(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월20일
(11) 등록번호 10-2512178
(24) 등록일자 2023년03월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/06 (2006.01) *A61K 38/07* (2006.01)
A61K 38/08 (2019.01) *A61K 38/26* (2006.01)
A61K 38/29 (2006.01) *A61K 47/54* (2017.01)
A61P 29/00 (2023.01) *C07K 1/107* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/06 (2013.01)
A61K 38/07 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7017489(분할)
(22) 출원일자(국제) 2012년05월17일
심사청구일자 2020년07월17일
(85) 번역문제출일자 2020년06월17일
(65) 공개번호 10-2020-0075895
(43) 공개일자 2020년06월26일
(62) 원출원 특허 10-2013-7033672
원출원일자(국제) 2012년05월17일
심사청구일자 2017년05월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/038429
(87) 국제공개번호 WO 2012/158962
국제공개일자 2012년11월22일
(30) 우선권주장
61/487,636 2011년05월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
Life Sciences, Vol. 86, pp. 598-603(2010)
KR1020020012278 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

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

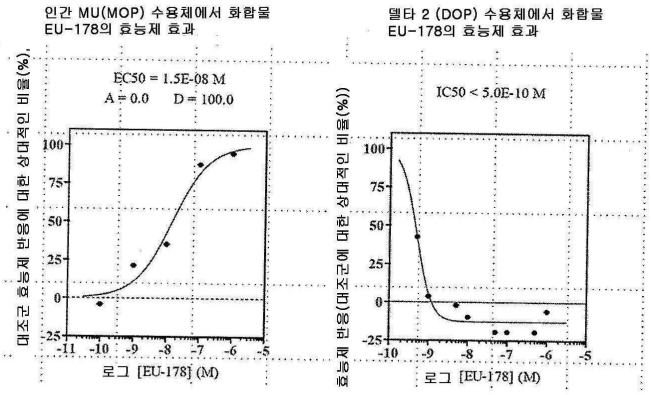
전체 청구항 수 : 총 12 항 심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **개선된 펩티드 제약**

(57) 요 약

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

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 38/08 (2021.08)
A61K 38/26 (2013.01)
A61K 38/29 (2013.01)
A61K 47/549 (2017.08)
A61P 29/00 (2023.02)
C07K 1/1077 (2013.01)

(30) 우선권주장
61/487,638 2011년05월18일 미국(US)
61/543,721 2011년10월05일 미국(US)
61/543,725 2011년10월05일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

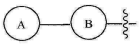
GLP-1 펩티드, 글루카곤 펩티드, 또는 이의 조합에 공유 결합되어 있는, 계면활성제 X를 포함하는 생물학적 활성 펩티드 생성물로서, 펩티드는 계면활성제 X에의 공유 결합을 위한 링커 아미노산 U를 포함하고,

<화학식(3-I-A)>



화학식(3-I-A)

상기 식에서,

계면활성제 X는 

이고,

A는 C_8-C_{20} 알킬 쇄를 포함하는 소수성 기이고,

B는 링커 아미노산 U를 통해 펩티드에 공유 결합되어 있는 글루쿠론산 기이고, U는 리신이며,

펩티드는 a) 하기 화학식(3-II)의 구조로부터 선택된 서열을 포함하거나,

<화학식(3-II)>

aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-aa_6-aa_7-aa_8-aa_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-aa_{27}-aa_{28}-aa_{29}-aa_{30}-aa_{31}-aa_{32}-aa_{33}-aa_{34}-aa_{35}-aa_{36}-aa_{37}-Z (서열 번호 303)

상기 식에서,

Z는 -NH-R^3이고, 여기서, R^3은 H이고;

aa_1은 His, N-Ac-His, pGlu-His, 또는 N-R^3-His이고;

aa_2는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

aa_3은 Gln, 또는 Cit이고;

aa_4는 Gly, 또는 D-Ala이고;

aa_5는 Thr, 또는 Ser이고;

aa_6은 Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, 또는 Nal2이고;

aa_7은 Thr, 또는 Ser이고;

aa_8은 Ser, 또는 Asp이고;

aa_9는 Asp, 또는 Glu이고;

aa_{10}은 Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, 또는 Bip2EtMeO이고;

aa_{11}은 Ser, Asn, 또는 U이고;

aa_{12}는 Lys, Glu, Ser, Arg, 또는 U이고;

aa_{13}은 부재하거나, 또는 Tyr, Gln, Cit, 또는 U이고;

aa_{14}는 부재하거나, 또는 Leu, Met, Nle, 또는 U이고;

aa_{15}는 부재하거나, 또는 Asp, Glu, 또는 U이고;

aa_{16}은 부재하거나, 또는 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg, 또는 U이고;

aa_{17}은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{18}은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{19}는 부재하거나, 또는 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{20}은 부재하거나, 또는 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{21}은 부재하거나, 또는 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c Ac5c, 또는 U이고;

aa_{22}는 부재하거나, 또는 Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{23}은 부재하거나, 또는 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{24}는 부재하거나, 또는 Gln, Ala, Glu, Cit, 또는 U이고;

aa_{25}는 부재하거나, 또는 Trp, Nal2, 또는 U이고;

aa_{26}은 부재하거나, 또는 Leu, 또는 U이고;

aa_{27}은 부재하거나, 또는 Met, Val, Nle, Lys, 또는 U이고;

aa_{28}은 부재하거나, 또는 Asn, Lys, 또는 U이고;

aa_{29}는 부재하거나, 또는 Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{30}은 부재하거나, 또는 Lys, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{31}은 부재하거나, 또는 Arg, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{32}는 부재하거나, 또는 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{33}은 부재하거나, 또는 Arg, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{34}는 부재하거나, 또는 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{35}는 부재하거나, 또는 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

aa_{36}은 부재하거나, 또는 Ile, Aib, Ac4c, Ac5C, 또는 U이고;

aa_{36}은 부재하거나, 또는 Ala, Aib, Ac4c, Ac5C, 또는 U이고;

aa_{37}은 부재하거나, 또는 U이고;

U는 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되고;

단, aa_{11}-aa_{37} 중 하나, 또는 1 이상은 계면활성제 X에 공유 결합된 링커 아미노산 U이다; 또는

b) 하기 화학식(3-III-A)의 구조로부터 선택된 서열을 포함하는 펩티드 생성물:

<화학식(3-III-A)>

aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-aa_6-aa_7-aa_8-aa_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-aa_{27}-aa_{28}-aa_{29}-Z (서열 번호 304)

상기 식에서,

Z는 -NH-R^3이고, 여기서, R^3은 H이고;

aa_1은 His, N-Ac-His, pGlu-His, 또는 N-R^3-His이고;

aa_2는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;

aa_3은 Gln, 또는 Cit이고;

aa_4는 Gly, 또는 D-Ala이고;

aa_5는 Thr, 또는 Ser이고;

aa_6은 Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, 또는 Nal2이고;

aa_7은 Thr, 또는 Ser이고;

aa_8은 Ser, 또는 Asp이고;

aa_9는 Asp, 또는 Glu이고;

aa_{10}은 Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, 또는 Bip2EtMeO이고;

aa_{11}은 Ser, Asn, 또는 U이고;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

aa_{22}는 부재하거나, 또는 Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

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

aa_{24}는 부재하거나, 또는 Gln, Ala, Glu, Cit, 또는 U(X)이고;

aa_{25}는 부재하거나, 또는 Trp, Nal2, 또는 U(X)이고;

aa_{26}은 부재하거나, 또는 Leu, 또는 U(X)이고;

aa_{27}은 부재하거나, 또는 Met, Val, Nle, Lys, 또는 U(X)이고;

aa_{28}은 부재하거나, 또는 Asn, Lys, 또는 U(X)이고;

aa_{29}는 부재하거나, 또는 Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

단, aa_{16}, aa_{17}, aa_{18}, aa_{19}, aa_{20}, aa_{21}, aa_{22}, aa_{23}, aa_{24}, aa_{25}, aa_{26}, aa_{27}, aa_{28} 또는 aa_{29} 중 하나, 또는 1 이상은 계면활성제 X에 공유 결합된 U이다.

청구항 2

제1항에 있어서, GLP1R 및 GCGR에 결합하는 것인 펩티드 생성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 계면활성제 중의 친수성 기가 아미드 결합을 통해 펩티드에 부착되어 있는 것인 펩티드 생성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 계면활성제 X가 1-에이코실 베타-D-글루쿠론산, 1-옥타데실 베타-D-글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-글루쿠론산, 1-테트라데실베타 D-글루쿠론산, 1-도데실 베타 D-글루쿠론산, 1-데실 베타-D-글루쿠론산, 1-옥틸 베타-D-글루쿠론산, 1-에이코실 베타-D-디글루쿠론산, 1-옥타데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-테트라데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-도데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-데실 베타-D-디글루쿠론산, 또는 1-옥틸 베타-D-디글루쿠론산을 포함하는 것인 펩티드 생성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

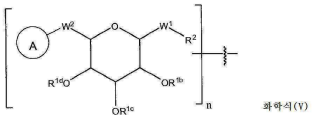
청구항 10

제1항에 있어서, 펩티드는 하나 이상의 Aib 잔기를 포함하는 것인 펩티드 생성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 계면활성제 X는 하기 화학식(V)의 구조를 가지는 것인 펩티드 생성물:

<화학식(V)>



화학식(V)

상기 식에서,

R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, H, 또는 C_8-C_{30} 알킬기이고;

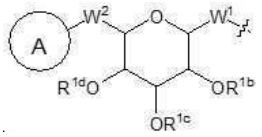
W^1은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, -(C=O)-, -(C=O)-O-, -(C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH-, 또는 $-CH_2-S-$이고;

W^2는 -O-, 또는 -S-이고;

R^2는 U에의 결합이다.

청구항 12

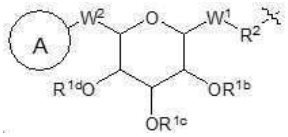
제11항에 있어서, 계면활성제 X는 하기 구조를 가지는 것인 펩티드 생성물:



.

청구항 13

제11항에 있어서, 계면활성제 X는 하기 구조를 가지는 것인 펩티드 생성물:

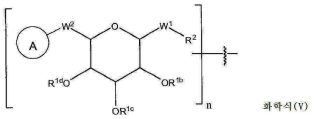


.

청구항 14

제11항에 있어서, 계면활성제 X는 하기 화학식(V)의 구조를 가지는 것인 펩티드 생성물:

<화학식(V)>



상기 식에서,

R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, H, 또는 C_1-C_{30} 알킬기이고;

W^1은 -(C=O)-NH-이고;

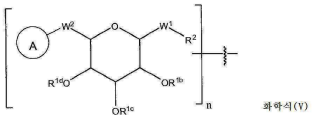
W^2는 -O-이고;

R^2는 U에의 결합이다.

청구항 15

제11항에 있어서, 계면활성제 X는 하기 화학식(V)의 구조를 가지는 것인 펩티드 생성물:

<화학식(V)>



상기 식에서,

R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;

W^1은 -(C=O)-NH-이고;

W^2는 -O-이고;

R^2는 U에의 결합이다.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

치료적 유효량의, 제1항, 제2항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항에 따른 펩티드 생성물을 포함하는, 당뇨병, 당뇨 망막병증, 당뇨 신경병증, 당뇨 신장병증, 상처 치유, 인슐린 저항성, 고혈당증, 고인슐린혈증, 대사 증후군, 당뇨 합병증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 혈액 수준 상승, 고지혈증, 비만, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 급성 심혈관 증후군, 경색증, 허혈 재관류 또는 고혈압을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 21

치료적 유효량의, 제1항, 제2항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항에 따른 펩티드 생성물을 포함하는, 대사 증후군을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2011년 5월 18일 출원된 미국 가특허 출원 시리얼 번호 제61/487,636호, 2011년 5월 18일 출원된 미국 가특허 출원 시리얼 번호 제61/487,638호, 2011년 10월 5일 출원된 미국 가특허 출원 시리얼 번호 제61/543,725호, 및 2011년 10월 5일 출원된 미국 가특허 출원 시리얼 번호 제61/543,721호(상기 출원들은 그 전문이 본원에서 참고로 포함된다)에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] **본 발명의 기술 분야**

[0004] 공유적으로 변형된 펩티드 및 단백질 유사체를 통해 펩티드 및/또는 단백질 기반 치료제의 제약 특성은 개선될 수 있다.

발명의 내용

[0005] **본 발명의 요약**

[0006] 펩티드 및/또는 단백질 제약은 그를 의약적 용도로 사용함에 있어서 짧은 지속 기간, 불량한 생체이용률, 및 수용체 서브타입 선택성의 부족과 같은 몇 가지 한계가 문제가 된다(문헌 [Nestor, J.J., Jr. (2007) Comprehensive Medicinal Chemistry II 2: 573-601]). 추가로, 펩티드 및/또는 단백질은 제제 중에서는 불안정하고, 이로써 응집된다. 일부 경우에서, 펩티드 및/또는 단백질이 응집되면 고유 및 외래 펩티드 또는 단백질에 대한 면역학적 반응이 발생하게 된다.

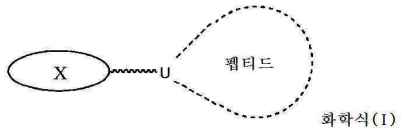
[0007] 본원에서는 펩티드 및/또는 단백질을 공유적으로 변형시켜 제약 특성이 개선된 생성물을 생성하기 위한 방법 및 시약을 기술한다. 일부 경우에서, 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 통해 펩티드 및/또는 단백질 기반 치료제에서의 안정성, 생체이용률, 선택성, 및 효과 지속 기간은 개선될 수 있다.

[0008] 본원에서는 제약 특성이 개선된 특정의 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 기술한다. 일부 경우에서, 상기 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 통해 펩티드 및/또는 단백질 기반 치료제에서의 안정성, 생체이용률, 선택성, 및 효과 지속 기간은 개선될 수 있다.

[0009] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 글리코시드 계면활성제에 부착되어 있는 것이다. 한 측면에서, 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 알킬 글리코시드에 부착되어 있는 것이다. 한 측면에서, 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 펩티드 및/또는 단백질이 계면활성제 중의 글리코시드에 부착되어 있고, 이어서, 글리코시드는 소수성 기 및/또는 알킬기에 부착되어 있는 것인, 알킬 글리코시드 계면활성제에 부착되어 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서는 계면활성제, 예컨대, 알킬 글리코시드의 도입을 통해 펩티드 및/또는 단백질을 공유적으로 변형시키기 위한 시약 및 중간체를 제공한다.

[0010] 본원에서는 링커 아미노산 U 및 1 이상의 다른 아미노산을 포함하는 펩티드에 공유 결합되어 있는 계면활성제 X를 포함하는 펩티드 생성물을 제공한다:

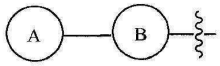
[0011] <화학식(I)>



화학식(I)

[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] X는  이고,

[0015] 여기서, A는 소수성 기이고;

[0016] B는 링커 아미노산 U를 통해 펩티드에 공유 결합되어 있는 친수성 기이다.

[0017] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 관능화된 계면활성제와 본원에 기술된 바와 같은 펩티드의 반응에 의해 합성된다. 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 관능화된 계면활성제와, 본원에 기술된 바와 같은 가역적으로 보호된 펩티드의 반응에 이어서, 하나 이상의 아미노산과의 반응에 의해 계면활성제로 변형된 펩티드 생성물을 생성함으로써 합성된다. 일부 실시양태에서, U는 펩티드의 말단 아미노산이다. 일부 실시양태에서, U는 펩티드의 비말단 아미노산이다.

[0018] 일부 실시양태에서, A는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬 쇄, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 치환된 또는 비치환된 아르알킬기 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이다. 일부 실시양태에서, A는 치환된 또는 비치환된

C_8-C_{20} 알킬 쇄, 치환된 또는 비치환된 1-알콕시아릴기, 치환된 또는 비치환된 1-아르알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이다. 일부 실시양태에서, A는 치환된 또는 비치환된 C_{10}-C_{20} 알킬 쇄, 치환된 또는 비치환된 1-알콕시아릴기, 치환된 또는 비치환된 1-아르알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이다.

[0019] 일부 실시양태에서, B는 폴리올. 일부 실시양태에서, 폴리올은 당류이다. 일부 실시양태에서, 당류는 단당류, 이당류, 또는 다당류이다. 일부 실시양태에서, 당류는 글루코스, 만노스, 말토스, 글루쿠론산, 갈락투론산, 디글루쿠론산 및 말토우론산으로부터 선택된다.

[0020] 일부 실시양태에서, 계면활성제는 1-알킬 글리코시드 부류의 계면활성제이다.

[0021] 일부 실시양태에서, 계면활성제 중의 친수성 기는 아미드 결합을 통해 펩티드에 부착된다.

[0022] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 계면활성제는 1-에이코실 베타-D-글루쿠론산, 1-옥타데실 베타-D-글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-글루쿠론산, 1-테트라데실베타 D-글루쿠론산, 1-도데실 베타 D-글루쿠론산, 1-데실 베타-D-글루쿠론산, 1-옥틸 베타-D-글루쿠론산, 1-에이코실 베타-D-디글루쿠론산, 1-옥타데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-테트라데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-도데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-옥틸 베타-D-디글루쿠론산, 또는 관능화된 1-에이코실 베타-D-글루코스, 1-옥타데실 베타-D-글루코스, 1-헥사데실 베타-D-글루코스, 1-테트라데실 베타-D-글루코스, 1-도데실 베타-D-글루코스, 1-데실 베타-D-글루코스, 1-옥틸 베타-D-글루코스, 1-에이코실 베타-D-말토시드, 1-옥타데실 베타-D-말토시드, 1-헥사데실 베타-D-말토시드, 1-도데실 베타-D-말토시드, 1-데실 베타-D-말토시드, 1-옥틸 베타-D-말토시드 등을 포함하고, 펩티드 생성물은 상기 언급된 기와 펩티드 상의 기(예컨대, 상기 언급된 기 중 -COOH와 펩티드의 아미노기) 사이의 결합 형성에 의해 제조된다.

[0023] 일부 실시양태에서, 친수성 기와 소수성 기의 조합을 통해 계면활성제를 수득한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 이온성 계면활성제이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 비이온성 계면활성제이다. 일부 실시양태에서, 소수성 기는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬 쇄 또는 아르알킬 쇄이다. 일부 실시양태에서 소수성 기는 혼합된 소수성 및 친수성 특성을 가지는 쇄, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG: polyethylene glycol) 기이다.

[0024] 일부 실시양태에서, 링커 아미노산 천연 D- 또는 L-아미노산이다. 일부 실시양태에서, 링커 아미노산은 비천연 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 링커 아미노산은 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기를 포함하는, Lys, Cys, Orn, Asp, Glu 또는 비천연 아미노산으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 링커 아미노산은 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기를 포함하는 Lys, Cys, Orn, 또는 비천연 아미노산으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기는 $-NH_2$, -SH, -OH, $-N_3$, 할로아세틸, $-(CH_2)_m$-말레이미드 또는 아세틸렌기이고, 여기서, m은 1-10이다.

[0025] 일부 실시양태에서, 펩티드는 오피오이드 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 공유 결합된 알킬 글리코시드를 함유한다. 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 알파 또는 베타 입체배치의 1-O-알킬 글루쿠론산인 공유 결합된 알킬 글리코시드를 함유한다. 상기와 같은 실시양태 중 일부에서, 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 1-O-알킬 글루쿠론산인 공유 결합된 알킬 글리코시드를 포함하고, 알킬 쇄는 C_1 내지 C_{20} 알킬 쇄이다.

[0026] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 화학식(IA)의 구조를 가진다:

[0027] <화학식(IA)>

[0028] aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-Z

[0029] 상기 식에서,

[0030] 각각의 aa_1, aa_2, aa_3, aa_4, 및 aa_5는 독립적으로 부재하거나, D- 또는 L-천연 또는 비천연 아미노산, N-알킬화된 아미노산, N-아세틸화된 아미노산, $C\alpha R^3$ 아미노산, Ψ-아미노산, 또는 계면활성제 X에 공유 결합된 링커 아미노산 U이고;

[0031] Z는 -OH, $-NH_2$ 또는 $-NHR^3$이고;

[0032] 각 R^3은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{12} 분지쇄 또는 직쇄 알킬, 10 Da 미만의 PEG 쇄, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬 쇄이고;

[0033] 단, aa_1, aa_2, aa_3, aa_4, 및 aa_5 중 하나, 또는 1 이상은 계면활성제 X에 공유 결합된 링커 아미노산 U이고;

[0034] 추가로 단, aa_1, aa_2, aa_3, aa_4, 및 aa_5 모두가 부재하는 것은 아니다.

[0035] 한 측면에서, 본원에서는 하기 화학식(II)의 구조를 가지는 펩티드 생성물을 제공한다.

[0036] <화학식(II)>

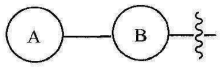
[0037] aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-Z

[0038] 상기 식에서,

[0039] 각각의 aa_1, aa_2, aa_3, aa_4, 및 aa_5는 독립적으로 부재하거나, D- 또는 L-천연 또는 비천연 아미노산, N-알킬화된 아미노산, N-아세틸화된 아미노산, CαR^3 아미노산, Ψ-아미노산, 또는 계면활성제 X에 공유 결합된 링커 아미노산 U이고;

[0040] Z는 -OH, $-NH_2$ 또는 $-NHR^3$이고;

[0041] 각 R^3은 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{12} 분지쇄 또는 직쇄 알킬, 10 Da 미만의 PEG 쇄, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬 쇄이고;

[0042] X는 

이고;

[0043] 여기서, A는 소수성 기이고;

[0044] B는 링커 아미노산 U를 통해 펩티드에 공유 결합되어 있는 친수성 기이고;

[0045] 단, aa_1, aa_2, aa_3, aa_4, 및 aa_5 중 하나, 또는 1 이상은 계면활성제 X에 공유 결합된 링커 아미노산 U이고;

[0046] 추가로 단, aa_1, aa_2, aa_3, aa_4, 및 aa_5 모두가 부재하는 것은 아니다.

[0047] 한 측면에서, 본원에서는 하기 화학식(III)의 구조를 가지는 펩티드 생성물을 제공한다:

[0048] <화학식(III)>

[0049] aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-Z(**서열 번호 1**)

[0050] 상기 식에서,

[0051] aa_1은 Tyr, Dmt, N-R^3-Tyr, N-R^3-Dmt, N-(R^3)$_2$-Tyr, 또는 N-(R^3)$_2$-Dmt이고;

[0052] aa_2는 Pro, D-Arg, D-U(X), D-Ala, Tic, 또는 Tic(ψ[CH_2-NH])이고;

[0053] aa_3은 Phe, Trp, Tmp, D- 또는 L-Nal(1), D- 또는 L-Nal(2), CαMePhe, 또는 ψ-Phe이고;

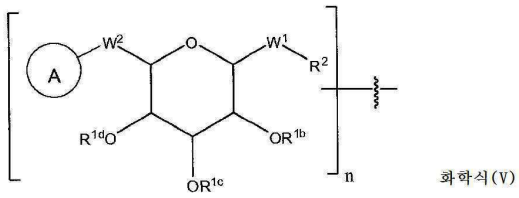
[0054] aa_4는 Phe, Tmp, D- 또는 L-Nal(1), D- 또는 L-Nal(2), U(X), D- 또는 L-CαMeU(X)이고;

[0055] aa_5는 부재하거나, 또는 Pro, Aib, U(X), D- 또는 L-CαMeU(X)이고;

[0056] U는 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는, 이염기성 천연 또는 비천연 아미노산, 티올을 포함하는 천연 또는 비천연 아미노산, $-N_3$ 기를 포함하는 비천연 아미노산, 아세틸렌기를 포함하는 비천연 아미노산, 또는 -NH-C(=O)-CH_2-Br 또는 -(CH_2)$_m$-말레이미드(여기서, m은 1-10임)를 포함하는 비천연 아미노산이다.

[0057] 상기 및 본원에 기술된 화학식(I), 화학식(II) 또는 화학식(III)의 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, X는 하기 화학식(V)의 구조를 가진다:

[0058] <화학식(V)>

[0059] 

화학식(V)

[0060] 상기 식에서,

[0061] A는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬 쇄, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0062] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, H, 보호기, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

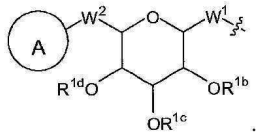
[0063] W^1은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, -(C=O), -(C=O)-O-, -(C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH-, 또는 $-CH_2-S-$이고;

[0064] W^2는 -O-, 또는 -S-이고;

[0065] R^2는 결합, C_2-C_4-알켄, C_2-C_4-알킨, 또는 $-(CH_2)_m$-말레이미드이고;

[0066] m은 1-10이다.

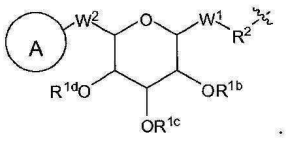
[0067] 상기 및 본원에 기술된 화학식(I), 화학식(II) 또는 화학식(III)의 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, X는 하기 구조를 가진다:

[0068] 

.

[0069] 따라서, 상기 기술된 실시양태에서, R^2는 결합이다.

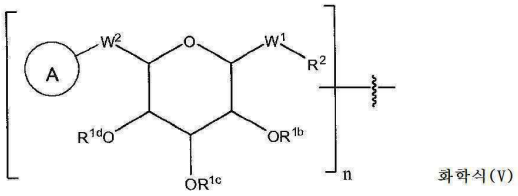
[0070] 상기 및 본원에 기술된 화학식(I), 화학식(II) 또는 화학식(III)의 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, X는 하기 구조를 가진다:

[0071] 

.

[0072] 상기 및 본원에 기술된 화학식(I), 화학식(II) 또는 화학식(III)의 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, X는 하기 화학식(V)의 구조를 가진다:

[0073] <화학식(V)>



화학식(V)

[0074]

[0075] 상기 식에서,

[0076] A는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0077] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, H, 보호기, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

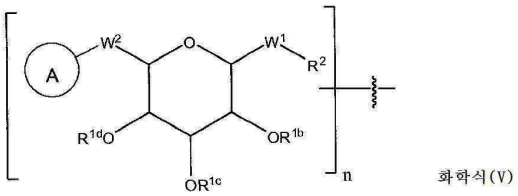
[0078] W^1은 -(C=O)-NH-이고;

[0079] W^2는 -O-이고;

[0080] R^2는 결합이다.

[0081] 상기 및 본원에 기술된 화학식(I), 화학식(II) 또는 화학식(III)의 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, X는 하기 화학식(V)의 구조를 가진다:

[0082] <화학식(V)>



화학식(V)

[0083]

[0084] 상기 식에서,

[0085] A는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

[0086] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;

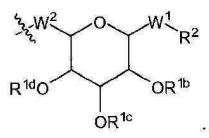
[0087] W^1은 -(C=O)-NH-이고;

[0088] W^2는 -O-이고;

[0089] R^2는 결합이다.

[0090] 상기 및 본원에 기술된 화학식(I), 화학식(II) 또는 화학식(III)의 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, X는 상기 기술된 바와 같고, A는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬기이다.

[0091] 또한, 본원에서는 화학식(I)에서 X가 하기 구조를 가지는 것인 대체 실시양태가 고려된다:



[0092]

[0093] 예를 들어, 상기 기술된 X의 구조에 관한 예시적인 실시양태에서, W^1은 -S-이고, R^2는 C_1-C_{30} 알킬기이고, W^2는 S이고, R^{1a}는 W^2와 펩티드 내의 아민산 잔기 U의 적합한 모이어티 사이의 결합이다(예컨대, 펩티드의 시스테인 잔

기 중의 티올기는 X와 티오 에테르를 형성한다).

[0094] 상기 기술된 X의 구조에 관한 또 다른 예시적인 대체 실시양태에서, W^1은 -O-이고, R^2는 C_1-C_{30} 알킬기이고, W^2는 O이고, R^{1a}는 W^2와 펩티드 내의 아민산 잔기 U의 적합한 모이어티 사이의 결합이다(예컨대, 펩티드의 세린 또는 트레오닌 잔기 중의 하이드록실기는 X와 에테르를 형성한다).

[0095] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은

[0096] U가 이염기성 천연 또는 비천연 아미노산이고;

[0097] X가 1-알킬이 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴 치환기인 1-알킬 글리코시드 부류의 계면활성제이고;

[0098] Z가 NH_2이고;

[0099] aa_1은 Tyr, Dmt, Nα-Me-Tyr, Nα-Me-Tyr, N,Nα-디Me-Tyr, 또는 N,Nα-디Me-Dmt이고;

[0100] aa_2는 Pro, D-Arg, D-U(X), D-Ala, Tic, 또는 Tic(ψ[CH_2-NH])이고;

[0101] aa_3은 Phe, Trp, Tmp, D- 또는 L-Nal(1), D- 또는 L-Nal(2), CαMePhe, 또는 ψ-Phe이고;

[0102] aa_4는 Phe, Tmp, D- 또는 L-Nal(1), D- 또는 L-Nal(2), U(X), D- 또는 L-CαMeU(X)이고;

[0103] aa_5는 부재하거나, 또는 Pro, Aib, U(X), D- 또는 L-CαMeU(X)인 것인, 생성물(**서열 번호 149**)이다.

[0104] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은

[0105] X가 1-알킬 글루쿠론산 또는 1-알킬 디글루쿠론산을 포함하고;

[0106] Z는 NH_2이고;

[0107] aa_1은 Dmt이고;

[0108] aa_2는 Pro, D-Lys(X), Tic, 또는 Tic(ψ[CH_2-NH])이고;

[0109] aa_3은 Phe, Tmp, D- 또는 L-Nal(1), D- 또는 L-Nal(2), 또는 ψ-Phe이고;

[0110] aa_4는 Phe, D- 또는 L-Nal(1), D- 또는 L-Nal(2), 또는 Lys(X)이고;

[0111] aa_5는 부재하거나, 또는 Pro, Aib, Lys(X), D- 또는 L-CαMeLys(X)인 것인, 생성물(**서열 번호 150**)이다.

[0112] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은

[0113] aa_1은 Dmt이고;

[0114] aa_2는 Pro이고;

[0115] aa_3은 Phe, 또는 Tmp이고;

[0116] aa_4는 Phe, 또는 Lys(X)이고;

[0117] aa_5는 부재하거나, 또는 Aib, Lys(X), D- 또는 L-CαMeLys(X)인 것인, 생성물(**서열 번호 151**)이다.

[0118] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은

[0119] aa_1은 Dmt이고;

[0120] aa_2는 Pro이고;

[0121] aa_3은 Phe, 또는 Tmp이고;

[0122] aa_4는 Phe, 또는 Lys(X)이고;

[0123] aa_5는 부재하거나, 또는 Lys(X)인 것인, 생성물(**서열 번호 152**)이다.

[0124] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은

[0125] U가 이염기성 천연 또는 비천연 아미노산이고;

[0126] X가 1-알킬 글리코시드의 1-알킬기가 치환된 또는 비치환된 C_{1-20} 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴 치환기인 것인 1-알킬 글리코시드 부류의 계면활성제이고;

[0127] aa_1은 Tyr, Dmt, N-R^3-Tyr, N-R^3-Tyr, N-$(R^3)_2$-Tyr, 또는 N-$(R^3)_2$-Dmt이고;

[0128] aa_2는 D-Arg, 또는 D-U(X)이고;

[0129] aa_3은 Phe, Trp, D- 또는 L-Nal(1), D- 또는 L-Nal(2), 또는 Tmp이고;

[0130] aa_4는 Phe, Tmp, D- 또는 L-Nal(1), D- 또는 L-Nal(2), U(X), D- 또는 L-CαMeU(X)이고;

[0131] aa_5는 부재하거나, Pro, 또는 U(X)인 것인, 생성물(**서열 번호 153**)이다.

[0132] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물이

[0133] X가 1-알킬 글루쿠론산 또는 1-알킬 디글루쿠론산 부류의 계면활성제이고;

[0134] aa_1은 Dmt, Nα-Me-Dmt, 또는 N,Nα-Me-Dmt이고;

[0135] aa_2는 D-Arg, D-Lys(X), 또는 D-Orn(X)이고;

[0136] aa_3은 Phe, 또는 Tmp이고;

[0137] aa_4는 Phe, Tmp, Lys(X), 또는 Orn(X)이고;

[0138] aa_5는 부재하거나, 또는 Pro, Lys(X), 또는 Orn(X)인 것인, 생성물(**서열 번호 154**)이다.

[0139] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물이

[0140] U가 이염기성 천연 또는 비천연 아미노산이고;

[0141] X가 1-알킬이 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴옥시 치환기인 것인 1-알킬 글리코시드 부류의 계면활성제이고;

[0142] Z는 NH_2이고;

[0143] aa_1은 Tyr, Dmt, N-R^3-Tyr, N-R^3-Dmt, N-$(R^3)_2$-Tyr, 또는 N-$(R^3)_2$-Dmt이고;

[0144] aa_2는 Tic, 또는 Tic(ψ[CH_2-NH])이고;

[0145] aa_2가 Tic(ψ[CH_2-NH])일 때, aa_3은 ψ-Phe이고;

[0146] aa_4는 Phe, Tmp, D- 또는 L-Nal(1), D- 또는 L-Nal(2), 또는 U(X)이고;

[0147] aa_5는 부재하거나, Pro, Aib, 또는 U(X)인 것인, 생성물(**서열 번호 155**)이다.

[0148] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물이

[0149] X가 1-알킬 글루쿠론산 또는 1-알킬 디글루쿠론산 부류의 계면활성제이고;

[0150] aa_1은 Tyr, Dmt, Nα-Me-Tyr, Nα-알킬-Dmt, N,Nα-디Me-Tyr, 또는 N,Nα-Me-Dmt이고;

[0151] aa_2는 Tic, 또는 Tic(ψ[CH_2-NH])이고;

[0152] aa_3은 aa_2가 Tic(ψ[CH_2-NH])일 때, ψ-Phe, Phe, 또는 TMP이고;

[0153] aa_4는 Phe, Tmp, D- 또는 L-Nal(1), D- 또는 L-Nal(2), Lys(X), 또는 Orn(X)이고;

[0154] aa_5는 부재하거나, 또는 Aib, Lys(X), 또는 Orn(X)인 것인, 생성물(**서열 번호 156**)이다.

[0155] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은

[0156] X가 1-알킬 글루쿠론산 또는 1-알킬 디글루쿠론산을 포함하고;

[0157] aa_2는 Tic, 또는 Tic(ψ[CH_2-NH])이고;

[0158] aa_3은 Phe 또는 ψ-Phe이고;

[0159] aa_4는 Lys(X)이고;

[0160] aa_5는 부재하는 것인, 생성물(**서열 번호 157**)이다.

[0161] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은

[0162] X가 1-알킬 글루쿠론산을 포함하고;

[0163] aa_2는 Tic이고:

[0164] aa_3은 Phe이고;

[0165] aa_4는 Lys(X)이고;

[0166] aa_5는 부재하는 것인, 생성물(**서열 번호 158**)이다.

[0167] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은

[0168] X가 1-메틸 베타-D-글루쿠론산, 1-옥틸 베타-D-글루쿠론산, 1-도데실 베타-D-글루쿠론산, 1-테트라데실 베타-D-글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-글루쿠론산, 및 1-옥타데실 베타-D-글루쿠론산으로부터 선택되는 1-알킬 글루쿠론산을 포함하고;

[0169] aa_2는 Tic이고;

[0170] aa_3은 Phe이고;

[0171] aa_4는 Lys(X)이고;

[0172] aa_5는 부재하는 것인, 생성물(**서열 번호 159**)이다.

[0173] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은 H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-1-메틸 베타-D-글루쿠로닐)-NH_2(**서열 번호 78**)이다.

[0174] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은 H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-1-옥틸 베타-D-글루쿠로닐)-NH_2(**서열 번호 80**)이다.

[0175] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은 H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-1-도데실 베타-D-글루쿠로닐)-NH_2(**서열 번호 79**)이다.

[0176] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은 H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-1-테트라데실 베타-D-글루쿠로닐)-NH_2(**서열 번호 160**)이다.

[0177] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은 H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-1-헥사데실 베타-D-글루쿠로닐)-NH_2(**서열 번호 82**)이다.

[0178] 일부 실시양태에서, 화학식(III)의 펩티드 생성물은 H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-1-옥타데실베타-D-글루쿠로닐)-NH_2(**서열 번호 83**)이다.

[0179] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 생물학상 활성이다.

[0180] 구체적인 실시양태에서, 본원에서는 도 1의 표 1의 화합물로부터 선택되는 화합물을 제공한다.

[0181] 또한, 본원에서는 치료적 유효량의), 화학식(I), (II) 또는 (III)의 펩티드 생성물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0182] 본원에서는 치료적 유효량의), 화학식(I), (II) 또는 (III)의 펩티드 생성물 또는 도 1의 표 1의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 통증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0183] 계면활성제 X(여기서, X는 본원에 기술된 바와 같다)를 펩티드에 공유 결합시키는 단계를 포함하는, 펩티드의 제약 및 의약 거동을 개선시킴으로써 그의 작용 지속 기간, 생체이용률 또는 제제 중에서의 그의 안정성을 개선시키는 방법을 제공한다.

[0184] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유 결합된 알킬 글리코시드를 포함하는 펩티드 생성물은 Leu-엔케팔린의 유사체이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 생성물은 공유 결합된 1-O-알킬 β-D-글루쿠론산을 함유하고, 펩티드는 Leu-엔케팔린의 유사체이다.

[0185] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유 결합된 알킬 글리코시드를 포함하는 펩티드 생성물은 오피오이드 펩티드 DPDPE의 유사체이다(문헌 [Akiyama K, et al. (1985) Proc Natl Acad Sci USA 82:2543-7]). 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 생성물은 공유 결합된 1-O-알킬 글루쿠론산을 함유하고, 펩티드는 오피오이드 펩티드 DPDPE의 유사체이다.

[0186] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유 결합된 알킬 글리코시드를 포함하는 펩티드 생성물은 D-아미노산 함유 천연 생성물 펩티드인 데르모르핀(문헌 [Melchiorri, P. and Negri, L. (1996) Gen Pharmacol 27: 1099-1107]) 또는 델토르핀(문헌 [Erspamer, V., et al. (1989) Proc Natl Acad Sci USA 86:5188-92])의 유사체이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 생성물은 공유 결합된 1-O-알킬 β-D-글루쿠론산을 함유하고, 펩티드는 데르모르핀 또는 델토르핀의 유사체이다.

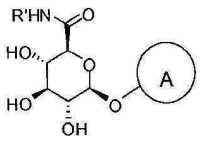
[0187] 일부 실시양태에서, 공유 결합된 알킬 글리코시드를 포함하는 펩티드 생성물은 엔도모르핀-1 또는 -2의 유사체이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 생성물은 공유 결합된 1-O-알킬 β-D-글루쿠론산을 포함하고, 펩티드는 엔도모르핀의 유사체이다(문헌 [Lazarus, L.H. and Okada, Y. (2012) Expert Opin Ther Patents 22: 1-14]).

[0188] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유 결합된 알킬 글리코시드를 포함하는 펩티드 생성물은 오피오이드 펩티드 다이노르핀의 유사체이다(문헌 [James, I.F., et al. (1982) Life Sci 31:1331-4])이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 생성물은 공유 결합된 1-O-알킬 β-D-글루쿠론산을 함유하고, 펩티드는 다이노르핀의 유사체이다.

[0189] 일부 실시양태에서, 상이한 두 아미노산 잔기의 측쇄 작용기는 연결되어 사이클릭 락탐을 형성한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, Lys 측쇄는 Glu의 측쇄와 함께 사이클릭 락탐을 형성한다. 일부 실시양태에서, 상기 락탐 구조는 역전되고, Glu 및 Lys로부터 형성된다. 일부 경우에서, 상기 락탐 결합은 펩티드 중 알파 나선형 구조를 안정화시키는 것으로 알려져 있다(문헌 [Condon, S.M., et al. (2002) Bioorg Med Chem 10:731-736]).

[0190] 일부 실시양태에서, 상이한 두 아미노산 잔기의 측쇄 작용기는 -SH 함유 측쇄와 함께 연결되어 사이클릭 디술피드를 형성한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 작용 지속 기간을 연장시키거나, 또는 수용체 선택성을 증가시키기 위하여 두 페니실라민 또는 두 Cys 측쇄 연결을 통해 펩티드의 입체형태를 구속시킬 수 있다(문헌 [Akiyama, et al. (1985) Proc Natl Acad Sci USA 82:2543-7]).

[0191] 구체적인 실시양태에서, 상기 및 본원에 기술된 화학식(I), 화학식(II) 또는 화학식(III)의 펩티드 생성물은 하기 구조식을 가진다:

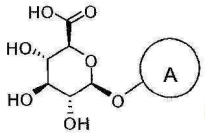


[0192]

[0193] 상기 식에서 A는 도 1의 표 1에 기술된 C_1-C_{20} 알킬 쇄이고, R'은 도 1의 표 1에 기술된 펩티드이고), 화학식(V)의 W^2는 -O-이고), 화학식(V)의 W^1은 -(C=O)NH-이고, 펩티드 R'에의 아미드 결합의 일부이다. 상기 실시양태 중 일부에서, A는 C_6-C_{20} 알킬 쇄이다. 상기 실시양태 중 일부에서, A는 C_1-C_{10} 알킬 쇄이다. 상기 실시양태 중 일부에서, A는 C_{12}-C_{20} 알킬 쇄이다. 상기 실시양태 중 일부에서, A는 C_{12}-C_{18} 알킬 쇄이다.

[0194] 상기 기술된 실시양태에서, 아미노산 및/또는 펩티드 R'의 아미노 모이어티(예컨대, 아미노산 잔기, 예컨대, 리신, 또는 펩티드 R' 내의 리신의 아미노기)는 하기 구조 화학식(A)의 화합물과 공유 결합을 형성하는 데 사용된다:

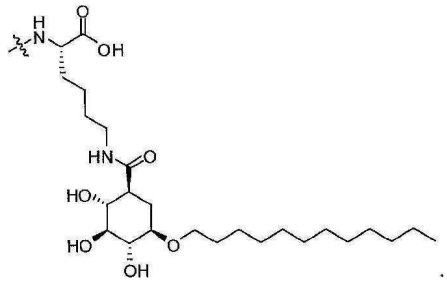
[0195] <화학식(A)>



[0196] .

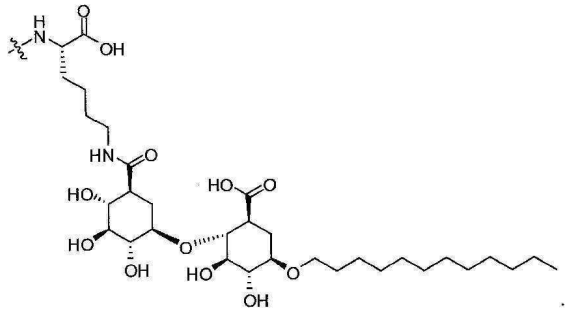
[0197] 상기 식에서, A는 도 1의 표 1에 기술된 C_1-C_{20} 알킬 쇄이다.

[0198] 상기 경우에서, 상기 기술된 화학식(A)의 화합물에의 공유 결합을 형성하는 데 사용되는 아미노 모이어티를 가지는 아미노산 잔기(예컨대, 펩티드 R' 내의 리신)은 계면활성제 X에 부착되어 있는 링커 아미노산 U이다. 따라서, 일례로, 도 1의 표 1의 Lys(C12)는 하기 구조를 가진다:



[0199] .

[0200] 하나의 카복실산 작용기 또는 양 카복실산 작용기 모두에의 펩티드의 공유 결합에 의해 제조된, 말토우론산계 계면활성제로부터 유도된 화학식(I)의 펩티드 생성물 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 따라서, 일례로, 도 1의 표 1의 펩티드는 말토우론산계 계면활성제 X에 결합되고, 하기 구조를 가지는 리신 링커 아미노산을 포함한다:



[0201] .

[0202] 한 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 리신을 X 기에 부착시킨 후, 추가의 아미노산 잔기를 부착시킴으로써 제조되고/거나, 펩티드를 리신-X 화합물에 부착시킴으로써 화학식(I)의 화합물을 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본원에 기술된 다른 천연 또는 비천연 아미노산 또한 계면활성제 X에의 부착에 적합하고, 추가의 아미

노산/펩티드에 부착시켜 화학식(I)의 화합물을 수득하는 데 적합하다는 것을 이해할 것이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 전장의 또는 부분 길이의 펩티드를 X 기에 부착시킨 후, 임의적으로 추가의 아미노산 잔기를 부착시킴으로써 제조되고/거나, 펩티드를 부착시킴으로써 화학식(I)의 화합물을 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0203] 또한, 본원에서는 치료적 유효량의 상기 기술된 펩티드 생성물, 또는 그의 허용되는 염, 및 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 담체는 수계 담체이다. 일부 실시양태에서, 담체는 비수계 담체이다. 일부 실시양태에서, 비수계 담체는 1 ㎛ 크기 이하(submicron)의 무수 α 락토스, 또는 다른 부형제를 포함하는 하이드로플루오로알칸 유사 용매이다.

[0204] 친핵체를 보유하는 링커 아미노산 U를 포함하는 펩티드 및/또는 아미노산과, 이탈기, 또는 활성화됨으로써 이탈기를 함유할 수 있는 작용기, 예를 들어, 카복실산, 또는 임의의 다른 반응성 기를 포함하는 X 기의 반응에 의해 아미노산 및/또는 펩티드가 링커 아미노산 U를 통해 계면활성제 X에 공유 결합할 수 있도록 함으로써 화학식(I)의 펩티드 생성물을 수득하는 것이 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다.

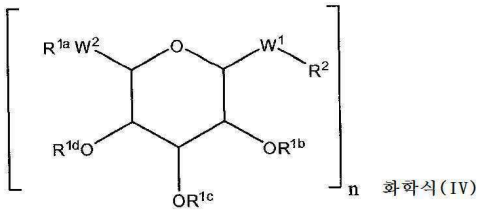
[0205] 이탈기, 또는 활성화됨으로써 이탈기를 함유할 수 있는 작용기, 예를 들어, 카복실산, 또는 임의의 다른 반응성 기를 보유하는 링커 아미노산 U를 포함하는 펩티드 및/또는 아미노산과, 친핵성 기를 포함하는 X 기의 반응에 의해 아미노산 및/또는 펩티드가 링커 아미노산 U를 통해 계면활성제 X에 공유 결합할 수 있도록 함으로써 화학식(I)의 펩티드 생성물을 수득하는 것 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다.

[0206] 한 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 링커 아미노산 U를 X와 반응시킨 후, 이어서, 추가의 잔기를 U에 첨가하여 화학식(I)의 펩티드 생성물을 수득함으로써 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 대체 실시양태에서, 화학식(I)의 화합물은 링커 아미노산 U를 포함하는 적합한 펩티드를 X와 반응시킨 후, 임의적으로 추가의 잔기를 U에 첨가하여 화학식(I)의 펩티드 생성물을 수득함으로써 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0207] 본원에서는 본원에 기술된 펩티드 생성물을 합성하는 데 적합한 특정 중간체 및/또는 시약을 추가로 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 중간체 및/또는 시약은 펩티드와의 공유 결합을 허용하는 관능화된 계면활성제이다. 특정 실시양태에서, 상기 중간체는 펩티드와의 공유 결합을 허용하는 관능화된 1-알킬 글리코시드 계면활성제이다. 특정 실시양태에서, 상기 중간체는 다른 아미노산과의 공유 결합을 허용함으로써 펩티드를 형성하는, 가역적으로 보호된 링커 아미노산에 연결된 관능화된 1-알킬 글리코시드 계면활성제이다. 적합하게 관능화된 계면활성제는 링커 아미노산 상의 적절하게 매칭된 작용기와의 반응을 통해 펩티드와 커플링될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0208] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물을 합성하는 데 적합한 중간체는 화학식(IV)의 화합물이다. 따라서, 본원에서는 하기 화학식(IV)의 중간체 및/또는 화합물이다:

[0209] <화학식(IV)>

[0210] 

화학식(IV)

[0211] 상기 식에서,

[0212] R^{1a}는 독립적으로 각각의 경우에서 결합, H, 보호기, 천연 또는 비천연 아미노산, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬 소수성 기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0213] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 보호기, 천연 또는 비천연 아미노산, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬 소수성 기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;

[0214] W^1은 $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-(C=O)$, $-(C=O)-O-$, $-(C=O)-NH-$, $-(C=S)-$, $-(C=S)-NH-$, 또는 $-CH_2-S-$이고;

[0215] W^2는 $-O-$, $-CH_2-$ 또는 $-S-$이고;

[0216] R^2는 H, 보호기, 천연 또는 비천연 아미노산, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬 소수성 기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, $-NH_2$, $-SH$, C_2-C_4-알켄, C_2-C_4-알킨, $-NH(C=O)-CH_2-Br$, $-(CH_2)_m$-말레이미드, 또는 $-N_3$이고;

[0217] n은 1, 2 또는 3이고;

[0218] m은 1-10이다.

[0219] 일부 실시양태에서, 각각의 천연 또는 비천연 아미노산은 독립적으로 가역적으로 보호된 또는 유리 링커 아미노산이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 링커 아미노산은 가역적으로 보호된 또는 유리 리신이다.

[0220] 화학식(IV)의 일부 실시양태에서,

[0221] n은 1이고;

[0222] W^1은 $-(C=O)-$이고;

[0223] R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬 소수성 기, 치환된 또는 비치환된 1-알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 1-아르알킬기이고,

[0224] R^2는 D- 또는 L-입체배치의 가역적으로 보호된 리신이다.

[0225] 화학식(IV)의 일부 실시양태에서,

[0226] n은 1이고;

[0227] W^1은 $-(C=O)-$이고;

[0228] R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_8-C_{30} 알킬 소수성 기, 치환된 또는 비치환된 1-알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 1-아르알킬기이고,

[0229] R^2는 D- 또는 L-입체배치의 가역적으로 보호된 리신이다.

[0230] 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 옥틸, 데실, 도데실, 테트라데실, 또는 헥사데실 기이다.

[0231] 화학식(IV)의 일부 실시양태에서,

[0232] n은 1이고;

[0233] W^1은 $-(C=O)-NH-$ 또는 $-(C=O)-O-$이고;

[0234] R^2는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬 소수성 기, 치환된 또는 비치환된 1-알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 1-아르알킬기이고,

[0235] R^{1a}는 D- 또는 L-입체배치의 가역적으로 보호된 세린 또는 트레오닌이다.

[0236] 상기 실시양태 중 일부에서, R^2는 옥틸, 데실, 도데실, 테트라데실 또는 헥사데실 기이다.

[0237] 화학식(IV)의 일부 실시양태에서,

[0238] n은 1이고;

[0239] m은 1-6이고;

[0240] R^{1a}는 C_1-C_{30} 알킬 소수성 기, 1-알콕시아릴기, 또는 1-아르알킬기이고,

[0241] R^2는 -N_3, NH_2, -C_2-알킨, -$(CH_2)_m$-말레이미드, NH-(C=O)-CH_2-Br, 또는 NH-(C=O)-CH_2-I이다.

[0242] 화학식(IV)의 일부 실시양태에서,

[0243] n은 1이고;

[0244] W^1은 -(C=O)-O-이고;

[0245] R^2는 H이고,

[0246] R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬 소수성 기이다.

[0247] 화학식(IV)의 일부 실시양태에서, R^2는 펩티드에 부착되거나, 또는 펩티드 중의 아미노산 잔기이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^2는 가역적으로 보호된 또는 유리 리신이다.

[0248] 화학식(IV)의 일부 실시양태에서, n은 1이다. 화학식(IV)의 일부 실시양태에서, n은 2이고, 제1 글리코시드는 제1 글리코시드의 W^2와 제2 글리코시드의 OR^{1b}, OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착된다.

[0249] 화학식(IV)의 일부 실시양태에서, n은 3이고, 제1 글리코시드는 제1 글리코시드의 W^2와 제2 글리코시드의 OR^{1b}, OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착되고, 제2 글리코시드는 제2 글리코시드의 W^2와 제3 글리코시드의 OR^{1b}, OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착된다.

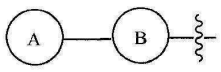
[0250] 본원에서는 (a) 화학식(IV)의 화합물을 펩티드와 커플링시키는 단계; 및

[0251] (b) 임의적으로 단계 (a)의 커플링된 펩티드를 탈보호화시키는 단계로 이루어진 순차적인 단계를 포함하는, 상기 기술된 펩티드 생성물을 합성하는 방법을 제공한다.

[0252] 일부 실시양태에서, 탈보호화는 약 산성 및/또는 약 염기성 처리를 사용하는 것을 포함한다. 본 방법의 일부 실시양태에서, 탈보호화는 강산을 사용하는 것을 포함한다.

[0253] 일부 실시양태에서, 본 방법은 중간체의 크로마토그래피, 역상, 고성능 액체 크로마토그래피 또는 이온 교환 크로마토그래피에 의한 중간체의 탈염화를 추가로 포함한다.

[0254] 본원에서는 계면활성제 X를 펩티드에 공유 결합시키는 단계를 포함하는, 펩티드의 제약 및 의약 거동을 개선시킴으로써 그의 작용 지속 기간, 생체이용률 또는 제제 중에서의 그의 안정성을 개선시키는 방법을 제공하며, 여기서,

[0255] X는 

이고,

[0256] 상기 식에서,

[0257] A는 소수성 기이고;

[0258] B는 링커 아미노산을 통해 펩티드에 공유 결합되어 있는 친수성 기이다.

[0259] 일부 실시양태에서, A는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬 쇄, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이다.

[0260] 일부 실시양태에서, A는 치환된 또는 비치환된 C_8-C_{20} 알킬 쇄, 치환된 또는 비치환된 1-알콕시아릴기 또는 치환된 또는 비치환된 1-아르알킬기이다.

[0261] 일부 실시양태에서, A는 치환된 또는 비치환된 C_{10}-C_{20} 알킬 쇄, 치환된 또는 비치환된 1-알콕시아릴기 또는 치환

된 또는 비치환된 1-아르알킬기이다.

[0262] 일부 실시양태에서, B는 관능화된 폴리올이다.

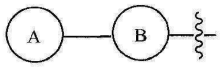
[0263] 일부 실시양태에서, 폴리올은 당류이다.

[0264] 일부 실시양태에서, 당류는 단당류, 이당류, 또는 다당류이다.

[0265] 일부 실시양태에서, 당류는 글루쿠론산, 갈락투론산, 디글루쿠론산 및 말토우론산으로부터 선택된다.

[0266] 상기 기술된 합성 방법은 화학식(I), (II), (III), (2-I-1), (2-III), (2-V), (2-VI), (2- VII), (3-I-A), (3-III-A), (3-III-B), 또는 (3-V)의 화합물, 및 각각 도 1, 도 2, 도 8 및 도 9에 제공된 표 1, 표 2, 표 3 및 표 4 중의 화합물을 비롯한, 본원에 기술된 모든 화합물을 합성하는 데 적합하다.

[0267] 본원에서는 계면활성제 X를 펩티드에 공유 결합시키는 단계를 포함하는, 펩티드의 제약 및 의약 거동을 개선시킴으로써 그의 작용 지속 기간, 생체이용률 또는 제제 중에서의 그의 안정성을 개선시키는 방법을 제공하며, 여기서,

[0268] X는 

이고,

[0269] 상기 식에서,

[0270] A는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬 쇄, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;

[0271] B는 링커 아미노산을 통해 펩티드에 공유 결합되어 있는 당류이다.

[0272] 일부 실시양태에서, 계면활성제는 1-알킬 글리코시드 부류 계면활성제이다.

[0273] 일부 실시양태에서, 계면활성제 중의 친수성 기는 아미드 결합을 통해 펩티드에 부착된다.

[0274] 일부 실시양태에서, 계면활성제는 1-헥사데실-베타-D-글루쿠론산, 1-테트라데실-베타-D-글루쿠론산, 1-도데실-베타-D-글루쿠론산, 1-데실-베타-D-글루쿠론산, 1-옥틸-베타-D-글루쿠론산, 1-헥사데실-베타-D-디글루쿠론산, 1-테트라데실-베타-D-디글루쿠론산, 1-도데실-베타-D-디글루쿠론산, 1-데실-베타-D-디글루쿠론산, 1-옥틸-베타-D-디글루쿠론산을 포함한다.

[0275] 본원에서는 통증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 본원에 기술된 펩티드 생성물, 또는 화학식(IV)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 통증 치료를 필요로 하는 개체에서 통증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0276] 또한, 본원에서는 본원에 기술된 친수성 기; 및 친수성 기에 공유 결합된 소수성 기를 포함하는 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 당류인 친수성 기, 및 C_1-C_{20} 알킬 쇄 또는 아르알킬 쇄인 소수성 기를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0277] **도 1**. 도 1의 표 1은 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 화합물을 도시한 것이다. 본 명세서는 서열 번호 1 및 149-169에 대한 서열을 제공한다. 추가로, 도 1의 표 1은 도 1의 표 1에 제시된 바와 같이, 각각 서열 번호 2-148, 및 서열 번호 645를 가지는 화합물 EU-A101 내지 EU-A199 및 EU-A600 내지 EU-A649에 대한 서열 번호를 제공한다. 도 1의 표 1의 화합물, 및 도 1의 표 1에 제시된 그의 각각의 서열 번호는 본원에서 출원된 명세서에 포함된다.

도 2. 도 2의 표 2는 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 화합물을 도시한 것이다. 본 명세서는 서열 번호 170-174 및 서열 번호 283-302에 대한 서열을 제공한다. 추가로, 도 2의 표 2는 도 2의 표 2에 제시된 바와 같이, 각각 서열 번호 175-282를 가지는 화합물 EU-201 내지 EU-299 및 EU-900-EU-908에 대한 서열 번호를 제공한다. 도 2의 표 2의 화합물, 및 도 2의 표 2에 제시된 그의 각각의 서열 번호는 본원에서 출원된 명세서에 포함된다.

도 3. 도 3은 두 패널을 포함한다. 도 3에서 **상단 패널**은 수용체의 세포외 도메인의 x선 결정 구조(문헌

[Piozak, A.A., et al. (2009) J Biol Chem 284:28382-391])에 기초하여 PTH 1-34 또는 PTHrP 1-34와 PTH R1 수용체 사이의 상호작용을 도시한 것이다. 잔기 23'(W 또는 F), 24'(L) 및 28'(L 또는 I)의 임계 소수성 상호작용이 도시되어 있다. 일부 경우에서, 본원에 기술된 변형된 펩티드 상의 계면활성제 변형이 이러한 임계 소수성 상호작용을 대신한다. 도 3에서 **하단 패널**은 PTH 1-34와 PTHrP 1-34의 서열 사이의 구조 비교를 보여주는 것이며, 서열 및 펩티드 나선형 입체형태 중의 강한 동일성 및 상동성을 보이는 영역을 도시한 것이다.

도 4. 도 4는 본원에 기술된 대표적인 펩티드 생성물인 EU-232에 의한 자극에 대한, 배양물 중 인간 세포(SaOS2)의 cAMP 반응을 보여주는 것이다. y축(수직축)은 내부 검정 표준, 즉 PTHrP에 대해 상대적인 것으로 제시된 최대 반응 비율(%)로서의 반응을 나타낸다. 데이터는 EU-232에 대한 슈퍼 효능제 반응을 나타낸다.

도 5. 도 5는 다양한 용량의 EU-285를 이용한 처리에 대한 배양물 중 인간 세포(SaOS2)의 반응을 보여주는 것이다(코딩된 인간 PTHrP 시료). y축(수직축)은 내부 검정 표준의 최대 반응에 대한 상대적인 비율(%)로서의 cAMP 반응, 즉, PTHrP를 나타내는 것이다.

도 6. 염수(G1), 80 μg/kg의 PTH(G2), 80 μg/kg의 EU-232(G3) 또는 320 μg/kg의 EU-232(G4)를 래트에게 피하 투약한 이후 다양한 시점에 래트 혈청 중의 혈액 포스페이트 수준을 테스트하였다. 상기 계면활성제 변형 유사체인 EU-232는, 검정법에서 마지막 시점(즉, 1차 투약 후 5시간째)에서 관찰되는 통계학상 유의적인 최대 효과에 의해 입증되는 바와 같이, 연장된 작용 지속 기간을 보였다. 실시예 6을 참조할 수 있다.

도 7. 염수(G1), 80 μg/kg의 PTH(G2), 80 μg/kg의 EU-232(G3) 또는 320 μg/kg의 EU-232(G4)를 래트에게 피하 투약한 이후 다양한 시점에 래트 혈청 중의 혈액 칼슘 수준을 테스트하였다. 어떤 군도 대조군(G1)과 통계학상 유의적인 차이는 없었다. 추가로, EU-232에 대한 최대 유효량 및 시점(G4; 5hr째)은 어떤 상승도 보이지 않았으며, 따라서, 최대 유효량에서는 고칼슘혈증에 대한 어떤 성향도 나타내지 않았다. 실시예 6을 참조할 수 있다.

도 8. 도 8의 표 3은 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 화합물을 도시한 것이다. 본 명세서는 서열 번호 303-305 및 서열 번호 619-644에 대한 서열을 제공한다. 추가로, 도 8의 표 3은 도 8의 표 3에 제시된 바와 같이, 각각 서열 번호 306-431을 가지는 화합물 EU-A300 내지 EU-A425에 대한 서열 번호를 제공한다. 도 8의 표 3의 화합물, 및 도 8의 표 3에 제시된 그의 각각의 서열 번호는 본원에서 출원된 명세서에 포함된다.

도 9. 도 9의 표 4는 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 화합물을 도시한 것이다. 본 명세서는 서열 번호 303-305 및 서열 번호 619-644를 제공한다. 추가로, 도 9의 표 4는 도 9의 표 4에 제시된 바와 같이, 각각 서열 번호 432-520을 가지는 화합물 EU-A426 내지 EU-599에 대한 서열 번호를 제공한다. 도 2의 표 2의 화합물, 및 도 9의 표 4에 제시된 그의 각각의 서열 번호는 본원에서 출원된 명세서에 포함된다.

도 10. 도 10은 GLP-1 수용체의 세포외 도메인의 결합 부위에 대한 x선 결정 구조(문헌 [Runge, S., et al. (2008) J Biol Chem 283: 11340-7])를 도시한 것이고, 본 발명의 펩티드 상의 계면활성제의 소수성 1'-알킬 부분에 의해 모사 및 치환되는 리간드 엑센딘-4(Val^{19*}, Phe^{22*}, Trp^{25*}, Leu^{26*}) 및 수용체의 임계 소수성 결합 요소를 도시한 것이다.

도 11. 도 11은 뮤 오피오이드 수용체(MOP: mu opioid receptor)를 함유하는 세포에 대해 작용하고, 30 nM DPDPE와의 경쟁에서 델타 오피오이드 수용체(DOP: delta opioid receptor)에 대해 길항제로서 작용하는 대표적인 화합물인 EU-A178에 대한 세포 검정법 데이터를 보여주는 것이다. 대표적인 화합물은 MOP 효능제 검정에서 강력학 완전한 효능제 거동, 및 DOP 수용체에 대한 순수한 길항제로서의 고도로 강력한 작용을 보였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0278] 본원에서는 친수성 기인 "헤드"(예컨대, 폴리올(예컨대, 당류))에 공유 결합되어 있는 펩티드 및/또는 단백질을 포함하는 변형된 펩티드 및/또는 단백질로서, 친수성 기는 소수성 기인 "테일"에 공유 결합되어 있으며, 이로써, 계면활성제가 생성되는 것인 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 펩티드 또는 단백질의 공유적 변형을 위한 소수성 연결된 글리코시드 계면활성제(예컨대, 알킬 글리코시드) 모이어티를 사용하면, 신체 투여 부위에서의 약물 데포 형성 및 소수성 담체 단백질에의 결합을 비롯한 다중 기전에 의해 펩티드 또는 단백질의 작용 지속 기간은 연장된다. 일부 실시양태에서, 펩티드 및/또는 단백질 구조내 입체 장애를 포함함으로써 프로테아제가 펩티드 및/또는 단백질 생성물로 접근하는 것을 막을 수 있고, 이로써 단백질 분해를 막을 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같이 펩티드 및/또는 단백질의 계면활성제 변형(예컨대, 알킬 글리코시드 부류의 계면활성제의 공유 부착)은 점막 장벽을 통과하는 수송을 증가시킨다. 따라서, 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질의 변형은 단백질 분해로부터의 보호, 및 투여 부위로부터의 저속

화된 이동을 통해 약동학적 거동을 연장시키고(예컨대, 순환 $t_{½}$을 연장시키고), 경점막 생체이용률을 개선시키는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 바람직한 이점을 제공한다.

[0279] 일부 실시양태에서, 개선된 펩티드 및/또는 단백질과 그의 수용체의 상호작용은 서열 절두, 구속 도입, 및/또는 입체 장애 도입에 의해 유익한 방식으로 변형된다. 본원에서는 변형된 펩티드 및/또는 단백질에 강성 및 입체 장애, 둘 모두의 도입을 허용하는 신규한 알킬 글리코시드 시약을 기술한다. 일부 실시양태에서, 입체 장애는 본원에 기술된 변형된 펩티드 및/또는 단백질에 수용체 선택성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 입체 장애는 단백질 분해로부터의 보호를 제공한다.

[0280] 단백질 및 펩티드는 효력과 안전성에 영향을 줄 수 있는 많은 물리적 및 화학적 변화를 겪게 된다. 이중 응집이라는 것이 있는데, 이는 이량체화, 삼량체화, 및 고차 응집체, 예컨대, 아밀로이드 형성을 포함한다. 응집은 효능 상실, 약동학적 성질 변경, 안정성 또는 생성물 저장 기간 감소, 및 바람직하지 못한 면역원성 도입을 비롯한, 펩티드 및/또는 단백질 기반 치료제에 대하여 잠재적으로 유해한 다중의 효과에 대한 기초가 되는 중요 쟁점이 된다. 자기 회합 펩티드의 생체이용률 및 약동학적 성질은 응집체 크기, 및 피하 부위에서의 비공유적 분자간 상호작용 파괴의 용이함에 의해 영향을 받을 수 있다(문헌 [Maji, S.K., et al. (2008) PLoS Biol 6: e17]). 일부 경우에서, 펩티드는 30일 이상의 $t_{½}$로 해리되는 피하 데포로 응집될 수 있다. 상기와 같은 저속 해리는 예컨대, 단일 sc 주사로부터 1개월 동안의 전달과 같은 바람직한 효과를 가져올 수 있고, 이를 통해서 생체내에서 불활성인 것으로 보여지는 펩티드의 혈중 농도는 낮아진다. 따라서, 소수성 응집은 전체적으로 펩티드의 생체이용률 및 유효성을 막을 수 있다(문헌 [Clodfelter, D.K., et al. (1998) Pharm Res 15: 254-262]).

[0281] 응집은 투여된 펩티드 및/또는 단백질 치료제의 면역원성 증가와 관련이 있을 수 있다. 이러한 문제를 피하기 위한 한가지 수단은 보다 저농도의 용액을 사용하여 실험하는 것인데, 그러나, 일부 경우에서는 용이한 투여를 위해 진한 펩티드 및 단백질 용액이 바람직할 수 있다. 일부 경우에서, 정제 및 농축 과정 동안 폴리올(예컨대, 단당류 또는 올리고당) 또는 알킬 글리코시드를 펩티드 및/또는 단백질 용액에 첨가하면, 응집은 감소 또는 제거되고, 이로써 제조 공정에서의 효능은 증가하게 되고, 면역원성 효능이 감소된 최종 생성물을 수득할 수 있다.

[0282] FDA 및 다른 규제 기관은 특히 응집이 바람직하지 못한 면역원성과 잠재적인 연관성이 있는 바, 응집에 관한 그들의 철저한 검토를 강화하였다. 자기 회합 펩티드의 면역원성은 비공유적 분자간 상호작용의 결과로서 응집체 형성에 의해 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, 인터페론을 응집될 수 있고, 이로써 항체 반응을 일으키는 것으로 나타났다(문헌 [Hermeling, S., et al. (2006) J Pharm Sci 95: 1084-1096]). 에리트로포이에틴에 대한 항체 반응은 혈청 알부민 공급원 및 농도를 변경한 제제 변화 이후, 재조합 EPO를 받는 다수의 환자에서 잠재적으로 생명을 위협하는 부작용인 "순수 적혈구 무형성증"을 일으켰다(문헌 [Casadevall, N., et al. (2002) N Engl J Med 346: 469-475]). 냉동 보관시에 관찰된 것보다 더 높은 온도에서 교반하였을 때, 인슐린은 단백질 응집에 기인하여 활성을 상실하게 된다(문헌 [Pezron, I., et al. (2002) J Pharm Sci 91:1135-1146], [Sluzky, V., et al. (1991) Proc Natl Acad Sci U S A 88: 9377-9381]). 단일클론 항체 기반 치료제는 단백질 응집의 결과로서 불활성화된다(문헌 [King, H.D., et al. (2002) J Med Chem 45: 4336-4343]). 고도로 진한 단일클론 항체 제제는 상기 항체가 응집할 잠재능과 관련된 안정성, 제조, 및 전달 도전 과제에 관한 문제를 제기하다. 효소 또한 응집의 결과로서 활성을 상실할 수 있다. 예를 들어, 유로키나제는 응집을 통해 열적으로 불활성화된다는 것이 보고된 바 있다(문헌 [Porter, W.R., et al. (1993) Thromb Res 71:265-279]).

[0283] 동결건조 동안의 단백질 안정화에 관한 문제 또한 제기되었다. 단백질 치료제는 응집체 형성 및 침전의 결과로서 동결건조 및 재구성 이후, 빈번하게 생물학적 활성을 상실한다. 일부 경우에서, (예를 들어, 황산화된 다당류, 폴리포스페이트, 아미노산, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 다양한 계면활성제(문헌 [Zhang, M.Z., et al. (1995) Pharm Res 12: 1447-1452], [Vrkljan, M., et al. (1994) Pharm Res 11:1004-1008])를 비롯한), 재구성 첨가제를 첨가하면 응집은 감소하게 된다. 일부 경우에서, 가용화를 위해 알콜, 또는 다른 유기 용매 조합이 사용된다. 트리플루오로에탄올이 펩티드 구조를 유지시키는 효과를 가지고 있으며, 이는 혼합물 중에서 다양한 펩티드를 안정화시키는 데 사용된다(문헌 [Roccatano, D., et al. (2002) Proc Natl Acad Sci U S A 99: 12179-12184]). 상기 작용제는 환자를 불편하게 하거나, 또는 국부 독성 효과를 유발하면서, 점막 조직에 대해 가혹한 영향을 미칠 수 있는 위험이 있다. 미국 특허 7,390,788 및 미국 특허 7,425,542에는 알킬 글리코시드가 온화하고, 비이온성인 계면활성제와 유사한 효과가 있는 것에 기인하여, 알킬 글리코시드를 안정화제로서 사용하는 것이 기술되어 있다. 그러나, 지금까지 알킬 글리코시드를 펩티드 및/또는 단백질 구조 그 자체에 공유적으로 도입하는 것은 기술된 바 없다.

[0284] 대개, 단백질에 공유 결합되어 있는 천연적으로 발생된 올리고당에는 계면활성제 특징이 없다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 변형된 펩티드에 계면활성제 특징을 부여하는 추가의 소수성 기 및 공유 결합된 당류를 가지며, 이를 통해 계면활성제로 변형된 펩티드의 생체이용률, 면역원성, 및/또는 약동학적 거동이 가변될 수 있다.

[0285] 효소적 접근법(문헌 [Gijsen, H.J., et al. (1996) Chem Rev 96: 443-474]; [Sears, P. and Wong, C.H. (1998) Cell Mol Life Sci 54: 223-252]; [Guo, Z. and Shao, N. (2005) Med Res Rev 25: 655-678]) 또는 화학적 접근법(문헌 [Urge, L., et al. (1992) Biochem Biophys Res Commun 184: 1125-1132]; [Salvador, L.A., et al. (1995) Tetrahedron 51:5643-5656]; [Kihlberg, J., et al. (1997) Methods Enzymol 289: 221-245]; [Gregoriadis, G., et al. (2000) Cell Mol Life Sci 57: 1964-1969]; [Chakraborty, T.K., et al. (2005) Glycoconj J 22: 83-93]; [Liu, M., et al. (2005) Carbohydr Res 340: 2111-2122]; [Payne, R.J., et al. (2007) J Am Chem Soc 129: 13527-13536]; [Pedersen, S.L., et al. (2010) Chembiochem 11:366-374])을 사용한 당류 또는 올리고당 구조의 도입을 통해 올리고당으로 변형된 단백질 및 펩티드는 예를 들어, 문헌 [Jensen, K.J. and Brask, J. (2005) Biopolymers 80: 747-761]에 기술되어 있다. 펩티드 뿐만 아니라, 단백질도 당화에 의해 변형되었다(문헌 [Filira, F., et al. (2003) Org Biomol Chem 1:3059-3063]; [Negri, L., et al. (1999) J Med Chem 42: 400-404]; [Negri, L., et al. (1998) Br J Pharmacol 124: 1516-1522]; [Rocchi, R., et al. (1987) Int J Pept Protein Res 29: 250-261]; [Filira, F., et al. (1990) Int J Biol Macromol 12: 41-49]; [Gobbo, M., et al. (1992) Int J Pept Protein Res 40: 54-61]; [Urge, L., et al. (1992) Biochem Biophys Res Commun 184: 1125-1132]; [Djedaini-Pilard, F., et al. (1993) Tetrahedron Lett 34: 2457-2460]; [Drouillat, B., et al. (1997) Bioorg Med Chem Lett 7: 2247-2250]; [Lohof, E., et al. (2000) Angew Chem Int Ed Engl 39: 2761-2764]; [Gruner, S.A., et al. (2001) Org Lett 3: 3723-3725; Pean, C, et al. (2001) Biochim Biophys Acta 1541:150-160]; [Filira, F., et al. (2003) Org Biomol Chem 1:3059-3063]; [Grotenbreg, G.M., et al. (2004) J Org Chem 69: 7851-7859]; [Biondi, L., et al. (2007) J Pept Sci 13: 179-189]; [Koda, Y., et al. (2008) Bioorg Med Chem 16: 6286-6296]; [Lowery J.J., et al. (2011) J Pharmacol Exptl Therap 336: 767-78]; [Yamamoto, T., et al. (2009) J Med Chem 52: 5164-5175]).

[0286] 그러나, 상기 언급된 시도에서 펩티드에 연결된 올리고당에 부착된 추가의 소수성 기에 대해서는 기술되지 않았다. 따라서, 본원에서는 펩티드 및/또는 단백질에 공유 결합되어 있고, 생체이용률, 면역원성, 및 약동학적 성질이 가변될 수 있도록 허용하는 당류 및/또는 올리고당에 부착된 소수성 기를 도입하는 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 제공한다. 따라서, 본원에서는 또한 펩티드 및/또는 단백질의 변형을 허용하는, 올리고당 및 소수성 기를 포함하는 계면활성제 시약을 제공한다.

[0287] 본원에서는 펩티드 및/또는 단백질 특성을 개선시키기 위한 펩티드에의 공유 결합에서의 당류계 계면활성제의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질의 계면활성제 변형(예컨대, 알킬 글리코시드 부류의 계면활성제의 공유 부착)은 점막 장벽을 통과하는 수송을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 계면활성제의 펩티드 및/또는 단백질 생성물에의 공유 부착은 펩티드 및/또는 단백질의 응집을 방해한다.

[0288] 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 펩티드 및 단백질 개질제로서 계면활성제, 예컨대, 알킬 글리코시드의 공유 도입을 통해 짧은 지속 기간, 불량한 생체이용률, 응집, 면역원성 및 수용체 서브타입 특이성의 부족을 포함하나, 이에 한정되지 않는 펩티드 제약에 관한 한계를 극복할 수 있다.

