



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0011625

(43) 공개일자 2016년02월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 7/08 (2006.01) A61K 38/10 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01) C07K 14/705 (2006.01)
C07K 7/64 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 7/08 (2013.01)
A61K 38/10 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7031177

(22) 출원일자(국제) 2014년03월31일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년10월29일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/032391

(87) 국제공개번호 WO 2014/165448

국제공개일자 2014년10월09일

(30) 우선권주장

61/807,714 2013년04월02일 미국(US)

14/229,784 2014년03월28일 미국(US)

(71) 출원인

프로타고니스트 테라퓨틱스, 인코포레이티드

미국, 캘리포니아 95035, 밀피타스, 스위트 에이,
521 코튼우드 드라이브

(72) 발명자

반다리, 아속

미국, 캘리포니아 94588, 플레젠튼, 2629 로터스
스트리트

파텔, 디네쉬 브이.

미국, 캘리포니아 94539, 프리몬트, 45109 쿠키
서클

매테키스, 래리 씨.

미국, 캘리포니아 95014, 쿠퍼티노, 20612 선라이
즈 드라이브

(74) 대리인

손민

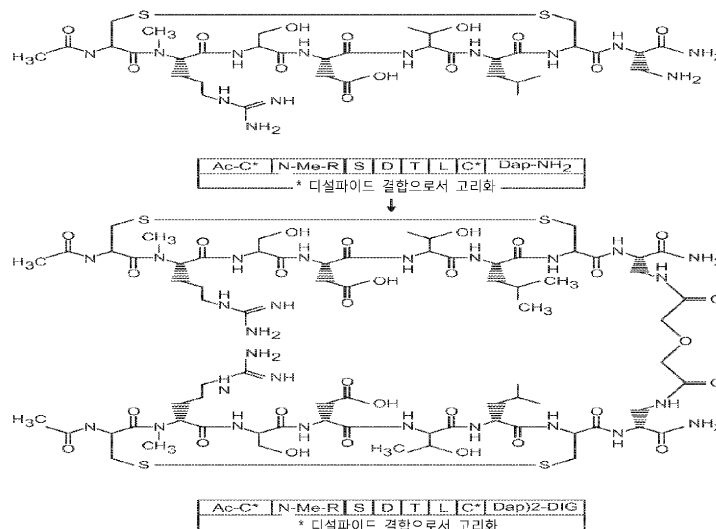
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 새로운 $\alpha 4\beta 7$ 펩타이드 이량체 길항제들

(57) 요약

본 발명은 생체 내에서 점막성 어드레신 세포 부착 분자 (MAdCAM)와 $\alpha 4\beta 7$ 의 결합을 억제하고, $\alpha 4\beta 1$ 결합과 대비하여 높은 선택도를 보여주는 디설파이드-강화 이량체 분자들에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 38/1777 (2013.01)

C07K 14/70546 (2013.01)

C07K 7/64 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I) $Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14}$ 의 2개 펩타이드 단량체 소단위체들을 포함하는 펩타이드 이량체 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로서,

Xaa^1 는 없음, Gln, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Ser, Met, Thr, 적합한 동배체 및 해당하는 D-아미노산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Xaa^2 는 없음, Gln, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Ser, Met, Thr, 적합한 동배체 및 해당하는 D-아미노산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Xaa^3 는 없음, Gln, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Thr, Ser, 적합한 동배체 및 해당하는 D-아미노산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Xaa^4 는 Cys, Asp, Glu, Lys, Pen, H₂Glu, HLys, Orn, Dap, Dab, β Asp, β Glu, H₂Glu, HLys, 적합한 동배체 및 해당하는 D-아미노산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Xaa^5 는 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Thr, hArg, 4-Guan, Phe(4-NH₂), Cit, Cav, Dap, Dab, 적합한 동배체 및 해당하는 D-아미노산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Xaa^6 는 Ser, Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Glu, Leu, Val, Thr, Trp, Tyr, Met, 적합한 동배체 및 해당하는 D-아미노산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Xaa^7 는 Asp, 및 적합한 동배체 치환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Xaa^8 는 Thr, Gln, Ser, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, 적합한 동배체 및 해당하는 D-아미노산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Xaa^9 는 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, H₂Leu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 고리부틸-Ala, HCha, 적합한 동배체 및 해당하는 D-아미노산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Xaa^{10} 는 Cys, Asp, Lys, Glu, Pen, HAsp, H₂Glu, HLys, Orn, Dap, Dab, HLys, 적합한 동배체 및 해당하는 D-아미노산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Xaa^{11} 는 없음, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, HPhe, Phe(4-F), 디하이드로-Trp, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3 디페닐), 바이페닐-Ala, D-Phe, D-Trp, D-Tyr, D-Glu, D-His, D-Lys, 3,3-diPhe, β -HTrp, F(4-CF₃), O-Me-Tyr, 4-Me-Phe, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, 해당하는 D-아미노산; 적합한 동배체; 및 적합한 링커 분체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Xaa^{12} 는 없음, Glu, Lys, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Asp, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dap, D-Dab, β -H₂Glu, 2-Nal, 1-Nal, Bip, β -HPhe, β Glu, 적합한 동배체, 적합한 링커 분체 및 해당하는 D-아미노산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Xaa^{13} 는 없음, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Glu, Ser, Asn, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dap, D-Dab, 없음, 적합한 동배체, 및 해당하는 D-아미노산으로 이루어진 그룹으로부터

터 선택되고; 그리고

Xaa¹⁴는 없음, 천연 아미노산, 적합한 동배체, 및 해당하는 D-아미노산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

상기 펩타이드 이량체는 Xaa⁴ 및 Xaa¹⁰ 간의 디설파이드 결합 및 락탐 결합의 적어도 하나를 더 포함하는, 펩타이드 이량체 화합물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

DIG, DIG-OH, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG3.4K, PEG4K, PEG5K, IDA, IDA-Palm, IDA-Boc, IDA-이소발레르산, 트리아진, 트리아진-Boc, 이소프탈산, 1,3-페닐렌디아세트산, 1,4-페닐렌디아세트산, 고리프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 숙신산, 바이오틴, 글루타르산, 아젤라산, 피멜산, 도데칸디오산, 적합한 지방족들, 적합한 방향족들, 헤테로방향족들, 및 대략 400 Da부터 대략 40,000Da까지의 분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적합한 링커 분체를 더 포함하는, 펩타이드 이량체 화합물.

청구항 3

제 2항에 있어서,

각 단량체 소단위체의 N-말단은 N-말단 이량체 화합물을 제공하도록 적합한 링커 분체에 의해 연결되는, 펩타이드 이량체 화합물.

청구항 4

제 2항에 있어서,

각 단량체 소단위체의 C-말단은 C-말단 이량체 화합물을 제공하도록 적합한 링커 분체에 의해 연결되는, 펩타이드 이량체 화합물.

청구항 5

제 1항에 있어서,

Xaa⁴ 및 Xaa¹⁰ 간의 디설파이드 결합을 더 포함하는, 펩타이드 이량체 화합물.

청구항 6

제 1항에 있어서,

Xaa⁴ 및 Xaa¹⁰ 간의 락탐 결합을 더 포함하는, 펩타이드 이량체 화합물.

청구항 7

제 1항에 있어서,

Xaa³, Xaa⁵, Xaa⁷-Xaa⁹, 및 Xaa¹¹-Xaa¹³으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 위치들에서 N(알파) 메틸화를 더 포함하는, 펩타이드 이량체 화합물.

청구항 8

제 1항에 있어서,

Xaa¹-Xaa³ 및 Xaa¹¹-Xaa¹⁴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 위치에서 아실화를 더 포함하는, 펩타이드 이량체 화합물.

청구항 9

제 1항에 있어서,

Xaa¹⁰이 Asp, HAsp, Glu, 및 HGlu, HLys로 이루어진 그룹으로부터 선택될 때, Xaa⁴은 Lys, Dap, Dab, HLys, Orn, 및 HGlu로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Xaa¹⁰이 Lys, Dap, Dab, HLys, Orn, 및 HGlu로 이루어진 그룹으로부터 선택될 때, Xaa⁴는 Asp, HAsp, Glu, HGlu, 및 HLys로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 펩타이드 이량체 화합물.

청구항 10

제 1항에 있어서,

Xaa⁴ 및 Xaa¹⁰ 간의 락탐 결합을 더 포함하는, 펩타이드 이량체 화합물.

청구항 11

제 1항에 있어서,

Xaa⁴가 Asp, HAsp, Glu, HGlu, 및 HLys로 이루어진 그룹으로부터 선택될 때 그리고 Xaa¹⁰가 Lys, Dap, Dab, HLys, Orn, 및 HGlu로 이루어진 그룹으로부터 선택될 때, Xaa⁴ 및 Xaa¹⁰은 아마이드 결합을 통해 고리화되는, 펩타이드 이량체 화합물.

청구항 12

환자에서 염증성 장 질환을 치료하는 방법으로서, 제 1항의 펩타이드 이량체 화합물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 염증성 장 질환은 궤양성 장염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법

청구항 14

제 12항에 있어서,

상기 염증성 장 질환은 크론병인, 방법.

청구항 15

제 12항에 있어서,

상기 펩타이드 이량체 화합물은 $\alpha 4\beta 7$ 의 MAdCAM와 결합을 저해하는, 방법.

청구항 16

염증성 장 질환을 가지는 인간을 치료하는 방법으로서, 제 1항의 조성물에 따른 펩타이드 이량체의 유효량을 인간에게 투여하는 단계들을 포함하는, 방법.

청구항 17

제 16항에 있어서,

상기 펩타이드 이량체는 초기 용량으로서 투여되고, 이후에 한 번 이상의 후속 용량들이 이어지고, 임의의 2번 용량들 간의 최소 간격은 1일 이하의 기간이고, 각 용량들은 펩타이드 이량체의 유효량을 포함하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 18

제 16항에 있어서,

상기 펩타이드 이량체의 유효량은: a) $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 분자들 상에서 MAdCAM 결합 부위들의 약 50% 이상의 포

화; b) 세포 표면 상에서 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 발현의 약 50% 이상의 저해; 그리고 c) $\alpha 4\beta 7$ 분자 상에서 MAdCAM 결합 부위들의 약 50% 이상의 포화 및 세포 표면 상에서 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 발현의 약 50% 이상의 저해로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나를 달성하는 데 충분하고, i) 포화는 하루 두 번 이하의 투여 빈도와 일치하는 기간 동안 유지되거나; ii) 저해는 하루 두 번 이하의 투여 빈도와 일치하는 기간 동안 유지되거나; iii) 포화 및 저해는 각각 하루 두 번 이하의 투여 빈도와 일치하는 기간 동안 유지되는, 방법.

청구항 19

제 16항에 있어서,

상기 펩타이드 이량체는 경구적으로 투여되는, 방법.

청구항 20

제 16항에 있어서,

상기 펩타이드 이량체는 비경구적으로 투여되는, 방법.

청구항 21

제 16항에 있어서,

상기 펩타이드 이량체는 국소적으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제 16항에 있어서,

상기 펩타이드 이량체는 서열번호들 39 내지 146으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 2개의 단량체 소단위체들을 포함하는, 방법.

청구항 23

제 16항에 있어서,

상기 펩타이드 이량체를 염증성 장 질환을 개선하는 데 충분한 간격으로 인간에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 24

$\alpha 4\beta 7$ 의 생물학적 기능과 연관된 병태로 고생하는 인간을 치료하는 방법으로서, 제 1항의 조성물에 따른 펩타이드 이량체를 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

제 24항에 있어서,

상기 펩타이드 이량체를 상기 병태를 개선하는 데 충분한 간격으로 인간에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 26

제 25항에 있어서,

상기 간격은 24시간 계속하여, 매시간, 4시간마다, 하루 한 번, 하루 두 번, 하루 세 번, 하루 네 번, 이틀마다, 매주, 2주마다, 및 매달로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 27

제 1항에 따른 펩타이드 이량체 화합물을 안정화시키는 방법으로서, Xaa^4 및 Xaa^{10} 를 Cys 및 Pen으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노산 잔기로 치환시키는 단계를 포함하고, Xaa^4 및 Xaa^{10} 은 디설파이드 결합을 통해 고리화된 구조를 형성하는, 방법.

청구항 28

화학식 (II) $Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}$ 의 펩타이드 이량체 화합물 또는 그의 약제학적 으로 허용가능한 염을 안정화시키는 방법으로서, Xaa^1 및 Xaa^7 를 디설파이드 결합 또는 락탐 결합의 적어도 하나를 통해 고리화된 구조를 형성할 수 있는 적합한 아미노산 잔기들로 치환시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 29

제 28항에 있어서,

상기 적합한 아미노산들은 Cys 및 Pen으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, Xaa^1 및 Xaa^7 은 디설파이드 결합을 통해 고리화된 구조를 형성하는, 방법.

청구항 30

제 28항에 있어서,

Xaa^4 가 Lys, Hlys, Orn, Dap, 및 Dab으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 때, 그리고 Xaa^{10} 가 Asp, Glu, HGLu, β -Asp, 및 β -Glu로 이루어진 그룹으로부터 선택될 때, Xaa^4 및 Xaa^{10} 은 락탐 결합을 통해 고리화되는, 방법.

청구항 31

화학식 (I) 및 화학식 (II)의 적어도 하나에 따른 펩타이드 이량체 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 32

제 31항에 있어서,

장내 코팅을 더 포함하는, 조성물.

청구항 33

제 32항에 있어서,

상기 장내 코팅은 개체의 하부 위창자계 내에서 약제학적 조성물을 보호하고 방출하는, 조성물.

청구항 34

제 32항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 병태는 개체에서 $\alpha 4\beta 7$ 의 활성을 (부분적으로 또는 전적으로) 감소시키는 단계에 의해 치료 가능한, 방법.

청구항 35

제 34항에 있어서,

상기 개체는 인간인, 방법.

청구항 36

제 34항에 있어서,

상기 병태는 위창자계의 염증성 병태인, 방법

청구항 37

$\alpha 4\beta 7$ 의 생물학적 기능과 연관된 병태로 고생하는 인간을 치료하는 방법으로서, 화학식 (I)의 펩타이드 이량체를 MAdCAM를 발현하는 조직들에 대해 $\alpha 4\beta 7$ 의 생물학적 기능을 (부분적으로 또는 전적으로) 억제하는 데 충분한 양으로 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 38

$\alpha 4\beta 7$ 의 생물학적 기능과 연관된 병태로 고생하는 인간을 치료하는 방법으로서, 화학식 (I)의 펩타이드 이량체를 MAdCAM를 발현하는 조직들에 대해 $\alpha 4\beta 7$ 의 생물학적 기능을 적어도 부분적으로 억제하는 데 충분한 유효량으로 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 39

제 37항에 있어서,

상기 병태는 염증성 장 질환인, 방법.

청구항 40

제 37항에 있어서,

상기 병태는 염증성 장 질환 (IBD), 궤양성 장염, 크론병, 셀리악병 (비열대성 스프루), 혈청음성 관절병증과 연관된 장자병증, 현미경적 장염, 콜라겐성 장염, 호산구성 위장염, 방사선- 또는 화학요법과 연관된 장염, 백혈구 부착 결핍-1, 만성 육아종 질환, 글리코겐 축적병 1b형, 헤르만스키-푸드락 증후군, 체디아크-히가쉬 증후군 및 위스콧-알드리치 증후군과 같은 선천성 면역의 장애들과 연관된 장염, 대장 절제술 및 회장항문 연결술 이후 유발된 주머니염, 위창자염, 췌장염, 인슐린-의존성 당뇨병, 유방염, 쓸개염, 담관염, 담관주변염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식 및 이식대숙주 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 41

제 37항에 있어서,

상기 펩타이드 이량체는 경구적, 정맥내, 복강, 피부내, 피하, 근육내, 경막내, 흡입, 증발, 분무, 설하, 볼내, 비경구적, 직장내, 질내, 및 국소적으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 투여의 형태에 의해 개인에게 투여되는, 방법.

청구항 42

화학식 (I) 및 화학식 (II)의 적어도 하나에 따른 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제 이량체 분자로 개인을 치료하는 방법으로서, $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제 이량체 분자는 증가된 반감기를 포함하는, 방법.

청구항 43

제 42항에 있어서,

상기 증가된 반감기는 시험관내 또는 생체내에서 적어도 1일인, 방법.

청구항 44

제 42항에 있어서,

상기 증가된 반감기가 생체내에서 매일 두 번 이하의 투여의 빈도와 일치하는 기간과 동등 또는 그 이상일 때, $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제 이량체 분자는 경구적으로 투여되는 약제학적 조제물을 포함하는, 방법.

청구항 45

제 42항에 있어서,

상기 증가된 반감기가 생체내에서 대략 12시간부터 24시간 이상까지일 때, $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제 이량체 분자는 비경구적으로 투여되는 약제학적 조제물을 포함하는, 방법.

청구항 46

제 42항에 있어서,

상기 증가된 반감기가 생체내에서 대략 12시간부터 24시간 이상까지일 때, $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제 이량체 분자는 국소적으로 투여되는 약제학적 조제물을 포함하는, 방법.

청구항 47

서열번호들 1 내지 146에 따른 펩타이드 이량체 분자의 SIF 안정성을 증가시키는 방법으로서, N-Me-Arg을 하나 이상의 비메틸화된 아르기닌 잔기들 대신 치환시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 48

서열번호들 1 내지 146에 따른 펩타이드 이량체 분자의 SIF 안정성을 증가시키는 방법으로서, Pen을 하나 이상의 시스테인 잔기들로 대신시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 49

서열번호들 1 내지 146에 따른 펩타이드 이량체 분자의 레독스 안정성을 증가시키는 방법으로서, Pen을 하나 이상의 시스테인 잔기들 대신 치환시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 50

서열번호들 1 내지 146에 따른 $\alpha 4\beta 7$ 를 위한 펩타이드 분자의 효능을 증가시키는 방법으로서, C- 또는 N-말단 이량체화를 통해 이량체 분자를 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인테그린 결합에 의해 발생하거나 악화되는 병태들을 치료하는 데 유용한 활성을 가지는 새로운 화합물들, 상기 화합물들을 포함하는 약제학적 조성물들, 상기 화합물들을 사용하는 치료 방법들, 및 인테그린 결합을 차단하거나 파괴하는 방법들에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인테그린들은 세포 부착 및 이동으로부터 유전자 조절에 이르기까지 수많은 세포 과정들에 관여하는 비공유적으로 결합된 α/β 이종이량체 (heterodimer) 세포 표면 수용체들이다 (Dubree, et al., Selective $\alpha 4\beta 7$ Integrin Antagonist and Their Potential as Anti-inflammatory Agents, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3451-3457). 인테그린들의 차별적인 발현은 세포의 부착 성질들을 조절할 수 있어, 서로 다른 백혈구 집단들이 서로 다른 염증성 신호들에 반응하여 특이적 기관들에게로 채용되도록 한다. 미진단된 채로 남는 경우라면, 인테그린들-매개된 부착 과정이 만성 염증 및 자가면역 질환을 유도할 수 있다.

