(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2006-527773

(P2006-527773A)

(43)公表日　平成18年12月7日(2006.12.7)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07K 7/50	(2006.01)	C07K	7/50	ZNA	4C084
A61K 38/00	(2006.01)	A61K	37/02		4H045
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111	
A61P 3/04	(2006.01)	A61P	3/04		
A61P 3/10	(2006.01)	A61P	3/10		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 217 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-517152 (P2006-517152)
(86)(22)出願日　平成16年6月17日 (2004.6.17)
(85)翻訳文提出日　平成17年12月19日 (2005.12.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/016625
(87)国際公開番号　WO2005/000339
(87)国際公開日　平成17年1月6日 (2005.1.6)
(31)優先権主張番号　60/479,740
(32)優先日　平成15年6月19日 (2003.6.19)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/557,347
(32)優先日　平成16年3月29日 (2004.3.29)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/570,676
(32)優先日　平成16年5月13日 (2004.5.13)
(33)優先権主張国　米国 (US)

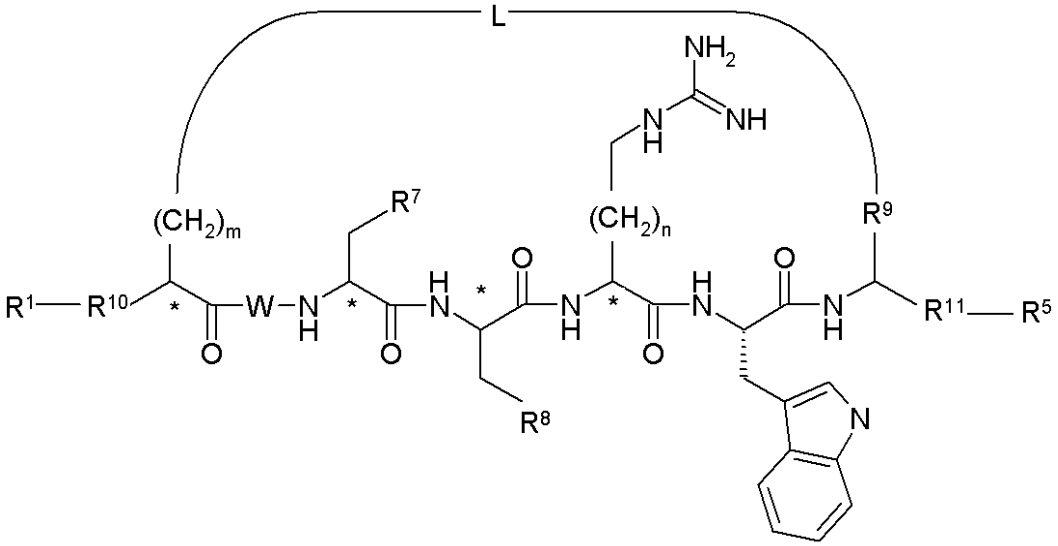
(71)出願人　594197872
イーライ　リリー　アンド　カンパニー
アメリカ合衆国　インディアナ州　４６２８５　インディアナポリス　リリー　コーポレイト　センター　（番地なし）
(74)代理人　100068526
弁理士　田村　恭生
(74)代理人　100087114
弁理士　齋藤　みの里
(74)代理人　100126778
弁理士　品川　永敏
(72)発明者　デイビッド・ベンジャミン・フローラ
アメリカ合衆国４６１４０インディアナ州グリーンフィールド、ノース・３００・イースト５０９６番

最終頁に続く

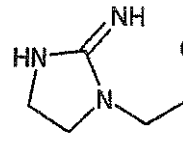
(54)【発明の名称】メラノコルチン受容体４（ＭＣ４）作用薬とその用途

(57)【要約】
本発明はＭＣ４受容体のペプチド作用薬に関しており、この受容体の活性化に応答的な障害、例えば肥満、真性糖尿病、男性及び／又は女性の性機能不全の治療に有効である。

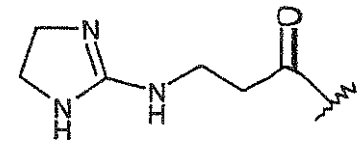
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：
【化１】



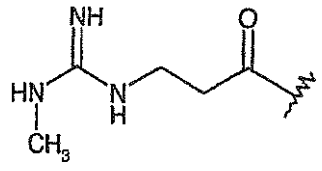
［式中、ＷはＧｌｕ、Ｇｌｎ、Ａｓｐ、Ａｓｎ、Ａｌａ、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ、Ｐｒｏ、Ｍｅｔ、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ｐｈｅ、Ｌｙｓ、Ｌｅｕ、Ｃｙａまたは不在、
R^1は－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_{1-4}CH_3$、－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_{1-4}$ＮＨＣ（ＮＨ）NH_2、Ｔｙｒ－βＡｒｇ－、Ａｃ－Ｔｙｒ－β－ｈＡｒｇ－、グルコノイル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、Ａｃ－ジアミノブチリル－、Ａｃ－ジアミノプロピオニル－、Ｎ－プロピオニル－、Ｎ－ブチリル－、Ｎ－バレリル－、Ｎ－メチル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、Ｎ－グルタリル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、Ｎ－スクシニル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、R^6-SO_2ＮＨＣ（Ｏ）CH_2CH_2C（Ｏ）－、R^6-SO_2ＮＨＣ（Ｏ）CH_2CH_2C（Ｏ）Ａｒｇ－、$R^6-SO_2NHCH_2CH_2CH_2C$（Ｏ）－、C_3-C_7シクロアルキルカルボニル、フェニルスルホニル、C_8-C_{14}二環式アリールスルホニル、フェニル－$(CH_2)_q$Ｃ（Ｏ）－、C_8-C_{14}二環式アリール－$(CH_2)_q$Ｃ（Ｏ）－、
【化２】



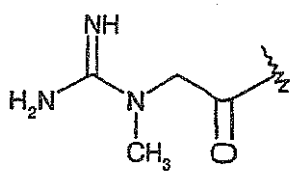
，



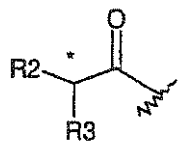
，



，



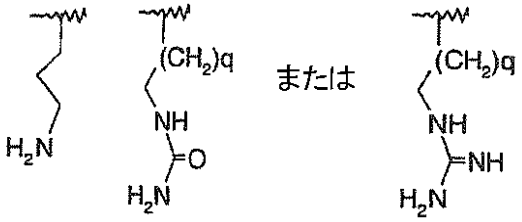
または



であり、
R^2は－Ｈ、－NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）$(CH_2)_{1-4}CH_3$、－ＮＨ－ＴｙｒＣ（Ｏ）CH_3、R^6SO_2NH－、Ａｃ－Ｃｙａ－ＮＨ－、Ｔｙｒ－ＮＨ－、Ｈ

Ｏ－（C_6H_5）－CH_2CH_2C（Ｏ）ＮＨ－またはCH_3－（C_6H_5）－Ｃ（Ｏ）CH_2CH_2C（Ｏ）ＮＨ－であり、
R^3はC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル、NH_2－CH_2－（CH_2）$_q$－、ＨＯ－CH_2－、（CH_3）$_2$ＣＨＮＨ（CH_2）$_4$－、R^6（CH_2）$_q$－、R^6SO_2NH－、Ｓｅｒ、Ｉｌｅ、

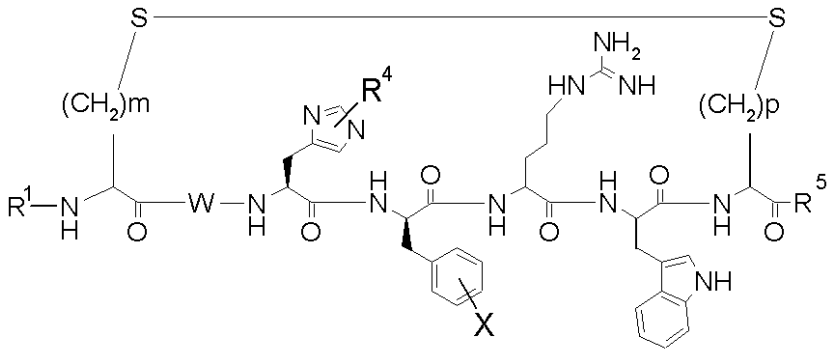
【化３】



であり、
ｑは０、１、２または３、
R^6はフェニルまたはC_8－C_{14}二環式アリール、
ｍは１または２、
ｎは１、２、３または４、
R^9は（CH_2）$_p$または（CH_3）$_2$Ｃ－、
Ｐは１または２、
R^{10}はＮＨ－または不在、
R^7は５または６員環のヘテロアリール、または適宜R^4で置換されていてもよい５または６員環のヘテロアリール環、
R^4はＨ、C_1－C_4直鎖または側鎖アルキル、フェニル、ベンジルまたは（C_6H_5）－CH_2－Ｏ－CH_2－、
R^8はフェニル、適宜Ｘで置換されていてもよいフェニル環またはシクロヘキシル、
ＸはＨ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、メチルまたはメトキシ、
R^{11}は－Ｃ（Ｏ）または－CH_2、
R^5は－NH_2、－ＯＨ、グリシノール、NH_2－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－、NH_2－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－、ＨＯ－Ｓｅｒ－、ＨＯ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－、ＨＯ－Ｌｙｓ－、－Ｓｅｒアルコール、－Ｓｅｒ－Ｐｒｏアルコール、－Ｌｙｓ－Ｐｒｏアルコール、$HOCH_2CH_2$－Ｏ－CH_2CH_2NH－、NH_2－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－、NH_2－Ｇｌｕ－、$NH_2CH_2RCH_2NH$－、ＲＨＮ－またはＲＯ－（ここにＲはC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル）、
Ｌは－Ｓ－Ｓ－または－Ｓ－CH_2－Ｓ－である］
で示される化合物または製薬的に容認可能なその付加塩。

【請求項２】
式：

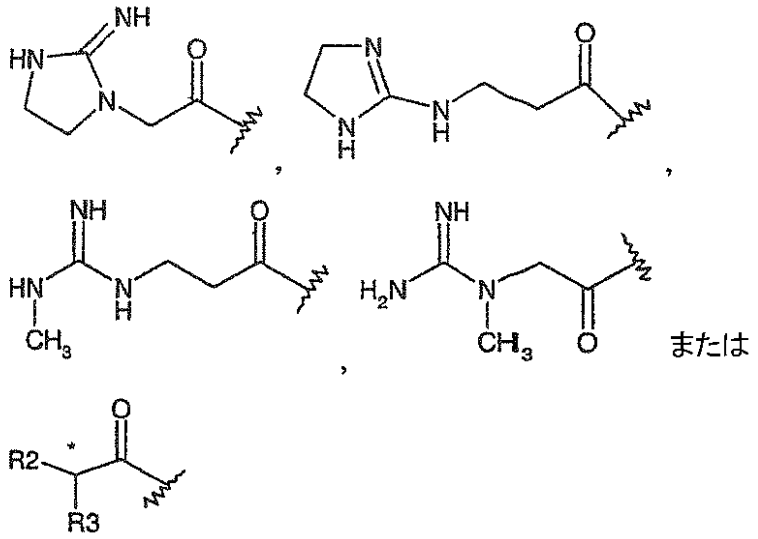
【化４】



［式中、Ｗは単鎖、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ａｓｐ、Ａｓｎ、Ａｌａ、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ、Ｐｒｏ、Ｍｅｔ、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ｔｙｒ、ＴｒｐまたはＰｈｅ、

R^1は－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）（CH_2）$_{1-4}CH_3$、－Ｃ（Ｏ）（CH_2）$_{1-4}$－ＮＨＣ（ＮＨ）NH_2、Ｔｙｒ－βＡｒｇ、グルコノイル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ、Ａｃ－Ｄａｂ、Ａｃ－Ｄａｐ、Ｎ－スクシニル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ、Ｎ－プロピオニル、Ｎ－バレリル、Ｎ－グルタリル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ、Ｎ－ブチリル、

【化５】

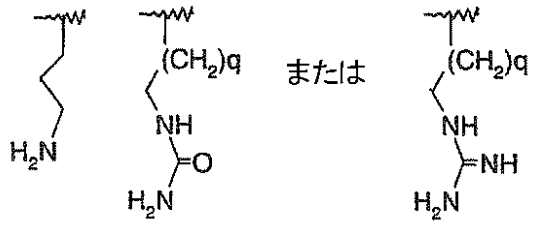


であり、

R^2は－Ｈ、－NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）（CH_2）$_{1-4}CH_3$または－ＮＨ－ＴｙｒＣ（Ｏ）CH_3、

R^3はC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル、Ｓｅｒ、Ｉｌｅ、

【化６】



であり、

ｑは０、１、２または３、

ｍは１または２、

ｐは１または２、

R^4はＨまたはC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル、

ＸはＨ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、メチルまたはメトキシ、

R^5は－NH_2、－ＯＨ、グリシノール、－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－NH_2、－Ｌｙｓ－Ｐｒｏ－NH_2、－Ｓｅｒ－ＯＨ、－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－ＯＨ、－Ｌｙｓ－Ｐｒｏ－ＯＨ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－NH_2、－Ｇｌｕ－NH_2、－ＮＨＲまたは－ＯＲ（ここにＲはC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル）である］

で示される化合物または製薬的に容認可能なその付加塩。

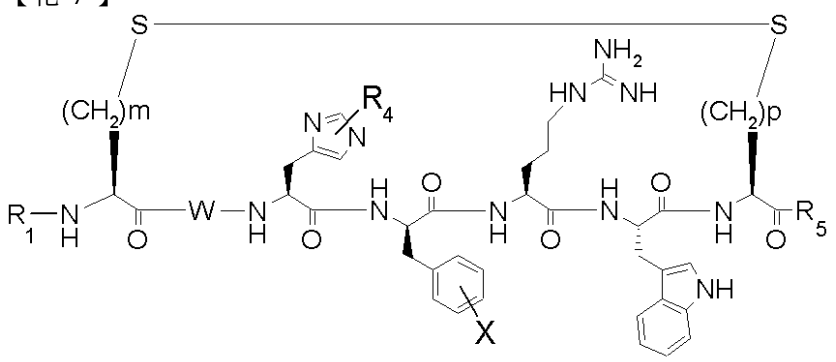
【請求項３】

R_2＝Ｔｙｒ、R_3＝Ａｒｇ、Ｗ＝Ｇｌｕ、R_4＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、ｍ＝１、ｐ＝１およびR_5＝NH_2の組み合わせが特に除外されていることを条件とした請求項２記載の化合物。

【請求項４】

式：

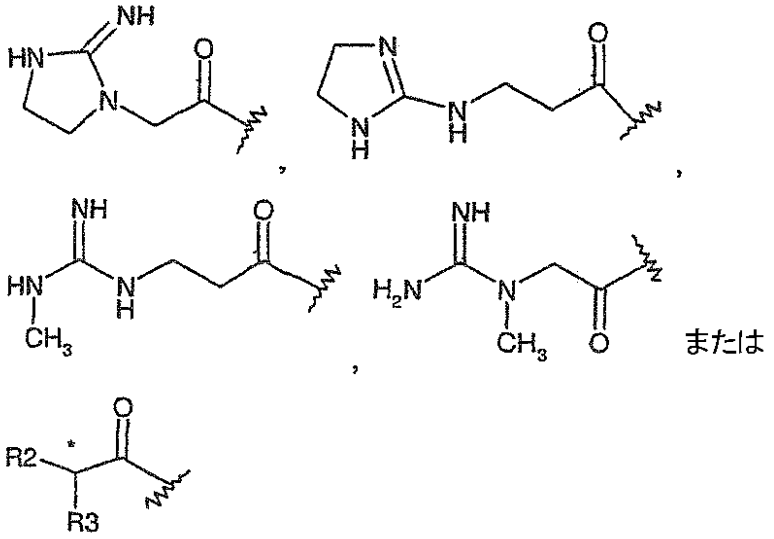
【化７】



［式中、ＷはＧｌｕ、Ｇｌｎ、Ａｓｐ、Ａｓｎ、Ａｌａ、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ、Ｐｒｏ、Ｍｅｔ、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ｐｈｅ、Ｌｙｓ、Ｌｅｕ、Ｃｙａまたは不在、

R^1は－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_{1-4}CH_3$、－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_{1-4}$ＮＨＣ（ＮＨ）NH_2、Ｔｙｒ－βＡｒｇ－、Ａｃ－Ｔｙｒ－β－ｈＡｒｇ－、グルコノイル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、Ａｃ－ジアミノブチリル－、Ａｃ－ジアミノプロピニル－、Ｎ－プロピオニル－、Ｎ－ブチリル－、Ｎ－バレリル－、Ｎ－メチル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、Ｎ－グルタリル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、Ｎ－スクシニル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、R^6－SO_2ＮＨＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－、R^6－SO_2ＮＨＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）Ａｒｇ－、R^6－SO_2ＮＨ$CH_2CH_2CH_2$Ｃ（Ｏ）－、C_3－C_7シクロアルキルカルボニル、フェニルスルホニル、C_8－C_{14}二環式アリールスルホニル、フェニル－（CH_2）$_q$Ｃ（Ｏ）－、C_8－C_{14}二環式アリール－（CH_2）$_q$Ｃ（Ｏ）－、

【化８】

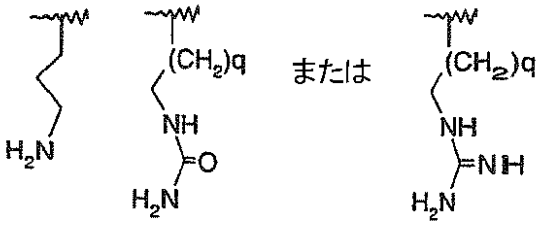


であり、

R^2は－Ｈ、－NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）$(CH_2)_{1-4}CH_3$、－ＮＨ－ＴｙｒＣ（Ｏ）CH_3、R^6SO_2NH－、Ａｃ－Ｃｙａ－ＮＨ－、Ｔｙｒ－ＮＨ－、ＨＯ－（C_6H_5）－CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）ＮＨ－または CH_3－（C_6H_5）－Ｃ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、

R^3はC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル、NH_2－CH_2－（CH_2）$_q$－、ＨＯ－CH_2－、（CH_3）$_2$ＣＨＮＨ（CH_2）$_4$－、R^6（CH_2）$_q$－、R^6SO_2NH－、Ｓｅｒ、Ｉｌｅ、

【化９】



であり、
ｑは０、１、２または３、
R^6はフェニルまたはC_8－C_{14}二環式アリール、
ｍは１または２、
ｐは１または２、
R^4はＨ、C_1－C_4直鎖または側鎖アルキル、フェニル、ベンジルまたは（C_6H_5）－CH_2－Ｏ－CH_2－、
ＸはＨ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂ、メチルまたはメトキシ、
R^5は－NH_2、－ＯＨ、グリシノール、NH_2－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－、NH_2－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－、ＨＯ－Ｓｅｒ－、ＨＯ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－、ＨＯ－Ｌｙｓ－、－Ｓｅｒアルコール、－Ｓｅｒ－Ｐｒｏアルコール、－Ｌｙｓ－Ｐｒｏアルコール、$HOCH_2CH_2$－Ｏ－CH_2CH_2NH－、NH_2－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－、NH_2－Ｇｌｕ－、$NH_2CH_2RCH_2NH$－、ＲＨＮ－またはＲＯ－（ここにＲはC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル）である］
で示される化合物または製薬的に容認可能なその付加塩。

【請求項５】
ＷがＧｌｕまたは不在、
R^1がＨ－、Ａｃ－、Ａｒｇ－、Ａｃ－Ａｒｇ－またはＡｃ－Ｄ－Ａｒｇ－、
ｍが１または２、
ｐが１、
R^5がNH_2またはＯＨである請求項４記載の化合物。

【請求項６】
ＷがＧｌｕ、R^1がＡｃ－Ｄ－Ａｒｇ－、ｍが１、ｐが１、およびR^5がNH_2である請求項４記載の化合物。

【請求項７】
Ｗが不在、R^1がＡｃ－、ｍが２、ｐが１、およびR^5がNH_2である請求項４記載の化合物。

【請求項８】
ＷがＧｌｕ、R^1がＡｃ－Ａｒｇ－、ｍが１、ｐが１、およびR^5がNH_2である請求項４記載の化合物。

【請求項９】
Ｗが不在、R^1がＨ、ｍが２、ｐが１、およびR^5がNH_2である請求項４記載の化合物。

【請求項１０】
Ｗが不在、R^1がＡｒｇ－、ｍが２、ｐが１、およびR^5がＯＨである請求項４記載の化合物。

【請求項１１】
化合物番号１～１９８からなる群から選択される化合物。

【請求項１２】
化合物が化合物番号４８、５２、１３２、１３７または１５５である請求項１１記載の化合物。

【請求項１３】
化合物がＡｃ－Ｄ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－

Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2である請求項１２記載の化合物。
【請求項１４】
化合物がＡｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2である請求項１２記載の化合物。
【請求項１５】
製薬的に容認可能な担体と請求項１～１４のいずれか１項記載の少なくとも１つの化合物を含む製薬組成物。
【請求項１６】
請求項１～１４のいずれか１項記載の少なくとも１つの化合物の製薬的有効量をそれを必要とする患者に投与することを特徴とする、ＭＣ４受容体に作用させる方法。
【請求項１７】
請求項１～１４のいずれか１項記載の少なくとも１つの化合物の製薬的有効量をそれを必要とする哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物の肥満を治療する方法。
【請求項１８】
請求項１～１４のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の製薬的有効量をそれを必要とする哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物の真性糖尿病を治療する方法。
【請求項１９】
請求項１～１４のいずれかに記載の少なくとも１つの化合物の製薬的有効量をそれを必要とする哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物の雄および／または雌の性機能不全を治療する方法。
【請求項２０】
医薬品として使用される請求項１～１４のいずれか１項記載の化合物。
【請求項２１】
肥満を治療する医薬品の製造における請求項１～１４のいずれか１項記載の化合物の用途。
【請求項２２】
真性糖尿病を治療する医薬品の製造における請求項１～１４のいずれか１項記載の化合物の用途。
【請求項２３】
性機能不全を治療する医薬品の製造における請求項１～１４のいずれか１項記載の化合物の用途。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明はＭＣ４受容体のペプチド作用薬に関しており、この受容体の活性化に応答的な障害、例えば肥満、真性糖尿病、男性及び／又は女性の性機能不全の治療に有効である。
【背景技術】
【０００２】
プロオピオメラノコルチン（ＰＯＭＣ）遺伝子は、７つの成熟ペプチドホルモンの前駆体である３１～３６ｋＤａのプレプロホルモンをコード化している。ＰＯＭＣのプロセシングは組織内で特定の方法を使って行なわれ、副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）、α－メラノサイト刺激ホルモン（α－ＭＳＨ）、β－ＭＳＨ、そしてγ－ＭＳＨの４つのメラノコルチンペプチドを生成する。
【０００３】
今まで５つのメラノコルチン受容体が確認されており、ＭＣ１、ＭＣ２、ＭＣ３、ＭＣ４、そしてＭＣ５と呼ばれている。主要内因性リガンドがα－ＭＳＨであるＭＣ１は色素沈着に関係している。主要内因性リガンドがＡＣＴＨであるＭＣ２はステロイド産生に関係している。ＭＣ２は他のメラノコルチン受容体とは明確に異なっており、ＡＣＴＨまたはその類似体以外の内因性または合成ＭＳＨとは相互作用しないと考えられている。（シオス（Ｓｃｈｉｏｅｔｈ）等、ライフサイエンス（Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）５９（