[0289] 특정 예에서, 계면활성제의 효과는 제약 제제의 물리적 특성 및 성능과 관련해서는 유익하지만, 피부 및/또는 다른 조직에는 자극적일 수 있고, 특히, 점막, 예컨대, 코, 입, 눈, 질, 직장, 협측 또는 설하 부위에서 발견되는 점막에는 자극성일 수 있다. 추가로, 일부 경우에서, 계면활성제는 단백질을 변성시켜, 그의 생물학적 기능을 파괴시킨다. 계면활성제는 임계 미셀 농도(CMC: critical micelle concentration) 보다 높은 농도에서 그의 효과를 발휘하는 바, 계면활성제는 그가 제약 제제 중 저농도 또는 소량으로 효과적이게 사용될 수 있도록 하기 위해서 CMC가 낮은 계면활성제가 바람직할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 변형에 적합한 계면활성제(예컨대, 알킬 글리코시드)는 순수 또는 수용액 중에서 약 1 mM 미만의 CMC를 가진다. 단지 일례로, 물 중 알킬 글리코시드에 대한 특정의 CMC 값은 옥틸 말토시드 19.5 mM; 데실 말토시드 1.8 mM; 도데실-β-D-말토시드 0.17 mM; 트리데실 말토시드 0.03 mM; 테트라데실 말토시드 0.01 mM; 수크로스 도데카노에이트 0.3 mM이다. 적합한 계면활성제의 CMC는 변형되는 펩티드 및/또는 단백질에 따라 더 높거나, 또는 더 낮을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본원에서 사용되는 바, "임계 미셀 농도" 또는 "CMC"는 용액 중 미셀(구형 미셀, 둥근 막대형, 층상 구조 등)이 형성되기 시작하는, 용액 중 양쪽성 성분(알킬 글리코시드)의 농도이다. 특정 실시양태에서, 알킬 글리코시드 도데실, 트리데실 및 테트라데실 말토시드 또는 글루코시드 뿐만 아니라, 수크로

스 도데카노에이트, 트리데카노에이트, 및 테트라데카노에이트는 보다 낮은 CMC를 가지며, 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질 변형에 대해 적합하다.

[0290] **오피오이드 펩티드 및 유사체**

[0291] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 변형 방법에 따라 쉽게 적합화될 수 있는 펩티드 치료제 부류는 펩티드 오피오이드의 것이다. 상기 부류는, 뮤(MOR), 델타(DOR), 및 카파(KOR) 오피오이드 수용체에의 결합을 통해 수행되는, 체내에서 매우 광범위한 기능을 하는 내인성 펩티드 오피오이드로부터 유도된 것이다(문헌 [Schiller, P.W. (2005) AAPS J 7: E560-565]). 통증 신호의 전달 및 인식을 조절하고, 특히 억제시키는 그의 역할이 가장 큰 관심의 대상이 된다. 상기 작용제 개발에 있어서 중심이 되는 부작용(호흡 억제, 자가 투여로부터의 보상을 나타내는 것인 장소 선호도)이 주요 관심사가 되며, 따라서, 말초적으로 작용하는 작용제가 관심의 대상이 될 것이다(문헌 [Stein, C, et al. (2009) Brain Res Rev 60: 90-113]). 많은 실험실에서 수행된 연구를 통해 최적의 작용제 부류는 델타 수용체 길항 작용의 가능성과 함께 뮤 오피오이드 수용체 효능 작용을 가질 것이라고 제안되었다(문헌 [Schiller, P.W. (2010) Life Sci 86: 598-603]).

[0292] 비록 엔도모르핀(문헌 [Janecka, A., et al. (2007) Curr Med Chem 14: 3201-3208])은 주로 뮤 수용체 특이성이지만, 골격의 적절한 변형을 통해 뮤 및 델타, 둘 모두에 대해 선택성인 분자를 얻을 수 있다(문헌 [Lazarus, L.H. and Okada, Y. (2012) Expert Opin Ther Patents 22: 1-14]; [Keresztes, A., et al. (2010) ChemMedChem 5: 1176-96]). DALDA 부류의 유사체는 데르모르핀 패밀리로부터 유도된 것이다(문헌 [Schiller, P.W. (2010) Life Sci 86: 598-603]). TIPP 패밀리의 펩티드 또한 데르모르핀 패밀리로부터 유도된 것이다(문헌 [Schiller, P.W., et al, (1999) Biopolymers 51:411-25]). 본원에서는 알킬 글리코시드 계면활성제의 당류기에 공유 결합되어 있고, 개선된 제약 특성을 가지는 특정의 오피오이드 펩티드를 기술한다.

[0293] 본원에서 기술된 예시적인 합성 펩티드 유사체 중 일부는 엔도모르핀으로부터 유도된 것이고, 일부는 데르모르핀으로부터 유도된 것인데, 상기 두 부류는 고유 펩티드 오피오이드 서열의 것이다. 한 측면에서, 고유 서열의 본 펩티드 유사체는 예컨대, EU-A101 내지 EU-A115에 도시된 엔도르핀 관련 서열이다. 또 다른 측면에서, 펩티드 유사체는 데르모르핀 관련 서열, 예컨대, EU-A107, EU-A108 및 EU-A120 내지 EU-A133이다. 관련된 오피오이드 펩티드 유사체 부류는 서열 EU-A134 내지 EU-A142로 도시되어 있으며, 여기서, Tic 잔기는 데르모르핀 구조(TIPP 패밀리)에서 제시된 D-Ala 잔기를 대신한다. 결합을 완성하기 위해서는 상보적인 잔기 ψ-Phe가 요구되는 바, Tic가 Tic(ψ[CH_2-NH])에 의해 대체되었을 때인 추가의 전문화된 결합 부류가 제시되어 있다.

[0294] 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 생성물은 하기 일반 화학식(III)에 상응하는 아미노산 서열을 가진다:

[0295] <화학식(III)>

[0296] aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-Z(**서열 번호 1**)

[0297] aa_1은 Tyr, Dmt, N-알킬-Tyr, N-알킬-Dmt, N-디알킬-Tyr, N-디알킬-Dmt 등이고;

[0298] aa_2는 Pro, D-Arg, D-U(X), D-Ala, Tic, Tic(ψ[CH_2-NH])이고;

[0299] aa_3은 Phe, Trp, Tmp, D- 또는 L-Nal(1), D- 또는 L-Nal(2), CαMePhe, ψ-Phe이고;

[0300] aa_4는 Phe, Tmp, D- 또는 L-Nal(1), D- 또는 L-Nal(2), U(X), D- 또는 L-CαMeU(X)이고;

[0301] aa_5는 부재하거나, 또는 Pro, Aib, U(X), D- 또는 L-CαMeU(X) 알킬 또는 디알킬이 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10} 분지쇄 또는 직쇄, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬 쇄이고;

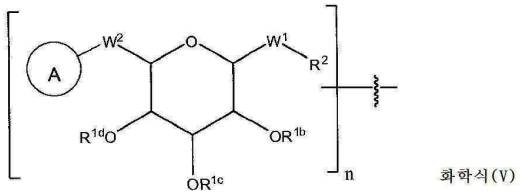
[0302] U는 연결 아미노산이고;

[0303] X는 U의 측쇄에 연결된 관능화된 계면활성제이고;

[0304] Z는 -OH 또는 NH_2이다.

[0305] 화학식(III)의 일부 구체적인 실시양태에서, X는 하기 화학식(V)의 구조를 가진다:

[0306] <화학식(V)>



화학식(V)

[0307]

[0308] 상기 식에서,

[0309] A는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

[0310] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;

[0311] W^1은 -(C=O)-NH-이고;

[0312] W^2는 -O-이고;

[0313] R^2는 결합이다.

[0314] 한 실시양태에서, N-알킬은 N-메틸이고; U는 이염기성 아미노산, 예컨대, Lys 또는 Orn이고; X는 알킬이 C_1-C_{20} 알킬 또는 알콕시아릴 치환기이고, 당류 고리에의 글리코시드 결합이 -O- 또는 다른 헤테로원자(예컨대, S 또는 N)를 통해 이루어지는 것인 1-알킬 글리코시드 부류의 변형된 비이온성 계면활성제이고; Z는 NH_2이다.

[0315] 또 다른 실시양태에서, 1-알킬 글리코시드에서 1-알킬기는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{16} 알킬익; U는 Lys이고, Z는 NH_2이고;

[0316] aa_1은 Tyr, Dmt, Nα-Me-Tyr, Nα-Me-Dmt이고;

[0317] aa_2는 Pro이고;

[0318] aa_3은 Phe, Trp, Tmp이고;

[0319] aa_4는 Phe, Lys(X)이고;

[0320] aa_5는 부재하거나, 또는 Lys(X)이다.

[0321] 추가의 실시양태에서, 1-알킬글리코시드에서 1-알킬기는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬이고; Z는 NH_2이고;

[0322] aa_1은 Tyr, Dmt이고;

[0323] aa_2는 D-Arg, D-Lys(X), Tic, Tic(ψ[CH_2-NH]);

[0324] aa_3은 Phe, Trp, Tmp, CαMePhe, ψ-Phe이고;

[0325] aa_4는 Phe, Tmp, Lys(X)이고;

[0326] aa_5는 부재하거나, 또는 Pro, Aib, Lys(X), D- 또는 L-CαMeLys(X)이다.

[0327] 엔도모르핀 부류 모체 구조는

[0328] 엔도모르핀 1-Tyr-Pro-Trp-Phe-NH2

[0329] 엔도모르핀 2-Tyr-Pro-Phe-Phe-NH2이다.

[0330] 특정 유사체 패밀리 치환은 하기 제시된 바와 같다:

1 번 위치	2 번 위치	3 번 위치	4 번 위치	5 번 위치
Tyr	Pro	Phe	Phe	-NH2
Dmt		Trp	Tmp	Lys(X)-NH2
N-알킬-Tyr		Tmp	Lys(X)	Aib-NH2
N-알킬-Dmt		CαMePhe	CαMeLys(X)	Pro-NH2
N-디알킬-Tyr		D- 또는 L-Nal(1)	Pro	
N-디알킬-Dmt		D- 또는 L-Nal(2)		

X = 1-(C_1-C_{20} 알킬, 아릴옥시알킬 등)으로 치환된 1-알킬 글루쿠로닐 또는 1-알킬 만노우로닐

[0331]

[0332] 특정 서열은 하기 아미노산을 함유한다:

1 번 위치	2 번 위치	3 번 위치	4 번 위치	5 번 위치
Tyr	Pro	Phe	Phe	-NH2
Dmt		Trp	Tmp	Lys(X)-NH2
		Tmp	Lys(X)	

X = 1-(C_1-C_{20} 알킬, 아릴옥시알킬 등)으로 치환된 1-알킬 글루쿠로닐 또는 1-알킬 만노우로닐

[0333]

[0334] 구체적인 실시양태에서, 계면활성제가 부착되어 있는 유사체는 하기를 포함하며, 이는 하기의 것으로 한정되지 않는다:

	1 번 위치	2 번 위치	3 번 위치	4 번 위치
EU-A101	Dmt	Pro	Tmp	Lys(C1-글루쿠로닐)-NH2
EU-A102	Dmt	Pro	Tmp	Lys(C8-글루쿠로닐)-NH2
EU-A103	Dmt	Pro	Tmp	Lys(C12-글루쿠로닐)-NH2
EU-A105	Dmt	Pro	Tmp	Phe-Lys(C1-글루쿠로닐)-NH2
EU-A106	Dmt	Pro	Tmp	Phe-Lys(C12-글루쿠로닐)-NH2
EU-A162	Dmt	Pro	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)-NH2
EU-A163	Dmt	Pro	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐)-NH2
EU-A164	Dmt	Pro	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)-NH2
EU-A189	Dmt	Pro	Phe	Phe-Lys(C1-글루쿠로닐)-NH2
EU-A190	Dmt	Pro	Phe	Phe-Lys(C12-글루쿠로닐)-NH2

X = 1-(C_1-C_{20} 알킬, 아릴옥시알킬 등)으로 치환된 1-알킬 글루쿠로닐 또는 1-알킬 만노우로닐

[0335]

[0336] 데르모르핀 부류 모체 구조는

[0337] 모체 데르모르핀 - Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH2이다.

[0338] 특정 유사체 패밀리 구조는 하기 제시된 바와 같다:

1 번 위치	2 번 위치	3 번 위치	4 번 위치	
Tyr	D-Arg	Phe	Phe	NH2
Dmt	D-Lys(X)	Trp	Tmp	Lys(X)-NH2
N-알킬-Tyr	D-Ala	Tmp	Lys(X)	Pro-NH2
N-알킬-Dmt	Tic	CαMePhe	CαMeLys(X)	Aib-NH2
N-디알킬-Tyr	Tic-(Ψ[CH_2-NH])	Ψ-Phe		
N-디알킬-Dmt		D-or L-Nal(1)	D- 또는 L-Nal(1)	D- 또는 L-Nal(1)
		D-or L-Nal(2)	D- 또는 L-Nal(2)	D- 또는 L-Nal(2)

X = 1-(C_1-C_{20} 알킬, 아릴옥시알킬 등)으로 치환된 1-알킬 글루쿠로닐 또는 1-알킬 만노우로닐

[0339]

[0340] 일부 실시양태에서, 계면활성제 부착에 적합한 특정 유사체는 하기를 포함하며, 이는 하기의 것으로 한정되지 않는다:

1 번 위치	2 번 위치	3 번 위치	4 번 위치	
Tyr	D-Arg	Phe	Phe	NH2
Dmt	D-Lys(X)	Trp	Tmp	Lys(X)-NH2
	Tic	Tmp	Lys(X)	Pro-NH2
	Tic-(Ψ[CH_2-NH])	Ψ-Phe		Aib-NH2
		CαMePhe		
		D- 또는 L-Nal(1)	D- 또는 L-Nal(1)	
		D- 또는 L-Nal(2)	D- 또는 L-Nal(2)	

X = 1-(C_1-C_{20} 알킬, 아릴옥시알킬 등)으로 치환된 1-알킬 글루쿠로닐 또는 1-알킬 만노우로닐

[0341]

[0342] 구체적인 실시양태에서, 계면활성제 부착에 적합한 특정 유사체는 하기를 포함하며, 이는 하기의 것으로 한정되지 않는다:

	1 번 위치	2 번 위치	3 번 위치	4 번 위치
EU-A107	Dmt	D- Lys(C1-글루쿠로닐)	Tmp	Phe-NH2
EU-A108	Dmt	D- Lys(C12-글루쿠로닐)	Tmp	Phe-NH2
EU-A120	Dmt	D- Lys(C8-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe-NH2
EU-A121	Dmt	D- Lys(C12-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe-NH2
EU-A122	Dmt	D- Lys(C16-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe-NH2
EU-A123	Dmt	D- Lys(C18-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe-NH2
EU-A124	Dmt	D- Lys(C20-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe-NH2
EU-A125	Dmt	D- Lys(C22-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe-NH2
EU-A126	Dmt	D- Lys(C24-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe-NH2
EU-A178	Dmt	Tic	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)-NH2
EU-A179	Dmt	Tic	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)-NH2
EU-A180	Dmt	Tic	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐)-NH2
EU-A181	Dmt	Tic	Phe	Lys(C10-글루쿠로닐)-NH2
EU-A182	Dmt	Tic	Phe	Lys(C16-글루쿠로닐)-NH2
EU-A183	Dmt	Tic	Phe	Lys(C18-글루쿠로닐)-NH2
EU-A184	Dmt	Tic	Phe	Lys(C20-글루쿠로닐)-NH2
EU-A189	Dmt	Tic	Phe	Phe-Lys(C1-글루쿠로닐)-NH2
EU-A190	Dmt	Tic	Phe	Phe-Lys(C12-글루쿠로닐)-NH2
EU-A191	Dmt	Tic	Phe	Phe-Lys(C8-글루쿠로닐)-NH2
EU-A600	Dmt	Tic	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)-Aib-NH2
EU-A601	Dmt	Tic	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐)-Aib-NH2

[0343]

EU-A603	Dmt	Tic	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)-Aib-NH2
EU-A615	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C1-글루쿠로닐)-Aib-NH2
EU-A616	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C8-글루쿠로닐)-Aib-NH2
EU-A618	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C12-글루쿠로닐)-NH2
EU-A619	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C16-글루쿠로닐)-NH2
EU-A620	Dmt	Tic	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)-$NHCH_2Ph$
EU-A621	Dmt	Tic	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐)-$NHCH_2Ph$
EU-A623	Dmt	Tic	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)-$NHCH_2Ph$
EU-A624	Dmt	Tic	Phe	Lys(C16-글루쿠로닐)-$NHCH_2Ph$
EU-A639	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C1-글루쿠로닐)-$NHCH_2Ph$
EU-A642	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C12-글루쿠로닐)-$NHCH_2Ph$
EU-A648	Dmt	Tic	Phe	Lys(C16-글루쿠로닐)-NH_2
EU-649	Dmt	Tic	Phe	Lys(C14-글루쿠로닐)-NH_2

X = 1-(C_1-C_{20} 알킬, 아릴옥시알킬 등)으로 치환된 1-알킬 글루쿠로닐 또는 1-알킬 만노우로닐

[0344]

[0345] 링커 아미노산 상에서, 예를 들어, Lys의 ε 위치에서 아실화에 의해, 지방산, 예컨대, 옥탄산, 데카노산, 도데카노산, 테트라데카노산, 헥사데카노산, 옥타데카노산, 3-페닐프로판산 등으로, 포화된 또는 불포화된 알킬 쇄로 본원에서 주장하는 유사체의 치환에 의해 적합한 위치에서 치환된 펩티드 쇄가 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다(문헌 [Nestor, J.J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399-4418]; [Zhang, L and Bulaj, G. (2012) Curr Med Chem 19: 1602-18]). 상기 유사체에 대한 비제한적인 예시적인 일례는

[0346] H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-아세틸)-NH_2(**서열 번호 161**)

[0347] H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-도데카노일)-NH_2(**서열 번호 162**)

[0348] H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-테트라데카노일)-NH_2(**서열 번호 163**)

[0349] H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-(감마-글루타밀)-N-알파-도데카노일))-NH_2(**서열 번호 164**)

[0350] H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-(감마-글루타밀)-N-알파-테트라데카노일))-NH_2(**서열 번호 165**)

[0351] H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-아세틸)-NH-벤질(**서열 번호 166**)

[0352] H-Dmt-Tic-Phe-Lys(N-엡실론-도데카노일)-NH-벤질(**서열 번호 167**) 등이다

[0353] 본 발명의 다른 실시양태에서, 펩티드 쇄는 링커 아미노산, 예를 들어, Cys의 술프하이드릴 상에서의 스페이서 및 소수성 모이어티, 예컨대, 스테로이드 핵, 예를 들어, 콜레스테롤 모이어티와의 반응에 의해 적합한 위치에서 치환될 수 있다. 상기 실시양태 중 일부에서, 변형된 펩티드는 추가로 하나 이상의 PEG 쇄를 포함한다. 상기 분자의 비제한적인 예로는

[0354] H-Dmt-Tic-Phe-Cys(S-(3-(PEG4-아미노에틸아세트아미드-콜레스테롤)))-NH_2(**서열 번호 168**)

[0355] H-Dmt-Tic-Phe-Cys(S-(3-(PEG4-아미노에틸아세트아미드-콜레스테롤)))-NH-벤질(**서열 번호 169**) 등이 있다.

[0356] 화학식(I) 화학식(II), 또는 화학식(III)의 화합물을 실시예 12에 기술된 바와 같이, 세포 검정법에서 뮤 오피오이드 수용체 활성(효능제 및 길항제 모드의 MOP), 및 세포 검정법에서 델타2 오피오이드 수용체 활성(효능제 및 길항제 모드의 DOP)에 대하여 검정하였다.

[0357] 특정 실시양태에서, 실시예 12에 제시된 바와 같이, 순수 DOP 길항제 활성과 함께 순수 MOP 효능제 활성을 가지

는 화합물이 임상 적용을 위해 적합한 프로파일이다. 용해도가 낮고, 시험관내 겉보기 효력이 낮지만, 장기간의 생체내 작용(약력학적 작용) 지속 기간을 보이는 화합물 또한 본원의 개시내용의 범주 내에서 고려된다.

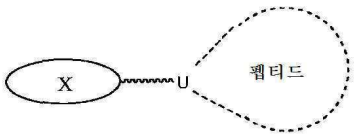
[0358] 화학식(I), 화학식(II) 또는 화학식(III)의 펩티드 생성물로서, 여기서, 펩티드 생성물은 하나, 또는 1 초과의 계면활성제 기(예컨대, 화학식(I)의 구조를 가지는 X 기)를 포함하는, 화학식(I), 화학식(II) 또는 화학식(III)의 펩티드 생성물이 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 한 실시양태에서, 화학식(I), 화학식(II) 또는 화학식(III)의 펩티드 생성물은 하나의 계면활성제 기를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 화학식(I), 화학식(II) 또는 화학식(III)의 펩티드 생성물은 2개의 계면활성제 기를 포함한다. 추가의 또 다른 실시양태에서, 화학식(I), 화학식(II) 또는 화학식(III)의 펩티드 생성물은 3개의 계면활성제 기를 포함한다.

[0359] **PTH 펩티드 및 유사체**

[0360] 본원에서는 또한 일부 실시양태에서 계면활성제의 도입을 통해 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 변형된 PTH, PTHrP 등)을 합성하기 위한 시약 및 중간체를 제공한다.

[0361] 본원에서는 일부 실시양태에서, 링커 아미노산 U 및 하기 화학식(2-I-A)의 1 이상의 다른 아미노산을 포함하는 펩티드에 공유 결합되어 있는 계면활성제 X를 포함하는 펩티드 생성물을 제공한다:

[0362] <화학식(2-I-A)>



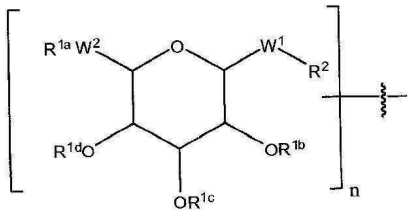
화학식(2-I-A)

[0363]

[0364] 상기 식에서,

[0365] 계면활성제 X는 하기 화학식(2-I)의 기이고:

[0366] <화학식(2-I)>



화학식(2-I)

[0367]

[0368] 상기 식에서,

[0369] R^{1a}는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0370] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;

[0371] W^1은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, -(C=O), -(C=O)-O-, -(C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH-, 또는 $-CH_2-S-$이고;

[0372] W^2는 -O-, $-CH_2-$, 또는 -S-이고;

[0373] R^2는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, $-NH_2$, -SH, C_2-C_4-알켄, C_2-C_4-알킨, $-NH(C=O)-CH_2-Br$, $-(CH_2)_m-$말레이미드, 또는 $-N_3$이고;

[0374] n은 1, 2 또는 3이고;

[0375] m은 1-10이고;

[0376] 펩티드는 하기 화학식(2-II)로부터 선택되고:

[0377] <화학식(2-II)>

[0378] aa_1-Val_2-aa_3-Glu_4-aa_5-aa_6-aa_7-aa_8-His_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-Z(**서열 번호 170**)

[0379] 상기 식에서,

[0380] Z는 OH, 또는 -NH-R^3이고,

[0381] R^3은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 또는 10 Da 미만의 PEG 쇄이고;

[0382] aa_1은 Aib, Ac5c, 또는 Deg이고;

[0383] aa_3은 Aib, Ac4c, 또는 Deg이고;

[0384] aa_5는 His, 또는 Ile이고;

[0385] aa_6은 Gln, 또는 Cit이고;

[0386] aa_7은 Leu, 또는 Phe이고;

[0387] aa_8은 Leu, 또는 Nle이고;

[0388] aa_{10}은 Asp, Asn, Gln, Glu, Cit, Ala, 또는 Aib이고;

[0389] aa_{11}은 Arg, 또는 hArg이고;

[0390] aa_{12}는 Gly, Glu, Lys, Ala, Aib, 또는 Ac5c이고;

[0391] aa_{13}은 Lys, 또는 Arg이고;

[0392] aa_{14}는 Ser, His, Trp, Phe, Leu, Arg, Lys, Glu, 또는 Nal(2)이고;

[0393] aa_{15}는 Ile, Leu, 또는 Aib이고;

[0394] aa_{16}은 Gln, Asn, Glu, Lys, Ser, Cit, Aib, 또는 U이고;

[0395] aa_{17}은 Asp, Ser, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0396] aa_{18}은 부재하거나, 또는 Leu, Gln, Cit, Aib, Ac5c, Lys, Glu 또는 U이고;

[0397] aa_{19}는 부재하거나, 또는 Arg, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0398] aa_{20}은 부재하거나, 또는 Arg, Glu, Lys, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0399] aa_{21}은 부재하거나, 또는 Arg, Val, Aib, Ac5C, Deg, 또는 U이고;

[0400] aa_{22}는 부재하거나, 또는 Phe, Glu, Aib, Ac5C, Lys, 또는 U이고;

[0401] aa_{23}은 부재하거나, 또는 Leu, Phe, Trp, 또는 U이고;

[0402] aa_{24}는 부재하거나, 또는 His, Arg, 또는 U이고;

[0403] aa_{25}는 부재하거나, 또는 His, Lys, 또는 U이고;

[0404] aa_{26}은 부재하거나, 또는 Aib, Ac5c, Lys이고;

[0405] U는 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기를 포함하는 천연 또는 비천연 아미노산이고;

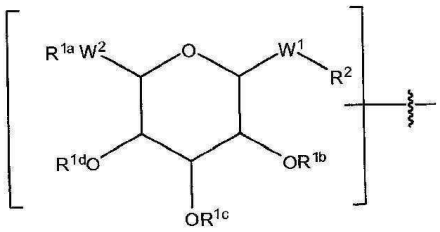
[0406] 여기서, aa_1-aa_{26} 중 임의의 둘은 임의적으로 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0407] 단, aa_{16}-aa_{26} 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합된 링커 아미노산 U이다.

[0408] 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이고, 제1 글리코시드는 제1 글리코시드의 W^2와 제2 글리코시드의 OR^{1b}, OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착된다. 일부 실시양태에서, n은 3이고, 제1 글리코시드는 제1 글리코시드의 W^2와 제2 글리코시드의 OR^{1b}, OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착되고, 제2 글리코시드는 제2 글리코시드의 W^2와 제3 글리코시드의 OR^{1b}, OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착된다.

[0409] 한 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 화학식(2-I)의 구조를 가지는 화합물이다:

[0410] <화학식(2-I)>

[0411] 

화학식(2-I)

[0412] R^{1a}는 H, 보호기, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0413] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, H, 보호기, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

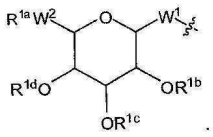
[0414] W^1은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, -(C=O), -(C=O)-O-, -(C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH-, 또는 $-CH_2-S-$이고;

[0415] W^2는 -O- 또는 -S-이고;

[0416] R^2는 결합, C_2-C_4-알켄, C_2-C_4-알킨, 또는 $-(CH_2)_m$-말레이미드이고;

[0417] m은 1-10이다.

[0418] 또 다른 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 구조를 가지는 화합물이다:

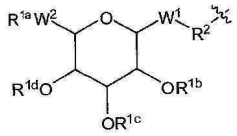
[0419] 

.

[0420] 따라서, 상기 기술된 실시양태에서, R_2는 결합이다.

[0421] 예를 들어, 상기 기술된 X의 구조에 관한 예시적인 실시양태에서, W^1은 -C(=O)NH-이고, R^2는 W^1과 펩티드 내의 아미노산 잔기 U(예컨대, 펩티드 중에 존재하는 리신 잔기의 측쇄 중 아미노기)와의 결합이다.

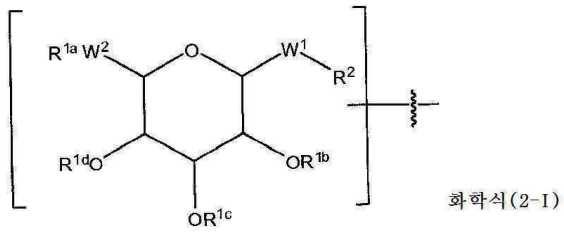
[0422] 추가의 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 구조를 가지는 화합물이다:

[0423] 

[0424] 예를 들어, 상기 기술된 X의 구조에 관한 예시적인 실시양태에서, W^1은 $-CH_2-$이고, R^2는 X 상의 알킬 연결된 말레이미드 작용기이고, R^2는 펩티드 내의 아미노산 잔기 U의 적합한 모이어티에 부착되어 있다(예컨대, 펩티드의 시스테인 잔기 중의 티올기는 X 상의 말레이미드와 함께 티오에테르를 형성한다).

[0425] 추가의 또 다른 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 화학식(2-I)의 구조를 가지는 화합물이다:

[0426] <화학식(2-I)>

[0427] 
화학식(2-I)

[0428] R^{1a}는 H, 보호기, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0429] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, H, 보호기, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

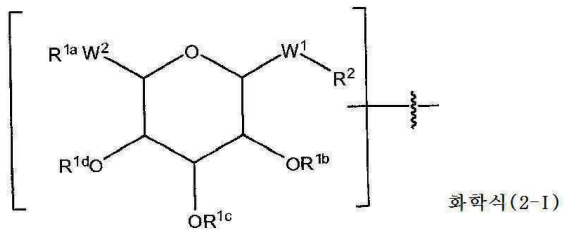
[0430] W^1은 -(C=O)-NH-이고;

[0431] W^2는 -O-이고;

[0432] R^2는 결합이다.

[0433] 추가의 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 화학식(2-I)의 구조를 가지는 화합물이다:

[0434] <화학식(2-I)>

[0435] 
화학식(2-I)

[0436] R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

[0437] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;

[0438] W^1은 -(C=O)-NH-이고;

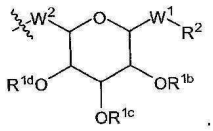
[0439] W^2는 -O-이고;

[0440] R^2는 결합이다.

[0441] 상기 및 본원에 기술된 일부 실시양태에서, R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이다.

[0442] 상기 및 본원에 기술된 일부 실시양태에서, R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{20} 알킬기이다

[0443] 화학식(2-I-A) 중의 X가 하기 구조를 가지는 대체 실시양태 또한 본원에서 주시된다:

[0444] 

.

[0445] 예를 들어, 상기 기술된 X의 구조에 관한 예시적인 실시양태에서, W^1은 -S-이고, R^2는 C_1-C_{30} 알킬기이고, W^2는 S이고, R^{1a}는 W^2와 펩티드 내의 아미노산 잔기 U의 적합한 모이어티 사이의 결합이다(예컨대, 펩티드의 시스테인 잔기 중의 티올기는 X와 함께 티오에테르를 형성한다).

[0446] 상기 기술된 X의 구조에 관한 또 다른 예시적인 대체 실시양태에서, W^1은 -O-이고, R^2는 C_1-C_{30} 알킬기이고, W^2는 O이고, R^{1a}는 W^2와 펩티드 내의 아미노산 잔기 U의 적합한 모이어티 사이의 결합이다(예컨대, 펩티드의 세린 또는 트레오닌 잔기 중의 하이드록실기는 X와 함께 에테르를 형성한다).

[0447] 일부 실시양태에서, U는 X에의 공유 결합에 사용되고, 이는 이염기성 천연 또는 비천연 아미노산, 티올을 포함하는 천연 또는 비천연 아미노산, $-N_3$ 기를 포함하는 비천연 아미노산, 아세틸렌기를 포함하는 비천연 아미노산, 또는 -NH-C(=O)-CH_2-Br 또는 -$(CH_2)_m$-말레이미드(여기서, m은 1-10임)를 포함하는 비천연 아미노산이다.

[0448] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 계면활성제는 1-알킬 글리코시드 부류 계면활성제이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 계면활성제는 아미드 결합을 통해 펩티드에 부착된다.

[0449] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 계면활성제 X는 1-에이코실 베타-D-글루쿠론산, 1-옥타데실 베타-D-글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-글루쿠론산, 1-테트라데실베타 D-글루쿠론산, 1-도데실 베타 D-글루쿠론산, 1-데실 베타-D-글루쿠론산, 1-옥틸 베타-D-글루쿠론산, 1-에이코실 베타-D-디글루쿠론산, 1-옥타데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-테트라데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-도데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-옥틸 베타-D-디글루쿠론산, 또는 관능화된 1-에이코실 베타-D-글루코스, 1-옥타데실 베타-D-글루코스, 1-헥사데실 베타-D-글루코스, 1-테트라데실 베타-D-글루코스, 1-도데실 베타-D-글루코스, 1-데실 베타-D-글루코스, 1-옥틸 베타-D-글루코스, 1-에이코실 베타-D-말토시드, 1-옥타데실 베타-D-말토시드, 1-헥사데실 베타-D-말토시드, 1-도데실 베타-D-말토시드, 1-데실 베타-D-말토시드, 1-옥틸 베타-D-말토시드 등을 포함하고, 펩티드 생성물은 상기 언급된 기와 펩티드(예컨대, 상기 언급된 기 중 -COOH 기와 펩티드의 아미노기) 상의 기 사이의 결합 형성에 의해 제조된다.

[0450] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 펩티드의 말단 아미노산이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 펩티드의 비말단 아미노산이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 천연 D- 또는 L-아미노산이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 비천연 아미노산이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 Lys, Cys, Orn, 또는 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기를 포함하는 비천연 아미노산으로부터 선택된다.

[0451] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 펩티드의 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기는 $-NH_2$, -SH, -OH, $-N_3$, 할로아세틸, -$(CH_2)_m$-말레이미드(여기서, m은 1-10임), 또는 아세틸렌기이다.

[0452] 일부 실시양태에서, 상이한 두 아미노산 잔기의 측쇄 작용기는 연결되어 사이클릭 락탐을 형성한다. 예를 들어, Lys_{14} 측쇄는 Glu_{18}의 측쇄와 함께 사이클릭 락탐을 형성할 수 있거나, 또는 Lys_{18}은 Glu_{22}의 측쇄와 함께 락탐을 형성할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 상기 락탐 구조는 역전되고, Glu_{14} 및 Lys_{18}로부터 형성된다. 일부 경우에서, 상기 락탐 연결은 펩티드 중 알파 나선형 구조를 안정화시킨다(문헌 [Condon, S.M., et al. (2002) Bioorg Med Chem 10: 731-736]).

[0453] 일부 실시양태에서, 공유 결합된 알킬 글리코시드를 포함하는 펩티드 생성물은 공유적으로 변형된 PTH 또는 그

의 유사체이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 생성물은 공유 결합된 1-O-알킬 β-D-글루쿠론산을 함유하고, 펩티드는 PTH의 유사체이다.

[0454] 일부 실시양태에서, 공유 결합된 알킬 글리코시드를 포함하는 펩티드 생성물은 공유적으로 변형된 PTHrP, 또는 그의 유사체이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 생성물은 공유 결합된 1-O-알킬 β-D-글루쿠론산을 포함하고, 펩티드는 PTHrP의 유사체이다.

[0455] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 화학식(2-III)의 구조를 가진다:

[0456] <화학식(2-III)>

[0457] aa_1-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-aa_{12}-Arg_{13}-aa_{14}- Ile_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-Z(**서열 번호 171**)

[0458] 상기 식에서,

[0459] Z는 OH 또는 $-NH_2$이고;

[0460] aa_1은 Aib, 또는 Ac5c이고;

[0461] aa_{12}는 Ala, Glu, Lys, Aib, 또는 Ac5c이고;

[0462] aa_{14}는 Trp, Phe, Lys, Glu 또는 Nal(2)이고;

[0463] aa_{16}은 Gln, Asn, Glu, Lys, Cit, 또는 U(X)이고;

[0464] aa_{17}은 Asp, Ser, Aib, Ac4c, Ac5C 또는 U(X)이고;

[0465] aa_{18}은 부재하거나, 또는 Leu, Gln, Aib, Lys, Glu 또는 U(X)이고;

[0466] aa_{19}는 부재하거나, 또는 Arg, Glu, Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

[0467] aa_{20}은 부재하거나, 또는 Arg, Glu, Lys, Aib, Ac4c, Ac5c이고;

[0468] aa_{21}은 부재하거나, 또는 Arg, Val, Aib, Ac5C, 또는 Deg이고;

[0469] aa_{22}는 부재하거나, 또는 Phe, Glu, Lys 또는 U(X)이고;

[0470] aa_{23}은 부재하거나, 또는 Leu, Phe, Trp 또는 U(X)이고;

[0471] aa_{24}는 부재하거나, 또는 His, Arg, 또는 U(X)이고;

[0472] aa_{25}는 부재하거나, 또는 His, Lys, 또는 U(X)이고;

[0473] aa_{26}은 부재하거나, 또는 Aib, Ac5c이고;

[0474] 여기서, aa_1-aa_{26} 중 임의의 둘은 임의적으로 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0475] 단, aa_{16}, aa_{17}, aa_{18}, aa_{22}, aa_{23}, aa_{24} 또는 aa_{25} 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합된 링커 아미노산 U이다.

[0476] 화학식(2-III)의 일부 실시양태에서, U는 본원에 기술된 링커 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 화학식(2-III)의 화합물은 aa_{12} 및 aa_{16}이 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하는 것인 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화학식(2-III)의 화합물은 aa_{16} 및 aa_{20}이 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하는 것인 화합물이다.

[0477] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0478] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-도데실 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-NH_2(**서열 번호 180**).

[0479] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0480] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(여기서, 알킬은 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실임)(**서열 번호 283**).

[0481] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0482] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-$Ac4c_{19}$-NH_2(여기서, 알킬은 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실임)(**서열 번호 284**).

[0483] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0484] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Glu^*_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-Lys^*_{20}-NH_2(여기서, Glu^*_{16} 및 Lys^*_{20}은 그의 측쇄를 통해 람탐에 의해 연결되고, 알킬은 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실임)(**서열 번호 285**).

[0485] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0486] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Glu^*_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Lys^*_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(여기서, Glu^*_{12} 및 Lys^*_{16}은 그의 측쇄를 통해 람탐에 의해 연결되고, 알킬은 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실임)(**서열 번호 286**).

[0487] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0488] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Phe_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(여기서, 알킬은 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실임)(**서열 번호 287**).

[0489] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0490] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-Aib_{20}-NH_2(여기서, 알킬은 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실임)(**서열 번호 288**).

[0491] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0492] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Glu^*_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Lys^*_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-Aib_{20}-NH_2(여기서, Glu^*_{12} 및 Lys^*_{16}은 그의 측쇄를 통해 람탐에 의해 연결되고, 알킬은 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실임)(**서열 번호 289**).

[0493] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0494] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-도데실 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 207**).

[0495] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0496] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-테트라데실 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 260**).

[0497] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0498] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-헥사데실 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 261**).

[0499] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0500] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-옥타데실 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 262**).

[0501] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0502] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-도데실 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-Aib_{20}-NH_2(서열 번호 **275**).

[0503] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0504] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-1'-헥사데실 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-Aib_{20}-NH_2. (**서열 번호 277**).

[0505] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 PTH 수용체(PTHR1)에 결합하는 생물학상 활성 펩티드 생성물이다.

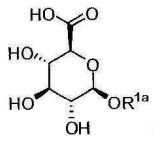
[0506] 구체적인 실시양태에서, 상기 및 본원에 기술된 화학식(2-I-A)의 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0507] 

[0508] 상기 식에서, R^{1a}는 도 2의 표 2에 기술된 C_1-C_{20} 알킬 쇄이고, R'은 도 2의 표 2에 기술된 펩티드이고), 화학식(I-A)의 W^2는 -O-이고), 화학식(2-I-A)의 W^1은 -(C=O)NH-이고, 펩티드 R'에의 아미드 결합의 일부이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_6-C_{20} 알킬 쇄이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_6-C_{20} 알킬 쇄이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_8-C_{20} 알킬 쇄이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_8-C_{18} 알킬 쇄이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_8-C_{16} 알킬 쇄이다.

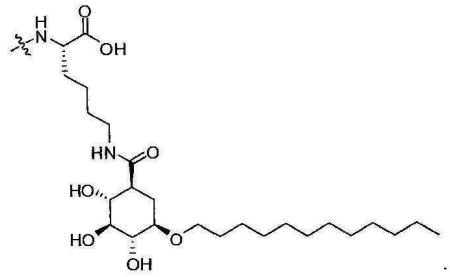
[0509] 상기 기술된 실시양태에서, 아미노산 및/또는 펩티드 R'의 아미노 모이어티(예컨대, 아미노산 잔기, 예컨대, 리신, 또는 펩티드 R' 내의 리신의 아미노기)를 사용하여 하기 화학식(2-A)의 구조의 화합물과 공유 결합을 형성한다:

[0510] <화학식(2-A)>

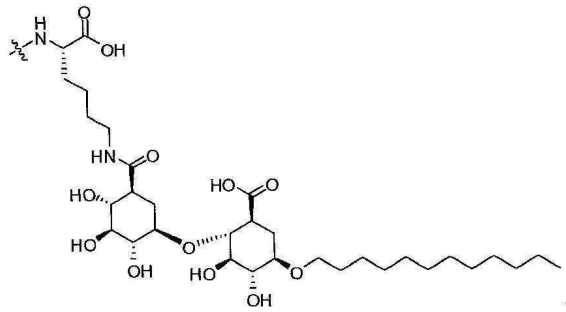
[0511] 
(화학식(2-A))

[0512] 상기 식에서, R^{1a}는 도 2의 표 2에 기술된 C_1-C_{20} 알킬 쇄이다.

[0513] 상기 경우에서, 상기 기술된 화학식(A)의 화합물에의 공유 결합을 형성하는 데 사용되는 아미노 모이어티를 가지는 아미노산(예컨대, 펩티드 R' 내의 리신)은 화학식(2-A)의 구조를 가지는 계면활성제 X에 부착되어 있는 링커 아미노산 U이다. 따라서, 일례로, 도 2의 표 2의 Lys(C12)는 하기 구조를 가진다:

[0514] 

[0515] 하나의 카복실산 작용기 또는 양 카복실산 작용기 모두에서의 결합을 통해 말토우론산계 계면활성제로부터 유도된 화학식(2-I-A)의 펩티드 생성물 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 따라서, 일례로, 도 2의 표 2의 펩티드는 말토우론산계 계면활성제 X에 결합되고, 하기 구조를 가지는 리신 링커 아미노산을 포함한다:

[0516] 

[0517] 한 실시양태에서, 화학식(2-I-A)의 화합물은 리신을 X 기에 부착시킨 후, 추가의 아미노산 잔기를 부착시킴으로써 제조되고/거나, 펩티드를 리신-X 화합물에 부착시킴으로써 화학식(2-I-A)의 화합물을 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본원에 기술된 다른 천연 또는 비천연 아미노산 또한 계면활성제 X에의 부착에 적합하고, 추가의 아미노산/펩티드에 부착시켜 화학식(2-I-A)의 화합물을 수득하는 데 적합하다는 것을 이해할 것이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식(2-I-A)의 화합물은 전장의 또는 부분 길이의 펩티드를 X 기에 부착시킨 후, 임의적으로 추가의 아미노산 잔기를 부착시킴으로써 제조되고/거나, 펩티드를 부착시킴으로써 화학식(2-I-A)의 화합물을 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0518] 구체적인 실시양태에서, 본원에서는 도 2의 표 2의 화합물로부터 선택되는 화합물을 제공한다.

[0519] 또한, 본원에서는 치료적 유효량의 상기 기술된 펩티드 생성물, 또는 그의 허용되는 염, 및 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0520] 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 담체는 수계 담체이다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 담체는 비수계 담체이다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 비수계 담체는 1 ㎛ 크기 이하의 무수 α 락토스, 또는 다른 부형제를 포함하는 하이드로플루오로알칸 유사 용매이다.

[0521] 친핵체를 보유하는 링커 아미노산 U를 포함하는 펩티드 및/또는 아미노산과, 이탈기, 또는 활성화됨으로써 이탈기를 함유할 수 있는 작용기, 예를 들어, 카복실산, 또는 임의의 다른 반응성 기를 포함하는 X 기의 반응에 의해 아미노산 및/또는 펩티드가 링커 아미노산 U를 통해 계면활성제 X에 공유 결합할 수 있도록 함으로써 화학식(2-I-A)의 펩티드 생성물을 수득하는 것이 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다.

[0522] 이탈기, 또는 활성화됨으로써 이탈기를 함유할 수 있는 작용기, 예를 들어, 카복실산, 또는 임의의 다른 반응성 기를 보유하는 링커 아미노산 U를 포함하는 펩티드 및/또는 아미노산과, 친핵성 기를 포함하는 X 기의 반응에 의해 아미노산 및/또는 펩티드가 링커 아미노산 U를 통해 계면활성제 X에 공유 결합할 수 있도록 함으로써 화학식(2-I-A)의 펩티드 생성물을 수득하는 것 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다.

[0523] 한 실시양태에서, 화학식(2-I-A)의 화합물은 링커 아미노산 U를 X와 반응시킨 후, 이어서, 추가의 잔기를 U에 첨가하여 화학식(2-I-A)의 펩티드 생성물을 수득함으로써 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 대체 실시양태에서, 화학식(2-I-A)의 화합물은 링커 아미노산 U를 포함하는 적합한 펩티드를 X와 반응시킨 후, 임의적으로 추가의 잔기를 U에 첨가하여 화학식(2-I-A)의 펩티드 생성물을 수득함으로써 제조할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0524] 본원에서는 부갑상샘 기능 저하증 치료를 필요로 하는 피험체에게 치료적 유효량의 상기 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 부갑상샘 기능 저하증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 부갑상샘 기능 저하증은 골량 감소와 관련이 있다.

[0525] 본원에서는 또한 골 회복 자극, 또는 골 임플란트 생착 촉진을 필요로 하는 피험체에게 치료적 유효량의 상기 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 골 회복을 자극시키거나, 또는 골 임플란트 생착을 촉진시키는 방법을 제공한다.

[0526] 본원에서는 또한 본원에 기술된 친수성 기; 및 친수성 기에 공유 결합된 소수성 기를 포함하는 공유적으로 변형된 PTH 또는 PTHrP 펩티드 또는 그의 유사체를 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 당류인 친수성 기, 및 C_1-C_{20} 알킬 쇄 또는 아르알킬 쇄인 소수성 기를 포함한다.

[0527] 한 실시양태에서, 조성물 또는 분자의 생물학적 작용, 예를 들어, 수용체 결합 또는 효소 활성을 증가 또는 지속시키기 위하여 계면활성제에의 공유 결합에 의해 분자를 화학적을 변형시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 분자는 펩티드이다. 본 방법은 조성물 중의 분자를 중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜에 공유 결합시키는 것을 포함하는 추가의 변형을 포함할 수 있다.

[0528] 또 다른 실시양태에서, 펩티드 쇄를 1 이상의 알킬 글리코시드에 공유 결합시킴으로써 펩티드 및/또는 단백질 약물의 면역원성을 감소 또는 제거하는 방법으로서, 여기서, 알킬은 1 내지 30개의 탄소 원자를 가지는 것인 방법을 제공한다.

[0529] 1 이상의 알킬 글리코시드에 공유 결합되고, 척추 동물에게로 전달되는 약물 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 알킬은 1 내지 30개의 탄소 원자를 가지거나, 또는 추가로 6 내지 16개 범위의 탄소 원자를 가지고, 여기서, 알킬 글리코시드의 펩티드에의 공유 결합은 약물의 안정성, 생체이용률 및/또는 작용 지속 기간을 연장시킨다. 부갑상샘 기능 저하증, 골다공증, 골감소증, 폐경 후 골다공증, 파제트병, 글루코코르티코이드 유도성 골다공증, 고령 골다공증, 체액성 고칼슘혈증 등을 치료하는 방법 또한 제공한다.

[0530] 일부 실시양태에서, 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 알킬 글리코시드 계면활성제 모이어티를 이용한 공유적 변형에 의해 그의 제약 및 의약 특성을 개선시키기 위해 변형된, 공유적으로 변형된 PTH 또는 PTHrP, 또는 그의 유사체이다. 이러한 계면활성제로 변형된 유사체에서는 단백질 분해를 방해하고, 흡수를 저속화하고, 신체로부터의 제거를 저속화시키는 입체 장애가 증가되어 있다.

[0531] 골다공증을 앓는 환자 중 대략 50%의 환자가 처음 1년 이내에 경구 비스포스포네이트 요법을 중단하였다는 것이 일부 연구를 통해 밝혀졌다. 상기 치료법을 준단한 환자 중 다수는 불내성을 비롯한 부작용이 이유였다. 비록 절두된 재조합 부갑상샘 호르몬 1-34(rhPTH1-34)는 테리파라티드(릴리(Lilly))와 같이 골 동화 작용제로서 상업적으로 이용가능하지만(문헌 [Brixen, K.T., et al. (2004) Basic Clin Pharmacol Toxicol 94: 260-270]; [Dobnig, H. (2004) Expert Opin Pharmacother 5: 1153-1162]), 불량한 순응도가 주된 문제가 된다. 더욱 최근에는 파골세포 기능을 조절하는 리간드에 대한 항체(데노수맙(denosumab), 암젠(Amgen))가 승인받았지만, 이는 상당한 부작용(심각한 피부 감염, 턱 골괴사 사례 관찰, 및 골 재형성에 대한 상당한 억제)이 있는 것으로 알려져 있으며, 그 중 일부는 아직까지 불명확한 장기간의 효과를 가질 수 있다.

[0532] **골 구조**

[0533] 인간의 골 구조는 골 재흡수을 일으키는 파골 세포와, 새 골 기질을 침착시키는 골아세포의 조화된 기능에 의해 유지되고, 정교하게 만들어진다. 골은 (중요한 신호전달 이온인) 칼슘 보관에 중요한 데포이며, 주변 세포외 Ca 수준 감소는 부갑상샘 세포막 상의 Ca 감지 수용체를 통한 PTH 분비를 증가시킨다. PTH는 골아세포 세포막 상에 존재하는 그의 수용체(PTHR1)에 결합하게 되고, 이를 통해 "핵 인자 κB의 수용체 활성화제 리간드(RANKL: 리간드 of receptor activator of nuclear factor-κB)가 발현하게 된다. RANKL은 파골세포 전구체 상에 있는 그이 수용체인 RANK에 결합하여 그의 분화 및 증식을 자극한다(문헌 [Boyce, B.F. and Xing, L. (2007) Arthritis Res Ther 9 Suppl 1:S1]). 이를 통해 골 재흡수, 골로부터의 칼슘 동원이 이루어진다. PTH 또한 신세뇨관 Ca 재흡수를 증가시키는 작용을 하고, 간접적으로는 (순환 칼시트리올을 증가시키는) 신장 1-α 콜레칼시페롤 하이드록실라제에 대한 그의 자극 작용을 통해 장내 Ca 흡수를 증진시키는 작용을 한다. 이 두 작용 모두를 통해 순환 칼슘 이온은 보다 장기간 동안 증가된다.

[0534] 인간 부갑상샘 호르몬(hPTH: human parathyroid hormone)의 고유한 형태는 포유동물에서 칼슘 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 84-아미노산 펩티드이다(문헌 [Rosen, C.J. and Bilezikian, J.P. (2001) J Clin Endocrinol

Metab 86: 957-964]). 구조상으로는 관련이 있지만, 독립된 호르몬인 부갑상샘 호르몬 관련 단백질(PTHrP)은 국부 조직에서의 골 성장에 중점을 두는 측분비에서 중요한 역할을 한다. 상기 두 호르몬 모두 골아세포 상의 같은 수용체, PTHR1에 결합하고, 이는 cAMP 수준 증가에 의해 조절되는 것을 비롯한, 다중 신호전달 경로를 활성화시킨다.

[0535] 그러나, PTH(1-34)의 간헐적인 존재는 단지 골아세포 자극, RANKL 발현 부족, 및 골 밀도 증가만을 일으킬 뿐이다. PTH(1-34)는 간헐적 주사에 의해 외인적 방식으로 제공되었을 때, 골격에 대하여 강력한 동화 효과를 나타낸다. 소규모의 환자군이 6-24개월 동안 매일 sc 주사에 의해 테리파라티드를 받았는데(문헌 [Reeve, J., et al. (1980) Br Med J 280: 1340-1344]), 새로운 골 형성에 관한 증거와, 골 형성률과 재흡수율 사이가 분리되어 있음을 시사하는 제안과 함께, 쌍대(paired) 골 생검을 통해 장골 해면질 골 부피가 상당히 증가한 것으로 밝혀졌다. PTH 유사체를 매일 주사한 후 골 조직이 개선되었다는 것이 많은 연구를 통해 확인되었다(문헌 [Hodsman, A.B., et al. (2005) Endocr Rev 26: 688-703]; [Cheng, Z., et al. (2009) J Bone Miner Res 24: 209-220]). 주로 골아세포 활성을 억제시켜 골 교체를 감소시키고, 이로써 새 골을 만들기 보다는 보존함으로써 그 역할을 하는 골흡수 억제제를 이용하는 요법 후에 관찰되는 골격 구조와는 대조적으로, 매일 테리파라티드를 주사한 후 골격 내의 구조는 개선되었다는 관찰 결과가 문헌상의 리뷰를 통해 입증되었다.

[0536] 외인성 PTH(1-34)를 간헐적으로 투여하는 것보다 연속 투여함으로써 골 흡수 결과를 얻을 수 있다. 따라서, 6 hr 미만 동안 PTH(1-34)를 주입하여 처리한 결과, 골 밀도는 증가하였지만, 8 hr 이상 동안에 걸쳐 주입하였을 때에는 그 결과 골 재흡수가 일어났다(문헌 [Frolik, C.A., et al. (2003) Bone 33: 372-379]). PTH(1-34)를 장기간 투여하면, RANKL이 발현하게 되고, 이를 통해 골아세포 전구체 상의 RANK는 활성화되며, 이로써 그의 분화 및 증식은 자극받게 된다(문헌 [Boyce, B.F. and Xing, L. (2007) Arthritis Res Ther 9 Suppl 1:S1]). 이러한 관찰 결과를 통해 피하 주사에 의한 PTH(1-34)의 1일 1회 투여라는 현 치료 패러다임에 이르게 되었다. 더욱 최근에는, 1일 동안 PTH(1-34) 주입, 및 1주 동안 중단을 수행한 연구를 통해 골 밀도에 있어서 중요한 개선을 보였다(문헌 [Etoh, M. and Yamaguchi, A. (2010) J Bone Miner Metab, 28: 641-9]). 테리파라티드의 $C_{최대}$는 10분이고, 반감기는 19분이다(문헌 [Frolik, C.A., et al. (2003) Bone 33: 372-379]). 더욱 효과적인 PTH 유사체는 골 밀도를 더 실질적으로 증가시킬 것으로 기대할 수 있다.

[0537] PTH(1-34), 및 PTH(1-84)를 이용하여 독성에 관해 연구하는 동안, 약 20개월을 시작으로, 상당 비율의 래트에서 골육종이 발병된 것이 관찰되었다(문헌 [Tashjian, A.H., Jr. and Goltzman, D. (2008) J Bone Miner Res 23: 803-811]). 재조합 PTH(1-34)인 테리파라티드(포르테오(Forteo)®)를 이용한 인간 시험에서는 육종이 치료법과 관련이 있다는 보고는 없었다. 그러나, 현 요법을 이용하는 치료법은 매일 연속 피하 주사하는 것은 <2yr로 제한된다.

[0538] **PTH 및 PTHrP**

[0539] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 PTH 및/또는 PTHrP 펩티드 및/또는 단백질 및/또는 그의 유사체를 사용하는 것을 포함한다. 무손상 인간 PTH (hPTH1-84)의 생물학적 활성은 모두 N 말단 서열에 의해 야기되며; 대부분의 임상 연구에서는 테리파라티드로 알려져 있는 34-아미노산 펩티드 hPTH(1-34)가 사용되었다. 처음 두 아미노산은 생물학적 활성에 대해 필수적이며, 골 동화 특성은 단축된 단편 hPTH(1-31) 또는 그의 폐환화된 락탐에 의해 완전하게 유지되는 것으로 보인다(문헌 [Whitfield, J.F. and Morley, P. (1995) Trends Pharmacol Sci 16: 382-386]). 더욱 최근에는, hPTH(1-11)만큼 짧은 서열을 이용한 연구에서 이는 활성을 보였으며, 그의 EC_{50}을 낮은 nM 범위로까지 감소시키기 위해 추가로 변형시킬 수 있다는 것이 밝혀졌다(문헌 [Shimizu, M., et al. (2000) J Biol Chem 275: 21836-21843]; [Shimizu, N., et al. (2004) J Bone Miner Res 19: 2078-2086]).

[0540] PTH 및 PTHrP와 PTH1R의 상호작용에 관한 연구를 통해 리간드는 각각 2개의 결합 영역, 즉, N 말단 1-14 영역 중의 하나와 C 말단 15-34 영역 중의 또 다른 하나를 가지는 것으로 나타났다. 1-14 부분은 더욱 국부적으로 정돈된 구조를 가지고, 수용체의 7 막통과 영역과 상호작용하는 반면, 15-34 영역은 알파 나선형과 상호작용하고, 수용체의 세포외 N 말단 연장부와 상호작용한다. 상기 펩티드의 N 말단 영역은 상기의 막 옆의 영역 상호작용을 통해 수용체 활성화에서 중요한 역할을 하는 것으로 나타난 반면, C 말단 나선형 영역은 수용체의 세포외 영역과의 상호작용을 통해(문헌 [Dean, T., et al. (2006) J Biol Chem 281:32485-32495; Potetinova, Z., et al. (2006) Biochemistry 45:11113-11121]) 보다 높은 리간드 효력을 일으키는 중요한 결합 상호작용을 한다(도 2)(문헌 [Gardella, T.J., et al. (1994) Endocrinology 135: 1186-1194]; [Luck, M.D., et al. (1999) Mol

Endocrinol 13: 670-680]). 이로써 두 결합 도메인 모델은 부류 B GPCR 패밀리의 다른 구성원으로 확장되었다(문헌 [Holtmann, M.H., et al. (1995) J Biol Chem 270:14394-14398]; [Bergwitz, C, et al. (1996) J Biol Chem 271:26469-26472]; [Runge, S., et al. (2003) J Biol Chem 278: 28005-28010]).

[0541] 따라서, 본원에서는 PTH1R에의 결합을 허용하는 서열을 가지는 공유적으로 변형된 펩티드 또는 펩티드 유사체를 제공한다. PTH/PTHrP 부류에서 리간드의 공유적 변형은 절두되고, 계면활성제 모이어티(예컨대, 1-알킬 글루쿠론산 모이어티 예컨대, 글루코스 유도 1-알킬글루쿠론산)의 사용을 통해 단순화된 C 말단 영역에 커플링된 PTHR1의 막 옆의 부분과 상호작용하는 N 말단 리간드 서열 개발에 의존한다. 수용체의 세포외 영역에서 다수의 C 말단 영역 상호작용은 소수성 채널과의 일반적인 소수성 상호작용을 포함하는 바(문헌 [Pioszak, A. A. and Xu, H.E. (2008) Proc Natl Acad Sci U S A 105: 5034-5039]; [Pioszak, A.A., et al. (2009) J Biol Chem 284: 28382-28391]), 본원에 기술된 공유적 변형은 낮은 특이성 상호작용을 통해 결합 상호작용을 증가시킬 수 있다.

[0542] 본원에 기술된 계면활성제 변형된 펩티드에 의해 개선된 세포 자극의 예는 **도 4**에 도시되어 있다. 따라서, 내부 표준인 인간 PTHrP에 의한 경우보다, EU-232 투약으로 자극받은 세포에 의해서(**도 5**) 훨씬 더 큰 cAMP 산출량(125%; 슈퍼 효능제 자극)이 나타났다. 유사하게, 코딩된 인간 PTHrP 시료(**도 6**; EU-285)는 단지 내부 검정 표준인 인간 PTHrP의 최대 자극의 100%에 도달하였다. EU-232는 C 말단 영역에서 1-도데실 β-D-글루쿠론산 모이어티로 변형된 것이다. 중요하게는, 보다 짧은 펩티드 쇄, 또는 1-도데실 β-D-글루쿠론산 모이어티로 변형되지 않은, 상기 크기의 펩티드 쇄는 감소된 효능을 보일 것으로 예상할 수 있다.

[0543] 유사하게, 상기 계면활성제 변형 유사체 EU-232에 대한 생체내 반응은 높은 효력 및 장기간의 작용 지속 시간을 보였다(**도 7**). 염수(G1), 80 μg/kg의 PTH(G2), 80 μg/kg의 EU-232(G3) 또는 320 μg/kg의 EU-232(G4)을 래트에게 투약한 후, 다양한 시점에 혈액 포스페이트 수준을 테스트하였다. EU-232는 검정법에서 마지막 시점(즉, 1차 투약 후 5시간째)에서 통계학상 유의적인 최대 효과가 관찰되었다는 점에서, 연장된 작용 지속 기간을 입증하였다.

[0544] **도 7**에 제시된 바와 같이, 염수(G1), 80 μg/kg의 PTH(G2), 80 μg/kg의 EU-232(G3) 또는 320 μg/kg의 EU-232(G4)를 래트에게 투약한 후, 다양한 시점에 혈액 칼슘 수준을 테스트하였다. 어떤 군도 대조군(G1)과 통계학상 유의적인 차이는 없었다. 중요하게는, EU-232에 대한 최대 유효량 및 시점(G4; 5hr째)은 어떤 상승도 보이지 않았으며, 따라서, 최대 유효량에서는 고칼슘혈증에 대한 어떤 성향도 나타내지 않았다. 고칼슘혈증은 PTH 1-34, 및 PTH의 효능이 있는 유사체 투여 후 관찰되는 중요한 부작용이다.

[0545] 상기 및 도에 기술되어 있는 것과 같은, 본원에 기술된 펩티드를 수득하기 위한 계면활성제 변형과 관련된 개선은 의약에서의 그의 사용에 대하여 상당한 영향을 미친다. 상기 분자는 단시간 작용하는 고유 호르몬, 예컨대, PTH(s.c. 주사에 의해 $T_{½}$ = 30 min) 또는 PTHrP를 이용하는 치료법과 비교하여 증진된 생물학적 결과를 제공하기 위해 1일 1회, 또는 그보다 덜 빈번하게 투여하여 사용하는 데 적합하다. 계면활성제로 변형된 펩티드, 예컨대, EU-232는 계면활성제가 비내 생체이용률에 대하여 미치는 주시된 효과에 기인하여, 이는 비내 흡입에 의해 투여되었을 때 보다 큰 생물학적 효과를 보일 것으로 예상할 수 있다.

[0546] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 생성물은 단백질 분해에 의한 분해가 일어나는 것을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, PTH 및/또는 PTHrP 및/또는 그의 유사체의 공유적 변형을 통해 치료제 생산 비용은 절감될 수 있고, 공유 결합된 계면활성제 모이어티의 존재에 기인하여 바람직한 제약 특성을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 계면활성제 변형된 PTH 및/또는 PTHrP는 공지된 다른 펩티드 리간드(예컨대, 상기 공유적 변형을 포함하지 않는 (Dean) 등의 것(문헌 [Dean, T., et al. (2006) J Biol Chem 281:32485-32495])와 비교하여 생성된 리간드의 PK 및 작용 지속 기간(PD) 거동을 연장시킨다. 계면활성제 변형된 PTH 및/또는 PTHrP 및/또는 그의 유사체의 장기간의 안전한 투여 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다.

[0547] 일부 경우에서, N 말단 결합 영역은 약 잔기 14에서 종결되고, 나선형 영역은 잔기 16부터 전방향으로의 것을 포함한다. 따라서, 15로부터의 전방향 영역 중 1-알킬글루쿠론산 변형을 포함하는 1-14 영역 중의 최적화된 리간드는 고도한 효력과 함께 고도의 특이적인 결합(N 말단)을 가질 것이다(1-알킬 변형). C 말단 영역에서 α 나선형 안정화 치환을 사용하면(문헌 [Kaul, R. and Balaram, P. (1999) Bioorg Med Chem 7: 105-117]), 나선형 함량은 증가하게 되고, 효력도 증가하게 된다. 보편적으로 사용되는 α 나선형 안정화제는 Ala, 및 1,1-디알킬 아미노산 부류, 예컨대, Aib, Ac4c, Ac5c 등(하기 정의 참조)이다. PTH 구조를 축소하면 유사체는 단축되고(문헌 [Shimizu, M., et al. (2000) J Biol Chem 275: 21836-21843]), 여기서, 구속된 α 나선형 안정화제를 통해

중요한 효력은 증가하였다. 예를 들어, PTH1-14 및 PTH1-11 유사체의 1번 및 3번 위치 내로 Aib를 치환한 결과, 효력은 증가하였다. 1번 위치에서 더 큰 장애를 받는 α 나선형 안정화제의 도입을 통해 효력은 추가로 증가되었다(문헌 [Shimizu, N., et al. (2004) J Bone Miner Res 19: 2078-2086]). PTH 1-34 유사체의 다양한 위치 내로 Aib를 치환한 경우에도 효력은 개선되었고, 특히 12번 및 13번 위치에서의 치환이 그러하였다(문헌 [Peggion, E., et al. (2003) Biopolymers 68: 437-457]). 단순 PTH1-11 서열의 1번 및 3번 위치에서의 Aib는 허용되지 않는 것으로 나타났다(문헌 [Barazza, A., et al. (2005) J Pept Res 65: 23-35]). 따라서, 일부 실시양태에서, PTH 및/또는 PTHrP의 α 나선형 함량이 펩티드 생성물 안정성의 결정 요인이 된다(문헌 [Marx, U.C., et al. (1995) J Biol Chem 270: 15194-15202]; [Schievano, E., et al. (2000) Biopolymers 54: 429-447]).

[0548] 일부 실시양태에서, 예컨대, 본원에 기술된 공유적 펩티드 변형에서의 Nε-(1'-도데실 베타-D-글루쿠로닐)-리신 중 장쇄 측쇄의 사용이 α 나선을 탈안정화시킨다. 따라서, α 나선형 안정화제를 포함하는 변형 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 계면활성제 변형된 펩티드 생성물은 (예컨대, 계면활성제 치환의 N 말단 바로 옆 및/또는 C 말단 바로 옆 위치에) α 나선 안정화제를 포함한다. 일부 실시양태에서, α 나선 안정화제는 PTH 및/또는 PTHrP 쇄의 12번 위치에 위치한다. 단지 일례로, 하기 표에는 α 나선 안정화제를 포함하는 EU-212 내지 EU-282의 특정 계면활성제 변형된 펩티드 생성물(EU-212 내지 EU-282)이 기술되어 있다.

[0549] 한 측면에서, 공유적으로 변형되고, 본원에 기술된 방법에 적합한 펩티드는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는, PTHrP 및 관련된 호르몬 PTH의 절두된 유사체이다:

[0550] hPTH(1-34): Ser_1-Val_2-Ser_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Met_8-His_9-Asn_{10}-Leu_{11}-Gly_{12}-Lys_{13}-His_{14}-Leu_{15}-Asn_{16}-Ser_{17}-Met_{18}-Glu_{19}-Arg_{20}-Val_{21}-Glu_{22}-Trp_{23}-Leu_{24}-Arg_{25}-Lys_{26}-Lys_{27}-Leu_{28}-Gln_{29}-Asp_{30}-Val_{31}-His_{32}-Asn_{33}-Phe_{34}-OH(**서열 번호 290**); 또는

[0551] hPTHrP(1-34): Ala_1-Val_2-Ser_3-Glu_4-His_5-Gln_6-Leu_7-Leu_8-His_9-Asp_{10}-Lys_{11}-Gly_{12}-Lys_{13}-Ser_{14}-Leu_{15}-Gln_{16}-Asp_{17}-Leu_{18}-Arg_{19}-Arg_{20}-Arg_{21}-Phe_{22}-Phe_{23}-Leu_{24}-His_{25}-His_{26}-Leu_{27}-Ile_{28}-Ala_{29}-Glu_{30}-Ile_{31}-His_{32}-Thr_{33}-Ala_{34}-OH(**서열 번호 291**).

[0552] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 하기 화학식(2-V)의 구조를 가진다:

[0553] <화학식(2-V)>

[0554] aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-$aa_{5a}a_6$-aa_7-aa_8-aa_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-aa_{27}-aa_{28}-aa_{29}-aa_{30}-aa_{31}-aa_{32}-aa_{33}-aa_{34}-aa_{35}-aa_{36}-Z(**서열 번호 172**)

[0555] 상기 식에서,

[0556] Z는 OH, 또는 -NH-R^3이고, 여기서, R^3은 H 또는 C_1-C_{12} 알킬; 또는 10 Da 미만의 PEG 쇄이고;

[0557] aa_1은 Ala, Ser, Val, Pro, Aib, Ac5c, 또는 Deg이고;

[0558] aa_2는 Val이고;

[0559] aa_3은 Ser, Ala, Aib, Ac4c, 또는 Deg이고;

[0560] aa_4는 Glu이고;

[0561] aa_5는 His, 또는 Ile이고;

[0562] aa_6은 Gln, 또는 Cit이고;

[0563] aa_7은 Leu, 또는 Phe이고;

[0564] aa_8은 Leu, Met, 또는 Nle이고;

[0565] aa_9는 His이고;

[0566] aa_{10}은 Asp, Asn, Gln, Glu, Cit, Ala, 또는 Aib이고;

[0567] aa_{11}은 Lys, Leu, Ile, Arg, 또는 hArg이고;

[0568] aa_{12}는 Gly, Ala, Glu, Lys, Aib, 또는 Ac5c이고;

[0569] aa_{13}은 Lys, 또는 Arg이고;

[0570] aa_{14}는 Ser, His, Trp, Phe, Leu, Arg, Lys, Glu, Nal(2)이거나, 또는 aa_{18}번 위치로 폐환화되고;

[0571] aa_{15}는 Ile, Leu, Aib이고;

[0572] aa_{16}은 Gln, Asn, Glu, Lys, Ser, Cit, Aib, Ac5c, U(X)이고;

[0573] aa_{17}은 Asp, Ser, Aib, Ac4c, Ac5c, U(X), Z이고;

[0574] aa_{18}은 부재하거나, Leu, Gln, Cit, Aib, Ac5c, Lys, Glu, 또는 U(X)이거나, 또는 aa_{14}번 위치로 폐환화되고;

[0575] aa_{19}는 부재하거나, Arg, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0576] aa_{20}은 부재하거나, Arg, Glu, Lys, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0577] aa_{21}은 부재하거나, Arg, Val, Aib, Ac5c, Deg, 또는 U(X)이고;

[0578] aa_{22}는 부재하거나, Phe, Glu, Aib, Ac5c, Lys, U(X)이거나, 또는 aa_{18} 또는 aa_{26}번 위치로 폐환화되고;

[0579] aa_{23}은 부재하거나, 또는 Leu, Phe, Trp, 또는 U(X)이고;

[0580] aa_{24}는 부재하거나, His, Arg, Leu, Aib, Ac5c 또는 U(X)이고;

[0581] aa_{25}는 부재하거나, His, Lys, Arg, 또는 U(X)이고;

[0582] aa_{26}은 부재하거나, His, Lys, Arg, Aib, Ac5c이거나, 또는 aa_{22}번 위치로 폐환화되고;

[0583] aa_{27}은 부재하거나, Leu, 또는 Lys이고;

[0584] aa_{28}은 부재하거나, Ile, 또는 Leu이고;

[0585] aa_{29}는 부재하거나, Ala, Gln, Cit, 또는 Aib이고;

[0586] aa_{30}은 부재하거나, Glu, Asp, 또는 Aib이고;

[0587] aa_{31}은 부재하거나, Ile, Val, Aib, Ac5C, 또는 U(X)이고;

[0588] aa_{32}는 부재하거나, His, Aib, Ac5C, 또는 U(X)이고;

[0589] aa_{33}은 부재하거나, Thr, Asn, Aib, Ac5C, 또는 U(X)이고;

[0590] aa_{34}는 부재하거나, Ala, Phe, Aib, Ac5C, 또는 U(X)이고;

[0591] aa_{35}는 부재하거나, Aib, Ac5C, 또는 U(X)이고;

[0592] aa_{36}은 부재하거나, Aib, Ac5C, 또는 U(X)이고;

[0593] U는 연결 아미노산이고;

[0594] X는 U의 측쇄에 연결된 계면활성제이고;

[0595] 여기서, aa_1-aa_{36} 중 임의의 둘은 임의적으로 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0596] 단, aa_1-aa_{36} 중 하나, 또는 1 이상은 U이다.

[0597] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 상기 기술된 바와 같은 화학식(V)의 aa_1-aa_{20}(**서열 번호 292**)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 상기 기술된 바와 같은 화학식(V)의 aa_1-aa_{19}(**서열 번호 293**)를 포함한다.

[0598] 구체적인 실시양태에서, 연결 아미노산 U는 디아미노산, 예컨대, Lys 또는 Orn이고, X는 U에 연결된 1-알킬 글리코시드 부류로부터 변형된 계면활성제이고, Z는 OH, 또는 -NH-R^3이고, 여기서, R^3은 H 또는 C_1-C_{12}; 또는 10 Da 미만의 PEG 쇄이다.

[0599] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 하기 화학식(2-VI)의 구조를 가진다:

[0600] <화학식(2-VI)>

[0601] aa_1-Val_2-aa_3-Glu_4-$aa_{5a}a_6$-aa_7-aa_8-His_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-Z(**서열 번호 173**)

[0602] 상기 식에서,

[0603] Z는 OH, 또는 -NH-R^3이고, 여기서, R^3은 H 또는 C_1-C_{12} 알킬; 또는 10 Da 미만의 PEG 쇄이고;

[0604] aa_1은 Aib, Ac5c, Deg이고;

[0605] aa_3은 Aib, Ac4c, Deg이고;

[0606] aa_5는 His, Ile이고;

[0607] aa_6은 Gln, Cit이고;

[0608] aa_7은 Leu, Phe이고;

[0609] aa_8은 Leu, Nle이고;

[0610] aa_{10}은 Asp, Asn, Gln, Glu, Cit, Ala, Aib이고;

[0611] aa_{11}은 Arg, hArg이고;

[0612] aa_{12}는 Gly, Ala, Glu, Lys, Aib, Ac5c이고;

[0613] aa_{13}은 Lys, Arg이고;

[0614] aa_{14}는 Ser, His, Trp, Phe, Leu, Arg, Lys, Nal(2)이고;

[0615] aa_{15}는 Ile, Leu, Aib이고;

[0616] aa_{16}은 Gln, Asn, Glu, Lys, Ser, Cit, Aib, U(X)이고;

[0617] aa_{17}은 Asp, Ser, Aib, Ac4c, Ac5c, U(X)이고;

[0618] aa_{18}은 부재하거나, 또는 Leu, Gln, Cit, Aib, Ac5c, Lys, Glu, U(X)이고;

[0619] aa_{19}는 부재하거나, 또는 Arg, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, U(X)이고;

[0620] aa_{20}은 부재하거나, 또는 Arg, Glu, Lys, Aib, Ac4c, Ac5c, U(X)이고;

[0621] aa_{21}은 부재하거나, 또는 Arg, Val, Aib, Ac5C, Deg U(X)이고;

[0622] aa_{22}는 부재하거나, 또는 Phe, Glu, Lys 또는 U(X)이고;

[0623] aa_{23}은 부재하거나, 또는 Leu, Phe, Trp 또는 U(X)이고;

[0624] aa_{24}는 부재하거나, 또는 Leu, His, Arg, 또는 U(X)이고;

[0625] aa_{25}는 부재하거나, 또는 His, Lys, 또는 U(X)이고;

[0626] aa_{26}은 부재하거나, 또는 Aib, Ac5c이고;

[0627] U는 연결 아미노산이고;

[0628] X는 U에 연결된 1-알킬 글리코시드 부류로부터의 변형된 계면활성제이고, 여기서, 1-알킬기는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 아르알킬이고;

[0629] 단, aa_1-aa_{26} 중 하나, 또는 1 이상은 U이다.

