(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0043599
(43) 공개일자 2025년03월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/56 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01) *A61P 1/04* (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/56 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7009507(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년05월15일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2023-7006535
원출원일자(국제) 2015년05월15일
심사청구일자 2023년03월24일
(85) 번역문제출일자 2025년03월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/031243
(87) 국제공개번호 WO 2015/176035
국제공개일자 2015년11월19일
(30) 우선권주장
61/994,717 2014년05월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
프로타고니스트 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 94560-1160 캘리포니아주 뉴왁 게이트웨이 블러바드 7707 스위트 140
(72) 발명자
반다리, 아쇽
미국, 캘리포니아 94588, 플레젠튼, 2629 로터스 스트리트
파텔, 디네쉬 브이.
미국, 캘리포니아 94539, 프리몬트, 45109 쿠거 서클
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

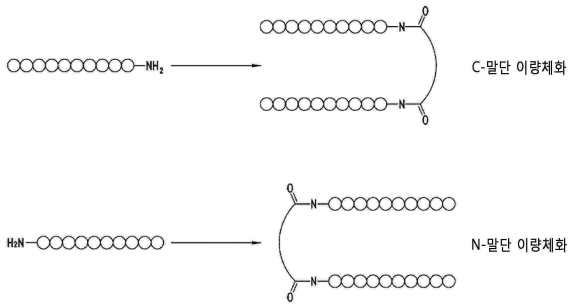
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 **α4β7 인테그린 티오에테르 펩티드 길항제**

(57) 요 약

본 발명은 생체 내에서 점막성 어드레신 세포 부착 분자 (MAdCAM)에 대한 α4β7의 결합을 억제하는 티오에테르 단량체 및 이량체 펩티드 분자에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 47/54 (2017.08)
A61K 47/545 (2017.08)
A61K 47/60 (2017.08)
A61K 47/64 (2017.08)
A61P 1/04 (2018.01)
C07K 14/70546 (2013.01)
C07K 7/08 (2013.01)

(72) 발명자
지메디, 제넷
미국, 캘리포니아 95118, 산 호세, 1417 글레이셔 드라이브
프레드릭, 브라이언 트로이
미국, 캘리포니아 98005, 벤 로몬드, 8470 글렌 아버 로드
매테키스, 래리 씨.
미국, 캘리포니아 95014, 쿠퍼티노, 20612 선라이즈 드라이브

(30) 우선권주장
61/994,699 2014년05월16일 미국(US)
62/058,499 2014년10월01일 미국(US)
62/058,501 2014년10월01일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

서열식 (V)의 구조를 포함하는 펩티드 분자 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:

Xaa^{1}-Xaa^{2}-Xaa^{3}-Xaa^{4}-Xaa^{5}-Xaa^{6}-Xaa^{7}-Xaa^{8}-Xaa^{9}-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14}

(서열식 V)

상기 식에서 펩티드는 Xaa^{4}와 Xaa^{10} 사이에 티오에테르 결합을 포함하고, 여기서:

Xaa^{1}은 부재하거나, 또는 Xaa^{1}은 임의의 아미노산이고;

Xaa^{2}는 부재하거나, 또는 Xaa^{2}는 임의의 아미노산이고;

Xaa^{3}은 부재하거나, 또는 Xaa^{3}은 임의의 아미노산이고;

Xaa^{4}는 아미노산, 지방족 산, 지환족 산, 또는 1 또는 2개의 탄소를 갖는 측쇄를 갖고, Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 변형된 2-메틸 방향족 산이고;

Xaa^{5}는 N(알파)-Me-Arg, Arg, HomoArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, N-Me-Lys, Phe(4-쿠아니디노), Phe(4-카르바모일 아미노), Phe(4-NH_2), N-Me-HomoArg, Tyr, His, 및 적합한 동배체 (isostere) 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{6}은 Ser, Gly, Thr, Ile, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{7}은 Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{8}은 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, HomoLeu, Nle, 및 N-Me-Thr를 포함하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{9}는 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, Cpa, Aoc, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{10}은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, D-Pen, 및 Pen(=O)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{11}은 부재하거나, Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe (2-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, 및 Ser, 방향족 아미노산, 치환된 방향족 아미노산, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, D-Phe, D-Tyr, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 다이히드로 Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3다이페닐), 비페닐-Ala, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, Phe(4tBu), Phe(4-OMe), Phe(4-COOH), Phe(2-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe(CF3), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Aic, N-Me-Tyr, N-Me-Phe, Tic, Phe(4CF3), Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{12}는 부재하거나, 방향족 아미노산, 치환된 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, 베타-Homo-Glu, Asp, D-HomoGlu, 아마이드, Lys, COOH, $CONH_2$, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met,

Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Phe, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, D-His, F(4-COOH), Tic, D-Trp, D-Leu, D-Arg, D-Thr, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{13}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{14}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

여기서 펩티드 분자가 펩티드 이량체 또는 이의 아단위인 경우, Xaa^{14}는 부재하거나, 아민 측쇄를 갖는 임의의 아미노산, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, N-Me-Orn, Dab, N-Me-Dab, Dap, N-Me-Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, D-Orn, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Cys, HomoCys, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 상응하는 D-아미노산, 및 상응하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

펩티드 분자는 Xaa^{4}와 Xaa^{10} 사이에 티오에테르 결합을 포함한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{4}는 2-메틸-벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

Xaa^{5}는 N-Me-Arg, Arg, N-Me-Lys, Phe (4-쿠아니디노), Phe(4-카보닐아미노), Cit, Phe(4-NH2), N-Me-Homo-Arg, Homo-Arg, Tyr 및 His로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{6}은 Ser, Gly, Thr 또는 Ile이고;

Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

Xaa^{8}은 Thr, Val, Ile, Leu, hLeu, Nle, 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{9}는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

Xaa^{11}은 부재하거나, Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe (2-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{12}는 부재하거나, 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, D-Asp, Gla, 베타-Homo-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 상응하는 D-아미노산, 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{13}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{14}는 임의의 아미노산인 것인, 펩티드 분자.

청구항 3

제1항에 있어서,

Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

Xaa^{6}은 Ser, Gly, Thr, 또는 Ile이고;

Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

Xaa^{8}은 Thr, Val, Ile, Leu, hLeu 및 Nle로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{9}는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Pge(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, Ser 및 임의의 치환된 방향족 아미노산 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, Gla, 베타-Homo-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 상응하는 D-아미노산 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{13}은 부재하고;

Xaa^{14}는 임의의 아미노산인 것인, 펩티드 분자.

청구항 4

제1항에 있어서,

Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

Xaa^{6}은 Ser, Gly, Thr, 또는 Ile이고;

Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

Xaa^{8}은 Thr, Val, Ile, Leu, hLeu 및 Nle로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa[9]는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa[10]은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

Xaa[11]은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Pge(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa[12]는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, Gla, 베타-Homo-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 상응하는 D-아미노산 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa[13]은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa[14]는 임의의 아미노산인 것인, 펩티드 분자.

청구항 5

제1항에 있어서,

Xaa[1]은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa[2]는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa[3]은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa[4]는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

Xaa[5]는 N-Me-Arg이고;

Xaa[6]은 Ser이고;

Xaa[7]은 Asp 또는 D-Asp이고;

Xaa[8]은 Thr 또는 Val이고;

Xaa[9]는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa[10]은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

Xaa[11]은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Pge(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa[12]는 부재하거나, 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, Gla, 베타-Homo-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 상응하는 D-아미노산 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa[13]은 부재하고;

Xaa[14]는 임의의 아미노산인 것인, 펩티드 분자.

청구항 6

제1항에 있어서,

Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

Xaa^{6}은 Ser이고;

Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

Xaa^{9}는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Pge(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{12}는 부재하거나, 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, 베타-Homo-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{13}은 부재하고;

Xaa^{14}는 임의의 아미노산인 것인, 펩티드 분자.

청구항 7

제1항에 있어서,

Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

Xaa^{6}은 Ser이고;

Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp;

Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

Xaa^{9}는 Leu이고;

Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Pge(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, 베타-Homo-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 상응하는 D-아미노산 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{13}은 부재하고;

Xaa^{14}는 임의의 아미노산인 것인, 펩티드 분자.

청구항 8

제1항에 있어서,

Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

Xaa^{6}은 Ser이고;

Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

Xaa^{9}는 Leu이고;

Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Pge(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 및 베타-Homo-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{13}은 부재하고;

Xaa^{14}는 임의의 아미노산인 것인, 펩티드 분자.

청구항 9

제1항에 있어서,

Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

Xaa^{6}은 Ser이고;

Xaa^{7}은 Asp이고;

Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

Xaa^{9}는 Leu이고;

Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Pge(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 및 베타-Homo-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{13}은 부재하고;

Xaa^{14}는 임의의 아미노산인 것인, 펩티드 분자.

청구항 10

제1항에 있어서,

Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

Xaa^{6}은 Ser이고;

Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

Xaa^{9}는 Leu이고;

Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Pge(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 HomoPhe로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 및 베타-Homo-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{13}은 부재하고;

Xaa^{14}는 임의의 아미노산인 것인, 펩티드 분자.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa^{1}, Xaa^{2} 및 Xaa^{3}이 부재하는 것인, 펩티드 분자.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa^{4}가 2-메틸벤조일 모이어티인 것인, 펩티드 분자.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa^{5}가 2-Me-Arg인 것인, 펩티드 분자.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa^{14}가 Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, 또는 D-Orn으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 펩티드 분자.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa^{4}가 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 2-메틸 벤조일 모이어티이고, Xaa^{5}가 N-Me-Arg이고, Xaa^{6}이 Ser이고, Xaa^{7}이 Asp이고, Xaa^{8}이 Thr이고, Xaa^{9}가 Leu이고, Xaa^{10}이 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys인 것인, 펩티드 분자.

청구항 16

제15항에 있어서, Xaa^{10}이 Pen 또는 Cys인 것인, 펩티드 분자.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa^{14}가 D-Lys, N-Me-Lys, 및 D-N-Me-Lys로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 펩티드 분자.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa^{3}, Xaa^{5}, Xaa^{7}-Xaa^{9}, 및 Xaa^{11}-Xaa^{13}으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 위치에서 N(알파)메틸화를 포함하는, 펩티드 분자.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa^{1}-Xaa^{3} 및 Xaa^{11}-Xaa^{14}로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 위치에서 아실화를 포함하는, 펩티드 분자.

청구항 20

서열식 (VI)의 구조를 포함하는 펩티드 분자 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:

Xaa^{1}-Xaa^{2}-Xaa^{3}-Xaa^{4}-Xaa^{5}-Xaa^{6}-Xaa^{7}-Xaa^{8}-Xaa^{9}-Xaa^{10}-Xaa^{11}

(서열식 VI)

상기 식에서,

Xaa^{1}은 Xaa^{7}과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 2-Me-벤조일 기이고;

Xaa^{2}는 N(알파)-Me-Arg, Arg, HArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{3}은 Ser, Gly, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{4}는 Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{5}는 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{6}은 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{7}은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, 및 D-Pen으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{8}은 부재, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 다이히드로 Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3다이페닐), 비페닐-Ala, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 4-Me-Phe, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{9}는 부재, Glu, 아마이드, Lys, COOH, $CONH_2$, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{10}은 부재, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Xaa^{11}은 부재, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

펩티드는 Xaa^{1}과 Xaa^{7} 사이에 티오에테르 결합을 추가로 포함하고,

펩티드는 Xaa^{1}과 Xaa^{7} 사이에 티오에테르 결합을 추가로 포함한다.

청구항 21

제20항에 있어서, Xaa^{4}가 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 2-메틸 벤조일 모이어티이고, Xaa^{5}가 N-Me-Arg이고, Xaa^{6}이 Ser이고, Xaa^{7}이 Asp이고, Xaa^{8}이 Thr이고, Xaa^{9}가 Leu이고, Xaa^{10}이 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys인 것인, 펩티드 분자.

청구항 22

제21항에 있어서, Xaa^{10}이 Pen 또는 Cys인 것인, 펩티드 분자.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, DIG, PEG4, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG4K, PEG5K, 400 Da 내지 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜, IDA, Ac-IDA, ADA, 글루타르산, 이소프탈산, 1,3-페닐렌다이아세트산, 1,4-페닐렌다이아세트산, 1,2-페닐렌다이아세트산, AADA, 적합한 지방족 산, 적합한 방향족 산, 및 헤테로방향족 산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 말단 변형기를 추가로 포함하는, 펩티드 분자.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드 분자의 C-말단이 변형기를 추가로 포함하는 것인, 펩티드 분자.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드 분자가 단량체인 것인, 펩티드 분자.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드 분자가 이량체인 것인, 펩티드 분자.

청구항 27

제26항에 있어서, 링커에 의해 이량체화된 2개의 펩티드 분자를 포함하는, 펩티드 분자.

청구항 28

제27항에 있어서, 링커가 DIG, PEG4, PEG4-비오틴, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG3.4K, PEG4K, PEG5K, IDA, ADA, Boc-IDA, 글루타르산, 이소프탈산, 1,3-페닐렌다이아세트산, 1,4-페닐렌다이아세트산, 1,2-페닐렌다이아세트산, 트리아진, Boc-트리아진, IDA-비오틴, PEG4-비오틴, AADA, 적합한 지방족, 방향족, 헤테로방향족, 및 대략 400 Da 내지 대략 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜-계 링커로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 펩티드 분자.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 2개의 펩티드 분자가 그들의 C-말단을 통해 이량체화되는 것인, 펩티드 분자.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 펩티드 분자 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 약제학적 조성물이 경구 전달용으로 제형화되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 장용 코팅을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 장용 코팅이 개체의 하부 위장관계 내에서 약제학적 조성물을 방출하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 펩티드 분자 또는 제30항 내지 제33항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의

유효량을 이를 필요로 하는 개체에 제공하는 것을 포함하는, 인테그린 α4β7의 생물학적 기능과 연관된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 질환 또는 병태가 염증성 장질환 (IBD), 성인 IBD, 소아 IBD, 청소년 IBD, 궤양성 대장염, 크론병, 복강 질환 (비열대 스프루 (*nontropical Sprue*)), 혈청음성 관절병과 연관된 창자병, 현미경적 대장염, 교원성 대장염, 호산구성 위장염, 방사선요법, 화학요법, 대장절제술 및 회장 문합술 후 발생하는 낭염, 위장관암, 췌장염, 인슐린-의존성 당뇨병, 유선염, 담낭염, 쓸개관염, 쓸개관주위염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식, 원발성 경화성 쓸개관염, GI 관에서의 인간 면역결핍 바이러스 감염, 호산성 천식, 호산성 식도염, 위염, 대장염, 현미경적 대장염 및 이식편대숙주질환 (GVDH)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 질환 또는 병태가 염증성 장질환인 것인, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 질환 또는 병태가 궤양성 대장염인 것인, 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 염증성 장질환이 크론병인 것인, 방법.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드 분자가 MAdCAM에 대한 α4β7의 결합을 억제하는 것인, 방법.

청구항 40

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드 분자 또는 약제학적 조성물이 병태를 개선하는데 충분한 간격으로 이를 필요로 하는 개체에 제공되는 것인, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 간격이 24시간 내내, 매시간, 4시간마다, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 이틀에 한번, 매주, 격주, 및 매월로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 42

제34항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드 분자 또는 약제학적 조성물이 초기 용량에 이어서 1회 이상의 후속 용량으로 제공되고, 임의의 두 용량 사이의 최소 간격이 1일 미만의 기간이고, 용량 각각이 펩티드 분자의 유효량을 포함하는 것인, 방법.

청구항 43

제34항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드 분자 또는 약제학적 조성물의 유효량이 a) α4β7 인테그린 분자상의 MAdCAM 결합 부위의 약 50% 이상의 포화; b) 세포 표면상에서 α4β7 인테그린 발현의 약 50% 이상의 억제; 및 c) α4β7 분자상의 MAdCAM 결합 부위의 약 50% 이상의 포화 및 세포 표면상에서 α4β7 인테그린 발현의 약 50% 이상의 억제 중 적어도 하나를 달성하기에 충분하고, 여기서 i) 포화가 매일 2회 이하의 투약 빈도와 일치하는 기간 동안 유지되고; ii) 억제가 매일 2회 이하의 투약 빈도와 일치하는 기간 동안 유지되고; 또는 iii) 포화 및 억제가 각각 매일 2회 이하의 투약 빈도와 일치하는 기간 동안 유지되는 것인, 방법.

청구항 44

제34항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드 분자가 경구로 투여되는 것인, 방법.

청구항 45

제34항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드 분자가 비경구로 투여되는 것인, 방법.

청구항 46

제34항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드 분자가 국소적으로 투여되는 것인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은, 그들 전체가 본원에 참조로서 포함되는, 2014년 3월 16일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/994,699호, 2014년 3월 16일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/994,717호, 2014년 10월 1일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/058,499호, 2014년 10월 1일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/058,501호에 대해 우선권을 주장한다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원과 연관된 서열목록은 종이 및 디스크 형식으로 모두 제공되고, 이에 명세서 내에 참조로서 포함된다. 서열목록을 함유하는 텍스트 파일의 명칭은 PRTH-01002WO_SL.txt이다. 이 텍스트 파일은 290,816 byte이고, 2015년 8월 4일자로 생성되었으며, EFS-Web을 통해 전자적으로 제출되어 있다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 조작된 펩티드의 분야, 및 인테그린에 결합하는 펩티드의 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 생체 내에서 점막성 어드레신 세포 부착 분자 (mucosal addressin cell adhesion molecule: MAdCAM)에 대한 α4β7의 결합을 억제하고 α4β1 결합에 대해 높은 선택성을 나타내는 티오에테르 펩티드 (예컨대, 티오에테르 펩티드 단량체 및 이량체)에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 인테그린은 세포 부착 및 이동으로부터 유전자 조절에 이르기까지 수많은 세포 과정에 관여하는 비공유적으로 결합된 α/β 이종이량체 (heterodimer) 세포 표면 수용체이다 (Dubree, *et al.*, Selective α4β7 Integrin Antagonist and Their Potential as Anti-inflammatory Agents, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3451-3457). 인테그린의 차등적 발현은 세포의 부착 성질을 조절할 수 있어, 상이한 백혈구 집단이 상이한 염증성 신호에 반응하여 특정 기관에 동원되게 한다. 검사되지 않은 상태로 남는 경우, 인테그린-매개 부착 과정이 만성 염증 및 자가면역 질환을 유도할 수 있다.

[0008] α4 인테그린들, α4β1 및 α4β7은 위장관 전체를 통한 림프구 이동에서 필수적인 역할을 담당한다. 이들은 B 및 T 림프구를 비롯한, 대부분의 백혈구에서 발현되고, 여기서 이들은 그들 각각의 일차 리간드인 혈관성 세포부착 분자 (vascular cell adhesion molecule: VCAM), 및 점막성 어드레신 세포 부착 분자 (MAdCAM)와의 결합에 의해 세포 부착을 각각 매개한다. VCAM이 α4β1 및 더 적은 정도로 α4β7 둘 모두와 결합하는 한편, MAdCAM은 α4β7에 대해 매우 특이적인 점에서 이 단백질들은 결합 특이성이 다르다. α4 아단위와의 쌍 형성에 추가하여, β7 아단위는 또한 αE 아단위와 이종이량체 복합체를 형성하여 αEβ7를 형성하고, 이는 주로 창자, 폐 및 비뇨생식관에 있는 표피내 림프구 (IEL) 상에서 발현된다. αEβ7은 또한 내장에 있는 수지상 세포상에서도 발현된다. αEβ7 이종이량체는 표피 세포상의 E-캐드헤린과 결합한다. IEL 세포는 표피 구획 내에서 면역 감시를 위한 기작을 제공하는 것으로 생각된다. 따라서, αEβ7 및 α4β7을 다함께 차단하는 것은 창자의 염증성 병태를 치료하는데 유용한 방법일 수 있다.

[0009] 특이적 인테그린-리간드 상호작용의 저해제가 다양한 자가면역 질환의 치료를 위한 항-염증 제제로서 효과적임이 확인되어 왔다. 예를 들면, α4β7에 대한 높은 결합 친화도를 보여주는 단일클론 항체는 크론병, 및 궤양성 장염과 같은 위장관 자가-염증/자가면역 질환에 치료적 유익들을 보여주었다 (*Id*). 그러나, 이들 요법은 α4β1 인테그린-리간드 상호작용과 간섭되고, 그로써 환자에게 위험한 부작용을 유발하였다. 소분자 길항제를 사용한 요법은 동물 모델에서 유사한 부작용을 나타내었고, 그로써 이들 기법의 개발을 또한 방해하였다.

[0010] 따라서, 당해 분야에는 다양한 위장관 자가면역 질환을 위한 요법으로서, α4β7 인테그린에 대한 높은 친화도 및 α4β1 인테그린에 대해 높은 선택성을 갖는 인테그린 길항제 분자에 관한 필요성이 존재한다.

[0011] 이러한 인테그린 길항제 분자가 본 명세서에서 개시된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명은 당해 분야의 현 상태에 응답하여, 구체적으로는 현재 이용가능한 α4β7에 대해 선택적인 인테그린 길항제에 의해 아직 완전하게 해결되지 않았던 당해 분야의 문제점 및 필요성에 응답하여, 개발되었다. 따라서, 특정 측면에서, 본 발명은 항-염증 및/또는 면역억제 제제로서 사용하기 위한 α4β7 길항제 티오에테르 펩티드 단량체 및 이량체를 제공한다. 또한, 본 발명은 α4β7의 생물학적 기능과 연관되거나 MAdCAM를 발현하는 세포 또는 조직에서 병태를 치료하는데 사용하기 위한 α4β7 길항제 티오에테르 펩티드 (예컨대, 단량체 및 이량체)를 제공한다.

[0013] 본 발명의 측면은 인테그린 길항제 활성을 나타내는, 즉 α4β7 인테그린에 대해 높은 선택성을 나타내는 새로운 부류의 고리화된, 티오에테르 펩티드성 화합물에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 각 펩티드는 티오에테르 결합을 통해 고리화된 구조를 형성하도록 연결될 수 있는 하류 천연 또는 비천연 아미노산 및 상류 변형된 아미노산 또는 방향족 기를 포함한다. 본 발명의 펩티드는 치료적 제제로서 경구로 투여되는 경우 증가된 안정성을 입증한다. 본 발명의 펩티드는 또한 티오에테르 결합이 이외의 결합, 예컨대, 이황화 결합을 통해 고리화된 유사체에 비해 증가된 특이성 및 효능을 제공한다.

[0014] 특정 실시양태에서, 인테그린 길항제 활성을 나타내는 고리화된, 티오에테르 펩티드성 화합물은 단량체 펩티드이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 이량체화된 펩티드를 포함하는데, 이량체의 각 아단위는 티오에테르 결합을 통해 고리화된 구조를 형성한다. 티오에테르 고리화 특성은 티오에테르 결합이 이외의 결합, 예컨대, 이황화 결합을 통해 고리화된 유사체에 비해 본 발명의 펩티드에 증가된 안정성, 특이성, 및 효능을 제공한다. 일부 실시양태에서, 티오에테르 펩티드 단량체의 이량체화는 단량체 유사체에 비해 증가된 특이성 및 효능을 또한 제공한다.

[0015] 일 실시양태에서, 본 발명은 서열식 (V)의 구조를 포함하는 펩티드 분자 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0016] Xaa^{1}-Xaa^{2}-Xaa^{3}-Xaa^{4}-Xaa^{5}-Xaa^{6}-Xaa^{7}-Xaa^{8}-Xaa^{9}-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14}

[0017] (서열식 (V) (서열 번호 49)

[0018] 상기 식에서, 펩티드는 Xaa^{4}와 Xaa^{10} 사이에 티오에테르 결합을 포함하고:

[0019] Xaa^{1}은 부재하거나, 또는 Xaa^{1}은 임의의 아미노산이고;

[0020] Xaa^{2}는 부재하거나, 또는 Xaa^{2}는 임의의 아미노산이고;

[0021] Xaa^{3}은 부재하거나, 또는 Xaa^{3}은 임의의 아미노산이고;

[0022] Xaa^{4}는 아미노산, 지방족 산, 지환족 산, 또는 1개 또는 2개의 탄소를 갖는 측쇄를 갖고 Xaa^{10}와 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 변형된 2-메틸 방향족이고;

[0023] Xaa^{5}는 N(알파)-Me-Arg, Arg, HomoArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, N-Me-Lys, Phe(4-쿠아니디노), Phe(4-카르바모일 아미노), Phe(4-NH_2), N-Me-HomoArg, Tyr, His, 및 적합한 동배체 치환체 (isostere replacement)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0024] Xaa^{6}은 Ser, Gly, Thr, Ile, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0025] Xaa^{7}은 Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0026] Xaa^{8}은 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, HomoLeu, Nle, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0027] Xaa^{9}는 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, Cpa, Aoc, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0028] Xaa^{10}은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, D-Pen, 및 Pen(=O)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0029] Xaa^{11}은 부재하거나, Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe (2-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로-Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, 및 Ser, 방향족 아미노산, 치환된 방향족 아미노산, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, D-Phe, D-Tyr, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 다이히드로 Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3다이페닐), 비페닐-Ala, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, Phe(4tBu), Phe(4-OMe), Phe(4-COOH), Phe(2-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe(CF3), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Aic, N-Me-Tyr, N-Me-Phe, Tic, Phe(4CF3), Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0030] Xaa^{12}는 부재하거나 방향족 아미노산, 치환된 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, 베타-Homo-Glu, Asp, D-HomoGlu, 아마이드, Lys, COOH, $CONH_2$, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Phe, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, D-His, F(4-COOH), Tic, D-Trp, D-Leu, D-Arg, D-Thr, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0031] Xaa^{13}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0032] Xaa^{14}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0033] 펩티드 분자가 펩티드 이량체 또는 이의 아단위인 경우, Xaa^{14}는 부재하거나, 아민 측쇄를 갖는 임의의 아미노산, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, N-Me-Orn, Dab, N-Me-Dab, Dap, N-Me-Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, D-Orn, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Cys, HomoCys, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 상응하는 D-아미노산, 및 상응하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 펩티드 분자는 Xaa^{4}와 Xaa^{10} 사이에 티오에테르 결합을 포함함.

[0034] 특정 실시양태에서, Xaa^{1}, Xaa^{2} 및 Xaa^{3}은 부재한다. 특정 실시양태에서, Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{5}는 2-Me-Arg이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{8}은 Thr, Gln, Ser, Asp, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, HomoLeu, Nle, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Xaa^{9}는 Gln, Asn, Asp, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, Cpa, Aoc, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Xaa^{14}는 Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, 또는 D-Orn으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Xaa^{14}는 D-Lys, N-Me-Lys, 및 D-N-Me-Lys로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 펩티드 분자는 Xaa^{3}, Xaa^{5}, Xaa^{7}-Xaa^{9}, 및 Xaa^{11}-Xaa^{13}으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 위치에서 N(알파)메틸화를 포함한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 분자는 Xaa^{1}-Xaa^{3} 및 Xaa^{11}-Xaa^{14}로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 위치에서 아실화를 포함한다.

[0035] 관련 실시양태에서, 본 발명은 서열식 (VI) (서열 번호 387)의 구조를 포함하는 펩티드 분자 또는 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0036] Xaa^{1}-Xaa^{2}-Xaa^{3}-Xaa^{4}-Xaa^{5}-Xaa^{6}-Xaa^{7}-Xaa^{8}-Xaa^{9}-Xaa^{10}-Xaa^{11}

[0037] (서열식 VI)

[0038] 상기 식에서,

[0039] Xaa^{1}은 Xaa^{7}과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 2-Me-벤조일 기이고;

[0040] Xaa^{2}는 N(알파)-Me-Arg, Arg, HArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0041] Xaa^{3}은 Ser, Gly, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0042] Xaa^{4}는 Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0043] Xaa^{5}는 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0044] Xaa^{6}은 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0045] Xaa^{7}은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, 및 D-Pen으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0046] Xaa^{8}은 부재, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 다이히드로 Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3다이페닐), 비페닐-Ala, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 4-Me-Phe, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0047] Xaa^{9}는 부재, Glu, 아마이드, Lys, COOH, $CONH_2$, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0048] Xaa^{10}은 부재, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0049] Xaa^{11}은 부재, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 펩티드는 Xaa^{1}과 Xaa^{7} 사이에 티오에테르 결합을 추가로 포함하고;

[0050] 펩티드는 Xaa^{1}과 Xaa^{7} 사이에 티오에테르 결합을 추가로 포함한다.

[0051] 특정 실시양태에서, Xaa^{5}는 Thr, Gln, Ser, Asp, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Xaa^{6}은 Gln, Asn, Asp, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 임의의 펩티드 분자는 DIG, PEG4, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG4K, PEG5K, 400 Da 내지 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜, IDA, Ac-IDA, ADA, 글루타르산, 이소프탈산, 1,3-페닐렌다이아세트산, 1,4-페닐렌다이아세트산, 1,2-페닐렌다이아세트산, AADA, 적합한 지방족

산, 적합한 방향족 산, 및 헤테로방향족 산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 말단 변형기를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 분자의 C-말단은 변형기를 추가로 포함한다.

[0052] 특정 실시양태에서, 펩티드 분자는 단량체이다.

[0053] 특정 실시양태에서, 펩티드 분자는 이량체이다. 특정 실시양태에서, 이량체는 링커에 의해 이량체화된 본 발명의 2개의 펩티드 분자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 링커는 DIG, PEG4, PEG4-비오틴, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG3.4K, PEG4K, PEG5K, IDA, ADA, Boc-IDA, 글루타르산, 이소프탈산, 1,3-페닐렌다이아세트산, 1,4-페닐렌다이아세트산, 1,2-페닐렌다이아세트산, 트리아진, Boc-트리아진, IDA-비오틴, PEG4-비오틴, AADA, 적합한 지방족, 방향족, 헤테로방향족, 및 대략 400 Da 내지 대략 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜-계 링커로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 2개의 펩티드 분자는 그들의 C-말단을 통해 이량체화된다.

[0054] 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 펩티드 분자 및 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 경구 전달을 위해 제형화(formulated)된다. 특정 실시양태에서, 이는 장용 코팅을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 장용 코팅은 개체의 하부 위장관계 내부에서 약제학적 조성물을 방출한다.

[0055] 추가의 관련 실시양태에서, 본 발명은 인테그린 α4β7의 생물학적 활성과 연관된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하고, 이 방법은 본 발명의 펩티드 분자 또는 본 발명의 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에 제공하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 병태는 염증성 장질환이다. 특정 실시양태에서, 염증성 장질환은 궤양성 대장염(ulcerative colitis) 또는 크론병이다. 특정 실시양태에서, 펩티드 분자는 MAdCAM에 대한 α4β7의 결합을 억제한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 분자 또는 약제학적 조성물은 병태를 개선하기에 충분한 간격으로 이를 필요로 하는 개체에 제공된다. 특정 실시양태에서, 간격은 24시간 내내, 매시간, 4시간마다, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 이틀에 한번, 매주, 격주, 및 매월로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 펩티드 분자 또는 약제학적 조성물은 초기 용량에 이어서 1회 이상의 후속 용량으로서 제공되고, 임의의 두 용량간 최소 간격은 1일 미만의 기간이고, 용량 각각은 펩티드 분자의 유효량을 포함한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 분자 또는 약제학적 조성물의 유효량은 a) α4β7 인테그린 분자상의 MAdCAM 결합 부위의 약 50% 이상의 포화; b) 세포 표면상에서 α4β7 인테그린 발현의 약 50% 이상의 억제; 및 c) α4β7 분자상의 MAdCAM 결합 부위의 약 50% 이상의 포화 및 세포 표면상에서 α4β7 인테그린 발현의 약 50% 이상의 억제 중 적어도 하나를 달성하기에 충분하고, 여기서 i) 포화는 매일 2회 이하의 투약 빈도와 일치하는 기간 동안 유지되고; ii) 억제는 매일 2회 이하의 투약 빈도와 일치하는 기간 동안 유지되고; 또는 iii) 포화 및 억제는 각각 매일 2회 이하의 투약 빈도와 일치하는 기간 동안 유지된다. 특정 실시양태에서, 펩티드 분자는 경구, 비경구, 또는 국소적으로 투여된다.

과제의 해결 수단

[0056] 상기에 논의된 바와 같이, 인테그린은 세포 부착 분자로 기능하는 헤테로이량체이다. α4 인테그린인, α4β1 및 α4β7은 위장관을 통한 림프구 이동에 필수적인 역할을 한다. 이들은 B 및 T 림프구, 단핵구, 및 수지상 세포를 비롯한, 대부분의 백혈구에서 발현되는데, 이들은 이들 각각의 일차적인 리간드, 즉 혈관 세포 부착 분자 (VCAM) 및 점막성 어드레신 세포 부착 분자 (MAdCAM)에 대한 결합을 통해 세포 부착을 매개한다. VCAM 및 MAdCAM은 결합 특이성이 상이한데, VCAM은 α4β1 및 α4β7 둘 모두에 결합하는 반면, MAdCAM은 α4β7에 대해 매우 특이적이다.

[0057] 본 발명은 일반적으로 인테그린 길항제 활성을 갖는 것으로 나타난 바 있는 티오에테르 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체 및 이량체)에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 티오에테르 결합을 통해 고리화된 구조를 형성하는 다양한 펩티드에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 티오에테르 결합은 상류 아미노산 또는 방향족 산 기와, 하류 황 함유 아미노산 또는 이의 동배체 사이에 형성된 공유 결합을 통해 고리화된다. 놀랍게도, 상류 아미노산 또는 방향족 산 기가 2-메틸벤조일인 경우에 형성된 티오에테르 결합이 우수한 효능을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 2-메틸벤조일을 포함하는 티오에테르 펩티드는 2-메틸벤조일을 포함하지 않는 티오에테르 펩티드에 비해 우수한 효능을 보유한다. 본 발명의 일부 측면은 2-메틸벤조일을 포함하는 티오에테르 펩티드 인테그린 억제제가 비-고리화된 인테그린 펩티드 억제제에 비해 우수한 효능을 나타냄을 고려한다. 일부 실시양태에서, 2-메틸벤조일을 포함하는 티오에테르 펩티드 인테그린 억제제는 이 모이어티를 포함하지 않는 다른 인테그린 펩티드 억제제에 비해 우수한 효능을 나타낸다. 본원에 사용된 바와 같이, "우수한 효능"은 더 많은, 더 높은, 더

나은, 또는 개선된 효능을 의미하는 것으로 통상의 기술자에게 이해될 것이다.

[0058] VCAM 및 MAdCAM의 발현 프로파일에 있어서의 차이는 염증성 질환에 있어 이들의 역할에 대한 가장 유력한 증거를 제공한다. 둘 모두는 내장에서 구성적으로 발현되지만; VCAM 발현은 말초 기관으로 확대되는 반면, MAdCAM 발현은 위장관의 기관에 국한된다. 또한, 내장에서 증강된 MAdCAM 발현은 현재 크론병, 궤양성 대장염, 및 C형 간염을 비롯한 여러 내장-연관 염증성 질환과 관련되어 있다.

[0059] 본 발명의 티오에테르 펩티드 단량체 및 이량체 분자는 질환의 치료를 위해 다른 조성물 및 방법과 조합하여 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 단량체 또는 이량체 분자는 치료적 조성물을 형성하기 위해 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 및 선택적으로 생분해성 고분자와 같은 서방성 매트릭스와 조합될 수 있다.

[0060] *정의*

[0061] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "하나 (a)", "및 (and)" 그리고 "그 (the)"는 달리 문맥이 분명하게 진술하지 않은 경우라면, 복수의 참조를 포함한다.

[0062] 본원에 용어 "포함하는"이 사용되는 경우, 본 발명이 또한 용어 "포함하는"이 "필수적으로 이루어진" 또는 "이루어진"으로 치환되는 동일한 실시양태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0063] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 하기 용어들은 지시된 의미를 갖는다:

[0064] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "펩티드"는 광범위하게 펩티드 결합에 의해 함께 연결된 2개 이상의 아미노산의 서열을 포함하는 구조를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 이는 펩티드 결합에 의해 함께 연결된 2개 이상의 아미노산의 서열을 지칭한다. 이 용어가 아미노산의 중합체의 특정한 길이를 암시하지 않거나, 폴리펩티드가 재조합 기법, 화학적 또는 효소적 합성을 사용하여 생산되거나 자연적으로 발생하는지 여부를 내포하거나 구분하도록 의도되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "펩티드"는, 본원에서 일반적으로 사용되는 바와 같이, 펩티드 단량체 및 펩티드 이량체 둘 모두를 포함한다.

[0065] 용어 "단량체"는 또한, 본원에 사용된 바와 같이 "펩티드 단량체", "펩티드 단량체 분자", 또는 "단량체 펩티드"로서 언급될 수도 있다. 용어 "단량체"는 펩티드 결합에 의해 함께 연결된 2개 이상의 아미노산의 단일 서열을 나타낸다.

[0066] 용어 "이량체"는, 본원에 사용된 바와 같이, 이들 각각의 C- 또는 N-말단에서 연결된 2개의 단량체 펩티드 아단위 (예컨대, 티오에테르 단량체 펩티드)를 포함하는 펩티드를 광범위하게 지칭한다. 본 발명의 이량체는 인테그린 길항제로 작용하는 호모이량체 또는 헤테로이량체를 포함할 수 있다. 용어 "이량체"는 또한 본원에서 "펩티드 이량체", "펩티드 이량체 분자", "이량체 펩티드", 또는 "이량체 화합물"로 언급될 수 있다. 용어 "단량체 펩티드 아단위"는 또한 본원에서 "단량체 아단위", "펩티드 단량체 아단위", "펩티드 아단위", "펩티드 이량체 아단위", "이량체 아단위", "단량체성 아단위", 또는 "펩티드 이량체의 아단위"로 언급될 수 있다.

[0067] 용어 "티오에테르"는, 본원에 사용된 바와 같이, 상류 아미노산 또는 방향족 산 기와, 하류 황-함유 아미노산, 또는 이의 동배체 사이에 형성된 고리화된, 공유 결합, 즉, C-S 결합을 지칭한다.

[0068] 용어 "링커"는, 본원에 사용된 바와 같이, 이량체를 형성하도록 2개의 티오에테르 단량체가 함께 연결될 수 있는 화학적 구조를 광범위하게 지칭한다.

[0069] 용어 "L-아미노산"은, 본원에 사용된 바와 같이, 펩티드의 "L" 이성체 형태를 지칭하고, 반대로 용어 "D-아미노산"은 펩티드의 "D" 이성체 형태를 지칭한다. 본원에 기술된 아미노산 잔기는 "L" 이성체 형태인 것이 바람직하지만, 요구되는 기능이 그 펩티드에 의해 보유되는 한 "D" 이성체 형태의 잔기가 임의의 L-아미노산 잔기에 대해 치환될 수 있다.

[0070] 달리 지시되지 않는 한, 용어 "NH_2"는, 본원에 사용된 바와 같이, 폴리펩티드의 아미노 말단에 존재하는 유리 아미노기를 지칭한다. 용어 "OH"는, 본원에 사용된 바와 같이, 펩티드의 카르복시 말단에 존재하는 유리 카르복시기를 지칭한다. 또한, 용어 "Ac"는, 본원에 사용된 바와 같이, 폴리펩티드의 N-말단의 아실화를 통한 아세틸 보호를 지칭한다. 지시되는 경우, "NH_2"는 아미노산의 유리 아미노기 측쇄를 지칭한다. 지시되는 경우, 용어 "Ac"는, 본원에 사용된 바와 같이, NH_2 기를 이용한 아미노산의 아실화를 지칭한다.

[0071] 용어 "카르복시"는, 본원에 사용된 바와 같이, $-CO_2H$를 지칭한다.

[0072] 용어 "동배체 (isostere)" 또는 "동배체 치환체 (isostere replacement)"은, 본원에 사용된 바와 같이, 특정된 아미노산과 유사한 화학적 및/또는 구조적 특성을 갖는 임의의 아미노산 또는 다른 유사체 모이어티를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 아미노산의 "동배체" 또는 "적합한 동배체"는 동일한 부류의 다른 아미노산이고, 여기서 아미노산은 물과 같은 극성 용매와 접촉하는 측쇄의 성향을 토대로 하는 하기 부류에 속한다: 소수성 (물과 접촉하는데 낮은 성향), 극성 또는 하전 (물과 에너지적으로 유리한 접촉). 하전된 아미노산 잔기에는 리신 (+), 아르기닌 (+), 아스파르테이트 (-) 및 글루타메이트 (-)가 포함된다. 극성 아미노산에는 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 히스티딘 및 티로신이 포함된다. 소수성 아미노산에는 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판, 시스테인 및 메티오닌이 포함된다. 아미노산 글리신은 측쇄를 갖지 않아 상기 부류의 하나에 배정하기 힘들다. 그러나, 글리신은 종종 단백질의 표면에서, 종종 루프 내에서 발견되어, 이들 영역에 높은 가요성을 제공하고, 동배체는 유사한 특징을 가질 수 있다. 프롤린은 반대 효과를 가져, 폴리펩티드 쇄의 분절상에 특정 비틀림각을 부여함으로써 단백질 구조에 강성을 제공한다.

[0073] 용어 "고리화된"은, 본원에 사용된 바와 같이, 폴리펩티드 분자의 일 부분이 예컨대 티오에테르 결합을 형성함으로써 폐쇄 고리를 형성하도록 폴리펩티드 분자의 다른 부분에 연결되는 반응을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 단량체 및 펩티드 이량체의 단량체 아단위는 분자 내 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

[0074] 용어 "수용체"는, 본원에 사용된 바와 같이, 특정 화학적 기 또는 분자에 대해 친화도를 갖는 세포 표면 위 또는 세포 내부의 분자의 화학적 기를 지칭한다. 펩티드 분자와 표적된 인테그린 사이의 결합은 유용한 진단적 도구를 제공할 수 있다.

[0075] 용어 "인테그린-관련 질환"은, 본원에 사용된 바와 같이, 인테그린 결합의 결과로서 명백해지고, 인테그린 길항제의 투여를 통해 치료될 수 있는 적응증을 지칭한다.

[0076] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 본원에 사용된 바와 같이, 물 또는 오일-용해성이거나 분산가능하고, 과도한 독성, 자극 및 알레르기 반응이 없이도 질환의 치료에 적합하고; 합리적인 유익/위험 비율과 상응하며, 그들의 의도된 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 염 또는 양성이온적 형태(zwitterionic form)를 말한다. 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 과정 동안 또는 별도로 아미노기를 적합한 산과 반응시켜서 제조될 수 있다. 대표적인 산부가 염에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부틸레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 푸마레이트, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-히드록시에탄설포네이트 (이세티오네이트), 락테이트, 말레이트, 메시틸렌설포네이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코틴에이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카보네이트, 파라-톨루엔설포네이트, 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물에서 아미노기는 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 염화물, 브롬화물 및 요오드화물; 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 설페이트; 데실, 로릴, 미리스틸, 및 스테릴 염화물, 브롬화물, 및 요오드화물; 및 벤질 및 펜에틸 브롬화물로 사가화(quaternized)될 수 있다. 치료적으로 허용가능한 부가 염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 및 옥살산, 말레산, 숙신산, 및 시트르산과 같은 유기산이 포함된다.

[0077] 용어 "N(알파)메틸화"는, 본원에 사용된 바와 같이, 일반적으로 N-메틸화로도 지칭되는, 아미노산의 알파 아민의 메틸화를 기술한다.

[0078] 용어 "sym 메틸화" 또는 "Arg-Me-sym"은, 본원에 사용된 바와 같이, 아르기닌의 구아니딘 기의 2개 질소의 균형적 메틸화를 기술한다. 또한, 용어 "asym 메틸화" 또는 "Arg-Me-asym"은 아르기닌의 구아니딘 기의 단일 질소의 메틸화를 기술한다.

[0079] 용어 "아실화 유기 화합물"은, 본원에 사용된 바와 같이, 펩티드 분자의 C- 및/또는 N-말단을 아실화하는데 사용될 수 있는, 카르복실산 관능성을 가진 다양한 화합물을 지칭한다. 아실화 유기 화합물의 비-제한적인 예시에는 시클로프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 석신산, 글루타르산, 시클로펜탄 카르복실산, 글루타르산, 석신산, 3,3,3-트리플루오로프로페온산, 3-플루오로메틸부티르산이 포함된다.