１０）：７９７－８０１、１９９６）。ＭＣ５には主要リガンドがα－ＭＳＨとＡＣＴＨの２つ存在すると考えられており、アメナンド外分泌皮脂腺の脂質分泌に関係している。

【０００４】

げっ歯類とヒトから得られる遺伝学および製薬学的データを含む様々な証拠により、エネルギー恒常性の調節、特に食物摂取と代謝の調節におけるＭＣ４受容体の役割が支持されている。脳のＭＣ４受容体の分布とメラノコルチン仲介摂食行動への感受性を示す脳内の領域が良く一致している（マクネイル（ＭａｃＮｅｉｌ）等、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍ．４４０（２－３）：１４１－５７、２００２）。更に、ＭＣ４受容体は体重の調節に有意に関係していると考えられており、それはＭｃ４ｒ－／－マウスが肥満であり、メラノコルチンＭＣ４受容体遺伝子に変異のある人が肥満であると言う事実により証明されている。従って、ＭＣ４受容体作用薬は肥満の治療に有効であると考えられる。

【０００５】

メラノコルチン受容体の選択的ペプチド作用薬の開発は、種々のメラノコルチン受容体のサブタイプとその主要リガンドの同定の直後に行なわれた。同上。１３アミノ酸ペプチドであるα－ＭＳＨは、ＭＣ１とＭＣ３～ＭＣ５の４つのメラノコルチン受容体の非選択的作用薬である。ＮＤＰα－ＭＳＨは更に強力なプロテアーゼ抵抗性を示すが、やはりα－ＭＳＨの非選択的類似体である。

【０００６】

ＭＴＩＩとして知られるα－ＮＤＰ－ＭＳＨの４－１０断片由来のラクタムはインビボでＮＤＰ－α－ＭＳＨより更に強力であるが、非選択的である。ＭＴＩＩのＤ－ＰｈｅをＤ－（２’）ＮａＩで置き換えると、ＭＣ３とＭＣ４に高親和的な拮抗薬が生産され、それはＭＣ１とＭＣ５受容体の作用薬である。このペプチドはＳＨＵ９１１９として知られている。

【０００７】

ジスルフィドブリッジにより環状になっている多くのペプチドはＭＣ４受容体作用薬であるが、ＭＣ３受容体に中程度の選択性を持つＭＣ４受容体拮抗薬もいくつか存在する。ペプチドＨＳ０１４はＭＣ１とＭＣ５受容体の部分的な作用薬であるが、ＨＳＯ２４はＭＣ１とＭＣ３受容体に作用薬としての活性を示さない。更に、ＰＣＴ公告番号ＷＯ００／３５９５２は、ＭＣ４作用薬として有効であり、ジスルフィドブリッジにより環状になっているいくつかのペプチドを開示している。

【０００８】

上述またはその他の様々な前進があったにも拘わらず、製薬学的、特に肥満の治療に有効で、製薬学的に望ましい選択性と効力を持つＭＣ４作用薬が、依然として現在も求められている。特に望ましいのは、臨床的に好ましい薬物動態と安全性を有するＭＣ４作用薬である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

肥満

肥満、特に上半身の肥満は、米国でも世界の他の地域でも同様に深刻な健康問題を呈している。最近の統計によると、米国人の２５％とカナダ人の２７％は肥満である（クズマルスキ（Ｋｕｃｚｍａｒｓｋｉ）、Ａｍｅｒ．Ｊ．ｏｆ Ｃｌｉｎ．Ｎｕｔｒ．５５：４９５Ｓ－５０２Ｓ、１９９２；リーダー（Ｒｅｅｄｅｒ）等、Ｃａｎ．Ｍｅｄ．Ａｓｓｎ．Ｊ．、２３：２２６－３３、１９９２）。上半身の肥満は、ＩＩ型真性糖尿病にとって最大のリスク要因として知られており、心臓血管病と癌のリスク要因でもある。肥満の治療にかかる医療費は、全世界で、１，５００億ドルであると推測されている。公衆衛生局長官が米国でますます増大する肥満との闘いを率先して行なっているほど、これは深刻な問題である。

【００１０】

男性および／または女性の性機能不全

ＭＣ４受容体は他の生理機能、つまり毛づくろい行動、勃起、そして血圧にも関係しているようである。女性の性機能不全には、これだけに限定されるものではないが、性欲の欠如、関連の覚醒障害、オーガズムの欠如、潤滑作用の困難、膣痙なども含まれる。

【００１１】

勃起不全は、勃起、射精、あるいはその両方ができない哺乳類のオスに関する障害である。勃起不全の症状には、勃起不能、勃起維持の困難、射精不能、早漏、オーガズムの欠如などが含まれる。勃起不全は年齢に関連している場合が多く、一般には肉体的な病気や医薬品の副作用として生じる。不能と言う用語は、こういう症状を表すのによく使用される。合成メラノコルチン受容体作用薬には、心因性の勃起不全で悩む男性の勃起を開始する機能のあることが見出された（ウェッセルス（Ｗｅｓｓｅｌｌｓ）等、合成メラノコルチン受容体作用薬は心因性の勃起不全で悩む男性の勃起を開始：二重盲検偽薬コントロール交差試験、Ｊ．Ｕｒｏｌ．、１６０：３８９－９３、１９９８）。脳のメラノコルチン受容体の活性化が、正常な性欲の刺激を開始するようである。ＭＣ４受容体が男性および／または女性の性的機能不全に関係しているという証拠は、ＷＯ００／７４６７０に詳細に記されている。

【００１２】

糖尿病

糖尿病は、哺乳動物の血糖値を調節する機能が損なわれる病気である。グルコースをグリコーゲンに換え、筋肉や肝細胞に貯蔵する機能が減少することにより生じる。Ｉ型糖尿病では、インスリン生産の減少によりグルコース貯蔵機能が減退する。ＩＩ型糖尿病または非インスリン依存真性糖尿病（ＮＩＤＤＭ）は、主要インスリン感性組織である筋肉、肝臓、脂肪組織において、グルコースや脂質の代謝を刺激したり調節したりするインスリンの機能が阻害されることにより生じる糖尿病である。インスリン応答が阻害されることにより、グルコースの摂取、酸化、筋肉内の貯蔵に必要なインスリンの活性が不十分となり、脂肪組織における脂質分解と肝臓でのグルコース生産と分泌に関与するインスリンの抑制機能が不十分となる。こういう細胞のインスリン感性の低下に伴って、体は異常な量のインスリンを生産することによりそれを補おうとし、その結果、高インスリン血症が生じる。高インスリン血症は高血圧と肥満に関係している。インスリンは、インスリン感性細胞がグルコース、アミノ酸、そしてトリグリセリドを血液から吸収するのを促進するのであるから、インスリン感性の低下した人は、心臓血管障害のリスク要因であるトリグリセリドとＬＤＬの値が高くなる。高インスリン血症と高血圧、肥満、高トリグリセリド、高ＬＤＬが組み合わさった症状は症候群Ｘとして知られている。

【課題を解決するための手段】

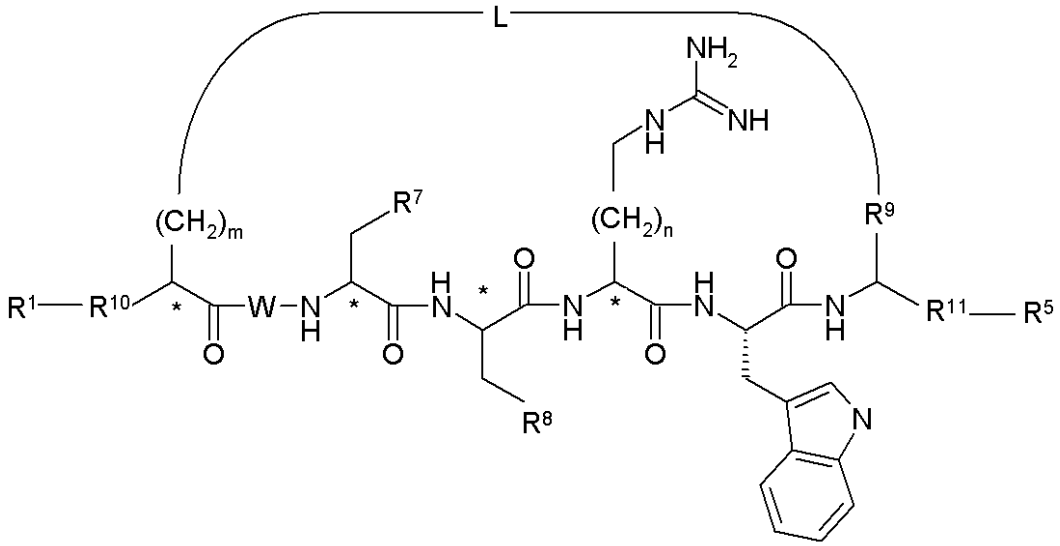
【００１３】

本出願者は、ＭＣ４に異常に高い親和性を示し、他のメラノコルチン受容体サブタイプよりもＭＣ４受容体に選択的に反応する化合物を発見した。

【００１４】

本発明は、次の構造式Ｉにより表される化合物、

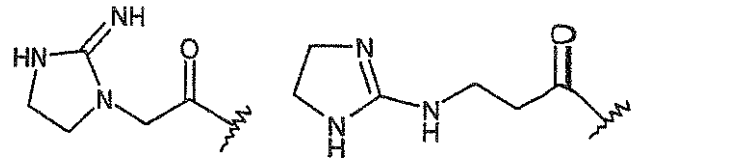
【化１】



［式中、ＷはＧｌｕ、Ｇｌｎ、Ａｓｐ、Ａｓｎ、Ａｌａ、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ、Ｐｒｏ、Ｍｅｔ、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ｐｈｅ、Ｌｙｓ、Ｌｅｕ、Ｃｙａまたは不在、

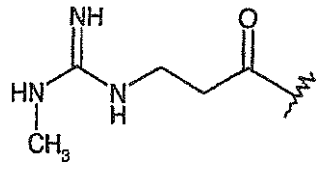
R^1は－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_{1-4}CH_3$、－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_{1-4}$ＮＨＣ（ＮＨ）NH_2、Ｔｙｒ－βＡｒｇ－、Ａｃ－Ｔｙｒ－β－ｈＡｒｇ－、グルコノイル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、Ａｃ－ジアミノブチリル－、Ａｃ－ジアミノプロピオニル－、Ｎ－プロピオニル－、Ｎ－ブチリル－、Ｎ－バレリル－、Ｎ－メチル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、Ｎ－グルタリル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、Ｎ－スクシニル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、R^6－SO_2ＮＨＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－、R^6－SO_2ＮＨＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）Ａｒｇ－、R^6－SO_2ＮＨ$CH_2CH_2CH_2$Ｃ（Ｏ）－、C_3－C_7シクロアルキルカルボニル、フェニルスルホニル、C_8－C_{14}二環式アリールスルホニル、フェニル－（CH_2）$_q$Ｃ（Ｏ）－、C_8－C_{14}二環式アリール－（CH_2）$_q$Ｃ（Ｏ）－、

【化２】

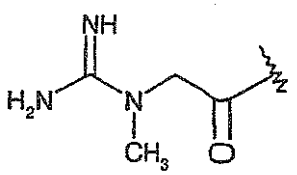


、

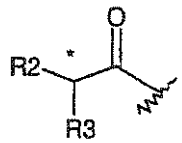
、



、



または



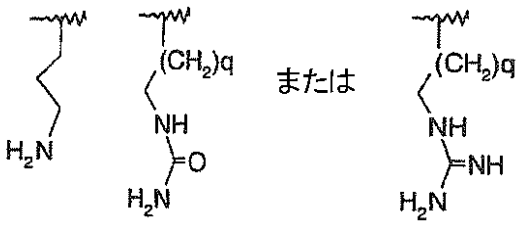
であり、

R^2は－Ｈ、－NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）$(CH_2)_{1-4}CH_3$、－ＮＨ－ＴｙｒＣ（Ｏ）CH_3、R^6SO_2NH－、Ａｃ－Ｃｙａ－ＮＨ－、Ｔｙｒ－ＮＨ－、ＨＯ－（C_6H_5）－CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）ＮＨ－またはCH_3－（C_6H_5）－Ｃ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）ＮＨ－であり、

R^3はC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル、NH_2－CH_2－（CH_2）$_q$－、ＨＯ－H_2－、（

$CH_3)_2CHNH(CH_2)_4-$、$R^6(CH_2)_q-$、R^6SO_2NH-、Ｓｅｒ、Ｉｌｅ、

【化３】



であり、

ｑは０、１、２または３、

R^6はフェニルまたはC_8-C_{14}二環式アリール、

ｍは１または２、ｎは１、２、３または４、

R^9は$(CH_2)_p$または$(CH_3)_2C-$、

Ｐは１または２、

R^{10}はＮＨ－または不在、

R^7は５または６員環のヘテロアリール、または適宜R^4で置換されていてもよい５または６員環のヘテロアリール環、

R^4はＨ、C_1-C_4直鎖または側鎖アルキル、フェニル、ベンジルまたは$(C_6H_5)-CH_2-O-CH_2-$、

R^8はフェニル、適宜Ｘで置換されていてもよいフェニル環またはシクロヘキシル、

ＸはＨ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、メチルまたはメトキシ、

R^{11}は－Ｃ（Ｏ）または$-CH_2-$、

R^5は$-NH_2$、－ＯＨ、グリシノール、$NH_2-Pro-Ser-$、$NH_2-Pro-Lys-$、ＨＯ－Ｓｅｒ－、ＨＯ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－、ＨＯ－Ｌｙｓ－、－Ｓｅｒアルコール、－Ｓｅｒ－Ｐｒｏアルコール、－Ｌｙｓ－Ｐｒｏアルコール、$HOCH_2CH_2-O-CH_2CH_2NH-$、$NH_2-Phe-Arg-$、NH_2-Glu-、$NH_2CH_2RCH_2NH-$、ＲＨＮ－またはＲＯ－（ここにＲはC_1-C_4直鎖または側鎖アルキルである）、

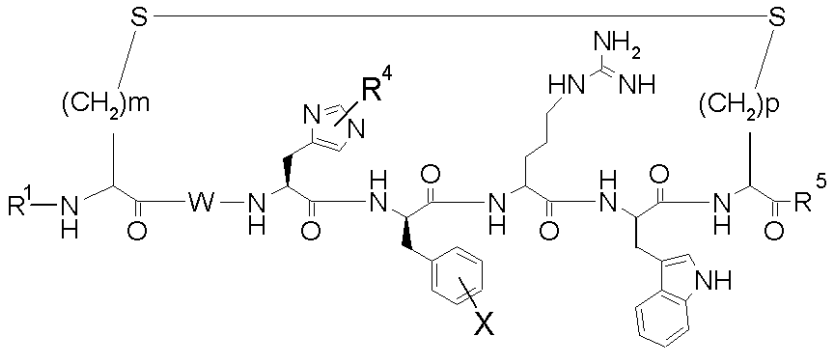
Ｌは－Ｓ－Ｓ－または$-S-CH_2-S-$である］

または製薬的に容認可能なその付加塩に関している。

【００１５】

好ましい実施形態では、本発明は次の構造式ＩＩにより表される化合物、

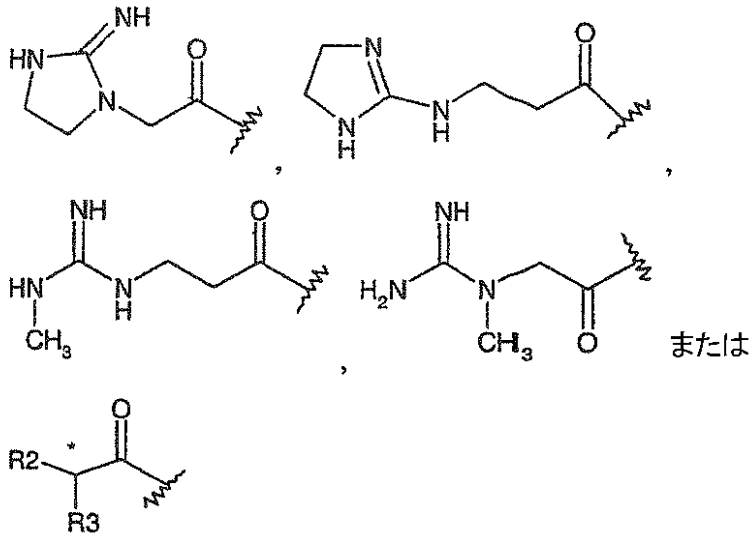
【化４】



［式中、Ｗは単鎖、Ｇｌｕ、Ｇｌｎ、Ａｓｐ、Ａｓｎ、Ａｌａ、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ、Ｐｒｏ、Ｍｅｔ、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ｔｙｒ、ＴｒｐまたはＰｈｅ、

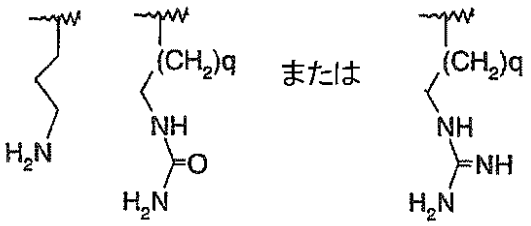
R^1は－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_3、$-C(O)(CH_2)_{1-4}CH_3$、$-C(O)(CH_2)_{1-4}-NHC(NH)NH_2$、Ｔｙｒ－βＡｒｇ、グルコノイル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ、Ａｃ－Ｄａｂ、Ａｃ－Ｄａｐ、Ｎ－スクシニルＴｙｒ－Ａｒｇ、Ｎ－プロピオニル、Ｎ－バレリル、Ｎ－グルタリル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ、Ｎ－ブチリル、

【化５】



R^2は－Ｈ、－NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）（CH_2）$_{1-4}CH_3$または－ＮＨ－ＴｙｒＣ（Ｏ）CH_3、
R^3はC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル、Ｓｅｒ、Ｉｌｅ、

【化６】



であり、
ｑは０、１、２または３、
ｍは１または２、
ｐは１または２、
R^4はＨまたはC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル、
ＸはＨ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂｒ、メチルまたはメトキシ、
R^5は－NH_2、－ＯＨ、グリシノール、－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－NH_2、－Ｌｙｓ－Ｐｒｏ－NH_2、－Ｓｅｒ－ＯＨ、－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－ＯＨ、－Ｌｙｓ－Ｐｒｏ－ＯＨ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－NH_2、－Ｇｌｕ－NH_2、－ＮＨＲまたは－ＯＲ（ここにＲはC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル）である］
または製薬的に容認可能なその付加塩に関している。

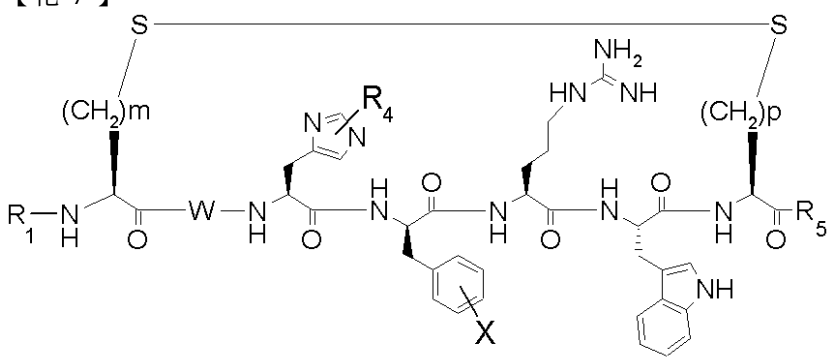
【００１６】

本発明の別の実施形態では、R_2＝Ｔｙｒ、R_3＝Ａｒｇ、Ｗ＝Ｇｌｕ、R_4＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、ｍ＝１、ｐ＝１およびR_5＝NH_2の組み合わせが特に除外されていることを条件として、構造式ＩＩにより表される化合物に関している。

【００１７】

本発明の別の好ましい実施形態は、構造式ＩＩＩの化合物、

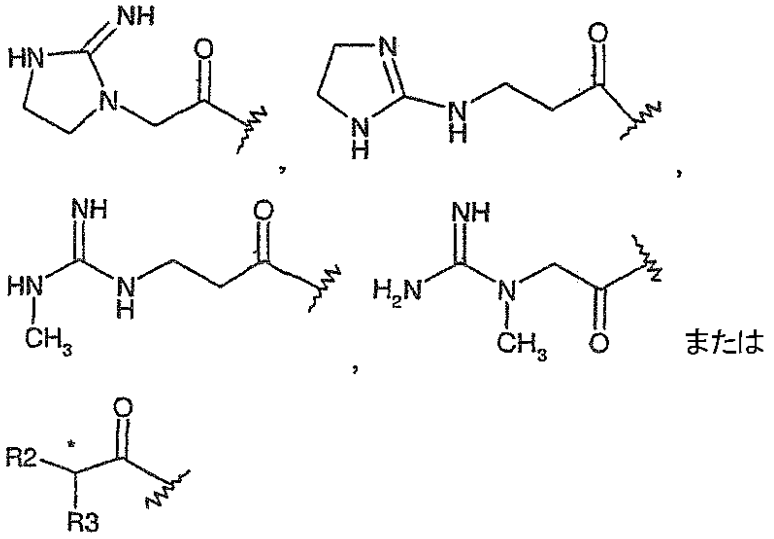
【化７】



［式中、ＷはＧｌｕ、Ｇｌｎ、Ａｓｐ、Ａｓｎ、Ａｌａ、Ｇｌｙ、Ｔｈｒ、Ｓｅｒ、Ｐｒｏ、Ｍｅｔ、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、Ａｒｇ、Ｈｉｓ、Ｔｙｒ、Ｔｒｐ、Ｐｈｅ、Ｌｙｓ、Ｌｅｕ、Ｃｙａまたは不在、

R^1は－Ｈ、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_{1-4}CH_3$、－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_{1-4}$ＮＨＣ（ＮＨ）NH_2、Ｔｙｒ－βＡｒｇ－、Ａｃ－Ｔｙｒ－β－ｈＡｒｇ－、グルコノイル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、Ａｃ－ジアミノブチリル－、Ａｃ－ジアミノプロピニル－、Ｎ－プロピオニル－、Ｎ－ブチリル－、Ｎ－バレリル－、Ｎ－メチル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、Ｎ－グルタリル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、Ｎ－スクシニル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－、R^6－SO_2ＮＨＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）－、R^6－SO_2ＮＨＣ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）Ａｒｇ－、R^6－SO_2ＮＨ$CH_2CH_2CH_2$Ｃ（Ｏ）－、C_3－C_7シクロアルキルカルボニル、フェニルスルホニル、C_8－C_{14}二環式アリールスルホニル、フェニル－（CH_2）$_q$Ｃ（Ｏ）－、C_8－C_{14}二環式アリール－（CH_2）$_q$Ｃ（Ｏ）－、

【化８】

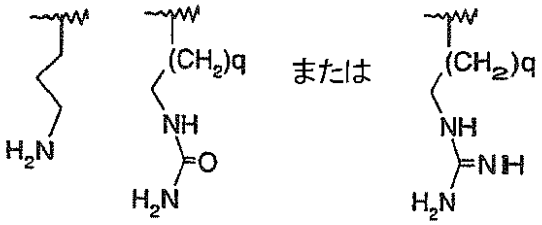


であり、

R^2は－Ｈ、－NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）CH_3、－ＮＨＣ（Ｏ）$(CH_2)_{1-4}CH_3$、－ＮＨ－ＴｙｒＣ（Ｏ）CH_3、R^6SO_2NH－、Ａｃ－Ｃｙａ－ＮＨ－、Ｔｙｒ－ＮＨ－、ＨＯ－（C_6H_5）－CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）ＮＨ－またはCH_3－（C_6H_5）－Ｃ（Ｏ）CH_2CH_2Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、

R^3はC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル、NH_2－CH_2－（CH_2）$_q$－、ＨＯ－CH_2－、（CH_3）$_2$ＣＨＮＨ（CH_2）$_4$－、R^6（CH_2）$_q$－、R^6SO_2NH－、Ｓｅｒ、Ｉｌｅ、

