 상태는 식욕 부진이다. 다른 측면으로, 상기 치료되는 질환 또는 상태는 AIDS성 소모증 또는 허약 노인의 쇠약증이다. 다른 측면으로, 상기 치료되는 질환은 악액질 또는 암 악액질이다.

[0376] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 피부 암 및 암 악액질과 같은 신생물 질환 또는 의학적 상태 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

[0377] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 자궁내막증, 자궁출혈, 성 기능 장애, 발기 부전 및 여성의 성 반응 감소와 같은 생식기 또는 성 관련 의학적 상태 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

[0378] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 장기 이식 거부 반응, 허혈증 및 재관류 손상, 상처 및 척수 손상, 및 화학요법, 방사선요법, 일시 고정화, 영구 고정화 및 투석으로 이루어진 군으로부터 선택되는 의학 시술로 인한 체중 감소와 같은 유기체의 치료 또는 상해가 원인인 질환 또는 의학적 상태 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

[0379] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 출혈성 쇼크, 심장 쇼크, 저혈량성 쇼크, 심혈관 장애 및 심장 악액질과 같은 심혈관 질환 또는 의학적 상태 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

[0380] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 급성 호흡 곤란 증후군, 폐 섬유증, 만성 폐색성 폐 질환 및 천식과 같은 폐 질환 또는 의학적 상태 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

[0381] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 면역 관용 강화 및 알러지 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

[0382] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 건선, 피부 색소 형성 감소증, 여드름 및 켈로이드 형성과 같은 피부 질환 또는 의학적 상태 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

[0383] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 불안, 우울증, 기억 장애 및 신경성 통증과 같은 행동 체계, 중추 신경계 또는 신경 질환 또는 의학적 상태 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

[0384] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 신장 악액질 및 나트륨 뇨증과 같은 신장 질환 또는 의학적 상태 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

[0385] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 난소 무게, 태반 발생, 프로락틴 분비, FSH 분비, 자궁내 태아 성장, 출산, 정자 형성, 티록신 분비, 알도스테론 합성과 분비, 체온, 혈압, 심장 박동수, 혈관 긴장도, 뇌혈류, 혈당 수치, 피지 분비, 페로몬 분비, 동기 부여, 학습 및 행동, 통증 인지, 신경 보호 및 신경 성장 조절에 유용한 약학 조성물을 제공한다.

- [0386] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 글 대사, 글 형성 및 글 발생 조절에 유용한 약학 조성물을 제공한다.
- [0387] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하며, 알코올 섭취 저해, 알코올 섭취 감소, 알코올 중독 치료 또는 알코올 남용 치료에 유용한 약학 조성물을 제공한다. 다른 측면으로, 알코올 섭취 저해, 알코올 섭취 감소, 알코올 중독 치료 또는 알코올 남용 치료에 유용한 조성물의 화합물은, 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제이다. 또다른 측면으로, 알코올 섭취 저해에 유용한 조성물의 화합물은, 인간 멜라노코르틴-4 수용체에 대한 선택성이 인간 멜라노코르틴-1 수용체, 인간 멜라노코르틴-3 수용체 및 인간 멜라노코르틴-5 수용체에 비하여 15배 이상 높은 것으로 EC<sub>50</sub>에 의해 특정화된 기능적 활성을 가진, 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다. 또다른 측면으로, 알코올 섭취 저해에 유용한 조성물의 화합물은, 인간 멜라노코르틴-4 수용체에 대한 선택성이 인간 멜라노코르틴-3 수용체에 비해 17배 이상 또는 90배 이상 높거나, 또는 인간 멜라노코르틴-5 수용체에 비해 200배 이상 또는 3000배 이상 높은 것으로 EC<sub>50</sub>에 의해 특정화된 기능적 활성을 가진, 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다.
- [0388] 다른 측면으로, 본 발명은, 알코올 섭취 저해, 알코올 섭취 감소, 알코올 중독 치료 또는 알코올 남용 치료에 유용한 약제 제조에 있어, 상기한 치료가 필요한 개체에서, 치료학적 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 용도를 제공한다.
- [0389] 또다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 필요한 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어내는 방법을 제공한다.
- [0390] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 필요한 개체에 투여하는 단계를 포함하며, 상기 화합물은 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제인, 상기 개체에서 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어내는 방법을 제공한다.
- [0391] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 필요한 개체에 투여하는 단계를 포함하며, 상기 화합물은 EC<sub>50</sub>에 의해 인간 멜라노코르틴-4 수용체에 대한 선택성이 인간 멜라노코르틴-1 수용체, 인간 멜라노코르틴-3 수용체 및 인간 멜라노코르틴-5 수용체에 비하여 15배 이상 높은 것으로 특정화된 기능적 활성을 가진 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제인, 상기 개체에서 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어내는 방법을 제공한다.
- [0392] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 필요한 개체에 투여하는 단계를 포함하며, 상기 화합물은 EC<sub>50</sub>에 의해 인간 멜라노코르틴-4 수용체에 대한 선택성이 인간 멜라노코르틴-3 수용체에 비해 17배 이상 또는 90배 이상 높고 인간 멜라노코르틴-5 수용체에 비해 200배 이상 또는 3000배 이상 높은 것으로 특정화된 기능적 활성을 가진 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제인, 상기 개체에서 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어내는 방법을 제공한다.
- [0393] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 일반 염증, 염증성 장 질환, 뇌 염증, 패혈증 및 패혈증 쇼크와 같은 급성 또는 만성 염증 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0394] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 류마티스 관절염, 통풍성 관절염 및 다발성 경화증과 같은 자가면역성 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0395] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어

냄으로써, 비만, 섭식 장애 및 프레더 윌리 증후군과 같은 체중 증가를 수반하는 대사 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법의 다른 측면에서, 치료되는 질환 또는 상태는 비만이다. 상기 방법의 또다른 측면에서, 치료되는 질환 또는 상태는 섭식 장애이다.

[0396] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 음식물 섭취를 감소시키는 방법, 체중을 감소시키는 방법, 또는 음식물 섭취와 체중을 감소시키는 방법을 제공한다. 바람직한 예로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 음식물 섭취를 감소시키는 방법, 체중을 감소시키는 방법, 또는 음식물 섭취와 체중을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 화합물은 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>, Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>, Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>, Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>, D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>, Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>, 또는 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>이다. 다른 바람직한 예로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 음식물 섭취를 감소시키는 방법, 체중을 감소시키는 방법, 또는 음식물 섭취와 체중을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 화합물은 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>이다. 다른 바람직한 예로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 음식물 섭취를 감소시키는 방법, 체중을 감소시키는 방법, 또는 음식물 섭취와 체중을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 화합물은 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>이다. 다른 바람직한 예로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 음식물 섭취를 감소시키는 방법, 체중을 감소시키는 방법, 또는 음식물 섭취와 체중을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 화합물은 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>이다.

[0397] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계를 포함하는, 체중 감소 없이 식욕을 줄이는 방법을 제공한다. 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계를 포함하는, 체중을 증가시키면서 음식물 섭취를 낮추는 방법을 제공한다.

[0398] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 식욕 부진, 다식증, AIDS성 소모증, 악액질, 암 악액질 및 허약 노인의 쇠약증과 같은 체중 감소를 수반하는 대사 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 다른 측면으로, 상기 방법은 악액질 치료에 사용된다. 다른 측면으로, 상기 방법은 다식증 치료에 사용된다. 다른 측면으로, 상기 방법은 AIDS성 소모증 또는 허약 노인의 쇠약증 치료에 사용된다. 다른 측면으로, 상기 방법은 악액질 또는 암 악액질 치료에 사용된다.

[0399] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 피부 압 및 암 악액질과 같은 신생물 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0400] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 자궁내막증, 자궁 출혈, 성 기능 장애, 발기 부전 및 여성의 성 반응 감소와 같은 생식기 또는 성 관련 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0401] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 장기 이식 거부 반응, 허혈증 및 재관류 손상, 상처 및 척수 손상, 및 화학요법, 방사선요법, 일시

고정화, 영구 고정화 및 투석으로 이루어진 군으로부터 선택되는 의학 시술로 인한 체중 감소와 같은 유기체의 치료 또는 상해가 원인인 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

- [0402] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 출혈성 쇼크, 심장 쇼크, 저혈량성 쇼크, 심혈관 장애 및 심장 약액질과 같은 심혈관 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0403] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 급성 호흡 곤란 증후군, 폐 섬유증, 만성 폐색성 폐 질환 및 천식과 같은 폐 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0404] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 면역 반응을 강화하는 방법 또는 알러지를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0405] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 건선, 피부 색소 형성 감소증, 여드름 및 켈로이드 형성과 같은 피부 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0406] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 불안, 우울증, 기억 장애 및 신경성 통증과 같은 행동 체계, 중추 신경계 또는 신경 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0407] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 신장 약액질 및 나트륨노증과 같은 신장 질환 또는 의학적 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0408] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 난소 무계, 태반 발생, 프로락틴 분비, FSH 분비, 자궁내 태아 성장, 출산, 정자 형성, 티록신 분비, 알도스테론 합성과 분비, 체온, 혈압, 심장 박동수, 혈관 긴장도, 뇌혈류, 혈당 수치, 피지 분비, 페로몬 분비, 동기 부여, 학습 및 행동, 통증 인지, 신경 보호 및 신경 성장과 같은 정상화 및 항상성 활성을 조절하는 방법을 제공한다.
- [0409] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 꿀 대사, 꿀 형성 및 꿀 발생과 같은 정상 또는 항상성 활성을 조절하는 방법을 제공한다.
- [0410] 다른 측면으로, 본 발명은, 유효량의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 투여하는 단계에 의해 멜라노코르틴 수용체로부터 작용제 또는 길항제 작용을 이끌어냄으로써, 알코올 섭취를 저해하는 방법, 알코올 섭취를 감소시키는 방법, 알코올 중독을 치료하는 방법 또는 알코올 남용을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법의 다른 측면에서, 상기 화합물은 선택적 멜라노코르틴-4 수용체 작용제이다. 상기 방법의 또다른 측면에서, 알코올 섭취 저해에 사용가능한 조성물의 화합물은, 인간 멜라노코르틴-4 수용체에 대한 선택성이 인간 멜라노코르틴-1 수용체, 인간 멜라노코르틴-3 수용체 및 인간 멜라노코르틴-5 수용체에 비하여 15배 이상 높은 것으로 EC<sub>50</sub>에 의해 특정화된 기능적 활성을 가진, 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염이다. 상기 방법의 또다른 측면에서, 알코올 섭취 저해에 유용한 조성물의 화합물은, 인간 멜라노코르틴-4 수용체에 대한 선택성이 인간 멜라노코르틴-3 수용체에 비해 17배 이상 또는 90배 이상 높거나, 또는 인간 멜라노코르틴-5 수용체에 비해 200배 이상 또는 3000배 이상 높은 것으로 EC<sub>50</sub>에 의해 특정화된 기능적 활성을 가진, 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염이다.
- [0411] 다른 측면으로, 본 발명은, 일반 염증, 염증성 장 질환, 뇌 염증, 패혈증 및 패혈증 쇼크와 같은 급성 또는 만



성 염증 질환; 류마티스 관절염, 통풍성 관절염 및 다발성 경화증과 같은 자가면역성 질환; 비만, 섭식 장애 및 프레더 윌리 증후군과 같은 체중 증가를 수반하는 대사 질환 또는 의학적 장애; 식욕 부진, 다식증, AIDS성 소모증, 악액질, 암 악액질 및 허약 노인의 쇠약증과 같은 체중 감소를 수반하는 대사 질환 또는 의학적 장애; 당뇨병, 당뇨병 관련 증상 및 망막증과 같은 당뇨병 합병증; 피부암 및 전립선 암과 같은 신생물 증식; 자궁내막증, 자궁 출혈, 성 기능 장애, 발기 부전 및 여성의 성 반응 감소와 같은 생식기 또는 성 관련 의학적 상태; 장기 이식 거부 반응, 허혈증 및 재관류 손상, 상처 및 척수 손상과 같은 유기체의 치료 또는 상해가 원인인 질환 또는 상태 뿐만 아니라, 화학요법, 방사선요법, 일시 고정화, 영구 고정화 또는 투석으로 야기된 체중 감소; 출혈성 쇼크, 심장 쇼크, 저혈량성 쇼크, 심혈관 장애 및 심장 악액질과 같은 심혈관 질환 또는 상태; 급성 호흡 곤란 증후군, 폐 섬유증, 만성 폐색성 폐 질환 및 천식과 같은 폐 질환 또는 상태; 특정 알려지나 장기 이식 거부 반응과 관련된 면역 관용 강화 및 면역계 공격에 대항하기 위해; 건선, 피부 색소 형성 감소증, 여드름 및 켈로이드 형성과 같은 피부 질환 또는 상태; 불안, 우울증, 기억 장애 및 신경성 통증과 같은 행동 체계, 중추 신경계 또는 신경 장애; 및 신장 악액질 및 나트륨노증과 같은 신장 상태 또는 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 및/또는 의학적 상태 치료에 이용가능한 약제 제조에 있어서의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물에 따른, 치료학적 유효량의, 멜라노코르틴-4 수용체 작용제 또는 길항제 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의, 용도를 제공한다.

