



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0141808
(43) 공개일자 2022년10월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/64 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/64 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7028051
(22) 출원일자(국제) 2021년01월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년08월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/013477
(87) 국제공개번호 WO 2021/146454
국제공개일자 2021년07월22일
(30) 우선권주장
62/961,618 2020년01월15일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850
프로타고니스트 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 94560-1160 캘리포니아주 뉴웁 게이트웨이
블러바드 7707 스위트 140
(72) 발명자
썬, 청자오
미국 펜실베이니아 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850
프레드릭, 브라이언 트로이
미국 캘리포니아 94560 뉴어크 스위트 140 게이트
웨이 블러바드 7707
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 118 항

(54) 발명의 명칭 인터루킨-23 수용체의 펩티드 억제제 및 염증성 질환을 치료하기 위한 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 인터루킨-23 수용체의 신규한 펩티드 억제제, 및 염증성 장 질환을 포함한, 다양한 질환 및 장애를 치료 또는 예방하기 위해 이들 펩티드 억제제를 사용하기 위한 관련 조성물 및 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 1/00 (2018.01)

A61P 17/06 (2018.01)

C07K 7/08 (2013.01)

(72) 발명자

소마니, 샌딕

미국 펜실베이니아 19044 호삼 리지뷰 드라이브
800/850

반다리, 아쇼크

미국 캘리포니아 94560 뉴어크 스위트 140 게이트
웨이 블러바드 7707

패치, 레이몬드

미국 펜실베이니아 19044 호삼 리지뷰 드라이브
800/850

바로스, 스테파니

미국 펜실베이니아 19044 호삼 리지뷰 드라이브
800/850

인제니토, 라파엘레

이탈리아 포메치아 600-00071 케이엠 30 비아 폰티
나

코스탄테, 로베르토

이탈리아 포메치아 600-00071 케이엠 30 비아 폰티
나

브랑카, 다닐라

이탈리아 포메치아 600-00071 케이엠 30 비아 폰티
나

비안치, 엘리자베타

이탈리아 포메치아 600-00071 케이엠 30 비아 폰티
나

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식 (I)의 아미노산 서열을 포함하는, 인터루킨-23 수용체의 모노사이클릭 펩티드 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (I)

상기 식에서,

X3은 존재하지 않거나, 임의의 아미노산이고;

각 X4, X5, 및 X6은 독립적으로 임의의 아미노산이고;

X7은 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, Trp-psi, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환된 Trp이고;

X8은 Gln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeLys(Ac), 베타-호모Gln, Cit, Glu, Phe, Paf(Ac), Phe4NH2Ac, Asn, Thr, Val, Aib, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, 또는 Trp 이고;

X9는 Cys, Pen; Abu, Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, Pen 또는 Pen(설폰시드)이고;

X10은 비치환된 Phe, 또는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 카복사미도, 2-아미노에톡시, 또는 2-아세틸아미노에톡시로 치환된 Phe이고;

X11은 6아미도2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), 2-Nal, aMe(2-Nal), rbMe2Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-디메톡시), 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;

X12는 4diFAchx, Achx, Acpx, AmeK(Boc), 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeArg, 알파-MePhe, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-MeAsn, 알파-MeTyr, Ala, 사이클로헥실Ala, 1-아미노사이클로헥실Ala (Achc), Acvc, Lys, 또는 Aib이고;

X13 및 X14는 독립적으로 임의의 아미노산이고;

i) X16은 존재하지 않고; X15는 His, Aib, THP, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이 되; 단 펩티드 억제제는 다음 이외의 것이고:

Ac-[Pen]-NT-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-NH₂ (서열 번호 151); 또는

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 201); 또는

ii) X16은 paf, Aib, Phe, 3Pal, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이고; X15는 임의의 아미노산이되; 단 펩티드 억제제는 다음 이외의 것이고:

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 202); 또는

iii) 펩티드 억제제는

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 1);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-NH₂ (서열 번호 64);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 65);

Ac-[Pen]-N-[(D)Dap]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 72);

Ac-[Pen]-N-[(D)Lys]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 73);

Ac-[Pen]-N-[(D)Asp]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 74);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib-Ahx]-NH₂ (서열 번호 70);

[프로피온산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH₂ (서열 번호 8);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH₂ (서열 번호 14);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 44);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 150); 또는

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 151)이고;

여기서, X4와 X9는 디설파이드 결합 또는 티오에테르 결합을 형성하고;

상기 펩티드 억제제는 IL-23 수용체에 대한 인터루킨-23 (IL-23)의 결합을 억제한다.