[0080] 모든 펩티드 서열은 α-N-말단 아미노산 잔기가 좌측에 놓이고 α-C-말단이 우측에 놓이는 일반적으로 인정되는

관행에 따라 기록된다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "α-N-말단"은 펩티드 내 아미노산의 자유 α-아미노기를 지칭하고, 용어 "α-C-말단"은 펩티드 내에서 아미노산의 자유 α-카르복실산 말단을 지칭한다.

[0081] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "아미노산" 또는 "임의의 아미노산"은 자연 발생적 아미노산 (예컨대, a-아미노산), 비천연 아미노산, 변형된 아미노산, 및 부자연 아미노산을 비롯한, 임의의 그리고 모든 아미노산을 지칭한다. 이는 D- 및 L-아미노산 둘 모두를 포함한다. 천연 아미노산에는 자연계에서 발견되는 것들, 예컨대, 매우 다양한 단백질의 빌딩-블록을 형성하도록 펩티드 쇄 내로 조합되는 23개 아미노산이 포함된다. 소수의 D-아미노산이 세균성 외피 및 일부 항생제에서 발생한다고 하더라도 이들은 주로 L 입체이성체이다. "비-표준" 천연 아미노산은 피롤리신 (메탄생성 유기체 및 다른 진핵생물에서 발견됨), 셀레노시스테인 (대부분의 진핵생물뿐만 아니라 다수의 비진핵생물에 존재함), 및 N-포르밀메티오닌 (세균, 미토콘드리아 및 엽록체에서 개시 코돈 AUG에 의해 암호화됨)이다. "비천연 (unnatural)" 또는 "부자연 (non-natural)" 아미노산은 자연적으로 발생하거나 화학적으로 합성되는 것 중 하나인 비-단백질성 아미노산 (즉, 자연적으로 암호화되거나 유전적 암호에서 발견되는 것들)이다. 140개가 넘는 천연 아미노산이 공지되어 있고 수천의 더 많은 조합이 가능하다. "비천연" 아미노산의 예시에는 β-아미노산 (β^3 및 β^2), Homo-아미노산, 프롤린 및 피루브산 유도체, 3-치환된 알라닌 유도체, 글리신 유도체, 고리-치환된 페닐알라닌 및 티로신 유도체, 선형 핵심 아미노산, 디아미노산, D-아미노산, 알파-메틸 아미노산 및 N-메틸 아미노산이 포함된다. 비천연 또는 부자연 아미노산은 또한 변형된 아미노산을 포함한다. "변형된" 아미노산은 아미노산에 자연적으로 존재하지 않는 기, 기들, 또는 화학적 모이어티를 포함하도록 화학적으로 변형되어 있는 아미노산 (예컨대, 천연 아미노산)을 포함한다.

[0082] 일반적으로, 본원에 사용된 자연 발생적 및 비-자연 발생적 아미노아실 잔기의 명칭은 "α-아미노산의 명명법 (권고사항들, 1974)" Biochemistry, 14(2), (1975)에서 개시된 바와 같이 유기화학의 명명법에 관한 IUPAC 위원회 (IUPAC Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry) 및 생화학 명명법에 관한 IUPAC-IUB 위원회 (IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatur)에 의해 제시된 명명법 관례에 따른다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 아미노산 및 아미노아실 잔기의 명칭 및 약어가 이들 제안과 다른 정도는, 그들이 독자에게 명백한 것이 될 것이다. 본 발명을 기술하는 데 유용한 일부 약어가 아래 하기의 표 1에 정의된다.

표 1

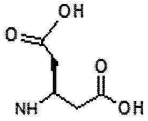
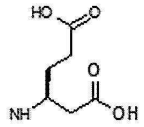
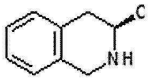
약어

약어	정의
DIG	다이글리콜산 (링커)
Dap	디아미노프로피온산
Dab	디아미노부티르산
Pen	페니실라민
Sar	사르코신
Cit	시트룰린
Cav	카바닌
4-Guan	4-구아니딘-페닐알라닌
N-Me-Arg; N(알파)메틸	N-메틸-아르기닌
Ac-	아세틸
2-Nal	2-나프틸알라닌
1-Nal	1-나프틸알라닌
Bip	비페닐알라닌
O-Me-Tyr	티로신 (O-메틸)
N-Me-Lys	N 메틸-리신
N-Me-Lys (Ac)	N-Me-아세틸 (ε) 리신
Ala (3,3 다이페닐)	3,3 다이페닐 알라닌
NH_2	유리 아민
$CONH_2$	아마이드
COOH	산
Phe (4-F)	4-플루오로-페닐알라닌
PEG13	13 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 갖는 이관능성 PEG 링커
PEG25	25 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 갖는 이관능성 PEG 링커

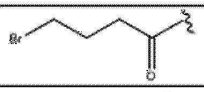
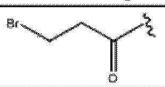
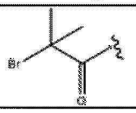
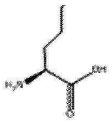
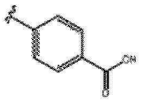
[0083]

PEG1K	분자량 1000 Da 의 폴리에틸렌 글리콜을 갖는 이관능성 PEG 링커
PEG2K	분자량 2000 Da 의 폴리에틸렌 글리콜을 갖는 이관능성 PEG 링커
PEG3.4K	분자량 3400 Da 의 폴리에틸렌 글리콜을 갖는 이관능성 PEG 링커
PEG5K	분자량 5000 Da 의 폴리에틸렌 글리콜을 갖는 이관능성 PEG 링커
IDA	β-Ala-이미노다이아세트산 (링커)
IDA-Palm	β-Ala (팔미틸)-이미노다이아세트산
HPhe	호모 페닐알라닌
Ahx	아미노헥사노산
DIG-OH	글리콜 모노산
트리아진	아미노 프로필 트리아진 다이-산
Boc- 트리아진	Boc-트리아진 다이-산
트리플루오로부티르산	4,4,4-트리플루오로부티르산으로 아세틸화됨
2-메틸-트리플루오로부티르산	2-메틸-4,4,4-부티르산으로 아세틸화됨
트리플루오르펜타노산	5,5,5-트리플루오로펜타노산으로 아세틸화됨
1,4- 페닐렌다이아세트산	*para-페닐렌다이아세트산 (링커)*
1,3 - 페닐렌다이아세트산	*meta-페닐렌다이아세트산 (링커)*
DTT	다이티오트레오톨
Nle	노르류신
β-HTrp	β-호모트립토판
β-HPhe	β-호모페닐알라닌
Phe(4-CF_3)	4-트리플루오로메틸 페닐알라닌

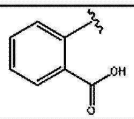
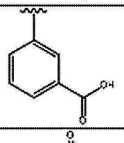
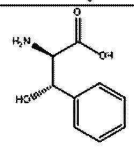
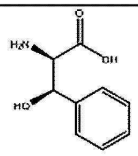
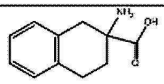
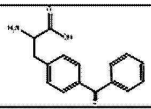
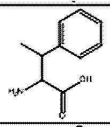
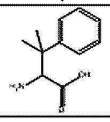
[0084]

β-Glu	β- 글루탐산 
β-HGlu 베타-호모-Glu	β-호모글루탐산 
2-2-인단	2-아미노인단-2-카르복실산
1-1-인단	1-아미노인단-1-카르복실산
Cpa	시클로펜틸 알라닌
Orn	오르니틴
Aoc	2-아미노 옥타노
Cba	시클리부틸 알라닌
HCha	호모시클로헥실 알라닌
시클로부틸	시클로부틸알라닌
β-HPhe, B-H-K	β-호모페닐알라닌
HLeu, 호모-Leu, hK,	호모류신
Gla	Gama-카르복시-글루탐산
Tic	(3*S*-)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산 
Phe(4CF3)	L-Phe(4-CF3)-OH Phe(4-트리플루오로메틸※3-(4-트리플루오로메틸-페닐)프로피온산

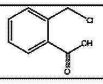
[0085]

Phe(2,4-다이 Cl)	(S)- 2-아미노-3-(2,4-다이클로로페닐)프로피온산
Phe(3,4-다이 Cl)	(*S*)- 2-아미노-3-(3,4-다이클로로페닐)프로피온산
Pen(=O)	페니실라민 설폭사이드
Aic	아미노인단-2-카르복실산
Phe(2-카르보밀)	L-2-카르바모일페닐알라닌
Phe(3-카르보밀)	L L-3-카르바모일페닐알라닌
Phe(4-COOH)	(4-카르복시-tert-부틸)-L-페닐알라닌
Phe(4-Ome)	(S)-4-메톡시페닐알라닌
Phe(4tBu)	(*S*) -2-아미노-3-(4-*tert*-부틸-페닐)프로피온산
Phe(4-F)	4-플루오로-L-페닐알라닌
Glu(OMe)	L-글루탐산 g-메틸 에스테르
알파-브로모부티릴	
알파-브로모프로페닐; 프로피오닐	
알파-브로모이소부티릴	
알파-H-E; 알파-hGlu	 호모 글루탐산
F(2-Me)	2-메틸 페닐알라닌
4-벤질	

[0086]

2-벤질	
3-벤질	
에리쓰로-b-F-S	 *에리쓰레오*-β-페닐세린
쓰레오-b-F-S	 *쓰레오*-β-페닐세린
F(2-CF3)	2-트리플루오로메틸-페닐알라닌
F(CF3)	4-트리플루오로메틸-페닐알리닌
F(4-Me); 4-Me-F	4-메틸 페닐알라닌
F(3-Me)	3-메틸 페닐알라닌
알파-hGlu	호모글루탐산
ATC	 D-L-2 아미노테트랄린-2-카르복실산
BPA	
b-Me-F	
β-다이메틸-F	

[0087]

2-클로로 벤조일	
N-Me-E	N-메틸 글루탐산
k(Ac)	Nε-아세틸-D-리신
k(PEG8)	PEG8 접합된 (N)-D-Lys
N-Me-k(Ac)	N-메틸-Nε-아세틸-D-리신
N-Me-K(Ac)	N-메틸-Nε-아세틸-리신
F(4-tBu); F(4tBu)	4-t 부틸-페닐알라
C(티오에테르 프로판	S-CH2-CH2-CH2-S
l(D-L)	D-류신

[0088]

[0089] *티오에테르 펩티드 단량체 및 티오에테르 펩티드 이량체*

[0090] 본 발명은 일반적으로 인테그린 길항제 활성을 갖는 것으로 나타난바 있는 티오에테르 펩티드에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 티오에테르 결합, 예컨대, 분자 내 티오에테르 결합을 통해 고리화된 구조를 형성하는 다양한 펩티드에 관한 것이다. 특정 실시양태는 인테그린 길항제 활성을 갖는 티오에테르 펩티드 단량체에 관한 것이다. 일부 실시양태는 헤테로- 또는 Homo-단량체 티오에테르 펩티드 아단위를 포함하는 인테그린 길항제 활성을 갖는 티오에테르 펩티드 이량체에 관한 것이고, 여기서 티오에테르 펩티드 아단위는, 예컨대, 도 1에 나타난 바와 같이, 그들의 C- 또는 N-말단 중 하나에 연결된다. 펩티드 단량체 또는 펩티드 아단위의 고리화된 구조는 하기에 논의된 바와 같은, 펩티드 분자의 효능, 선택성, 및 안정성을 증가시키는 것으로 나타난바 있다. 서열식 (I)의 고리화된 구조의 비-제한적인, 대표적 예시가 도 3에 나타나 있다. 일부 실시양태에서, 펩티드 단량체를 이량체화하는 것은 비-이량체화된 펩티드에 비해 효능, 선택성, 및/또는 안정성을 증가시킨다.

[0091] 일부 경우에, 단량체 펩티드는 유리 아민을 포함하는 C- 및/또는 N-말단 (또는 유리 아민을 포함하는 C- 및 N-말단 둘 모두)을 추가로 포함한다. 유사하게, 펩티드 이량체는 유리 아민을 포함하는 하나 이상의 C- 또는 N-말단을 포함할 수 있다. 따라서, 사용자는 PEG화 (PEGylation), 예컨대, 소(small) PEG화 (예컨대, PEG4-PEG13)와 같은 변형기를 포함하도록 두 말단 중 하나를 변형할 수 있다. 사용자는 아실화를 통해 두 말단 중 하나를 추가로 변형할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 펩티드 분자의 N- 및 C-말단 중 적어도 하나는 2-Me-트리플루오로부틸, 트리플루오로펜틸, 아세틸, 옥토닐, 부틸, 펜틸, 헥실, 팔미틸, 트리플루오로메틸 부티르산, 시클로펜탄 카르복실산, 시클로프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐 아세트산, 3-페닐프로피온산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아실화 유기 화합물을 이용해 아실화된다. 일부 경우에, 본 발명의 펩티드 분자는 유리 카르복시 말단 및 유리 아미노 말단 둘 모두를 포함하고, 그로 인해 사용자는 목적하는 변형을 달성하도록 펩티드를 선택적으로 변형할 수 있다. 본원에 기술된 티오에테르 펩티드, 예컨대, 티오에테르 단량체의 C-말단 잔기는, 달리 지시되는 않는 한, 아마이드 또는 산인 것으로 또한 이해된다. 따라서 통상의 기술자는 본 발명의 티오에테르 펩티드가 목적하는 바와 같이, 선택적으로 변형될 수 있음을 인식할 것이다.

[0092] 펩티드 이량체와 관련하여, 단량체 아단위가 본 교시에 따르고 일반적으로 도 1 및 2에 나타난 바와 같은 티오에테르 펩티드 이량체 분자를 형성하도록 이량체화되는 것으로 이해된다. 단량체 아단위는 본원에 정의된 바와 같은, 적합한 링커 모이어티에 의해 연결 또는 이량체화된다. 일부 단량체 아단위는 둘 모두 유리 아민을 포함하는 C- 및 N-말단을 갖는 것으로 나타난다. 따라서, 사용자는 C- 또는 N-말단 유리 아민 중 하나를 제거하도록 단량체 아단위의 두 말단 중 하나를 변형할 수 있고, 그로써 잔여 유리 아민에서의 이량체화를 가능케 한다. 따라서, 일부 단량체 아단위는 둘 모두 C-말단 및 유리 아미노 말단에 유리 카르복시 또는 아마이드를 포함하여, 그로써 사용자가 목적하는 말단에서의 이량체화를 달성하도록 아단위를 선택적으로 변형할 수 있다. 따라서, 통상의 기술자는 본 발명의 단량체 아단위가 목적하는 이량체화를 위해 단일의, 특이적인 아민을 달성하도록 선택적으로 변형될 수 있음을 이해할 것이다.

[0093] 달리 지시되지 않는 한, 본원에 기술된 단량체 아단위의 C-말단 잔기가 아마이드인 것으로 또한 이해된다. 나아가, C-말단에서의 이량체화가, 당해 분야에서 일반적으로 이해되는 바와 같이, 아민 관능성을 갖는 측쇄를 갖

는 적합한 아미노산을 사용함으로써 촉진되는 것으로 이해된다. 특정 실시양태에서, 링커는 이량체를 형성하기 위해 각각의 펩티드 단량체 아단위의 C-말단 아미노산 내 기능성 아민 기에 결합한다. N-말단 잔기와 관련하여, 이량체화가, 당해 분야에서 일반적으로 이해되는 바와 같이, 말단 잔기의 유리 아민을 통해 달성되거나, 또는 유리 아민을 갖는 적합한 아미노산 쇄를 이용함으로써 달성될 수 있음이 일반적으로 이해된다.

[0094] 특정 실시양태에서, 이량체는, 예컨대, 이량체의 각 단량체 아단위의 C-말단을 통해 설프히드릴 기에 의해 이량체화된다. 도 5는 한 쌍의 인테그린 길항제 단량체 아단위를 나타내는데, 여기서 아단위는 정렬되고 본 발명의 설프히드릴-대-설프히드릴 가교결합을 연결하는 펩티드 이량체를 형성하도록 2개의 황-함유 아미노산을 연결하는 링커에 의해 이들 각각의 C-말단에서 연결되며, 여기서 X_1 및 X_2는 H 또는 Me이고; 링커 (Y)는 나타난 바와 같이 정의된다. 특정 실시양태에서, 링커 (Y)는 호모이관능성 말레이미드 가교제, 다이-할라이드, 1,2-비스(브로모모메틸)벤젠, 1,2-비스(클로로모메틸)벤젠, 1,3-비스(브로모모메틸)벤젠, 1,3-비스(클로로모메틸)벤젠, 1,4-비스(브로모모메틸)벤젠, 1,4-비스(클로로모메틸)벤젠 3,3'-비스-브로모메틸-비페닐, 또는 2,2'-비스-브로모메틸-비페닐을 포함할 수 있다. 특정 할로아세틸 가교제는 아이오도아세틸 또는 브로모아세틸 기를 함유한다. 특정 실시양태에서, 이들 호모이관능성 링커는, 예컨대, PEG 또는 지방족 쇄를 포함하는 스페이서를 함유할 수 있다.

[0095] 일부 경우에, N-말단 이량체화는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 아세틸, 시클로프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 석신산, 글루타르산, 시클로펜탄 카르복실산, 3,3,3-트리플루오로프로페온산, 및 3-플루오로메틸부티르산을 포함하는, 본원에 기술된 아실화 유기 화합물 및 방법의 하나를 사용하여 C-말단을 아실화함으로써 진행된다. 예를 들어, C-말단 이량체화가 요구되는 경우, 각각의 단량체 아단위의 N-말단은 일반적으로 C-말단이 티오에테르 이량체 화합물을 제공하기 위해 적합한 연결 모이어티에 의해 연결되기 전에 아실화될 것이다. 반대로, N-말단 이량체화가 요구되는 경우, 각각의 단량체 아단위의 C-말단은 C-말단이 유리 아민을 포함할 때 아실화될 수 있고, N-말단은 티오에테르 이량체 화합물을 제공하기 위해 적합한 연결 모이어티에 의해 연결된다.

[0096] 본 발명의 펩티드 단량체 및 이량체, 또는 이의 펩티드 아단위는 하나 이상의 말단 변형기를 추가로 포함할 수 있다. 적어도 하나의 실시양태에서, 펩티드의 말단 단부는 DIG, PEG4, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG4K, PEG5K, 400 Da 내지 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 40,000 Da 내지 80,000 Da의 분자량을 갖는 PEG, IDA, ADA, 글루타르산, 석신산, 이소프탈산, 1,3-페닐렌다이아세트산, 1,4-페닐렌다이아세트산, 1,2-페닐렌다이아세트산, AADA, 및 적합한 지방족, 방향족, 및 헤테로방향족으로 이루어진 비-제한적인 군으로부터 선택되는 말단 변형기를 포함하도록 변형된다.

[0097] 특정 실시양태에서, 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 N- 또는 C-말단은 변형기에 연결된다. 특정 실시양태에서, 펩티드의 N-말단은, 예컨대, 서열식 (I) 또는 (I-A)의 1 내지 3개의 적합한 기, 예컨대, Xaa^1, Xaa^2, 및 Xaa^3으로 표시되는 바와 같은 기에 의해 변형된다. 유사하게, 특정 실시양태에서, 펩티드의 C-말단은 적합한 기에 의해 변형된다. 예를 들어, C-말단은 아실화될 수 있다. 일부 경우에, C-말단은 본원에 기술된 바와 같은, 적합한 링커 모이어티를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, C-말단은 NH_2 또는 OH를 포함한다.

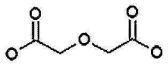
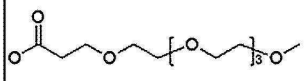
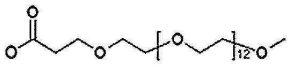
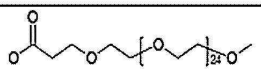
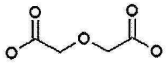
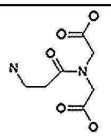
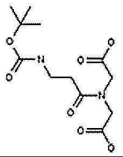
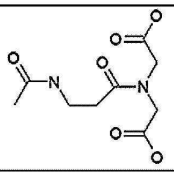
[0098] 본원에 기술된 펩티드 이량체 또는 펩티드 단량체의 일부 실시양태의 경우, 임의의 Xaa^1-Xaa^5, Xaa^7-Xaa^9, 및 Xaa^{11}-Xaa^{12}는 N(알파)메틸화된다. Xaa^5는 또한 Arg-Me-sym 또는 Arg-Me-asym일 수 있고, Xaa^{11}은 O-Me-Tyr, N-Me-Lys(Ac), 또는 4-Me-Phe일 수 있다. N-말단은 또한 아실화될 수 있다. 일부 경우에, 임의의 Xaa^1-Xaa^4, 및 Xaa^{11}-Xaa^{14}는 아실화된다. 예를 들어, 일부 경우에, 위치 Xaa^8-Xaa^{11}에서 하나 이상의 잔기는 2-Me-트리플루오로부틸, 트리플루오로펜틸, 아세틸, 옥토닐, 부틸, 펜틸, 헥실, 팔미틸, 트리플루오로메틸 부티르산, 시클로펜탄 카르복실산, 시클로프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐 아세트산, 및 3-페닐프로피온산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아실화 유기 화합물로 아실화된다. 일부 경우에, 위치 Xaa^1-Xaa^4, 및 Xaa^{11}-Xaa^{14}에서 하나 이상의 잔기는 2-me-트리플루오로부틸, 트리플루오로펜틸, 아세틸, 옥토닐, 부틸, 펜틸, 헥실, 팔미틸, 라우릴, 올레일, 및 라우릴, 트리플루오로메틸 부티르산, 시클로펜탄 카르복실산, 시클로프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐 아세트산, 3-페닐프로피온산, 테트라헤드로-2H-피란-4카르복실산, 석신산, 및 글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아실화 유기 화합물로 아실화된다. 일부 경우에, 소 PEG (예컨대, PEG4-PEG13)가 아실화 전에 스페이서로 사용된다.

[0099] 본원에 기술된 펩티드 이량체, 펩티드 이량체 아단위 또는 펩티드 단량체의 일부 실시양태에서에서, N-말단은 적합한 링커 모이어티 또는 다른 변형기를 추가로 포함한다. 본원에 기술된 펩티드 단량체의 일부 실시양태에서, N-말단이 또한 아실화될 수 있다.

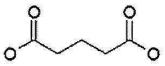
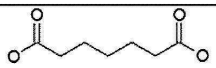
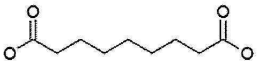
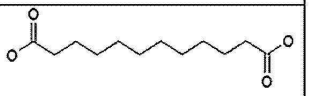
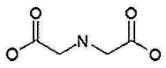
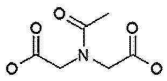
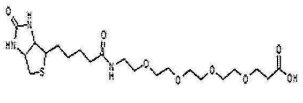
[0100] 말단 변형기의 비-제한적인 예시가 표 2에 제공된다.

표 2

예시적인 말단 변형기

약어	정의	구조
DIG	다이글리콜산,	
PEG4	4 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 갖는 이관능성 PEG 링커	
PEG13	13 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 갖는 PEG	
PEG25	25 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 갖는 PEG	
PEG1K	1000 Da 의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜	
PEG2K	2000 Da 의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜	
PEG3.4K	3400 Da 의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜	
PEG5K	5000 Da 의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜	
DIG	다이글리콜산,	
IDA	β-Ala-이미노다이아세트산	
Boc-IDA	Boc-β-Ala-이미노다이아세트산	
Ac-IDA	아세틸-β-Ala-이미노다이아세트산	

[0101]

GTA	글루타르산	
PMA	페밀산	
AZA	아젤라산	
DDA	도데카네디오산	
ADA	아미노 다이아세트산	
AADA	n-아세틸 아미노 아세트산	
PEG4-비오틴	PEG4-비오틴 (상품 번호 10199, 퀀타바이오디자인)	

[0102]

[0103] 본 발명의 링커 모이어티는 본원의 교시에 부합하는 임의의 구조, 길이 및/또는 크기를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 실시양태에서, 링커 모이어티는 DIG, PEG4, PEG4-비오틴, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG3.4K, PEG4K, PEG5K, IDA, ADA, Boc-IDA, 글루타르산, 이소프탈산, 1,3-페닐렌다이아세트산, 1,4-페닐렌다이아세트산, 1,2-페닐렌다이아세트산, 트리아진, Boc-트리아진, IDA-비오틴, PEG4-비오틴, AADA, 적합한 지방족, 방향족, 헤테로방향족, 및 대략 400 Da 내지 대략 40,000 Da 또는 대략 40,000 Da 내지 대략 80,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜-계 링커로 이루어진 비-제한적인 군으로부터 선택된다.

[0104] 링커가 IDA, ADA 또는 유리 아민을 갖는 임의의 링커인 경우, 이는 2-me-트리플루오로부틸, 트리플루오로펜틸, 아세틸, 옥토닐, 부틸, 펜틸, 헥실, 팔미틸, 라우릴, 올레일, 라우릴, 트리플루오로메틸 부티르산, 시클로펜탄카르복실산, 시클로프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐 아세트산, 3-페닐프로피온산, 테트라헤드로-2H-피란-4카르복실산, 석신산, 및 글루타르산, 10 내지 20개 탄소 유닛을 갖는 직쇄 지방족 산, 콜산 및 다른 담즙산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아실화 유기 화합물로 아실화될 수 있다. 일부 경우에, 소 PEG (PEG4-PEG13), Glu, 또는 Asp가 아실화 전에 스페이서로 사용된다.

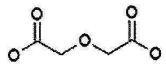
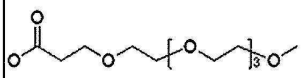
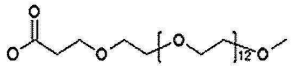
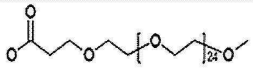
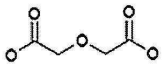
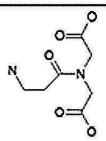
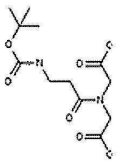
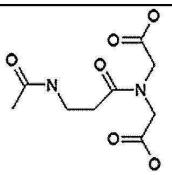
[0105] 특정 실시양태에서, 링커는 2개의 황 함유 C- 또는 N-말단 아미노산을 연결함으로써 2개의 단량체성 아단위를 연결한다. 일부 실시양태에서, 2개의 황 함유 아미노산은 다이-할라이드, 지방족 쇄, 또는 PEG를 포함하는 링커에 의해 연결된다. 특정 실시양태에서, 링커는 각 단량체 아단위의 C-말단에서 황 함유 C-말단 아미노산을 연결함으로써 2개의 단량체성 아단위를 연결한다. 일부 실시양태에서, 2개의 황 함유 아미노산은 호모이관능성 말레이미드 가교제, 다이-할라이드, 1,2-비스(브로모모메틸)벤젠, 1,2-비스(클로로모메틸)벤젠, 1,3-비스(브로모모메틸)벤젠, 1,3-비스(클로로모메틸)벤젠, 1,4-비스(브로모모메틸)벤젠, 1,4-비스(클로로모메틸)벤젠, 3,3'-비스-브로모메틸-비페닐, 또는 2,2'-비스-브로모메틸-비페닐을 포함하는 링커에 의해 연결된다. 특정 할로아세틸 가교제는 아이오도아세틸 또는 브로모아세틸 기를 함유한다. 이들 호모이관능성 링커는 PEG 또는 지방족 쇄

를 포함하는 스페이서를 함유한다.

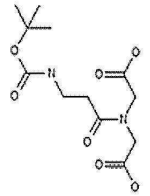
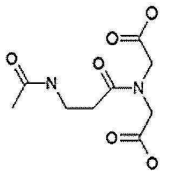
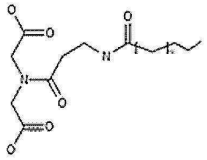
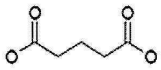
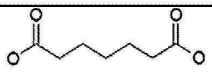
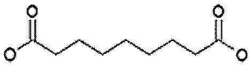
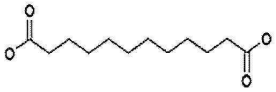
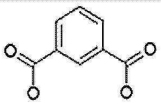
[0106] 적합한 링커 모이어티의 비-제한적인 예시가 표 3에 제공된다.

표 3

예시적인 링커 모이어티

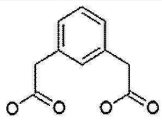
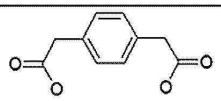
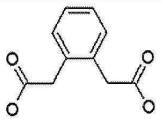
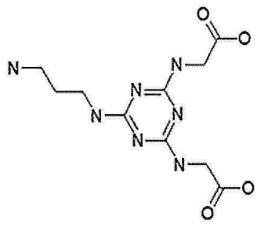
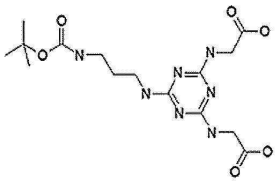
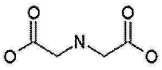
약어	정의	구조
DIG	다이글리콜산,	
PEG4	4 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 갖는 이관능성 PEG 링커	
PEG13	13 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 갖는 PEG	
PEG25	25 개 폴리에틸렌 글리콜 단위를 갖는 PEG	
PEG1K	1000 Da 의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜	
PEG2K	2000 Da 의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜	
PEG3.4K	3400 Da 의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜	
PEG5K	5000 Da 의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜	
DIG	다이글리콜산,	
IDA	β-Ala-이미노다이아세트산	
Boc-IDA	Boc-β-Ala-이미노다이아세트산	
Ac-IDA	아세틸-β-Ala-이미노다이아세트산	

[0107]

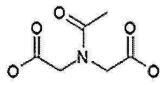
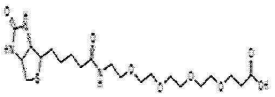
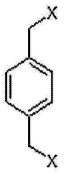
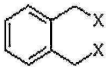
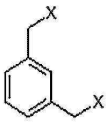
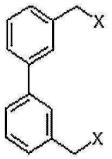
Boc-IDA	Boc-β-Ala-이미노다이아세트산	
Ac-IDA	Ac-β-Ala-이미노다이아세트산	
IDA-Palm	팔미틸-β-Ala-이미노다이아세트산	
GTA	글루타르산	
PMA	페밀산	
AZA	아젤라산	
DDA	도데카네디오산	
IPA	이소프탈산	

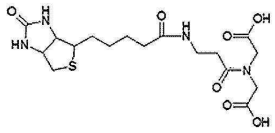
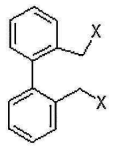
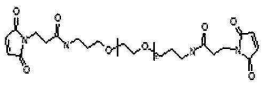
[0108]

[0109]

1,3-PDA	1,3-페닐렌다이아세트산	
1,4-PDA	*1,4*-페닐렌다이아세트산	
1,2-PDA	1,2-페닐렌다이아세트산	
트리아진	아미노 프로필 트리아진 다이-산	
Boc- 트리아진	Boc-트리아진 다이-산	
ADA	아미노 다이아세트산	

[0110]

AADA	n-아세틸 아미노 아세트산	
PEG4- 비오틴	PEG4-비오틴 (상품 번호 10199, 퀀타바이오디자인)	
1,4 BMB	1,4-비스(할로-모메틸)벤젠	 X=Cl, Br
1,2 BMB	1,2-비스(할로-모메틸)벤젠	 X-Cl, Br
1,3 BMB	1,3-비스(할로-모메틸)벤젠,	 X=Cl, Br
1,3 BMBip	3,3'-비스-할로메틸-바이페닐	 X= Cl, Br

IDA- 비오틴	N-비오틴-β-Ala-이미노다이아세트산	
2,2 BMBip	2,2'-비스-할로메틸-바이페닐	 X=Cl, Br
BMal	비스-Mal-dPEG	 n=1 to 20

[0111]

[0112] 본 발명은 추가로, 이로 제한 되는 것은 아니지만, 표 1에 나타나거나 본원에 기술된 것들 중 하나를 포함하는, 다양한 변형된 아미노산으로 치환되어 있는 다양한 티오에테르 펩티드 단량체 또는 티오에테르 펩티드 이량체 (및 이의 아단위)를 포함한다. 예를 들어, 일부 펩티드는 Dab, Dap, Pen, Sar, Cit, Cav, HLeu, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, Bip, O-Me-Tyr, β-HTrp, β-HPhe, Phe (4-CF3), 2-2-인단, 1-1-인단, 시클로부틸, β-HPhe, HLeu, Gla, HPhe, 1-Nal, Nle, 호모 아미노산, D-아미노산, 3-3-diPhe, 시클로부틸-Ala, HCha, Phe(4-NH2), Bip, β-HPhe, β-Glu, 4-guan, 및 다양한 N-메틸화 아미노산을 포함한다. 통상의 기술자는 부가적인 치환이 유사한 바람직한 결과를 달성하도록 이루어질 수 있고, 이러한 치환이 본 발명의 교시 및 요지 내임을 이해할 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술되거나 서열목록 또는 첨부의 도면에 나타난, 임의의 펩티드, 예컨대, 펩티드 이량체 및 펩티드 단량체 또는 이의 아단위는 하나 이상의 아미노산 치환을 추가로 포함하고, 예컨대, 특정 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 잔기는 Dab, Dap, Pen, Sar, Cit, Cav, HLeu, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, Bip, O-Me-Tyr, β-HTrp, β-HPhe, Phe (4-CF3), 2-2-인단, 1-1-인단, 시클로부틸, β-HPhe, HLeu, Gla, HPhe, 1-Nal, Nle, 호모 아미노산, D-아미노산, 3-3-diPhe, 시클로부틸-Ala, HCha, Phe(4-NH2), Bip, β-HPhe, β-Glu, 4-guan, 또는, 예컨대, N-메틸-Arg와 같은 N-메틸화 아미노산으로 치환된다.

[0113] 본원에 사용된 바와 같이, "Xaa"는 임의의 자연 발생적인 아미노산, 비천연 아미노산, 변형된 아미노산, 및/또는 D- 및 L-아미노산을 비롯한 비-자연 발생적인 아미노산, 아미노아실 잔기 또는 치환할 수 있는 임의의 화학적 모이어티 및 아미노산 위치의 하나 이상을 취할 수 있다. 일부 실시양태에서, Xaa는 1개 초과의 아미노산, 아미노아실 잔기, 또는 화학적 체류 (residency)가 펩티드 내 소정의 위치를 점유할 수 있음을 지정한다. 특정 실시양태에서, Xaa는 단일의 비-자연 발생적인, 비천연, 또는 변형된 아미노산, 또는 아미노아실 잔기 또는 화학적 모이어티 (예컨대, 2-메틸벤조일 모이어티)가 폴리펩티드 내 소정의 위치를 점유함을 지정한다.

[0114] 본 발명의 일 측면은 서열식 (I)에 따른 구조를 포함하는 티오에테르 펩티드 단량체, 티오에테르 펩티드 이량체, 또는 이량체 분자의 티오에테르 아단위, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로:

[0115] Xaa^{1}-Xaa^{2}-Xaa^{3}-Xaa^{4}-Xaa^{5}-Xaa^{6}-Xaa^{7}-Xaa^{8}-Xaa^{9}-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14} (서열식 (I); 서열 번호 388; 도 1),

[0116] 펩티드 단량체 또는 티오에테르 펩티드 이량체의 하나 또는 둘 모두의 아단위는 고리화된 구조를 제공하도록 Xaa^{4}와 Xaa^{10} 사이에 티오에테르 결합을 포함하고, 여기서:

[0117] Xaa^{1}은 부재하거나, 또는 임의의 자연 발생적인 아미노산, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0118] Xaa^{2}는 부재하거나, 또는 Xaa^{2}는 임의의 자연 발생적인 아미노산, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로

이루어진 군으로부터 선택되고;

[0119] Xaa^3은 부재하거나, 또는 Xaa^3은 임의의 자연 발생적인 아미노산, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0120] Xaa^4는 1 또는 2개의 탄소를 갖는 측쇄를 갖고, Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 아미노산 잔기이고;

[0121] Xaa^5는 N(알파)-Me-Arg, Arg, HArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0122] Xaa^6은 Ser, Gly, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0123] Xaa^7은 Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0124] Xaa^8은 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0125] Xaa^9는 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0126] Xaa^{10}은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, 및 D-Pen으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0127] Xaa^{11}은 부재하거나, 또는 Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, D-Phe, D-Tyr, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 다이히드로-Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3다이페닐), 비페닐-Ala, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0128] Xaa^{12}는 부재하거나, 또는 Xaa^{12}는 Glu, 아마이드, Lys, COOH, , Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn,D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Phe, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0129] Xaa^{13}은 부재할 수 있거나, 또는 Xaa^{13}은 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0130] Xaa^{14}는 부재하거나, 또는 Xaa^{14}는 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 상응하는 D-아미노산, 및 상응하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0131] 서열식 (I)의 일부 실시양태에서, Xaa^4는 변형된 Ser, 변형된 HSer, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성할 수 있다. 다른 경우에, Xaa^4는 1 내지 4개 탄소 원자를 갖고 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 지방족 산이다. 일부 경우에, Xaa^4는 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 변형된 2-메틸기를 갖는 5-원 또는 6-원 지환족 산이다. 일부 실시양태에서, Xaa^4는 아세틸, 프로피오닐, 알파-브로모이소부티릴, 또는 2-메틸벤조일이다. 특정 실시양태에서, Xaa^4는 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 2-메틸벤조일 모이어티이다.

[0132] 본 발명은 또한 서열식 (I) 또는 본원에 기술된 다른 서열식 또는 표에 나타난 바와 같은 동일한 구조를 갖지만, 티오에테르 결합이 역방향인 펩티드를 포함한다. 본 발명의 이러한 실시양태에서, Xaa^4에 나타난 아미

노산 잔기 또는 다른 화학적 모이어티가 대신 Xaa^{10}에 존재하고, Xaa^{10}에 나타난 아미노산 잔기가 대신 Xaa^{4}에 존재할 수 있고, 즉 결과의 티오에테르 결합을 포함하는 아미노산 잔기가 Xaa^{10} 대신에 Xaa^{4}에 위치하고, Xaa^{4}와 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 탄소 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 또는 다른 모이어티가 Xaa^{10}에 위치하는 것임이 일반적으로 고려될 수 있다. 그러나, 이 역방향에서, 위치 Xaa^{10}에서 아미노산 또는 화학적 모이어티는 유리 아민을 포함하는 것이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, Xaa^{10}에서 아미노산은 예컨대, 호모세린 (OTBDMS)과 같은, 보호된 호모세린이다. 따라서, 서열식 (I)의 특정 역방향 실시양태에서, Xaa^{10}은 1 또는 2개의 탄소를 갖는 측쇄를 갖고, Xaa^{4}와 티오에테르 결합을 형성하는 아미노산 잔기이고, Xaa^{4}는 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, 및 D-Pen으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 서열식 및 표의 상응하는 위치에 존재하는 아미노산 잔기 및 다른 화학적 모이어티의 특정 예시가 본원에 기술된다.

[0133] 특정 실시양태에서, 티오에테르 펩티드 이량체는 서열식 (I)의 2개의 펩티드 단량체 아단위를 포함하고, 여기서 이들 아단위는 그들의 C- 또는 N-말단을 통해 링커 모이어티에 의해 연결된다. 일 실시양태에서, 이들은 모두 그들의 C-말단을 통해 연결된다.

[0134] 다른 측면에서, 본 발명은 서열식 (I-1) (서열 번호 389)에 따른 구조를 포함하는 티오에테르 펩티드 분자 (예컨대, 펩티드 단량체, 펩티드 이량체, 또는 펩티드 이량체 아단위) 또는 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고:

[0135] Xaa^{1}-Xaa^{2}-Xaa^{3}-Xaa^{4}-Xaa^{5}-Xaa^{6}-Xaa^{7}-Xaa^{8}-Xaa^{9}-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14} (서열식 I-1),

[0136] 상기 식에서, 펩티드는 Xaa^{4}와 Xaa^{10} 사이에 티오에테르 결합을 포함하고, 여기서:

[0137] Xaa^{1}은 부재하거나, 또는 Xaa^{1}은 임의의 아미노산이고;

[0138] Xaa^{2}는 부재하거나, 또는 Xaa^{2}는 임의의 아미노산이고;

[0139] Xaa^{3}은 부재하거나, 또는 Xaa^{3}은 임의의 아미노산이고;

[0140] Xaa^{4}는 아미노산, 지방족 산, 지환족 산, 또는 1 또는 2개의 탄소를 갖는 측쇄를 갖고, Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 변형된 2-메틸 방향족 산을 포함하고;

[0141] Xaa^{5}는 N(알파)-Me-Arg, Arg, HomoArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, N-Me-Lys, Phe(4-쿠아니디노), Phe(4-카르바모일 아미노), Phe(4-NH_2), N-Me-HomoArg, Tyr, His, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0142] Xaa^{6}은 Ser, Gly, Thr, Ile, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고; 서열식 (I-1)이 이량체 펩티드 아단위를 지시하는 경우, 그러면 일부 실시양태에서, Xaa^{6}은 Ser, Gly, Thr, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0143] Xaa^{7}은 Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0144] Xaa^{8}은 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, HomoLeu, Nle, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0145] Xaa^{9}는 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, Cpa, Aoc, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0146] Xaa^{10}은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, D-Pen, 및 Pen(=O)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0147] Xaa^{11}은 부재하거나, 또는 Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe (2-카르보밀), Tyr(Me),

HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, 및 Ser, 방향족 아미노산, 치환된 방향족 아미노산, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, D-Phe, D-Tyr, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 다이히드로 Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3다이페닐), 비페닐-Ala, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, Phe(4tBu), Phe(4-OMe), Phe(4-COOH), Phe(2-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe(CF3), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Aic, N-Me-Tyr, N-Me-Phe, Tic, Phe(4CF3), 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0148] Xaa^{12}는 부재하거나, 또는 Xaa^{12}는 방향족 아미노산, 치환된 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, 베타-Homo-Glu, Asp, D-HomoGlu, 아마이드, Lys, COOH, $CONH_2$, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Phe, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, D-His, F(4-COOH), Tic, D-Trp, D-Leu, D-Arg, D-Thr, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0149] Xaa^{13}은 부재하거나, 또는 Xaa^{13}은 임의의 아미노산이고;

[0150] Xaa^{14}는 부재하거나 임의의 아미노산이고; 특정 실시양태에서, 서열식 (I-1)이 펩티드 이량체 또는 이의 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 부재하거나, 아민 측쇄를 갖는 임의의 아미노산, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, N-Me-Orn, Dab, N-Me-Dab, Dap, N-Me-Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, D-Orn, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Cys, HomoCys, COOH, CONH2, 적합한 동배체, 상응하는 D-아미노산, 및 상응하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0151] 일부 실시양태에서, Xaa^{4}는 아세틸, 프로피오닐, 알파-브로모이소부티릴, 또는 2-메틸벤조일이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{4}는 2-메틸벤조일이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{4}는 2-메틸벤조일이다.

[0152] 특정 실시양태에서, 티오에테르 펩티드 이량체는 서열식 (I-1)의 2개의 펩티드 단량체 아단위를 포함하고, 이들 아단위는 그들의 C- 또는 N-말단을 통해 링커 모이어티에 의해 연결된다. 일 실시양태에서, 이들은 모두 그들의 C-말단을 통해 연결된다.

[0153] 특정 실시양태에서, 서열식 (I-1)은 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 (또는 이의 아단위)에 관한 것이고, Xaa^{7}은 Asp, N-Me-Asp, 및 D-Asp로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0154] 특정 실시양태에서, Xaa^{13}은 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0155] 특정 실시양태에서, Xaa^{14}는 존재한다. 특정 실시양태에서, Xaa^{14}는 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 상응하는 D-아미노산, 및 상응하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Xaa^{14}는 D-Lys, N-Me-Lys, Dap, 또는 Dab이다. 특정 실시양태에서, 서열식 (I-1)는 이량체 펩티드 또는 이의 아단위에 관한 것이고 Xaa^{14}는 Cys, HomoCys 또는 Pen이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{12} 및 Xaa^{13}은 부재하고, Xaa^{14}는 D-Lys, N-Me-Lys, Dap, 또는 Dab이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{13}은 부재하고, Xaa^{14}는 D-Lys, N-Me-Lys, Dap, 또는 Dab이다. 일부 실시양태에서, Xaa^{12}, Xaa^{13} 및 Xaa^{14}는 부재한다.