[0412] 다른 측면으로, 본 발명은 난소 무계, 태반 발생, 프로락틴 분비, FSH 분비, 자궁내 태아 성장, 출산, 정자 형성, 티록신 분비, 알도스테론 합성과 분비, 체온, 혈압, 심장 박동수, 혈관 긴장도, 뇌혈류, 혈당 수치, 피지 분비, 페로몬 분비, 동기 부여, 학습 및 행동, 통증 인지, 신경 보호, 신경 성장, 골 대사, 골 형성 및 골 발생과 같은 정상화 및 항상성 활성 조절에 유용한 약제 제조에 있어서의, 전술한 바와 같이 정의된 식 (I) 또는 식 (II)의 화합물에 따른, 치료학적 유효량의, 멜라노코르틴-4 수용체 작용제 또는 길항제 화합물, 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의, 용도를 제공한다.

[0413] 멜라노코르틴 수용체를 이용하는 정상적인 생리과정과 병적생리과정 둘다를 대처하는 치료적 개입 역시 본 발명에 포함되는 것으로 인정될 것이다.

[0414] 본 발명의 부가적인 목적, 이점 및 특징들은 첨부된 도면과 함께 하기 상세한 설명 및 첨부된 청구항으로부터 명확해질 것이다.

[0415] 식 (I) 또는 (II)의 화합물은 하나 이상의 멜라노코르틴 수용체(MC1-R, MC2-R, MC3-R, MC4-R 및 MC5-R)에 대한 리간드이므로, 이를 선택하여 하기 개시된 시험관내 분석을 통해 리간드로서 작용하는 이들의 능력에 대해 테스트하였다.

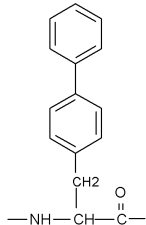
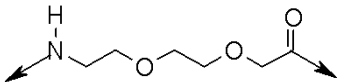
[0416] 발명의 상세한 설명

[0417] 펩티드를 특정하기 위해 사용된 명칭은 전형적으로 당업계에서 사용되는 것으로, N-말단의 아미노기는 좌측이며, C-말단의 카르복시기는 우측이다. 아미노산이 이성질체인 경우, 명확하게 나타나있지 않다면 표시된 아미노산은 L 형이다. 명확하지 않다면, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 가진다. 또한, 본 명세서에 언급된 모든 공개 문헌, 특허 출원, 특허 및 그의 참조문헌들은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

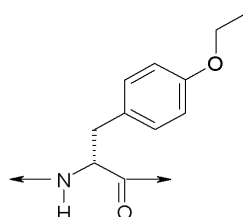
[0418] **명칭 및 약어**

[0419] **기호                      의미**

[0420]	Abu	α-아미노부티르산
[0421]	Ac	아실기
[0422]	Acc	1-아미노-1-사이클로(C <sub>3</sub> -C <sub>9</sub> )알킬 카르복시산
[0423]	A3c	1-아미노-1-사이클로프로판카르복시산
[0424]	A4c	1-아미노-1-사이클로부탄카르복시산
[0425]	A5c	1-아미노-1-사이클로펜탄카르복시산
[0426]	A6c	1-아미노-1-사이클로헥산카르복시산
[0427]	Aha	7-아미노헵탄산

[0428]	Ahx	6-아미노헥산산
[0429]	Aib	$\alpha$ -아미노이소부티르산
[0430]	Ala 또는 A	아민
[0431]	$\beta$ -Ala	$\beta$ -아민
[0432]	Apn	5-아미노펜탄산 (HN-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -C(=O))
[0433]	Arg 또는 R	아르기닌
[0434]	hArg	호모아르기닌
[0435]	Asn 또는 N	아스파라긴
[0436]	Asp 또는 D	아스파르트산
[0437]	Bal	3-벤조티에닐알라닌
[0438]	Bip	하기 구조로 표시되는 4,4'-바이페닐알라닌
[0439]		
[0440]	Bpa	4-벤조일페닐알라닌
[0441]	4-Br-Phe	4-브로모-페닐알라닌
[0442]	Cha	$\beta$ -사이클로헥실알라닌
[0443]	hCha	호모-사이클로헥실알라닌
[0444]	Chg	사이클로헥실글리신
[0445]	Cys 또는 C	시스테인
[0446]	hCys	호모시스테인
[0447]	Dab	2,4-디아미노부티르산
[0448]	Dap	2,3-디아미노프로피온산
[0449]	Dip	$\beta$ , $\beta$ -디페닐알라닌
[0450]	Doc	하기 구조로 표시되는 8-아미노-3,6-디옥사옥타노산
[0451]		
[0452]	2-Fua	$\beta$ -(2-푸릴)-알라닌
[0453]	Gaba	4-아미노부티르산
[0454]	Gln 또는 Q	글루타민
[0455]	Glu 또는 E	글루탐산
[0456]	Gly 또는 G	글리신
[0457]	His 또는 H	히스티딘

[0458]	3-Hyp	트랜스-3-하이드록시-L-프롤린, 즉 (2S, 3S)-3-하이드록시피롤리딘-2-카르복시산
[0459]	4-Hyp	4-하이드록시프롤린, 즉 (2S, 4R)-4-하이드록시피롤리딘-2-카르복시산
[0460]	Ile 또는 I	이소루신
[0461]	Leu 또는 L	루신
[0462]	hLeu	호모루신
[0463]	Lys 또는 K	라이신
[0464]	Met 또는 M	메티오닌
[0465]	$\beta$ -hMet	$\beta$ -호모메티오닌
[0466]	1-Nal	$\beta$ -(1-나프틸)알라닌
[0467]	2-Nal	$\beta$ -(2-나프틸)알라닌
[0468]	Nip	니펙코트산
[0469]	Nle	노르루신
[0470]	Oic	옥타하이드로인돌-2-카르복시산
[0471]	Orn	오르니틴
[0472]	2-Pal	$\beta$ -(2-피리디일)알라닌
[0473]	3-Pal	$\beta$ -(3-피리디일)알라닌
[0474]	4-Pal	$\beta$ -(4-피리디일)알라닌
[0475]	Pen	페니실아민
[0476]	Phe 또는 F	페닐알라닌
[0477]	hPhe	호모페닐알라닌
[0478]	Pro 또는 P	프롤린
[0479]	hPro	호모프롤린
[0480]	Ser 또는 S	세린
[0481]	Tle	tert-루신
[0482]	Taz	$\beta$ -(4-티아졸릴)알라닌
[0483]	2-Thi	$\beta$ -(2-티아졸릴)알라닌
[0484]	3-Thi	$\beta$ -(3-티아졸릴)알라닌
[0485]	Thr 또는 T	트레오닌
[0486]	Trp 또는 W	트립토판
[0487]	Tyr 또는 Y	타이로신
[0488]	D-(Et)Tyr	하기 구조로 표시되는 화합물

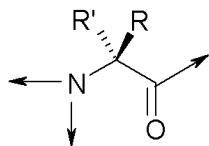


[0489]

[0490]	Val 또는 V 발린
[0491]	본원에 사용된 그외 특정 약어는 다음과 같이 정의된다:
[0492]	Boc: <i>tert</i> -부틸옥시카르보닐
[0493]	Bzl: 벤질
[0494]	DCM: 디클로로메탄
[0495]	DIC: N, N-디이소프로필카르보디이미드
[0496]	DIEA: 디이소프로필에틸아민
[0497]	Dmab: 4-{N-(1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥실리덴)-3-메틸부틸)-아미노}벤질
[0498]	DMAP: 4-(디메틸아미노)피리딘
[0499]	DMF: 디메틸포름아미드
[0500]	DNP: 2,4-디니트로페닐
[0501]	Fm: 플루오레닐메틸
[0502]	Fmoc: 플루오레닐메틸옥시카르보닐
[0503]	For: 포르밀
[0504]	HBTU: 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0505]	cHex: 사이클로헥실
[0506]	HOAT: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0507]	HOBt: 1-하이드록시-벤조트리아졸
[0508]	MBHA: 4-메틸벤즈하이드릴아민
[0509]	Mmt: 4-메톡시트리틸
[0510]	NMP: N-메틸피롤리돈
[0511]	O-tBu: 옥시- <i>tert</i> -부틸
[0512]	Pbf: 2,2,4,6,7-펜타메틸디하이드로벤조퓨란-5-설포닐
[0513]	PyBroP: 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0514]	tBu: <i>tert</i> -부틸
[0515]	TIS: 트리이소프로필실란
[0516]	TOS: 토실
[0517]	Trt: 트리틸
[0518]	TFA: 트리플루오로 아세트산
[0519]	TFFH: 테트라메틸플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트
[0520]	Z: 벤질옥시카르보닐
[0521]	언급되어 있지 않는 한, 본원에서 N-말단 아미노산을 제외하고는 아미노산의 모든 약어(예, Ala)는 구조 -NH-C(R)(R')-CO-를 유지하며, 여기에서 R 및 R'은 각각 독립적으로 수소 또는 아미노산의 측쇄(예, Ala의 경우, R = CH <sub>3</sub> 및 R' = H)이거나, R 및 R'은 연결되어 고리 시스템을 형성할 수 있다.



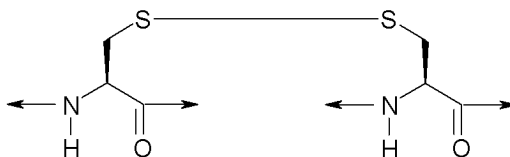
[0522] N-말단 아미노산은, 하기 구조를 유지한다:



[0523]

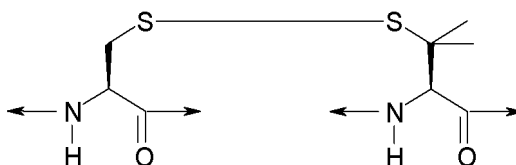
[0524] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>에서, "NH<sub>2</sub>"는 펩티드의 C-말단이 아마이드화되었음을 나타낸다. Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys), 또는 대안적으로 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH는, C-말단이 유리 산임을 나타낸다.