[0630] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 하기 화학식(2-VII)의 구조를 가진다:

[0631] <화학식(2-VII)>

[0632] aa_1-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-aa_{12}-Arg_{13}-aa_{14}-Ile_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-Z(**서열 번호 174**)

[0633] 상기 식에서,

[0634] Z는 OH 또는 $-NH_2$이고;

[0635] aa_1은 Aib, Ac5c이고;

[0636] aa_{12}는 Ala, Glu, Lys, Aib, Ac5c이고;

[0637] aa_{14}는 Trp, Phe, Nal(2)이고;

[0638] aa_{16}은 Gln, Asn, Glu, Lys, Cit, U(X)이고;

[0639] aa_{17}은 Asp, Ser, Aib, Ac4c, Ac5c, U(X)이고;

[0640] aa_{i8}은 부재하거나, 또는 Leu, Gln, Aib, U(X)이고;

[0641] aa_{19}는 부재하거나, 또는 Arg, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c이고;

[0642] aa_{20}은 부재하거나, 또는 Arg, Glu, Lys, Aib, Ac4c, Ac5c이고;

[0643] aa_{21}은 부재하거나, 또는 Arg, Val, Aib, Ac5C, Deg이고;

[0644] aa_{22}는 부재하거나, 또는 Phe, Glu, Lys 또는 U(X)이고;

[0645] aa_{23}은 부재하거나, 또는 Leu, Phe, Trp 또는 U(X)이고;

[0646] aa_{24}는 부재하거나, 또는 His, Arg, 또는 U이고;

[0647] aa_{25}는 부재하거나, 또는 His, Lys, 또는 U이고;

[0648] aa_{26}은 부재하거나, 또는 Aib, Ac5c이고;

[0649] U는 연결 아미노산이고;

[0650] X는 U에 연결된 1-알킬 글리코시드 부류로부터의 변형된 계면활성제이고, 여기서, 1-알킬기는 치환된 또는 비치

환된 C_1-C_{20} 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{20} 아르알킬이고;

[0651] 단, aa_1-aa_{26} 중 하나, 또는 1 이상은 U이다.

[0652] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 화학식(2-III)의 구조를 가진다:

[0653] <화학식(2-III)>

[0654] aa_1-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-aa_{12}-Arg_{13}-aa_{14}-Ile_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-Z(**서열 번호 171**)

[0655] 상기 식에서,

[0656] Z는 OH 또는 $-NH_2$이고;

[0657] aa_1은 Aib, 또는 Ac5c이고;

[0658] aa_{12}는 Ala, Aib, Glu, Lys, 또는 Ac5c이고;

[0659] aa_{14}는 Trp, Phe, Lys, Glu 또는 Nal(2)이고;

[0660] aa_{16}은 Gln, Asn, Glu, Lys, Cit, 또는 U(X)이고;

[0661] aa_{17}은 Asp, Ser, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0662] aa_{18}은 부재하거나, 또는 Leu, Gln, Aib, Lys, Glu 또는 U(X)이고;

[0663] aa_{19}는 부재하거나, 또는 Arg, Glu, Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;

[0664] aa_{20}은 부재하거나, 또는 Arg, Glu, Lys, Aib, Ac4c, Ac5c이고;

[0665] aa_{21}은 부재하거나, 또는 Arg, Val, Aib, Ac5C, 또는 Deg이고;

[0666] aa_{22}는 부재하거나, 또는 Phe, Glu, Lys 또는 U(X)이고;

[0667] aa_{23}은 부재하거나, 또는 Leu, Phe, Trp 또는 U(X)이고;

[0668] aa_{24}는 부재하거나, 또는 His, Arg, 또는 U(X)이고;

[0669] aa_{25}는 부재하거나, 또는 His, Lys, 또는 U(X)이고;

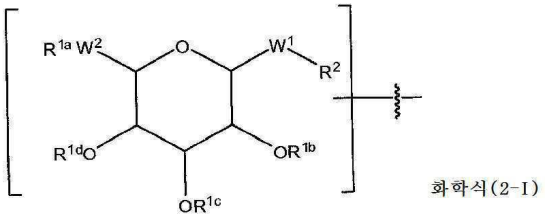
[0670] aa_{26}은 부재하거나, 또는 Aib, Ac5c이고;

[0671] 여기서, aa_1-aa_{26} 중 임의의 둘은 임의적으로 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0672] 단, aa_{16}, aa_{17}, aa_{18}, aa_{22}, aa_{23}, aa_{24} 또는 aa_{25} 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합되어 있는 링커 아미노산 U이다.

[0673] 상기 화학식(2-III)의 구체적인 실시양태에서, X는 하기 화학식(2-I)의 구조를 가진다:

[0674] <화학식(2-I)>

[0675] 

화학식(2-I)

[0676] 상기 식에서,

[0677] R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

[0678] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;

[0679] W^1은 -(C=O)-NH-이고;

[0680] W^2는 -O-이고;

[0681] R^2는 결합이다.

[0682] 상기 기술된 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_1-C_{20} 알킬기, C_1-C_{18} 알킬기, C_1-C_{16} 알킬기, 또는 C_1-C_{12} 알킬기이다. 화학식(2-III)의 일부 실시양태에서, U는 본원에 기술된 임의의 링커 아미노산이다.

[0683] 화학식(2-I-A), 화학식(2-III), 화학식(2-V), 화학식(2-VI) 또는 화학식(2-VII)의 펩티드 생성물로서, 여기서, 펩티드 생성물은 하나, 또는 1 초과의 계면활성제 기(예컨대, 화학식(I)의 구조를 가지는 X 기)를 포함하는, 화학식(2-I-A), 화학식(2-III), 화학식(2-V), 화학식(2-VI) 또는 화학식(2-VII)의 펩티드 생성물이 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 한 실시양태에서, 화학식(2-I-A), 화학식(2-III), 화학식(2-V), 화학식(2-VI) 또는 화학식(2-VII)의 펩티드 생성물은 하나의 계면활성제 기를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 화학식(2-I-A), 화학식(2-III), 화학식(2-V), 화학식(2-VI) 또는 화학식(2-VII)의 펩티드 생성물은 2개의 계면활성제 기를 포함한다. 추가의 또 다른 실시양태에서, 화학식(2-I-A), 화학식(2-III), 화학식(2-V), 화학식(2-VI) 또는 화학식(2-VII)의 펩티드 생성물은 3개의 계면활성제 기를 포함한다.

[0684] 도 2의 표 2에는 본원에 기술된 계면활성제와의 공유 결합에 적합한 특정의 펩티드 예가 도시되어 있다.

[0685] 골다공증, 골감소증, 폐경 후 골다공증, 파제트병, 글루코코르티코이드 유도성 골다공증, 염증성 골 손실, 임플란트 고정, 턱 골괴사, 줄기 세포 증식, 고령 골다공증, 체액성 고칼슘혈증 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 골 손실 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련이 있는 병증을 치료하는 데 **서열 번호 170**의 특정 부위가 중요하다는 것이 본원에서 인정된다.

[0686] 따라서, 본원에서는 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 170**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{17}을 포함하는 PTH 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에서 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0687] 추가의 실시양태에서, 본원에서는 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 170**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{18}을 포함하는 PTH 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에서 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0688] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 170**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{19}를 포함하는 PTH 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에서 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0689] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 170**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{20}을 포함하는 PTH 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에서 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0690] 추가의 실시양태에서, 상기 기술된 상기 PTH 유사체를 투여하면, 골 밀도는 증가하게 된다.

[0691] 골다공증, 골감소증, 폐경 후 골다공증, 파제트병, 글루코코르티코이드 유도성 골다공증, 염증성 골 손실, 임플

란트 고정, 턱 골괴사, 줄기 세포 증식, 고령 골다공증, 체액성 고칼슘혈증 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 골 손실 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련이 있는 병증을 치료하는 데 **서열 번호 171, 173, 174, 645** 또는 **646**의 특정 부위가 중요하다는 것이 본원에서 인정된다.

[0692] 따라서, 본원에서는 골 손실 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 171, 173, 174, 290** 또는 **291**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{17}을 포함하는 PTH 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 골 손실 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에서 골 손실 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0693] 추가의 실시양태에서, 본원에서는 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 171, 173, 174, 290** 또는 **291**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{18}을 포함하는 PTH 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에서 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증을 치료하는 방법을 제공한다.

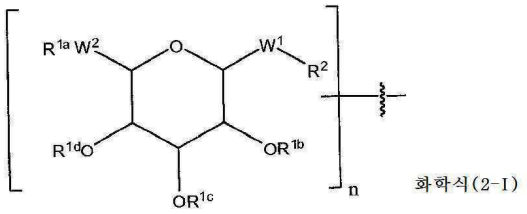
[0694] 본원에서는 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 171, 173, 174, 290** 또는 **291**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{19}를 포함하는 PTH 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에서 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0695] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 171, 173, 174, 290** 또는 **291**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{20}을 포함하는 PTH 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증 치료를 필요로 하는 개체에서 골 손실(예컨대, 골다공증) 및/또는 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 병증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0696] 추가의 실시양태에서, 상기 기술된 상기 PTH 유사체를 투여하면, 골 밀도는 증가하게 된다.

[0697] 상기 기술된 실시양태 중 임의의 실시양태에서, 상기 PTH 유사체는 하기 화학식(2-I)의 계면활성제 X로 변형된다:

[0698] <화학식(2-I)>

[0699] 

화학식(2-I)

[0700] 상기 식에서,

[0701] R^{1a}는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0702] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;

[0703] W^1은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, -(C=O), -(C=O)-O-, - (C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH-, 또는 $-CH_2-S-$이고;

[0704] W^2는 -O-, -CH2- 또는 -S-이고;

[0705] R^2는 독립적으로 각각의 경우에서, U에의 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된

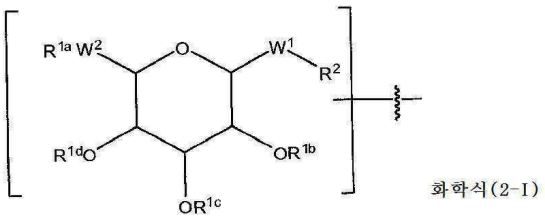
알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, $-NH_2$, -SH, C_2-C_4-알켄, C_2-C_4-알킨, $-NH(C=O)-CH_2-Br$, $-(CH_2)_m$-말레이미드, 또는 $-N_3$이고:

[0706] n은 1, 2 또는 3이고;

[0707] m은 1-10이다.

[0708] 구체적인 실시양태에서, 상기 PTH 유사체는 하기 화학식(2-I)의 계면활성제 X로 변형된다:

[0709] <화학식(2-I)>

[0710] 

화학식(2-I)

[0711] 상기 식에서,

[0712] R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

[0713] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;

[0714] W^1은 -(C=O)-NH-이고;

[0715] W^2는 -O-이고;

[0716] R^2는 결합이다.

[0717] 상기 기술된 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_1-C_{20} 알킬기, C_8-C_{20} 알킬기, C_{12}-C_{18} 알킬기 또는 C_{14}-C_{18} 알킬기이다.

[0718] 아미노 또는 카복실 말단에서의 변형은 임의적으로 펩티드(예컨대, PTH 또는 PTHrP)로 도입될 수 있다(문헌 [Nestor, J. J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399-4418]). 예를 들어, 펩티드는 N 말단 상에서 절두되거나, 아실화될 수 있고, 이로써 일부 펩티드에 대해 관찰되는 바와 같은, 낮은 효능, 부분적인 효능 및 길항 활성을 보이는 펩티드 유사체를 수득할 수 있다(문헌 [Gourlet, P., et al. (1998) Eur J Pharmacol 354: 105-111], [Gozes, I. and Furman, S. (2003) Curr Pharm Des 9: 483-494])(상기 문헌의 내용은 본원에서 참고로 포함된다)). 예를 들어, bPTH의 처음 6개의 잔기의 결실을 통해 길항 유사체를 수득할 수 있고(문헌 [Mahaffey, J.E., et al. (1979) J Biol Chem 254: 6496-6498]; [Goldman, M.E., et al. (1988) Endocrinology 123: 2597-2599]), 본원에 기술된 펩티드에 대한 유사한 작용을 통해 강력한 길항성 유사체를 수득할 수 있다. 본원에 기술된 변형, 예컨대, 장쇄 알킬 글리코시드로 치환되었을 때, 펩티드의 N 말단에의 다른 변형, 예컨대, D-아미노산, 예컨대, D-Phe의 결실 또는 도입을 통해서도 또한 강력하고 장기간 지속되는 효능제 또는 길항제를 수득할 수 있다. 상기와 같은 효능제 및 길항제 또한 상업적 유용성을 가지며, 이는 본원에 기술된 고려되는 실시양태의 범주 내에 포함된다.

[0719] PTH(예컨대, 7-34 잔기 유사체) 또는 PTHrP의 N 말단 절두를 통해 역 효능제(문헌 [Gardella, T.J., et al. (1996) Endocrinology 137: 3936-3941]) 또는 길항제를 제공하는 것 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 일부 실시양태에서, PTH 및/또는 PTHrP의 역 효능제 및/또는 길항제는 매우 다양한 종양과 관련된 "체액성 고칼슘혈증"을 치료하는 데 유용하다.

[0720] 펩티드 유사체에 공유 결합되어 있는 계면활성제로서, 여기서, 고유 펩티드는 아세틸화, 아실화, PEG화, ADP 리보실화, 아미드화, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착, 포스포티딜이노시톨의 공유 부착, 가교 결합, 폐환화, 디술피드 결합 형성, 탈메틸화, 시스테인의 공유 가교 형성의 형성, 피로글루타메이트 형성, 포르밀화, 감마 카복실화, 당화, GPI 앵커 형성, 하이드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 단백질 분해 프로세싱, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 당화, 지질 부착, 황산화, 글루탐산 잔기의 감마 카복실화, 하이드록실화 및 ADP 리보실화, 셀레노일화, 황산화, 운반 RNA를 매개로 한 아미노산의 단백질에의 부가, 예컨대, 아르기닐화, 및 유

비퀴틴화에 의해 변형되는 것인, 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 예를 들어, 문헌 [Nestor, J.J., Jr. (2007) Comprehensive Medicinal Chemistry II 2: 573-601], [Nestor, J.J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399-4418], [Creighton, T.E. (1993, Wold, F. (1983) Posttranslational Covalent Modification of Protein 1-12], [Seifter, S. and Englard, S. (1990) Methods Enzymol 182: 626-646], [Rattan, S.I., et al. (1992) Ann N Y Acad Sci 663: 48-62]를 참조할 수 있다.

[0721] 분지화 또는 분지화되지 않은, 분지형 또는 사이클릭인 펩티드 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 사이클릭, 분지형 및 분지형 환형 펩티드는 번역 후 천연 프로세스로부터 생성되고, 이 또한 적합한 합성 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의의 펩티드 생성물은 상기 기술된 펩티드 유사체를 포함하며, 이는 이어서 알킬 글리코시드 계면활성제 모이어티에 공유 결합된다.

[0722] 적합한 위치에서의 본원에서 청구된 유사체의 변형에 의해, 예컨대, 링커 아미노산 상에서의 예를 들어, Lys의 ε 위치에서의 아실화에 의해 지방산, 예컨대, 옥탄산, 데카노산, 도데카노산, 테트라데카노산, 헥사데카노산, 옥타데카노산, 3-페닐프로판산 등으로, 또는 포화 또는 불포화된 알킬 쇄로 치환된 펩티드 쇄(문헌 [Zhang, L. and Bulaj, G. (2012) Curr Med Chem 19: 1602-1618]) 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 상기 유사체에 대한 비제한적인 예시적 일례로는

[0723] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-도데카노일)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 294**)

[0724] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-도데카노일)$_{18}$-NH_2(**서열 번호 295**)

[0725] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-팔미토일)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 296**)

[0726] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}- Phe_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-도데카노일)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 297**)

[0727] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-테트라데카노일)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 298**)

[0728] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-테트라데카노일)$_{18}$-Aib_{19}-Aib_{20}-NH_2(**서열 번호 299**)

[0729] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Lys(N-엡실론-(N알파-도데카노일-L-글루타밀))$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 300**) 등이 있다.

[0730] 다른 실시양태에서, 펩티드 쇄는 적합한 위치에서 링커 아미노산, 예를 들어, Cys의 술프하이드릴 상에서의 반응에 의해 스페이서 및 소수성 모이어티, 예컨대, 스테로이드 핵, 예를 들어, 콜레스테롤 모이어티에 의해 치환된다. 상기 실시양태 중 일부에서, 변형된 펩티드는 추가로 하나 이상의 PEG 쇄를 포함한다. 상기 분자에 대한 비제한적인 예로는

[0731] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8- His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}-Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Cys(S-(3-(PEG4-아미노에틸아세트아미드-콜레스테롤)))$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 301**)

[0732] $Ac5c_1$-Val_2-Aib_3-Glu_4-Ile_5-Gln_6-Leu_7-Nle_8-His_9-Gln_{10}-$hArg_{11}$-Ala_{12}-Arg_{13}- Trp_{14}-Ile_{15}-Gln_{16}-Aib_{17}-Cys(S-(3-(PEG4-아미노에틸아세트아미드-콜레스테롤)))$_{18}$-NH_2(**서열 번호 302**) 등이 있다.

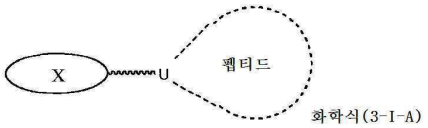
[0733] **GLP 펩티드 및 유사체**

[0734] 일부 실시양태에서, 본원에서는 또한 계면활성제의 도입을 통해 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 변형된 GLP-1, 글루카곤, 글루카곤 또는 GLP-1 유사체 등)을 합성하기 위한 시약 및 중간체를 제공한다.

[0735] 일부 실시양태에서, 본원에서는 링커 아미노산 U 및 1 이상의 다른 아미노산을 포함하는 펩티드에 공유 결합되

어 있는 계면활성제 X를 포함하는 펩티드 생성물을 제공한다:

[0736] <화학식(3-I-A)>

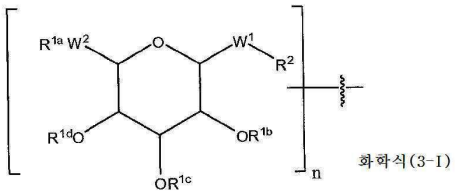
[0737] 

화학식(3-I-A)

[0738] 상기 식에서,

[0739] 계면활성제 X는 하기 화학식(I)의 군이고:

[0740] <화학식(3-I)>

[0741] 

화학식(3-I)

[0742] 상기 식에서,

[0743] R^{1a}는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;

[0744] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;

[0745] W^1은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, -(C=O), -(C=O)-O-, -(C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH-, 또는 $-CH_2-S-$이고;

[0746] W^2는 -O-, $-CH_2-$ 또는 -S-이고;

[0747] R^2는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, -NH2, -SH, C_2-C_4-알켄, C_2-C_4-알킨, $-NH(C=O)-CH_2-Br$, $-(CH_2)_m-$말레이미드, 또는 $-N_3$이고;

[0748] n은 1, 2 또는 3이고;

[0749] m은 1-10이고;

[0750] 펩티드는 하기 화학식(3-II)로부터 선택되고:

[0751] <화학식(3-II)>

[0752] $aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-aa_6-aa_7-aa_8-aa_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-aa_{27}-aa_{28}-aa_{29}-aa_{30}-aa_{31}-aa_{32}-aa_{33}-aa_{34}-aa_{35}-aa_{36}-aa_{37}-Z$(**서열 번호 303**)

[0753] 상기 식에서

[0754] Z는 OH, 또는 $-NH-R^3$이고, 여기서, R^3은 H 또는 C_1-C_{12} 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 10 Da 미만의 PEG 쇄이고;

[0755] aa_1은 His, N-Ac-His, pGlu-His, 또는 $N-R^3$-His이고;

[0756] aa_2는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

[0757] aa_3은 Gln, 또는 Cit이고;

[0758] aa_4는 Gly, 또는 D-Ala이고;

[0759] aa_5는 Thr, 또는 Ser이고;

[0760] aa_6은 Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, 또는 Nal2이고;

[0761] aa_7은 Thr, 또는 Ser이고;

[0762] aa_8은 Ser, 또는 Asp이고;

[0763] aa_9는 Asp, 또는 Glu이고;

[0764] aa_{10}은 Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, 또는 Bip2EtMeO이고;

[0765] aa_{11}은 Ser, Asn, 또는 U이고;

[0766] aa_{12}는 Lys, Glu, Ser, Arg, 또는 U이고;

[0767] aa_{13}은 부재하거나, 또는 Tyr, Gln, Cit, 또는 U이고;

[0768] aa_{14}는 부재하거나, 또는 Leu, Met, Nle, 또는 U이고;

[0769] aa_{15}는 부재하거나, 또는 Asp, Glu, 또는 U이고;

[0770] aa_{16}은 부재하거나, 또는 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg, 또는 U이고;

[0771] aa_{17}은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0772] aa_{18}은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0773] aa_{19}는 부재하거나, 또는 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0774] aa_{20}은 부재하거나, 또는 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0775] aa_{21}은 부재하거나, 또는 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c Ac5c, 또는 U이고;

[0776] aa_{22}는 부재하거나, 또는 Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U

[0777] aa_{23}은 부재하거나, 또는 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0778] aa_{24}는 부재하거나, 또는 Gln, Ala, Glu, Cit, 또는 U이고;

[0779] aa_{25}는 부재하거나, 또는 Trp, Nal2, 또는 U이고;

[0780] aa_{26}은 부재하거나, 또는 Leu, 또는 U이고;

[0781] aa_{27}은 부재하거나, 또는 Met, Val, Nle, Lys, 또는 U이고;

[0782] aa_{28}은 부재하거나, 또는 Asn, Lys, 또는 U이고;

[0783] aa_{29}는 부재하거나, 또는 Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0784] aa_{30}은 부재하거나, 또는 Lys, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0785] aa_{31}은 부재하거나, 또는 Arg, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0786] aa_{32}는 부재하거나, 또는 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0787] aa_{33}은 부재하거나, 또는 Arg, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0788] aa_{34}는 부재하거나, 또는 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0789] aa_{35}는 부재하거나, 또는 Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U이고;

[0790] aa_{36}은 부재하거나, 또는 Ile, Aib, Ac4c, Ac5C, 또는 U이고;

[0791] aa_{36}은 부재하거나, 또는 Ala, Aib, Ac4c, Ac5C, 또는 U이고;

[0792] aa_{37}은 부재하거나, 또는 U이고;

[0793] U는 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기를 포함하는 천연 또는 비천연 아미노산이고;

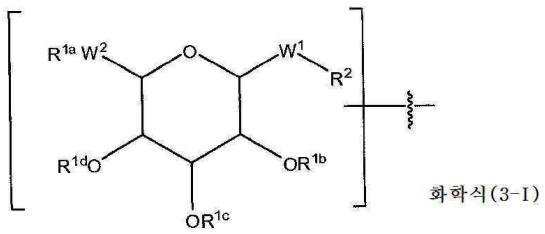
[0794] 여기서, aa_1-aa_{37} 중 임의의 둘은 임의적으로 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0795] 단, aa_{11}-aa_{37} 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합된 링커 아미노산 U이다.

[0796] 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태에서, n은 2이고, 제1 글리코시드는 제1 글리코시드의 W^2와 제2 글리코시드의 OR^{1b}, OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착된다. 일부 실시양태에서, n은 3이고, 제1 글리코시드는 제1 글리코시드의 W^2와 제2 글리코시드의 OR^{1b}, OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착되고, 제2 글리코시드는 제2 글리코시드의 W^2와 제3 글리코시드의 OR^{1b}, OR^{1c} 또는 OR^{1d} 중 어느 하나 사이의 결합을 통해 제2 글리코시드에 부착된다.

[0797] 한 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 화학식(3-I)의 구조를 가지는 화합물이다:

[0798] <화학식(3-I)>

[0799] 

화학식(3-I)

[0800] R^{1a}는 H, 보호기, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0801] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, H, 보호기, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

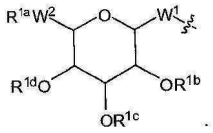
[0802] W^1은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, -(C=O), -(C=O)-O-, -(C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH-, 또는 $-CH_2-S-$이고;

[0803] W^2는 -O-, -S-이고;

[0804] R^2는 결합, C_2-C_4-알켄, C_2-C_4-알킨, 또는 $-(CH_2)_m$-말레이미드이고;

[0805] m은 1-10이다.

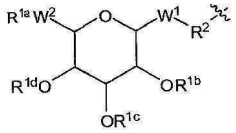
[0806] 또 다른 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 구조를 가지는 화합물이다:

[0807] 

[0808] 따라서, 상기 기술된 실시양태에서, R^2는 결합이다.

[0809] 예를 들어, 상기 기술된 X의 구조에 관한 예시적인 실시양태에서, W^1은 -C (=O)NH-이고, R^2는 W^1과 펩티드 내의 아미노산 잔기 U(예컨대, 펩티드 중에 존재하는 리신 잔기의 측쇄 중 아미노기)와의 결합이다.

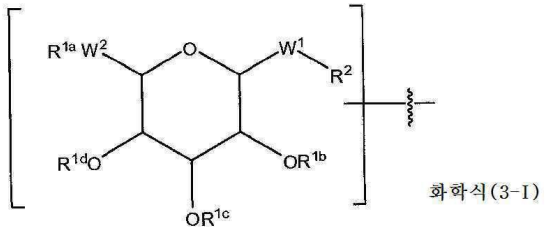
[0810] 추가의 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 구조를 가지는 화합물이다:

[0811] 

[0812] 예를 들어, 상기 기술된 X의 구조에 관한 예시적인 실시양태에서, W^1은 $-CH_2-$이고, R^2는 X 상의 알킬 연결된 말레이미드 작용기이고, R^2는 펩티드 내의 아미노산 잔기 U의 적합한 모이어티에 부착되어 있다(예컨대, 펩티드의 시스테인 잔기 중의 티올기는 X 상의 말레이미드와 함께 티오에테르를 형성한다).

[0813] 추가의 또 다른 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 화학식(3-I)의 구조를 가지는 화합물이다:

[0814] <화학식(3-I)>

[0815] 
화학식(3-I)

[0816] 상기 식에서,

[0817] R^{1a}는 H, 보호기, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[0818] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, H, 보호기, 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

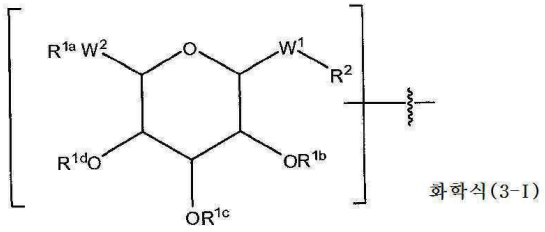
[0819] W^1은 -(C=O)-NH-이고;

[0820] W^2는 -O-이고;

[0821] R^2는 결합이다.

[0822] 추가의 실시양태에서, 화학식(I-A)의 화합물은 X가 하기 화학식(3-I)의 구조를 가지는 화합물이다:

[0823] <화학식(3-I)>



화학식(3-I)

[0824]

[0825] 상기 식에서,

[0826] R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

[0827] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;

[0828] W^1은 -(C=O)-NH-이고;

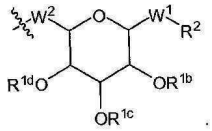
[0829] W^2는 -O-이고;

[0830] R^2는 결합이다.

[0831] 상기 및 본원에 기술된 일부 실시양태에서, R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이다.

[0832] 상기 및 본원에 기술된 일부 실시양태에서, R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_6-C_{20} 알킬기이다.

[0833] 화학식(3-I-A) 중의 X가 하기 구조를 가지는 대체 실시양태 또한 본원에서 주시된다:



[0834]

[0835] 예를 들어, 상기 기술된 X의 구조에 관한 예시적인 실시양태에서, W^1은 -S-이고, R^2는 C_1-C_{30} 알킬기이고, W^2는 S이고, R^{1a}는 W^2와 펩티드 내의 아미노산 잔기 U의 적합한 모이어티 사이의 결합이다(예컨대, 펩티드의 시스테인 잔기 중의 티올기는 X와 함께 티오에테르를 형성한다).

[0836] 상기 기술된 X의 구조에 관한 또 다른 예시적인 대체 실시양태에서, W^1은 -O-이고, R^2는 C_1-C_{30} 알킬기이고, W^2는 O이고, R^{1a}는 W^2와 펩티드 내의 아미노산 잔기 U의 적합한 모이어티 사이의 결합이다(예컨대, 펩티드의 세린 또는 트레오닌 잔기 중의 하이드록실기는 X와 함께 에테르를 형성한다).

[0837] 일부 실시양태에서, U는 X에의 공유 결합에 사용되고, 이는 이염기성 천연 또는 비천연 아미노산, 티올을 포함하는 천연 또는 비천연 아미노산, $-N_3$ 기를 포함하는 비천연 아미노산, 아세틸렌기를 포함하는 비천연 아미노산, 또는 -NH-C(=O)-CH_2-Br 또는 -$(CH_2)_m$-말레이미드(여기서, m은 1-10임)를 포함하는 비천연 아미노산이다.

[0838] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 계면활성제는 1-알킬 글리코시드 부류 계면활성제이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 계면활성제는 아미드 결합을 통해 펩티드에 부착된다.

[0839] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 계면활성제 X는 1-에이코실 베타-D-글루쿠론산, 1-옥타데실 베타-D-글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-글루쿠론산, 1-테트라데실베타 D-글루쿠론산, 1-도데실 베타 D-글루쿠론산, 1-데실 베타-D-글루쿠론산, 1-옥틸 베타-D-글루쿠론산, 1-에이코실 베타-D-디글루쿠론산, 1-옥타데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-헥사데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-테트라데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-도데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-데실 베타-D-디글루쿠론산, 1-옥틸 베타-D-디글루쿠론산, 또는 관능화된 1-에이코실 베타-D-글루코스, 1-옥타데실

베타-D-글루코스, 1-헥사데실 베타-D-글루코스, 1-테트라데실 베타-D-글루코스, 1-도데실 베타-D-글루코스, 1-데실 베타-D-글루코스, 1-옥틸 베타-D-글루코스, 1-에이코실 베타-D-말토시드, 1-옥타데실 베타-D-말토시드, 1-헥사데실 베타-D-말토시드, 1-도데실 베타-D-말토시드, 1-데실 베타-D-말토시드, 1-옥틸 베타-D-말토시드 등을 포함하고, 펩티드 생성물은 상기 언급된 기와 펩티드(예컨대, 상기 언급된 기 중 -COOH 기와 펩티드의 아미노기) 상의 기 사이의 결합 형성에 의해 제조된다.

[0840] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 펩티드의 말단 아미노산이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 펩티드의 비말단 아미노산이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 천연 D- 또는 L-아미노산이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 비천연 아미노산이다. 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, U는 Lys, Cys, Orn, 또는 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기를 포함하는 비천연 아미노산으로부터 선택된다.

[0841] 펩티드 생성물의 일부 실시양태에서, 펩티드의 계면활성제 X에의 공유 결합에 사용되는 작용기는 $-NH_2$, -SH, -OH, $-N_3$, 할로아세틸, $-(CH_2)_m$-말레이미드(여기서, m은 1-10임), 또는 아세틸렌기이다.

[0842] 일부 실시양태에서, 상이한 두 아미노산 잔기의 측쇄 작용기는 연결되어 사이클릭 락탐을 형성한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, Lys 측쇄는 Glu의 측쇄와 함께 사이클릭 락탐을 형성한다. 일부 실시양태에서, 상기 락탐 구조는 역전되고, Glu 및 Lys로부터 형성된다. 일부 경우에서, 상기 락탐 결합은 펩티드 중 알파 나선형 구조를 안정화시키는 것으로 알려져 있다(문헌 [Condon, S.M., et al. (2002) Bioorg Med Chem 10:731-736]; [Murage, E.N., et al (2008) Bioorg Med Chem 16: 10106-12]; [Murage, E.N., et al. (2010) J Med Chem 53: 6412-20]). 일부 실시양태에서, 시스테인 잔기는 유사한 형태의 입체형태 구속을 달성하고, 나선형 구조 형성을 지원하기 위해서 디술피드 형성을 통해 연결될 수 있다(문헌 [Li, Y., et al. (2011) Peptides 32: 1400-1407]). 일부 실시양태에서, 상이한 두 아미노산 잔기의 측쇄 작용기는 유사한 형태의 입체형태 구속 및 안정화된 나선형 입체형태를 달성하기 위해, 연결됨으로써 측쇄 아지드와 알킨 작용기 사이의 "클릭 반응"을 통해 생성되는 헤테로사이클을 형성한다(문헌 [Le Chevalier Isaad A., et al. (2009) J Peptide Sci 15: 451-4]).

[0843] 일부 실시양태에서, 공유 결합된 알킬 글리코시드를 포함하는 펩티드 생성물은 공유적으로 변형된 글루카곤 또는 그의 유사체이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 생성물은 공유 결합된 1-O-알킬 β-D-글루쿠론산을 함유하고, 펩티드는 글루카곤의 유사체이다.

[0844] 일부 실시양태에서, 공유 결합된 알킬 글리코시드를 포함하는 펩티드 생성물은 공유적으로 변형된 GLP-1, 또는 그의 유사체이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 생성물은 공유 결합된 1-O-알킬 β-D-글루쿠론산을 포함하고, 펩티드는 GLP-1의 유사체이다.

[0845] 일부 실시양태에서, 화학식(I-A)의 펩티드 생성물은 하기 화학식(III-A)의 구조를 가진다:

[0846] <화학식(3-III-A)>

[0847] aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-aa_6-aa_7-aa_8-aa_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-aa_{27}-aa_{28}-aa_{29}-Z(**서열 번호 304**)

[0848] 상기 식에서,

[0849] Z는 OH, 또는 $-NH-R^3$이고, 여기서, R^3은 H 또는 C_1-C_{12} 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 10 Da 미만의 PEG 쇄이고;

[0850] aa_1은 His, N-Ac-His, pGlu-His, 또는 N-R^3-His이고;

[0851] aa_2는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;

[0852] aa_3은 Gln, 또는 Cit이고;

[0853] aa_4는 Gly, 또는 D-Ala이고;

[0854] aa_5는 Thr, 또는 Ser이고;

[0855] aa_6은 Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, 또는 Nal2이고;

[0856] aa_7은 Thr, 또는 Ser이고;

[0857] aa_8은 Ser, 또는 Asp이고;

[0858] aa_9는 Asp, 또는 Glu이고;

[0859] aa_{10}은 Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, 또는 Bip2EtMeO이고;

[0860] aa_{11}은 Ser, Asn, 또는 U이고;

[0861] aa_{12}는 Lys, Glu, Ser, Arg, 또는 U(X)이고;

[0862] aa_{13}은 부재하거나, 또는 Tyr, Gln, Cit, 또는 U(X)이고;

[0863] aa_{14}은 부재하거나, 또는 Leu, Met, Nle, 또는 U(X)이고;

[0864] aa_{15}는 부재하거나, 또는 Asp, Glu, 또는 U(X)이고;

[0865] aa_{16}은 부재하거나, 또는 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg, 또는 U(X)이고;

[0866] aa_{17}은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0867] aa_{18}은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0868] aa_{19}는 부재하거나, 또는 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0869] aa_{20}은 부재하거나, 또는 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0870] aa_{21}은 부재하거나, 또는 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0871] aa_{22}는 부재하거나, 또는 Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0872] aa_{23}은 부재하거나, 또는 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0873] aa_{24}는 부재하거나, 또는 Gln, Ala, Glu, Cit, 또는 U(X)이고;

[0874] aa_{25}는 부재하거나, 또는 Trp, Nal2, 또는 U(X)이고;

[0875] aa_{26}은 부재하거나, 또는 Leu, 또는 U(X)이고;

[0876] aa_{27}은 부재하거나, 또는 Met, Val, Nle, Lys, 또는 U(X)이고;

[0877] aa_{28}은 부재하거나, 또는 Asn, Lys, 또는 U(X)이고;

[0878] aa_{29}는 부재하거나, 또는 Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0879] 여기서, aa_1-aa_{29} 중 임의의 둘은 임의적으로 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0880] 단, aa_{16}, aa_{17}, aa_{18}, aa_{19}, aa_{20}, aa_{21}, aa_{22}, aa_{23}, aa_{24}, aa_{25}, aa_{26}, aa_{27}, aa_{28} 또는 aa_{29} 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합된 링커 아미노산 U이다.

[0881] 일부 실시양태에서, 화학식(I-A)의 펩티드 생성물은 하기 화학식(3-III-B)의 구조를 가진다:

[0882] <화학식(3-III-B)>

[0883] His_1-aa_2-aa_3-Gly_4-Thr_5-aa_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-Z(**서열 번호 305**)

[0884] 상기 식에서,

[0885] Z는 OH, 또는 -NH-R^3이고, 여기서, R^3은 H 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬, 또는 10 Da 미만의 PEG 쇄이고;

[0886] aa_2는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;

[0887] aa_3은 Gln, 또는 Cit이고;

[0888] aa_6은 Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, MePhe, 또는 Nal2이고;

[0889] aa_{10}은 Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, 또는 Bip2EtMeO이고;

[0890] aa_{11}은 Ser, Asn, 또는 U(X)이고;

[0891] aa_{12}는 Lys, Glu, Ser, 또는 U(X)이고;

[0892] aa_{13}은 부재하거나, 또는 Tyr, Gln, Cit, 또는 U(X)이고;

[0893] aa_{14}은 부재하거나, 또는 Leu, Met, Nle, 또는 U(X)이고;

[0894] aa_{15}는 부재하거나, 또는 Asp, Glu, 또는 U(X)이고;

[0895] aa_{16}은 부재하거나, 또는 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, Lys, R, 또는 U(X)이고;

[0896] aa_{17}은 부재하거나, 또는 Arg, bArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0897] aa_{18}은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0898] aa_{19}는 부재하거나, 또는 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0899] aa_{20}은 부재하거나, 또는 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0900] aa_{21}은 부재하거나, 또는 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0901] aa_{22}는 부재하거나, 또는 Phe, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0902] aa_{23}은 부재하거나, 또는 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[0903] 여기서, aa_1-aa_{23} 중 임의의 둘은 임의적으로 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0904] 단, aa_{16}, aa_{17}, aa_{18}, aa_{19}, aa_{20}, aa_{21}, aa_{22}, aa_{23}, 또는 aa_{24} 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합된 링커 아미노산 U이다.

[0905] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, U는 본원에 기술된 임의의 링커 아미노산이다.

[0906] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, U는 본원에 기술된 임의의 링커 아미노산이다. 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, aa_{12}는 리신이다. 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, aa_{14}는 류신이다.

[0907] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, aa_{12}는 리신이다. 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, aa_{14}는 류신이다.

[0908] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, aa_{18}은 X에 부착되어 있는 리신 잔기이다.

[0909] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, aa_{17}은 호모아르기닌(hArg) 잔기이다.

[0910] 화학식(I-A), (III-A), (III-B) 또는 화학식(V)의 일부 실시양태에서, aa_{17}은 글리신 잔기이다.

[0911] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, aa_2는 Aib 또는 Ac4c 잔기이다.

[0912] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드는 하나 이상의 Aib 잔기를 포함한다.

[0913] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드는 C 말단에 하나 이상의 Aib 잔기를 포함한다.

[0914] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조**(서열번호 619)**를 가진다:

[0915] His_1-aa_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-Aib_{16}-aa_{17}-Lys(N-오메가-1'-알킬베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-aa_{19}-NH_2

[0916] 상기 식에서,

[0917] aa_2는 Aib 또는 Ac4c이고;

[0918] aa_{17}은 Arg, hArg 또는 Gln이고;

[0919] aa_{19}는 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

[0920] 알킬은 C_8 내지 C_{20} 선형 알킬 쇄이다.

[0921] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조**(서열번호 620)**를 가진다:

[0922] His_1-aa_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-Aib_{16}-aa_{17}-Lys(N-오메가-1'-알킬베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-aa_{19}-aa_{20}-NH_2

[0923] 상기 식에서,

[0924] aa_2는 Aib 또는 Ac4c이고,

[0925] aa_{17}은 Arg, hArg 또는 Gln이고,

[0926] aa_{19} 및 aa_{20}은 개별적으로 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

[0927] 알킬은 C_8 내지 C_{20} 선형 알킬 쇄이다.

[0928] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조**(서열번호 621)**를 가진다:

[0929] His_1-aa_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-aa_{16}-aa_{17}-Lys(N-오메가-1'-알킬베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-aa_{19}-NH_2

[0930] 상기 식에서,

[0931] aa_2는 Aib 또는 Ac4c이고;

[0932] aa_{16}은 Aib 또는 Ac4c이고;

[0933] aa_{17}은 Arg, hArg 또는 Gln이고;

[0934] aa_{19}는 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

[0935] 알킬은 C_8 내지 C_{20} 선형 알킬 쇄이다.

[0936] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, aa_{16} 및 aa_{20}은 폐환화되어 락탐 결합을 형성한다.

[0937] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 하기 구조(**서열 번호 622**)를 가진다:

[0938] His_1-aa_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-aa_{16}-aa_{17}-Ala_{18}-Ala_{19}-aa_{20}-Glu_{21}-Phe_{22}-Ile_{23}-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{24}$-Trp_{25}-Leu_{26}-aa_{27}-Asn_{28}-Thr_{29}-NH_2

[0939] 상기 식에서,

[0940] aa_2는 Aib 또는 Ac4c이고;

[0941] aa_{16} 및 aa_{20}은 각각 개별적으로 Lys 또는 Glu이고, 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0942] aa_{17}은 Arg, hArg 또는 Gln이고;

[0943] aa_{27}은 Met 또는 Nle이고;

[0944] 알킬은 C_8-C_{20} 선형 알킬 쇄이다.

[0945] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조(**서열 번호 623**)를 가진다:

[0946] His_1-aa_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-사이클릭(Glu_{16}-Gln_{17}-Ala_{18}-Ala_{19}-Lys_{20})-Glu_{21}-Phe_{22}-Ile_{23}-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{24}$-Trp_{25}-Leu_{26}-Met_{27}-Asn_{28}-aa_{29}-NH_2; 상기 식에서, aa_2는 Aib 또는 Ac4c이고, aa_{29}는 Thr, Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고, 1'-알킬기는 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실로부터 선택되고; 16번 및 20번 위치의 아미노산 상의 측쇄는 폐환화되어 측쇄 람탐을 형성한다.

[0947] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, aa_{12} 및 aa_{16}은 폐환화되어 락탐 결합을 형성한다.

[0948] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조(**서열 번호 624**)를 가진다:

[0949] His_1-aa_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-aa_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-aa_{16}-aa_{17}-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-aa_{19}-aa_{20}-NH_2

[0950] 상기 식에서,

[0951] aa_2는 Aib 또는 Ac4c이고;

[0952] aa_{12} 및 aa_{16}은 각각 개별적으로 Lys 또는 Glu이고, 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0953] aa_{17}은 Arg, 또는 hArg이고;

[0954] aa_{19} 및 aa_{20}은 개별적으로 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

[0955] 알킬은 C_8-C_{20} 선형 알킬 쇄이다.

[0956] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조(**서열 번호 625**)를 가진다:

[0957] His_1-$Ac4c_2$-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-사이클로(Glu_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-Lys_{16})-aa_{17}-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-Aib_{19}-Aib_{20}-NH_2

[0958] 상기 식에서,

[0959] aa_{12} 및 aa_{16}은 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0960] aa_{17}은 Arg 또는 hArg이고;

[0961] 알킬은 C_{12}, C_{14}, C_{16}, 또는 C_{18} 선형 알킬 쇄이다.

[0962] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조(**서열 번호 626**)를 가진다:

[0963] His_1-aa_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-aa_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-aa_{16}-aa_{17}-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-aa_{19}-aa_{20}-NH_2

[0964] 상기 식에서,

[0965] aa_{12} 및 aa_{16}은 각각 개별적으로 Lys 또는 Glu이고;

[0966] aa_{12} 및 aa_{16}은 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0967] aa_{17}은 Arg 또는 hArg이고; aa_{19} 및 aa_{20}은 개별적으로 Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고; 1'-알킬기는 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실로부터 선택된다.

[0968] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조(**서열 번호 627**)를 가진다:

[0969] His_1-aa_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-aa_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}- Ser_{16}-Aib_{17}-Lys(N-오메가-1'-도데실 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-aa_{19}-NH_2; 상기 식에서, aa_2는 Aib 또는 Ac4c이고, aa_6은 Me2Phe, MePhe, 또는 Phe이고; aa_{19}는 Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이다.

[0970] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조(**서열 번호 628**)를 가진다:

[0971] His_1-aa_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-aa_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}- Ser_{16}-aa_{17}-Lys(N-오메가-1'-도데실 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-aa_{19}-aa_{20}-NH_2; 상기 식에서, aa_2는 Aib 또는 Ac4c이고, aa_6은 Me2Phe, MePhe, 또는 Phe이고; aa_{17}은 Arg 또는 hArg이고, aa_{19} 또는 aa_{20}은 Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이다.

[0972] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조(**서열 번호 629**)를 가진다:

[0973] His_1-Aib_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-사이클로(Glu_{16}-Arg_{17}-Ala_{18}-Ala_{19}-Lys_{20})-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{21}$-Phe_{22}-aa_{23}-NH_2; 상기 식에서, aa_{23}은 Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고, 1'-알킬기는 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실로부터 선택된다.

[0974] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조(**서열 번호 630**)를 가진다:

[0975] His_1-aa_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-aa_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-aa_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-Ala_{19}-aa_{20}-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{21}$-Phe_{22}-aa_{23}-NH_2;

[0976] 상기 식에서,

[0977] aa_2는 Aib 또는 Ac4c이고;

[0978] aa_6은 Me2Phe, MePhe, 또는 Phe이고;

[0979] aa_{12} 및 aa_{16}은 각각 개별적으로 Lys 또는 Glu이고;

[0980] aa_{16} 및 aa_{20}은 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0981] aa_{17}은 Arg, hArg 또는 Gln이고;

[0982] aa_{18}은 Aib 또는 Ala이고;

[0983] aa_{23}은 Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;

[0984] 1'-알킬기는 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실로부터 선택된다.

[0985] 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물 하기 구조(**서열번호 631**)를 가진다:

[0986] His_1-aa_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-aa_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-aa_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-aa_{16}-aa_{17}-Lys(N-오메가-1'-알킬 베타-D-글루쿠로닐)$_{18}$-aa_{19}-aa_{20}-NH_2

[0987] 상기 식에서,

[0988] aa_2는 Aib 또는 Ac4c이고;

[0989] aa_6은 Phe이고;

[0990] aa_{12} 및 aa_{16}은 각각 개별적으로 Lys 또는 Glu이고;

[0991] aa_{12} 및 aa_{16}은 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[0992] aa_{17}은 Arg 또는 hArg이고;

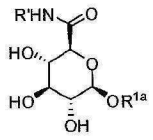
[0993] aa_{19}는 Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;

[0994] aa_{20}은 Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고, 1'-알킬기는 도데실, 테트라데실, 헥사데실, 또는 옥타데실로부터 선택된다.

[0995] 일부 실시양태에서, 임의의 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 화합물의 경우, X는 도데실 알킬 쇄를 포함한다.

[0996] 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 GLP1R 및/또는 GLCR에 결합하는 생물학상 활성 펩티드 생성물이다.

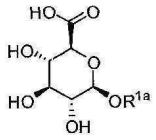
[0997] 구체적인 실시양태에서, 상기 및 본원에 기술된 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물은 하기 구조를 가진다:

[0998] 

[0999] 상기 식에서, R^{1a}는 도 1의 표 1에 기술된 C_1-C_{20} 알킬 쇄이고, R'은 도 8의 표 3 및 도 9의 표 4에 기술된 펩티드이고, 화학식(I-A)의 W^2는 -O-이고, 화학식(I-A)의 W^1은 -(C=O)NH-이고, 펩티드 R'에의 아미드 결합의 일부이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_6-C_{20} 알킬 쇄이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_8-C_{20} 알킬 쇄이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_{12}-C_{20} 알킬 쇄이다. 상기 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_{12}-C_{16} 알킬 쇄이다.

[1000] 상기 기술된 실시양태에서, 아미노산 및/또는 펩티드 R'의 아미노 모이어티(예컨대, 아미노산 잔기, 예컨대, 리신, 또는 펩티드 R' 내의 리신 잔기의 아미노기)는 하기 구조 화학식(3-A)의 화합물과 공유 결합을 형성하는 데 사용된다:

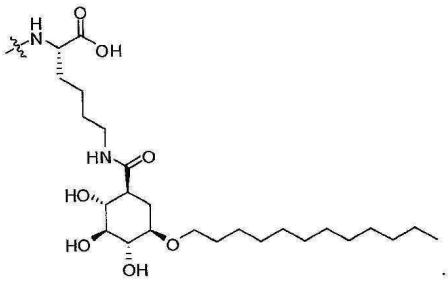
[1001] <화학식(3-A)>



[1002] (화학식(3-A))

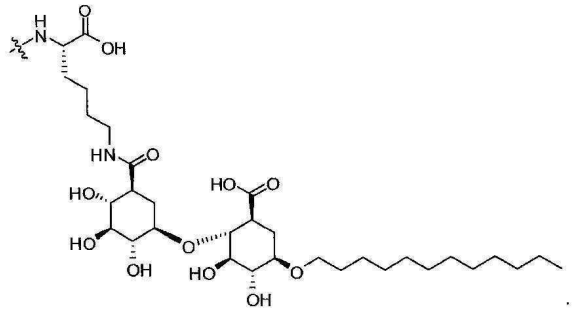
[1003] 상기 식에서, R^{1a}는 상기 및 도 8의 표 3 및 도 9의 표 4에 기술된 바와 같이 C_1-C_{20} 알킬 쇄이다.

[1004] 상기 경우에서, 상기 기술된 화학식(A)의 화합물에의 공유 결합을 형성하는 데 사용되는 아미노 모이어티를 가지는 아미노산 잔기(예컨대, 펩티드 R' 내의 리신)은 화학식(A)의 구조를 가지는 계면활성제 X에 부착되어 있는 링커 아미노산 U이다. 따라서, 일례로, 도 8의 표 3 및 도 9의 표 4의 Lys(C12)는 하기 구조를 가진다:



[1005]

[1006] 하나의 카복실산 작용기 또는 양 카복실산 작용기 모두에서의 결합을 통해 말토우론산계 계면활성제로부터 유도된 화학식(3-I-A)의 펩티드 생성물 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 따라서, 일례로, 도 8의 표 3 및 도 9의 표 4의 펩티드는 말토우론산계 계면활성제 X에 결합되고, 하기 구조를 가지는 리신 링커 아미노산을 포함한다:



[1007]

[1008] 한 실시양태에서, 화학식(3-I-A)의 화합물은 리신을 X 기에 부착시킨 후, 추가의 아미노산 잔기를 부착시킴으로써 제조되고/거나, 펩티드를 리신-X 화합물에 부착시킴으로써 화학식(3-I-A)의 화합물을 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본원에 기술된 다른 천연 또는 비천연 아미노산 또한 계면활성제 X에의 부착에 적합하고, 추가의 아미노산/펩티드에 부착시켜 화학식(3-I-A)의 화합물을 수득하는 데 적합하다는 것을 이해할 것이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식(3-I-A)의 화합물은 전장의 또는 부분 길이의 펩티드를 X 기에 부착시킨 후, 임의적으로 추가의 아미노산 잔기를 부착시킴으로써 제조되고/거나, 펩티드를 부착시킴으로써 화학식(3-I-A)의 화합물을 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[1009] 구체적인 실시양태에서, 본원에서는 도 8의 표 3 및 도 9의 표 4의 화합물로부터 선택되는 화합물을 제공한다.

[1010] 또한, 본원에서는 치료적 유효량의 상기 기술된 펩티드 생성물, 또는 그의 허용되는 염, 및 1 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[1011] 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 담체는 수계 담체이다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 담체는 비수계 담체이다. 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 비수계 담체는 1 ㎛ 크기 이하의 무수 α 락토스, 또는 다른 부형제를 포함하는 하이드로플루오로알칸 유사 용매이다.

[1012] 친핵체를 보유하는 링커 아미노산 U를 포함하는 펩티드 및/또는 아미노산과, 이탈기, 또는 활성화됨으로써 이탈기를 함유할 수 있는 작용기, 예를 들어, 카복실산, 또는 임의의 다른 반응성 기를 포함하는 X 기의 반응에 의

해 아미노산 및/또는 펩티드가 링커 아미노산 U를 통해 계면활성제 X에 공유 결합할 수 있도록 함으로써 화학식(3-I-A)의 펩티드 생성물을 수득하는 것이 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다.

[1013] 이탈기, 또는 활성화됨으로써 이탈기를 함유할 수 있는 작용기, 예를 들어, 카복실산, 또는 임의의 다른 반응성 기를 보유하는 링커 아미노산 U를 포함하는 펩티드 및/또는 아미노산과, 친핵성 기를 포함하는 X 기의 반응에 의해 아미노산 및/또는 펩티드가 링커 아미노산 U를 통해 계면활성제 X에 공유 결합할 수 있도록 함으로써 화학식(I-A)의 펩티드 생성물을 수득하는 것 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다.

[1014] 한 실시양태에서, 화학식(3-I-A)의 화합물은 링커 아미노산 U를 X와 반응시킨 후, 이어서, 추가의 잔기를 U에 첨가하여 화학식(3-I-A)의 펩티드 생성물을 수득함으로써 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 대체 실시양태에서, 화학식(3-I-A)의 화합물은 링커 아미노산 U를 포함하는 적합한 펩티드를 X와 반응시킨 후, 임의적으로 추가의 잔기를 U에 첨가하여 화학식(3-I-A)의 펩티드 생성물을 수득함으로써 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[1015] 본원에서는 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 인슐린 저항성과 관련된 병증을 치료하는 방법을 제공한다.

[1016] 본원에서는 하기 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 상기 및 본원에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병, 당뇨 망막병증, 당뇨 신경병증, 당뇨 신장병증, 상처 치유, 인슐린 저항성, 고혈당증, 고인슐린혈증, 대사 증후군, 당뇨 합병증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 혈액 수준 상승, 고지혈증, 비만, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 급성 심혈관 증후군, 경색증, 허혈 재관류 또는 고혈압을 치료하는 방법을 제공한다.

[1017] 본원에서는 체중 증가 감소 또는 체중 감소 유도를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의 상기 및 본원에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 체중 증가 감소 또는 체중 감소 유도를 필요로 하는 개체에서 체중 증가를 감소시키거나, 체중 감소를 유도하는 방법을 제공한다.

[1018] 본원에서는 비만 연관 인슐린 저항성 또는 대사 증후군을 특징으로 하는 포유동물 병증 치료를 필요로 하는 피험체에게 체중 감소 유도량, 또는 인슈린 감작량의의 상기 및 본원에 기술된 펩티드 생성물을 비만 연관 인슐린 저항성 또는 대사 증후군을 특징으로 하는 포유동물 병증 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 비만 연관 인슐린 저항성 또는 대사 증후군을 특징으로 하는 포유동물 병증을 치료하는 방법을 제공한다.

[1019] 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 병증은 대사 증후군(X 증후군)이다. 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 병증은 당뇨병이다. 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 병증은 고지혈증이다. 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 병증은 고혈압이다. 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 병증은 죽상동맥경화증을 비롯한 혈관 질환, 또는 C 반응성 단백질 상승을 특징으로 하는 전신 염증이다.

[1020] 본 방법의 일부 실시양태에서, 투여를 위한 펩티드 생성물의 유효량은 약 0. 1 ㎍/kg/일 내지 약 100.0 ㎍/kg/일, 또는 0.01 ㎍/kg/일 내지 약 1 ㎎/kg/일 또는 0.1 g/kg/일 내지 약 50 ㎎/kg/일이다.

[1021] 본원에서는 대사 증후군, 또는 그의 구성 요소 질환 치료를 필요로 하는 피험체에게 치료적 유효량의 상기 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대사 증후군, 또는 그의 구성 요소 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 대사 증후군 병증은 당뇨병으로 진행된다.

[1022] 본원에서는 또한 본원에 기술된 친수성 기; 및 친수성 기에 공유 결합된 소수성 기를 포함하는 공유적으로 변형된 GLCR 및/또는 GLP1R 결합 펩티드 또는 그의 유사체를 제공한다. 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 당류인 친수성 기, 및 C_1-C_{20} 알킬 쇄 또는 아르알킬 쇄인 소수성 기를 포함한다.

[1023] **인슐린 저항성**

[1024] 장기 고혈당증과 관련된 위험으로는 미세혈관 합병증, 감각 신경병증, 심근 경색증, 뇌졸중, 대혈관 질환 사망, 및 모든 원인의 사망 위험의 증가를 포함한다. 2형 당뇨병 또한 인과 관계상, 전세계 유행병인 비만과 연관이 있다. 2007년 전세계에서는 당뇨병 치료 및 예방에 2,320억 달러 이상의 비용을 지출하였으며, 상기 비용 중 ¾은 산업 국가에서 장기간의 합병증 치료 및 일반 관리, 예컨대, 미세혈관 및 대혈관 합병증을 예방하고자 하는 노력에 지출되었다. 2007년 미국 경제에서 당뇨병에 대한 예상 간접 비용(당뇨병에 기인한 장애, 생산성 손실, 및 조기 사망)은 580억 달러였다.

[1025] 비만은 인슐린 수용체의 개수 감소를 통해 인슐린 자극에 반응할 수 있는 체내 세포의 능력이 감소되어 있고,

상기 수용체와 중요한 세포내 신호전달 시스템의 커플링이 감소되어 있는 것인 인슐린 저항성을 유도한다. 비만 상태는 추가로 매우 큰 건강 관리상의 결과를 초래하는 질환(인슐린 저항성, 고혈압, 죽상동맥경화증 등) 무리인 "대사 증후군"을 유도한다. 충분한 조기 시점에 인슐린 저항성 진단을 받게 되었다면, 현성 2형 당뇨병은 예방 또는 지연될 수 있고, 생활 방식 개입은 칼로리 섭취량 및 체지방 감소를 목표로 삼게 되고, 약물 치료를 통해 혈당 조절을 정상화하고자 하게 된다. 조기의 공격적인 개입을 권고하는 치료 가이드라인에도 불구하고, 많은 환자들은 혈당을 조절하고자 하는 목표를 달성하지 못했다. 2형 당뇨병을 성공적으로 관리하지 못하게 만든 많은 요인에는 심리사회적 및 경제적 영향, 및 효능상 결점, 이용가능한 항당뇨병 약물의 편의성 및 내성 프로파일이 있다. 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 이러한 결점을 극복하기 위한 것으로 디자인된 것이다.

[1026] **인크레틴 효과**

[1027] "인크레틴 효과"는 경구적으로 전달된 글루코스 부하량이 정맥내로 투여된 동일한 글루코스 부하량보다 훨씬 더 많은 인슐린을 분비하게 되는 현상을 기술하는 데 사용된다. 이러한 효과는 장내 L 세포에 의해 분비되는 2종 이상의 인크레틴 호르몬에 의해 매개된다. 글루코스 의존성 인슐린 분비 폴리펩티드(GIP: Glucose-dependent insulinotropic polypeptide) 및 글루카곤 유사 펩티드 1(GLP-1: glucagon-like peptide 1)이 인크레틴인 것으로 확인되었고, 건강한 개체는 인크레틴 효과로부터 그의 식사시 인슐린 분비 반응의 최대 70%까지 유도할 수 있는 것으로 여겨진다.

[1028] 보통 인크레틴 펩티드는 섭취 영양소에 대한 반응으로 필요에 따라 분비되고, 디펩티딜 펩티다제 IV(DPP-4: dipeptidyl peptidase IV) 효소에 의한 분해에 기인하여 짧은 혈장 반감기를 가진다. 2형 당뇨병을 앓는 사람의 경우, GLP-1에 대한 췌장 반응성이 손상되어 있지만, 인슐린 분비 반응은 약리학적 용량의 인간 GLP-1로 회복될 수 있다(문헌 [Kieffer, T.J., et al. (1995) Endocrinology 136: 3585-3596]). 추가로, GLP-1은 베타 세포 신생 및 보존을 촉진시킨다(문헌 [Aaboe, K., et al. (2008) Diabetes Obes Metab 10: 994-1003]). GLP-1은 예컨대, 심장 기능에 대하여 추가의 유익한 영향을 미친다: 예를 들어, 이는 인간 피험체에서 좌심실 기능을 촉진시킨다(문헌 [Sokos, G.G., et al. (2006) J Card Fail 12: 694-699]). GLP-1은 또한 인간에서 위 배출을 저속화시키고, 식욕을 감퇴시킨다(문헌 [Toft-Nielsen, M.B., et al. (1999) Diabetes Care 22: 1137-1143]).

[1029] 당뇨병 환자를 대사적으로 안정적이고, 장기간 작용하는 GLP-1의 유사체로 치료하는 것은 예를 들어, 문헌 [Drab, S.R. (2010) Pharmacotherapy 30: 609-624]에 기술되어 있는데, 이는 이용상의 편의성과 관련된 문제, 및 예컨대, 오심, 췌장염의 위험 및 갑상샘암종과 같은 부작용을 겪게 된다. GLP-1 유사체는 인슐린 분비의 글루코스 의존성 자극을 제공하고, 저혈당증의 위험을 감소시킨다. 추가로, 하기 기술하는 바와 같이, 당뇨병에 대한 다수의 현 치료법은 체중 증가를 유발하는 반면, GLP-1 유사체는 포만감 및 경미한 체중 감소를 유도한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에서는 장기간 지속되고, 저용량으로 투여됨으로써 현 치료법과 관련된 부작용을 감소시키는 GLP-1 유사체를 제공한다.

[1030] 다수의 펩티드 장관 호르몬이 식욕을 조절하는 것으로 알려져 있다(문헌 [Sanger, G.J. and Lee, . (2008) Nat Rev Drug Discov 7: 241-254]). 수개의 펩티드는 프리프로글루카곤 유전자 생성물의 조직 특이성 효소 프로세싱(프로호르몬 컨버카제: PC: prohormone convertase)로부터 유도되며: 그 예로 예컨대, 글루카곤, GLP-1, 글루카곤-유사 펩티드-2(GLP-2), 글리센틴 및 옥신토모듈린(OXM)이 있다(문헌 [Drucker, D.J. (2005) Nat Clin Pract Endocrinol Metab 1:22-31]; [Sinclair, E.M. and Drucker, D.J. (2005) Physiology (Bethesda) 20: 357-365]). GLP-1, GLP-2, 글리센틴 및 OXM은 섭식에 대한 반응으로 장관에서 L 세포로부터 공동으로 분비된다. 별법으로, 프리프로글루카곤은 프로세싱되어(PC2) 췌도 알파 세포에서 글루카곤을 생산한다. OXM의 구조는 본질적으로 8개의 잔기로 이루어진 C 말단 연장부를 가지는 글루카곤이다.

[1031] 인슐린 생합성 및 글루카곤 의존성 인슐린 분비 자극 이외에도, GLP-1 및 그의 안정한 모방체(예컨대, 바이에타(Byetta)) 또한 동물 모델(Mack, CM., et al. (2006) Int J Obes (Lond) 30: 1332-1340)에서, 및 2형 당뇨병 환자(문헌 [DeFronzo, R.A., et al. (2005) Diabetes Care 28: 1092-1100]; [Buse, J.B., et al. (2010) Diabetes Care 33: 1255-1261])에서 중간 정도의 체중 감소를 일으킨다. 글루카곤 주입은 인간에서는 음식물 섭취를 감소시키는 반면(문헌 [Geary, N., et al. (1992) Am J Physiol 262: R975-980]), 지방 조직에 대한 연속적인 글루카곤 치료는 또한 지방 분해(문헌 [Heckemeyer, CM., et al. (1983) Endocrinology 113: 270-276]) 및 체중 감소(문헌 [Salter, J.M., et al. (1960) Metabolism 9: 753-768]; [Chan, E.K., et al. (1984) Exp Mol Pathol 40: 320-327])를 촉진시킨다. 글루카곤은 에너지 대사에 대하여 광범위한 영향을 미친다 (문헌 [Heppner, .M., et al. (2010) Physiol Behav]). 글루카곤, 또는 유사체는 일시적인 장관 마비에 대하여 진단

모드로 사용될 수 있다. 따라서, 프리프로글루카곤 단백질의 PC 프로세싱으로부터의 생성물 중 2가지 이상이 포만감 및 대사 효과와 연관이 있다.

[1032] 설치류에서, 프리프로글루카곤의 세번째 생성물인 OXM을 반복하여 복강내로 투여한 것은 대조군과 비교하여 백색 지방 조직 감소 및 체중 감소와 관련이 있다(문헌 [Dakin, C.L., et al. (2004) Endocrinology 145: 2687-2695]). Oxm은 정맥내 투입 투여 동안 정상 체중인 인간에 대하여 19.3%만큼 음식물 섭취를 감소시켰고, 이러한 효과는 주입 후 12 hr 초과의 기간 동안 계속되었다(문헌 [Cohen, M.A., et al. (2003) J Clin Endocrinol Metab 88: 4696-4701]). 4주간의 기간 동안에 걸쳐 지원자를 치료한 결과, 포만감 효과 및 체중 감소는 지속되었고, 이는 체지방 감소를 반영한다(문헌 [Wynne, K., et al. (2005) Diabetes 54: 2390-2395]).

[1033] OXM은 GLP-1 및 글루카곤과 구조상 상동성이고, 이는 글루카곤 수용체(GCGR) 및 GLP-1 수용체(GLP1R), 둘 모두를 활성화시키지만, 명칭의 시조가 된(eponymous) 리간드보다 그 효력은 10 내지 100배 더 낮다. 추가로, GLP1R과의 OXM의 상호작용에 관한 연구를 통해, OXM은 GLP-1과 비교하여 베타 아레스틴 동원에 대하여 상이한 영향을 미칠 수 있으며(문헌 [Jorgensen, R., et al. (2007) J Pharmacol Exp Ther 322: 148-154]), 이로써 "편향된" 리간드로서 작용한다는 것이 제안되었다. 수년간 OXM에 대한 독특한 수용체를 찾고자 하였지만, 아직까지 밝혀진 바는 없으며, 가정컨대, GLP1R 및 GCGR 경로를 통해 작용하는 것으로 간주되고 있다. 따라서, 본원에서는 포만감 유도, 체중 감소, 인슐린 저항성 완화 및/또는 당뇨병 전증 상태에서 당뇨병으로의 진행 지연이 일어날 수 있도록 하는 장관 펩티드의 계면활성제 변형 방법을 제공한다.

[1034] GLP-1

[1035] 상기 기술된 포만감 및 대사에 대한 프리프로 글루카곤 단백질의 생성물의 복합적인 상호작용 거동을 고려하며 많은 연구원 그룹들은 GLP-1 및 글루카곤 구조에 대한 구조 활성 관계에 대하여 연구하였다. 서열 전역의 잔기는 쉽게 치환될 수 있는 것으로 나타났다. 예를 들어, Ala에 의한 치환은 GLP-1의 N 말단 영역에서, 특히, 2, 3, 5, 8, 11, 및 12에서 잘 쉽게 이루어진다(문헌 [Adelhorst, K., et al. (1994) J Biol Chem 269: 6275-6278]).

[1036] GLP1R 및 GLCR에 결합할 수 있는 능력이 있는 키메라 유사체는 GLP-1로부터의 C 말단 잔기를 글루카곤의 N 말단상에 이식시킴으로써 이룰 수 있는 것으로 나타났다(문헌 [Hjorth, S.A., et al. (1994) J Biol Chem 269: 30121-30124]). 3번 위치의 잔기(GLP1 중 산성 Glu 또는 글루카곤 또는 OXM 중 중성 Gln)는 GlP1R에 대한 글루카곤(문헌 [Runge, S., et al. (2003) J Biol Chem 278: 28005-28010]) 또는 OXM(문헌 [Pocai, A., et al. (2009) Diabetes 58: 2258-2266])의 친화성을 감소시킨다. 3번 위치에 Gln을 가지는 글루카곤 또는 OXM, 또는 GLP-1의 안정화된 유사체로 치료를 받은 동물의 대사 프로파일에 대해 미친 효과를 연구하였다(문헌 [Day, J.W., et al. (2009) Nat Chem Biol 5: 749-757]; [Druce, M.R., et al. (2009) Endocrinology 150: 1712-1722]; [Pocai, A., et al. (2009) Diabetes 58: 2258-2266]). 상기 유사체를 GLP1R 및 GCGR, 둘 모두에 대하여 효능제 작용을 할 수 있도록 디자인하였다(US 2010/0190701 A1((Day, J.W). 등)).

[1037] 키메라 유사체는 그의 수용체에 대하여 작용하며, 따라서, 외관상 GLP-1R 및 GLCR, 둘 모두에 작용하는, OXM의 효과와 유사한 모체 호르몬의 바람직한 효과: 지방 분해, 및 글루카곤에 기인한 지방 연소 증가와 함께, 글루코스 의존성 인슐린 분비 및 포만감을 가져야 한다. 그러한 프로파일은 비만 치료에 있어 관심의 대상이 되지만, 비만 치료에 있어서 중요한 도전 과제는 순응도이다. 현재 알려져 있는, 글루카곤 및 OXM에 대한 전장의 유사체는 각각 GLP-1R 및 GLCR, 둘 모두에 대해 친화성을 가지며, 이를 통해 체중이 감소될 수 있기는 하지만, 상기 유사체가 최적의 약물 치료 요법에 필요한 고도의 생체이용률, 제약 특성, 및 환자에의 편리한 전달을 위해 최적화된 것은 아니다. 따라서, 본원에서는 병증, 예컨대, 비만 및/또는 당뇨병 및/또는 대사 증후군 치료에서 개선된 치료 결과를 얻기 위해 고도한 생체이용률 및/또는 장기간 지속되는 효과가 이루어질 수 있도록 하는 장관 펩티드(예컨대, GLP, OXM, 글루카곤 등)의 유사체를 제공한다.

[1038] OXM 유사 분자를 이용하여 대사 증후군 및 당뇨병을 치료하는 최적화된 치료법에 대한 추가의 인자는 치료 지속 기간 및 글루카곤 작용량에 관한 것이다. 예를 들어, GLP-1 및 글루카곤 수용체(OXM 약리학적 프로파일)를 활성화시키는 유사체로 연속하여 치료하면, 그 결과 지방량은 매우 크고 신속하게 줄일 수 있지만(문헌 [Day, J.W., et al. (2009) Nat Chem Biol 5: 749-757]), 이는 또한 제지방 근육량도 손실시킬 수 있으며(문헌 [Kosinski, J.R., et al. (2012) Obesity (Silver Spring): doi: 10.1038/oby.2012.67]), 이는 상기 부류에서는 제약으로 바람직하지 못한 것이다. 예를 들어, (Kosinski, J.R.) 등의 연구 논문에 따르면, 천연 호르몬 Oxm을 알제트(Alzet) 미니펌프로부터 14일 동안 연속 투여한 결과, 지방량은 30% 감소하였고, 제지방량(근육)도 7% 감소하였다.

[1039] 글루카곤 작용은 글리코겐분해, 지방 분해, 및 지방 연소 증가를 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 이는 또한 근육에 대해 이화 작용 효과도 나타낼 수 있다. GLP-1 및 글루카곤 작용(OXM 프로파일)을 조합하는 작용제를 사용하는 성공적인 치료법은 적절량의 글루카곤 작용(지방 연소)와 함께 GLP-1 유사체의 포만감 및 강화된 글루코스 의존성 인슐린 분비를 최적으로 유발하여야 할 것이다. 추가로, 상기와 같은 작용제를 간헐적으로 사용하면, 제지방량 손실은 최소화하면서, 지방량을 감소시킴으로써 중간 정도로 연속하여 체중을 감소시키는 바람직한 임상 프로파일을 제공할 수 있을 것이다. 본원에서는 GLP-1 및 OXM 작용이 바람직하게 조합되어 있을 뿐만 아니라, (예를 들어, 대사 증후군, 당뇨병, 비만 등의) 요법에서 최적으로 사용될 수 있게 하는 가변적인 약동학적/약력학적 프로파일을 가지는 분자를 제공한다.

[1040] 한 실시양태에서, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 및 (3-V)의 화합물은 글루카곤 유사 활성 또는 GLP-1 유사 활성을 제공하도록 디자인된 것이다. 추가의 실시양태에서, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 및 (3-V)의 화합물은 가변적인 활성을 제공한다. 예를 들어, 일례에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물(예컨대, 도 8의 표 3 및 도 9의 표 4의 화합물)은 글루카곤, 및 GLP-1, 둘 모두에 대한 수용체에서 약 500 nM 미만, 바람직하게, 약 50 nM 미만, 더욱 바람직하게는 20 nM 미만의 EC_{50}을 가진다. 또 다른 일례에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물(예컨대, 도 8의 표 3 및 도 9의 표 4의 화합물)은 GLP-1 수용체에 대해 더 큰 효능을 가지고(예컨대, 10 nM 미만, 바람직하게, 5 nM 미만, 더욱 바람직하게, 약 1 nM인 EC_{50}), 글루카곤 수용체에 대해서는 더 작은 효능을 가진다(예컨대, 50 nM 미만, 바람직하게, 약 20 nM 미만, 더욱 바람직하게, 약 5 nM인 EC_{50}). 이러한 가변적인 생물학적 활성을 통해서는 강화된 글루코스 의존성 인슐린 분비와 같은 유익한 효과는 유지되면서, 적절량의 글루카곤 작용은 얼마간 유지될 수 있고, 이로써 지방 연소가 일어날 수 있다. OXM은 GLP-1 및 글루카곤과 구조상 상동성이고, 이는 글루카곤 수용체(GCGR) 및 GLP-1 수용체(GLP1R), 둘 모두를 활성화시킨다. 따라서, 일부 실시양태에서, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 및 (3-V)의 화합물은 가변적인 OXM 유사 생물학적 활성을 제공한다. 일부 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 GLP-1 및/또는 그의 유사체(예컨대, 본원에 기술된 바와 같은 변형된 비천연 아미노산 치환, 본원에 기술된 바와 같은 폐환화된 락탐 결합, 본원에 기술된 바와 같은 계면활성제 변형, 또는 그의 조합을 포함하는 유사체)의 아미노산 잔기 1-17을 가지는 펩티드를 포함한다. 일부 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 GLP-1 및/또는 그의 유사체(예컨대, 본원에 기술된 바와 같은 변형된 비천연 아미노산 치환, 본원에 기술된 바와 같은 폐환화된 락탐 결합, 본원에 기술된 바와 같은 계면활성제 변형, 또는 그의 조합을 포함하는 유사체)의 아미노산 잔기 1-16을 가지는 펩티드를 포함한다. 추가의 실시양태에서, GLP-1 및/또는 그의 유사체(예컨대, 본원에 기술된 바와 같은 변형된 비천연 아미노산 치환, 본원에 기술된 바와 같은 폐환화된 락탐 결합, 본원에 기술된 바와 같은 계면활성제 변형, 또는 그의 조합을 포함하는 유사체)의 아미노산 잔기 1-18을 가지는 펩티드를 포함한다. 추가로, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 디자인된 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 및 (3-V)의 화합물 및 도 8의 표 3 및 도 9의 표 4의 화합물의 나선을 안정화시키는 하나 이상의 잔기(예컨대, Aib, Ac4C)를 포함한다.