[0156] 특정 실시양태에서, Xaa^{10}에 대한 카르복실 직후의 아미노산(amino acid directly carboxyl)은 방향족 아미노산이다.

[0157] 특정 실시양태에서, 서열식 I-1은 펩티드 단량체, 이량체, 또는 이의 아단위에 관한 것이고, Xaa^{1}, Xaa^{2} 또는

Xaa^3의 임의의 하나 이상은 임의의 자연 발생적인 아미노산, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0158] 특정 실시양태에서, Xaa^4는 1 또는 2개의 탄소를 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기이다.

[0159] 특정 경우에서, 본원에 기술된 임의의 서열식 및 펩티드의 펩티드 단량체, 이량체, 또는 이의 아단위는 Xaa^4를 포함하는데, 여기서 Xaa^4는 변형된 Ser, 변형된 HomoSer (예컨대, Homo-Ser-Cl), 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 경우에, Xaa^4는 1 내지 4개의 탄소를 갖고 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 지방족 산이다. 일부 경우에, Xaa^4는 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 변형된 2-메틸기를 갖는 5원- 또는 6-원 지환족 산이다. 일부 실시양태에서, Xaa^4는 2-메틸벤조일 모이어티이다.

[0160] 일부 실시양태의 경우, Xaa^1, Xaa^2, Xaa^3, Xaa^5, Xaa^7, Xaa^8, Xaa^9, Xaa^{11}, Xaa^{12}, Xaa^{13} 및 Xaa^{14}의 적어도 하나는 N(알파)메틸화된다. 일부 경우에, Xaa^1, Xaa^2, Xaa^3, Xaa^4, Xaa^{11}, Xaa^{12}, Xaa^{13} 및 Xaa^{14}의 적어도 하나는 아실화된다. 예를 들어, 일부 경우에, 위치 Xaa^1-Xaa^4, 및 Xaa^{11}-Xaa^{14}에서 하나 이상의 잔기는 아실화 유기 시스에스틸, 헥실, 팔미틸, 라우릴, 올레일, 및 라우릴, 트리플루오로메틸 부티르산, 시클로펜탄 카르복실산, 시클로프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐 아세트산, 3-페닐프로피온산, 테트라헤드로-2H-피란-4카르복실산, 석신산, 및 글루타르산으로 아실화된다. 일부 경우에, 소 PEG (예컨대, PEG4-PEG13)는 아실화 전에 스페이서로 사용된다. 본 발명은 또한 서열식 (I-1)의 역순의 티오에테르 결합 실시양태를 포함하는데, Xaa^{10}은 아미노산, 지방족 산, 지환족 산, 또는 1 또는 2개 탄소를 갖는 측쇄를 갖고, Xaa^4와 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 변형된 2-메틸 방향족 산이고; Xaa^4는 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, D-Pen, 및 Pen(=O)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이 역방향에서, 위치 Xaa^{10}에서 아미노산 또는 화학적 모이어티는 유리 아민을 포함하는 것이다. 유리 아민을 제공하는 아미노산 또는 화학적 모이어티의 일 예시는 호모세린 또는 보호된 호모세린, 예컨대, 호모세린(OTBDMS)이다.

[0161] 일 측면에서, 본 발명은 서열식 (I-2)(서열 번호 34)의 구조를 포함하는 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 펩티드 이량체, 또는 펩티드 이량체 아단위) 또는 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하는데:

[0162] Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14} (서열식 I-2),

[0163] 펩티드 분자는 Xaa^4와 Xaa^{10} 사이에 티오에테르 결합을 포함하고, 여기서

[0164] Xaa^1은 부재하거나, 또는 Xaa^1은 임의의 자연 발생적인 아미노산, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0165] Xaa^2는 부재하거나, 또는 Xaa^2는 임의의 자연 발생적인 아미노산, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0166] Xaa^3은 부재하거나, 또는 Xaa^3은 임의의 자연 발생적인 아미노산, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0167] Xaa^4는 아미노산, 지방족 산, 지환족 산, 또는 1 또는 2개 탄소를 갖는 측쇄를 갖고, Xaa^4와 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 변형된 2-메틸 방향족 산이고;

[0168] Xaa^5는 N(알파)-Me-Arg, Arg, HomoArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, N-Me-Lys, Phe (4-쿠아니디노), Phe (4-카르보밀 아미노), Phe(4-NH2), N-Me-Homo-Arg, Tyr 및 His, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0169] Xaa^6은 Ser, Gly, Thr, Ile, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0170] Xaa^7은 Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고; 특정 실시

양태에서, 서열식 (I-2)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{7}은 Asp, N-Me-Asp, D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0171] Xaa^{8}은 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, hLeu, Nle 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0172] Xaa^{9}는 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HomoLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, N-Me-Leu, Cpa, Aoc 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0173] Xaa^{10}은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HomoCys, Pen, D-Pen, 변형된 HomoSer 및 변형된 Ser으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 특정 실시양태에서, 서열식 (I-2)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{10}은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HomoCys, Pen, 및 D-Pen으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0174] Xaa^{11}은 부재하거나, 또는 Xaa^{11}은 방향족 아미노산, 치환된 방향족 아미노산, Tic, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0175] Xaa^{12}는 부재하거나, 또는 Xaa^{12}는 방향족 아미노산, 치환된 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, Gla, 베타-Homo-Glu, Tic, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0176] Xaa^{13}은 부재하거나, 또는 Xaa^{13}은 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0177] 일부 실시양태에서, 서열식 (I-2)가 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 임의의 아미노산이고;

[0178] 다른 실시양태에서, 서열식 (I-2)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 아민 측쇄를 갖는 임의의 아미노산, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, N-Me-Orn, Dab, N-Me-Dab, Dap, N-Me-Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, D-Orn, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Cys, HomoCys, Pen, COOH, CONH2, 적합한 동배체, 상응하는 D-아미노산, 및 상응하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0179] 본 발명은 또한 서열식 (I-2)의 역순의 티오에테르 결합 실시양태를 고려하는데, 여기서 Xaa^{10}은 아미노산, 지방족 산, 지환족 산, 또는 유리 NH_2 기를 갖고, Xaa^{4}와 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 변형된 2-메틸벤조일 모이어티이고; Xaa^{4}는 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HomoCys, Pen, D-Pen으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 특정 실시양태에서, Xaa^{4}는 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HomoCys, 및 Pen으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0180] 일 측면에서, 본 발명은 서열식 (I-3)(서열 번호 35)에 따른 구조를 포함하는 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 펩티드 이량체, 또는 펩티드 이량체 아단위) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하고:

[0181] Xaa^{1}-Xaa^{2}-Xaa^{3}-Xaa^{4}-Xaa^{5}-Xaa^{6}-Xaa^{7}-Xaa^{8}-Xaa^{9}-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14} 서열식 I-3),

[0182] 상기 식에서:

[0183] Xaa^{1}은 부재, Ac, 또는 임의의 아미노산이고;

[0184] Xaa^{2}는 부재, Ac, 또는 임의의 아미노산이고;

[0185] Xaa^{3}은 부재, Ac, 또는 임의의 아미노산이고;

[0186] Xaa^{4}는 Cys, HomoCys, Pen, Homo-Ser-Cl, Homo-Ser, 및 2-메틸벤조일 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0187] Xaa^5는 N-Me-Arg, Arg, N-Me-Lys, Phe (4-쿠아니디노), Phe(4-카보닐아미노), Cit, Phe(4-NH2), N-Me-Homo-Arg, Homo-Arg, Tyr 및 His로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0188] Xaa^6은 Ser, Gly, Ile 또는 Thr이고; 일부 실시양태에서, 서열식 I-3이 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^6은 Ser이고;

[0189] Xaa^7은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0190] Xaa8은 Thr, Val, Ile, Leu, hLeu 및 Nle로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0191] Xaa^9는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0192] Xaa^{10}은 Cys, D-Cys, HomoCys, Pen, 변형된 HomoSer 및 변형된 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 서열식 I-3이 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 $Xaa^{10은}$ Cys, D-Cys, HomoCys, 및 Pen으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0193] Xaa^{11}은 부재하거나, 방향족 아미노산, 및 치환된 방향족 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0194] Xaa^{12}는 부재하거나, 방향족 아미노산, 치환된 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, Gla, 베타-Homo-Glu, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0195] Xaa^{13}은 부재 또는 임의의 아미노산이고, 특정 실시양태에서, Xaa^{13}은 부재 또는 Pro이고;

[0196] 일부 실시양태에서, 서열식 I-3이 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 임의의 아미노산이고;

[0197] 다른 실시양태에서, 서열식 I-3이 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 부재하거나, 아민 측쇄를 갖는 임의의 아미노산, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, N-Me-Orn, Dab, N-Me-Dab, Dap, N-Me-Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, D-Orn, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Cys, HomoCys, Pen, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 상응하는 D-아미노산, 및 상응하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0198] 본 발명은 또한 서열식 (I-3)의 역 방향의 티오에테르 결합 실시양태를 포함하고, 여기서 Xaa^{10}은 Homo-Ser-Cl, Homo-Ser, 변형된 Homo-Ser (예컨대, 호모 Ser(OTBDMS)) 및 유리 NH_2 기를 갖는 2-메틸벤조일 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되고; Xaa^4는 Cys, D-Cys, HomoCys, Pen으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, $Xaa^{10은}$ Homo-Ser, 변형된 Homo-Ser 및 2-메틸벤조일 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0199] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I), (V), (I-1), (I-2), 및 (I-3)을 포함하는, 본원에 기술된 임의의 펩티드의 일부 실시양태에서, Xaa^4는 Cys, HomoCys, Pen, 및 2-메틸벤조일 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Xaa^4는 변형된 Ser, 변형된 HomoSer, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시양태에서, Xaa^4는 Homo-Ser-Cl (티오에테르 결합이 Xaa^{10}을 이용해 형성되고 그로 인해 Cl이 제거되기 전) 또는 HomoSer 전구체 (예컨대, HomoSer(O-TBDMS)이다. 다른 경우에, Xaa^4는 1 내지 4개의 탄소를 갖고 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 지방족 산이다. 일부 경우에, Xaa^4는 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 변형된 2-메틸 기를 갖는 5-원 또는 6-원 지환족 산이다. 일부 경우에, Xaa^4는 2-메틸벤조일 모이어티이다. 일부 실시양태에서, Xaa^{10}에 대한 카르복실 직후의 아미노산은 방향족 아미노산이다. 일부 실시양태에서, Xaa^7은 Asp이다.

[0200] 통상의 기술자는 특정 아미노산 및 다른 화학적 모이어티가 또 다른 분자에 결합될 때 변형되는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 아미노산 측쇄는 또 다른 아미노산 측쇄와 분자 내 가교를 형성할 때 변형될 수 있다. 또한, Homo-Ser-Cl이 티오에테르 결합을 통해 Cys 또는 Pen과 같은 아미노산에 결합하는 경우, Cl 모이어티는

방출된다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 펩티드 이량체에 (예컨대, 위치 Xaa^4 또는 위치 Xaa^{10}에) 존재하는, 아미노산 또는 변형된 아미노산, 예컨대 Homo-Ser-Cl에 대한 참조는 분자 내 결합의 형성 전 및 후 둘 모두에 펩티드에 존재하는 그러한 아미노산 또는 변형된 아미노산의 형태를 포함하는 것을 의미한다.

[0201] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I), (V), (I-1), (I-2), 및 (I-3)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된 임의의 펩티드의 일부 실시양태에서, Xaa^{11}은Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, D-Phe, D-Tyr, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 다이히드로 Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3다이페닐), 비페닐-Ala, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 기술된 임의의 단량체 펩티드의 특정 실시양태에서, Xaa^{11}은 방향족 아미노산 또는 치환된 방향족 아미노산이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{11}은 Phe (4tBu), D-Lys, N-Me-Lys, 또는 D-N-Me-Lys이다.

[0202] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I), (V), (I-1), (I-2), 및 (I-3)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된 임의의 펩티드의 일부 실시양태에서, Xaa^{12}는 Glu, 아마이드, Lys, COOH, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Phe, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0203] 본원에 기술된 임의의 화합물 및 종의 특정 실시양태에서, Xaa^5는 Cit, Phe(4-카르보밀 아미노), 및 N-Me-Homo-Arg로 이루어진 군으로부터 선택되고; Xaa^8은 Leu, HomoLeu, Nle 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택되고; Xaa^9는 Cba, HomoLeu, 및 Cpa로 이루어진 군으로부터 선택되고; Xaa^{11}은 Tic, Phe(2-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe (4-COOH), Phe(4-OMe), 및 Phe(4tBu)로 이루어진 군으로부터 선택되고; Xaa^{12}는 Aic, Gln, Cit, Glu(OMe), D-His, Tic, Phe(3-COOH), D-Arg, Bip, D-Trp, Phe, D-Phe, D-Val, D-Thr, D-1-Nal, D-2-Nal, Thr, Val로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 Xaa^{13}은 Pro이다.

[0204] 서열식 (I), (V), (I-1), (I-2), 및 (I-3)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된 임의의 펩티드의 특정 실시양태에서, Xaa^8은 Pro가 아니다. 서열식 (I), (V), (I-1), (I-2), 및 (I-3)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된 임의의 펩티드의 특정 실시양태에서, Xaa^9는 Pro가 아니다.

[0205] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I), (V), (I-1), (I-2), 및 (I-3)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 펩티드 이량체 또는 펩티드 이량체 아단위)의 특정 실시양태에서, Xaa^{14}는 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 상응하는 D-아미노산, 및 상응하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Xaa^{14}는 D-Lys, N-Me-Lys, Dap, 또는 Dab이다. 임의의 펩티드 이량체 아단위의 일부 실시양태에서, Xaa^{14} (또는 C-말단 아미노산)은 Cys, HomoCys 또는 Pen이다.

[0206] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I), (V), (I-1), (I-2), 및 (I-3)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 펩티드 이량체 또는 펩티드 이량체 아단위)의 일부 실시양태에서, Xaa^{14}는 아민 측쇄를 갖는 임의의 아미노산, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 상응하는 D-아미노산, 및 상응하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0207] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I), (V), (I-1), (I-2), 및 (I-3)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된 임의의 펩티드의 일부 실시양태에서, Xaa^{14}는 유리 아민 측쇄를 갖는 임의의 아미노산, Lys, D-Lys, N-Me-Lys,

D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, 또는 D-Orn으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0208] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I), (V), (I-1), (I-2), 및 (I-3)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 펩티드 이량체 또는 펩티드 이량체 아단위)의 일부 실시양태에서, Xaa^{10}에 대한 C-말단 직gn의 아미노산 잔기는 방향족 아미노산이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{10}에 대한 C-말단 직후의 아미노산은 방향족 아미노산, 치환된 방향족 아미노산, 및 Tic로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Xaa^{10}에 대한 C-말단 직후의 아미노산 잔기는 방향족 아미노산이다.

[0209] 본원에서 서열식 (I-A) (서열 번호 36)으로 언급되는, 서열식 (I-1)의 일 실시양태에서;

[0210] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0211] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0212] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0213] Xaa^{4}는 2-메틸-벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0214] Xaa^{5}는 N-Me-Arg, Arg, N-Me-Lys, Phe (4-쿠아니디노), Phe(4-카보닐아미노), Cit, Phe(4-NH2), N-Me-Homo-Arg, Homo-Arg, Tyr 및 His로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0215] Xaa^{6}은 Ser, Gly, Thr 또는 Ile이고; 일부 실시양태에서, 서열식 (I-A)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{6}는 Ser이고;

[0216] Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0217] Xaa^{8}은 Thr, Val, Ile, Leu, hLeu, Nle, 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0218] Xaa^{9}는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 서열식 I-A가 단량체 펩티드를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{9}는 Leu, Nle, Cpa, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0219] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0220] Xaa^{11}은 부재하거나, Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe (2-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Arg, Thr, Sar, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 서열식 (I-A)가 이량체 펩티드 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{11}은 부재하거나, Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe (2-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Arg, 및 Thr로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0221] Xaa^{12}는 부재하거나, 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, D-Asp, Gla, 베타-Homo-Glu, 상응하는 D-아미노산, 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 서열식 (I-A)가 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{12}는 부재하거나, 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, Gla, 베타-Homo-Glu, 상응하는 D-아미노산, 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0222] 일부 실시양태에서, 서열식 (I-A)가 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{13}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0223] 다른 실시양태에서, 서열식 (I-A)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{13}은 부재하고;

[0224] 일부 실시양태에서, 서열식 (I-A)가 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 임의의 아미노산이고;

[0225] 다른 실시양태에서, 서열식 (I-A)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 측쇄상에 유리 아미노기를 갖는 임의의 아미노산, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, 또는 D-Orn으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0226] 특정 실시양태에서, 서열식 (I-A)는 펩티드 단량체를 지시하고 Xaa^{13}은 부재한다.

[0227] 본원에서 서열식 (I-B) (서열 번호 37)로 언급되는, 서열식 (I-1)의 일 실시양태에서,

[0228] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0229] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0230] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0231] Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0232] Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

[0233] Xaa^{6}은 Ser, Gly, Thr, 또는 Ile이고; 일부 실시양태에서, 서열식 (I-B)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{6}은 Ser이고;

[0234] Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0235] Xaa^{8}은 Thr, Val, Ile, Leu, hLeu 및 Nle로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0236] Xaa^{9}는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0237] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0238] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Ser 및 임의의 치환된 방향족 아미노산 및 상응하는 D-아미노산로 이루어진 군으로부터 선택되고; 일부 실시양태에서, 서열식 (I-B)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0239] Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, Gla, 베타-Homo-Glu, 상응하는 D-아미노산 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0240] Xaa^{13}은 부재하고;

[0241] 일부 실시양태에서, 서열식 (I-B)가 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 임의의 아미노산이고;

[0242] 다른 실시양태에서, 서열식 (I-B)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, 또는 D-Orn으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0243] 본원에서 서열식 (I-C) (서열 번호 38)로 언급되는, 서열식 (I-1)의 일 실시양태에서,

[0244] Xaa^1은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0245] Xaa^2는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0246] Xaa^3은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0247] Xaa^4는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0248] Xaa^5는 N-Me-Arg이고;

[0249] Xaa^6은 Ser, Gly, Thr, 또는 Ile이고; 일부 실시양태에서, 서열식 (I-C)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^6은 Ser이고;

[0250] Xaa^7은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0252] *Xaa^8은 Thr, Val, Ile, Leu, hLeu 및 Nle로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0253] Xaa^9는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0254] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0255] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Sar, 다이히드로Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는

[0256] $Xaa^{12는}$ 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, Gla, 베타-Homo-Glu, 상응하는 D-아미노산 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0257] Xaa^{13}은 부재하거나 임의의 아미노산이고; 다른 실시양태에서, 서열식 (I-C)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{13}은 부재하고;

[0258] 일부 실시양태에서, 서열식 (I-C)가 펩티드 단량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 임의의 아미노산이고;

[0259] 다른 실시양태에서, 서열식 (I-C)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, 또는 D-Orn로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0260] 특정 실시양태에서, 서열식 (I-C)는 펩티드 단량체를 지시하고 Xaa^{13}은 부재한다.

[0261] 본원에서 서열식 (I-D) (서열 번호 39)로 언급되는, 서열식 (I-1)의 일 실시양태에서,

[0262] Xaa^1은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0263] Xaa^2는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0264] Xaa^3은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0265] Xaa^4는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0266] Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

[0267] Xaa^{6}은 Ser이고;

[0268] Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0269] Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

[0270] Xaa^{9}는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0271] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0272] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0273] Xaa^{12}는 부재하거나, 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, Gla, 베타-Homo-Glu, 상응하는 D-아미노산 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0274] Xaa^{13}은 부재하고;

[0275] 일부 실시양태에서, 서열식 (I-D)가 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 임의의 아미노산이고; 다른 실시양태에서, 서열식 (I-D)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, 또는 D-Orn로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0276] 본원에서 서열식 (I-E) (서열 번호 40)로 언급되는, 서열식 (I-1)의 일 실시양태에서,

[0277] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0278] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0279] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0280] Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0281] Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

[0282] Xaa^{6}은 Ser이고;

[0283] Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0284] Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

[0285] Xaa^{9}는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0286] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0287] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0288] Xaa^{12}는 부재하거나, 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, 및 베타-Homo-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0289] Xaa^{13}은 부재하고;

[0290] 일부 실시양태에서, 서열식 (I-E)가 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 임의의 아미노산이고; 다른 실시양태에서, 서열식 (I-E)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, 또는 D-Orn으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0291] 본원에서 서열식 (I-F) (서열 번호 41)로 언급되는, 서열식 (I-1)의 일 실시양태에서,

[0292] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0293] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0294] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0295] Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0296] Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

[0297] Xaa^{6}은 Ser이고;

[0298] Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0299] Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

[0300] Xaa^{9}는 Leu이고;

[0301] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0302] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, 및 Ser 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0303] Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, 베타-Homo-Glu, 상응하는 D-아미노산 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0304] Xaa^{13}은 부재하고;

[0305] 일부 실시양태에서, 서열식 (I-F)가 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 임의의 아미노산이고; 일부 실시양태에서, 서열식 (I-F)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, 또는 D-Orn로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0306] 특정 실시양태에서, Xaa^{14}는 Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0307] 본원에서 서열식 (I-G) (서열 번호 42)로 언급되는, 서열식 (I-1)의 일 실시양태에서,

[0308] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0309] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0310] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0311] Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0312] Xaa^5는 N-Me-Arg이고;

[0313] Xaa^6은 Ser이고;

[0314] Xaa^7은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0315] Xaa^8은 Thr 또는 Val이고;

[0316] Xaa^9는 Leu이고;

[0317] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0318] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0319] Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, 및 베타-Homo-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0320] Xaa^{13}은 부재하고;

[0321] 일부 실시양태에서, 서열식 I-G가 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 임의의 아미노산이고; 다른 실시양태에서, 서열식 I-G가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, 또는 D-Orn로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0322] 특정 실시양태에서, Xaa^{14}는 D-Lys, N-Me-Lys, 및 D-N-Me-Lys로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0323] 본원에서 서열식 (I-H) (서열 번호 43)으로 언급되는, 서열식 (I-1)의 일 실시양태에서,

[0324] Xaa^1은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0325] Xaa^2는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0326] Xaa^3은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0327] Xaa^4는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0328] Xaa^5는 N-Me-Arg이고;

[0329] Xaa^6은 Ser이고;

[0330] Xaa^7은 Asp이고;

[0331] Xaa^8은 Thr 또는 Val이고;

[0332] Xaa^9는 Leu이고;

[0333] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0334] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0335] Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, 및 베타-Homo-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0336] Xaa^{13}은 부재하고;

[0337] 일부 실시양태에서, 서열식 I-H가 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 임의의 아미노산이고; 일부 실시양태에서, 서열식 I-H 펩티드가 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 D-Lys, N-Me-Lys, 및 D-N-Me-Lys로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0338] 본원에서 서열식 (I-I) (서열 번호 44)으로 언급되는, 서열식 (I-1)의 일 실시양태에서,

[0339] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0340] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0341] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0342] Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0343] Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

[0344] Xaa^{6}은 Ser이고;

[0345] Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0346] Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

[0347] Xaa^{9}는 Leu이고;

[0348] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0349] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), 및 HomoPhe로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0350] Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, 및 베타-Homo-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0351] Xaa^{13}은 부재하고;

[0352] 일부 실시양태에서, 서열식 I-I이 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 임의의 아미노산이고; 다른 실시양태에서, 서열식 I-I 펩티드가 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{14}는 D-Lys, N-Me-Lys, 및 D-N-Me-Lys로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0353] 서열식 (I), (V), (I-1), (I-2), (I-3), (V), 또는 임의의 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), 및 (I-I)의 특정 실시양태에서, Xaa^{11}은 또한 Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), 또는 β-Me-Phe일 수 있다.

[0354] 서열식 (I), (V), (I-1), (I-2), (I-3), (V) 또는 임의의 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), 및 (I-I)의 특정 실시양태에서, Xaa^{12}는 또한 N-Me-Glu, N-Me-Asp, 또는 알파-H-Glu일 수 있다.

[0355] 서열식 (I), (V), (I-1), (I-2), (I-3), (V), 또는 임의의 (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), 및 (I-I)의 특정 실시양태에서, 예컨대, 펩티드가 이량체인 경우, Xaa^{14}는 Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, 또는 D-Orn로 이루어진 군으로부터 선택되는 반면, 다른 실시양태에서, Xaa^{14}는 D-Lys, N-Me-Lys, 및 D-N-Me-Lys로부터 선택된다.

[0356] 서열식 (I-1)의 일 실시양태에서, Xaa^1은 부재하거나, 또는 Xaa^1은 임의의 아미노산이고;

[0357] Xaa^2는 부재하거나, 또는 Xaa^2는 임의의 아미노산이고;

[0358] Xaa^3은 부재하거나, 또는 Xaa^3은 임의의 아미노산이고;

[0359] Xaa^4는 아미노산, 지방족 산, 지환족 산, 또는 1 또는 2개 탄소를 갖는 측쇄를 갖고 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 변형된 2-메틸 방향족 산이고;

[0360] Xaa^5는 N(알파)-Me-Arg, Arg, HomoArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, N-Me-Lys, Phe(4-쿠아니디노), Phe(4-카르바모일 아미노), Phe(4-NH_2), N-Me-HomoArg, Tyr, His, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0361] Xaa^6은 Ser, Gly, Thr, Ile, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0362] Xaa^7은 Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0363] Xaa^8은 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, HomoLeu, Nle, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0364] Xaa^9는 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, Cpa, Aoc, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0365] Xaa^{10}은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, D-Pen, 및 Pen(=O)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0366] Xaa^{11}은 부재하거나, Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe (2-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, 및 Ser, 방향족 아미노산, 치환된 방향족 아미노산, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, D-Phe, D-Tyr, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 다이히드로-Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3다이페닐), 비페닐-Ala, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, Phe(4tBu), Phe(4-OMe), Phe(4-COOH), Phe(2-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe(CF3), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Aic, N-Me-Tyr, N-Me-Phe, Tic, Phe(4CF3), Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0367] Xaa^{12}는 부재하거나 방향족 아미노산, 치환된 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, 베타-Homo-Glu, Asp, D-HomoGlu, 아마이드, Lys, COOH, $CONH_2$, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Phe, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, D-His, F(4-COOH), Tic, D-Trp, D-Leu, D-Arg, D-Thr, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0368] Xaa^{13}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0369] Xaa^{14}는 부재하거나 임의의 아미노산이다.

[0370] 다른 실시양태에서, Xaa^1은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0371] Xaa^2는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0372] Xaa^3은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0373] Xaa^4는 2-메틸-벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0374] $Xaa^{5는}$ N-Me-Arg, Arg, N-Me-Lys, Phe (4-쿠아니디노), Phe(4-카보닐아미노), Cit, Phe(4-NH2), N-Me-Homo-Arg, Homo-Arg, Tyr 및 His로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0375] Xaa^6은 Ser, Gly, Thr 또는 Ile이고;

[0376] Xaa^7은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0377] Xaa^8은 Thr, Val, Ile, Leu, hLeu, Nle, 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0378] Xaa^9는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0379] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0380] Xaa^{11}은 부재하거나, Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe (2-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0381] Xaa^{12}는 부재하거나, 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, D-Asp, Gla, 베타-Homo-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 상응하는 D-아미노산, 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0382] Xaa^{13}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0383] Xaa^{14}는 임의의 아미노산이다.

[0384] 다른 실시양태에서,

[0385] Xaa^1은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0386] Xaa^2는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0387] Xaa^3은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0388] Xaa^4는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0389] Xaa^5는 N-Me-Arg이고;

[0390] Xaa^6은 Ser, Gly, Thr, 또는 Ile이고;

[0391] Xaa^7은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0392] Xaa^8은 Thr, Val, Ile, Leu, hLeu 및 Nle로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0393] Xaa^9는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0394] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0395] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, Ser 및 임의

의 치환된 방향족 아미노산 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0396] Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, Gla, 베타-Homo-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 상응하는 D-아미노산 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0397] Xaa^{13}은 부재하고;

[0398] Xaa^{14}는 임의의 아미노산이다.

[0399] 다른 실시양태에서,

[0400] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0401] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0402] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0403] Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0404] Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

[0405] Xaa^{6}은 Ser, Gly, Thr, 또는 Ile이고;

[0406] Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0407] Xaa^{8}은 Thr, Val, Ile, Leu, hLeu 및 Nle로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0408] Xaa^{9}는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0409] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0410] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Sar, 다이히드로Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0411] Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, Gla, 베타-Homo-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 상응하는 D-아미노산 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0412] Xaa^{13}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0413] Xaa^{14}는 임의의 아미노산이다.

[0414] 다른 실시양태에서:

[0415] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0416] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0417] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0418] Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0419] Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

[0420] Xaa^{6}은 Ser이고;

[0421] Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0422] Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

[0423] Xaa^{9}는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0424] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0425] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0426] Xaa^{12}는 부재하거나, 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, HomoGlu, Asp, D-Asp, D-HomoGlu, Gla, 베타-Homo-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 상응하는 D-아미노산 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0427] Xaa^{13}은 부재하고;

[0428] Xaa^{14}는 임의의 아미노산이다.

[0429] 다른 실시양태에서:

[0430] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0431] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0432] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0433] Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0434] Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

[0435] Xaa^{6}은 Ser이고;

[0436] Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0437] Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

[0438] Xaa^{9}는 Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc, 및 N-Me-Leu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0439] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0440] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0441] Xaa^{12}는 부재하거나, 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, 베타-Homo-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0442] Xaa^{13}은 부재하고;

[0443] Xaa^{14}는 임의의 아미노산이다.

[0445] *다른 실시양태에서:

[0446] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0447] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0448] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0449] Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0450] Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

[0451] Xaa^{6}은 Ser이고;

[0452] Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0453] Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

[0454] Xaa^{9}는 Leu이고;

[0455] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0456] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0457] Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, 베타-Homo-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 상응하는 D-아미노산 및 동배체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0458] Xaa^{13}은 부재하고;

[0459] Xaa^{14}는 임의의 아미노산이다.

[0460] 다른 실시양태에서:

[0461] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0462] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0463] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0464] Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0465] Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

[0466] Xaa^{6}은 Ser이고;

[0467] Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0468] Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

[0469] Xaa^{9}는 Leu이고;

[0470] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0471] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0472] Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 및 베타-Homo-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0473] Xaa^{13}은 부재하고;

[0474] Xaa^{14}는 임의의 아미노산이다.

[0475] 다른 실시양태에서:

[0476] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0477] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0478] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0479] Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0480] Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

[0481] Xaa^{6}은 Ser이고;

[0482] Xaa^{7}은 Asp이고;

[0483] Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

[0484] Xaa^{9}는 Leu이고;

[0485] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0486] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, 다이히드로 Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0487] Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 및 베타-Homo-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0488] Xaa^{13}은 부재하고;

[0489] Xaa^{14}는 임의의 아미노산이다.

[0490] 다른 실시양태에서:

[0491] Xaa^{1}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0492] Xaa^{2}는 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0493] Xaa^{3}은 부재하거나 임의의 아미노산이고;

[0494] Xaa^{4}는 2-메틸벤조일 모이어티 또는 변형된 HomoSer, 선택적으로 Homo-Ser-Cl이고;

[0495] Xaa^{5}는 N-Me-Arg이고;

[0496] Xaa^{6}은 Ser이고;

[0497] Xaa^{7}은 Asp 또는 D-Asp이고;

[0498] Xaa^{8}은 Thr 또는 Val이고;

[0499] Xaa^{9}는 Leu이고;

[0500] Xaa^{10}은 Pen, Cys, D-Cys 또는 HomoCys이고;

[0501] Xaa^{11}은 Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3). Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-다이페닐Gly, 3,3 다이페닐 Ala, Tic, b-Homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Tyr(Me), Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), β-Me-Phe, 및 HomoPhe로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0502] Xaa^{12}는 임의의 방향족 아미노산, Glu, D-Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp, 알파-H-Glu, 및 베타-Homo-Glu로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0503] Xaa^{13}은 부재하고;

[0504] Xaa^{14}는 임의의 아미노산이다.

[0505] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I) ((I-A)-(I-I), (I-1), (I-2) 및 (I-3) 포함) 또는 서열식 (V)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된, 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 또는 펩티드 이량체 또는 이의 아단위)의 일부 실시양태에서, Xaa^{7}은 Asp이다.

[0506] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I) ((I-A)-(I-I), (I-1), (I-2) 및 (I-3) 또는 서열식 (V) 포함)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된, 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 또는 펩티드 이량체 또는 이의 아단위)의 일부 실시양태에서, 펩티드의 N-말단은 아실화된다.

[0507] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I) ((I-A)-(I-I), (I-1), (I-2) 및 (I-3) 또는 서열식 (V) 포함)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된, 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 또는 펩티드 이량체 또는 이의 아단위)의 일부 실시양태에서, Xaa^{14} 또는 C-말단 아미노산은 유리 아민을 포함하지 않는다.

[0508] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I) ((I-A)-(I-I), (I-1), (I-2) 및 (I-3) 또는 서열식 (V) 포함)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된, 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 또는 펩티드 이량체 또는 이의 아단위)의 일부 실시양태에서, Xaa^{14} 또는 C-말단은 NH_2 또는 OH를 포함한다. 특정 실시양태에서, Xaa^{13}은 D-Lys이고, Xaa^{14} 또는 C-말단은 OH이다.

[0509] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I) ((I-A)-(I-I), (I-1), (I-2) 및 (I-3) 또는 서열식 (V) 포함)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된, 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 또는 펩티드 이량체 또는 이의 아단위)의 일부 실시양태에서, 펩티드 단량체의 C-말단 아미노산의 유리 아민은, 예컨대, 아세틸 기로 캡핑된다.

[0510] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I) ((I-A)-(I-I), (I-1), (I-2) 및 (I-3) 포함) 또는 서열식 (V)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된, 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 또는 펩티드 이량체 또는 이의 아단위)의 일부 실시양태에서, 펩티드 단량체 또는 이량체 아단위는 Xaa^{4}와 Xaa^{10} 사이에 분자 내 티오에테르 결합을

포함한다. 특정 실시양태에서, Xaa^4는 2-메틸벤조일 모이어티이고, Xaa^{10}은 Pen이다. 특정 실시양태에서, Xaa^4는 Homo-Ser-Cl이고, Xaa^{10}은 Cys, D-Cys, 또는 HomoCys이다.

[0511] 이로 제한되는 것은 아니지만, 서열식 (I) ((I-A)-(I-I), (I-1), (I-2) 및 (I-3) 포함) 또는 서열식 (V)의 펩티드를 포함하는, 본원에 기술된, 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 또는 펩티드 이량체 또는 이의 아단위)의 일부 실시양태에서, Xaa^1, Xaa^2, Xaa^3, Xaa^5, Xaa^7, Xaa^8, Xaa^9, Xaa^{11}, Xaa^{12}, Xaa^{13} 및 Xaa^{14}의 적어도 하나는 N(알파)메틸화된다.

[0512] 일부 경우에, 본원에 기술된 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 또는 이의 아단위)에서, 임의의 Xaa^1-Xaa^4, 및 Xaa^{11}-Xaa^{14}는 아실화된다. 예를 들어, 일부 경우에, 위치 Xaa^1-Xaa^4, 및 Xaa^{11}-Xaa^{14}에서 하나 이상의 잔기는 2-me-트리플루오로부틸, 트리플루오로펜틸, 아세틸, 옥토닐, 부틸, 펜틸, 헥실, 팔미틸, 라우릴, 올레일, 및 라우릴, 트리플루오로메틸 부티르산, 시클로펜탄 카르복실산, 시클로프로필 아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐 아세트산, 3-페닐프로피온산, 테트라헤드로-2H-피란-4카르복실산, 석신산, 및 글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아실화 유기 화합물로 아실화된다. 일부 경우에, 소 PEG (예컨대, PEG4-PEG13)는 아실화 전에 스페이서로 사용된다.

[0513] 특정 실시양태에서, 서열식 (I) ((I-A)-(I-I), (I-1), (I-2) 및 (I-3) 포함), 또는 서열식 (II) 또는 서열식 (V) 또는 서열식 (VI)로 표시되는 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위, 또는 본원에 기술된 임의의 다른 펩티드의 N-말단은 서열식 (I), (I-A), (I-B) 및 (I-C) 또는 서열식 (V)에서 Xaa^1, Xaa^2, 및 Xaa^3으로 표시되는 바와 같은, 1 내지 3개의 적합한 기에 의해 변형될 수 있다. N-말단은 또한, 예컨대, 서열식 (I), 서열식 (V), 서열식 (II), 및 서열식 (VI)의 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위와 관련하여 본원에 기술된 바와 같이, 아실화될 수 있다. 일부 경우에, N-말단은 또한 적합한 링커 모이어티 또는 다른 변형기를 추가로 포함한다.

[0514] 유사하게, 특정 실시양태에서, 서열식 (I) ((I-A)-(I-I) 포함), (I-1), (I-2) 및 (I-3), 또는 서열식 (V)로 표시되는 펩티드 단량체 또는 이량체 아단위, 또는 서열식 (II)의 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위, 또는 본원에 기술된 임의의 다른 펩티드의 C-말단은 적합한 기로 변형될 수 있다. 예를 들어, C-말단은 아실화될 수 있다. 일부 경우에, C-말단은 본원에 기술된 바와 같이 적합한 링커 모이어티 또는 변형기를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, C-말단은 NH_2 또는 OH를 포함한다.

[0515] 일부 실시양태에서, 서열식 (I) ((I-1)-(I-I) 포함), (I-1), (I-2) 및 (I-3) 또는 서열식 (V)의 Xaa^1, Xaa^2, 및 Xaa^3은 부재한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 임의의 펩티드 이량체 아단위의 Xaa^1, Xaa^2, 및 Xaa^3은 부재한다. 다른 실시양태에서, Xaa^1은 부재하고, Xaa^2 및 Xaa^3은 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 N-말단을 변형하는데 적합한 기를 나타낸다. 또한, 일부 실시양태에서, Xaa^1 및 Xaa^2는 부재하고, Xaa^3은 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 N-말단을 변형하는데 적합한 단일 기를 나타낸다.

[0516] 서열식 (I), (I-1), (I-2) 및 (I-3) 또는 서열식 (V)의 일반 서열식의 펩티드 단량체 및 펩티드를 계속 참조하면, Xaa^{1-3}은 임의의 자연 발생적인 아미노산, 적합한 동배체, 또는 상응하는 D-아미노산을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, Xaa^{1-3}의 적어도 하나는 부재한다. 예를 들어, 일부 경우에, Xaa^1이 부재하고, 그로 인해 Xaa^2가 N-말단이다. 다른 경우에, Xaa^1 및 Xaa^2가 부재하고, 그로 인해 Xaa^3이 N-말단이다. 더 나아가, 일부 경우에, Xaa^{1-3}이 부재하고, 그로 인해 Xaa^4가 N-말단이다. 일부 실시양태에서, N-말단 잔기는 아실화되거나 유리 아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 N-말단 잔기는 2-메틸 벤조일 모이어티 (본원에서 2-벤질로 약칭됨)이다.

[0517] 특정 실시양태에서, 서열식 (I) ((I-A)-(I-I) 포함), (I-1), (I-2) 및 (I-3) 또는 서열식 (V)의 아단위를 갖는 펩티드 단량체, 또는 펩티드 이량체, 또는 본원에 기술된 임의의 다른 펩티드에서, Xaa^{10}에 대한 C-말단 직후의 아미노산 잔기는 방향족 아미노산이다.

[0518] 다른 실시양태에서, 서열식 (I) ((I-A)-(I-I), (I-1), (I-2) 및 (I-3) 포함)의 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위, 또는 본원에 기술된 임의의 다른 펩티드의 N-말단 잔기는 적합한 링커 모이어티, 예컨대, 링커 모

이어티, 또는 DIG, PEG4, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG4K, PEG5K, 400 Da 내지 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 40,000 Da 내지 80,000 Da의 분자량을 갖는 PEG, IDA, Ac-IDA, ADA, 글루타르산, AADA, 적합한 지방족 산, 적합한 방향족 산, 및 헤테로방향족 산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 변형기를 추가로 포함한다.

[0519] 본원에 기술된 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 펩티드 이량체, 또는 이의 아단위)의 다양한 실시양태에서, Xaa^{1-3}으로 표시되는 아미노산의 하나 이상은 부재하거나 임의의 자연 발생적인 아미노산, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. Xaa^{1} 및 Xaa^{2}가 부재하는 경우, Xaa^{3}이 N-말단이다. Xaa^{1-3}이 부재하는 경우, Xaa^{4}가 N-말단이다.

[0520] 일부 실시양태에서, Xaa^{4}는 1 또는 2개 탄소를 갖는 측쇄를 갖고, Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 아미노산 잔기이다. 일부 경우에, Xaa^{4}는 변형된 Ser, 변형된 HSer, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 경우에, Xaa^{4}는 1 내지 4개 탄소를 갖고, Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 지방족 산이다. 일부 경우에, Xaa^{4}는 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 변형된 2-메틸 기를 갖는 5-원 또는 6-원 지환족 산이다. 일부 실시양태에서, Xaa^{4}는 2-메틸-벤조일 모이어티 또는 이의 변형된 형태이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{4}는 Cys, Pen, HomoCys, D-Pen, D-Cys 또는 D-HomoCys이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{4}는 2-클로로메틸벤조산, 2-클로로-아세트산, 3-클로로-프로파노산, 4-클로로-부티르산, 3-클로로-이소부티르산, Ser(Cl)이고; Xaa^{10}은 Cys, Pen, D-Cys, HomoCys이고; 분자 내 결합은 티오에테르 결합이다. 통상의 기술자는 다른 아미노산, 예컨대, Xaa^{10}과의 결합 시, hSer(Cl)의 Cl이 제거될 것임을 인식할 것이다.

[0521] 서열식 (I) 및 (I-A) 또는 서열식 (V)의 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위, 및 본원에 기술된 임의의 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체의 각 실시양태의 경우에, 티오에테르 결합이 단량체 펩티드 내 또는 펩티드 이량체 아단위의 하나 또는 둘 모두 내의 Xaa^{4}와 Xaa^{10} 사이에 존재한다. 따라서, 본 발명의 티오에테르 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위는 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

[0522] 본원에 기술된 임의의 펩티드의 일부 실시양태에서, Xaa^{5}는 N(알파)-Me-Arg, Arg, HArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^{5}는 N(알파)메틸화된다. 바람직하게는, Xaa^{5}는 N-Me-Arg이다. 다른 실시양태에서, 바람직하게는 Xaa^{5}는 Arg이다.

[0523] 본원에 기술된, 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 펩티드 이량체, 또는 이의 아단위)의 일부 실시양태에서, Xaa^{6}은 Ser, Gly, Thr, Ile, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, Xaa^{6}은 Ser이다. 본원에 기술된 임의의 펩티드 이량체 아단위의 일부 실시양태에서, Xaa^{6}은 Ser, Gly, Thr, Ile, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 기술된 임의의 펩티드 단량체의 일부 실시양태에서, Xaa^{6}은 Ser, Gly, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0524] 본원에 기술된 임의의 펩티드 단량체 또는 이량체의 일부 실시양태에서, Xaa^{7}은 Asp, N-Me-Asp, D-Asp, Asp(OMe), 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 기술된 임의의 펩티드 이량체의 일부 실시양태에서, Xaa^{7}은 Asp, N-Me-Asp, D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^{7}은 N(알파)메틸화된다. 바람직하게는, Xaa^{7}은 Asp이다.

[0525] 본원에 기술된 임의의 펩티드의 일부 실시양태에서, Xaa^{8}은 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^{8}은 N(알파)메틸화된다. 바람직하게는, Xaa^{8}은 Thr이다.

[0526] 본원에 기술된 임의의 펩티드의 일부 실시양태에서, Xaa^{9}는 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu,

Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^{9}는 N(알파)메틸화된다. 특정 실시양태에서, Xaa^{9}는 Leu이다.

[0527] 본원에 기술된 임의의 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 일부 실시양태에서, Xaa^{10}은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, 및 D-Pen으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^{10}은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, 및 Pen으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시양태에서, Xaa^{10}은 Pen이다. 다른 실시양태에서, Xaa^{10}은 바람직하게는 Cys이다.