청구항 2

제1항에 있어서, X16은 존재하지 않고; X15는 His, Aib, THP, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이되; 펩티드 억제제는 Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 201)는 아닌, 인터루킨-23 수용체의 펩티드 억제제.

청구항 3

제1항에 있어서, X16은 paf, Aib, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이고; X15는 임의의 아미노산인, 인터루킨-23 수용체의 펩티드 억제제.

청구항 4

제1항에 있어서, X13은 Aib, Glu, Cit, Gln, Lys(Ac), Orn(COMe), 알파-MeArg, 알파-MeGlu, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-Me-Asn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), Lys(COR3), Lys(SO2R3), Lys, 페길화 Lys, b-호모Glu, 또는 Lys(Y2-Ac)이고, 여기서 Y2는 아미노산이고, R3은 Me, Et, n-Pr, i-Pr, CF3, n-펜틸, 사이클로프로필, t-Bu, 또는 O-알릴인, 인터루킨-23 수용체의 펩티드 억제제.

청구항 5

제1항에 있어서, X14는 Asn, 2-Nap, Aib, Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Leu, Ala, (D)Ala, 베타-Ala, His, Thr, n-Leu, Gln, Ser, (D)Ser, Tic, Trp, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 또는 Lys(Ac)인, 인터루킨-23 수용체의 펩티드 억제제.

청구항 6

제1항에 있어서, X3은 (D)Arg인, 인터루킨-23 수용체의 펩티드 억제제.

청구항 7

제1항에 있어서, X3은 존재하지 않는, 인터루킨-23 수용체의 펩티드 억제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 식 (I)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (I)

상기 식에서,

X7-X16은 제1항에 정의된 바와 같고;

X4는 Abu, Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, Pen, 또는 Pen(설폰시드)이고;

X5는 Cit, Glu, Gly, Leu, Ile, 베타-Ala, Ala, Lys, Asn, Pro, 알파-MeGln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeAsn, Lys(Ac), 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), Gln, Asp, 또는 Cys이고;

X6은 Thr, Aib, Asp, Dab, Gly, Pro, Ser, 알파-MeGln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeAsn, 알파-MeThr, 알파-MeSer, 또는 Val이고;

여기서, 펩티드 억제제는 X4와 X9 사이의 결합을 통해 고리화되고,

상기 펩티드 억제제는 IL-23 수용체에 대한 인터루킨-23 (IL-23)의 결합을 억제한다.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X4 또는 X9는 Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, 또는 Pen이고; X4와 X9 사이의 결합은 디설파이드 결합인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X4는 Cys, (D)Cys, 또는 알파-MeCys인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X4는 (D)Pen, Pen, 또는 Pen(설폰시드)인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X4는 Pen인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X9는 Cys, (D)Cys, 또는 알파-MeCys인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 14

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X9는 Pen 또는 (D)Pen인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 15

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X9는 Pen인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 16

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X4는 Pen이고, X9는 Pen이고, 결합은 디설파이드 결합인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 17

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X4 또는 X9는 Abu이고; X4와 X9 사이의 결합은 티오에테르 결합인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 18

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X4는 Abu인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 19

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X9는 Cys, (D)Cys, 또는 알파-MeCys인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 20

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X9는 Pen 또는 (D)Pen인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 21

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X9는 Pen인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 22

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X9는 Cys인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 23

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X4는 Abu이고, X9는 Cys 또는 Pen이고, 결합은 티오에테르 결합인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 24