[1041] 글루카곤 서브패밀리의 리간드는 다수의 부류 B의 수용체(세크레틴 부류, G 단백질 커플링된 수용체(GPCR: G Protein-coupled Receptor))에 공통된 2 도메인 모드로 그의 수용체에 결합하는 것으로 알려져 있다. GLP-1의 경우, 막통과 나선의 상부(막 옆의 영역)에 결합하는 잔기 1부터 약 잔기 16까지의 N 말단 영역, 및 수용체의 큰 세포외 N 말단 연장부(ECD)에 결합하는 17부터 31까지의 나선형 C 말단 영역이 존재하는 것으로 간주된다. 상기 리간드의 결합은, 상기 펩티드 리간드의 N말단이 절두된 유사체가 수용체의 단리된 ECD 영역에 대해서는 상당한 결합 친화성 및 선택성을 여전히 보유할 수 있다는 사실에 중점을 둔다. 그러므로, N 말단 영역은 수용체 활성화를 담당하는 반면, C 말단 영역은 결합을 담당하는 것으로 제안되었다. 최근에는 GLP-1의 짧은 N 말단 유사체가 수용체 활성 인자이자, 강력한 결합인자일 수 있다고 밝혀졌다(문헌 [Mapelli, C, et al. (2009) J Med Chem 52: 7788-7799]; [Haque, T.S., et al. (2010) Peptides 31:950-955]; [Haque, T.S., et al. (2010) Peptides 31:1353-1360]).

[1042] 추가로, GLP1R의 N 말단 영역에 결합된, GLP-1 모방체의 절두된 길항성 유사체를 이용한, GLP1R의 N 말단 영역의 x선 결정 구조에 관한 연구(문헌 [Runge, S., et al. (2008) J Biol Chem 283: 11340-7])를 통해 ECD 중의 중요한 리간드 결합 영역이 고도로 소수성이라는 것이 밝혀졌다(**도 10**). 엑센딘-4의 Glu15 이후의 서열은 양쪽성 나선으로서 상기의 극소수성 영역(Val^{19*}, Phe^{22*}, Trp^{25*}, Leu^{26*})가 상호작용한다. 한 실시양태에서, GLP-1 또는 글루카곤의 절두된 N 말단 단편은 GLCR에 결합하도록 변형되고, 계면활성제에 공유 결합된다. 계면활성제의 소수성 1'-알킬 부분은 고유 호르몬 리간드의 C 말단 영역을 모방하고, 그를 대신하며, 펩티드 효력, 효능 및 작용 지속 기간을 증가시킨다. 추가로, 상기 유사체는 그의 보다 작은 크기에 기인하여 주된 이점을 가지며, 이

를 통해 그의 복잡도, 합성 비용, 및 단백질 분해에 대한 감수성은 감소하게 된다. 추가로, 펩티드가 보다 작기 때문에, 이는 비점막 또는 장관 장세포 장벽을 통해 보다 쉽게 흡수될 수 있다.

[1043] 저혈당증은 생명을 위협할 수 있는 저혈당 병증이며, 이는 집중적인 인슐린 치료법에 의해 상승된 혈당을 치료하는 보다 공격적인 치료법을 더 많은 환자들에서 사용되고 있는 바, 점점 더 많이 나타나고 있다. 저혈당증은 혈중 글루코스 수준이 매우 낮게 떨어짐에 따라 신체 활동에 필요한 충분한 에너지를 뇌 및 근육에 제공할 수 없을 때 나타난다. 글루카곤은 상기 병증을 치료하는 데 사용될 수 있는데, 이는 간을 자극시켜 글리코겐을 분해하여 글루코스를 생성하고, 혈중 글루코스 수준이 정상 수치로 상승하도록 함으로써 이루어진다. GLCR을 활성화시킬 수 있는 능력을 보유하는 글루카곤 유사체는 혈중 글루코스 수준에 대하여 상기와 같은 바람직한 효과를 발휘하도록 하는 데 사용될 수 있다.

[1044] GLP1R을 활성화시키는 GLP-1의 유사체는 인슐린 생산을 자극하고, 수준이 상승된 혈중 글루코스의 존재하에서는 췌장으로부터의 인슐린 방출을 자극한다. 현 제품, 예컨대, 익스에나티드(바이에타®)를 이용한 경우에 관찰되는 바와 같이, 상기 작용을 통해 혈중 글루코스 수준은 효율적으로 조절되고, 정상화된다. 추가로, 상기 제품은 식욕을 감퇴시키고, 위로부터 음식물의 이동을 저속화시키는 것으로 보인다. 따라서, 이는 다중 기전을 통해 당뇨병을 치료하는 데 있어서 효과적이다. GLCR 및 GLP1R, 둘 모두를 활성화시키는 글루카곤 및 GLP-1의 효과를 조합한 유사체는 협동 작용을 통해 당뇨병 치료에 있어서 식욕을 억제시키고, 글루코스 의존성 방식으로 인슐린을 방출하고, 저혈당증으로부터의 보호를 지원하고, 지방 연소를 가속화시키는 이점을 제공할 수 있다.

[1045] 인슐린 의존성이거나, 또는 인슐린 비의존성인, 당뇨병, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 또는 임신 당뇨병을 비롯한 고혈당증을 치료하는 상기 방법이 신장병증, 망막병증 및 혈관 질환을 비롯한, 당뇨병의 합병증을 감소시키는 데 유용할 것으로 예상된다. 심혈관 질환에서의 적용은 미세혈관 뿐만 아니라, 대혈관 질환을 포함하며(문헌 [Davidson, M.H., (2011) Am J Cardiol 108[suppl]:33B-41B]; [Gejl, M., et al. (2012) J Clin Endocrinol Metab 97:doi: 10.1210/jc.2011-3456]), 심근 경색증에 대한 치료를 포함한다. 식욕을 감퇴시키거나, 또는 체중 감량을 촉진시키는 상기 방법은 체중을 감소시키거나, 체중 증가를 예방하거나, 약물 유도성 비만을 비롯한, 다양한 원인에 기인한 비만을 치료하고, 혈관 질환(관상 동맥 질환, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 허혈 재관류 등), 고혈압, II형 당뇨병 발병, 고지혈증 및 근골격 질환을 비롯한, 비만과 관련된 합병증을 감소시키는 데 있어서 유용할 것으로 예상된다.

[1046] 본원에서 사용되는 바, 글루카곤 또는 GLP-1 유사체라는 용어는 그의 모든 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함한다.

[1047] 한 측면에서, 공유적으로 변형되고, 본원에 기술된 방법에 적합한 펩티드는 하기를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 글루카곤 및/또는 관련 호르몬 GLP-1의 절두된 유사체이다:

[1048] 글루카곤:

[1049] His_1-Ser_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5 Phe_6- Thr_7-Ser_8- Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-Ser_{16}-Arg_{17}-Arg_{18}-Ala_{19}-Gln_{20}-Asp_{21}-Phe_{22}-Val_{23}-Gln_{24}-Trp_{25}-Leu_{26}-Met_{27}-Asn_{28}-Thr_{29}(**서열 번호 632**)

[1050] 옥신토모듈린:

[1051] His_1-Ser_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-Ser_{16}-Arg_{17}-Arg_{18}-Ala_{19}-Gln_{20}-Asp_{21}-Phe_{22}-Val_{23}-Gln_{24}-Trp_{25}-Leu_{26}-Met_{27}-Asn_{28}-Thr_{29}-Lys_{30}-Arg_{31}-Asn_{32}-Arg_{33}-Asn_{34}-Asn_{35}-Ile_{36}-Ala_{37}(**서열 번호 633**)

[1052] GLP-1(글루카곤 번호매김 사용)

[1053] His_1-Ala_2-Glu_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Val_{10}-Ser_{11}-Ser_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Glu_{15}-Gly_{16}-Gln_{17}-Ala_{18}-Ala_{19}-Lys_{20}-Glu_{21}-Phe_{22}-Ile_{23}-Ala_{24}-Trp_{25}-Leu_{26}-Val_{27}-Lys_{28}-Gly_{29}-Arg_{30}(**서열 번호 634**)

[1054] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 하기 화학식(3-V)의 구조를 가진다:

[1055] <화학식(3-V)>

[1056] aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-aa_6-aa_7-aa_8-aa_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-

aa_{26}-aa_{27}-aa_{28}-aa_{29}-aa_{30}-aa_{31}-aa_{32}-aa_{33}-aa_{34}-aa_{35}-aa_{36}-aa_{37}-Z(**서열 번호 635**)

[1057] 상기 식에서,

[1058] U는 연결 아미노산이고;

[1059] X는 U의 측쇄에 연결된 계면활성제이고;

[1060] Z는 OH, 또는 -NH-R^3이고, 여기서, R^3은 H 또는 C_1-C_{12} 치환된 또는 비치환된 알킬이고;

[1061] aa_1은 His, N-Ac-His, pGlu-His 또는 N-R^3-His이고;

[1062] aa_2는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c 또는 Ac5c이고;

[1063] aa_3은 Gln, 또는 Cit이고;

[1064] aa_4는 Gly, 또는 D-Ala이고;

[1065] aa_5는 Thr, 또는 Ser이고;

[1066] aa_6은 Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, 또는 Nal(2)이고;

[1067] aa_7은 Thr, 또는 Ser이고;

[1068] aa_8은 Ser, 또는 Asp이고;

[1069] aa_9는 Asp, 또는 Glu이고;

[1070] aa_{10}은 Tyr, Leu, Met, Nal(2), Bip, 또는 Bip2EtMeO이고;

[1071] aa_{11}은 Ser, Asn, 또는 U(X)이고;

[1072] aa_{12}는 Lys, Glu, Ser, Arg, 또는 U(X)이고;

[1073] aa_{13}은 부재하거나, Tyr, Gln, Cit, 또는 U(X)이고;

[1074] aa_{14}는 부재하거나, Leu, Met, Nle, 또는 U(X)이고;

[1075] aa_{15}는 부재하거나, Asp, Glu, 또는 U(X)이고;

[1076] aa_{16}은 부재하거나, Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg, 또는 U(X)이고;

[1077] aa_{17}은 부재하거나, Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1078] aa_{18}은 부재하거나, Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1079] aa_{19}는 부재하거나, Ala, Val, Aib, Ac4c,Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1080] aa_{20}은 부재하거나, Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1081] aa_{21}은 부재하거나, Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1082] aa_{22}는 부재하거나, Phe, Trp, Nal(2), Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1083] aa_{23}은 부재하거나, Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1084] aa_{24}는 부재하거나, Gln, Ala, Glu, Cit, 또는 U(X)이고;

[1085] aa_{25}는 부재하거나, Trp, Nal(2), 또는 U(X)이고;

[1086] aa_{26}은 부재하거나, Leu, U(X)이고;

[1087] aa_{27}은 부재하거나, Met, Val, Nle, Lys, 또는 U(X)이고;

[1088] aa_{28}은 부재하거나, Asn, Lys, 또는 U(X)이고;

[1089] aa_{29}는 부재하거나, Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1090] aa_{30}은 부재하거나, Lys, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1091] aa_{31}은 부재하거나, Arg, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1092] aa_{32}는 부재하거나, Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1093] aa_{33}은 부재하거나, Arg, Aib, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1094] aa_{34}는 부재하거나, Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1095] aa_{35}는 부재하거나, Asn, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1096] aa_{36}은 부재하거나, Ile, Aib, Ac4c, Ac5C, 또는 U(X)이고;

[1097] aa36 is 부재하거나, Ala, Aib, Ac4c, Ac5C, 또는 U(X)이고;

[1098] aa_{37}은 부재하거나, 또는 U(X)이고;

[1099] 단, aa_{11}-aa_{37} 중 하나, 또는 1 이상은 U(X)이다.

[1100] 구체적인 실시양태에서, 연결 아미노산 U는 디아미노산, 예컨대, Lys 또는 Orn이고, X는 U에 연결된 1-알킬 글리코시드 부류로부터 변형된 계면활성제이고, Z는 OH, 또는 -NH-R_2이고, 여기서, R^3은 H 또는 C_1-C_{12}; 또는 10 Da 미만의 PEG 쇄이다.

[1101] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 하기 화학식(III-B)의 구조를 가진다:

[1102] <화학식(III-B)>

[1103] His_1-aa_2-aa_3-Gly_4-Thr_5-aa_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-Z(**서열 번호 305**)

[1104] 상기 식에서,

[1105] Z는 OH, 또는 -NH-R^3이고, 여기서, R^3은 H 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{12} 알킬; 또는 10 Da 미만의 PEG 쇄이고;

[1106] aa_2는 Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c, 또는 Ac5c이고;

[1107] aa_3은 Gln, 또는 Cit이고;

[1108] aa_6은 Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, MePhe, 또는 Nal2이고;

[1109] aa_{10}은 Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, 또는 Bip2EtMeO이고;

[1110] aa_{11}은 Ser, Asn, 또는 U이고;

[1111] aa_{12}는 Lys, Glu, Ser 또는 U(X)이고;

[1112] aa_{13}은 부재하거나, 또는 Tyr, Gln, Cit, 또는 U(X)이고;

[1113] aa_{14}는 부재하거나, 또는 Leu, Met, Nle, 또는 U(X)이고;

[1114] aa_{15}는 부재하거나, 또는 Asp, Glu, 또는 U(X)이고;

[1115] aa_{16}은 부재하거나, 또는 Ser, Gly, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, Lys, R, 또는 U(X)이고;

[1116] aa_{17}은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1117] aa_{18}은 부재하거나, 또는 Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1118] aa_{19}는 부재하거나, 또는 Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1119] aa_{20}은 부재하거나, 또는 Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1120] aa_{21}은 부재하거나, 또는 Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1121] aa_{22}는 부재하거나, 또는 Phe, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)

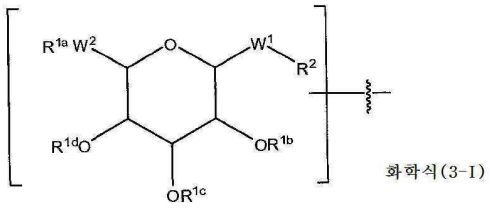
[1122] aa_{23}은 부재하거나, 또는 Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c, 또는 U(X)이고;

[1123] 여기서, aa_1-aa_{23} 중 임의의 둘은 임의적으로 그의 측쇄를 통해 폐환화됨으로써 락탐 결합을 형성하고;

[1124] 단, aa_{16}, aa_{17}, aa_{18}, aa_{20}, aa_{21}, aa_{22}, aa_{23}, 또는 aa_{24} 중 하나, 또는 1 이상은 X에 공유 결합되어 있는 링커 아미노산 U이다.

[1125] 화학식(3-III-A), 화학식(3-III-B) 및 화학식(3-V)의 일부 구체적인 실시양태에서, X는 하기 화학식(3-I)의 구조를 가진다:

[1126] <화학식(3-I)>

[1127] 

화학식(3-I)

[1128] 상기 식에서,

[1129] R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

[1130] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;

[1131] W^1은 -(C=O)-NH-이고;

[1132] W^2는 -O-이고;

[1133] R^2는 결합이다.

[1134] 상기 기술된 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_1-C_{20} 알킬기, C_8-C_{20} 알킬기, C_{12}-C_{18} 알킬기 또는 C_{14}-C_{18} 알킬기이다.

[1135] 화학식(3-III-B)의 일부 실시양태에서, U는 본원에 기술된 임의의 링커 아미노산이다. 도 8의 표 3 및 도 9의 표 4에는 본원에 기술된 계면활성제와 공유 결합된 특정의 펩티드 예가 도시되어 있다.

[1136] 화학식(3-I-A), 화학식(3-III-A), 화학식(3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물로서, 여기서, 펩티드 생성물은 하나, 또는 1 초과의 계면활성제 기(예컨대, 화학식(3-I)의 구조를 가지는 X 기)를 포함하는, 화학식(3-I-A), 화학식(3-III-A), 화학식(3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물이 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 한 실시양태에서, 화학식(3-I-A), 화학식(3-III-A), 화학식(3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물은 하나의 계면활성제 기를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 화학식(3-I-A), 화학식(3-III-A), 화학식(3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물은 2개의 계면활성제 기를 포함한다. 추가의 또 다른 실시양

태에서, 화학식(3-I-A), 화학식(3-III-A), 화학식(3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물은 3개의 계면활성제 기를 포함한다.

[1137] 인슐린 저항성 및/또는 심혈관 병증과 관련이 있는 병증을 치료하는 데 **서열 번호 632**의 특정 부위가 중요하다는 것이 본원에서 인정된다. 따라서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 632**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{17}을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[1138] 추가의 실시양태에서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 632**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{18}을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[1139] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 632**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{19}를 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[1140] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 632**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{20}을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[1141] 추가의 실시양태에서, 상기 기술된 상기 글루카곤 유사체 투여로 체중은 감소하게 된다.

[1142] 인슐린 저항성 및/또는 심혈관 병증과 관련이 있는 병증을 치료하는 데 **서열 번호 303**의 특정 부위가 중요하다는 것이 본원에서 인정된다. 따라서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 303**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{17}을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[1143] 추가의 실시양태에서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 303**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{18}을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

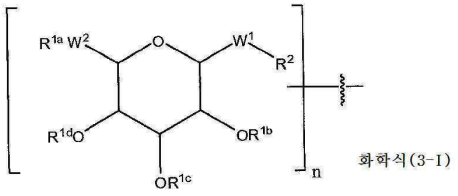
[1144] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 303**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{19}를 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[1145] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 303**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{20}을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[1146] 추가의 실시양태에서, 상기 기술된 상기 글루카곤 유사체 투여로 체중은 감소하게 된다.

[1147] 상기 기술된 실시양태 중 임의의 실시양태에서, 상기 글루카곤 유사체는 하기 화학식(3-I)의 계면활성제 X로 변형된다:

[1148] <화학식(3-I)>

[1149] 

화학식(3-I)

[1150] 상기 식에서,

[1151] R^{1a}는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[1152] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;

[1153] W^1은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, -(C=O), -(C=O)-O-, - (C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH-, 또는 $-CH_2-S-$이고;

[1154] W^2는 -O-, $-CH_2-$ 또는 -S-이고;

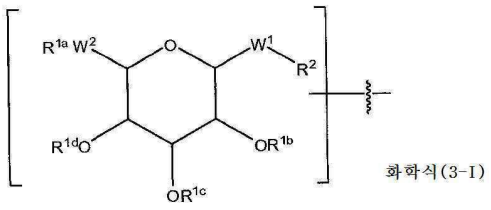
[1155] R^2는 독립적으로 각각의 경우에서, U에의 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, $-NH_2$, -SH, C_2-C_4-알켄, C_2-C_4-알킨, $-NH(C=O)-CH_2-Br$, $-(CH_2)_m$-말레이미드, 또는 $-N_3$이고;

[1156] n은 1, 2 또는 3이고;

[1157] m은 1-10이다.

[1158] 구체적인 실시양태에서, 상기 글루카곤 유사체는 하기 화학식(3-I)의 구조를 가지는 계면활성제 X로 변형된다:

[1159] <화학식(3-I)>

[1160] 

화학식(3-I)

[1161] 상기 식에서,

[1162] R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

[1163] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;

[1164] W^1은 -(C=O)-NH-이고;

[1165] W^2는 -O-이고;

[1166] R^2는 결합이다.

[1167] 상기 기술된 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_1-C_{20} 알킬기, C_8-C_{20} 알킬기, C_{12}-C_{18} 알킬기 또는 C_{14}-C_{18} 알킬기이다.

[1168] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 632**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{17}을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[1169] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 632**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{18}을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[1170] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 632**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{19}를 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[1171] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 632**의 아미노산 잔기

aa_1-aa_{20}을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[1172] 상기 기술된 실시양태에 대한 일부 경우에서, 상기 글루카곤 유사체는 심혈관 질환이 허혈성 이벤트와 관련이 있을 때에 투여된다.

[1173] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 303**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{17}을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[1174] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 303**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{18}을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

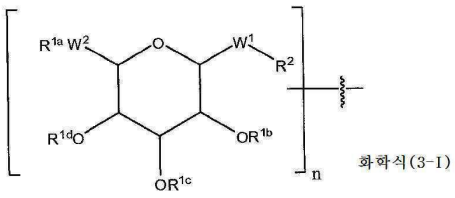
[1175] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 303**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{19}를 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[1176] 본원에서는 또한 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, **서열 번호 303**의 아미노산 잔기 aa_1-aa_{20}을 포함하는 글루카곤 유사체를 투여하는 단계를 포함하는, 심혈관 질환 치료를 필요로 하는 개체에서 심혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[1177] 상기 기술된 실시양태에 대한 일부 경우에서, 상기 글루카곤 유사체는 심혈관 질환이 허혈성 이벤트와 관련이 있을 때에 투여된다.

[1178] 상기 기술된 실시양태 중 임의의 실시양태에서, 상기 글루카곤 유사체는 하기 화학식(3-I)의 계면활성제 X로 변형된다:

[1179] <화학식(3-I)>

[1180] 

화학식(3-I)

[1181] 상기 식에서,

[1182] R^{1a}는 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, 또는 스테로이드 핵 함유 모이어티이고;

[1183] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 각각 독립적으로 각각의 경우에서, 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기이고;

[1184] W^1은 독립적으로 각각의 경우에서, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, -(C=O), -(C=O)-O-, - (C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH-, 또는 $-CH_2-S-$이고;

[1185] W^2는 -O-, -CH2- 또는 -S-이고;

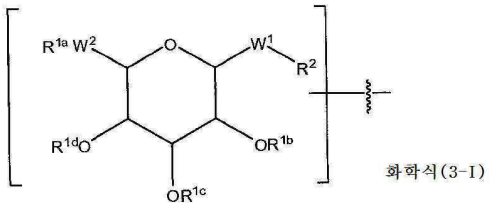
[1186] R^2는 독립적으로 각각의 경우에서, U에의 결합, H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기, 치환된 또는 비치환된 알콕시아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 아르알킬기, $-NH_2$, -SH, C_2-C_4-알켄, C_2-C_4-알킨, $-NH(C=O)-CH_2-Br$, $-(CH_2)_m$-말레이미드, 또는 $-N_3$이고;

[1187] n은 1, 2 또는 3이고;

[1188] m은 1-10이다.

[1189] 구체적인 실시양태에서, 상기 글루카곤 유사체는 하기 화학식(3-I)의 구조를 가지는 계면활성제 X로 변형된다:

[1190] <화학식(3-I)>

[1191] 

화학식(3-I)

[1192] 상기 식에서,

[1193] R^{1a}는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{30} 알킬기이고;

[1194] R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{1d}는 H이고;

[1195] W^1은 -(C=O)-NH-이고;

[1196] W^2는 -O-이고;

[1197] R^2는 결합이다.

[1198] 상기 기술된 실시양태 중 일부에서, R^{1a}는 C_1-C_{20} 알킬기, C_8-C_{20} 알킬기, C_{12}-C_{18} 알킬기 또는 C_{14}-C_{18} 알킬기이다.

[1199] 아미노 또는 카복실 말단에서의 변형은 임의적으로 펩티드(예컨대, 글루카곤 또는 GLP-1)로 도입될 수 있다(문헌 [Nestor, J. J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399-4418]). 예를 들어, 펩티드는 N 말단 상에서 절두되거나, 아실화될 수 있고, 이로써 일부 펩티드에 대해 관찰되는 바와 같은, 낮은 효능, 부분적인 효능 및 길항 활성을 보이는 펩티드 유사체를 수득할 수 있다(문헌 [Gourlet, P., et al. (1998) Eur J Pharmacol 354: 105-111], [Gozes, I. and Furman, S. (2003) Curr Pharm Des 9: 483-494])(상기 문헌의 내용은 본원에서 참고로 포함된다)). 예를 들어, bPTH의 처음 6개의 잔기의 결실을 통해 길항 유사체를 수득할 수 있고(문헌 [Mahaffey, J.E., et al. (1979) J Biol Chem 254: 6496-6498]; [Goldman, M.E., et al. (1988) Endocrinology 123: 2597-2599]), 본원에 기술된 펩티드에 대한 유사한 작용을 통해 강력한 길항성 유사체를 수득할 수 있다. 본원에 기술된 변형, 예컨대, 장쇄 알킬 글리코시드로 치환되었을 때, 펩티드의 N 말단에의 다른 변형, 예컨대, D-아미노산, 예컨대, D-Phe의 결실 또는 도입을 통해서도 또한 강력하고 장기간 지속되는 효능제 또는 길항제를 수득할 수 있다. 상기와 같은 효능제 및 길항제 또한 상업적 유용성을 가지며, 이는 본원에 기술된 고려되는 실시양태의 범주 내에 포함된다.

[1200] 펩티드 유사체에 공유 결합되어 있는 계면활성제로서, 여기서, 고유 펩티드는 아세틸화, 아실화, PEG화, ADP 리보실화, 아미드화, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착, 포스포티딜이노시톨의 공유 부착, 가교 결합, 폐환화, 디술피드 결합 형성, 탈메틸화, 시스테인의 공유 가교 형성의 형성, 피로글루타메이트 형성, 포르밀화, 감마 카복실화, 당화, GPI 앵커 형성, 하이드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 단백질 분해 프로세싱, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 당화, 지질 부착, 황산화, 글루탐산 잔기의 감마 카복실화, 하이드록실화 및 ADP 리보실화, 셀레노일화, 황산화, 운반 RNA를 매개로 한 아미노산의 단백질에의 부가, 예컨대, 아르기닐화, 및 유비퀴틴화에 의해 변형되는 것인, 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 예를 들어, 문헌 [Nestor, J.J., Jr. (2007) Comprehensive Medicinal Chemistry II 2: 573-601], [Nestor, J.J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399-4418], [Creighton, T.E. (1993, Wold, F. (1983) Posttranslational Covalent Modification of Protein 1-12], [Seifter, S. and Englard, S. (1990) Methods Enzymol 182: 626-646], [Rattan, S.I., et al. (1992) Ann N Y Acad Sci 663: 48-62]를 참조할 수 있다. 분지화 또는 분지화되지 않은, 분지형 또는 사이클릭인 펩티드 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 사이클릭, 분지형 및 분지형 환형 펩티드는 번역 후 천연 프로세스로부터 생성되고, 이 또한 적합한 합성 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의의 펩티드 생성물은 상기 기술된 펩티드 유사체를 포함하며, 이

는 이어서 알킬 글리코시드 계면활성제 모이어티에 공유 결합된다.

[1201] 적합한 위치에서의 본원에서 청구된 유사체의 치환에 의해, 예컨대, 링커 아미노산 상에서의 예를 들어, Lys의 ε 위치에서의 아실화에 의해 지방산, 예컨대, 옥탄산, 데카노산, 도데카노산, 테트라데카노산, 헥사데카노산, 옥타데카노산, 3-페닐프로판산 등으로, 또는 포화 또는 불포화된 알킬 쇄로 치환된 펩티드 쇄(문헌 [Zhang, L. and Bulaj, G. (2012) Curr Med Chem 19: 1602-1618]) 또한 본원에서 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 상기 유사체에 대한 비제한적인 예시적 일례로는

[1202] His_1-Aib_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}- Ser_{16}- Arg_{17}-Lys(N-엡실론-도데카노일)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 636**)

[1203] His_1-Aib_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}- Ser_{16}-Arg_{17}-Lys(N-엡실론-테트라데카노일)$_{18}$-$Ac4c_{19}$-NH_2(**서열 번호 637**)

[1204] His_1-Aib_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-Ser_{16}-Arg_{17}-Lys(N-엡실론-헥사데카노일)$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 638**)

[1205] His_1-Aib_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-Aib_{16}-Arg_{17}-Lys(N-엡실론-도데카노일)$_{18}$-NH_2(**서열 번호 639**)

[1206] His_1-Aib_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}- Aib_{16}-Arg_{17}-Lys(N-엡실론-테트라데카노일)$_{18}$-NH_2(**서열 번호 640**)

[1207] His_1-Aib_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}- Aib_{16}-Arg_{17}-Lys(N-엡실론-헥사데카노일)$_{18}$-NH_2(**서열 번호 641**)

[1208] His_1-Aib_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-Ser_{16}-Arg_{17}-Lys(N-엡실론-(감마-글루타밀)-N-알파-테트라데카노일))$_{18}$-Aib_{19}-NH_2 (**서열 번호 642**) 등.

[1209] 추가의 실시양태에서, 펩티드 쇄는 적합한 위치에서 링커 아미노산, 예를 들어, Cys의 술프하이드릴 상에서의 반응에 의해 스페이서 및 소수성 모이어티, 예컨대, 스테로이드 핵, 예를 들어, 콜레스테롤 모이어티에 의해 임의적으로 치환된다. 상기 실시양태 중 일부에서, 변형된 펩티드는 추가로 하나 이상의 PEG 쇄를 포함한다. 상기 분자에 대한 비제한적인 예로는

[1210] His_1-Aib_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-Aib_{16}-Arg_{17}-Cys(S-(3-(PEG4-아미노에틸아세트아미드-콜레스테롤)))$_{18}$-Aib_{19}-NH_2(**서열 번호 643**),

[1211] His_1-Aib_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-사이클로(Glu_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-Lys_{16})-Arg_{17}-Cys(S-(3-(PEG4-아미노에틸아세트아미드-콜레스테롤)))$_{18}$-NH_2(**서열 번호 644**).

[1212] 20종의 표준 아미노산 이외에도, 다수의 "비표준 아미노산" 또는 비천연 아미노산이 당업계에 공지되어 있고, 이는 상기 기술된 바와 같이, 본원에 기술된 화합물에 도입될 수 있다. 다른 비표준 아미노산은 컨쥬게이션을 위해 반응성 측쇄로 변형된다(문헌 [Gauthier, M.A. and Klok, H.A. (2008) Chem Commun (Camb) 2591-2611]; [de Graaf, A.J., et al. (2009) Bioconjug Chem 20: 1281-1295]). 한 접근법에서, 개량된 tRNA/tRNA 신테타제는 쌍을 형성하고, 이는 앰버 서프레서 코돈에 의해 발현 플라스미드에서 코딩된다(문헌 [Deiters, A, et al. (2004). Bio-org. Med. Chem. Lett. 14, 5743-5]). 예를 들어, p-아지도페닐알라닌을 펩티드 내로 도입한 후, "휘스겐(Huisgen) [3+2] 사이클로부가"로 알려져 있는 유기 반응을 촉진시키기 위해 환원제 및 구리 이온의 존재하에서 관능화된 계면활성제, 또는 아세틸렌 모이어티를 가지는 PEG 중합체와 반응시켰다. 아세틸렌 변형된 알킬 글리코시드 또는 PEG 변형된 글리코시드를 함유하는 본원에 기술된 시약을 사용하는 유사한 일련의 반응을 통해 PEG화된 또는 알킬 글리코시드 변형된 펩티드를 수득할 수 있다. 약 50개 미만의 잔기로 이루어진 펩티드의 경우, 쇄 중 원하는 위치에 상기의 반응성 아미노산 잔기를 도입하는 데 표준 고체상 합성법이 사용된다. 상기 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 단지 PEG만의 도입으로 변형된 펩티드와는 상이한 스펙트럼의 약리학적 및 의약적 특성을 제공한다.

[1213] 펩티드 유사체에 대해 다수의 치환이 가능하되, 단, 아미노산 서열은 도입된 계면활성제 모이어티를 가지며, 본원에 기술된 계면활성제 변형된 펩티드 생성물의 바람직한 특성을 가진다는 것을 당업자는 이해할 것이다.

[1214] **특정 정의**

[1215] 본 명세서에서 사용되는 바, "하나"("a" 또는 "an")라는 것은 하나 이상의 것을 의미한다. 본 특허청구범위(들)에서 사용되는 바, "포함하는"이라는 단어와 함께 사용될 때, "하나"("a" 또는 "an")라는 단어는 하나 이상의 것을 의미한다. 본원에서 사용되는 바, "또 다른"이라는 것은 적어도 두 번째 것 또는 그 이상의 것을 의미한다.

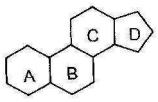
[1216] 본원에서 사용되는 바, 각종의 일반 아미노산에 대한 1 및 3문자로 된 약어는 문헌 [Pure Appl. Chem. 31, 639-645 (1972) and 40, 277-290 (1974)]에서 권고되는 바와 같고, 이는 37 CFR § 1.822(55 FR 18245, 1990년 5월 1일)를 준수한다. D- 또는 DL과 같이 달리 지정되지 않는 한, 약어는 L 아미노산을 나타낸다. 천연 및 비천연의 특정 아미노산은 비키랄(achiral), 예컨대, 글리신, α-아미노-이소부티르산(Aib)이다. 펩티드 서열은 모두 좌측의 N 말단 아미노산에서부터 우측의 C 말단 아미노산으로 제시되어 있다.

[1217] "알킬"기는 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 알킬기에 대한 언급하는 것은 "포화된 알킬" 및/또는 "불포화된 알킬", 즉, 알켄 또는 알킨을 포함한다. 포화인지 또는 불포화인지와는 상관없이, 알킬기는 분지쇄, 직쇄, 또는 사이클릭 기를 포함한다. 알킬기는 임의적으로 옥소, 할로겐, 아릴, 사이클로알킬, 소수성 천연 생성물, 예컨대, 스테로이드, 아르알킬 쇄(알콕시아릴 포함), 아실 모이어티를 함유하는 알킬 쇄 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는 치환기로 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 펩티드에서 잔기(예컨대, Tyr 또는 Dmt)의 Nα 위치에 연결된다. 이러한 부류는 N-알킬이라고 지칭되며, 이는 C_1-C_{10}으로부터의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 또는 아릴 치환된 알킬기, 예컨대, 벤질, 페닐에틸 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알킬 모이어티는 당류 모이어티에의 (전형적으로는 예를 들어, 글루코스의 1번 위치에의) 글리코시드 결합 중의 1-알킬기이다. 상기 1-알킬기는 C_1-C_{30} 알킬기이다.

[1218] "아릴"기는 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 것인, 방향족 고리를 의미한다. 본원에 기술된 아릴 고리는 5, 6, 7, 8, 9개, 또는 9개 초과의 탄소 원자를 가지는 고리를 포함한다. 아릴기는 임의적으로 할로겐, 알킬, 아실, 알콕시, 알킬티오, 술포닐, 디알킬-아미노, 카복실 에스테르, 시아노 등으로부터 선택되는 치환기로 치환된다. 아릴기의 예로는 페닐 및 나프탈레닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[1219] "아실"이라는 용어는 C_1-C_{20} 아실 쇄를 의미한다. 상기 쇄는 선형 지방족 쇄, 분지형 지방족 쇄, 사이클릭 알킬 모이어티를 함유하는 쇄, 소수성 천연 생성물, 예컨대, 스테로이드, 아르알킬 쇄, 또는 아실 모이어티를 함유하는 알킬 쇄를 포함할 수 있다.

[1220] "스테로이드 핵"이라는 용어는 하기 제시된 바와 같이 A, B, C 및 D로 표시된 4개의 융합 고리의 배열을 포함하는 스테로이드 코어를 의미한다:

[1221] 

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

[1222] 본원에서 사용되는 바, "치료학적 조성물"은 수성 또는 유기 담체 또는 부형제와의 혼합물을 포함할 수 있고, 예를 들어, 정제, 펠릿, 캡슐제, 동결건조물, 좌제, 액제, 에멀젼, 현탁제, 또는 사용하기에 적합한 다른 제형용의 일반 비독성의 약학적으로 허용되는 담체와 배합될 수 있다. 상기 개시된 것 이외의 담체로는 고체, 반고체, 또는 액체 형태의 알기네이트, 콜라겐, 글루코스, 락토스, 만노스, 아카시아검, 젤라틴, 만닛톨, 전분 페이스트, 마그네슘 트리실리케이트, 탈그, 옥수수 전분, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 감자 전분, 우레아, 중간 쇄 트리글리세리드, 덱스트린, 및 제제를 제조하는 데 사용하기 적합한 다른 담체를 포함할 수 있다. 추가로, 보조 안정화제, 증점제 또는 착색제, 예를 들어, 안정화 건조제, 예컨대, 트리울로스가 사용될 수 있다.

[1223] 본원에서 사용되는 바, "약학적으로 허용되는 담체" 또는 "치료학상 유효 담체" 는 수성 또는 비수성(고체), 예를 들어, 알콜성 또는 유지성의 것, 또는 그의 혼합물이며, 이는 계면활성제, 연화제, 윤활제, 안정화제, 염료, 향료, 보존제, pH 조절용 산 또는 염기, 용매, 유화제, 겔화제, 모이스처라이저, 안정화제, 습윤제, 시간 방출제, 보습제, 또는 특정 형태의 약학 조성물 중에 보편적으로 포함되어 있는 다른 성분을 함유할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 당업계에 주지되어 있고, 이는 예를 들어, 수용액, 예컨대, 물, 또는 생리학적으로 완충처리된 염수 또는 다른 용매 또는 비히클, 예컨대, 글리콜, 글리세롤, 및 오일, 예컨대, 올리브 오일 또는 주

사용 유기 에스테르를 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체는 예를 들어, 특이적인 억제제를 안정화시키거나, 그의 흡수를 증가시키는 작용을 하는 생리학상 허용되는 화합물, 예를 들어, 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 수크로스 또는 덱스트란, 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이팅제, 저분자량 단백질 또는 다른 안정화제 또는 부형제를 함유할 수 있다.

[1224] 약학 조성물은 또한 생리학적 조건에 가깝게 만드는 것이 필요할 경우, 그에 따라 다른 약학적으로 허용되는 보조 물질을 함유할 수 있고, 상기와 같은 "물질"로는 pH 조절제, 완충화제, 장성 조절제 등, 예를 들어, 아세트산나트륨, 락트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 추가로, 펩티드, 또는 그의 변이체, 현탁제는 보관시 지질을 자유 라디칼 및 지질 과산화 손상으로부터 보호하는 지질 보호제를 포함할 수 있다. 친유성 자유 라디칼 억제제(quencher), 예컨대, 알파 토코페롤, 및 수용성 킬레이터, 예컨대, 페리옥사민이 적합하다.

[1225] 본원에서 사용되는 바, "계면활성제"는 물 계면의 장력을 변형시키는 표면 활성제이다. 전형적으로, 계면활성제는 분자내 하나의 친유성 및 하나의 친수성 기 또는 영역을 가진다. 광범위하게, 상기 기는 비누, 계면활성제, 유화제, 분산제, 및 습윤제 및 여러가지 방부제 군을 포함한다. 더욱 구체적으로, 계면활성제는 스테아릴트리에탄올아민, 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 타우로콜레이트, 라우릴아미노프로피온산, 렉시틴, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄 및 글리세린 모노스테아레이트; 및 친수성 중합체, 예컨대, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜(PEG), 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스 및 하이드록시프로필셀룰로스 또는 알킬 글리코시드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 비이온성 계면활성제(예컨대, 알킬 글리코시드 계면활성제)이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 이온성 계면활성제이다.

[1226] 본원에서 사용되는 바, "알킬 글리코시드"는 당업계에 공지되어 있는 바와 같이, 결합에 의해 임의의 소수성 알킬에 연결된 임의의 당을 의미한다. 소수성 알킬은 원하는 소수성 및 당류 모이어티의 친수성에 따라 임의의 원하는 크기로 선택될 수 있다. 한 측면에서, 알킬 쇄의 범위는 1 내지 30개의 탄소 원자; 또는 6 내지 16개의 탄소 원자 범위이다.

[1227] 본원에서 사용되는 바, "당류"란 직쇄 또는 고리 형태의 단당류, 올리고당 또는 다당류를 포함한다. 올리고당은 2개 이상의 단당류 잔기를 가지는 당류이다. 관능화된 형태로 사용하기에 적합한 많은 가능한 당류에 관한 일부 예로는 글루코스, 갈락토스, 말토스, 말토트리오스, 말토테트라오스, 수크로스, 트레할로스 등을 포함한다.

[1228] 본원에서 사용되는 바, "수크로스 에스테르"는 지방산의 수크로스 에스테르이다. 수크로스 에스테르는, 수크로스 중에는 반응에 이용될 수 있는 하이드록실기가 8개 존재하고, 아세테이트에서부터 수크로스와 반응할 수 있는 보다 크고 더욱 벌키한 지방에 이르기까지 많은 지방산 기가 존재하는 바, 많은 형태를 취할 수 있다. 이러한 가용성은 많은 생성물 및 관능기가 사용되는 지방산 모이어티에 기초하여 적합화될 수 있다는 것을 의미한다. 수크로스 에스테르는 식용 및 비식용 용도, 특히, 계면활성제 및 유화제로서의 용도를 가지며, 제약, 화장품, 계면활성제 및 식품 첨가제에서의 그의 적용은 점점 증가하고 있다. 이는 생체분해성이고, 비독성이며, 피부에는 순하다.

[1229] 본원에서 사용되는 바, "적합한" 알킬 글리코시드라는 것은 비독성 및 비이온성인 것을 의미한다. 일부 경우에서, 적합한 알킬 글리코시드는 안내, 비내, 비루, 설하, 협측, 흡입 경로를 통해, 또는 주사 경로에 의해, 예컨대, 피하, 근육내, 또는 정맥내 경로에 의해 화합물이 투여되었을 때, 화합물의 면역원성 또는 응집을 감소시키고, 그의 생체이용률을 증가시킨다. 적합한 화합물은 당업계에 공지된 방법, 및 본 실시예에 기술된 것을 사용하여 결정될 수 있다.

[1230] "링커 아미노산"은 관능화된 계면활성제와의 공유 결합에 사용되는, 반응성 작용기를 포함하는 임의의 천연 또는 비천연 아미노산이다(문헌 [de Graaf, A.J., et al. (2009) Bioconjug Chem 20: 1281-1295]). 일례로, 일부 실시양태에서, 링커 아미노산은 반응성 작용기 $-NH_2$를 포함하는 Lys, 또는 Orn; 또는 반응성 작용기 -SH를 포함하는 Lys; 또는 반응성 작용기 -C(=O)-OH를 포함하는 Asp 또는 Glu이다. 일례로, 일부 다른 실시양태에서, 링커 아미노산은 반응성 작용기, 예컨대, -OH, $-N_3$, 할로아세틸 또는 적합하게 관능화된 계면활성제와의 공유 결합을 형성하는 데 사용되는 아세틸렌기를 포함하는 임의의 아미노산이다.

[1231] 본원에서 사용되는 바, "관능화된 계면활성제"는 링커 아미노산과 공유 결합하는 데 적합하는 반응성 기를 포함하는 계면활성제이다. 일례로, 일부 실시양태에서, 관능화된 계면활성제는 링커 아미노산과 공유 결합하는 데 적합하는 반응성 기로서 (예컨대, 단당류의 6번 위치의) 카복실산기를 포함한다. 일례로, 일부 실시양태에서,

관능화된 계면활성제는 적합한 링커 아미노산과의 공유 결합을 허용하는, $-NH_2$ 기, $-N_3$ 기, 아세틸렌기, 할로아세틸기, $-O-NH_2$ 기, 또는 $-(CH_2-)_m$-말레이미드 기, 예컨대, (반응식 6에 제시된 바와 같이) 단당류의 6번 위치의 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 관능화된 계면활성제는 본원에 기술된 화학식(IV)의 화합물이다.

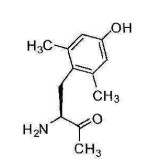
[1232] 본원에서 사용되는 바, "펩티드"라는 용어는 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드이다. 펩티드라는 용어는 짧은 펩티드(예컨대, 2-14개의 아미노산을 포함하는 펩티드), 중간 쇄 펩티드(15-50개) 또는 장쇄 펩티드(예컨대, 단백질)를 포함한다. 펩티드, 중간 쇄 펩티드 및 단백질이라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바, "펩티드"라는 용어는 아미노산 잔기, 관련된 천연적으로 발생된 구조상 변이체, 및 펩티드 결합을 통해 연결된 합성 비천연적으로 발생된 그의 유사체, 관련된 천연적으로 발생된 구조상 변이체, 및 합성 비천연적으로 발생된 그의 유사체를 포함하는 중합체를 의미하는 것으로 해석된다. 합성 펩티드는 예를 들어, 자동 펩티드 합성기를 사용하여 합성될 수 있다.

[1233] 펩티드는 유전자 코딩된 20종 아미노산 이외의 아미노산을 함유할 수 있다. "펩티드(들)"는 천연 프로세스, 예컨대, 프로세싱 및 다른 번역 후 변형 뿐만 아니라, 화학적 변형 기법에 의해서 변형될 것을 포함한다. 상기 변형은 기본 교재와 더욱 상세하게 기재되어 있는 논문에 잘 기술되어 있고, 당업자에게 주지되어 있다. 일부 실시양태에서, 동일한 유형의 변형은 주어진 펩티드 중의 여러 부위에서 같은 정도로 또는 다양한 정도로 존재할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 일부 실시양태에서, 주어진 펩티드는 1 초과의 변형 유형을 함유한다. 변형은 펩티드 골격, 아미노산 측쇄, 및 아미노 또는 카복실 말단을 비롯한, 펩티드 어느 부위에서나 일어날 수 있다.

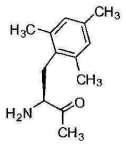
[1234] 따라서, 예를 들어, 아세틸화, 아실화, PEG화, ADP 리보실화, 아미드화, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착, 포스포티딜이노시톨의 공유 부착, 가교 결합, 폐환화, 디술피드 결합 형성, 탈메틸화, 시스테인의 공유 가교 결합 형성의 형성, 피로글루타메이트 형성, 포르밀화, 감마 카복실화, 당화, GPI 앵커 형성, 하이드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 단백질 분해 프로세싱, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 당화, 지질 부착, 황산화, 글루탐산 잔기의 감마 카복실화, 하이드록실화 및 ADP 리보실화, 셀레노일화, 황산화, 운반 RNA를 매개로 한 아미노산의 단백질에의 부가, 예컨대, 아르기닐화, 및 유비퀴틴화에 의해 변형과 같이 변형된 펩티드에 공유 결합되어 있는 계면활성제 또한 본원에 기술된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 예를 들어, 문헌 [Nestor, J.J., Jr. (2007) Comprehensive Medicinal Chemistry II 2:573-601], [Nestor, J.J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399-4418], [Creighton, T.E. (1993, Wold, F. (1983) Posttranslational Covalent Modification of Protein 1-12], [Seifter, S. and Englard, S. (1990) Methods Enzymol 182: 626-646], [Rattan, S.I., et al. (1992) Ann N Y Acad Sci 663: 48-62]를 참조할 수 있다. 분지화 또는 분지화되지 않은, 분지형 또는 사이클릭인 펩티드 또한 본원에 기술된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 사이클릭, 분지형 및 분지형 환형 펩티드는 번역 후 천연 프로세스로부터 생성되고, 이 또한 적합한 합성 방법에 의해 제조된다.

[1235] 펩티드라는 용어는 천연 및 비천연 아미노산, 또는 천연 아미노산의 유사체를 포함하는 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 바, 펩티드 및/또는 단백질 "유사체"는 천연 아미노산에 기초한 비천연 아미노산, 예컨대, 티로신 유사체를 포함하며, 이는 파라 치환된 티로신, 또는 티오 치환된 티로신, 및 메타 치환된 티로신을 포함하는데, 여기서, 티로신 상의 치환기로는 아세틸기, 벤조일기, 아미노기, 히드라진, 하이드록시아민, 티올기, 카복시기, 메틸기, 이소프로필기, C_2-C_{20} 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소, 포화된 또는 불포화된 탄화수소, O 메틸기, 폴리에테르기, 할로겐, 니트로 기 등을 포함한다. Tyr 유사체의 예로는 2,4-디메틸-티로신(Dmt), 2,4-디에틸-티로신, O-4-알릴- 티로신, 4-프로필-티로신, Cα-메틸-티로신 등을 포함한다. 리신 유사체의 예로는 오르니틴(Orn), 호모리신, Cα-메틸-리신(CMeLys) 등을 포함한다. 페닐알라닌 유사체의 예로는 치환기가 메톡시기, C_1-C_{20} 알킬기, 예를 들어, 메틸기, 알릴기, 아세틸기 등을 포함하는 것인 메타 치환된 페닐알라닌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다, 구체적인 예로는 2,4,6-트리메틸-L-페닐알라닌(Tmp), O-메틸-티로신, 3-(2-나프틸)알라닌(Nal(2)), 3-(1-나프틸)알라닌(Nal(1)), 3-메틸-페닐알라닌, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3- 카복실산(Tic), 불소화된 페닐알라닌, 이소프로필-페닐알라닌, p-아지도-페닐알라닌, p-아실-페닐알라닌, p-벤조일-페닐알라닌, p-요오도-페닐알라닌, p-브로모페닐알라닌, p-아미노-페닐알라닌, 및 이소프로필-페닐알라닌 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 당업계에 공지되어 있고, 펩티드 유사체 디자인에서 사용되는 수많은 비표준 또는 비천연 아미노산 어레이 중에는 C-알파-이치환된 아미노산, 예컨대, Aib, Cα-디에틸글리신(Deg), 아미노사이클로펜탄-1-카복실산(Ac4c), 아미노사이클로펜탄-1-카복실산 (Ac5c) 등이 있다. 상기와 같은 아미노산을 통해 빈번하게는 구속형 구조가 유도되고, 대개는 알파 나선형 구조로 편향된다(문헌 [Kaul, R. and Balaram, P. (1999) Bioorg Med Chem 7: 105-117]). 유사체 디자인에 유용한 상기 비천연 아미노산에 대한 추가의 예로

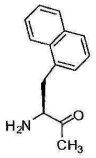
는 호모아르기닌(Har) 등이 있다. 특정 경우에서 환원된 아미드 결합을 치환하면 효소 파괴로부터의 보호는 개선되거나, 수용체 결합는 변경된다. 일례로, (Tic-ψ[CH2-NH]-ψ-Phe로 명시된) 잔기 사이에 환원된 아미드 결합을 포함하는 Tic-Phe 디펩티드의 도입을 통해 효소적 분해는 감소된다. 따라서, 상기 기술된 변형된 아미노산 및/또는 펩티드 유사체를 포함하는 펩티드에 공유 결합되어 있는 계면활성제 또한 본원에 기술된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 특정 비천연 아미노산은 하기 제시되어 있다.



2,6-디메틸-L-티로신 (Dmt)

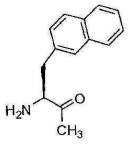


2,4,6-트리메틸-L-페닐알라닌 (Tmp)

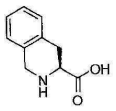


2-(1-나프틸-L-알라닌 (Nal(1))

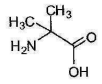
[1236]



2-(2-나프틸-L-알라닌 (Nal(2))



1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복실산(Tic)



알파-아미노 이소부티르산 (Aib)



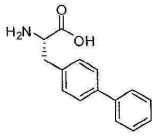
2,2-디에틸글리신 (Deg)



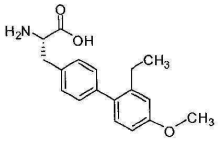
2-아미노사이클로펜탄-1-카복실산 (Ac4c)



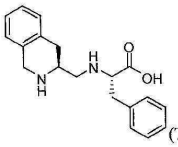
아미노사이클로펜탄-1-카복실산 (Ac5c)



2-L-비페닐-알라닌 (Bip)



2-L-(2'-에틸,4'-메톡시)-비페닐-알라닌 (Bip2EtMeO)



(Tic-Ψ[CH2-NH]-Ψ-Phe).

[1237]

[1238] 본원에서 사용되는 바, "오피오이드 펩티드"는 체내에서 오피오이드 수용체에 결합하는 짧은 아미노산 서열이다. 일부 실시양태에서, 오피오이드 펩티드는 내인성 펩티드, 예컨대, 예를 들어, 엔도르핀, 엔케팔린, 엔도모르핀, 데르모르핀 등이다. 일부 실시양태에서, 오피오이드 펩티드는 내인성 오피오이드 펩티드(예컨대, 슈도펩타이드, 구속된 펩티드, 알파 메틸 유사체 등)로부터 유도된다. 일부 실시양태에서, 오피오이드 펩티드는 외인성 및/또는 합성의 것이고, 오피오이드 펩티드의 효과를 모방하는 변형된 아미노산 및/또는 비천연 아미노산을 포함한다.

[1239] 본원에서 사용되는 바, "변이체"라는 용어는 참조 펩티드와는 상이하지만, 본질적인 특성은 보유하는 펩티드를 의미하는 것으로 해석된다. 전형적인 펩티드 변이체는 또 다른 참조 펩티드와 아미노산 서열에 있어서 차이가 난다. 일반적으로, 참조 펩티드와 변이체 사이의 서열은 전반적으로는 매우 유사하고, 많은 영역에서 동일할 수 있도록 그 차이에 있어서는 한계가 있다. 변이체 및 참조 펩티드는 임의 조합으로 하나 이상의 치환, 부가, 결실에 의해 아미노산 서열에서 차이가 날 수 있다. 치환 또는 삽입된 아미노산 잔기는 유전자 코드에 의해 코딩된 것일 수 있거나, 또는 그렇지 않을 수 있다. 펩티드의 비천연적으로 발생된 변이체는 돌연변이 유발 기법에 의해 직접 합성에 의해, 및 다른 적합한 재조합 방법에 의해 제조될 수 있다.

[1240] 이제, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질의 다양한 실시양태 및 특정 적용에 대해서 더욱 상세하게 언급할 것이다. 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 다양한 실시양태 및 적용과 함께 기술되

겠지만, 상기 실시양태 및 적용은 예시적인 것이며, 본원에 기술된 실시양태의 범주를 제한하고자 하는 것이 아님을 이해하여야 할 것이다. 추가로, 본 개시내용에 전역에 걸쳐 다양한 미국 특허, 특허 출원, 웹 사이트 및 공개 문헌이 참고되었으며, 달리 명시되지 않는 한, 이들은 각각 본원에서 참조된 관련 개시내용에 대하여 참고로 포함된다.

[1241] **펩티드**

[1242] 펩티드는 많은 중요한 역할을 하며, 많은 상업적 기회로 활용되어 왔다(문헌 [Nestor, J.J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399-4418]; [Stevenson, C.L. (2009) Curr Pharm Biotechnol 10: 122-137]). 그러나, 심지어 인정받은 이들 표적(문헌 [Tyndall, J.D., et al. (2005) Chem Rev 105: 793-826]) 및 생성물 조차도 여전히 계속해서 작용 지속 기간 및 생체이용률은 부족하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 개선된 펩티드는 현재 이용가능한 상업적 생성물과 비교하였을 때, 보다 장기간의 작용 지속 기간 및/또는 생체이용률 및/또는 치료 효능을 제공한다. 임상 개발을 위한 유사체 디자인에 대해 관심의 대상이 되는 상업적 표적(효능제 및 길항제)을 나타내는 펩티드의 일부 예시적인 예로는 예를 들어, 부류 B의 구성원, G 단백질 커플링된 수용체(GPCR) 리간드 및 관련 펩티드("세크레틴 패밀리"): 세크레틴, 부갑상샘 호르몬(PTH), 부갑상샘 호르몬 관련 단백질(PTHrP), 글루카곤, 글루카곤 유사 단백질-1 및 -2(GLP-1, GLP-2), 글루코스 의존성 인슐린 분비 펩티드(GIP), 옥신토모듈린, 뇌하수체 아데닐레이트 사이클라제 활성화 펩티드 펩티드(PACAP: Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide), 혈관작용성 장내 펩티드(VIP: Vasoactive Intestinal Peptide), 아밀린(및 유사체, 예컨대, 프람린티드, 데발린티드 등), 칼시토닌(및 유사체 예컨대, 연어 칼시토닌, 엘카토닌 등), 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP: calcitonin gene-related peptide), 아드레노메둘린, 코르티코트로핀 방출 인자 패밀리(CRF: Corticotrophin-Releasing Factor, 세레셉트(Xerecept); 우로코르틴(Urocortin)) 등과, 본원에 기술된 방법에 의해 추가의 변형을 통해 임상 생성물로서 개선된 그의 합성 유사체를 포함한다. 오피오이드 펩티드 패밀리 또한 본원에 기술된 실시양태의 범주 내에서 고려된다; 상기 펩티드는 본원에 기술된 펩티드 변형 방법으로부터 이익을 얻게 될 것이며, 그로써 작용 지속 기간을 연장시키고 특이성을 증가시키게 될 것이다. 일례로, 엔도모르핀, 다이노르핀, 엔케팔린, 데르모르핀, 카소모르핀 등의 펩티드 패밀리의 유사체는 통증, 중독 등의 치료에 관심의 대상이 되는 치료학적 접근법을 제공한다. 본원에 기술된 펩티드 생성물 제조를 위한 변형에 대하여 추가의 관심의 대상이 되는 펩티드 표적은 시상 하부 호르몬, 예를 들어, 고나도트로핀 호르몬 방출 호르몬 및 그의 유사체(예를 들어, 나파렐린, 고세렐린, 트리프토렐린, 류프로렐린, 페르티렐린, 히스트렐린, 부세렐린, 가니릴릭스, 세트로렐릭스, 데가렉릭스, 데슬로렐린 등), 아드레노코르티코트로핀, 소마토스타틴(예를 들어, 옥트레오티드, 란레오티드, 발프레오티드 등), 티로트로핀 방출 호르몬, 성장 호르몬 방출 호르몬, 및 뉴로텐신을 포함한다. 관심의 대상이 되는 상업적 표적에 대한 추가의 예로는 뇌하수체 호르몬 및 유사체 예컨대, 바소프레신(데스모프레신 등), 옥시토신 및 유사체, 갑상샘 호르몬 자극 호르몬, 프로락틴, 성장 호르몬, 황체 형성 호르몬, 여포 자극 호르몬, 알파 멜라닌 세포 자극 호르몬 유사체(멜라노탄 유사체) 등뿐만 아니라, 그의 유사체가 있다. 성장 인자는 본원에 기술된 방법을 사용하여 이롭게 변형됨으로써 개선된 제약 후보 물질을 생성할 수 있는 중요한 분자 부류이며, 예를 들어, 인슐린(및 유사체 예컨대, 리스프로(Lispro), 레베미르(Levemir), 글라르긴(glargin) 등), 인슐린 유사 성장 인자-I(IGF-I 또는 소마토메딘-C), 신경 성장 인자(NGF: Growth Factor), 섬유아세포 성장 인자(FGF: Fibroblast Growth Factor; FGF-18, FGF-20, FGF-21 등), 각질세포 성장 인자(KGF: Keratinocyte Growth Factor) 및 혈관 내피 성장 인자(VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor) 등이 있다. 특히, 관심의 대상이 되는 표적은 장관 기능 및 식욕을 조절하지만, 작용 지속 기간은 짧은 펩티드(그 중 일부는 상기 언급된 것)이며, 이는 그렐린, 췌장 펩티드, 펩티드 YY, 신경펩티드 Y, 콜레시스토키닌((Sincalide) 등), 멜라노코르틴 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 기술된 방법으로부터 이익을 얻게 되는 추가의 표적으로는 비만 관련 염증유발 지방 조직 생성물이 있으며, 이는 렙틴(및 관련된 유사체 예컨대, OB-3 펩티드), 아디포카인, 아디포넥틴, 케메린, 비스파틴, 네스파틴, 레지스틴, 종양 괴사 인자 알파, 케모카인, 단핵구 주화성 단백질-1(MCP-1: monocyte chemotactic protein-1), 오멘틴, 인터루킨 등을 포함한다. 개선된 제약 및 약력학적 거동으로부터 이익을 얻게 되는 중요한 표적은 하기 제시되는 일례 중에서도 면역 기능을 조절하는 단백질인데, 이러한 예는 제한하고자 하는 것은 아니며, 단지 예시적인 것이다: 인터페론 패밀리의 구성원(인터페론-알파, -베타, -감마, -카파, -오메가, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26 등을 비롯한, IL-10 사이토카인 패밀리), 티모펜틴(Thymopentin), 티모신(Thymosin) 알파1 등. 순환, 또는 혈액 응고를 조절하는 중요한 펩티드 생성물, 예를 들어, 예를 들어, 비발리루딘(안지오맥스(Angiomax)), 엡티바티드(인테그렐린(Integrelin)), 심방성 나트륨 이뇨 펩티드(ANP: atrial natriuretic peptide, 울라리티드(Ularitide)), 뇌 나트륨 이뇨 펩티드, c형 나트륨 이뇨 펩티드, b형 나트륨 이뇨 펩티드(네시리티드), 안지오텐신, 안지오스타틴, 로티갑티드(Rotigaptide), 트롬보스폰딘 등은 본원에 기술된 방법에

의해 개선될 것이며, 이로써, 작용 지속 기간은 연장될 것이다. 줄기 세포 증식 및 분화를 자극시키는 펩티드는 본원에 기술된 변형에 의해 개선될 수 있는 중요한 작용제이다. 예를 들어, 에리트로포이에틴, 헤마티드, 트롬보포이에틴, 대식 세포 콜로니 자극 인자(M-CSF: macrophage colony-stimulating factor), 백혈병 억제 인자(LIF: leukemia 억제제y factor), 인터루킨-6(IL-6)), 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor), 과립구 대식 세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF: granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor) 등이 계면활성제 (예컨대, 알킬 글리코시드 계면활성제)에의 공유 결합에 적합한 펩티드로서 고려된다. 신경 영양 인자는 본원에 기술된 변형으로부터 현저한 이익을 얻게 됨에 따라 작용 지속 기간 및 효능이 증가하게 되는 또 다른 소형 단백질 부류이다. 예를 들어, 신경아교 세포 신경 영양 인자(GDNF: Glial cell-derived neurotrophic factor) 및 패밀리(뉴투린, 아테민, 퍼세핀), 뉴로트로핀, 예컨대, 신경 성장 인자(NGF), BDNF 등이 있다. 염증유발 및 통증 유발 펩티드는 본원에 기술된 변형에 의해 개선되는 중요한 펩티드 표적이다. 예를 들어, 브래디키닌 억제제(또는 그의 방출 억제제, 예컨대, 에칼란티드) 및 물질 P, 특히, 길항제는 계면활성제(예컨대, 알킬 글리코시드 계면활성제)의 공유 결합에 적합한, 중요한 치료학적 표적(이카티밴트 등)을 제공한다. 바이러스 융합 억제제(퓨전(Fuzeon)), 단백질 성숙화 억제제(프로테아제 억제제), 또는 통합 억제제는 작용 지속 기간이 짧다는 데 문제를 안고 있다. 계면활성제(예컨대, 알킬 글리코시드 계면활성제)의 공유 부착을 통해 상기 억제제가 변형되면 작용 지속 기간은 연장될 것이다. 많은 프로테아제는 질환에 관여하는 것으로 밝혀졌으며, 그의 작용의 억제제가 클리닉 수준에까지 도달하였지만(문헌 [Abbenante, G. and Fairlie, D.P. (2005) Med Chem 1:71-104]), 본원에 기술된 변형에 의해 추가로 개선될 것이며, 상기 표적 또한 본원에 기술된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 추가의 천연 펩티드 생성물 및 그의 유사체, 예컨대, 통증에 대한 코노톡신 펩티드, 항미생물 디펜신 등 또한 생리학적 유체에서 생체이용률 부족, 및 짧은 작용 지속 기간의 문제를 안고 있으며, 그러므로, 본원에 기술된 펩티드 변형으로부터 이익을 얻게 될 것이다. 당업자는 본원에 기술된 변형에 따라 쉽게 변형될 수 있고, 증가된 작용 지속 기간 및 생체이용률을 제공하는 상업적으로 중요한 추가의 펩티드들 다수를 알고 있을 것이며, 상기 펩티드 또한 본 개시내용의 범주 내에서 고려된다

[1243] 아미노 또는 카복실 말단에서의 변형은 임의적으로 본 펩티드 내로 도입될 수 있다(문헌 [Nestor, J.J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399-4418]). 예를 들어, 펩티드는 N 말단 상에서 절두되거나, 아실화될 수 있고, 이로써 일부 펩티드에 대해 관찰되는 바와 같은, 낮은 효능, 부분적인 효능 및 길항 활성을 보이는 펩티드 유사체를 수득할 수 있다(문헌 [Gourlet, P., et al. (1998) Eur J Pharmacol 354: 105-111], [Gozes, I. and Furman, S. (2003) Curr Pharm Des 9: 483-494])(상기 문헌의 내용은 본원에서 참고로 포함된다)). 본원에 기술된 변형, 예컨대, 장쇄 알킬 글리코시드로 치환되었을 때, 펩티드의 N 말단에의 다른 변형, 예컨대, D-아미노산, 예컨대, D-Phe의 결실 또는 도입을 통해서도 또한 강력하고 장기간 지속되는 효능제 또는 길항제를 수득할 수 있다. 상기와 같은 효능제 및 길항제 또한 상업적 유용성을 가지며, 이는 본원에 기술된 고려되는 실시양태의 범주 내에 포함된다.

[1244] 20종의 표준 아미노산 이외에도, 상기 기술된 바와 같이, 당업계에 공지되고, 본원에 기술된 화합물에 도입될 수 있는 "비표준 아미노산" 또는 비천연 아미노산이 다수 존재한다. 다른 비표준 아미노산은 컨쥬게이션을 위해 반응성 측쇄로 변형된다(문헌 [Gauthier, M.A. and Klok, H.A. (2008) Chem Commun (Camb) 2591-2611]; [de Graaf, A.J., et al. (2009) Bioconjug Chem 20: 1281-1295]). 한 접근법에서, 개량된 tRNA/tRNA 신테타제는 쌍을 형성하고, 이는 앰버 서프레서 코돈에 의해 발현 플라스미드에서 코딩된다(문헌 [Deiters, A, et al. (2004). Bio-org. Med. Chem. Lett. 14, 5743-5]). 예를 들어, p-아지도페닐알라닌을 펩티드 내로 도입한 후, "휘스겐 [3+2] 사이클로부가"로 알려져 있는 유기 반응을 촉진시키기 위해 환원제 및 구리 이온의 존재하에서 관능화된 계면활성제, 또는 아세틸렌 모이어티를 가지는 PEG 중합체와 반응시켰다. 아세틸렌 변형된 알킬 글리코시드 또는 PEG 변형된 글리코시드를 함유하는 본원에 기술된 시약을 사용하는 유사한 일련의 반응을 통해 PEG화된 또는 알킬 글리코시드 변형된 펩티드를 수득할 수 있다. 약 50개 미만의 잔기로 이루어진 펩티드의 경우, 쇄 중 원하는 위치에 상기의 반응성 아미노산 잔기를 도입하는 데 표준 고체상 합성법이 사용된다. 상기 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 단지 PEG만의 도입으로 변형된 펩티드와는 상이한 스펙트럼의 약리학적 및 의약적 특성을 제공한다.

[1245] **중간체**

[1246] 한 실시양태에서, 본원에서는 천연 또는 비천연 아미노산 상의 반응성 작용기와 결합을 형성할 수 있는 반응성 작용기 및 계면활성제 모이어티를 포함하는 중간체 및/또는 시약을 제공한다. 이러한 중간체 및/또는 시약을 통해 인간 및 동물 질환에 사용되는 펩티드 및/또는 단백질의 생체이용률 및 제약, 약동학적 및/또는 약력학적 거동은 개선될 수 있다. 아미노산 측쇄 상의, 예를 들어, Lys의 엡실론-아미노 작용기, Cys의 술프하이드릴 상의,

또는 펩티드 및/또는 단백질 표적의 아미노 또는 카복시 말단에서의 작용기를 통한 상기 중간체 및/또는 시약의 공유 부착은 본원에 기술된 펩티드 생성물이 합성될 수 있도록 한다. 구체적인 실시양태에서, 비이온성 계면활성제 모이어티는 O-알킬 글리코시드 치환을 포함하는 단당류 또는 이당류로서, 상기 글리코시드 결합은 알파 또는 베타 입체배치인 것이다. 구체적인 실시양태에서, O-알킬 쇄는 C_1-C_{20} 또는 C_6-C_{16} 알킬 쇄로부터의 것이다.

[1247] 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 O-알킬 글리코시드 결합을 모방하는 특정 알킬 글리코시드 결합을 포함하는 비이온성 계면활성제 모이어티, 및 천연 또는 비천연 아미노산 상의 반응성 작용기와 결합을 형성할 수 있는 반응성 작용기를 포함하는 중간체 및/또는 시약을 제공한다. 상기 중간체 및/또는 시약은 S 연결된 알킬 쇄 또는 N 연결된 알킬 쇄를 함유하고, O 연결된 알킬 글리코시드 연결된 생성물과 비교하여 변경된 화학 및/또는 효소 안정성을 가진다.

[1248] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 중간체 및/또는 시약은 친수성 기가 변형된 글루코스, 갈락토스, 말토스, 글루쿠론산, 디글루쿠론산, 말토우론산 등인 화합물이다. 일부 실시양태에서, 친수성 기는 글루코스, 말토스, 글루쿠론산, 디글루쿠론산 또는 말토우론산이고, 소수성 기는 C_1-C_{20} 알킬 쇄 또는 아르알킬 쇄이다. 일부 실시양태에서, 소수성 기에의 글리코시드 결합은 알파 입체배치의 것이고, 일부 결합에서는 당류 상의 아노머 중심에서 베타이다.

[1249] 일부 실시양태에서, 친수성 기는 글루코스, 말토스, 글루쿠론산, 디글루쿠론산 또는 말토우론산이고, 소수성 기는 C_1-C_{20} 알킬 또는 아르알킬 쇄이다.

[1250] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 중간체 및/또는 시약은 카복실산기, 아미노기, 아지드, 알데히드, 말레이미드, 술프하이드릴, 하이드록실아미노기, 알킨 등인 반응성 작용기를 함유하는 계면활성제이다.

[1251] 일부 실시양태에서, 중간체 및/또는 시약은 하이드록실 작용기 중 하나가 카복실산 또는 아미노 작용기로 변형된 것인, O 연결된 알킬 글리코시드이다. 일부 실시양태에서, 시약은 알파 또는 베타 입체배치의 1-O-알킬 글루쿠론산이고, 알킬 쇄의 길이는 C_1 내지 C_{20} 길이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 알킬기의 길이는 C_6 내지 C_{18} 길이이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 알킬기의 길이는 C_6 내지 C_{16} 길이이다.

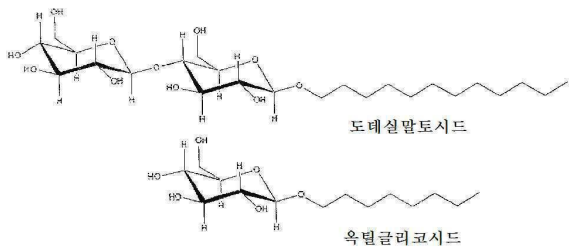
[1252] 일부 실시양태에서, 시약은 알파 또는 베타 입체배치의 1-O-알킬 디글루쿠론산이고, 알킬 쇄의 길이는 C_1 내지 C_{20} 길이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 알킬기의 길이는 C_6 내지 C_{16} 길이이다.

[1253] 일부 실시양태에서, 시약은 하이드록실 작용기 중 하나가 카복실산 또는 아미노 작용기로 변형된 것인, 알파 또는 베타 입체배치의 S 연결된 알킬 글리코시드이다.

[1254] 일부 실시양태에서, 시약은 하이드록실 작용기 중 하나가 카복실산 또는 아미노 작용기로 변형된 것인, 알파 또는 베타 입체배치의 N 연결된 알킬 글리코시드이다.

[1255] 추가의 또 다른 실시양태에서, 본원에서는 인간 및 동물 질환에 사용하는 데 허용도는 특성을 가진 공유 결합된 알킬 글리코시드를 함유하는 펩티드 및/또는 단백질 생성물을 제공한다. 반응식 1에는 변형을 통해, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 생성물의 합성에 유용한 시약 및/또는 중간체를 수득할 수 있는 예시적인 비이온성 계면활성제가 열거되어 있다.

[1256] <반응식 1>



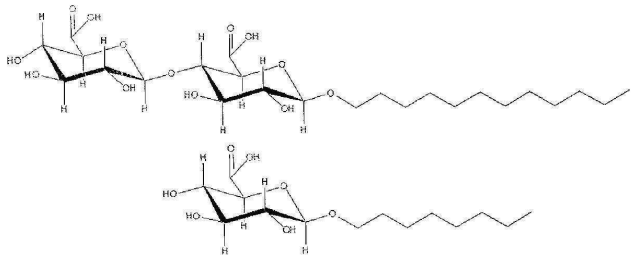
반응식 1. 상업적으로 이용가능한, 알킬 글리코시드 부류의 비이온성 계면활성제의 예

[1257]

[1258] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 계면활성제 모이어티를 펩티드 구조에 도입한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 알킬, 알

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

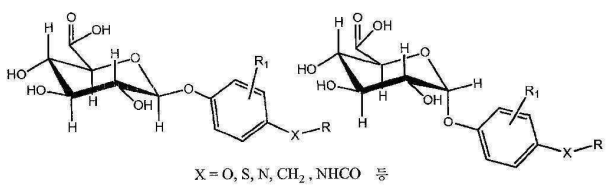
[1259] <반응식 2>



[1260] 반응식 2. 알킬 글루쿠론산 및 디글루쿠론산 부류 시약의 예

[1261] 유사하게, 아르알킬 글리코시드(알콕시아릴 포함)는 밀접한 관계가 있는 비이온성 계면활성제 시약에 대한 기초가 될 수 있다. 예를 들어, 4-알콕시페닐 β-D-글루코피라노시드는 보론 트리플루오로라이드 에테레이트의 존재하에 4-알킬옥시페놀와 펜타-O-아세틸 β-D-글루코스의 반응에 의해 쉽게 합성된다. 이어서, 상기 및 실시예에 기술되어 있는 바와 같이, 메탄올/물 중에서의 트리메틸아민을 사용한 탈아세틸화 및 선택적 산화를 통해 본원에 기술된 시약 및 펩티드 형성에 적합한 알콕시아릴 글루쿠론산 시약이 제조된다(문헌 [Smits, E., et al. (1996) J Chem Soc, Perkin Trans I 2873-2877]; [Smits, E., et al. (1997) 481-488]).

[1262] <반응식 3>

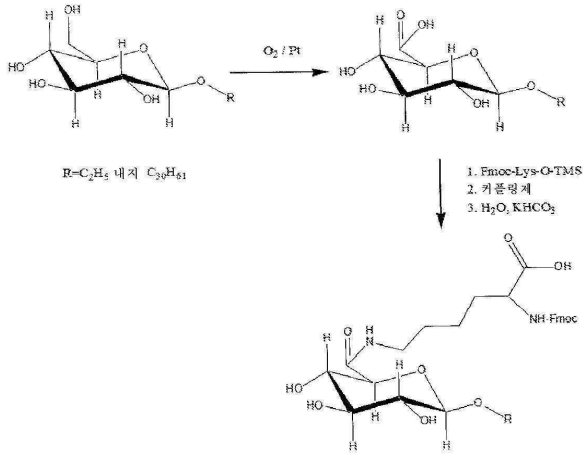


[1263] 반응식 3. 아르알킬 또는 알콕시아릴 계면활성제 모이어티의 예시적인 구성원

[1264] 글루쿠론산 부류의 중간체는 아미노산 측쇄, 예컨대, Lys의 것에의 결합을 위한 표준 커플링제에 의해 쉽게 활

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

[1265] <반응식 4>



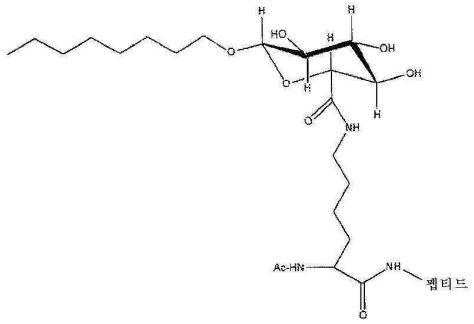
[1266] 반응식 4. 시약 제조법에 대한 예

[1267] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 생물학상 활성인 펩티드 생성물을 제조하기 위한 시약 및/또는 중간체는 합성 펩티드 생성물로의 도입을 위한 계면활성제로 변형된 링커 아미노산 패밀리를 포함한다. 따라서, 한 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은, 관능화된 계면활성제가 링커 아미노산의 측쇄(예컨대, 리신 잔기의 아미노기) 상의 작용기를 통해 가역적으로 보호된 링커 아미노산에 부착됨으로써 성장 펩티드 쇄 내로 도입될 수 있는 (반응식 4에 제시된 바와 같은) 사유 시약을 수득할 수 있는 선형 방식으로 합성되고, 남은 펩티드는 추가의 아미노산을 시스테인 잔기에 부착시킴으로써 합성된다. 본원에 기술된 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 합성하는 데 적합한 보호기는 예를 들어, 문헌 [T. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, 1999, 503-507, 736-739](상기 문헌의 개시내용은 본원에서 참고로 포함된다)에 기술되어 있다.