[0003] $\alpha 4$ 인테그린들, $\alpha 4\beta 1$ 및 $\alpha 4\beta 7$ 은 위장관 전체를 통한 림프세포 이동에서 필수적인 역할들을 담당한다. 그들은 B 및 T 림프세포들을 포함한 대부분의 백혈구들 상에서 발현되고, 여기서 그들은 각각의 일차 리간드들인 혈관성 세포부착 분자 (VCAM), 및 점막성 어드레신 세포 부착 분자 (MAdCAM)와의 결합에 의해 세포 부착을 각각 매개한다. VCAM이 $\alpha 4\beta 1$ 및 더 적은 정도로 $\alpha 4\beta 7$ 둘 다와 결합하는 한편, MAdCAM은 $\alpha 4\beta 7$ 에 대해 매우 특이적인 점에서 단백질들은 결합 특이도가 서로 다르다. $\alpha 4$ 소단위체와의 쌍 형성에 추가하여, $\beta 7$ 소단위체는 αE 소단위체와도 역시 이종이량체 복합체를 형성하여 $\alpha E\beta 7$ 를 형성하고, 이는 먼저 창자, 폐 및 비뇨생식관에 있는 표피내 림프세포들 (IEL) 상에서 발현된다. $\alpha E\beta 7$ 는 장에 있는 가지 세포들 상에서도 역시 발현된다. $\alpha E\beta 7$ 이종이량체는 표피 세포들 상의 E-캐드헤린과 결합한다. IEL 세포들은 표피 구획 내에서 면역 감시를 위한 기작을 제공하는 것으로 생각된다. 따라서, $\alpha E\beta 7$ 및 $\alpha 4\beta 7$ 를 다함께 차단하는 것은 창자의 염증성 병태들을 치료하는 데 유용한 방법일 수 있다.

[0004] 특이적인 인테그린들-리간드 상호작용들의 저해제들은 다양한 자가면역 질환들의 치료를 위한 항-염증 제제들로서 효과적임이 확인되어 왔다. 예를 들면, $\alpha 4\beta 7$ 에 대한 높은 결합 친화도를 보여주는 단일클론 항체들은 크론병, 및 궤양성 장염과 같은 위장관 자가-염증/자가면역 질환들에 치료적 유익들을 보여주었다. 그러나, 이들 요법들은 $\alpha 4\beta 1$ 인테그린-리간드 상호작용들과 간섭되고, 이로써 환자에게 위험한 부작용들을 유발하였다. 소분자 길항제들을 사용한 요법들은 동물 모델들에서 유사한 부작용들을 보여주었고, 이로써 이들 기법들의 개발도 역시 방해하였다.

[0005] 이에 따라, 다양한 위장관 자가면역 질환들을 위한 요법으로서 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 높은 친화도 및 $\alpha 4\beta 1$ 인테그린과 대비하여 높은 선택도를 가지는 인테그린 길항제 분자에 관한 기술분야의 필요성이 존재한다

[0006] 이러한 인테그린 길항제 분자가 본 명세서에서 개시된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007]

본 발명은 기술분야의 현 상태에 응답하여, 상세하게는 현재까지 사용가능한 $\alpha 4\beta 7$ 에 대해 선택적인 인테그린 길항제들에 의해 아직 완전하게 해결되지 않았던 기술분야에서 문제점들 및 필요성들에 응답하여, 개발되었다. 따라서, 본 발명은 항-염증 및/또는 면역억제 제제들로서 사용하기 위한 $\alpha 4\beta 7$ 길항제 이량체 펩타이드들을 제공한다. 또한, 본 발명은 MAdCAM를 발현하는 조직들에게서 $\alpha 4\beta 7$ 의 생물학적 기능과 연관된 병태를 치료하는데 사용하는 $\alpha 4\beta 7$ 길항제 이량체 펩타이드를 제공한다.

[0008]

본 발명은 인테그린 길항제 활성을 나타내는 새로운 부류의 펩타이드 화합물들에 관한 것이다. 본 발명은 또한 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린에 대한 높은 특이도를 나타내는 새로운 부류의 펩타이드성 화합물들에 관한 것이다. 본 발명의 화합물들은 연결 분체를 통하여 그들의 C- 또는 N-말단에 의해 다함께 결합된 2개의 쌍 형성된 소단위체들을 포함한다. 본 발명의 각 소단위체는 또한 고리화된 구조를 형성하도록 연결될 수 있는 2개의 천연 또는 비천연 아미노산들을 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물들은 이중화된 펩타이드들로서, 이량체의 각 소단위체는 디설파이드 염 연결다리, 아마이드 결합, 또는 동등한 연결 중 적어도 하나를 통하여 고리화된 구조를 형성하는, 펩타이드들을 포함한다. 이러한 특징은 치료적 제제로서 경구적으로 투여될 때 화합물로 증가된 안정성을 제공한다. 이러한 특징은 또한 비-고리화된 유사체들과 비교하여 증가된 특이도 및 효능을 제공한다.

[0009]

한 가지 관점에서, 본 발명은 2개의 화학식 (I): $Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14}$ (서열번호1)의 연결된 소단위체들을 포함하는 이량체 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 각 소단위체는 Xaa^4 및 Xaa^{10} 간의 디설파이드 또는 락탐 결합을 포함하고, 또한 화학식 (I)은 이량체 분자의 단량체 소단위체를 나타내고, 단량체 소단위체들은 결합하여 본 발명에 따른 이량체 분자를 형성하며, 여기에서 Xaa^1 는 없거나, Xaa^1 는 수소, Gln, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Leu, Val, Tyr, Ser, Trp, Met, Thr, 적합한 동배체, 및 해당하는 D-아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. Xaa^2 는 없거나, Xaa^2 는 Gln, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Thr, 적합한 동배체, 및 해당하는 D-아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. Xaa^3 는 없거나, Xaa^3 는 Gln, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Ser, Thr, 적합한 동배체, 및 해당하는 D-아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0010]

Xaa^4 는 Cys, Pen, Asp, Glu, HGLu, β -Asp, β -Glu, Lys, HLys, Orn, Dap, Dab, 적합한 동배체, 및 해당하는 D-아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. Xaa^5 는 Gln, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Thr, HArg, Dap, Dab, N(알파)Me-Arg, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, 및 적합한 동배체 치환들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. Xaa^6 는 Ser, Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, 및 적합한 동배체 치환들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. Xaa^7 는 Asp, N-Me-Asp 및 Asp의 동배체 치환들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. Xaa^8 는 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, 및 N-Me-Thr를 포함하는 N-메틸 아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. Xaa^9 는 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 고리부틸-Ala, HCha, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. Xaa^{10} 은 Cys, Asp, Lys, Glu, Pen, HAsp, HGLu, HLys, Orn, β -Asp, β -Glu, Dap, 및 Dab으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. Xaa^{11} 은 Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr, dihydro-Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3 디페닐), 바이페닐-Ala, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로방향족 아미노산들, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, 및 해당하는 D-아미노산들 그리고 적합한 동배체 치환들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

- [0011] 일정 구현예들에서, Xaa¹²는 없거나, Xaa¹²는 Glu, 아마이드, Lys, COOH, CONH₂, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, 적합한 동배체들 및 해당하는 D-아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. Xaa¹³는 없을 수 있거나, Xaa¹³는 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Glu, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, CONH₂, 적합한 동배체들 및 해당하는 D-아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또한, 일정 구현예들에서 Xaa¹⁴는 없거나, Xaa¹⁴는 천연 아미노산들, 적합한 동배체 치환들, 해당하는 D-아미노산들, 및 해당하는 N-메틸 아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0012] 일정 구현예들의 경우, Xaa¹-Xaa⁵, Xaa⁷-Xaa⁹, 및 Xaa¹¹-Xaa¹²는 N(알파)-메틸화된다. 또한 Xaa⁵는 Arg-Me-sym 또는 Arg-Me-asym일 수 있고, Xaa¹¹는 O-Me-Tyr, N-Me-Lys(Ac), 또는 4-Me-Phe일 수 있다. 일정 경우들에서, Xaa¹-Xaa⁴, 및 Xaa¹¹-Xaa¹⁴는 아실화된다. 예를 들면, 일정 경우들에서, Xaa¹-Xaa⁴, 및 Xaa¹¹-Xaa¹⁴ 위치들에서 하나 이상의 잔기들은 2-me-트리플루오로부틸, 트리플루오로펜틸, 아세틸, 옥토닐, 부틸, 펜틸, 헥실, 팔미틸, 트리플루오로메틸 부틸산, 고리펜탄 카르복실산, 고리프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로펜틸 아세트산, 3-페닐프로피온산, 테트라히드로-2H-피란-4-카르복실산, 숙신산, 및 글루타르산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아실화 유기 화합물로 아실화된다.
- [0013] 일정 구현예들에서 Xaa¹, Xaa², Xaa³, Xaa¹², Xaa¹³ 또는 Xaa¹⁴는 적합한 링커 분체로 변형되어 동종- 또는 이종-이량체 분자를 형성하고, 화학식 (I)은 DIG, DIG-OH, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG3.4K, PEG4K, PEG5K, IDA, IDA-Palm, IDA-Boc, IDA-Ac, IDA-이소발레르산, 트리아진, 트리아진-Boc, 이소프탈산, 1,3-페닐렌디아세트산, 1,4-페닐렌디아세트산, 고리프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 숙신산, 바이오틴, 글루타르산, 아즐라산, 피멜산, 도데칸디오산, 적합한 지방족들, 적합한 방향족들, 헤테로방향족들 및 대략 400Da부터 대략 40,000Da까지의 분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적합한 C- 또는 N-말단 링커에 의해 연결된 2개의 소단위체들로부터 형성되는 이량체를 포함한다.
- [0014] 본 명세서에서 개시된 C- 또는 N-말단 링커 분체들이 적합한 것들의 비-제한적인 예들이고, 본 발명은 임의의 적합한 링커 분체를 포함할 수 있는 점을 당업자라면 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 일정 구현예들은 서열 번호들 1 내지 146으로 나타난 펩타이드 분자들로부터 선택되는 2개의 단량체 소단위체들을 포함하는 동종- 또는 이종이량체 분자를 포함하고, 각각의 단량체들의 C- 또는 N-말단들은 임의의 적합한 링커 분체에 의해 연결되어 인테그린 길항제 활성을 가지는 이량체 분자를 제공한다.
- [0015] 또 다른 관점에서, 본 발명은 인테그린-길항제 요법을 필요로 하는 환자를 치료하기 위한, 화학식 (I)의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합으로 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0016] 또한 본 발명의 또 다른 관점은 α4β7-특이적 길항제 요법을 필요로 하는 환자를 치료하기 위한, α4β7 인테그린에 대한 높은 선택도를 가지는 화학식 (I)의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합으로 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0017] 또한 본 발명의 또 다른 관점은 α4β7-특이적 길항제 요법을 필요로 하는 환자를 치료하기 위한, α4β1인테그린들과 대비하여 α4β7에 대한 높은 선택도를 가지는 화학식 (I)의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합으로 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0018] 또한 본 발명의 또 다른 관점은 α4β7-특이적 길항제 요법을 필요로 하는 환자를 치료하기 위한, αEβ7인테그린들과 대비하여 α4β7에 대한 높은 선택도를 가지는 화학식 (I)의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합으로 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0019] 또한 본 발명의 또 다른 관점은 α4β7-특이적 길항제 요법을 필요로 하는 환자를 치료하기 위한, αEβ7인테그린들과 대비하여 α4β7에 대한 낮은 선택도를 가지는 화학식 (I)의 화합물을 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합으로 포함하는 조성물을 제공한다.

- [0020] 또한 본 발명의 또 다른 관점은 인테그린-길항제 요법을 필요로 하는 환자를 치료하는 방법으로서, 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0021] 또한, 본 발명의 또 다른 관점은 궤양성 장염, 크론병, 셀리악병 (비열대성 스프루), 혈청음성 관절병증과 연관된 창자병증, 현미경적 또는 콜라겐성 장염, 호산구성 위장염, 방사선- 또는 화학요법과 연관된 장염, 백혈구 부착 결핍-1, 만성 육아종 질환, 글리코겐 축적병 1b형, 헤르만스키-푸드락 증후군, 체디악-히가쉬 증후군 및 위스콧-알드리치 증후군과 같은 선천성 면역의 장애들과 연관된 장염, 대장 절제술 및 회장항문 연결술 이후 유발된 주머니염, 및 다양한 형태들의 위창자암으로부터 나온 질환의 치료를 위한 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 병태는 췌장염, 인슐린-의존성 당뇨병, 유방염, 쓸개염, 담관염, 담관주변염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식 또는 이식대숙주 질환이다. 또한, 이들 화합물들은 현재 사용가능한 요법들, 의학적 절차들, 및 치료적 제제들과 조합으로 사용될 때 이들 질환들의 예방 또는 역전에 유용할 수 있다.
- [0022] 또한 또 다른 관점에서, 본 발명은 질환을 완화하고 진단하는 진단 방법으로서, 비-침습적 진단 절차들을 위한 생체내 조영제로서 사용하는 적어도 하나의 킬레이팅기 및 검출가능한 표지로 더 표지된 화학식 (I)의 경구적으로 안정한 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다.
- 과제의 해결 수단**
- [0023] 본 명세서에서 사용되는 바, 단수 형태들 "하나 (a)", "및 (and)" 그리고 "그 (the)"는 달리 문맥이 분명하게 진술하지 않은 경우라면, 다수 대상들을 포함한다.
- [0024] 본 명세서에서 사용되는 바, 다음의 용어들은 가리키는 의미들을 가진다:
- [0025] 용어 "펩타이드"는 본 명세서에서 사용되는 바, 광범위하게 펩타이드 결합들에 의해 다함께 결합된 둘 이상의 아미노산들의 서열을 말한다. 이러한 용어는 아미노산들의 중합체의 특정한 길이를 암시하지 않거나, 폴리펩타이드가 재조합 기법들, 화학적 또는 효소적 합성을 사용하여 생산되거나 자연적으로 생기는지 여부를 내포하거나 구분하도록 의도되지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0026] 용어 "DRP"는 본 명세서에서 사용되는 바, 디설파이드 강화 펩타이드들을 말한다.
- [0027] 용어 "이량체"는 본 명세서에서 사용되는 바, 광범위하게 둘 이상의 소단위체들을 포함하는 펩타이드로서, 소단위체들은 C- 또는 N-말단들에 결합된 DRP들인, 펩타이드를 말한다. 본 발명의 이량체들은 동종이량체들 및 이종이량체들을 포함하고 인테그린 길항제들로서 기능할 수 있다.
- [0028] 용어 "L-아미노산"은 본 명세서에서 사용되는 바, 펩타이드의 "L" 이소형을 말하고, 반대로 용어 "D-아미노산"은 본 명세서에서 사용되는 바, 펩타이드의 "D" 이소형을 말한다. 본 명세서에서 기술된 아미노산 잔기들은 "L" 이소형인 것이 선호되지만, "D" 이소형의 잔기들은 바람직한 기능성이 펩타이드에 의해 보유되는 한, 임의의 L-아미노산으로 치환될 수 있다.
- [0029] 용어 "NH₂"는 본 명세서에서 사용되는 바, 폴리펩타이드의 아미노 말단에 존재하는 자유 아미노기를 말한다. 용어 "OH"는 본 명세서에서 사용되는 바, 펩타이드의 카르복실 말단에 존재하는 자유 카르복실기를 말한다. 또한, 용어 "Ac"는 본 명세서에서 사용되는 바, 폴리펩타이드의 C- 또는 N-말단의 아실화를 통한 아세틸 보호작용을 말한다.
- [0030] 용어 "카르복시" 본 명세서에서 사용되는 바, -CO₂H를 말한다.
- [0031] 용어 "동배체 치환 (isostere replacement)"은 본 명세서에서 사용되는 바, 특정된 아미노산과 유사한 화학적 및/또는 구조적 성질들을 가지는 임의의 아미노산 또는 기타 유사체 분체를 말한다.
- [0032] 용어 "고리화"는 본 명세서에서 사용되는 바, 폴리펩타이드 분자의 한 부분이 폴리펩타이드 분자의 또 다른 부분과 연결되어, 디설파이드 연결다리 또는 기타 유사한 결합을 형성하는 것에 의함과 같은 폐쇄된 고리를 형성하는 반응을 말한다.
- [0033] 용어 "소단위체"는 본 명세서에서 사용되는 바, C- 또는 N-말단에서 결합되어 이량체 펩타이드 조성물을 형성하는 한 쌍의 폴리펩타이드들 단량체들의 하나를 말한다.
- [0034] 용어 "이량체"는 본 명세서에서 사용되는 바, 말단 결합들 및/또는 말단 링커에 의해 연결된 2개의 구조적으로 유사한 단량체들로 구성된 화학적 실체를 말한다.

- [0035] 용어 "링커"는 본 명세서에서 사용되는 바, 광범위하게 다수의 펩타이드 단량체 소단위체들을 다함께 연결하여 이량체를 형성할 수 있는 화학적 구조를 말한다.
- [0036] 용어 "수용체"는 본 명세서에서 사용되는 바, 세포 표면 또는 세포 내부에서 특이적 화학적 기 또는 분자에 대한 친화도를 가지는 화학적 그룹들의 분자들을 말한다. 이량체 펩타이드들 및 표적화된 인테그린들 간의 결합은 유용한 진단적 도구들을 제공할 수 있다.
- [0037] 용어 "인테그린-관련 질환들"은 본 명세서에서 사용되는 바, 인테그린 결합의 결과로서 소견을 나타내는 적응증들을 말하고, 이는 인테그린 길항제의 투여를 통하여 치료될 수 있다.
- [0038] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 명세서에서 사용되는 바, 물 또는 오일-용해성이거나 분산가능하고, 부당한 독성, 자극 및 알레르기 반응이 없이도 질환들의 치료에 적합하고, 합리적인 유익/위험 비율과 상응하며, 그들의 의도된 용도에 효과적인 본 발명의 화합물들의 염들 또는 양성적 형태들을 말한다. 염들은 화합물들의 최종 분리 및 정제 과정 동안 또는 별도로 아미노기를 적합한 산과 반응시켜서 제조될 수 있다. 대표적인 산 첨가 염들로는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부틸레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이브로브로마이드, 하이드로요오드, 2-하이드록시에탄설포네이트 (이세티오네이트), 락테이트, 말레이트, 메시틸렌설포네이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트, 니코틴에이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타마에트, 바이카보네이트, 파라-톨루엔설포네이트, 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물들에서 아미노 기들은 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드들, 브로마이드들 및 요오드들; 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 설페이트들; 데실, 로틸, 미리스틸, 및 스테릴 클로라이드들, 브로마이드들, 및 요오드들; 그리고 벤질 및 벤에틸 브로마이드들로 사가화될 수 있다. 치료적으로 허용가능한 첨가 염들을 형성하도록 사용될 수 있는 산들의 예들로는 염산, 브롬산, 황산 및 인산과 같은 무기산들 그리고 옥살산, 말레산, 숙신산, 및 시트르산과 같은 유기산들을 포함한다.
- [0039] 용어 "N(알파)메틸화"는 본 명세서에서 사용되는 바, 일반적으로 N-메틸화라고도 역시 말하는 아미노산의 알파 아민의 메틸화를 기술한다.
- [0040] 용어 "sym 메틸화" 또는 "Arg-Me-sym"는 본 명세서에서 사용되는 바, 아르기닌의 구아니딘 기의 2개 질소들의 균형적 메틸화를 기술한다. 또한 용어 "용어 "asym 메틸화" 또는 "Arg-Me-asym"는 본 명세서에서 사용되는 바, 아르기닌의 구아니딘 기의 단일 질소의 메틸화를 기술한다.
- [0041] 용어 "유기 화합물들 아실화"는 본 명세서에서 사용되는 바, C-말단 이량체를 형성하기 이전에 아미노산 소단위체의 N-말단을 아실화하는 데 사용되는 카르복실산 기능성을 가진 다양한 화합물들을 말한다. 아실화 유기 화합물들의 비-제한적인 예들로는 고리프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 숙신산, 글루타르산, 고리펜탄 카르복실산, 3,3,3-트리플루오로프로페온산, 3-플루오로메틸부틸산, 테트라헤드로-2H-피란-4-카복실산을 포함한다.
- [0042] 모든 펩타이드 서열들은 α -N-말단 아미노산 잔기는 좌측 위에 놓이고 α -C-말단은 우측 위에 놓이는 일반적으로 승인된 전통에 따라 기록된다. 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 " α -N-말단"은 펩타이드에서 아미노산의 자유 α -아미노 기를 말하고, 용어 " α -C-말단"은 펩타이드에서 아미노산의 자유 α -카르복실산 말단을 말한다.
- [0043] 대부분의 경우에, 본 명세서에서 사용되는 자연적으로 생기는 및 비-자연적으로 생기는 아미노아실 잔기들의 명칭들은 " α -아미노산들의 명명법 (권고사항들, 1974)" Biochemistry, 14(2), (1975)에서 설명된 바와 같이 유기화학의 명명법에 관한 IUPAC 위원회 (IUPAC Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry) 및 생화학 명명법에 관한 IUPAC-IUB 위원회 (IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature)에 의해 제시된 명명법 전통들에 따른다. 본 명세서 및 첨부된 청구항들에서 사용된 아미노산들 및 아미노아실 잔기들의 명칭들 및 약어들이 이들 제안들과 다른 정도는, 그들이 독자에게 명백한 것이 될 것이다. 본 발명을 기술하는 데 유용한 일정 약어들은 다음의 표 1에서 하기 정의된다.