[0528] 본원에 기술된 임의의 펩티드의 일부 실시양태에서, Xaa^{11}은 부재하거나, 또는 Xaa^{11}은 Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 다이히드로 Trp, D-Phe, D-Tyr, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3다이페닐), 비페닐-Ala, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^{11}은 바람직하게는 Trp이다. 일부 다른 실시양태에서, Xaa^{11}은 Phe이다. 일부 실시양태에서, Xaa^{11}은 F(4tBu), F(4-COOH), Bip, 1-Nal 또는 2-Nal이다. 본원에 기술된 펩티드 단량체의 특정 실시양태에서, Xaa^{11}은 N(알파)메틸화된다. 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 특정 실시양태에서, Xaa^{11}은 Phe이다. 일부 실시양태에서, Xaa^{11}은 N(알파)메틸화된다. 또한, 일부 실시양태에서, Xaa^{11}은 아실화된다.

[0529] 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 적어도 하나의 실시양태에서, Xaa^{11}은 부재하고 Xaa^{10}은 C-말단이다. Xaa^{12-14}가 부재하는 경우, Xaa^{11}은 아단위의 C-말단이다. Xaa^{11}이 아단위의 C-말단인 경우, Xaa^{11}은 본 발명에 따른 적합한 링커 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0530] 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 실시양태에서, Xaa^{12}는 부재하거나, 또는 Xaa^{12}는 Glu, Lys, COOH, $CONH_2$, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Phe, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 기술된 펩티드 이량체의 일부 실시양태에서, Xaa^{12} 부재하거나, 또는 Xaa^{12}는 Glu, Lys, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Phe, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Xaa^{12}는 Glu, D-Glu, β-HGlu, 또는 Asp이다. 일부 실시양태에서, Xaa^{12}는 β-Hglu이다.

[0531] 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체의 일부 실시양태에서, Xaa^{13} 및 Xaa^{14}는 부재하고, Xaa^{12}는 아단위의 C-말단이다. 본원에 기술된 펩티드 이량체의 일부 실시양태에서, Xaa^{12}가 아단위의 C-말단인 경우, Xaa^{12}는 본 발명에 따른 적합한 링커 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0532] 본원에 기술된 임의의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 펩티드 이량체, 또는 이의 아단위)의 일부 실시양태에서, Xaa^{13}은 부재하거나, 또는 Xaa^{13}은 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 기술된 펩티드 단량체의 일부 실시양태에서, Xaa^{13}은 부재하거나, 또는 Xaa^{13}은 COOH 및 $CONH_2$로부터 선택된다. 적어도 하나의 실시양태에서, Xaa^{13}은 Lys이다. 또한 다른 일부 실시양태에서, Xaa^{13}은 D-Lys이다. 본

원에 기술된 펩티드 이량체 아단위의 일부 실시양태에서, Xaa^{14}가 부재하는 경우, Xaa^{13}이 C-말단이고; Xaa^{13}이 아단위의 C-말단인 경우, Xaa^{13}은 본 발명에 따른 적합한 링커 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0533] 또한, 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체의 일부 실시양태에서, Xaa^{14}는 부재하거나, 또는 Xaa^{14}는 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, COOH, $CONH_2$, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, 적합한 동배체, 상응하는 D-아미노산, 및 상응하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 나아가, 본원에 기술된 펩티드 이량체 아단위의 일부 실시양태에서, Xaa^{14}는 부재하거나, 또는 Xaa^{14}는 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, 적합한 동배체, 상응하는 D-아미노산, 및 상응하는 N-메틸 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 기술된 펩티드 단량체 및 이량체 아단위의 적어도 하나의 실시양태에서, Xaa^{14}는 Lys, D-Lys, 또는 N-Me-Lys이다. 본 발명의 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 일부 실시양태에서, Xaa^{14}는 Cys, HomoCys 또는 Pen이다. 본 발명의 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 일부 실시양태에서, Xaa^{14}는 Cys, D-Cys, HomoCys, Pen, 또는 D-Pen이다.

[0534] 본원에 기술된 임의의 펩티드 단량체 또는 이량체 아단위의 일부 실시양태에서, Xaa^{12}는 존재하고, Xaa^{13}은 부재하고, Xaa^{14}는 존재한다. 특정 실시양태에서, Xaa^{11}은 Phe(4tBu), Phe(4-COOH), Bip, 2-Nal 또는 1-Nal이고; Xaa^{12}는 Glu 또는 β-HomoGlu이고, Xaa^{13}은 부재하고, Xaa^{14}는 D-Lys 또는 N-Me-Lys이다.

[0536] *본원에 기술된 이량체 아단위의 적어도 하나의 실시양태에서, Xaa^{14}는 C-말단이고, Xaa^{14}가 아단위의 C-말단인 경우, Xaa^{14}는 본 발명에 따른 링커 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0537] 본원에 기술된, 서열식 (I)의 펩티드 단량체 및 이량체를 포함하는, 펩티드 단량체 및 펩티드 이량체 아단위의 적어도 하나의 실시양태에서, Xaa^{11-14}는 부재하고, 그로 인해 Xaa^{10}이 C-말단이다. Xaa^{12-14}가 부재한 경우, Xaa^{11}이 C-말단이다. 유사하게, Xaa^{13} 및 Xaa^{14}가 부재한 경우, Xaa^{12}가 C-말단이다. 또한, Xaa^{14}가 부재한 경우, Xaa^{13}이 C-말단이다. 일부 실시양태에서, 티오에테르 펩티드 단량체 또는 이량체 아단위의 C-말단은 본 발명에 따른 적합한 링커 모이어티 (예컨대, 링커 모이어티) 또는 변형기를 포함하도록 변형된다.

[0538] 본원에 기술된 임의의 펩티드 단량체 또는 이량체 아단위 (예컨대, 서열식 (I)의 펩티드 단량체 및 이량체)의 특정 실시양태에서, Xaa^{1}, Xaa^{2} 및 Xaa^{3}은 부재하고, 펩티드의 N-말단은 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 방향족 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, Xaa^{4}는 Xaa^{5}와 아마이드 결합을 형성하고, 추가로 Xaa^{10}과 티오에테르 결합을 형성하는 메틸 기를 포함하는 2-메틸벤조일 모이어티를 포함한다. 2-메틸벤조일 모이어티는, 예컨대, 도 4에 나타난 바와 같이, R1-R4로 표시되는 치환체 R-기를 추가로 포함한다.

[0539] 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 이량체의 일부 경우에, Xaa^{1}의 적어도 하나의 치환체 R-기는 유리 아민이고, 그로 인해, 예컨대, 서열식 (I) 또는 서열식 (I-1)의 티오에테르 단량체 또는 이량체 펩티드의 N-말단이 연장될 수 있다. 다른 경우에, R1-R4로 표시되는 하나 이상의 치환체 기는 수소, 메틸 기, 탄화플루오로 기, 탄화수소, Cl, CF_3, OMe, OEt, $CONH_2$, 방향족 기, 소 페길화 기, 말단 변형기, 아실화, 유리 아민, 및 산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R1-R4로 표시되는 하나 이상의 치환체 기는 수소, 메틸 기, 탄화플루오로 기, 탄화수소, Cl, CF_3, OMe, OEt, $CONH_2$, CH_3, CH_2CH_3, 방향족 기, 소 페길화 기, 말단 변형기, 아실화, 유리 아민, 및 산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0540] 서열식 (I), (I-1), (I-2), (I-3), (V) 또는 (I-A)-(I-I) 또는 서열식 (V)의 어느 하나의 구조를 포함하는 펩티드를 비롯한, 본원의 임의의 펩티드의 특정 실시양태에서, 티오에테르 결합은 역순이어서, Xaa^{4}에 나타난 아미노산 잔기 및 화학적 모이어티가 대신에 Xaa^{10}에 존재하고, Xaa^{10}에 나타난 아미노산 잔기가 대신에 Xaa^{4}에 존재

한다. 이 역방향에서, 위치 Xaa^{10}의 아미노산 또는 화학적 모이어티는 유리 아민을 포함하는 것이다.

[0541] 본원에 기술된 펩티드 단량체 및 이량체 아단위의 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 서열식 (I) 또는 서열식 (V) 또는 임의의 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체의 C-말단 잔기는 변형기 또는 적합한 링커 모이어티, 예컨대, DIG, PEG4, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG4K, PEG5K, 400 Da 내지 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 40,000 Da 내지 80,000 Da의 분자량을 갖는 PEG, IDA, Ac-IDA, ADA, 글루타르산, 석신산, 이소프탈산, 1,3-페닐렌다이아세트산, 1,4-페닐렌다이아세트산, 1,2-페닐렌다이아세트산, AADA, 적합한 지방족 산, 적합한 방향족 산, 헤테로방향족 산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 변형기 또는 링커를 추가로 포함한다. 다른 링커의 예시가 본원에 기술되며, 이로 제한되는 것은 아니지만 표 2에 나타난 그러한 링커를 포함한다.

[0542] 이제 도 4를 인용하면, 본 발명의 일 측면은 서열식 (II)에 따른 구조를 포함하는 티오에테르 펩티드 단량체 또는 이량체 (또는 펩티드 이량체의 아단위 분자) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로:

[0543] Xaa^{1}-Xaa^{2}-Xaa^{3}-Xaa^{4}-Xaa^{5}-Xaa^{6}-Xaa^{7}-Xaa^{8}-Xaa^{9}-Xaa^{10}-Xaa^{11} (서열 번호 2),

[0544] 펩티드 단량체 또는 티오에테르 펩티드 이량체의 각 아단위는 Xaa^{1}과 Xaa^{7} 사이에 티오에테르 결합을 포함한다.

[0545] 서열식 (II)로 표시되는 펩티드 단량체 또는 이량체 아단위의 N-말단은 Xaa^{7}과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 방향족 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, Xaa^{1}은 Xaa^{2}와 아마이드 결합을 형성하는 2-메틸벤조일 모이어티를 포함하고, Xaa^{7}과 티오에테르 결합을 형성하는 메틸 기를 추가로 포함한다. 2-메틸벤조일 모이어티는, 예컨대, 도 4에 나타난 바와 같이, 본원에 기술된 것들을 비롯해, R1-R4로 표시되는 치환체 R-기를 추가로 포함할 수 있다.

[0546] 일부 경우에, Xaa^{1}의 적어도 하나의 치환체 R-기는 유리 아민이고, 그로 인해 서열식 (II)의 티오에테르 펩티드의 N-말단이 연장될 수 있다. 다른 경우에, R1-R4로 표시되는 하나 이상의 치환체 기는 수소, 메틸 기, 탄화플루오로 기, 탄화수소, Cl, CF_3, OMe, OEt, $CONH_2$, 방향족 기, 소 페길화 기, 말단 변형기, 아실화, 유리 아민, 및 산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0547] 서열식 (II) 또는 서열식 (VI)의 각 실시양태의 경우에, 티오에테르 결합은 Xaa^{1}과 Xaa^{7} 사이에 존재한다. 따라서, 본 발명의 티오에테르 펩티드 단량체 및 이량체 아단위는 티오에테르 결합을 통해 고리화된다. 일 실시양태에서, Xaa^{7}은 Cys이다. 다른 실시양태에서, 바람직하게는 Xaa^{7}은 Pen이다. 다른 실시양태에서, Xaa^{7}은 D-Cys 또는 Homo-Cys이다.

[0548] 본원에 기술된 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 이량체, 또는 이량체 아단위)의 일부 실시양태에서, Xaa^{1}은 아실화 유기 화합물에 의해 아실화될 수 있는 R 기를 포함한다. 다른 경우에, 펩티드 이량체 아단위의 Xaa^{1}은 적합한 링커 모이어티로 변형될 수 있는 R 기를 포함하고, 그로 인해 서열식 (I)에 따른 펩티드 이량체 아단위의 N-말단은 이량체화될 수 있다. 특정 실시양태에서, Xaa^{1}은 2-메틸 벤조일 모이어티이다.

[0549] 본 발명의 서열식 (II) 또는 서열식 (VI) 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 또는 이의 아단위)의 특정 실시양태에서, Xaa^{1}은 Xaa^{7}과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 변형된 HomoSer 또는 변형된 Ser 기이고, Xaa^{7}은 Cys, Pen, D-Cys, Homo Cys이다. N-말단 잔기는 변형기 또는 적합한 링커 모이어티, 예컨대, DIG, PEG4, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG4K, PEG5K, 400 Da 내지 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 40,000 Da 내지 80,000 Da의 분자량을 갖는 PEG, IDA, Ac-IDA, ADA, 글루타르산, 석신산, 이소프탈산, 1,3-페닐렌다이아세트산, 1,4-페닐렌다이아세트산, 1,2-페닐렌다이아세트산, AADA, 적합한 지방족 산, 적합한 방향족 산, 헤테로방향족 산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 변형기 또는 링커를 추가로 포함한다. 다른 링커의 예시가 본원에 기술되며, 이로 제한되는 것은 아니지만 표 3에 나타난 것들을 포함한다.

[0550] 서열식 (II)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^{2}는 N(알파)-Me-Arg, Arg, HArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^{2}는 N(알파)메틸화된다. 바람직하게는, Xaa^{2}는 N-Me-Arg이다. 다른 실시양태에서, 바람직하게는 Xaa^{2}는 Arg이

다.

[0551] 서열식 (II)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^3은 Ser, Gly, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, Xaa^3은 Ser이다.

[0552] 서열식 (II)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^4는 Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^4는 N(알파)메틸화된다. 일부 실시양태에서, Xaa^4는 Asp 또는 N-Me-Asp이다. 일부 실시양태에서, Xaa^4는 Asp이다.

[0553] 서열식 (II)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^5는 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^5는 N(알파)메틸화된다. 일부 실시양태에서, Xaa^5는 Thr, Gln, Ser, Asp, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, Xaa^5는 Thr이다.

[0554] 서열식 (II)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^6은 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^6은 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^6은 N(알파)메틸화된다. 바람직하게는, Xaa^6은 Leu이다.

[0555] 서열식 (II)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^7은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, 및 D-Pen으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 일 실시양태에서 Xaa^7은 Pen이다. 다른 실시양태에서, Xaa^7은 바람직하게는 Cys이다.

[0556] 서열식 (II)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^8은 Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-Tyr, HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 다이히드로 Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3다이페닐), 비페닐-Ala, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, Xaa^8은 N(알파)메틸화된다. 나아가, 일부 실시양태에서 Xaa^8은 아실화된다. 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 실시양태에서, Xaa^8은 부재한다.

[0557] 서열식 (II) 또는 서열식 (VI)의 펩티드 이량체 아단위의 특정 실시양태에서, Xaa^{9-11}은 부재하고, Xaa^8은 아단위의 C-말단이다. Xaa^8이 아단위의 C-말단인 경우, Xaa^8은 본 발명에 따른 적합한 링커 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0558] 서열식 (II) 또는 서열식 (VI)의 펩티드 단량체 및 이량체 아단위의 일부 실시양태에서, Xaa^9는 부재하거나, 또는 Xaa^9는 Glu, 아마이드, Lys, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, COOH, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-Tyr,D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-N-Me-Lys D-Dap, D-Dab, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 이량체 아단위의 특정 실시양태에서, Xaa^9는 부재하거나 COOH이다. 특정 실시양태에서, Xaa^9는 Glu, D-Glu, β-HGlu, 또는 Asp이다.

[0559] 펩티드 이량체 아단위의 일부 실시양태에서, Xaa^{10} 및 Xaa^{11}이 부재한 경우, Xaa^9는 아단위의 C-말단이다. Xaa^9

가 아단위의 C-말단인 경우, Xaa^{9}는 본 발명에 따른 적합한 링커 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0560] 서열식 (II) 또는 서열식 (VI)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^{10}은 부재할 수 있거나, 또는 Xaa^{10}은 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, D-N-Me-Lys N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적어도 하나의 실시양태에서, Xaa^{10}은 Lys이다. 추가의 다른 일부 실시양태에서, Xaa^{10}은 D-Lys이다. 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체의 특정 실시양태에서, Xaa^{10}은 COOH 또는 $CONH_2$이다.

[0561] 서열식 (II) 또는 서열식 (VI)을 포함하는 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 특정 실시양태에서, Xaa^{11}이 부재한 경우, Xaa^{10}이 C-말단이다. Xaa^{10}이 아단위의 C-말단인 경우, Xaa^{10}은 본 발명에 따른 적합한 링커 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다. 나아가, 일부 실시양태에서, Xaa^{11}은 부재하거나, 또는 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, D-N-Me-Lys N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적어도 하나의 실시양태에서, Xaa^{10}은 Lys이다. 또 다른 일부 실시양태에서, Xaa^{10}은 D-Lys이다. 펩티드 단량체의 일부 실시양태에서, Xaa^{10}은 COOH 또는 $CONH_2$이다.

[0562] 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위의 특정 실시양태에서, Xaa^{11}은 C-말단이다. Xaa^{11}이 아단위의 C-말단인 경우, Xaa^{11}은 본 발명에 따른 링커 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0563] 본 발명의 펩티드 단량체의 적어도 하나의 실시양태에서, Xaa^{8-11}은 부재하고, 그로 인해 Xaa^{7}이 C-말단이다.

[0564] 서열식 (II)을 포함하는 펩티드 단량체 및 이량체 아단위의 특정 실시양태에서, Xaa^{9-11}이 부재한 경우, Xaa^{8}이 C-말단이다. 유사하게, 특정 실시양태에서, Xaa^{10} 및 Xaa^{11}이 부재한 경우, Xaa^{9}가 C-말단이다. 또한, Xaa^{11}이 부재한 경우, Xaa^{10}이 C-말단이다. 일부 실시양태에서, 티오에테르 펩티드의 C-말단은 본 발명에 따른 변형기를 포함하도록 변형된다. 일부 실시양태에서, 티오에테르 펩티드 단량체 또는 이량체 아단위의 C-말단은 NH_2 또는 OH를 포함한다.

[0565] 서열식 (II), (II-A), (A), (III), 또는 (IV) 또는 서열식 (VI)의 어느 하나의 구조를 포함하는 펩티드를 포함하는, 본원의 임의의 펩티드의 특정 실시양태에서, 티오에테르 결합은 역순이어서, Xaa^{1}에 나타난 아미노산 잔기 및 화학적 모이어티가 대신에 Xaa^{7}에 존재하고, Xaa^{7}에 나타난 아미노산 잔기가 대신에 Xaa^{1}에 존재한다. 이 역방향에서, 위치 Xaa^{7}에서 아미노산 또는 화학적 모이어티는 유리 아민을 포함하는 것이다.

[0566] 서열식 (II) 또는 서열식 (VI)을 포함하는 펩티드의 특정 실시양태에서:

[0567] Xaa^{1}은 Xaa^{7}과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 2-Me-벤조일 기이고;

[0568] Xaa^{2}는 N(알파)-Me-Arg, Arg, HArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0569] Xaa^{3}은 Ser, Gly, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0570] Xaa^{4}는 Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0571] Xaa^{5}는 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0572] Xaa^{6}은 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala,

Nle, 시클로부틸-Ala, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0573] Xaa^7은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, 및 D-Pen으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0574] Xaa^8은 부재, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 다이히드로-Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3다이페닐), 비페닐-Ala, 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0575] Xaa^9는 부재, Glu, 아마이드, Lys, COOH, $CONH_2$, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-Dap, D-Dab, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0576] Xaa^{10}은 부재, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0577] Xaa^{11}은 부재, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, $CONH_2$, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 펩티드는 Xaa^1과 Xaa^7 사이에 티오에테르 결합을 추가로 포함한다.

[0578] 본 발명의 다른 측면은 서열식 (II-A) (서열 번호 45)에 따른 구조를 포함하는 티오에테르 펩티드 단량체 또는 이량체 화합물의 아단위, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로,

[0579] Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}-Xaa^{11} (서열식 II-A),

[0580] 펩티드는 Xaa^1과 Xaa^7 사이에 티오에테르 결합을 포함하고, 여기서

[0581] 서열식 (II-A)로 표시되는 펩티드의 Xaa^1 (또는 N-말단)은 기, 예컨대, 선택적으로, Xaa^7과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 방향족 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, Xaa^1은 Xaa^2와 아마이드 결합을 형성하는 2-메틸벤조일 모이어티를 포함하고, Xaa^7과 티오에테르 결합을 형성하는 메틸 기를 추가로 포함한다. 2-메틸벤조일 모이어티는 R1-R4로 표시되는 치환체 R-기를 추가로 포함하고; 일부 경우에, Xaa^1의 적어도 하나의 치환체 R-기는 유리 아민이고, 그로 인해 서열식 (II-A)의 티오에테르 펩티드의 N-말단은 연장될 수 있으며; 다른 경우에, R1-R4로 표시되는 하나 이상의 치환체 기는 수소, 메틸 기, 탄화플루오로 기, 탄화수소, Cl, CF3, OMe, OEt, $CONH_2$, 방향족 기, 소 페길화 기, 말단 변형기, 아실화, 유리 아민, 및 산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

특정 실시양태에서, 서열식 (II-A)는 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 아단위를 지시하고 Xaa^1은 변형된 Ser 또는 변형된 Homo-Ser, 예컨대, Homo-Ser-Cl이다. 일부 실시양태에서, 서열식 (II-A)는 펩티드 이량체 아단위를 지시하고 Xaa^4는 변형된 Homo-Ser이고, Xaa^{10}은 Cys, D-Cys, 또는 HomoCys이다.

[0582] 서열식 (II-A)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^2는 N(알파)-Me-Arg, Arg, HArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^2는 N(알파)메틸화된다. 바람직하게는, Xaa^2는 N-Me-Arg이다. 다른 실시양태에서, 바람직하게는 Xaa^2는 Arg이다.

[0583] 서열식 (II-A)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^3은 Ser, Gly, Thr, Ile 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, Xaa^3은 Ser이다.

[0584] 펩티드 단량체를 지시하는 서열식 (II-A)의 실시양태의 경우에, Xaa^4는 Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 서열식 (II-A)의 실시양태의 경우에, Xaa^4는 Asp, N-Me-Asp, D-Asp, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 펩티드 단량체 및 이량체 아단위의 일부 실시양태에서, Xaa^4는 N(알파)메틸화된다. 바람직하게는, Xaa^4는 Asp이다.

[0585] 서열식 (II-A)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^5는 Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, 및 N-Me-Thr을 포함하는 N-메틸 아미노산, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^5는 N(알파)메틸화된다. 바람직하게는, Xaa^5는 Thr이다.

[0586] 서열식 (II-A)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^6은 Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-부틸 Ala, n-펜틸 Ala, n-헥실 Ala, Nle, 시클로부틸-Ala, N-Me-Leu, 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, Xaa^6은 N(알파)메틸화된다. 일부 실시양태에서, Xaa^6은 Leu이다.

[0587] 서열식 (II-A)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^7은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, D-Pen 및 Pen(=O)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 일 실시양태에서, Xaa^7은 Pen이다. 다른 실시양태에서, Xaa^7은 바람직하게는 Cys이다. 서열식 (II-A)의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 이량체 또는 이의 아단위)의 특정 실시양태에서, Xaa^7은 Xaa^1과 티오에테르 결합을 형성할 수 있다. 서열식 (II-A)의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체, 이량체 또는 이의 아단위)의 일부 실시양태에서, Xaa^7은 Cys, D-Cys 또는 HomoCys이다.

[0588] 서열식 (II-A)의 각 실시양태의 경우에, Xaa^8은 부재하거나, 또는 Xaa^8은 Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-Tyr, HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr, 다이히드로-Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3다이페닐), 비페닐-Ala, Phe(4tBu), Phe(4-OMe), Phe(4-COOH), Phe(2-카르보밀), Phe(3-카르보밀), Phe(CF3), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Aic, N-Me-Tyr, N-Me-Phe, Tic, Phe(4CF3), 방향족 고리 치환된 Phe, 방향족 고리 치환된 Trp, 방향족 고리 치환된 His, 헤테로 방향족 아미노산, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, 및 상응하는 D-아미노산 및 적합한 동배체 치환체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, Xaa^8은 N(알파)메틸화된다. 또한, 일부 실시양태에서 Xaa^8은 아실화된다.

[0589] 서열식 (II-A)의 일부 실시양태에서, Xaa^9는 부재하거나, 또는 Xaa^9는 Glu, 아마이드, Lys, COOH, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-Tyr,D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-N-Me-Lys D-Dap, D-Dab, O-Me-Glu, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, Xaa^9는 Glu, D-Glu, β-HGlu, Asp, D-His, F(4-COOH), Tic, D-Trp, D-Leu, D-Arg, D-Thr이다.

[0590] 서열식 (II-A)의 특정 실시양태의 경우에, Xaa^{10}은 부재할 수 있거나 또는 임의의 아미노산일 수 있다. 특정 실시양태의 경우에, Xaa^{10}은 부재할 수 있거나 또는 Xaa^{10}은 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, D-N-Me-Lys N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, CONH2, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적어도 하나의 실시양태에서, Xaa^{10}은 Lys이다. 또 다른 일부 실시양태에서, Xaa^{10}은 D-Lys이다.

[0591] 또한, 펩티드 단량체를 지시하는 서열식 (II-A)의 특정 실시양태에서, Xaa^{11}은 부재하거나 임의의 아미노산이다. 펩티드 단량체를 지시하는 특정 실시양태에서, Xaa^{11}은 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu,

Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, D-N-Me-Lys, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, CONH2, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적어도 하나의 실시양태에서, Xaa^{11}은 Lys이다. 또 다른 일부 실시양태에서, Xaa^{11}은 D-Lys이다.

[0592] 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 서열식 (II-A)의 특정 실시양태에서, Xaa^{11}은 부재하거나 Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, D-N-Me-Lys, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산, 및 유리 아민 기를 포함하는 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적어도 하나의 실시양태에서, Xaa^{11}은 Lys이다. 또 다른 일부 실시양태에서, Xaa^{11}은 D-Lys이다. 적어도 하나의 실시양태에서, Xaa^{11}은 C-말단이다. Xaa^{11}이 아단위의 C-말단인 경우에, Xaa^{11}은 본 발명에 따른 링커 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다.

[0593] 서열식 (II-A)의 특정 실시양태에서, Xaa^{9}는 O-Me-Glu가 아니고, 이는 부재하거나 Glu, 아마이드, Lys, COOH, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, β-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-Tyr,D-Asp, Bip, β-HPhe, β-Glu, D-Tyr, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys, D-N-Me-Lys D-Dap, D-Dab, O-Me-Glu, 적합한 동배체, 및 상응하는 D-아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0594] 펩티드 단량체 및 이량체 아단위, 예컨대, 서열식 (II) 또는 (VI)의 펩티드의 특정 실시양태에서, Xaa^{8-11}은 부재하고, 그로 인해 Xaa^{7}이 C-말단이다. Xaa^{9-11}이 부재하는 경우, Xaa^{8}이 C-말단이다. 유사하게, Xaa^{10} 및 Xaa^{11}이 부재하는 경우, Xaa^{9}가 C-말단이다. 또한, Xaa^{11}이 부재하는 경우, Xaa^{10}이 C-말단이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{8-10}이 부재하고, Xaa^{11}이 C-말단이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{8}이 존재하고, Xaa^{9-10}이 부재하고, Xaa^{11}이 C-말단이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{8} 및 Xaa^{9}가 존재하고, Xaa^{10}이 부재하고 Xaa^{11}이 C-말단이다. 펩티드 단량체 또는 이량체의 일부 실시양태에서, 티오에테르 펩티드의 C-말단은 본 발명에 따른 변형기 또는 링커를 포함하도록 변형된다.

[0595] 서열식 (II-A)의 특정 실시양태의 경우에, 티오에테르 결합이 Xaa^{1}과 Xaa^{7} 사이에 존재한다. 따라서, 본 발명의 티오에테르 펩티드는 티오에테르 결합을 통해 고리화될 수 있다. 일 실시양태에서, Xaa^{7}은 Cys이다. 다른 실시양태에서, 바람직하게는 Xaa^{7}은 Pen이다. 다른 실시양태에서, Xaa^{7}은 D-Cys 또는 Homo-Cys이다. 특정 실시양태에서, Xaa^{1}은 Homo-Ser-Cl이고, Xaa^{7}은 Cys, D-Cys 또는 HomoCys이다.

[0596] 펩티드 단량체의 일부 실시양태에서, 서열식 (II) 또는 (II-A)의 C-말단 잔기는 DIG, PEG4, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG4K, PEG5K, 400 Da 내지 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 40,000 Da 내지 80,000 Da의 분자량을 갖는 PEG, IDA, Ac-IDA, ADA, 글루타르산, 이소프탈산, 1,3-페닐렌다이아세트산, 1,4-페닐렌다이아세트산, 1,2-페닐렌다이아세트산, AADA, 적합한 지방족 산, 적합한 방향족 산, 헤테로방향족 산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 변형기를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 티오에테르 펩티드의 C-말단은 NH_2 또는 OH를 포함한다.

[0597] 본 발명의 펩티드 단량체의 일부 실시양태는 서열 번호 1 내지 32의 적어도 하나로 표시되는 바와 같은, N(알파)-Me-Arg 잔기를 포함하는 펩티드 분자를 포함한다.

[0598] 일 실시양태에서, 본 발명의 티오에테르 펩티드는 서열식 (A) (서열 번호 48)의 1 또는 2개의 펩티드 이량체 아단위 또는 펩티드 단량체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고:

[0599] Xaa^{1}-Xaa^{2}-Xaa^{3}-Xaa^{4}-Xaa^{5}-Xaa^{6}-Xaa^{7}-Xaa^{8}-Xaa^{9}-Xaa^{10} (서열식 A),

[0600] 상기 식에서,

[0601] Xaa^{1}은 2-메틸벤조일 모이어티와 같이, Xaa^{7}과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 방향족 기를 포함하고;

[0602] Xaa^2는 N-메틸-Arg이고;

[0603] Xaa^3은 Ser, Gly, Thr, 또는 Ile이고;

[0604] 일부 실시양태에서 서열식 (A) 펩티드가 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^3은 Ser, Gly, Thr, 또는 Ile이고;

[0605] 다른 실시양태에서 서열식 (A)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^3은 Ser이고;

[0606] Xaa^4는 Asp이고;

[0607] Xaa^5는 Thr이고;

[0608] Xaa^6은 Leu 또는 Nle이고;

[0609] Xaa^7은 Cys, D-Cys, Hcys, 또는 Pen이고;

[0610] Xaa^8은 Trp, Tic, Bip, 1-Nal, 2-Nal, Phe(4tBu), 또는 Phe(4-COOH)이고;

[0611] Xaa^9는 Glu, β-Homo-Glu, 또는 D-Glu이고;

[0612] 서열식 (A)는 펩티드 단량체를 지시하고 Xaa^{10}은 임의의 아미노산이거나; 또는 서열식 (A)는 펩티드 이량체 아단위를 지시하고, Xaa^{10}은 Lys, D-Lys, N-Me-Lys 또는 D-N-Me-Lys이고;

[0613] 펩티드 분자는 Xaa^1과 Xaa^7 사이에 티오에테르 결합을 포함한다.

[0614] 서열식 (A)의 특정 실시양태에서, Xaa^{10}은 D-Lys 또는 N-Me-Lys이다.

[0615] 특정 실시양태에서, Xaa^{10} 또는 펩티드의 C-말단은 NH_2 또는 OH이다.

[0616] 펩티드 단량체의 특정 실시양태에서, C-말단 아미노산의 유리 아민은, 예컨대, 아세틸 기로 캡핑된다.

[0617] 본 발명의 예시적인 티오에테르 펩티드 이량체 (및 이의 아단위) 및 펩티드 단량체는 첨부의 도면 및 서열목록에 나타난다.

[0618] 특정 실시양태에서, 본 발명의 티오에테르 펩티드 단량체, 이량체 또는 이량체의 펩티드 아단위, 선택적으로 호모이량체는 서열식 (III) (서열 번호 46) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고:

[0619] Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10} (서열식 III)

[0620] 티오에테르 펩티드는 펩티드 단량체 내 또는 펩티드 단량체 아단위의 하나 또는 둘 모두에서 Xaa^1과 Xaa^7 사이에 티오에테르 결합을 포함하고, 펩티드 이량체의 서열식 (III)의 2개 아단위는 링커, 예컨대, DIG를 통해 그들의 C-말단에서 이량체화되고, 상기 식에서

[0621] Xaa^1은 2-메틸벤조일이고;

[0622] Xaa^2는 N-Me-Arg이고;

[0623] Xaa^3은 Ser, Gly, Thr, 또는 Ile이거나; 또는

[0624] Xaa^4는 Asp이고;

[0625] Xaa^5는 Thr이고;

[0626] Xaa^6은 Leu 또는 Nle이거나; 또는

[0627] Xaa^7은 Pen, Cys 또는 d-Cys이거나; 또는

[0628] Xaa^8은 Phe, D-Phe, Tyr, Bip, Tic, 1-Nal, 2-Nal, 또는 Trp이고;

[0629] Xaa^9는 D-Glu, Glu, Tyr, β-Homo-Glu, 또는 2-Nal이고;

[0630] Xaa^{10}은 D-Lys, N-Me-D-Lys, Dap, Phe, D-Phe 또는 부재한다.

[0631] 특정 실시양태에서, 서열식 (III)는 펩티드 단량체를 지시하고, 여기서:

[0632] Xaa^1은 2-메틸벤조일이고;

[0633] Xaa^2는 N-Me-Arg이고;

[0634] Xaa^3은 Ser, Gly, Thr, 또는 Ile이고;

[0635] Xaa^4은 Asp이고;

[0636] Xaa^5는 Thr이고;

[0637] Xaa^6은 Leu 또는 Nle이고;

[0638] Xaa^7은 Pen, Cys 또는 d-Cys이고;

[0639] Xaa^8은 Phe, D-Phe, Tyr, 1-Nal, 2-Nal, 또는 Trp이고;

[0640] Xaa^9는 D-Glu, Glu, Tyr, b-Homo-Glu, 또는 2-Nal이고;

[0641] Xaa^{10}은 D-Lys, N-Me-D-Lys, Dap, Phe, D-Phe 또는 부재한다.

[0642] 특정 실시양태에서, 서열식 (III)은 펩티드 이량체 아단위를 지시하고, 여기서:

[0643] Xaa^1은 2-메틸벤조일이고;

[0644] Xaa^2는 N-Me-Arg이고;

[0645] Xaa^3은 Ser이고;

[0646] Xaa^4는 Asp이고;

[0647] Xaa^5는 Thr이고;

[0648] Xaa^6은 Leu이고;

[0649] Xaa^7은 Pen 또는, Cys이고;

[0650] Xaa^8은 Phe, Tyr, Bip, Tic, 2-Nal, 또는 Trp이고;

[0651] Xaa^9는 D-Glu이고;

[0652] Xaa^{10}은 D-Lys이다.

[0653] 펩티드 단량체의 특정 실시양태에서, Xaa^{10}은 아세틸화되거나 또는 변형기, 예컨대, PEG8을 포함한다.

[0654] 특정 실시양태에서, 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체의 아단위의 C-말단은 NH_2 또는 OH를 포함한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 이량체 아단위의 C-말단은 이량체화 전에 또는 그 후에 NH_2 또는 OH를 포함한다.

[0655] 특정 실시양태에서, 본 발명의 티오에테르 펩티드, 예컨대, 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체, 선택적으로 호모이량체는 서열식 (IV) (서열 번호 47) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고:

[0656] Xaa^{1}-Xaa^{2}-Xaa^{3}-Xaa^{4}-Xaa^{5}-Xaa6-Xaa^{7}-Xaa^{8}-Xaa^{9}-Xaa^{10} (서열식 IV)

[0657] 티오에테르 펩티드는 펩티드 단량체 내 또는 하나 또는 둘 모두의 펩티드 이량체의 아단위 내에서 Xaa^{1}과 Xaa^{7} 사이에 티오에테르 결합을 포함하고, 서열식 (IV)의 두 아단위는 링커, 예컨대, DIG를 통해 그들의 C-말단에 이량체화되고, 상기 식에서

[0658] Xaa^{1}은 2-메틸벤조일이고;

[0659] Xaa^{2}는 N-Me-Arg이고;

[0660] Xaa^{3}은 Ser이고;

[0661] Xaa^{4}는 Asp이고;

[0662] Xaa^{5}는 Thr이고;

[0663] Xaa^{6}은 Leu 또는 Nle이고;

[0664] Xaa^{7}은 Pen, Cys, HomoCys, Pen(=O), 또는 D-Cys이고; 특정 실시양태에서, 서열식 (IV)가 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{7}은 Pen, Cys, HomoCys, 또는 D-Cys이고;

[0665] Xaa^{8}은 Phe, D-Phe, Tyr, D-Tyr, His, Bip, Tic, 1-Nal, 2-Nal, F(CH3), F(2,4-diCl), F(3,4-diCl), Aic, N-Me-Tyr, N-Me-Phe, F(2-카르보밀), F(3-카르보밀), F(4-COOH), F(4OMe), F(4tBu), F-(4-F), F(4CF3), 또는 Trp이고;

[0666] Xaa^{9}는 부재, Glu, β-Homo-Glu, Bip, O-Me-Glu, D-Lys, D-Phe, Tyr, 2-Nal, D-Tyr, Pro, Tic, D-Glu, D-Thr, D-Arg, D-Leu, D-Trp, F(4-COOH), D-His, Pro, D-Pro, 또는 E(OMe)이고; 일부 실시양태에서, 서열식 (IV)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{9}는 Glu, β-Homo-Glu, Bip, O-Me-Glu, D-Lys, D-Phe, Tyr, 2-Nal, D-Tyr, Pro, Tic, D-Glu, D-Thr, D-Arg, D-Leu, D-Trp, F(4-COOH), D-His, Pro, D-Pro, 또는 E(OMe)이고;

[0667] 일부 실시양태에서, 서열식 (IV)가 펩티드 단량체를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{10}은 부재하거나 임의의 아미노산 잔기이고;

[0668] 다른 실시양태에서, 서열식 (IV)가 펩티드 이량체 아단위를 지시하는 경우, 그러면 Xaa^{10}은 D-Lys, N-Me-Lys, N-Me-D-Lys, Lys, Dap, Dab, D-Dab, D-Dap, Orn N-Me-Orn, D-Orn이다.

[0669] 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체의 특정 실시양태에서, Xaa^{10} 또는 C-말단 아미노산은 유리 아민을 포함하지 않는다. 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체의 특정 실시양태에서, Xaa^{10}은 D-Lys, N-Me-Lys, N-Me-D-Lys, Dap, Phe, Ser, Glu, 또는 부재한다.

[0670] 서열식 (II), (II-A), (A), (III), (IV), (VI) 또는 서열식 (VI)의 특정 실시양태에서, Xaa^{8}은 또한 Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), 또는 β-Me-Phe일 수 있다.

[0671] 서열식 (II), (II-A), (A), (III), (IV), (VI) 또는 서열식 (VI)의 특정 실시양태에서, Xaa^{9}는 또한 N-Me-Glu, N-Me-Asp, 또는 알파-H-Glu일 수 있다.

[0672] 서열식 (II), (II-A), (A), (III), (IV), (VI) 또는 서열식 (VI)의 특정 실시양태에서, 예컨대, 펩티드가 이량체인 경우에, Xaa^{10}은 Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, 또는 D-Orn로부터 선택되는 반면, 다른 실시양태에서, Xaa^{10}은 D-Lys, N-Me-Lys, 및 D-N-Me-Lys로부터 선택된다.

[0673] 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체의 특정 실시양태에서, 펩티드의 N-말단은 아실화된다.

[0674] 펩티드 단량체 및 이량체 아단위의 특정 실시양태에서, 각 펩티드 또는 펩티드 아단위의 Xaa^{10} 또는 C-말단은 NH_2 또는 OH를 포함한다. 펩티드 이량체 아단위의 특정 실시양태에서, C-말단은 이량체화 전에 또는 그 후에 NH_2 또는 OH를 포함한다.

[0675] 본원에 기술된 펩티드 단량체의 특정 실시양태에서, C-말단 아미노산에서 유리 아민은, 예컨대, 아세틸 기로 캡핑된다.

[0676] 본 발명의 특정 측면은 하기 핵심 컨센서스 서열 (N-말단에서부터 C-말단으로 좌측에서 우측으로 나타남)을 포함하는 α4β7의 펩티드 억제제에 관한 것이다:

[0677] Y-(N-Me-Arg)-Ser-Glu-Thr-Leu-X (서열 번호 390)

[0678] 상기에서 Y는 X와 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 2-메틸 벤조일 모이어티이고, 여기서 X는 Pen, Cys, D-Cys 및 HomoCys로부터 선택된 아미노산 잔기이다. 특정 실시양태에서, X는 Pen이다. 특정 실시양태에서, 핵심 서열은 X와 Y 사이에 분자 내 티오에테르 결합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 단량체이다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 각각이 이 핵심 서열을 포함하는, 2개의 펩티드 단량체 아단위를 포함하는 이량체이다. 특정 실시양태에서, 단량체 펩티드 억제제는 7 내지 15개 아미노산 잔기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 이량체 펩티드 억제제의 각각의 단량체 아단위는 7 내지 15개 아미노산 잔기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 2개의 단량체 아단위는 이들 각각의 N- 또는 C-말단을 통한 링커이다. 특정 실시양태에서, 이들은 이들 각각의 C-말단에 의한 링커이다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 X의 즉시 하류에 방향족 아미노산을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 임의의 펩티드는 이 핵심 서열을 포함할 수 있다.

[0679] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 서열식 (I), 서열식 (II), 서열식 (III), 서열식 (IV), 서열식 (V), 서열식 (VI)서열식 (I-A), 서열식 (II-A), 서열식 (A), 또는 이량체 분자의 임의의 다른 펩티드 단량체 또는 펩티드 아단위의 N- 또는 C-말단 잔기는 DIG, PEG4, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, , PEG4K, PEG5K, 400 Da 내지 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 40,000 Da 내지 80,000 Da의 분자량을 갖는 PEG, IDA, Ac-IDA, ADA, 글루타르산, 이소프탈산, 1,3-페닐렌다이아세트산, 1,4-페닐렌다이아세트산, 1,2-페닐렌다이아세트산, AADA, 적합한 지방족 산, 적합한 방향족 산, 헤테로방향족 산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 변형기 또는 적합한 링커 모이어티를 추가로 포함한다.

[0680] 본 발명의 특정 실시양태는 링커를 포함하는 펩티드 이량체에 관한 것이다. 링커가 IDA, ADA 또는 유리 아민을 갖는 임의의 링커인 경우, 이는 2-me-트리플루오로부틸, 트리플루오로펜틸, 아세틸, 옥토닐, 부틸, 펜틸, 헥실, 팔미틸, 라우릴, 올레일, 라우릴, 트리플루오로메틸 부티르산, 시클로펜탄 카르복실산, 시클로프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐 아세트산, 3-페닐프로피온산, 테트라헤드로-2H-피란-4카르복실산, 석신산, 및 글루타르산, 10 내지 20개 탄소 유닛을 갖는 직쇄 지방족 산, 콜산 및 다른 담즙산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아실화 유기 화합물로 아실화될 수 있다. 일부 경우에, 소 PEG (PEG4-PEG13), Glu, Asp가 아실화 전에 스페이서로 사용된다.

[0681] 본 발명의 일부 실시양태는 서열 번호 1 내지 23의 적어도 하나로 표시되는 바와 같은, N(알파)-Me-Arg 잔기를 포함하는 펩티드 단량체 또는 이량체 분자를 포함한다.

[0682] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 단량체 또는 적어도 하나의 펩티드 이량체의 아단위 분자는, 임의의 지시된 N- 또는 C-말단 변형, 링커 또는 변형기를 갖거나 갖지 않으면서, 첨부의 서열목록 또는 도면에 나타난 임의의 아미노산 서열을 포함하는, 본원에 기술된 아미노산 서열 또는 구조를 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 이들로 구성된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 이량체 분자는, 임의의 지시된 N- 또는 C-말단 변형, 링커 또는 변형기를 갖거나 갖지 않으면서, 첨부의 서열목록 또는 도면에 나타난 임의의 아미노산 서열을 포함하는, 각각이 본원에 기술된 아미노산 서열 또는 구조를 갖는, 2개의 펩티드 단량체 아단위를 포함한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체 분자에 존재하는 펩티드 단량체 아단위의 하나 또는 둘 모두는 펩티드 또는 아단위 내부의 2개 아미노산 사이에 티오에테르 분자 내 결합, 예컨대, 티오에테르 결합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 이량체 분자의 펩티드 아단위는 예컨대, DIG와 같은 적합한 링커를 사용해 그들의 N- 또는 C-말단에서 이량체화된다.