[1268] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 펩티드 쇄 중 링커 아미노산 상의 적합한 작용기를 통해 관능화된 계면활성제의 전장의 펩티드에의 공유 결합에 의해 합성된다.

[1269] 별법으로, 관능화된 계면활성제는 펩티드의 고체상 합성 과정 동안 탈보호화되는 링커 아미노산 측쇄에 첨가될 수 있다. 일례로, 알킬 글루쿠로닐기는 펩티드의 고체상 합성 동안 링커 아미노산 측쇄(예컨대, 탈보호화된 Lys 측쇄)에 직접 첨가될 수 있다. 예를 들어, 서브유니트로서 Fmoc-Lys(Alloc)-OH를 사용함으로써, 펩티드는 수지 상에 그대로 유지되지만, 제거될 수 있는 오르소고날 보호를 제공할 수 있다. 따라서, Pd/티오바르비탈 또는 다른 alloc 탈보호화 방법을 사용하여 Lys 측쇄를 탈보호화시키는 방법을 통해 아실 보호된 또는 비보호된 1-옥틸 베타-D-글루쿠론산 유니트와의 커플링을 위한 아미노기를 노출시킬 수 있다. 이어서, 낮은 비율(%)의 CF_3CO_2H(TFA) 절단 칵테일을 이용한 최종 탈보호화를 통해 원하는 생성물을 수득할 수 있다. 비록 글리코시드 결합은 강산에 불안정하기는 하지만, 상기 및 기타 다른 경우에서의 과정(experience)은 낮은 비율(%)의 TFA 절단 조건에 대하여 상대적으로 안정적인 것이다. 별법으로, 아실 보호화(예컨대, 아세틸, Ac; 벤조일, Bz) 또는 당류 OH 작용기 상의 트리알킬실릴 보호화는 글리코시드 결합에 대한 보호를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 이어서, 염기(NH_2NH_2/MeOH; NH_3/MeOH, NaOMe/MeOH)에 의한 탈보호화를 통해 원하는 탈보호화된 생성물을 수득할 수 있다. 반응식 4에는 본원에 기술된 시약이 도시되어 있다. 하기 반응식 5에는 본원에 기술된 펩티드 중간체가 도시되어 있다.

[1270] <반응식 5>



반응식 5. 펩티드 중간체의 예시적인 일례

[1271]

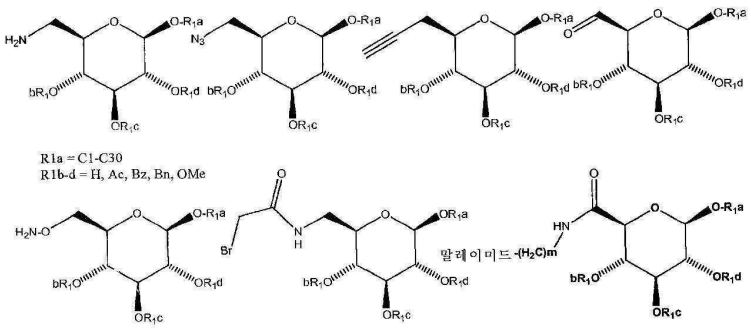
[1272] 하기 반응식 6에 제시된 바와 같이, 6번 작용기의 변형을 통해 아미노산 측쇄 작용기에의 결합을 위한 다양한 수단을 제공함으로써 추가의 시약을 생성할 수 있다. 따라서, Asp 또는 Glu 측쇄에의 결합을 위해 아미노 치환이 사용될 수 있다. 휘스겐 [3+2] 사이클로부가를 위한 상보적인 수용체를 함유하는 비천연 아미노산에의 결합을 위해 아지도 또는 알킨 치환이 사용될 수 있다(문헌 [Gauthier, M.A. and Klok, H.A. (2008) Chem Commun (Camb) 2591-2611]). 알데히드 작용기에의 연결(즉, 옥심 결합) 또는 아미노 작용기에의 연결(즉, 환원적 알킬화)을 위해 각각 아미노옥시 또는 알데히드 작용기가 사용될 수 있다. 말레이미드 또는 -NH-(C=O)-CH_2-Br 작용기는 Cys 또는 다른 SH 작용기와 화학선택적으로 결합할 수 있다. 이러한 유형의 결합 전략법은 본원에 기술된 시약과 함께 사용될 때 이롭다. 작용기의 상호 전환은 유기 합성에서 널리 실시되고 있으며, 본원에 연결된 각각의 작용기 변형으로의 다중 경로에 관한 종합 목록은 이용가능하다(문헌 [Larock, R.C. (1999)) "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, New York]).

[1273] 따라서, 예를 들어, 옥틸 1-β-D-글루코시드의 6번 위치상의 1차 하이드록실은 아지드 음이온 반응, 예컨대, 탄수화물 화학에서 사용되는 반응을 이용한 활성화 및 치환에 의해(예컨대, 토실화 이어 NaN_3에 의해) 아지드로 전환된다. 상응하는 아지드는 피리딘 중 티올아세트산을 이용한 환원에 의해(문헌 [Elofsson, M., et al. (1997) Tetrahedron 53: 369-390]) 또는 유사한 아미노기 생성 방법에 의해(문헌 [Stangier, P., et al. (1994) Liquid Crystals 17: 589-595]) 아미노 작용기로 환원된다. 아세틸렌, 아미노옥시, 및 알데히드 모이어티로의 접근법은 Ac_2O로 처리한 후, 1차 아민의 온화한 가수분해에 의해, 상업적으로 이용가능한 글루코시드로부터 이용가능한 트리아세톡시 형태에서 가장 잘 수행된다. 상기 6-하이드록시 형태는 알데히드로 선택적으로 산화될 수 있거나, 또는 토실레이트 또는 트리플레이트로서 활성화되고, NH_2OH에 의해, 또는 나트륨 아세틸리드에 의해 치환될 수 있다. 말레이미드 결합은 제시된 바와 같이 탄소 결합을 통해, 또는 바람직하게는, O 또는 아미드 결합을 통해, 또한 당업계에 주지된 바와 같이, 활성화된 하이드록실의 치환, 또는 글루쿠론산 유도체의 아미노 연결된 말레이미드 시약에의 커플링에 의해 이루어질 수 있다. 추가의 작용기 상호 전환은 의약 화학 분야의 당업자에게 주지되어 있으며, 이는 본원에 기술된 실시양태의 범주 내에 포함된다.

[1274] 당류 및 소수성 쇄가 알파 글리코시드 결합을 통해 공유 결합되어 있는 계면활성제 또한 본원에 기술된 합성 방법의 범주 내에서 고려된다. 대개 연결된 글리코시드를 합성하는 합성 경로는 당업계에 주지되어 있고, 이는 전형적으로 퍼아세틸 당으로부터 비롯되고, 산성 촉매(예컨대 SnCLi, BF_3 또는 HCl)를 사용함으로써 α 당화를 수행할 수 있다(문헌 [Cudic, M. and Burstein, G.D. (2008) Methods Mol Biol 494: 187-208], [Vill, V., et al. (2000) Chem Phys Lipids 104: 75-91](상기 문헌의 개시내용은 본원에서 참고로 포함된다)). 이당류 글리코시드에 대한 유사한 합성 경로도 존재한다(문헌 [von Minden, H.M., et al. (2000) Chem Phys Lipids 106: 157-179](상기 문헌의 개시내용은 본원에서 참고로 포함된다)). 상기와 같이 진행되는 작용기 상호 전환을 통해 상응하는 α 연결된 시약 생성을 위한 6-카복실산 등을 수득할 수 있다.

[1275] 하기 반응식 6에는 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 합성에 유용한 특정 화합물 및 시약이 열거되어 있다. 아미노산에 대한 단일 문자로 된 약어를 사용하는 표준 명명법이 사용된다.

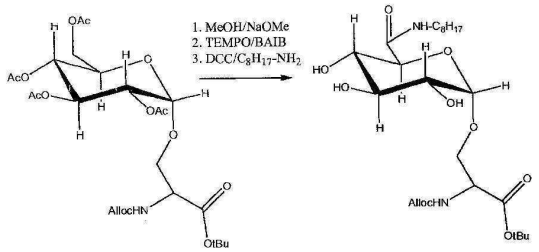
[1276] <반응식 6>



[1277] 반응식 6. 추가 시약에 관한 예

[1278] 다수의 알킬 글리코시드는 예컨대, 문헌 [Rosevear, P., et al. (1980) Biochemistry 19: 4108-4115], [Li, Y.T., et al. (1991) J Biol Chem 266: 10723-10726] 또는 [Koeltzow and Urfer, J. Am. Oil Chem. Soc, 61:1651-1655 (1984)], 미국 특허 번호 제3,219,656호 및 미국 특허 번호 제3,839,318호에 기술된 바와 같이 공지된 방법에 의해 합성될 수 있거나, 또는 예컨대, 문헌 [Li, Y.T., et al. (1991) J Biol Chem 266: 10723-10726], [Gopalan, V., et al. (1992) J Biol Chem 267: 9629-9638]에 기술된 바와 같이 효소적으로 합성될 수 있다. 천연 아미노산, 예컨대, Ser에의 O 알킬 결합은 퍼아세틸글루코스를 사용하여 Fmoc-Ser-OH에서 수행됨으로써 Nα-Fmoc-4-O-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-P-D-글루코피라노실)-L-세린을 수득할 수 있다. 상기 물질은 상기 기술된 바와 같이, 제1 탄소 원자(6번)에서 선택적으로 탈보호화되고, TEMPO/BAIB를 사용하여 선택적으로 산화됨으로써 상응하는 6-카복실 작용기를 수득할 수 있고, 이는 친유성 아민에 커플링됨으로써 새로운 부류의 비이온성 계면활성제 및 시약을 생성할 수 있다(하기 반응식 7).

[1279] <반응식 7>



[1280] 반응식 7. 비이온성 계면활성제 시약에 관한 대체 예

[1281] 소수성 알킬과 친수성 당류 사이의 결합으로는 다른 가능한 것들 중에서도 글리코시드, 티오글리코시드, 아미드(문헌 [Carbohydrates as Organic Raw Materials, F. W. Lichtenthaler ed., VCH Publishers, New York, 1991]), 우레이드(오스트리아 특허 386,414 (1988); [Chem. Abstr. 110: 137536p (1989)]; [Gruber, H. and Greber, G., "Reactive Sucrose Derivatives" in Carbohydrates as Organic Raw Materials, pp. 95-116] 참조) 또는 에스테르 결합(문헌 [Sugar Esters: Preparation and Application, J. C. Colbert ed., (Noyes Data Corp., New Jersey), (1974)])을 포함할 수 있다.

[1282] 시약에의 변형에 또는 본원에 기술된 생성물을 제제화하기 위한 것으로 선택될 수 있는 유용한 알킬 글리코시드의 예로는 알킬 글리코시드, 예컨대, 옥틸-, 노닐-, 데실-, 운데실-, 도데실-, 트리데실-, 테트라데실, 펜타데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 및 옥타데실-D-말토시드, -글루코시드 또는 -수크로시드(즉, 수크로스 에스테르)((Koeltzow) 및 (Urfer); 아나트레이스 인코퍼레이티드(Anatrace Inc.: 미국 오하이오주 모미); 칼바이오켐(Calbiochem: 미국 캘리포니아주 샌디에고); 플라카 케미에(Fluka Chemie: 스위스)에 따라 합성); 알킬 티오말토시드, 예컨대, 헵틸, 옥틸, 도데실-, 트리데실-, 및 테트라데실-β-D-티오말토시드(문헌 [Defaye, J. and Pederson, C, "Hydrogen Fluoride, Solvent and Reagent for Carbohydrate Conversion Technology" in Carbohydrates as Organic Raw Materials, 247-265 (F. W. Lichtenthaler, ed.) VCH Publishers, New York (1991)]; [Ferenci, T., J. Bacteriol, 144:7-11 (1980)]에 따라 합성); 알킬 티오글루코시드, 예컨대, 1-도데실- 또는 1-옥틸-티오 α- 또는 β-D-글루코피라노시드(아나트레이스 인코퍼레이티드: 미국 오하이오주 모미; 문헌 [Saito, S. and Tsuchiya, T. Chem. Pharm. Bull. 33:503-508 (1985)] 참조); 알킬 티오수크로스(예를 들

어, 문헌 [Binder, T. P. and Robyt, J. F., Carbohydr. Res. 140:9-20 (1985)]에 따라 합성); 알킬 말토트리오시드((Koeltzow) 및 (Urfer)에 따라 합성); 수크로스 아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 카본산 아미드(오스트리아 특허 382,381 (1987); [Chem. Abstr., 108: 114719 (1988)] 및 [Gruber and Greber pp. 95-116]에 따라 합성); 알킬 쇄에의 아미드 결합에 의해 연결된 팔라티노스 및 이소말트아민의 유도체(문헌 [Kunz, M., "Sucrose-based Hydrophilic Building Blocks as Intermediates for the Synthesis of Surfactants and Polymers" in Carbohydrates as Organic Raw Materials, 127-153]에 따라 합성); 우레아에 의해 알킬 쇄에 연결된 이소말트아민의 유도체((Kunz)에 따라 합성); 수크로스 아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 카본산 우레이드(문헌 [Gruber and Greber, pp. 95-116]에 따라 합성); 및 수크로스 아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 카본산 아미드(오스트리아 특허 382,381 (1987), [Chem. Abstr., 108: 114719 (1988)] 및 [Gruber and Greber, pp. 95-116]에 따라 합성)를 포함한다.

[1283] 일부 바람직한 글리코시드로는 글리코시드 또는 에스테드 결합에 의해 6, 8, 10, 12, 또는 14개의 탄소 원자로 이루어진 알킬 쇄에 연결된 당류 말토스, 수크로스, 글루코스 및 갈락토스, 예컨대, 헥실-, 옥틸-, 데실-, 도데실- 및 테트라데실- 말토시드, 수크로시드, 글루코시드 및 갈락토시드를 포함한다. 상기 구조체에서, 이들 글리코시드는 비독성 알콜 또는 지방산 및 올리고당 또는 당류로 분해된다. 상기 예는 본원에서 주장하는 방법에 사용학자 하는 알킬 글리코시드의 유형을 예시한 것이지만, 상기 목록을 완전한 것으로 하지는 않는다.

[1284] 일반적으로, 이러한 계면활성제(예컨대, 알킬 글리코시드)는 펩티드의 생물학적 특성을 변형시키기 위해, 예컨대, 생체이용률, 반감기, 수용체 선택성, 독성, 생체분포, 가용성, 안정성, 예컨대, 열적, 가수분해적, 산화적 안정성, 효소적 분해에 대한 저항성 등, 정제 및 프로세싱을 위한 특징, 구조적 특성, 분광 특성, 화학 및/또는 광화학적 특성, 촉매 활성, 산화 환원 전위, 예컨대, 공유적 또는 비공유적으로 다른 분자와 반응할 수 있는 능력 등을 조절하기 위해 임의적으로 디자인되거나, 선택된다.

[1285] **계면활성제**

[1286] "계면활성제"라는 용어는 "표면 활성제"라는 어구의 단축으로부터 생성된 것이다. 제약 적용에서, 계면활성제는 액체 제약 제제에서 유화제, 가용화제, 및 습윤제로서 작용하면서, 여러 많은 목적에 도움이 되는 바 액체 제약 제제에서 유용하다. 유화제는 친유성 또는 부분적으로 친유성인 물질의 수용액을 안정화시킨다. 가용화제는 약학 조성물의 성분의 가용성을 증가시켜, 달성될 수 있는 농도를 증가시킨다. 습윤제는 유체의 표면 장력을 감소시켜, 그가 가해지는 표면 상에서 쉽게 확산될 수 있도록 유도하여 심지어는 유체로 표면을 "습윤화"시키는 것인 화학적 첨가제이다. 습윤제는 제약 제제가 접촉하게 되는 점막 또는 다른 표면 부위와 긴밀하게 접촉할 수 있도록 하는 수단을 액체 제제에 제공한다. 따라서, 계면활성제는 펩티드 그 자체의 특정을 변형시키는 것 뿐만 아니라, 본원에 기술된 펩티드 생성물의 제제를 안정화시키는 데 있어서도 유용한 첨가제일 수 있다.

[1287] 구체적인 실시양태에서, 합성적으로 접근가능한 알킬 글리코시드, 예컨대, 알킬 글리코시드 도데실, 트리데실 및 테트라데실 말토시드 또는 글루코시드 뿐만 아니라, 수크로스 도데카노에이트, 트리데카노에이트, 및 테트라데카노에이트는 본원에 기술된 바와 같이, 펩티드에의 공유 결합에 적합하다. 유사하게, 상응하는 알킬티오글리코시드는 제제 개발을 위해 허용되는, 안정하고, 합성적으로 접근가능한 계면활성제이다.

[1288] 계면활성제(예컨대, 알킬 글리코시드)의 소수성 또는 친수성 영역을 적절히 변형시킴으로써 매우 광범위한 물리적 특정 및 계면활성제 특성을 달성할 수 있다. 예를 들어, 도데실 말토시드(DM)의 이중층 활성을 도데실 글루코시드(DG)의 것과 비교하는 연구를 통해, 소수성 테일의 길이가 동일함에도 불구하고, DM의 것이 DG의 것보다 3배 초과로 더 높다는 것이 밝혀졌다(문헌 [Lopez, O., et al. (2002) Colloid Polym Sci 280: 352-357]). 이러한 특별한 경우에 있어서, 극성 영역의 아이덴티티(이당류 대 단당류)가 계면활성제 거동에 영향을 미친다. 펩티드, 예컨대, 본원에 기술된 펩티드 생성물에 연결된 계면활성제의 경우, 펩티드 영역 또한 전체 분자에이 소수성 또는 친수성 특징에 기여할 수 있다. 따라서, 물리적 특정 및 계면활성제 특성을 조절함으로써 개별 펩티드 표적에 적합한 특정의 물리적 특정 및 제약 특성을 달성할 수 있다.

[1289] **PEG 변형**

[1290] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 생성물은 추가 변형을 통해 하나 이상의 PEG 모이어티를 도입하게 된다(문헌 [Veronese, F.M. and Mero, A. (2008) BioDrugs 22: 315-329]). 일부 경우에서, 큰 PEG 쇄 도입은 신장 사구체에서 펩티드가 여과되지 못하도록 함으로써 거기서 희석뇨가 형성되지 못하도록 한다(문헌 [Nestor, J.J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399-4418], [Caliceti, P. and Veronese, F.M. (2003) Adv Drug Deliv Rev 55:1261-1277]). 일부 실시양태에서, 임의적인 PEG 친수성 쇄를 통

해서, 보다 장쇄 인 알킬 글리코시드 모이어티 도입으로 소수성화된 펩티드 또는 단백질의 가용성 및 물리적 특성의 균형이 이루어질 수 있도록 할 수 있다.

[1291] 단백질의 PEG화는 또한 잠재적으로는 부정적인 영향을 미칠 수도 있다. 따라서, PEG화는 일부 단백질에 대해서는 생물학적 활성을 상당부 손실시킬 수 있고, 이는 특이 부류의 수용체에 대한 리간드와 관련될 수 있다. 상기 경우에서, 가역성 PEG화에 유익할 수 있다(문헌 [Peleg-Shulman, T., et al. (2004) J Med Chem 47: 4897-4904], [Greenwald, R.B., et al. (2003) Adv Drug Deliv Rev 55:217-250], [Roberts, M.J. and Harris, J.M. (1998) J Pharm Sci 87: 1440-1445]).

[1292] 추가로, 증가된 분자량은 사구체막 장벽 이외의 생리학적 장벽을 투과하는 것을 방해할 수 있다. 예를 들어, 고분자량 형태의 PEG화는 일부 조직으로의 투과를 방해할 수 있고, 이로써, 치료학적 효능은 감소될 수 있다고 제안된 바 있다. 추가로, 고분자량은 점막 장벽을 통과하여 이루어지는 흡수(비내, 협측, 질, 경구, 직장, 폐 전달)를 방해할 수 있다. 그러나, 안정한 분자의 폐로의 투여를 위해서는 흡수 지연이 고돌 유리할 수 있으며, 이로써 작용 지속 기간은 상당히 연장된다. 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질 생성물은 증가된 경점막 생체이용률을 가지며, 이로써 보다 긴 장쇄의 PEG 변형이 계면활성제 변형과 함께 사용될 수 있으며, 비내 또는 다른 경점막 경로 후 상업적으로 유의적인 생체이용률을 달성할 수 있다.

[1293] 일부 실시양태에서, 장쇄 PEG 중합체, 및 단쇄 PEG 중합체는 본원에 기술된 단백질 및 펩티드를 변형시키는 데 적합하다. 흡입에 의해 당뇨병을 치료하는 투여 방식은 약물 전달에 있어 새로운 접근법이며, 폐는 고도로 투과성인 막을 가지고 있다(예컨대, 엑수베라(Exubera)). 이러한 적용을 위하여 폐 장벽의 투과가 지연되도록 하기 위해 바람직한 PEG화 형태는 C_{10} 내지 C_{400}(대략 250 내지 10,000 Da) 범위의 저분자량인 것이다. 따라서, PEG에 의해 연장시키는 1차 경로는 사구체 여과 컷 오프 초과(68 kDa 초과)의 "유효 분자량"으로 달성되지만, 보다 짧은 단쇄를 사용하는 것이 폐 질환 및 다른 호흡계 병증 치료를 위해 폐 중에 체류하는 기간을 연정시키는 경로가 될 수 있다. 따라서, 약 500 내지 3000 Da의 PEG 쇄는 말초 순환으로의 진입을 저속화시키는 데에는 충분한 크기이지만, 순환 시간을 크게 연장시키는 데에는 충분하지 않다. 일부 실시양태에서, PEG화는 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질의 전신 부작용의 잠재성은 감소시키면서, 폐 조직에의 국부 효능은 증가시키는 데 적용된다. 상기 실시양태 중 일부에서, 약 750 내지 약 1,500 Da 범위의 PEG 쇄를 통틀어 "PEG 1"이라고 지칭한다.

[1294] 추가로, 그의 물리적 특성을 최적화하기 위해 본원에 기술된 화합물과 함께 다른 중합체가 사용될 수 있다. 예를 들어 폴리(2-에틸 2-옥사졸린) 컨쥬게이트는 작용 지속 기간을 연장시키기 위해 가변적인 소수성 및 충분한 크기를 가진다(문헌 [Mero, A., et al. (2008) J Control Release 125: 87-95]). 상기 중합체의 당류에의 결합을 통해, 본원에 기술된 펩티드 및/또는 단백질 변형에 사용하는 데 적합한 계면활성제 부류를 수득할 수 있다.

[1295] 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 그의 관능화를 통해 펩티드 및/또는 단백질 쇄 상의 반응성 기에 컨쥬게이션될 수 있다. 전형적인 작용기는 폴리에틸렌 글리콜 쇄 상의 상응하는 카복실, 아미노 또는 말레이미도 기(들)를 통해 펩티드 상의 아미노, 카복실 또는 술프하이드릴 기와 반응할 수 있도록 한다. 한 실시양태에서, PEG는 C_{10}-C_{3000} 쇄를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, PEG의 분자량은 40,000 달톤 초과이다. 추가의 또 다른 실시양태에서, PEG의 분자량은 10,000 달톤 미만이다. 단백질 변형으로서의 PEG는 당업계에 주지되어 있고, 그의 용도는 예를 들어, 미국 특허 번호 제4,640,835호; 제4,496,689호; 제4,301,144호; 제4,670,417호; 제4,791,192호; 및 제4,179,337호에 기술되어 있다.

[1296] 비전통적인 유형의 PEG 쇄는 자연 상태에서 양쪽성인 것으로 변형된다. 즉, 친수성 PEG 구조를 가지지만, 소수성 영역, 예컨대, 지방산 에스테르 및 다른 소수성 성분을 함유할 수 있도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Miller, M.A., et al. (2006) Bioconjug Chem 17: 267-274]; US 6,309,633(Ekwuribe 등); US 6,815,530(Ekwuribe 등); US 6,835,802(Ekwuribe 등)를 참조할 수 있다. 단백질에의 상기 양쪽성 PEG 컨쥬게이트는 원래 경구 생체이용률을 증가시키기 위해 개발된 것이지만, 그 역할에 있어서는 상대적으로 효과가 없다. 그러나, 양친매성 펩티드와의 상기 양쪽성 PEG 컨쥬게이트를 사용하면 폐에 체류하는 시간은 유의적으로 연장될 것이며, 이로써 상기 제약의 유용한 생물학적 활성은 확장될 것이다. 바람직한 PEG 쇄의 분자량은 500 내지 3,000 Da 범위이다. 이러한 컨쥬게이트를 합성하는 방법에 관한 상세한 설명은 상기 참고 문헌에 기재되어 있으며, 그의 전체 내용이 본원에 포함된다.

[1297] PEG 엔티티 그 자체가 표적 분자, 예컨대, 펩티드에 부착되는 하는 작용기를 가지는 것은 아니다. 그러므로, PEG를 부착시키기 위해서는 PEG 엔티티를 먼저 관능화시켜야 하고, 이어서, 관능화된 부착을 이용하여 PEG 엔티

티를 표적 분자, 예컨대, 펩티드에 부착시킬 수 있다(문헌 [Greenwald, R.B., et al. (2003) Adv Drug Deliv Rev 55: 217-250], [Veronese, F.M. and Pasut, G. (2005) Drug Discov Today 10: 1451-1458], [Roberts, M.J., et al. (2002) Adv Drug Deliv Rev 54: 459-476]). 한 실시양태에서, 부위 특이 PEG화는 펩티드 분자 상의 Cys 치환을 통해 달성될 수 있다. 표적 펩티드는 본원에 기술된 바와 같이, 고체상 합성, 재조합 수단, 또는 다른 수단에 의해 합성될 수 있다.

[1298] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 생성물은 1 이상의 Cys 잔기, Lys 잔기 또는 분자 다른 곳의 다른 반응성 아미노산 상의 알킬 글리코시드 및 특이적인 PEG화로 변형된 Lys 또는 다른 반응성 잔기를 포함한다.

[1299] 또 다른 실시양태에서, Lys 또는 친핵성 측쇄를 가지는 다른 잔기 잔기가 PEG 잔기 도입에 사용될 수 있다. 이는 PEG-카복실 또는 PEG-카보네이트 쇄에의 아미드 또는 카바메이트 결합을 사용함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Veronese, F.M. and Pasut, G. (2005) Drug Discov Today 10: 1451-1458]에 기술된 것을 참조할 수 있다. 대체 접근법은 SH 함유 잔기, 예컨대, 머캅토아세틸, 머캅토프로피오닐(코-CH_2-CH_2-CH_2-SH) 등의 부착을 통해 Lys 측쇄 아미노 작용기를 변형시키는 것이다. 별법으로, PEG 쇄는 합성 과정 동안 아미드로서 C 말단에 도입될 수 있다. PEG 쇄를 부착시키는 추가의 방법은 His 및 Trp의 측쇄와 반응시키는 것을 사용한다. PEG 쇄가 부착될 수 있도록 하기 위해 펩티드 쇄를 변형시키는 다른 유사 방법은 당업계에 공지되어 있고, 이는 본원에서 참고로 포함된다(문헌 [Roberts, M.J., et al. (2002) Adv Drug Deliv Rev 54: 459-476]).

[1300] **제제**

[1301] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 공유적으로 변형된 펩티드 또는 단백질은 조성물 중 펩티드 및/또는 단백질 회합 또는 응집을 추가로 감소, 방지 또는 저하시키는, 예를 들어, 펩티드 및/또는 단백질의 자기 회합 또는 자기 응집을 감소시키거나, 피험체에게 투여되었을 때, 다른 펩티드 또는 단백질와의 회합 또는 응집을 감소시키는 제제로 제공된다.

[1302] 단백질이 고농도일 때, 자기 회합은 치료학적 제제에 있어서 문제가 된다. 예를 들어, 자기 회합은 수용액 중 진한 단일클론 항체의 점성을 증가시킨다. 진한 인슐린 제제는 자기 응집에 의해 불활성화된다. 이러한 자기 회합 단백질 상호작용은 특히 단백질이 고농도일 때에는 많은 치료제의 생물학적 활성을 감소, 조절, 또는 없앤다(문헌 [Clodfelter, D.K., et al. (1998) Pharm Res 15: 254-262]). 주사 다른 수단용에 의한 전달을 위해 고농도로 제제화된 치료학적 단백질은 이러한 단백질 상호작용의 결과로서 물리적으로 불안정할 수 있거나, 불용성이 될 수 있다.

[1303] 펩티드 및 단백질 제제를 제조함에 있어 중요한 도전 과제는 제조가능하고, 안정한 투여 형태를 개발하는 것이다. 프로세싱 및 취급에 있어 중요한 물리적으로 안정한 특성에 대해서는 대개 특징 규명이 잘 이루어지지 않은 상태이고, 예측하기도 어렵다. 단백질 상호작용 및 가용성 특성에 의해 측정되는 바, 예컨대, 회합, 응집, 결정화, 침전과 같은 다양한 물리적으로 불안정한 현상을 접하게 된다. 이는 제조, 안정성, 분석, 및 전달에 있어서 중요한 도전 과제를 일으킨다. (대략 mg/kg 정도의) 고용량의 투약을 필요로 하는 펩티드 및 단백질 약물에 대한 제제를 개발하는 것이 많은 임상적 상황하에서 요구된다. 예를 들어, SC 경로를 사용할 경우, 대략 <1.5 mL가 허용되는 투여량이다. 적절한 용량으로 투약하기 위해서는 >100 mg/mL의 단백질 농도가 필요할 수 있다. 단일클론 항체의 경우, 고농도의 동결건조된 제제를 개발하는 데 유사 사항이 고려된다. 일반적으로, 보다 고농도의 단백질을 통해 보다 소량의 주사량이 사용될 수 있으며, 이는 환자의 편안함, 편의성, 및 순응도에 있어 매우 중요한 것이다. 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 화합물은 상기 응집 이벤트를 최소화하도록 디자인된 것이고, 이는 본원에 기술된 바와 같이 소량의 계면활성제를 사용함으로써 추가로 촉진될 수 있다.

[1304] 많은 사람들에게 주사는 불편한 투여 모드이기 때문에, 펩티드 치료제를 투여하는 다른 수단이 추구되어 왔다. 특정 펩티드 및 단백질 치료제는 예를 들어, 비내, 협측, 경구, 질, 흡입, 또는 따른 경점막 투여에 의해 투여될 수 있다. 그 예로 시판용 비내 스프레이 제제로서 투여되는 나파렐린(시나렐(Synarel)®) 및 칼시토닌이 있다. 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 상기 경점막 투여를 촉진시키도록 디자인된 것이고, 상기 제제는 본원에 기술된 바와 같이 소량의 계면활성제를 사용함으로써 추가로 촉진될 수 있다.

[1305] 전형적인 제제 파라미터로는 최적의 용액 pH, 완충제, 및 안정화 부형제를 선택하는 것을 포함한다. 추가로, 동결건조된 케이크 재구성은 동결건조된 또는 분말형 제제에 있어 중요하다. 추가의 중요한 문제는 자가 회합시 단백질 제제의 점성이 변화한다는 것을 포함한다. 점성 변화는 예컨대, 비내, 폐, 구강 스프레이의 경우, 스프레이(에어로졸) 전달에 있어 전달 특성을 유의적으로 변경시킬 수 있다. 추가로, 점성이 증가하게 되면, 시린지

또는 iv 라인에 의한 주사 전달은 더욱 어려워지거나, 불가능할 수 있다.

[1306] 펩티드의 완전성 및 생리학적 활성을 안정화시키고, 유지시키고자 한 많은 시도가 보고되어 있다. 일부 시도를 통해서 특히, 인슐린 펌프 시스템의 경우, 열적 변성 및 응집에 대해 안정화가 이루어졌다. 중합성 계면활성제는 (문헌 [Thurow, H. and Geisen, K. (1984) Diabetologia 27: 212-218]; [Chawla, A.S., et al. (1985) Diabetes 34: 420-424])에 기술되어 있다. 상기 화합물로 인슐린을 안정화시키는 것은 입체 구조상의 성질에 기인하는 것으로 간주되었다. 사용되는 다른 시스템 중에는 당류(문헌 [Arakawa, T. and Timasheff, S.N. (1982) Biochemistry 21:6536-6544]), 삼투물질, 예컨대, 아미노산(문헌 [Arakawa, T. and Timasheff, S.N. (1985) Biophys J 47: 411-414]), 및 물 구조 브레이커, 예컨대, 우레아(문헌 [Sato, S., et al. (1983) J Pharm Sci 72: 228-232])가 있다. 이러한 화합물은 단백질 또는 펩티드의 분자내 소수성 상호작용을 조절함으로써 그의 작용을 발휘한다.

[1307] 다양한 펩티드, 펩티드, 또는 단백질이 본원에 기술되어 있으며, 이는 본원에 기술된 공유 결합된 계면활성제 시약 중 임의의 것으로 변형될 수 있다. 이롭게는, 본원에 기술된 펩티드 변형은 친수성 기(예컨대, 당류) 및 소수성(예컨대, 알킬 쇄) 기, 둘 모두를 포함하는 계면활성제의 공유 부착을 포함하며, 이를 통해, 펩티드는 생리학적 조건하에서 안정화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 기 및 소수성 기를 포함하는 모이어티(예컨대, 글리코시드 계면활성제)의 본원에 기술된 펩티드, 및/또는 단백질에의 공유 결합을 통해, 안정성을 증진시키기 위한 목적으로(예컨대, 응집을 감소시키기 위한 목적으로) 펩티드, 및/또는 단백질의 아미노산 서열을 변형시킬 필요가 없게 된다.

[1308] 일부 실시양태에서, 제제는 본원에 기술된 계면활성제로 유도된 시약으로 변형된 펩티드를 포함하는 1 이상의 약물을 포함하고, 제제 중에서 추가로 계면활성제와 회합될 수 있으며, 여기서, 계면활성제는 추가로 예를 들어, 당류, 알킬 글리코시드, 또는 다른 부형제를 포함하고, 드롭제, 스프레이, 에어로졸, 동결건조물, 분무 건조된 제품, 주사제로 이루어진 군으로부터 선택되는 포맷으로, 및 서방형 포맷으로 투여될 수 있다. 스프레이, 및 에어로졸은 적절한 분배기의 사용을 통해 달성될 수 있고, 이는 비내, 구강 관통, 흡입 또는 다른 경점막 경로에 의해 투여될 수 있다. 동결건조물은 다른 화합물, 예컨대, 만닛톨, 당류, 1 ㎛ 크기 이하의 무수 α 락토스, 젤라틴, 생체화합성 겔 또는 중합체를 함유할 수 있다. 서방 형 포맷은 안구 삽입물, 식용가능한 미세미립자, 가수분해성 중합체, 팽윤성 점막점착성 미립자, p 민감성 미세미립자, 나노입자/라텍스 시스템, 이온 교환 수지 및 다른 중합성 겔 및 임플란트일 수 있다(오커서트(Ocusert), 알카 코포레이션(Alza Corp.: 미국 캘리포니아주); 특허 출원 WO 91/19481((Joshi, A., S. Ping) 및 (K.J. Himmelstein))). 유의적인 경구 생체이용률 또한 달성가능하다.

[1309] 본원에 기술된 펩티드 및 단백질 변형은 유기 용매의 필요성을 경감시키고, 일부 경우에서는 제거할 수 있다. 트레할로스, 락토스, 및 만닛톨 및 다른 당류가 응집을 막는 데 사용되어 왔다. 항IgE 인간화된 단일클론 항체의 응집은 300:1 내지 500:1(부형제:단백질) 범위 이상의 몰비로 트레할로스를 이용하여 제제화함으로써 최소화되었다. 그러나, 분제는 과도한 점착성을 띠고, 에어로졸 투여에 부적합하거나, 또는 보관시 원치않는 단백질 당화 반응을 보였다(문헌 [Andya, J.D., et al. (1999) Pharm Res 16:350-358]). 발견된 첨가제들은 각각 생체이물 대사, 자극 또는 독성, 또는 고비용을 비롯한, 치료제에 대한 첨가제로서의 한계를 가지고 있다. 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질과 함께 사용하기 위한 것으로 효과적이고, 비자극성이며, 비독성이고, 천연 당, 지방산, 또는 장쇄 알콜을 포함하고 있는 바, 생체 이물 대사를 필요로 하지 않으며, 수용액 중에서, 또는 수성 체액, 예컨대, 혈장 또는 타액에 의한 생리학적 수성 재구성에 의해서 계내에서 건식 펩티드 및/또는 단백질을 수성적으로 재구성할 때 응집을 최소화시키는 데에도 사용될 수 있는 부형제가 고려된다.

[1310] 다른 제제 성분으로는 그 중에서도 완충제 및 생리학적 염, 비독성 프로테아제 억제제, 예컨대, 아프로티닌 및 대두 트립신 억제제, 알파-1-항트립신, 및 프로테아제-불활성화 단일클론 항체를 포함할 수 있다. 완충제는 유기물질, 예컨대, 아세테이트, 시트레이트, 글루코네이트, 푸마레이트, 말레이트, 폴리리신, 폴리글루타메이트, ㎍산, 덱스트란 술페이트 등, 또는 무기물질, 예컨대, 포스페이트, 및 술페이트를 포함할 수 있다. 상기 제제는 저농도의 정균제, 예컨대, 벤질 알콜 등을 추가로 함유할 수 있다.

[1311] 비내 투여용으로 적합한 제제는 또한 허용되는 증발용 용매, 예컨대, 하이드로플루오로알칸 중 본원에 기술된 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물의 액제 또는 현탁제를 포함한다. 상기 제제는 정량 흡입기(MDI: metered dose inhaler)로부터 투여하는 데 적합하고, 이는 투여 부위로부터 이동이 없고, 자극이 낮고, 멸균할 필요가 없다는 이점을 가지고 있다. 상기 제제는 또한 허용되는 부형제, 또는 벌크화제, 예컨대, 1 ㎛ 크기 이하의 무

수 α 락토스를 함유할 수 있다.

[1312] 추가의 또 다른 측면에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 연장된 반감기를 보인다. 본원에서 사용되는 바, "반감기"라는 어구는 생성물이 사용 또는 소비에 부적합한 상태로 되지 않으면서 보관될 수 있는 기간으로서 광범위하게 기술된다. 본원에 기술된 조성물의 "반감기"는 또한 조성물의 품질상의 용인되는 손실에 상응하는 기간을 나타낼 수도 있다. 본원에서 사용되는 바, 조성물의 반감기는 유효 날짜와는 구별되는데; "반감기"는 본원에 기술된 조성물의 품질에 관한 것인 반면, "유효 날짜"는 조성물은 제조 및 테스트 요건과 더 관련이 있다. 예를 들어, 그의 "유효 날짜"가 지난 조성물은 여전히 안전하고 효과적일 수는 있지만, 더 이상은 제조업체에 의해서 최적의 품질을 보장받지는 못한다.

[1313] **방법**

[1314] 한 측면에서, 본원에서는 그를 필요로 하는 피험체에게 유효량의, 본원에 기술된 치료학적 조성물을 투여하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 바, "치료적 유효량"은 본원에서 그 목적을 위해 "유효량"이라는 것과 상호교환적으로 사용되고, 당업계에 공지되어 있는 바와 같이, 상기 고려 사항에 의해 결정된다. 상기 양은 그의 질환을 앓고 있는 치료받는 피험체에서 원하는 약물 매개 효과를 달성하는 데 효과적이어야 한다. 치료적 유효량은 또한 예를 들어, 생존율 개선, 더욱 신속한 회복, 또는 호전, 증상의 개선 또는 제거, 또는 다른 허용되는 바이오마커 또는 대용 마커와 같은, 당업자에 의해 선택되는 적절한 척도를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1315] 본원에 기술된 조성물은 예를 들어, 인간을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 치료를 필요로 하는 척추동물 피험체에게 전달된다. 또한, 치료하고자 하는 병증에 따라, 상기 치료학적 조성물은 제제화될 수 있고, 전신 또는 국부적으로 투여될 수 있다. 제제화 및 투여 기법은 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Co, Easton Pa.)]의 최신판에서 살펴볼 수 있다. 적합한 경로는 예를 들어, 경구 또는 경점막 투여; 예컨대, 비내; 협측; 안내, 질; 직장; 뿐만 아니라, 근육내, 피하, 정맥내, 또는 복강 투여를 비롯한, 비경구 전달을 포함할 수 있다.

[1316] 본 방법의 일부 실시양태에서, 투여를 위한 펩티드 생성물의 유효량은 약 0.1 ㎍/kg/일 내지 약 100.0 ㎍/kg/일, 또는 0.01 ㎍/kg/일 내지 약 1 mg/kg/일 또는 0.1 ㎍/kg/일 내지 약 50 mg/kg/일이다. 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 비경구적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물은 피하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펩티드 생성물의 투여 방법은 비내 흡입이다.

[1317] 그러나, 치료를 필요로 하는 임의의 특정 피험체에 대한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는 달라질 수 있고, 사용되는 특정 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사 안전성 및 작용 지속 기간, 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별, 섭식, 투여 모드 및 시간, 배출 속도, 약물 배합, 특정 병증의 중증도, 및 요법을 받고 있는 호스트를 비롯한, 다양한 인자에 의존할 것이라는 것을 이해할 것이다.

[1318] 한 실시양태에서, 계면활성제에의 공유 결합에 의해 분자를 화학적으로 변형시킴으로써 조성물 또는 분자의 생물학적 작용, 예를 들어, 수용체 결합 또는 효소적 활성을 증가 또는 지속시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 분자는 펩티드이다. 본 방법은 조성물 중의 분자를 중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜에 공유 결합시키는 것을 포함하는, 추가의 변형을 추가로 포함할 수 있다.

[1319] 방법(들)은 펩티드 및/또는 단백질 약물의 면역원성을 감소 또는 제거시키는 조성물, 비자극성인 조성물, 항박테리아 또는 항진균 활성을 가지는 조성물, 약물의 안정성 또는 생체이용률이 증가된 조성물, 상기 약물의 생체이용률 변화가 감소된 조성물, 간 초회 통과 제거는 피하는 조성물, 및 임의의 부작용을 감소 또는 제거하는 조성물을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 본원에 기술된 조성물의 모든 측면을 포함한다. 본원에서 사용되는 바, "면역원성"이라는 특정 물질 또는 조성물 또는 작용제가 면역 반응을 일으킬 수 있는 능력이다. 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질의 면역원성은 당업자에게 공지된 방법에 의해 확인할 수 있다.

[1320] 척추동물에게 1 이상의 알킬 글리코시드에 공유 결합된 펩티드를 포함하는 약물 조성물을 투여하여 전달하는 방법으로서, 여기서, 알킬은 1 내지 30개의 탄소 원자를 가지거나, 또는 추가로 6 내지 16개 범위의 탄소 원자를 가지며, 알킬 글리코시드가 약물의 안정성, 생체이용률 및/또는 작용 지속 기간을 증가시키는 것인 방법 또한 제공한다.

[1321] 또 다른 실시양태에서, 1 이상의 알킬 글리코시드에 펩티드 쇄를 공유 결합시킴으로써 펩티드 및/또는 단백질 약물의 면역원성을 감소 또는 제거하는 방법으로서, 여기서, 알킬은 1 내지 30개의 탄소 원자를 가지는 것인 방법을 제공한다.

[1322] 본 출원 전역에 걸쳐 다양한 공개 문헌이 참조된다. 당업자는 이러한 공개 문헌의 참조된 개시내용이 본 출원에 참고로 포함된다는 것을 이해할 것이다.

[1323] **치료 방법**

[1324] 일부 실시양태에서, 본원에서는 통증 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(I), (II) 또는 (III)의 펩티드 생성)을 투여하는 단계를 포함하는, 수술 후 또는 만성 통증을 비롯한, 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 실시양태 중 일부에서, 본원에 기술된 오피오이드 유사체는 중독성 또는 습관성 약품이 아니고/거나, 현 약물(예컨대, 코데인)과 비교하여 보다 소량의 투여량으로 투여되고, 현 약물과 비교하여 보다 장기간 동안 지속된다.

[1325] 일부 실시양태에서, 본원에서는 부갑상샘 기능 저하증 및/또는 골밀도 감소와 관련된 병증 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 부갑상샘 기능 저하증 및/또는 골밀도 감소와 관련된 병증을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 골밀도 감소를 특징으로 하는 병증으로는 골다공증, 골감소증, 폐경 후 골다공증, 파제트병, 글루코코르티코이드 유도성 골다공증, 고령 골다공증, 체액성 고칼슘혈증 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. .

[1326] 일부 실시양태에서, 본원에서는 부갑상샘 기능 저하증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 부갑상샘 기능 저하증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 부갑상샘 기능 저하증은 골밀도 감소와 관련이 있다.

[1327] 본원에서는 골 회복 자극, 및/또는 골 임플란트 생착 촉진을 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 골 회복을 자극시키고/거나, 골 임플란트 생착을 촉진시키는 방법을 추가로 제공한다.

[1328] 추가의 실시양태에서, 본원에서는 골밀도 증가 및/또는 골절 발생률 감소를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 골밀도를 증가시키고/거나, 골절(예컨대, 척추 골절, 엉덩이 골절 등) 발생률을 감소시키는 방법을 제공한다.

[1329] 일부 실시양태에서, 본원에서는 체액성 고칼슘혈증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(2-1- A, 2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 체액성 고칼슘혈증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 체액성 고칼슘혈증은 종양과 관련이 있다. 상기 실시양태 중 일부에서, 펩티드 생성물(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 PTH 또는 PTHrP의 역 효능제 또는 길항제이다.

[1330] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제에 공유 결합되어 있는 펩티드 및/또는 단백질은 PTH, PTHrP, 또는 그의 유사체이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 예방학적으로 투여되고, 골다공증, 골감소증, 폐경 후 골다공증, 파제트병, 글루코코르티코이드 유도성 골다공증, 고령 골다공증 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 골밀도 손실과 관련된 임의의 병증의 발병을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 치료학적으로 투여되고, 골다공증, 골감소증, 폐경 후 골다공증, 파제트병, 글루코코르티코이드 유도성 골다공증, 체액성 고칼슘혈증 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 골밀도 손실과 관련된 임의의 병증의 진행을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 예방학적으로 및/또는 치료학적으로 투여되고, 골감소증에서 골다공증으로의 진행을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 예방학적으로 및/또는 치료학적으로 투여되고, 추가의 골밀도 손실을 감소 또는 중단시켜 질환을 안정화시킨다.

[1331] 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 비경구적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드

및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 피하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 비내 흡입에 의해 투여된다.

[1332] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 현재 공지되어 있는 치료제(예컨대, 재조합 PTH, 비스포스포네이트, 항체 데노수맙 등)를 포함하는 제약과 비교하여 장기화된 작용 지속 기간을 가진다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 현재 공지되어 있는 치료제(예컨대, 재조합 PTH, 비스포스포네이트, 항체 데노수맙 등)를 포함하는 제약과 관련된 부작용(예컨대, 턱 골괴사, 피부 감염 등)을 감소시키거나 호전시키면서, 현재 공지되어 있는 치료제(예컨대, 재조합 PTH, 비스포스포네이트, 항체 데노수맙 등)를 포함하는 제약과 비교하여 보다 장기화된 기간(예컨대, > 2년) 동안 투여된다. 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 PTH 또는 PTHrP의 효능제이다. 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 PTH 또는 PTHrP의 길항제이다. 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 PTH 또는 PTHrP의 역 효능제이다.

[1333] 일부 실시양태에서, 본원에서는 인슐린 감수성 감소와 관련된 병증 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 인슐린 감수성 감소와 관련된 병증을 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 인슐린 감수성 감소를 특징으로 하는 병증으로는 대사 증후군, 비만 관련 인슐린 저항성, 고혈압, 고도한 C 반응성 단백질과 관련된 전신 염증, 당뇨병 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[1334] 척추동물에게 1 이상의 알킬 글리코시드에 공유 결합된 펩티드를 포함하는 약물 조성물을 투여하여 전달하는 단계를 포함하며, 여기서, 알킬은 1 내지 30개의 탄소 원자를 가지거나, 또는 추가로 6 내지 18개 범위의 탄소 원자를 가지며(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물), 여기서, 펩티드에의 알킬 글리코시드의 공유 결합으로 약물의 안정성, 생체이용률 및/또는 작용 지속 기간은 증가되는 것인, 비만, 대사 증후군, 2형 당뇨병, 고혈압, 죽상동맥경화증 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 인슐린 저항성과 관련된 병증을 치료하는 방법 또한 제공한다.

[1335] 본원에서는 또한 인슐린 저항성 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 인슐린 저항성을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 인슐린 저항성은 대사 증후군(X 증후군) 및/또는 당뇨병과 관련이 있다.

[1336] 본원에서는 신체의 인슐린에의 재감작 자극을 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 신체의 인슐린에의 재감작을 자극시키는 방법을 추가로 제공한다.

[1337] 추가의 실시양태에서, 본원에서는 체중 감소를 통해 인슐린 감수성 증가를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2의 펩티드 생성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 체중 감소를 통해 인슐린 감수성을 증가시키는 방법을 제공한다.

[1338] 본원에서는 또한 당뇨병 또는 전당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 상기 및 본원, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 또는 전당뇨병 치료를 필요로 하는 피험체에서 당뇨병 또는 전당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[1339] 본원에서는 하기 병증의 치료 또는 그의 진행 또는 발병 지연을 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병, 당뇨 망막병증, 당뇨 신경병증, 당뇨 신장병증, 인슐린 저항성, 고혈당증, 고인슐린혈증, 대사 증후군, 당뇨 합병증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 혈액 수준 상승, 고지혈증, 비만, 고중성지방혈증, 죽상동맥경화증, 급성 심혈관 증후군,

경색증, 허혈 재관류, 고혈압으로부터 선택되는 병증을 치료하거나, 그의 진행 또는 발병을 지연시키는 방법을 제공한다. 추가의 실시양태에서, 본원에서는 상처 치유 지연 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상처 치유 지연을 치료하는 방법을 제공한다.

[1340] 한 실시양태에서, 치료하고자 하는 상기 병증은 당뇨병이다. 한 실시양태에서, 치료하고자 하는 상기 병증은 인슐린 저항성이다. 한 실시양태에서, 치료하고자 하는 상기 병증은 대사 증후군이다. 한 실시양태에서, 상기 펩티드의 상기 유효량은 약 0.1 ㎍/kg/일 내지 약 100.0 ㎍/kg/일이다.

[1341] 한 실시양태에서, 투여 방법은 비경구 투여이다. 한 실시양태에서, 투여 방법은 경구 투여이다. 한 실시양태에서, 투여 방법은 피하 투여이다. 한 실시양태에서, 투여 방법은 비내 흡입이다.

[1342] 본원에서는 체중 증가 감소 또는 체중 감소 유도를 필요로 하는 개체에서 치료적 유효량의, 본원, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 체중 증가를 감소시키거나, 체중 감소를 유도하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 체중 증가는 대사 증후군과 관련이 있다.

[1343] 본원에서는 저혈당증 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 저혈당증을 치료하는 방법을 제공한다.

[1344] 본원에서는 또한 당뇨병 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량의, 본원, 및 도 1의 표 1 및 도 2의 표 2에 기술된 펩티드 생성물, 및 1 이상의 추가의 치료제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서, 상기 치료제는 항당뇨병제, 항비만제, 포만감 작용제, 항염증제, 항고혈압제, 항죽상동맥경화증제 및 지질 강하제로부터 선택되는 것인, 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

[1345] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제에 공유 결합되어 있는 펩티드 및/또는 단백질은 글루카곤 또는 GLP-1 펩티드, 또는 그의 유사체이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)은 예방학적으로 투여되고, 이는 대사 증후군, 고혈압, 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신 당뇨병, 고지혈증, 죽상동맥경화증, 전신 염증 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 인슐린 저항성과 관련된 임의의 병증의 발병을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)은 치료학적으로 투여되고, 이는 대사 증후군, 고혈압, 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신 당뇨병, 고지혈증, 죽상동맥경화증, 전신 염증 등과 관련된 임의의 병증의 진행을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)은 예방학적 및/또는 치료학적으로 투여되고, 이는 인슐린 저항성에서 당뇨병으로의 진행을 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)은 예방학적 및/또는 치료학적으로 투여되고, 이는 인슐린 저항성의 추가 손실을 감소 또는 중단시켜 질환을 안정화시킨다.

[1346] 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)은 비경구적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)은 피하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)은 비내 흡입에 의해 투여된다.

[1347] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)은 현재 공지되어 있는 치료제(예컨대, 익스에나티드, 메트포민 등)를 포함하는 제약과 비교하여 장기화된 작용 지속 기간을 가진다.

[1348] **PTH 유사체를 이용한 병용 요법**

[1349] 상기 기술된 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)은 비스포스포네이트, (예컨대, 알렌드로네이트) 또는 스트론튬 염; 또는 에스트로겐 유사 효과를 가진 물질, 예컨대 에스트로겐; 또는 선택성 에스트로겐 수용체 조절제, 예컨대, 랄록시펜, 타목시펜, 드롤록시펜, 토레미펜, 이독시펜, 또는 레보멜록시펜; 또는 칼시토닌 유사 물질, 예컨대 칼시토닌; 또는 비타민 D 유사체; 또는 칼슘 염을 비롯한, 골 재흡수 억제제와 함께 병용하여 투여된다. 치료제는 임의적으로 동시에, 또는 임의 순서로 순차적으로 투여된다. 일례로, 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), (2-III), (2-V), (2-

VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)인 제1 요법이 그를 필요로 하는 개체에게 시행된 후, 상기 요법에 이어 비스포스포네이트 요법인 제2 요법이 시행된다. 일례로, 일부 다른 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(2-I-A), 2 -III), (2-V), (2-VI) 또는 (2-VII)의 펩티드 생성물)인 제1 요법이 그를 필요로 하는 개체에게 시행된 후, 약물 휴약 기간 후, 에스트로겐 수용체 조절제인 제2 요법이 시행된다.

[1350] **GLP 유사체를 이용한 병용 요법**

[1351] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)은 항당뇨병제, 항비만제, 항고혈압제, 항죽상동맥경화증제 및 지질 강하제를 포함하는 군으로부터 선택되는 대사 증후군을 치료하는 다른 치료 방법과 함께 병용하여 투여된다. 일례로, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물과 함께 병용하여 투여되는 데 적합한 유효한 항당뇨병제로는 비구아니드, 술포닐우레아, 글루코시다제 억제제 PPAR γ 효능제, PPAR α/γ 이중 효능제, aP2 억제제, DPP4 억제제, 인슐린 감작제, GLP-1 유사체, 인슐린 및 메글리티니드를 포함한다. 추가의 예로는 메트포민, 글리브리드, 글리메피리드, 글리피리드, 글리피지드, 클로르프로파미드, 글리클라지드, 아카보스, 미글리톨, 피오글리타존, 트로글리타존, 로시글리타존, 무라글리타자, 인슐린, G1-262570, 이사글리타존, JTT-501, NN-2344, L895 645, YM-440, R-119702, A19677, 레파글리니드, 나테글리니드, KAD 1129, AR-HO 39242, GW-40 I 5 44, KRP2 I 7, AC2993, LY3 I 5902, NVP-DPP-728A 및 삭사글립틴을 포함한다.

[1352] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)은 유효한 항비만제 군으로부터 선택되는 대사 증후군을 치료하는 다른 치료 방법과 함께 병용하여 투여된다. 일례로, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물과 함께 병용하여 투여되는 데 적합한 유효한 항비만제로는 베타 3 아드레날린성 효능제, 리파제 억제제, 세로토닌(및 도파민) 재흡수 억제제, 갑상샘 수용체 베타 화합물, CB-1 길항제, NPY-Y2 및 NPY-Y4 수용체 효능제 및 식욕억제제를 포함한다. 상기 부류의 구체적인 구성원으로는 오르리스타트, AfL-962, A19671, L750355, CP331648, 시부트라민, 토피라메이트, 액소카인, 덱스암페타민, 펜터민, 페닐프로파놀아민, 리모나반트(SRI 417164), 및 마진돌을 포함한다.

[1353] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)은 유효 지질 강하제 군으로부터 선택되는 대사 증후군을 치료하는 다른 치료 방법과 함께 병용하여 투여된다. 일례로, 본원에 기술된 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 생성물과 함께 병용하여 투여되는 데 적합한 유효 지질 강하제로는 MTP 억제제, 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질, HMG CoA 리덕타제 억제제, 스쿠알렌 신테타제 억제제, 피브린산 유도체, LDL 수용체 활성 상향조절제, 리폭시게나제 억제제, 및 ACAT 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용제를 포함한다. 상기 부류로부터의 구체적인 예로는 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 니스바스타틴, 비사스타틴, 페노피브레이트, 겜피브로질, 클로피브레이트, 아바시미브, TS-962, MD-700, CP-52941 4, 및 LY295 427을 포함한다.

[1354] 상기 기술된 본 방법의 일부 실시양태에서, 계면활성제로 변형된 펩티드 및/또는 단백질(예컨대, 화학식(3-I-A), (3-III-A), (3-III-B) 또는 화학식(3-V)의 펩티드 생성물)은 동물 모델 및 인간에서 포만감을 주는 효과를 보이는 것을 알려져 있는, 펩티드 호르몬, 및 그의 유사체와 함께 병용하여 투여된다. 본원에 기술된 펩티드 생성물과 비만 치료용의 장기 지속형 포만감 작용제의 조합물이 본원에 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다. 상기 펩티드 포만감 작용제의 예로는 GLP-1, 췌장 폴리펩티드(PP), 콜레시스토키닌(CCK), 펩티드 YY(PYY), 아밀린, 칼시토닌, OXM, 신경펩티드 Y(NPY), 및 그의 유사체를 포함한다(문헌 [Bloom, S.R., et al. (2008) Mol Interv 8: 82-98]; [Field, B.C., et al. (2009) Br J Clin Pharmacol 68: 830-843]).

[1355] 렙틴, 그렐린 및 CART(코카인- 및 암페타민-조절된 전사체) 유사체 및 길항제를 포함하나, 이에 한정되지 않는, 펩티드 호르몬과 함께 병용되는 본원에 기술된 펩티드 생성물을 투여하는 단계를 포함하는, 비만을 치료하는 방법 또한 본원에 제시된 실시양태의 범주 내에서 고려된다.

[1356] 체내 추가의 펩티드 생성물은 지방 세포 또는 비만 상태(아디포카인)와 관련이 있으며, 염증유발 효과가 있는 것으로 알려져 있다(문헌 [Gonzalez-Periz, A. and Claria, J. (2010) ScientificWorldJournal 10: 832-856]). 상기 작용제는 본원에 기술된 펩티드 생성물과 함께 병용하여 사용될 때 추가의 바람직한 작용을 할 것이다. 본원에 기술된 펩티드 생성물과 함께 병용하여 사용될 때 유익한 효과를 제공하는 작용제의 예로는 아디포넥틴, 케메린, 비스파틴, 네스파틴, 오멘틴, 레시스틴, TNF알파, IL-6 및 오베스타틴의 유사체 및 길항제를

포함한다.

[1357] **투약**

[1358] 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 많은 질환 상태에서 치료학상 유익한 효과를 부여하는 임의의 양으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 염증 치료에 유용하다. 한 실시양태에서, 본원에 제시된 화합물은 수술 후 또는 만성 통증을 조절하는 데 유익한 활성을 부여한다. 한 실시양태에서, 본 펩티드는 통증을 조절하는 다른 형태의 치료법보다 더 높거나, 또는 더 낮은 농도로 환자에게 투여된다. 추가의 또 다른 실시양태에서, 본 펩티드는 다른 화합물과 함께 됨으로써 치료학상 시너지 효과를 부여할 수 있다.

[1359] 대표적인 전달 요법으로는 경구, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 주사 포함), 직장, 협측(설하 포함), 경피, 흡입 안내 및 비내를 포함한다. 펩티드 전달에 있어 관심의 대상이 되고, 널리 사용되는 방법은 방출 조절형 주사용 제제의 피하 주사를 수반한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 피하, 비내 및 흡입 투여에 유용하다.

[1360] 정확한 용량 및 조성, 및 가장 적절한 전달 요법을 선택하는 것은 특히 선택된 펩티드의 약리학적 특성, 치료되는 병증의 성질 및 중증도, 및 수혜자의 건강 상태 및 정신력에 의해 영향을 받게 될 것이다. 추가로, 투여 경로를 통해 물질은 차별적인 양으로 흡수될 것이다. 상이한 경로를 통해 투여된 펩티드의 생체이용률은 특히 가변적이며, 그 양은 1% 미만 내지 거의 100%가 다 되는 것으로 관찰된다. 전형적으로, 정맥내, 복강내, 또는 피하 주사 이외의 경로를 통한 생체이용률은 50% 이하이다.

[1361] 일반적으로, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질, 또는 그의 염은 약 0.001 내지 20 mg/kg(체중)/일, 약 0.01 내지 10 mg/kg(체중)/일, 약 0.1 내지 1000 μg/kg(체중)/일, 또는 약 0.1 내지 약 100 μg/kg(체중)/일인 양으로 투여된다. 투여 경로는 달라질 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 오피오이드 펩티드 및/또는 단백질, 또는 그의 염은 피하 주사에 의해 약 0.1 내지 1000 μg/kg(체중)/일, 또는 약 0.1 내지 약 100 μg/kg(체중)/일인 양으로 투여된다. 일례로, 50 kg인 여성 인간 피험체의 경우, 피하 주사에 의한 활성 성분의 1일 용량은 약 5 내지 약 5,000 μg, 또는 약 5 내지 약 5,000 μg이다. 투여 경로, 화합물 효력, 관찰되는 약동학적 프로파일 및 적용가능한 생체이용률, 및 활성제 및 치료되는 질환에 따라 다른 용량이 필요할 것이다. 투여가 흡입에 의해 이루어지는 대체 실시양태에서, 1일 용량은 1일 2회에 걸쳐 투여되는 1,000 내지 약 20,000 μg이다. 다른 포유동물, 예컨대, 말, 개, 및 소에서는 더 높은 고용량이 필요할 수 있다. 이러한 투여량은 가장 효과적인 결과를 달성하는 데 필요에 따라서 단일 투여에 의해, 다중 적용에 의해, 또는 방출 조절형을 통해 종래 약학 조성물로 전달될 수 있다.

[1362] 약학적으로 허용되는 염은 독성인 부작용없이 모체 펩티드의 바람직한 생물학적 활성을 보유한다. 상기 염의 예로는 (a) 무기산, 예를 들어, 염산, 브롬산, 황산, 인산, 질산 등으로 형성된 산 부가염; 및 유기산, 예컨대, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 글루콘산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 팜산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌술폰산, 나프탈렌 디술폰산, 폴리갈락투론산 등으로 형성된 염; (b) 다가 금속 양이온, 예컨대, 아연, 칼슘, 비스무트, 바륨, 마그네슘, 알루미늄, 구리, 코발트, 니켈, 카드뮴 등으로; 또는 N,N'-디벤질에틸렌디아민 또는 에틸렌디아민으로부터 형성된 유기 양이온으로 형성된 염기 부가염 또는 착제; 또는 (c) (a) 및 (b)의 조합, 예컨대, 아연 타네이트 염 등이 있다.

[1363] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는, 비독성 담체와 함께 혼합된, 활성 성분으로서 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물 또한 고려된다. 상기 언급된 바와 같이, 상기 조성물은 비경구(피하, 근육내 또는 정맥내) 투여용으로 특히 액체 액제 또는 현탁제 형태로; 경구 또는 협측 투여용으로 특히 정제 또는 캡슐제 형태로; 비내 투여용으로 특히 분제, 점비제, 증발용 액제 또는 에어로졸 형태로; 흡입용으로 특히 액체 액제 또는 광범위하게 정의되는 부형제와의 건식 분제의 형태로; 및 직장 또는 경피 투여용으로 제조될 수 있다.

[1364] 조성물은 편리하게 단위 투여 형태로 투여될 수 있고, 이는 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)](이는 본원에서 참고로 포함된다)에 기술되어 있는 바와 같이, 제약업계에 주지된 방법들 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 비경구 투여용 제제는 부형제로서 멸균수 또는 염수, 알킬렌 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 당류, 식물성 기원의 오일, 수소화된 나프탈렌, 혈청 알부민 나노입자(아브락산(Abraxane)으로 이용, 아메리칸 파마슈티칼 파트너스, 인코퍼레이티드(American Pharmaceutical Partners, Inc.: 미국 일리노

이주 샴버그))를 함유할 수 있다. 경구 투여용인 경우, 제제는 담즙염 또는 아실 카르니틴 부가에 의해 증진될 수 있다. 비내 투여용 제제는 증발 용매, 예컨대, 하이드로플루오로카본 중의 고체 또는 용액일 수 있고, 예를 들어, 당류, 계면활성제, 1 ㎛ 크기 이하의 무수 α 락토스 또는 덱스트란과 같은, 안정화를 위한 부형제를 함유할 수 있거나, 또는 점비제 또는 정량식 스프레이 형태로 사용하기 위한 수성 또는 오일성 액제일 수 있다. 협측 투여를 위해, 전형적인 부형제로는 당, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 전호화 전분 등을 포함한다.

[1365] 비내 투여용으로 제제화될 때, 비내 점막을 통과하는 흡수는 약 0.1 내지 15중량%, 약 0.5 내지 4중량%, 또는 약 2중량% 범위인 양의 계면활성제, 예를 들어, 글리코콜산, 콜산, 타우로콜산, 에토콜산, 데옥시콜산, 케노데옥시콜산, 데하이드로콜산, 글리코데옥시콜산, 사이클로덱스트린 등에 의해 추가로 증진될 수 있다. 자극은 감소된 상태하에서 더욱 더 큰 효능을 보이는 것으로 보고된 흡수 증진제에 대한 추가의 부류는 알킬 말토시드 부류, 예컨대, 테트라데실말토시드이다(문헌 [Arnold, J.J., et al. (2004) J Pharm Sci 93: 2205-2213], [Ahsan, F., et al. (2001) Pharm Res 18: 1742-1746]) 및 상기 문헌에 포함된 참고 문헌(상기 문헌 모두 본원에서 참고로 포함된다)).

[1366] 흡입 전달용으로 제제화되었을 때, 많은 제제는 장점을 제공한다. 활성 펩티드를 쉽게 분산되는 고체, 예컨대, 디케토피페라진(예를 들어, 테크노스피어(Technosphere) 입자; (문헌 [Pfutzner, A. and Forst, T. (2005) Expert Opin Drug Deliv 2: 1097-1106]) 또는 유사 구조체에 흡착시키면, 치료제의 흡수가 초기에 빠르게 이루어지는 제제를 수득할 수 있다. 활성 펩티드, 및 부형제를 함유하는 동결건조된 분제, 특히, 유리질 입자는 생체이용률로 폐에 전달하는 데 유용하며, 예를 들어, 엑수베라®((화이자(Pfizer) 및 아벤티스 파마슈티칼즈 인코퍼레이티드(Aventis Pharmaceuticals Inc.)의 흡입용 인슐린)를 참조할 수 있다. 흡입에 의해 펩티드를 전달하는 추가의 시스템은 문헌 [Mandal, T.K., Am. J. Health Syst. Pharm. 62: 1359-64 (2005)]에 기술되어 있다.

[1367] 충분한 활성 성분을 함유하는 방출 조절형 시스템을 원하는 방출 기간 동안 단일 투여함으로써 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 장기간 동안에 걸쳐, 예를 들어, 1주 내지 1년 동안 피험체에게 전달할 수 있다. 다양한 방출 조절형 시스템, 예컨대, 단일체 또는 저장소형 마이크로캡슐, 데포 임플란트, 중합성 하이드로겔, 삼투압 펌프, 소포, 미셀, 리포솜, 경피용 패치, 이온영동 장치 및 대체 주사용 투여 형태가 상기 목적을 위해 사용될 수 있다. 활성 성분의 전달을 필요로 하는 부위로 국부화하는 것이 일부 방출 조절형 장치의 추가의 특징이 되며, 특정 장애를 치료하는 데 있어서 유익한 것으로 입증될 수도 있다.

[1368] 방출 조절형 제제의 한 형태는 (Kent), (Lewis), (Sanders), 및 (Tice)의 선구적인 업적인 미국 특허 번호 제4,675,189호(이는 본원에서 참고로 포함된다)에 기술되어 있는 바와 같이, 저속으로 분해되는, 비독성, 비항원성 중합체, 예컨대, 코폴리(락트산/글리콜산)에 분산되어 있거나, 그안에 캡슐화되어 있는 펩티드 또는 그의 염을 함유한다. 화합물, 또는 그의 염은 또한 콜레스테롤 또는 다른 지질 매트릭스 펠릿, 또는 실라스토머 매트릭스 임플란트로 제제화될 수 있다. 추가의 저속 방출형, 데포 임플란트 또는 주사용 제제는 당업자에게 자명할 것이다. 예를 들어, 문헌 [Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978], 및 [R. W. Baker, Controlled Release of Biologically Active Agents, John Wiley & Sons, New York, 1987]을 참조할 수 있다.

[1369] 방출 조절형 제제의 추가 형태는 생체분해성 중합체, 예컨대, 코폴리(락트산/글리콜산) 또는 락트산 및 PEG의 블록 공중합체의 용액을 포함하고, 피하로 또는 근육내로 주사되어 데포 제제를 형성하는 생체허용성 용매이다. 본원에 기술된 펩티드를 상기 중합성 제제와 혼합하는 것이 작용 지속 기간이 매우 긴 제제를 형성하는 데 적합하다.

[1370] 본 명세서에서 언급된 모든 공개 문헌 및 특허 출원은 마치 각각의 독립된 공개문헌 또는 특허 출원이 참고로 포함되어 있는 것으로서 구체적으로 및 개별적으로 명시되어 있는 것과 같이 본원에서 참고로 포함된다.

[1371] 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 및 그의 합성을 위한 시약은 그의 다수의 수정과 변형이 당업계의 숙련가에게 자명한 바, 단지 예시적 설명 목적으로 의도된 하기의 실시예에서 더욱 자세하게 기술된다.

[1372] **실시예**

[1373] **실시예 1: 시약 - N-α-Fmoc, N-ε-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-리신**

[1374] 오븐에서 건조된 250 mL 에를렌마이어 플라스크에 1-옥틸 β-D-글루쿠론산(카보신트 리미티드(Carbosynth

Ltd.), 3.06 g, 10 mmol), 50 mL 무수 DMF, 및 무수 1-하이드록시벤조트리아졸(1.62 g, 12 mmol)을 넣었다. 50 mL의 DMF 중의 N'-디사이클로헥실카보디이미드(2.48 g, 12 mmol)의 냉(4℃) 용액을 교반하면서 첨가하고, 5 min 동안 반응을 계속 진행시켰다. 대량의 N, N'-디사이클로헥실우레아 백색 침전물을 소결 유리 깔대기 상에서 여과하고, 여액을 25 ml 무수 DMF 중 N-α-Fmoc-L-리신(3.68 g, 10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온으로 가온시키면서 또는 닌히드린 색상이 매우 희미해질 때까지, 25 min 동안 반응을 계속 진행시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 건조될 때까지 스트리핑하고, MeOH 중에 용해시키고, Et_2O를 이용하여 혼탁점까지 서서히 희석시키고, 냉동시킴으로써 MeOH/Et_2O로부터 결정화시켰다. EtOAc 내지 EtOAc/EtOH/AcOH의 용매 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 추가로 정제할 수 있었다.

[1375] 유사한 방식으로, 단, N-α-Boc-L-리신을 치환하여, N 말단 도입 및 유리 N 말단으로의 절단에 적합한 N-α-Boc,N-ε-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-리신을 수득하였다. 유사한 방식으로, 단, N-α-Ac-L-리신을 치환하여, N 말단이 차단된 펩티드의 N 말단에의 도입에 적합한 N-α-Ac,N-ε-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-리신을 수득하였다. 유사한 방식으로, 단, 적절량의 N-α-Fmoc-L-오르니틴을 치환하여 N-α-Fmoc,N-δ-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-오르니틴을 수득하였다. 유사한 방식으로, 단, 다른 N-모노-보호된 디아미노산을 치환함으로써 상응하는 시약을 수득하였다. 별법으로, 1-옥틸 β-D-글루쿠론산의 사전 활성화없이, 커플링 동안 일과성 Me_3Si 에스테르 보호기를 사용함으로써 시약을 형성하는 용이한 경로를 제공한다. 일과성 Me_3Si 에스테르는 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 중에서 Fmoc-Lys-OH를 동몰량의 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드아 반응시킴으로써 제조하였다. 유기층은 상기 기술된 1-알킬 글루쿠로니드와의 커플링을 위해 준비된, CH_2Cl_2 중의 용액으로서 원하는 시약을 함유하였다. 여과된 반응 혼합물을 수성 $NaHSO_4$로 세척하여 Me_3Si 에스테르를 가수분해하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다.

[1376] 유사하게, 단, 퍼아세틸 또는 퍼벤조일 1-옥틸 β-D-글루쿠론산을 사용하여 시약의 Ac, 또는 Bz 보호된 형태(예컨대, Ac_2O 처리에 의해 형성된 2,3,4-트리스아세틸 1-옥틸 β-D-글루쿠론산 등)를 수득하였다. 상기 시약은 수지로부터의 산성 절단 동안 안정성을 증가시켰고, 이는 탈보호화 동안 불안정성이 검출되었을 때에 사용되었다(문헌 [Kihlberg, J., et al. (1997) Methods Enzymol 289: 221-245] 및 상기 문헌 내에 기술된 참고 문헌 참조). 절단 후, 상기 기술된 바와 같이, MeOH/NH_3, MeOH/NaOMe, MeOH/NH_2NH_2를 사용하여 염기 촉매화된 에스테르 교환을 수행함으로써 상기 생성물을 최종적으로 탈보호화시켰다.

[1377] **실시예 2: 합성 펩티드 유사체**

[1378] 일반적으로, 펩티드 합성 방법은 보호된 아미노산을 성장 펩티드 쇄에 순차적으로 첨가하는 것을 포함한다. 보통 첫번째 아미노산 및 반응성 측쇄 기의 아미노 또는 카복실 기는 보호된다. 이어서, 상기 보호된 아미노산을 불활성 고체 지지체에 부착시키거나, 또는 용액으로 이용하고, 아미드 결합을 쉽게 형성할 수 있는 조건하에 이 또한 적합하게 보호된 것인 서열 중의 다음 아미노산을 첨가한다. 원하는 아미노산 모두가 적절한 서열로 연결된 후에는 보호기 및 임의의 고체 지지체를 제거하여 조 펩티드를 수득한다. 펩티드를 탈염화시키고, 크로마토그래피에 의해 정제한다.