표 1

약어	정의
DIG	D 글리콜산 (링커)
Dap	디아미노프로피온산
Dab	디아미노부틸산
Pen	페니실라민
Sar	사르코신
Cit	시트룰린
Cav	카바닌
4-Guan	4-구아니딘-페닐알라닌
N-Me-Arg; N(알파)메틸화	N-메틸-아르기닌
Ac-	아세틸
2-Nal	2-나프틸알라닌
1-Nal	1-나프틸알라닌
Bip	바이페닐알라닌
O-Me-Tyr	타이로신 (O-메틸)
N-Me-Lys	N-메틸-라이신

[0044]

N-Me-Lys (Ac)	N-e-아세틸-D-라이신
Ala (3,3 디페닐)	3,3 디페닐알라닌
NH ₂	자유 아민
CONH ₂	아마이드
COOH	산
Phe (4-F)	4-플루오로-페닐알라닌
PEG13	13 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 가진 이중기능성 PEG 링커
PEG25	25 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 가진 이중기능성 PEG 링커
PEG1K	1000Da 의 폴리에틸렌 글리콜 분자량을 가진 이중기능성 PEG 링커
PEG2K	2000Da 의 폴리에틸렌 글리콜 분자량을 가진 이중기능성 PEG
PEG3.4K	3400Da 의 폴리에틸렌 글리콜 분자량을 가진 이중기능성 PEG
PEG5K	5000Da 의 폴리에틸렌 글리콜 분자량을 가진 이중기능성 PEG
IDA	β -Ala-이미노디아세트산 (링커)
IDA-Palm	β -Ala (팔미틸)-이미노디아세트산
HPhe	호모페닐알라닌
Ahx	아미노헥사노산
DIG-OH	글리콜 단일산
트리아진	아미노프로필 트리아진 이중산
Boc- 트리아진	Boc-트리아진 이중산
트리플루오로부틸산	4,4,4-트리플루오로부틸산으로 아실화
2-메틸-트리플루오로부틸산	2-메틸-4,4,4-부틸산으로 아실화
트리플루오로펜타노산	5,5,5- 트리플루오로펜타노산으로 아실화
1,4- 페닐렌디아세트산	<i>para</i> - 페닐렌디아세트산 (링커)
1,3- 페닐렌디아세트산	<i>meta</i> - 페닐렌디아세트산 (링커)

[0045]

DTT	디티오프레이톨
Nle	노르루이신
β -HTrp	β -호모트립토판
β -HPhe	β -호모페닐알라닌
Phe(4-CF ₃)	4-트리플루오로메틸 페닐알라닌
β -Glu	β -글루탐산
β -HGlu	β -호모글루탐산
2-2-인단	2-아미노인단-2-카르복실산
1-1-인단	1-아미노인단-1-카르복실산
HCha	호모고리핵실 알라닌
고리부틸	고리부틸알라닌
β -HPhe	β -호모페닐알라닌
HLeu	호모루이신
Gla	감마-카르복시-글루탐산-카르복시-글루탐산

[0046]

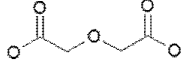
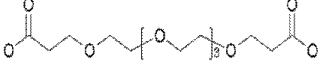
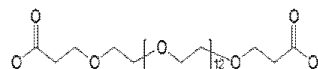
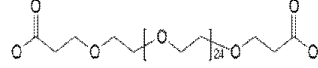
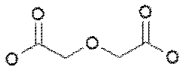
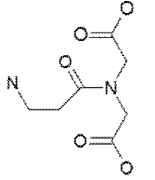
[0047]

본 발명은 일반적으로 인테그린 길항제 활성을 가지는 것으로 확인되었던 펩타이드들에 관한 것이다. 상세하게, 본 발명은 디설파이드 결합들을 통하여 각각이 고리화된 구조들을 형성하는 이중- 또는 동중-단량체 소단위체들을 포함하는 다양한 펩타이드 이량체들에 관한 것이다. 단량체 소단위체들은 표 1에 나타난 바와 같이 그들의 C- 또는 N-말단들 둘 중 하나에서 연결된다. 각 소단위체의 고리화된 구조는 하기에 논의된 바와 같이 이량체 분자들의 효능 및 선택도를 증가시키는 것으로 확인되었다. 고리화된 구조의 비-제한적인 대표적인 도시는 도 2에 나타나 있다.

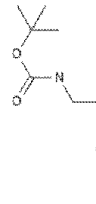
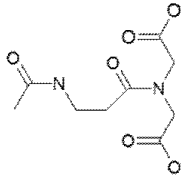
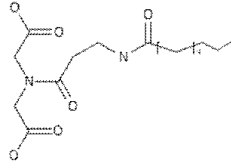


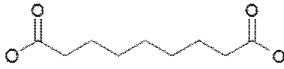
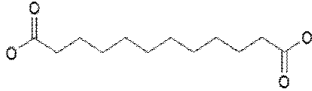
[0048]

본 발명의 링커 분체들은 본 명세서에서의 가르침들과 합치가능한 임의의 구조, 길이 및/또는 크기를 포함할 수 있다. 적어도 한 가지 구현예에서, 링커 분체는 DIG, PEG4, PEG4-바이오틴, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG3.4K, PEG4K, PEG5K, IDA, ADA, Boc-IDA, 글루타르산, 이소프탈산, 1,3-페닐렌디아세트산, 1,4-페닐렌디아세트산, 1,2-페닐렌디아세트산, 트리아진, Boc-트리아진, IDA-바이오틴, PEG4-바이오틴, AADA, 적합한 지방족들, 방향족들, 헤테로 방향족들, 및 대략 400Da부터 대략 40,000Da까지의 분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜 기초 링커들로 이루어진 비-제한적인 그룹으로부터 선택된다. 적합한 링커 분체들의 비-제한적인 예들은 표 2에 제공된다.

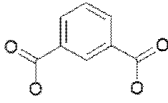
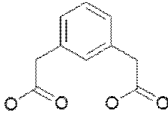
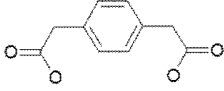
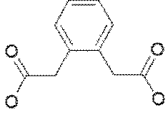
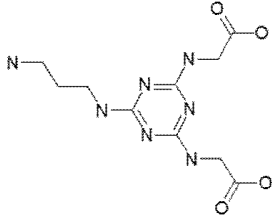
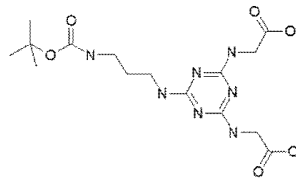
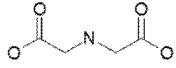
표 2

약어	상세한 설명	구조
DIG	DI 글리콜산,	
PEG4	4 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 가진 이중기능성 PEG 링커	
PEG13	13 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 가진 이중기능성 PEG 링커	
PEG25	25 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 가진 이중기능성 PEG 링커	
PEG1K	1000 Da 의 폴리에틸렌 글리콜 분자량을 가진 이중기능성 PEG 링커	
PEG2K	2000 Da 의 폴리에틸렌 글리콜 분자량을 가진 이중기능성 PEG 링커	
PEG3.4K	3400 Da 의 폴리에틸렌 글리콜 분자량을 가진 이중기능성 PEG 링커	
PEG5K	5000 Da 의 폴리에틸렌 글리콜 분자량을 가진 이중기능성 PEG 링커	
DIG	DI 글리콜산,	
IDA	β -Ala-이미노디아세트산	

[0049]

Boc-IDA	Boc-β-Ala-이미노디아세트산	
Ac-IDA	Ac-β-Ala-이미노디아세트산	
IDA-Palm	팔미틸-β-Ala-이미노디아세트산	
GTA	글루타르산	
PMA	페말리산	
AZA	아즐라산	
DDA	도데칸디오산	

[0050]

IPA	이소프탈산	
1,3-PDA	1,3-페닐렌디아세트산	
1,4-PDA	1,4-페닐렌디아세트산	
1,2-PDA	1,2-페닐렌디아세트산	
트리아진	아미노 프로필 트리아진 이중산	
Boc-Triazine	Boc-트리아진 이중산	
ADA	아미노 디아세트산	

[0051]

AADA	n-아세틸 아미노 아세트산	
PEG4- 바이오틴	PEG4-바이오틴 (제품 번호 10199, QuantaBioDesign)	
IDA- 바이오틴	N-바이오틴-β-Ala-이미노디아세트산	

[0052]

[0053]

본 발명은 또한 다양한 치환된 아미노산들로 치환되었던 다양한 펩타이드들을 포함한다. 예를 들면, 일정 펩타이드들은 Dab, Dap, Pen, Sar, Cit, Cav, HLeu, 2-Nal, d-1-Nal, d-2-Nal, Bip, O-Me-Tyr, β-HTrp, β-HPhe, Phe (4-CF3), 2-2-인단, 1-1-인단, 고리부틸, β-HPhe, HLeu, Gla, Phe(4-NH2), HPhe, 1-Nal, Nle, 동종 아미노산들, D-아미노산들, 3-3-diPhe, 고리부틸-Ala, HCha, Bip, β-HPhe, β-Glu, 4-Guan, 및 다양한 N-메틸화 아미노산들을 포함한다. 추가적인 치환들이 유사한 바람직한 결과들을 달성하도록 만들어질 수 있고, 이러한 치환들이 본 발명의 가르침 및 정신 내에 속하는 점을 당업자라면 이해할 것이다.

[0054]

한 가지 관점에서, 본 발명은 이량체 화합물들로서, 이량체 화합물의 각 소단위체는 화학식 (I)

[0055]

$Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14}$ (서열번호 1)의 구조를 포함하고, $Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}$ (서열번호 2), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염도 또한 동종- 또는 이종이량체 분자의 소단위체를 나타내고, 이량체 분자의 각 소단위체는 10개의 아미노산들을 포함하고, 화학식 (II)의 Xaa^1-Xaa^{10} 는 화학식 (I)의 Xaa^4-Xaa^{13} 에 해당하는, 이량체 화합물들에 관한 것이다. 또한, 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 각 소단위체는 각각 Xaa^4 및 Xaa^{10} , 그리고 Xaa^1 및 Xaa^7 , 간의 디설파이드 또는 락탐 결합을 포함한다.

[0056]

본 발명의 일정 서열들은 화학식 (I) 및 화학식 (II)에서 제공된 일반 서열들로부터 제공된다. 예를 들면, 화학식 (I)의 Xaa^4-Xaa^{13} 로 나타낸 데카펩타이드의 N-말단은 화학식 (II)의 Xaa^1 , Xaa^2 , 및 Xaa^3 로 나타낸 바와 같이, 1개 내지 3개의 적합한 기들에 의해 변형될 수 있다. N-말단은 또한 아실화될 수 있다. 일정 경우들에서, N-말단은 또한 N-말단 이량체 분자를 형성하도록 2개의 단량체 소단위체들을 다함께 연결하는 것을 용이하게 하는 적합한 링커 분체를 포함한다.

[0057]

유사하게, 화학식 (I)으로 나타낸 데카펩타이드의 C-말단은 적합한 기에 의해 변형될 수 있다. C-말단은 또한 아실화될 수 있다. 일정 경우들에서, C-말단은 또한 C-말단 이량체 분자를 형성하도록 2개의 단량체 소단위체들을 다함께 연결하는 것을 용이하게 하는 적합한 링커 분체를 포함한다.

[0058]

일정 구현예들에서, 화학식 (I)의 Xaa^1 , Xaa^2 , 및 Xaa^3 은 없다. 다른 구현예들에서, Xaa^1 는 없고, Xaa^2 및 Xaa^3 은 데카펩타이드의 N-말단을 변형하는 데 적합한 기들을 나타내고, 데카펩타이드는 화학식 (I)의 Xaa^4-Xaa^{13} 잔기들

및 화학식 (II)의 Xaa^1-Xaa^{10} 잔기들로 나타낸다. 또한, 일정 구현예들에서 Xaa^1 및 Xaa^2 은 없고, Xaa^3 은 테카펩 타이드 소단위체의 N-말단을 변형하는 데 적합한 단일 기를 나타낸다.

[0059] 화학식 (I)의 일반 화학식을 계속 참조하여, Xaa^1 는 Gln, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Thr, 적합한 동배체들, 및 해당하는 D-아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기이다. 일정 구현예들에서, Xaa^1 는 아실화되거나 자유 NH_2 이다. 다른 구현예들에서, Xaa^1 는 없다.

[0060] Xaa^2 는 Gln, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Leu, Val, Ser, Tyr, Trp, Met, Thr, 적합한 동배체들, 및 해당하는 D-아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기이다. Xaa^1 가 없을 때, Xaa^2 는 N-말단이다.

[0061] Xaa^3 는 Gln, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Thr, Ser, 및 해당하는 D-아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기이다. Xaa^1 및 Xaa^2 가 없을 때, Xaa^3 는 N-말단이다. 다른 구현예들에서, Xaa^1-Xaa^3 는 없고 Xaa^4 가 N-말단이다.

[0062] 일정 구현예들에서, 화학식 (I)의 N-말단 잔기는 또한 DIG, DIG-OH, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG3.4K, PEG4K, PEG5K, IDA, IDA-Palm, IDA-Boc, IDA-이소말레르산, 트리아진, 트리아진-Boc, 이소프탈산, 1,3-페닐렌디아세트산, 1,4-페닐렌디아세트산, 고리프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 숙신산, 바이오틴, 글루타르산, 아글라산, 피멜산, 도데칸디오산, 적합한 지방족들, 적합한 방향족들, 헤테로방향족들 및 대략 400Da부터 대략 40,000Da까지의 분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 링커 분체를 포함한다. 또한, 일정 구현예들에서 Xaa^1-Xaa^4 는 아실화된다.

[0063] 일정 구현예들에서, Xaa^4 는 Cys, Pen, Asp, Glu, HGLu, β -Asp, β -Glu, Lys, HLys, Orn, Dap, 및 Dab으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기 또는 유사체이다. Xaa^{10} 이 Lys, HLys, Orn, Dap 또는 Dab일 때, Xaa^4 에 적합한 기들은 Asp, Glu, 및 HGLu이다. Xaa^{10} 이 Asp, Glu, HGLu일 때, Xaa^4 에 적합한 기들은 Lys, HLys, Orn, Dap, 및 Dab이다.

[0064] Xaa^4 및 Xaa^{10} 이 Cys 또는 Pen 둘 중 하나일 때, 이량체의 각 소단위체는 Xaa^4 및 Xaa^{10} 간의 디설파이드 결합을 통해 고리화된다. Xaa^4 가 Lys, HLys, Orn, Dap, 또는 Dab일 때, 그리고 Xaa^{10} 가 Asp, HAsp, Glu, 및 HGLu일 때, 이량체의 각 소단위체는 Xaa^4 및 Xaa^{10} 간의 락탐 결합을 통하여 고리화된다. 바람직하게, 한 가지 구현예에서 Xaa^4 는 Cys이다. 또 다른 구현예에서, 바람직하게 Xaa^4 는 Pen이다.

[0065] Xaa^5 는 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Thr, HArg, Dap, Dab, N-Me-Arg, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, Phe(4-NH₂), 4-Guan, Cit, Cav, 및 적합한 동배체 치환들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기 또는 유사체이다. 일정 구현예들에서, Xaa^5 는 N(알파)메틸화된다. 바람직하게, Xaa^5 는 N-Me-Arg이다. 다른 구현예에서, 바람직하게 Xaa^5 는 Arg이다.

[0066] Xaa^6 는 Ser, Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Glu, Leu, Val, Thr, Tyr, Trp, Met, 및 적합한 동배체 치환들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기 또는 유사체이다. 바람직하게, Xaa^6 는 Ser 또는 Gly이다.

[0067] Xaa^7 는 Asp, N-Me-Asp, 및 적합한 동배체 치환들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기 또는 유사체이다. 일정 구현예들에서, Xaa^7 는 N(알파)메틸화된다. 바람직하게, Xaa^7 는 Asp이다.

[0068] Xaa^8 는 Thr, Gln, Ser, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, N-Me-Thr 및 적합한 동배체 치환들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기 또는 유사체이다. 일정

구현예들에서, Xaa⁸는 N(알파)메틸화된다. 바람직하게, Xaa⁸은 Thr이다.

[0069]

Xaa⁹는 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, N-Me-Leu, 소수성 측 사슬들을 가지는 아미노산들, 및 적합한 동배체 치환들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기 또는 유사체이다. 일정 구현예들에서, Xaa⁹는 N(알파)메틸화된다. 바람직하게, Xaa⁹는 Leu이다.