[0683] 펩티드 이량체 분자의 특정 실시양태에서, 본 발명은, 임의의 지시된 N- 또는 C-말단 변형, 링커 또는 변형기를 갖거나 갖지 않으면서, 첨부의 서열목록 또는 도면에 나타난 임의의 아미노산 서열을 포함하는, 본원에 기술된 아미노산 서열 또는 구조를 포함하거나, 이들로 필수적으로 구성되거나, 이들로 구성된 펩티드 아단위를 포함한

다. 특정 실시양태에서, 펩티드 아단위는 펩티드 아단위 내부의 2개 아미노산 사이에 티오에테르 분자 내 결합, 예컨대, 티오에테르 결합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 단량체 아단위는 그의 N- 또는 C-말단에 링커 모이어티, 예컨대, DIG를 포함한다.

[0684] 서열식 (I) 내지 (VI) 및 표 4 및 5, 또는 본원의 도면의 것들을 비롯한, 본원에 기술된 임의의 펩티드 단량체 또는 이량체 펩티드 아단위의 특정 실시양태에서, 펩티드 단량체 또는 아단위는 티오에테르 결합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 서열식 (I) 또는 (V)에 대해서는, 티오에테르 결합이 Xaa^4와 Xaa^{10} 사이에 존재하고, 서열식 (II) 내지 (IV) 및 (VI)에 대해서는, 티오에테르 결합이 Xaa^1과 Xaa^7 사이에 존재한다. 특정 실시양태에서, 티오에테르는 2-메틸 벤조일 모이어티 (예컨대, 서열식 (I)의 Xaa^4에서 또는 서열식 (II)의 Xaa^1에서)와 Pen 또는 Cys 중 하나 (예컨대, 서열식 (I)의 Xaa^{10}에서 또는 서열식 (II)의 Xaa^7에서) 사이에서 형성된다. 특정 실시양태에서, 2-메틸 벤조일 모이어티는 인접한 아미노산 잔기와 아마이드 결합을 형성하고 Pen 또는 Cys 잔기와 티오에테르 결합을 형성하는 메틸 기를 포함한다.

[0685] 본원에 기술된 임의의 다양한 서열식의 특정 실시양태에서, PCT/US2013/064439, PCT/US2014/032391 또는 PCT/US2014/032392의 임의의 하나 이상에 기술된 바와 동일한 구조 또는 서열을 갖는 펩티드는 배제된다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 펩티드는 PCT/US2013/064439, PCT/US2014/032391 또는 PCT/US2014/032392의 어느 하나에 개시된 서열 또는 구조를 포함한다.

[0686] *펩티드 분자 구조 및 생물학적 활성*

[0687] 본 발명은 티오에테르 결합을 통해 고리화된 펩티드 단량체 및 이량체 분자 아단위를 포함하는, 다양한 신규 길항제 펩티드 단량체 및 펩티드 이량체를 제공한다. 이들 펩티드 분자는 α4β7 결합에 대해 증가된 친화도, α4β1에 대한 증가된 선택성, 및 모의 창자액 (SIF)뿐만 아니라 환원 상태의 위 환경(gastric environment)에서 증가된 안정성을 더욱 뚜렷하게 특징으로 하는 것으로 검사되었다. 이들 신규 길항제 분자는 α4β7와 높은 결합 친화도를 입증하고, 그로 인해 α4β7과 MAdCAM 리간드 사이의 결합을 방지한다. 따라서, 이들 펩티드 분자는 다양한 실험에서 염증 과정을 제거 및/또는 감소하는데 효과적인 것으로 나타났다.

[0688] 따라서 본 발명은, 예컨대, 혈청, SIF, 또는 SGF(stimulated gastric fluid)에서, α4β7과 MAdCAM 리간드 사이의 결합을 파괴 또는 차단하기 위해, α4β7 인테그린과 결합하거나 연합하는, 다양한 티오에테르 펩티드 단량체 및 이량체 분자를 제공한다. 본 발명의 일부 펩티드 단량체 또는 펩티드 아단위는 천연 아미노산만으로 구성될 수 있다. 대안적으로, 펩티드 단량체 및 이량체 분자는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 변형된 아미노산 및 적합한 방향족 산 기, 즉 2-메틸벤조일 모이어티를 포함하는 비-천연 아미노산을 포함할 수 있다. 변형된 아미노산에는 아미노산에 자연적으로 존재하지 않는 기, 기들, 또는 화학적 모이어티를 포함하도록 화학적으로 변형되어 있는 천연 아미노산이 포함된다. 본 발명의 티오에테르 펩티드 단량체 및 이량체 분자는 부가적으로 D-아미노산을 포함할 수 있다.

[0689] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 이량체 및 단량체 분자는 α4β7과 MAdCAM 리간드 사이의 결합을 억제하거나 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드는 음성 대조군 펩티드에 비해 α4β7과 MAdCAM 리간드 사이의 결합을 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90% 감소시킨다. 결합을 결정하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있고 본원에 기술되어 있으며, 예를 들어, ELISA 분석을 포함한다.

[0690] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 단량체 또는 이량체 분자는 < 500 nM, < 250 nM, < 100 nM, < 50 nM, < 25 nM, 또는 < 10 nM의 IC50을 갖는다. 활성을 결정하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있고 첨부의 실시예에 기술된 임의의 것들을 포함한다.

[0691] 일부 길항제 티오에테르 고리화된 펩티드 단량체 및 이량체 분자는 위장에서 안정하고 α4β7 인테그린에 대해 높은 수준의 특이성 및 친화도를 제공하는 것으로 나타났다. 본 발명의 일부 구현예는 모의 창자액 (SIF)에 노출되는 경우 180분 초과의 반감기를 포함하는 펩티드 단량체 또는 이량체 분자를 제공한다. 일부 구현예는 또한 대략 1분 내지 대략 180분의 반감기를 포함하는 티오에테르 펩티드 단량체 또는 이량체 분자를 제공한다. 유사하게 이들 펩티드는 DTT (디티오트레이톨) 분석에서 시험되는 경우 >120분의 반감기로 환원된 상태의 위 환경에 대해 안정하다.

[0692] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 단량체 또는 이량체 분자는 대조군 펩티드에 비해, 증가된 안정성, 증가된 위장 안정성, 또는 모의 창자액 (SIF)에서 증가된 안정성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대조군 펩티드는

펩티드 단량체 또는 이량체 분자와 동일하거나 고도로 관련된 아미노산 서열 (예컨대, > 90% 서열 동일성)을 갖지만, 티오에테르 결합을 통해 고리화된 구조를 형성하지 않는 펩티드이다. 이량체 분자와 관련된 일부 실시양태에서, 대조군 펩티드는 이량체화되지 않는다. 특정 실시양태에서, 펩티드 단량체 또는 이량체 분자와 대조군 펩티드 사이의 유일한 차이는, 펩티드가 그 펩티드 내로 하나 이상의 아미노산 잔기를 도입하는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다는 것으로, 도입된 잔기(들)는 펩티드 내 다른 잔기와 티오에테르 결합을 형성한다.

[0693] 펩티드의 안정성을 결정하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 특정 실시양태에서, 펩티드 (예컨대, 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 이량체)의 안정성은, 예컨대, 첨부의 실시예에 기술된 바와 같은, SIF 분석을 이용해 결정된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 단량체 또는 이량체 분자는, SIF에 노출되는 경우 소정의 설정 조건 (예컨대, 온도)에서 1분 초과, 10분 초과, 20분 초과, 30분 초과, 60분 초과, 90분 초과, 120분 초과, 3시간 초과, 또는 4시간 초과의 반감기를 갖는다. 특정 실시양태에서, 온도는 약 25℃, 약 4℃, 또는 약 37℃이고, pH는 생리학적 pH, 또는 pH 약 7.4이다.

[0694] 일부 실시양태에서, 반감기는 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법을 이용하여 시험관 내에서 측정되는데, 예컨대, 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 단량체 또는 이량체 분자의 안정성은 펩티드를 37℃에서 사전-가온된 인간 혈청 (Sigma)과 인큐베이션함으로써 결정된다. 시료를 다양한 시점에서, 전형적으로 최대 24시간까지 취하고, 혈청 단백질로부터 펩티드 단량체 또는 이량체를 분리한 후 LC-MS를 사용하여 관심 펩티드 단량체 또는 이량체의 존재를 분석함으로써 시료의 안정성을 분석한다.

[0695] 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 단량체 또는 이량체 분자는 대조군 펩티드에 비해 개선된 용해도 또는 개선된 응집 특성을 나타낸다. 용해도는 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법을 통해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 용해도를 결정하기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법은 다양한 완충제 (아세테이트 pH 4.0, 아세테이트 pH 5.0, 포스페이트/시트레이트 pH 5.0, 포스페이트 시트레이트 pH 6.0, 포스페이트 pH 6.0, 포스페이트 pH 7.0, 포스페이트 pH 7.5, 강 PBS pH 7.5, 트리스 pH 7.5, 트리스 pH 8.0, 글리신 pH 9.0, 물, 아세트산 (pH 5.0 및 당해 분야에 공지된 다른 것) 중에 펩티드를 인큐베이션하고 표준 기법을 이용하여 응집 또는 용해도를 시험하는 것을 포함한다. 이들은, 예를 들어, 표면 소수성을 측정하고 응집 또는 피브릴화를 검출하기 위해, 이로 제한되는 것은 아니지만, 시각적 침전, 동적 광 산란, 원편광 이색성 및 형광 염료를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개선된 용해도는 펩티드 단량체 또는 이량체가 대조군 펩티드에 비해 소정의 액체에서 더욱 안정함을 의미한다.

[0696] 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 단량체 및 이량체 분자는 대조군 펩티드에 비해 더 적은 분해 (즉, 더 나은 분해 안정성), 예컨대, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 또는 약 50% 이상의 더 적은 분해를 갖는다. 일부 실시양태에서, 분해 안정성은 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법을 통해 결정된다. 일부 실시양태에서, 분해 안정성을 결정하기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방버에는, 그 전체가 본원에 포함되는, 문헌[Hawe et al J Pharm Sci, VOL. 101, NO. 3, 2012, p 895-913]에 기술된 법이 포함된다. 이러한 방법은 일부 실시양태에서 증강된 유효 기간을 갖는 펩티드 단량체 또는 이량체 분자를 선별하는데 사용된다.

[0697] 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 이량체 또는 단량체 분자는 대조군 펩티드에 비해 증가된 산화환원 안정성을 갖는다. 산화환원 안정성을 결정하는 방법이 본원에 기술된다.

[0698] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 이량체 또는 단량체 분자는 α4β7-매개 염증을 억제하거나 감소시킨다. 관련 실시양태, 본 발명의 펩티드 단량체 또는 이량체는 하나 이상의 사이토카인의 α4β7-매개 분비를 억제하거나 감소시킨다. 사이토카인 분비의 억제 및 시그널링 분자의 억제를 결정하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다.

[0699] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 단량체 또는 이량체 분자는 증가된 결합 선택성을 증명한다. 특정 경우에, 본 발명의 펩티드 단량체 또는 이량체는 α4β1에 결합하는 단량체 또는 이량체보다 적어도 2배, 3배, 5배, 또는 10배 더 우수한 친화도로 α4β7에 결합한다.

[0700] 본 발명의 펩티드 단량체 또는 이량체 분자는 다양한 천연 아미노 아실 잔기를 N-메틸화 유사체 잔기로 치환한 결과로서 증가된 효능을 입증한다. 특정 실시양태에서, 효능은, 예컨대, 본원에 기술된 바와 같이 결정되는, α4β7에 대한 결합의 IC50으로서 측정되는 반면, 일부 실시양태에서, 효능은, 예컨대, 본원에 기술된 바와 같은 세포 부착 분석 또는 본원에 기술된 PBMC 분석에 따른, 기능적 활성을 나타낸다. 예를 들어, 서열 번호 1 내지 32는 N(알파)메틸화 아르기닌으로 치환된 펩티드 단량체 또는 아단위 서열을 나타낸다.

[0701] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드의 이러한 임의의 우수한 특징은 대조군 펩티드, 예컨대, 표 8에 나타난 펩티드와 비교하여 측정된다.

[0702] 이제 도 6과 표 5 및 7을 참조하면, 본 발명에 따른 다양한 비-제한적인 시료 티오에테르 펩티드 이량체 분자에 대한 증가된 효능 및/또는 안정성을 나타내는 다양한 데이터를 포함하는 차트가 제공된다. 대부분의 이량체 분자에 대해 모의 창자액 (SIF) 안정성 분석을 수행하였다. 이들 결과의 선택적 표본추출이 도 6에 제공된다. 도 6에 지시된 티오에테르 펩티드는 SIF에서 180분 (반감기) 초과의 안정성을 갖는 비-제한적인, 대표적 그룹의 이량체 펩티드를 나타낸다. 이들 티오에테르 이량체 화합물은 또한 ELISA뿐만 아니라 세포 부착 분석에서 25 nM 미만의 IC50을 나타내고, α4β7에 대한 이들의 높은 선택성을 더욱 입증한다. 도 6에서 다른 펩티드의 경우, 이들이 α4β7 ELISA 또는 세포 부착 분석에서 < 50 nM의 IC50을 가질 것으로 예상된다.

[0703] 이제 도 7 및 8과 표 4 및 6을 참조하면, 본 발명에 따른 다양한 비-제한적 예시적인 티오에테르 펩티드 단량체에 대한 증가된 효능을 나타내는 다양한 데이터를 포함하는 차트가 제공된다. 서열 번호 22 및 23으로 표시되는 모든 펩티드 분자 및 나타난 바와 같은 부가적인 펩티드에 대해 효능 분석을 수행하였다. (α4β1에 대한) 선택성 분석을 특정 티오에테르 펩티드에 대해 수행하였다. 이들 결과의 선택적 표본추출이 도 7 및 8에 제공된다. α4β7에 대한 효능의 증강은 ELISA 및 세포 부착 분석 둘 모두에서 시험되었다.

[0704] 본원에 논의된 프로토콜에 따라서, 출원인은 서열 번호 22 내지 24로 표시되는 인테그린 길항제 티오에테르 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체 및 펩티드 이량체) 및 표 4 내지 7 및 도 6 내지 8에 나타난 부가적인 펩티드 모두를 성공적으로 합성하고 정제하였다. 이들 분자의 대부분을 α4β7-MAdCAM 경쟁 ELISA 분석, α4β1-VCAM 경쟁 ELISA 분석, 및 α4β7-MadCAM 세포 부착 분석에 적용하였다. 표 6 내지 7과 도 6 내지 8에 결과가 제공된다. 도 7에 나타난 티오에테르 펩티드는 ELISA 분석에서 50 nM 미만의 IC50 값을 갖는 비-제한적인, 대표적 그룹의 펩티드를 나타낸다. 펩티드는 또한 세포 부착 분석에서 300 nM 미만의 IC50 값을 나타낸다. 데이터가 나타나지 않은 다른 펩티드의 경우, 이들이 α4β7 ELISA 또는 세포 부착 분석에서 < 50 nM의 IC50을 가질 것임이 예상된다.

[0705] Arg가 N-Me-Arg로 대체되는 경우, α4β7에 대한 효능의 유의미한 증강이 ELISA 및 세포 부착 분석 둘 모두에서 나타났다. N(알파)메틸화는 또한 증가된 분자 안정성을 입증하였다. 통상의 기술자는 아르기닌의 메틸화 동배체가 효능 및/또는 안정성의 유사한 증가를 추가로 입증할 수 있음을 인식할 것이다.

[0706] 이제 도 6 및 8을 참조하면, 본 발명에 따른 다양한 비-제한적인 시료 티오에테르 펩티드 분자에 대한 증가된 안정성을 나타내는 데이터를 포함하는 차트가 제공된다. 대부분의 펩티드 분자에 대해 모의 창자액 (SIF) 안정성 분석을 수행하였다. 이들 결과의 선택적 표본추출이 도 6 및 8에 제공된다. 도 6 및 8에서의 티오에테르 펩티드는 SIF에서 180분 (반감기) 초과의 안정성을 갖는 비-제한적인, 대표적 그룹의 펩티드를 나타낸다.

[0707] *제조 및 펩티드 안정성을 증강시키는 방법*

[0708] 본 발명의 펩티드 (예컨대, 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체)는 통상의 기술자에 공지되어 있는 기술에 의해 합성될 수 있다. 이러한 기술은 상업적으로 이용가능한 단백질 로봇 합성기 (예컨대, Protein Technologies사로부터의 심포니 멀티플렉스 펩티드 합성기)의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 신규한 펩티드 단량체 또는 이량체 아단위는 본원에 기술된 기법을 이용하여 합성되고 정제된다.

[0709] 본 발명의 특정 측면은 티오에테르 결합을 포함하는 펩티드를 고려한다. 티오에테르 결합은 상류 아미노산 또는 방향족 산 기와 하류 황-함유 아미노산 또는 이의 동배체 사이에 형성된 고리화된 공유 결합이다. 본 발명의 티오에테르 결합은, 본원에 기술된 것들을 비롯해, 당해 분야의 표준 기법을 이용하여 생성될 수 있다. 특정 측면은 티오에테르 결합의 생성이 펩티드 분자의 위장 안정성을 증가시킴을 고려한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 펩티드의 위장 안정성은 티오에테르 결합을 통해 펩티드를 고리화함으로써 증가될 수 있다.

[0710] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단량체성 아단위는 당해 분야에 공지된 기술을 통해 동형접합체성 (homomeric) 또는 이형접합체성 이량체 펩티드를 형성하도록 이량체화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 펩티드 아단위는 N 또는 C-말단에 접합된 링커 모이어티 (예컨대, 표 3에 나타난 링커)에 의해 연결된다. 링커는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 본원에 기술된 기법을 포함하여, 당해 분야에 기술된 기법을 통해 C- 또는 N-말단 유리 아민에서 펩티드 아단위에 접합될 수 있다. 일부 실시양태는 펩티드 분자의 이량체화가 펩티드의 비-이량체화된 단량체성 아단위에 비해 안정성, 효능, 및/또는 선택성을 증가시킴을 고려한다.

[0711] 본 발명의 특정 측면은 상이한 맥락에서 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체의 안정성을 증가시키는 아미노산 치

환을 고려한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명은 펩티드 분자, 예컨대, 본원에 기술된 펩티드 분자를 변형하는 것을 포함거나, 또는 치환이 통상의 기술자에 공지된 표준 기법에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 모의 창자액 (SIF)에서 펩티드 (예컨대, 본원 또는 문헌 [Dubree, *et al.*, Selective α4β7 Integrin Antagonist and Their Potential as Anti-inflammatory Agents, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3451-345]에 기술된 펩티드 단량체 또는 이량체)의 안정성은 하나 이상의 비메틸화 아르기닌 잔기를 N-Me-Arg로 치환함으로써 증가된다. 특정 실시양태에서, 펩티드의 SIF 또는 위장 안정성은 하나 이상의 시스테인 잔기를 Pen으로 치환함으로써 증가된다. 본 발명의 특정 측면은 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체의 산화환원 안정성 (즉, 그의 산화 상태에서의 변화에 대한 펩티드의 내성을 증가시킴)을 증가시키는 아미노산 치환을 고려한다. 특정 실시양태에서, 산화환원 안정성은 본원에 기술된 분석에 의해 결정된다. 특정 실시양태에서, 산화환원 안정성은 대조군 펩티드에 비해 적어도 20%, 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 증가한다. 치환은 통상의 기술자에 공지된 표준 기법에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩티드 (예컨대, 본원에 기술된 펩티드 단량체 또는 이량체)의 산화환원 또는 위장 안정성은 하나 이상의 비메틸화 아르기닌 잔기를 N-Me-Arg로 치환함으로써 증가된다.

[0712] 특정 실시양태에서, 본 발명은 Xaa^4와 Xaa^{10} 사이에 티오에테르 결합을 형성함으로써 펩티드 분자를 고리화하는 것을 포함하는, 펩티드 분자, 예컨대, 본원에 기술된 펩티드 분자를 안정화하는 방법을 제공한다.

[0713] 특정 실시양태에서, 본 발명은 Xaa^1을 Xaa^7과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 방향족 산 기로 치환하고; Xaa^7을 Xaa^1과 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 아미노산 잔기로 치환하고; Xaa^1과 Xaa^7 사이에 티오에테르 결합을 형성하여 고리화된 펩티드를 제공하는 것을 포함하는, 펩티드 분자, 예컨대, 서열식 (II)의 펩티드 분자를 안정화하는 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, Xaa^7은 Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, 및 D-Pen으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Xaa^1은 2-메틸벤조일 모이어티이다. 동일한 방법이, Xaa^4 및 Xaa^{10}이 각각 Xaa^1 및 Xaa^7 대신에 치환되고 고리화된, 펩티드 분자, 예컨대, 서열식 (I)의 펩티드 분자에 적용된다.

[0714] *치료 방법 및 약제학적 조성물*

[0715] 일부 실시양태에서, 본 발명은 인테그린 결합을 특징으로 하는 병태 또는 징후를 앓고 있는 개인 또는 개체를 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 예컨대, 서열 번호 1 내지 384로 표시되거나 표 5 내지 7에 나타난 바와 같은, 본원에 기술된 인테그린 길항제 티오에테르 펩티드 분자를 개인 또는 개체에 제공 또는 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 개인 또는 개체는 본 발명의 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되거나 투여된다. 특정 실시양태에서, 개체 또는 개인은 포유동물, 예컨대, 인간 또는 개, 고양이 또는 말과 같은 비-인간 포유동물이다.

[0716] 일 실시양태에서, MAdCAM을 발현하는 세포를 포함하는 조직으로의 α4β7을 발현하는 세포의 부적절한 통행을 특징으로 하는 병태 또는 징후를 앓고 있는 개인 또는 개체를 치료하는 방법이 제공되는데, 이 방법은, MAdCAM을 발현하는 세포를 포함하는 조직에 α4β7을 발현하는 세포의 통행을 (부분적으로 또는 완전히) 억제하기에 충분한 양으로, 예컨대, 서열 번호 1 내지 384 또는 표 4 및 5의 본원에 기술된 α4β7-길항제 펩티드 분자를 개인 또는 개체에 투여하는 것을 포함한다.

[0717] 추가의 관련 실시양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 개체 또는 개인에서 병태를 치료하는 방법을 포함하고, 병태는 개체에서 α4β7의 활성을 (부분적으로 또는 완전히) 감소시킴으로써 치료 가능하며, 본 방법은 본원에 기술된 α4β7-길항제 펩티드 분자를 개체에 제공하거나 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 병태는 위장계의 염증성 병태이다.

[0718] 추가의 관련 실시양태에서, 본 발명은 α4β7의 생물학적 기능과 연관된 병태를 앓고 있는 개체, 예컨대, 포유동물 또는 인간을 치료하는 방법을 포함하는데, 이 방법은 본원에 기술된 티오에테르 펩티드 분자, 예컨대, 서열식 (I) 또는 (II)의 구조를 갖는 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체를 MAdCAM을 발현하는 조직에 대한 α4β7의 생물학적 기능을 (부분적으로 또는 완전히) 억제하기에 충분한 양으로 제공하거나 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, MAdCAM을 발현하는 조직에 대한 α4β7의 생물학적 기능을 적어도 부분적으로 억제하기에 충분한 펩티드 단량체 또는 펩티드 이량체의 양이 개체에 제공된다. 특정 실시양태에서, 병태는 염증성 장질환이다.

[0719] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 개체에 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 포함하는데, 이 방법은 개체, 예컨대, 포유동물에 본원에 기술된 펩티드 이량체 또는 펩티드 단량체의 유효량을 제공하거나 투여하는 것을 포함하고, 질환 또는 병태는 염증성 장질환 (IBD) (성인 IBD, 소아 IBD 및 청소년 IBD 포함), 궤양성 대장염, 크론병, 복강 질환 (비열대 스프루), 혈청음성 관절병과 연관된 창자병, 현미경적 대장염 (microscopic colitis), 교원성 대장염(collagenous colitis), 호산구성 위장염, 방사선요법, 화학요법, 대장절제술 및 회장 문합술 후 발생하는 낭염, 위장관암, 췌장염, 인슐린-의존성 당뇨병, 유선염, 담낭염, 쓸개관염, 쓸개관주위염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식, 원발성 경화성 쓸개관염, GI 관에서의 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염, 호산성 천식, 호산성 식도염, 위염, 대장염(colitis), 현미경적 대장염 및 이식편대숙주질환 (GVDH) (장 GVDH 포함)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 기술된 임의의 치료 방법의 특정 실시양태에서, 개체는 이들 질환 또는 병태 중 하나를 앓는 것으로 진단되었거나 발병할 위험에 처한 것으로 고려된다.

[0720] 본원에 기술된 임의의 치료 방법의 특정 실시양태에서, 펩티드 분자 (또는 펩티드 분자를 포함하는 약제학적 조성물)는 경구, 정맥내, 복막, 피내, 피하, 근육내, 척수내, 흡입, 증기요법, 분무, 설하, 볼, 비경구, 직장, 질, 및 국소로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 형태에 의해 개인에 투여된다.

[0721] 특정 실시양태에서, α4β7 인테그린 길항제 펩티드 분자는 다른 펩티드에 비해 증가된 반감기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 증가된 반감기는 시험관내 또는 생체내에서 적어도 1일이다. 증가된 반감기가 생체내 1일 2회 투여 이하의 빈도와 일치하는 기간과 같거나 이보다 더 긴 특정 실시양태에서, α4β7 인테그린 길항제 펩티드 분자는 경구로 투여되는 약제학적 제조물로 제공된다. 증가된 반감기가 생체내에서 대략 12시간 내지 24시간 초과인 특정 실시양태에서, α4β7 인테그린 길항제 펩티드 분자는 비경구로 투여되는 약제학적 제조물로 제공된다. 증가된 반감기가 생체내에서 대략 12시간 내지 24시간 초과인 특정 실시양태에서, α4β7 인테그린 길항제 펩티드 분자는 국소적으로 투여되는 약제학적 제조물로 제공된다.

[0722] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기술된, 예컨대, 서열 번호 1 내지 384 또는 표 4 또는 5의 인테그린 길항제 티오에테르 펩티드 분자를 포함하는 약제학적 조성물이 개체 또는 환자에 제1 치료로서 투여되는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 방법은 또한 제2 치료, 즉 제2 활성 제제의 투여를 포함한다. 다른 실시양태에서, 제2 치료 또는 활성 제제는 약제학적 조성물의 개체 투여 전에 및/또는 그와 동시에 및/또는 그 후에 개체에 투여된다. 다른 실시양태에서, 제2 치료 또는 활성 제제는 항-염증성 제제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 제2 치료 또는 활성 제제 (약제학적 조성물 내에 존재할 수 있음)는 비-스테로이드성 항-염증성 약물, 스테로이드, 및 면역조절 제제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 방법은 개체에 제3 치료를 투여하는 것을 포함한다.

[0723] 이로 제한되는 것은 아니지만, 실시예에 특정된 것들을 비롯한, 본 발명의 티오에테르 펩티드 단량체 및 이량체 분자는 인테그린-길항제 활성을 보유한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 인테그린 억제제 (예컨대, 본원에 기술된 티오에테르 펩티드 단량체 및 이량체)는 염증성 장질환 (IBD), 궤양성 대장염, 크론병, 복강 질환 (*비열대 스프루*), 혈청음성 관절병과 연관된 창자병, 현미경적 또는 교원성 대장염, 호산구성 위장염, 방사선- 및 화학요법, 또는 대장절제술 및 회장 문합술 후 발생하는 낭염 및 다양한 형태의 위장관암, 골다공증, 관절염, 다발성 경화증, 만성 통증, 체중 감소, 및/또는 우울증의 치료를 필요로 하는 개체에 투여된다.

[0724] 다른 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 인테그린 억제제는 췌장염, 인슐린-의존성 당뇨병, 유선염, 담낭염, 쓸개관염, 쓸개관주위염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식 및/또는 이식편대숙주질환의 치료를 필요로 하는 개체에 투여된다. 또한, 이들 펩티드 단량체 및 이량체 분자는 현재 이용가능한 치료법, 의료적 절차, 및 치료제와 조합되는 경우 이들 질환의 예방 또는 반전에 유용할 수 있다.

[0725] 일 실시양태에서, α4β7 인테그린 결합을 특징으로 하는 병태 또는 징후를 앓고 있는 개인 또는 개체를 치료하는 방법이 제공되고, 이 방법은 본원에 기술된, 예컨대, 서열 번호 1 내지 384 또는 표 4 또는 5의 α4β7 인테그린 길항제 펩티드 분자의 유효량을 개인 또는 개체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된, 예컨대, 서열 번호 1 내지 384 또는 표 4 또는 5에 상응하고 α4β7에 높은 특이성을 갖는, α4β7 인테그린 길항제 펩티드 분자는 α4β7 인테그린 결합을 특징으로 하는 병태 또는 징후의 치료적 처치의 일부로서 개인에 투여된다.

[0726] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 분자는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 희석제, 담체, 또는 부형제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 이들은 액체 또는 고체로 제형화된다. 특정 실시양태에서, 이들은 정제 또는 캡슐, 또는 액체 현탁액으로 제형화된다. 본 발명의 일부

실시양태는 서방성(sustained-release) 매트릭스에 현탁된 본 발명의 α4β7 인테그린 길항제 펩티드 분자를 이용해 개인을 치료하는 방법을 또한 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 서방성 매트릭스는, 효소적 또는 산-염기 가수분해에 의해 또는 용해에 의해 분해될 수 있는 물질, 통상적으로 고분자로 만들어진 매트릭스이다. 일단 체내에 삽입되면, 매트릭스는 효소 및 체액에 의해 작용을 받는다. 서방성 매트릭스는 바람직하게는 리포좀, 폴리락타이드 (폴리락트산), 폴리글리콜라이드 (글리콜산의 중합체), 폴리락타이드 코-글리콜라이드 (락트산과 글리콜산의 공중합체), 폴리무수물, 폴리(오르토)에스테르, 폴리펩티드, 히알루론산, 콜라겐, 콘드로이틴 설페이트, 카르복실산, 지방산, 인지질, 다당류, 핵산, 폴리아미노산, 페닐알라닌, 티로신, 이소류신과 같은 아미노산, 폴리뉴클레오티드, 폴리비닐프로필렌, 폴리비닐피롤리돈 및 실리콘과 같은 생체적합성 물질로부터 선택된다. 특정의 생체적합성 매트릭스는 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 또는 폴리락타이드 코-글리콜라이드 (락트산과 글리콜산의 공중합체) 중 하나의 매트릭스이다.

[0727] 일부 측면에서, 본 발명은 경구 전달용 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 다양한 실시양태 및 티오에테르 펩티드 분자 조성물은 본원에 기술된 임의의 방법, 기법, 및/또는 전달 비히클에 따라서 경구 투여용으로 제조될 수 있다. 또한, 통상의 기술자는 본 발명의 펩티드 분자 조성물이, 본원에 기술되지 않지만, 당해 분야에 잘 알려져 있고 작은 펩티드 분자의 경구 전달에 사용하기에 적합한 시스템 또는 전달 비히클 내로 변형되거나 통합될 수 있음을 인식할 것이다.

[0728] 본 발명의 펩티드와 사용하기에 적합한 경구 투약 형태 또는 단위 용량은 펩티드 활성 약물 성분의 혼합물, 및 비약물 성분 또는 부형제, 뿐만 아니라 재료 또는 포장 중 하나로 고려될 수 있는 다른 비-재사용 가능한 물질을 포함할 수 있다. 경구 조성물은 액체, 고체, 및 반-고체 형태의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된, 예컨대, 서열 번호 1 내지 384 또는 표 4 또는 5의 어느 하나에 상응하는, 티오에테르 펩티드 분자의 유효량을 포함하는 경구 투약 형태가 제공되고, 이 투약 형태는 알약, 정제, 캡슐, 겔, 페이스트, 드링크, 및 시럽의 적어도 하나를 포함한다. 일부 경우에, 개체의 소장에서 티오에테르 펩티드 분자의 지연된 방출을 달성하도록 고안되고 형상화된 경구 투약 형태가 제공된다.

[0729] 일 실시양태에서, 본 발명의 티오에테르 펩티드를 포함하는 경구 약제학적 조성물은 소장에서 펩티드 분자의 방출을 지연시키도록 고안된 장용 코팅을 포함한다. 적어도 일부 실시양태에서, 본원에 기술된, 예컨대, 서열 번호 1 내지 384 또는 표 4 또는 5의 어느 하나에 상응하는 펩티드 분자, 및 아프로티닌과 같은 프로테아제 억제제를 포함하는 약제학적 조성물이 서방성 약제학적 제형으로 제공된다. 일부 경우에, 본 발명의 약제학적 조성물은 약 5.0 이상의 pH에서 위액에 가용성인 장용 코팅을 포함하는 것이 바람직하다. 적어도 하나의 실시양태에서, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트를 포함하는 셀룰로스의 유도체 및 셀룰로스의 유사 유도체 및 다른 탄수화물 중합체와 같은, 분해가능한 카르복실 기를 갖는 중합체를 포함하는 장용 코팅을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0730] 일 실시양태에서, 본원에 기술된, 예컨대, 서열 번호 1 내지 384 또는 표 4 또는 5의 어느 하나에 상응하는 티오에테르 펩티드 분자를 포함하는 약제학적 조성물이 장용 코팅 내에 제공되는데, 이 장용 코팅은 개체의 하부 위장관계 내에서 제어된 방식으로 약제학적 조성물을 보호하고 방출하며, 전신 부작용을 회피하도록 설계된다. 장용 코팅에 더하여, 본 발명의 펩티드 분자는 봉입되거나, 코팅되거나, 결합 (engage)되거나, 달리 임의의 적합한 경구 약물 전달 시스템 또는 성분 내에 연합될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 분자는 중합체 하이드로겔, 나노입자, 마이크로스피어, 미셀, 및 기타 지질 시스템의 적어도 하나를 포함하는 지질 담체 시스템 내에 제공된다.

[0731] 소장에서의 펩티드 분해를 극복하기 위하여, 본 발명의 일부 구현예는, 그 안에 본 발명에 따른 펩티드 분자가 포함되고, 이로써 하이드로겔 중합체가 소장에서의 단백질 가수분해로부터 펩티드를 보호하는, 하이드로겔 중합체 담체 시스템을 포함한다. 본 발명의 펩티드 분자는 또한 펩티드의 분해 동역학 및 소장 흡수를 증가시키도록 고안된 담체 시스템과의 적합한 용도를 위해 제형화될 수 있다. 이들 방법은 펩티드의 GI 관 투과를 증가시키기 위해 리포좀, 미셀 및 나노입자의 사용을 포함한다.

[0732] 다양한 생체반응성 시스템이 또한 경구 전달을 위한 약제학적 제제를 제공하기 위해 하나 이상의 본 발명의 펩티드 분자와 조합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 분자는 경구 투여용 치료적 제제를 제공하기 위해 수소 결합 기 (예컨대, PEG, 폴리(메타크릴)산 [PMAA], 셀룰로스, 유드라지트® (Eudragit®), 키토산 및 알기네이트)를 갖는 하이드로겔 및 점막부착성 중합체와 같은 생체반응성 시스템과 조합하여 사용된다. 다른 실시양태는 본원에 기술된 펩티드 분자에 대한 약물 체류 시간을 최적화하거나 연장하는 방법으로서, 펩티드 분자의 표면이 수소 결합, 연결된 뮤신을 갖는 중합체 및/또는 소수성 상호작용을 통해 점막부착성 특성을 포함

하도록 변형되는, 방법을 제공한다. 이들 변형된 펩티드 분자는 본 발명의 바람직한 특징에 따라, 개체 내에서 증가된 약물 체류 시간을 입증할 수 있다. 나아가, 표적된 점막부착성 시스템은 장세포 및 M-세포 표면에서 수용체에 특이적으로 결합할 수 있고, 이로써 펩티드 분자를 함유하는 입자의 흡수를 더 증가시킨다.

[0733] 다른 실시양태는 본원에 기술된, 예컨대, 서열 번호 1 내지 384 또는 표 4 또는 5의 어느 하나에 상응하는, 티오에테르 펩티드 분자의 경구 전달 방법으로서, 펩티드 분자가 세포주위 또는 세포통과 투과를 증가시킴으로써 소장 점막을 가로지르는 펩티드 분자의 운반을 촉진하는 투과 인핸서와 조합하여 사용되는, 방법을 제공한다. 예를 들어, 일 실시양태에서 투과 인핸서는 본원에 기술된, 예컨대, 서열 번호 1 내지 384 또는 표 4 또는 5의 어느 하나에 상응하는 티오에테르 펩티드 분자와 조합되는데, 이 투과 인핸서는 장쇄 지방산, 담즙 염, 양친화성 표면활성제 및 킬레이팅 제제의 적어도 하나를 포함한다. 일 실시양태에서, 소듐 N-[(히드록시벤조일)아미노]카프릴레이트를 포함하는 투과 인핸서는 본 발명의 펩티드 분자와 약한 비공유 결합을 형성하기 위해 사용되고, 이 투과 인핸서는 일단 혈액 순환에 도달하면 막 운반 및 분리를 선호한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 분자는 올리고아르기닌에 접합되고, 이로써 다양한 세포 유형 내로 펩티드의 세포 침투를 증가시킨다. 또한, 적어도 하나의 실시양태에서, 서열 번호 1 내지 384 또는 표 4 또는 5의 티오에테르 펩티드 분자와 사이클로덱스트린 (CD) 및 덴드리머로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 투과 인핸서 사이에 비공유 결합이 제공되고, 여기서 투과 인핸서는 펩티드 응집을 감소시키고 펩티드 분자에 대한 안정성 및 용해도를 증가시킨다.

[0734] 본 발명의 다른 실시양태는 증가된 반감기를 갖는 α4β7 인테그린 길항제 티오에테르 펩티드 분자로 개인을 치료하는 방법을 제공한다. 일 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 매일 (q.d) 또는 하루 2회 (b.i.d.) 투여에 충분한 시험관내 또는 생체내에서 (예컨대, 인간 개체에게 투여될 때) 적어도 몇 시간 내지 하루의 반감기를 가지는 인테그린 길항제 티오에테르 펩티드 분자를 제공한다. 다른 실시양태에서, 펩티드 분자는 치료적 유효량의 매주 (q.w.) 투여에 충분한 3일 이상의 반감기를 가진다. 또한, 다른 실시양태에서, 펩티드 분자는 치료적 유효량의 매 2주 (b.i.w.) 또는 매달 투여에 충분한 8일 이상의 반감기를 가진다. 다른 실시양태에서, 티오에테르 펩티드 분자는 비유도체화된 또는 비변형된 이량체 분자에 비해, 더 긴 반감기를 갖도록 유도체화되거나 변형된다. 다른 실시양태에서, 펩티드 분자는 혈청 반감기를 증가시키도록 하나 이상의 화학적 변형을 포함한다.

[0735] 본원에 기술된 적어도 하나의 치료 또는 전달 시스템에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물 중 하나의 치료적 유효량은 순수한 형태 또는, 이러한 형태가 존재할 때 약제학적으로 허용가능한 염 형태로 사용될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "치료적 유효량"은 임의의 의학적 치료에 적용가능한 바람직한 유익/위험 비율로 인테그린-관련 질환을 치료하기 위해 (예를 들면, IBD와 연관된 염증을 감소시키기 위해) 티오에테르 펩티드 분자의 충분한 양을 기술하는 것을 의미한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 전체 일일 사용량이 건전한 의학적 판단의 범주 내에서 주치의에 의해 결정될 것이라는 점이 이해될 것이다. 임의의 특정한 환자를 위한 특이적 치료적 유효 용량 수준은 하기를 포함하는 다양한 요인에 좌우될 것이다: a) 치료될 장애 및 장애의 중증도; b) 사용된 특정 화합물의 활성; c) 사용된 특정 조성물, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 및 환자의 식사; d) 사용된 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 속도; e) 치료의 지속기간; f) 사용된 특정 화합물과 조합으로 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학기술 분야에서 잘 알려져 있는 요인 등. 예를 들면, 바람직한 치료적 효과를 달성하는 데 요구되는 용량보다 더 낮은 수준으로 화합물의 용량을 개시하고, 바람직한 효과가 달성될 때까지 용량을 점진적으로 증가시키는 것은 당해 분야의 기술 내에 속하는 것이다.

[0736] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 관심의 티오에티르 펩티드 분자를 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제는 비-독성 고체, 반-고체 또는 액체 충전제, 희석제, 피막화 물질 또는 임의의 유형의 제형화 보조제를 지칭한다. 조성물은 비경구적으로, 수조내로 (intracisternally), 질내로, 복강내로, 국소적으로 (예컨대, 분말, 연고, 점안제, 좌약, 또는 경피적 패치에 의해서), 직장으로, 또는 볼내로 투여될 수 있다. 용어 "비경구적"은 본원에 사용되는 바와 같이, 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하, 피부내 및 동맥내 주사 및 주입을 포함하는 투여 방식을 지칭한다.

[0737] 특정 실시양태에서, 비경구적 주사를 위한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 무균 수용성 또는 비수용성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 뿐만 아니라 사용 직전에 무균의 주사가능한 용액 또는 분산액 내로 재구성을 위한 무균 분말을 포함한다. 적합한 수용성 및 비수용성 담체, 희석제, 용매 또는 운반체의 예로는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 카르복시메틸셀룰로스 및 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예컨대, 올리브오일), 및 에틸올레이트와 같은 주사가능한 유기 에스테르를 포함

한다. 적절한 유동성은, 예를 들면 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구된 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0738] 이들 조성물은 또한 보존제, 습윤화제, 에멀전화제, 및 분산제와 같은 아쥬반트를 포함할 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항세균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 또한, 당, 염화나트륨 등과 같은 등장제를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사가능한 약제학적 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 포함에 의해 유도될 수 있다.

[0739] 주사가능한 저장 (depot) 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드, 폴리(오르토에스테르), 폴리(무수물), 및 PEG와 같은 (폴리)글리콜과 같은 생분해가능한 중합체 내에 약물의 미세캡슐 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 의존적으로, 약물 방출의 속도가 조절될 수 있다. 저장 주사가능한 제형은 또한 신체 조직과 적합한 리포좀 또는 미세에멀젼 내에 약물을 포집하여 제조된다.

[0740] 주사가능한 제형은, 예를 들면, 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해 또는 무균수 또는 기타 무균의 주사가능한 배지에서 용해 또는 분산될 수 있는 무균의 고체 조성물의 형태인 무균화 제제를 사용 직전에 도입하여, 무균화될 수 있다.

[0741] 국소적 투여는 폐 및 눈의 표면을 포함하는 피부 또는 점막으로의 투여를 포함한다. 흡입 및 비강용 조성물을 포함하는, 국소적 폐 투여를 위한 조성물은 수용성 및 비-수용성 제형으로 용액 및 현탁액을 포함할 수 있고, 압축되거나 비-압축될 수 있는 건조 분말로서 제조될 수 있다. 비-압축된 분말 조성물에서, 미세하게 분할된 형태의 활성 성분은, 예를 들면, 직경이 최대 100 마이크로미터인 크기를 갖는 입자를 포함하는, 더 큰 크기를 가지는 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체를 가진 혼합물로 사용될 수 있다. 적합한 불활성 담체에는 락토스와 같은 당이 포함된다.

[0742] 대안적으로, 조성물은 압축되고 질소 또는 액화된 기체 추진제와 같은 압축된 기체를 포함할 수 있다. 액화된 추진제 매질 및 실제로 전체 조성물은 이들 내에서 활성 성분이 임의의 실질적인 정도로 용해되지 않도록 하는 것이 바람직하다. 압축된 조성물은 또한 액체 또는 고체 비-이온성 표면 활성 제제와 같은 표면 활성 제제를 포함할 수 있거나 고체 음이온성 표면 활성 제제일 수 있다. 나트륨 염의 형태로 고체 음이온성 표면 활성 제제를 사용하는 것이 바람직하다.