[0525] "-c(Cys-Cys)-" 또는 "-사이클로(Cys-Cys)-"는 하기 구조를 나타낸다:



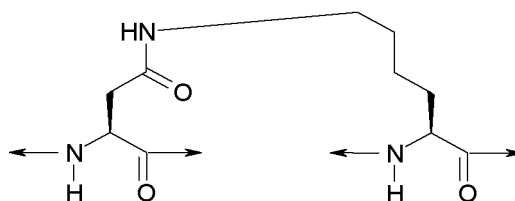
[0526]

[0527] "-c(Cys-Pen)-" 또는 "-사이클로(Cys-Pen)-"은 하기 구조를 나타낸다:



[0528]

[0529] "-c(Asp-Lys)-" 또는 "-사이클로(Asp-Lys)-"은 하기 구조를 나타낸다:



[0530]

[0531] "아실"은 R"이 H, 알킬, 치환된 알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 아릴, 알킬아릴 또는 치환된 알킬아릴인, R"-C(O)-이며, 특정 구현예의 일반식에서는 "Ac"로 표시된다.

[0532] "알킬"은 복수의 탄소 원자가 존재하다면 단일 결합으로 연결되어 있는, 하나 이상의 탄소 원자를 포함하고 있는 탄화수소기이다. 알킬 탄화수소기는 직쇄일 수 있거나, 또는 하나 이상의 분지나 사이클기를 포함할 수도 있다.

[0533] "하이드록시알킬"은 탄화수소기에서 하나 이상의 수소 원자가 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시부틸, 하이드록시펜틸, 하이드록시헥실 등과 같은 하나 이상의 하이드록시 라디칼로 치환된 알킬기이다.

[0534] "치환된 알킬"은 탄화수소기에서 하나 이상의 수소 원자가, 할로젠(즉, F, Cl, Br 및 I), -OH, -CN, -SH, NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, 및 각 경우에 독립적으로 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH로 이루어진 군으로부터 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는 -C<sub>1-20</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된, 알킬이다. 여러가지 예에서, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기가 존재된다. -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH가 존재하면, 알킬 산이 생성된다. -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH를 포함하는 알킬 산 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH로 이루어진 알킬 산의 예로는, 2-노르보난 아세트산, tert-부티르산 및 3-사이클로펜틸 프로피오온산 등이 있으나, 이로 한정되지 않는다.

[0535] 용어 "할로"는 F, Cl, Br 및 I를 나타낸다.

[0536] "헤테로알킬"은 탄화수소기에서 하나 이상의 탄소 원자가 아미노, 아미도, -O-, -S- 또는 카르보닐 중 하나 이

상으로 치환된 알킬이다. 여러가지 예에서, 1 또는 2개의 헤테로원자가 존재된다.

[0537] "치환된 헤테로알킬"은 탄화수소기에서 하나 이상의 수소 원자가 할로젠(즉, F, I, Br 및 Cl), -OH, -CN, -SH, NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, 및 각 경우에 독립적으로 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH로 이루어진 군으로부터 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는 -C<sub>1-20</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된, 헤테로알킬이다. 여러가지 예에서, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기가 존재된다.

[0538] "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 2개 이상의 탄소로 구성된 탄화수소기이다. 알케닐 탄화수소기는 직쇄이거나, 또는 하나 이상의 분지 또는 사이클기를 포함할 수도 있다.

[0539] "치환된 알케닐"은 하나 이상의 수소가 할로젠(즉, F, I, Br 및 Cl), -OH, -CN, -SH, NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, 및 각 경우에 독립적으로 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH로 이루어진 군으로부터 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있는 -C<sub>1-20</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된, 알케닐이다. 여러가지 예에서, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기가 존재된다.

[0540] "아릴"은 접합된 pi-전자계를 가진 1개 이상의 고리가 있으며, 최대 3개의 접합되거나 융합된 고리 시스템을 포함하는 선택적으로 치환된 방향족 기이다. 아릴은 카르보사이클 아릴, 헤테로사이클 아릴 및 바이아릴기를 포함한다. 바람직하기로는, 아릴은 5 또는 6원환이다. 헤테로사이클 아릴에 바람직한 원자는, 하나 이상의 황, 산소 및/또는 질소이다. 아릴의 예로는, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 인돌, 퀴놀린, 2-이미다졸 및 9-안트라센 등이 있으나, 이로 한정되지 않는다. 아릴 치환기는 -C<sub>1-20</sub> 알킬, -C<sub>1-20</sub> 알콕시, 할로젠(즉, F, Cl, Br 및 I), -OH, -CN, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, 및 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-20</sub>-COOH로 치환된 -C<sub>1-20</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 여러가지 예에서, 아릴은 0, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기를 포함한다.

[0541] "알킬아릴"은 "아릴"이 연결된 "알킬"이다.

[0542] 용어 "(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)탄화수소 모이어티"는 알킬, 알케닐 및 알키닐을 포함하며, 알케닐 및 알키닐의 경우에는 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>이다.

[0543] 본원에서, 기능 또는 활성 "정상화(normalizing)"는 정상적인 신체 기능 또는 유기체의 항상성에 관여하는 것으로 볼 수 있는 유형의 기능을 의미한다. 이러한 기능으로는 체온, 혈압, 심장 박동율, 혈관 긴장도, 뇌 혈류, 혈당 수치 등에 작용하는 활성 및 기능이 있으나, 이로 한정되지 않는다.

[0544] 본원에서, 특정 멜라노코르틴 수용체에 대해 선택적으로 것으로 간주되는 화합물은 임의의 다른 멜라노코르틴 수용체와 비교하여, 특정 멜라노코르틴 수용체에 대한 선택성이, 약 2배 이상, 약 5배 이상, 약 10배 이상, 약 15배 이상, 약 17배 이상, 약 90배 이상, 약 200배 이상, 약 3000배 이상, 약 10,000배 이상 또는 그 이상인 것으로 EC<sub>50</sub>에 의해 특정화된 기능적 활성을 가진 화합물이다. 예컨대, 본 발명의 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제는, 인간 멜라노코르틴-1 수용체, 인간 멜라노코르틴-3 수용체 및 인간 멜라노코르틴-5 수용체에 비하여 인간 멜라노코르틴-4 수용체에 대해 약 15배 이상 선택적인 것으로, EC<sub>50</sub>에 의해 특정화된 기능적 활성을 가진다. 또한, 예로, 본 발명의 선택적인 멜라노코르틴-4 수용체 작용제는 인간 멜라노코르틴-3 수용체에 비하여 인간 멜라노코르틴-4 수용체에 대해 약 17배 이상 선택적인 것으로, EC<sub>50</sub>에 의해 특정화된 기능적 활성을 가진다.

[0545] **합성**

[0546] 본 발명의 펩티드는 표준적인 고상 펩티드 합성에 의해 제조할 수 있다. 예로, Stewart, J.M., et al., Solid Phase Synthesis(Pierce Chemical Co., 2d ed. 1984)을 참조한다. 상기 일반식의 치환기 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>을 당업계에 공지된 표준 방법에 의해 N-말단 아미노산의 유리 아민에 부착할 수 있다. 예로, 알킬기, 예, (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)알킬을 환원성 알킬화를 이용하여 부착할 수 있다. 하이드록시알킬기, 예컨대 (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)하이드록시알킬 또한 환원성 알킬화로 부착할 수 있으며, 유리 하이드록실기는 t-부틸 에스테르로 보호된다. 아실기, 예컨대 COE<sup>1</sup>을 유기 산, 예컨대 완료된 수지를 각각 3몰 당량의 유리 산 및 디이소프로필카르보디이미드와 메틸렌 클로라이드중에서 한 시간동안 혼합하여, E<sup>1</sup>COOH을 N-말단 아미노산의 유리 아민에 커플링함으로써 부착할 수 있다. 유리 산에 유리 하이드록실기, 예컨대 p-하이드록시페닐프로피온산을 포함하고 있다면, 커플링은 부가적인 3몰 당량의 HOBt를

사용하여 수행하여야 한다.

[0547]  $R^1$ 이  $-NH_2$ 이면, 링크 아미드 MBHA 수지가 커플링된 Fmoc-아미노산으로 펩티드의 합성을 개시한다.  $R^1$ 이  $-OH$ 이면, 펩티드 합성은 Wang 수지가 커플링된 Fmoc-아미노산으로 펩티드의 합성을 개시한다.

[0548] 본 발명의 A6c 및/또는 Aib가 포함된 펩티드의 합성시에는, 커플링 시간은 이들 잔기와 이들 잔기 바로 다음에 잔기에 대해서는 2시간이다.

## 실시예

[0557] 하기 실시예들은 본 발명의 펩티드를 제조하는 당업자들에게 잘 알려져 있는 합성 방법을 개시한다. 다른 방법들 역시 당업자들에게 공지되어 있다. 실시예들은 예시하기 위한 것일 뿐 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 의미되지 않는다.

[0558] **실시예 1: Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>**

[0559] 표제 화합물은 플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc) 화합물을 이용하여, 개량 ChemTech 모델 396<sup>®</sup> 다중 펩티드 합성기(Louisville, KY 40228)로 합성하였다. 0.58 mmol/g의 치환으로 링크 아미드 4-메틸벤질하이드릴아민(MBHA) 수지(Novabiochem<sup>®</sup>, San Diego, CA)를 사용하였다. 사용한 Fmoc 아미노산(Novabiochem<sup>®</sup>, CA 및 Chem-Impex<sup>®</sup>, IL)은 Fmoc-Nle-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-D-Ala-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-D-Phe-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, 및 Fmoc-Trp(Boc)-OH이었다. 합성은 0.035 mmol로 수행하였다. Fmoc 기는, 30분간 *N,N*-디메틸포름아미드(DMF) 중의 25% 피페리딘으로 처리하여 제거하였다. 각 커플링 단계에서, Fmoc 아미노산(10 eq, 0.35 mmol), *N,N*-디소프로필카르보디이미드(DIC)(10 eq, 0.35 mmol) 및 1-하이드록시-벤조트리아졸(HOBT)(10 eq, 0.35 mmol)을 DMF(1.4 mL) 중에서 사용하였다. DMF로 세정한 다음, DMF(1.26 mL) 중에서 Fmoc-아미노산(10 eq, 0.35 mmol), 2-(1-*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,2,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)(8 eq, 0.28 mmol), HOBT(10 eq, 0.35 mmol) 및 디소프로필에틸 아민(DIEA)(20 eq, 0.7 mmol)으로 이중-커플링을 수행하였다. 다음과 같은 반응 사이클을 수행하도록 ACT 396<sup>®</sup> 다중 펩티드 합성기에 프로그램을 설정하였다: (1) DMF로 세정, (2) 30분간 DMF 중의 25% 피페리딘을 사용하여 Fmoc 보호기 제거, (3) DMF로 세정, (4) 한 시간동안 DIC 및 HOBT 존재하에 Fmoc 아미노산과의 커플링, (5) DMF로 세정, (6) 한 시간동안 HBTU, HOBT, 및 DIEA 존재하에 단계 4의 Fmoc 아미노산과 이중-커플링. 표제 펩티드의 서열에 따라 순차적으로 수지를 커플링시켰다. 펩티드 체인을 조합하고 마지막 Fmoc-보호기를 제거한 다음, DMF 및 디클로로메탄(DCM)을 이용하여 수지를 완전히 세정하였다.