[1379] 약 50개 미만의 아미노산을 가지는, 생리학상 활성인 절두된 펩티드의 유사체를 제조하는 바람직한 방법은 고체상 펩티드 합성법을 포함한다. 상기 방법에서, α-아미노(Nα) 작용기 및 임의의 반응성 측쇄는 산 또는 염기 민감성 기에 의해 보호된다. 보호기는 현존하는 펩티드 쇄에는 영향을 미치지 않으면서 쉽게 제거할 수 있음과 동시에, 펩티드 결합의 조건에 대하여 안정적이어야 한다. 적합한 α- 아미노 보호기로는 t-부톡시카보닐(Boc), 벤질옥시카보닐(Cbz), o-클로로벤질옥시카보닐, 비페닐이소프로필옥시카보닐, t-아밀옥시카보닐(Amoc), 이소보르닐옥시카보닐, α,α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시-카보닐, o-니트로페닐술페닐, 2-시아노-t-부톡시카보닐, 9-플루오레닐-메톡시카보닐(Fmoc) 등, 바람직하게, Boc 또는 더욱 바람직하게, Fmoc를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 측쇄 보호기로는 아세틸, 벤질(Bzl), 벤질옥시메틸(Bom), Boc, t-부틸, o-브로모벤질옥시카보닐, t-부틸, t-부틸디메틸실릴, 2-클로로벤질(Cl-z), 2,6-디클로로벤질, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 이소프로필, 피발릴, 테트라하이드로피란-2-일, 토실(Tos), 2,2,4,6,7-펜타메틸디하이드로벤조푸란-5-술포닐(Pbf), 트리메틸실릴 및 트리틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 화합물 합성에 바람직한 Nα-보호기는 Fmoc 기이다. 바람직한 측쇄 보호기는 Glu, Tyr, Thr, Asp 및 Ser에 대해서는 O-t-부틸기이고; Lys 및 Trp 측쇄에 대해서는 Boc 기이고; Arg에 대해서는 Pbf 기이고; Asn, Gln, 및 His에 대해서는 Trt 기이다. Lys 잔기의 선택적 변형을 위해, Fmoc 또는 t-부틸계 보호기를 절단하는 시약에 의해 제거되지 않는 보호기를 이용한 오르소고날 보호가 바람직하다. Lys 측쇄 변형에 대해 바람직한 예로는 피페리딘이 아닌 히드라진에 의해 제

거되는 것; 예를 들어, 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸(ivDde) 또는 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)에틸(Dde) 및 알릴옥시카보닐(Alloc)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[1380] 측쇄 락탐 형성이 바람직한 경우, Fmoc-Lys(ivDde) 또는 Fmoc-Lys(Dde) 보호기 방식이 바람직한데(문헌 [Houston, M.E., Jr., et al. (1995) J Pept Sci 1:274-282]; [Murage, E.N., et al. (2010) J Med Chem]), 이러한 경우에는 Fmoc-Glu(O-알릴) 및 Fmoc-Lys(Alloc)가 일시적인 보호를 위해 도입되고 사용된 후,이는, Lys(Dde) 보호기는 추후 제거를 위해 유지되고, 관능화된 계면활성제와 반응함과 동시에 락탐 형성을 위해 탈보호화될 수 있기 때문이다.

[1381] 고체상 합성에서는, 먼저 C 말단 아미노산을 적합한 수지 지지체에 부착시킨다. 적합한 수지 지지체는 시약, 및 단계식 축합 및 탈보호화 반응의 반응 조건에 대해서는 불활성이면서, 사용되는 매질에는 불용성인 것인 물질이다. 상업적으로 이용가능한 수지의 예로는 반응성 기로 변형된 스티렌/디비닐벤젠 수지, 예컨대, 클로로메틸화된 코-폴리-(스티렌-디비닐벤젠), 하이드록시메틸화된 코-폴리-(스티렌-디비닐벤젠) 등을 포함한다. 벤질화된, 하이드록시메틸화된 페닐아세트아미도메틸 (PAM) 수지가 펩티드 산 제조에 바람직하다. 화합물의 C 말단이 아미드일 경우, 바람직한 수지는 p-메틸벤즈하이드릴아미노-코-폴리(스티렌-디비닐-벤젠) 수지, 2,4 디메톡시벤즈하이드릴아미노계 수지("Rink 아미드") 등이다. 보다 큰 펩티드 합성에 특히 바람직한 지지체는 다른 중합체 매트릭스 상에 그래프팅된 PEG 서열을 함유하는 상업적으로 이용가능한 수지, 예컨대, Rink 아미드-PEG 및 PAL-PEG-PS 수지(어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems)) 또는 Fmoc 프로토콜을 사용하는 펩티드 아미드 합성용으로 디자인된 유사 수지가 있다. 따라서, 특정 경우에서, PEG 쇄에의 아미드 결합을 가지는 것이 바람직할 수 있다. 상기 경우에서, N-Fmoc-아미노-PEG-카복실산을 상기의 아미드 형성 수지(예컨대, Rink 아미드 수지 등) 등에 연결시키는 것이 편리하다. 쇄의 첫번째 아미노산을 N-Fmoc-아미노산으로서 PEG 쇄의 아미노산의 아미노 작용기에 커플링시킬 수 있다. 최종의 탈보호화를 통해 원하는 펩티드-NH-PEG-코-NH_2 생성물을 수득할 수 있다.

[1382] 승온에서 약 40℃ 내지 60℃, 바람직하게, 약 50℃에서 약 12 내지 72시간, 바람직하게, 약 48시간 동안 Nα 보호된 아미노산, 예를 들어, Boc-아미노산을 에탄올, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드(DMF) 등 중의 그의 암모늄, 세슘, 트리에틸암모늄, 1,5-디아자비사이클로-[5.4.0]운덱-5-엔, 테트라메틸암모늄, 또는 유사 염으로서, 바람직하게, DMF 중 세슘 염으로서 수지와 반응시킴으로써 PAM 수지에 부착시킬 수 있다. 최종적으로는 산 절단 후 펩티드 산 생성물, 또는 아미노 분해 후 아미드를 수득하게 될 것이다.

[1383] 약 10℃ 내지 50℃, 바람직하게, 25℃의 온도에서 약 2 내지 약 24시간, 바람직하게, 약 2시간 동안 용매 중, 예컨대, CH_2Cl_2 또는 DMF, 바람직하게, CH_2Cl_2 중에서 예를 들어, N,N'-디이소프로필카보디이미드(DIC)/1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 매개 커플링에 의해 Nα-Boc-아미노산을 벤즈하이드릴아민 수지에 부착시킬 수 있다.

[1384] Boc 기반 프로토콜의 경우, 전형적으로는 자동 펩티드 합성기에서 당업계에 주지된 방법에 의해 보호된 아미노산을 연속하여 커플링시킬 수 있다. 트리에틸아민, N,N-디-이소프로필에틸아민(DIEA), N-메틸모르폴린(NMM), 콜리딘, 또는 유사 염기로 중화시킨 후, 각각의 보호된 아미노산을 대략 약 1.5 내지 2.5배의 몰 과량으로 도입하고, 주변 온도하에 불활성, 비수성, 극성 용매, 예컨대, CH_2Cl_2, DMF, N-메틸피롤리돈(NMP), N,N-디메틸아세트아미드(DMA), 또는 그의 혼합물, 바람직하게, 디클로로메탄 중에서 커플링을 수행한다. Fmoc 기반 프로토콜의 경우, 탈보호화를 위해서는 어떤 산도 사용되지 않지만, 일반적으로는 염기, 바람직하게는 DIEA 또는 NMM이 커플링 혼합물에 혼입된다. 커플링은 전형적으로는 DMF, NMP, DMA 또는 혼합 용매, 바람직하게, DMF 중에서 수행된다. 대표적인 커플링제로는 단독으로, 또는 HOBt, O-아실 우레아, 벤조트리아졸-1-일-옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBop), N-하이드록시숙신이미드, 다른 N-하이드록시이미드, 또는 옥심의 존재하의 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC), N,N'-디이소프로필-카보디이미드(DIC) 또는 다른 카보디이미드가 있다. 별법으로, 보호된 아미노산 활성 에스테르(예컨대 p-니트로페닐, 펜타플루오로페닐 등) 또는 대칭 무수물이 사용될 수 있다. 바람직한 커플링제로는 아미늄/우로늄(공급업체가 사용하는 별칭) 부류, 예컨대, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 2-(6-클로로-1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HCTU) 등이 있다.

[1385] Fmoc-PAL-PEG-PS 수지에 부착시키는 바람직한 방법은 DMF 중에서 20% 피페리딘으로 수지 링커를 탈보호화시킨 후, 5 min, 75℃ 최대 커플링 사이클로 마이크로파 보조 펩티드 합성기에서 DMF 중 HBTU:디이소프로필에틸아민(DIEA)(1:2)을 사용하여 N-α-Fmoc 보호된 아미노산, 약 5배 몰 과량의 N-α-Fmoc-아미노산의 반응에 의해 달성

될 수 있다.

[1386] 마이크로파 보조 펩티드 합성기에서 수행되는 상기의 Fmoc 기반 프로토콜의 경우, 최대 온도를 75℃로 설정한 상태에서 30 sec 동안, 이어서, 3 min 동안 진행되는 이중 탈보호화 프로토콜로 N-α-Fmoc 아미노산 보호기를 0.1 M 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt)을 함유하는 DMF 중의 20% 피페리딘을 이용하여 제거한다. HOBt를 탈보호화 용액에 첨가하여 아스파트이미드 형성을 감소시킨다. 이어서, 다음 아미노산의 커플링은 5 min, 75℃ 최대 이중 커플링 사이클로 HBTU:DIEA(1:2)를 사용하여 5배 몰 과량을 이용한다.

[1387] 고체상 합성 종결시, 완전히 보호된 펩티드는 수지로부터 제거된다. 수지 지지체에의 결합이 벤질 에스테르 유형일 때, 절단은 약 -10℃ 내지 50℃, 바람직하게, 약 25℃ 온도에서 약 12 내지 24시간, 바람직하게, 약 18시간 동안 알킬아미드 C 말단을 포함하는 펩티드의 경우, 알킬아민 또는 플루오로알킬아민을 이용한 아미노분해에 의해, 또는 예를 들어, 비치환된 아미드 C 말단을 포함하는 펩티드의 경우, 암모니아/메탄올 또는 암모니아/에탄올을 이용한 가암모니아 분해에 의해 수행될 수 있다. 하이드록시 C 말단을 가지는 펩티드는 HF에 의해 또는 다른 강산 탈보호화 요법에 의해, 또는 비누화에 의해 절단될 수 있다. 별법으로, 펩티드는 예컨대, 메탄올을 이용한 에스테르교환에 이어서, 아미노분해 또는 비누화에 의해 수지로부터 제거될 수 있다. 보호된 펩티드는 실리카 겔 또는 역상 HPLC에 의해 정제될 수 있다.

[1388] 측쇄 보호기는 약 -10℃ 내지 +10℃, 바람직하게, 약 0℃ 온도에서 약 15분 내지 2시간, 바람직하게, 약 1.5시간 동안 아미노분해 생성물을 예를 들어, 아니솔 또는 다른 카보늄 이온 포착제의 존재하에 예를 들어, 무수 액체 불화수소로 처리함으로써, 불화수소/피리딘 복합체로 처리함으로써, 트리스(트리플루오로아세틸)보론 및 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써, 수소 및 탄소상의 팔라듐 또는 폴리비닐피롤리돈으로 환원시킴으로써, 또는 액체 암모니아 중 나트륨으로, 바람직하게는 액체 불화수소 및 아니솔로 환원시킴으로써 펩티드로부터 제거할 수 있다.

[1389] 벤즈하이드릴아민형 수지 상의 펩티드의 경우, 수지 절단 및 탈보호화 단계는 상기 기술된 액체 불화수소 및 아니솔을 사용하여, 또는 바람직하게는 더 온화한 칵테일을 사용함으로써 단일 단계로 조합될 수 있다. 예를 들어, PAL-PEG-PS 수지의 경우, 바람직한 방법은 매회 38℃에서 18 min 동안 당업계에 공지된 온화한 절단 칵테일 중 하나, 예컨대, TFA/물/트리-이소-프로필실란/3,6-디옥사-1,8-옥탄디티올(DODT)(92.5/2.5/2.5/2.5)을 사용하여 마이크로파 보조 펩티드 합성기에서 진행되는 이중 탈보호화 프로토콜을 사용함으로써 이루어진다. TFA/물 비가 9/1 내지 19/1 범위인 프로토콜을 사용할 경우, 알킬 글리코시드 함유 물질의 절단에서 알킬 글리코시드 결합은 그대로 유지되는 것으로 나타났다. 전형적인 칵테일은 94% TFA:2% EDT; 2% H_2O; 2% TIS이다. 전형적으로, 완전히 탈보호된 생성물을 침전시키고, 냉(-70℃ 내지 4℃) 디에틸에테르로 세척하고, 탈이온수에 용해시키고, 동결건조시킨다.

[1390] 펩티드 용액을 (예컨대, 바이오래드(BioRad) AG-3® 음이온 교환 수지를 이용하여) 탈염시킬 수 있고, 하기 유형 중 임의의 것 또는 그 모두를 사용하여 일련의 크로마토그래피 단계에 의해 펩티드를 정제할 수 있다: 아세테이트 형태의 약염기성 수지상에서의 이온 교환; 비유도체화된 코-폴리(스티렌-디비닐벤젠), 예컨대, 앰버라이트(Amberlite)® XAD 상에서의 소수성 흡착 크로마토그래피; 실리카 겔 흡착 크로마토그래피; 카복시메틸셀룰로스 상의 이온 교환 크로마토그래피; 예컨대, 세파덱스(Sephadex)® G-25 상에서의 분배 크로마토그래피; 역류 분포; 초임계 유체 크로마토그래피; 또는 HPLC, 특히, 옥틸- 또는 옥타데실실릴실리카(ODS) 결합 상 칼럼 패킹 상의 역상 HPLC.

[1391] 본원에서는 또한 적합한 수지 지지체 상에서 보호된 아미노산을 순차적으로 축합시키는 단계, 보호기 및 수지 지지체를 제거하는 단계, 및 생성물을 정제하여 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질의 생리학상 활성인 절두된 동족체 및 유사체의 유사체를 수득하는 단계를 포함하는, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 상기 정의된 바와 같은 알킬 글리코시드 변형을 도입한다.

[1392] 또 다른 측면은 마이크로파 보조 고체상 합성법 기반 방법, 또는 상기 정의된 바와 같이, 적합한 수지 지지체 상에서 보호된 아미노산을 순차적으로 축합시키는 단계, 보호기 및 수지 지지체를 제거하는 단계, 및 생성물을 정제하여 생리학상 활성인 펩티드의 유사체를 수득하는 표준 펩티드 합성 프로토콜을 사용하는 것을 포함하는, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[1393] **실시예 3: N 말단 엔도모르핀-1 유사체 - AcLys(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)엔도모르핀 1 (Ac-Lys(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-Tyr-Pro-Trp-Phe-NH2 (AcLys(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)엔도모르핀 1)**

[1394] 상기 기술되어 있는 바, 문헌 [Koda, Y., et al. (2008) Bioorg Med Chem 16: 6286-6296]에 기술되어 있는 바와 같이 Fmoc-Tyr(t-Bu)-Pro-Trp(Boc)-Phe-NH-Rink 아미드 MBHA 수지를 제조하였다. 수지를 피페라딘/DMF 용액으로 Nα 탈보호화시키고, 용매로 세척하고, 표준 커플링 혼합물(예컨대, HBTU/DIPEA)을 사용하여 2 당량의 N-α-Ac,N-ε-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-리신과 커플링시켰다. 커플링 완료 후, 펩티드를 탈보호화시키고, 탈보호화 혼합물(95% TFA/5% H_2O 또는 DODT)을 이용하여 수지로부터 절단하였다. 질소 기류에 의해 용매를 제거하고, 조 펩티드를 냉 Et_2O로 침전시키고, 수집하고, 20% 아세토니트릴 중에 용해시키고, 동결건조시켰다. 0.1% TFA 또는 NH_4OAC 완충제 시스템을 사용하여 H_2O 내지 H_2O/아세토니트릴 구배를 함유하는 이동상에서 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 혼합물을 H_2O로부터 다회에 걸쳐 동결건조시켰다.

[1395] **실시예 4: N 말단 엔도모르핀-1 유사체 - AcLys(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)엔도모르핀 1 (Ac-Lys(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-Tyr-Pro-Trp-Phe-NH2 (AcLys(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)엔도모르핀 1)**

[1396] 상기 기술된 바와 같이, Ac-Lys(Boc)-Tyr(t-Bu)-Pro-Trp(Boc)-Phe-NH-Rink 아미드 MBHA 수지를 기술된 바에 따라 제조하였다. 합성 완료 후, 펩티드를 탈보호화시키고, 탈보호화 혼합물(95% TFA/5% H_2O 또는 DODT)을 이용하여 수지로부터 절단하였다. 질소 기류에 의해 용매를 제거하고, 조 펩티드를 냉 Et_2O로 침전시키고, 수집하고, 20% 아세토니트릴 중에 용해시키고, 동결건조시켰다. 탈보호화된 Lys ε 아미노 작용기를 함유하는 펩티드를 DMF 또는 유사한 무수 비양성자성 용매 중 표준 커플링 혼합물(예컨대, HBTU/DIPEA)을 이용하여 2 당량의 1-옥틸 β-D-글루쿠론산과 커플링시켰다. 진공에서 용매를 제거하고, 생성물을 20% 아세토니트릴 또는 H_2O로부터 동결건조시켰다. 0.1% TFA 또는 NH_4OAC 완충제 시스템을 사용하여 H_2O 내지 H_2O/아세토니트릴 구배를 함유하는 이동상에서 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 혼합물을 H_2O로부터 다회에 걸쳐 동결건조시켰다.

[1397] **실시예 5: 2',6'-디메틸-L-티로실-프로릴-2',4',6'-트리메틸-L-페닐알라닐-Nε-(1'-옥틸 β-D-글루쿠로닐)-L-리신 아미드(EU-A102).**

[1398] 표준 DIC/HOBt 고체상 커플링 프로토콜(3 당량의 DIC/HOBt 및 아미노산)을 사용하여 0.3 mmol의 Fmoc-Rink 아미드 수지(0.5 mmol/g) 시료를 하기 순서대로 아민산과 커플링시켰다: Fmoc-L-리신(N8-Alloc); Fmoc-2',4',6'-트리메틸-L-페닐알라닌; Fmoc-L-프롤린; Fmoc-2',4'-디메틸-L-티로신.

[1399] 암실에서 실온하에 밤새도록 DMF/CH_2Cl_2(1:1) 중 $Pd(PPh_3)_4$(0.5 eq) 및 DMBA(20 eq)와 인큐베이션시킴으로써 2',6'-디메틸-L-티로실-프롤릴-2',4',6'-트리메틸-L-페닐알라닐-Nε-(Alloc)-L-리신 아미드 수지 시료를 Lys-Nε 위치 상에서 탈보호화시켰다. DMF/CH_2Cl_2로 세척한 후, DIC/HOBt를 사용하여 DMF/CH_2Cl_2 중 1'-옥틸 β-D-글루쿠론산(카보신트)으로 Lys 측쇄를 아실화시켰다. 커플링 완료는 닌히드린에 의해 체크하고, CH_2Cl_2로 생성물을 광범위하게 세척하였다.

[1400] 생성물 수지(0.77 g)를 최종적으로 탈보호화하고, 실온에서 240 min 동안 절단 칵테일(94% TFA: 2% EDT; 2% H_2O; 2% TIS)로 처리하여 수지로부터 절단하였다. 혼합물을 Et_2O로 처리하여 생성물을 침전시키고, Et_2O로 광범위하게 세척하고, 진공에서 건조시킨 후, 290 mg의 조 표제 펩티드 생성물을 수득하였다.

[1401] 역상(C18) hplc에 의해 2 배치로 정제를 수행하였다. 15 mL/min 유속으로 4.1 x 25 cm hplc 칼럼 상에 조 펩티드를 로딩하고(15% 유기 개질제; 아세트산 완충제), 50℃에서 60 min으로 15-45% 완충제 B의 구배로 용리시켰다. 생성물 분획을 동결건조시켜 100 mg의 표제 생성물 펩티드를 수득하였다(분석 hplc/질량 분석법 (M+1 피크 = 911.87)에 의한 순도 >96%). 전체 합성 수율은 18%인 것으로 계산되었다.

[1402] 유사한 방식으로, 단, 시약 1'-메틸 β-D-글루쿠론산 및 1'-도데실 β-D-글루쿠론산을 사용하여 표제 화합물의 상응하는 Nε-(1'-메틸 β-D-글루쿠로닐)-L-리신[4](EU-A101) 및 Nε-(1'-도데실 P-D-글루쿠로닐)-L-리신[4](EUA-103) 유사체을 수득하였다.

[1403] 하기 표에 제시된 용리제 구배를 사용하여 양이온 모드로 HPLC/질량 분석법에 의해 분석을 수행하였다.

화합물 명칭	4 번 위치 Nε	분자 Wt 예측치	분자 Wt 관측치	HPLC (min; 용리)
EU-A101	Me	812.95	812.80	13.6 [a]
EU-A102	n-옥틸	911.16	910.87	12.9 [b]
EU-A103	n-도데실	967.27	966.53	12.5 [c]

0.1% TFA 중 HPLC 구배 [a.] 30 min 동안에 걸쳐 20 내지 50% CH_3CN.
[b.] 30 min 동안에 걸쳐 35 내지 65% CH_3CN. [c.] 20 min 동안에 걸쳐 40 내지 75% CH_3CN.
페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18 5 ㎛ 250x4.6 mm 상의 HPLC

[1404]

[1405] **실시예 6: 2',6'-디메틸-L-티로실-프롤릴-2',4',6'-트리메틸-L-페닐알라닐-L- 페닐알라닐-Nε-(1'-도데실 β-D-글루쿠로닐)-L-리신 아미드(EU-A106).**

[1406] 실시예 5에서 고체상 합성법 및 리신 측쇄 변형에 대해 제시된 것과 유사한 방식으로, 단, 리신 Nε-아실화를 위해 1-도데실 β-D-글루쿠론산(문헌 [Milkereit, G., et al. (2004) Chem Phys Lipids 127: 47-63])을 사용하여 조 생성물로서 표제 펩티드를 제조하였다. 상기와 같이 역상 hplc 정제를 수행한 후, hplc/질량 분석법(M+1 = 1,114.8)에 의해 96.1% 순도의 백색 분말로서 표제 생성물을 수득하였다.

[1407] 유사한 방식으로, 단, 시약 1'-메틸 β-D-글루쿠론산을 사용하여 표제 화합물의 상응하는 Nε-(1'-메틸 β-D-글루쿠로닐)-L-리신[5](EUA-105) 유사체를 제조하였다.

[1408] 하기 표에 제시된 용리제 구배를 사용하여 양이온 모드로 HPLC/질량 분석법에 의해 분석을 수행하였다.

화합물 명칭	5 번 위치 Nε	분자 Wt 예측치	분자 Wt 관측치	HPLC (min; 용리)
EU-A105	Me	960.12	959.60	8.8 [d]
EU-A106	n-도데실	1114.44	1113.80	11.6 [e]

0.1% TFA 중 HPLC 구배 [d.] 20 min 동안에 걸쳐 30 내지 60% CH_3CN.
[e.] 20 min 동안에 걸쳐 45 내지 75% CH_3CN.
페노메넥스 루나 C18 5 ㎛ 250x4.6 mm 상의 HPLC

[1409]

[1410] **실시예 7: 2',6'-디메틸-L-티로실-Nε-(1'-도데실 β-D-글루쿠로닐)-D-리실-2',4',6'-트리메틸-L-페닐알라닐-L-페닐알라닌-아미드(EU-A108).**

[1411] 실시예 6에 제시된 것과 유사한 방식으로 hplc/질량 분석법(M=1,017.07)에 의해 95.8% 순도의 백색 분말로서 표제 생성물을 제조하였다.

[1412] 유사한 방식으로, 단, 시약 1'-메틸 β-D-글루쿠론산을 사용하여 표제 화합물의 상응하는 Nε-(1'-메틸 β-D-글루쿠로닐)-L-리신(EU-A107) 유사체를 제조하였다.

[1413] 하기 표에 제시된 용리제 구배를 사용하여 양이온 모드로 HPLC/질량 분석법에 의해 분석을 수행하였다.

화합물 명칭	2 번 위치 Nε	분자 Wt 예측치	분자 Wt 관측치	HPLC (min; 용리)
EU-A107	Me	862.01	862.73	11.6 [f]
EU-A108	n-도데실	1017.32	1017.07	11.9 [g]

0.1% TFA 중 HPLC 구배 [f.] 20 min 동안에 걸쳐 25 내지 55% CH_3CN.
[g.] 20 min 동안에 걸쳐 50 내지 80%.
페노메넥스 루나 C18 5 ㎛ 250x4.6 mm 상의 HPLC

[1414]

[1415] **실시예 8: 2',6'-디메틸-L-티로실-L-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카보닐-L-페닐알라닐-Nε-(1'-메틸 β-D-글루쿠로닐)-L-리실-아미드(EU-A178).**

[1416] 실시예 6에 제시된 것과 유사한 방식으로 hplc/질량 분석법(M=832.33)에 의해 95.5% 순도의 백색 분말로서 표제 생성물을 제조하였다.

[1417] 유사한 방식으로, 단, 시약 1'-도데실 β-D-글루쿠론산을 사용하여 표제 화합물의 상응하는 Nε-(1'-도데실 β-D-글루쿠로닐)-L-리신 유사체(EU-A179)를 제조하였다. 유사한 방식으로, 단, 상응하는 1-알킬 글루쿠론산 시약

을 사용하여 본 발명의 상응하는 펩티드, EU-A180, EU-A181, EU-A182, EU-A183, EU-A184, EU-A185 등을 제조하였다.

[1418] 하기 표에 제시된 용리제 구배를 사용하여 양이온 모드로 HPLC/질량 분석법에 의해 분석을 수행하였다.

화합물 명칭	4 번 위치 Nε	분자 Wt 예측치	분자 Wt 관측치	HPLC (min; 용리)
EU-A178	Me	832.91	832.33	11.2 [h]
EU-A179	n-도데실	987.23	986.47	10.7 [f]
EU-A180	n-옥틸	931.12	930.67	10.1 [i]

0.1% TFA 중 HPLC 구배 [f.] 20 min 동안에 걸쳐 25 내지 55% CH_3CN.
[h.] 20 min 동안에 걸쳐 20 내지 50% CH_3CN. [i.] 20 min 동안에 걸쳐 35 내지 65% CH_3CN
페노메넥스 루나 C18 5 ㎛ 250x4.6 mm 상의 HPLC

[1419]

[1420] **실시예 9: 2',6'-디메틸-L-티로실-L-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카보닐-L-페닐알라닐-L-페닐알라니스-Nε-(1'-메틸 β-D-글루쿠로닐)-L-리실-아미드(EU-A189).**

[1421] 실시예 6에 제시된 것과 유사한 방식으로 hplc/질량 분석법(M=979.53)에 의해 98.99% 순도의 백색 분말로서 표제 생성물을 제조하였다.

[1422] 유사한 방식으로, 단, 1'-도데실 β-D-글루쿠론산을 사용하여 표제 화합물의 상응하는 Nε-(1'-도데실 β-D-글루쿠로닐)-L-리신(EU-A190) 유사체를 제조하였다.

[1423] 하기 표에 제시된 용리제 구배를 사용하여 양이온 모드로 HPLC/질량 분석법에 의해 분석을 수행하였다.

화합물 명칭	5 번 위치 Nε	분자 Wt 예측치	분자 Wt 관측치	HPLC (min; 용리)
EU-A189	Me	980.09	979.53	10.9 [e]
EU-A190	n-도데실	1134.41	1134.53	12.5 [e]

0.1% TFA 중 HPLC 구배 [e.] 20 min 동안에 걸쳐 45 내지 75% CH_3CN.
[1424] 페노메넥스 루나 C18 5 ㎛ 250x4.6 mm 상의 HPLC

[1425] **실시예 10: 본 발명의 추가의 유사체**

[1426] 실시예 6에 제시된 것과 유사한 방식으로, 단, 상응하는 1-알킬 β-D-글루쿠론산 시약을 사용하여 hplc/질량 분석법에 의해 95% 초과인 순도의 백색 분말로서 본 발명의 추가의 펩티드를 제조하였다.

[1427] 예컨대, 하기 표에 제시된 것과 같은, 적절한 용리제 구배를 사용하여 양이온 모드로 HPLC/질량 분석법에 의해 분석을 수행하였다.

화합물 명칭	3 또는 4 번 위치 Nε	분자 Wt 예측치	분자 Wt 관측치	HPLC (min; 용리)
EU-A600	Me	918.02	918.00	10.7 [h]
EU-A601	n-옥틸	1016.23	1015.87	10.1 [i]
EU-A615	Me	832.91	832.67	11.0 [h]
EU-A620	Me	923.06	922.73	9.5[d]
EU-A639	Me	923.06	922.80	11.5 [f]

0.1% TFA 중 HPLC 구배 [d.] 20 min 동안에 걸쳐 30 내지 60% CH_3CN. [e.] 20 min 동안에 걸쳐 45 내지 75% CH_3CN. [h.] 20 min 동안에 걸쳐 20 내지 50% CH_3CN.
[f.] 20 min 동안에 걸쳐 25 내지 55% CH_3CN. [i.] 20 min 동안에 걸쳐 35 내지 65% CH_3CN
페노메넥스 루나 C18 5 ㎛ 250x4.6 mm 상의 HPLC

[1428]

[1429] **실시예 11. 우론산에 대한 일반 산화 방법**

[1430] 20 mL의 아세토니트릴 및 20 mL의 DI 물 중 1-도데실 β-D-글루코피라노시드(카보신트)[2.0 g, 5.74 mmol]의 용액에 (디아세톡시요오도)벤젠(플루카(Fluka))[4.4 g, 13.7 mmol] 및 TEMPO(시그마 알드리치(SigmaAldrich))[0.180 g, 1.15 mmol]를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 동결건조시켜 백색 분말로서 1.52 g(조 수율 73.1%)의 조 생성물, 1-도데실 β-D-글루쿠론산을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 고체상 합성에 직접 사용하였다. 유사한 방식으로, 단, (아나트레이스(Anatrace: 미국 오하이오주 모미)로부터 구입한) 상응하는 1-테트라데실, 1-헥사데실, 및 1-옥타데실 β-

D-글루코피라노시드를 사용하여 본원에 기술된 생성물 및 시약을 제조하는 데 사용되는 원하는 알킬 당류 우론산을 제조하였다. 산화제로서 NaOCl을 사용하여 대체 방법에 의해 상기 생성물을 앞서 제조하고, 보다 장쇄의 알킬기에 대해서도 이를 또한 사용하였다.

[1431] **실시예 12: 화합물에 대한 세포 검정법**

[1432] 화합물을 대략 2 mg의 양으로 정확하게 측량하고, 자회사인 세레프 SA(Cerep SA: 프랑스 르 보아 레베크)에서 실행된 것과 같이 임상 시험 수탁 기관인 세레프 인코퍼레이티드(Cerep, Inc.: 미국 워싱턴주 풀먼)에 의해 표준 세포 검정법으로 검정하였다. 판독치는 효능제 또는 길항제 모드로 테스트 화합물로 처리된 세포에서 생성된 cAMP의 양이다. 사용된 검정법은 뮤 오피오이드 수용체 세포 검정법(효능제 또는 길항제 모드의 MOP), 델타2 오피오이드 수용체 세포 검정법(효능제 또는 길항제 모드의 DOP) 및 카파 오피오이드 수용체 세포 검정법(효능제 또는 길항제 모드의 KOP)이었다. 사용된 검정법은 문헌 [Wang, J.B., et al. (1994) FEBS Lett 338: 217-222], [Law, P.Y. and Loh, H.H. (1993) Mol Pharmacol 43: 684-693], 및 [Avidor-Reiss, T., et al. (1995) FEBS Lett 361:70-74]에 기술되어 있다. DOR 길항제 검정법에서 세포에 대한 자극제는 널리 허용되는 DOR 문헌상 표준인 3x10E-8M DPDPE였다.

[1433] 계면활성제(1-알킬 글루쿠론산)의 소수성 부분의 길이가 C1 내지 C12로 다양한 일련의 화합물 EU-A101 내지 EU-A103의 경우, 수용체 선택성 및 활성화 특징(하기 참조)는 완전한 효능제(C1)에서부터 순수 길항제(C12)에 이르기까지 다양하다. 효능제로 뮤 오피오이드 수용체에 대해서 완전한 선택성을 보이면서, DOP 또는 KOP 검정법에 대해 사용된 경우에는, 세포에서 어떤 활성도 관찰되지 않았다. 이러한 거동은 수용체 상호작용의 근본적인 특성을 달리할 수 있는 본원에 기술된 변형의 능력을 입증한다. 분자 다른 곳에서도 이루어질 수 있는 (예컨대, 아미노산 유사체를 사용하는) 변형을 이용함으로써 약물 후보물질의 상호작용의 효력 및 특징을 추가로 변형시킬 수 있다.

[1434]

화합물 명칭	구조	MOP 효능제 EC_{50} (nM)	MOP 길항제 IC_{50} (nM)	특징 규명
EU-A101	Me	13	nc	순수 효능제
EU-A102	n-옥틸	100	100	부분 효능제
EU-A103	n-도데실	nc	86	순수 길항제
EU-A107	Me	60	nc	효능제

[1435] 3x10E-8M DPDPE의 자극성 cAMP 반응의 억제에 의해 DOP 길항제 활성을 검정하였다.

[1436]

화합물 명칭	구조	MOP 효능제 EC_{50} (nM)	DOP 길항제 IC_{50} (M)	특징 규명
EU-A178	Me	15	<10E-10	순수 MOP 효능제; 순수 DOP 길항제
EU-A179	n-도데실	§	NT	순수 MOP 효능제; 순수 DOP 길항제
EU-A180	n-옥틸	36	<10E-10	순수 MOP 효능제; 순수 DOP 길항제
EU-A189	Me	41	NT	순수 MOP 효능제; 순수 DOP 길항제
EU-A190	n-도데실	§	NT	순수 MOP 효능제; 순수 DOP 길항제
EU-A600	Me	110	<10E-10	순수 MOP 효능제; 순수 DOP 길항제
EU-A601	n-옥틸	§	<10E-10	순수 MOP 효능제; 순수 DOP 길항제
EU-A615	Me	410	3.1E-10	순수 MOP 효능제; 순수 DOP 길항제
EU-A620	Me	480	<10E-10	순수 MOP 효능제; 순수 DOP 길항제
EU-A639	Me	280	<10E-10	순수 MOP 효능제; 순수 DOP 길항제

§는 용해시의 용해도에 관한 문제를 나타내는 것이고, NT는 테스트하지 않음을 의미하고, nc는 계산불가를 의미한다.

[1437] **실시예 13: 화합물의 용도**

[1438] 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 어느 부류가 고려되는지에 따라 다양한 질환을 예방 및 치료하는 데 유용하다. 예를 들어, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 만성 및 급성 통증 및 다른 MOR- 또는 DOR-관련 질환 상태를 예방 및 치료학적으로 치료하는 데 지시된다. 일광화상, 가려움증, 암, 면역 기능, 염증, 심혈관 질환에 대한 적용 또한 기록되어 있다(문헌 [Lazarus, L.H., et al. (2012) Expert Opin Ther Patents 22: 1-14]).

[1439] 대표적인 전달 요법으로는 경구, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 주사 포함), 직장, 협측(설하 포함), 경피, 흡입 안내 및 비내를 포함한다. 펩티드 전달에 있어 관심의 대상이 되고, 널리 사용되는 방법은 방출 조절형 주사용 제제의 피하 주사를 수반한다. 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 적용시키는 다른

투여 경로로는 피하, 비내 및 흡입 투여가 있다.

[1440] **실시예 14. 통증 치료를 위한 제약 요법**

[1441] 급성 또는 만성 통증을 앓는 인간 환자를, 0.5 내지 10 mg/mL의 제약 제제를 함유하고, 표준 부형제, 예컨대, 벤질 알콜을 함유하는 생리 식염수 중의 제약 제제 용액을 당업계에서 사용되는 표준 분무기로부터 비내 투여(200 ㎕)하여 EU-A178로 처리하였다. 통증 완화를 위해 필요에 따라 반복하여 처리하였다. 별법으로, 예컨대, 하이드로플루오로알칸을 함유하는 증발 용매 중 EU-A178, 및 선택된 부형제의 용액을 통증을 완화시키기 위해 필요에 따라 MDI에 의해 비내로 투여하였다. 별법으로, 선택된 부형제와 함께 EU-A178 수용액을 통증을 완화시키기 위해 필요에 따라 피하 주사에 의해 투여하였다.

[1442] 삶의 질에 관한 설문을 비롯한, 환자 평가로부터 처리 효과를 측정하였다. 통증 척도는 자가 기록, 관찰(거동), 또는 생리학적 데이터에 기초하였다. 임상 현장에서 사용하는 데 적합한 일부 통증 척도로는 앨더 헤이 트리아지 통증 척도(Alder Hey Triage Pain Score), 간이 통증 목록(BPI: Brief Pain Inventory), 달라스 통증 설문(Dallas Pain Questionnaire), 통각계 통증 지수(DPI: Dolorimeter Pain Index), 맥길 통증 설문(MPQ: McGill Pain Questionnaire), 수치 11점 박스(Numerical 11 point box: BS-11), 숫자 등급 척도(NRS(Numeric Rating Scale)-11), 로랜드-모리스 요통 설문(Roland-Morris Back Pain Questionnaire), 시각 상사 척도(VAS: Visual analog scale) 등을 포함한다.

[1443] 유사한 방식으로, 통증으로부터의 완화를 측정하기 위해 조절된 양의 구강 관통, 질내, 흡입, 피하, 정맥내, 안내, 또는 경구 경로에 의한 투여를 테스트하였다.

[1444] **실시예 2-1: 시약 - N-α-Fmoc, N-ε-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-리신**

[1445] 오븐에서 건조된 250 mL 에를렌마이어 플라스크에 1-옥틸 β-D-글루쿠론산(카보신트 리미티드, 3.06 g, 10 mmol), 50 mL 무수 DMF, 및 무수 1-하이드록시벤조트리아졸(1.62 g, 12 mmol)을 넣었다. 50 mL의 DMF 중의 N'-디사이클로헥실카보디이미드(2.48 g, 12 mmol)의 냉(4℃) 용액을 교반하면서 첨가하고, 5 min 동안 반응을 계속 진행시켰다. 대량의 N, N'-디사이클로헥실우레아 백색 침전물을 소결 유리 깔대기 상에서 여과하고, 여액을 25 ml 무수 DMF 중 N-α-Fmoc-L-리신(3.68 g, 10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온으로 가온시키면서 또는 닌히드린 색상이 매우 희미해질 때까지, 25 min 동안 반응을 계속 진행시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 건조될 때까지 스트리핑하고, MeOH 중에 용해시키고, Et_2O를 이용하여 혼탁점까지 서서히 희석시키고, 냉동시킴으로써 MeOH/Et_2O로부터 결정화시켰다. EtOAc 내지 EtOAc/EtOH/AcOH의 용매 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 추가로 정제할 수 있었다.

[1446] 유사한 방식으로, 단, N-α-Boc-L-리신을 치환하여, N 말단 도입 및 유리 N 말단으로의 절단에 적합한 N-α-Boc,N-ε-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-리신을 수득하였다. 유사한 방식으로, 단, N-α-Ac-L-리신을 치환하여, N 말단이 차단된 펩티드의 N 말단에의 도입에 적합한 N-α-Ac,N-ε-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-리신을 수득하였다. 유사한 방식으로, 단, 적절량의 N-α-Fmoc-L-오르니틴을 치환하여 N-α-Fmoc,N-δ-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-오르니틴을 수득하였다. 유사한 방식으로, 단, 다른 N-모노-보호된 디아미노산을 치환함으로써 상응하는 시약을 수득하였다. 별법으로, 1-옥틸 β-D-글루쿠론산의 사전 활성화없이, 커플링 동안 일과성 Me_3Si 에스테르 보호기를 사용함으로써 시약을 형성하는 용이한 경로를 제공한다. 일과성 Me_3Si 에스테르는 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 중에서 Fmoc-Lys-OH를 동몰량의 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드아 반응시킴으로써 제조하였다. 유기층은 상기 기술된 1-알킬 글루쿠로니드와의 커플링을 위해 준비된, CH_2Cl_2 중의 용액으로서 원하는 시약을 함유하였다. 여과된 반응 혼합물을 수성 $NaHSO_4$로 세척하여 Me_3Si 에스테르를 가수분해하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다.

[1447] 유사하게, 단, 퍼아세틸 또는 퍼벤조일 1-옥틸 β-D-글루쿠론산을 사용하여 시약의 Ac, 또는 Bz 보호된 형태(예컨대, Ac_2O 처리에 의해 형성된 2,3,4-트리스아세틸 1-옥틸 β-D-글루쿠론산 등)를 수득하였다. 상기 시약은 수지로부터의 산성 절단 동안 안정성을 증가시켰고, 이는 탈보호화 동안 불안정성이 검출되었을 때에 사용되었다(문헌 [Kihlberg, J., et al. (1997) Methods Enzymol 289: 221-245] 및 상기 문헌 내에 기술된 참고 문헌 참조). 절단 후, 상기 기술된 바와 같이, MeOH/NH_3, MeOH/NaOMe, MeOH/NH_2NH_2를 사용하여 염기 촉매화된 에스테르 교환을 수행함으로써 상기 생성물을 최종적으로 탈보호화시켰다.

[1448] **실시예 2-2: 합성 펩티드 유사체**

[1449] 일반적으로, 펩티드 합성 방법은 보호된 아미노산을 성장 펩티드 쇄에 순차적으로 첨가하는 것을 포함한다. 보통 첫번째 아미노산 및 반응성 측쇄 기의 아미노 또는 카복실 기는 보호된다. 이어서, 상기 보호된 아미노산을 불활성 고체 지지체에 부착시키거나, 또는 용액으로 이용하고, 아미드 결합을 쉽게 형성할 수 있는 조건하에 이 또한 적합하게 보호된 것인 서열 중의 다음 아미노산을 첨가한다. 원하는 아미노산 모두가 적절한 서열로 연결된 후에는 보호기 및 임의의 고체 지지체를 제거하여 조 펩티드를 수득한다. 펩티드를 탈염화시키고, 크로마토그래피에 의해 정제한다.

[1450] 약 50개 미만의 아미노산을 가지는, 생리학상 활성인 절두된 펩티드의 유사체를 제조하는 바람직한 방법은 고체상 펩티드 합성법을 포함한다. 상기 방법에서, α-아미노(Nα) 작용기 및 임의의 반응성 측쇄는 산 또는 염기 민감성 기에 의해 보호된다. 보호기는 현존하는 펩티드 쇄에는 영향을 미치지 않으면서 쉽게 제거할 수 있음과 동시에, 펩티드 결합의 조건에 대하여 안정적이어야 한다. 적합한 α- 아미노 보호기로는 t-부톡시카보닐(Boc), 벤질옥시카보닐(Cbz), o-클로로벤질옥시카보닐, 비페닐이소프로필옥시카보닐, t-아밀옥시카보닐(Amoc), 이소보르닐옥시카보닐, α,α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시-카보닐, o-니트로페닐술페닐, 2-시아노-t-부톡시카보닐, 9-플루오레닐-메톡시카보닐(Fmoc) 등, 바람직하게, Boc 또는 더욱 바람직하게, Fmoc를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 측쇄 보호기로는 아세틸, 벤질(Bzl), 벤질옥시메틸(Bom), Boc, t-부틸, o-브로모벤질옥시카보닐, t-부틸, t-부틸디메틸실릴, 2-클로로벤질(Cl-z), 2,6-디클로로벤질, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 이소프로필, 피발릴, 테트라하이드로피란-2-일, 토실(Tos), 2,2,4,6,7-펜타메틸디하이드로벤조푸란-5-술포닐(Pbf), 트리메틸실릴 및 트리틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 화합물 합성에 바람직한 Nα-보호기는 Fmoc 기이다. 바람직한 측쇄 보호기는 Glu, Tyr, Thr, Asp 및 Ser에 대해서는 O-t-부틸기이고; Lys 및 Trp 측쇄에 대해서는 Boc 기이고; Arg에 대해서는 Pbf 기이고; Asn, Gln, 및 His에 대해서는 Trt 기이다. Lys 잔기의 선택적 변형을 위해, Fmoc 또는 t-부틸계 보호기를 절단하는 시약에 의해 제거되지 않는 보호기를 이용한 오르소고날 보호가 바람직하다. Lys 측쇄 변형에 대해 바람직한 예로는 피페리딘이 아닌 히드라진에 의해 제거되는 것; 예를 들어, 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸(ivDde) 또는 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)에틸(Dde) 및 알릴옥시카보닐(Alloc)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[1451] 측쇄 락탐 형성이 바람직한 경우, Fmoc-Lys(ivDde) 또는 Fmoc-Lys(Dde) 보호기 방식이 바람직한데(문헌 [Houston, M.E., Jr., et al. (1995) J Pept Sci 1:274-282]; [Murage, E.N., et al. (2010) J Med Chem]), 이러한 경우에는 Fmoc-Glu(O-알릴) 및 Fmoc-Lys(Alloc)가 일시적인 보호를 위해 도입되고 사용된 후,이는, Lys(Dde) 보호기는 추후 제거를 위해 유지되고, 관능화된 계면활성제와 반응함과 동시에 락탐 형성을 위해 탈보호화될 수 있기 때문이다.

[1452] 고체상 합성에서는, 먼저 C 말단 아미노산을 적합한 수지 지지체에 부착시킨다. 적합한 수지 지지체는 시약, 및 단계식 축합 및 탈보호화 반응의 반응 조건에 대해서는 불활성이면서, 사용되는 매질에는 불용성인 것인 물질이다. 상업적으로 이용가능한 수지의 예로는 반응성 기로 변형된 스티렌/디비닐벤젠 수지, 예컨대, 클로로메틸화된 코-폴리-(스티렌-디비닐벤젠), 하이드록시메틸화된 코-폴리-(스티렌-디비닐벤젠) 등을 포함한다. 벤질화된, 하이드록시메틸화된 페닐아세트아미도메틸 (PAM) 수지가 펩티드 산 제조에 바람직하다. 화합물의 C 말단이 아미드일 경우, 바람직한 수지는 p-메틸벤즈하이드릴아미노-코-폴리(스티렌-디비닐-벤젠) 수지, 2,4 디메톡시벤즈하이드릴아미노계 수지("Rink 아미드") 등이다. 보다 큰 펩티드 합성에 특히 바람직한 지지체는 다른 중합체 매트릭스 상에 그래프팅된 PEG 서열을 함유하는 상업적으로 이용가능한 수지, 예컨대, Rink 아미드-PEG 및 PAL-PEG-PS 수지(어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems)) 또는 Fmoc 프로토콜을 사용하는 펩티드 아미드 합성용으로 디자인된 유사 수지가 있다. 따라서, 특정 경우에서, PEG 쇄에의 아미드 결합을 가지는 것이 바람직할 수 있다. 상기 경우에서, N-Fmoc-아미노-PEG-카복실산을 상기의 아미드 형성 수지(예컨대, Rink 아미드 수지 등) 등에 연결시키는 것이 편리하다. 쇄의 첫번째 아미노산을 N-Fmoc-아미노산으로서 PEG 쇄의 아미노산의 아미노 작용기에 커플링시킬 수 있다. 최종의 탈보호화를 통해 원하는 펩티드-NH-PEG-CO-NH_2 생성물을 수득할 수 있다.

[1453] 승온에서 약 40℃ 내지 60℃, 바람직하게, 약 50℃에서 약 12 내지 72시간, 바람직하게, 약 48시간 동안 Nα 보호된 아미노산, 예를 들어, Boc-아미노산을 에탄올, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드(DMF) 등 중의 그의 암모늄, 세슘, 트리에틸암모늄, 1,5-디아자비사이클로-[5.4.0]운덱-5-엔, 테트라메틸암모늄, 또는 유사 염으로서, 바람직하게, DMF 중 세슘 염으로서 수지와 반응시킴으로써 PAM 수지에 부착시킬 수 있다. 최종적으로는 산 절단 후 펩티드 산 생성물, 또는 아미노 분해 후 아미드를 수득하게 될 것이다.

[1454] 약 10℃ 내지 50℃, 바람직하게, 25℃의 온도에서 약 2 내지 약 24시간, 바람직하게, 약 2시간 동안 용매 중,

예컨대, CH_2Cl_2 또는 DMF, 바람직하게, CH_2Cl_2 중에서 예를 들어, N,N'-디이소프로필카보디이미드(DIC)/1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 매개 커플링에 의해 Nα-Boc-아미노산을 벤즈하이드릴아민 수지에 부착시킬 수 있다.

[1455] Boc 기반 프로토콜의 경우, 전형적으로는 자동 펩티드 합성기에서 당업계에 주지된 방법에 의해 보호된 아미노산을 연속하여 커플링시킬 수 있다. 트리에틸아민, N,N-디-이소프로필에틸아민(DIEA), N-메틸모르폴린(NMM), 콜리딘, 또는 유사 염기로 중화시킨 후, 각각의 보호된 아미노산을 대략 약 1.5 내지 2.5배의 몰 과량으로 도입하고, 주변 온도하에 불활성, 비수성, 극성 용매, 예컨대, CH_2Cl_2, DMF, N-메틸피롤리돈(NMP), N,N-디메틸아세트아미드(DMA), 또는 그의 혼합물, 바람직하게, 디클로로메탄 중에서 커플링을 수행한다. Fmoc 기반 프로토콜의 경우, 탈보호화를 위해서는 어떤 산도 사용되지 않지만, 일반적으로는 염기, 바람직하게는 DIEA 또는 NMM이 커플링 혼합물에 혼입된다. 커플링은 전형적으로는 DMF, NMP, DMA 또는 혼합 용매, 바람직하게, DMF 중에서 수행된다. 대표적인 커플링제로는 단독으로, 또는 HOBt, O-아실 우레아, 벤조트리아졸-1-일-옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBop), N-하이드록시숙신이미드, 다른 N-하이드록시이미드, 또는 옥심의 존재하의 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC), N,N'-디이소프로필-카보디이미드(DIC) 또는 다른 카보디이미드가 있다. 별법으로, 보호된 아미노산 활성 에스테르(예컨대 p-니트로페닐, 펜타플루오로페닐 등) 또는 대칭 무수물이 사용될 수 있다. 바람직한 커플링제로는 아미늄/우로늄(공급업체가 사용하는 별칭) 부류, 예컨대, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 2-(6-클로로-1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HCTU) 등이 있다.

[1456] Fmoc-PAL-PEG-PS 수지에 부착시키는 바람직한 방법은 DMF 중에서 20% 피페리딘으로 수지 링커를 탈보호화시킨 후, 5 min, 75℃ 최대 커플링 사이클로 마이크로파 보조 펩티드 합성기에서 DMF 중 HBTU:디이소프로필에틸아민(DIEA)(1:2)을 사용하여 N-α-Fmoc 보호된 아미노산, 약 5배 몰 과량의 N-α-Fmoc-아미노산의 반응에 의해 달성될 수 있다.

[1457] 마이크로파 보조 펩티드 합성기에서 수행되는 상기의 Fmoc 기반 프로토콜의 경우, 최대 온도를 75℃로 설정한 상태에서 30 sec 동안, 이어서, 3 min 동안 진행되는 이중 탈보호화 프로토콜로 N-α-Fmoc 아미노산 보호기를 0.1 M 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt)을 함유하는 DMF 중의 20% 피페리딘을 이용하여 제거한다. HOBt를 탈보호화 용액에 첨가하여 아스파트이미드 형성을 감소시킨다. 이어서, 다음 아미노산의 커플링은 5 min, 75℃ 최대 이중 커플링 사이클로 HBTU:DIEA(1:2)를 사용하여 5배 몰 과량을 이용한다.

[1458] 고체상 합성 종결시, 완전히 보호된 펩티드는 수지로부터 제거된다. 수지 지지체에의 결합이 벤질 에스테르 유형일 때, 절단은 약 -10℃ 내지 50℃, 바람직하게, 약 25℃ 온도에서 약 12 내지 24시간, 바람직하게, 약 18시간 동안 알킬아미드 C 말단을 포함하는 펩티드의 경우, 알킬아민 또는 플루오로알킬아민을 이용한 아미노분해에 의해, 또는 예를 들어, 비치환된 아미드 C 말단을 포함하는 펩티드의 경우, 암모니아/메탄올 또는 암모니아/에탄올을 이용한 가암모니아 분해에 의해 수행될 수 있다. 하이드록시 C 말단을 가지는 펩티드는 HF에 의해 또는 다른 강산 탈보호화 요법에 의해, 또는 비누화에 의해 절단될 수 있다. 별법으로, 펩티드는 예컨대, 메탄올을 이용한 에스테르교환에 이어서, 아미노분해 또는 비누화에 의해 수지로부터 제거될 수 있다. 보호된 펩티드는 실리카 겔 또는 역상 HPLC에 의해 정제될 수 있다.

[1459] 측쇄 보호기는 약 -10℃ 내지 +10℃, 바람직하게, 약 0℃ 온도에서 약 15분 내지 2시간, 바람직하게, 약 1.5시간 동안 아미노분해 생성물을 예를 들어, 아니솔 또는 다른 카보늄 이온 포착제의 존재하에 예를 들어, 무수 액체 불화수소로 처리함으로써, 불화수소/피리딘 복합체로 처리함으로써, 트리스(트리플루오로아세틸)보론 및 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써, 수소 및 탄소상의 팔라듐 또는 폴리비닐피롤리돈으로 환원시킴으로써, 또는 액체 암모니아 중 나트륨으로, 바람직하게는 액체 불화수소 및 아니솔로 환원시킴으로써 펩티드로부터 제거할 수 있다.

[1460] 벤즈하이드릴아민형 수지 상의 펩티드의 경우, 수지 절단 및 탈보호화 단계는 상기 기술된 액체 불화수소 및 아니솔을 사용하여, 또는 바람직하게는 더 온화한 칵테일을 사용함으로써 단일 단계로 조합될 수 있다. 예를 들어, PAL-PEG-PS 수지의 경우, 바람직한 방법은 매회 38℃에서 18 min 동안 당업계에 공지된 온화한 절단 칵테일 중 하나, 예컨대, TFA/물/트리-이소-프로필실란/3,6-디옥사-1,8-옥탄디티올(DODT)(92.5/2.5/2.5/2.5)을 사용하여 마이크로파 보조 펩티드 합성기에서 진행되는 이중 탈보호화 프로토콜을 사용함으로써 이루어진다. TFA/물 비가 9/1 내지 19/1 범위인 프로토콜을 사용할 경우, 알킬 글리코시드 함유 물질의 절단에서 알킬 글리코시드 결합은 그대로 유지되는 것으로 나타났다. 전형적인 칵테일은 94% TFA:2% EDT; 2% H_2O; 2% TIS이다. 전형적

으로, 완전히 탈보호된 생성물을 침전시키고, 냉(-70℃ 내지 4℃) 디에틸에테르로 세척하고, 탈이온수에 용해시키고, 동결건조시킨다.

[1461] 펩티드 용액을 (예컨대, 바이오래드(BioRad) AG-3® 음이온 교환 수지를 이용하여) 탈염시킬 수 있고, 하기 유형 중 임의의 것 또는 그 모두를 사용하여 일련의 크로마토그래피 단계에 의해 펩티드를 정제할 수 있다: 아세테이트 형태의 약염기성 수지상에서의 이온 교환; 비유도체화된 코-폴리(스티렌-디비닐벤젠), 예컨대, 앰버라이트(Amberlite)® XAD 상에서의 소수성 흡착 크로마토그래피; 실리카 겔 흡착 크로마토그래피; 카복시메틸셀룰로스 상의 이온 교환 크로마토그래피; 예컨대, 세파덱스(Sephadex)® G-25 상에서의 분배 크로마토그래피; 역류 분포; 초임계 유체 크로마토그래피; 또는 HPLC, 특히, 옥틸- 또는 옥타데실실릴실리카(ODS) 결합 상 칼럼 패킹 상의 역상 HPLC.

[1462] 본원에서는 또한 적합한 수지 지지체 상에서 보호된 아미노산을 순차적으로 축합시키는 단계, 보호기 및 수지 지지체를 제거하는 단계, 및 생성물을 정제하여 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질의 생리학상 활성인 절두된 동족체 및 유사체의 유사체를 수득하는 단계를 포함하는, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 상기 정의된 바와 같은 알킬 글리코시드 변형을 도입한다.

[1463] 또 다른 측면은 마이크로파 보조 고체상 합성법 기반 방법, 또는 상기 정의된 바와 같이, 적합한 수지 지지체 상에서 보호된 아미노산을 순차적으로 축합시키는 단계, 보호기 및 수지 지지체를 제거하는 단계, 및 생성물을 정제하여 생리학상 활성인 펩티드의 유사체를 수득하는 표준 펩티드 합성 프로토콜을 사용하는 것을 포함하는, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[1464] **실시예 2-3. 우론산에 대한 일반 산화 방법**

[1465] 20 mL의 아세토니트릴 및 20 mL의 DI 물 중 1-도데실 β-D-글루코피라노시드(카보신트)[2.0 g, 5.74 mmol]의 용액에 (디아세톡시요오도)벤젠(플루카)[4.4 g, 13.7 mmol] 및 TEMPO(시그마 알드리치)[0.180 g, 1.15 mmol]를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 동결건조시켜 백색 분말로서 1.52 g(조 수율 73.1%)의 조 생성물, 1-도데실 β-D-글루쿠론산을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 고체상 합성에 직접 사용하였다. 산화제로서 NaOCl을 사용하여 대체 방법에 의해 상기 생성물을 앞서 제조하고, 보다 장쇄의 알킬기에 대해서도 이를 또한 사용하였다. 유사한 방식으로, 단, (아나트레이스(미국 오하이오주 모미)로부터 구입한) 상응하는 1-테트라데실, 1-헥사데실, 및 1-옥타데실 β-D-글루코피라노시드를 사용하여 본원에 기술된 생성물 및 시약을 제조하는 데 사용되는 원하는 알킬 당류 우론산을 제조하였다.

[1466] **실시예 2-4: PTHrP 유사체 EU-204 제조**

[1467] 암실에서 실온하에 밤새도록 DMF/CH_2Cl_2(1:1) 중 $Pd(PPh_3)_4$(0.5 eq) 및 DMBA(20 eq)와 인큐베이션시킴으로써 Fmoc-Ac5c-Val-Aib-Glu-Ile-Gln-Leu-Nle-His-Gln-Arg-Ala-Arg-Trp-Ile-Gln-Lys(Alloc)-Rink 아미드 수지 시료를 Lys-N-엡실론 위치 상에서 탈보호화시켰다. DMF/CH_2Cl_2로 세척한 후, DIC/HOBt를 사용하여 DMF/CH_2Cl_2 중 1'-옥틸 β-D-글루쿠론산(카보신트)으로 Lys 측쇄를 아실화시켰다. 커플링 완료는 닌히드린에 의해 체크하고, CH_2Cl_2로 생성물을 광범위하게 세척하였다.

[1468] 생성물 수지를 최종적으로 탈보호화하고, 실온에서 240 min 동안 절단 칵테일(94% TFA: 2% EDT; 2% H_2O; 2% TIS)로 처리하여 수지로부터 절단하였다. 혼합물을 Et_2O로 처리하여 생성물을 침전시키고, Et_2O로 광범위하게 세척하고, 진공에서 건조시킨 후, 조 표제 펩티드 생성물을 수득하였다.

[1469] 역상(C18) hplc에 의해 2 배치로 정제를 수행하였다. 15 mL/min 유속으로 4.1 x 25 cm hplc 칼럼 상에 조 펩티드를 로딩하고(15% 유기 개질제; 아세트산 완충제), 50℃에서 60 min으로 15-45% 완충제 B의 구배로 용리시켰다. 생성물 분획을 동결건조시켜 표제 생성물 펩티드를 수득하였다(분석 hplc(12.0 min; 0.1% TFA 중 35-65% CH_3CN)/질량 분석법 (M+1 피크 = 2,473.9)에 의한 순도 >97%).

[1470] 상기 기술된 바와 같이 제조된 상응하는 글루쿠론산을 사용하여 상응하는 1-메틸, 1-옥틸, 1-데실, 1-도데실, 1-테트라데실, 1-헥사데실, 1-옥타데실 및 1-에이코실 유사체를 제조하였다. 별법으로, 먼저 탈보호화된 또는 부분적으로 탈보호화된 펩티드를 정제한 후, 이어서, 원하는 우론산 시약에 의해 아실화함으로써 1-알킬 글루쿠

로닐, 또는 다른 우론산 아실화된 유사체를 제조할 수 있었다.

[1471] 하기 표에 제시된 용리제 구배를 사용하여 양이온 모드로 HPLC/질량 분석법에 의해 분석을 수행하였다.

화합물 명칭	분자 Wt 예측치	분자 Wt 관측치	HPLC (min; 용리)
EU-201	2278.63	2278.14	14.1 [a]
EU-202	2376.86	2376.80	11.2 [b]
EU-203	2432.97	2432.40	14.1 [c]
EU-204	2472.00	2471.86	12.0 [d]
EU-205	2343.87	2344.26	8.0 [e]
EU-207	2557.12	2557.06	13.2 [c]
EU-232	2642.23	2642.14	12.6 [c]
EU-251	2941.56	2942.26	13.1 [c]
EU-260	2967.61	2966.66	13.9 [c]
EU-283	2881.47	2882.26	11.0 [c]
EU-284	3640.39	3640.00	11.9 [c]
EU-286	2670.47	2669.86	6.3 [e]
EU-287	2698.47	2697.74	8.4 [e]
EU-288	2726.47	2726.26	10.9 [f]

0.1% TFA 중 HPLC 구배

[a.] 30 min 동안에 걸쳐 20 내지 50% CH_3CN

[b.] 20 min 동안에 걸쳐 25 내지 55% CH_3CN

[c.] 20 min 동안에 걸쳐 30 내지 60% CH_3CN

[d.] 20 min 동안에 걸쳐 35 내지 65% CH_3CN

[e.] 20 min 동안에 걸쳐 40 내지 70% CH_3CN

[f.] 20 min 동안에 걸쳐 45 내지 75% CH_3CN

[1472] 페노메넥스 루나 C18 5 ㎛ 250x4.6 mm 상의 HPLC

[1473] **실시예 2-5: 화합물에 대한 세포 검정법**

[1474] 화합물을 대략 1 mg의 양으로 정확하게 측량하고, 표준 세포 검정법으로 검정하였다(세레프 SA). 판독치는 효능제 또는 길항제 모드로 테스트 화합물로 처리된 세포에서 생성된 cAMP의 양이다. 사용된 PTH1 세포 검정법은 문헌 [described in Orloff, J.J., et al. (1992) Endocrinol 131:1603-1611]에 기술되어 있다.

[1475] 계면활성제(1-알킬 글루쿠론산)의 소수성 부분의 길이가 C1 내지 C12로 다양한 일련의 화합물 EU-201 내지 EU-203의 경우, 세포 반응은 효력 및 효능에 있어서 쇄 길이가 증가함에 따라 증가한다. 유사체 모두 효능제였다. 추가로 치환시킨 결과, 분자는 PTH1-34와 유사한 EC_{50} 및 슈퍼 효능제 활성(예컨대, EU-232)을 가지게 되었으며, 상기 분자는 의약 분야에서 중요하게 적용된다. 생체내 작용 지속 기간이 매우 장기화된 추가의 유사체(즉, EU-286, EU-287, 및 EU-288)를 디자인하였다. 상기 검정법에서, PTHrP(코딩된 시료)의 EC_{50}은 2.9 nM이고, 최대 반응은 100%인 반면, 내부 표준인 PTH의 EC_{50}은 1.4 nM이고, 최대 반응은 105%였다. 화합물을 물에 용해시키고, 1% 우혈청 알부민을 함유하는 검정 완충제 중에서 희석시켰다. 하기 표에는 본원에 기술된 특정 펩티드 생성물의 효력 및 효능이 제시되어 있다.

화합물 명칭	구조	EC50 (nM)	최대 반응 (% PTHrP)	특징 규명
EU-201	1-Me	40	115	효능제
EU-202	1-옥틸	25	118	효능제
EU-203	1-도데실	25	129	효능제
EU-204	1-도데실	20	135	효능제
EU-205	1-도데실	40	115	효능제
EU-207	1-도데실	40	110	효능제
EU-232	1-도데실	2.4	145	효능제
EU-251	1-도데실	4.3	135	효능제
EU-260	1-도데실	2.2	120	효능제
EU-283	1-도데실	5.2	100	효능제
EU-284	1-도데실	62	110	효능제

[1476]

[1477] PTHrP 첨가하에 길항제 모드로 테스트되었을 때, 최대 효과는 훨씬 더 컸다(C-12 화합물, EU-203의 경우, PTHrP 최대치의 146%까지). 이러한 거동은 수용체 상호작용의 근본적인 특성을 달리할 수 있는 본원에 기술된 변형의

능력을 입증한다. 분자 다른 곳에서도 이루어질 수 있는 변형을 이용함으로써 약물 후보물질의 상호작용의 효력 및 특징을 추가로 변형시킬 수 있다.

[1478] **실시예 2-6: 화합물에 대한 생체내 검정**

[1479] 문헌 [Frolik, C.A., et al. (2003) Bone 33: 372-379]의 방법에 따라, 시노-브리티쉬 SIPPR/BK 랩 애니멀 리미티드(Sino-British SIPPR /BK Lab Animal Ltd.)로부터 입수한 20마리의 수컷 래트를 7일 동안 표준 실험실 조건에 순응시켰다. 순응 기간 후, 동물을 연령별로 5개의 군으로 분류하였다. 비히클 또는 테스트 작용제를 단일 sc 주사하여 각 군의 각 동물을 처리하였다.

[1480] 두 시험군 내의 동물을 동물 1마리당 80 mcg의 huPTH1-34(바켐(Bachem)) 또는 동물 1마리당 80 mcg의 EU-232로 처리하였다. 4번째 군은 동물 1마리당 320 mcg의 EU-232로 처리하였다. 주사 후 0.5, 1, 2, 4, 및 5 hr째 안와후방 정맥을 통해 혈액 시료를 수집하고, 원심분리하고, 혈액 PO_4 및 Ca 수준에 대해 테스트하기 전에 혈액 시료를 얼음 상에서 보관하였다.

[1481] 80 mcg 군(PTH 및 EU-232)에서는 PTH 또는 EU-232에 대한 반응으로 혈액 PO_4 수준이 일시적이기는 하지만, 통계학상 유의적인 정도는 아닌 정도로 감소하였고, 1시간 후 PO_4 수준은 추가로 감소하지는 않았다. EU-232 처리에 대한 반응으로, 혈액 PO_4 수준은 시간이 경과함에 따라 통계학상 유의적이게 더 낮은 수준으로 감소하였고, 5 hr 시점에서 최대 감소가 관찰되었는데(0 hr 시점 수준으로부터 25-35% 감소), 이는 EU-232가 강력한 효능 및 장기간의 작용 지속 기간을 가지고 있음을 시사하는 것이다. 임의 시점에서 비히클과 비교하였을 때, 혈액 Ca 수준에 있어서는 어느 군도 통계학상의 차이를 보이지 않았으며, 따라서, 투약 후 고칼슘혈증에 대한 성향을 보이는 적응증은 없었다.

[1482] 유사한 방식으로, (도 1의 표 1의 화합물을 비롯한) 본원에 기술된 유사체를 그의 생체내 효력과 작용 지속 기간을 평가하기 위해 테스트하였다.

[1483] 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 다양한 질환을 예방 및 치료하는 데 유용하다. PTHR1 효능제는 골밀도 질환, 예컨대, 폐경 후 또는 노인성 골다공증, 부갑상샘 기능 저하증, 골감소증, 임플란트 고정, 및 특정 전이성 종양을 치료하는 데 효과적이다. 길항성 유사체는 고칼슘혈증, 특히, 부갑상샘 기능 항진증과 관련된 것, 또는 악성 종양의 고칼슘혈증을 치료하는 데 적합하다. PTH 및 PTHrP 효능제는 골수 이식에서, 및 낮은 혈구 농도과 관련된 질환 증후군에서 사용하기 위해 생체내 또는 시험관내 골수 중 조혈 줄기 세포(HSC: haematopoietic stem cell)의 증식을 동원하는 데 사용될 수 있다. 이식 후 확장 또한 관심의 대상이 되는 적용이다. 혈액 중의 많은 세포가 HSC로부터 기원하기 때문에, 매우 광범위하게 적용될 수 있다. 적합하게 표지된 계면활성제 변형된 펩티드가 진단용 프로브로서 사용될 수 있다.

[1484] 대표적인 전달 요법으로는 경구, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 주사 포함), 직장, 협측(설하 포함), 경피, 흡입 안내 및 비내를 포함한다. 펩티드 전달에 있어 관심의 대상이 되고, 널리 사용되는 방법은 방출 조절형 주사용 제제의 피하 주사를 수반한다. 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 적용시키는 다른 투여 경로로는 피하, 비내 및 흡입 투여가 있다.

[1485] **실시예 2-7. 골다공증 치료를 위한 제약 요법**

[1486] 골다공증 또는 골감소증의 증거를 보이는 인간 환자를, 0.5 내지 10 mg/mL의 제약 제제를 함유하고, 표준 부형제, 예컨대, 벤질 알콜을 함유하는 생리 식염수 중의 제약 제제 용액을 당업계에서 사용되는 표준 분무기로부터 비내 투여(200 ㎕)하여 EU-204로 처리하였다. 증상, 예컨대, 골 통증, 골감소증, 낮은 골밀도, 또는 골절의 완화를 위해 필요에 따라 반복하여 처리하였다. 유사한 방식으로, 예컨대, 하이드로플루오로알칸을 함유하는 증발용매 중 EU-204, 및 선택된 부형제의 용액을 골 유착을 증가시키기 위해 필요에 따라 정량 흡입기(MDI)에 의해 비내로 투여하였다. 골밀도 검사(BMD 테스트: Bone Mineral Density test)를 비롯한 표준 검사를 사용하여 치료 효과를 측정하였다.

[1487] 도 1의 표 1에 기술된 화합물 모두 유사한 프로토콜을 사용하여 테스트하였다.

[1488] 유사한 방식으로, 체내 세포 상의 PTHR1의 자극 수준을 측정하고, 치료학적 효과를 측정하기 위해 조절된 양의 구강 관통, 질내, 흡입, 피하, 정맥내, 안내, 또는 경구 경로에 의한 투여를 테스트하였다.

[1489] **실시예 3-1: 시약 - N-α-Fmoc, N-ε-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-리신**

[1490] 오븐에서 건조된 250 mL 에를렌마이어 플라스크에 1-옥틸 β-D-글루쿠론산(카보신트 리미티드, 3.06 g, 10 mmol), 50 mL 무수 DMF, 및 무수 1-하이드록시벤조트리아졸(1.62 g, 12 mmol)을 넣었다. 50 mL의 DMF 중의 N'-디사이클로헥실카보디이미드(2.48 g, 12 mmol)의 냉(4℃) 용액을 교반하면서 첨가하고, 5 min 동안 반응을 계속 진행시켰다. 대량의 N, N'-디사이클로헥실우레아 백색 침전물을 소결 유리 깔대기 상에서 여과하고, 여액을 25 ml 무수 DMF 중 N-α-Fmoc-L-리신(3.68 g, 10 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온으로 가온시키면서 또는 닌히드린 색상이 매우 희미해질 때까지, 25 min 동안 반응을 계속 진행시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 건조될 때까지 스트리핑하고, MeOH 중에 용해시키고, Et_2O를 이용하여 혼탁점까지 서서히 희석시키고, 냉동시킴으로써 MeOH/Et_2O로부터 결정화시켰다. EtOAc 내지 EtOAc/EtOH/AcOH의 용매 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 추가로 정제할 수 있었다.

[1491] 유사한 방식으로, 단, N-α-Boc-L-리신을 치환하여, N 말단 도입 및 유리 N 말단으로의 절단에 적합한 N-α-Boc,N-ε-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-리신을 수득하였다. 유사한 방식으로, 단, N-α-Ac-L-리신을 치환하여, N 말단이 차단된 펩티드의 N 말단에의 도입에 적합한 N-α-Ac,N-ε-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-리신을 수득하였다. 유사한 방식으로, 단, 적절량의 N-α-Fmoc-L-오르니틴을 치환하여 N-α-Fmoc,N-δ-(1-옥틸 β-D-글루쿠로니드-6-일)-L-오르니틴을 수득하였다. 유사한 방식으로, 단, 다른 N-모노-보호된 디아미노산을 치환함으로써 상응하는 시약을 수득하였다. 별법으로, 1-옥틸 β-D-글루쿠론산의 사전 활성화없이, 커플링 동안 일과성 Me_3Si 에스테르 보호기를 사용함으로써 시약을 형성하는 용이한 경로를 제공한다. 일과성 Me_3Si 에스테르는 디클로로메탄(CH_2Cl_2) 중에서 Fmoc-Lys-OH를 동몰량의 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드아 반응시킴으로써 제조하였다. 유기층은 상기 기술된 1-알킬 글루쿠로니드와의 커플링을 위해 준비된, CH_2Cl_2 중의 용액으로서 원하는 시약을 함유하였다. 여과된 반응 혼합물을 수성 $NaHSO_4$로 세척하여 Me_3Si 에스테르를 가수분해하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 제거하였다.

[1492] 유사하게, 단, 퍼아세틸 또는 퍼벤조일 1-옥틸 β-D-글루쿠론산을 사용하여 시약의 Ac, 또는 Bz 보호된 형태(예컨대, Ac_2O 처리에 의해 형성된 2,3,4-트리스아세틸 1-옥틸 β-D-글루쿠론산 등)를 수득하였다. 상기 시약은 수지로부터의 산성 절단 동안 안정성을 증가시켰고, 이는 탈보호화 동안 불안정성이 검출되었을 때에 사용되었다(문헌 [Kihlberg, J., et al. (1997) Methods Enzymol 289: 221-245] 및 상기 문헌 내에 기술된 참고 문헌 참조). 절단 후, 상기 기술된 바와 같이, MeOH/NH_3, MeOH/NaOMe, MeOH/NH_2NH_2를 사용하여 염기 촉매화된 에스테르 교환을 수행함으로써 상기 생성물을 최종적으로 탈보호화시켰다.

[1493] **실시예 3-2: 합성 펩티드 유사체**

[1494] 일반적으로, 펩티드 합성 방법은 보호된 아미노산을 성장 펩티드 쇄에 순차적으로 첨가하는 것을 포함한다. 보통 첫번째 아미노산 및 반응성 측쇄 기의 아미노 또는 카복실 기는 보호된다. 이어서, 상기 보호된 아미노산을 불활성 고체 지지체에 부착시키거나, 또는 용액으로 이용하고, 아미드 결합을 쉽게 형성할 수 있는 조건하에 이 또한 적합하게 보호된 것인 서열 중의 다음 아미노산을 첨가한다. 원하는 아미노산 모두가 적절한 서열로 연결된 후에는 보호기 및 임의의 고체 지지체를 제거하여 조 펩티드를 수득한다. 펩티드를 탈염화시키고, 크로마토그래피에 의해 정제한다.