【化９】



であり、
ｑは０、1、２または３、
R^6はフェニルまたはC_8－C_{14}二環式アリール、
ｍは１または２、
ｐは１または２、
R^4はＨ、C_1－C_4直鎖または側鎖アルキル、フェニル、ベンジルまたは（C_6H_5）－CH_2－Ｏ－CH_2－、
ＸはＨ、Ｃｌ、Ｆ、Ｂ、メチルまたはメトキシ、
R^5は－NH_2、－ＯＨ、グリシノール、NH_2－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－、NH_2－Ｐｒｏ－Ｌｙｓ－、ＨＯ－Ｓｅｒ－、ＨＯ－Ｐｒｏ－Ｓｅｒ－、ＨＯ－Ｌｙｓ－、－Ｓｅｒアルコール、－Ｓｅｒ－Ｐｒｏアルコール、－Ｌｙｓ－Ｐｒｏアルコール、$HOCH_2CH_2$－Ｏ－CH_2CH_2NH－、NH_2－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－、NH_2－Ｇｌｕ－、$NH_2CH_2RCH_2NH$－、ＲＨＮ－またはＲＯ－（ここにＲはC_1－C_4直鎖または側鎖アルキル）である］
または製薬的に容認可能なその付加塩に関している。

【００１８】
本発明の別の好ましい実施形態は、ＷがＧｌｕまたは単鎖（すなわち不在）、R_4がＨまたはCH_3、ＸはＨ、Ｃｌ、ＦまたはＢｒ、およびR_5がNH_2またはＯＨである構造式ＩＩＩの化合物である。

【００１９】
好ましい実施形態には、ＷがＧｌｕまたは不在、R^1がＨ－、Ａｃ－、Ａｒｇ－、Ａｃ－Ａｒｇ－またはＡｃ－Ｄ－Ａｒｇ－、ｍが１または２、ｐが１、およびR^5がNH_2またはＯＨである構造式ＩＩＩの化合物も含まれる。

【００２０】
本発明の別の好ましい実施形態には、Ｗが不在、R^1がＡｃ－、ｍが２、ｐが１、およびR^5がNH_2である構造式ＩＩＩの化合物も含まれる。

【００２１】
本発明の別の好ましい実施形態には、ＷがＧｌｕ、R^1がＡｃ－Ａｒｇ－、ｍが１、ｐが１、およびR^5がNH_2である構造式ＩＩＩの化合物も含まれる。

【００２２】
本発明の別の好ましい実施形態には、Ｗが不在、R^1がＨ、ｍが２、ｐが１、およびR^5がNH_2である構造式ＩＩＩの化合物も含まれる。

【００２３】
本発明の別の好ましい実施形態には、Ｗが不在、R^1がＡｒｇ－、ｍが２、ｐが１、およびR^5がＯＨである構造式ＩＩＩの化合物も含まれる。

【００２４】
本発明の最も好ましい実施形態には、ＷがＧｌｕ、R^1がＡｃ－Ｄ－Ａｒｇ－、ｍが１、ｐが１、およびR^5がNH_2である構造式ＩＩＩの化合物も含まれる。

【００２５】
本発明には、これだけに限定されるものではないが、以下の表に掲載されている化合物も含まれる。
表１　本発明に含まれる具体的な化合物

【表１】

Ｎｏ．	名称
1	Ac-シクロ[Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
2	Ac-Cya-Arg-シクロ[Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
3	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
4	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Arg-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
5	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Asn-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
6	Ac-シクロ[Cys-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
7	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
8	Ac-シクロ[Cys-Gln-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
9	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Gln-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
10	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Gln-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OMe
11	Tyr-Arg-シクロ[Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
12	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
13	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-His-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
14	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
15	Ac-シクロ[Cys-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
16	Ac-シクロ[Cys-Lys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
17	N-メチル-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Met-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
18	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Met-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
19	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Phe-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
20	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Pro-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
21	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Ser-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
22	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Thr-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
23	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Trp-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
24	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Tyr-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
25	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
26	Ac-Arg-シクロ[Cys-Cya-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2

27	Ac-D－Arg-シクロ[Cys-Cya-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
28	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Cya-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
29	シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
30	Ac-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
31	Ac-シクロ[Cys-Glu-His-(4-F-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
32	Ac-シクロ[Cys-Glu-His-(4-Cl-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
33	Ac-シクロ[Cys-Glu-His-(4-Br-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
34	Ac-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
35	Ac-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-Lys-Pro-NH_2
36	Ac-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-Ser-Pro-NH_2
37	N-プロピオニル-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
38	N-ブチリル-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
39	N-バレリル-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2

40	3-グアニジノプロピオニル-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
41	4-グアニジノブチリル-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
42	5-グアニジノバレリル-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
43	Ac-ジアミノプロピオニル-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
44	Ac-ジアミノブチリル-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
45	Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
46	D-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
47	Ac-D-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
48	Ac-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
49	Ac-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
50	Ac-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-(4-Cl-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
51	Ac-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
52	Ac-D－Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
53	Ac-D－Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
54	Ac-hArg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
55	Ac-Cit-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
56	Ac-Cit-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
57	Ac-Leu-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
58	Ac-Lys-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
59	Ac-Lys(ipr)-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2

60	Ac-nLeu-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
61	Ac-nLeu-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-Ser-Pro-NH_2
62	Ac-Orn-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
63	Ac-Val-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
64	N-(2-ナフタレンスルホニル)-D-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
65	N-(2-ナフタレンスルホニルアミノ-4-オキソ-ブチリル)-D-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
66	3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
67	3-(4-メチルベンゾイル)プロピオニル-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
68	Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
69	Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
70	Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH-$(CH_2)_6$-NH_2
71	Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D－Phe-Arg-Trp-Cys]-Glu-NH_2
72	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
73	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
74	N-スクシニル-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
75	N-グルタリル-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
76	N-グルタリル-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
77	グルコノイル-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2

78	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]アルコール
79	Ac-Tyr-D－Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
80	Ac-Tyr-Arg-シクロ[D－Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
81	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
82	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-D－His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
83	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-(4-F-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
84	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-His)-(4-F-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
85	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-D－His)-(4-F-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
86	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-(4-Cl-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
87	Ac-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-His)-(4-Cl-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
88	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-D－His)-(4-Cl-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
89	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-(4-Br-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
90	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-His)-(4-Br-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
91	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-D－His)-(4-Br-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
92	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-(4-Me-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
93	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-(4-OMe-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2

94	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-His)-(4-OMe-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
95	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-D-His)-(4-OMe-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
96	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(3-Me-His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
97	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(5-Me-His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
98	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(5-Me-D-His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
99	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-ベンジル-His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
100	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-ベンジル-D－His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
101	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-Bom-His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
102	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(1-ピラゾリル-Ala)-D－Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
103	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル-Ala)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
104	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル-D－Ala)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
105	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(2-ピラジン-Ala)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
106	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(β-(1,2,4-トリアゾール-3-イル))-Ala)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2

107	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(β-(1,2,4-トリアゾール-3-イル))-D－Ala)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
108	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(β-((1-ベンジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル))-Ala)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
109	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(β-((1-ベンジル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル))-D－Ala)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
110	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(β-(2-フリル)-Ala)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
111	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(β-(チエン-2-イル)-Ala)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
112	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(β-(1,3-チアゾール-4-イル)-Ala)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
113	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-(β-(ピリジン-4-イル)-Ala)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
114	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-グリシノール
115	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-2-(2-アミノエトキシ)エタノール
116	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-Serアルコール
117	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH-$(CH_2)_6$-NH_2
118	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-Glu-NH_2
119	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-Ser-Pro-NH_2
120	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-Ser-Proアルコール
121	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-Lys-Pro-NH_2

122	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-Lys-Proアルコール
123	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-Arg-Phe-NH_2
124	Ac-Tyr-Cit-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
125	Ac-Tyr-Cit-シクロ[Cys-Glu-(1-Me-His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
126	Ac-Tyr-hArg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
127	Ac-Tyr-(1-β-hArg)-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
128	Ac-Tyr-Lys-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
129	Ac-Tyr-Ser-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
130	Ac-Tyr-Val-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
131	N-スクシニル-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
132	シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
133	シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
134	シクロ[hCys-His-(4-F-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
135	シクロ[hCys-His-(4-Cl-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
136	Ac-シクロ[hCys-His-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
137	Ac-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
138	Ac-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
139	Ac-シクロ[hCys-His-(4-F-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2

140	Ac-シクロ[hCys-His-(4-Cl-D-Phe)-Arg-Trp-Cys]-NH_2
141	N-シクロプロパンカルボニル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
142	N-シクロブタンカルボニル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
143	N-シクロペンタンカルボニル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
144	N-シクロヘキサンカルボニル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
145	N-ヘキサノイル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
146	N-ベンゾイル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
147	4-フェニルブチリル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
148	3-グアニジノプロピオニル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
149	5-グアニジノバレリル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
150	N-フェニルスルホニル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2

151	N-(2-ナフタレンスルホニル)-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
152	N-(4-フェニルスルホンアミド-4-オキソ-ブチリル)-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
153	Arg-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
154	D－Arg-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
155	Arg-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
156	Arg-シクロ[hCys-(1-Me-His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
157	Arg-シクロ[hCys-(1-Me-D－His)-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
158	Ac-Arg-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
159	Ac-Arg-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
160	Ac-nLeu-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
161	フェニルスルホニル-Gly-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
162	Tyr-Arg-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
163	Tyr-Arg-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
164	Ac-Tyr-Arg-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
165	Ac-Tyr-Arg-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-OH
166	Ac-Tyr-Arg-シクロ[hCys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2
167	Ac-シクロ[hCys-His-(β-シクロヘキシル-D-Ala)-Arg-Trp-Cys]-NH_2

168	Ac-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-ペニシラミン]-NH_2
169	Ac-シクロ[hCys-His-(4-Cl-D-Phe)-Arg-Trp-ペニシラミン]-NH_2
170	N-ヘキサノイル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-ペニシラミン]-NH_2
171	N-シクロペンタンカルボニル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-ペニシラミン]-NH_2
172	N-シクロヘキサンカルボニル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-ペニシラミン]-NH_2
173	N-ベンゾイル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-ペニシラミン]-NH_2
174	4-フェニルブチリル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-ペニシラミン]-NH_2
175	N-フェニルスルホニル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-ペニシラミン]-NH_2
176	(4-ベンゼンスルホンアミド)ブチリル-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-ペニシラミン]-NH_2
177	Ac-nLeu-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-ペニシラミン]-NH_2
178	N-フェニルスルホニル-Gly-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-ペニシラミン]-NH_2
179	シクロ[3-チオプロピオニル-His-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH_2
180	シクロ[Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH_2
181	シクロ[Cys-His-(4-F-D-Phe)-Arg-Trp-hCys]-NH_2
182	シクロ[Cys-His-(4-Cl-D-Phe)-Arg-Trp-hCys]-NH_2
183	Ac-シクロ[Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH_2
184	Ac-シクロ[Cys-His-(4-F-D-Phe)-Arg-Trp-hCys]-NH_2
185	Ac-シクロ[Cys-His-(4-Cl-D-Phe)-Arg-Trp-hCys]-NH_2

186	Arg-シクロ[Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH_2
187	Arg-シクロ[Cys-His-(4-F-D-Phe)-Arg-Trp-hCys]-NH_2
188	Arg-シクロ[Cys-His-(4-Cl-D-Phe)-Arg-Trp-hCys]-NH_2
189	Ac-Arg-シクロ[Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH_2
190	Ac-Arg-シクロ[Cys-His-(4-F-D-Phe)-Arg-Trp-hCys]-NH_2
191	Ac-Arg-シクロ[Cys-His-(4-Cl-D-Phe)-Arg-Trp-hCys]-NH_2
192	Ac-Tyr-Arg-シクロ[Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH_2
193	Ac-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH_2
194	Arg-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH_2
195	Ac-Arg-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH_2
196	Ac-Tyr-Arg-シクロ[hCys-His-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH_2
197	Ac-Tyr-Arg-シクロ[hCys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-hCys]-NH_2
198	Ac-シクロ(S-CH_2-S)[Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH_2

【００２６】
本発明の好ましい実施形態には、化合物Ｎｏ．４８、５２、１３２、１３７、そして１５５も含まれる。化合物Ｎｏ．５２および１３７からなる群が更に好ましい。別の更に好ましい実施形態には、Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2と命名されている化合物Ｎｏ．１３７が含まれる。本発明の最も好ましい実施形態には、Ａｃ－Ｄ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2と命名されている化合物Ｎｏ．５２が含まれる。
【００２７】
１つの実施形態では、本発明は少なくとも１つの化合物または製薬的に容認可能なその塩、そして製薬的に容認可能な担体を含む製薬組成物に関する。
【００２８】
別の実施形態では、本発明はＭＣ４受容体に作用させる方法に関しており、構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩにより代表される化合物またはその製薬的塩の適量を患者に投与する方法もそれに含まれる。
【００２９】
別の実施形態では、本発明は哺乳動物の肥満を治療する方法に関しており、構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩにより代表される化合物の少なくとも１つまたはその製薬的塩の製薬的適量を哺乳動物に投与するステップもそれに含まれる。
【００３０】
別の実施形態では、本発明は哺乳動物の真性糖尿病を治療する方法に関しており、構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩにより代表される化合物の少なくとも１つまたはその製薬的塩の製薬的適量を哺乳動物に投与するステップもそれに含まれる。
【００３１】
本発明の別の実施形態は哺乳動物の雄および／または雌の性機能不全を治療する方法に関しており、構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩにより代表される化合物の少なくとも１つまたはその製薬的塩の製薬的適量を哺乳動物に投与するステップもそれに含まれる。
【００３２】
別の実施形態では、本発明は構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩの化合物またはその製薬的塩の医薬品としての用途に関する。

【００３３】
別の実施形態では、本発明は肥満を治療する医薬品の製造における構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩの化合物またはその製薬的塩の用途に関する。
【００３４】
別の実施形態では、本発明は真性糖尿病を治療する医薬品の製造における構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩの化合物またはその製薬的塩の用途に関する。
【００３５】
別の実施形態では、本発明は性機能不全を治療する医薬品の製造における構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩの化合物またはその製薬的塩の用途に関する。
【００３６】
本発明の化合物は、真性糖尿病および雄と雌の性機能不全の治療および予防にも有効であると考えられる。更にこういう化合物は、当該症状を治療するのに現在使用されている化合物よりも安全であると考えられる。
【発明を実施するための最良の形態】
【００３７】
現在の発明を記載するのに使用される用語は、本出願では以下のような意味を有している。
【００３８】
構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩで代表される化合物が複数のキラル置換体を有している場合、それはジアステレオ異性体の形で存在する場合がある。ジアステレオ異性体の対は当業者に良く知られている方法（クロマトグラフィや結晶化など）で分離できる。各対の鏡像異性体も当業者に良く知られた方法で分離できる。本発明には、構造式Ｉ、ＩＩおよびＩＩＩの化合物の各ジアステレオ異性体とその混合物も含まれる。
【００３９】
構造式Ｉ、ＩＩおよびＩＩＩの化合物の中には、様々な安定した立体配座で存在しているのもあり、それが分離可能な場合もある。立体障害や環のひずみなどが原因で不斉単結合の周りの回転が制限されている捻れ不斉の場合は、異なる配座異性体を分離できる場合がある。本発明には、構造式Ｉ、ＩＩおよびＩＩＩの化合物の立体配座異性体とその混合物も含まれる。
【００４０】
構造式Ｉ、ＩＩおよびＩＩＩの化合物の中には、両性イオンの形で存在しているのもある。本発明には、構造式Ｉ、ＩＩおよびＩＩＩの化合物の各両性イオンとその混合物も含まれる。
【００４１】
本出願で使用される場合、C_1-C_4直鎖または側鎖アルキルとは、完全に飽和され非置換である１～４の炭素原子を持つ直鎖または側鎖の炭化水素を意味する。C_3-C_7シクロアルキルとは、飽和され非置換である３から７の炭素原子を持つ炭化水素環を意味する。C_1-C_4直鎖または側鎖ヘテロアルキルとは、完全に飽和され非置換である１～４の炭素原子を持ち、少なくとも１つのヘテロ原子を含む直鎖または側鎖の炭化水素を意味する。ヘテロ原子とは窒素、酸素または硫黄である。C_3-C_7ヘテロシクロアルキルとは、３～７の炭素原子を持ち、少なくとも１つのヘテロ原子を含む飽和非置換の炭化水素環を意味する。C_1-C_4直鎖または側鎖アルキル、C_3-C_7シクロアルキル、C_1-C_4直鎖または側鎖ヘテロアルキル、そしてC_3-C_7ヘテロシクロアルキルは、カルボニル、スルホニル、スルホンアミドなど別の官能基への置換体を記述する総称的な修飾子としても使用可能である。例えば、C_3-C_7シクロアルキルカルボニルは、カルボニル基と結合した３～７の炭素原子を持つ飽和非置換の炭化水素を意味する。
【００４２】
C_8-C_{14}二環式アリールとは、ナフタレンのように、８～１４の炭素原子を持つ２～３の炭化水素環が縮合したものを意味する。C_8-C_{14}二環式アリール環には少なくとも１つの芳香環が含まれている。５または６員環ヘテロアリールとは、５～６の原子を持ち

、そのうち１～４の原子がヘテロ原子である単環式芳香環を意味する。８～１４員環の二環式ヘテロアリール環とは、８から１４の原子、少なくとも１つの芳香環、そして１～４のヘテロ原子を含む２または３の炭化水素環が縮合したものを意味する。

【００４３】

フェニル、ベンジル、ベンゾイル、C_8-C_{14}二環式アリール、５または６員環ヘテロアリール、あるいは８～１４員環の二環式ヘテロアリールは、C_1-C_4直鎖または側鎖アルキル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＯＨ、メトキシ、フェニル、ベンジル、ベンゾイルまたはベンジルオキシメチルで置換されていても良いし、置換されていなくても良い。更に、フェニル、ベンジル、ベンゾオイル、C_8-C_{14}二環式アリール、５または６員環ヘテロアリール、そして８～１４員環の二環式ヘテロアリールは、カルボニル、スルホニル、スルホンアミドなど別の官能基への置換体を記述する総称的な修飾子としても使用可能である。例えば、C_8-C_{14}に環式アリールスルホニルとは、スルホニルに結合した８～１４の炭素原子を持つ二環式アリール環を意味する。

【００４４】

修飾されたアミノ酸は、アミノ酸と修飾子を括弧で括ってある（例えば（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）はフェニルアラニンＤ異性体の４－クロロ修飾を意味する）。構造式Ｉ、ＩＩおよびＩＩＩに記述されている部分の１文字の略号は定義された通りであり、その文字に対応する１文字のアミノ酸を意味するものではない。

【００４５】

前述の３文字の略号の前に付されたＤと言う文字、例えばＤ－ＰｈｅのＤはアミノ酸のＤタイプを意味している。アミノ酸の１文字略号を使用する場合は、アミノ酸のＤタイプを示す文字の前にｄを挿入する（例えばｄＦ＝Ｄ－Ｐｈｅ）。

【００４６】

アミノアルコールとは、Ｃ末端のカルボニル基を還元してメチル基に修飾したアミノ酸を意味する。アミノアルコールは、一般名としてＸａａアルコールとして示される。ここでＸａａとはカルボニル基が除去される特定のアミノ酸である。具体例として、Ｓｅｒアルコールは、アミノ酸のＳｅｒの構造である$H_2N-CH(CH_2OH)-COOH$の代わりに$H_2N-CH(CH_2OH)-CH_2OH$の構造を有している。

【００４７】

単結合とは、本出願で使用される場合、特定の位置にアミノ酸を含まない構造を意味する。特定の位置の隣のカルボニルとその位置の反対側の隣のアミンとが互いにペプチド結合を形成する場合のように、その位置にアミノ酸が不在であることを示すのに用いられる。

【００４８】

＊はＤとＬの両方の異性体が可能であることを意味する。

【００４９】

Ａｃはアセチル（すなわち－Ｃ（Ｏ）CH_3）を意味する。

【００５０】

Ｏｒｎはオルニチンを意味する。

【００５１】

ｈＣｙｓはホモシステインを意味する。

【００５２】

ｈＡｒｇはホモアルギニンを意味する。

【００５３】

Ｌｙｓ（ｉｐｒ）はリシン（Ｎ－イソプロピル）を意味する。

【００５４】

Ｃｉｔはシトルリンを意味する。

【００５５】

ｎＬｅｕはノルロイシンを意味する。

【００５６】

Ｍｅはメチルを意味する。
【００５７】
ＯＭｅはメトキシを意味する。
【００５８】
Ｃｙａはシステイン酸を意味する。
【００５９】
Ｄａｐはジアミノプロピオニルを意味する。
【００６０】
Ｄａｂはジアミノブチリルを意味する。
【００６１】
ＭＣ４作用薬とは、ＭＣ４受容体に親和性があり、ＭＣ４受容体を含む細胞、組織、そして有機体で測定可能な生物活性を示す化合物を意味する。そういう活性を測定するアッセイは当業者には良く知られている。
【００６２】
選択的と言う用語は、受容体の活性を示す全細胞、組織または有機体アッセイに基づいて定量可能な活性が、ある受容体において他の受容体よりも高いことを意味する。選択性は、関連受容体のEC_{50}値を比較することにより確認される。
【００６３】
製薬的に容認可能な塩とは、哺乳動物に実質的に非毒性である構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩの化合物の塩を意味する。製薬的に容認可能な典型的な塩には、本発明の化合物とミネラルまたは有機酸、あるいは有機塩基または無機塩基との反応により調製される塩が含まれる。そういう塩はそれぞれ酸付加塩および塩基付加塩として知られている。本発明の塩の一部を形成する特定の対イオンは、塩が全体として製薬的に容認可能であり、その対イオンが全体的に好ましくない性質をその塩に提供しない限り重要ではない。
【００６４】
製薬的な酸付加塩とは、構造式Ｉの化合物の遊離塩基と製薬用の酸との反応により形成される塩を意味する。製薬用の酸は、例えば、製薬技術百科事典（Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ），編集者ジェームス・スウォーブリック（Ｊａｍｅｓ Ｓｗａｒｂｒｉｃｋ）及びジェームス Ｃ．ボイラン（Ｊａｍｅｓ Ｃ．Ｂｏｙｌａｎ）、第１３巻（１９９６）；塩としての製薬生成物の保存および吸収などに記されている。塩には、これだけに限定されるものではないが、酢酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、４－クロロベンゼンスルホン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ｄ－グルコン酸塩、ｄ－グルクロン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ｄｌ－乳酸塩、マレイン酸塩、ｄ－リンゴ酸塩、ｌ－リンゴ酸塩、マロン酸塩、ｄ－マンデル酸塩、ｌ－マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、１，５－ナフタレンジスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、リン酸塩、サリチル酸塩、琥珀酸塩、硫酸塩、ｄ－酒石酸塩、ｌ－酒石酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩などが含まれる。
【００６５】
製薬的塩基付加塩は、構造式Ｉの化合物の遊離酸と前出の製薬技術百科事典などに記載されている製薬用の塩基との反応により形成される塩である。塩には、これだけに限定されるものではないが、カルシウム、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、リシン、マグネシウム、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン（トリス、トリズマ）塩などが含まれる。
【００６６】
活性成分という用語は、構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩにより一般的に記述されている化合物とその塩を意味する。
【００６７】
製薬的に容認可能とは、担体、希釈剤、賦形剤、そして塩が組成物の他の成分と反応せず、臨床的に有害な反応を示さないことを意味する。本発明の製薬組成物は、当業者に良