[0560] 표제 화합물을 절단하기 위하여, 실온에서 2시간동안 수지를 TFA, H<sub>2</sub>O 및 트리소프로필실란(TIS)(v/v/v: 90/6.2/3.8) 용액(1.5 mL)으로 처리하였다. 수지를 여과 제거하고, 여과물을 에테르 30 mL에 부었다. 원심분리로 침전물을 모았다. 이 조산물을 물(-7 mL)에 용해시키고, 2N NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>를 첨가하여 수용액의 pH를 -7.5로 조절하였다. 이 용액을 실온에서 72시간동안 공기중에 개방시켰다. 수득되는 조산물은 컬럼(4 x 43 cm), C<sub>18</sub> DYNAMAX-100<sup>®</sup> A(Varian<sup>®</sup>, Walnut Creek, CA)이 장착된 역상 조제용 HPLC 시스템에서 정제하였다. 선형 농도 구배 85% A:15% B → 30% A:70% B로 약 한 시간동안 컬럼에서 용출시켰으며, 상기에서 A는 수중의 0.1% TFA이고, B는 아세트니트릴 중의 0.1% TFA이다. 분석용 HPLC로 분획을 체크하고, 순수한 산물이 함유된 분획을 모아 동결건조로 건조하여, 백색 고형물 10.3 mg(수율 27%)을 수득하였다. 순도는 HPLC로 조사하였고, 그 결과 약 88%였다. 전자-분무 이온화 질량 측정기(ESI-MS)를 이용한 분석시, 분자량은 1073.6이었다(분자량 계산치인 1074.3과 일치됨).

[0561] **실시예 2: Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>**

[0562] 표제 화합물은, Boc-화합물 고상 펩티드 합성을 신속하게 하도록 변형된 Applied Biosystems<sup>®</sup>(Foster City, CA) 모델 430A 펩티드 합성기에서 합성하였다. Schnolzer, et al., Int. J. Peptide Protein Res., 40:180 (1992)를 참조한다. 4-메틸벤질하이드릴아민(MBHA) 수지(Peninsula<sup>®</sup>, Belmont, CA)를 치환에 0.91 mmol/g 사용하였다. Boc 아미노산(Novabiochem<sup>®</sup>, San Diego, CA 및 Chem-Impex<sup>®</sup>, Wood Dale, IL)을 사용하였다: Boc-Cha-OH, Boc-Asp(OFm)-OH, Boc-His(DNP)-OH, Boc-D-Phe-OH, Boc-Arg(Tos)-OH, Boc-Trp(For)-OH, Boc-Gaba-OH,

및 Boc-Lys(Fmoc)-OH. 합성은 0.20 mmol로 수행하였다. 100% TFA를 1분씩 2번 처리하여, Boc 기를 제거하였다. Boc 아미노산(2.5 mmol)을 DMF 4 mL 중의 HBTU(2.0 mmol) 및 DIEA(1.0 mL)로 미리 활성화시키고, 펩티드-수지 TFA 염의 중성화를 미리 수행하지 않고 커플링시켰다. 커플링 시간은 5분이었다.

[0563] Boc-Asp(OFm)-His(DNP)-D-Phe-Arg(Tos)-Trp(For)-Gaba-Lys(Fmoc)-MBHA를 조립한 후, 펩티드-수지를 교반기 위의 반응 용기로 옮겼다. 수지는 세션 당 15분동안 DMF 중의 25% 피페리딘으로 2번 처리하고, DMF로 세정한 다음, 12시간동안 브로모-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBrOP)(6 eq, 0.3 mmol), DIEA(1 mL) 및 4-(디메틸아미노)피리딘(DMAP)(24 mg)을 DMF(2 mL) 중에서 함께 교반하였다. DMF로 세정한 다음, 1회 처리 당 2분동안 100 TFA로 2번 처리하고, DMF 및 DCM로 세정하고, 감압하에 건조하였다. 이 펩티드-수지의 1/4(0.05 mmol)을 사용하여, DMF 중의 HBTU (9 eq, 0.45 mmol) 및 DIEA (0.25 mL) 하에 10분간 Boc-Cha-OH (10 eq, 0.5 mmol)과 다음 차례의 커플링을 수행하였다. 각각 약 2분씩 지속하는 2번의 세션으로 100% TFA를 사용하여 탈보호한 다음, 펩티드-수지를 DMF로 세정하였다. 최종 커플링 단계는, 수지를 무수 초산(40 eq, 2.0 mmol) 및 DIEA(20 eq, 1.0 mmol)와 함께 DMF 중에서 한시간동안 교반함으로써, 수행하였다. DMF로 세정하 후, 수지는 DMF 중의 20% 머캅토에탄올/10% DIEA 용액으로 1회당 약 30분씩 2번 처리하여, 히스티딘 측쇄의 DNP 기를 제거하였다. 트립토판의 측쇄 상의 포르밀기는, 1회 교반 당 30분동안 15% 에탄올아민/15% 물/70% DMF 용액과 함께 2번 교반하여, 제거하였다. 펩티드-수지를 DMF 및 DCM으로 세정하여, 감압하에 건조시켰다. 마지막 절단은, 아니올 1 mL 및 디티오트레이톨(30 mg)이 포함된 HF 10 mL 중에서 펩티드-수지를 75분간 0 °C 교반하여, 수행하였다. 질소를 통기시켜 HF를 제거하였다. 잔류물을 에테르(6 x 10 mL)로 세정하고, 4N HOAc(6 x 10 mL)로 추출하였다.

[0564] 수계 추출물 형태의 펩티드 혼합물을 역상의 제조용 고압력 액체 크로마토그래피(HPLC)에서 역상 VYDAC® C<sub>18</sub> 컬럼(Nest Group® Southborough, MA)으로 정제하였다. 선형 농도 구배(40분간 용액 B를 10% → 50%)를 유속 10 mL/분(용액 A = 0.1% TFA가 함유된 물; 용액 B = 0.1% of TFA가 함유된 아세트니트릴)으로 사용하여, 컬럼에서 용출시켰다. 분획을 모아, 분석용 HPLC로 체크하였다. 순수한 산물이 함유된 분획을 모아 동결건조하여 건조시켰다. 백색 고형물 5.1 mg을 수득하였다. 수율은 8.9%이었다. 분석용 HPLC 분석에서 순도는 94.5%이었다. 전자-분무 질량 측정기(MS(ES)) 분석에서, 분자량은 1148.5이었다(분자량의 계산치 1148.3와 동일).

[0565] 표 1A 및 1B에 나타난 화합물과 같은 본 발명의 다른 펩티드들은, 일반적으로 상기에서 개시된 방법 및/또는 전술한 실시예에서 구체적으로 기재된 방법과 유사한 합성 공정을 이용하여 당업자가 제조할 수 있다.

[0566] 하기 구현에는 전술한 적정 방법에 따라 제조할 수 있다:

[0567] Ac-N1e-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;

[0568] Ac-N1e-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH<sub>2</sub>;

[0569] Ac-N1e-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH<sub>2</sub>;

[0570] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;

[0571] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;

[0572] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;

[0573] Ac-N1e-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH<sub>2</sub>;

[0574] Ac-N1e-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH<sub>2</sub>;

[0575] Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;

[0576] Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;

[0577] Ac-N1e-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;

[0578] Ac-N1e-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;

- [0579] Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0580] Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0581] Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0582] Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0583] Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0584] Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0585] Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0586] Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0587] Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0588] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0589] Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0590] Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0591] Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0592] Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0593] Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0594] Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0595] Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0596] Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0597] Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0598] Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0599] Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0600] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0601] Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0602] Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0603] Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0604] Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0605] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0606] Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0607] Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0608] Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;

- [0609] n-부타노일-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0610] Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0611] Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0612] Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0613] Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0614] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0615] Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0616] Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0617] Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0618] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0619] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0620] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0621] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0622] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0623] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0624] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0625] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0626] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0627] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0628] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0629] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0630] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0631] n-부타노일-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0632] n-부타노일-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0633] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0634] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0635] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0636] Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0637] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0638] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH<sub>2</sub>;

- [0639] Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0640] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0641] Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0642] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0643] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0644] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0645] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0646] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0647] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH<sub>2</sub>;
- [0648] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0649] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0650] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0651] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0652] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0653] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0654] Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0655] Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0656] Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0657] Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0658] Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0659] Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0660] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0661] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0662] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0663] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- [0664] Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0665] Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0666] Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0667] Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0668] Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;



- [0669] Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0670] Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0671] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0672] Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0673] Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0674] Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0675] Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0676] Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0677] Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0678] Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0679] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0680] Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0681] Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0682] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
- [0683] Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0684] Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0685] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0686] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0687] Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0688] Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0689] Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0690] Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0691] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH;
- [0692] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH;
- [0693] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
- [0694] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH;
- [0695] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH;
- [0696] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH;
- [0697] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH;
- [0698] Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0699] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0700] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;



- [0701] Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0702] Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0703] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0704] Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0705] Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH;
- [0706] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH;
- [0707] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH;
- [0708] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- $\beta$ -Ala-Cys)-OH;
- [0709] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH;
- [0710] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH;
- [0711] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH;
- [0712] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH;
- [0713] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH;
- [0714] Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;
- [0715] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;
- [0716] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0717] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>;
- [0718] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0719] Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0720] Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0721] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH<sub>2</sub>;
- [0722] Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0723] Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH<sub>2</sub>;
- [0724] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub>; 및
- [0725] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH.

[0726] 표 1A 및 1B에 나타난 화합물과 같은 본 발명의 다른 펩티드들은, 일반적으로 상기에서 개시된 방법 및/또는 전술한 실시예에서 구체적으로 기재된 방법과 유사한 합성 공정을 이용하여 당업자가 제조할 수 있다.

[0727] 표 1A 및 1B - 선택된 구현예의 분자량 및 순도

[0728] 표 1A

화합물	분자량 계산치	분자량 실험치	순도
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- $\beta$ -Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1095.27	1095.2	96.4
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH <sub>2</sub>	1149.36	1149.05	96
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH <sub>2</sub>	1116.38	1115.8	98
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	1167.38	1167.3	99

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	1167.38	1167.5	93
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	1181.41	1181.9	99
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH <sub>2</sub>	1102.35	1103	99
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH <sub>2</sub>	1123.32	1123.9	99
Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1121.31	1121.2	93
Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1193.37	1193.2	92.6
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1149.36	1149.4	94.5
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1109.3	1109.2	91.5
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1074.6	98.3
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1074.4	91
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1088.4	93
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1088.4	80
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1060.27	1060.4	90
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1074.4	93
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1074.4	81
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1074.4	92
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1088.4	94
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1088.4	91
Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1060.27	1060.4	96
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1074.4	66
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1074.2	94
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1088.2	93
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1088.4	90
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH <sub>2</sub>	1060.27	1060.4	91
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1074.4	65
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1074.2	93
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1074.4	92
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1088.4	90
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1088	95
Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1147.35	1147.4	97.5
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1135.33	1135.1	99
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1163.39	1163.4	99
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1149.36	1149.2	99

[0730]

Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1107.28	1107	98.9
Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1107.28	1107.4	99
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1123.32	1123.2	99
Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1163.39	1163.6	94

Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1143.31	1143.3	96.9
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1143.31	1143.3	96.5
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1135.33	1135.4	99
n-부티릴-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1177.41	1177.5	88.6
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1157.34	1157.2	70
Ac-βhMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1141.36	1141.2	89
Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1081.24	1080.9	92.5
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1135.33	1135.2	85
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1149.36	1149.1	87
Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1095.27	1095.4	98.6
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1109.3	1109.2	93.8
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1129.29	1129.2	81.9
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1095.27	1095.3	97
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1095.27	1095.3	82
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1109.3	1109.1	99
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH <sub>2</sub>	1137.35	1137.4	98
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH <sub>2</sub>	1123.32	1123.3	97.3
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH <sub>2</sub>	1102.35	1102	99
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1087.8	97
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH <sub>2</sub>	1116.38	1116.2	99
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1073.8	99.9
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1073.8	99.9
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1124.36	1123.6	96.1
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH <sub>2</sub>	1135.38	1134.5	99.1
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH <sub>2</sub>	1135.38	1134.6	94.8
n부타노일-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH <sub>2</sub>	1113.37	1112.6	95.7
n부타노일-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1102.35	1101.5	99.9
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH <sub>2</sub>	1085.32	1084.4	97.7
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH <sub>2</sub>	1085.32	1084.5	96.6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH <sub>2</sub>	1091.35	1090.4	96.2
Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1132.33	1131.5	99.9
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1095.27	1094.6	99.9
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH <sub>2</sub>	1141.41	1140.5	95.6
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1102.35	1101.6	99.9
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH <sub>2</sub>	1102.35	1101.6	99.9
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH <sub>2</sub>	1130.4	1129.6	99.9
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	1181.41	1181.7	96.9
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	1211.43	1211.7	97.1

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	1204.44	1204.6	99
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	1225.46	1225.7	97
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	1218.47	1218.8	99
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	1262.52	1263	99
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH <sub>2</sub>	1131.35	1131.2	96.8
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	1145.37	1145.3	96.4
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	1145.37	1145.2	98.2
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1159.4	1159.2	95.1
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH <sub>2</sub>	1173.43	1173.3	96.8
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH <sub>2</sub>	1060.31	1060.3	98.5
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH <sub>2</sub>	1095.27	1094.7	96.2
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH <sub>2</sub>	1112.32	1111.7	96.5
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	1090.25	1089.6	99.9
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	1101.27	1100.6	98.3
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	1032.22	1031.5	95.2
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	1043.24	1042.5	95.6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	1144.39	1144.6	95.3
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	1145.37	1144.6	97.3
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1158.41	1158.6	96.5
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	1103.33	1103	99.9
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1087.6	99.9
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1102.35	1101.7	99.9
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1116.38	1115.7	99.9
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1116.38	1115.8	97.4
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1116.38	1115.5	96.5
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1156.44	1155.6	96.4
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1116.38	1115.7	95
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH <sub>2</sub>	1116.38	1115.5	99.9
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH <sub>2</sub>	1144.43	1144	99.9
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1088	96.7
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1128.39	1128.4	95.8
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1088.4	95
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1122.34	1122	95.2
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1074.3	1074.6	95.4
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1172.4	1172.2	95.2
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1046.29	1046.4	97.6
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1080.3	1080	95.8
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1099.35	1099.6	96.6

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	1075.28	1075.2	99.9
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1088.32	1088	95.8
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1183.4	1182.85	99.9
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1145.33	1145	99.99
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-βAla-Lys)-NH <sub>2</sub>	1145.33	1145	99.99
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	1138.38	1137.8	99.99
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH <sub>2</sub>	1166.44	1166	99
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1207.4	1206.9	99
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1199.42	1198.8	100
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1117.3	1116.9	95.10
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1117.33	1116.8	99.2
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH <sub>2</sub>	1145.38	1144.9	96.4
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH <sub>2</sub>	1159.41	1158.9	99.9
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH <sub>2</sub>	1159.41	1159.1	99
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH <sub>2</sub>	1145.38	1145.1	99
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1138.3	1138.0	98.0
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1138.3	1138.1	99.0

**표 1B**

화합물	분자량 계산치	분자량 실험치	순도
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1167.39	1167.40	99.9

**실시예 3: 시험관내 연구**

본 발명의 화합물은 하기 공정에 따라 하나 이상의 멜라노코르틴 수용체의 리간드로서의 활성을 테스트할 수 있다. 당업자라면, 본원에 개시된 방법과 유사한 공정을 사용하여 본 발명의 화합물의 멜라노코르틴 수용체 분자에 대한 결합 활성을 분석할 수 있다.

**방사능 표지된 리간드(Radioligand)의 결합 분석**

시험관내 수용체 결합 분석에 사용되는 세포 막은, hMC-R 수용체 서브타입 1, 3, 4 또는 5를 안정적으로 발현하는 CHO-K1 형질전환주로부터 수득하였다. 원하는 hMC-R 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포를, pH 7.4의 빙냉한 50 mM Tris-HCl 중에서 초음파처리한 다음(Branson® 7로 설정, 약 30초), 약 4 °C에서 39,000 g로 10분간 원심 분리하였다. 펠렛은 동일한 완충액에 재현탁하고, 약 4 °C에서 50,000 g로 10분간 원심분리하였다. 세포 막 성분이 함유된 세정한 펠렛은 약 -80 °C에 보관하였다.

[<sup>125</sup>I](Tyr<sup>2</sup>)-(Nle<sup>4</sup>-D-Phe<sup>7</sup>)α-MSH ([<sup>125</sup>I]-NDP-α-MSH, Amersham Biosciences®) 결합에 대한 경쟁적 저해는, 폴립로필렌 96 웰 플레이트에서 수행하였다. 전술한 바와 같이 준비한 세포 막(1-10 μg 단백질/웰)은 테스트 화합물의 농도를 증가시키면서 0.2% 소 혈청 알부민(BSA), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub> 및 0.1 mg/mL 박시트라신이 함유된 pH 7.4의 50 mM Tris-HCl 중에서 0.1-0.3 nM [<sup>125</sup>I]-NDP-α-MSH와 함께 역 90-120분간 약 37 °C에서 인큐베이션하였다. Packard Filtermate® 수거기를 이용하여, 0.1 % (w/v) 폴리에틸렌이민(PEI)으로 미리 침지시킨

GF/C 유리 섬유 필터 플레이트(Unifilter®; Packard)를 통한 여과로, 유리 [<sup>125</sup>I]-NDP-α-MSH로부터, 결합된 [<sup>125</sup>I]-NDP-α-MSH 리간드를 분리시켰다. 필터를 약 0-4 °C에서, pH 7.4의 50 mM Tris-HCl을 이용하여 3번 세정한 다음, Packard Topcount® 신틸레이션 카운터를 이용하여 방사능을 분석하였다. 결합 데이터는 컴퓨터를 이용한 비선형 회귀 분석으로 분석하였다(XL fit; IDBS).

[0738] 선택한 바람직한 예를 상기 분석으로 테스트하였고, 결합 상수(nM의 Ki)는 표 2A, 2B 및 2C에 나타내었다.

[0739] 표 2A, 2B 및 2C - 선택된 화합물에 대한 방사능 표지된 리간드의 결합 분석 데이터

[0740] 표 2A

[0741]

화합물	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R/ MC4-R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	3.87	10.1	2.09	430	1.9
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	4.01	12.1	1.76	352	2.3
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH <sub>2</sub>	8.29	13.3	2.78	816	3.0
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH <sub>2</sub>	3.93	172	11.0	538	0.36
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH <sub>2</sub>	1.81	20.5	4.57	502	0.4
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH <sub>2</sub>	9.67	22.0	4.2	1900	2.3
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.79	45.5	1.21	493	0.6
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.68	20.7	1.01	783	0.7

[0742] 표 2B

[0743]

화합물	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R/MC 4-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH <sub>2</sub>	114	63.9	3.07	1657	37.1
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	11	26	7.6	1800	1.4
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	0.05	9.3	1.1	2.9	0.0
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.07	4.1	0.85	8.8	0.1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH <sub>2</sub>	0.12	10	0.43	0.42	0.3
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.05	1.3	0.47	0.2	0.1

[0744]

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.0996	9318	0.617	10.9	0.16
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH <sub>2</sub>	.0132	16.1	1.23	0.359	0.11
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	0.207	43.2	2.58	344	0.08
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	0.420	106	4.75	1260	0.09
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.0951	9.33	0.894	13.4	0.11
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.999	300	11.1	431	0.09
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.106	11.8	1.49	110	0.07
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.0506	9.89	1.04	16.3	0.05

Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.884	223	22.5	609	0.04
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.721	93.5	56.0	747	0.01
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.227	14.5	2.99	164	0.08
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.277	25.2	3.37	203	0.08
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.323	14.1	1.96	24.0	0.16
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	34.1	118	17.0	5560	2.01
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH <sub>2</sub>	29.1	22.8	3.84	2550	7.58
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	0.442	123	10.3	521	0.04
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	5.80	3370	583	1130	0.01
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	0.0567	31.4	14.7	9.27	0
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	1.68	1260	172	1220	0.01
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	0.128	85.6	36.9	38.0	0
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.352	149	3.01	339	0.12
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	3.93	876	48.0	4940	0.08
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.995	287	4.80	766	0.21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.848	184	3.76	956	0.23
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH <sub>2</sub>	1.10	228	7.58	859	0.15
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.659	98.9	2.55	4.19	0.26
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH <sub>2</sub>	4.12	445	50.6	4300	0.08
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	111	1710	47.7	694	2.33
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	262	2500	96.4	1460	2.72
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	199	5990	96.7	>10000	2.06
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	132	4560	40.7	8810	3.24
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	9.12	1130	22.1	2860	0.41
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH <sub>2</sub>	1.00	227	5.55	496	0.18
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.536	169	3.12	358	0.17
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	32.1	330	17.4	165	1.84
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	10.6	41.1	7.69	54.9	1.38
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	13.0	104	10.1	40	1.29
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	4.28	38.5	9.0	12.5	0.48
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	1.60	6.82	4.13	5.57	0.39
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	12.0	85.8	11.2	40	1.07
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.353	2.08	1.41	0.857	0.25
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.537	86.1	5.89	2.56	0.09
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH <sub>2</sub>	0.744	178	3.51	2.69	0.21
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.216	17.4	0.995	0.486	0.22
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.107	9.11	0.884	0.354	0.12
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.148	13.9	1.06	0.423	0.14

Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.254	18.5	2.13	0.714	0.12
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.256	29.9	1.98	0.864	0.13
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.560	39.2	2.94	2.73	0.19
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.186	15.2	4.93	0.537	0.04
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	21.1	151	10.4	92.6	2.03
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	30.7	152	15.6	114	1.97
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	5.20	150	138	20.3	0.04
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	4.89	290	21.3	11.1	0.23
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	25.5	3.82	7.61	102	3.35
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH <sub>2</sub>	32.5	5.85	2.53	94.6	12.85
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH <sub>2</sub>	22.2	12.7	16.6	125	1.34
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1.17	1.56	0.277	3.24	4.22
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.648	2.78	0.329	1.4	1.97
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.393	1.86	0.375	1.11	1.05
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.333	2.91	0.998	0.366	0.33
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.461	2.45	0.931	1.37	0.50
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.576	3.98	2.82	3.91	0.20

표 2C

화합물	Ki hMC1-R	Ki hMC3-R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1-R /MC4-R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	17.9	1.68	0.256	23.4	69.9

#### 사이클릭 AMP 생분석

세포내 사이클릭 AMP(cAMP) 농도를 전자화학발광(ECL) 분석(Meso Scale Discovery<sup>®</sup>, Gaithersburg, MD; 이하 MSD라 함)으로 측정하였다. hMC 수용체 서브타입을 안정적으로 발현하는 CHO-K1 세포를 RMPI 1640<sup>®</sup> 분석 완충액(RMPI 1640 완충액은 0.5 mM 이소부틸메틸크산틴(IBMx) 및 0.2% 단백질 억제제(MSD blocker A)를 포함함)에 현탁하였다. hMC 수용체 서브타입 1, 3, 4 또는 5를 안정적으로 발현하는 CHO-K1 형질전환주를, 통합형 탄소 전극이 장착되어 있으며 항-cAMP 항체로 코팅된 384웰 멀티-어레이<sup>®</sup>에 약 7,000 세포/웰의 밀도로 넣었다. 테스트 화합물을 농도를 증가시키면서 첨가하고, 세포를 약 40분간 약 37 °C에서 배양하였다. 배양한 후, 0.2% 단백질 억제제 및 2.5 nM TAG<sup>™</sup> 루테늄-표지된 cAMP (MSD)이 함유된 라이시스 완충액(MgCl<sub>2</sub> 및 Triton X-100<sup>®</sup>)이 첨가된 HEPES-완충화된 염수 용액, pH 7.3)을 첨가하여, 세포를 실온에서 약 90분간 배양하였다. 이차 배양한 후, 리딩 완충액(ECL 공-시약 및 X-100가 함유된 Tris-완충화된 용액, pH 7.8)을 첨가하고, Sector Imager 6000 reader<sup>®</sup>(MSD)를 이용한 ECL 검출에 의해 즉시 세포 라이세이트(cell lysate)에서의 cAMP 농도를 측정하였다. 데이터는 컴퓨터를 이용한 비선형 회귀 분석(XL fit; IDBS)으로 분석하였고, EC<sub>50</sub> 수치 또는 Kb 값 중 어느 하나로 기록하였다.