[0070]

Xaa¹⁰는 Cys, Asp, Pen, Lys, Glu, HLys, HAsp, HGlu, Orn, Dap, 및 Dab로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기이다. 일정 구현예들에서, Xaa¹⁰는 Xaa⁴가 Lys, Dap, Dab, HLys, 또는 Orn일 때, Asp, HAsp, Glu, 및 HGlu로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예들에서, Xaa¹⁰는 Xaa⁴가 Asp, HAsp, Glu, 또는 HGlu일 때, Lys, HLys, Orn, Dap, 또는 Dab로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 적어도 한 가지 구현예에서, Xaa¹⁰는 Pen이다. Xaa¹⁰ 및 Xaa⁴가 Cys 또는 Pen 둘 중 하나 일 때, 이량체의 각 소단위체는 Xaa⁴ 및 Xaa¹⁰ 간의 디설파이드 결합을 통하여 고리화된다. Xaa¹⁰가 Asp, HAsp, Glu, 또는 HGlu일 때, 및 Xaa⁴가 Lys, HLys, Orn, Dap, 또는 Dab일 때, 이량체의 각 소단위체는 Xaa⁴ 및 Xaa¹⁰ 간의 락탐 결합을 통하여 고리화된다. Xaa¹¹가 없을 때, Xaa¹⁰는 소단위체의 C-말단이다. 바람직하게, 한 가지 구현예에서 Xaa¹⁰는 Pen이다. 또 다른 구현예에서, Xaa¹⁰는 바람직하게 Cys이다.

[0071]

Xaa¹¹는 Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 디하이드로-Trp, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, D-Lys, N-Me-D-Lys, Bip, Ala(3,3-디페닐), 바이페닐-Ala, D-Phe, D-Trp, D-Tyr, D-Glu, D-His, D-Lys, 3,3-diPhe, β-HTrp, F(4CF3), 4-Me-Phe, 2-2 인단, Phe(2,4 Cl2), Phe(3,4 Cl2), 1-1 인단, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로방향족 아미노산들, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, 및 해당하는 D-아미노산들 그리고 적합한 동배체 치환들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기이다. 적어도 한 가지 구현예에서, Xaa¹¹ 및 Xaa¹²는 없다. Xaa¹² 및 Xaa¹³가 없을 때, Xaa¹¹가 소단위체의 C-말단이다. Xaa¹¹가 소단위체의 C-말단일 때, Xaa¹¹는 본 발명에 따라 링커 분체를 포함하도록 변형될 수 있다. 바람직하게, Xaa¹¹는 Trp이다. 다른 구현예들에서, Xaa¹¹는 N(알파)메틸화된다. 또한, 일정 구현예들에서 Xaa¹¹는 아실화된다.

[0072]

Xaa¹²는 Glu, Lys, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Ser, Asn, Asp, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, D-Lys, N-Me-D-Lys, N-Me-Glu, 2-Nal, 1-Nal, Bip, 베타-HPhe, β-Glu, Phe(4-CF3), D-Asp, 적합한 동배체들, 및 해당하는 D-아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기이다. Xaa¹³ 및 Xaa¹⁴가 없을 때, Xaa¹²는 소단위체의 C-말단이다. 일정 구현예들에서 Xaa¹²는 없다. Xaa¹²가 소단위체의 C-말단일 때, Xaa¹²는 본 발명에 따라 링커 분체를 포함하도록 변형될 수 있다. 또한, 일정 구현예들에서, Xaa¹²는 N(알파)메틸화된다. 또한, 일정 구현예들에서 Xaa¹²는 Lys, D-Lys, 및 N-Me-Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게, Xaa¹²는 Glu, D-Glu, β-HGlu, 및 Asp이다.

[0073]

Xaa¹³는 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, D-Lys, N-Me-D-Lys, 적합한 동배체들, 및 해당하는 D-아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기이다. 일정 구현예들에서, Xaa¹⁴가 없을 때, Xaa¹³은 C-말단이다. Xaa¹³이 소단위체의 말단일 때, Xaa¹³은 본 발명에 따라 링커 분체를 포함하도록 변형될 수 있다. 적어도 한 가지 구현예에서, Xaa¹³은 Lys이다. 다른 구현예들에서, Xaa¹³은 없다. 또한, 일정 구현예들에서 Xaa¹³은 N(알파)메틸화된다. 또한, 일정 구현예들에서 Xaa¹³은 아실화된다. 또한 일정 구현예들에서 Xaa¹³은 D-Lys이다.

- [0074] Xaa¹⁴는 천연 아미노산들, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, D-Lys, N-Me-D-Lys, 적합한 동배체 치환들, 해당하는 D-아미노산들, 및 해당하는 N-Methyl 아미노산들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노 아실 잔기이다. 적어도 한 가지 구현예에서, Xaa¹⁴는 없다. 적어도 한 가지 구현예에서, Xaa¹⁴는 C-말단이다. Xaa¹⁴가 소단위체의 말단일 때, Xaa¹⁴는 본 발명에 따라 링커 분체를 포함하도록 변형될 수 있다. 또한, 일정 구현예들에서 Xaa¹⁴는 N(알파)메틸화된다.
- [0075] 일정 구현예들에서, 화학식 (I)의 C-말단 잔기는 DIG, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG3.4K, PEG4K, PEG5K, IDA, IDA-Palm, IDA-Boc, IDA-이소발레르산, 트리아진, 트리아진-Boc, 이소프탈산, 1,3-페닐렌디아세트산, 1,4-페닐렌디아세트산, 글루타르산, 아즐라산, 피멜산, 도테칸디오산, 적합한 지방족들, 방향족들, 헤테로방향족들 및 대략 400 Da부터 대략 40,000 Da까지의 분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜 기초 링커들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 링커 분체를 더 포함한다.
- [0076] 본 발명의 일정 구현예들은 펩타이드 동종이량체 또는 이종이량체 분자로서, 이량체 분자의 각 소단위체가 서열번호들 1 내지 146로 나타낸 아미노산 서열을 포함하는, 분자를 더 포함한다. 다른 구현예들은 펩타이드 동종이량체 또는 이종이량체 분자로서, 이량체 분자의 각 소단위체가 서열번호들 1 내지 38, 46 내지 52, 54 내지 135, 및 137 내지 146로 나타낸 바와 같이 N(알파)메틸화된 아르기닌 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 분자를 더 포함한다. 적어도 한 가지 구현예는 펩타이드 동종이량체 또는 이종이량체 분자로서, 이량체 분자의 적어도 하나의 소단위체가 서열번호 136으로 나타낸 바와 같이 N(알파)메틸화된 아르기닌 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 분자를 포함한다.
- [0077] 또한, 본 발명의 일정 구현예들은 펩타이드 동종이량체 또는 이종이량체 분자로서, 이량체 분자의 각 소단위체는 서열번호들 1 내지 146의 적어도 하나로 나타낸 바와 같이, 디설파이드 결합을 통해 고리화된다. 다른 구현예들에서, 펩타이드 동종- 또는 이종이량체 분자로서, 이량체 분자의 각 소단위체는 서열번호들 1 및 2로 나타낸 바와 같이 락탐 결합을 통해 고리화되고, Xaa4 및 Xaa10은 Lys, HLys, Orn, Dap, Dab, Asp, HAsp, Glu 및 HGLu로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 분자가 제공된다.
- [0078] 이량체 구조 및 생물학적 활성
- [0079] 본 발명은 다양한 새로운 길항제 디설파이드 펩타이드 이량체들을 제공한다. 이들 화합물들은 α4β7 결합에 대한 증가된 친화도, α4β1와 대비한 증가된 선택도, 및 자극된 창자액 (SIF)의 증가된 안정성을 더욱 명백하게 특징으로 하도록 테스트되어 왔다. 이들 새로운 길항제 분자들은 α4β7로 높은 결합 친화도를 보여주고, 이로써 α4β7 및 MAdCAM 리간드 간의 결합을 방지한다. 이에 따라, 이들 길항제 펩타이드들은 다양한 실험들에서 염증 과정을 제거하고/거나 감소시키는 데 효과적인 것으로 확인되었다.
- [0080] 따라서 본 발명은 혈청 및 SIF에서 α4β7 인테그린과 결합하거나 연관되어 α4β7 및 MAdCAM 리간드 간의 결합을 파괴하거나 차단하는 다양한 이량체 펩타이드 화합물들을 제공한다. 본 발명의 다양한 펩타이드 화합물들은 천연 아미노산들 단독으로 제작될 수 있다. 대안적으로, 펩타이드 화합물들은, 이에 제한되는 것은 아니지만 변형된 아미노산들을 포함하는, 비-천연 아미노산들을 포함할 수 있다. 변형된 아미노산들은 아미노산 상에 자연적으로 존재하지 않는 기, 기들, 또는 화학적 분체를 포함하도록 화학적으로 변형되었던 천연 아미노산들을 포함한다. 본 발명의 펩타이드 화합물들은 추가적으로 D-아미노산들을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 펩타이드 화합물들은 아미노산 유사체들을 포함할 수 있다.
- [0081] 일정 길항제 디설파이드 이량체들은 위창자에 안정하고 α4β7 인테그린에 대한 높은 수준들의 특이도 및 친화도를 제공하는 것으로 확인되었다. 본 발명의 일정 구현예들은 자극된 창자액들 (SIF)에 노출될 때 60분 이상의 반감기를 포함하는 디설파이드 이량체를 제공한다. 일정 구현예는 또한 대략 1분부터 대략 60분까지의 반감기를 포함하는 DRP를 제공한다.
- [0082] 본 발명의 화합물들은 2개의 소단위체 단량체들을 그들의 C- 또는 N-말단에서 연결하여 형성된 동종- 또는 이종이량체들이다. 서열번호들 1 내지 146로 나타낸 단량체 소단위체들의 이중합은 그들의 비-이중합된 단량체 유사체들과 대비 증가된 효능을 보여준다. 본 발명의 일정 이량체 화합물들은 다양한 천연 아미노 아실 잔기들을 N-메틸화된 유사체 잔기들로 치환시키는 것의 결과로서 더 증가된 효능을 보여준다. 예를 들면, 서열번호들 1 내지 38, 46 내지 52, 54 내지 135, 및 137 내지 146은 N(알파)메틸화된 아르기닌으로 치환되었던 소단위체 단량체들 서열들을 나타낸다. 또한, 본 발명의 일정 이량체 화합물들은 독립적인 고리화를 거치고, 이로써 고리화된 구조들은 그들의 비-고리화된 단량체 및 이량체 유사체들과 대비 증가된 안정성을 보여주는 단량체 소단위체들

을 포함한다. 이들 개선들을 설명하는 특정한 예들 및 데이터는 도 3 및 도 4에서 제공된다.

[0083] 지금은 도 3을 참조하여, 본 발명에 따라 다양한 비-제한적인 시료 동종이량체 분자들에 대한 증가된 안정성을 설명하는 다양한 데이터를 포함하는 차트가 제공된다. 자극된 창자액 (SIF) 안정성 검정법들은 대부분의 본 단량체 펩타이드들, 및 그들의 동종이량체 분자들을 위해 수행되었다. 이들 결과들의 선택적인 시료 수집은 도 3에 제공된다.

[0084] 본 명세서에서 논의된 프로토콜들에 따라, 본 출원인은 성공적으로 서열번호들 39 내지 146로 나타난 대부분의 인테그린 길항체 이량체 분자들을 합성하고, 정제하고, 이중합하여 동종이량체들을 형성하였다.

[0085] 단량체 디설파이드 펩타이드 소단위체들의 이중합은 일반적으로 단량체 디설파이드 소단위체 펩타이드들과 비교하여, 증가된 안정성을 보여주었다. 또한, 아르기닌에서 N-Me-Arg로 치환들은 서열번호 46의 N(알파)메틸화 및 비-메틸화된 변화들에 의해 보여지는 바와 같이 SIF에서 반감기를 실질적으로 증가시켰다. 일정 구현예들에서, Cys의 페니실라민 (Pen)으로 치환은 Cys를 가진 서열번호 46과 비교 시 서열번호들 55, 74 및 93으로 나타난 바와 같이, 자극된 창자액들 (SIF)에서 유의하게 안정성을 증가시켰다. Cys의 Pen으로 치환은 개선된 위장 안정성을 가르키는 환원된 조건들 (DTT) 하에서도 역시 안정성을 증가시켰다.

[0086] 지금은 도 4를 참조하여, 본 발명에 따라 다양한 비-제한적인 시료 동종이량체 분자들에 대한 증가된 효능 및 선택도를 설명하는 다양한 데이터를 포함하는 차트가 제공된다. 효능 검정법들은 서열번호들 39 내지 146로 나타난 모든 단량체 펩타이드들, 및 이들 각각의 동종이량체 분자들을 위해 수행되었다. 선택도 검정법들은 서열번호들 39 내지 146로 나타난 대부분의 단량체 펩타이드들, 및 이들 각각의 동종이량체 분자들을 위해 수행되었다. 이들 결과들의 선택적인 시료 수집은 도 4에 제공되고, 동종이량체 펩타이드들은 시료들 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 16, 17 및 19번으로 나타내고 각각의 단량체 소단위체들 분자들은 시료들 1, 3, 6, 8, 10, 12, 14, 및 18번으로 나타낸다. 이중합을 통하여, 효능에서 유의한 개선은 엘라이자에서 뿐만 아니라 세포 부착 검정법들에서 $\alpha 4\beta 7$ 의 경우 달성되었다. 또한, 이중합은 $\alpha 4\beta 7$ 의 경우 개선된 효능을 통하여 $\alpha 4\beta 1$ 대비 선택도에서 달성된 유의한 개선을 유도하였다. 펩타이드들도 역시 $\alpha 4\beta 7$ 와 비교 시 $\alpha 4\beta 1$ 에 대한 낮은 효능을 보여주고, 이로써 $\alpha 4\beta 7$ 대비한 선택도를 가리킨다.

[0087] 본 명세서에서 논의된 프로토콜들에 따라, 본 출원인은 성공적으로 서열번호들 39 내지 146로 나타난 대부분의 인테그린 길항체 이량체 분자들을 합성하고, 정제하고, 이중합하여 동종이량체들을 형성하였다. 각각의 이들 분자들은 $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM 경쟁 ELISA 검정법, $\alpha 4\beta 1$ -VCAM 경쟁 ELISA 검정법, $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM 세포 부착 검정법이 시행되었다. 많은 서열들의 경우, 이들 검정법들이 단량체 소단위체 및 이량체 분자들 둘 다 상에서 역시 수행되었다. 이들 결과들의 작은 시료 수집은 도 4에 제공된다.

[0088] 단량체 디설파이드 펩타이드들 소단위체들의 이중합은 일반적으로 단량체 디설파이드 소단위체 펩타이드들과 비교하여, $\alpha 4\beta 7$ 에 대한 증가된 친화도 및/또는 $\alpha 4\beta 1$ 대비한 증가된 선택도를 유도하는 $\alpha 4\beta 1$ 에 대한 감소된 친화도를 보여주었다.

[0089] C- 및 N-말단 이중합 시, $\alpha 4\beta 7$ 의 효능의 유의한 개선도 역시 관찰되었다. 또한 이중합은 또한 $\alpha 4\beta 1$ 에 대한 효능의 전신들 또는 $\alpha 4\beta 7$ 에 대한 증가된 선택도를 유도하는 효능에서 유의한 변화 없음 둘 중 하나를 엘라이자 및 세포 부착 검정법들에서 유도한다. Arg이 N-Me-Arg으로 치환될 때, $\alpha 4\beta 7$ 의 효능에서 유의한 개선이 엘라이자 및 세포 부착 검정법들 둘 다에서 관찰되었다. 또한 N(알파)메틸화는 증가된 분자적 안정성을 보여주었다. 아르기닌의 메틸화된 동배체들도 또한 효능 및/또는 안정성에서 유사한 증가를 보여줄 수 있는 점을 당업자라면 이해할 것이다.

[0090] 조성물들

[0091] 상기에 논의된 바와 같이, 인테그린들은 세포 부착 분자들로서 기능하는 이중이량체들이다. $\alpha 4$ 인테그린들, $\alpha 4\beta 1$ 및 $\alpha 4\beta 7$ 은 위장관 전체를 통하여 림프세포 이동에서 필수적인 역할들을 담당한다. 그들은 B 및 T 림프세포들, 단핵세포들, 및 가지세포들을 포함하는 대부분의 백혈구들 상에서 발현되고, 그들은 세포 부착을 이들 각각의 일차 리간드들, 즉 혈관세포 부착 분자 (VCAM) 및 점막성 어드레신 부착 분자 (MAdCAM)와 결합을 통해 매개한다. VCAM 및 MAdCAM은 VCAM은 $\alpha 4\beta 1$ 및 $\alpha 4\beta 7$ 둘 다와 결합하는 한편 MAdCAM은 $\alpha 4\beta 7$ 에 대해 매우 특이적인 점에서 결합 특이도가 서로 다르다.

[0092] VCAM 및 MAdCAM의 발현 프로파일들에서 차이점들은 염증 질환들에서 그들의 역할들의 가장 확신을 주는 증거를 제공한다. 둘 다는 장에서 전신적으로 발현되지만, VCAM 발현은 말단 기관들 내로 확장되는 한편, MAdCAM 발현은 위장관의 기관들로 한정된다. 또한 장에서 증가된 MAdCAM 발현은 지금까지 크론병, 궤양성 장염, 및 C형 간

염을 포함하는 여러 장-연관된 염증성 질환들과 상관이 있어 왔다.

[0093]

본 발명의 화합물들 이에 제한되는 것은 아니지만 실시예들에서 특정된 것들을 포함하여 인테그린-길항제 활성을 소유한다. 한 가지 구현예에서, 병태 또는 의학적 적응증은 염증성 장 질환 (IBD), 궤양성 장염, 크론병, 셀리악병 (비열대성 스프루), 혈청음성 관절병증과 연관된 창자병증, 현미경적 또는 콜라겐성 장염, 호산구성 위장염, 방사선- 또는 화학요법과 연관된 장염, 백혈구 부착 결핍-1, 만성 육아종 질환, 글리코젠 축적병 1b형, 헤르만스키-푸드락 증후군, 체디악-히가쉬 증후군 및 위스콧-알드리치 증후군과 같은 선천성 면역의 장애들과 연관된 장염, 대장 절제술 및 회장항문 연결술 이후 유발된 주머니염, 다양한 형태들의 위창자암, 골다공증, 관절염, 다발성 경화증, 만성 통증, 체중 증가 및 우울증의 적어도 하나를 포함한다., 또 다른 구현예에서, 병태는 췌장염, 인슐린-의존성 당뇨병, 유방염, 쓸개염, 담관염, 담관주변염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식 또는 이식대식주 질환이다. 또한, 이들 화합물들은 현재 사용가능한 요법들, 의학적 절차들, 및 치료적 제제들과 조합으로 사용될 때 이들 질환들의 예방 또는 역전에 유용할 수 있다.

[0094]

본 발명의 화합물들은 질환의 치료를 위한 다른 조성물들 및 절차들과 조합으로 사용될 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 화합물들은 약제학적으로 허용가능한 부형제들, 및 선택적으로 생분해가능한 중합체들과 같은 서방성 기질들과 조합되어 치료적 조성물들을 형성할 수 있다.