く知られている方法と容易に入手可能な成分を使って調製される。

【００６８】

治療および治療すると言う用語には、本出願で使用される場合、一般的に受け入れられている意味、つまり本出願記載の病理学的症状または後遺症の進行または重篤度を軽減、改善、管理、予防、防止、抑制、緩慢化、停止または逆転すると言う意味が含まれている。

【００６９】

本発明の化合物が有効である疾病、障害または症状は、（１）肥満、（２）真性糖尿病、そして（３）男性および／または女性の性機能不全である。

【００７０】

予防と言うのは、本出願記載の病理学的症状のいずれかが生じるまたは進展する可能性を減少させることを意味する。予防と言う用語は、医療診断で決定される特定の病理学的症状に罹りやすい患者に特に使用される。

【００７１】

製薬的に有効な量と言うのは、組織、システムまたは哺乳類の生物学的または医学的反応を引き出す、および／または本出願記載の症状を治療することのできる、あるいはＭＣ３および／またはＭＣ４受容体に作用することのできる化合物またはその塩の量を意味する。被験者に投与されるペプチドの有効量は、疾患または症状のタイプや重篤度、および一般的健康、年齢、性別、体重、医薬品の許容性など被験者の条件によっても左右される。患者の担当医は、様々な関連条件に基づいて投与量を決定すべきである。

【００７２】

製薬的に有効な量は、疾患や症状が進行しやすいと考えられる患者に予防的に投与しても良い。そういう量が予防的に患者に投与される場合、症状を予防したり重篤度を軽減したりするのにも有効である。本発明の化合物を含む製剤の投与量は、種々の要因を考慮の上、医学界または獣医学界の当業者により選択される。その要因には、必ずしもこれだけに限定されるものではないが、投与経路、患者の病歴、治療の対象となる病理学的状況または症状、治療される状況/症状の重篤度、患者の年齢と性別などが含まれる。しかし投与量は、諸般の関連状況を考慮の上、担当医が決定すべきであることは了解済みである。

【００７３】

本発明の化合物の1日最低有効投与量は、一般的に、約０．０１ｍｇを超える。１日の最高有効投与量は、ふつう約１０００ｍｇを超えることはない。より好ましい１日最低有効投与量は約０．０５ｍｇと５０ｍｇの間であり、更に好ましいのは０．１ｍｇと１０ｍｇの間である。本発明のＭＣ４Ｒ作用薬の最も好ましい1日最低有効投与量は、約２μｇ／ｋｇ超約２０μｇ／ｋｇ未満である。正確な投与量は、医学界の標準的なやり方である用量滴定法、つまり最初は化合物の低用量を投与し、目的の治療効果が観察されるまで徐々にその量を増やしていく方法に従って決定しても良い。

【００７４】

哺乳動物とは、分類学の哺乳綱に属する動物を意味する。哺乳綱には、ヒト、サル、チンパンジー、ゴリラ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、イヌ、ネコ、マウス、ラットなどが含まれる。通常の技術を身につけている医師であれば、本発明の化合物及び組成物の投与により恩恵を得ることのできる人を確認できる。

【００７５】

患者と言う用語には、ヒトおよびヒト以外の動物、例えば犬や猫などのペット動物、家畜、実験室用の動物などが含まれる。

【００７６】

製薬的と言う用語は、本出願で形容詞として用いられる場合、患者に実質的に無害であることを意味している。

【００７７】

構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩの化合物の製薬的有効量は、体重の減少、肥満、糖尿病、そして雄および雌の性機能不全の治療に有効な医薬品の調製にも使用できる。

【００７８】
調剤：
本発明の製薬組成物は、良く知られている入手しやすい成分を使って既知の方法により調製される。そういう方法には、例えば、通常の混合方式、溶解、粒状化、ドラジェー製造、糊状化、乳化、カプセル化、包括固定化、凍結乾燥などの方法が含まれる。
【００７９】
本発明の化合物は酸性部分（つまりカルボキシ）を含んでいるので、ナトリウム塩などの製薬的塩基付加塩として調剤しても良い。同様に、本発明の化合物は塩基部分（つまりアミノ）を含んでいるので、錯酸塩などの製薬的酸付加塩として調剤しても良い。
【００８０】
本発明の組成物を調剤するにあたり、通常、活性成分（本発明の化合物）が担体と混合、担体で希釈、あるいは担体の中に封入される。担体が希釈剤として使用される場合、活性成分の溶剤、賦形剤または媒体として機能するならば、それは固体でも半固体でも液体であっても良い。従って、組成物は例えば懸濁液でも溶液でも注射可能な無菌溶液であっても良い。
【００８１】
注射可能な無菌水溶液や油性懸濁液などの注射可能調剤は、適切な分散剤か加湿剤および懸濁剤を使って調製しても良い。注射可能な無菌調剤は、１，３－ブタンジオールのような非経口的に投与可能な非毒性の希釈剤または溶媒を使った溶液または懸濁液であっても良い。使用可能な溶剤および溶媒には、水、注射用の滅菌水（ＷＦＩ）、注射用の静菌水、リンガー液、等張性の塩化ナトリウム溶液などが含まれる。更に、無菌固定油も溶媒または懸濁剤として使用されている。固定油および脂肪酸、例えば油酸などを注射可能調剤の調製に使用しても良い。
【００８２】
本発明の化合物および製薬的に容認可能な塩は、薬物動態的に貴重な性質を有しており、本発明の化合物または製薬的に容認可能なその塩の製薬的有効量と１つまたはそれ以上の製薬的に容認可能な賦形剤を組み合わせた製薬組成物として使用可能である。賦形剤には、担体、希釈剤、充填剤、風味剤、甘味料、潤滑剤、溶解剤、懸濁剤、その他の通常の補助剤が含まれる。適切な調剤方法は、投与経路および賦形剤間の相互作用により影響を受ける。製薬組成物は、通常、本発明の化合物である活性成分を約１～約９９重量％含んでいる。
【００８３】
固体の調剤には粉末、錠剤、そしてカプセルが含まれる。固体の担体は、風味剤、潤滑剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル化物質としても機能する１つまたはそれ以上の種類の物質であっても良い。
【００８４】
無菌液体調剤には、懸濁液、乳濁液、シロップ、そしてエリクシルが含まれる。活性成分は、無菌水、無菌有機溶媒、あるいは無菌水や無菌有機溶媒の混合液のような製薬的に容認可能な担体に溶解または懸濁しても良い。注射可能な調剤は、例えば、細菌またはウイルス保持フィルターによる濾過や放射線照射によって滅菌しても良いし、無菌固体組成物の形の滅菌剤を使用前に無菌水または他の注射可能無菌媒体に溶解または分散することにより滅菌しても良い。
【００８５】
本発明の化合物は、患者へ投与する前に、最小投薬単位の形に調剤しても良い。最小投薬単位の形と言うのは、被験者や他の哺乳動物に投与するのに適した形の最小投薬量を含む個々に分離されたものを言う。最小投薬単位は、予め決定される本発明の活性化合物の量であり、通常は１つまたはそれ以上の製薬的に容認可能な賦形剤との関連で目的の治療効果を得るための量として計算される。最小投薬単位の活性成分の量は特定の治療内容により様々であり、約０．０１～約１０００ｍｇの間で調整される。
【００８６】

本発明の化合物は、単一の１日投薬量として投与しても良いし、１日投薬量を２、３またはそれ以上の回数に分割して投与しても良い。あるいは連続注入を行なっても良い。勿論、投与が経皮により行なわれる場合は投与は連続的である。

【００８７】

本発明の化合物は、経口、皮下、局所、非経口（例えば静脈内や筋肉内）、気管支内、鼻腔内など種々の経路により投与可能である。

【００８８】

本発明の化合物の連続注入とは、コントロールされた環境の下に、ペプチドを患者に長期間、非経口的に投与することを意味する。連続注入による投与には、これだけに限定されるものではないが、皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内、脳内、動脈内投与などの方法を使って、ポンプ、デポー剤、座薬、ペッサリー、経皮パッチ、あるいは他の局所投与（例えば、頬内、舌下、スプレー、軟膏、ゲルなど）により行なう方法が含まれる。

【００８９】

本発明の化合物を送達するポンプは、患者の体内に埋め込むこともできる。あるいは、カテーテル、針または他の連結方法を使ってポンプを患者の体の外に装着しても良い。医薬品の送達に適したポンプであれば、どのようなものでも使用可能である。例えば、米国特許番号６，６５９，９８２に記載されているようなポンプでも良い。

【００９０】

デポー剤は本発明の化合物を含む生体適合性ポリマーであり、ペプチドを時間をかけて送達する。例えば、マイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノ粒子、リポソーム、ヒドロゲル、あるいは他のポリマー・インプラントがそれに含まれる。デポー剤により作用薬を送達する好ましい期間は、１週間、２週間、そして１ヶ月である。必要ならば、患者に別のデポー剤を投与して、ペプチドの継続送達を行なう。

【００９１】

半減期を長くするように本発明の化合物を加工することによっても、ＭＣ４受容体作用薬が受容体に送達する時間を持続させることができる。そういう修飾には、アルブミン、抗体、および抗原などの分子量の大きい蛋白質と結合させる方法や、脂肪酸、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）ポリマーなどと結合させることにより半減期を長くする化学修飾などが含まれる。

【００９２】

本発明の化合物は、目的とする治療内容により、単独で使用しても良いし、１つまたはそれ以上の活性成分と組み合わせて使用しても良い。併用療法には、構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩの化合物と１つまたはそれ以上の活性成分を含む単一の製薬組成物を投与する方法、および構造式Ｉ、IIまたはＩＩＩの化合物と各活性成分をそれぞれ別の製薬調剤として投与する方法も含まれる。調剤を別々に投与する方法の場合は、構造式Ｉ、ＩＩまたはＩＩＩの化合物と１つまたはそれ以上の活性成分を実質的に同時に投与しても良いし、時間をずらして、つまり一定の順序に従ってそれを投与しても良い。併用療法にはこういう方法のすべてが含まれていることは了解済みである。

【００９３】

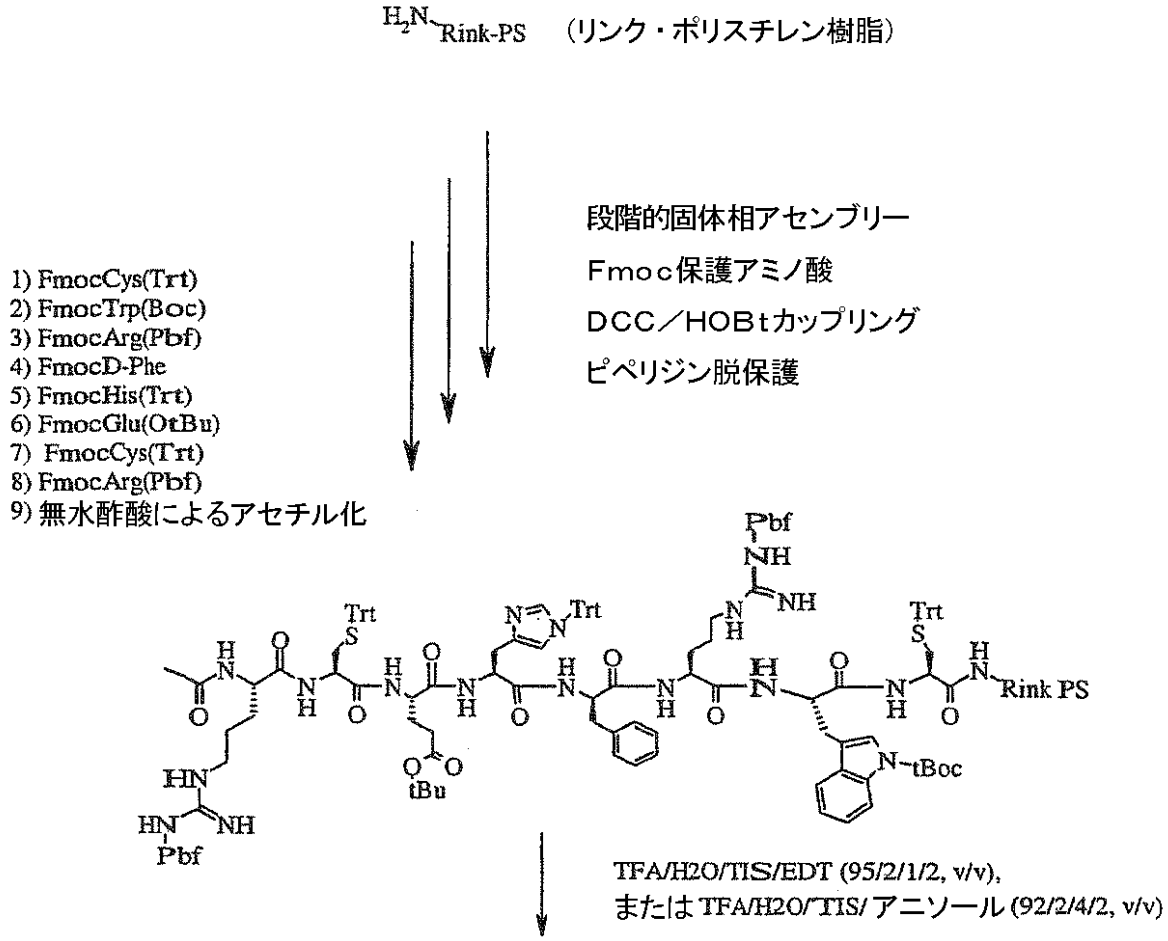
肥満治療のための好ましい併用療法は、本発明の化合物をシブトラミン（またはシブトラミンの活性代謝産物、例えばデスメチル・シブトラミンおよびジデスメチル・シブトラミン）と組み合わせて使用する方法である。シブトラミン塩酸塩一水和物であるのが更に好ましい。別の好ましい組み合わせは、本発明の化合物をオーリスタットと組み合わせて使用する方法である。

【００９４】

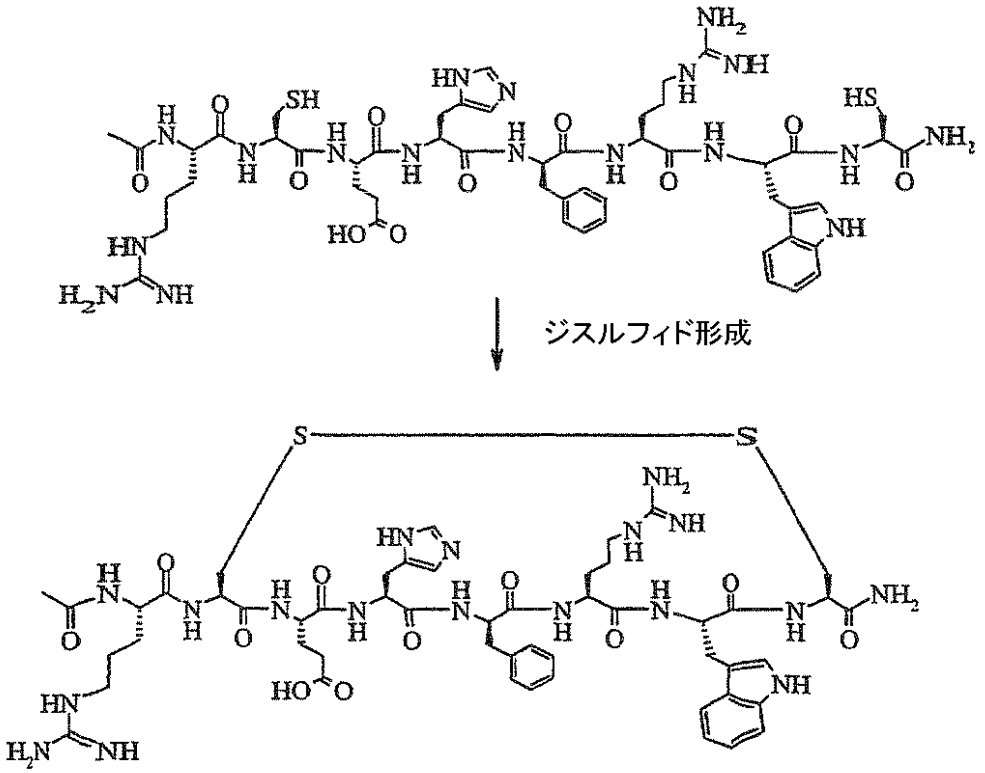
性的機能不全（勃起不全）の治療のための好ましい併用療法は、本発明の化合物をクエン酸シルデナフィルと組み合わせて使用する方法である。別の好ましい組み合わせは、本発明の化合物をタダラフィルと組み合わせて使用する方法である。別の好ましい組み合わせは、本発明の化合物をバルデナフィルと組み合わせて使用する方法である。バルデナフィルの塩酸塩であるのが更に好ましい。

【００９５】
以下の実施例は本発明の範囲を制限する意図を持って行われたものではない。本発明のペプチドはすべて手動または自動合成技術を使い、固体相合成法により合成できる（メリフィールド（Ｍｅｒｒｉｆｉｅｌｄ）、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．８５：２１４９－５４、１９６３）。自動アセンブリーは、ＡＢＩ ４３１Ａまたは４３３Ａシンセサイザーを使って実現できる。
【実施例１】
【００９６】
化合物Ｎｏ．４８：Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ配列は、以下に示す図Ａに従って、ＡＢＩ ４３１を使う標準のＦｍｏｃ化学により合成する。自動アセンブリーは、アプライド・バイオシステムズ（Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）の標準シングル１．５時間ジサイクロヘキシルカルボジイミド／ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＤＣＣ／ＨＯＢｔ）活性化プロトコールを使って実行される。使用される固体支持体はＲｉｎｋ ＭＢＨＡ樹脂（リンク（Ｒｉｎｋ）、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．２８：３７８７－９０、１９８７）であり、側鎖保護基はＡｒｇ（Ｐｂｆ）、Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）、Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）、Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）、Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）、Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）、Ｔｙｒ（ｔＢｕ）である。保護されたアミノ酸とＲｉｎｋ樹脂はノバ・バイオケム（Ｎｏｖａ Ｂｉｏｃｈｅｍ）またはミッドウェスト・バイテク（Ｍｉｄｗｅｓｔ Ｂｉｏｔｅｃｈ）から購入できる。鎖構築後のα－アミノ基のアセチル化は、５当量の無水酢酸、１０当量のＤＩＥＡ（無水ＤＭＦまたはＮＭＰ中）とともに、室温で１時間、オフラインで行なわれる。仕上がったペプチドは、ＴＦＡ／H_2O／ＴＩＳ／ＥＤＴ（９５／２／１／２、ｖ／ｖ）またはＴＦＡ／H_2O／ＴＩＳ／アニソール（９２／２／４／２、ｖ／ｖ）のスカベンジャー・カクテルを室温で２時間使用して、脱保護と樹脂からの開裂を同時に行なう。次に溶媒を真空蒸発させ、沈殿したペプチドを冷却ジエチルエーテルで３度洗浄し、スカベンジャーを除去する。粗生成物は環化反応に直接使用する。
【００９７】
環化プロトコール
遊離システイン・スルフヒドリル基の酸化は、２０％のジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）を含む０．２Ｍ酢酸アンモニウム緩衝液中ｐＨ７．０で空気酸化することにより、あるいは３０％ＤＭＳＯを含む２．７Ｍグアニジン緩衝液中の２，２’－ピリジルジスルフィドで処理することにより行なわれる。いずれの場合も、最終生成物は高性能液体クロマトグラフィで単離する。
【００９８】
精製
精製は標準の予備ＨＰＬＣ技術を使って行なう。環化反応の直後、ペプチドを希釈し、ＨＰＬＣカラムに載せ、２１４ｎｍでモニターしながら、０．１％トリフルオロ酢酸水溶液／アセトニトリル・グラジエントで溶出する。適切な画分を集め、凍結乾燥する。最終生成物の特徴づけは、当業者が良く知っている分析用ＨＰＬＣと質量分析を用いて行なう。データの要約は以下の表２に示してある。
【００９９】
錯酸塩への変換
ペプチドを０．１％ＴＦＡ／H_2Oで平衡化した２．１ｘ２５ｃｍ Ｚｏｒｂａｘ Ｃ１８予備カラムに吸収させる。次にカラムを２容量の０．１Ｍ酢酸アンモニウム／５％アセトニトリル、その後２カラム容量の水で洗浄する。ペプチドは２％酢酸を使って溶出し、凍結乾燥する。
反応式Ａ：

【化１０】



【化１１】



【０１００】

以下の化合物は説明目的のための例に過ぎず、本発明を制限する方向に解釈されるべき

ではない。
【実施例２】
【０１０１】
化合物Ｎｏ．１：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－D－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Trp－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６および８であるＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）およびＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。
【実施例３】
【０１０２】
化合物Ｎｏ．２：Ａｃ－Ｃｙａ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）はＦｍｏｃ－Ａｌａで置き換える。ステップ８と９の間に、Ｆｍｏｃ－Ｃｙａ（Ｆｍｏｃ－システイン酸）のステップを加える。更に、ペプチド環化（ジスルフィド結合の形成）は、１０当量のヨウ素（ＤＭＦ中）を使い、室温で２時間、樹脂上で行なう。
【実施例４】
【０１０３】
化合物Ｎｏ．３：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ａｌａ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ａｌａを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間に加える。
【実施例５】
【０１０４】
化合物Ｎｏ．４：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ａｒｇ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）を使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間で使用する。
【実施例６】
【０１０５】
化合物Ｎｏ．５：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ａｓｎ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Trp－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ａｓｎを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間に加える。
【実施例７】
【０１０６】
化合物Ｎｏ．６：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Trp－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８でＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）を使用しない。ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ａｓｐを使用する。
【実施例８】
【０１０７】
化合物Ｎｏ．７：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ａｓｐ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ａｓｐを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間に加える。

【実施例９】
【０１０８】
化合物Ｎｏ．８：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｎ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８でＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）は使用しない。ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｇｌｎを使用する。
【実施例１０】
【０１０９】
化合物Ｎｏ．９：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｎ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ１のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）は使用しないし、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）を使用する。更に、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにプリロードしたＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ｗａｎｇ樹脂（ウォン（Ｗａｎｇ）、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．９５：１３２８－３３、１９７２）を使用する。
【実施例１１】
【０１１０】
化合物Ｎｏ．１０：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｎ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＭｅの合成
実施例１０に従って調製できる。開裂、環化、精製後、ペプチド（化合物Ｎｏ．９）を無水メタノールに溶解する。次に、塩化水素ガスを約３０秒間メタノール溶液に通す。反応を室温で１０分間行なわせる。溶媒は真空除去し、最終生成物は実施例１に記載の方法で精製する。
【実施例１２】
【０１１１】
化合物Ｎｏ．１１：Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｙ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｇｌｙを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８の後に加える。ステップ９の無水酢酸によるアセチル化を省く。
【実施例１３】
【０１１２】
化合物Ｎｏ．１２：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｙ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｇｌｙを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間で使用する。
【実施例１４】
【０１１３】
化合物Ｎｏ．１３：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｈｉｓを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間で使用する。
【実施例１５】
【０１１４】
化合物Ｎｏ．１４：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｉｌｅ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わり

にＦｍｏｃ－Ｉｌｅを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間で使用する。

【実施例１６】

【０１１５】

化合物Ｎｏ．１５：Ａｃ－シクロ［Cys－Ｌｅｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）はステップ８で使用しない。ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｌｅｕを使用する。

【実施例１７】

【０１１６】

化合物Ｎｏ．１６：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｌｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）はステップ８で使用しない。ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）を使用する。

【実施例１８】

【０１１７】

化合物Ｎｏ．１７：Ｎ－メチル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｍｅｔ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ９の無水酢酸を使ったアセチル化は使用しない。ステップ８の後、Ｆｍｏｃ－Ｎ－メチル－Ｔｙｒを使用する。更に、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｍｅｔを使用する。