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X4는 Abu이고, X9는 Cys이고, 결합은 티오에테르 결합인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 25

제1항에 있어서, 하기 식 (IIa) (IIb), 또는 (IIc)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물:

Pen-X5-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIa)

Abu-X5-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIb), 또는

Abu-X5-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIc)

상기 식에서, X5-X8 및 X10-X11은 제3항에 기재된 바와 같고; X12-X16은 제1항에 기재된 바와 같고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, X5는 Asn, Gln, 또는 Glu인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, X5는 Asn, 또는 Gln인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, X5는 Asn인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 29

제1항에 있어서, 하기 식 (IIIa), (IIIb), (IIIc), 또는 (IIId)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

Pen- Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIIa)

Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIIb)

Abu- Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIIc) 또는

Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIId)

상기 식에서, X6-X8 및 X10-X11은 제3항에 기재된 바와 같고; X12-X16은 제1항에 기재된 바와 같고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, X6은 Thr인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 31

제1항에 있어서, 하기 식 (IVa), (IVb), (IVc), 또는 (IVd)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

Pen- Asn-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IVa)

Pen-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IVb)

Abu- Asn-Thr-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IVc) 또는

Abu-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IVd)

상기 식에서, X7-X8 및 X10-X11은 제3항에 기재된 바와 같고; X12-X16은 제1항에 기재된 바와 같고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, X8은 Gln, 알파-Me-Lys, 알파-MeLys(Ac), Lys(Ac), Paf(Ac), Phe4NH2Ac, 또는 Glu인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, X8은 Gln인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 34

제1항에 있어서, 하기 식 (Va), (Vb), (Vc), 또는 (Vd)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Va),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Vb),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Vc), 또는

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Vd)

상기 식에서, X7-X8 및 X10-X11은 제3항에 기재된 바와 같고; X12-X16은 제1항에 기재된 바와 같고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, X10은 Phe, Phe[4-(2-아미노에톡시)], Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)], AEF, AEF(Ac), AEF(BH), AEF(Boc), AEF(Me)₂, bMerPhe, Phe42ae-에틸, Phe42aeSMSB, Phe4Pip, 또는 Phe(4-CONH₂)인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, X10은 Phe[4-(2-아미노에톡시)], 또는 Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)]인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 37

제1항에 있어서, 하기 식 (VIa), (VIb), (VIc), 또는 (VIId)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIa) (서열 번호 332),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIb) (서열 번호 333),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIc) (서열 번호 334), 또는

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIId) (서열 번호 335)

상기 식에서, X7 및 X11은 제3항에 기재된 바와 같고; X12-X16은 제1항에 기재된 바와 같고; [F(4-2ae)]는 Phe[4-(2-아미노에톡시)]이고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 식 (I)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (I)

상기 식에서,

X15는 His, Phe_테트라F, Phe3OH, ameF, THP, Phe, 치환된 Phe, (D)Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, (N-Me)Asn, (N-Et)Asn, (N-n-Pr)Asn, (N-iPr)Asn, (N-iBu)Asn, (N-nBu)Asn, (N-tBu)Asn, (N-벤질)Asn, (N-Ph)Asn, (N-2-아미노페닐)Asn, (N-3-아미노페닐)Asn, (N-4-아미노페닐)Asn, (N-pyr)Asn, (N-3-Pyz)Asn, (N-4-Pyz)Asn, (N-pip)Asn, (N-5-인돌)Asn, (N-프로필아미노)Asn, 또는 (N-이미다조-2-일)Asn이고; X16은 존재하지 않는다.