[0095]

치료의 방법들

[0096]

일정 구현예들에서, 본 발명은 인테그린 결합을 특징으로 하는 병태 또는 적응증으로 고생하는 개인을 치료하는 방법으로서, 화합식들 (I) 또는 (II)에 따른 인테그린 길항제 이량체 분자를 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 한 가지 구현예에서, $\alpha 4\beta 7$ 를 발현하는 세포들의 MAdCAM를 발현하는 세포들을 포함하는 조직들로 부적절한 이동 (trafficking)을 특징으로 하는 병태 또는 적응증으로 고생하는 개인을 치료하는 방법으로서, 화합식들 (I) 및 (II)의 적어도 하나에 따른 $\alpha 4\beta 7$ -길항제 이량체 분자를 개인에게 $\alpha 4\beta 7$ 를 발현하는 세포들의 MAdCAM를 발현하는 세포들을 포함하는 조직들로 이동을 (부분적으로 또는 전적으로) 억제하는 데 충분한 양으로 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다.

[0097]

일정 구현예들에서, 본 발명은 화합식 (I)에 따른 인테그린 길항제 이량체 분자를 포함하는 약제학적 조성물이 첫 번째 치료로서 환자에게 투여되는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 방법은 또한 두 번째 치료를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 두 번째 치료는 약제학적 조성물이 개체에게 투여되기 이전 및/또는 이와 동시에 및/또는 이후에 개체에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 두 번째 치료는 항-염증 제제이다. 또 다른 구현예에서, 두 번째 약제학적 조성물은 비-스테로이드성 항-염증 약물들, 스테로이드들, 및 면역 조절제들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 방법은 세 번째 치료를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0098]

한 가지 구현예에서, $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 결합을 특징으로 하는 병태 또는 적응증으로 고생하는 개인을 치료하는 방법으로서, 서열번호들 1 내지 146으로부터 선택되는 소단위체들을 포함하는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제 이량체 분자의 유효량을 개인에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법이 제공된다. 일정 경우들에서, 서열번호들 1 내지 146에 해당하는 것들로부터 선택되는 소단위체들, 및 $\alpha 4\beta 7$ 에 대한 높은 특이도를 가지는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제 이량체 분자는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 결합을 특징으로 하는 병태 또는 적응증을 위한 치료적 처치의 일부로서 개인에게 투여된다. 본 발명의 일정 구현예들은 또한 서방성 기질에 현탁된 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제 이량체 분자로 개인을 치료하는 방법을 제공한다. 본 명세서에서 사용되는 바, 서방성 기질은, 보통 효소적 또는 산-기초 가수분해에 의해 또는 용해에 의해 분해 가능한 중합체인 물질들로 만들어진 기질이다. 일단 신체 내로 삽입되면, 기질은 효소들 및 체액들에 의해 작용된다. 서방성 기질은 바람직하게 리포솜들, 폴리락타이드들 (폴리락트산), 폴리글리콜라이드 (글리콜산의 중합체), 폴리락타이드 co-글리콜라이드 (락트산 및 글리콜산의 공중합체들) 폴리안하이드라이드들, 폴리(오소)에스테르들, 폴리펩타이드, 하이알루론산, 콜라겐, 콘드로이친 설페이트, 카르복실산들, 지방산들, 인지질들, 탄수화물들, 핵산들, 폴리아미노산들, 페닐알라닌, 타이로신, 이소루이신과 같은 아미노산들, 폴리뉴클레오타이드들, 폴리비닐 프로필렌, 폴리비닐피롤리돈 및 실리콘과 같은 생체적합성 물질들로부터 선택된다. 바람직한 생분해가능한 기질은 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 또는 폴리락타이드 co-글리콜라이드 (락트산 및 글리콜산의 공중합체들) 중 어느 하나의 기질이다.

[0099]

일정 관점들에서, 본 발명은 경구적 전달을 약제학적 조성물들을 제공한다. 본 발명의 다양한 구현예들 및 이량체 조성물들은 본 명세서에서 기술된 임의의 방법들, 기법들, 및/또는 전달 운반체들에 따라 경구 투여를 위해 조제될 수 있다. 또한 본 발명의 이량체 조성물들은 본 명세서에서 개시되지는 않지만 당해 기술분야에서 잘 알려져 있고 작은 이량체 펩타이드 분자들의 경구적 전달에 사용하는 데 적합한 시스템 또는 전달 운반체 내로 변형되

거나 통합될 수 있는 점을 당업자라면 이해할 것이다.

[0100]

본 발명의 이량체 펩타이드들과 함께 사용하는 데 적합한 경구적 용량 형태들 또는 단위 용량들은 이량체 펩타이드 활성을 가진 약물 성분들 및 비약물 성분들 또는 부형제들의 혼합물, 뿐만 아니라 성분 또는 포장 둘 중 하나로서 고려될 수 있는 기타 비-재활용 물질들을 포함할 수 있다. 경구 조성물들은 액체, 고체, 및 반-고체 용량 형태들의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 일정 구현예들에서, 서열번호들 1 내지 146로부터 선택되고 이에 해당하는 소단위체들을 가지는 이량체 펩타이드의 유효량을 포함하는 경구적 용량 형태로서, 환, 정제, 캡슐, 젤, 페이스트, 드링크, 시럽, 연고, 및 좌약의 적어도 하나를 포함하는, 용량 형태가 제공된다. 일정 구현예들에서, 개체의 소장 및/또는 결장에서 펩타이드 이량체의 지연된 방출을 달성하도록 설계되고 입체구조화된 경구적 용량 형태가 제공된다.

[0101]

한 가지 구현예에서, 화학식 (I)에 따른 경구적 약제학적 조성물은 소장에서 펩타이드 이량체의 방출을 지연시키도록 설계된 장내 코팅을 포함한다. 적어도 일정 구현예들에서, 서열번호들 1 내지 146으로부터 선택되고 이에 해당하는 소단위체들을 가지는 펩타이드 이량체 화합물, 및 아프로티닌과 같은 프로테아제 저해제를 포함하는 약제학적 조성물이 지연된 방출 약제학적 제형물로 제공된다. 일정 경우들에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약 5.0 이상의 pH에 있는 위액에서 용해가능한 장내 코팅을 포함하는 것이 바람직하다. 적어도 한 가지 구현예에서, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트를 포함하는 셀룰로스의 유도체들 그리고 유사한 셀룰로스의 유도체들 및 기타 탄수화물 중합체들과 같은 용해가능한 카르복실 기들을 가지는 중합체를 포함하는 장내 코팅을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0102]

한 가지 구현예에서, 서열번호들 1 내지 146으로부터 선택되고 이에 해당하는 소단위체들을 가지는 약제학적 조성물은, 장내 코팅으로서 개체의 하부 위장자계 내에서 조절된 방식으로 약제학적 조성물을 보호하고 방출하며, 전신적인 부작용들을 피하도록 설계된, 장내 코팅을 가지고 제공된다. 장내 코팅들에 추가하여, 본 발명의 이량체 펩타이드들은 피막화되거나, 코팅되거나, 결합 (engage)되거나, 달리 임의의 적합한 경구적 약물 전달 시스템 또는 성분 내로 포함될 수 있다. 예를 들면, 일정 구현예들에서 본 발명의 이량체 펩타이드는 중합체의 하이드로겔들, 나노입자들, 미세구들, 미셀들, 및 기타 지질 시스템들의 적어도 하나를 포함하는 지질 담체 시스템으로 제공된다.

[0103]

소장에서 펩타이드 분해를 극복하기 위하여, 본 발명의 일정 구현예들은 하이드로겔 중합체 담체 시스템으로서, 본 발명에 따른 펩타이드 이량체가 포함되고, 이로써 하이드로겔 중합체가 펩타이드 이량체를 소장 및/또는 결장에서 단백질 가수분해로부터 보호하는, 하이드로겔 중합체 담체 시스템을 포함한다. 본 발명의 펩타이드 이량체들은 또한 이량체 펩타이드들의 용해 역학을 증가시키고 소장 흡수를 증가시키도록 설계된 담체 시스템과 함께 적합한 용도를 위해 제형화될 수 있다. 이들 방법들은 펩타이드들의 GI 관 투과를 증가시키도록 리포솜들, 미셀들 및 나노입자들의 사용을 포함한다.

[0104]

다양한 생체반응성 시스템들도 역시 경구적 전달을 위한 약제학적 제제를 제공하도록 하나 이상의 본 발명의 펩타이드 이량체들과 조합될 수 있다. 일정 구현예들에서, 본 발명의 펩타이드 이량체는 경구 투여를 위한 치료적 제제를 제공하도록 수소 결합 기들 (예로, PEG, 폴리(메타크릴)산 [PMAA], 셀룰로스, 유드라지트® (Eudragit®), 키토산 및 알기네이트)을 가진 하이드로겔들 및 점막부착성 중합체들과 같은 생체반응성 시스템과 조합으로 사용된다. 기타 구현예들은 본 명세서에서 개시된 펩타이드 이량체를 위한 약물 체류 시간을 최적화하거나 연장하는 방법으로서, 펩타이드 이량체의 표면이 수소 결합들, 연결된 묶임들을 가진 중합체들 및/또는 소수성 상호작용들을 통하여 점막부착성 성질들을 포함하도록 변형되는, 방법을 제공한다. 이들 변형된 이량체 분자들은 본 발명의 바람직한 특징에 따라, 개체 내의 증가된 약물 체류 시간을 보여줄 수 있다. 또한, 표적화된 점막부착성 시스템들은 장세포들 및 M-세포 표면들에서 수용체들과 특이적으로 부착할 수 있고, 이로써 이량체 펩타이드를 포함하는 입자들의 흡수를 더 증가시킨다.

[0105]

다른 구현예들은 서열번호들 1 내지 146로부터 선택되고 이에 해당하는 소단위체들을 가지는 이량체 펩타이드의 경구적 전달 방법으로서, 이량체 펩타이드가 세포주위 또는 세포통과 투과를 증가시켜서 소장 점막을 교차하는 이량체 펩타이드들의 운반을 촉진하는 투과 인핸서들과 조합으로 사용되는, 방법을 제공한다. 예를 들면, 한 가지 구현예에서 투과 인핸서로서, 긴-사슬 지방산, 담즙 염, 양친화성 표면활성제 및 킬레이팅 제제의 적어도 하나를 포함하는 투과 인핸서는 서열번호들 1 내지 146로부터 선택되고 이에 해당하는 소단위체들을 가지는 이량체 펩타이드와 조합된다. 한 가지 구현예에서, 소듐 N-[(하이드록시벤조일)아미노]카프릴레이트를 포함하는 투과 인핸서로서, 일단 혈액 순환에 도달하면 막 운반 및 분리를 선호하는, 투과 인핸서는 본 발명의 이량체 펩타

이드와 약한 비공유 결합을 형성하는 데 사용된다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 펩타이드 이량체는 올리고아르기닌과 결합되고, 이로써 다양한 세포 유형들 내로 이량체 펩타이드들의 세포 침투를 증가시킨다. 또한, 적어도 하나의 구현예에서 서열번호들 1 내지 146로부터 선택되고 이에 해당하는 소단위체들을 가지는 이량체 펩타이드 그리고 사이클로덱스트린 (CD) 및 텐드리머들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 투과 인핸서 간의 비공유 결합이 제공되고, 여기에서 투과 인핸서는 펩타이드 이량체 분자를 위해 펩타이드 응집을 감소시키고 안정성 및 용해도를 증가시킨다.

[0106]

본 발명의 다른 구현예는 증가된 반감기를 가지는 $\alpha 4\beta 7$ 인테그린 길항제 이량체 분자로 개인을 치료하는 방법을 제공한다. 한 가지 관점에서, 본 발명은 치료적 유효량의 매일 (q.d) 또는 하루 두 번 (b.i.d.) 투여에 충분한 시험관내 또는 생체내에서 적어도 몇 시간 내지 하루의 반감기를 가지는 (예로, 인간 개체에게 투여될 때) 인테그린 길항제 이량체 분자를 제공한다. 또 다른 구현예에서, 이량체 분자는 치료적 유효량의 매주 (q.w.) 투여에 충분한 3일 이상의 반감기를 가진다. 또한, 또 다른 구현예에서, 이량체 분자는 치료적 유효량의 2주마다 (b.i.w.) 또는 매달 투여에 충분한 8일 이상의 반감기를 가진다. 또 다른 구현예에서, 이량체 분자는 미유도체화된 또는 미변형된 이량체 분자와 비교하여, 더 긴 반감기를 가지도록 유도체화되거나 변형된다. 또 다른 구현예에서, 이량체 분자는 혈청 반감기를 증가시키도록 하나 이상의 화학적 변형들을 포함한다.

[0107]

본 명세서에서 기술된 적어도 하나의 치료들 또는 전달 시스템들로 사용될 때, 본 발명의 화합물들 중 하나의 치료적 유효량은 순수한 형태 또는, 이러한 형태가 존재할 때 약제학적으로 허용가능한 염 형태로 사용될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바, 본 발명의 화합물의 "치료적 유효량"은 임의의 의학적 치료에 적용가능한 바람직한 유익/위험 비율로 인테그린-관련 질환을 치료하도록 (예를 들면, IBD와 연관된 염증을 감소시키도록) 펩타이드 이량체 화합물의 충분한 양을 기술하도록 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물들 및 조성물들의 전체 하루 사용량이 건전한 의학적 판단의 범주 내에서 주치의에 의해 결정될 것이라면 점은 이해될 것이다. 임의의 특정한 환자를 위한 특이적 치료적 유효 용량 수준은 다음을 포함하는 다양한 요인들에 의존할 것이다: a) 치료될 장애 및 장애의 중증도; b) 사용된 특정한 화합물의 활성; c) 사용된 특정한 조성물, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 및 환자의 식사; d) 사용된 특정한 화합물의 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 속도; e) 치료의 지속기간; f) 사용된 특정한 화합물과 조합으로 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학기술 분야에서 잘 알려져 있는 요인들 등. 예를 들면, 바람직한 치료적 효과를 달성하는 데 요구되는 용량들보다 더 낮은 수준들로 화합물의 용량들을 시작하고, 바람직한 효과가 달성될 때까지 용량을 점진적으로 증가시키는 것은 당해 기술분야의 기법 내에 속하는 것이다.

[0108]

대안적으로, 본 발명의 화합물은 관심 있는 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제들과 조합으로 포함하는 약제학적 조성물들로서 투여될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제는 비-독성 고체, 반-고체 또는 액체 충전제, 희석제, 피막화 물질 또는 임의의 유형의 제형물 보조제를 말한다. 조성물들은 비경구적으로, 수조내로, 질내로, 복강내로, 직장내로, 국소적으로 (파우더들, 연고들, 점안제들, 좌약, 또는 경피적 패치에 의해서와 같음) 또는 볼내로 투여될 수 있다. 용어 "비경구적"은 본 명세서에서 사용되는 바, 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하, 피부내 및 동맥내 주사 및 주입을 포함하는 투여 방식들을 말한다.

[0109]

비경구적 주사를 위한 약제학적 조성물들은 약제학적으로 허용가능한 무균 수용성 또는 비수용성 용액들, 분산액들, 현탁액들 또는 에멀전들, 뿐만 아니라 사용 직전에 무균의 주사가 가능한 용액들 또는 분산액들 내로 재구성을 위한 무균 파우더들을 포함한다. 적합한 수용성 및 비수용성 담체들, 희석제들, 용매들 또는 운반체들의 예들은 물, 에탄올, 폴리올들 (글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같음), 카르복시메틸셀룰로스 및 그의 적합한 혼합물들, 식물성 오일들 (올리브오일과 같음), 그리고 에틸올레이트와 같은 주사가 가능한 유기 에스테르들을 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들면 레시틴과 같은 코팅 물질들의 사용에 의해, 분산액들의 경우에 요구된 입자 크기의 유지에 의해, 및 표면활성제들의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0110]

이들 조성물들은 또한 보존제, 습윤화제들, 에멀전화제들, 및 분산제들과 같은 아췌반트들을 포함할 수 있다. 미생물들 작용의 예방은 다양한 항세균 및 항진균 제제들, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 또한 당들, 염화나트륨 등과 같은 등장제들을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사가 가능한 약제학적 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제들의 포함에 의해 유도될 수 있다.

[0111]

주사가 가능한 저장 (depot) 형태들은 폴리락타이드-폴리글리콜라이드, 폴리(오소에스테르들), 폴리(안하이드라이드들), 및 PEG와 같은 (폴리)글리콜들과 같은 생분해가능한 중합체들에 넣은 약물의 미세캡슐 기질들을 형성하여 만들어진다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정한 중합체의 특성에 의존하여, 약물 방출의 속도가 조절

될 수 있다. 저장 주사가능한 제형물들은 또한 신체 조직들과 적합한 리포솜들 또는 미세에멀전들로 약물을 포함하여 제조된다.

[0112] 주사가능한 제형물들은, 예를 들면 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해 또는 무균 물 또는 기타 무균의 주사가능한 배지에서 용해 또는 분산될 수 있는 무균의 고체 조성물들의 형태로 있는 무균화 제제들을 사용 직전에 도입하여, 무균화될 수 있다.

[0113] 국소적 투여는 폐 및 눈의 표면들을 포함하는 피부 또는 점막들로의 투여를 포함한다. 흡입 및 비강을 위한 조성물들을 포함하는, 국소적 폐 투여를 위한 조성물들은 수용성 및 비-수용성 제형물들로 있는 용액 및 현탁액들을 포함할 수 있고, 압축되거나 압축될 수 없는 건조 파우더로서 제조될 수 있다. 압축되지 않는 파우더 조성물들에서, 미세하게 분할된 형태의 활성 성분은 예를 들면 반경이 100 마이크론까지의 크기를 가지는 입자들을 포함하는, 더 큰 크기를 가지는 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체를 가진 혼합물로 사용될 수 있다. 적합한 불활성 담체들은 락토스와 같은 당들을 포함한다.

[0114] 대안적으로, 조성물은 압축되고 질소 또는 액화된 기체 추진제와 같은 압축된 기체를 포함할 수 있다. 액화된 추진제 배지 및 이에 따른 전체 조성물은 이들에서 활성 성분이 임의의 실질적인 정도로 용해되지 않는 것이 바람직하다. 압축된 조성물은 또한 액체 또는 고체 비-이온성 표면 활성 제제와 같은 표면 활성 제제를 포함할 수 있거나 고체 음이온성 표면 활성 제제일 수 있다. 소듐 염의 형태로 고체 음이온성 표면 활성 제제를 사용하는 것이 바람직하다.

[0115] 또한 국소적 투여의 형태는 눈으로 투여된다. 본 발명의 화합물은 예를 들면 전방, 후방, 유리체, 물 체액, 유리 체액, 각막, 홍채/속눈썹, 렌즈, 맥락막/망막 및 공막과 같은 눈의 각막 및 내부 부위들을 화합물이 침투하도록 허용하는 데 충분한 기간 동안 눈 표면과의 접촉이 유지되도록, 약제학적으로 허용가능한 안과적 운반체로 전달된다. 약제학적으로 허용가능한 안과적 운반체는, 예를 들면 연고, 식물성 오일 또는 피막화 물질일 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물들은 유리 및 물 체액 내로 직접적으로 주사될 수 있다.