[0743] 국소적 투여의 추가의 형태는 눈으로 투여된다. 본 발명의 화합물은, 예를 들면 전방, 후방, 유리체, 수양액, 유리 체액, 각막, 홍채/속눈썹, 렌즈, 맥락막/망막 및 공막과 같은 눈의 각막 및 내부 부위로 화합물이 침투하도록 허용하는데 충분한 기간 동안 눈 표면과의 접촉이 유지되도록, 약제학적으로 허용가능한 안과적 운반체 내로 전달된다. 약제학적으로 허용가능한 안과적 운반체는, 예를 들면 연고, 식물성 오일 또는 피막화 물질일 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 화합물은 유리 및 수양액 내로 직접적으로 주사될 수 있다.

[0744] 직장내 또는 질내 투여를 위한 조성물은 바람직하게 본 발명의 화합물을 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약 왁스와 같이 실온에서는 고체이지만 신체 온도에서는 액체이고, 따라서 직장 또는 질 강에서 녹아 활성 성분을 방출하는, 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 조제될 수 있다.

[0745] 본 발명의 화합물은 또한 리포좀의 형태로 투여될 수 있다. 당해 분야에 알려진 바와 같이, 리포좀은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유래된다. 리포좀은 수용성 매질에 분산된 단일-, 또는 다중-층상의 수화된 액체 결정에 의해 형성된다. 리포좀을 형성할 수 있는 임의의 비-독성, 생리학적으로 허용가능하고 대사가능한 지질이 사용될 수 있다. 리포좀 형태의 본 조성물은 본 발명의 화합물에 추가하여, 안정화제, 보존제, 부형제 등을 포함할 수 있다. 바람직한 지질은 포스파티딜 콜린 (레시틴) 및 세린을 포함하는 천연 및 합성 둘 모두의 인지질이다. 리포좀을 형성하는 방법은 당해 분야에서 알려져 있다.

[0746] 인간 또는 기타 숙주에게 단일 또는 분할된 용량으로 투여되는 본 발명의 조성물의 전체 일일 용량은, 예를 들면 매일 0.0001 내지 300 mg/kg 체중, 더욱 일반적으로 1 내지 300 mg/kg 체중의 양일 수 있다.

[0747] *장 염증의 비-침습적 검출*

[0748] 본 발명의 티오에테르 펩티드는 본 명세서 또는 첨부의 도면에 기술된, 서열 번호 1 내지 32로부터 선택되고 이에 상응하며, 또한 비-침습적 진단 절차의 일부로서 적어도 하나의 킬레이팅 기 및 검출가능한 표지로 표지된 경구적으로 안정한 티오에테르 펩티드 단량체 또는 이량체 분자를 사용하는 마이크로 PET 촬영에 의해 장 염증의 검출, 평가 및 진단에 사용될 수 있다. 일 실시양태에서, 인테그린 길항제 티오에테르 펩티드 단량체 또는

이량체 분자는 경구적으로 안정한 펩티드 분자를 제공하기 위해 이관능성 킬레이팅제와 접합된다. 다른 실시양태에서, 인테그린 길항제 펩티드 단량체 또는 이량체 분자는 경구적으로 안정한 펩티드 분자를 제공하기 위해 방사선 표지된다. 경구적으로 안정한, 킬레이트화된 또는 방사선 표지된 펩티드 분자는 그 후에 경구적으로 또는 직장으로 개체에 투여된다. 일 실시양태에서, 경구적으로 안정한 펩티드 단량체 또는 이량체 분자는 음용수에 포함된다. 펩티드 분자의 흡수 후, 마이크로PET 촬영은 개체의 장 및 소화관 전체에 걸쳐서 염증을 영상화하는데 사용될 수 있다.

발명의 효과

[0749] 본 발명은 생체 내에서 점막성 어드레신 세포 부착 분자 (MAdCAM)에 대한 α4β7의 결합을 억제하는 티오에테르 단량체 및 이량체 펩티드 분자를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0750] 본 발명의 상기-재인용된 것 및 기타 특징 및 장점이 획득된 방식이 쉽게 이해되기 위하여, 상기에 간략하게 기술된 본 발명의 보다 상세한 설명은 첨부된 도면에 도시된 그의 특정한 실시양태를 참조하여 기술될 것이다. 이들 도면이 본 발명의 전형적인 실시양태만을 나타내고 따라서 그의 범위를 제한하는 것으로 고려되지 않는다는 점을 이해하면서, 본 발명은 하기 첨부 도면의 사용을 통하여 추가적인 특이성 및 세부사항을 가지고 기술되고 설명될 것이다:

도 1은 본 발명의 펩티드 이량체의 특정 대표적인 실시양태에 따라서 링커 분자를 통한 C- 및 N-말단 이량체화를 보여주는 모식도이다. 예를 들어, C-말단 이량체화에서, NH_2 기는 C-말단 아미노산의 측쇄일 수 있고, N-말단 이량체화에서, NH_2 기는 N-말단 유리 아민 기일 수 있다.

도 2는 서열 번호 22에 따른 2개의 티오에테르 단량체 아단위를 포함하는, 인테그린 길항제 펩티드 이량체를 보여주는 모식도이고, 여기서 아단위는 본 발명의 대표적 실시양태에 따라서 정렬되고 DIG 링커 모이어티에 의해 이들 각각의 C-말단에 연결된다. 소문자 k는 D-리신을 나타낸다.

도 3은 서열 번호 1 (서열식 I)에 따른 고리화된, 티오에테르 펩티드 단량체 또는 이량체 분자의 단량체 아단위를 보여주는 모식도이고, 여기서 티오에테르 결합은 본 발명의 대표적인 실시양태에 따라서 Xaa^4와 Xaa^{10} 사이에 형성된다.

도 4는 서열 번호 2 (서열식 II)에 따른 고리화된, 티오에테르 펩티드 단량체 또는 이량체 분자의 단량체 아단위를 보여주는 모식도이고, 여기서 Xaa^1은 본 발명의 대표적인 실시양태에 따라서 Xaa^7과 티오에테르 결합을 형성하는 2-메틸벤조일 모이어티이다. R1-R4에서의 치환을 위한 적합한 화학적 모이어티의 비-제한적 예시는 하기에 제공되고 논의된다.

도 5는 본 발명의 이량체 분자의 단량체 아단위를 이량체화, 예컨대, 설프히드릴 기를 통한 이량체화에 사용될 수 있는 예시적인 링커 시스템의 도표이다. 도 5는 아단위가 정렬되고 본 발명의 설프히드릴-대-설프히드릴 가교를 결합시키는 펩티드 이량체를 형성하기 위해 2개의 황-함유 아미노-산을 연결하는 링커에 의해 이들 각각의 C-말단에 결합된 한 쌍의 인테그린 길항제 단량체 아단위를 보여주고, 여기서 X_1 및 X_2는 H 또는 Me이고; 링커 (Y)는 하기와 같이 정의된다. 특정 실시양태에서, 링커 (Y)는 호모이관능성 말레이미드 가교제, 다이-할라이드, 1,2-비스(브로모모메틸)벤젠, 1,2-비스(클로로모메틸)벤젠, 1,3-비스(브로모모메틸)벤젠, 1,3-비스(클로로모메틸)벤젠, 1,4-비스(브로모모메틸)벤젠, 1,4-비스(클로로모메틸)벤젠 3,3'-비스-브로모모메틸-비페닐, 또는 2,2'-비스-브로모모메틸-비페닐을 포함할 수 있다. 특정 할로아세틸 가교제는 아이오도아세틸 또는 브로모아세틸 기를 함유한다. 특정 실시양태에서, 이들 호모이관능성 링커는, 예컨대, PEG 또는 지방족 쇄를 포함하는 스페이서를 함유할 수 있다.

도 6은 모의 창자액 (stimulated intestinal fluid: SIF)에서 본 발명의 다양한 비-제한적인 대표적 실시양태에 따라서 서열 번호 23 및 서열식 (II)에 따른 다양한 티오에테르 펩티드 이량체 화합물에 대한 효능 및 안정성 데이터를 입증하는 차트이다. 소문자는 D-아미노산을 나타낸다.

도 7은 본 발명의 다양한 비-제한적인 대표적 실시양태에 따라서 서열식 II에 따른 다양한 펩티드 단량체 화합물의 효능 데이터를 입증하는 차트이다.

도 8은 모의 창자액 (SIF)에서 본 발명의 다양한 비-제한적인 대표적 실시양태에 따라서 서열식 (II)에 따른 다양한 펩티드 단량체 화합물에 대한 안정성 데이터를 입증하는 차트이다.

서열목록

첨부하는 서열 목록에 열거된 아미노산 서열은 37 C.F.R. 1.822에 정의된 바와 같은, 3문자 코드를 사용하여 표시된다. 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 단량체 아단위의 서열이 표시된다.

첨부의 서열 목록에서:

서열 번호 1은 서열식 (I)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 2는 서열식 (II)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 1 내지 32는 본 발명에 따른 다양한 티오에테르 이량체 화합물을 형성하도록 이량체화된 예시적인 티오에테르 단량체 펩티드 또는 티오에테르 펩티드 아단위의 아미노산 서열을 나타내고, 이들 서열은 N(알파)-Me-Arg로 치환되어 있다.

서열 번호 33은 서열식 (I-1)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 34는 서열식 (I-2)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 35는 서열식 (I-3)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 36은 서열식 (I-A)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 37은 서열식 (I-B)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 38은 서열식 (I-C)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 39는 서열식 (I-D)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 40은 서열식 (I-E)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 41은 서열식 (I-F)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 42는 서열식 (I-G)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 43은 서열식 (I-H)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 44는 서열식 (I-I)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 45는 서열식 (II-A)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 46은 서열식 (III)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 47은 서열식 (IV)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자

또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 48은 서열식 (A)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 49는 서열식 (V)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체성 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 50은 서열식 (VI)의 다양한 티오에테르 펩티드 또는 펩티드 아단위를 나타내는 단량체성 펩티드 분자 또는 이량체 분자의 펩티드 아단위를 나타낸다.

서열 번호 1, 2, 5, 6, 9 내지 21 및 25 내지 32는, 이로 제한되는 것은 아니지만, 시클로프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 석신산, 글루타르산, 시클로펜탄 카르복실산, 3,3,3-트리플루오로프로페온산, 및 3-플루오로메틸부티르산을 포함하는, 본원에 기술된 아실화 유기 화합물 및 방법 중 하나를 이용하여 이들의 N-말단에서 아실화될 수 있는 예시적인 티오에테르 펩티드의 다양한 아미노산 서열을 나타낸다.

서열 번호 1 내지 21 및 25 내지 32는 본 발명에 따라서 다양한 티오에테르 이량체 화합물을 형성하도록 이들의 N- 또는 C-말단 중 하나에서 이량체화될 수 있는 예시적인 단량체 아단위의 아미노산 서열을 나타낸다.

서열 번호 22 내지 24는 본 발명에 따라서 다양한 티오에테르 이량체 화합물을 형성하도록 이들의 C-말단에서 이량체화될 수 있는 단량체 아단위의 아미노산 서열을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0751] 실시예 1

[0752] 티오에테르 펩티드 단량체 및 이량체 분자의 합성

[0753] 본 발명의 펩티드 단량체 또는 펩티드 아단위는 통상의 기술자에 공지된 다수의 기법에 의해 합성될 수 있다. 신규하고 독특한 티오에테르 펩티드 분자를 합성하고, 정제하였으며, 펩티드 이량체 분자의 경우에는 본원에 제공된 기법을 이용하여 이량체화하였다.

[0754] *합성*

[0755] 본 발명의 펩티드를 Protein Technology사의 심포니 다중 채널 합성기 (Symphony multiple channel synthesizer) 상에서 메리필드 (Merrifield) 고체상 합성 기법을 사용하여 합성하였다. 펩티드를 HBTU (O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트), 디이소프로필에틸아민 (DIEA) 결합 조건을 이용하여 조립하였다. 링크 아마이드 MBHA 레진 (100 내지 200 메쉬, 0.57 mmol/g)을 C-말단 아마이드를 갖는 펩티드에 대해 사용하고, N-a-Fmoc 보호된 아미노산을 갖는 사전-로우딩된 왕 (Wang) 레진을 C-말단 산을 갖는 펩티드에 대해 사용하였다. 결합 시약 (사전 혼합된 HBTU 및 DIEA)을 100 mmol 농도로 제조하였다. 유사하게 아미노산 용액을 100 mmol 농도로 제조하였다. 펩티드를 표준 심포니 프로토콜을 이용하여 조립하였다.

[0756] *조립*

[0757] 펩티드 서열을 하기와 같이 조립하였다: 각 반응 바이알 중의 레진 (250 mg, 0.14 mmol)을 4 ml의 DMF로 2회 세척하고 이어서 2.5 ml의 20% 4-메틸 피페리딘 (Fmoc 탈-보호)으로 10분간 처리하였다. 레진을 그 후에 여과하고 DMF (4 ml)로 2회 세척한 후 N-메틸 피페리딘으로 추가 30분간 재-처리하였다. 레진을 다시 DMF (4 ml)로 3회 세척한 후 이어서 2.5 ml의 아미노산 및 2.5 ml의 HBTU-DIEA 혼합물을 첨가하였다. 45분의 빈번한 교반 후, 레진을 여과하고 DMF (각 4 ml)로 3회 세척하였다. 본 발명의 전형적인 펩티드의 경우에, 이중 결합을 수행하였다. N-Me-Arg 및 2-(클로로메틸)벤조산 결합의 경우, DMF 중에서 2.0 당량의 2-(클로로메틸)벤조산, 2.0 당량의 PyAOP, 및 4 당량의 DIEA의 이중 결합을 1시간 동안 수행하였다. 클로라닐 (Chloranil) 검사를 이용하여 반응 완료를 모니터링하였다. 결합 반응이 완료된 후, 레진을 이후의 아미노산 결합을 진행하기 전에 DMF (각 4 ml)로 3회 세척하였다.

[0758] *절단*

[0759] 펩티드 조립의 완료 이후에, 펩티드를 절단 시약, TFA:물:TIPS (92.5v:5v:2.5v)으로 처리하여 레진으로부터 절단하였다. 절단 시약은 레진, 뿐만 아니라 모든 잔여 측쇄 보호기로부터 펩티드를 성공적으로 절단할 수 있었

다.

[0760] 절단 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 소모된 레진을 여과하여 제거하였다. 여과물을 그 후에 냉각 에틸 에테르 내로 침전시켰고 원심분리하여 펩티드를 수집하였다. 에틸 에테르를 버리고, 고형 침전물을 냉각 에틸 에테르로 2회 세척하였다. 조 (crude) 펩티드를 아세토니트릴:물 (1% TFA로 7:3)의 용액에 용해시키고 여과하였다. 그 후에 선형 펩티드의 품질을 정제되기 전에 전기분사 이온화 질량 분광분석법 (ESI-MS) (Micromass/Waters ZQ)을 이용하여 확인하였다.

[0761] *티오에테르 결합 형성*

[0762] 비정제된 선형 단량체 (50 mg)를 50:50 ACN:물 (2.5 mg/ml)에 용해시킨 후 0.1 M 트리스-HCl 완충제 (pH 8.5) 중에서 약 1 mg/mL로 희석하였다. 반응을 LCMS를 사용하여 모니터링하였다. 반응이 완료되면 (일반적으로 밤새), 반응 혼합물을 물로 희석하고 RP-HPLC로 정제하였다.

[0763] *정제*

[0764] 분석용 역상, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 제미니 (Gemini) C18 컬럼 (4.6 mm × 250 mm) (Phenomenex) 상에서 수행하였다. 반-분취용 역상 HPLC를 제미니 10 μm C18 컬럼 (22 mm × 250 mm) (Phenomenex) 또는 주피터 10 μm, 300 Å C18 컬럼 (21.2 mm × 250 mm) (Phenomenex) 상에서 수행하였다. 1 mL/분 (분석용) 및 15 mL/분 (분취용)의 유속에서 완충제 A (이동상 A: 0.15% TFA를 함유하는 물, 이동상 B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴 (ACN)) 중에서 완충제 B의 선형 구배를 이용하여 분리를 달성하였다. 1 mL/분 (분석용) 및 15 mL/분 (분취용)의 유속에서 완충제 A (이동상 A: 0.15% TFA를 함유하는 물, 이동상 B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴 (ACN)) 중에서 완충제 B의 선형 구배를 이용하여 분리를 달성하였다.

[0765] *링커 활성화 및 이량체화*

[0766] 소규모 DIG 링커 활성화 과정: 5 mL의 NMP를 IDA 이중산 (304.2 mg, 1 mmol), N-히드록시석시니미드 (NHS, 253.2 mg, 2.2 당량, 2.2mmol) 및 교반 막대를 포함하는 유리 바이알에 첨가하였다. 고체 출발 물질이 완전하게 용해되도록 혼합물을 실온에서 교반하였다. N,N'-다이시클로헥실카보다이이미드 (DCC, 453.9 mg, 2.2 당량, 2.2 mmol)를 그 후에 혼합물에 첨가하였다. 침전물이 10분 이내에 나타났고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 더 교반하였다. 그 후에 침전된 다이시클로헥실우레아 (DCU)를 제거하기 위해 반응 혼합물을 여과하였다. 활성화된 링커를 이량체화에 사용하기 전에 폐쇄된 바이알에 보관하였다. 활성화된 링커의 공칭 농도(nominal concentraion)는 대략 0.20 M이었다.

[0767] PEG 링커를 사용한 이량체화의 경우, 사전-활성화 단계를 포함하지 않는다. 상업적으로 이용가능한 사전-활성화된 이관능성 PEG 링커를 사용하였다.

[0768] 이량체화 과정: 2 mL의 무수 DMF를 펩티드 단량체 (0.1 mmol)를 포함하는 바이알에 첨가하였다. 펩티드의 pH를 DIEA를 이용해 8 내지 9로 조정하였다. 활성화된 링커 (IDA 또는 PEG13, PEG 25) (단량체 대비 0.48 당량, 0.048 mmol)를 그 후에 단량체 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이량체화 반응의 완료를 분석용 HPLC를 사용하여 모니터링하였다. 이량체화 반응의 완료에 요구되는 시간은 링커에 따라서 달라진다. 반응의 완료 후에, 펩티드를 냉각 에테르에서 침전시키고 원심분리하였다. 상청액 에테르층을 제거하였다. 침전 단계를 2회 반복하였다. 조 이량체를 그 후에 역상 HPLC (Luna C18 support, 10 u, 100 A, 이동상 A: 0.1% TFA를 함유하는 물, 유동상 B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴 (ACN), 구배는 60분에 걸쳐서 15 mL/분의 유속으로 15% B로 시작하여 45% B까지 변화함) 상에 로우딩하였다. 순수한 산물을 함유하는 분획을 그 후에 동결건조기 상에서 냉동-건조시켰다.

[0769] 표 4 및 5에 나타난 펩티드 단량체 및 펩티드 이량체를 합성하고 추가로 특성을 분석하였다. 표 4는 본 발명의 다양한 비-제한적인, 대표적 실시양태에 따른 다양한 단량체 펩티드 화합물을 나타낸다. 아미노산 잔기는 서열식 (II)에 따른, 번호 Xaa^{1-10} 이다. 그러나, 이들 잔기는 또한 서열식 (I)에서 Xaa^{4-13}에 상응하는 것으로 이해되어야 한다. 펩티드의 아미노산 서열이 보여지는데, "2-벤질"은 2-메틸벤조일을 나타내고, 소문자는 D-아미노산을 나타낸다. 각각의 펩티드는 위치 1에 나타난 아미노산 잔기 또는 모이어티와 위치 7에 나타난 아미노산 잔기 사이의 분자 내 티오에테르 결합을 통해 고리화된다. 표 5는 본 발명의 다양한 비-제한적인, 대표적 실시양태에 따른 다양한 펩티드 이량체 화합물을 나타낸다. 펩티드의 아미노산 서열이 보여지는데, "2-벤질"은 2-메틸벤조일을 나타내고, 소문자는 D-아미노산을 나타낸다. 아미노산 잔기는 잔기는 서열식 (II)에 따른, 번호 Xaa^{1-10} 이다. 그러나, 이들 잔기는 또한 서열식 (I)에서 Xaa^{4-13}에 상응하는 것으로 이해되어야 한다. 펩티드

이량체의 각각의 단량체 아단위는 위치 1에 나타난 아미노산 잔기 또는 모이어티와 위치 7에 나타난 아미노산 잔기 사이의 분자 내 티오에테르 결합을 통해 고리화된다. 펩티드 이량체의 펩티드 단량체 아단위는 지시된 DIG, ADA, IDA, IDA-Palm, IDA-라우릴, IDA-올레일, 또는 IDA-PEG 링커에 의해 이들의 C-말단에서 이량체화된다.

표 4

예시적인 티오에테르 단량체

서열번호	펩티드 서열	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
391	(티오에테르)	아세틸	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	k	NH2	
392	(티오에테르)	아세틸	N-Me-R	S	D	T	L	호모Cys	W	k	NH2	
51	(티오에테르)	프로피오닐	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	k	NH2	
52	(티오에테르)	알파-브로모isp부티릴	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	k	NH2	
53	(티오에테르)	아세틸	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	NH2	
54	(티오에테르)	프로피오닐	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	NH2	
55	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	E	k	NH2
56	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	k	NH2
57	(티오에테르)	프로피오닐	N-Me-R	S	D	T	L	hC	W	k	NH2	
58	((티오에테르)	부티릴	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	k	NH2)2	
59	(티오에테르)	2-벤질	R	S	D	T	L	C	W	k	NH2	
60	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2
61	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	b-H-E	k	NH2
62	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	N-Me-k	NH2
63	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	Y	N-Me-E	NH2
64	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	W	E	k	NH2
65	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F	e	k	NH2
66	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	c	W	b-H-E	k	NH2
67	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Hcys	W	E	k	NH2
68	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	e	k	NH2
69	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	e	N-Me-E	NH2
70	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	b-H-E	k	NH2

[0770]

[0771]

70	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	b-H-E	k	NH2
71	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	f	2-Nal	k	NH2
72	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	f	E	k	NH2
73	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F	b-H-E	k	NH2
74	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	b-H-E	k	NH2
75	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	e	k	NH2
76	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(CF3)	E	k	NH2
77	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1Nal	E	k	NH2
78	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	E	k	NH2
79	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	e	k	NH2
80	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	k(Ac)	NH2
81	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k(Ac)	NH2
82	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k(PEG8)	NH2
83	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	b-H-E	k(Ac)	NH2
84	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	N-Me-k(Ac)	NH2
85	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	Y	N-Me-E(Ac)	NH2
86	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	W	E	k(Ac)	NH2
87	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F	e	k(Ac)	NH2
88	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(CF3)	E	k(Ac)	NH2
89	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1Nal	E	k(Ac)	NH2
90	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	E	k(Ac)	NH2
91	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	e	k(Ac)	NH2
92	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dap	NH2
93	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dab	NH2
94	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dap	NH2
95	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dab	NH2
96	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	NH2	

97	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	NH2	
98	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	NH2	
99	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	L	NH2
100	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	S	NH2
101	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	F	NH2
102	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	H	NH2
103	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Q	NH2
104	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Y	NH2
105	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	l	NH2
106	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	s	NH2
107	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	f	NH2
108	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	e	NH2
109	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	h	NH2
110	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	y	NH2
111	((티오에테르)	3-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2
112	(티오에테르)	4-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2
113	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	E	NH2
114	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	e	NH2	
115	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E(OMe)	k	NH2
116	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	NH2		
117	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	E	k	NH2
118	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	k	OH	
119	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Atc	bHE	NH2	
120	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	에리쓰로-b-F-S	bHE	NH2	
121	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	에리쓰로-b-F-S	bHE	NH2	
122	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	쓰레오-b-F-S	bHE	NH2	

[0772]

123	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	쓰레오-b-F-S	bHE	NH2	
124	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bpa	bHE	NH2	
125	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(3-Me)	bHE	NH2	
126	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(2-Me)	bHE	NH2	
127	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(2-CF3))	bHE	NH2	
128	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	b-Me-F	bHE	NH2	
129	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	b-Me-F	bHE	NH2	
130	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	b-다이메틸-F	bHE	NH2	
131	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	b-다이메틸-F	bHE	NH2	
132	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	4-Me-F	bHE	NH2	
133	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	bHE	NH2	
134	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	NH2	
135	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	N-Me-E	NH2	
136	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	N-Me-D	NH2	
137	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	알파-H-E	NH2	
138	((티오에테르)	2-벤질	Cit	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	NH2	
139	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	A	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	NH2	
140	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	Abu	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	NH2	
141	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	Thu	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	NH2	
142	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	N-Me-E	OH	
224	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dap	Ac
225	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	F	e	N-Me-k	NH2
226	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	W	E	N-Me-K	NH2
227	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	F	e	N-Me-k	NH2
228	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	W	E	N-Me-k	NH2
229	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	F	e	N-Me-k	NH2
230	Ac	C(티오에테르 프로판)	N-Me-R	S	D	T	L	C(티오에테르 프로판)	W	E	k	NH2

[0773]

231	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dab	Ac
232	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dab	Ac
233	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dab	NH2
234	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dap	Ac
235	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	e	k	NH2
236	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	f	k	NH2
237	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	y	k	NH2
238	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	e	k	NH2
239	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	P	k	NH2
240	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	P	K	NH2
241	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	p	K	NH2
242	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(2-카르바모일)	e	k	NH2
243	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(3-카르바모일)	e	k	NH2
244	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	e	k	NH2
245	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(2,4-Cl)	e	k	NH2
246	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(3,4-Cl)	e	k	NH2
247	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-OMe)	e	k	NH2
248	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	h	k	NH2
249	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	F(4-COOH)	k	NH2
250	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	e	k	NH2
251	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-F)	e	k	NH2
252	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	e	k	NH2
253	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	Tic	k	NH2
254	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	w	k	NH2
255	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	f	k	NH2
256	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	h	k	NH2

[0774]

[0775]

257	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	l	k	NH2
258	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	r	k	NH2
259	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	Tic	k	NH2
260	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	t	k	NH2
261	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	f	k	NH2
262	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	h	k	NH2
263	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	l	k	NH2
264	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	r	k	NH2
265	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	Tic	k	NH2
266	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4CF3)	e	k	NH2
270	((티오에테르)	2-벤실	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	b-호모Glu	k	NH2
271	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	E	k	NH2
272	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	E	k	NH2
273	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	E	k	NH2
274	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	b-호모Glu	k	NH2
275	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	b-호모Glu	k	NH2
276	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	b-호모Glu	k	NH2
277	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	E	k	NH2
278	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	b-호모Glu	k	NH2
279	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E	k	NH2
280	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	b-호모Glu	k	NH2
281	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	E	k	NH2

[0776]

282	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	b-호모Glu	k	NH2
283	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	k	NH2	
284	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	k	NH2	
285	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	E	N-Me-K	NH2
286	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	E	N-Me-k	NH2
287	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	b-호모Glu	N-Me-K	NH2
288	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	b-호모Glu	N-Me-k	NH2
289	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	E	N-Me-K	NH2
290	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	E	N-Me-k	NH2
291	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	b-호모Glu	N-Me-K	NH2
292	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	b-호모Glu	N-Me-k	NH2
293	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E	N-Me-K	NH2
294	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E	N-Me-k	NH2
295	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	b-호모Glu	N-Me-K	NH2
296	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	b-호모Glu	N-Me-k	NH2
297	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	E	N-Me-K	NH2
298	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	E	N-Me-k	NH2
299	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	b-호모Glu	N-Me-K	NH2
300	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	b-호모Glu	N-Me-k	NH2

표 5

예시적인 티오에테르 이량체

서열번호	펩타드 서열	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		링커
143	[(티오에테르)아세틸]	아세틸	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	k	NH2)2		DIG
144	[(티오에테르)프로피오닐]	프로피오닐	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	k	NH2)2		DIG
145	[(티오에테르)2-벤질]	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	E	k	NH2)2	DIG
146	[(티오에테르)2-벤질]	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	k	NH2)2	DIG
147	((티오에테르)아세틸)	아세틸	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	NH2)2		DIG
148	((티오에테르)프로피오닐)	프로피오닐	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	NH2)2		DIG
149	[(티오에테르)프로피오닐]	프로피오닐	N-Me-R	S	D	T	L	hC	W	k	NH2)2		DIG
150	((티오에테르)2-벤질)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2	DIG
151	((티오에테르)2-벤질)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	b-H-E	k	NH2)2	DIG
152	((티오에테르)2-벤질)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	N-Me-k	NH2)2	DIG
153	((티오에테르)2-벤질)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	Y	N-Me-K	NH2)2	DIG
154	((티오에테르)2-벤질)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	W	E	k	NH2)2	DIG
155	((티오에테르)2-벤질)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F	e	k	NH2)2	DIG
156	(티오에테르)2-벤질	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	c	W	b-H-E	k	NH2)2	DIG
157	(티오에테르)2-벤질	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Hcys	W	E	k	NH2)2	DIG
158	(티오에테르)2-벤질	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	e	k	NH2)2	DIG
159	(티오에테르)2-벤질	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	e	k	NH2)2	DIG
160	(티오에테르)2-벤질	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	e	N-Me-K	NH2)2	DIG
161	(티오에테르)2-벤질	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	b-H-E	k	NH2)2	DIG
162	(티오에테르)2-벤질	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	f	2-Nal	k	NH2)2	DIG
163	(티오에테르)2-벤질	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	f	E	k	NH2)2	DIG
164	(티오에테르)2-벤질	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F	b-H-E	k	NH2)2	DIG
165	(티오에테르)2-벤질	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	b-H-E	k	NH2)2	DIG
166	((티오에테르)2-벤질)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(CF3)	E	k	NH2)2	DIG

[0777]

[0778]

167	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1Nal	E	k	NH2)2		DIG
168	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	E	k	NH2)2		DIG
169	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	e	k	NH2)2		DIG
170	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2		ADA
171	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2		IDA
172	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen(=O)	2-Nal	e	k	NH2)2		DIG
173	(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen(=O)	2-Nal	e	k	NH2)2		DIG
174	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2	IDA-비오틴e	
175	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2	IDA-PEG4-비오틴	
176	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(2,4-다이Cl)	e	k	NH2)2		DIG
177	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(3,4-다이Cl)	e	k	NH2)2		DIG
178	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	e	k	NH2)2		DIG
179	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	c	Aic	e	k	NH2)2		DIG
180	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Aic	e	k	NH2)2		DIG
181	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	D-Pen	W	E	k	NH2)2		DIG
182	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	N-Me-Y	E	k	NH2)2		DIG
183	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	N-Me-F	E	k	NH2)2		DIG
184	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	e	k	NH2)2		DIG
185	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	c	Tic	e	k	NH2)2		DIG
186	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	f	E	k	NH2)2		DIG
187	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	f	e	k	NH2)2		DIG

[0779]

188	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	D-Pen	Y	e	k	NH2)2		DIG
189	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	E	T	L	Pen	F	e	k	NH2)2		DIG
190	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	L	k	NH2)2	DIG
191	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	S	k	NH2)2	DIG
192	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	F	k	NH2)2	DIG
193	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	H	k	NH2)2	DIG
194	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	E	k	NH2)2	DIG
195	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Y	k	NH2)2	DIG
196	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	l (D-L)	k	NH2)2	DIG
197	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	s	k	NH2)2	DIG
198	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	f	k	NH2)2	DIG
199	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	h	k	NH2)2	DIG
200	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	e	k	NH2)2	DIG
201	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	y	k	NH2)2	DIG
202	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	Bip	k	NH2)2		DIG
203	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F	Bip	k	NH2)2		DIG
204	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F	e	k	OH)2		DIG
205	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	Bip	k	NH2)2		DIG
206	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	Bip	k	NH2)2		DIG
207	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	e	k	OH)2		DIG
208	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	e	k	OH)2		DIG

209	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	OH)2		DIG
210	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E(OMe)	k	NH2		DIG
211	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	E(OMe)	k	NH2		DIG
212	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2		IDA-Palm
213	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2		IDA-Lauryl
214	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2		IDA-oleoyl
215	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2		IDA-PEG12-NH2
216	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	k	NH2)2			DIG
217	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2		IDA-PEG12-NH-oleoyl
218	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2		IDA-PEG12-NH-Lauryl
219	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	E	k	NH2)2		DIG
220	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	E(OMe)	k	OH)2		DIG
221	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	k	OH)2			DIG
222	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	hHE	k	NH2)2		DIG
223	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	hHE	k	OH)2		DIG
301	(티오에테르	부티릴	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	k	NH2)2	DIG		
302	(티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	c	W	b-H-E	k	NH2)2	DIG	
303	(티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Hcys	W	E	k	NH2)2	DIG	
304	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dap	Ac		
305	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dab	Ac		
306	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dap	Ac		
307	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dab	Ac		
308	(티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2	DIG	
309	티오에테르	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	NH2			
310	(티오에테르	3-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2	DIG	

[0780]

[0781]

311	(티오에테르	4-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2	DIG	
312	((티오에테르)(티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2	IDA-PEG12-NH-Lauryl	
313		2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	k	OH			
314	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E(OMe)	k	NH2)2	DIG	
315	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	f	k	NH2)2	DIG	
316	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	h	k	NH2)2	DIG	
317	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	l	k	NH2)2	DIG	
318	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	r	k	NH2)2	DIG	
319	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	Tic	k	NH2)2	DIG	
320	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	t	k	NH2)2	DIG	
321	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	E	k	NH2)2	DIG	
322	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	b-호모Glu	k	NH2)2	DIG	
323	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	E	N-Me-K	NH2)2	DIG	
324	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	E	N-Me-k	NH2)2	DIG	
325	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	b-호모Glu	N-Me-K	NH2)2	DIG	
326	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	b-호모Glu	N-Me-k	NH2)2	DIG	
327	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	f	k	NH2)2	DIG	
328	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	h	k	NH2)2	DIG	
329	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	l	k	NH2)2	DIG	
330	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	r	k	NH2)2	DIG	
331	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	Tic	k	NH2)2	DIG	

[0782]

332	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E	K	NH2)2	DIG	
333	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	b-호모Glu	K	NH2)2	DIG	
334	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	k	NH2		DIG	
335	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	k	NH2		DIG	
336	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E	N-Me-K	NH2)2	DIG	
337	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E	N-Me-K	NH2)2	DIG	
338	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	b-호모Glu	N-Me-K	NH2)2	DIG	
339	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	b-호모Glu	N-Me-K	NH2)2	DIG	
340	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	e	K	NH2)2	DIG	
341	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	E	K	NH2)2	DIG	
342	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	b-호모Glu	K	NH2)2	DIG	
343	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	E	N-Me-K	NH2)2	DIG	
344	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	E	N-Me-K	NH2)2	DIG	
345	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	b-호모Glu	N-Me-K	NH2)2	DIG	
346	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	b-호모Glu	N-Me-K	NH2)2	DIG	
347	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(2,4-Cl)	e	K	NH2)2	DIG	
348	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(2-카르바모일)	e	K	NH2)2	DIG	
349	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(3,4-Cl)	e	K	NH2)2	DIG	
350	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(3-카르바모일)	e	K	NH2)2	DIG	
351	((티오에테르)2-벤질)	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4CF3)	e	K	NH2)2	DIG	

[0783]

352	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	e	k	NH2)2	DIG
353	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	E	k	NH2)2	DIG
354	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	E	k	NH2)2	DIG
355	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	E	k	NH2)2	DIG
356	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	b-호모Glu	k	NH2)2	DIG
357	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	b-호모Glu	k	NH2)2	DIG
358	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	b-호모Glu	k	NH2)2	DIG
359	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-F)	e	k	NH2)2	DIG
360	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-OMe)	e	k	NH2)2	DIG
361	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	e	k	NH2)2	DIG
362	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	E	k	NH2)2	DIG
363	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	b-호모Glu	k	NH2)2	DIG
364	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	E	N-Me-K	NH2)2	DIG
365	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	E	N-Me-k	NH2)2	DIG
366	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	b-호모Glu	N-Me-K	NH2)2	DIG
367	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	b-호모Glu	N-Me-k	NH2)2	DIG
368	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	H	e	k	NH2)2	DIG
369	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	e	k	NH2	DIG
370	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	e	k	NH2)2	DIG
371	((티오에테르)2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dab	NH2)2	DIG

372	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	f	k	NH2)2	DIG
373	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	y	k	NH2)2	DIG
374	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	P	k	NH2)2	DIG
375	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	P	K	NH2)2	DIG
376	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	p	K	NH2)2	DIG
377	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	h	k	NH2)2	DIG
378	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	F(4-COOH)	k	NH2)2	DIG
379	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	Tic	k	NH2)2	DIG
380	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	w	k	NH2)2	DIG
381	티오에테르	아세틸	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	NH2)2		DIG
382	티오에테르	프로피오닐	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	NH2)2		DIG
383	티오에테르	프로피오닐	N-Me-R	S	D	T	L	MC	W	k	NH2)2		DIG
384	((티오에테르)	2-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	e	k	NH2)2	DIG

[0784]

[0785] 실시예 2

[0786] 티오에테르 펩티드 단량체 및 이량체 분자의 특성화

[0787] 특정 티오에테르 펩티드 단량체 및 이량체의 안정성, 효능, 및 선택성을 본원에 기술된 다양한 분석을 이용하여 결정하였다. 표 8에 열거된 펩티드가 본원에 기술된 모든 분석에 대해 대조군 펩티드로 사용될 수 있다.

[0788] *모의 창자액 (SIF) 안정성 분석*

[0789] 본 발명의 펩티드 분자의 장 안정성을 평가하기 위하여 모의 창자액 (SIF)에서 연구를 수행하였다. SIF 시약을 제조하기 위하여, 1 리터 물의 최종 부피 (최종 pH=6.5)에 0.348 g NaOH, 3.954 g 나트륨 포스페이트 1염기 1수화물 및 6.186 g NaCl을 용해시켜 블랭크 (blank) FASSIF를 제조하였다. 이 용액에, 24 g의 돼지 판크레아틴 (Sigma 카탈로그 P7545)를 첨가하고 30분간 교반하였다 (최종 판크레아틴 농도는 2.4%임). 용액을 치즈 클로쓰 (cheese cloth) 및 No. 1 와트만 (Whatman) 필터를 통해 여과하고, 10 ml 분주액 (aliquot)을 -70℃에 보관하였다. 반응을 실시하기 위해 10 ml 분주액을 37℃로 해동시키고, 125 μl 분주액을 제거하고 동일 부피의 블랭

크 FASSIF와 혼합하였다. 펩티드 스톡 용액 (100% DMSO 중의 10 mM)을 블랭크 FASSIF로 75배 희석하였다. 희석된 펩티드의 50 μl 분주액을 125 μl의 판크레아틴 (2.4%) 및 125 μl의 블랭크 FASSIF와 조합하여 1% 판크레아틴 및 22 μM 펩티드의 최종 농도를 얻었다. 반응물을 37℃에 인큐베이션하고, 다양한 시점에서 50 μl 분주액을 제거하고 50% 아세토니트릴, 50% 메탄올, 5% 포름산, 및 1 μg/ml의 내부 표준품을 함유하는 200 μl의 퀜칭 (quench) 용액을 첨가하였다. 퀜칭된 시료를 10,000 rpm에서 10 분간 원심분리하고, 상청액을 LCMS/MS로 분석하였다. 각 시점에서의 잔존 비율을 내부 표준품 대비 검사 화합물의 피크 영역 반응 비율을 토대로 계산하였다. 반감기를 그래프패드 (GraphPad)를 사용하여 1차 지수적 감쇄 함수 (first-order exponential decay equation)에 피팅함으로써 계산하였다. 이들 연구의 결과에 대한 소규모 표본추출이 본원에, 그리고 첨부의 도면에 제공되고 논의된다.

[0790] *모의 위액 (SGF) 안정성 분석*

[0791] 본 발명의 펩티드 분자의 장 안정성을 평가하기 위하여 모의 위액 (SGF)에서 연구를 수행하였다. 10 ml의 물 (최종 pH=2)에 20 mg NaCl, 32 mg 돼지 펩신 (MP Biochemicals, 카달로그 02102599), 및 70 μl HCl을 첨가하여 SGF를 제조하였다. SGF의 분주액 (각 0.5 ml)을 37℃로 미리 가온시켰다. 반응을 개시하기 위해, 1 μl의 펩티드 스톡 용액 (DMSO 중에 10 mM)을 0.5 ml의 SGF에 첨가하고 최종 펩티드 농도가 20 μM이 되도록 완전히 혼합하였다. 반응물을 가벼운 교반 하에 37℃에서 인큐베이션하였다. 각 시점 (0, 15, 30, 60분)에서 50 μl 분주액을 제거하고 반응을 퀘칭시키기 위해 0.1% 포름산을 함유하는 200 μl의 아세토니트릴에 첨가하였다. 실험이 끝날 때까지 시료를 4℃에 보관하고 10,000 rpm에서 5분간 원심분리한다. 상청액의 분주액을 제거하고, 내부 표준품을 함유하는 증류수로 1:1로 희석한 후 LCMS/MS로 분석하였다. 각 시점에서의 잔존 비율을 내부 표준품 대비 검사 화합물의 피크 영역 반응 비율을 토대로 계산하였다. 시점 0을 100%로 설정하였고, 모든 이후의 시점은 시점 0에 대해 계산하였다. 반감기를 그래프패드를 사용하여 1차 지수적 감쇄 함수에 피팅함으로써 계산하였다.

[0792] *산화환원 안정성 분석*

[0793] 본 발명의 펩티드 분자의 장 안정성을 평가하기 위하여 산화환원 조건 하에서 연구를 수행하였다.

[0794] 다이티오트레이톨 (DTT) 산화환원 안정성 분석

[0795] DMSO 중의 10 mM 펩티드 스톡 용액 5 μl를 1 ml의 100 mM 트리스-Cl (pH 7.5)에 첨가함으로써 (최종 펩티드 농도는 50 μM임) DTT 안정성 분석을 준비하였다. 시점 0분에서, 최종 DTT 농도가 0.5 mM이 되도록 5 μl의 새로 해동된 100 mM DTT 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 인큐베이션하였다. 최대 120분까지의 다양한 시점에서, 50 μl 분주액을 제거하고 10 μl의 5 M 아세트산을 첨가하여 반응을 퀜칭시켰다. 모체 펩티드의 소멸을 측정하기 위하여, 냉각된 시료 (30 μl)를 역상 HPLC 및 220 nm 에서의 UV 흡광으로 분석하였다. 반감기를 엑셀을 사용하여 1차 지수적 감쇄 함수에 피팅함으로써 계산하였다.

[0796] 시스테인/시스틴 산화환원 안정성 분석

[0797] 4.545 μl의 10 mM 펩티드 DMSO 스톡을 495.45 μl의 100 mM 트리스-Cl (pH 7.5)에 첨가함으로써 펩티드를 90 μM로 희석하였다. 55 μl의 분주액을 제거하고 100 mM 트리스-Cl (pH 7.5) 중의 20 μl의 2.5 mM 시스틴에 첨가하였다. 100 mM 트리스-Cl (pH 7.5) 중의 시스테인 스톡 용액을 하기 농도로 신선하게 준비하였다: 400 mM, 200 mM, 80 mM, 44 mM, 22 mM, 11 mM, 5.5 mM 및 블랭크. 시점 0에서, 25 μl의 각 시스테인 스톡 용액을 55 μl의 시스틴/펩티드 용액에 첨가하고 혼합물을 실온에서 40분간 인큐베이션하였다. 시료를 20 μl의 5 M 아세트산을 첨가함으로써 퀜칭시키고 역상 HPLC로 분석하였다. 산화된 펩티드의 분획을 계산하고 네른스트 방정식 (Nernst equation)에 의해 정의된 바와 같이 계산된 산화 환원 전위 (OEP)에 대해 플롯팅하였다.