청구항 39

제38항에 있어서, 하기 식 (VIIa), (VIIb), 또는 (VIIc)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIIa) (서열 번호 336),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIIb) (서열 번호 337), 또는

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIIc) (서열 번호 338)

상기 식에서, X7 및 X11은 제3항에 기재된 바와 같고; X12 -X16은 제1항에 기재된 바와 같고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

청구항 40

제39항에 있어서, X12는 4diFAchx, Achx, Acpx, AmeK(Boc), 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 알파-MeLeu, Ala, 사이클로헥실Ala, Lys, Acvc, 또는 Aib인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 41

제39항에 있어서, X12는 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 또는 알파-MeLeu인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 42

제39항에 있어서, X12는 알파-MeLys인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 43

제39항에 있어서, X12는 알파-MeLeu인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, X13은 Glu, Gln, Lys(Ac), 또는 Lys인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, X13은 Gln, Lys(Ac), 또는 Lys인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 46

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, X13은 Lys(Ac), 또는 Lys인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 47

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, X13은 Lys(Ac)인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 48

제1항에 있어서, 하기 식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-aMeLeu-K(Ac)-X14-X15-X16 (VIIIa) (서열 번호 339),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-aMeLeu-K(Ac)-X14-X15-X16 (VIIIb) (서열 번호 340), 또는

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-aMeLeu-K(Ac)-X14-X15-X16 (VIIIc) (서열 번호 341)

상기 식에서, X7 및 X11은 제3항에 기재된 바와 같고; X14-X16은 제1항에 기재된 바와 같고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, X14는 Asn인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 50

제1항에 있어서, 하기 식 (IXa), (IXb), 또는 (IXc)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-K(Ac)-Asn-X15-X16 (IXa) (서열 번호 342),

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-K(Ac)-Asn-X15-X16 (IXb) (서열 번호 343), 또는

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α -MeLeu]-K(Ac)-Asn-X15-X16 (IXc) (서열 번호 344)

상기 식에서, X7 및 X11은 제3항에 기재된 바와 같고; X15-X16은 제1항에 기재된 바와 같고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, X7은 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 페닐, 티에닐, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; X11은 제1항에 기재된 바와 같은, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 52

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, X11은 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 페닐, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; X7은 제1항에 기재된 바와 같은, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 53

제1항에 있어서, 하기 식 (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), 또는 (Xf)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

Pen-Asn-Thr-W'-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (Xa) (서열 번호 345),

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (Xb) (서열 번호 346),

Abu-Asn-Thr-W'-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (Xc) (서열 번호 347),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (Xd) (서열 번호 348),

Abu-Asn-Thr-W'-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (Xe) (서열 번호 349), 또는

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (Xf) (서열 번호 350)

상기 식에서, X7 및 X11은 제3항에 기재된 바와 같고; X15-X16은 제1항에 기재된 바와 같고; W'는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, X11은 6아미도2Na1, 6OMe2Na1, bMe2Na1(2S,3R), rbMe2Na1, 2-Na1, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-디메톡시), 또는 1-Na1인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 55

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, X11은 2-Nal, 또는 1-Nal인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 56

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, X11은 2-Nal인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 57

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, X7은 비치환된 Trp, Trp-psi, Trp5Br, Trp7Cl, Trp7F, Trp5Me, 또는 Trp7Me인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 58

제1항에 있어서, 하기 식 (XIa), (XIb), (XIc), (XIId), (XIE), 또는 (XIIf)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

Pen-Asn-Thr-W'-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X1-X16 5 (XIa) (서열 번호 323),

Pen-Asn-Thr-W'-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIb) (서열 번호 324),

Abu-Asn-Thr-W'-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIc) (서열 번호 325),

Abu-Asn-Thr-W'-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIId) (서열 번호 326),

Abu-Asn-Thr-W'-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIE) (서열 번호 327), 또는

Abu-Asn-Thr-W'-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIIf) (서열 번호 328),

상기 식에서, X15-X16은 제1항에 정의된 바와 같고; W'는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

청구항 59

제53항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, W'는 4-, 5-, 6- 또는 7- 위치에서 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 60

제53항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, W'는 4-, 5-, 6- 또는 7-위치에서 시아노, F, Cl, Br, I, Me, Et, i-Pr, n-Pr, n-Bu, t-Bu, CF₃, 하이드록시, OMe, 또는 OEt로 치환된 Trp인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 61