【実施例１９】

【０１１８】

化合物Ｎｏ．１８：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｍｅｔ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｍｅｔを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間で使用する。

【実施例２０】

【０１１９】

化合物Ｎｏ．１９：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｐｈｅ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｐｈｅを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間で使用する。

【実施例２１】

【０１２０】

化合物Ｎｏ．２０：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｐｒｏ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｐｒｏを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間で使用する。

【実施例２２】

【０１２１】

化合物Ｎｏ．２１：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｓｅｒを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間で使

用する。
【実施例２３】
【０１２２】
化合物Ｎｏ．２２：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｔｈｒ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｔｈｒを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間で使用する。
【実施例２４】
【０１２３】
化合物Ｎｏ．２３：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｔｒｐ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｔｒｐを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間で使用する。
【実施例２５】
【０１２４】
化合物Ｎｏ．２４：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｔｙｒ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間に加える。
【実施例２６】
【０１２５】
化合物Ｎｏ．２５：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｖａｌ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｖａｌを使用する。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間で使用する。
【実施例２７】
【０１２６】
化合物Ｎｏ．２６：Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｃｙａ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）をＦｍｏｃ－Ｃｙａで置き換える。更に、ペプチド環化（ジスルフィド結合の形成）は、１０当量のヨウ素（ＤＭＦ中）を使い、室温で２時間、樹脂上で行なう。
【実施例２８】
【０１２７】
化合物Ｎｏ．２７：Ａｃ－Ｄ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｃｙａ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は、それぞれＦｍｏｃ－ＣｙａとＦｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）で置き換える。更にペプチド環化は、１０当量のヨウ素（ＤＭＦ中）を使い、室温で２時間、樹脂上で行なう。
【実施例２９】
【０１２８】
化合物Ｎｏ．２８：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｃｙａ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）はＦｍｏｃ－Ｃｙａで置き換える。Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）をステップ８と９の間に加える。

更にペプチド環化は、１０当量のヨウ素（ＤＭＦ中）を使い、室温で２時間、樹脂上で行なう。

【実施例３０】

【０１２９】

化合物Ｎｏ．２９：シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ８と９は省く。

【実施例３１】

【０１３０】

化合物Ｎｏ．３０：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）はステップ８で使用しない。

【実施例３２】

【０１３１】

化合物Ｎｏ．３１：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－（４－Ｆ－Ｄ－）Ｐｈｅ］－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）は使用しない。更にステップ４では、Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。

【実施例３３】

【０１３２】

化合物Ｎｏ．３２：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ４ではＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）はステップ８で使用しない。

【実施例３４】

【０１３３】

化合物Ｎｏ．３３：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－（４－Ｂｒ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）は使用しない。更に、Ｆｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－Ｂｒ－Ｄ-Ｐｈｅを使用する。

【実施例３５】

【０１３４】

化合物Ｎｏ．３４：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－１－Ｍｅ－Ｈｉｓを使用する。ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）は省く。

【実施例３６】

【０１３５】

化合物Ｎｏ．３５：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－Ｌｙｓ－Ｐｒｏ－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ１の前にＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）とＦｍｏｃ－Ｐｒｏを使用する。Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）はステップ８で使用しない。

【実施例３７】

【０１３６】

化合物Ｎｏ．３６：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒ

ｐ－Ｃｙｓ－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ１の前にＦｍｏｃ－ＳｅｒとＦｍｏｃ－Ｐｒｏを使用する。Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）はステップ８で使用しない。
【実施例３８】
【０１３７】
化合物Ｎｏ．３７：Ｎ－プロピオニル－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８は実行しない。更に、ステップ９は無水酢酸の代わりにプロピオン酸／ＤＣＣ／ＨＯＢｔで行う。
【実施例３９】
【０１３８】
化合物Ｎｏ．３８：Ｎ－ブチリル－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８は実行しない。更に、ステップ９は無水酢酸の代わりに酪酸／ＤＣＣ／ＨＯＢｔで行なう。
【実施例４０】
【０１３９】
化合物Ｎｏ．３９：Ｎ－バレリル－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８は実行しない。更に、ステップ９は無水酢酸の代わりにバレリアン酸／ＤＣＣ／ＨＯＢｔで行なう。
【実施例４１】
【０１４０】
化合物Ｎｏ．４０：３－グアニジノプロピオニル－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
ペプチド樹脂Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）Ｔｒｐ（Ｂｏｃ）Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ｒｉｎｋ－ＰＳを前に記載した標準Ｆｍｏｃ化学を使って合成する。次にＤＣＣ／ＨＯＢｔ（ＤＭＦ中）で活性化した３倍過剰の市販のＦｍｏｃＨＮCH_2CH_2ＣＯＯＨで、樹脂を１．５時間処理する。Ｆｍｏｃ基は３０％ピペリジン（ＤＭＦ中）で除去し、樹脂はＤＭＦおよびＤＣＭで洗浄する。次に樹脂をＮＭＰに懸濁し、２．０当量のＮ，Ｎ－ジ（Ｂｏｃ）－１－グアニルピラゾールおよび２．０当量のＤＩＥＡ（ＮＭＰ中）で処理し、室温で一晩振盪する（バーナトウィッツ（Ｂｅｒｎａｔｏｗｉｃｚ），ウー（Ｗｕ），マツエダ（Ｍａｔｓｕｅｄａ）、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．５７（８）：２４９７－２５０２、１９９２）。
【０１４１】
樹脂は大量のＮＭＰ、ＤＣＭ、およびＭｅＯＨで洗浄する。遊離アミンのニンヒドリン試験はネガティブである。樹脂は開裂、脱保護し、その結果得られるペプチドは、前に記載した方法で環化し精製する。
【実施例４２】
【０１４２】
化合物Ｎｏ．４１：４－グアニジノブチリル－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
ペプチドは上述の実施例４０に従って調製できるが、Ｆｍｏｃ－ＨＮCH_2CH_2ＣＯＯＨの代わりにＦｍｏｃＨＮ$CH_2CH_2CH_2$ＣＯＯＨを使用する。
【実施例４３】
【０１４３】
化合物Ｎｏ．４２：５－グアニジノバレリル－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
ペプチドは上述の実施例４０に従って調製できるが、ＦｍｏｃＨＮCH_2CH_2ＣＯＯＨの代わりにＦｍｏｃＨＮ$CH_2CH_2CH_2CH_2$ＣＯＯＨを使用する。

【実施例４４】
【０１４４】
化合物Ｎｏ．４３：Ａｃ－Ｄａｐ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ＡｒｇＣｙｓＧｌｕＨｉｓ－Ｄ－ＰｈｅＡｒｇＴｒｐＣｙｓ樹脂は無水酢酸ではなく、ＤＣＣ／ＨＯＢｔで活性化した３．０当量のＮ－α－Ｆｍｏｃ－Ｎ－β－ｔＢｏｃ－Ｌ－ジアミノプロピオン酸で処理する。Ｎ－末端Ｆｍｏｃ基は３０％ピペリジン（ＤＭＦ中）で処理することにより除去する。遊離のＮ－末端は５当量の無水酢酸と１０当量のＤＩＥＡ（無水ＤＭＦ中）で１時間、室温で処理する。樹脂の開裂、環化、精製は実施例１の方法で行う。
【実施例４５】
【０１４５】
化合物Ｎｏ．４４：Ａｃ－Ｄａｂ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ樹脂は無水酢酸ではなくＤＣＣ／ＨＯＢｔで活性化した３．０当量のＮ－α－Ｆｍｏｃ－Ｎ－γ－ｔＢｏｃ－Ｌ－ジアミノ酪酸で処理する。Ｎ－末端のＦｍｏｃ基は３０％ピペリジン（ＤＭＦ中）で処理することにより除去する。遊離のＮ－末端は５当量の無水酢酸と１０当量のＤＩＥＡ（無水ＤＭＦ中）で１時間、室温で処理することにより除去する。樹脂の開裂、環化、精製は実施例１の方法で行う。
【実施例４６】
【０１４６】
化合物Ｎｏ．４５：Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。
【実施例４７】
【０１４７】
化合物Ｎｏ．４６：Ｄ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）はＦｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）で置き換える。更に、ステップ９の無水酢酸によるアセチル化は行なわない。
【実施例４８】
【０１４８】
化合物Ｎｏ．４７：Ａｃ－Ｄ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ４のＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅとステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）はそれぞれＦｍｏｃ－ＰｈｅとＦｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）で置き換える。
【実施例４９】
【０１４９】
化合物Ｎｏ．４８：Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できる。
【実施例５０】
【０１５０】
化合物Ｎｏ．４９：Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。

【実施例５１】
【０１５１】
化合物Ｎｏ．５０：Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ４ではＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。
【実施例５２】
【０１５２】
化合物Ｎｏ．５１：Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及びＡｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）を使用する。Ｆｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）の側鎖が保護されていないので、この残基はカップリングのときラセミ化され、２種類のペプチドを提供する。
Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2および
Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
【０１５３】
この２つのペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離できる。各ペプチドの１－Ｍｅ－Ｈｉｓ残基の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
【実施例５３】
【０１５４】
化合物Ｎｏ．５２：Ａｃ－Ｄ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）を使用する。
【実施例５４】
【０１５５】
化合物Ｎｏ．５３：Ａｃ－Ｄ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）を使用する。更に、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。
【実施例５５】
【０１５６】
化合物Ｎｏ．５４：Ａｃ－ｈＡｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＡｒｇ（Ｐｂｆ）を使用する。
【実施例５６】
【０１５７】
化合物Ｎｏ．５５：Ａｃ－Ｃｉｔ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｃｉｔを使用する。
【実施例５７】

【０１５８】
化合物Ｎｏ．５６：Ａｃ－Ｃｉｔ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及びＡｃ－Ｃｉｔ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－）Ｄ－Ｈｉｓ］－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－１－Ｍｅ－Ｈｉｓを使用する。ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｃｉｔを使用する。Ｆｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）の側鎖が保護されていないので、この残基はカップリングのときラセミ化され、２種類のペプチドを提供する。
Ａｃ－Ｃｉｔ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2および
Ａｃ－Ｃｉｔ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
【０１５９】
この２つのペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離できる。各ペプチドの１－Ｍｅ－Ｈｉｓ残基の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
【実施例５８】
【０１６０】
化合物Ｎｏ．５７：Ａｃ－Ｌｅｕ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｌｅｕを使用する。
【実施例５９】
【０１６１】
化合物Ｎｏ．５８：Ａｃ－Ｌｙｓ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）を使用する。
【実施例６０】
【０１６２】
化合物Ｎｏ．５９：Ａｃ－Ｌｙｓ（ｉｐｒ）－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（ｉｐｒ）（Ｂｏｃ）を使用する。
【実施例６１】
【０１６３】
化合物Ｎｏ．６０：Ａｃ－ｎＬｅｕ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－ｎＬｅｕを使用する。
【実施例６２】
【０１６４】
化合物Ｎｏ．６１：Ａｃ－ｎＬｅｕ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ１の前にＦｍｏｃ－ＳｅｒとＦｍｏｃ－Ｐｒｏを使用する。更に、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－ｎＬｅｕを使用する。
【実施例６３】

【０１６５】
化合物Ｎｏ．６２：Ａｃ－Ｏｒｎ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｏｒｎを使用する。
【実施例６４】
【０１６６】
化合物Ｎｏ．６３：Ａｃ－Ｖａｌ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｖａｌを使用する。
【実施例６５】
【０１６７】
化合物Ｎｏ．６４：Ｎ－（２－ナフタレンスルホニル）－Ｄ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）とステップ９の無水酢酸はそれぞれＦｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）と２－ナフタレンスルホニルクロライドで置き換える。
【実施例６６】
【０１６８】
化合物Ｎｏ．６５：Ｎ－（４－（２－ナフタレンスルホンアミド）－４－オキソ－ブチリル）－Ｄ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）とステップ９の無水酢酸はそれぞれＦｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）と無水琥珀酸で置き換える。ナフタレン２’－スルホンアミドの付加は次のようにして行なう。ステップ９の後、樹脂をＤＣＭで膨潤させ、無水ＤＭＦで数回洗浄する。次に５当量のナフタレン２’－スルホンアミド、１０当量のＰｙＢＯＰ、そして１０当量のＤＩＥＡ（無水ＤＭＦ中）を触媒量のＤＭＡＰ（４－（Ｎ，Ｎ’－ジメチルアミノ）ピリジン）と一緒に樹脂に加える。室温で３時間、カップリング反応を行なわせ、樹脂を洗浄・乾燥する。
【実施例６７】
【０１６９】
化合物Ｎｏ．６６：３－（４－ヒドロキシフェニル）プロピオニル－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ樹脂は無水酢酸ではなく、ＤＣＣ／ＨＯＢｔで活性化した過剰の３－（４－ヒドロキシフェニル）プロピオン酸で処理する。環化と精製は実施例１の方法で行う。
【実施例６８】
【０１７０】
化合物Ｎｏ．６７：３－（４－メチルベンゾイル）プロピオニル－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ樹脂は無水酢酸ではなくＤＣＣ／ＨＯＢｔで活性化した過剰の３－（４－メチルベンゾイル）プロピオン酸で処理する。環化と精製は実施例１の方法で行う。
【実施例６９】
【０１７１】
化合物Ｎｏ．６８：Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない

。ステップ８の後、Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例７０】
【０１７２】
化合物Ｎｏ．６９：Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。ステップ８の後、Ｆｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。更に、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。
【実施例７１】
【０１７３】
化合物Ｎｏ．７０：Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＮＨ－（CH_2）$_6$－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、Ｒｉｓｋ樹脂の代わりに、１，６－ジアミノヘキサントリチル樹脂（ナッシュ（Ｎａｓｈ）、バイクロフト（Ｂｙｃｒｏｆｔ）、チャン（Ｃｈａｎ）、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．３７（１５）：２６２５－２８、１９９６）を使用する。更に、ステップ９は行なわない。
【実施例７２】
【０１７４】
化合物Ｎｏ．７１：Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－Ｇｌｕ－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ１の前にＦｍｏｃ－Ｇｌｕを使用する。ステップ８の後にＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。ステップ９の無水酢酸によるアセチル化は省く。
【実施例７３】
【０１７５】
化合物Ｎｏ．７２：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例７４】
【０１７６】
化合物Ｎｏ．７３：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。
【実施例７５】
【０１７７】
化合物Ｎｏ．７４：Ｎ－スクシニル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ９は無水酢酸ではなく無水スクシニルで行なう。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例７６】
【０１７８】
化合物Ｎｏ．７５：Ｎ－グルタリル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ９は無水酢酸ではなく無水グルタリルで行なう。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例７７】
【０１７９】
化合物Ｎｏ．７６：Ｎ－グルタリル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ

－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ９は無水酢酸ではなく無水グルタリルで行なう。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。

【実施例７８】

【０１８０】

化合物Ｎｏ．７７：Ｎ－グルコノイル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ９は行なわない。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。ペプチドはＤＭＦに溶解し、一晩グルコノラクトン／ＤＭＡＰと反応させる。最終生成物は精製する。

【実施例７９】

【０１８１】

化合物Ｎｏ．７８：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－アルコールの合成
公表されている方法（ヤン（Ｙａｎ）及びマイヤー（Ｍａｙｅｒ）、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．６８（３）：１１６１－６２、２００３）に従って、市販のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）アルコールを市販のトリクロロアセトイミデート誘導Ｗａｎｇ樹脂に付加する。ペプチド鎖は通常の方法で拡張し、樹脂に結合したＴｙｒ－Ａｒｇ－Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－ＤＰｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓアルコール配列を得る。α－アミノ酸のアセチル化は、上述の如く、５当量の無水酢酸と１０当量のＤＩＥＡ（無水ＤＭＦ中）を使い、室温で１時間行なう。樹脂の開裂、環化、精製は上述の実施例に従って行なう。

【実施例８０】

【０１８２】

化合物Ｎｏ．７９：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）を使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。

【実施例８１】

【０１８３】

化合物Ｎｏ．８０：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［ｄＣｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ７ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｄ－Ｃｙｓを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。

【実施例８２】

【０１８４】

化合物Ｎｏ．８１：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及び化合物Ｎｏ．８２：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）を使用する。更に、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。Ｆｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）の側鎖が保護されていないので、この残基はカップリングのときラセミ化され、２種類のペプチドを提供する。
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2および
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－）Ｄ－Ｈｉｓ］－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2

【０１８５】
この２つのペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離できる。各ペプチドの１－Ｍｅ－Ｈｉｓ残基の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
【実施例８３】
【０１８６】
化合物Ｎｏ．８４：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－（４－F－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及び化合物Ｎｏ．８５：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－１－Ｍｅ－Ｈｉｓを使用する。ステップ４ではＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。Ｆｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）の側鎖が保護されていないので、この残基はカップリングのときラセミ化され、２種類のペプチドを提供する。
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2および
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）-Ａｒｇ-Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
【０１８７】
この２つのペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離できる。各ペプチドの１－Ｍｅ－Ｈｉｓ残基の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
【実施例８４】
【０１８８】
化合物Ｎｏ．８６：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ-Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ４ではＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。更に、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例８５】
【０１８９】
化合物Ｎｏ．８７：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及び化合物Ｎｏ．８８：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ４ではＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅを使い、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）を使用する。更に、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。Ｆｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）の側鎖が保護されていないので、この残基はカップリングのときラセミ化され、２種類のペプチドを提供する。
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2および
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－ＤＨｉｓ）－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
【０１９０】
この２つのペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離できる。各ペプチドの１－Ｍｅ－Ｈｉｓ残基の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
【実施例８６】

【０１９１】
化合物Ｎｏ．８９：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－（４－Ｂｒ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ４ではＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－Ｂｒ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例８７】
【０１９２】
化合物Ｎｏ．９０：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－（４－Ｂｒ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及び化合物Ｎｏ．９１：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－（４－Ｂｒ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ４ではＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－Ｂｒ－Ｄ－Ｐｈｅを使用し、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）を使用する。更に、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。Ｆｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）の側鎖が保護されていないので、この残基はカップリングのときラセミ化され、２種類のペプチドを提供する。
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－（４－Ｂｒ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2および
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－（４－Ｂｒ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
【０１９３】
この２つのペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離できる。各ペプチドの１－Ｍｅ－Ｈｉｓ残基の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
【実施例８８】
【０１９４】
化合物Ｎｏ．９２：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－（４－Ｍｅ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ４ではＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－Ｍｅ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例８９】
【０１９５】
化合物Ｎｏ．９３：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－（４－ＯＭｅ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ４ではＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－ＯＭｅ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例９０】
【０１９６】
化合物Ｎｏ．９４：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－（４－ＯＭｅ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及び化合物Ｎｏ．９５：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－（４－ＯＭｅ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－１－Ｍｅ－Ｈｉｓを使用する。ステップ４ではＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－ＯＭｅ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。Ｆｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）の側鎖が保護されていないので、この残基はカップリングのときラセミ化され、２種類のペプチドを提供する。

Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－（４－ＯＭｅ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2及び
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－（４－ＯＭｅ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2

【０１９７】

この２つのペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離できる。各ペプチドの１－Ｍｅ－Ｈｉｓ残基の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。

【実施例９１】

【０１９８】

化合物Ｎｏ．９６：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（３－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－３－Ｍｅ－Ｈｉｓが使用される。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。

【実施例９２】

【０１９９】

化合物Ｎｏ．９９：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｂｚｌ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及び化合物Ｎｏ．１００：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｂｚｌ－Ｄ－Ｈｉｓ）－ＤＰｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－１－Ｂｚｌ－Ｈｉｓを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。Ｆｍｏｃ－（１－Ｂｚｌ－Ｈｉｓ）の側鎖が保護されていないので、この残基はカップリングのときラセミ化され、２種類のペプチドを提供する。
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｂｚｌ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2および
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｂｚｌ－Ｄ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2

【０２００】

この２つのペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離できる。各ペプチドの１－Ｂｚｌ－Ｈｉｓ残基の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。

【実施例９３】

【０２０１】

化合物Ｎｏ．１０１：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｂｏｍ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－１－Ｂｏｍ－Ｈｉｓを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。

【実施例９４】

【０２０２】

化合物Ｎｏ．１１０：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（β－（２－フリル）－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－β－（２－ｆｕｒｙｌ）－Ａｌａを使用する。更に、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。

【実施例９５】

【０２０３】

化合物Ｎｏ．１１１：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（β－（チエン

－２－イル）－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－β－（チエン－２－イル）－Ａｌａを使用する。更に、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。

【実施例９６】

【０２０４】

化合物Ｎｏ．１１２：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（β－（１，３－チアゾール－４－イル）－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－β－（１，３－チアゾール－４－イル）－Ａｌａを使用する。更に、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。

【実施例９７】

【０２０５】

化合物Ｎｏ．１１３：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（β－（ピリジン－４－イル）－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－β－（ピリジン－４－イル）－Ａｌａを使用する。更に、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。

【実施例９８】

【０２０６】

化合物Ｎｏ．１１４：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－グリシノールの合成
実施例１に従って調製できるが、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにグリシノール２－クロロトリチル樹脂（バーロス（Ｂａｒｌｏｓ）、チャッツィ（Ｃｈａｔｚｉ）、ガトス（Ｇａｔｏｓ）、及びスタブロポロス（Ｓｔａｖｒｏｐｏｕｌｏｓ）、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔ．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．３７（６）：５１３－２０、１９９１）を使用する。

【実施例９９】

【０２０７】

化合物Ｎｏ．１１５：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－２－（２－アミノエトキシ）エタノールの合成
実施例１に従って調製できるが、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりに２－（２－アミノエトキシ）エタノール２－クロロトリチル樹脂（バーロス（Ｂａｒｌｏｓ）、チャッツィ（Ｃｈａｔｚｉ）、ガトス（Ｇａｔｏｓ）、及びスタブロポロス（Ｓｔａｖｒｏｐｏｕｌｏｓ）、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔ．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｒｅｓ．３７（６）：５１３－２０、１９９１）を使用する。

【実施例１００】

【０２０８】

化合物Ｎｏ．１１６：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－Ｓｅｒアルコールの合成
実施例１に従って調製できるが、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。公表されている方法（ヤン（Ｙａｎ）とマイヤー（Ｍａｙｅｒ）、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．６８：１１６１－６２、２００３）に従い、ステップ１の前にＷａｎｇ樹脂をＦｍｏｃ－セリノール（ｔＢｕ）でプリロードする。ステップ８と９の間でＴｙｒ（ｔＢｕ）を使用する。

【実施例１０１】

【０２０９】

化合物Ｎｏ．１１７：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＮＨ－$(CH_2)_6$－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりに１，６－ジアミノヘキサント

リチル樹脂（ナッシュ（Ｎａｓｈ）、バイクロフト（Ｂｙｃｒｏｆｔ）、およびチャン（Ｃｈａｎ）、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．３７（１５）：２６２５－２８、１９９６）を使用する。

【実施例１０２】

【０２１０】

化合物Ｎｏ．１１８：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－Ｇｌｕ－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ１の前にＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）を使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。

【実施例１０３】

【０２１１】

化合物Ｎｏ．１１９：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－Ｓｅｒ－Ｐｒｏ－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ１の前にＦｍｏｃ－ＳｅｒとＦｍｏｃ－Ｐｒｏを使用する。更に、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒを使用する。

【実施例１０４】

【０２１２】

化合物Ｎｏ．１２０：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－Ｓｅｒ－Ｐｒｏアルコール

実施例１に従って調製できるが、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。公表されている方法（ヤン（Ｙａｎ）とマイヤー（Ｍａｙｅｒ）、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．６８：１１６１－６２、２００３）に従い、Ｗａｎｇ樹脂をＦｍｏｃ－プロリノールでプリロードし、ステップ１の前にＦｍｏｃ－Ｓｅｒ（ｔＢｕ）を加える。更に、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。