[0798] *α4β7-MAdCAM 경쟁 ELISA*

[0799] 니켈 코팅된 플레이트 (Pierce # 15442)를 800 ng/웰 농도로 rh 인테그린 α4β7 (R&D Systems #5397-A30)으로 코팅하였고, 실온에서 교반하면서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 용액을 그 후에 교반에 의해 제거하고, 250 μl/웰 농도로 분석 완충제 (50 mM 트리스-HCl pH 7.6, 150 mM NaCl, 1 mM $MnCl_2$, 또는 $MgCl_2$, 0.05% 트윈-20 및 0.5% BSA)로 차단하였다. 그 후에 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 각 웰을 세척 완충제 (50 mM 트리스-HCl pH 7.6, 100 mM NaCl, 1 mM $MnCl_2$, 또는 $MgCl_2$, 0.05% 트윈-20)로 3회 세척하였다. 각 웰에 20 μM에서 시작하는 펩티드의 일련의 희석액 (분석 완충제으로 3배 희석) 25 μl를 첨가하였다. 그 후에 25 μl의 재조합 인간 MAdCAM-1 (R&D Systems #6056-MC)을 각 웰에 20 nM의 고정된 농도로 첨가하였다. 최종 개시

펩티드 농도는 10 μM이었고, 최종 MAdCAM-1 농도는 10 nM이었다. 플레이트를 그 후에 결합 평형에 도달하도록 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 웰을 그 후에 세척 완충제로 3회 세척하였다. 분석 완충제로 1:20000으로 희석된 50 μl의 마우스 항-인간 IgG1-HRP (Invitrogen # A10648)를 그 후에 각 웰에 첨가하였다. 웰을 실온에서 45분간 교반하면서 인큐베이션하였다. 그 후에 웰을 3회 세척하였다. 100 μl의 TMB를 그 후에 각 웰에 첨가하였고, 발색 시간 동안 면밀하게 관찰하였다. 2 N H_2SO_4를 이용해 반응을 정지시켰고, 450 nm에서 흡광도를 판독하였다.

[0800] *α4β1-VCAM 경쟁 ELISA*

[0801] Nunc MaxiSorp 플레이트를 1× PBS 중에서 웰당 50 μl로 400 ng/웰의 rh VCAM-1/CD106 Fc 키메라 (R&D #862-VC)로 코팅하였고 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 용액을 교반으로 제거한 후에 웰당 1× PBS 중에 250 μl의 1% BSA로 차단하였다. 웰을 그 후에 1시간 동안 교반하면서 실온에서 인큐베이션하였다. 각 웰을 그 후에 세척 완충제 (50 mM 트리스-HCl pH 7.6, 100 mM NaCl, 1 mM $MnCl_2$, 또는 $MgCl_2$, 0.05% 트윈-20)으로 1회 세척하였다. 분석 완충제 (50 mM 트리스-HCl pH 7.6, 100 mM NaCl, 1 mM $MnCl_2$, 또는 $MgCl_2$, 0.05% 트윈-20) 중의 200 μM에서 시작하는 펩티드의 일련의 희석액 25 μl를 각 웰에 첨가하였다. 추가적으로, 25 μl의 α4β1 (R&D Systems #5668-A4)을 120 nM의 고정된 농도로 각 웰에 첨가하였다. 최종 펩티드 및 α4β1 농도는 각각 100 μM 및 10 nM이었다. 플레이트를 그 후에 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 용액을 그 후에 교반에 의해 제거하고, 각 웰을 세척 완충제로 3회 세척하였다. 50 μl의 9F10 항체 (정제된 마우스 항-인간 CD49d, BD Bioscience Cat# 555502)를 그 후에 4 μg/ml 농도로 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 교반하면서 인큐베이션하였다. 용액을 다시 교반에 의해 제거하고, 각 웰을 세척 완충제로 3회 세척하였다. 분석 완충제 중에서 1:5000으로 희석된 50 μl의 퍼옥시다제-접합된 AffiniPure 염소 항-마우스 IgG (Jackson immune research, 카달로그 #115-035-003)를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 30분간 교반하면서 인큐베이션하였다. 각 웰을 그 후에 세척 완충제로 3회 세척하였다. 100 μl의 TMB를 그 후에 각 웰에 첨가하였고 발색 시간 동안 면밀하게 관찰하였다. 2 N H_2SO_4로 반응을 정지시켰고, 450 nm에서 흡광도를 판독하였다.

[0802] *PBMC 기억 T 세포 부착 분석*

[0803] 신선한 CD4+/CD45RO+ 기억 T 세포를 Aragen Bioscience Inc. (Morgan Hill, CA)에 의해 인간 말초혈액 단핵세포 (PBMC) 공여자로부터 분리하였다. 분석 플레이트를 50 mM 나트륨 바이카보네이트 완충제 pH 9.5, ON, 4C 중의 500 ng/웰로 Greiner Fluotrac 플레이트 (웰당 100 μl) 상에 고정된 IgG Fc 포획 항체 (당나귀 항 인간)를 사용하여 준비하였다. 플레이트를 차단 완충제 (25 mM 트리스 HCl, pH 7.5, 150 mM NaCl, 1.5% BSA, .05% 트윈)로 2회 세정하고 웰당 200 μl를 사용하여 37℃에서 2시간 동안 또는 RT에서 5시간 동안 차단 완충제로 차단하였다. 차단 완충제를 제거하고 차단 완충제 중의 400 ng/웰로 MAdCAM-1 또는 VCAM-1 중 하나를 첨가한 후 플레이트를 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다 (웰당 100 μl). 플레이트를 차단 완충제로 2회 세척하고, 200 μl 결합 배지 (DMEM 페놀 레드 무함유, 10 mM HEPES, 1× Na 피루베이트, 1× 글루타민, 및 사용 전에 1 mM $MnCl_2$가 보충됨)로 1회 세정하였다. 세포를 준비하기 위해, 생존력 및 세포수를 결정하기 위해 혈구계를 사용하여 트립판 블루 배제에 의해 대략 2천5백만 개의 CD4+/CD45RO+ 기억 T 세포를 계수하였다. 세포를 50 ml 코니칼 튜브로 옮기고, 1200 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 배지를 흡인하고 세포 펠렛을 15 ml 결합 배지에 재현탁하였다. 세포를 다시 원심분리하고 분석에 사용되는 결합 배지의 적합한 양 (2× 최종 밀도에서 웰당 50 μl의 세포)에 재현탁하였다. 각 웰에, 동일한 부피 (50 μl)의 검사 화합물을 첨가하고 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서 1.5시간 동안 인큐베이션하였다. 각 웰을 웰당 150 μl의 결합 배지로 3회 세척하였다. CyQuant NF 시약을 제조사가 제안한 바와 같이 준비하고, 100 μl의 CyQuant NF 시약을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서 45 분간 인큐베이션하였다. 플레이트를 검정 부착성 밀봉에 의해 빛으로부터 보호하였다. 형광 강도를 Molecular Devices Gemini EM 형광 플레이트 판독기 (Ex 485/Em530, Bottom Read, 판독 민감도 = 20)를 사용하여 측정하였다. IC50 곡선을 그래프 패드 프리즘 (Graph Pad Prism)을 사용하여 생성하고 곡선을 비-선형 회귀 (4개 매개변수) 알고리즘을 사용하여 분석하였다. log (농도) 대 RFU (Ex485/Em530)를 IC50 값을 결정하기 위해 플롯팅하였다.

[0804] *α4β7-MAdCAM 세포 부착 분석*

[0805] RPMI 8866 세포 (Sigma #95041316)를 10% 혈청 (우태아혈청, Invitrogen # 16140-071), 1 mM 나트륨 피루베이트 (Invitrogen #11360-070), 2 mM L-글루타민 (Invitrogen # 25030-081) 및 100 유닛의 페니실린 및 ml당 100

μg의 스트렙토마이신으로 페니실린-스트렙토마이신 (Invitrogen # 15140-122)이 보충된 RPMI 1640 HEPES 배지 (Invitrogen #22400-089)에서 배양하였다. 세포를 0.1% BSA, 10 mM HEPES (pH 7) 및 1 mM $MnCl_2$이 보충된 DMEM 배지 (ATCC #30-2002)로 2회 세척하였다. 세포를 4×10^6 세포/ml의 밀도로 보충된 DMEM 배지에 재-현탁하였다.

[0806] Nunc MaxiSorp 플레이트를 1×PBS 중에 웰당 50 μl로 웰당 200 ng으로 rh MAdCAM-1/Fc 키메라 (R&D #6065-MC)를 코팅하였고 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 용액을 그 후에 교반에 의해 제거하고, 웰당 250 μl의 1% BSA 함유 PBS로 차단한 후에, 1시간 동안 37℃에서 인큐베이션하였다. 용액을 교반에 의해 제거하였다. 펩티드를 웰당 50 μl의 최종 부피 (2× 농도)로 연속 희석(serial dilution)하였다. 각 웰에, 50 μl의 세포 (200,000 세포)를 첨가하고 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서 30 내지 45분간 인큐베이션하여 세포가 부착되게 하였다. 세포를 보충된 DMEM으로 3회 (세척당 100 μl) 수동으로 세척하였다. 최종 세척 후, 100 μl/웰의 보충된 DMEM 및 10 μl/웰의 MTT 시약 (ATTC cat# 30-1010K)을 첨가하였다. 플레이트를 보라색 침전이 눈에 보일 때까지 37℃, 5% CO_2에서 2 내지 3시간 동안 인큐베이션하였다. 100 μl의 계면활성제 시약 (ATTC cat# 30-1010K)을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 빛으로부터 차단하고, 증발을 막기 위해 파라필름으로 감싸고, 암소에서 실온으로 밤새 방치하였다. 플레이트를 5분간 교반하였고 570 nm에서 흡광도를 측정한다. 용량 반응을 계산하기 위하여, 세포를 함유하지 않는 대조군 웰의 흡광도 값을 각각의 검사 웰로부터 차감하였다.

[0807] *α4β1-VCAM 세포 부착 분석*

[0808] Jurkat E6.1 세포 (Sigma #88042803)를 10% 혈청 (우태아혈청, Invitrogen #16140-071), 1 mM 나트륨 피루베이트 (Invitrogen #11360-070), 2 mM L-글루타민 (Invitrogen #25030-081) 및 100 유닛의 페니실린 및 mL 당 100 μg의 스트렙토마이신으로 페니실린-스트렙토마이신 (Invitrogen #15140-122)이 보충된 RPMI 1640 HEPES 배지 (Invitrogen #22400-089)에서 배양하였다. 세포를 1% BSA, 10 mM HEPES pH 7 및 1 mM $MnCl_2$가 보충된 DMEM 배지 (ATCC #30-2002)로 3회 세척하였다. 세포를 보충된 DMEM 배지에서 4×10^6개 세포/ml의 밀도로 재현탁하였다.

[0809] Nunc MaxiSorp 플레이트를 rh VCAM-1/CD106 Fc 키메라 (R&D #862-VC)로 1× PBS 중에 웰당 50 μl로 웰당 400 ng으로 코팅하였고, 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 용액을 그 후에 교반에 의해 제거하고, 1% BSA를 함유하는 PBS를 웰당 250 μl로 차단하였으며, 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 용액을 교반에 의해 제거하였다. 펩티드를 연속 희석에 의해 웰당 최종 부피 50 μl (2× 농도)로 희석하였다. 각 웰에, 50 μl의 세포 (200,000개 세포)를 첨가하고, 플레이트를 37℃, 5% CO_2에서 30 내지 45분간 인큐베이션하여 세포가 부착되게 하였다. 세포를 DMEM 보충된 것으로 수동으로 3회 (세척 당 100 μl) 세척하였다. 최종 세척 후에, 100 μl/웰의 보충된 DMEM 및 10 μl/웰의 MTT 시약 (ATTC cat# 30-1010K)을 첨가하였다. 플레이트를 보라색 침전이 눈에 보일 때까지 37℃, 5% CO_2에서 2 내지 3시간 동안 인큐베이션하였다. 100 μl의 계면활성제 시약 (ATTC cat# 30-1010K)을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 빛으로부터 차단하고, 증발을 막기 위해 파라필름으로 감싸고, 암소에서 실온으로 밤새 방치하였다. 플레이트를 5분간 교반하고, 570 nm에서 흡광도를 측정하였다. 용량 반응을 계산하기 위하여, 세포를 함유하지 않는 대조군의 흡광도 값을 각 검사 웰로부터 차감하였다.

[0810] 본 발명의 특정 예시적인 펩티드 단량체 및 이량체에 대한 효능, 선택성 및 안정성이 표 6 및 7에 제공된다. 이들 펩티드는 표 4 및 5에 나타난 구조를 갖고, 이들은 이들의 서열번호로 식별된다. 표 6은 대표적인 펩티드 단량체에 대한 효능, 선택성 및 안정성을 제공한다. 표 7은 대표적인 펩티드 이량체에 대한 효능, 선택성 및 안정성을 제공한다. 효능의 경우, IC50 값은 * < 25 nM ** = 25-100 nM, *** = 100-1000 nM으로 나타난다. 데이터가 나타나지 않은 경우, 데이터는 결정되지 않았지만, 이들 펩티드가 α4β7 ELISA 및/또는 세포 분석에서 IC50 < 100 nM을 갖는 것으로 예상된다.

표 6

예시적인 티오에테르 단량체 펩티드의 특성화

서열번호	ELISA A4B7(nM)	ELISA A4B1(nM)	세포-부착 A4B7(nM)	PBMC IC50(nM)	SIF (돼지) (반감기, 분)	SGF (돼지) (반감기, 분)
49	**		>1000			
50	***					
51	**				6	
52	>1000					
53	***				>180	
54	>1000				second	
55	*	***	***		25	
56	*	***	***		186	
57	***				<20	
58	>1000					
59	***				<20	
60	*	***			>180	
61	*				>180	
62	*				>180	
63	*				>180	
64	*				179	
65	*		**		>180	
66	**				>180	
67	*				<20	
68	*				>180	
69	*		***		>180	
70	*				>180	
71	**				>180	
72	*				>180	
73	*				>180	

[0811]

74	*				>180	
75	*				>180	
76	*				>180	
77	*				88	
78	*				78	
79	*					
80	*		**			
81	*	***	**			
82	*		***			
83	*					
84	*					
85	*					
86	*					
87	*					
88	*		**			
89	*		***			
90	*					
91	*		***			
92	*		**			
93	*		**			
94	*		***		>180	
95	*		***		>180	
96	*		***		26	
97	*	***	**		>180, >180	>180
98	*	***	**	***	>300	>180
99	*					

[0812]

100	*		**			
101	*		***	***		
102	*		**			
103	*					
104	*		**			
105	*					
106	*		**			
107	*		**			
108	*		**			
109	*					
110	*		**			
111			>1000			
112			>1000			
113	*		**			
114	*	**	**		>180	
115	*					
116	*		**			
117			***			
118			***			
119			***			
120			***			
121			***			
122			***			
123			**			
124			**			
125			*	***	>180	

[0813]

126			**		>180	
127			**			
128			**			
129			**			
130			***			
131			**			
132			*	***	>180	
133			*	***	>180	
134			*	**	>180(428)	
135			*	***		
136			**			
137			**			
138			***			
139			**			
140			>1000			
141			>1000			
142			*			

[0814]

표 7

예시적인 티오에테르 펩티드 이량체의 특성화

서열번호	ELISA A4B7(nM)	ELISA A4B1 (nM)	세포-부착 A4B7 (nM)	세포 부착 A4B1 (nM)	PBMC IC50 (nM)	SIF (돼지) (반감기, 분)	SGF (돼지) (반감기, 분)
143	*	>1000	***				
144	*	>1000	>1000			<20	
145		***	**				
146	*	**	*			<20	
147			>1000				
148			>1000				
149			>1000			<20	
150	*	**	*	>100,000		>180, >180, >300	>180
151	*	**	*			>180	
152	*	**	*	>100,000		>180	>60
153		***	*			>180 (275)	
154	*	**	*	>100,000		<20	
155	*	***	*		**	>180, >300	>180
156		**	**	>100,000		>180	
157		***	**			<20	
158	*	***	*	>100,000		>180	
159	*	**	*	>100,000		>180	>180
160	*		*			>180	>60
161	*	**	*	>100,000		>180	
162			***			>180	
163			*			>180	
164	*	**	*	>100,000		>180	>60
165	*	**	*	>100,000		>180	>60
166	*	**	*			30	
167	*	**	*	>100,000		<20	

[0815]

168	*	**	*	>100,000			
169	*	***	*	>100,000		>180, >180	>180
170			*				
171			*				
172			>1000				
173			**				
174			*				
175			*				
176			*				
177			*				
178	*	***	*	>1000		>180(375), >180(266), >180	>180
179			***				
180			***				
181			>1000				
182			**				
183			**				
184	*	***	*	>100,000	**	>180, >180, >180	>180
185			**				
186			**				
187			**				
188			>1000				
189			>1000				
190			*				
191			*	>100,000			
192			*				
193			*				

[0816]

194		***	*				
195			*				
196			*				
197			*				
198			*				
199			*				
200			*				
201			*				
202			***				
203			***				
204	*	***	*	>100,000		>180	>180
205			***				
206			>1000				
207	*	***	*	>100,000		>180	>180
208	*	**	*	>100,000		>180 (312)	>180
209	*	***	*	>100,000		>180	
210			***				
211			*			7	
212			**				
213			*			>180(419)	
214			**				
215			*				
216			*			>180	
217			**				
218			*				
219			*			>180, 407	>360

[0817]

220			*			>180	
221			**				
222			*		*		
223			*		*		

[0818]

표 8

예시적인 펩티드 단량체의 특성화

[0819]

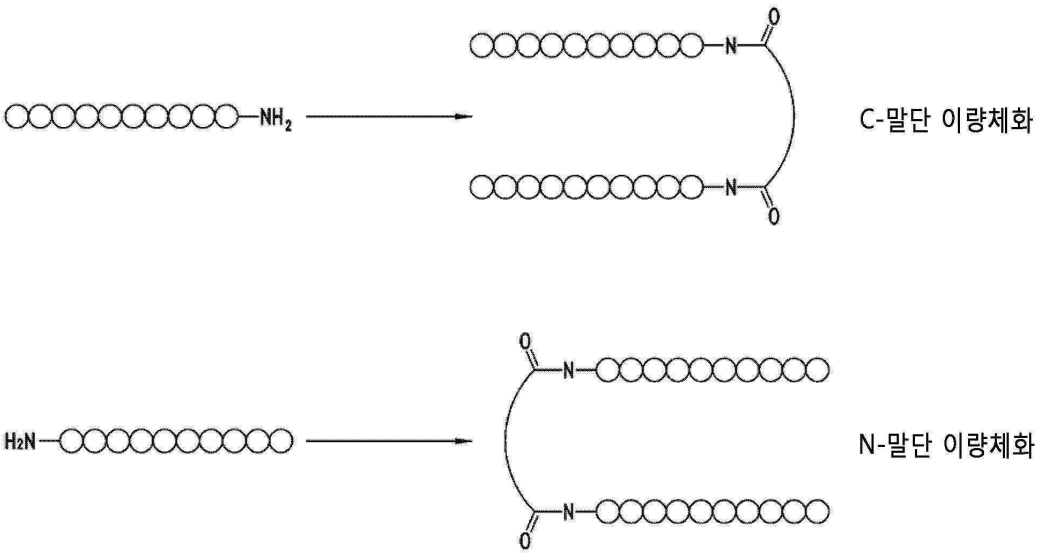
서열 목록	펩티드 서열	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	ELISA A4B7 (nM)	ELISA A4B1(nM)	세포-부착 A4B7(nM)	SIF (돼지) (반감기, 분)	산화환원 안정성 (DTT)
385	Ac	C	R	S	D	T	L	C	G	E	NH2	97	2020	590	<1분	~3분
386	Ac	C	R	S	D	T	L	C	NH2			96.8	2880	1221	<1분	~3분

[0820] 본 명세서에 언급되거나/되고 출원 데이터 시트에 열거된 상기 미국 특허, 미국 특허출공개 미국 특허출원, 외국 특허, 외국 특허출원 및 비-특허 공개물 모두는 그 전체가 본원에 참조로서 포함된다.

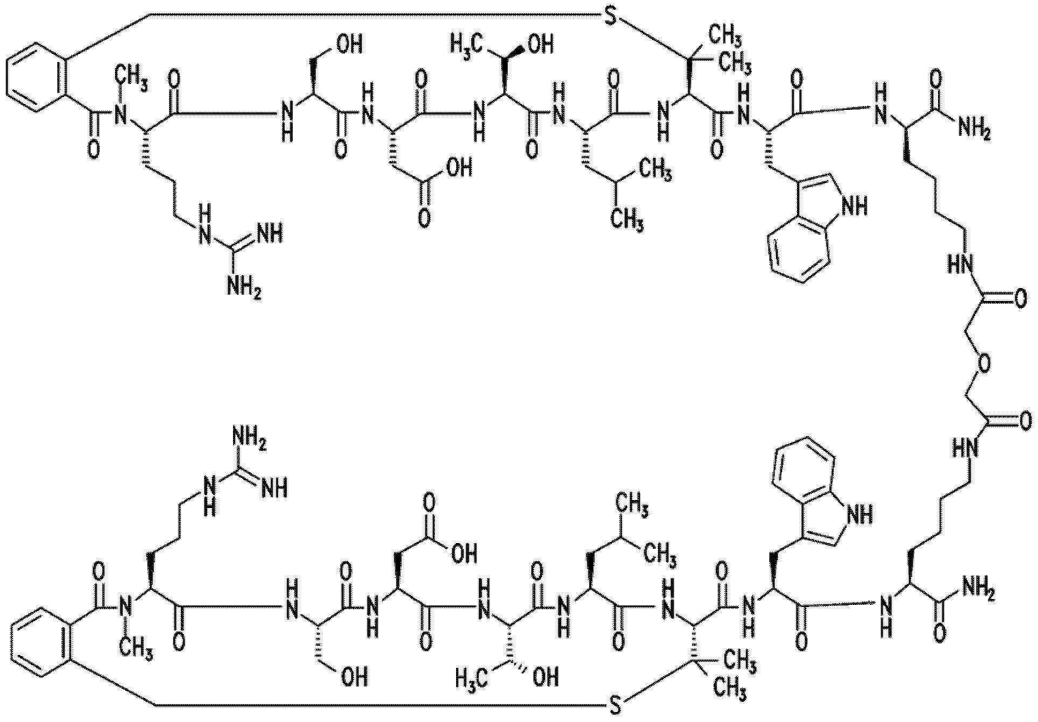
[0821] 본 발명은 광범위하게 본원에 기술되고 이하에 청구된 바와 같은, 그의 구조, 방법, 또는 기타 필수적인 특징으로부터 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 기술된 실시양태는 모든 관점에서 단지 예시적인 것이고, 제한하지 않는 것으로 고려되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범주는 전술한 상세한 설명에 의하기보다는, 첨부된 청구범위에 의해 지시된다. 청구범위의 의미 및 동등성의 범위 내에 속하는 모든 변화가 이들의 범주 내에 포괄되어야 한다.

도면

도면1

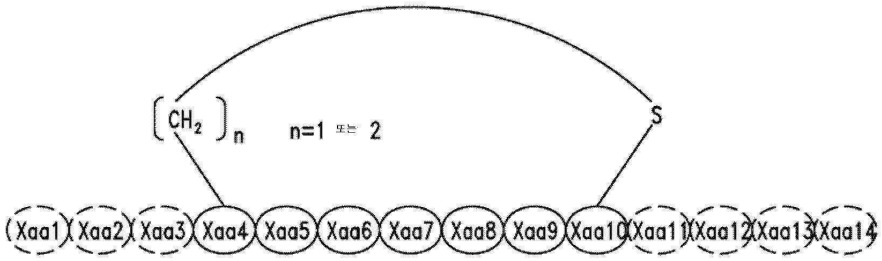


도면2



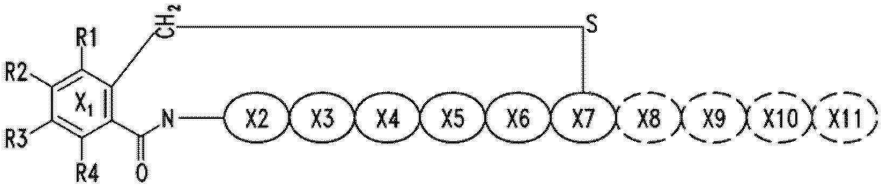
서열 번호	Xaa^1	Xaa^2	Xaa^3	Xaa^4	Xaa^5	Xaa^6	Xaa^7	Xaa^8	Xaa^9	Xaa^{11}	링커
22	2-Me-벤질	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	$NH_2)_2$	DIG
	Xaa^{1}과 Xaa^7 사이의 티오에테르 결합										

도면3



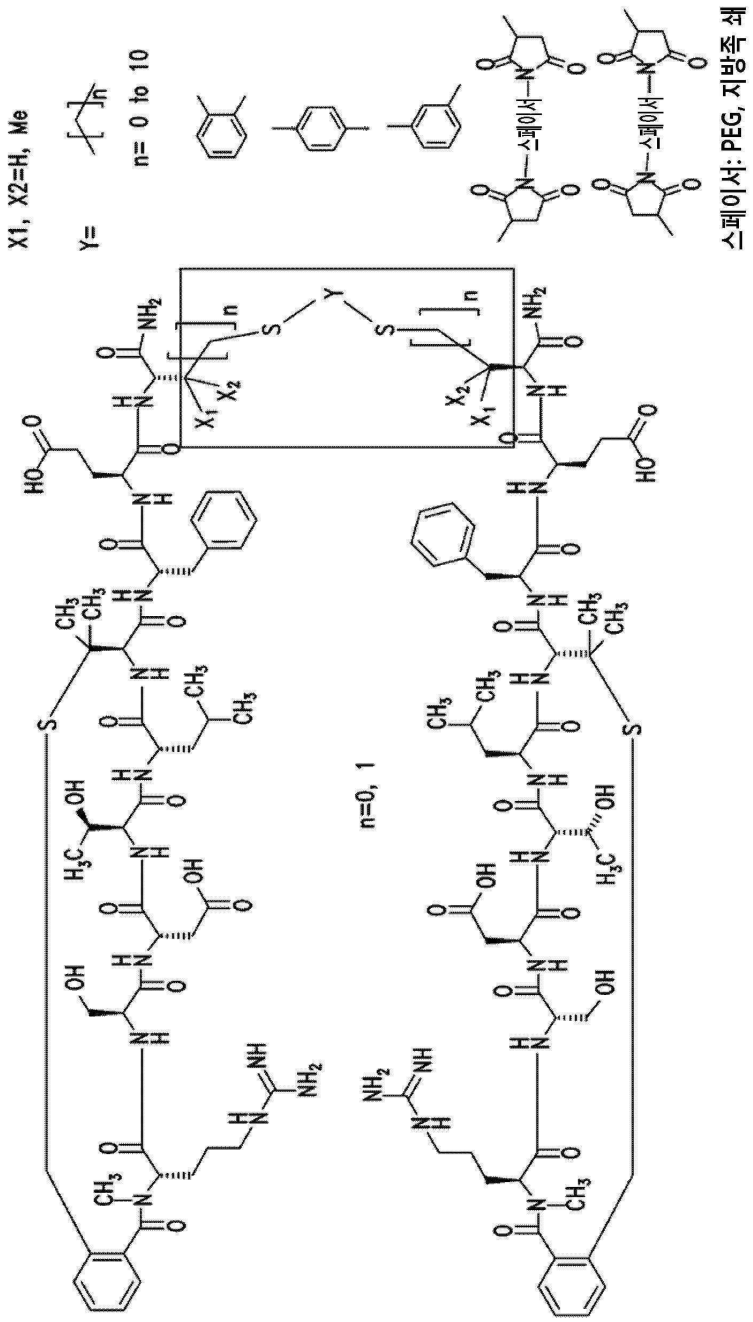
서열 번호 1

도면4



서열 번호 2

도면5



도면6

서열번호	Xaa^1	Xaa^2	Xaa^3	Xaa^4	Xaa^5	Xaa^6	Xaa^7	Xaa^8	Xaa^9	Xaa^{10}	Xaa^{11}	링커
151	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	b-H-E	k	$(NH_2)_2$	DIG
152	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	N-Me-k	$(NH_2)_2$	DIG
228	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	W	E	N-Me-k	$(NH_2)_2$	DIG
229	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	F	e	N-Me-k	$(NH_2)_2$	DIG
158	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	e	k	$(NH_2)_2$	DIG
159	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	e	k	$(NH_2)_2$	DIG
164	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F	b-H-E	k	$(NH_2)_2$	DIG
165	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	b-H-E	k	$(NH_2)_2$	DIG
169	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	e	k	$(NH_2)_2$	DIG
	Xaa^1과 Xaa^7 사이의 티오에테르 결합											

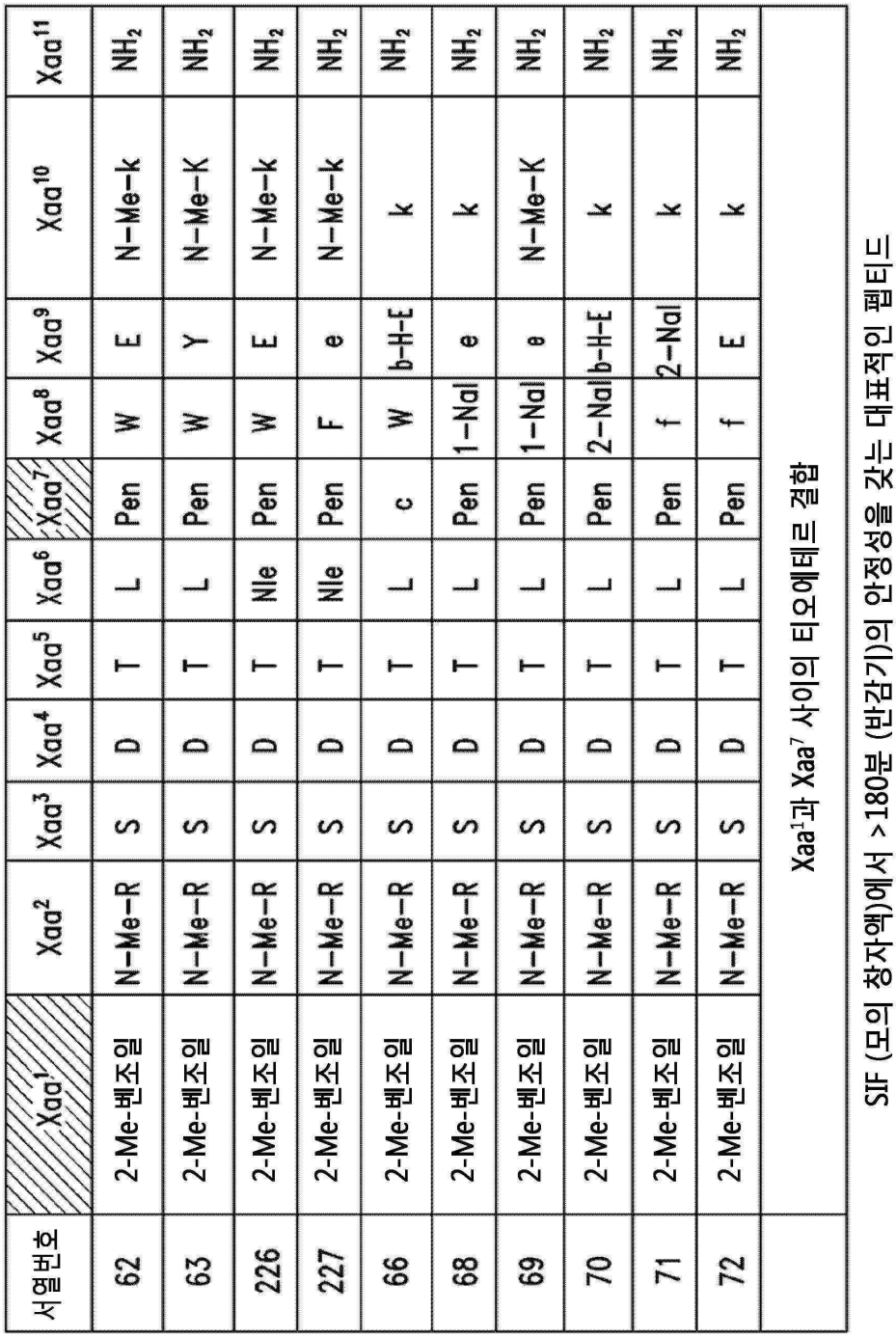
α4β7 ELISA 및 세포 부착 분석에서 <25 nM의 IC50 값과
SIF (모의 창자액)에서 >180분 (반감기)의 안정성을 갖는 대표적인 펩티드

도면7

서열번호	Xaa^1	Xaa^2	Xaa^3	Xaa^4	Xaa^5	Xaa^6	Xaa^7	Xaa^8	Xaa^9	Xaa^{10}	Xaa^{11}
55	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	E	k	NH_2
225	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	F	e	N-Me-k	NH_2
69	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	e	N-Me-K	NH_2
82	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k(PEG8)	NH_2
89	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	E	k(Ac)	NH_2
91	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	e	k(Ac)	NH_2
94	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dap	NH_2
95	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dab	NH_2
96	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	NH2	
224	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dap(Ac)	NH_2
101	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	F	NH_2
107	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	f	NH_2
	Xaa^1과 Xaa^7 사이의 티오에테르 결합										

ELISA에서 <50 nM 및 세포 부착 분석에서 <300 nM에 대한 IC50 (α4β7) 값을 갖는 대표적인 펩티드

도면8



서열번호	Xaa^{1}	Xaa^{2}	Xaa^{3}	Xaa^{4}	Xaa^{5}	Xaa^{6}	Xaa^{7}	Xaa^{8}	Xaa^{9}	Xaa^{10}	Xaa^{11}
62	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	N-Me-k	NH_2
63	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	Y	N-Me-K	NH_2
226	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	W	E	N-Me-k	NH_2
227	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	Nle	Pen	F	e	N-Me-k	NH_2
66	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	c	W	b-H-E	k	NH_2
68	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	e	k	NH_2
69	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	e	N-Me-K	NH_2
70	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	b-H-E	k	NH_2
71	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	f	2-Nal	k	NH_2
72	2-Me-벤조일	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	f	E	k	NH_2

SIF (모의 창자액)에서 >180분 (반감기)의 안정성을 갖는 대표적인 펩티드

Xaa^{1}과 Xaa^{7} 사이의 티오에테르 결합

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> PROTAGONIST THERAPEUTICS, INC.

<120> ALPHA-4-BETA-7 INTEGRIN THIOETHER PEPTIDE ANTAGONISTS

<130> IPA161549-US

<140> PCT/US2015/031243

<141> 2015-05-15

<150> 62/058,501

<151> 2014-10-01

<150> 62/058,499

<151> 2014-10-01

<150> 61/994,717

<151> 2014-05-16

<150> 61/994,699

<151> 2014-05-16

<160> 394

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent, any naturally occurring amino acid, suitable isosteres,
or corresponding D-amino acids

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(4)

<223> Optional Acetylation

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Optional N(alpha)Methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Modified Ser or HSer (modified to have one or two carbons for
forming thioether bond with Xaa at pos. 10), suitable isosteres,
D-amino acids or aliphatic acid having from one to three carbons,

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Continued from above; or five- or six-member alicyclic
acid with modified 2-methyl groups

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Optional N(alpha)Methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Arg, HArg, 4-Guan, Cit, Cav, Dap, Dab, suitable isosteres,
Arg-Me-sym or Arg-Me-asym

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gly or suitable isosteres

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(9)

<223> Optional N(alpha)Methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp, D-Asp, Asp(OMe) or suitable isosteres for Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu,
n-Butyl Ala, n-Pentyl Ala, n-Hexyl Ala, Nle, cyclobutyl-Ala
or suitable isosteres

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Cys, D-Cys, HCys, Pen or D-Pen

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(14)

<223> Optional Acetylation

<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Absent, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys,
Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal,
D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr, dihydro-Trp, Dap,
Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3diphenyl),
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> continued from above; D-Phe, aromatic ring substituted Phe,
aromatic ring substituted Trp, aromatic ring substituted His,

hetero aromatic amino acids, 4-Me-Phe, corresponding D-amino
acids or suitable isosteres
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Absent, Glu, Lys, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg,
Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, Beta-HGlu,
2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, Beta-HPhe, Beta-Glu, D-Tyr, D-Lys,
D-Phe, Dap, Dab, Orn, D-Dap, D-Dap, suitable isosteres
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> continued from above; or D-amino acids
<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)
<223> Absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val,
Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys,
D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, COOH, CONH2, suitable isosteres or
corresponding D-amino acids
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val,
Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys,

D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, suitable isosteres, corresponding

D-amino acids or corresponding N-Methyl amino acids

<400> 1

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

1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Aromatic acid group, 2-methylbenzoyl, propionyl,

isobutyryl, acetyl or butyryl forming a thioether bond

with Xaa at position 7

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

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

N-Me-Arg, Arg-Me-sym or Arg-Me-asym

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, Gly or suitable isosteres

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Asp, D-Asp, Asp(OMe) or and suitable isosteres for Asp

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(5)

<223> Optional N(alpha)Methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn,

Glu, Val, Tyr, Trp, Leu or Met

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu, n-Butyl Ala, n-Pentyl Ala, n-Hexyl Ala, Nle, cyclobutyl-Ala or suitable isosteres

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Cys, D-Cys, HCys, Pen or D-Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Absent, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr, dihydro-Trp, Dap,

Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3diphenyl),

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> continued from above; D-Phe, D-Tyr, aromatic ring substituted Phe, aromatic ring substituted Trp, aromatic ring substituted His, hetero aromatic amino acids, 4-Me-Phe or corresponding D-amino acids

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(9)

<223> Optional N(alpha)Methylation

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(9)

<223> Optional Acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Absent, Glu, Lys, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, Beta-HGlu,

2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, Beta-HPhe, Beta-Glu, D-Tyr, D-Lys,

D-Phe, Dap, Dab, Orn, D-Dap, D-Dap,

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> continued from above; suitable isosteres or D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val,

Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys,

D-Dap, D-Dab, suitable isosteres or corresponding

D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val,

Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys,

D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, suitable isosteres,

corresponding D-amino acids or corresponding N-Methyl amino acids

<400> 2

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aromatic acid group, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl,

acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220

><221> MOD_RES

<222> (5)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(9)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 3

Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa

1 5

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aromatic acid group, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl,

acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(9)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 4

Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional Acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at position 8, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl, butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(9)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 5

Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa

1 5 10

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional Acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at position 8, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl, butyryl

<220><221> misc_feature

<222

> (2)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(7)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(10)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 6

Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aromatic acid group, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(10)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 7

Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aromatic acid group, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Optional N(alpha)Methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(10)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 8

Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aromatic acid group, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(7)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(11)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 9

Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aromatic acid group, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl,

acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

<223> Thioether bond between position 2 and Xaa position 8

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(7)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(10)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 10

Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 11

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at position 8, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl,

acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(8)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(12)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 11

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

1 5 10

<210> 12

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222

> (1)..(2)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with
Xaa at position 9, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl,
acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(8)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(12)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 12

Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at position 10, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Optional N(alpha)Methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(9)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(13)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 13

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

1 5 10

<210> 14

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional Acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at position 10, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Optional N(alpha)Methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(9)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(13)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 14

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

1 5 10

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Optional Acetylation
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa
at position 8, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl
or butyryl
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Thioether bond between position 2 and Cys at position 8

<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Optional N(alpha)Methylation
<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Any naturally occurring amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(7)
<223> Any naturally occurring amino acid
<400> 15
Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys
1 5
<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Optional Acetylation
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with
Xaa at position 8, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl,
acetyl or butyryl
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Thioether bond between position 2 and Cys at position 8
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Optional N(alpha)Methylation
<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(7)
<223> Any naturally occurring amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Any naturally occurring amino acid
<400> 16
Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa
1 5
<210> 17
<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional Acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with
Xaa at position 8, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl,
acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(8)

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

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Optional N(alpha)Methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(7)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 17

Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional Acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at position 9, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Optional N(alpha)Methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(8)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 18

Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa

1 5 10

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222>

(1)..(1)

<223> Optional Acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at position 9, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><

221> MOD_RES

<222> (7)..(8)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 19

Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at position 10, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Optional N(alpha)Methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(9)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 20

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa

1 5 10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional Acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at position 10, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(9)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 21

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Me-Benzoyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<400> 22

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys

1 5

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at

position 7, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl or

butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Cys, Pen, HCys or D-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Trp, Phe, 1-Nal, 2-Nal, D-Phe, Tyr or Phe(CF3)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Glu, D-Glu, Beta-HGlu, Tyr or 2-Nal

<220><221

> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys, Lys, Dap, Dab, Leu, Ser, Phe, His, Gln, Tyr, D-Leu, D-Ser,
D-Phe, D-Glu, D-Tyr, D-His or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Optional acetylation

<400> 23

Xaa Arg Ser Asp Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at
position 7, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl or
butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Cys, Pen, HCys or D-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Trp, Phe, 1-Nal, 2-Nal, D-Phe, Tyr or Phe(CF3)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Glu, D-Glu, Beta-HGlu, Tyr or 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Leu, Ser, Phe, His, Gln, Tyr, D-Leu, D-Ser, D-Phe, D-Val, D-Glu,
D-Tyr, D-His, D-Glu, Glu, Asp or D-Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> D-Lys, Lys, Dap, Dab, Leu, Ser, Phe, His, Gln, Tyr, D-Leu,
D-Ser,D-Phe, D-Glu, D-Tyr, D-His or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Optional acetylation

<400> 24

Xaa Arg Ser Asp Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at position 7, 2-methylbenzoyl, propionyl, ha-bromoispbutyryl, acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(11)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 25

Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at position 7, 2-methylbenzoyl, propionyl, ha-bromoispbutyryl,

acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(12)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 26

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

1 5 10

<210> 27

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional acetylation

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(8)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at position 8, 2-methylbenzoyl, propionyl, ha-bromoispbutyryl, acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(7)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(12)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 27

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

1 5 10

<210> 28

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional acetylation

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(8)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at
position 8, 2-methylbenzoyl, propionyl, ha-bromoispbutyryl,
acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(7)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(12)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 28

Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 29

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Optional acetylation
<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at
position 9, 2-methylbenzoyl, propionyl, ha-bromoispbutyryl,
acetyl or butyryl
<220><221> misc_feature
<222> (3)..(9)
<223> Thioether bond between position 3 and Cys at position 9
<220><221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> Optional N(alpha)methylation
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(8)
<223> Any naturally occurring amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (10)..(13)
<223> Any naturally occurring amino acid
<400> 29
Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Asp Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10
<210> 30

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221
> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at
position 9, 2-methylbenzoyl, propionyl, ha-bromoispbutyryl,
acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(9)

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

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(8)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(13)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 30

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

1 5 10

<210> 31

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at

position 10, 2-methylbenzoyl, propionyl, ha-bromoispbutyryl,

acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220

><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(9)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(14)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 31

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

1 5 10

<210> 32

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220

><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Optional acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at

position 10, 2-methylbenzoyl, propionyl, ha-bromoispbutyryl,

acetyl or butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223>

Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(9)

<223> Any naturally occurring amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(14)

<223> Any naturally occurring amino acid

<400> 32

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

1 5 10

<210> 33

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> an amino acid, aliphatic acid, alicyclic acid or modified 2-methyl aromatic acid having a side chain with one or two carbons and capable of forming a thioether bond

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N(alpha)-Me-Arg, Arg, HomoArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym,
Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, N-Me-Lys, Phe(4-quanidino),
Phe(4-carbamoyl amino), Phe(4-NH2), N-Me-HomoArg, Tyr, His
or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gly, Thr, Ile or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp or a suitable isostere
replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn,

Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, HomoLeu, Nle or an N-Methyl amino
acid including N-Me-Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu,
n-Butyl Ala, n-Pentyl Ala, n-Hexyl Ala, Nle, cyclobutyl-Ala, Cpa,
Aoc, N-Me-Leu or a suitable isostere replacement

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, D-Pen or Pen(=O)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Absent, or Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F),

Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly,
3,3-DiPhenylGly, 3,3 diPhenyl Ala, Tic, b-homo-Trp, D-1-Nal,
D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Phe(2-carbomyl), Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe,

N-Me-Tyr, Ser, Sar, Dihydro Trp, Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar,
and Ser, aromatic amino acids, substituted aromatic amino acids,
Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr,

<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> continued from above; Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal,
D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, D-Phe, D-Tyr, Phe(4-F), O-Me-Tyr,
dihydro-Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap,
D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3diphenyl), Biphenyl-Ala,
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> continued from above; aromatic ring substituted Phe, aromatic ring
substituted Trp, aromatic ring substituted His, hetero aromatic
amino acids, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, Phe(4tBu),