[0116] 직장내 또는 질내 투여를 위한 조성물들은 바람직하게 본 발명의 화합물들을 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스와 같은 실온에서 고체이지만 신체 온도에서 액체이고 따라서 직장 또는 질 강에서 녹아 활성 성분을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제들 또는 담체들과 혼합하여 조제될 수 있다.

[0117] 본 발명의 화합물들은 또한 리포솜들의 형태로 투여될 수 있다. 당해 기술분야에서 알려진 바와 같이, 리포솜들은 일반적으로 인지질들 또는 다른 지질 물질들로부터 유래된다. 리포솜들은 수용성 배지에서 분산된 단일-, 또는 다중-층상의 수화된 액체 결정들에 의해 형성된다. 리포솜들을 형성할 수 있는 임의의 비-독성, 생리학적으로 허용가능하고 대사가 가능한 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 본 조성물들은 본 발명의 화합물에 추가하여, 안정화제들, 보존제들, 부형제들 등을 포함할 수 있다. 바람직한 지질들은 포스파티딜 콜린들 (레시틴들) 및 세린들을 포함하는 천연 및 합성 둘 다의 인지질들이다. 리포솜들을 형성하는 방법들은 당해 기술분야에서 알려져 있다.

[0118] 본 발명의 조성물들의 인간 또는 기타 숙주에게로 단일 또는 분할된 용량들로 투여되는 전체 하루 용량은, 예를 들면 매일 0.0001부터 300 mg/kg 체중, 더욱 일상적으로 1 내지 300 mg/kg 체중의 양들로 일 수 있다.

[0119] 장 염증의 비-침습적 검출

[0120] 본 발명의 펩타이드들은 서열번호들 1 내지 146로부터 선택되고 이에 해당하는 소단위체들을 가지고, 또한 비-침습적 진단 절차의 일부로서 적어도 하나의 킬레이팅 기 및 검출가능한 표지로 표지된 경구적으로 안정한 화합물을 사용하는 마이크로 PET 촬영에 의해 장 염증의 검출, 평가 및 진단에 사용될 수 있다. 한 가지 구현예에서, 인테그린 길항제 이량체 분자는 경구적으로 안정한 이량체 분자를 제공하도록 이중기능성 킬레이팅제와 결합된다. 또 다른 구현예에서, 인테그린 길항제 이량체 분자는 경구적으로 안정한 이량체 분자를 제공하도록 방사선 표지된다. 다음으로 경구적으로 안정한, 킬레이팅화 또는 방사선 표지된 이량체 분자는 경구적으로 또는 직장적으로 개체에게 투여된다. 한 가지 구현예에서, 경구적으로 안정한 이량체 분자는 마시는 물에 포함된다. 이량체 분자의 흡수 이후에, 마이크로PET 촬영은 개체의 장들 및 소화관들 전체를 통하여 염증을 영상화하는 데 사용될 수 있다.

[0121] 펩타이드 소단위체들의 합성

[0122] 본 발명의 단량체 펩타이드 소단위체들은 당업자들에게 알려진 많은 기법들에 의해 합성될 수 있다. 새롭고 독특한 단량체 소단위체들이 본 명세서에서 제공된 기법들을 사용하여 합성되고, 정제되고, 이중화되었다.

[0123] 본 발명의 펩타이드들은 단백질 기술학의 심포니 복수 채널 합성기 상에서 메리필드 고체상 합성 기법들을 사용하여 합성되었다. 펩타이드들은 HBTU (O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트), 디이소프로필에틸아민 (DIEA) 결합 조건들을 사용하여 조립되었다. 일정 아미노산 결합들을 위해, PyAOP(7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트) 및 DIEA 조건들이 사용되었다. 링크 아마이드 MBHA 레진 (100 내지 200 메쉬, 0.57mmol/g)이 C-말단 아마이드들을 가진 펩타이드에 사용되고, N-a-Fmoc 보호된 아미노산을 가진 사전-로딩된 왕 (Wang) 레진이 C-말단 산들을 가진 펩타이드에 사용된다. 결합 시약들 (사전 혼합된 HBTU 및 DIEA)은 100 mmol 농도들로 제조되었다. 유사하게 아미노산 용액들은 100 mmol 농도로 제조되었다. 펩타이드들은 표준 심포니 프로토콜들을 사용하여 조립되었다.

[0124] 조립

[0125] 펩타이드 서열들은 다음과 같이 조립되었다: 각 반응 바이알에서 레진 (250 mg, 0.14 mmol)은 4 mL의 DMF로 2번 세척되었고, 이후에 2.5 mL의 20% 4-메틸 피페리딘 (Fmoc 탈보호)로 처리가 10분 동안 이어졌다. 다음으로 레진은 여과되었고 DMF (4 mL)로 2번 세척되었으며 N-메틸 피페리딘으로 추가 30분 동안 재-처리되었다. 레진은 다시 DMF (4 mL)로 3번 세척되었고 이후 2.5 mL의 아미노산 및 2.5 mL의 HBTU-DIEA 혼합물의 첨가가 이어졌다. 45분의 빈번한 교반 이후에, 레진은 여과되었고 DMF (각 4 mL)로 3번 세척되었다. 본 발명의 전형적인 펩타이드를 위해, 이중 결합들이 처음 25개 아미노산들을 위해 수행되었고, 삼중 결합들이 남은 잔기들을 위해 수행되었다. 결합 반응을 완료한 이후에, DMF (각 4 mL)로 다음 순서의 아미노산 결합으로 진행하기 이전에 3번 세척되었다.

[0126] 절단

[0127] 펩타이드 조립의 완료 이후에, 펩타이드는 시약 K (82.5% 트리글루오로아세트산, 5% 물, 5% 티오아니솔, 5% 페놀, 2.5% 1,2-에탄디티올)과 같은 절단 시약으로 처리에 의해 레진으로부터 절단되었다. 절단 시약은 레진, 뿐만 아니라 모든 남아있는 측 사슬 보호기들로부터 펩타이드를 성공적으로 절단할 수 있었다.

[0128] 절단된 펩타이드는 냉각 디에틸 에테르에서 침전되었고 이후 에틸 에테르로 2번 세척이 이어졌다. 여과물은 버렸고 냉각 에테르의 두 번째 분량이 첨가되었으며, 절차는 반복되었다. 미가공 펩타이드는 아세토니트릴 : 물 (1% TFA로 7: 3)의 용액에서 용해되었고 여과되었다. 다음으로 선형 펩타이드의 품질은 정제되기 이전에 전기 분사 이온화 질량 분광분석법 (ESI-MS) (Micromass/Waters ZQ)를 사용하여 확인되었다.

[0129] 산화를 통한 디설파이드 결합 형성

[0130] 50 mg의 미가공 절단된 펩타이드는 20 mL의 물 : 아세토니트릴에서 용해되었다. 다음으로 아세트산에서 포화된 요오드는 노란색이 유지될 때까지 교반하면서 한 방울씩 첨가되었다. 용액은 15분 동안 교반되었고, 반응은 분석용 HPLC 및 LCMS로 모니터링되었다. 반응이 완료되었을 때, 고체 아스코르브산이 용액이 맑아질 때까지 첨가되었다. 다음으로 용매 혼합물이 처음 물로 희석되어 정제되었고, 다음으로 역상 HPLC 기계 (Luna C18 support, 10u, 100A, 유동상 A : 0.1% TFA를 포함하는 물, 유동상 B : 0.1% TFA를 포함하는 아세토니트릴 (ACN), 구배는 60분 동안 15 mL/분의 유동 속도에서 5% B로 시작하여 50% B까지 변화함) 상에서 로딩되었다. 순수한 산물을 포함하는 분획들이 다음으로 동결건조기 상에서 냉동-건조되었다.

[0131] 락탐 결합 형성

[0132] 100 mg의 미가공 절단된 펩타이드 (대략 0.12mmol)가 100 mL의 무수 디클로로메탄에서 용해되었다. HOBt (1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트) (0.24 mmol, 2 당량)이 첨가되었고, 이후DIEA (N,N-디이소프로필에틸아민) (1.2mmol, 10 당량) 및 TBTU (O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트) (0.24 mmol, 2 당량)이 이어졌다. 혼합물은 밤샘 동안 교반되었고, HPLC에 의한 반응이 이어졌다. 반응이 완료되었을 때, 디클로로메탄은 증발되었고, 물 및 아세토니트릴로 희석되었으며, 다음으로 역상 HPLC 기계 (Luna C18 support, 10u, 100A, 유동상 A : 0.1% TFA를 포함하는 물, 유동상 B : 0.1% TFA를 포함하는 아세토니트릴 (ACN), 구배는 60분 동안 15 mL/분의 유동 속도에서 5% B로 시작하여 50% B까지 변화함) 상에서 로딩되었다. 순수한 산물을 포함하는 분획들이 다음으로 동결건조기 상에서 냉동-건조되었다.

[0133] 정제

[0134] 분석용 역상 고성능 액체 (HPLC)가 제미니 C18 컬럼 (4.6 mm x 250 mm) (Phenomenex) 상에서 수행되었다. 반-제조용 역상 HPLC가 제미니 10 μ m C18 컬럼 (22 mm x 250 mm) (Phenomenex) 또는 주피터 10 μ m, 300 Å C18 컬럼 (21.2 mm x 250 mm) (Phenomenex) 상에서 수행되었다. 분리들은 완충액 A (유동상 A : 0.15% TFA를 포함

하는 물, 유동상 B: 0.1% TFA를 포함하는 아세토니트릴 (ACN))에 넣은 완충액 B의 선형 구배들을 1 mL/분 (분석용) 및 15 mL/분 (제조용)의 유동 속도에서 사용하여 달성되었다. 분리들은 완충액 A (유동상 A : 0.15% TFA를 포함하는 물, 유동상 B: 0.1% TFA를 포함하는 아세토니트릴 (ACN))에 넣은 완충액 B의 선형 구배들을 1 mL/분 (분석용) 및 15 mL/분 (제조용)의 유동 속도에서 사용하여 달성되었다.

[0135] 링커 활성화 및 이중합

[0136] 소규모 DIG 링커 활성화 절차: 5 mL의 NMP가 IDA 이중산 (304.2 mg, 1 mmol), N-하이드록시숙시니미드 (NHS, 253.2 mg, 2.2 eq, 2.2mmol) 및 교반 막대를 포함하는 유리 바이알로 첨가되었다. 혼합물은 고체 시작 물질들을 완전하게 용해하도록 실온에서 교반되었다. N,N'-이중고리헥실카보디이미드 (DCC, 453.9 mg, 2.2 eq., 2.2 mmol)가 다음으로 혼합물에 첨가되었다. 조제물은 10분 이내에 출현하였고 반응 혼합물은 실온에서 밤샘 동안 더 교반되었다. 다음으로 반응 혼합물은 침전된 이중고리헥실우레아 (DCU)를 제거하도록 여과되었다. 활성화된 링커는 이중합에 사용되기 이전에 폐쇄된 바이알에 보관되었다. 활성화된 링커의 명목상의 농도는 대략 0.20 M 이었다.

[0137] PEG 링커들을 사용한 이중합을 위해서, 관여된 사전-활성화 단계가 전혀 존재하지 않는다. 시판되는 사전-활성화된 이중기능성 PEG 링커들이 사용되었다.

[0138] 이중합 절차: 2mL의 무수 DMF가 펩타이드 단량체 (0.1 mmol)를 포함하는 바이알에 첨가되었다. 펩타이드의 pH는 DIEA로 8 내지 9로 조정되었다. 다음으로 활성화된 링커 (IDA 또는 PEG13, PEG 25) (단량체 대비 0.48 eq, 0.048 mmol) 가 단량체 용액에 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반되었다. 이중합 반응의 완료가 분석용 HPLC를 사용하여 모니터링되었다. 이중합 반응의 완료를 위한 시간은 링커에 의존하여 변화되었다. 반응의 완료 이후에, 펩타이드는 냉각 에테르에서 침전되었고 원심분리되었다. 상청액 에테르층은 버려졌다. 침전 단계는 2번 반복되었다. 미가공 이량체는 다음으로 다음으로 역상 HPLC (Luna C18 support, 10u, 100A, 유동상 A : 0.1% TFA를 포함하는 물, 유동상 B : 0.1% TFA를 포함하는 아세토니트릴 (ACN), 구배는 60분 동안 15 mL/분의 유동 속도에서 15% B로 시작하여 45% B까지 변화함) 상에서 로딩되었다. 순수한 산물을 포함하는 분획들이 다음으로 동결건조기 상에서 냉동-건조되었다.

[0139] 자극된 창자액 (SIF) 안정성 검정법

[0140] 본 발명의 이량체 분자들의 위내 안정성을 평가하도록 자극된 창자액 (SIF)에서 연구들이 수행되었다. SIF는 6.8 g의 단염기 포타슘 포스페이트 및 10.0 g의 판크레아틴을 1.0 L의 물에 첨가하여 제조되었다. 용해 이후에, pH는 NaOH를 사용하여 6.8로 조정되었다. DMSO 스톱들 (2 mM)이 먼저 테스트 화합물들을 위해 제조되었다. DMSO 용액의 분량들이 37°C로 미리 데워진 각각 0.5 mL의 SIF를 포함하는 6개의 개별 튜브들 내로 투여되었다.

[0141] 최종 테스트 화합물 농도는 20 uM이었다. 바이알들은 실험의 지속기간 동안 벤치탑 써모믹서®에서 보관되었다. 각 시간대 (0, 5, 10, 20, 40, 및 60분)에서, 1% 포름산을 포함하는 1.0 mL의 아세토니트릴이 하나의 바이알로 반응을 정지시키도록 첨가되었다. 시료들은 4° C에서 실험의 종결까지 저장되었다. 최종 시간대가 시료 수집된 이후에, 튜브들은 혼합되었고 다음으로 3,000 rpm에서 10분 동안 원심분리되었다. 상청액의 분량들이 제거되었고 내부 표준을 포함하는 증류수 내에 1 : 1로 희석되었으며, LCMS/MS에 의해 분석되었다. 각 시간대에서 남은 백분율이 내부 표준 대비 테스트 화합물의 피크 영역 반응 비율을 기초로 하여 계산되었다. 시간 0는 100%로 설정되었고, 나중의 시간대 모두는 시간 0대비하여 계산되었다. 반감기들은 그래프패드를 사용하여 일차 지수적 붕괴 방정식에 맞추어져 계산되었다. 이들 연구들의 작은 시료 수집의 결과들이 제공되고 상기 도 3과 연결하여 논의된다.

[0142] 서열목록

[0143] 첨부된 서열 목록에서 나열된 아미노산 서열들은 37 C.F.R. 1.822에서 정의된 바와 같이 아미노산들을 위한 3개 문자 암호를 사용하여 나타낸다. 그러나 단량체 소단위체 서열들만이 나타나 있고, 본 발명의 가르침에 따라 그리고 도 1 및 도 2에 일반적으로 나타낸 바와 같이 단량체 소단위체들은 이중합되어 펩타이드 이량체 분자들을 형성하는 것으로 이해된다. 단량체 소단위체들은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 적합한 링커 분체에 의해 이중합된다. 일정 단량체 소단위체들은 둘 다 자유 아민을 포함하는 C- 및 N-말단들을 가지는 것으로 확인된다. 따라서, 사용자는 C- 또는 N-말단 자유 아민 둘 중 하나를 제거하도록 단량체 소단위체를 변형해야 하고, 이로써 남은 자유 아민에서 이중합을 허용한다. 또한, 일정 경우들에서 하나 이상의 단량체들의 말단 끝은 2-me-트리플루오로부틸, 트리플루오로펜틸, 아세틸, 옥토닐, 부틸, 펜틸, 헥실, 팔미틸, 트리플루오로메틸 부틸산, 고리펜탄 카르복실산, 고리프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로펜틸 아세트산, 3-페닐프로피온산, 테트

라헤드로-2H-피란-4-카르복실산, 숙신산, 및 글루타르산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아실화 유기 화합물로 아실화된다. 일정 경우들에서, 단량체 소단위체들은 자유 카르복실 말단 및 자유 아미노 말단 둘 다를 포함하고, 이에 의해 사용자는 소단위체를 선택적으로 변형하여 원하는 말단에서 이중합을 달성할 수 있다. 따라서 본 발명의 단량체 소단위체들이 선택적으로 변형되어 원하는 이중합을 위한 단일한 특이적 아민을 달성할 수 있는 점을 당업자라면 이해할 것이다.

[0144] 또한 본 명세서에서 개시된 단량체 소단위체들의 C-말단 잔기들은 달리 표시되지 않는 경우라면 아마이드들인 점이 이해된다. 또한 C-말단에서 이중합은, 당해 기술분야에서 일반적으로 이해되는 바와 같이 아민 기능성을 가지는 측 사슬을 가지는 적합한 아미노산을 사용하여 용이하게 되는 것으로 이해된다. N-말단 잔기들과 관련하여, 이중합은 말단 잔기의 자유 아민을 통하여 달성될 수 있거나, 당해 기술분야에서 일반적으로 이해되는 바와 같이 자유 아민을 가지는 적합한 아미노산 측 사슬을 사용하여 달성될 수 있는 것으로 일반적으로 이해된다.

[0145] 첨부된 서열 목록에서:

[0146] 서열번호 1은 화학식 (I)의 이량체 화합물의 단량체 소단위체를 나타낸다.

[0147] 서열번호 2는 화학식 (II)의 이량체 화합물의 단량체 소단위체를 나타낸다.

[0148] 서열번호들 1 내지 38, 46 내지 52, 54 내지 135, 및 137 내지 146은 본 발명에 따라 이중합되어 다양한 이량체 화합물들을 형성하는 단량체 소단위체들로서, 이들 서열들은 N(알파)메틸화된 아르기닌으로 치환되었던 소단위체들의 아미노산 서열들을 나타낸다.

[0149] 서열번호 136은 본 발명에 따라 이중합되어 이량체 화합물을 형성하는 단량체 소단위체로서, 이 서열은 N(알파)메틸화된 라이신으로 치환되었던 소단위체의 아미노산 서열을 나타낸다.

[0150] 서열번호들 1 내지 38은 본 발명에 따라 그들 각각의 C- 또는 N-말단들에서 이중합되어 다양한 이량체 화합물들을 형성할 수 있는 일반적인 서열들이다.

[0151] 서열번호들 39 내지 45, 47, 48, 51 내지 58, 61, 63, 65 내지 86, 88 내지 97, 및 102 내지 146은 본 발명에 따라 그들 각각의 C- 또는 N-말단들에서 이중합되어 다양한 이량체 화합물들을 형성할 수 있는 단량체 소단위체들의 아미노산 서열들을 나타낸다. 일반적으로, 이들 아미노산 서열들은 이중합 이전에 그들의 N-말단들에서, 이에 제한되는 것은 아니지만 고리프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플로오로페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 숙신산, 글루타르산, 고리펜탄 카르복실산, 3,3,3-트리플루오로프로피온산, 3-플루오로메틸부틸산, 테트라헤드로-2H-피란-4-카르복실산을 포함하는, 하나의 아실화 유기 화합물들 및 본 명세서에서 개시된 방법들을 사용하여 아실화된다.