【実施例１０５】

【０２１３】

化合物Ｎｏ．１２１：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－Ｌｙｓ－Ｐｒｏ－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ１の前にＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）とＦｍｏｃ－Ｐｒｏを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を使用する。

【実施例１０６】

【０２１４】

化合物Ｎｏ．１２２：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－Ｌｙｓ－Ｐｒｏアルコール

実施例１に従って調製できるが、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。公表されている方法（ヤン（Ｙａｎ）とマイヤー（Ｍａｙｅｒ）、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．６８：１１６１－６２、２００３）に従い、Ｗａｎｇ樹脂をＦｍｏｃ－プロリノールでプリロードし、ステップ１の前にＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）を加える。更に、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。

【実施例１０７】

【０２１５】

化合物Ｎｏ．１２３：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ１の前にＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）とＦｍｏｃ－Ｐｈｅを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を使用する。

【実施例１０８】

【０２１６】

化合物Ｎｏ．１２４：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ｃｉｔ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐ

ｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｃｉｔを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例１０９】
【０２１７】
化合物Ｎｏ．１２５：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ｃｉｔ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及びＡｃ－Ｔｙｒ－Ｃｉｔ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－１－Ｍｅ－Ｈｉｓを使用する。ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｃｉｔを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。Ｆｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）の側鎖が保護されていないので、この残基はカップリングのときラセミ化され、２種類のペプチドを提供する。
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ｃｉｔ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2および
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ｃｉｔ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
【０２１８】
この２つのペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離できる。各ペプチドの１－Ｍｅ－Ｈｉｓ残基の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
【実施例１１０】
【０２１９】
化合物Ｎｏ．１２６：Ａｃ－Ｔｙｒ－ｈＡｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＡｒｇ（Ｐｂｆ）を使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ＯｔＢｕ）を加える。
【実施例１１１】
【０２２０】
化合物Ｎｏ．１２７：Ａｃ－Ｔｙｒ－（ｌ－β－ｈＡｒｇ）－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－ｌ－β－ｈＡｒｇ（Ｐｂｆ）を使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－（ｔＢｕ）を使用する。
【実施例１１２】
【０２２１】
化合物Ｎｏ．１２８：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ｌｙｓ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｌｙｓ（Ｂｏｃ）を使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を使用する。
【実施例１１３】
【０２２２】
化合物Ｎｏ．１２９：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ｓｅｒ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｓｅｒを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を使

用する。
【実施例１１４】
【０２２３】
化合物Ｎｏ．１３０：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ｖａｌ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－Ｖａｌを使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を使用する。
【実施例１１５】
【０２２４】
化合物Ｎｏ．１３１：Ｎ－スクシニル－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ９は無水酢酸の代わりに無水スクシニルを使って行なう。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。
【実施例１１６】
【０２２５】
化合物Ｎｏ．１３２：シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６と８のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。最後に、ステップ７ではシステインの代わりにホモシステインを使用する。
【実施例１１７】
【０２２６】
化合物Ｎｏ．１３３：シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）、ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）、そしてステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。ステップ７ではシステインの代わりにホモシステインを使用する。Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。
【実施例１１８】
【０２２７】
化合物Ｎｏ．１３４：シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）、ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）、そしてステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、ステップ７ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用し、ステップ４ではＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）を使用する。
【実施例１１９】
【０２２８】
化合物Ｎｏ．１３５：シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）、ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）、そしてステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、ステップ７ではＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用し、ステップ４ではＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。
【実施例１２０】
【０２２９】

化合物Ｎｏ．１３６：Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）をステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ４のＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅとステップ７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）はそれぞれＦｍｏｃ－ＰｈｅとＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）で置き換える。
【実施例１２１】
【０２３０】
化合物Ｎｏ．１３７：Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ7のシステインの代わりにホモシステインを使用する。
【実施例１２２】
【０２３１】
化合物Ｎｏ．１３８：Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ７のシステインの代わりにホモシステインを使用し、ステップ８からＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）を省く。Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。
【実施例１２３】
【０２３２】
化合物Ｎｏ．１３９：Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とステップ４のＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりに、それぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）を使用する。
【実施例１２４】
【０２３３】
化合物Ｎｏ．１４０：Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ４と７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりに、それぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。
【実施例１２５】
【０２３４】
化合物Ｎｏ．１４１：Ｎ－シクロプロパンカルボニル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）はＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）で置き換える。更に、ステップ９の無水酢酸は、ＤＩＣ（１，３－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）で予め活性化したシクロプロパンカルボン酸で置き換える。
【実施例１２６】
【０２３５】
化合物Ｎｏ．１４２：Ｎ－シクロブタンカルボニル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステッ

プ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ7ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。更に、ステップ９の無水酢酸は、ＤＩＣ（１，３－ジイソプロピルカルボジイミド)／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）で予め活性化したシクロブタンカルボン酸で置き換える。

【実施例１２７】

【０２３６】

化合物Ｎｏ．１４３：Ｎ－シクロペンタンカルボニル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）はＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）で置き換える。更に、ステップ９の無水酢酸は、ＤＩＣ（１，３－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）で予め活性化したシクロペンタンカルボン酸で置き換える。

【実施例１２８】

【０２３７】

化合物Ｎｏ．１４４：Ｎ－シクロヘキサンカルボニル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ７ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。更に、ステップ９の無水酢酸は、ＤＩＣ（１，３－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）で予め活性化したシクロヘキサンカルボン酸で置き換える。

【実施例１２９】

【０２３８】

化合物Ｎｏ．１４５：Ｎ－ヘキサノイル-シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ7ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。更に、ステップ９の無水酢酸は、ＤＩＣ（１，３－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）で予め活性化したｎ－ヘキサン酸で置き換える。

【実施例１３０】

【０２３９】

化合物Ｎｏ．１４６：Ｎ－ベンゾイル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ７ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。更に、ステップ９の無水酢酸は、ＤＩＣ（１，３－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）で予め活性化した安息香酸で置き換える。

【実施例１３１】

【０２４０】

化合物Ｎｏ．１４７：４－フェニルブチリル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ７ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。更に、ステップ９の無水酢酸は、ＤＩＣ（１，３－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）で予め活性化した４－フェニル酪酸で置き換える。

【実施例１３２】

【０２４１】
化合物Ｎｏ．１４８：３－グアニジノプロピオニル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。ステップ７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は、それぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－β－Ａｌａ（Ｆｍｏｃ－３－アミノプロピオン酸）で置き換える。更に、ステップ９のアセチル化は次の処置（グアニジル化）で置き換える。Ｆｍｏｃの脱保護の後、樹脂は１０当量のＮ，Ｎ’－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－1Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシアミジンおよび１０当量のＤＩＥＡ（ＮＭＰ（Ｎ－メチルピロリドン）中）と一緒に室温で一晩インキュベートする。
【実施例１３３】
【０２４２】
化合物Ｎｏ．１４９：５－グアニジノバレリル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。ステップ７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は、Ｆｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－５－アミノ吉草酸でそれぞれ置き換える。更に、ステップ９のアセチル化は次の処置（グアニジル化）で置き換える。Ｆｍｏｃの脱保護の後、樹脂は１０当量のＮ，Ｎ’－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－1Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシアミジンおよび１０当量のＤＩＥＡ（ＮＭＰ（Ｎ－メチルピロリドン）中）と一緒に室温で一晩インキュベートする。
【実施例１３４】
【０２４３】
化合物Ｎｏ．１５０：Ｎ－フェニルスルホニル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ７ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。ステップ９の無水酢酸はフェニルスルホニルクロライドで置き換える。
【実施例１３５】
【０２４４】
化合物Ｎｏ．１５１：Ｎ－（２－ナフタレンスルホニル）－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ７ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。ステップ９の無水酢酸は２－ナフタレンスルホニルクロライドで置き換える。
【実施例１３６】
【０２４５】
化合物Ｎｏ．１５２：Ｎ－（４－フェニルスルホンアミド－４－オキソ－ブチリル）－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ７ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。ステップ９の無水酢酸は無水琥珀酸で置き換える。更にステップ９の後に１ステップを加える。フェニルスルホンアミドの付加は次のようにして行なう。ステップ９の後、樹脂をＤＣＭ中で膨潤させ、無水ＤＭＦで数回洗浄する。次に５当量のフェニルスルホンアミド、１０当量のＰｙＢＯＰ、そして１０当量のＤＩＥＡ（無水ＤＭＦ中）を触媒量のＤＭＡＰ（４－（Ｎ，Ｎ’－ジメチルアミノ）ピリジン）と一緒に樹脂に加える。カップリング反応を室温で３時間行ない

、樹脂は洗浄・乾燥する。
【実施例１３７】
【０２４６】
化合物Ｎｏ．１５３：Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、ステップ７ではシステインの代わりにホモシステインを使用する。
【実施例１３８】
【０２４７】
化合物Ｎｏ．１５４：Ｄ－Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）はＦｍｏｃ－Ｄ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）で置き換え、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。最後に、ステップ７ではシステインの代わりにホモシステインを使用する。
【実施例１３９】
【０２４８】
化合物Ｎｏ．１５５：Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。最後に、ステップ７ではシステインの代わりにホモシステインを使用する。
【実施例１４０】
【０２４９】
化合物Ｎｏ．１５６：Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及び化合物Ｎｏ．１５７：Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ５ではＦｍｏｃ－Ｈｉｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）を使用する。ステップ６ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。更に、ステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。Ｆｍｏｃ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）の側鎖が保護されていないので、この残基はカップリングのときラセミ化され、２種類のペプチドを提供する。
Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－（１－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2および
Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－（１－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
【０２５０】
この２つのペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離できる。各ペプチドの１－Ｍｅ－Ｈｉｓ残基の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
【実施例１４１】
【０２５１】
化合物Ｎｏ．１５８：Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。更に、ステップ７ではシステインの代わりにホモシステインを使用する。
【実施例１４２】

【０２５２】
化合物Ｎｏ．１５９：Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。更に、ステップ７ではシステインの代わりにホモシステインを使用する。最後に、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。
【実施例１４３】
【０２５３】
化合物Ｎｏ．１６０：Ａｃ－ｎＬｅｕ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。ステップ７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）はそれぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－ｎＬｅｕで置き換える。
【実施例１４４】
【０２５４】
化合物Ｎｏ．１６１：Ｎ－フェニルスルホニル－Ｇｌｙ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。更に、ステップ７と８では、それぞれＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－Ｇｌｙを使用する。ステップ９の無水酢酸はフェニルスルホニルクロライドで置き換える。
【実施例１４５】
【０２５５】
化合物Ｎｏ．１６２：Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。最後に、ステップ７ではシステインの代わりにホモシステインを使用する。
【実施例１４６】
【０２５６】
化合物Ｎｏ．１６３：Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。ステップ７ではシステインの代わりにホモシステインを使用する。更に、ステップ８の後にＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。最後に、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。
【実施例１４７】
【０２５７】
化合物Ｎｏ．１６４：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ７ではシステインの代わりにホモシステインを使用する。ステップ６ではＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）を使用しない。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例１４８】
【０２５８】
化合物Ｎｏ．１６５：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－ＯＨの合成
実施例１に従って調製できるが、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。更に、ステップ７ではシステインの代わりにホモシステインを使用する。ステップ８の後にＦｍ

ｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。最後に、Ｒｉｎｋ樹脂の代わりにＷａｎｇ樹脂を使用する。

【実施例１４９】

【０２５９】

化合物Ｎｏ．１６６：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を使用する。ステップ７ではシステインの代わりにホモシステインを使用する。

【実施例１５０】

【０２６０】

化合物Ｎｏ．１６７：Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－（β－シクロヘキシル－Ｄ－Ａｌａ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とステップ４のＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりに、それぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－（β－シクロヘキシル－Ｄ－Ａｌａ）を使用する。

【実施例１５１】

【０２６１】

化合物Ｎｏ．１６８：Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ１と７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりに、それぞれＦｍｏｃ－ペニシラミン（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。

【実施例１５２】

【０２６２】

化合物Ｎｏ．１６９：Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ１と７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）およびステップ４のＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅは、それぞれＦｍｏｃ－ペニシラミン（Ｔｒｔ）、Ｆｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）、そしてＦｍｏｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅで置き換える。

【実施例１５３】

【０２６３】

化合物Ｎｏ．１７０：Ｎ－ヘキサノイル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ７と１では、Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにそれぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－ペニシラミン（Ｔｒｔ）を使用する。更に、ステップ９の無水酢酸は、ＤＩＣ（１，３－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）で予め活性化したｎ－ヘキサン酸で置き換える。

【実施例１５４】

【０２６４】

化合物Ｎｏ．１７１：Ｎ－シクロペンタンカルボニル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ１と７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）は、それぞれＦｍｏｃ－ペニシラミン（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ

）で置き換える。更に、ステップ９の無水酢酸は、ＤＩＣ（１，３－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）で予め活性化したシクロペンタンカルボン酸で置き換える。

【実施例１５５】

【０２６５】

化合物Ｎｏ．１７２：Ｎ－シクロヘキサンカルボニル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ７と１では、Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにそれぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－ペニシラミン（Ｔｒｔ）が使用される。更にステップ９の無水酢酸は、ＤＩＣ（１，３－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）で予め活性化したシクロヘキサンカルボン酸で置き換える。

【実施例１５６】

【０２６６】

化合物Ｎｏ．１７３：Ｎ－ベンゾイル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ７と１では、Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにそれぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）Ｆｍｏｃ－ペニシラミン（Ｔｒｔ）を使用する。更に、ステップ９の無水酢酸は、ＤＩＣ（１，３－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）で予め活性化した安息香酸で置き換える。

【実施例１５７】

【０２６７】

化合物Ｎｏ．１７４：４－フェニルブチリル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ７と１では、Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにそれぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－ペニシラミン（Ｔｒｔ）を使用する。更に、ステップ９の無水酢酸は、ＤＩＣ（１，３－ジイソプロピルカルボジイミド）／ＨＯＢｔ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）で予め活性化した４－フェニル酪酸で置き換える。

【実施例１５８】

【０２６８】

化合物Ｎｏ．１７５：Ｎ－（フェニルスルホニル）－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ７と１では、Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにそれぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－ペニシラミン（Ｔｒｔ）を使用する。ステップ９の無水酢酸はフェニルスルホニルクロライドで置き換える。

【実施例１５９】

【０２６９】

化合物Ｎｏ．１７６：（４－ベンゼンスルホンアミド）ブチリル－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。ステップ８では、Ｆｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）はＦｍｏｃ－γ－アミノ酪酸で置き換える。更に、ステップ７と１では、Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにそれぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－ペニシラミン（Ｔｒｔ）を使用する。ステップ

９の無水酢酸はフェニルスルホニルクロライドで置き換える。
【実施例１６０】
【０２７０】
化合物Ｎｏ．１７７：Ａｃ－ｎＬｅｕ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。ステップ１と７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）およびステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は、それぞれＦｍｏｃ－ペニシラミン（Ｔｒｔ）、Ｆｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）、そしてＦｍｏｃ－ｎＬｅｕで置き換える。
【実施例１６１】
【０２７１】
化合物Ｎｏ．１７８：Ｎ－フェニルスルホニル－Ｇｌｙ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ペニシラミン］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。更に、ステップ１、７、８では、それぞれＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）、Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）、そしてＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）の代わりにＦｍｏｃ－ペニシラミン（Ｔｒｔ）、Ｆｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）、そしてＦｍｏｃ－Ｇｌｙを使用する。ステップ９の無水酢酸はフェニルスルホニルクロライドで置き換える。
【実施例１６２】
【０２７２】
化合物Ｎｏ．１７９：シクロ［３－チオプロピオニル－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）、ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）、そしてステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、ステップ１と７では、Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにそれぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）と（Ｓ－Ｔｒｔ）－３－チオプロピオン酸を使用する。
【実施例１６３】
【０２７３】
化合物Ｎｏ．１８０：シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、ステップ１ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。
【実施例１６４】
【０２７４】
化合物Ｎｏ．１８１：シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）、ステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）、そしてステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、ステップ１のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とステップ４のＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりに、それぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）を使用する。
【実施例１６５】
【０２７５】
化合物Ｎｏ．１８２：シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。ステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、ステップ１と４では、それぞれＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とＦ

ｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。

【実施例１６６】

【０２７６】

化合物Ｎｏ．１８３：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）をステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ１と４では、Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。

【実施例１６７】

【０２７７】

化合物Ｎｏ．１８４：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ１のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とステップ４のＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりに、それぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。

【実施例１６８】

【０２７８】

化合物Ｎｏ．１８５：Ａｃ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。更に、ステップ１のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とステップ４のＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりに、それぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。

【実施例１６９】

【０２７９】

化合物Ｎｏ．１８６：Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、ステップ１ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。

【実施例１７０】

【０２８０】

化合物Ｎｏ．１８７：Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成

実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、ステップ１のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とステップ４のＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりに、それぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。

【実施例１７１】

【０２８１】

化合物Ｎｏ．１８８：Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成

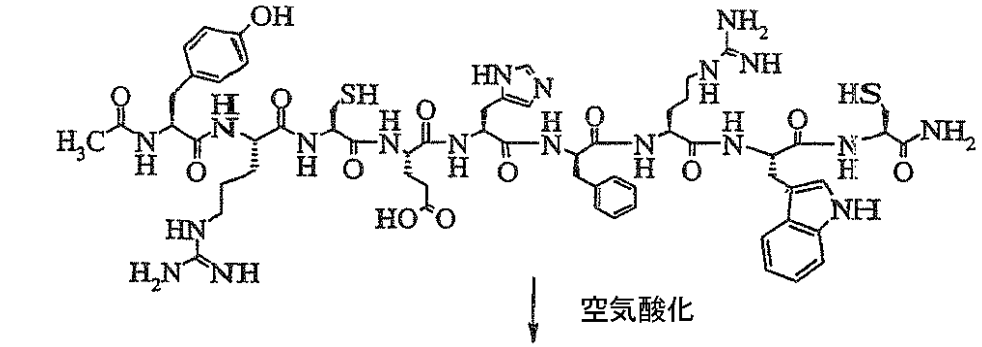
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。更に、ステップ１のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とステップ４のＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりに、それぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。

【実施例１７２】

【０２８２】
化合物Ｎｏ．１８９：Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。更に、ステップ１ではＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。
【実施例１７３】
【０２８３】
化合物Ｎｏ．１９０：Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。更に、ステップ１のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とステップ４のＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりに、それぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。
【実施例１７４】
【０２８４】
化合物Ｎｏ．１９１：Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－（４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。更に、ステップ１のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）とステップ４のＦｍｏｃ－Ｄ－Ｐｈｅの代わりに、それぞれＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）とＦｍｏｃ－４－Ｃｌ－Ｄ－Ｐｈｅを使用する。
【実施例１７５】
【０２８５】
化合物Ｎｏ．１９２：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ１のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例１７６】
【０２８６】
化合物Ｎｏ．１９３：Ａｃ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ１と７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。ステップ６ではＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。ステップ８ではＦｍｏｃ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）は使用しない。
【実施例１７７】
【０２８７】
化合物Ｎｏ．１９４：Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ１と７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。ステップ６ではＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。ステップ９の無水酢酸によるアセチル化は使用しない。
【実施例１７８】
【０２８８】
化合物Ｎｏ．１９５：Ａｃ－Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ１と７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。ステップ６ではＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。

【実施例１７９】
【０２８９】
化合物Ｎｏ．１９６：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ１と７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。ステップ６ではＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）は使用しない。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例１８０】
【０２９０】
化合物Ｎｏ．１９７：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［ｈＣｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－ｈＣｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ１と７のＦｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）の代わりにＦｍｏｃ－ｈＣｙｓ（Ｔｒｔ）を使用する。ステップ８と９の間でＦｍｏｃ－Ｔｙｒ（ｔＢｕ）を加える。
【実施例１８１】
【０２９１】
化合物Ｎｏ．１９８：Ａｃ－シクロ（ｓ－ＣＨ２）－Ｓ）［Ｃｙｓ－Ｈｉｓ－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１に従って調製できるが、ステップ６のＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（ＯｔＢｕ）とステップ８のＦｍｏｃ－Ａｒｇ（ｐｂｆ）は使用しない。更に、線形ペプチドの樹脂からの開裂と脱保護の後、ジスルフィド結合を形成する環化は行なわない。その代わり、粗ペプチド（２００ｍｇ）を１．０ＭのＴＢＡＦ（フッ化テトラブチルアンモニウムＴＨＦ溶液）３ｍＬを含む２００ｍＬのジクロロメタン／アセトニトリル（１：１　ｖ／ｖ）に懸濁し、室温で３０分撹拌する。次に３ｍＬの氷酢酸を加え反応を静める。溶媒は真空除去する。
【実施例１８２】
【０２９２】
化合物Ｎｏ．８３：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－（４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ）－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
アミノ酸の側鎖保護は、以下の図Ｂに示されるように、標準のｔ－ブチルオキシカルボニルｔＢｏｃ化学に基づいている。Ｃｙｓ（４－MeBzl）、Ｔｒｐ（ＣＨＯ）、４－Ｆ－Ｄ－Ｐｈｅ、Ｈｉｓ（３－ｂｏｍ）、Ｇｌｕ（Ｏ－ｃＨｘ）、Ｃｙｓ（４－ＭｅＢｚｌ）、Ａｒｇ（ｐ－Ｔｏｓ）、Ｔｙｒ（２－ＢｒＺ）。固体支持体としては市販のＭＢＨＡ樹脂（ミッドウェスト・バイオテク（Ｍｉｄｗｅｓｔ　Ｂｉｏｔｅｃｈ））を使用する。カップリングは、ＤＣＣ／ＨＯＢｔで活性化した３倍過剰のアミノ酸で各残基を手動でカップリングする方法、および製造元の標準ｔ－ＢｏｃプロトコールでプログラムされたＡＢＩ　４３１ＡまたはＡＢＩ　４３３Ａ合成機を使って自動で行なう方法がある。Ｎ－末端アセチル化は、５当量の無水酢酸と１０当量のＤＩＥＡ（無水ＤＭＦ中）と一緒に室温で１時間反応させることにより行なう。トリプトファンのホルミル基の脱保護は、樹脂結合ペプチドを２０％ピペリジン（ＤＭＦ中）で処理し、ＤＭＦとジクロロメタンで洗浄することにより行なわれる。ｍ－クレゾールとチオクレゾールの存在下に、液体フッ化水素で１時間（０℃）処理することにより、ペプチドの樹脂からの開裂と脱保護が同時に行なわれる。ペプチドはエーテルで沈殿させ、エーテルで洗浄し、酢酸水溶液で抽出し、凍結乾燥する。
【０２９３】
環化プロトコール
遊離システイン・スルフヒドリル基の酸化は、２０％のジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）を含む０．２Ｍ酢酸アンモニウム緩衝液中ｐＨ７．０で空気酸化することにより、あるいは３０％ＤＭＳＯを含む２．７Ｍグアニジン緩衝液中の２，２’－ピリジルジスルフィドで処理することにより行なわれる。いずれの場合も、最終生成物は高性能液体クロマトグラフィで単離する。

【０２９４】
精製
精製は標準の予備ＨＰＬＣ技術を使って行なう。環化反応の直後、ペプチドを希釈し、ＨＰＬＣカラムに載せ、２１４ｎｍでモニターしながら、０．１％トリフルオロ酢酸水溶液／アセトニトリル・グラジエントで溶出する。適切な画分を集め、凍結乾燥する。最終生成物の特徴づけは、当業者が良く知っている分析用ＨＰＬＣと質量分析を用いて行なう。
【０２９５】
酢酸塩への変換
ペプチドを０．１％ＴＦＡ／H_2Oで平衡化した２．１ｘ２５ｃｍ Ｚｏｒｂａｘ Ｃ１８予備カラムに吸収させる。次にカラムを２容量の０．１Ｍ酢酸アンモニウム／５％アセトニトリル、その後２カラム容量の水で洗浄する。ペプチドは２％酢酸を使って溶出し、凍結乾燥する。
【０２９６】
生成物は質量分析により特徴付けし、ＨＰＬＣ純度は当業者が容認する方法を使って検出される。要約は以下の表２に示してある。
反応式Ｂ：
【化１２】