Phe(4-OMe), Phe(4-COOH), Phe(2-carbomyl), Phe(3-carbomyl),
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> continued from above; Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Aic, N-Me-Tyr,
N-Me-Phe, Tic, Phe(4CF3), or a corresponding D-amino acid or
suitable isostere replacement
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Absent, or an aromatic amino acid, a substituted aromatic amino
acid, Glu, D-Glu, HomoGlu, Beta-Homo-Glu, Asp, D-HomoGlu,
Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu,Lys, Gln, Val, Tyr, Trp,

Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, Beta-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip,
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Continued from above; Beta-HPhe, Beta-Glu, D-Tyr, D-Phe, D-Lys,
Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me Lys,
D-Dap, D-Dab, D-His, Phe(4-COOH), Tic, D-Trp, D-Leu, D-Arg
D-Thr, a suitable isostere or a corresponding D-amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Absent, any amino acid, or any amino acid with an amine side

chain, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, N-Me-Orn, Dab, N-Me-Dab, Dap, N-Me-Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, D-Orn, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu,

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> continued from above; Asn, Gla, Cys, HomoCys, a suitable isostere, a corresponding D-amino acid or corresponding N-Methyl amino acid

<400> 33

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

1 5 10

<210> 34

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent, any naturally occurring amino acid, a suitable isostere or corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> An amino acid, aliphatic acid, alicyclic acid or modified 2-methyl aromatic acid having a side chain with one or two carbons or capable of forming a thioether bond with Xaa at

position 10

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N(alpha)-Me-Arg, Arg, HomoArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, N-Me-Lys, Phe (4-quanidino), Phe (4-carbomyl amino), Phe(4-NH2), N-Me-Homo-Arg, Tyr and His or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gly, Thr, Ile or suitable isostere replacements

<220

><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp or a suitable isostere replacement

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, hLeu, Nle or N-Methyl amino acids including N-Me-Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HomoLeu, n-Butyl Ala, n-Pentyl Ala, n-Hexyl Ala, Nle, cyclobutyl-Ala, N-Me-Leu, Cpa, Aoc or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HomoCys, Pen, D-Pen, modified HomoSer or modified Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Absent, aromatic amino acids, substituted aromatic amino acids,
Tic, corresponding D-amino acids or suitable isostere
replacements
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Absent, aromatic amino acids, substituted aromatic amino acids,
Glu, D-Glu, homoGlu, Asp, D-Asp, D-homoGlu, Gla, beta-Homo-Glu,
Tic or corresponding D-amino acids and suitable isosteres

<220><221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val,
Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys,
N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab,
suitable isosteres or corresponding D-amino acids
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Absent, any amino acid, any amino acid with an amine side chain,
Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, N-Me-Orn, Dab, N-Me-Dab,
Dap, N-Me-Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, D-Orn, Gln, Pro, Gly, His,

Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn,
<220><221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> continued from above; Gla, Cys, HomoCys, Pen,
suitable isosteres, corresponding D-amino acids or
corresponding N-Methyl amino acids
<400> 34
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10
<210> 35
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> Optional acetylation

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Cys, HomoCys, Pen, Homo-Ser-Cl, Homo-Ser or a 2-methylbenzoyl

moiety

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-Me-Arg, Arg, N-Me-Lys, Phe (4-quanidino), Phe(4-carbonylamino),

Cit, Phe(4-NH2), N-Me-Homo-Arg, Homo-Arg, Tyr and His

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gly, Ile or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp or D-Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr, Val, Ile, Leu, hLeu and Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc or N-Me-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Cys, D-Cys, HomoCys, Pen, modified HomoSer or modified Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Absent, aromatic amino acids or substituted aromatic amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Absent, aromatic amino acids, substituted aromatic amino acids, Glu, D-Glu, homoGlu, Asp, D-Asp, D-homoGlu, Gla, beta-Homo-Glu, and corresponding D-amino acids and suitable isosteres

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> May or may not be present

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Any amino acid, any amino acid with an amine side chain, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, N-Me-Orn, Dab, N-Me-Dab, Dap, N-Me-Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, D-Orn, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla,

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> continued from above; HomoCys, Pen, suitable isosteres, corresponding D-amino acids or corresponding N-Methyl amino acids

<400> 35

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa
1 5 10

<210> 36

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> modified HomoSer, Homo-Ser-Cl or 2-methyl-benzoyl moiety

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-Me-Arg, Arg, N-Me-Lys, Phe (4-quanidino), Phe(4-carbonylamino),

Cit, Phe(4-NH2), N-Me-Homo-Arg, Homo-Arg, Tyr and His

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gly, Thr or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp or D-Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr, Val, Ile, Leu, hLeu, Nle or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc or N-Me-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen, Cys, D-Cys or HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe

(4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-DiPhenylGly,

3,3 diPhenyl-Ala, Tic, b-homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal,

Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl), Phe(3-Carbomyl),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Phe, Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr,
Ser, Sar, Dihydro Trp, Ilu, Leu, Arg or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Absent or any aromatic amino acid, Glu, D-Glu, homoGlu, Asp,
D-Asp, D-homoGlu, D-Asp, Gla, beta-homo-Glu, corresponding
D-amino acid or isosteres

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Any amino acid, any amino acid with a free amino group on a side
chain, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys,
D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen or D-Orn

<400> 36

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> modified HomoSer, Homo-Ser-Cl or 2-methyl-benzoyl moiety

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gly, Thr, or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp or D-Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr, Val, Ile, Leu, hLeu and Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc or N-Me-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen, Cys, D-Cys or HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe
(4-CH3), Phe(4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-DiPhenylGly, 3,3
diPhenyl Ala, Tic, b-homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl),
Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl), Phe(3-Carbomyl), Tyr(Me),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, Dihydro Trp,
Ile, Leu, Ser, Arg, Thr, Sar, Ser and any substituted aromatic

amino acid or corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> any aromatic amino acid, Glu, D-Glu, homoGlu, Asp, D-Asp, D-homoGlu, Gla, beta-homo-Glu, corresponding D-amino acid and isostere

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Any amino acid, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen or D-Orn

<400> 37

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

1 5 10

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> modified HomoSer, Homo-Ser-Cl or 2-methyl-benzoyl moiety

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gly, Thr, or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp or D-Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr, Val, Ile, Leu, hLeu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc or N-Me-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen, Cys, D-Cys or HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe

(4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-DiPhenylGly,

3,3 diPhenyl-Ala, Tic, b-homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal,

Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl), Phe(3-Carbomyl),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Tyr(Me), N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Sar, Dihydro

Trp, Ile, Leu, Ser, Arg or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Any aromatic amino acid, Glu, D-Glu, homoGlu, Asp, D-Asp,

D-homoGlu, Gla, beta-homo-Glu, corresponding D-amino acid or

isosteres

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Any amino acid, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap,

Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen or D-Orn

<400> 38

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

1 5 10

<210> 39

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> modified HomoSer, Homo-Ser-Cl or 2-methyl-benzoyl moiety

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp or D-Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc or N-Me-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen, Cys, D-Cys or HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-DiPhenylGly, 3,3 diPhenyl-Ala, Tic, b-homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl), Phe(3-Carbomyl),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Tyr(Me), N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, Dihydro-Trp, Ile, Leu, Arg or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Any aromatic amino acid, Glu, D-Glu, homoGlu, Asp, D-Asp, D-homoGlu, Gla, beta-homo-Glu, corresponding D-amino acid or isosteres

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Any amino acid, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen or D-Orn

<400> 39

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Ser Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 40

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Modified HomoSer, Homo-Ser-Cl or 2-methyl-benzoyl moiety

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp or D-Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Leu, Nle, Cpa, Cba, HomoLeu, Aoc or N-Me-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen, Cys, D-Cys or HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe
(4-CH3), Phe(4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-DiPhenyl-Gly,
3,3 diPhenyl-Ala, Tic, b-homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal,
Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl), Phe(3-Carbomyl),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Tyr(Me), N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar,
Dihydro Trp, Ile, Leu, Arg or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Absent or any aromatic amino acid, Glu, D-Glu or beta-homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Any amino acid, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab,
Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen or D-Orn

<400> 40

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Ser Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 41

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Modified HomoSer, Homo-Ser-Cl or 2-methyl-benzoyl moiety

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp or D-Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen, Cys, D-Cys or HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe
(4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-DiPhenylGly,
3,3 diPhenyl-Ala, Tic, b-homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal,
Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl), Phe(3-Carbomyl),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Tyr(Me), N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar,

Dihydro Trp, Ile, Leu, Arg or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Any aromatic amino acid, Glu, D-Glu, beta-homo-Glu, corresponding
D-amino acid and isosteres

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Any amino acid or Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, Dab,
Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen, or D-Orn

<400> 41

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Ser Asp Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 42

<211> 13

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Modified HomoSer, Homo-Ser-Cl or 2-methyl-benzoyl moiety

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp or D-Asp

<220><

221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen, Cys, D-Cys or HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe
(4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-DiPhenylGly, 3,3
diPhenyl Ala, Tic, b-homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl),
Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl), Phe(3-Carbomyl), Tyr(Me),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, Dihydro Trp,

Ile, Leu, Arg or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Any aromatic amino acid, Glu, D-Glu or beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Any amino acid, Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn,
Dab, Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, Cys, HomoCys, Pen
or D-Orn

<400> 42

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Ser Asp Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 43

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Modified HomoSer, Homo-Ser-Cl or 2-methyl-benzoyl moiety

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp or D-Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223

> Pen, Cys, D-Cys or HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3), Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-DiPhenylGly, 3,3 diPhenyl Ala, Tic, b-homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl), Phe(3-Carbomyl), Tyr(Me),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, Dihydro Trp, Ile, Leu, Arg or Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Any aromatic amino acid, Glu, D-Glu or Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Any amino acid, D-Lys, N-Me-Lys or D-N-Me-Lys

<400> 43

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Ser Asp Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 44

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(4)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Modified HomoSer, Homo-Ser-Cl or 2-methyl-benzoyl moiety

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp or D-Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr or Val

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Pen, Cys, D-Cys or HomoCys

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3),

Phe (4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-DiPhenylGly,

3,3 diPhenylAla, Tic, b-homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal, Phe(2,4-diCl),

Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl), Phe(3-Carbomyl),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Tyr(Me) or HomoPhe

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Any aromatic amino acid, Glu, D-Glu, and beta-homo-Glu

<400> 44

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Ser Asp Xaa Leu Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 45

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Modified Ser, modified HomoSer, aromatic group or
2-methyl-benzoyl moiety
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(7)
<223> Thioether bond between position 1 and Xaa at position 7
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N(alpha)-Me-Arg, Arg, HArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym,
4-Guan, Cit, Cav or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ser, Gly, Thr, Ile or suitable isostere replacements
<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asp, N-Me-Asp, D-Asp or suitable isostere replacements
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys,
Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met or N-Methyl amino
acids including N-Me-Thr
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu,
n-Butyl Ala, n-Pentyl Ala, n-Hexyl Ala, Nle, cyclobutyl-Ala,

N-Me-Leu or suitable isostere replacements
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, D-Pen or Pen(=O)
<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Absent, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys,
Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal,
D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-Tyr, HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr,
dihydro-Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap,

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223>

continued from above; D-N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, Bip,
Ala(3,3diphenyl), Biphenyl-Ala, Phe(4tBu), Phe(4-OMe),
Phe(4-COOH), Phe(2-carbomyl), Phe(3-carbomyl), Phe(CF3),
Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Aic, N-Me-Tyr, N-Me-Phe, Tic,

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> continued from above; Phe(4CF3), aromatic ring substituted Phe,
aromatic ring substituted Trp, aromatic ring substituted His,
hetero aromatic amino acids, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe,
or corresponding D-amino acids and suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Absent, Glu, Lys, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg,
Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, Beta-HGlu, 2-Nal,
1-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, D-Phe, D-Tyr, D-Asp, Bip, Beta-HPhe,
Beta-Glu, D-Tyr, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap,

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> continued from above; N-Me-Dab, N-Me Lys, D-N-Me-Lys D-Dap, D-Dab,
O-Me-Glu, suitable isosteres or corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val,
Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys,
N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, D-N-Me-Lys N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab,
suitable isosteres, or corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Absent or any amino acid

<400> 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 46

<211> 9

<212
> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-methylbenzoyl forming a thioether bond between the N-term
and position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, Gly, Thr, or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen, Cys or D-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe, D-Phe, Tyr, Bip, Tic, 1-Nal, 2-Nal or Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu, Glu, Tyr, b-homo-Glu, or 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys, D-N-Me-Lys, Dap, Phe, D-Phe or absent

<400> 46

Arg Xaa Asp Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-methylbenzoyl forming a thioether bond between the N-term

and position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen, Cys, homoCys, Pen(=O) or D-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe, D-Phe, Tyr, D-Tyr, His, Bip, Tic, 1-Nal, 2-Nal, Phe(CH3),

Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Aic, N-Me-Tyr, N-Me-Phe,

Phe(2-carbomyl), Phe(3-carbomyl), Phe(4-COOH), Phe(4OMe),

Phe(4tBu), Phe-(4-F), Phe(4CF3) or Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Absent, Glu, Beta-homo-Glu, Bip, O-Me-Glu, D-Lys, D-Phe, Tyr,

2-Nal, D-Tyr, Pro, Tic, D-Glu, D-Thr, D-Arg, D-Leu, D-Trp,

Phe(4-COOH), D-His, Pro, D-Pro or Glu(OMe)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Absent or any amino acid residue

<400> 47

Arg Ser Asp Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-methylbenzoyl forming a thioether bond between the N-term

and position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-methyl-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, Gly, Thr or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Cys, D-Cys, Hcys or Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Trp, Tic, Bip, 1-Nal, 2-Nal, Phe(4tBu) or Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Glu, Beta-Homo-Glu or D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Any amino acid

<400> 48

Arg Xaa Asp Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 49

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid, aliphatic acid, alicyclic acid, or modified 2-methyl aromatic acid having a side chain with one or two carbons

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

<223> Thioether linkage between position 4 and position 10

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N(alpha)-Me-Arg, Arg, HomoArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, N-Me-Lys, Phe(4-quanidino), Phe(4-carbamoyl amino), Phe(4-NH2), N-Me-HomoArg, Tyr, His or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gly, Thr, Ile or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn,
Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, HomoLeu, Nle or N-Methyl amino
acids including N-Me-Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu,
n-Butyl Ala, n-Pentyl Ala, n-Hexyl Ala, Nle, cyclobutyl-Ala,
Cpa, Aoc, N-Me-Leu or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, D-Pen or Pen(=O)

<220

><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3),
Phe(4-CH3), Phe(4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly,
3,3-DiPhenylGly, 3,3 diPhenyl Ala, Tic, b-homo-Trp, D-1-Nal,
D-2-Nal, Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Phe(3-Carbomyl), Phe (2-carbomyl),
Tyr(Me), HomoPhe, N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, Dihydro Trp,
Ile, Leu, Arg, Thr, aromatic amino acids, substituted aromatic

amino acids, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr,

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe,
1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, D-Phe, D-Tyr, Phe(4-F),
O-Me-Tyr, dihydro-Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn,
N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3diphenyl), Biphenyl-Ala,
<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> continued from above; aromatic ring substituted Phe, aromatic ring

substituted Trp, aromatic ring substituted His, hetero aromatic
amino acids, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe, Phe(4tBu),
Phe(4-OMe), Phe(4-COOH), Phe(2-carbomyl), Phe(3-carbomyl),

<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> continued from above; Phe(CF3), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl),
Aic, N-Me-Tyr, N-Me-Phe, Tic, Phe(4CF3), Bpa, Phe(3-Me),
Phe(2-Me), Phe(2-CF3), Beta-Me-Phe, orcorresponding D-amino
acids and suitable isostere replacements or absent

<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Any aromatic amino acids, substituted aromatic amino acids, Glu,
D-Glu, HomoGlu, Beta-Homo-Glu, Asp, D-HomoGlu, Lys, Gln,
Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla,
Ser, Asn, D-Glu, Beta-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, Beta-HPhe,
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> continued from above; Beta-Glu, D-Tyr, D-Phe, D-Lys, Dap, Dab,
Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab,
D-His, Phe(4-COOH), Tic, D-Trp, D-Leu, D-Arg, D-Thr, N-Me-Glu,

N-Me-Asp, alpha-H-Glu, suitable isosteres,
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> continued from above; corresponding D-amino acids or absent

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Absent, any amino acid, any amino acid with an amine side chain,
Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, N-Me-Orn, Dab, N-Me-Dab,
Dap, N-Me-Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, D-Orn, Gln, Pro, Gly, His,
Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn,

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Continued from above; Gla, Cys, HomoCys, suitable isosteres,
corresponding D-amino acids or corresponding N-Methyl
amino acids

<400> 49

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

1 5 10

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Me-benzoyl forming a thioether bond with the Xaa

at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N(alpha)-Me-Arg, Arg, HArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym,
4-Guan, Cit, Cav or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, Gly or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn,
Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, and N-Methyl amino acids including

N-Me-Thr or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu,
n-Butyl Ala, n-Pentyl Ala, n-Hexyl Ala, Nle, cyclobutyl-Ala,
N-Me-Leu or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen or D-Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Absent, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys,
Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal,

HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr, dihydro-Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn,
D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3diphenyl),

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> continued from above; Biphenyl-Ala, aromatic ring substituted Phe,
aromatic ring substituted Trp, aromatic ring substituted His,
hetero aromatic amino acids, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), Bpa,
Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), beta-Me-Phe, 4-Me-Phe,

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> continued from above; corresponding D-amino acids and suitable

isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Absent, Glu, Amide, Lys, COOH, CONH2, Gln, Pro, Gly, His, Ala,
Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu,
Beta-HGlu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, Beta-HPhe, Beta-Glu, D-Tyr,
D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab,

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> continued from above; N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, Glu, N-Me-Asp,
alpha-H-Glu, suitable isosteres or corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val,
Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys,
N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, suitable
isosteres or corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val,
Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys,
N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab,

suitable isosteres or corresponding D-amino acids

<400> 50

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Propionyl

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(6)

<223> Thioether linkage between N-term and residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 51

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys

1 5

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Alpha-bromoispbutyryl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 52

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys

1 5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Acetyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 53

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys

1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Propionyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 54

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys

1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 55

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Glu Lys

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 56

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 57

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Propionyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Homo-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 57

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys

1 5

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term Butyryl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 58

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys

1 5

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 59

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys

1 5

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 60

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 61

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 62

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 63

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Tyr Lys

1 5

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 64

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<

220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 65

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 66

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Glu Lys

1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Homo-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 67

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Glu Lys

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 68

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 69

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 70

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><

221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 71

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Xaa Lys

1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<

220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 72

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 73

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 74

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Lys

1 5

<

210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223

> C-term NH2

<400> 75

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(CF3)

<220><

221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 76

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><

221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 77

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220

><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 78

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Lys

1 5

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220

><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 79

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Lys

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys(Ac)

<220><223> C-term NH2

<400> 80

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys(Ac)

<220><223> C-term NH2

<400> 81

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys(PEG8)

<220><223> C-term NH2

<400> 82

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys(Ac)

<220><223> C-term NH2

<400> 83

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys(Ac)

<220><223> C-term NH2

<400> 84

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys(Ac)

<220><223> C-term NH2

<400> 85

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Tyr Lys
1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys(Ac)

<220><223> C-term NH2

<400> 86

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys(Ac)

<220><223> C-term NH2

<400> 87

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(CF3)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys(Ac)

<220><223> C-term NH2

<400> 88

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys(Ac)

<220><223> C-term NH2

<400> 89

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys(Ac)

<220><223> C-term NH2

<400> 90

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Lys

1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys(Ac)

<220><223> C-term NH2

<400> 91

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Lys

1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Dap
<220><223> C-term NH2
<400
> 92
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa
1 5
<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Dab
<220><223> C-term NH2

<400> 93

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa
1 5

<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Glu
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)

<223> Dap
<220><223> C-term NH2
<400> 94
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa
1 5

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223
> D-Glu
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Dab
<220><223> C-term NH2
<400> 95
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa
1 5
<210> 96
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223
> Pen
<220><223> C-term NH2

<400> 96

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu

1 5

<210> 97

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 97

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu

1 5

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><223

> C-term NH2

<400> 98

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu

1 5

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 99

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Leu

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 100

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Ser

1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 101

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Phe

1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 102

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu His

1 5

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 103

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Gln

1 5

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 104

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Tyr

1 5

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Leu

<220><223> C-term NH2

<400> 105

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Leu

1 5

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Ser

<220><223> C-term NH2

<400> 106

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Ser

1 5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221

> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Phe

<220><223> C-term NH2

<400> 107

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Phe

1 5

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 108

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Glu

1 5

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-His

<220><223> C-term NH2

<400> 109

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu His

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Tyr

<220><223> C-term NH2

<400> 110

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Tyr

1 5

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 3-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen

<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2

<400> 111
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 4-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 112

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 113

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Glu

1 5

<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 114

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu

1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Glu(OMe)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 115

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><223> C-term NH2

<400> 116

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa

1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 117

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

1 5

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term OH

<400> 118

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Lys

1 5

<210> 119

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223

> Atc

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 119

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu

1 5

<210> 120

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223

> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> erythro-Beta-phenyl-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 120

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Ser Glu

1 5

<210> 121

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222

> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> erythro-Beta-phenyl-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 121

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Ser Glu

1 5

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> threo-Beta-phenyl-Ser
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Beta-Homo-Glu
<220><223> C-term NH2
<400> 122
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Ser Glu
1 5
<210> 123
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> threo-Beta-phenyl-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 123

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Ser Glu

1 5

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bpa

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 124

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu

1 5

<210> 125

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(3-Me)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 125

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 126

<

211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(2-Me)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 126

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 127

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(2-CF3)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 127

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 128

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> beta-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222

> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 128

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 129

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222

> (7)..(7)

<223> Beta-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 129

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 130

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> beta-dimethyl-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 130

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 131

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221>

MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> beta-dimethyl-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 131

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 4-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 132

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 133

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 133

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu

1 5

<210> 134

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 134

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 135

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> N-Me-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 135

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 136

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Phe(4-tBu)
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> N-Me-Asp
<220><223> C-term NH2
<400> 136
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Asp
1 5
<210> 137
<
211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> alpha-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 137

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 138

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Cit

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 138

Xaa Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 139

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 139

Arg Ala Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Abu

<220><221> MOD_RES

<222

> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 140

Arg Xaa Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 141

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Tbu

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 141

Arg Xaa Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 142

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> N-Me-Glu

<220><223> C-term OH

<400> 142

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu

1 5

<210> 143

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Acetyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 143

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys

1 5

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Propionyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 144

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys

1 5

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<

220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 145

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Glu Lys

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 146

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 147

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Acetyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 147

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys

1 5

<210> 148

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Propionyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 148

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys

1 5

<210> 149

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Propionyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> homo-Cys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 149

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys

1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 150

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 151

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 152

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 153

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Tyr Lys

1 5

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Nle
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 154
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5
<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 155

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 156

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Glu Lys

1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Homo-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 157

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Glu Lys

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 158

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 159

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 160

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 160

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<

222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 161

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221>
MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> D-Phe
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 2-Nal
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 162
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Xaa Lys
1 5
<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

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

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 163

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 164

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 165

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Lys

1 5

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Phe(CF3)
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 166
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5
<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 167

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 168

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Lys

1 5

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 169

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Lys

1 5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 170

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 171

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen(=O)

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 172

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 173

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)
<223> Pen(=O)
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 2-Nal
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Glu
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 173
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
1 5
<210> 174
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

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

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 174

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 175

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(2,4-diCl)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 176

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(3,4-diCl)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 177

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 178

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 178

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 179

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Aic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 179

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

1 5

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Aic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 180

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

1 5

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<

223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 181

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 182

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> N-Me-Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 182

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Tyr Glu Lys

1 5

<210> 183

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> N-Me-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 183

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Phe Glu Lys

1 5

<210> 184

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 184

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

1 5

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 185

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

1 5

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220

><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 186

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Phe Glu Lys

1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 187

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Phe Glu Lys

1 5

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Glu
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 188
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Lys
1 5
<210> 189
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 189

Arg Ser Glu Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 190

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Leu Lys

1 5 10

<210> 191

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 191

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Ser Lys

1 5 10

<210> 192

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220

><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 192

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Phe Lys

1 5 10

<210> 193

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 193

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu His Lys

1 5 10

<210> 194

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 194

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Glu Lys

1 5 10

<210> 195

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 195

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Tyr Lys

1 5 10

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 196

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Leu Lys

1 5 10

<210> 197

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 197

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Ser Lys

1 5 10

<210> 198

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 198

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Phe Lys

1 5 10

<210> 199

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221

> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-His

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 199

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu His Lys

1 5 10

<210> 200

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 200

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Glu Lys

1 5 10

<210> 201

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 201

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Tyr Lys

1 5 10

<210> 202

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 202

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Xaa Lys

1 5

<210> 203

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 203

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Xaa Lys

1 5

<210> 204

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term OH

<400> 204

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 205

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222

> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 205

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Xaa Lys

1 5

<210> 206

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222

> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 206

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Xaa Lys

1 5

<210> 207

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222>

(1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term OH

<400> 207

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

1 5

<210> 208

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term OH

<400> 208

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 209

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term OH

<400> 209

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Glu(OMe)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 210

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 211

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Glu(OMe)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 211

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

1 5

<210> 212

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 212

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 213

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 213

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 214

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<

222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 214

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 215

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 215

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 216

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 216

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Lys

1 5

<210> 217

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 217

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 218

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<

223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 218

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 219

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tic
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 219
Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys
1 5
<210> 220
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tic
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Glu(OMe)
<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term OH

<400> 220

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

1 5

<210> 221

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term OH

<400> 221

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Lys

1 5

<210> 222

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 222

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 223

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term OH

<400> 223

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 224

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Dap

<220><223> C-term Ac

<400> 224

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa

1 5

<210> 225

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 225

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 226

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 226

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 227

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 228

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 228

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 229

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 229

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 230

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term C(thioether propane) with a thioether bond

between the N-term and the C-term

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><223> C-term C(thioether propane)

<400> 230

Arg Ser Asp Thr Leu

1 5

<210> 231

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Dab

<220><223> C-term Ac

<400> 231

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa

1 5

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<

220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Dab

<220><223> C-term Ac

<400> 232

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa

1 5

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Dab

<220><223> C-term NH2

<400> 233

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa

1 5

<210> 234

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Dab

<220><223> C-term Ac

<400> 234

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa

1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<

220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 235

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

1 5

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 236

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Phe Lys

1 5

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 237

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Tyr Lys

1 5

<210> 238

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 238

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

1 5

<210> 239

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 239

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Pro Lys

1 5

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><223> C-term NH2

<400> 240

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Pro Lys

1 5

<210> 241

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Pro

<220><223> C-term NH2

<400> 241

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Pro Lys

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(2-carbamoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 242

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Phe(3-carbamoyl)
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Glu
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 243
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5
<210> 244
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 244

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 245

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(2,4-Cl)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 245

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 246

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(3,4-Cl)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 246

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 247

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-OMe)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 247

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 248

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-His

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 248

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp His Lys

1 5

<210> 249

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 249

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Phe Lys

1 5

<210> 250

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 250

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 251

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-F)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 251

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 252

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Bip
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Glu
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 252
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
1 5
<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

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

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 253

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Xaa Lys

1 5

<210> 254

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 254

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Trp Lys

1 5

<210> 255

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 255

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Phe Lys

1 5

<210> 256

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220

><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-His

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 256

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa His Lys
1 5

<210> 257

<211> 9

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 257

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Leu Lys

1 5

<210> 258

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 258

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Arg Lys

1 5

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 259

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Xaa Lys

1 5

<210> 260

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<

222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 260

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Thr Lys

1 5

<210> 261

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 261

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Phe Lys

1 5

<210> 262

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-His

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 262

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa His Lys

1 5

<210> 263

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 263

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Leu Lys

1 5

<210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<

222> (8)..(8)

<223> D-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 264

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Arg Lys

1 5

<210> 265

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 265

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Xaa Lys

1 5

<210> 266

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4CF3)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 266

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 267

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 267

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Lys

1 5

<210> 268

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 268

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa His Glu Lys

1 5

<210> 269

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 269

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><

223> C-term NH2

<400> 270

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 271

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 271

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 272

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 272

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 273

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 273

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 274

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Phe(4-COOH)
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> beta-Homo-Glu
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 274
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5
<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 275

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 276

<211>

9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223>

C-term NH2

<400> 276

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 277

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221>

MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 277

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 278

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 278

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 279

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220
><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 279

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 280

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 280

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 281

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 281

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 282

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 282

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 283

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 2-Nal
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 283
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Lys
1 5

<210> 284
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 284

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Lys

1 5

<210> 285

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 285

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 286

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 286

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 287

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 287

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 288

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220

><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 288

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 289

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 289

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 290

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 290

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 291

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 291

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 292

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 292

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 293

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 293

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 294

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 294

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 295

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 295

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 296

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 296

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 297

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 297

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 298

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 298

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 299

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 1-Nal
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Beta-Homo-Glu
<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)
<223> N-Me-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 299
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
1 5
<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 300

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 301

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Butyryl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 301

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys

1 5

<210> 302

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 302

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Glu Lys

1 5

<210> 303

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<

220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Homo-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 303

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Glu Lys

1 5

<210> 304

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Dap

<220><223> C-term Ac

<400> 304

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa

1 5

<210> 305

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<

220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Dab

<220><223> C-term Ac

<400> 305

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa

1 5

<210> 306

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220

><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Dap

<220><223> C-term Ac

<400> 306

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa

1 5

<210> 307

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Dab

<220><223> C-term Ac

<400> 307

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa

1 5

<210> 308

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 308

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 309

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><223> C-term NH2

<400> 309

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu

1 5

<210> 310

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 3-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><

221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 310

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 311

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 4-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 311

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 312

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 312

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 313

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term OH

<400> 313

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Lys

1 5

<210> 314

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Glu(OMe)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 314

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5

<210> 315

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 315

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Phe Lys
1 5

<210> 316

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220

><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-His

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 316

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa His Lys

1 5

<210> 317

<211> 9

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 317

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Leu Lys

1 5

<210> 318

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 318

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Arg Lys

1 5

<210> 319

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 319

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Xaa Lys

1 5

<210> 320

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<

222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 320

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Thr Lys

1 5

<210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 321

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 322

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 322

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 323

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 323

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 324

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 324

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 325

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 325

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 326

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 1-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 326

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 327

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 327

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Phe Lys

1 5

<210> 328

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-His

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 328

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa His Lys

1 5

<210> 329

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 329

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Leu Lys

1 5

<210> 330

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 330

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Arg Lys

1 5

<210> 331

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<

222> (8)..(8)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 331

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Xaa Lys

1 5

<210> 332

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 332

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 333

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<

222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 333

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 334

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 334

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Lys

1 5

<210> 335

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220>

<223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 335

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Lys

1 5

<210> 336

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 336

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 337

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 337

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 338

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223

> C-term NH2

<400> 338

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 339

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> 2-Nal

<220><221

> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 339

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 340

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 340

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 341

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 341

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 342

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 342

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 343

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 343

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 344

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 344

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 345

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 345

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 346

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Bip

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 346

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1 5

<210> 347

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(2,4-Cl)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 347

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 348

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(2-carbamoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 348

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 349

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(3,4-Cl)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 349

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 350

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(3-carbamoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 350

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210

> 351

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4CF3)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223

> C-term NH2

<400> 351

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 352

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<

220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 352

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 353

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 353

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 354

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 354

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 355

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 355

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 356

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 356

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 357

<211>

9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223>

C-term NH2

<400> 357

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 358

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-COOH)

<220

><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 358

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 359

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-F)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 359

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 360

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-OMe)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 360

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5

<210> 361

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 361

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 362

<211> 9

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 362

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 363

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 363

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 364

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 364

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 365

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 365

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 366

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223

> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 366

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5

<210> 367

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Phe(4-tBu)

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Beta-Homo-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-N-Me-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 367

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Xaa Lys

1 5

<210> 368

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 368

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa His Glu Lys

1 5

<210> 369

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tic
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Glu
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 369
Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

1 5
<210> 370
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Tic
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 370

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys

1 5

<210> 371

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Dab

<220><223> C-term NH2

<400> 371

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa

1 5

<210> 372

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-Phe
<220><221> MOD_RES
<
222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 372
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Phe Lys
1 5
<210> 373
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Tyr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 373

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Tyr Lys

1 5

<210> 374

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 374

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Pro Lys

1 5

<210> 375

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><223> C-term NH2

<400> 375

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Pro Lys

1 5

<210> 376

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Pro

<220><223> C-term NH2

<400> 376

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Pro Lys

1 5

<210> 377

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-His

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 377

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp His Lys

1 5

<210> 378

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Phe(4-COOH)
<220><221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Lys
<220><223> C-term NH2
<400> 378
Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Phe Lys
1 5
<210> 379
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6
<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> N-Me-Arg
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Pen
<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Tic

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 379

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Xaa Lys

1 5

<210> 380

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 380

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Trp Lys

1 5

<210> 381

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Acetyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 381

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys
1 5

<210> 382

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Propionyl with a thioether bond
between the N-term and the residue at position 6

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 382

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys

1 5

<210> 383

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Propionyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> homo-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 383

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys

1 5

<210> 384

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term 2-Benzyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221>

MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 384

Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Lys

1 5

<210> 385

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Ac

<220><223> C-term NH2

<400> 385

Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu

1 5

<210> 386

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term Ac

<220><223> C-term NH2

<400> 386

Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys

1 5

<210> 387

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-Me-Benzoyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N(alpha)-Me-Arg, Arg, HArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, Gly or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp or a suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn, Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met or N-Methyl amino acids including N-Me-Thr or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu,
n-Butyl Ala, n-Pentyl Ala, n-Hexyl Ala, Nle, cyclobutyl-Ala,
N-Me-Leu or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen or D-Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Absent, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr,
Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal,

2-Nal, HPhe, Phe(4-F), O-Me-Tyr, dihydro-Trp, Dap, Dab,
Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip,

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> continued from above; Ala(3,3diphenyl), Biphenyl-Ala, aromatic
ring substituted Phe, aromatic ring substituted Trp, aromatic
ring substituted His, hetero aromatic amino acids, N-Me-Lys,
N-Me-Lys(Ac), Bpa, Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), beta-Me-Phe,

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> continued from above; 4-Me-Phe or corresponding D-amino acids

and suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Absent, Glu, Lys, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg,
Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, beta-Homo-Glu,
2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip, beta-Homo-Phe, beta-Glu, D-Tyr,
D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab,

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> continued from above; N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, Glu, N-Me-Asp, alpha-H-Glu, suitable isosteres or corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, suitable isosteres or corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, suitable isosteres or corresponding D-amino acids

<400> 387

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 388

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent, or any naturally occurring amino acid, a suitable isostere or corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid residue having a side chain with one or two carbons capable of forming a thioether bond

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N(alpha)-Me-Arg, Arg, HArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym,
4-Guan, Cit, Cav or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gly or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp or a suitable isostere

replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn,
Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met or N-Methyl amino acids including
N-Me-Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu,
n-Butyl Ala, n-Pentyl Ala, n-Hexyl Ala, Nle, cyclobutyl-Ala,
N-Me-Leu or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen or D-Pen

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr,
His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal,
D-2-Nal, HPhe, D-Phe, D-Tyr, Phe(4-F), O-Me-Tyr, dihydro-Trp,
Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab,

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Bip, Ala(3,3diphenyl), Biphenyl-Ala,
aromatic ring substituted Phe, aromatic ring substituted Trp,
aromatic ring substituted His, hetero aromatic amino acids,

N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe or corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; and suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Absent or Glu, Lys, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu,
Val, Tyr, Trp, Met, Gla, Ser, Asn, D-Glu, beta-HGlu, 2-Nal,
1-Nal, D-Asp, Bip, beta-Homo-Phe, beta-Glu, D-Tyr, D-Phe, D-Lys,
Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys,

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> continued from above; D-Dap, D-Dab, suitable isosteres or
corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu,
Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn,
D-Lys, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys,
D-Dap, D-Dab, suitable isosteres or corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Absent, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val,

Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn, Gla, Dap, Dab, Orn, D-Orn, D-Lys,
N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, D-Dap,
D-Dab suitable isosteres,

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> continued from above; corresponding D-amino acids or
corresponding N-Methyl amino acids

<400> 388

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

1 5 10

<210> 389

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or is any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid, aliphatic amino acid, alicyclic amino acid or
modified 2-methyl aromatic acid having side chain with one or
two carbons capable of forming a thioether bond

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222

> (5)..(5)

<223> N(alpha)-Me-Arg, Arg, HomoArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym,
4-Guan, Cit, Cav, N-Me-Lys, Phe(4-quanidino),
Phe(4-carbamoyl amino), Phe(4-NH2), N-Me-HomoArg, Tyr, His
or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gly, Thr, Ile or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Thr, Gln, Ser, Asp, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Asn,

Glu, Val, Tyr, Trp, Leu, Met, HomoLeu, Nle or N-Methyl amino
acids including N-Me-Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Gln, Asn, Asp, Pro, Gly, Ala, Phe, Leu, Glu, Ile, Val, HLeu,
n-Butyl Ala, n-Pentyl Ala, n-Hexyl Ala, Nle, cyclobutyl-Ala,
Cpa, Aoc, N-Me-Leu or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, D-Pen or Pen(=O)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Absent, Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3),

Phe(4-CH3), Phe (4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-DiPhenylGly,
3,3 diPhenyl-Ala, Tic, b-homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal,
Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl), Phe(3-Carbomyl),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Phe(2-carbomyl), Tyr(Me), HomoPhe,
N-Me-Phe, N-Me-Tyr, Ser, Sar, Dihydro Trp, Ile, Leu,
Arg, Thr, aromatic amino acids , substituted
aromatic amino acids, Gly, Gln, Asn, Asp, Ala, Ile, Leu, Val,

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu, Ser, Arg, Pro, Phe, Sar,
1-Nal, 2-Nal, D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, D-Phe, D-Tyr, Phe(4-F),
O-Me-Tyr, dihydro-Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn,

N-Me-Dap, D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3diphenyl), Biphenyl-Ala,

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; aromatic ring substituted Phe, aromatic ring substituted Trp, aromatic ring substituted His, hetero aromatic amino acids, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe,

Phe(4tBu), Phe(4-OMe), Phe(4-COOH), Phe(2-carbomyl),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Phe(3-carbomyl), Phe(CF3), Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Aic, N-Me-Tyr, N-Me-Phe, Tic, Phe(4CF3) or corresponding D-amino acids and suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Absent, any aromatic amino acid, any substituted aromatic amino acid, Glu, D-Glu, HomoGlu, Beta-Homo-Glu, Asp, D-HomoGlu, Lys, Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met,

Gla, Ser, Asn, D-Glu, beta-Homo-Glu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp, Bip,

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> continued from above; beta-HPhe, beta-Glu, D-Tyr, D-Phe, D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab, N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, D-His, Phe(4-COOH), Tic, D-Trp, D-Leu, D-Arg, D-Thr, suitable isosteres or corresponding D-amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(14)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Absent or any amino acid, any amino acid with an amine side chain,

Lys, D-Lys, N-Me-Lys, D-N-Me-Lys, Orn, N-Me-Orn, Dab, N-Me-Dab, Dap, N-Me-Dap, Homo-Lys, D-Dap, D-Dab, D-Orn, Gln, Pro, Gly, His,

Ala, Ile, Phe, Lys, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met, Glu, Ser, Asn,

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> continued from above; Gla, Cys, HomoCys, suitable isosteres, corresponding D-amino acids, and corresponding N-Methyl amino acids

<400> 389

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

1 5 10

<210> 390

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> N-term 2-methyl benzoyl with a thioether bond between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Pen, Cys, D-Cys or HomoCys

<400> 390

Arg Ser Glu Thr Leu Xaa

1 5

<210> 391

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> N-term Acetyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 391

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys

1 5

<210> 392

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><223> N-term Acetyl with a thioether bond

between the N-term and the residue at position 6

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Me-Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Homo-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-Lys

<220><223> C-term NH2

<400> 392

Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys

1 5

<210> 393

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220

><221> MOD_RES

<222> (1)..(3)

<223> Absent or any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Any amino acid, aliphatic acid, alicyclic acid, or modified 2-methyl aromatic acid having a side chain with one or two carbons

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(10)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> N(alpha)-Me-Arg, Arg, HomoArg, Dap, Dab, Arg-Me-sym, Arg-Me-asym, 4-Guan, Cit, Cav, N-Me-Lys, Phe(4-quanidino),

Phe(4-carbamoyl amino), Phe(4-NH2), N-Me-HomoArg, Tyr, His or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ser, Gly, Thr, Ile or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Asp, N-Me-Asp, Asp(OMe), D-Asp or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

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

N-Methyl amino acids including N-Me-Thr

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

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

n-Butyl-Ala, n-Pentyl-Ala, n-Hexyl-Ala, Nle, cyclobutyl-Ala,

Cpa, Aoc, N-Me-Leu or suitable isostere replacements

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Cys, N-Me-Cys, D-Cys, HCys, Pen, D-Pen or Pen(=O)

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Absent or Trp, Phe, 2-Nal, 1-Nal, Tyr, His, Phe(4-F), Phe(4-CF3),

Phe(4-CH3), Phe(4-tBu), Bip, Phe(4-COOH), Gly, 3,3-DiPhenylGly,

3,3 diPhenyl-Ala, Tic, beta-homo-Trp, D-1-Nal, D-2-Nal,

Phe(2,4-diCl), Phe(3,4-diCl), Phe(4-carbomyl), Phe(3-Carbomyl),

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Phe(2-carbomyl), Tyr(Me),HomoPhe, N-Me-Phe,

N-Me-Tyr, Ser, Sar, Dihydro Trp, Ile, Leu, Arg, Thr, aromatic

amino acids, substituted aromatic amino acids, Gly, Gln, Asn,

Asp, Ala, Ile, Leu, Val, Met, Thr, Lys, Trp, Tyr, His, Glu,

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; Ser, Arg, Pro, Phe, Sar, 1-Nal, 2-Nal,

D-1-Nal, D-2-Nal, HPhe, D-Phe, D-Tyr, Phe(4-F), O-Me-Tyr,

dihydro-Trp, Dap, Dab, Dab(Ac), Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap,

D-Dap, D-Dab, Bip, Ala(3,3diphenyl), Biphenyl-Ala, aromatic

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> continued from above; ring substituted Phe, aromatic ring

substituted Trp, aromatic ring substituted His, hetero
aromatic amino acids, N-Me-Lys, N-Me-Lys(Ac), 4-Me-Phe,
Phe(4tBu), Phe(4-OMe), Phe(4-COOH), Phe(2-carbomyl),

<220><221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> continued from above; Phe(3-carbomyl), Phe(CF3), Phe(2,4-diCl),
Phe(3,4-diCl), Aic, N-Me-Tyr, N-Me-Phe, Tic, Phe(4CF3), Bpa,
Phe(3-Me), Phe(2-Me), Phe(2-CF3), beta-Me-Phe or corresponding
D-amino acids or suitable isostere replacements
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Absent or any aromatic amino acid, substituted aromatic amino
acid, Glu, D-Glu, HomoGlu, Beta-Homo-Glu, Asp, D-HomoGlu, Lys,
Gln, Pro, Gly, His, Ala, Ile, Phe, Arg, Leu, Val, Tyr, Trp, Met,

Gla, Ser, Asn, D-Glu, Beta-Homo-Glu, 2-Nal, 1-Nal, D-Asp,
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> continued from above; Bip, Beta-HPhe, Beta-Glu, D-Tyr, D-Phe,
D-Lys, Dap, Dab, Orn, D-Orn, N-Me-Orn, N-Me-Dap, N-Me-Dab,
N-Me-Lys, D-Dap, D-Dab, D-His, Phe(4-COOH), Tic, D-Trp,
D-Leu, D-Arg, D-Thr, N-Me-Glu, N-Me-Asp, alpha-H-Glu,
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> continued from above; isoteres or corresponding D-amino acids
<220><221> MOD_RES
<222> (13)..(14)

<223> Absent or any amino acid
<400> 393
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10
<210> 394

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aromatic acid group capable of forming thioether bond with Xaa at
position 7, 2-methylbenzoyl, propionyl, isobutyryl, acetyl or
butyryl

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(7)

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

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Optional N(alpha)methylation

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Cys, Pen, HCys, D-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Glu, D-Glu, D-Lys

<400> 394

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Xaa

1 5