EC<sub>50</sub>은 최대 반응 반응의 50%, 예컨대 전술한 분석으로 이용하여 결정된 cAMP의 최대 농도의 50%를 수득하는데 필요한 작용제 화합물의 농도이다. Kb 값은 길항제의 효능을 나타내며, Schild 분석에 의해 결정하였다. 간략



하계는, 길항제의 농도를 증가시키면서 작용제의 농도-반응 곡선을 구하였다. Kb 값은 작용제에 대한 농도-반응 곡선에서 2배수 변화(shift)를 만드는 길항제의 농도이다. 이는 Schild 플롯에서 y-축에서 0에 라인을 외삽하여 계산한다.

[0750] 선택한 화합물을 상기 분석으로 테스트하고, 그 결과는 표 3A, 3B, 3C 및 3D에 나타내었다.

[0751] 표 3A, 3B, 3C 및 3D - 선택한 화합물에 대한 cAMP 생분석 데이터

[0752] 표 3A

화합물	EC <sub>50</sub> hMC1-R	EC <sub>50</sub> hMC3-R	EC <sub>50</sub> hMC4-R	EC <sub>50</sub> hMC5-R	EC <sub>50</sub> hMC1-R /MC4-R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	5.79	5.25	0.313	1630	18.0
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	6.17	5.6	0.397	1020	16.0
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH <sub>2</sub>	26.5	10.5	0.493	2440	54.0
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH <sub>2</sub>	8.43	32.4	0.959	2140	9.0
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH <sub>2</sub>	4.23	8.09	0.719	23.2	6.0
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH <sub>2</sub>	48.3	13.3	0.79	10000	61.0
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1.48	5.76	0.078	297	19.0
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	1.39	2.89	0.055	467	25.0

[0754] ND = 검출 안됨

[0755] 표 3B

화합물	EC <sub>50</sub> hMC1-R	EC <sub>50</sub> hMC3-R	EC <sub>50</sub> hMC4-R	EC <sub>50</sub> hMC5-R	EC <sub>50</sub> hMC1-R /MC4-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	2.4	0.33	0.078	420	31
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	0.35	1.1	0.11	0.37	3
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.31	0.27	0.018	3.1	17
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH <sub>2</sub>	0.28	0.24	0.028	3.9	10
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.37	0.1	0.021	1.7	18
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.834	0.145	0.128	2.79	6.52
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.76	0.199	0.0492	1.73	15.45
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	3.26	0.189	0.0949	30.2	34.35
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1.37	0.628	0.131	3.48	10.46

Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	2.27	3.32	7.24	415	0.31
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	ND	1.89	0.531	ND	ND
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH <sub>2</sub>	14.3	2.03	0.183	2240	78.14
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	0.345	2.71	5376	2.38	0.06
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>	0.685	81.8	86.9	31.8	0.01
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.931	3.22	1.65	>10000	0.56
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	3.24	0.465	0.0915	78.5	35.41
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.819	0.541	0.453	45.3	1.81

ND = 검출 안됨

표 3C

화합물	EC50 hMC1-R	Kb hMC3-R	Kb MC4-R	EC50 hMC5-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	17.6	12.4	38.8	11.8
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.619	2.98	0.109	0.189

Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.913	0.536	0.346	0.489
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.231	18.4	0.782	0.153
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH <sub>2</sub>	0.581	10.8	0.967	0.126
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	0.413	9.32	0.824	0.307
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH <sub>2</sub>	1.27	3.02	0.442	0.736
<b>Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH<sub>2</sub></b>	<b>383</b>	<b>61.5</b>	<b>53.6</b>	<b>2842</b>

표 3D

화합물	EC50 hMC1-R	Kb hMC3-R	Kb MC4-R	EC50 hMC5-R
<b>Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH<sub>2</sub></b>	<b>193</b>	<b>5.72</b>	<b>1.58</b>	<b>1111</b>

#### 실시예 4: 시험관내 연구

본 발명의 화합물은, 하기 과정에 따라 음식물 섭취 및/또는 체중에 대한 효과를 테스트할 수 있어, 테스트하였다. 당업자라면 본원에 기재된 방법과 유사한 공정을 이용하여 음식물 섭취 및/또는 체중에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 분석할 수 있음을 알 것이다.

생체내 연구에서 조사한 멜라노코르틴 수용체를 활성화시키는 리간드 화합물은 다음과 같다(표 4).

표 4

리간드 코드	구조
화합물 A	Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>

화합물 B	Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH <sub>2</sub>
화합물 C	Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH <sub>2</sub>
화합물 D	D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH <sub>2</sub>
화합물 E	Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>
화합물 F	Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>
화합물 G	Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH <sub>2</sub>

[0768] **단기 급식 실험(단식)**

[0769] Sprague Dawley 수컷 랫(250g)을 각각의 케이지에서 넣어, 12:12 시간의 주:야 조건하에 유지시켰다. 랫은 실험을 개시하기 전에 18시간동안 절식시켰으며 물을 자유롭게 식이가능하게 하였다. 0 시간에, 랫에 선택 화합물 500 또는 100 nmole/kg 또는 비히클을 피하 주사하고, 음식을 제공하였다. 각 음식물 섭취량은 주사 후 약 1, 2, 3, 4, 5 및 6시간동안 측정하였다. 본 발명의 선택 화합물에 대한 데이터는 도 1A 및 1B에 나타낸다.

[0770] **단기 급식 실험(단식 안함)**

[0771] Sprague Dawley 수컷 랫(250g)을 각각의 케이지에서 넣어, 12:12 시간의 주:야 조건하에 유지시켰다. 실험하는 동안 음식물과 물을 자유롭게 식이가능하게 하였다. 0 시간에, 랫에 선택 화합물 500 또는 100 nmole/kg 또는 비히클을 피하 주사하였다. 각 음식물 섭취량은 주사 후 약 1, 2, 3, 4, 5 및 6시간 동안 측정하였다.

[0772] **장기 급식 실험**

[0773] Sprague Dawley 수컷 랫(250g)을 각각의 케이지에서 넣어, 12:12 시간의 주:야 조건하에 유지시키고, 음식물과 물을 자유롭게 식이가능하게 하였다. 랫에 다양한 용량의 화합물 또는 비히클을 7일간 하루에 3번씩(대략 8시, 12시 및 16시에) 피하 주사하였다. 각각의 체중 및 음식물 섭취량을 매일 측정하였다. 본 발명의 선택 화합물에 대한 데이터는 도 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 및 4B에 개시되어 있다.

[0774] **투약 및 용도**

[0775] 본 발명의 펩티드는 약제학적으로 허용가능한 염 형태로 제공될 수 있다. 그러한 염의 예로는, 유기산(예, 아세트산, 락트산, 말레산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 숙신산, 벤조산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산 또는 파모산), 무기산(예, 염산, 황산, 또는 인산) 및 폴리머산(예, 탄닌산, 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리락트산, 또는 폴리락트산-글리콜산의 공중합체)과 형성된 염이 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 펩티드 염을 제조하는 전형적인 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 표준적인 염 교체 방법에 의해 달성될 수 있다. 따라서, 본 발명의 펩티드의 TFA 염(제조용 HPLC 및 TFA가 함유된 완충액에 의한 용출로, 펩티드 정제하여 수득되는 TFA 염)은, 0.25 N 아세트산 수용액 소량에 펩티드를 용해시킴으로써, 아세테이트 염과 같은 다른 염으로 변환시킬 수 있다. 수득되는 용액은 세미-제조용 HPLC 컬럼(Zorbax®, 300 SB, C-8)에 적용한다. 컬럼은, (1) 0.1 N 암모늄 아세테이트 수용액으로 0.5시간; (2) 0.25 N 아세트산 수용액으로 0.5시간; 및 (3) 유속 4 ml/min로 선형 농도 구배(용액 B를 30분간 20%에서 100%로 농도 구배(용액 A는 0.25 N 아세트산 수용액이고, 용액 B는 아세토니트릴/물, 80:20 중의 0.25 N 아세트산 수용액임)로 용출시킨다.

[0776] 당업자들에게 잘 알려져 있는 바와 같이, 멜라노코르틴 수용체(MC-R) 작용제 또는 길항제 활성을 가질 펩티드의 공지된 용도 및 잠재적인 용도는 다양하고 다채로워, 작용제 작용을 도출하기 위한 목적으로 본 발명의 화합물을 투여하면 멜라노코르틴 그 자체와 동일한 효과 및 용도를 가질 수 있다.

[0777] 따라서, 본 발명은 활성 성분으로서 식 (I)의 화합물 1종 이상을 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 포함하는, 약학 조성물을 포함한다.

[0778] 본 발명의 조성물에서 활성 성분의 투여량은 다양할 수 있지만, 활성 성분의 양은 적합한 투약 형태를 수득할 수 있어야 한다. 선택되는 투여량은 원하는 치료 효과, 투여 경로 및 치료 기간에 따라 결정된다. 대개, 본 발명의 활성에 있어 유효량은  $1 \times 10^{-7}$  내지 200 mg/kg/day, 바람직하기로는  $1 \times 10^{-4}$  내지 100 mg/kg/day이며, 이는 단일 투약으로서 투여하거나 또는 다중 투약으로 분할하여 투여할 수 있다.

[0779] 본 발명의 화합물은 경구, 비경구(예, 근육내, 복막내, 정맥내 또는 피하내 주입 또는 이식), 비내, 질, 직장,

설하 또는 국소 투여 경로에 의해 투여될 수 있으며, 각 투여 경로에 적합한 투약 형태를 제공하기 위해 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 제형화될 수 있다.

[0780] 경구 투여를 위한 고형의 투약 형태로는, 캡슐제, 정제, 환제(pills), 산제 및 과립제를 포함한다. 상기 고형의 투약 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체, 예컨대 자당, 유당 또는 전분과 혼합된다. 상기 투약 형태는 또한 통상 실시되는 바와 같이, 상기한 불활성 희석제 이외의 부가적인 물질, 예컨대 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투약 형태는 또한 완충제를 포함할 수도 있다. 정제와 환제는 부가적으로 장내 코팅형태(enteric coating)로 제조될 수 있다.