제53항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, W'는 5-F, 6-F, 7-F, 5-Cl, 6-Cl, 7-Cl, 5-Me, 6-Me, 7-Me, 5-OH, 6-OH, 7-OH, 5-OMe, 6-OMe, 또는 7-OMe로 치환된 Trp인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 62

제53항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, W'는 7-Me, 5-F, 7-F, 6-Cl, 6-Me, 4-OMe, 5-OMe, 또는 5-Br로 치환된 Trp인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 63

제53항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, W'는 7-Me, 6-Me, 4-OMe, 또는 6-Cl로 치환된 Trp인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 64

제53항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, W'는 7-Me로 치환된 Trp인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, X15는 THP이고; X16은 존재하지 않는, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 66

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, X15는 Phe, 또는 a-MePhe인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 67

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, X15는 His, Phe_테트라F, Phe30H, ameF, THP, Phe, 치환된 Phe, (D)Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, N(N-Me)Asn, (N-Et)Asn, (N-n-Pr)Asn, (N-iPr)Asn, (N-iBu)Asn, (N-nBu)Asn, (N-tBu)Asn, (N-벤질)Asn, (N-Ph)Asn, (N-2-아미노페닐)Asn, (N-3-아미노페닐)Asn, (N-4-아미노페닐)Asn, (N-pyr)Asn, (N-3-Pyz)Asn, (N-4-Pyz)Asn, (N-pip)Asn, (N-5-인돌릴)Asn, (N-프로필아미노)Asn, 또는 (N-이미다조-2-일)Asn이고; X16은 존재하지 않는, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 68

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, X15는 N(NMe), N(NEt), 또는 N(NiPr)이고; X16은 존재하지 않는, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 69

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, X15는 Aib, Leu, Lys, His, Val, Thr, (D)Leu, (D)Lys, (D)His, (D)Val, 또는 (D)Thr이고; X16은 치환 또는 비치환된 Phe 또는 치환 또는 비치환된 (D)Phe인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 70

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, X15는 Asn, Phe, aMePhe, 치환된 Phe, 또는 THP이고; X16은 paf, Aib, 3Pal, 치환 또는 비치환된 Phe 또는 치환 또는 비치환된 (D)Phe인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 71

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, X15는 임의의 아미노산이고, X16은 3Pal인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 72

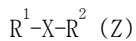
제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, X15는 임의의 아미노산이고, X16은 paf, dPhe4-2ae 또는 dPhe4OCF₃인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 73

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, X16은 존재하지 않거나, (D)NMeTyr, (D)Tyr, (D)(4-아미노)Phe, (D)(3-아미노)Phe, (D)Phe, (D)2-Nal, aMePhe, bhPhe, 또는 Aib인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (Z)의 구조를 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

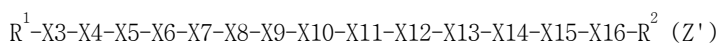


상기 식에서,

R^1 은 결합, 수소, Ac, C1-C6 알킬, C6-C12 아릴, C6-C12아릴-C1-6알킬, C1-C20 알카노일, 전술한 것 중 임의의 것의 폐길화 버전 단독 또는 이의 스페이서로서의 것을 포함하는 것이고; X는 식 (I), 식 (II)-(XI f)의 임의의 것의 아미노산 서열, 또는 표 E1에 기재된 아미노산 서열이고; R^2 는 OH 또는 NH_2 이다.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (Z')의 구조를 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

R^1 은 결합, 수소, Ac, C1-C6 알킬, C6-C12 아릴, C6-C12아릴-C1-6알킬, C1-C20 알카노일, 전술한 것 중 임의의 것의 폐길화 버전 단독 또는 이의 스페이서로서의 것을 포함하는 것이고; R^2 는 OH 또는 NH_2 이다.