【実施例１８３】
【０２９７】
化合物Ｎｏ．９７：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（５－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及び化合物Ｎｏ．９８：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（５－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１８２に従って調製できるが、ステップ５ではＢｏｃ－Ｈｉｓ（３－Ｂｏｍ）の代わりに、Ｂｏｃ－５－Ｍｅ－（ｄ／ｌ）－Ｈｉｓ（３－Ｂｏｃ）を使用する。２種類のペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離され、次の化合物を提供する。
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（５－Ｍｅ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2および
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（５－Ｍｅ－Ｄ－Ｈｉｓ）－Ｄ－Ｐｈ

ｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
【０２９８】
各ペプチドの５－Ｍｅ－Ｈｉｓ残基の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
【実施例１８４】
【０２９９】
化合物Ｎｏ．１０２：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－ピラゾリル－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及びＡｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－ピラゾリル－Ｄ－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１８２に従って調製できるが、ステップ５ではＢｏｃ－Ｈｉｓ（３－Ｂｏｍ）の代わりにＢｏｃ－１－ピラゾリル－（ｄ／ｌ）Ａｌａを使用する。２種類のペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離され、次の化合物を提供する。
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－ピラゾリル－Ｄ－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2及びＡｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（１－ピラゾリル－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
【０３００】
各ペプチドのＨｉｓ残基置換の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
【実施例１８５】
【０３０１】
化合物Ｎｏ．１０３：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及び化合物Ｎｏ．１０４：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル－Ｄ－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１８２に従って調製できるが、ステップ５ではＢｏｃ－Ｈｉｓ（３－Ｂｏｍ）の代わりにＢｏｃ－４－フェニル－１Ｈ－イミダゾリル－（ｄ／ｌ）Ａｌａを使用する。２種類のペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離され、次の化合物を提供する。
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル－Ｄ－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
【０３０２】
各ペプチドのＨｉｓ残基置換の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
【実施例１８６】
【０３０３】
化合物Ｎｏ．１０５：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（２－ピラジン－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成、及びＡｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（２－ピラジン－Ｄ－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１８２に従って調製できるが、ステップ５ではＢｏｃ－Ｈｉｓ（３－Ｂｏｍ）の代わりにＢｏｃ－２－ピラジン－（ｄ／ｌ）Ａｌａを使用する。２種類のペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離され、次の化合物を提供する。
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（２－ピラジン－Ｄ－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2及び
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（２－ピラジン－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2

【０３０４】
各ペプチドのＨｉｓ残基置換の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
【実施例１８７】
【０３０５】
化合物Ｎｏ．１０６：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（β－（１，２，４－トリアゾール－３－イル）－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2、化合物Ｎｏ．１０７：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（β－（１，２，４－トリアゾール－３－イル）－Ｄ－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2、化合物Ｎｏ．１０８：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（β－（（１－ベンジル）－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2、及び化合物Ｎｏ．１０９：Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（β－（（１－ベンジル）－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－Ｄ－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2の合成
実施例１８２に従って調製できるが、ステップ５ではＢｏｃ－Ｈｉｓ（３－Ｂｏｍ）の代わりにＢｏｃ－（β－（（１－ベンジル）－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－（ｄ／ｌ）Ａｌａを使用する。ＨＦ開裂のときベンジル保護基が部分的に除去される。合成により４種類のペプチド異性体が得られる。４種類のペプチド異性体はＨＰＬＣで容易に分離され、次の化合物を提供する。
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（β－（（１－ベンジル）－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－Ｄ－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2、
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（β－（１，２，４－トリアゾール－３－イル）－Ｄ－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2、
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（β－（（１－ベンジル）－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－Ala）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
および
Ａｃ－Ｔｙｒ－Ａｒｇ－シクロ［Ｃｙｓ－Ｇｌｕ－（β－（１，２，４－トリアゾール－３－イル）－Ａｌａ）－Ｄ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｔｒｐ－Ｃｙｓ］－NH_2
【０３０６】
各ペプチドのヒスチジン残基置換の絶対立体配置は、適切な標準ペプチドと対照を使った二次元ＮＭＲ技術により明確になる。
表２：分析データ

【表２】

化合物Ｎｏ．	理論MW（ダルトン）	実測MW（ダルトン）	ＨＰＬＣ純度（％）
1	890.06	889.8	91.2
2	1268.47	1268.6	99.3
3	1280.5	1280.16	98.4
4	1365.6	1364.84	99.1
5	1323.5	1322.73	99.4
6	1005.2		
7	1324.52	1324.07	95.8
8	1018.2		
9	1338.5		95.0
10	1352.6		99.0
11	1224.4		＞95
12	1266.49	1266.21	98.6
13	1346.58	1345.67	99.1
14	1322.6	1322.53	98.8

15	1003.2		
16	1018.2		
17	1311.5		
18	1340.63	1340.14	97.6
19	1356.62	1356.56	86.0
20	1306.56	1306.28	97.5
21	1296.52	1296.02	98.1
22	1310.55	1310.15	98.2
23	1395.65	1395.02	98.0
24	1372.6	1372.9	94.6
25	1308.57	1308.27	98.6
26	1197.39		
27	1197.39		
28	1360.56	1360.2	95.7
29	977.1		99.0

30	1019.2		
31	1037.2		
32	1053.6		
33	1098.1		
34	1033.21	1033.22	97.5
35	1244.5	1244.4	90.3
36	1203.4		＞95
37	1033.2		
38	1047.2		
39	1061.2		
40	1090.26	1089.96	90.2
41	1104.3		
42	1132.34	1132.47	97.3
43	1105.3		
44	1119.3		
45	1134.3		99.0

46	1133.32	1132.7	96.6
47	1175.37	1175.2	98.6
48	1175.4		
49	1176.4		99.0
50	1209.8		＞95
51	1189.4	1189.56	98.7
52	1175.40	1175.4	98.0
53	1176.35		
54	1189.4		
55	1176.3		
56	1190.38	1190.35	96.2
57	1132.3		
58	1147.3		
59	1189.4		
60	1132.3		

61	1316.5		＞95
62	1133.3		
63	1118.3		
64	1323.55	1323.3	94.7
65	1422.64	1422.8	92.9
66	1281.5		
67	1307.5		
68	1296.48		
69	1297.49	1297.29	96.1
70	1395.7		90.0
71	1425.62	1425.69	97.9
72	1338.54		
73	1339.53	1339.34	96.7
74	1396.6		
75	1416.6		

76	1411.59	1141.51	97.3
77	1474.6		
78	1325.5		＞95.0
79	1338.55	1338.52	96.6
80	1338.5		
81	1352.6		＞94.0
82	1352.6	1356.2	88.3
83	1356.54	1355.95	96.0
84	1370.56	1370.27	96.5
85	1370.56	1369.85	99.8
86	1372.99	1372.19	95.5
87	1387.02	1387.1	95.0
88	1387.02	1386.50	94.4
89	1417.4		92.0
90	1431.47	1431.1	97.0

91	1431.47	1431.91	95.0
92	1352.57	1352.16	95.8
93	1368.57	1368.27	96.9
94	1382.6	1382.86	97.8
95	1382.60	1382.40	98.6
96	1352.57	1352.15	96.1
97	1352.57	1352.1	92.9
98	1352.57	1352.2	99.2
99	1428.67	1428.48	97.0
100	1428.67	1428.54	96.6
101	1458.7	1458.5	99.4
102	1338.55	1338.2	95.0
103	1414.64	1414.1	95.0
104	1414.64	1413.7	95.0
105	1350.56	1349.8	95.0
106	1339.53	1338.6	97.4
107	1339.53	1338.8	99.2
108	1429.66	1429.1	96.7
109	1429.66	1429.4	89.5
110	1338.54	1338.49	96.4
111	1354.61	1354.10	96.5
112	1355.60	1355.51	94.2
113	1349.57	1349.08	89.9
114	1382.6		＞95
115	1426.6		＞95

116	1412.6		＞95
117	1437.7		90.0
118	1467.66	1467.24	97.6
119	1522.4		＞95
120	1509.7		＞95
121	1563.8	1563.1	99.9
122	1550.8		＞95
123	1641.9	1641.8	98.1
124	1339.53	1339.2	94.9
125	1353.56	1353.5	94.3
126	1352.57	1351.66	93.3
127	1352.57	1352.58	87.0
128	1310.5		
129	1271.5	1271.4	98.0
130	1281.5		

131	1397.57	1397.2	96.8
132	862.05	862.2	98.4
133	863.04	862.95	94.9
134	880.04	880.6	99.4
135	896.50	896.2	98.6
136	904.09	903.9	99.8
137	904.09	904.2	99.3
138	905.08	905.15	98.9
139	922.08	922.6	99.0
140	938.54	938.2	96.2
141	930.13	930.0	99.7
142	944.15	943.6	99.5
143	958.18	958.0	99.0
144	972.20	971.6	99.0
145	960.19	959.6	99.0

146	966.16	965.5	99.0
147	1008.24	1007.8	99.0
148	975.17	974.6	96.5
149	1003.22	1002.8	99.1
150	1002.21	1002.4	＞99
151	1052.27	1052.3	95.8
152	1101.30	1100.8	98.8
153	1018.24	1018.1	97.9
154			
155	1019.23	1019.01	97.0
156	1032.27	1032.4	79.9
157	1032.27	1032.4	95.9
158	1060.28	1060.31	98.4
159	1061.26	1061.19	97.7
160	1017.25	1017.0	99.0

161	1059.26	1058.6	99.5
162	1181.42	1181.3	97.6
163	1182.4	1182.32	94.7
164	1223.46	1222.89	98.1
165	1224.44	1224.47	98.9
166	1352.6		
167	910.14	910.2	97.8
168	932.14	931.6	97.3
169	966.59	966.2	93.5
170	988.25	987.6	99.0
171	986.24	986.0	99.7
172	1000.26	999.6	99.0
173	994.21	993.6	99.8
174	1036.29	1035.6	99.0
175	1030.26	1029.4	99.0

176	1115.37	1114.6	95.5
177	1045.31	1045.2	99.8
178	1087.32	1086.6	97.8
179	847.03	846.8	97.5
180	862.05	862.2	93.7
181	880.04	879.9	99.1
182	896.50	896.3	96.2
183	904.09	904.4	98.0
184	922.08	922.3	98.7
185	938.54	938.1	98.9
186	1018.24	1017.7	92.3
187	1036.23	1036.4	93.9
188	1052.69	1052.5	98.4
189	1060.28	1060.4	97.3
190	1078.27	1078.6	98.3

191	1094.72	1094.3	99.5
192	1352.6	1352.48	90.0
193	918.1		90.0
194	1132.3		90.0
195	1074.3	1073.7	99.0
196	1237.5		99.0
197	1366.6		78.0
198	904.09	903.5	84.7

【実施例１８８】

【０３０７】

ＭＣ受容体発現プラスミドの作成

ヒトＭＣ１発現プラスミドの作成：ヒトゲノムＤＮＡ（クロンテック（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）カタログ番号６５５０－１）をテンプレートとしてＰＣＲによりヒトＭＣ１　ｃＤＮＡをクローン化する。開始コドン（ＡＴＧ）とＥｃｏＲＩ部位を含むｈＭＣ１遺伝子特異的なフォーワードプライマー、および停止コドンとＸｂａＩ部位を含むｈＭＣ１遺伝子特異的なリバースプライマーをＰＣＲに使用する。ＰＣＲにより生成された全長のｈＭＣ１　ｃＤＮＡをｐＵＣ１８／ＳｍａＩプラスミド（ファルマシア（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）カタログ番号２７－５２６６－０１）にクローン化し、正しいｈＭＣ１　ｃＤＮＡをＤＮＡ

配列決定で確認する。配列決定されたｐＵＣ１８ｈＭＣ１はＥｃｏＲＩとＸｂａＩで消化し、ｈＭＣ１ ｃＤＮＡ断片をｐｃＤＮＡ３．１（インビトロゲン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）カタログ番号Ｖ７９０－２０）にサブクローン化し、発現プラスミドｐＣＤＮＡ３－ｈＭＣ１を作成する。

【０３０８】

ヒトＭＣ３発現プラスミドの作成：ヒトゲノムＤＮＡ（クロンテック（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）カタログ番号６５５０－１）をテンプレートとしてＰＣＲによりヒトＭＣ３ ｃＤＮＡをクローン化する。開始コドン（ＡＴＧ）とＥｃｏＲＩ部位を含むｈＭＣ３遺伝子特異的なフォーワードプライマー、および停止コドンとＸｂａＩ部位を含むｈＭＣ３遺伝子特異的なリバースプライマーをＰＣＲに使用する。ＰＣＲにより生成された全長のｈＭＣ３ ｃＤＮＡをｐＵＣ１８／ＳｍａＩプラスミド（ファルマシア（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）カタログ番号２７－５２６６－０１）にクローン化し、正しいｈＭＣ３ ｃＤＮＡをＤＮＡ配列決定で確認する。配列決定されたｐＵＣ１８ｈＭＣ３はＥｃｏＲＩとＸｂａＩで消化し、ｈＭＣ３ ｃＤＮＡ断片をｐｃＤＮＡ３．１（インビトロゲン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）カタログ番号Ｖ７９０－２０）にサブクローン化し、発現プラスミドｐＣＤＮＡ３－ｈＭＣ３を作成する。

【０３０９】

ヒトＭＣ４発現プラスミドの作成：ｈＭＣ３ ｃＤＮＡと同じような方法で、ヒト胎児脳ｃＤＮＡ（クロンテック（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）カタログ番号７４０２－１）をテンプレートとして使い、ＰＣＲによりヒトＭＣ４（ｈＭＣ４）ｃＤＮＡをクローン化する。ｈＭＣ４ ｃＤＮＡ ＰＣＲ生成物をＥｃｏＲＩ／ＸｂａＩで消化し、ｐＣＩｎｅｏ（プロメガ（Ｐｒｏｍｅｇａ）カタログ番号Ｅ１８４１）にクローン化し、配列決定する。その結果得られるｈＭＣ４Ｒプラスミドには２つの突然変異があるので、それを修正し、正しいｈＭＣ４蛋白質をコード化するｈＭＣ４ ｃＤＮＡを作成する。修正したｈＭＣ４ ｃＤＮＡはｐｃＤＮＡ３．１にサブクローン化し、発現プラスミドｐＣＤＮＡ３－ｈＭＣ４を作成する。

【０３１０】

ヒトＭＣ５発現プラスミドの作成：ヒトゲノムＤＮＡ（クロンテック（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）カタログ番号６５５０－１）をテンプレートとしてＰＣＲによりヒトＭＣ５ ｃＤＮＡをクローン化する。開始コドン（ＡＴＧ）とＨｉｎｄＩＩＩ部位を含むｈＭＣ５遺伝子特異的なフォーワードプライマー、および停止コドンとＸｂａＩ部位を含むｈＭＣ５遺伝子特異的なリバースプライマーをＰＣＲに使用する。ＰＣＲにより生成された全長のｈＭＣ５ ｃＤＮＡをｐＵＣ１８／SmaIプラスミド（ファルマシア（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）カタログ番号２７－５２６６－０１）にクローン化し、正しいｈＭＣ５ ｃＤＮＡをＤＮＡ配列決定で確認する。配列決定されたｐＵＣ１８ｈＭＣ５はＥｃｏＲＩとＸｂａＩで消化し、ｈＭＣ５ ｃＤＮＡ断片をｐｃＤＮＡ３．１（インビトロゲン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）カタログ番号Ｖ７９０－２０）にサブクローン化し、発現プラスミドｐＣＤＮＡ３－ｈＭＣ５を作成する。

【０３１１】

ヒトＭＣＲＳを発現する安定ＨＥＫ－２９３細胞：全ｈＭＣＲを発現する安定２９３細胞は、リポフェクタミンプラス試薬（インビトロゲン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）カタログ番号１０９６４－０１３）のプロトコールに従って、ｐＣＤＮＡ３－ｈＭＣ４ＲとＣＲＥルシフェラーゼ・レポーター・プラスミドをＨＥＫ－２９３細胞に同時形質移入することにより作成する。安定トランスフェクタントを選択するため、形質移入の開始から４８時間後にゲンチシン（Ｇ４１８）を３００μｇ／ｍＬの濃度で培地に加える。２～３週間後、４０～５０の分離されたクローンを選択し、増殖させ、ルシフェラーゼ・レポーター・ジーン・アッセイ・キット（ロシュ（Ｒｏｃｈｅ）カタログ番号１８１４０３６）を使ってルシフェラーゼ活性のアッセイを行なう。１０ｎＭ ＮＤＰ－αＭＳＨによってルシフェラーゼ活性を強く刺激される安定クローンを約５つ確立する。

【実施例１８９】

【０３１２】
メランコルチン受容体全細胞ｃＡＭＰ蓄積アッセイ
フェノールレッドを含まないハンクスの平衡塩溶液（ＨＢＳＳ－０９２）、１Ｍ ＨＥＰＥＳ、ダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）、牛胎児血清（ＦＢＳ）、抗体／抗真菌性溶液、および酢酸ナトリウムはＧｉｂｃｏＢＲＬから入手する。Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００、アスコルビン酸、ｃＡＭＰ、および３－イソブチル－１－メチル－キサンチン（ＩＢＭＸ）はシグマ（Ｓｉｇｍａ）から購入する。牛血清アルブミン（ＢＳＡ）はロシュ（Ｒｏｃｈｅ）から入手する。ＳＰＡ ＰＶＴ抗体結合ビーズタイプＩＩ抗ヒツジビーズおよび^{125}Ｉ ｃＡＭＰはアマシャム（Ａｍｅｒｓｈａｍ）から入手する。抗ヤギｃＡＭＰ抗体はＩＣＮから入手する。無酵素細胞解離溶液Ｈａｎｋ’ｓ ｂａｓｅｄはスペシャルティ・メディア（Ｓｐｅｃｉａｌｔｙ Ｍｅｄｉａ）から入手する。ＮＤＰ－αＭＳＨはカルビオケム（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ）から入手する。ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）はアルドリッチ（Ａｌｄｒｉｃｈ）から入手する。

【０３１３】
化合物の調製
作用薬アッセイにおいては、化合物は１００％ ＤＭＳＯ中１０ｍＭとして、ＮＤＰ－αＭＳＨ（コントロール）は３３．３μＭ保存溶液として調製する。こういう溶液は１００％ＤＭＳＯで連続的に希釈する。化合物プレートは化合物希釈緩衝液（ＨＢＳＳ－０９２、１ｍＭアスコルビン酸，１ｍＭ ＩＢＭＸ、０．６％ＤＭＳＯ、０．１％ＢＳＡ）でさらに希釈し、アッセイの最終濃度範囲を得る。化合物に関しては０．５％ＤＭＳＯ中６００ｎＭ～６ｐＭ、ＮＤＰ－αＭＳＨコントロールに関しては１００ｎＭ～１ｐＭである。化合物溶液の２０μＬをこのプレートから４つのＰＥＴ９６ウェルプレートへ移す（アッセイはすべて各受容体に関して重複して行なう）。

【０３１４】
細胞の培養および細胞の刺激
ヒトＭＣ３ＲまたはＭＣ４Ｒで安定的に形質移入されたＨＥＫ２９３細胞は、１０％ＦＢＳおよび１％抗体／抗真菌性溶液を含むＤＭＥＭ中で成長させる。アッセイが行なわれる日、細胞は無酵素細胞解離溶液で解離し、１ｘ１０^{6}細胞／ｍＬで、細胞緩衝液（ＨＢＳＳ－０９２、０．１％ＢＳＡ、１０ｍＭ ＨＥＰＥＳ）に再び懸濁する。２０μＬの希釈化合物またはコントロールを含むＰＥＴ９６ウェルプレートに、ウェルあたり４０μＬの細胞懸濁液を加える。プレートは３７℃の水浴中、２０分間インキュベートする。５０μＬのクエンチバッファー（５０ｍＭ酢酸ナトリウム、０．２５％Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００）でアッセイを停止する。

【０３１５】
ｃＡＭＰ濃度の決定
放射性リガンド結合アッセイは、ＳＰＡ緩衝液（５０ｍＭ酢酸ナトリウム、０．１％ＢＳＡ）中で行なう。ビーズ、抗体、および放射性リガンドをＳＰＡ緩衝液で希釈し、各９６ウェルプレートにその十分量を提供する。クエンチしたアッセイ用の各ウェルに３３．３３μＬのビーズ、３３．３３μＬの抗体、そして３３．３３μＬの^{125}Ｉ－ｃＡＭＰを含む１００μＬの混合液を加える。この値は、最終アッセイ容量２１０μＬの最終濃度である６．３ｍｇ／ｍＬビーズ、０．６５％抗ヤギ抗体、そして６１ｐＭの^{125}Ｉ－ｃＡＭＰ（２５，０００～３０，０００ＣＰＭを含む）に基づいている。プレートは、１２時間のインキュベーションの後、Ｗａｌｌａｃ ＭｉｃｒｏＢｅｔａカウンターで計数する。

【０３１６】
データは、同じ条件の下にアッセイした標準曲線を使ってｃＡＭＰ ｐｍｏｌに換算する。そのデータはＡｃｔｉｖｉｔｙ Ｂａｓｅソフトウェアを使って解析し、作用薬効力（ＥＣ５０）およびＮＤＰ－αＭＳＨと比較した効力比較％データを算出する。

表３：ＭＣ４の効力および選択性

【表３】

化合物Ｎｏ．	ＭＣ４ K_i （ｎＭ）	ＭＣ１/ＭＣ４選択性
1	127.80	3.91
2	0.39	10.70
3	0.41	4.00
4	0.23	0.26
5	0.42	5.00
6	2.15	35.74
7	0.82	15.00
8	1.43	3.33
9	2.39	10.00
10	0.10	9.50
11	1.26	11.00
12	1.10	6.72
13	0.34	10.65
14	0.35	12.54
15	0.67	14.75
16	0.83	2.94
17	0.57	10.42
18	0.35	8.15

19	0.53	7.64
20	0.48	4.81
21	0.22	10.27
22	0.27	6.85
23	0.26	10.54
24	0.44	8.00
25	0.32	11.00
26	0.71	38.90
27	1.05	30.11
28	1.18	26.35
29	3.18	15.00
30	2.36	38.48
31	0.75	57.02
32	0.37	66.88
33	0.35	79.54
34	43.42	11.52
35	1.03	1.17
36	1.66	1.22

37	1.81	36.99
38	2.55	28.16
39	2.08	19.67
40	0.96	25.92
41	0.60	58.47
42	0.40	44.63
43	1.06	11.00
44	0.95	15.00
45	3.03	30.47
46	0.73	
47	53.32	
48	0.43	26.80
49	3.14	35.35
50	0.21	36.10
51	6.52	76.75
52	0.55	30.54
53	8.68	
54	0.48	20.85

55	1.67	28.81
56	23.39	21.38
57	2.26	29.00
58	0.81	31.69
59	0.86	20.92
60	1.51	29.95
61	0.87	1.70
62	0.75	46.91
63	2.28	30.51
64	0.62	4.12
65	6.53	2.70
66	0.83	13.23
67	0.26	9.15
68	0.63	14.08
69	3.00	18.38
70	0.30	2.00
71	2.11	5.13
72	0.78	22.31

73	8.78	12.77
74	1.21	12.00
75	2.31	6.00
76	24.23	6.00
77	0.41	28.38
78	7.28	9.00
79	0.57	21.79
80	5.27	8.24
81	5.93	101.69
82	300.86	1.66
83	0.26	45.95
84	3.32	150.60
85	188.06	2.66
86	0.13	66.21
87	1.11	316.25
88	55.14	9.07
89	0.11	71.43
90	0.86	237.22