[0781] 경구 투여를 위한 액상 투약 형태는, 약제학적으로 허용가능한 유제, 액제, 현탁제, 시럽제, 물과 같이 당해분야에서 일반적으로 사용되는 불활성의 희석제를 함유하는 엘릭실제를 포함한다. 이러한 불활성의 희석제 이외에, 조성물은 또한 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미제, 향미제 및 향료와 같은 보강제(adjuvant)를 더 포함할 수 있다.

[0782] 본 발명의 비경구 투여용 조제물은, 멸균 수용액 또는 비수성 용액, 현탁제 또는 유화제를 포함한다. 비수성 용액 또는 비히클의 예로는, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일 및 옥수수 오일과 같은 식물성 오일, 젤라틴 및 에틸 올레이트와 같은 주사가 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 이러한 투약 형태는 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보강제를 포함할 수 있다. 이는, 예컨대 박테리아 체류 필터를 통한 여과, 조성물내 멸균제 첨가, 조성물에 방사선 조사 또는 조성물의 열처리에 의해 멸균시킬 수도 있다. 또한, 이는 사용하기 바로 전에 멸균수 또는 주입가능한 기타 멸균 매질에 용해될 수 있는 고형의 멸균 조성물의 형태로 제조될 수 있다.

[0783] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하기로는 활성 성분과 더불어 코카 버터나 좌제 왁스와 같은 부형제를 포함할 수도 있는 좌제이다.

[0784] 비내 또는 설하 투여용 조성물은 또는 당해분야에 잘 알려진 표준적인 부형제가 추가된 형태로 제조된다.

[0785] 또한, 본 발명의 화합물은 하기 특허 및 특허 출원에 개시된 바와 같이 서방형 방출 조성물 형태로 투여될 수 있다. 미국 특허 제 5,672,659호에는, 생활성제와 폴리에스테르로 구성된 서방형 방출 조성물이 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,595,760호에는 생활성제로 구성된 젤 형태의 서방형 방출 조성물이 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,821,221호에는 생활성제 및 키토산으로 구성된 폴리머성 서방형 방출 조성물이 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,916,883호에는 생활성제 및 사이클로텍스트린으로 구성된 서방형 방출 조성물이 개시되어 있다. 이러한 특허 및 출원의 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

### 도면의 간단한 설명

[0549] 도 1A. 선택 화합물을 100 nmole/Kg으로 투여한 후 단식시킨 랫에서의 6시간동안의 비히클 대비 평균적인 음식물 섭취량 변화.

[0550] 도 1B. 선택 화합물을 500 nmole/Kg으로 투여한 후 단식시킨 랫에서의 6시간동안의 비히클 대비 평균적인 음식물 섭취량 변화.

[0551] 도 2A. 화합물 A를 다양한 농도를 투여한 후 랫에서의 비히클 섭취량 대비 누적 평균 음식물 섭취량 변화.

[0552] 도 2B. 화합물 A를 다양한 농도를 투여한 후 랫에서의 비히클 대비 누적 평균 체중 변화.

[0553] 도 3A. 선택 화합물을 투여한 후 랫에서의 비히클 대비 누적 평균 음식물 섭취량 변화.

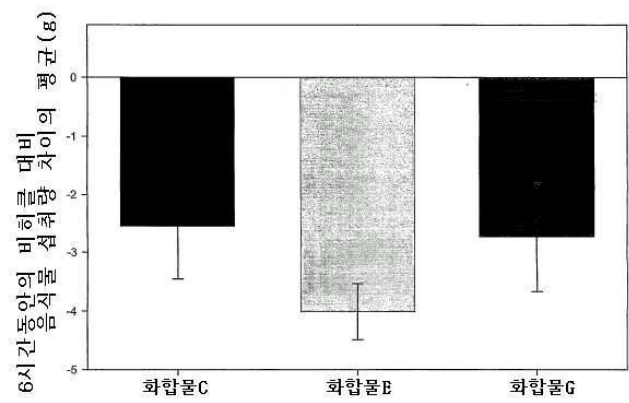
[0554] 도 3B. 선택 화합물을 투여한 후 랫에서의 비히클 대비 누적 평균 체중 변화.

[0555] 도 4A. 선택 화합물을 투여한 후 랫에서의 비히클 대비 누적 평균 음식물 섭취량 변화.

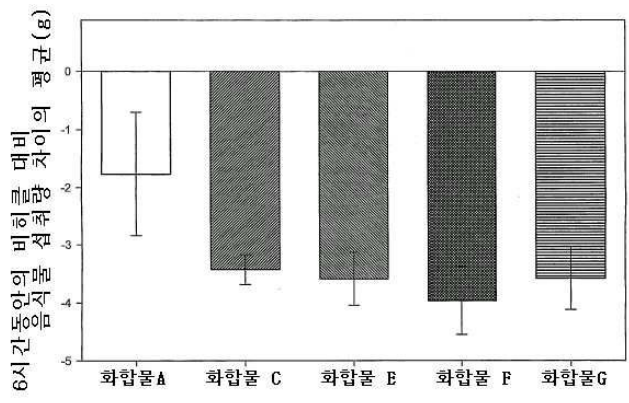
[0556] 도 4B. 선택 화합물을 투여한 후 랫에서의 비히클 대비 누적 평균 체중 변화.

도면

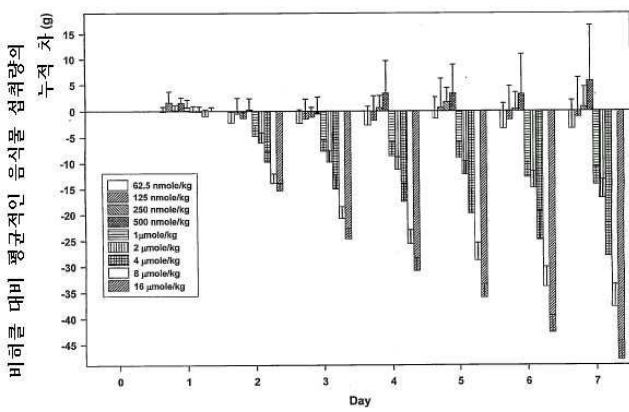
도면1A



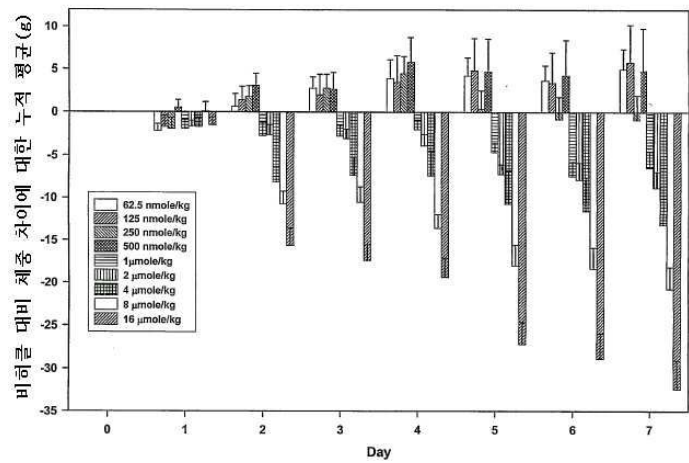
도면1B



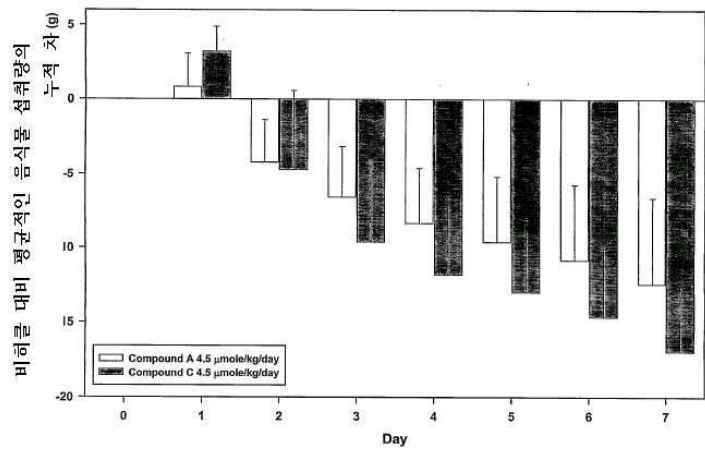
도면2A



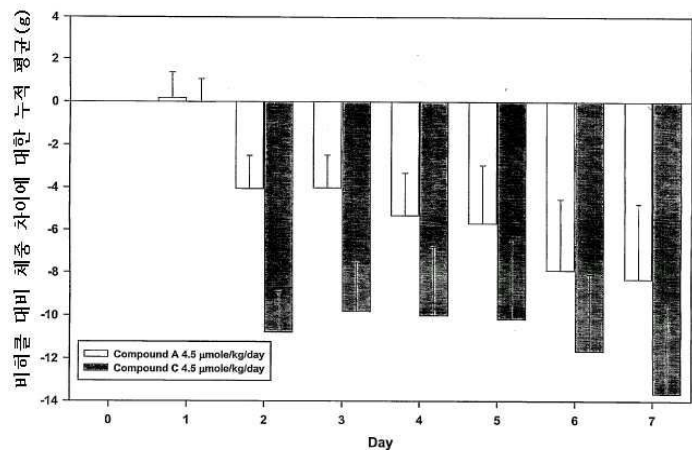
도면2B



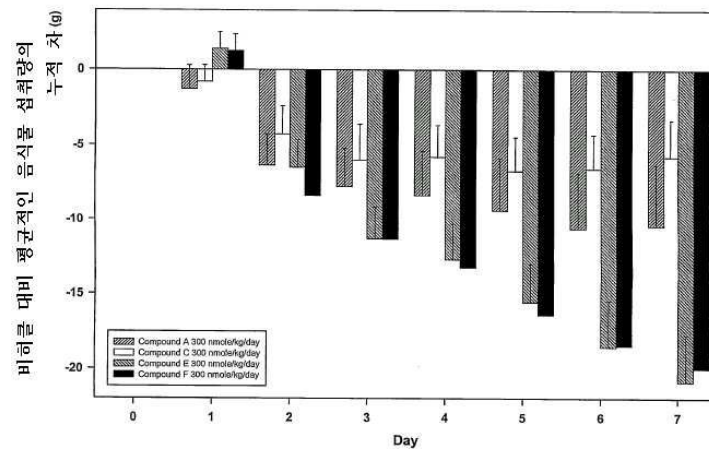
도면3A



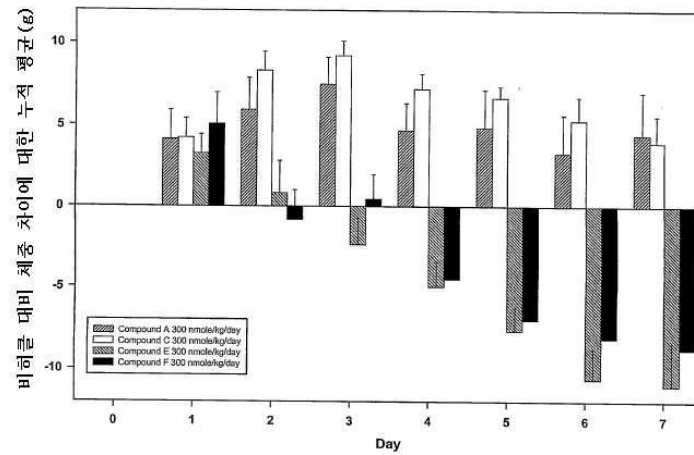
도면3B



도면4A



도면4B



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> BIOMEASURE, INCORPORATED

<120> MELANOCORTIN RECEPTOR LIGANDS

<130> 146P2/PCT2

<140> PCT/US2006/26586

<141> 2006-07-10

<150> US 60/748850

<151> 2005-12-09



<150> US 60/697779  
<151> 2005-07-08

<160> 61

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = beta-Ala or 1-amino-1-cyclohexanecarboxylic acid (A6c)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 1  
Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
1 5