청구항 76

제75항에 있어서, R^1 은 H 또는 C1-C20 알카노일인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 77

제75항에 있어서, R^1 은 H 또는 Ac인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 78

제75항에 있어서, R^1 은 Ac인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 79

제74항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, X3은 존재하지 않거나, D(arg)인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 80

제74항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, X4는 Abu, Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, Pen, 또는 Pen(설폰시드)인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 81

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, X4는 Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, 또는 Pen인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 82

제74항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, X5는 Asn, Gln, 또는 Glu인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 83

제74항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, X6은 Thr, Aib, Asp, Dab, Gly, Pro, Ser, 알파-MeGln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeAsn, 알파-MeThr, 알파-MeSer, 또는 Val인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 84

제74항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, X7은 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환된 Trp인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 85

제74항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, X7은 비치환된 Trp, Trp-psi, Trp5Br, Trp7Cl, Trp7F, Trp5Me, 또는 Trp7Me인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 86

제74항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, X8은 Gln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeLys(Ac), 베타-호모 Gln, Cit, Glu, Phe, Paf(Ac), Phe4NH2Ac, Asn, Thr, Val, Aib, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, 또는 Trp인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 87

제74항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, X8은 Gln, 알파-Me-Lys, 알파-MeLys(Ac), Lys(Ac), Paf(Ac), Phe4NH2Ac, 또는 Glu인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 88

제74항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, X9는 Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, 또는 Pen인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 89

제74항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, X10은 비치환된 Phe, 또는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 카복사미도, 2-아미노에톡시, 또는 2-아세틸아미노에톡시로 치환된 Phe인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 90

제74항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, X10은 Phe, Phe[4-(2-아미노에톡시)] [F(4-2ae)], Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)], AEF, AEF(Ac), AEF(BH), AEF(Boc), AEF(Me)2, bMeRPhe, Phe42ae-에틸, Phe42aeSMSB, Phe4Pip 또는 Phe(4-CONH₂)인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 91

제74항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, X11은 6아미도2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), 2-Nal, aMe(2-Nal), rbMe2Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-디메톡시), 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 92

제74항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, X11은 6아미도2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-디메톡시), 또는 1-Nal인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 93

제74항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, X12는 4diFAchx, Achx, AcpX, AmeK(Boc), 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeArg, 알파-MePhe, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-MeAsn, 알파-MeTyr, Ala, 사이클로헥실Ala, 1-아미노사이클로헥실Ala (Achc), Acvc, Lys, 또는 Aib인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 94

제74항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, X12는 4diFAchx, Achx, AcpX, AmeK(Boc), 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 또는 알파-MeLeu인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 95

제74항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, X13은 Glu, Gln, Lys(Ac), 또는 Lys인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 96

제74항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, X14는 Asn, 2-Nap, Aib, Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Leu, Ala, (D)Ala, 베타-Ala, His, Thr, n-Leu, Gln, Ser, (D)Ser, Tic, Trp, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 또는 Lys(Ac)인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 97

제74항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, X16은 존재하지 않고; X15는 His, Aib, THP, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 98

제74항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, X15는 His, Phe테트라F, Phe3OH, ameF, THP, Phe, 치환된 Phe, (D)Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, bhPhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal이고, N-치환된 Asn은 (N-Me)Asn, (N-Et)Asn, (N-n-Pr)Asn, (N-iPr)Asn, (N-iBu)Asn, (N-nBu)Asn, (N-tBu)Asn, (N-벤질)Asn, (N-Ph)Asn, (N-2-아미노페닐)Asn, (N-3-아미노페닐)Asn, (N-4-아미노페닐)Asn, (N-pyr)Asn, (N-3-Pyz)Asn, (N-4-Pyz)Asn, (N-pip)Asn, (N-5-인돌릴)Asn, (N-프로필아미노)Asn, 또는 (N-이미다조-2-일)Asn인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 99

제74항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, X16은 Aib, Phe, 3Pal, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이고; X15는 임의의 아미노산인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 100

제74항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, X16은 dPhe4-2ae 또는 dPhe40CF₃인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 101

제1항에 있어서, 펩티드는 다음의 것인 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 1);

[프로피온_산]-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 2);

호 2);

[프로피온_산]-(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 3);

[프로피온_산]-(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 4);

[3,3,3-트리플루오로프로피온산]-(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 5);

[프로피온_산]-(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COCF₃)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 6);