[1495] 약 50개 미만의 아미노산을 가지는, 생리학상 활성인 절두된 펩티드의 유사체를 제조하는 바람직한 방법은 고체상 펩티드 합성법을 포함한다. 상기 방법에서, α-아미노(Nα) 작용기 및 임의의 반응성 측쇄는 산 또는 염기 민감성 기에 의해 보호된다. 보호기는 현존하는 펩티드 쇄에는 영향을 미치지 않으면서 쉽게 제거할 수 있음과 동시에, 펩티드 결합의 조건에 대하여 안정적이어야 한다. 적합한 α- 아미노 보호기로는 t-부톡시카보닐(Boc), 벤질옥시카보닐(Cbz), o-클로로벤질옥시카보닐, 비페닐이소프로필옥시카보닐, t-아밀옥시카보닐(Amoc), 이소보르닐옥시카보닐, α,α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시-카보닐, o-니트로페닐술페닐, 2-시아노-t-부톡시카보닐, 9-플루오레닐-메톡시카보닐(Fmoc) 등, 바람직하게, Boc 또는 더욱 바람직하게, Fmoc를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 측쇄 보호기로는 아세틸, 벤질(Bzl), 벤질옥시메틸(Bom), Boc, t-부틸, o-브로모벤질옥시카보닐, t-부틸, t-부틸디메틸실릴, 2-클로로벤질(Cl-z), 2,6-디클로로벤질, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 이소프로필, 피발릴, 테트라하이드로피란-2-일, 토실(Tos), 2,2,4,6,7-펜타메틸디하이드로벤조푸란-5-술포닐(Pbf), 트리메틸실릴 및 트리틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 화합물 합성에 바람직한 Nα-보호기는 Fmoc 기이다. 바람직한 측쇄 보호기는 Glu, Tyr, Thr, Asp 및 Ser에 대해서는 O-t-부틸기이고; Lys 및 Trp 측쇄에 대해서는 Boc 기이고; Arg에 대해서는 Pbf 기이고; Asn, Gln, 및 His에 대해서는 Trt 기이다. Lys

잔기의 선택적 변형을 위해, Fmoc 또는 t-부틸계 보호기를 절단하는 시약에 의해 제거되지 않는 보호기를 이용한 오르소고날 보호가 바람직하다. Lys 측쇄 변형에 대해 바람직한 예로는 피페리딘이 아닌 히드라진에 의해 제거되는 것; 예를 들어, 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸(ivDde) 또는 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)에틸(Dde) 및 알릴옥시카보닐(Alloc)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 측쇄 락탐 형성이 바람직한 경우, Fmoc-Lys(ivDde) 또는 Fmoc-Lys(Dde) 보호기 방식이 바람직한데(문헌 [Houston, M.E., Jr., et al. (1995) J Pept Sci 1:274-282]; [Murage, E.N., et al. (2010) J Med Chem]), 이러한 경우에는 Fmoc-Glu(O-알릴) 및 Fmoc-Lys(Alloc)가 일시적인 보호를 위해 도입되고 사용된 후,이는, Lys(Dde) 보호기는 추후 제거를 위해 유지되고, 관능화된 계면활성제와 반응함과 동시에 락탐 형성을 위해 탈보호화될 수 있기 때문이다.

[1496] 측쇄 락탐 형성이 바람직한 경우, Fmoc-Lys(ivDde) 또는 Fmoc-Lys(Dde) 보호기 방식이 바람직한데(문헌 [Houston, M.E., Jr., et al. (1995) J Pept Sci 1:274-282]; [Murage, E.N., et al. (2010) J Med Chem]), 이러한 경우에는 Fmoc-Glu(O-알릴) 및 Fmoc-Lys(Alloc)가 일시적인 보호를 위해 도입되고 사용된 후,이는, Lys(Dde) 보호기는 추후 제거를 위해 유지되고, 관능화된 계면활성제와 반응함과 동시에 락탐 형성을 위해 탈보호화될 수 있기 때문이다.

[1497] 고체상 합성에서는, 먼저 C 말단 아미노산을 적합한 수지 지지체에 부착시킨다. 적합한 수지 지지체는 시약, 및 단계식 축합 및 탈보호화 반응의 반응 조건에 대해서는 불활성이면서, 사용되는 매질에는 불용성인 것인 물질이다. 상업적으로 이용가능한 수지의 예로는 반응성 기로 변형된 스티렌/디비닐벤젠 수지, 예컨대, 클로로메틸화된 코-폴리-(스티렌-디비닐벤젠), 하이드록시메틸화된 코-폴리-(스티렌-디비닐벤젠) 등을 포함한다. 벤질화된, 하이드록시메틸화된 페닐아세트아미도메틸 (PAM) 수지가 펩티드 산 제조에 바람직하다. 화합물의 C 말단이 아미드일 경우, 바람직한 수지는 p-메틸벤즈하이드릴아미노-코-폴리(스티렌-디비닐-벤젠) 수지, 2,4 디메톡시벤즈하이드릴아미노계 수지("Rink 아미드") 등이다. 보다 큰 펩티드 합성에 특히 바람직한 지지체는 다른 중합체 매트릭스 상에 그래프팅된 PEG 서열을 함유하는 상업적으로 이용가능한 수지, 예컨대, Rink 아미드-PEG 및 PAL-PEG-PS 수지(어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems)) 또는 Fmoc 프로토콜을 사용하는 펩티드 아미드 합성용으로 디자인된 유사 수지가 있다. 따라서, 특정 경우에서, PEG 쇄에의 아미드 결합을 가지는 것이 바람직할 수 있다. 상기 경우에서, N-Fmoc-아미노-PEG-카복실산을 상기의 아미드 형성 수지(예컨대, Rink 아미드 수지 등) 등에 연결시키는 것이 편리하다. 쇄의 첫번째 아미노산을 N-Fmoc-아미노산으로서 PEG 쇄의 아미노산의 아미노 작용기에 커플링시킬 수 있다. 최종의 탈보호화를 통해 원하는 펩티드-NH-PEG-CO-NH_2 생성물을 수득할 수 있다.

[1498] 승온에서 약 40℃ 내지 60℃, 바람직하게, 약 50℃에서 약 12 내지 72시간, 바람직하게, 약 48시간 동안 Nα 보호된 아미노산, 예를 들어, Boc-아미노산을 에탄올, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드(DMF) 등 중의 그의 암모늄, 세슘, 트리에틸암모늄, 1,5-디아자비사이클로-[5.4.0]운덱-5-엔, 테트라메틸암모늄, 또는 유사 염으로서, 바람직하게, DMF 중 세슘 염으로서 수지와 반응시킴으로써 PAM 수지에 부착시킬 수 있다. 최종적으로는 산 절단 후 펩티드 산 생성물, 또는 아미노 분해 후 아미드를 수득하게 될 것이다.

[1499] 약 10℃ 내지 50℃, 바람직하게, 25℃의 온도에서 약 2 내지 약 24시간, 바람직하게, 약 2시간 동안 용매 중, 예컨대, CH_2Cl_2 또는 DMF, 바람직하게, CH_2Cl_2 중에서 예를 들어, N,N'-디이소프로필카보디이미드(DIC)/1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 매개 커플링에 의해 Nα-Boc-아미노산을 벤즈하이드릴아민 수지에 부착시킬 수 있다.

[1500] Boc 기반 프로토콜의 경우, 전형적으로는 자동 펩티드 합성기에서 당업계에 주지된 방법에 의해 보호된 아미노산을 연속하여 커플링시킬 수 있다. 트리에틸아민, N,N-디-이소프로필에틸아민(DIEA), N-메틸모르폴린(NMM), 콜리딘, 또는 유사 염기로 중화시킨 후, 각각의 보호된 아미노산을 대략 약 1.5 내지 2.5배의 몰 과량으로 도입하고, 주변 온도하에 불활성, 비수성, 극성 용매, 예컨대, CH_2Cl_2, DMF, N-메틸피롤리돈(NMP), N,N-디메틸아세트아미드(DMA), 또는 그의 혼합물, 바람직하게, 디클로로메탄 중에서 커플링을 수행한다. Fmoc 기반 프로토콜의 경우, 탈보호화를 위해서는 어떤 산도 사용되지 않지만, 일반적으로는 염기, 바람직하게는 DIEA 또는 NMM이 커플링 혼합물에 혼입된다. 커플링은 전형적으로는 DMF, NMP, DMA 또는 혼합 용매, 바람직하게, DMF 중에서 수행된다. 대표적인 커플링제로는 단독으로, 또는 HOBt, O-아실 우레아, 벤조트리아졸-1-일-옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBop), N-하이드록시숙신이미드, 다른 N-하이드록시이미드, 또는 옥심의 존재하의 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC), N,N'-디이소프로필-카보디이미드(DIC) 또는 다른 카보디이미드가 있다. 별법으로, 보호된 아미노산 활성 에스테르(예컨대 p-니트로페닐, 펜타플루오로페닐 등) 또는 대칭 무수물이 사용될 수 있다. 바람직한 커플링제로는 아미늄/우로늄(공급업체가 사용하는 별칭) 부류, 예컨대, 2-

(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), O-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 2-(6-클로로-1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트(HCTU) 등이 있다.

[1501] Fmoc-PAL-PEG-PS 수지에 부착시키는 바람직한 방법은 DMF 중에서 20% 피페리딘으로 수지 링커를 탈보호화시킨 후, 5 min, 75℃ 최대 커플링 사이클로 마이크로파 보조 펩티드 합성기에서 DMF 중 HBTU:디이소프로필에틸아민(DIEA)(1:2)을 사용하여 N-α-Fmoc 보호된 아미노산, 약 5배 몰 과량의 N-α-Fmoc-아미노산의 반응에 의해 달성될 수 있다.

[1502] 마이크로파 보조 펩티드 합성기에서 수행되는 상기의 Fmoc 기반 프로토콜의 경우, 최대 온도를 75℃로 설정한 상태에서 30 sec 동안, 이어서, 3 min 동안 진행되는 이중 탈보호화 프로토콜로 N-α-Fmoc 아미노산 보호기를 0.1 M 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt)을 함유하는 DMF 중의 20% 피페리딘을 이용하여 제거한다. HOBt를 탈보호화 용액에 첨가하여 아스파트이미드 형성을 감소시킨다. 이어서, 다음 아미노산의 커플링은 5 min, 75℃ 최대 이중 커플링 사이클로 HBTU:DIEA(1:2)를 사용하여 5배 몰 과량을 이용한다.

[1503] 고체상 합성 종결시, 완전히 보호된 펩티드는 수지로부터 제거된다. 수지 지지체에의 결합이 벤질 에스테르 유형일 때, 절단은 약 -10℃ 내지 50℃, 바람직하게, 약 25℃ 온도에서 약 12 내지 24시간, 바람직하게, 약 18시간 동안 알킬아미드 C 말단을 포함하는 펩티드의 경우, 알킬아민 또는 플루오로알킬아민을 이용한 아미노분해에 의해, 또는 예를 들어, 비치환된 아미드 C 말단을 포함하는 펩티드의 경우, 암모니아/메탄올 또는 암모니아/에탄올을 이용한 가암모니아 분해에 의해 수행될 수 있다. 하이드록시 C 말단을 가지는 펩티드는 HF에 의해 또는 다른 강산 탈보호화 요법에 의해, 또는 비누화에 의해 절단될 수 있다. 별법으로, 펩티드는 예컨대, 메탄올을 이용한 에스테르교환에 이어서, 아미노분해 또는 비누화에 의해 수지로부터 제거될 수 있다. 보호된 펩티드는 실리카 겔 또는 역상 HPLC에 의해 정제될 수 있다.

[1504] 측쇄 보호기는 약 -10℃ 내지 +10℃, 바람직하게, 약 0℃ 온도에서 약 15분 내지 2시간, 바람직하게, 약 1.5시간 동안 아미노분해 생성물을 예를 들어, 아니솔 또는 다른 카보늄 이온 포착제의 존재하에 예를 들어, 무수 액체 불화수소로 처리함으로써, 불화수소/피리딘 복합체로 처리함으로써, 트리스(트리플루오로아세틸)보론 및 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써, 수소 및 탄소상의 팔라듐 또는 폴리비닐피롤리돈으로 환원시킴으로써, 또는 액체 암모니아 중 나트륨으로, 바람직하게는 액체 불화수소 및 아니솔로 환원시킴으로써 펩티드로부터 제거할 수 있다.

[1505] 벤즈하이드릴아민형 수지 상의 펩티드의 경우, 수지 절단 및 탈보호화 단계는 상기 기술된 액체 불화수소 및 아니솔을 사용하여, 또는 바람직하게는 더 온화한 칵테일을 사용함으로써 단일 단계로 조합될 수 있다. 예를 들어, PAL-PEG-PS 수지의 경우, 바람직한 방법은 매회 38℃에서 18 min 동안 당업계에 공지된 온화한 절단 칵테일 중 하나, 예컨대, TFA/물/트리-이소-프로필실란/3,6-디옥사-1,8-옥탄디티올(DODT)(92.5/2.5/2.5/2.5)을 사용하여 마이크로파 보조 펩티드 합성기에서 진행되는 이중 탈보호화 프로토콜을 사용함으로써 이루어진다. TFA/물 비가 9/1 내지 19/1 범위인 프로토콜을 사용할 경우, 알킬 글리코시드 함유 물질의 절단에서 알킬 글리코시드 결합은 그대로 유지되는 것으로 나타났다. 전형적인 칵테일은 94% TFA:2% EDT; 2% H_2O; 2% TIS이다. 전형적으로, 완전히 탈보호된 생성물을 침전시키고, 냉(-70℃ 내지 4℃) 디에틸에테르로 세척하고, 탈이온수에 용해시키고, 동결건조시킨다.

[1506] 펩티드 용액을 (예컨대, 바이오래드 AG-3® 음이온 교환 수지를 이용하여) 탈염시킬 수 있고, 하기 유형 중 임의의 것 또는 그 모두를 사용하여 일련의 크로마토그래피 단계에 의해 펩티드를 정제할 수 있다: 아세테이트 형태의 약염기성 수지상에서의 이온 교환; 비유도체화된 코-폴리(스티렌-디비닐벤젠), 예컨대, 앰버라이트® XAD 상에서의 소수성 흡착 크로마토그래피; 실리카 겔 흡착 크로마토그래피; 카복시메틸셀룰로스 상의 이온 교환 크로마토그래피; 예컨대, 세파덱스® G-25 상에서의 분배 크로마토그래피; 역류 분포; 초임계 유체 크로마토그래피; 또는 HPLC, 특히, 옥틸- 또는 옥타데실실릴실리카(ODS) 결합 상 칼럼 패킹 상의 역상 HPLC.

[1507] 본원에서는 또한 적합한 수지 지지체 상에서 보호된 아미노산을 순차적으로 축합시키는 단계, 보호기 및 수지 지지체를 제거하는 단계, 및 생성물을 정제하여 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질의 생리학상 활성인 절두된 동족체 및 유사체의 유사체를 수득하는 단계를 포함하는, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 상기 정의된 바와 같은 알킬 글리코시드 변형을 도입한다. 또 다른 측면은 마이크로파 보조 고체상 합성법 기반 방법, 또는 상기 정의된 바와 같이, 적합한 수지 지지체 상에서 보호된 아미노산을 순차적으로 축합시키는 단계, 보호기 및 수지 지지체를 제거하는 단계, 및 생

성물을 정제하여 생리학상 활성인 펩티드의 유사체를 수득하는 표준 펩티드 합성 프로토콜을 사용하는 것을 포함하는, 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[1508] **실시예 3-3. 우론산에 대한 일반 산화 방법**

[1509] 20 mL의 아세토니트릴 및 20 mL의 DI 물 중 1-도데실 β-D-글루코피라노시드(카보신트)[2.0 g, 5.74 mmol]의 용액에 (디아세톡시요오도)벤젠(플루카)[4.4 g, 13.7 mmol] 및 TEMPO(시그마 알드리치)[0.180 g, 1.15 mmol]를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 동결건조시켜 백색 분말로서 1.52 g(조 수율 73.1%)의 조 생성물, 1-도데실 β-D-글루쿠론산을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 고체상 합성에 직접 사용하였다. 명세서에 기술되어 있는 바와 같이, 산화제로서 NaOCl을 사용하여 대체 방법에 의해 상기 생성물을 앞서 제조하고, 보다 장쇄의 알킬기에 대해서도 이를 또한 사용하였다. 본원에 기술된 생성물 및 시약을 제조하는 데 사용되는 원하는 알킬 당류 우론산을 유사한 방식으로 제조하였다.

[1510] 유사한 방식으로, 단, (아나트레이스(미국 오하이오주 모미)로부터 구입한) 상응하는 1-테트라데실, 1-헥사데실, 및 1-옥타데실 β-D-글루코피라노시드를 사용하여 본원에 기술된 생성물 및 시약을 제조하는 데 사용되는 원하는 1-알킬 당류 우론산을 제조하였다.

[1511] **실시예 3-4: 유사체 EU-A387 제조**

[1512] 실시예 1에 기술된 바와 같이 N-알파-Fmoc 보호된 아미노산을 순차적으로 첨가하여 Fmoc-His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Bip-Ser-Lys-Tyr-Leu-Glu-Ser-Lys(Alloc)-Rink 아미드 수지 시료를 제조하고, 암실에서 실온하에 밤새도록 DMF/CH_2Cl_2(1:1) 중 Pd(PPh_3)$_4$(0.5 eq) 및 DMBA(20 eq)와 인큐베이션시킴으로써 Lys-N-엡실론 위치 상에서 탈보호화시켰다. DMF/CH_2Cl_2로 세척한 후, DIC/HOBt를 사용하여 DMF/CH_2Cl_2 중 1'-도데실 β-D-글루쿠론산으로 Lys 측쇄를 아실화시켰다. 커플링 완료는 닌히드린에 의해 체크하고, CH_2Cl_2로 생성물을 광범위하게 세척하였다.

[1513] 생성물 수지를 최종적으로 탈보호화하고, 실온에서 240 min 동안 절단 칵테일(94% TFA: 2% EDT; 2% H_2O; 2% TIS)로 처리하여 수지로부터 절단하였다. 혼합물을 Et_2O로 처리하여 생성물을 침전시키고, Et_2O로 광범위하게 세척하고, 진공에서 건조시킨 후, 조 표제 펩티드 생성물을 수득하였다.

[1514] 역상(C18) hplc에 의해 2 배치로 정제를 수행하였다. 15 mL/min 유속으로 4.1 x 25 cm hplc 칼럼 상에 조 펩티드를 로딩하고(15% 유기 개질제; 아세트산 완충제), 50℃에서 60 min으로 15-45% 완충제 B의 구배로 용리시켰다. 생성물 분획을 동결건조시켜 표제 생성물 펩티드를 수득하였다(분석 hplc(18.6 min; 0.1% TFA 중 30-60% CH_3CN)/질량 분석법 (M+1 피크 = 2,382.14)에 의한 순도 98.03%).

[1515] 유사한 방식으로, 단, 시약 1'-메틸 β-D-글루쿠론산 및 1'-옥틸 β-D-글루쿠론산(카보신트)을 사용하여 표제 화합물의 상응하는 1-메틸 및 1-옥틸 유사체를 제조하였다. 상기 기술된 바와 같이 제조된 상응하는 글루쿠론산을 사용하여 상응하는 1-데실, 1-도데실, 1-테트라데실, 1-헥사데실, 1-옥타데실 및 1-에이코실 유사체를 제조하였다. 별법으로, 먼저 탈보호화된 또는 부분적으로 탈보호화된 펩티드를 정제한 후, 이어서, 원하는 우론산 시약에 의해 아실화함으로써 1-알킬 글루쿠로닐, 또는 다른 우론산 아실화된 유사체를 제조할 수 있었다.

[1516] 하기 표에 제시된 용리제 구배를 사용하여 양이온 모드로 HPLC/질량 분석법에 의해 분석을 수행하였다.

화합물 명칭	분자 Wt 예측치	분자 Wt 관측치	HPLC (min; 용리)
EU-A387	2379.66	2380.14	18.6[b]
EU-A388	2393.69	2393.74	16.0 [a]
EU-A391	2317.62	2318.26	11.2 [b]
EU-A455	2988.36	2988.00	11.5 [b]
EU-A474	2570.86	2570.54	11.3 [b]
EU-A478	2459.75	2459.74	11.1 [b]
EU-A484	2544.86	2545.06	9.6 [b]
EU-A501	2904.2	2903.34	7.9 [b]
EU-A502	2776.07	2776.14	8.0 [b]
EU-A503	2704.98	2704.40	8.0 [b]
EU-A504	2548.80	2548.00	9.1 [b]
EU-A505	2392.61	2392.40	10.5 [b]
EU-A506	2305.53	2305.06	10.7 [b]
EU-A507	3763.23	3762.66	9.0 [b]
EU-A521	2303.56	2303.60	8.2 [c]
EU-A522	2315.60	2315.60	14.2 [d]
EU-A523	2615.94	2616.00	8.1 [b]
EU-A524	2459.75	2459.74	12.7 [d]
EU-A525	2459.75	2459.06	6.0 [c]
EU-A526	2473.75	2473.60	12.7 [d]
EU-A527	2390.64	2390.40	14.6 [d]
EU-A529	2546.83	2546.80	9.5 [b]
EU-A531	2546.83	2546.80	9.5 [b]
EU-A532	2559.00	2558.66	9.6 [b]
EU-A533	2560.96	2560.66	9.5 [b]
EU-A534	2544.99	2544.94	9.7 [b]
EU-A535	2573.05	2574.00	12.0 [b]
EU-A536	2602.96	2603.46	14.3 [b]
EU-A538	2516.99	2516.40	10.3 [b]
EU-A539	2657.20	2656.80	10.8 [b]
EU-A540	2685.20	2684.94	9.8 [c]
EU-A541	2713.20	2712.80	13.0 [c]
EU-A544	2631.94	2632.26	10.8 [b]
EU-A546	2687.94	2688.8	9.1[c]
EU-A549	2388.67	2388.66	6.3 [e]
EU-A551	2444.67	2445.20	11.4 [e]
EU-A552			
EU-A554	2560.86	2560.40	10.3 [c]
EU-A556	2616.86	2616.40	11.7 [e]
EU-A560	2570.86	2571.06	8.3 [c]
EU-A562	2626.86	2626.66	9.9 [e]
EU-A563			

[1517]

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

0.1% TFA 중 HPLC 구배

[a.] 30 min 동안에 걸쳐 35 내지 65% CH_3CN

[b.] 20 min 동안에 걸쳐 30 내지 60% CH_3CN

[c.] 20 min 동안에 걸쳐 35 내지 65% CH_3CN

[d.] 20 min 동안에 걸쳐 25 내지 55% CH_3CN

[e.] 20 min 동안에 걸쳐 40 내지 70% CH_3CN

페노메넥스 루나 C18 5 ㎛ 250x4.6 mm 상의 HPLC

[1518]

[1519] **실시예 3-5: 화합물에 대한 세포 검정법**

[1520] 화합물을 대략 1 mg의 양으로 정확하게 측량하고, 표준 세포 검정법으로 검정하였다(세레프 SA). 판독치는 효능제 또는 길항제 모드로 테스트 화합물로 처리된 세포에서 생성된 cAMP의 양이다. 사용된 검정은 글루카곤 및 GLP-1 세포 검정법에서의 cAMP 수준 자극이었다. 검정법은 문헌 [Chicchi, G.G., et al. (1997) J Biol Chem 272: 7765-7769] 및 [Runge, S., et al. (2003) Br J Pharmacol 138: 787-794]에 기술되어 있다.

[1521] 화합물 EU-A391의 경우, GLCR 세포 반응에는 변함이 없었고, GLPIR 세포 반응은 급격히 상승하였고, EC_{50}은 420 nM이었다.

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

n.c.는 EC50 계산이 불가능하다는 것을 의미한다.

§는 슈퍼효능제를 의미한다.

[1522]

[1523] **실시예 3-6: 화합물에 대한 생체내 검정**

[1524] 식이 유도성 비만인 C57BL/6J 수컷 마우스 예순(60)마리를 14 wk째에 JAX 실험실로부터 받았다. 식별을 위해 마우스 귀에 표시하고, 우리 1개당 1마리의 마우스가 되도록 하는 밀도로 HEPA 여과 공기를 포함하는 개별적으로 및 환기가 잘 되는 폴리카보네이트 우리에 하우징시켰다. 12 h 명기/암기 사이클로 조절된 인공 형광등을 사용하여 전체적으로 동물 사육실에 조명하였다. 동물 사육실의 정상 온도 및 상대 습도 범위는 각각 22 ± 4℃ 및 50 ± 15%였다. pH 2.8 내지 3.1로 산성화된 여과된 수돗물, 및 고지방식(60 kcal %)을 임의로 제공하였다.

[1525] 2주 동안의 순응 기간 후, 체중에 준하여 원하는 체중 범위에 있는 40마리의 마우스를 선택하고, 마우스를 하기와 같은 군(n=10)으로 임의 추출하였다. 1군. 비히클 처리군; 2군. 저용량 테스트 cmpd; 3군. 중간 용량 테스트 cmpd; 4군. 고용량 테스트 cmpd. 28일 동안 매일 SC를 통해 마우스에 투약하였다. 체중 및 우리 측 관찰 결과를 매일기록하였다. 사료 및 물 섭취량은 매주 기록하였다. 1일째(투약전) 및 26일째 전신 체지방 및 제지방 조성물을 측정하기 위해 마우스에 대한 NMR 측정을 실시하였다. 0, 14 및 27일째, 경구 글루코스 부하 검사를 위해 마우스를 밤새도록 금식시켰다. 다음날, 꼬리 닉을 통해 제1 혈액 시료를 수집하였다(t=0). 이어서, 마우스에 1.0 g/kg 글루코스 볼루스를 투여하였다. 혈당측정기를 사용하여 글루코스 및 혈장 글루코스를 즉시 측정하는 것으로 한 후, 5, 30, 60 및 120 min째에 꼬리 닉을 통해 혈액 시료를 수득하였다.

[1526] 희생 및 조직 수집: 29일째 마우스를 희생시켰다. 말단 혈액을 프로세싱하여 혈청/혈장을 수득하고, 글루코스, 인슐린 및 지질 프로파일 분석을 위해 분취량을 송부하였다. 지방 조직을 수집하고, 중량을 측정하고, 분석을 위해 냉동시켰다. 최적의 화합물 프로파일은 OGTT에서 글루코스 변동 폭 감소, 글루코스 의존성 인슐린 분비 강화와 함께 기초 인슐린 분비 감소, 체중 증가 감소, 지방량 감소를 보였지만, 단 제지방량에는 최소한 효과를 나타내었다.

[1527] **실시예 3-7: 화합물의 용도**

[1528] 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질은 비만, 대사 증후군, 심혈관 질환 및 당뇨병과 관련된 다양한 질환을 예방 및 치료하는 데 유용하다. 적합하게 표지된 계면활성제 변형된 펩티드가 진단용 프로브로서 사용될 수 있다.

[1529] 대표적인 전달 요법으로는 경구, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 주사 포함), 직장, 협측(설하 포함), 경피, 흡입 안내 및 비내를 포함한다. 펩티드 전달에 있어 관심의 대상이 되고, 널리 사용되는 방법은 방출 조절형 주사

용 제제의 피하 주사를 수반한다. 본원에 기술된 공유적으로 변형된 펩티드 및/또는 단백질을 적용시키는 다른 투여 경로로는 피하, 비내 및 흡입 투여가 있다.

[1530] **실시예 3-8. 인슐린 저항성 치료를 위한 제약 요법**

[1531] 인슐린 또는 대사 증후군의 증거를 보이는 인간 환자를, 0.5 내지 10 mg/mL의 제약 제제를 함유하고, 표준 부형제, 예컨대, 벤질 알콜을 함유하는 생리 식염수 중의 제약 제제 용액을 당업계에서 사용되는 표준 분무기로부터 비내 투여(200 ㎕)하여 EU-A596으로 처리하였다. 증상, 예컨대, 비만, 혈중 글루코스 상승 등의 완화를 위해 필요에 따라 반복하여 처리하였다. 유사한 방식으로, 예컨대, 하이드로플루오로알칸을 함유하는 증발 용매 중 EU-A596, 및 선택된 부형제의 용액을 인슐린 저항성을 감소시키기 위해 필요에 따라 정량 흡입기(MDI)에 의해 비내로 투여하였다. 혈중 글루코스 수준, 체질량지수, 및/또는 체중 및/또는 허리 엉덩이 둘레비 측정을 비롯한 표준 검사를 사용하여 치료 효과를 측정하였다.

[1532] 유사한 방식으로, 체내 세포 상의 GLP1R 및/또는 GLCR의 자극 수준을 측정하고, 치료학적 효과를 측정하기 위해 조절된 양의 구강 관통, 질내, 흡입, 피하, 정맥내, 안내, 또는 경구 경로에 의한 투여를 테스트하였다.

[1533] **서열**

[1534] 도 1의 표 1에는 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 화합물이 도시되어 있다. 명세서에서는 서열 번호 1 및 149-169에 대한 서열을 제공한다. 추가로, 도 1의 표 1은 도 1의 표 1에 제시되어 있는 바와 같이, 각각 서열 번호 2-148, 및 서열 번호 645를 가지는 화합물 EU-A101 내지 EU-A199 및 EU-A600 내지 EU-A649에 대한 서열 번호를 제공한다. 도 1의 표 1에 있는 화합물 및 도 1의 표 1에 제시된 그들 각각의 서열 번호가 출원된 본 명세서에 포함된다.

[1535] 도 2의 표 2에는 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 화합물이 도시되어 있다. 명세서에서는 서열 번호 170-174 및 서열 번호 283-302에 대한 서열을 제공한다. 추가로, 도 2의 표 2는 도 2의 표 2에 제시되어 있는 바와 같이, 각각 서열 번호 175-282를 가지는 화합물 EU-201 내지 EU-299 및 EU-900-EU-908에 대한 서열 번호를 제공한다. 도 2의 표 2에 있는 화합물 및 도 2의 표 2에 제시된 그들 각각의 서열 번호가 출원된 본 명세서에 포함된다.

[1536] 도 8의 표 3에는 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 화합물이 도시되어 있다. 명세서에서는 서열 번호 303-305 및 서열 번호 619-644에 대한 서열을 제공한다. 추가로, 도 8의 표 3은 도 8의 표 3에 제시되어 있는 바와 같이, 각각 서열 번호 306-431을 가지는 화합물 EU-A300 내지 EU-A425에 대한 서열 번호를 제공한다. 도 8의 표 3에 있는 화합물 및 도 8의 표 3에 제시된 그들 각각의 서열 번호가 출원된 본 명세서에 포함된다.

[1537] 도 9의 표 4에는 본원에 기술된 방법에 의해 제조된 화합물이 도시되어 있다. 명세서에서는 서열 번호 303-305 및 서열 번호 619-644를 제공한다. 추가로, 도 9의 표 4는 도 9의 표 4에 제시되어 있는 바와 같이, 각각 서열 번호 432-520을 가지는 화합물 EU-A426 내지 EU-599에 대한 서열 번호를 제공한다. 도 2의 표 2에 있는 화합물 및 도 9의 표 4에 제시된 그들 각각의 서열 번호가 출원된 본 명세서에 포함된다.

도면

도면1a

표 1

화합물	서열 번호	1	2	3	4	
EU-A101	2	Dmt	Pro	Tmp	Lys(C1-글루쿠로닐)	NH2
EU-A102	3	Dmt	Pro	Tmp	Lys(C8-글루쿠로닐)	NH2
EU-A103	4	Dmt	Pro	Tmp	Lys(C12-글루쿠로닐)	NH2
EU-A105	5	Dmt	Pro	Tmp	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)#
EU-A106	6	Dmt	Pro	Tmp	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)#
EU-A107	7	Dmt	D-Lys(C1-글루쿠로닐)	TMP	Phe	NH2
EU-A108	8	Dmt	D-Lys(C12-글루쿠로닐)	TMP	Phe	NH2
EU-A109	9	Dmt	D-Lys(C8-글루쿠로닐)	TMP	Phe	NH2
EU-A110	10	Dmt	D-Lys(C10-글루쿠로닐)	TMP	Phe	NH2
EU-A111	11	Dmt	D-Lys(C16-글루쿠로닐)	TMP	Phe	NH2
EU-A112	12	Dmt	D-Lys(C18-글루쿠로닐)	TMP	Phe	NH2
EU-A113	13	Dmt	D-Lys(C20-글루쿠로닐)	TMP	Phe	NH2
EU-A114	14	Dmt	D-Lys(C22-글루쿠로닐)	TMP	Phe	NH2
EU-A115	15	Dmt	D-Lys(C24-글루쿠로닐)	TMP	Phe	NH2
EU-A116	16	Dmt	D-Lys(OPEG2k-글루쿠로닐)	TMP	Phe	NH2
EU-A117	17	Dmt	D-Lys(OPEG30k-글루쿠로닐)	TMP	Phe	NH2
EU-A118	18	Dmt	D-Lys(C1-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe	NH2
EU-A119	19	Dmt	D-Lys(C12-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe	NH2
EU-A120	20	Dmt	D-Lys(C8-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe	NH2
EU-A121	21	Dmt	D-Lys(C10-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe	NH2
EU-A122	22	Dmt	D-Lys(C16-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe	NH2
EU-A123	23	Dmt	D-Lys(C18-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe	NH2

도면1b

표 1 계속

화합물	서열 번호	1	2	3	4	
EU-A124	**24**	Dmt	D-Lys(C20-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe	NH2
EU-A125	**25**	Dmt	D-Lys(C22-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe	NH2
EU-A126	**26**	Dmt	D-Lys(C24-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe	NH2
EU-A127	**27**	Dmt	D-Lys(OPEG2k-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe	NH2
EU-A128	**28**	Dmt	D-Lys(OPEG30k-글루쿠로닐)	Nal(1)	Phe	NH2
EU-A129	**29**	Dmt	D-Lys(C1-글루쿠로닐)	TMP	Lys	NH2
EU-A130	**30**	Dmt	D-Lys(C12-글루쿠로닐)	TMP	Lys	NH2
EU-A131	**31**	Dmt	D-Lys(C8-글루쿠로닐)	TMP	Lys	NH2
EU-A132	**32**	Dmt	D-Lys(C10-글루쿠로닐)	TMP	Lys	NH2
EU-A133	**33**	Dmt	D-Lys(C16-글루쿠로닐)	TMP	Lys	NH2
EU-A134	**34**	Dmt	D-Lys(C18-글루쿠로닐)	TMP	Lys	NH2
EU-A135	**35**	Dmt	D-Lys(C20-글루쿠로닐)	TMP	Lys	NH2
EU-A136	**36**	Dmt	D-Lys(C22-글루쿠로닐)	TMP	Lys	NH2
EU-A137	**37**	Dmt	D-Lys(C24-글루쿠로닐)	TMP	Lys	NH2
EU-A138	**38**	Dmt	D-Lys(OPEG2k-글루쿠로닐)	TMP	Lys	NH2
EU-A139	**39**	Dmt	D-Lys(OPEG30k-글루쿠로닐)	TMP	Lys	NH2
EU-A140	**40**	Dmt	D-Lys(C1-글루쿠로닐)	Nal(2)	Lys	NH2
EU-A141	**41**	Dmt	D-Lys(C12-글루쿠로닐)	Nal(2)	Lys	NH2
EU-A142	**42**	Dmt	D-Lys(C8-글루쿠로닐)	Nal(2)	Lys	NH2
EU-A143	**43**	Dmt	D-Lys(C10-Glucuronyl)	Nal(2)	Lys	NH2
EU-A144	**44**	Dmt	D-Lys(C16-글루쿠로닐)	Nal(2)	Lys	NH2
EU-A145	**45**	Dmt	D-Lys(C18-글루쿠로닐)	Nal(2)	Lys	NH2
EU-A146	**46**	Dmt	D-Lys(C20-글루쿠로닐)	Nal(2)	Lys	NH2

도면1c

표 1 계속

화합물	서열 번호	1	2	3	4	
EU-A147	**47**	Dmt	D-Lys(C22-글루쿠로닐)	Nal(2)	Lys	NH2
EU-A148	**48**	Dmt	D-Lys(C24-글루쿠로닐)	Nal(2)	Lys	NH2
EU-A149	**49**	Dmt	D-Lys(OPEG2k-글루쿠로닐)	Nal(2)	Lys	NH2
EU-A150	**50**	Dmt	D-Lys(OPEG30k-글루쿠로닐)	Nal(2)	Lys	NH2
EU-A151	**51**	Dmt	D-Lys(C1-글루쿠로닐)	Phe	Lys	NH2
EU-A152	**52**	Dmt	D-Lys(C12-글루쿠로닐)	Phe	Lys	NH2
EU-A153	**53**	Dmt	D-Lys(C8-글루쿠로닐)	Phe	Lys	NH2
EU-A154	**54**	Dmt	D-Lys(C10-글루쿠로닐)	Phe	Lys	NH2
EU-A155	**55**	Dmt	D-Lys(C16-글루쿠로닐)	Phe	Lys	NH2
EU-A156	**56**	Dmt	D-Lys(C18-글루쿠로닐)	Phe	Lys	NH2
EU-A157	**57**	Dmt	D-Lys(C20-글루쿠로닐)	Phe	Lys	NH2
EU-A158	**58**	Dmt	D-Lys(C22-글루쿠로닐)	Phe	Lys	NH2
EU-A159	**59**	Dmt	D-Lys(C24-글루쿠로닐)	Phe	Lys	NH2
EU-A160	**60**	Dmt	D-Lys(OPEG2k-글루쿠로닐)	Phe	Lys	NH2
EU-A161	**61**	Dmt	D-Lys(OPEG30k-글루쿠로닐)	Phe	Lys	NH2
EU-A162	**62**	Dmt	Pro	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)	NH2
EU-A163	**63**	Dmt	Pro	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐)	NH2
EU-A164	**64**	Dmt	Pro	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)	NH2
EU-A165	**65**	Dmt	Pro	Phe	D-Lys(C1-글루쿠로닐)	NH2
EU-A166	**66**	Dmt	Pro	Phe	D-Lys(C8-글루쿠로닐)	NH2
EU-A167	**67**	Dmt	Pro	Phe	D-Lys(C12-글루쿠로닐)	NH2
EU-A168	**68**	Dmt	Pro	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)	Pro#
EU-A169	**69**	Dmt	Pro	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐)	Pro#

도면1d

표 1 계속

화합물	서열 번호	1	2	3	4	
EU-A170	**70**	Dmt	Pro	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)	Pro#
EU-A171	**71**	Dmt	Pro	Phe	MeLys(C1-글루쿠로닐)	NH2
EU-A172	**72**	Dmt	Pro	Phe	MeLys(C8-글루쿠로닐)	NH2
EU-A173	**73**	Dmt	Pro	Phe	MeLys(C12-글루쿠로닐)	NH2
EU-A174	**74**	Dmt	Pro	Phe	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐) #
EU-A175	**75**	Dmt	Pro	Phe	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐) #
EU-A176	**76**	Dmt	Pro	Phe	Phe	MeLys(C1-글루쿠로닐) #
EU-A177	**77**	Dmt	Pro	Phe	Phe	MeLys(C12-글루쿠로닐) #
EU-A178	**78**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)	NH2
EU-A179	**79**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)	NH2
EU-A180	**80**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐)	NH2
EU-A181	**81**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C10-글루쿠로닐)	NH2
EU-A182	**82**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C16-글루쿠로닐)	NH2
EU-A183	**83**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C18-글루쿠로닐)	NH2
EU-A184	**84**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C20-글루쿠로닐)	NH2
EU-A185	**85**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C22-글루쿠로닐)	NH2
EU-A186	**86**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C24-글루쿠로닐)	NH2
EU-A187	**87**	Dmt	Tic	Phe	Lys(OPEG2k 글루쿠로닐)	NH2
EU-A188	**88**	Dmt	Tic	Phe	Lys(OPEG30k-글루쿠로닐)	NH2
EU-A189	**89**	Dmt	Tic	Phe	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐) #
EU-A190	**90**	Dmt	Tic	Phe	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐) #
EU-A191	**91**	Dmt	Tic	Phe	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐) #

도면1e

표 1 계속

화합물	서열 번호	1	2	3	4	
EU-A192	**92**	Dmt	Tic	Phe	Phe	Lys(C10-글루쿠로닐) #
EU-A193	**93**	Dmt	Tic	Phe	Phe	Lys(C16-글루쿠로닐) #
EU-A194	**94**	Dmt	Tic	Phe	Phe	Lys(C18-글루쿠로닐) #
EU-A195	**95**	Dmt	Tic	Phe	Phe	Lys(C20-글루쿠로닐) #
EU-A196	**96**	Dmt	Tic	Phe	Phe	Lys(C22-글루쿠로닐) #
EU-A197	**97**	Dmt	Tic	Phe	Phe	Lys(C24-글루쿠로닐) #
EU-A198	**98**	Dmt	Tic	Phe	Phe	Lys(OPEG2k-글루쿠로닐) #
EU-A199	**99**	Dmt	Tic	Phe	Phe	Lys(OPEG30k-글루쿠로닐) #
EU-A600	**100**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)	Aib#
EU-A601	**101**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐)	Aib#
EU-A602	**102**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C10-글루쿠로닐)	Aib#
EU-A603	**103**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)	Aib#
EU-A604	**104**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C16-글루쿠로닐)	Aib#
EU-A605	**105**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)	Ac5c#
EU-A606	**106**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐)	Ac5c#
EU-A607	**107**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C10-글루쿠로닐)	Ac5c#
EU-A608	**108**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)	Ac5c#
EU-A609	**109**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C16-글루쿠로닐)	Ac5c#
EU-A610	**110**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C1-글루쿠로닐)	Aib#
EU-A611	**111**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C8-글루쿠로닐)	Aib#
EU-A612	**112**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C10-글루쿠로닐)	Aib#
EU-A613	**113**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C12-글루쿠로닐)	Aib#
EU-A614	**114**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C16-글루쿠로닐)	Aib#

도면1f

표1 계속

화합물	서열 번호	1	2	3	4	
EU-A615	**115**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C1-글루쿠로닐)	NH2
EU-A616	**116**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C8-글루쿠로닐)	NH2
EU-A617	**117**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C10-글루쿠로닐)	NH2
EU-A618	**118**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C12-글루쿠로닐)	NH2
EU-A619	**119**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C16-글루쿠로닐)	NH2
EU-A620	**120**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph
EU-A621	**121**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph
EU-A622	**122**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C10-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph
EU-A623	**123**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph
EU-A624	**124**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C16-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph
EU-A625	**125**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph-F
EU-A626	**126**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph-F
EU-A627	**127**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C10-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph-F
EU-A628	**128**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph-F
EU-A629	**129**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C16-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph-F
EU-A630	**130**	Dmt	D-Lys(C1-글루쿠로닐)	Phe	Aib	NH2
EU-A631	**131**	Dmt	D-Lys(C8-글루쿠로닐)	Phe	Aib	NH2
EU-A632	**132**	Dmt	D-Lys(C10-글루쿠로닐)	Phe	Aib	NH2
EU-A633	**133**	Dmt	D-Lys(C12-글루쿠로닐)	Phe	Aib	NH2
EU-A634	**134**	Dmt	D-Lys(C16-글루쿠로닐)	Phe	Aib	NH2
EU-A635	**135**	Dmt	Pro	Phe	Lys(C1-글루쿠로닐)	Aib#
EU-A636	**136**	Dmt	Pro	Phe	Lys(C8-글루쿠로닐)	Aib#
EU-A637	**137**	Dmt	Pro	Phe	Lys(C10-글루쿠로닐)	Aib#

도면1g

표1 계속

화합물	서열 번호	1	2	3	4	
EU-A638	**138**	Dmt	Pro	Phe	Lys(C12-글루쿠로닐)	Aib#
EU-A639	**139**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C1-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph
EU-A640	**140**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C8-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph
EU-A641	**141**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C10-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph
EU-A642	**142**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C12-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph
EU-A643	**143**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C16-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph
EU-A644	**144**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C1-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph-F
EU-A645	**145**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C8-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph-F
EU-A646	**146**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C10-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph-F
EU-A647	**147**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C12-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph-F
EU-A648	**148**	Dmt	Tic	Phe	D-Lys(C16-글루쿠로닐)	NH-CH2-Ph-F
EU-A649	**645**	Dmt	Tic	Phe	Lys(C14-글루쿠로닐)-	NH2

#이 사용된 경우, 이는 C 말단 아미드를 의미한다.

도면2a

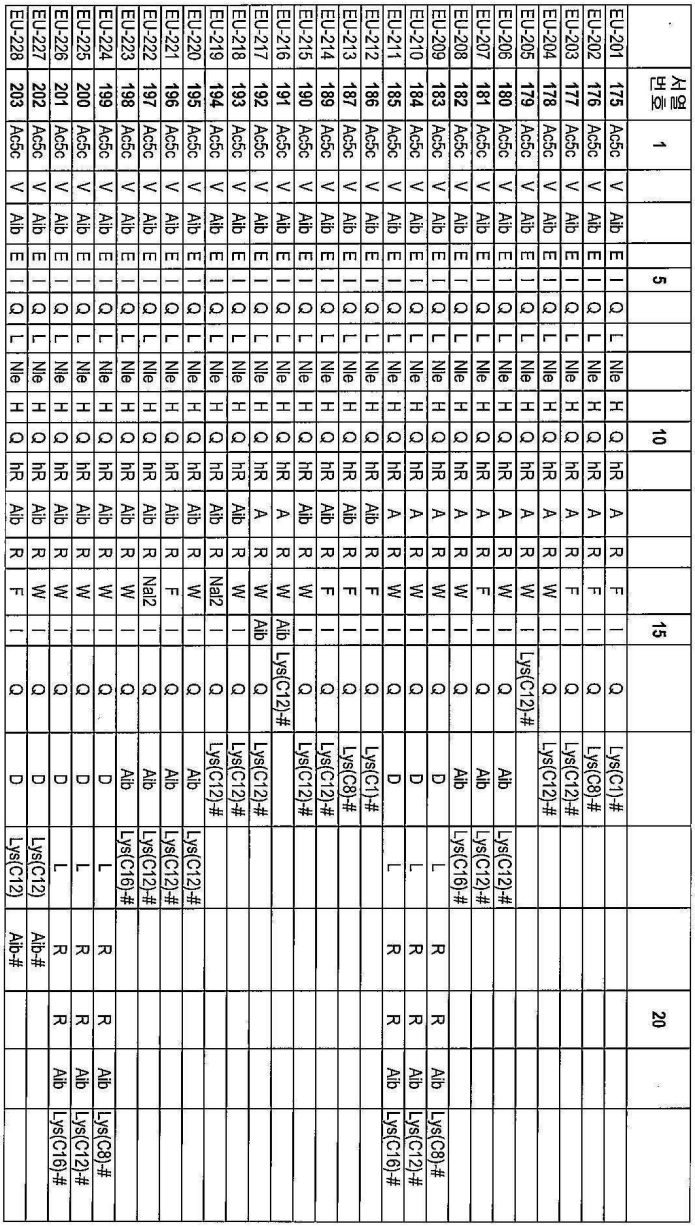


표 2

	서열번호	1				5					10						15						20			
EU-201	175	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Lys(C1)-#								
EU-202	176	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Lys(C8)-#								
EU-203	177	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Lys(C12)-#								
EU-204	178	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Lys(C12)-#								
EU-205	179	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Lys(C12)-#									
EU-206	180	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Aib	Lys(C12)-#							
EU-207	181	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Aib	Lys(C12)-#							
EU-208	182	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Aib	Lys(C16)-#							
EU-209	183	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	L	R	R	Aib	Lys(C8)-#			
EU-210	184	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	L	R	R	Aib	Lys(C12)-#			
EU-211	185	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	L	R	R	Aib	Lys(C16)-#			
EU-212	186	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	F	I	Q	Lys(C1)-#								
EU-213	187	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	F	I	Q	Lys(C8)-#								
EU-214	189	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	F	I	Q	Lys(C12)-#								
EU-215	190	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	Lys(C12)-#								
EU-216	191	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	Aib	Lys(C12)-#									
EU-217	192	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	Aib	Q	Lys(C12)-#								
EU-218	193	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	Lys(C12)-#								
EU-219	194	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	Nal2	I	Q	Lys(C12)-#								
EU-220	195	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	Aib	Lys(C12)-#							
EU-221	196	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	F	I	Q	Aib	Lys(C12)-#							
EU-222	197	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	Nal2	I	Q	Aib	Lys(C12)-#							
EU-223	198	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	Aib	Lys(C16)-#							
EU-224	199	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	L	R	R	Aib	Lys(C8)-#			
EU-225	200	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	L	R	R	Aib	Lys(C12)-#			
EU-226	201	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	L	R	R	Aib	Lys(C16)-#			
EU-227	202	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	Lys(C12)	Aib-#						
EU-228	203	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	F	I	Q	D	Lys(C12)	Aib-#						

도면2b

표 2 계속

	서열 번호	1			5				10					15					20		
EU-229	204	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	Lys(C16)	Aib-#			
EU-230	205	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	Lys(C12)		Aib-#			
EU-231	206	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Lys(C12)	Aib-#				
EU-232	207	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib-#			
EU-233	208	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Lys(C12)	Aib-#				
EU-234	209	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib-#			
EU-235	210	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	Lys(C12)	Aib-#				
EU-236	211	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib-#			
EU-237	212	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	L	H	Q	hR	Aib	R	F	I	Q	Lys(C12)	Aib-#				
EU-238	213	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	L	H	Q	hR	Aib	R	F	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib-#			
EU-239	214	Ac5c	V	Aib	E	H	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Lys(C12)	Aib-#				
EU-240	215	Ac5c	V	Aib	E	H	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib-#			
EU-241	216	Ac5c	V	Aib	E	H	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Lys(C12)	Aib-#				
EU-242	217	Ac5c	V	Aib	E	H	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib-#			
EU-243	218	Ac5c	V	Aib	E	H	Q	L	L	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Lys(C12)	Aib-#				
EU-244	219	Ac5c	V	Aib	E	H	Q	L	L	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib-#			
EU-245	220	Ac5c	V	Aib	E	H	Q	L	L	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Lys(C12)	Aib-#				
EU-246	221	Ac5c	V	Aib	E	H	Q	L	L	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib-#			
EU-247	222	Ac5c	V	Aib	E	H	Q	L	L	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	Lys(C12)	Aib-#				
EU-248	223	Ac5c	V	Aib	E	H	Q	L	L	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib-#			
EU-249	224	Ac5c	V	Aib	E	H	Q	L	L	H	Q	hR	Aib	R	F	I	Q	Lys(C12)	Aib-#				
EU-250	225	Ac5c	V	Aib	E	H	Q	L	L	H	Q	hR	Aib	R	F	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib-#			
EU-251	226	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	L	Lys(C12)	R	Aib-#	
EU-252	227	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	L	Lys(C14)	R	Aib-#	
EU-253	228	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	L	Lys(C16)	R	Aib-#	
EU-254	229	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	Aib	Lys(C12)	R	Aib-#	
EU-255	230	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	Aib	Lys(C14)	R	Aib-#	
EU-256	231	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	Aib	Lys(C16)	R	Aib-#	
EU-257	232	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	Ac5c	Lys(C12)	R	Aib-#	

도면2c

표 2 계속

	서열번호	1				5				10				15					20		
EU-258	233	Ac6c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	Ac5c	Lys(C14)	R	Aib-#	
EU-259	234	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	Ac5c	Lys(C16)	R	Aib-#	
EU-260	235	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	J	Q	D	L	Lys(C12)	R	Ac5c-#	
EU-261	236	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	L	Lys(C14)	R	Ac5c-#	
EU-262	237	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	L	Lys(C16)	R	Ac5c-#	
EU-263	238	Ac6c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	L	Lys(C14)	R	Ac5c-#	
EU-264	239	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	L	Lys(C16)	R	Ac5c-#	
EU-265	240	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	L	Lys(C12	R	Ac5c-#	
EU-266	241	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	L	Lys(C14)	R	Aib-#	
EU-267	242	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	L	Lys(C16)	R	Aib-#	
EU-268	243	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	Aib	Lys(C12)	R	Aib-#	
EU-269	244	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	Aib	Lys(C14)	R	Aib-#	
EU-270	245	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	Aib	Lys(C16)	R	Aib-#	
EU-271	246	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	Ac5c	Lys(C12)	R	Aib-#	
EU-272	247	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	Ac5c	Lys(C14)	R	Aib-#	
EU-273	248	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	Ac5c	Lys(C16)	R	Aib-#	
EU-274	249	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	L	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	L	Lys(C12)	R	Aib-#	
EU-275	250	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	L	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	L	Lys(C14)	R	Aib-#	
EU-276	251	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	L	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	D	L	Lys(C16)	R	Aib-#	
EU-277	252	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	L	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	L	Lys(C12)	R	Aib-#	
EU-278	253	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	L	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	L	Lys(C14)	R	Aib-#	
EU-279	254	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	L	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	L	Lys(C16)	R	Aib-#	
EU-280	255	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	L	H	Q	hR	Aib	R	W	I	N	D	L	Lys(C12)	R	Aib-#	
EU-281	256	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	L	H	Q	hR	Aib	R	W	I	N	D	L	Lys(C14)	R	Aib-#	
EU-282	257	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	L	H	Q	hR	Aib	R	W	I	N	D	L	Lys(C16)	R	Aib-#	
EU-283	258	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	K*	I	Q	D	E*	Lys(C12)	R	Aib-#	
EU-284	259	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	K*	Lys(C12)	R	Aib-#	E*-F-L-Lys(C12)-Aib-#
EU-286	260	Ac6c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	Aib	R	W	I	Q	D	Aib	Lys(C14)	R	Aib-#	

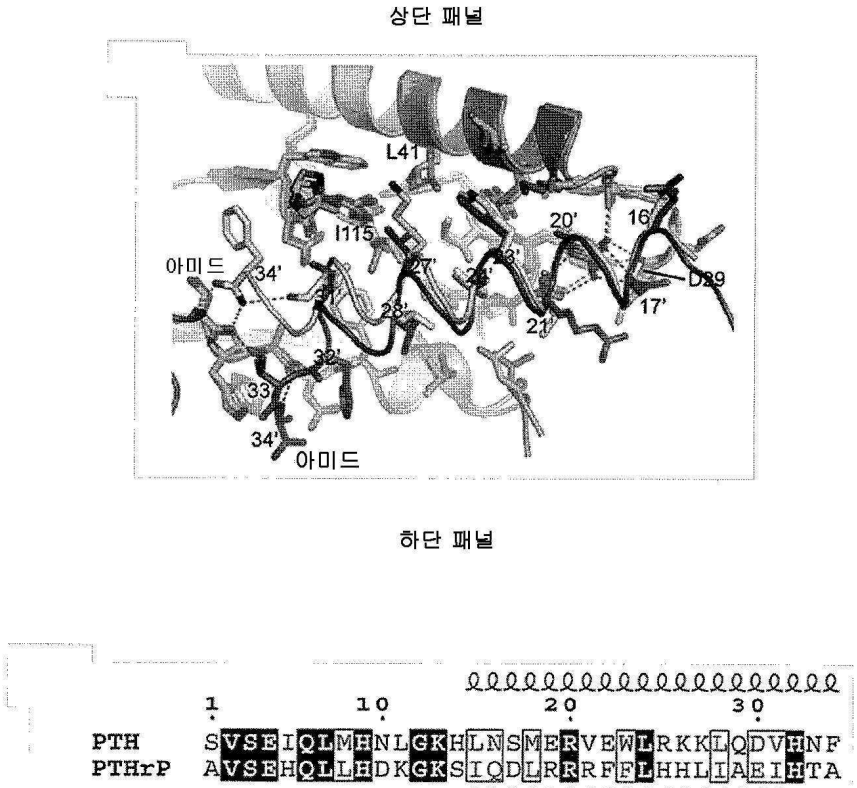
도면2d

표 2 계속

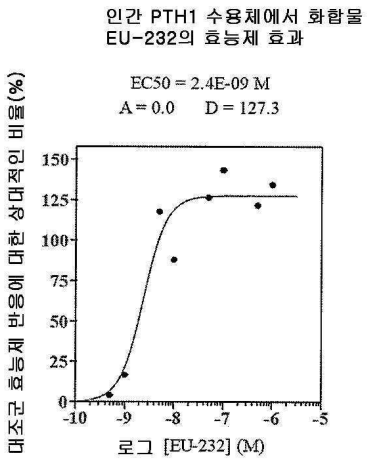
	서열 번호	1			5				10				15					20			
EU-287	281	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Aib	Lys(C16)	Aib-#	
EU-288	282	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Aib	Lys(C18)	Aib-#	
EU-289	283	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib-#	
EU-290	284	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Aib	Lys(C14)	Aib-#	
EU-291	285	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Aib	Lys(C16)	Aib-#	
EU-292	286	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	F	I	Q	Aib	Lys(C18)	Aib-#	
EU-293	287	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	Nal2	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib-#	
EU-294	288	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	Nal2	I	Q	Aib	Lys(C14)	Aib-#	
EU-295	289	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	Nal2	I	Q	Aib	Lys(C16)	Aib-#	
EU-296	290	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	Nal2	I	Q	Aib	Lys(C18)	Aib-#	
EU-297	291	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	E*	R	W	I	K*	Aib	Lys(C12)	Aib-#	
EU-298	292	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	E*	R	W	I	K*	Aib	Lys(C14)	Aib-#	
EU-299	293	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	E*	R	W	I	K*	Aib	Lys(C16)	Aib-#	
EU-900	294	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	E*	R	W	I	K*	Aib	Lys(C18)	Aib-#	
EU-901	295	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Aib	Lys(C12)	Aib	Aib-#
EU-902	296	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Aib	Lys(C14)	Aib	Aib-#
EU-903	297	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Aib	Lys(C16)	Aib	Aib-#
EU-904	298	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	A	R	W	I	Q	Aib	Lys(C18)	Aib	Aib-#
EU-905	299	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	E*	R	W	I	K*	Aib	Lys(C12)	Aib	Aib-#
EU-906	300	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	E*	R	W	I	K*	Aib	Lys(C14)	Aib	Aib-#
EU-907	301	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	E*	R	W	I	K*	Aib	Lys(C16)	Aib	Aib-#
EU-908	302	Ac5c	V	Aib	E	I	Q	L	Nle	H	Q	hR	E*	R	W	I	K*	Aib	Lys(C18)	Aib	Aib-#

hR은 동종 아르기닌을 의미한다.

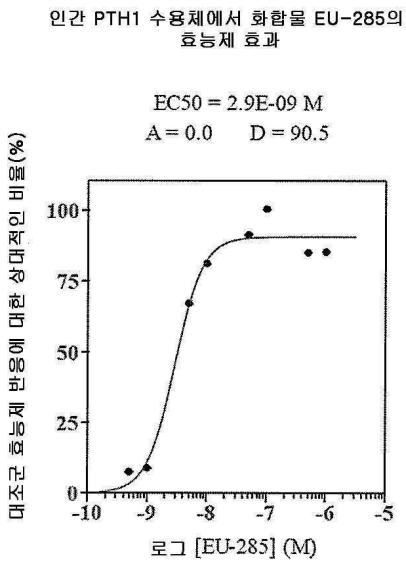
도면3


상단 패널
L41
I115
20'
16'
아미드
34'
27'
D89
17'
21'
32'
33
34'
아미드
하단 패널
1
10
20
30
PTH SVSEIQLMHNLGKHLNSMERVEWLRKKLQDVHNF
PTHrP AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRFFLHHLIAEIHTA

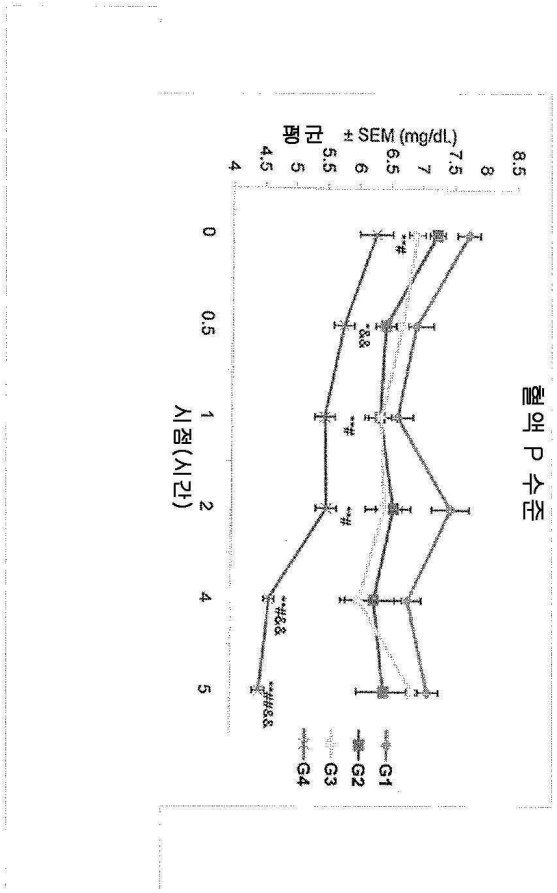
도면4


인간 PTH1 수용체에서 화합물
EU-232의 효능제 효과
EC50 = 2.4E-09 M
A = 0.0 D = 127.3
대조군 효능제 반응에 대한 상대적인 비율(%)
150
125
100
75
50
25
0
-10
-9
-8
-7
-6
-5
로그 [EU-232] (M)

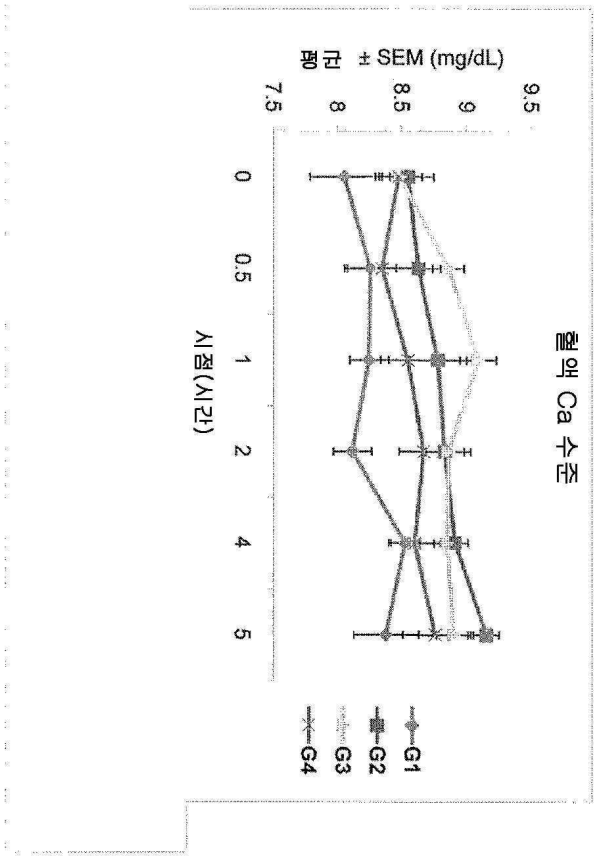
도면5


인간 PTH1 수용체에서 화합물 EU-285의
효능제 효과
EC50 = 2.9E-09 M
A = 0.0 D = 90.5
대조군 효능제 반응에 대한 상대적인 비율(%)
100
75
50
25
0
-10
-9
-8
-7
-6
-5
로그 [EU-285] (M)

도면6


평균 ± SEM (mg/dL)
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7
7.5
8
8.5
혈액 P 수준
0
0.5
1
2
4
5
시점(시간)
G4
G3
G2
G1

도면7



도면8a

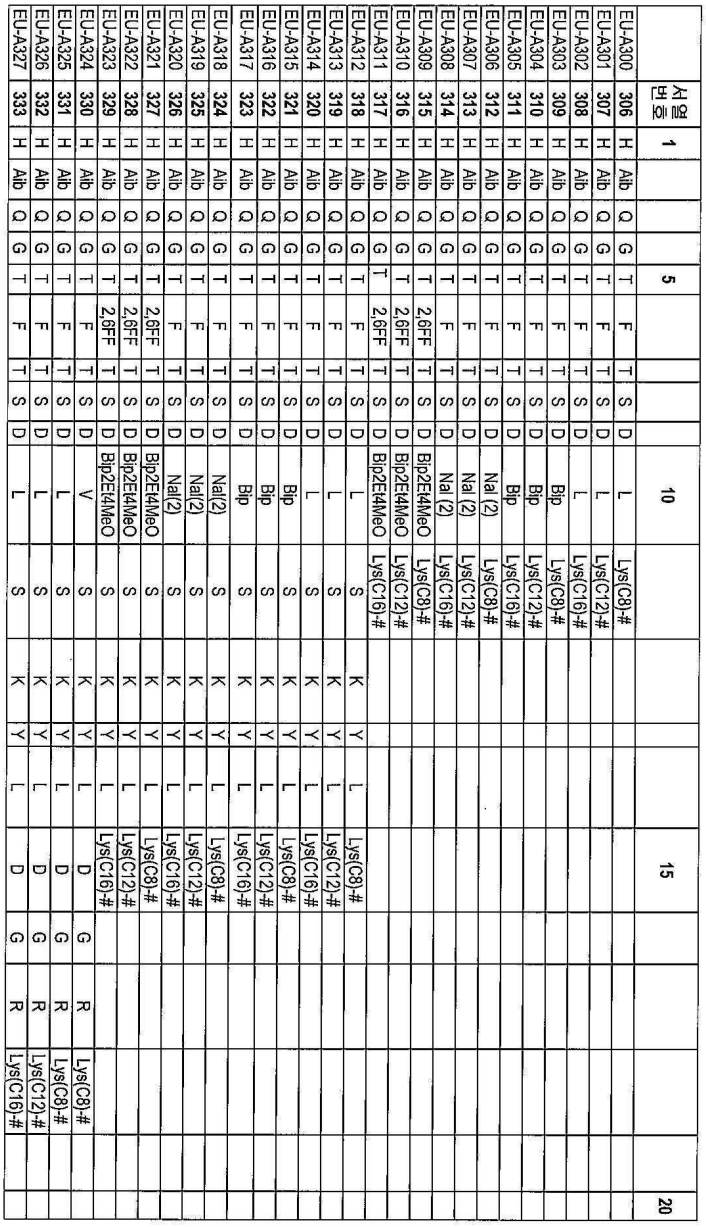


표 3

	서열번호	1			5				10				15				20
EU-A300	306	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C8)-#					
EU-A301	307	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C12)-#					
EU-A302	308	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C16)-#					
EU-A303	309	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C8)-#					
EU-A304	310	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C12)-#					
EU-A305	311	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C16)-#					
EU-A306	312	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal (2)	Lys(C8)-#					
EU-A307	313	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal (2)	Lys(C12)-#					
EU-A308	314	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal (2)	Lys(C16)-#					
EU-A309	315	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2E4MeO	Lys(C8)-#					
EU-A310	316	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2E4MeO	Lys(C12)-#					
EU-A311	317	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2E4MeO	Lys(C16)-#					
EU-A312	318	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C8)-#	
EU-A313	319	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C12)-#	
EU-A314	320	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C16)-#	
EU-A315	321	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C8)-#	
EU-A316	322	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C12)-#	
EU-A317	323	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C16)-#	
EU-A318	324	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C8)-#	
EU-A319	325	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C12)-#	
EU-A320	326	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C16)-#	
EU-A321	327	H	Aib	Q	G	T	2,6F	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	Lys(C8)-#	
EU-A322	328	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	Lys(C12)-#	
EU-A323	329	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	Lys(C16)-#	
EU-A324	330	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	K	Y	L	D	G
EU-A325	331	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	D	G
EU-A326	332	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	D	G
EU-A327	333	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	D	G

EU-A300																	
EU-A301																	
EU-A302																	
EU-A303																	
EU-A304																	
EU-A305																	
EU-A306																	
EU-A307																	
EU-A308																	
EU-A309																	
EU-A310																	
EU-A311																	
EU-A312																	
EU-A313																	
EU-A314																	
EU-A315																	
EU-A316																	
EU-A317																	
EU-A318																	
EU-A319																	
EU-A320																	
EU-A321																	
EU-A322																	
EU-A323																	
EU-A324																	
EU-A325																	
EU-A326																	
EU-A327																	

도면8b

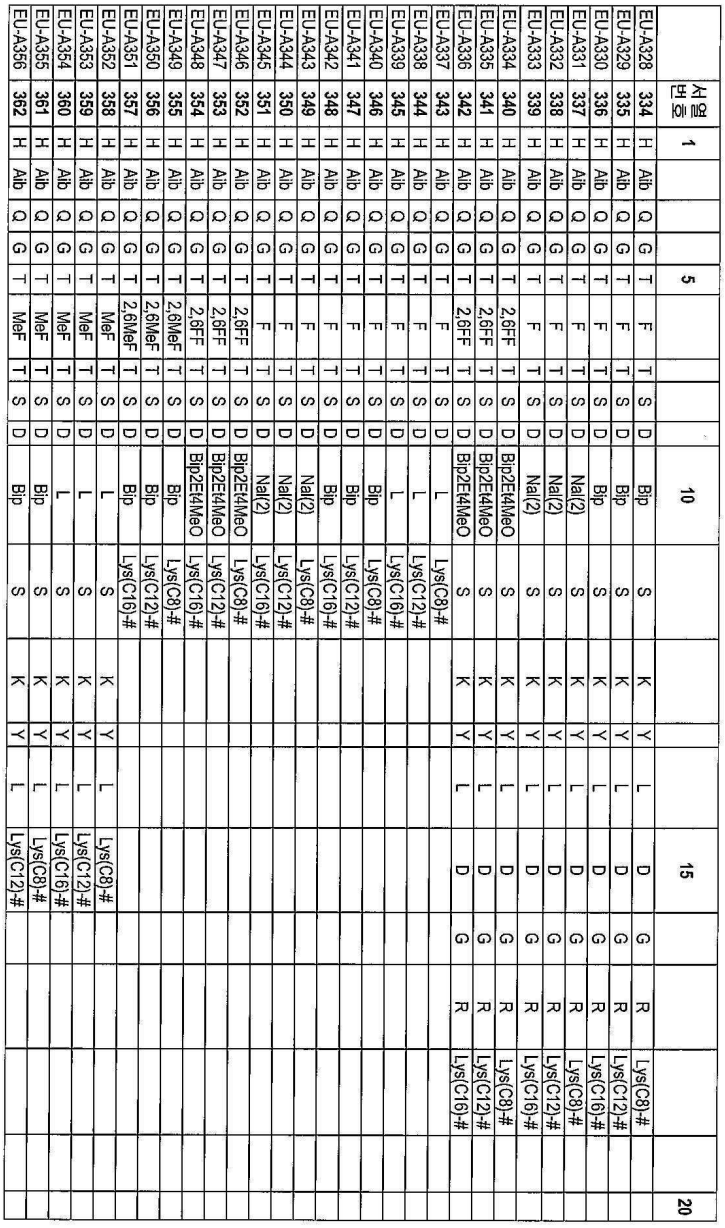


표 3 계속

	서열번호	1			5				10				15				20			
EU-A328	334	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C8)-#	
EU-A329	335	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C12)-#	
EU-A330	336	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C16)-#	
EU-A331	337	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C8)-#	
EU-A332	338	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C12)-#	
EU-A333	339	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C16)-#	
EU-A334	340	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C8)-#	
EU-A335	341	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C12)-#	
EU-A336	342	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C16)-#	
EU-A337	343	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C8)-#								
EU-A338	344	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C12)-#								
EU-A339	345	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C16)-#								
EU-A340	346	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C8)-#								
EU-A341	347	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C12)-#								
EU-A342	348	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C16)-#								
EU-A343	349	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	Lys(C8)-#								
EU-A344	350	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	Lys(C12)-#								
EU-A345	351	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	Lys(C16)-#								
EU-A346	352	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	Lys(C8)-#								
EU-A347	353	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	Lys(C12)-#								
EU-A348	354	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	Lys(C16)-#								
EU-A349	355	H	Aib	Q	G	T	2,6MeF	T	S	D	Bip	Lys(C8)-#								
EU-A350	356	H	Aib	Q	G	T	2,6MeF	T	S	D	Bip	Lys(C12)-#								
EU-A351	357	H	Aib	Q	G	T	2,6MeF	T	S	D	Bip	Lys(C16)-#								
EU-A352	358	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C8)-#				
EU-A353	359	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C12)-#				
EU-A354	360	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C16)-#				
EU-A355	361	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C8)-#				
EU-A356	362	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C12)-#				

도면8c

표 3 계속

	서열번호	1			5				10				15				20	
EU-A357	363	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C16)-#		
EU-A358	364	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C8)-#		
EU-A359	365	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C12)-#		
EU-A360	366	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C16)-#		
EU-A361	367	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	Lys(C8)-#		
EU-A362	368	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	Lys(C12)-#		
EU-A363	369	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	Lys(C16)-#		
EU-A364	370	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)-#
EU-A365	371	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)-#
EU-A366	372	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)-#
EU-A367	373	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	E	S	Lys(C16)-#
EU-A368	374	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)-#
EU-A369	375	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)-#
EU-A370	376	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C16)-#
EU-A371	377	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)-#
EU-A372	378	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)-#
EU-A373	379	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	E	S	Lys(C16)-#
EU-A374	380	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)-#
EU-A375	381	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)-#
EU-A376	382	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	E	S	Lys(C16)-#
EU-A377	383	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S	Lys(C8)-#
EU-A378	384	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S	Lys(C12)-#
EU-A379	385	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S	Lys(C16)-#
EU-A380	386	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	R	Lys(C8)-#
EU-A381	387	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	R	Lys(C12)-#
EU-A382	388	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	R	Lys(C16)-#
EU-A383	389	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Lys(C8)-#
EU-A384	390	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Lys(C12)-#
EU-A385	391	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Lys(C16)-#
EU-A386	392	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Har	Lys(C12)-#

도면8d

표 3 계속

	서열번호	1			5				10				15				20
EU-A387	393	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)-#			
EU-A388	394	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)-#			
EU-A389	395	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	Aib	Y	L	E	S	Lys(C12)-#			
EU-A390	396	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	Aib	Lys(C12)-#			
EU-A391	397	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	Lys(C12)-#			
EU-A392	398	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Aib	K	Y	L	D	Aib	Lys(C12)-#			
EU-A393	399	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Aib	Lys(C12)-#								
EU-A394	400	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Nal(2)	Aib	Lys(C12)-#								
EU-A395	401	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	Lys(C12)	Aib-#		
EU-A396	402	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	D	Aib	Lys(C12)	Aib-#		
EU-A397	403	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Aib	K	Y	L	D	Aib	Lys(C12)-#			
EU-A398	404	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Aib	K	Y	L	D	Aib	Lys(C12)	Aib-#		
EU-A399	405	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	Lys(C12)	Aib-#		
EU-A400	406	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Aib	Lys(C12)	Aib-#	
EU-A401	407	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Aib	K	Y	L	D	R	Aib	Lys(C12)	Aib-#	
EU-A402	408	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Aib	K	Y	L	D	R	Aib	Lys(C12)	Ac5c-#	
EU-A403	409	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Nal(2)	Aib	K	Y	L	E	R	Aib	Lys(C12)-#		
EU-A404	410	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Har	Aib	Lys(C8)	Aib-#	
EU-A405	411	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Har	Aib	Lys(C12)	Aib-#	
EU-A406	412	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Har	Aib	Lys(C16)	Aib-#	
EU-A407	413	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Aib	K	Y	Lys(C12-#						
EU-A408	414	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Aib	K	Y	Lys(C12)	-NHEt					
EU-A409	415	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Aib	K	Y	Lys(C12)	Aib-#					
EU-A410	416	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Aib	K	Y	Lys(C12)	Aib	-NHEt				
EU-A411	417	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Aib	K	Y	Lys(C12)	Ac5c-#					
EU-A412	418	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	Lys(C8)-#			
EU-A413	419	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	Lys(C16)-#			
EU-A414	420	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	Lys(C8)-#			
EU-A415	421	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	Lys(C12)-#			
EU-A416	422	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	Lys(C16)-#			

도면8e

표 3 계속

	서열번호	1			5				10				15				20	
EU-A417	423	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C8)	Aib-#	
EU-A418	424	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C12)	Aib-#	
EU-A419	425	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C16)	Aib-#	
EU-A420	426	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C8)	Ac5c-#	
EU-A421	427	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C12)	Ac5c-#	
EU-A422	428	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C16)	Ac5c-#	
EU-A423	429	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C8)	Ac5c-#	
EU-A424	430	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C12)	Ac5c-#	
EU-A425	431	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C16)	Ac5c-#	

MeF는 C-알파Me-Phe를 의미하고; Har은 동종Arg를 의미하고; 2,6F-F는 2',6'-디플루오로-Phe를 의미하고; Bip2Et4MeO는 2'-에틸-4'-MeO-비페닐알라닌을 의미한다.
Lys(C12)는 N-엡실론-(1'-도데실 베타-D-글루코피로닐)-L-리신을 의미하고, 다른 C수치는 상응하는 1'-알킬 글루코피로니드를 의미한다.