91	23.65	21.14
92	0.52	12.06
93	0.65	1.48
94	5.12	16.97
95	155.83	3.21
96	4.01	20.87
97	0.58	8.03
98	11.54	7.43
99	5.66	88.42
100	300.24	1.67
101	14.00	0.97
102	105.01	4.76
103	6.62	75.59
104	135.91	3.68
105	20.80	24.04
106	20.88	23.95
107	500.00	1.00
108	31.36	5.99

109	82.70	6.05
110	117.22	4.27
111	65.19	7.67
112	88.97	5.62
113	37.01	13.51
114	1.35	4.00
115	1.15	2.00
116	2.00	4.00
117	0.63	1.00
118	4.59	4.52
119	0.57	0.86
120	0.40	1.00
121	0.34	0.74
122	0.30	0.90
123	1.13	2.42
124	2.36	18.11
125	19.94	25.08
126	0.74	22.64

127	0.28	20.25
128	0.89	22.46
129	2.18	22.16
130	1.98	26.88
131	11.18	7.00
132	0.34	77.32
133	9.08	31.29
134	0.13	68.42
135	0.06	120.27
136	55.30	7.01
137	0.32	54.60
138	3.08	38.81
139	0.38	44.29
140	0.20	128.15
141	0.19	83.00
142	0.11	35.55
143	0.08	19.27
144	0.30	14.85

145	0.73	3.82
146	0.32	27.43
147	0.07	0.86
148	0.10	51.98
149	0.07	51.85
150	2.35	12.88
151	4.35	14.00
152	1.77	7.73
153	0.10	41.81
154	0.21	36.00
155	0.68	55.84
156	1.31	158.41
157	28.42	17.60
158	0.08	50.25
159	0.74	49.41
160	0.05	0.90
161	0.08	2.18
162	0.08	30.07

163	2.28	19.46
164	0.38	7.79
165	1.45	13.53
166	25.05	9.38
167	93.07	3.36
168	1.35	212.71
169	0.03	1804.00
170	0.13	9.00
171	0.10	75.11
172	0.15	26.45
173	0.37	29.10
174	0.23	4.98
175	1.29	
176	0.49	
177	0.05	
178	0.38	
179	93.46	5.35
180	16.46	30.38

181	6.07	45.25
182	0.89	185.74
183	9.37	53.39
184	2.51	97.44
185	0.47	269.59
186	5.21	11.44
187	2.02	20.76
188	0.92	29.56
189	2.72	23.31
190	0.17	367.10
191	0.26	127.33
192	36.70	1.00
193	2.59	26.59
194	2.93	10.61
195	0.87	32.56
196	2.10	4.98
197	21.81	1.00
198	16.72	13.07

【配列表】

X-15871M.ST25.txt
SEQUENCE LISTING

<110> Eli Lilly and Company

<120> MELANOCORTIN RECEPTOR 4 (MC4) AGONISTS AND THEIR USES

<130> X-15871M

<150> US 60/479740
<151> 2003-06-19

<150> US 60/570737
<151> 2004-05-13

<160> 201

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 1

Cys His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 2
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Cysteic acid

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 2

Xaa Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 3

Tyr Arg Cys Ala His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 4

X-15871M.ST25.txt

<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 4

Tyr Arg Cys Arg His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 5

Tyr Arg Cys Asn His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 6

Cys Asp His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES

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

<400> 7

Tyr Arg Cys Asp His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 8

Cys Gln His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)
<223> D form

<400> 9

Tyr Arg Cys Gln His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Methoxy substituted for OH

<400> 10

Tyr Arg Cys Gln His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES

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

<400> 11

Tyr Arg Cys Gly His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 12

Tyr Arg Cys Gly His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 13

Tyr Arg Cys His His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 14

Tyr Arg Cys Ile His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>

<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 15

Cys Leu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 16

Cys Lys His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> METHYLATION

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 17

Tyr Arg Cys Met His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 18

Tyr Arg Cys Met His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 19

Tyr Arg Cys Phe His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 20

Tyr Arg Cys Pro His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 21

Tyr Arg Cys Ser His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 22

X-15871M.ST25.txt

Tyr Arg Cys Thr His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 23

Tyr Arg Cys Trp His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>

<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 24

Tyr Arg Cys Tyr His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 25

Tyr Arg Cys Val His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = cysteic acid

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> AMIDATION

<400> 26

Arg Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D form

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = cysteic acid

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 27

Arg Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

X-15871M.ST25 .txt

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = cysteic acid

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 28

Tyr Arg Cys Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 29

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 30

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 31
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 4-fluoro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 31

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 4-chloro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 32

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 4-bromo substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 33

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 34
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 1-methyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 34

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 35

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys Lys Pro
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 36

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys Ser Pro
1 5

<210> 37
<211> 7
<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-propionyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 37

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-butyryl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 38

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

X-15871M.ST25.txt

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-valeryl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 39

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 3-guanidinopropionyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 40

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 4-guanidinobutyryl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 41

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 5-guanidinovaleryl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 42

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> acetyl-diaminopropionyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 43

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> acetyl-diaminobutyryl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 44

Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 45
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<400> 45

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D form

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 46

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D form

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 47

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 48
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 48

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 49
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<400> 49

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 4-chloro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 50

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 1-methyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 51

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D form

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 52

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D form

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<400> 53

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys

1 5

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homoarginine

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 54

Xaa Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = citrulline

<220>
<221> DISULFID

<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 55

Xaa Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = citrulline

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 1-methyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 56

Xaa Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 57

X-15871M.ST25.txt

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 57

Leu Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 58

Lys Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N(epsilon)-isopropyl lysine

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 59

Xaa Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

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

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = norleucine

<220>

<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 60

Xaa Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 61
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = norleucine

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDATION

<400> 61

Xaa Cys Glu His Phe Arg Trp Cys Ser Pro
1 5 10

<210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

X-15871M.ST25.txt

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Ornithine

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 62

Xaa Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 63

Val Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-(2-naphthalenesulfonyl) substituted, D form

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 64

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 65
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-(2-naphthalenesulfonylamino-4-oxo-butyryl) substituted, D

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>

<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 65

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 66
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 3-(4-hydroxyphenyl)propionyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 66

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 67
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 3-(4-methylbenzoyl)propionyl) substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>

<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 67

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 68

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<400> 69

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> NH-(CH2)6-NH2 substituted

<400> 70

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 71
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDATION

<400> 71

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys Glu
1 5 10

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 72

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<400> 73

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-succinyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 74

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-glutaryl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 75

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-glutaryl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<400> 76

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> gluconoyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 77

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Reduced from amino acid to amino alcohol

<400> 78

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D form

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>

<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 79

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 80

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-methyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 81

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-methyl substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 82

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 4-fluoro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 83

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-methyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 4-fluoro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 84

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-methyl substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 4-fluoro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 85

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 4-chloro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 86

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 87
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 1-methyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 4-chloro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 87

Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

X-15871M.ST25.txt

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-methyl substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 4-chloro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 88

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 4-bromo substituted, D form

X-15871M.ST25.txt

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 89

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-methyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 4-bromo substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 90

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-methyl substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 4-bromo substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 91

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 4-methyl substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 92

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 93
<211> 9

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 4-methoxy substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 93

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-methyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 4-methoxy substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 94

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-methyl substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> 4-methoxy substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 95

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)
<223> 3-methyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 96

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 5-methyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 97

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 5-methyl substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 98

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-benzyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>

<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 99

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-benzyl substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 100

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-benzyloxymethyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 101

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-pyrazolyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 102

Tyr Arg Cys Glu Ala Phe Arg Trp Cys
1 5

X-15871M.ST25.txt

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 4-phenyl-1H-imidazol-2-yl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 103

Tyr Arg Cys Glu Ala Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 4-phenyl-1H-imidazol-2-yl substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 104

Tyr Arg Cys Glu Ala Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 2-pyrazine substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 105

Tyr Arg Cys Glu Ala Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> beta-(1,2,4-triazol-3-yl) substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 106

Tyr Arg Cys Glu Ala Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> beta-(1,2,4-triazol-3-yl) substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

X-15871M.ST25.txt

<400> 107

Tyr Arg Cys Glu Ala Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> beta-((1-benzyl)-1,2,4-triazol-3-yl) substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 108

Tyr Arg Cys Glu Ala Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> beta-((1-benzyl)-1,2,4-triazol-3-yl) substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 109

Tyr Arg Cys Glu Ala Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> beta-(2-furyl) substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 110

Tyr Arg Cys Glu Ala Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 111
<211> 9

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> beta-(thien-2-yl) substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 111

Tyr Arg Cys Glu Ala Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> beta-(1,3-thiazol-4-yl) substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)

<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 112

Tyr Arg Cys Glu Ala Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> beta-(pyridin-4-yl) substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 113

Tyr Arg Cys Glu Ala Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> ACETYLATION

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> glycinol substituted

<400> 114

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 2-(2-aminoethoxy)ethanol substituted

<400> 115

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 116
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> reduced from amino acid to amino alcohol

<400> 116

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys Xaa
1 5 10

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> NH-(CH2)6-NH2 substituted

<400> 117

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 118

<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> AMIDATION

<400> 118

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys Glu
1 5 10

<210> 119
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> AMIDATION

<400> 119

X-15871M.ST25.txt

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys Ser Pro
1 5 10

<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> reduced from amino acid to amino alcohol

<400> 120

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys Ser Xaa
1 5 10

<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)
<223> AMIDATION

<400> 121

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys Lys Pro
1 5 10

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> reduced from amino acid to amino alcohol

<400> 122

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys Lys Xaa
1 5 10

<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> AMIDATION

<400> 123

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys Arg Phe
1 5 10

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = citrulline

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 124

Tyr Xaa Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETYLATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = citrulline

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 1-methyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 125

Tyr Xaa Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homoarginine

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>

<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 126

Tyr Xaa Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = 1-beta-homoarginine

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 127

Tyr Xaa Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 128

Tyr Lys Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 129

Tyr Ser Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 130

Tyr Val Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-succinyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<400> 131

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 132
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 132

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 133
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<400> 133

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 134
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 4-fluoro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 134

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 135
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 4-chloro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 135

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 136
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 136

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 137
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 137

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 138
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<400> 138

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 139
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 4-fluoro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 139

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 140
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 4-chloro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 140

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 141
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

X-15871M.ST25.txt

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-cyclopropanecarbonyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 141

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 142
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-cyclobutanecarbonyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

X-15871M.ST25.txt

<400> 142

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-cyclopentanecarbonyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 143

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 144
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-cyclohexanecarbonyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 144

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 145
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-hexanoyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 145

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 146
<211> 6

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-benzoyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 146

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 147
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 4-phenylbutyrylsubstituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

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

<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 147

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 148
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 3-guanidinopropionyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 148

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 149
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> 5-guanidinovaleryl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 149

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 150
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-phenylsulfonyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 150

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 151
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-(2-naphthalenesulfonyl) substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 151

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 152
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-(4-phenylsulfonamido-4-oxo-butyryl) substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 152

Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 153
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 153

Arg Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 154
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D form

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 154

Arg Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 155
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<400> 155

Arg Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 156
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 1-methyl substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 156

Arg Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 157
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 1-methyl substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>

<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 157

Arg Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 158
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 158

Arg Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 159
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 159

Arg Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 160
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = norleucine

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 160

Xaa Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 161
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> phenylsulfonyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<400> 161

Gly Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 162
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(8)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 162

Tyr Arg Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 163
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(8)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<400> 163

Tyr Arg Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 164
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(8)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 164

Tyr Arg Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 165
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(8)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<400> 165

Tyr Arg Xaa His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(8)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<400> 166

Tyr Arg Xaa Glu His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 167
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> beta-cyclohexyl substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

X-15871M.ST25.txt

<400> 167

Xaa His Ala Arg Trp Cys
1 5

<210> 168
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = penicillamine

<400> 168

Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 169
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 4-chloro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = penicillamine

<400> 169

Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 170
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-hexanoyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = penicillamine

<400> 170

Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 171
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-cyclopentanecarbonyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = penicillamine

<400> 171

Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 172
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-cyclohexanecarbonyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = penicillamine

<400> 172

Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-benzoyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = penicillamine

<400> 173

Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 174
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 4-phenylbutyryl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = penicillamine

<400> 174

Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 175
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-phenylsulfonyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = penicillamine

<400> 175

Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 176
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (4-benzenesulfonamide)butyryl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = penicillamine

<400> 176

Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 177
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = norleucine

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = penicillamine

<400> 177

Xaa Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 178
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-phenylsulfonyl substituted

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = penicillamine

<400> 178

Gly Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 179
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

X-15871M.ST25.txt

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = desamino Cys

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 179

Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 180
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 180

Cys His Phe Arg Trp Xaa
1 5

X-15871M.ST25.txt

<210> 181
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 4-fluoro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 181

Cys His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 182
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 4-fluoro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 182

Cys His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 183
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 183

Cys His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 184
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 4-fluoro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 184

Cys His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 185
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 4-chloro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 185

Cys His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 186
<211> 7

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 186

Arg Cys His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 187
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 4-fluoro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 187

Arg Cys His Phe Arg Trp Xaa

1 5

<210> 188
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 4-chloro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 188

Arg Cys His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 189
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 189

Arg Cys His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 190
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 4-fluoro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 190

Arg Cys His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 191
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> ACETYLATION

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 4-chloro substituted, D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 191

Arg Cys His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 192
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 192

Tyr Arg Cys Glu His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 193
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 193

Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 194
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 194

Arg Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 195
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(7)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 195

Arg Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 196
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(8)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 196

Tyr Arg Xaa His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 197
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = homocysteine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = homocysteine

<400> 197

Tyr Arg Xaa Glu His Phe Arg Trp Xaa
1 5

<210> 198
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

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

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(6)
<223> S-CH2-S linkage

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D form

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDATION

<400> 198

Cys His Phe Arg Trp Cys
1 5

<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Arg, Tyr-Arg, Tyr-beta-Arg, or is absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = a modified amino acid including Arg, citrulline, homoarginine, Leu, Lys, N-isopropyl-Lys, norleucine, ornithine, or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = a modified group including Tyr-Arg, Tyr-citrulline, Cya-Arg, Tyr-homoarginine, Tyr-1-beta-homoarginine, Tyr-Lys, Tyr-Ser, or Tyr-Val

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)
<223> S-S or S-CH2-S disulfide bridge

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Cys, homocysteine, or desamino-cysteine; may be D or L form

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Glu, Gln, Asp, Asn, Ala, Gly, Thr, Ser, Pro, Met, Ile, Val, Arg, His, Tyr, Trp, Phe, Lys, Leu, cysteic acid, or is absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = His, modified His, or modified Ala; D or L form

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Phe, modified Phe, or modified Ala; D or L form

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = Arg or modified Arg; D or L form

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Cys, homocysteine, or modified cysteine or homocysteine (such as amide, alcohol, or penicillamine)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Ser-Pro-NH2, Lys-Pro-NH2, Ser-OH, Ser-Pro-OH, Lys-OH, Ser alcohol, Ser-Pro alcohol, Arg-Phe-NH2, Glu-NH2, or is absent

<400> 199

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Xaa Xaa
1 5

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Arg, Tyr-Arg, Tyr-beta-Arg, or is absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = a modified amino acid including Arg, citrulline, homoarginine, Leu, Lys, N-isopropyl-Lys, norleucine, ornithine, or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = a modified group including Tyr-Arg, Tyr-citrulline, Cya-Arg, Tyr-homoarginine, Tyr-1-beta-homoarginine, Tyr-Lys, Tyr-Ser, or Tyr-Val

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Cys or homocysteine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Glu, Gln, Asp, Asn, Ala, Gly, Thr, Ser, Pro, Met, Ile, Val, Arg, His, Tyr, Trp, Phe, Lys, Leu, cysteic acid, or is absent

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> His may be optionally substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Phe may be optionally substituted

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Cys, homocysteine, or modified cysteine or homocysteine such as amide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Ser-Pro-NH2, Lys-Pro-NH2, Ser-OH, Ser-Pro-OH, Lys-OH, Ser alcohol, Ser-Pro alcohol, Arg-Phe-NH2, Glu-NH2, or is absent

<400> 200

Xaa Xaa Xaa His Phe Arg Trp Xaa Xaa
1 5

<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Arg, Tyr-Arg, Tyr-beta-Arg, or is absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = a modified amino acid including Arg, citrulline, homoarginine, Leu, Lys, N-isopropyl-Lys, norleucine, ornithine, or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = a modified group including Tyr-Arg, Tyr-citrulline, Tyr-homoarginine, Tyr-1-beta-homoarginine, Tyr-Lys, Tyr-Ser, or Tyr-Val

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(8)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Cys or homocysteine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Glu, Gln, Asp, Asn, Ala, Gly, Thr, Ser, Pro, Met, Ile, Val, Arg, His, Tyr, Trp, Phe, or is absent

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> His may be optionally substituted

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Phe may be optionally substituted

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Cys, homocysteine, or modified cysteine or homocysteine such as amide

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Ser-Pro-NH2, Lys-Pro-NH2, Ser-OH, Ser-Pro-OH, Lys-Pro-OH, Arg-Phe-NH2, Glu-NH2, or is absent

<400> 201

Xaa Xaa Xaa His Phe Arg Trp Xaa Xaa
1 5

【手続補正書】
【提出日】平成17年12月19日(2005.12.19)

【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】変更
【補正の内容】
【配列表】
2006527773000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/016625

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K38/12 A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, PAJ, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/58361 A (PROCTER & GAMBLE) 5 October 2000 (2000-10-05)	3
X	claims 1-15	1,15,20
Y	WO 99/54358 A (QUADRANT HOLDINGS CAMBRIDGE ; GISPEN WILLEM HENDRIK (NL); ADAN ROGER A) 28 October 1999 (1999-10-28)	1-23
X	the whole document	1,15,20

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 December 2004	08/12/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Fayos, C

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/016625

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HASKELL-LUEVANO C ET AL: "Characterization of melanocortin NDP-MSH agonist peptide fragments at the mouse central and peripheral melanocortin receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, no. 13, 2001, pages 2247-2252, XP002970859 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-23
Y	PROIETTO J ET AL: "NOVEL ANTI-OBESITY DRUGS" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 9, no. 6, June 2000 (2000-06), pages 1317-1326, XP001004696 ISSN: 1354-3784 page 1321, column 2, paragraph 3.2 - page 1322, column 1, paragraph 3.2.3	1-23
Y	WO 00/33658 A (HOCHGESCHWENDER UTE ; BRENNAN MILES B (US); ELEANOR ROOSEVELT INST (US) 15 June 2000 (2000-06-15) claims 1-124	1-23
Y	WO 03/006604 A (MERCK & CO INC ; BEDNAREK MARIA A (US)) 23 January 2003 (2003-01-23) the whole document	1-23
Y	CHEUNG ADRIAN WAI-HING ET AL: "Structure-activity relationship of linear peptide Bu-His-DPhe-Arg-Trp-Gly-NH2 at the human melanocortin-1 and -4 receptors: Histidine substitution." BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 1, 6 January 2003 (2003-01-06), pages 133-137, XP001183563 ISSN: 0960-894X the whole document	1-23
Y	US 2002/143141 A1 (YAGALOFF KEITH ALAN ET AL) 3 October 2002 (2002-10-03) the whole document	1-23
Y	WO 00/35952 A (PETT CHRISTOPHER PHINEAS ; MUTULE ILZE (SE); MUCENIECE RUTA (SE); MUTU) 22 June 2000 (2000-06-22) the whole document	1-23

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/016625

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

   a. type of material

   [X] a sequence listing

   [ ] table(s) related to the sequence listing

   b. format of material

   [X] in written format

   [X] in computer readable form

   c. time of filing/furnishing

   [X] contained in the international application as filed

   [X] filed together with the international application in computer readable form

   [ ] furnished subsequently to this Authority for the purpose of search

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter ial Application No
PCT/US2004/016625

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0058361	A	05-10-2000	AU	763510 B2	24-07-2003
			AU	4017900 A	16-10-2000
			BR	0009497 A	15-01-2002
			CA	2368431 A1	05-10-2000
			CN	1345335 T	17-04-2002
			CZ	20013407 A3	13-02-2002
			EP	1165613 A1	02-01-2002
			HU	0202203 A2	28-10-2002
			ID	30262 A	15-11-2001
			JP	2002542159 T	10-12-2002
			MA	25403 A1	01-04-2002
			NO	20014568 A	29-11-2001
			NZ	514141 A	30-01-2004
			PL	350095 A1	04-11-2002
			RU	2213098 C2	27-09-2003
			SK	13082001 A3	05-03-2002
			TR	200102765 T2	21-05-2002
			WO	0058361 A1	05-10-2000
			US	6613874 B1	02-09-2003
			US	2004023859 A1	05-02-2004
			ZA	200107411 A	12-03-2002
WO 9954358	A	28-10-1999	AU	3615599 A	08-11-1999
			WO	9954358 A1	28-10-1999
WO 0033658	A	15-06-2000	US	6603058 B1	05-08-2003
			AU	3117600 A	26-06-2000
			CA	2353776 A1	15-06-2000
			EP	1137340 A1	04-10-2001
			JP	2003520015 T	02-07-2003
			WO	0033658 A1	15-06-2000
			US	2003144174 A1	31-07-2003
			US	6716810 B1	06-04-2004
WO 03006604	A	23-01-2003	CA	2453027 A1	23-01-2003
			EP	1409521 A2	21-04-2004
			WO	03006604 A2	23-01-2003
			US	2004171793 A1	02-09-2004
US 2002143141	A1	03-10-2002	AU	8402601 A	13-03-2002
			BR	0113637 A	25-02-2004
			CA	2420058 A1	07-03-2002
			CN	1451017 T	22-10-2003
			CZ	20030584 A3	13-08-2003
			WO	0218437 A2	07-03-2002
			EP	1315750 A2	04-06-2003
			HU	0303078 A2	29-12-2003
			JP	2004507558 T	11-03-2004
			NO	20030916 A	27-02-2003
			NZ	523989 A	27-08-2004
WO 0035952	A	22-06-2000	AU	1789900 A	03-07-2000
			WO	0035952 A2	22-06-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 15/10	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	15/10	
Ａ６１Ｐ 15/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	15/00	

(31)優先権主張番号 60/570,737
(32)優先日 平成16年5月13日(2004.5.13)
(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マーク・ルイス・ヘイマン
アメリカ合衆国４６２５０インディアナ州インディアナポリス、ブルックビュー・サークル７５２３番
(72)発明者 ジェアン・エル・ハーテル
アメリカ合衆国４６２３９インディアナ州インディアナポリス、クワイエット・コート２３１３番
(72)発明者 ハンセン・マックスウェル・シュン
アメリカ合衆国４６２４０インディアナ州インディアナポリス、ベイ・ロード・サウス・ドライブ３４４６番
(72)発明者 ジョン・フィリップ・メイヤー
アメリカ合衆国４６２２０インディアナ州インディアナポリス、ノース・ワシントン・ブールバード５８３９番
(72)発明者 デイビッド・リー・スマイリー
アメリカ合衆国４７４０１インディアナ州ブルーミントン、サウス・ローラ・ウェイ３８２３番
(72)発明者 リアン・ゼン・ヤン
アメリカ合衆国４６０３３インディアナ州カーメル、スプリングブルック・ラン１２４２０番
(72)発明者 リアンシャン・ジャン
アメリカ合衆国４６０３３インディアナ州カーメル、スノー・アウル・ドライブ１３２４４番

Ｆターム(参考) 4C084 AA02 AA07 BA01 BA09 BA11 BA17 BA26 BA32 CA59 NA14
ZA702 ZA812 ZC352 ZC412
4H045 AA10 BA14 BA15 BA32 CA40 DA30 EA20 FA20