<210> 2  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 6-aminohexanoic acid (Ahx) or 5-aminopentanoic acid (Apn)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 2  
 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys  
 1 5

<210> 3  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Melanocortin receptor ligand

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> DOMAIN

<222> (2)..(8)

<223> Cyclic

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Ala, beta-Ala or 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = D-Cys

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (9)..(9)

<223> AMIDATION

<400> 3

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa Thr

1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Melanocortin receptor ligand

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 5-aminopentanoic acid (Apn)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 4  
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
 1 5

<210> 5  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = 1-amino-1-cyclohexanecarboxylic acid (A6c) modified with  
 acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 5  
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
 1 5

<210> 6  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-beta-(2-naphthyl)Ala (D-2-Nal), beta-cyclohexylAla (Cha)  
 or Nle, all modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 6  
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
 1 5

<210> 7  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = D-Ala, beta-Ala, 4-aminobutyric acid (Gaba),  
 alpha-aminoisobutyric acid (Aib) or Gly

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 7  
Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys  
1 5

<210> 8  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa = Ala, D-Ala, beta-Ala, 4-aminobutyric acid (Gaba),  
alpha-aminoisobutyric acid (Aib) or Gly

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 8

Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Cys  
1 5

<210> 9  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa = D-Ala, beta-Ala, 4-aminobutyric acid (Gaba),  
alpha-aminoisobutyric acid (Aib) or Gly

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 9  
Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa  
1 5

<210> 10  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = Ala, D-Ala, beta-Ala, 4-aminobutyric acid (Gaba)  
 or alpha-aminoisobutyric acid (Aib)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION



<400> 10  
Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa  
1 5

<210> 11  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = octahydroindole-2-carboxylic acid (Oic), cyclohexylGly (Chg),  
homo-cyclohexylAla (hCha), D-betacyclohexylAla (D-Cha), nipecotic acid (Nip), homo-Pro (hPro), homo-  
Leu (hLeu), Phe, D-Phe,  
D-cyclohexylGly (D-Chg), homo-Phe (hPhe), beta-homoMet (beta-hMet) or 4-aminobutyric acid (Gaba), all  
modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 11  
Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
1 5

<210> 12

<211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = beta-cyclohexylAla (Cha) modified with n-butanoyl

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 12  
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
 1 5

<210> 13  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = beta-cyclohexylAla (Cha), homo-cyclohexylAla (hCha), Leu, homo-Leu (hLeu) or Phe, all modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = D-Trp

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 13  
 Xaa Asp His Xaa Arg Xaa Ala Lys  
 1 5

<210> 14  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = D-Trp

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = D-Ala, beta-Ala, 4-aminobutyric acid (Gaba),  
 7-aminoheptanoic acid (Aha) or 5-aminopentanoic acid (Apn)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 14  
 Xaa Asp His Xaa Arg Xaa Xaa Lys  
 1 5

<210> 15  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = D-Trp

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 5-aminopentanoic acid (Apn), 4-aminobutyric acid (Gaba),  
 6-aminohexanoic acid (Ahx), beta-Ala, D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 15  
 Xaa Cys His Xaa Arg Xaa Xaa Cys  
 1 5

<210> 16  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = D-beta-(2-naphthyl)Ala (D-2-Nal)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Trp, beta-(2-naphthyl)Ala (2-Nal) or beta-(1-naphthyl)Ala (1-Nal)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 16  
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys  
 1 5

<210> 17  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with n-butanoyl

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = beta-(2-naphthyl)Ala (2-Nal) or Trp

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 17  
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys  
 1 5

<210> 18  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = beta-(2-naphthyl)Ala (2-Nal), beta-(1-naphthyl)Ala (1-Nal)  
 or 3-benzothiienylAla (Bal)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 18  
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys  
 1 5

<210> 19  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>



<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 19  
Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
1 5

<210> 20  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = D-beta-2-naphthylAla (D-2-Nal)

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = 3-benzothienylAla (Bal)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 20  
Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys  
1 5

<210> 21  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa = penicillamine (Pen)

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 21  
Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Cys

1 5

<210> 22  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa = Cys or penicillamine (Pen)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = penicillamine (Pen)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 22  
Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa  
1 5

<210> 23  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = homo-Arg (hArg)

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = beta-Ala

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> AMIDATION

<400> 23  
Xaa Cys His Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Thr  
1 5

<210> 24  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = D-(Et)Tyr

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = Arg or homo-Arg (hArg)

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = beta-Ala

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (9)..(9)  
<223> AMIDATION

<400> 24  
Xaa Cys His Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Thr  
1 5

<210> 25  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa = 4,4'-biphenylAla (Bip)

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = beta-Ala

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> AMIDATION

<400> 25  
 Xaa Cys His Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Thr  
 1 5

<210> 26  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe or D-(Et)Tyr

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = homo-Arg (hArg)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = 4,4'-biphenylAla (Bip)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = beta-Ala

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> AMIDATION

<400> 26  
 Xaa Cys His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr  
 1 5

<210> 27  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 5-aminopentanoic acid (Apn)

<220>  
 <221> MOD\_RES



<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 27  
Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys  
1 5

<210> 28  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = Trp or 3-benzothienylAla (Bal)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 28  
Xaa Asp Xaa His Xaa Arg Xaa Lys  
1 5

<210> 29  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa = penicillamine (Pen) or Cys

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> C-terminus is the free acid

<400> 29  
Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa  
1 5

<210> 30  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = D-alpha-aminobutyric acid (D-Abu), D-Val, D-Ile, D-Leu,  
 D-tert-Leu (D-Tle) or D-beta-cyclohexylAla (D-Cha)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 30  
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys  
 1 5

<210> 31  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa = penicillamine (Pen)

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 31  
Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa Cys  
1 5

<210> 32  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa = Cys or penicillamine (Pen)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = penicillamine (Pen)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 32  
 Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa Xaa  
 1 5

<210> 33  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Leu, beta-cyclohexylAla (Cha), Ile, Phe, Val or  
 beta-(2-naphthyl)Ala (2-Nal), all modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 33  
 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys  
 1 5

<210> 34  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle or Phe

<220>  
 <221> DOMAIN

<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 34  
Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys  
1 5

<210> 35  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa = beta-(3-pyridiyl)Ala (3-Pal)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 35  
 Xaa Cys Xaa Xaa Arg Trp Xaa Cys  
 1 5

<210> 36  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = D-Phe



<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> C-terminus is the free acid

<400> 36  
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys  
 1 5

<210> 37  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = D-Trp

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 37  
 Xaa Cys His Phe Arg Xaa Xaa Cys

1 5

<210> 38  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-beta-(2-naphthyl)Ala (D-2-Nal)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Ala or beta-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 38  
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
 1 5

<210> 39  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = D-beta-(2-naphthyl)Ala (D-2-Nal)

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba) or 6-aminohexanoic acid (Ahx)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 39  
Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys  
1 5

<210> 40  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = homo-Phe (hPhe) or beta-cyclohexylAla (Cha), both modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-beta-(2-naphthyl)Ala (D-2-Nal)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 40  
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
 1 5

<210> 41  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = beta-Ala or 5-aminopentanoic acid (Apn)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> C-terminus is the free acid

<400> 41  
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
 1 5

<210> 42  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 6-aminohexanoic acid (Ahx) or 5-aminopentanoic acid (Apn)

<220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)  
 <223> C-terminus is the free acid

<400> 42  
 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys  
 1 5

<210> 43  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(9)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Ala, beta-Ala or 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> C-terminus is the free acid

<400> 43  
Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa Thr  
1 5

<210> 44  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = beta-cyclohexylAla (Cha), Nle, cyclohexylGly (Chg), D-beta-cyclohexylAla (D-Cha), homo-cyclohexylAla (hCha),  
D-cyclohexylGly(D-Chg) or homo-Phe (hPhe), all modified with acyl(Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> C-terminus is the free acid

<400> 44  
Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
1 5

<210> 45  
<211> 8

<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa = D-Trp

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba), 6-aminohexanoic acid (Ahx),  
beta-Ala or D-Ala

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> C-terminus is the free acid

<400> 45  
Xaa Cys His Xaa Arg Xaa Xaa Cys  
1 5

<210> 46  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence



<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = D-beta-(2-naphthyl)Ala (D-2-Nal)

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = Trp, beta-(2-naphthyl)Ala (2-Nal), beta-(1-naphthyl)Ala (1-Nal) or 3-benzothienylalanine (Bal)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> C-terminus is the free acid

<400> 46  
Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys  
1 5

<210> 47  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Melanocortin receptor ligand

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>

<221> DOMAIN

<222> (2)..(8)

<223> Cyclic

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = penicillamine (Pen)

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = D-Ala

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> C-terminus is the free acid

<400> 47

Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Cys

1 5

<210> 48

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Melanocortin receptor ligand

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>

<221> DOMAIN

<222> (2)..(8)

<223> Cyclic

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = penicillamine (Pen)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> C-terminus is the free acid

<400> 48

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa

1 5

<210> 49

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Melanocortin receptor ligand

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = D-beta-(2-naphthyl)Ala (D-2-Nal)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 49  
 Arg Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys  
 1 5

<210> 50  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Arg or D-Arg, both modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 50  
Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys  
1 5

<210> 51  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = D-Arg or Arg, both modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = penicillamine (Pen)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 51  
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa  
 1 5

<210> 52  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Arg or Arg, both modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)

<223> Xaa = penicillamine (Pen)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDATION

<400> 52

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa

1 5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Melanocortin receptor ligand

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = D-Arg or Arg, both modified with acyl (Ac)

<220>

<221> DOMAIN

<222> (2)..(8)

<223> Cyclic

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDATION

<400> 53

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Ala Lys

1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(9)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa = Gly, D-Ala, beta-Ala, 4-aminobutyric acid (Gaba) or 5-aminopentanoic acid (Apn)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> AMIDATION

<400> 54  
Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa Cys  
1 5

<210> 55  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence



<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa = Trp or beta-(2-naphthyl)alanine (2-Nal)

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 55  
Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys  
1 5

<210> 56  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = Trp or beta-(2-naphthyl)Ala (2-Nal)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 56  
 Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Ala Cys  
 1 5

<210> 57  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN

<222> (2)..(9)

<223> Cyclic

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = D-Ala

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Ala, beta-Ala or 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (9)..(9)

<223> AMIDATION

<400> 57

Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa Cys

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Melanocortin receptor ligand

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>

<221> DOMAIN

<222> (2)..(9)

<223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 3-benzothienylAla (Bal)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> AMIDATION

<400> 58  
 Xaa Asp Xaa His Xaa Arg Xaa Ala Lys  
 1 5

<210> 59  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-homo-cyclohexylAla (D-hCha) modified with acyl (Ac)

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> AMIDATION

<400> 59  
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
 1 5

<210> 60  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = beta-cyclohexylAla (Cha) modified with n-butyryl

<220>  
 <221> DOMAIN  
 <222> (2)..(8)  
 <223> Cyclic

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = 4-aminobutyric acid (Gaba)

<220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 60  
Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys  
1 5

<210> 61  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Melanocortin receptor ligand

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = Nle modified with acyl (Ac)

<220>  
<221> DOMAIN  
<222> (2)..(8)  
<223> Cyclic

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa = D-Glu

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = D-Phe

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> AMIDATION

<400> 61  
Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys  
1 5