#은 아미드 C 말단을 의미한다.

도면9a

표 4

서열 번호	1				5				10				15				20				25					
EU-A426	432	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Lys(C8)	Aib-#					
EU-A427	433	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Lys(C12)	Aib-#					
EU-A428	434	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Lys(C16)	Aib-#					
EU-A429	435	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Lys(C8)	Ac5c-#					
EU-A430	436	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Lys(C12)	Ac5c-#					
EU-A431	437	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Lys(C16)	Ac5c-#					
EU-A432	438	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Lys(C8)	Aib-#					
EU-A433	439	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Lys(C12)	Aib-#					
EU-A434	440	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Lys(C16)	Aib-#					
EU-A435	441	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Ala	Q	Lys(C8)	F	Aib-#			
EU-A436	442	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Ala	Q	Lys(C12)	F	Aib-#			
EU-A437	443	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Ala	Q	Lys(C16)	F	Aib-#			
EU-A438	444	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Ala	Q	Lys(C8)	F	Aib-#			
EU-A439	445	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Ala	Q	Lys(C12)	F	Aib-#			
EU-A440	446	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Ala	Q	Lys(C16)	F	Aib-#			
EU-A441	447	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Ala	Q	Lys(C8)	F	Ac5c-#			
EU-A442	448	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Ala	Q	Lys(C12)	F	Ac5c-#			
EU-A443	449	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	S	R	Aib	Ala	Q	Lys(C16)	F	Ac5c-#			
EU-A435	450	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	Q	Lys(C8)	F	Aib-#			
EU-A436	451	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	Q	Lys(C12)	F	Aib-#			
EU-A437	452	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	Q	Lys(C16)	F	Aib-#			
EU-A438	453	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	Q	Lys(C8)	F	Ac5c-#			
EU-A439	454	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	Q	Lys(C12)	F	Ac5c-#			
EU-A440	455	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	Q	Lys(C16)	F	Ac5c-#			
EU-A441	456	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	Q	Lys(C8)	F	Ac5c-#			
EU-A442	457	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	Q	Lys(C12)	F	Ac5c-#			
EU-A443	458	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	Q	Lys(C16)	F	Ac5c-#			
EU-A444	459	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	Q	Lys(C8)	F	Aib-#			
EU-A445	460	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	Q	Lys(C12)	F	Aib-#			

도면9b

표 4 계속

	서열번호	1				5					10					15					20					25				
EU-A446	461	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	Q.	Lys(C16)	F	Aib-#						
EU-A447	462	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Aib	Ala	K*	Lys(C8)	F	Aib-#						
EU-A448	463	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Aib	Ala	K*	Lys(C12)	F	Aib-#						
EU-A449	464	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Aib	Ala	K*	Lys(C16)	F	Aib-#						
EU-A450	465	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Aib	Ala	K*	Lys(C8)	F	Ac5c-#						
EU-A451	466	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	K*	Lys(C12)	F	Ac5c-#						
EU-A452	467	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	K*	Lys(C16)	F	Ac5c-#						
EU-A447	468	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Aib	Ala	K*	Lys(C8)	F	Aib-#						
EU-A448	469	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Aib	Ala	K*	Lys(C12)	F	Aib-#						
EU-A449	470	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Aib	Ala	K*	Lys(C16)	F	Aib-#						
EU-A450	471	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Aib	Ala	K*	Lys(C8)	F	Ac5c-#						
EU-A451	472	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Aib	Ala	K*	Lys(C12)	F	Ac5c-#						
EU-A452	473	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K*	R	Aib	Ala	K*	Lys(C16)	F	Ac5c-#						
EU-A453	474	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	Ala	K*	Lys(C12)	F	Aib-#						
EU-A454	475	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	Ala	K*	Lys(C16)	F	Aib-#						
EU-A455	476	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	Ala	K*	Lys(C12)	F	Aib-#						
EU-A456	477	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	Ala	K*	Lys(C16)	F	Aib-#						
EU-A457	478	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	Ala	K*	Lys(C12)	F	Ac5c-#						
EU-A458	479	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	Ala	K*	Lys(C16)	F	Ac5c-#						
EU-A459	480	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	Ala	K*	Lys(C12)	F	Ac5c-#						
EU-A460	481	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	R	Y	L	D	E*	R	A	Ala	K*	Lys(C12)	F	Aib-#						
EU-A461	482	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C12)	Aib-#										
EU-A462	483	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Aib-#										
EU-A463	484	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Ac5c-#										
EU-A464	485	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C8)	Aib-#										
EU-A465	486	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C16)	Aib-#										
EU-A466	487	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C12)	Aib-#										
EU-A467	488	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C8)	Aib-#										
EU-A468	489	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C1)	Aib-#										

도면9c

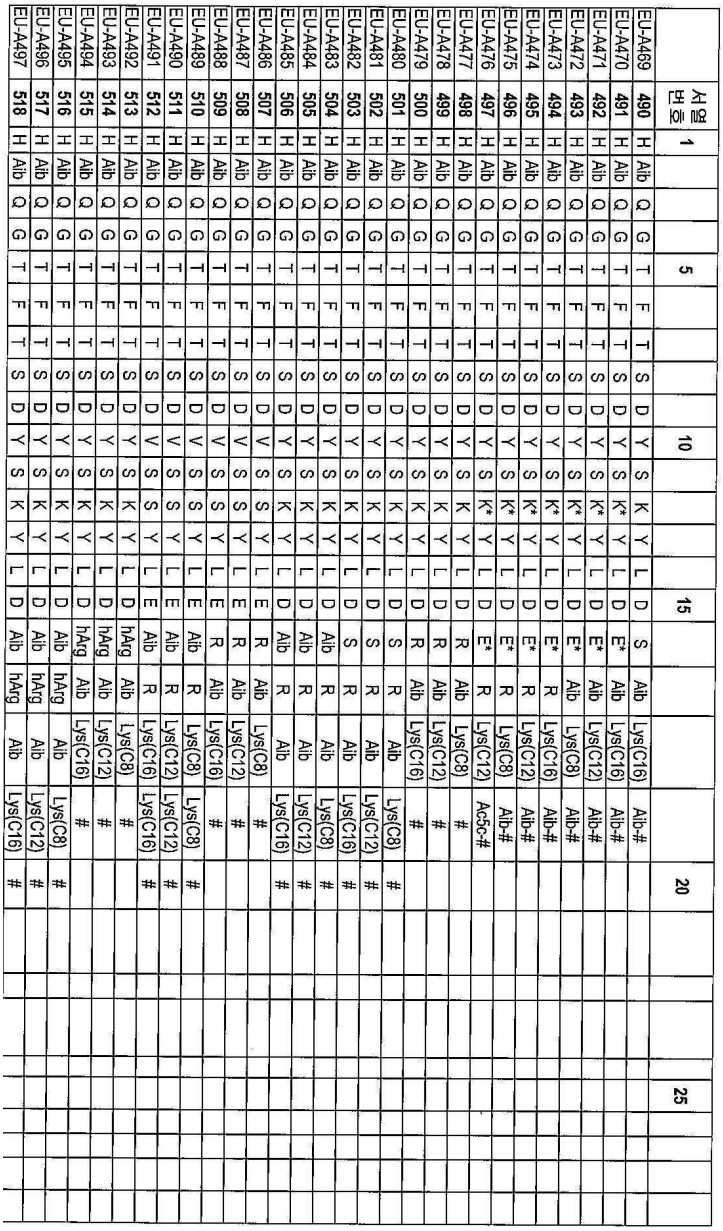


표 4 계속

서열 번호	1				5					10					15					20					25				
EU-A469	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Aib	Lys(C16)	Aib-#										
EU-A470	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Aib	Lys(C16)	Aib-#										
EU-A471	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Aib	Lys(C12)	Aib-#										
EU-A472	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Aib	Lys(C8)	Aib-#										
EU-A473	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C16)	Aib-#										
EU-A474	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C12)	Aib-#										
EU-A475	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C8)	Aib-#										
EU-A476	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C12)	Ac5c-#										
EU-A477	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Aib	Lys(C8)	#										
EU-A478	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Aib	Lys(C12)	#										
EU-A479	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Aib	Lys(C16)	#										
EU-A480	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Lys(C8)	#										
EU-A481	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Lys(C12)	#										
EU-A482	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Aib	Lys(C16)	#										
EU-A483	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Aib	Lys(C8)	#										
EU-A484	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Aib	Lys(C12)	#										
EU-A485	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Aib	Lys(C16)	#										
EU-A486	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	R	Aib	Lys(C8)	#										
EU-A487	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	R	Aib	Lys(C12)	#										
EU-A488	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	R	Aib	Lys(C16)	#										
EU-A489	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	Aib	R	Lys(C8)	Lys(C8)	#									
EU-A490	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	Aib	R	Lys(C12)	Lys(C12)	#									
EU-A491	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	Aib	R	Lys(C16)	Lys(C16)	#									
EU-A492	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	hArg	Aib	Lys(C8)	#										
EU-A493	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	hArg	Aib	Lys(C12)	#										
EU-A494	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	hArg	Aib	Lys(C16)	#										
EU-A495	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Aib	Lys(C8)	#									
EU-A496	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Aib	Lys(C12)	#									
EU-A497	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Aib	Lys(C16)	#									

도면9d

표 4 계속

	서열번호	1				5					10					15					20					25				
EU-A498	519	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	hArg	Aib	Lys(C8)	#									
EU-A499	520	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	hArg	Aib	Lys(C12)	#									

	서열번호	1				5					10					15					20					25				
EU-A501	521	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Q	Lys(C12)	Aib	#						
EU-A502	522	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Lys(C12)	Aib	#						
EU-A503	523	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Lys(C12)	Aib	#						
EU-A504	524	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Aib	#									
EU-A505	525	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Lys(C12)	Aib	#										
EU-A506	526	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Lys(C12)	Aib	#											
EU-A507	527	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	Lys(C12)	Aib	#						
EU-A509	528	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Q	Lys(C12)	Aib	#						
EU-A510	529	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Lys(C12)	Aib	#						
EU-A511	530	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Lys(C12)	Aib	#						
EU-A512	531	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	#										
EU-A513	532	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Lys(C12)	#											
EU-A514	533	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Lys(C12)	#												
EU-A515	534	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	Q	Lys(C12)	Aib	#						
EU-A516	535	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	Lys(C12)	Aib	#							
EU-A517	536	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	Lys(C12)	Aib	#								
EU-A518	537	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Lys(C12)	Aib	#									
EU-A519	538	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	Lys(C12)	Aib	#										
EU-A520	539	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	Lys(C12)	Aib	#											
EU-A521	540	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Lys(C12)	Aib	#										
EU-A522	541	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Lys(C12)	Ac4c	#										

도면9e

표 4 계속

	서열번호	1			5				10				15				20				25			
EU-A523	542	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Lys(C12)	R	Ab	#				
EU-A524	543	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Lys(C12)	Ab	R	#				
EU-A525	544	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Lys(C12)	R	Aib	#				
EU-A526	545	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Lys(C12)	hArg	Aib	#				
EU-A527	546	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Lys(C12)	Aib	#				
EU-A528	547	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Lys(C12)	Ac4c	#				
EU-A529	548	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Lys(C12)	R	Ab	#			
EU-A530	549	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Lys(C12)	hArg	Ab	#			
EU-A531	550	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Ab	#			
EU-A532	551	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Ac4c	#			
EU-A533	552	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	hArg	Lys(C12)	Ab	#			
EU-A534	553	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	Lys(C12)	Ab	#			
EU-A535	554	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C14)	Ab	#			
EU-A536	555	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C16)	Ab	#			
EU-A537	556	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C18)	Ab	#			
EU-A538	557	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	Lys(C12)	Ab	#			
EU-A539	558	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	Lys(C12)	A	K*	#		
EU-A540	559	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	Lys(C14)	A	K*	#		
EU-A541	560	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	Lys(C16)	A	K*	#		
EU-A542	561	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	Lys(C18)	A	K*	#		
EU-A543	562	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	Lys(C20)	A	K*	#		
EU-A544	563	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Ab	Aib	#		
EU-A545	564	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C14)	Ab	Aib	#		
EU-A546	565	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C16)	Ab	Aib	#		
EU-A547	566	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C18)	Ab	Aib	#		
EU-A548	567	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C20)	Ab	Aib	#		
EU-A549	568	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Ab	Lys(C12)	#				
EU-A550	569	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Ab	Lys(C14)	#				
EU-A551	570	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Ab	Lys(C16)	#				
EU-A552	571	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Ab	Lys(C18)	#				

도면9f

표 4 계속

서열 번호	1			5				10				15				20				25				
EU-A553	572	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Ab	Lys(C20)	#	Ab	#		
EU-A554	573	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C12)	Ab	Ab	#		
EU-A555	574	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C14)	Ab	Ab	#		
EU-A556	575	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C16)	Ab	Ab	#		
EU-A557	576	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C18)	Ab	Ab	#		
EU-A558	577	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C20)	Ab	Ab	#		
EU-A559	578	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Ab	Lys(C22)	Ab	Ab	#		
EU-A560	579	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C12)	Ab	#			
EU-A561	580	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C14)	Ab	#			
EU-A562	581	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C16)	Ab	#			
EU-A563	582	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C18)	Ab	#			
EU-A564	583	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C20)	Ab	#			
EU-A565	584	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	Lys(C12)	Ab	#			
EU-A566	585	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	Lys(C14)	Ab	#			
EU-A567	586	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	Lys(C16)	Ab	#			
EU-A568	587	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	Lys(C18)	Ab	#			
EU-A569	588	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	Lys(C20)	Ab	#			
EU-A570	589	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Lys(C12)	Ab	Ab	#		
EU-A571	590	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Lys(C14)	Ab	Ab	#		
EU-A572	591	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Lys(C16)	Ab	Ab	#		
EU-A573	592	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Lys(C18)	Ab	Ab	#		
EU-A574	593	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Lys(C20)	Ab	Ab	#		
EU-A575	594	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	hAg	Lys(C12)	Ab	Ab	#		
EU-A576	595	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	hAg	Lys(C14)	Ab	Ab	#		
EU-A577	596	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	hAg	Lys(C16)	Ab	Ab	#		
EU-A578	597	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	hAg	Lys(C18)	Ab	Ab	#		
EU-A579	598	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	hAg	Lys(C20)	Ab	Ab	#		
EU-A580	599	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C12)	Ab	Ab	#		
EU-A581	600	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C14)	Ab	Ab	#		
EU-A582	601	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C16)	Ab	Ab	#		

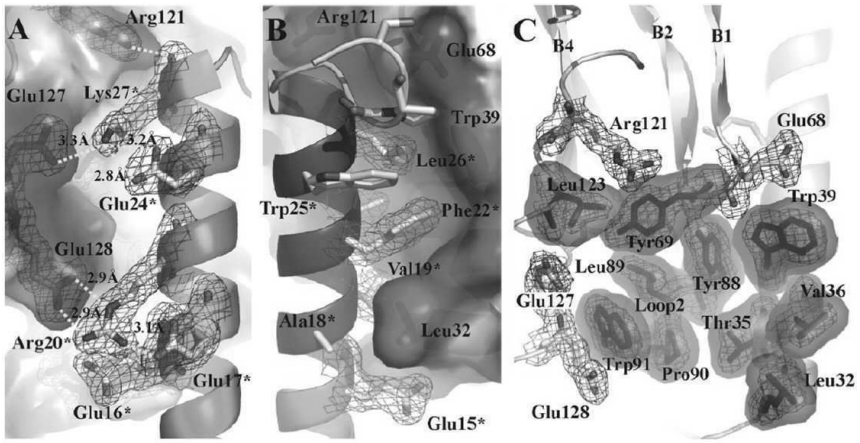
도면9g

표 4 계속

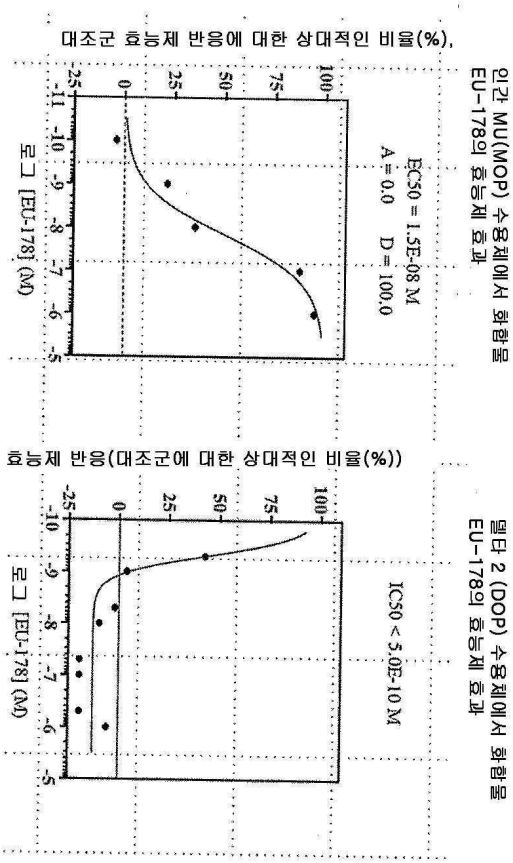
서열 번호	1				5					10					15					20					25				
EU-A583	602	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C18)	Aib	Aib	#								
EU-A584	603	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C20)	Aib	Aib	#								
EU-A585	604	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	hArg	Lys(C12)	Aib	Aib	#								
EU-A586	605	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	hArg	Lys(C14)	Aib	Aib	#								
EU-A587	606	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	hArg	Lys(C16)	Aib	Aib	#								
EU-A588	607	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	hArg	Lys(C18)	Aib	Aib	#								
EU-A589	608	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	hArg	Lys(C20)	Aib	Aib	#								
EU-A590	609	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Lys(C12)	Aib	Aib	#								
EU-A591	610	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Lys(C14)	Aib	Aib	#								
EU-A592	611	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Lys(C16)	Aib	Aib	#								
EU-A593	612	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Lys(C18)	Aib	Aib	#								
EU-A594	613	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Lys(C20)	Aib	Aib	#								
EU-A595	614	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	hArg	Lys(C12)	Aib	Aib	#								
EU-A596	615	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	hArg	Lys(C14)	Aib	Aib	#								
EU-A597	616	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	hArg	Lys(C16)	Aib	Aib	#								
EU-A598	617	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	hArg	Lys(C18)	Aib	Aib	#								
EU-A599	618	H	Ac4c	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	hArg	Lys(C20)	Aib	Aib	#								

MeF는 C-알파Me-Phe를 의미한다. Lys(C12)는 N-엡실론-(1'-도데실 베타-D-글루쿠로닐)-L-리신을 의미하고, 다른 C수치는 상응하는 1'-알킬 글루코로니드를 의미한다. 4개의 전기만을 이격되어 있는 아미노산 쌍인 E*,K* 또는 K*,E*는 상기 아미노산 상의 측쇄 작용기 사이에 형성된 측쇄 락탐 결합을 나타낸다. #은 아미드 C 말단을 의미한다.

도면10



도면11



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> EUMEDERIS PHARMACEUTICALS, INC.

<120> IMPROVED PEPTIDE PHARMACEUTICALS

<130> 38617-701.601

<140> PCT/US2012/038429

<141> 2012-05-17

<150> 61/543,725

<151> 2011-10-05

<150> 61/543,721

<151> 2011-10-05

<150> 61/487,638

<151> 2011-05-18

<150> 61/487,636

<151> 2011-05-18

<160> 654

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Tyr, Dmt, N-R3-Tyr, N-R3-Dmt, N-(R3)2-Tyr or N-(R3)2-Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Pro, D-Arg, D-U(X), D-Ala, Tic or Tic(Psi[CH2-NH]); wherein
"U" is any dibasic natural or unnatural amino acid, any
natural or unnatural amino acid comprising a thiol, any
unnatural amino acid comprising a -N3 group, any unnatural

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> continued from above; amino acid comprising an acetylenic group,
or any unnatural amino acid comprising a -NH-C(=O)-CH2-Br or a

-(CH2)m-maleimide, wherein m is 1-10, used for covalent
attachment to the surfactant "X"

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe, Trp, Tmp, D-or L-Nal(1), D-or L-Nal(2),
C-alpha-MePhe or Psi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Phe, Tmp, D-or L-Nal(1), D-or L-Nal(2), U(X), D-
or L-C-alpha-MeU(X);wherein "U" is any dibasic natural
or unnatural amino acid, any natural or unnatural amino acid

comprising a thiol, any unnatural amino acid comprising a

<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> continued from above; -N3 group, any unnatural amino acid comprising an acetylenic group, or any unnatural amino acid comprising a -NH-C(=O)-CH2-Br or a -(CH2)m-maleimide, wherein m is 1-10, used for covalent attachment to the surfactant "X"
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Absent or Pro, Aib, U(X), D- or L-C-alpha-MeU(X); wherein "U" is any dibasic natural or unnatural amino acid, any natural or unnatural amino acid comprising a thiol, any unnatural amino

acid comprising a -N3 group, any unnatural amino acid comprising

<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> continued from above; an acetylenic group, or any unnatural amino acid comprising a -NH-C(=O)-CH2-Br or a -(CH2)m-maleimide, wherein m is 1-10, used for covalent attachment to the surfactant "X"
<220><223> C-term OH or NH2
<220>
<223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments
<400> 1
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 2
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Tmp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 2

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 3

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Tmp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 3

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 4

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Tmp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 4

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Tmp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C1-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 5

Tyr Pro Phe Phe Lys

1 5

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Tmp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C12-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 6

Tyr Pro Phe Phe Lys

1 5

<210> 7

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 7

Tyr Lys Phe Phe

1

<210> 8

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Dmt
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Lys(C12-Glucuronyl)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> TMP
<220>
<223> C-term NH2
<400> 8
Tyr Lys Phe Phe
1
<210> 9
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Dmt
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Lys(C8-Glucuronyl)
<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 9

Tyr Lys Phe Phe

1

<210> 10

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C10-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 10

Tyr Lys Phe Phe

1

<210> 11

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C16-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 11

Tyr Lys Phe Phe

1

<210> 12

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C18-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 12

Tyr Lys Phe Phe

1

<210> 13

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C20-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 13

Tyr Lys Phe Phe

1

<210> 14

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C22-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 14

Tyr Lys Phe Phe

1

<210> 15

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C24-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 15

Tyr Lys Phe Phe

1

<210> 16

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(OPEG2k-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 16

Tyr Lys Phe Phe

1

<210> 17

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(OPEG30k-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 17

Tyr Lys Phe Phe

1

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(1)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 18

Tyr Lys Ala Phe

1

<210> 19

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(1)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 19

Tyr Lys Ala Phe

1

<210> 20

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(1)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 20

Tyr Lys Ala Phe

1

<210> 21

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(1)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 21

Tyr Lys Ala Phe

1

<210> 22

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C16-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(1)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 22

Tyr Lys Ala Phe

1

<210> 23

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C18-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(1)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 23

Tyr Lys Ala Phe

1

<210> 24

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C20-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(1)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 24

Tyr Lys Ala Phe

1

<210> 25

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C22-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(1)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 25

Tyr Lys Ala Phe

1

<210> 26

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C24-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(1)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 26

Tyr Lys Ala Phe

1

<210> 27

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(OPEG2k-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(1)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 27

Tyr Lys Ala Phe

1

<210> 28

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223

> D-Lys(OPEG30k-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(1)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 28

Tyr Lys Ala Phe

1

<210> 29

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 29

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 30

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 30

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 31

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 31

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 32

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C10-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 32

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 33

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Dmt
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Lys(C16-Glucuronyl)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> TMP
<220>
<223> C-term NH2
<400> 33
Tyr Lys Phe Lys
1

<210> 34
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Dmt
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Lys(C18-Glucuronyl)
<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 34

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 35

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C20-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 35

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 36

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C22-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 36

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 37

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C24-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 37

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 38

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(OPEG2k-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 38

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 39

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(OPEG30k-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> TMP

<220>

<223> C-term NH2

<400> 39

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 40

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

D-Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(2)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 40

Tyr Lys Ala Lys

1

<210> 41

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(2)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 41

Tyr Lys Ala Lys

1

<210> 42

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(2)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 42

Tyr Lys Ala Lys

1

<210> 43

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C10-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(2)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 43

Tyr Lys Ala Lys

1

<210> 44

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C16-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(2)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 44

Tyr Lys Ala Lys

1

<210> 45

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C18-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(2)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 45

Tyr Lys Ala Lys

1

<210> 46

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C20-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(2)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 46

Tyr Lys Ala Lys

1

<210> 47

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C22-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(2)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 47

Tyr Lys Ala Lys

1

<210> 48

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C24-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(2)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 48

Tyr Lys Ala Lys

1

<210> 49

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(OPEG2k-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(2)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 49

Tyr Lys Ala Lys

1

<210> 50

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(OPEG30k-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Nal(2)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 50

Tyr Lys Ala Lys

1

<210> 51

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 51

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 52

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400

> 52

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 53

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 53

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 54

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C10-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 54

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 55

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C16-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 55

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 56

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C18-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 56

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 57

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C20-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 57

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 58

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C22-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 58

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 59

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C24-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 59

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 60

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(OPEG2k-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 60

Tyr Lys Phe Lys

1

<210> 61

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(OPEG30k-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 61

Tyr Lys Phe Lys

1

<210

> 62

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 62

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 63

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223

> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 63

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 64

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 64

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 65

<211> 4

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 65

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 66

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221

> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 66

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 67

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 67

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 68

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C1-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 68

Tyr Pro Phe Lys Pro

1 5

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<

223> Lys(C8-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 69

Tyr Pro Phe Lys Pro

1 5

<210> 70

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C12-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 70

Tyr Pro Phe Lys Pro

1 5

<210> 71

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> MeLys(C1-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 71

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 72

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> MeLys(C8-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 72

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 73

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> MeLys(C12-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 73

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 74

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C1-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 74

Tyr Pro Phe Phe Lys

1 5

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C12-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 75

Tyr Pro Phe Phe Lys

1 5

<210> 76

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> MeLys(C1-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 76

Tyr Pro Phe Phe Lys
1 5

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> MeLys(C12-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 77

Tyr Pro Phe Phe Lys

1 5

<210> 78

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 78

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 79

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 79

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 80

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 80

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 81

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223>

Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C10-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 81

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 82

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C16-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 82

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 83

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C18-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 83

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 84

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C20-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 84

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 85

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223

> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C22-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 85

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 86

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C24-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 86

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 87

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(OPEG2k-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 87

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 88

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Dmt
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Tic
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Lys(OPEG30k-Glucuronyl)
<220>
<223> C-term NH2
<400> 88
Tyr Xaa Phe Lys
1
<210> 89
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> Dmt
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Tic
<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C1-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 89

Tyr Xaa Phe Phe Lys

1 5

<210> 90

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C12-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 90

Tyr Xaa Phe Phe Lys

1 5

<210> 91

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C8-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 91

Tyr Xaa Phe Phe Lys

1 5

<210> 92

<211> 5

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C10-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 92

Tyr Xaa Phe Phe Lys

1 5

<210> 93

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C16-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 93

Tyr Xaa Phe Phe Lys

1 5

<210> 94

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C18-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 94

Tyr Xaa Phe Phe Lys

1 5

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C20-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 95

Tyr Xaa Phe Phe Lys

1 5

<210> 96

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C22-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 96

Tyr Xaa Phe Phe Lys

1 5

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(C24-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 97

Tyr Xaa Phe Phe Lys

1 5

<210> 98

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(OPEG2k-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 98

Tyr Xaa Phe Phe Lys

1 5

<210> 99

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Lys(OPEG30k-Glucuronyl)

<220><223> C-term amide

<400> 99

Tyr Xaa Phe Phe Lys

1 5

<210> 100

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 100

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 101

<211> 5

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 101

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 102

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C10-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 102

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 103

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<

223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 103

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 104

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C16-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 104

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 105

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 105

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 106

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ac5c

<220

><223> C-term amide

<400> 106

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 107

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C10-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 107

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 108

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 108

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 109

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C16-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 109

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 110

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 110

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 111

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 111

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 112

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223
> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C10-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 112

Tyr Xaa Phe Lys Xaa
1 5

<210> 113

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223>

D-Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 113

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 114

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C16-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 114

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 115

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220>

<223> C-term NH2

<400> 115

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 116

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220>

<223> C-term NH2

<400> 116

Tyr Xaa Phe Lys Xaa

1 5

<210> 117

<211> 4

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C10-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 117

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 118

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 118

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 119

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C16-Glucuronyl)

<220>

<223> C-term NH2

<400> 119

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 120

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C1-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph

<400> 120

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 121

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C8-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph

<400> 121

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 122

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C10-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph

<400> 122

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 123

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C12-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph

<400> 123

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 124

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C16-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph

<400> 124

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 125

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C1-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph-F

<400> 125

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 126

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C8-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph-F

<400> 126

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 127

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223

> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C10-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph-F

<400> 127

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 128

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C12-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph-F

<400

> 128

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 129

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C16-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph-F

<400> 129

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 130

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aib

<220>

<223> C-term NH2

<400> 130

Tyr Lys Phe Xaa

1

<210> 131

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aib

<220>

<223> C-term NH2

<400> 131

Tyr Lys Phe Xaa

1

<210> 132

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C10-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223

> Aib

<220>

<223> C-term NH2

<400> 132

Tyr Lys Phe Xaa

1

<210> 133

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aib

<220>

<223> C-term NH2

<400> 133

Tyr Lys Phe Xaa

1

<210> 134

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Lys(C16-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aib

<220>

<223> C-term NH2

<400> 134

Tyr Lys Phe Xaa

1

<210> 135

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221>

MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C1-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 135

Tyr Pro Phe Lys Xaa

1 5

<210> 136

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C8-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 136

Tyr Pro Phe Lys Xaa

1 5

<210> 137

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C10-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 137

Tyr Pro Phe Lys Xaa

1 5

<210> 138

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C12-Glucuronyl)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 138

Tyr Pro Phe Lys Xaa

1 5

<210> 139

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C1-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph

<400> 139

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 140

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223

> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C8-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph

<400> 140

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 141

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C10-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph

<400

> 141

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 142

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C12-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph

<400> 142

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 143

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C16-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph

<400> 143

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 144

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C1-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph-F

<400> 144

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 145

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C8-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph-F

<400> 145

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 146

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C10-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph-F

<400> 146

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 147

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> D-Lys(C12-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph-F

<400> 147

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 148

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<

221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C16-Glucuronyl)

<220><223> C-term NH-CH2-Ph-F

<400> 148

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 149

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Tyr, Dmt, Nalpha-Me-Tyr, Nalpha-Me-Tyr, N,Nalpha-diMe-Tyr, or N,Nalpha-diMe-Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Pro, D-Arg, D-U(X), D-Ala, Tic or Tic(Psi[CH2-NH]); wherein U is a dibasic natural or unnatural amino acid and X is a surfactant of the 1-alkyl glycoside class

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe, Trp, Tmp, D-or L-Nal(1), D-or L-Nal(2), CalphaMePhe, or Psi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Phe, Tmp, D-or L-Nal(1), D-or L-Nal(2), U(X), D- or L-CalphaMeU(X); wherein U is a dibasic natural or unnatural amino acid and X is a surfactant of the 1-alkyl glycoside class

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Absent or Pro, Aib, U(X), D- or L-CalphaMeU(X); wherein U is a dibasic natural or unnatural amino acid and X is a surfactant of the 1-alkyl glycoside class

<220><223> C-term NH2

<220>

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

<400> 149

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 150

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Pro, D-Lys(X), Tic or Tic(Psi[CH2-NH]); wherein "X" is comprised of 1-alkyl glucuronic acid or 1-alkyl diglucuronic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe, Tmp, D-or L-Nal(1), D-or L-Nal(2) or Psi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Phe, D-or L-Nal(1), D-or L-Nal(2) or Lys(X); wherein "X" is comprised of 1-alkyl glucuronic acid or 1-alkyl diglucuronic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Absent or Pro, Aib, Lys(X), D- or L-CalphaMeLys(X); wherein "X" is comprised of 1-alkyl glucuronic acid or 1-alkyl diglucuronic acid

<220><223> C-term NH2

<220>

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

<400> 150

Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 151

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe or Tmp

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Phe or Lys(X); wherein "X" is a surfactant

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Absent or Aib, Lys(X), D- or L-CalphaMeLys(X); wherein "X"

is a surfactant

<220><223> C-term OH or NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 151

Tyr Pro Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 152

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe or Tmp

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Phe or Lys(X); wherein "X" is a surfactant

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Absent or Lys(X); wherein "X" is a surfactant

<220><223> C-term OH or NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 152

Tyr Pro Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Tyr, Dmt, N-R3-Tyr, N- R3-Tyr, N-(R3)2-Tyr or N-(R3)2-Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Arg or D-U(X); wherein "U" is a dibasic, natural or

unnatural amino acid and "X" is a surfactant of the

1-alkyl glycoside class

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe, Trp, D-or L-Nal(1), D-or L-Nal(2) or Tmp

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Phe, Tmp, D-or L-Nal(1), D-or L-Nal(2), U(X), D- or
L-CalphaMeU(X); wherein "U" is a dibasic, natural or
unnatural amino acid and "X" is a surfactant of the 1-alkyl
glycoside class

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Absent, Pro or U(X); wherein "U" is a dibasic, natural or
unnatural amino acid and "X" is a surfactant of the 1-alkyl

glycoside class

<220><223> C-term OH or NH2

<220>

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

<400> 153

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 154

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt, Nalpha-Me-Dmt or N,Nalpha-Me-Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Arg, D-Lys(X) or D-Orn(X); wherein "X" is a surfactant

of the 1-alkyl glucuronic acid or 1-alkyl diglucuronic
acid class

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe or Tmp

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Phe, Tmp, Lys(X) or Orn(X); wherein "X" is a surfactant
of the 1-alkyl glucuronic acid or 1-alkyl diglucuronic
acid class

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Absent or Pro, Lys(X) or Orn(X); wherein "X" is a surfactant
of the 1-alkyl glucuronic acid or 1-alkyl diglucuronic acid
class

<

220><223> C-term OH or NH2

<220>

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

<400> 154

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 155

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Tyr, Dmt, N-R3-Tyr, N-R3-Dmt, N-(R3)2-Tyr or N-(R3)2-Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic or Tic(Psi[CH2-NH])

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Psi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Phe, Tmp, D-or L-Nal(1), D-or L-Nal(2) or U(X); wherein "U" is a dibasic natural or unnatural amino acid and "X" is a surfactant of the 1-alkyl glycoside class

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Absent, Pro, Aib or U(X); wherein "U" is a dibasic natural or unnatural amino acid and "X" is a surfactant of the 1-alkyl glycoside class

<220>

<223> C-term NH2

<220>

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

<400> 155

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa

1 5

<210> 156

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Tyr, Dmt, Nalpha-Me-Tyr, Nalpha-alkyl-Dmt, N,Nalpha-diMe-Tyr or N,Nalpha-Me-Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic or Tic(Psi[CH2-NH])

<220

><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Psi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Phe, Tmp, D-or L-Nal(1), D-or L-Nal(2), Lys(X) or Orn(X);
wherein "X" is a surfactant of the 1-alkyl glucuronic acid
or 1-alkyl diglucuronic acid class

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Absent or Aib, Lys(X) or Orn(X); wherein "X" is a
surfactant of the 1-alkyl glucuronic acid or 1-alkyl
diglucuronic acid class

<220><223> C-term OH or NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 156

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa

1 5

<210> 157

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Tyr, Dmt, N-R3-Tyr, N-R3-Dmt, N-(R3)2-Tyr or N-(R3)2-Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic or Tic(Psi[CH2-NH])

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe or Psi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(X); wherein "X" is comprised of 1-alkyl glucuronic acid or 1-alkyl diglucuronic acid

<220><223> C-term OH or NH2

<220>

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

<400> 157

Xaa Xaa Lys Xaa

1

<210> 158

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Tyr, Dmt, N-R3-Tyr, N-R3-Dmt, N-(R3)2-Tyr or N-(R3)2-Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(X); wherein "X" is comprised of 1-alkyl glucuronic acid

<220><223> C-term OH or NH2

<220>

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

<400> 158

Xaa Xaa Phe Lys

1

<210> 159

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221>

MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Tyr, Dmt, N-R3-Tyr, N-R3-Dmt, N-(R3)2-Tyr or N-(R3)2-Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(X); wherein "X" is comprised of a 1-alkyl glucuronic

acid

<220><223> C-term OH or NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 159

Xaa Xaa Phe Lys

1

<210> 160

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(Nepsilon-1-tetradecyl beta-D-glucuronyl)

<220><223> C-term NH2

<400> 160

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 161

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(N-epsilon-acetyl)

<220><223> C-term NH2

<400> 161

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 162

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(N-epsilon-dodecanoyl)

<

220><223> C-term NH2

<400> 162

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 163

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(N-epsilon-tetradecanoyl)

<220><223> C-term NH2

<400> 163

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 164

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(N-epsilon-(gamma-glutamyl)-N-alpha-dodecanoyl))

<220><223> C-term NH2

<400> 164

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 165

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(N-epsilon-(gamma-glutamyl)-N-alpha-tetradecanoyl))

<220><223> C-term NH2

<400> 165

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 166

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223

> Lys(N-epsilon-acetyl)

<220><223> C-term NH-benzyl

<400> 166

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 167

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(N-epsilon-dodecanoyl)

<220><223> C-term NH-benzyl

<400> 167

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 168

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Cys(S-(3-(PEG4-aminoethylacetamide-cholesterol)))

<220><223> C-term NH2

<400> 168

Tyr Xaa Phe Cys

1

<210> 169

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Cys(S-(3-(PEG4-aminoethylacetamide-cholesterol)))

<220><223> C-term NH-benzyl

<400> 169

Tyr Xaa Phe Cys

1

<210> 170

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aib, Ac5c or Deg

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib, Ac4c or Deg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> His or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gln or Cit

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Leu or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Asp, Asn, Gln, Glu, Cit, Ala or Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Gly, Glu, Lys, Ala, Aib or Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Ser, His, Trp, Phe, Leu, Arg, Lys, Glu or Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Ile, Leu or Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Absent or Arg, Val, Aib, Ac5C, Deg or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Absent or Phe, Glu, Aib, Ac5C, Lys or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Absent or His, Arg or U; wherein "U" is a natural or

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

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Absent or Aib, Ac5c or Lys

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

<220>

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

<400> 170

Xaa Val Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 171

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><

221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aib or Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Ala, Glu, Lys, Aib or Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Trp, Phe, Lys, Glu or Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Gln, Asn, Glu, Lys, Cit or U(X); wherein "U(X)" is any linker amino acid covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Asp, Ser, Aib, Ac4c, Ac5C or U(X); wherein "U(X)" is any linker amino acid covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Absent or Leu, Gln, Aib, Lys, Glu or U(X); wherein "U(X)" is any linker amino acid covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Absent or Arg, Glu, Aib, Ac4c or Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Absent or Arg, Val, Aib, Ac5C or Deg

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Absent or Phe, Glu, Lys or U(X); wherein "U(X)" is any
linker amino acid covalently attached to the
surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Absent or Leu, Phe, Trp or U(X); wherein "U(X)" is any
linker amino acid covalently attached to the
surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Absent or His, Arg or U(X); wherein "U(X)" is any linker

amino acid covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Absent or His, Lys or U(X); wherein "U(X)" is any linker
amino acid covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Absent or Aib or Ac5c

<220><223> C-term may be OH or NH2

<220>

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

<400> 171

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Xaa Ile Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 172

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ala, Ser, Val, Pro, Aib, Ac5c or Deg

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Ser, Ala, Aib, Ac4c or Deg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> His or Ile

<220><

221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gln or Cit

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Leu or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Leu, Met or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Asp, Asn, Gln, Glu, Cit, Ala or Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys, Leu, Ile, Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Gly, Ala, Glu, Lys, Aib or Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(18)

<223> May or may not be cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Ser, His, Trp, Phe, Leu, Arg, Lys, Glu or Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Ile, Leu, Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Gln, Asn, Glu, Lys, Ser, Cit, Aib, Ac5c or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Asp, Ser, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to

the side chain of "U"

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(22)

<223> May or may not be cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Absent or Leu, Gln, Cit, Aib, Ac5c, Lys, Glu or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Absent, Arg, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Absent or Arg, Glu, Lys, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Absent or Arg, Val, Aib, Ac5c, Deg or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(26)
<223> May or may not be cyclic
<220><221> MOD_RES
<222
> (22)..(22)
<223> Absent or Phe, Glu, Aib, Ac5c, Lys, U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Absent or Leu, Phe, Trp or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Absent or His, Arg, Leu, Aib, Ac5c or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Absent or His, Lys, Arg or U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the

side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Absent or His, Lys, Arg, Aib or Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Absent or Leu or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Absent or Ile or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Absent or Ala, Gln, Cit or Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Absent or Glu, Asp or Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Absent or Ile, Val, Aib, Ac5C or U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the

side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Absent or His, Aib, Ac5C or U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the

side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Absent or Thr, Asn, Aib, Ac5C or U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the

side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Absent or Ala, Phe, Aib, Ac5C or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Absent or Aib, Ac5C or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> Absent or Aib, Ac5C or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"

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

<220>

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

<400> 172

Xaa Val Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa
35

<210> 173

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aib, Ac5c or Deg

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib, Ac4c or Deg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> His or Ile

<220><221> MOD_RES

<

222> (6)..(6)

<223> Gln or Cit

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Leu or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Asp, Asn, Gln, Glu, Cit, Ala or Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Gly, Ala, Glu, Lys, Aib or Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Ser, His, Trp, Phe, Leu, Arg, Lys or Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Ile, Leu or Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Gln, Asn, Glu, Lys, Ser, Cit, Aib or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from the 1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Asp, Ser, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from the 1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Absent or Leu, Gln, Cit, Aib, Ac5c, Lys, Glu or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from the 1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Absent or Arg, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from the 1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Absent or Arg, Glu, Lys, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from

the 1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Absent or Arg, Val, Aib, Ac5C, Deg or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from the 1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Absent or Phe, Glu, Lys or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from the 1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Absent or Leu, Phe, Trp or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from the 1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Absent or Leu, His, Arg or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from the 1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Absent or His, Lys or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from the 1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Absent or Aib, Ac5c

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

<220>

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

<400> 173

Xaa Val Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 174

<211> 26
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Aib or Ac5c
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Nle
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> hArg
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Ala, Glu, Lys, Aib or Ac5c
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Trp, Phe or Nal(2)
<220><221> MOD_RES
<222> (16)..(16)

<223> Gln, Asn, Glu, Lys, Cit or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant from the
1-alkyl glycoside linked to "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Asp, Ser, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant from the

1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Absent or Leu, Gln, Aib or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from the

1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Absent or Arg, Glu, Aib, Ac4c, or Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Absent or Arg, Val, Aib, Ac5C or Deg

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Absent or Phe, Glu, Lys or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from the 1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><

221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Absent or Leu, Phe, Trp or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant from the 1-alkyl glycoside linked to "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Absent or His, Arg or U; wherein "U" is any linking amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Absent or His, Lys, or U; wherein "U" is any linking amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Absent or Aib or Ac5c

<220

><223> C-term OH or -NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 174

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Xaa Ile Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C1)

<220><223> C-term amide

<400> 175

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 176

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 176

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 177

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 177

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 178

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 178

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 179

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 179

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Lys

1 5 10 15

<210> 180

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 180

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 181

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 181

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 182

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<

400> 182

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 183

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223

> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 183

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Xaa Lys

20

<210> 184

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<

222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 184

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Xaa Lys

20

<210> 185

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 185

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln
1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Xaa Lys
20

<210> 186

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<

222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C1)

<220><223> C-term amide

<400> 186

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 187

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223

> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 187

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 188

<400> 188

000

<210> 189

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 189

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 190

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 190

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 191

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223

> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 191

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Xaa Lys

1 5 10 15

<210> 192

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 192

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Xaa Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 193

<211>

17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 193

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 194

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Nal2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 194

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Ala Ile Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 195

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<

223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 195

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 196

<211> 18

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223

> C-term amide

<400> 196

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 197

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222

> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Nal2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 197

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Ala Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 198

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 198

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 199

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221

> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 199

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Xaa Lys

20

<210> 200

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 200

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Xaa Lys

20

<210> 201

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 201

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Xaa Lys

20

<210> 202

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 202

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Lys Xaa

<210> 203

<211> 19

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 203

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Asp Lys Xaa

<210> 204

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 204

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Lys Xaa

<210> 205

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 205

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 206

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 206

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 207

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223

> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 207

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 208

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 208

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 209

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222

> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 209

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 210

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 210

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 211

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 211

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 212

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 212

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 213

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 213

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 214

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 214

Xaa Val Xaa Glu His Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 215

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221

> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 215

Xaa Val Xaa Glu His Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 216

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 216

Xaa Val Xaa Glu His Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 217

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 217

Xaa Val Xaa Glu His Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 218

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 218

Xaa Val Xaa Glu His Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 219

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 219

Xaa Val Xaa Glu His Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 220

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 220

Xaa Val Xaa Glu His Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 221

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 221

Xaa Val Xaa Glu His Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 222

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 222

Xaa Val Xaa Glu His Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 223

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 223

Xaa Val Xaa Glu His Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 224

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 224

Xaa Val Xaa Glu His Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 225

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 225

Xaa Val Xaa Glu His Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 226

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221

> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 226

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 227

<211> 21

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 227

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 228

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 228

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 229

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 229

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Xaa Lys Arg Xaa

20

<

210> 230

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 230

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Xaa Lys Arg Xaa

20

<210> 231

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 231

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Xaa Lys Arg Xaa

20

<210> 232

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 232

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Xaa Lys Arg Xaa

20

<210> 233

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 233

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Xaa Lys Arg Xaa

20

<210> 234

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 234

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Xaa Lys Arg Xaa

20

<210> 235

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223>

Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 235

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 236

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 236

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln
1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa
20

<210> 237

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 237

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 238

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 238

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 239

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223>

Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 239

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210>

240

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 240

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 241

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 241

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 242

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 242

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 243

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 243

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Xaa Lys Arg Xaa

20

<210> 244

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 244

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Xaa Lys Arg Xaa

20

<210> 245

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 245

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Xaa Lys Arg Xaa

20

<210> 246

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 246

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Xaa Lys Arg Xaa

20

<210> 247

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 247

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Xaa Lys Arg Xaa

20

<210> 248

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 248

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Xaa Lys Arg Xaa

20

<210> 249

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 249

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 250

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 250

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 251

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222

> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 251

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 252

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 252

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 253

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 253

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 254

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 254

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 255

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 255

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Asn

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 256

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 256

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Asn
1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa
20

<210> 257

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 257

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Asn

1 5 10 15

Asp Leu Lys Arg Xaa

20

<210> 258

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(18)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 258

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Lys Ile Gln

1 5 10 15

Asp Glu Lys Arg Xaa

20

<210> 259

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(22)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 259

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Xaa Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Asp Lys Arg Arg Arg Glu Phe Leu Lys Xaa

20 25

<210> 260

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 260

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 261

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 261

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 262

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 262

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 263

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 263

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 264

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 264

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 265

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 265

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 266

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 266

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 267

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Nal2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 267

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Ala Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 268

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Nal2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221

> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 268

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Ala Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 269

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Nal2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 269

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Ala Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 270

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Nal2

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221

> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 270

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Ala Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 271

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222

> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 271

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Glu Arg Trp Ile Lys

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 272

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223

> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 272

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Glu Arg Trp Ile Lys

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 273

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 273

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Glu Arg Trp Ile Lys

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 274

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<

221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 274

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Glu Arg Trp Ile Lys

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 275

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 275

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 276

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 276

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 277

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 277

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 278

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 278

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 279

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 279

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Glu Arg Trp Ile Lys

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 280

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 280

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Glu Arg Trp Ile Lys

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 281

<211> 20

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 281

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Glu Arg Trp Ile Lys

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 282

<211> 20

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 282

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Glu Arg Trp Ile Lys

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 283

<211> 19

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<

220><223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 283

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 284

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221

> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac4c

<220><223> C-term NH2

<220>

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

<400> 284

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 285

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220><223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 285

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Glu

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Lys

20

<210> 286

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223

> hArg

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<220>

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

<400> 286

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Glu Arg Trp Ile Lys
1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 287

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<

223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<220>

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

<400> 287

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 288

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222

> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 288

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 289

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<220>

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

<400> 289

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Glu Arg Trp Ile Lys

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 290

<211> 34

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: PTH hormone polypeptide

analog

<400> 290

Ser Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn

1 5 10 15

Ser Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His

20 25 30

Asn Phe

<210> 291

<211> 34

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: PTH hormone polypeptide

analog

<400> 291

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile His

20 25 30

Thr Ala

<210> 292

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ala, Ser, Val, Pro, Aib, Ac5c or Deg

<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ser, Ala, Aib, Ac4c or Deg
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> His or Ile
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Gln or Cit
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Leu or Phe
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Leu, Met or Nle
<220><221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Asp, Asn, Gln, Glu, Cit, Ala or Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys, Leu, Ile, Arg or hArg
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Gly, Ala, Glu, Lys, Aib or Ac5c

<220><221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Lys or Arg
<220><221> misc_feature

<222> (14)..(18)

<223> May or may not be cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Ser, His, Trp, Phe, Leu, Arg, Lys, Glu or Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Ile, Leu, Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Gln, Asn, Glu, Lys, Ser, Cit, Aib, Ac5c or U(X); wherein
"U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-
linked to the side chain of "U"

<220><221
> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Asp, Ser, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to
the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Absent or Leu, Gln, Cit, Aib, Ac5c, Lys, Glu or U(X);
wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a
surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Absent, Arg, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U"
is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Absent or Arg, Glu, Lys, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein
"U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-
linked to the side chain of "U"

<220><223> C-term OH, or -NH-R3, wherein "R3" is H or C1-C12 alkyl
or a PEG chain of less than 10 Da
<220>
<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<400> 292
Xaa Val Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa
20
<210> 293
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ala, Ser, Val, Pro, Aib, Ac5c or Deg
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ser, Ala, Aib, Ac4c or Deg
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> His or Ile
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Gln or Cit
<
220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Leu or Phe
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)

<223> Leu, Met or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Asp, Asn, Gln, Glu, Cit, Ala or Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys, Leu, Ile, Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Gly, Ala, Glu, Lys, Aib or Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys or Arg

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(18)

<223> May or may not be cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Ser, His, Trp, Phe, Leu, Arg, Lys, Glu or Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Ile, Leu, Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Gln, Asn, Glu, Lys, Ser, Cit, Aib, Ac5c or U(X); wherein
"U" is any linking amino acid and "X" is a surfactant-
linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Asp, Ser, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked to
the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Absent or Leu, Gln, Cit, Aib, Ac5c, Lys, Glu or U(X);
wherein "U" is any linking amino acid and "X" is a
surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Absent, Arg, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U"
is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

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

<220>

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

<400> 293

Xaa Val Xaa Glu Xaa Xaa Xaa Xaa His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa

<210> 294

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-dodecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 294

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 295

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-dodecanoyl)

<220><223> C-term NH2

<400> 295

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 296

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 296

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 297

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223 > Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-dodecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 297

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Phe Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 298

<211> 19

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-tetradecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 298

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 299

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-tetradecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 299

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 300

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-(Nalpha-dodecanoyl-L-glutamyl))

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 300

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 301

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Cys(S-(3-(PEG4-aminoethylacetamide-Cholesterol)))

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 301

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Cys Xaa

<210> 302

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222

> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Cys(S-(3-(PEG4-aminoethylacetamide-Cholesterol)))

<220><223> C-term NH2

<400> 302

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Xaa Cys

<210> 303

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> pGlu or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> His, N-Ac-His, or N-R3-His

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Gln or Cit

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Gly or D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Thr or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ser or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Tyr, Leu, Met, Nal2, Bi-Phe or Bi-Phe2EtMeO

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Absent or Leu, Met, Nle or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group

used for covalent attachment to the surfactant X

<220><221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Absent or Asp, Glu or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Absent or Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223>
Absent or Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Absent or Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Absent or Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U"

is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group used for covalent attachment to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (21)..(21)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

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

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

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223

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

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Absent or Asn, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a
natural or unnatural amino acid comprising a functional
group used for covalent attachment to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Absent or Arg, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a

natural or unnatural amino acid comprising a functional
group used for covalent attachment to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> Absent or Asn, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a
natural or unnatural amino acid comprising a functional
group used for covalent attachment to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (36)..(36)
<223> Absent or Asn, Aib, Ac4c, Ac5c or U; wherein "U" is a
natural or unnatural amino acid comprising a functional

group used for covalent attachment to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Absent or Ile, Ala, Aib, Ac4c, Ac5C or U; wherein "U" is a
natural or unnatural amino acid comprising a functional
group used for covalent attachment to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Absent or U; wherein "U" is a natural or unnatural amino
acid comprising a functional group used for covalent
attachment to the surfactant X
<220><223> C-term OH, -NH-R3, wherein R3 is H or C1-C12 substituted

or unsubstituted alkyl or a PEG chain of less than 10Da
<220>
<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 303

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

35

<210

> 304

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> pGlu or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> His, N-Ac-His or N-R3-His

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Gln or Cit

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Gly or D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Thr or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ser or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Tyr, Leu, Met, Nal2, Bi-Phe or Bi-Phe2EtMeO

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

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

natural or unnatural amino acid comprising a functional

group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Absent or Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg or U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group covalently attached to

the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

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

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

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Absent or Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

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

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

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Absent or Trp, Nal2 or U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group

covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

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

unnatural amino acid comprising a functional group
covalently attached to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Absent or Met, Val, Nle, Lys or U(X); wherein "U(X)"
is a natural or unnatural amino acid comprising a
functional group covalently attached to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (29)..(29)

<223> Absent or Asn, Lys or U(X); wherein "U(X)" is a natural
or unnatural amino acid comprising a functional group
covalently attached to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Absent or Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c or "U(X)" is a natural
or unnatural amino acid comprising a functional group
covalently attached to the surfactant X
<220><223> C-term OH, or -NH-R3, wherein R3 is H, or C1-C12 substituted
or unsubstituted alkyl, or a PEG chain of less than 10 Da

<220>
<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<400> 304
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
<210> 305
<211> 23
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c or Ac5c
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Gln or Cit
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe, MePhe or Nal2
<220><221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Tyr, Leu, Met, Nal2, Bi-Phe or Bi-Phe2EtMeO
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Ser, Asn or U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Lys, Glu, Ser or U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group covalently attached to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Absent or Tyr, Gln, Cit or U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group covalently attached to the surfactant X
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Absent or Leu, Met, Nle or U(X); wherein "U(X)" is a

natural or unnatural amino acid comprising a functional

group covalently attached to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Absent or Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg or U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid comprising a functional group covalently attached

to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

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

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

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

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

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

<220>

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

<400> 305

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

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 306

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 306

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys

1 5 10

<210> 307

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 307

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys

1 5 10

<210> 308

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 308

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys

1 5 10

<210> 309

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 309

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 310

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 310

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 311

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 311

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 312

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 312

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys

1 5 10

<210> 313

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 313

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys

1 5 10

<210> 314

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 314

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys

1 5 10

<210> 315

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 315

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 316

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 316

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 317

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 317

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 318

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 318

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

1 5 10 15

<210> 319

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 319

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

1 5 10 15

<210> 320

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 320

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

1 5 10 15

<210> 321

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 321

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

1 5 10 15

<210> 322

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 322

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

1 5 10 15

<210> 323

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 323

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

1 5 10 15

<210> 324

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 324

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

1 5 10 15

<210> 325

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 325

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

1 5 10 15

<210> 326

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 326

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

1 5 10 15

<210> 327

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 327

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

1 5 10 15

<210> 328

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 328

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

1 5 10 15

<210> 329

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222>

(6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 329

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

1 5 10 15

<210> 330

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 330

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 331

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 331

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 332

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 332

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 333

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 333

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 334

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 334

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 335

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 335

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 336

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 336

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

Arg Lys

<210> 337

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 337

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 338

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 338

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 339

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<222> (10)..(10)
<223> Nal(2)
<220><221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(C16)
<220><223> C-term amide
<400> 339
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15
Arg Lys

<210> 340
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223
> 2,6F-Phe
<220><221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Bi-Phe2Et4MeO
<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 340

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 341

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220

><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 341

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 342

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 342

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

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 343

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 343

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys

1 5 10

<210> 344

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 344

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys

1 5 10

<210> 345

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 345

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Lys

1 5 10

<210> 346

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 346

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 347

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 347

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 348

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 348

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 349

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 349

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys

1 5 10

<210> 350

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 350

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys

1 5 10

<210> 351

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 351

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Lys

1 5 10

<210> 352

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 352

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 353

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 353

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 354

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 354

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 355

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220

><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 355

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 356

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 356

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 357

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 357

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Lys

1 5 10

<210> 358

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 358

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

1 5 10 15

<210> 359

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 359

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

<210> 360

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 360

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

1 5 10 15

<210> 361

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 361

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

1 5 10 15

<210> 362

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 362

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

1 5 10 15

<210> 363

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 363

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

1 5 10 15

<210> 364

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 364

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

1 5 10 15

<210> 365

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 365

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

1 5 10 15

<210> 366

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 366

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

1 5 10 15

<210> 367

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 367

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

1 5 10 15

<210> 368

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 368

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

1 5 10 15

<210> 369

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 369

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

1 5 10 15

<210> 370

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 370

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

1 5 10 15

Lys

<210> 371

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 371

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

1 5 10 15

Lys

<210> 372

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 372

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

1 5 10 15

Lys

<210> 373

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 373

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

1 5 10 15

Lys

<210> 374

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 374

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

1 5 10 15

Lys

<210> 375

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400

> 375

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

1 5 10 15

Lys

<210> 376

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 376

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

1 5 10 15

Lys

<210> 377

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 377

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

1 5 10 15

Lys

<210> 378

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 378

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

1 5 10 15

Lys

<210> 379

<211

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 379

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

1 5 10 15

Lys

<210> 380

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 380

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

Lys

<210> 381

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 381

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

1 5 10 15

Lys

<210

> 382

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 2,6F-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe2Et4MeO

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 382

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

1 5 10 15

Lys

<210> 383

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 383

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

1 5 10 15

Lys

<210> 384

<211>

17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 384

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

1 5 10 15

Lys

<210> 385

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 385

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

1 5 10 15

Lys

<210> 386

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 386

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

1 5 10 15

Lys

<210> 387

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 387

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

1 5 10 15

Lys

<210> 388

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 388

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

1 5 10 15

Lys

<210> 389

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 389

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

1 5 10 15

Lys

<210> 390

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 390

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

1 5 10 15

Lys

<210> 391

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 391

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

1 5 10 15

Lys

<210

> 392

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 392

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

1 5 10 15

Lys

<210> 393

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 393

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

1 5 10 15

Lys

<210> 394

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 394

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

1 5 10 15

Lys

<210> 395

<211> 17

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 395

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

1 5 10 15

Lys

<210> 396

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 396

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

1 5 10 15

Lys

<210> 397

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 397

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

1 5 10 15

Lys

<210> 398

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400>

398

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

1 5 10 15

Lys

<210> 399

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys(C12)

<220><223>

C-term amide

<400> 399

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

1 5 10

<210> 400

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 400

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

1 5 10

<210> 401

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><221

> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 401

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

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 402

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 402

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

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 403

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221

> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 403

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

1 5 10 15

Lys

<210> 404

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 404

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

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 405

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 405

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

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 406

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 406

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 407

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 407

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 408

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 408

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 409

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 409

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

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 410

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 410

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 411

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 411

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 412

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 412

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 413

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 413

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

1 5 10

<210> 414

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term NHEt

<400> 414

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

1 5 10

<210> 415

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 415

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

1 5 10 15

<210> 416

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Aib

<220><223> C-term NHEt

<400> 416

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

1 5 10 15

<210> 417

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220

><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 417

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

1 5 10 15

<210> 418

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<

220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 418

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

Lys

<210> 419

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 419

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

1 5 10 15

Lys

<210> 420

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 420

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

1 5 10 15

Lys

<210> 421

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 421

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

1 5 10 15

Lys

<210> 422

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220

><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 422

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

1 5 10 15

Lys

<210> 423

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 423

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 424

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 424

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 425

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 425

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 426

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 426

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 427

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 427

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 428

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 428

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

Xaa Lys Xaa

<210> 429

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 429

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 430

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 430

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 431

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220

><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 431

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 432

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 432

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

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 433

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Me-Phe
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys(C12)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Aib
<220><223> C-term amide
<400> 433
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa
20
<210> 434
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Me-Phe
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys(C16)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Aib
<220><223> C-term amide
<400> 434
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15
Arg Xaa Lys Xaa
20
<210> 435
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 435

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

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 436

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 436

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

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 437

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 437

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

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 438

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 438

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

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210

> 439

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 439

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

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 440

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 440

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

1 5 10 15

Arg Xaa Lys Xaa

20

<210> 441

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 441

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 442

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 442

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 443

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<

220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 443

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 444

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 444

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 445

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 445

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 446

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 446

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 447

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<

220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 447

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 448

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 448

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 449

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 449

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 450

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 450

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 451

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222

> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 451

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 452

<211> 23

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 452

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 453

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 453

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 454

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 454

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 455

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 455

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 456

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 456

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 457

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 457

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 458

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 458

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 459

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 459

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 460

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 460

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 461

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 461

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Gln Lys Phe Xaa

20

<210> 462

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 462

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 463

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 463

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 464

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 464

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 465

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 465

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 466

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Me-Phe
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Lys(C12)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Ac5c
<220><223> C-term amide
<400> 466
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 467

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400

> 467

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 468

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 468

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 469

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 469

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 470

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<

222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 470

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 471

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 471

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 472

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 472

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 473

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 473

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

1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 474

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 474

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

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 475

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<

222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 475

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

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 476

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 476

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 477

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 477

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

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa
20

<210> 478

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 478

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 479

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 479

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 480

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221

> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 480

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

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 481

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

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

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 481

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

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa

20

<210> 482

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222>

(2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 482

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 483

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 483

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

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 484

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 484

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

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 485

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 485

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

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 486

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 486

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

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 487

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221

> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 487

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 488

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 488

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 489

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C1)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 489

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

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 490

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 490

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 491

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 491

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 492

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223

> C-term amide

<400> 492

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 493

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 493

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 494

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 494

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 495

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223

> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 495

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 496

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term amide

<400> 496

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 497

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac5c

<220><223> C-term amide

<400> 497

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 498

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 498

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 499

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 499

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<

210> 500

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 500

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 501

<

211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 501

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 502

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 502

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 503

<211> 19

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 503

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 504

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 504

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 505

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 505

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 506

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 506

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 507

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 507

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 508

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 508

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<

210> 509

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 509

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 510

<

211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(19)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 510

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Arg Lys Lys

<210> 511

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(19)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 511

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Arg Lys Lys

<210> 512

<211> 19

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(19)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 512

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Arg Lys Lys

<210> 513

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 513

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 514

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 514

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 515

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 515

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 516

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 516

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 517

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 517

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 518

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C16)

<220><223> C-term amide

<400> 518

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Xaa Lys

<210> 519

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C8)

<220><223> C-term amide

<400> 519

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 520

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220><223> C-term amide

<400> 520

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 521

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 521

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Lys Xaa

20

<210> 522

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221>

MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 522

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Xaa

20

<210> 523

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 523

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Lys Xaa

20

<210> 524

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223

> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 524

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 525

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 525

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 526

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 526

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Xaa

<210> 527

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 527

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Lys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 528

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 528

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Lys
20

<210> 529

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 529

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys

20

<210> 530

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 530

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Lys

<210> 531

<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(C12)
<220>
<223> C-term amide
<400> 531
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Lys

<210> 532
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys(C12)
<220>
<223> C-term amide
<400> 532
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Lys

<210> 533

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 533

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

<210> 534

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 534

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Xaa

20

<210> 535

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 535

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Lys Xaa

20

<210> 536

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 536

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 537

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 537

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 538

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223

> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 538

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys

1 5 10 15

Xaa

<210> 539

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<

220>

<223> C-term amide

<400> 539

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Xaa

1 5 10 15

<210> 540

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 540

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Xaa

<210> 541

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Ac4c

<220>

<223> C-term amide

<400> 541

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Xaa

<210> 542

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 542

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Arg Xaa

<210> 543

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 543

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Xaa Arg

<210> 544

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 544

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Xaa

<210> 545

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(C12)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> hArg
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Aib
<220>
<223> C-term amide
<400> 545
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Xaa

<210> 546
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 546

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 547

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ac4c

<220>

<223> C-term amide

<400> 547

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys Xaa

<210> 548

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 548

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys Arg Xaa

<210> 549

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 549

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys Arg Xaa

<210> 550

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 550

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 551

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac4c

<220>

<223> C-term amide

<400> 551

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 552

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 552

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 553

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 553

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 554

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 554

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 555

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 555

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 556

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 556

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 557

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 557

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 558

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<223> C-term amide

<400> 558

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys

20

<210> 559

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<

223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<223> C-term amide

<400> 559

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys

20

<210> 560

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<223> C-term amide

<400>

560

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys

20

<210> 561

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<223> C-term amide

<400> 561

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys

20

<210> 562

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<223> C-term amide

<400> 562

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys

20

<210> 563

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 563

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 564

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 564

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 565

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 565

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 566

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 566

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 567

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 567

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa
20

<210> 568

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<223> C-term amide

<400> 568

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 569

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<223> C-term amide

<400> 569

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 570

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<223> C-term amide

<400> 570

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 571

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<223> C-term amide

<400> 571

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 572

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<223> C-term amide

<400> 572

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys

<210> 573

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 573

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 574

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 574

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 575

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 575

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 576

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 576

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa
20

<210> 577

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(C20)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(20)
<223> Aib
<220>
<223> C-term amide
<400> 577
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa
20
<210> 578
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C22)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 578

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 579

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 579

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 580

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 580

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 581

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223>

Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 581

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 582

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(20)
<223> Cyclic
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(C18)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Aib
<220>
<223> C-term amide
<400> 582
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15
Arg Lys Xaa

<210> 583

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223>

Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 583

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 584

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 584

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 585

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<

220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 585

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 586

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<

220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 586

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 587

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 587

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 588

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 588

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Xaa

<210> 589

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220

>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 589

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 590

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 590

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 591

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 591

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 592

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 592

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa
20

<210> 593

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Cyclic
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(C20)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(20)
<223> Aib
<220>
<223> C-term amide
<400> 593
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15
Arg Lys Xaa Xaa
20
<210> 594

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223

> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 594

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 595

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 595

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 596

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 596

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 597

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 597

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 598

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 598

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 599

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 599

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 600

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 600

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa
20

<210> 601

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 601

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 602

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 602

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa
20

<210> 603

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 603

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 604

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 604

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 605

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 605

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 606

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 606

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 607

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 607

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 608

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 608

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 609

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 609

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 610

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 610

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 611

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ac4c
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Cyclic
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage
<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(C16)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(20)
<223> Aib
<220>
<223> C-term amide
<400> 611
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15
Arg Lys Xaa Xaa
20
<210

> 612

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 612

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 613

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222>

(12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 613

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 614

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C12)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 614

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 615

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C14)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 615

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 616

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C16)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 616

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 617

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C18)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 617

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 618

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> hArg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(C20)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term amide

<400> 618

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Lys Xaa Xaa

20

<210> 619

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg, hArg or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<400> 619
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15
Xaa Lys Xaa

<210> 620
<211> 20
<212> PRT
<213
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib or Ac4c
<220><221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Arg, hArg or Gln
<220><221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)
<220><221> MOD_RES
<222> (19)..(20)
<223> Aib, Ac4c or Ac5c
<220>
<223> C-term NH2
<220>
<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 620

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 621

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg, hArg or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 621

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 622

<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib or Ac4c
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(20)
<223> Cyclic
<220><221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains
to form a lactam linkage
<220><221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Arg, hArg or Gln
<220><221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains

to form a lactam linkage
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)
<220><221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Met or Nle
<220>
<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 622

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Lys Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 623

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 623

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Lys Trp Leu Met Asn Xaa
20 25

<210> 624

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains
to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains
to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 624

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 625

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ac4c

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 625

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa
20

<210> 626

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c or Ac5c

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains

to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains

to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 626

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa

20

<210> 627

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me2Phe, MePhe or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-dodecyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 627

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Lys Xaa

<210> 628

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222

> (6)..(6)

<223> Me2Phe, MePhe or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-dodecyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 628

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa
20

<210> 629

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys is cyclized through side chain to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 629

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Lys Phe Xaa
20

<210> 630

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Me2Phe, MePhe or Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys, Glu, Ser or U(X); wherein "U(X)" is a natural
or unnatural amino acid comprising a functional group
covalently attached to the surfactant X

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> Cyclic

<220><221

> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Absent or Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg or U(X);
wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino acid
comprising a functional group covalently attached
to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg, hArg or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Aib or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Absent or Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c or
U(X); wherein "U(X)" is a natural or unnatural amino

acid comprising a functional group covalently attached
to the surfactant X

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 630

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Xaa Lys Phe Xaa
20

<210> 631

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib or Ac4c

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains
to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys or Glu and are cyclized through their side chains

to form a lactam linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg or hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-omega-1'-alkyl beta-D-glucuronyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(20)

<223> Aib, Ac4c or Ac5c

<220>

<223> C-term NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 631

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Lys Xaa Xaa
20

<210> 632

<211> 29

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Glucagon peptide

<400> 632

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 633

<211> 37

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Oxyntomodulin peptide

<400> 633

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 634

<211> 30

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Glucagon-like peptide 1

<400> 634

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 635

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> pGlu or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> His, N-Ac-His, or N-R3-His

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Ser, Ala, Gly, Aib, Ac4c or Ac5c

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Gln or Cit

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Gly or D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Thr or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe, Trp, F2Phe, Me2Phe or Nal(2)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr or Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ser or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Tyr, Leu, Met, Nal(2), Bi-Phe or Bi-Phe2EtMeO

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Ser, Asn or U(X); wherein "U" is any linking
amino acid and "X" is a surfactant-linked to
the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys, Glu, Ser, Arg or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Absent or Tyr, Gln, Cit or U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Absent or Leu, Met, Nle or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Absent or Asp, Glu or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Absent or Ser, Gly, Glu, Aib, Ac5c, Lys, Arg or U(X);
wherein "U" is any linking amino acid and "X"

is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Absent or Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c
or U(X); wherein "U" is any linking amino acid and
"X" is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Absent or Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X);
wherein "U" is any linking amino acid and "X"
is a surfactant-linked to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Absent or Ala, Val, Aib, Ac4c,Ac5c or U(X); wherein
"U" is any linking amino acid and "X" is a
surfactant-linked to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Absent or Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c
or U(X); wherein "U" is any linking amino acid
and "X" is a surfactant-linked to the side chain
of "U"

<220><221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Absent or Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X);
wherein "U" is any linking amino acid and "X"

is a surfactant-linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> Absent or Phe, Trp, Nal(2), Aib, Ac4c, Ac5c or U(X);
wherein "U" is any linking amino acid and "X"
is a surfactant-linked to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Absent or Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein
"U" is any linking amino acid and "X" is a
surfactant-linked to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (25)..(25)

<223> Absent or Gln, Ala, Glu, Cit or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (26)..(26)

<223> Absent or Trp, Nal(2) or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Absent or Leu, U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Absent or Met, Val, Nle, Lys or U(X); wherein "U"
is any linking amino acid and "X" is a surfactant-
linked to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Absent or Asn, Lys or U(X); wherein "U" is any linking
amino acid and "X" is a surfactant-linked to
the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Absent or Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U"
is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Absent or Lys, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"
<220><221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Absent or Arg, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any
linking amino acid and "X" is a surfactant-linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Absent or Asn, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Absent or Arg, Aib, Ac5c or U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Absent or Asn, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (36)..(36)

<223> Absent or Asn, Aib, Ac4c, Ac5c or U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Absent or Ile, Ala, Aib, Ac4c, Ac5C or U(X); wherein "U"

is any linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Absent or U(X); wherein U(X); wherein "U" is any

linking amino acid and "X" is a surfactant-linked

to the side chain of "U"

<220><223> C-term OH, or -NH-R3, wherein R3 is H or C1-C12 substituted

or unsubstituted alklyl

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 635

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35

<210> 636

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-dodecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 636

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 637

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-tetradecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ac4c

<220><223> C-term NH2

<400> 637

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 638

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-hexadecanoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 638

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 639

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-dodecanoyl)

<220><223> C-term NH2

<400> 639

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 640

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-tetradecanoyl)

<220><223> C-term NH2

<400> 640

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 641

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-hexadecanoyl)

<220><223> C-term NH2

<400> 641

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Lys

<210> 642

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(N-epsilon-(gamma-glutamyl)-N-alpha-tetradecanoyl))

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 642

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Lys Xaa

<210> 643

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Cys(S-(3-(PEG4-aminoethylacetamide-Cholesterol)))

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Aib

<220><223> C-term NH2

<400> 643

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Cys Xaa

<210> 644

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Cyclic

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Cys(S-(3-(PEG4-aminoethylacetamide-Cholesterol)))

<220><223> C-term NH2

<400> 644

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Glu Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Cys

<210> 645

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Lys(C14-glucuronyl)

<220><223> C-term NH2

<400> 645

Tyr Xaa Phe Lys

1

<210> 646

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> C-term NH2

<400> 646

Tyr Pro Trp Phe

1

<210> 647

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> C-term NH2

<400> 647

Tyr Pro Phe Phe

1

<210> 648

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Lys(1-octyl Beta-D-glucuronide-6-yl)

<220><223> C-term NH2

<400> 648

Lys Tyr Pro Trp Phe

1 5

<210> 649

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> N-term Fmoc

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Tyr(t-Bu)

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Trp(Boc)

<220><223> C-term NH-Rink amide MBHA resin

<400> 649

Tyr Pro Trp Phe

1

<210> 650

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Lys(Boc)

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tyr(t-Bu)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Trp(Boc)

<220><223> C-term NH-Rink amide MBHA resin

<400> 650

Lys Tyr Pro Trp Phe

1 5

<210> 651

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term Fmoc

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 2'-6'dimethyl-L-Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 2', 4', 6'-trimethyl-L-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> N-epsilon-(Alloc)-L-Lys

<220><223> C-term Amide Resin

<400> 651

Tyr Pro Phe Lys

1

<210> 652

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term Fmoc

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac5c

<220><221

> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(Alloc)

<220><223> C-term Rink amide resin

<400> 652

Xaa Val Xaa Glu Ile Gln Leu Leu His Gln Arg Ala Arg Trp Ile Gln

1 5 10 15

Lys

<210> 653

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term Fmoc

<

220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Bi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(Alloc)

<220><223> C-term Rink amide resin

<400> 653

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Tyr Leu Glu Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 654

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Tyr, Dmt, N-R3-Tyr, N-R3-Dmt, N-(R3)2-Tyr or N-(R3)2-Dmt

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Pro, D-Arg, D-U(X), D-Ala, Tic or Tic(Psi[CH2-NH]); wherein
"U" is a linking amino acid and "X" is a functionalized
Surfactant linked to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Phe, Trp, Tmp, D-or L-Nal(1), D-or L-Nal(2),
C-alpha-MePhe or Psi-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Phe, Tmp, D-or L-Nal(1), D-or L-Nal(2), U(X), D-

or L-C-alpha-MeU(X); wherein "U" is a linking amino
acid and "X" is a functionalized surfactant linked
to the side chain of "U"

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Absent or Pro, Aib, U(X), D- or L-C-alpha-MeU(X); wherein
"U" is a linking amino acid and "X" is a functionalized
Surfactant linked to the side chain of "U"

<220><223> C-term OH or NH2

<220>

<223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 654

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5