[0152] 서열번호들 46, 49, 50, 59, 60, 62, 64, 87, 및 98 내지 101, 102 내지 103, 113 내지 119은 본 발명에 따라 그들 각각의 N-말단들에서 이중합되어 다양한 이량체 화합물들을 형성할 수 있는 단량체 소단위체들의 아미노산 서열들을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0153] 본 발명의 상기-재인용된 것 및 기타 특징들 및 장점들이 획득된 방식이 바로 이해되기 위하여, 상기에 간략하게 기술된 본 발명의 보다 상세한 설명은 첨부된 도면들에 도시된 그의 특정한 구현예들을 참조하여 기술될 것이다. 이들 도면들이 본 발명의 전형적인 구현예들만을 나타내고 따라서 그의 범위를 제한하는 것으로 고려되지 않는다는 점을 이해하면서, 본 발명은 다음의 첨부 도면들의 사용을 통하여 추가적인 특이성 및 세부사항을 가지고 기술되고 설명될 것이다:

도 1은 C- 및 N-말단 이중합을 보여주는 모식도를 나타낸 것이다.

도 2는 서열번호 47에 따른 한 쌍의 인테그린 길항제 단량체 소단위체들로서, 본 발명의 대표적인 구현예에 따라 DIG 링커에 의해 그들 각각의 C-말단에서 정렬되고 연결된 소단위체들을 보여주는 모식도를 나타낸 것이다.

도 3은 본 발명의 다양한 대표적인 구현예에 따라 서열번호들 46, 55, 74 및 93으로 나타난 인테그린 길항제 동종이량체를 위한 안정성 데이터를 보여주는 차트를 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 다양한 대표적인 구현예들의 대표적인 선택에 따라 서열번호들 51, 43, 48, 47, 50 및 94로 나타난 인테그린 길항제 단량체 및 동종이량체 분자들을 위한 효능 및 선택도를 보여주는 차트를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0154]

실시예 1: $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM 경쟁 ELISA

[0155]

니켈 코팅된 플레이트 (Pierce # 15442)가 재조합 인간 인테그린 $\alpha 4\beta 7$ (R&D Systems #5397-A30) 으로 800 ng/웰 농도에서 코팅되었고, 실온에서 진탕하면서 1시간 동안 배양되었다. 다음으로 용액은 진탕으로 제거되었고, 검정 완충액 (50mM 트리스-HCl pH7.6, 150mM NaCl, 1mM MnCl₂, 0.05% 트윈-20 및 0.5% BSA)으로 250 μ L/웰 농도에서 차단되었다. 다음으로 플레이트는 실온에서 1시간 동안 배양되었다. 각 웰은 세척 완충액 (50mM 트리스-HCl pH7.6, 100mM NaCl, 1mM MnCl₂, 0.05% 트윈-20)으로 3번 세척되었다. 각 웰로 25 μ L의 펩타이드들의 일련 희석 (검정 완충액으로 3배 희석들)이 20 μ M 이하의 농도에서 첨가되었다. 다음으로 25 μ L의 재조합 인간 MAdCAM-Fc 키메라 (R&D Systems #6056-MC)가 각 웰로 20 nM의 고정된 농도에서 첨가되었다. 최종 시작 펩타이드 농도는 10 μ M이었고, 최종 MAdCAM-1 농도는 10 nM이었다. 다음으로 플레이트들은 결합 평형에 도달하도록 실온에서 1시간 동안 배양되었다. 다음으로 웰들을 세척 완충액으로 3번 세척되었다. 검정 완충액에서 1 : 20,000으로 희석된 50 μ L의 마우스 항-인간 IgG1-HRP (인비트로젠사 # A10648)가 다음으로 각 웰로 첨가되었다. 웰들은 실온에서 45분 동안 진탕하면서 배양되었다. 다음으로 웰들은 3번 세척되었다. 100 μ L의 TMB가 다음으로 각 웰에 첨가되었고, 현상 시간 동안 긴밀하게 관찰되었다. 반응은 2N H₂SO₄로 정지되었고, 흡광도는 450 nm에서 해석되었다.

[0156]

실시예 2: $\alpha 4\beta 1$ -VCAM 경쟁 ELISA

[0157]

Nunc MaxiSorp 플레이트가 1X PBS에 넣은 웰 당 50 μ L의 400 ng/웰의 rh VCAM-1/CD106 Fc 키메라 (R&D #862-VC)로 코팅되었고 4°C에서 밤샘으로 배양되었다. 용액은 진탕으로 제거되었고 다음으로 웰 당 1X PBS에서 250 μ L의 1% BSA로 차단되었다. 다음으로 웰들은 실온에서 1시간 동안 진탕으로 배양되었다. 각 웰은 다음으로 세척 완충액 (50mM 트리스-HCl pH7.6, 100mM NaCl, 1mM MnCl₂, 0.05% 트윈-20)으로 한 번 세척되었다. 검정 완충액 (50mM 트리스-HCl pH7.6, 100mM NaCl, 1mM MnCl₂, 0.05% 트윈-20)에 넣은 25 μ L의 펩타이드들의 일련 희석이 200 ?M 이하 농도에서 시작하여 각 웰로 첨가되었다. 추가적으로, 25 μ L의 $\alpha 4\beta 1$ (R&D Systems #5668-A4)이 20 nM의 고정된 농도에서 각 웰로 첨가되었다. 최종 펩타이드 및 $\alpha 4\beta 1$ 농도들은 각각 100 μ M 및 10nM이었다. 다음으로 플레이트들은 37°C에서 2시간 동안 배양되었다. 다음으로 용액은 진탕으로 제거되었고, 각 웰은 세척 완충액으로 3번 세척되었다. 다음으로 50 μ L의 9F10 항체가 4 μ g/mL 농도에서 (정제된 마우스 항-인간 CD49d, BD Bioscience Cat# 555502) 각 웰로 첨가되었고, 플레이트는 실온에서 1시간 동안 진탕으로 배양되었다. 용액은 다시 진탕으로 제거되었고, 각 웰은 세척 완충액으로 3번 세척되었다. 검정 완충액에서 1 : 5,000으로 희석된 50 μ L의 퍼옥시다제-결합된 AffiniPure 염소 항-마우스 IgG (잭슨 면역 리서치사, 카탈로그 번호 #115-035-003)가 각 웰로 첨가되었다. 플레이트들은 실온에서 30분 동안 진탕으로 배양되었다. 다음으로 각 웰은 세척 완충액으로 3번 세척되었다. 100 μ L의 TMB가 다음으로 각 웰로 첨가되었고 현상 시간 동안 긴밀하게 관찰되었다. 반응은 2N H₂SO₄로 정지되었고, 흡광도는 450 nm에서 해석되었다.

[0158]

실시예 3: $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM 세포 부착 검정법

[0159]

RPMI 8866 세포들 (시그마사 #95041316)은 10% 혈청 (우태아혈청, 인비트로젠사 # 16140-071), 1 mM 소듐 피루베이트 (인비트로젠사 #11360-070), 2 mM L-글루타민 (인비트로젠사 # 25030-081) 및 100 유닛의 페니실린 및 mL 당 100 μ g의 스트렙토마이신으로 페니실린-스트렙토마이신 (인비트로젠사 # 15140-122)이 보충된 RPMI 1640 HEPES 배지 (인비트로젠사 #22400-089)에서 배양된다. 세포들은 1% BSA, 10 mM HEPES pH 7 및 1 mM MnCl₂가 보충된 DMEM 배지 (ATCC #30-2002)에서 3번 세척된다. 세포들은 보충된 DMEM 배지에서 4 X 10⁶ 개 세포들/mL의 밀도로 재현탁된다.

[0160]

Nunc MaxiSorp 플레이트는 rh MAdCAM-1/ Fc 키메라 (R&D 6056-MC) 로 1X PBS에서 웰 당 50 μ L에 넣은 웰 당 200 ng으로 코팅되었고, 4°C에서 밤샘 동안 배양되었다. 다음으로 용액은 진탕으로 제거되었고, 1% BSA를 포함하는 PBS 웰 당 250 μ L로 차단되었으며, 37°C에서 1시간 동안 배양되었다. 용액은 진탕으로 제거되었다. 펩타이드들은 일련 희석에 의해 웰 당 최종 부피 50 μ L (2X 농도)로 희석된다. 각 웰로, 50 μ L의 세포들 (200,000개 세포들)이 첨가되고, 플레이트는 37°C, 5% CO₂에서 30 내지 45분 동안 배양되어 세포 부착이 허용된다. 세포들은 보충된 DMEM으로 손수 3번 세척되었다 (세척 당 100 μ L). 최종 세척 이후에, 100 μ L/웰의 보충된 DMEM 및 10 μ L/웰의 MTT 시약 (ATTC cat# 30-1010K)이 첨가된다. 플레이트는 보라색 침전이 관찰가능할 때까지 37°C, 5%

CO₂에서 2 내지 3시간 동안 배양된다. 100 μ L의 계면활성제 시약 (ATTC cat# 30-1010K)이 각 웰로 첨가된다. 플레이트는 빛으로부터 차단되고, 증발을 막도록 파라필름으로 랩핑되고, 암소에서 실온으로 밤샘 동안 방치된다. 플레이트는 5분 동안 진탕되고, 570 nm에서 흡광도가 측정된다. 용량 반응을 계산하기 위하여, 세포들을 포함하지 않는 대조군의 흡광도 수치가 각 테스트 웰로부터 차감된다.

[0161]

실시예 4: $\alpha 4\beta 1$ -VCAM 세포 부착 검정법

[0162]

Jurkat E6.1 세포들 (Sigma #88042803) 은 10% 혈청 (우태아혈청, 인비트로젠사 # 16140-071), 1 mM 소듐 피루베이트 (인비트로젠사 #11360-070), 2 mM L-글루타민 (인비트로젠사 # 25030-081) 및 100 유닛의 페니실린 및 mL 당 100 μ g의 스트렙토마이신으로 페니실린-스트렙토마이신 (인비트로젠사 # 15140-122)이 보충된 RPMI 1640 HEPES 배지 (인비트로젠사 #22400-089)에서 배양된다. 세포들은 1% BSA, 10 mM HEPES pH 7 및 1 mM MnCl₂가 보충된 DMEM 배지 (ATCC #30-2002)에서 3번 세척된다. 세포들은 보충된 DMEM 배지에서 4×10^6 개 세포들/mL의 밀도로 재현탁된다.

[0163]

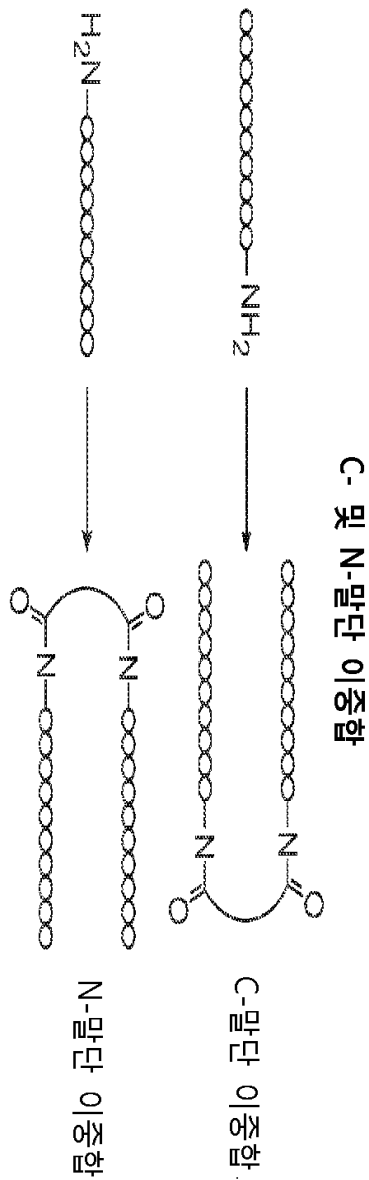
Nunc MaxiSorp 플레이트는 rh VCAM-1/CD106 Fc 키메라 (R&D #862-VC) 로 1X PBS에서 웰 당50 μ L에 넣은 웰 당 400 ng으로 코팅되었고, 4°C에서 밤샘 동안 배양되었다. 다음으로 용액은 진탕으로 제거되었고, 1% BSA를 포함하는 PBS 웰 당 250 μ L로 차단되었으며, 37°C에서 1시간 동안 배양되었다. 용액은 진탕으로 제거되었다. 펩타이드들은 일련 희석에 의해 웰 당 최종 부피 50 μ L (2X 농도)로 희석된다. 각 웰로, 50 μ L의 세포들 (200,000개 세포들)이 첨가되고, 플레이트는 37°C, 5% CO₂에서 30 내지 45분 동안 배양되어 세포 부착이 허용된다. 세포들은 보충된 DMEM으로 손수 3번 세척되었다 (세척 당 100 μ L). 최종 세척 이후에, 100 μ L/웰의 보충된 DMEM 및 10 μ L/웰의 MTT 시약 (ATTC cat# 30-1010K)이 첨가된다. 플레이트는 보라색 침전이 관찰가능할 때까지 37°C, 5% CO₂에서 2 내지 3시간 동안 배양된다. 100 μ L의 계면활성제 시약 (ATTC cat# 30-1010K)이 각 웰로 첨가된다. 플레이트는 빛으로부터 차단되고, 증발을 막도록 파라필름으로 랩핑되고, 암소에서 실온으로 밤샘 동안 방치된다. 플레이트는 5분 동안 진탕되고, 570 nm에서 흡광도가 측정된다. 용량 반응을 계산하기 위하여, 세포들을 포함하지 않는 대조군의 흡광도 수치가 각 테스트 웰로부터 차감된다.

[0164]

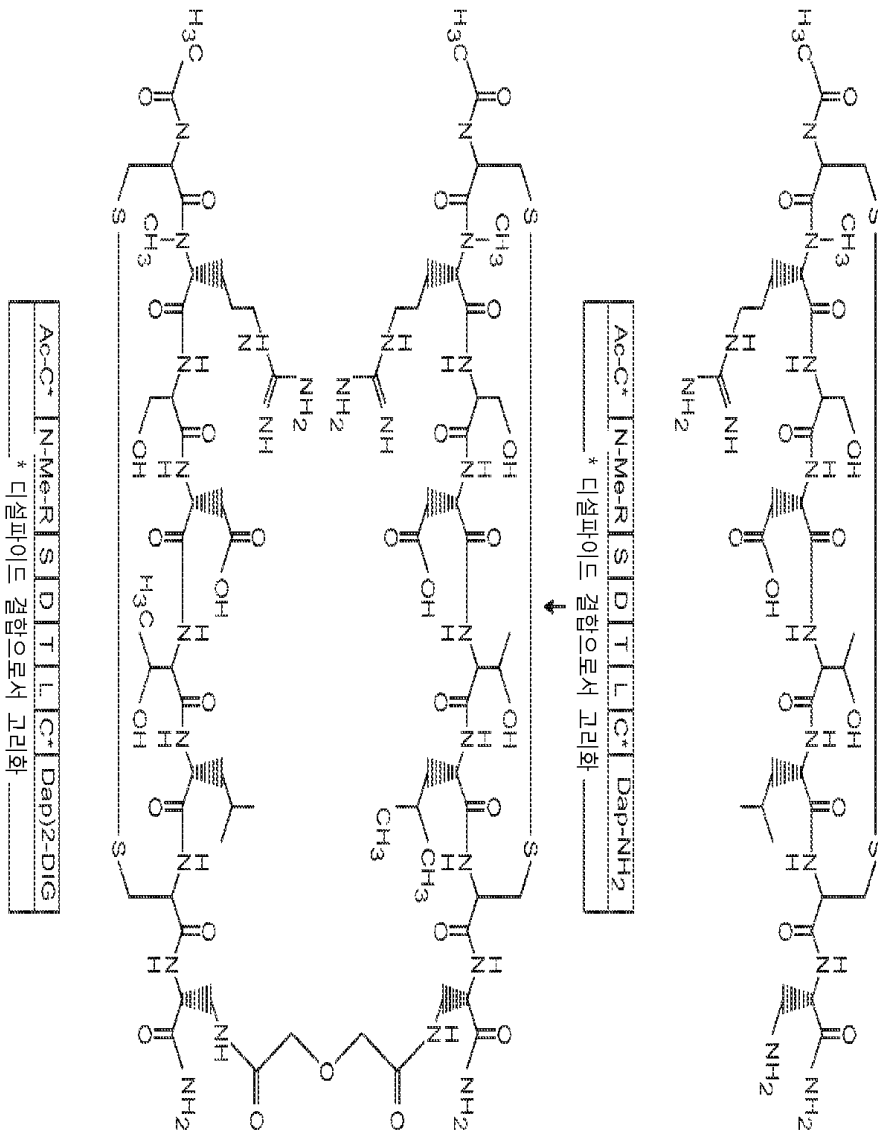
본 발명은 광범위하게 본 명세서에서 기술되고 하기 본 명세서에서 청구된 바와 같이 그의 구조들, 방법들, 또는 기타 필수적인 특징들로부터 벗어나지 않고도 다른 특정한 형태들로 구현될 수 있다. 기술된 구현예들은 모든 관점들에서 단지 설명적인 것이고 제한하지 않는 것으로 고려되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범주는 상기 언급된 상세한 설명에 의하지 않고 오히려 첨부된 청구항들에 의해 지시된다. 청구항들의 의미 및 동등성의 범위 내에 속하는 모든 변화들은 이들의 범위 내에 포괄되어야 한다.

도면

도면1



도면2



도면3

서열번호	서열									SIF 안정성 (반감기, 분)
	4	5	6	7	8	9	10	11		
39	Ac-C	R	S	D	T	L	C-NH ₂			<1분
46	Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	C-NH ₂			73
55	Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	k-NH ₂		>360
74	Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	E	k-NH ₂	>360
39	Ac-C	R	S	D	T	L	C-NH ₂			<1분
93	Ac-Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	k-NH ₂		>360분

도면4

										효능 및 선택도					
시료	서열번호									a4b7 (nM)	a4b1(nM) (Efficacy%)	Selectivity (Fold)	세포부착 검정 (a4b7)(nM)		
Sample-1	51	Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	C	G	E	N-Me-K-NH2	74	1914(66)	25	959
Sample-2	51	(Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	C	G	E	N-Me-K)2-DIG	0.92	697(80)	757	78
Sample-3	43	H-C	N-Me-R	S	D	T	L	C	G	E-NH2		36	240(84)	66	1012
Sample-4	43	DIG(C	N-Me-R	S	D	T	L	C	G	E-NH2)2		3.9	1332(90)	341	398, 630
Sample-5	43	PEG4(C	N-Me-R	S	D	T	L	C	G	E-NH2)2		1.2	1105(85)	920	64
Sample-6	48	Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	C	N-Me-K-NH2			107	3732(51)	34	1951
Sample-7	48	(Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	C	N-Me-K)2-DIG			3.6	1781(63)	494	204
Sample-8	47	Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	C	Dap-NH2			19	2656(50)	139	1129
Sample-9	47	(Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	C	Dap)2-DIG			4.3	1871(51)	435	152
Sample-10	47	Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	C	Dab-NH2			103	4547(66)	44	4547
Sample-11	47	(Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	C	Dab)2-DIG			2.8	1927(65)	688	271
Sample-12	48	Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	C	k-NH2			60	7471(79)	124	1370
Sample-13	48	(Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	C	k)2-DIG			3	1589(65)	529	56
Sample-14	50	H-C	N-Me-R	S	D	T	L	C-NH2				40	1066(68)	26	1031
Sample-15	50	DIG(C	N-Me-R	S	D	T	L	C-NH2)2				3	819(68)	273	157
Sample-16	50	PEG4(C	N-Me-R	S	D	T	L	C-NH2)2				1.4	1046(70)	747	56
Sample-17	50	PEG13(C	N-Me-R	S	D	T	L	C-NH2)2				3	1804(57)	601	47
Sample-18	94	Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	k-NH2			87	1619(87)	18	1350
Sample-19	94	(Ac-C	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	k)2-DIG			8	700(91)	87	275

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Protagonist therapeutics, Inc.

<120> NOVEL a4b7 PEPTIDE DIMER ANTAGONISTS

<130> IPA151069-US

<150> 61/807,714

<151> 2013-04-02

<150> 14/229,784

<151> 2014-03-28
 <160> 146
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> (1)..(3)
 <223> absent, Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg,
 Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Ser, Met, Thr

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(4)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Lys
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> LACTAM
 <222> (4)..(10)
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> Cys, Asp, Glu, Lys
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Pen, HGLu, HLys, Orn, Dap, Dab, Beta-Asp, Beta-Glu
 <220><221> DISULFID
 <222> (4)..(10)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 4 and Xaa at position 10
 <220>
 <221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Glu, Leu,
Val, Tyr, Trp, Met, Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> HArg, 4-Guan, Cit, Cav, Dap, Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N(alpha)METHYLATION, Arg-Me-sym, Arg-Me-asy

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Glu,
Leu, Val, Thr, Trp, Tyr, Met

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223>

> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D-Asp

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> Asp

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> Thr, Gln, Ser, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg,
Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> HLeu, n-Butyl Ala, n-Pentyl Ala, n-Hexyl Ala, Nle,
cyclobutyl-Ala, HCha

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen, HAsp, HGlu, HLys, Orn, Dap, Dab

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Cys, Asp, Lys, Glu

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> absent, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys,
Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Sar, 1-Nal, 2-Nal, HPhe, Phe(4-F), dihydro-Trp, Dap, Dab, Orn,

D-Orn, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3 diphenyl), Biphenyl-Ala, D-Phe,
D-Trp, D-Tyr, D-Glu, D-His, D-Lys, 3,3-diPhe, Beta-HTrp,
F(4-CF₃), O-Me-Tyr, 4-Me-Phe, Phe(2,4-C12), Phe(3,4-C12),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 1,1-Indane, 2,2-Indane, D-HPhe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> ACETYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> absent, Glu, Lys, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu,

Val, Tyr, Trp, Met, Ser, Asn, Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dap, D-Dab, D-Lys, D-Glu, Beta-HGlu,
2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, Beta-HPhe, Beta-Glu, D-Tyr, Beta-HGlu,
Gla

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val,
Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dap, D-Dab, D-Lys, Gla

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> ACETYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> absent, can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> N(alpha)METHYLATION

<400> 1

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

1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Cys, Asp, Glu, Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen, HGlu, HLys, Orn, Dap, Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> LACTAM

<222> (1)..(7)

<220><

221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Glu, Leu,
Val, Tyr, Trp, Met, Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> HArg, Dap, Dab, 4-Guan, Cit, Cav

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION; N-Me-Arg; Arg-Me-sym; Arg-Me-asym
 <220><221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223> Ser, Thr, Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg,
 Glu, Leu, Val, Tyr, Trp, Met
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)

<223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> Asp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> Thr, Gln, Ser, Asn, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg,
 Glu, Val, Tyr, Trp, Met
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> HLeu, n-Butyl Ala, n-Pentyl Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val

<220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen, HLys, Orn, HGLu, Dap, Dab
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> Cys, Asp, Lys, Glu

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr,
His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Sar, 1-Nal, 2-Nal, HPhe, Phe(4-F), dihydro-Trp, Dap, Dab, Orn,
D-Orn, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3 diphenyl), Biphenyl-Ala, D-Phe,
D-Trp, D-Tyr, D-Glu, D-His, D-Lys, 3,3-diPhe, Beta-HTrp,

F(4-CF3), O-Me-Tyr, 4-Me-Phe, Phe(2,4-C12), Phe(3,4-C12),

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 1,1-Indane, 2,2-Indane, D-HPhe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(10)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dap, D-Dab, D-Lys, D-Glu, Beta-HGlu,
2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, Beta-HPhe, Beta-Glu, D-Tyr, Beta-HGlu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223>

> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> absent, Glu, Lys, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Asp, Ile, Phe, Arg,
Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Ser, Asn

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val,
Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dap, D-Dab, D-Lys, Gla

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> N(alpha)METHYLATION

<400> 2

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 3

Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa

1 5

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(9)

<223> Can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> ACYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 4

Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><

221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Cys at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 5

Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220

><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 6

Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 7

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES

 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLTATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Cys at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(7)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(10)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> ACETYLTATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 7

Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa

1 5 10

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221>

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 8

Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Cys at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(7)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222>
 (9)..(10)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap
 <400> 9
 Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 10
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(7)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(10)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap
 <400> 10
 Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213>

> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> ACETYLATION

<400> 11

Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<

213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap
 <400> 12
 Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

 <210> 13
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 13

Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<

213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)..(10)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap
 <400> 14
 Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 15
 <211> 11
 <212> PRT
 <213
 > Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Cys at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(7)

 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(11)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap
 <400> 15
 Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 16
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 16

Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Cys at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 17

Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 18

Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

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

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID
 <222> (3)..(9)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 3 and Cys at position 9

<220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(8)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (10)..(12)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> ACETYLATION
 <400> 19

Xaa Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 20
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (3)..(9)

<223> Disulfide bond between Cys at position 3 and Xaa at position 9

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Pen

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(12)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> ACETYLATION

<400> 20

Xaa Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223>

> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (3)..(9)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 3 and Cys at position 9

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(12)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> ACETYLATION

<400> 21

Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 22

<211> 12

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (3)..(9)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 3 and Xaa at position 9

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(8)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Pen

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(12)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222>

(12)..(12)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> ACETYLATION

<400> 22

Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 23

<211> 13

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (4)..(10)

<223> Disulfide bond between Cys at position 4 and Cys at position 10

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)..(9)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (11)..(13)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220>
 ><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> ACETYLATION
 <400> 23
 Xaa Xaa Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 24
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> (1)..(3)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (4)..(10)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 4 and Xaa at position 10
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)..(9)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Pen
 <220><221> VARIANT
 <
 222> (11)..(13)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> ACETYLATION
 <400> 24
 Xaa Xaa Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 25
 <211> 13
 <212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220

><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (4)..(10)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 4 and Cys at position 10

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 25

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 26

<

211> 13

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (4)..(10)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 4 and Xaa at position 10

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223>

Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 26

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Cys at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 27

Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys

1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT
 <222> (6)..(7)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap
 <400> 28
 Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5
 <210> 29
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Cys at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION

 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(7)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap
 <400> 29

Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa

1 5

<210> 30
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222>
 (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(7)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220

><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 30

Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (3)..(9)

<223> Disulfide bond between Cys at position 3 and Cys at position 9

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> ACETYLATION

<400> 31

Xaa Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa

1 5 10

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (3)..(9)

<223> Disulfide bond between Cys at position 3 and Xaa at position 9

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Pen

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 32

Xaa Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Pen

<220><221> DISULFID
 <222> (3)..(9)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 3 and Cys at position 9

<220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(8)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223>

> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 33
 Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10
 <210> 34
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> VARIANT
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION

 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (3)..(9)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 3 and Xaa at position 9
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(8)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Pen
 <220><221> VARIANT
 <222> (10)..(10)

 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 34

Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 35

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (4)..(10)

<223> Disulfide bond between Cys at position 4 and Cys at position 10

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> ACETYLATION

<400> 35

Xaa Xaa Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa

1 5 10

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (4)..(10)

<223> Disulfide bond between Cys at position 4 and Xaa at position 10

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen

<220><221> VARIANT

<

222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 36

Xaa Xaa Xaa Cys Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (4)..(10)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 4 and Cys at position 10

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap

<400> 37

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa

1 5 10

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (4)..(10)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 4 and Xaa at position 10

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222>

> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> ACETYLATION

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Dab, D-Dap
 <400> 38
 Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

 <210> 39
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> Arg, Tyr
 <400> 39
 Cys Xaa Ser Asp Thr Leu Cys Lys
 1 5
 <210> 40
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222>
 > (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <400> 40
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu Lys
 1 5 10
 <210> 41
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Cys at position 8
 <400> 41

Lys Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys
 1 5
 <210> 42
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Cys at position 8
 <400> 42
 Lys Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu
 1 5 10
 <210> 43

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> METHYLATION: Arg-Me-sym; Arg-Me-asym
 <400> 43
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu
 1 5
 <210> 44
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID

 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Dab, Cit, Cav, Dap
 <400> 44
 Cys Xaa Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu
 1 5

<210> 45
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLTATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <400>

45

Cys His Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu

1 5

<210> 46
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <400> 46

Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys

1 5

<210> 47
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION, Arg-Me-sym, Arg-Me-asm
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Dap, Dab, D-Lys
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> ACETYLATION
 <400> 47
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa
 1 5
 <210> 48
 <211> 8
 <212> PRT
 <213
 > Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)

<223> N(alpha)METHYLATION

<400> 48

Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Lys

1 5

<210> 49

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Guan, 4-Guan, Dap, Dab, Phe(4-NH2)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Dap, Dab, D-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> ACETYLATION

<400> 49

Cys Xaa Ser Asp Thr Leu Cys Xaa

1 5

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213>

> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <400> 50
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys
 1 5
 <210> 51
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7

 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 4-Guan
 <220><221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> Arg
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <400> 51
 Cys Xaa Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu Lys
 1 5 10

<210> 52
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID

 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(6)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <400> 52
 Cys His Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu
 1 5
 <210> 53
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220>
 ><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Sar
 <400> 53
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

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

<210> 54
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

 <223> D-Lys, Dab, Dab (2-Me-trifluorobutyl), Dab (trifluoropentyl), Dab
 (Acetyl), Dab (Octonyl)
 <400> 54
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu Xaa

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

 <210> 55
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<400> 55

Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa

1 5

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D-Lys

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8

<220><221>

> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<400> 56

Xaa Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa

1 5

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<400> 57

Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Xaa

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<400> 58

Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Xaa

1 5

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<400> 59

Arg Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa

1 5

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <400> 60
 Leu Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa
 1 5
 <210> 61
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (3)..(9)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 3 and Xaa at position 9
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Pen
 <400> 61
 Lys Leu Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa
 1 5

<210> 62
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct

 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <400> 62
 His Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa
 1 5
 <210> 63
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (3)..(9)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 3 and Xaa at position 9

 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)

<223> Pen
 <400> 63
 Lys His Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa
 1 5
 <210> 64
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 3 and Xaa at position 9
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)

<223> Pen
 <400> 64
 Glu Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa
 1 5
 <210> 65
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (3)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 3 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<400> 65

Lys Glu Cys Arg Ser Asp Thr Xaa

1 5

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (3)..(9)

<223> Disulfide bond between Cys at position 3 and Xaa at position 9

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Pen

<400> 66

Lys Trp Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa

1 5

<210> 67

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <400> 67
 Pro Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa
 1 5
 <210> 68
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223>
 > Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (3)..(9)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 3 and Xaa at position 9
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Pen
 <400> 68
 Lys Pro Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa
 1 5

<210> 69
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES

 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (3)..(9)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 3 and Xaa at position 9
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Pen
 <400> 69
 Lys Ser Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa
 1 5
 <210> 70
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220
 ><221> DISULFID
 <222> (3)..(9)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 3 and Xaa at position 9
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)

<223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Pen
 <400> 70
 Lys Asn Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa
 1 5
 <210> 71
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (3)..(9)
 <223>
 > Disulfide bond between Cys at position 3 and Xaa at position 9
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Pen
 <400> 71
 Lys Tyr Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa
 1 5
 <210> 72
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<400> 72

Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Leu Xaa

1 5

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 73
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa His Xaa
 1 5
 <210> 74
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLTATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 74
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Glu Xaa
 1 5
 <210> 75
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<400> 75

Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Lys

1 5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<

223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<400> 76

Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys

1 5

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<400> 77

Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221>
 > MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 78
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Pro Xaa
 1 5
 <210> 79
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION

 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)

<223> D-Lys
 <400> 79
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Ser Xaa
 1 5
 <210> 80
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION

 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 80
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Asn Xaa
 1 5
 <210> 81
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 1-Nal

<400> 81

Arg Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Lys

1 5 10

<210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> 1-Nal
 <400> 82
 Glu Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Lys
 1 5 10
 <210> 83
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION

 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <400> 83
 Arg Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys
 1 5 10
 <210> 84
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)

<223> Pen
 <400> 84
 Glu Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys
 1 5 10

<210> 85
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <400> 85
 Arg Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Lys

1 5 10
 <210> 86

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <400> 86
 Glu Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Lys
 1 5 10

<210> 87
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <400> 87

Tyr Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa

1 5

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<

222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<400> 88

Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213>

Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <400> 89
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa His Lys
 1 5
 <210> 90
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<400> 90

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa His Xaa

1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<400> 91

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Xaa

1 5

<210> 92
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)

 <223> D-Lys
 <400> 92
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Xaa
 1 5
 <210> 93
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222>
 > (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Lys, D-Phe
 <400> 93
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa
 1 5
 <210> 94
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Lys
 <400> 94
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa
 1 5
 <210> 95
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Lys
 <400> 95
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa
 1 5
 <210> 96
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES

 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 96
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Xaa
 1 5
 <210> 97
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION

<220><221
 > MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Phe, 2-Nal, HPhe, Bip, Phe(4-F), Tyr(OMe), Ala(3,3 biphenyl),
 Trp(di-hydro), dTrp (di-hydro), Phe(4-Me)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 97
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 98
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8

 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <400> 98
 Ser Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa
 1 5
 <210> 99
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <
 223> Pen
 <400> 99
 Asn Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa
 1 5
 <210> 100
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <400> 100
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp
 1 5
 <210> 101
 <211
 > 8

<212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Trp, D-Phe
 <400> 101
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa
 1 5
 <210> 102
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223>
 > Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<

400> 102

Lys Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp

1 5

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <400> 103
 Lys Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys
 1 5 10
 <210> 104
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223>
 > D-Lys
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)

<223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 104
 Xaa Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Xaa
 1 5 10

 <210> 105
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 105

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Phe Xaa

1 5 10

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> N(alpha)METHYLATION

<400> 106

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa

1	5	10
<210> 107		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> Unknown		
<220><223> Synthetic Construct		
<220><221> MOD_RES		
<222> (1)..(1)		
<223> ACETYLATION		
<220><221> MOD_RES		
<222> (1)..(1)		
<223> Pen		
<220><221> DISULFID		
<222> (1)..(7)		
<223> Disulfide bond between Xaa at postion 1 and Xaa at position 7		

<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N(alpha)METHYLATION
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> N(alpha)METHYLATION
<400> 107

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1	5	10
<210> 108		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> Unknown		
<220><223> Synthetic Construct		
<220><221> MOD_RES		
<222> (1)..(1)		

<223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID

 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 108
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Ser Xaa
 1 5 10
 <210> 109
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<400> 109

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Tyr Xaa

1 5 10

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Trp, D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<400> 110

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N(alpha)METHYLATION

<400> 111

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys

1 5

<210> 112
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221>
 MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Asp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 112
 Xaa Arg Ser Xaa Thr Leu Xaa Trp Xaa
 1 5
 <210> 113
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Pen

<220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <400> 113

Pro Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp

1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<400> 114

Leu Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp

1 5

<210> 115

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <400> 115
 His Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp

1 5
 <210> 116
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<400> 116

Glu Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp

1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<400> 117

Arg Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp

1 5

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><

223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Pen

<220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <400> 118
 Ser Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp
 1 5
 <210> 119
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES

 <222> (2)..(2)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (2)..(8)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 2 and Xaa at position 8
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Pen
 <400> 119
 Phe Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp
 1 5
 <210> 120
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221>
 > MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Phe, D-Trp, 2-Nal, 3-3-diPhe, Beta-HTrp, Phe(4-CF3), 1-Nal,
 2-Nal, Phe(2,4-C12), Phe(3,4-C12), D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe,
 D-HPhe, 2,2-Indane, 1,1-Indane
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <400> 120
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Xaa
 1 5 10
 <210> 121

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 121

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Leu Xaa

1 5 10

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<400> 122

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp His Xaa

1 5 10

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 123
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Arg Xaa
 1 5 10
 <210> 124
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220
 ><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 124

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Trp Xaa

1 5 10

<210> 125

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<400> 125

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Pro Xaa

1 5 10

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLTATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

 <223> D-Lys
 <400> 126
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 127
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLTATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<400> 127

Xaa Arg Thr Asp Thr Leu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 128
 Xaa Arg Ile Asp Thr Leu Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 129
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLTATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <
 223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 129
 Cys Arg Ser Asp Ile Leu Cys Xaa Xaa

1 5

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> DISULFID

<

222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<400> 130

Cys Arg Ser Asp Val Leu Cys Xaa Xaa

1 5

<210> 131

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><

221> DISULFID

<222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> HLeu, cyclobutyl-Ala, HCha, Nle
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 131
 Cys Arg Ser Asp Thr Xaa Cys Trp Xaa
 1 5
 <210> 132
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <
 222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Cys at position 1 and Cys at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 132
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Xaa
 1 5

<210> 133
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLTATION

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Asp, D-Glu, Beta-HGlu, 1-Nal, 2-Nal, Bip, Beta-HPhe, Beta-Glu
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 133
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Xaa Xaa

1 5 10
 <210> 134
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Phe, D-Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(4-CF3), HPhe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Phe, D-Trp, 1-Nal, 2-Nal, Phe(4-CF3), HPhe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Glu, D-Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<400> 134

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Glu
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 135
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 136
 <211
 > 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 136
 Xaa Lys Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Xaa

1 5
 <210> 137
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

 <223> N(alpha)METHYLATION
 <400> 137
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Tyr Lys
 1 5 10
 <210> 138
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220
 ><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Nle
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)

<223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys
 <400> 138
 Xaa Arg Ser Asp Thr Xaa Xaa Trp Xaa
 1 5
 <210> 139
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLTATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Nle
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 139

Xaa Arg Ser Asp Thr Xaa Xaa Trp Glu Xaa

1 5 10

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<

223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Phe

<400> 140

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa

1 5

<210> 141

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<

223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<400> 141

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp

1 5

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<400> 142

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Asp Xaa

1 5 10

<210> 143

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<400> 143

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa His Glu Xaa

1 5 10

<210> 144

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220

><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID

<222> (1)..(7)

<223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N(alpha)METHYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<400> 144

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa His Tyr Xaa

1 5 10

<210> 145

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 145
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Xaa

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

<210> 146
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><223> Synthetic Construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 <220><221> DISULFID
 <222> (1)..(7)
 <223> Disulfide bond between Xaa at position 1 and Xaa at position 7
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N(alpha)METHYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<400> 146

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Tyr Xaa

1 5 10