[프로피온_산]-(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COtBu)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 7);

[프로피온_산]-(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH₂ (서열 번호 8);

[펜탄산]-(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 9);

[프로피온_산]-(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 10);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 11);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-ac (서열 번호 12);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 13);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH₂ (서열 번호 14);

pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-Q-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 15);

Ac-[(D)Arg]-[Cys]-Q-T-W-Q-A-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Orn(COMe)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 16);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-F-NH₂ (서열 번호 17);

[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 18);

pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-[Hyp]-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 19);

pr-[(D)Arg]-[Cys]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 20);

pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 21);

[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 21, 22, 25);

pr-[(D)Arg]-[Cys]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 23);

N₃Acid-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 24);

FPrp트리아졸Me_Acid-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호

25);

pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COtBu)]-N-F-NH₂ (서열 번호 26);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-F-NH₂ (서열 번호 27);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-F-[Aib]-NH₂ (서열 번호 28);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 29);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-Q-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 30);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-ameW-NH₂ (서열 번호 31);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-1[2-Nal]-NH₂ (서열 번호 32);

pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(CO2알릴)]-N-F-NH₂ (서열 번호 33);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[Phe(4-CONH₂)]-NH₂ (서열 번호 34);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[2-Nal]-NH₂ (서열 번호 35);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMe(4-F)Phe]-NH₂ (서열 번호 36);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 37);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 38);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 39);

Ac-[(D)Arg]-[Cys]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 40);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-[Phe(3,4-디OMe)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 41);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 42);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-F-[Aib]-[a-MeLys]-NH₂ (서열 번호 43);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 44);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-F-[Aib]-[a-MeLys]-NH₂ (서열 번호 45);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[Phe(3,5-디F)]-NH₂ (서열 번호 46);

[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-(Boc)아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 47);

pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-F-NH₂ (서열 번호 48);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Aib]-N-F-NH₂ (서열 번호 49);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Achc]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 50);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COcPr)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 51);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COPr)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 52);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-F-NH₂ (서열 번호 53);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COEt)]-N-F-NH₂ (서열 번호 54);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COcPr)]-N-F-NH₂ (서열 번호 55);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 56);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COEt)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 57);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COPr)]-N-F-NH₂ (서열 번호 58);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COPent)]-N-F-NH₂ (서열 번호 59);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COCF3)]-N-F-NH₂ (서열 번호 60);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COiPr)]-N-F-NH₂ (서열 번호 61);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-NH₂ (서열 번호 64);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 65);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 66);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 67);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-

[aMePhe]-NH₂(서열 번호 68);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[(D)aMePhe]-NH₂ (서열 번호 69);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib-Ahx]-NH₂ (서열 번호 70);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bhPhe]-NH₂ (서열 번호 71);

Ac-[Pen]-N-[(D)Dap]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 72);

Ac-[Pen]-N-[(D)Lys]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 73);

Ac-[Pen]-N-[(D)Asp]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 74);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 75);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 76);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 77);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[Phe(3,4-디OMe)]-NH₂ (서열 번호 78);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[(D)Phe(3,4-디OMe)]-NH₂;

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[aMe(2-Nal)]-NH₂ (서열 번호 80);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[W(5-F)]-NH₂ (서열 번호 81);

Ac-[Pen]-Q-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 82);

pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 83);

Ac-[Pen]-Q-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 84);

pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 85);

pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[aMe(2-Nal)]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 86);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 87);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 88);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 89);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 90);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 91);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 92);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 93);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 94);

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 95);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(b-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 96);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 97);

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 98);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 99);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 100);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 101);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 102);

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(COCF3)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 103);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 104);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 105);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 106);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 107);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 108);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(b-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 109);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-벤질)Asn]-NH₂ (서열 번호 10);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 111);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-Phe[4-NH₂]-NH₂ (서열 번호 112);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 113);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-[(D)Phe[4-NH₂]]-NH₂ (서열 번호 14);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-[(D)Phe[3-NH₂]]-NH₂ (서열 번호 115);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-[3Pal]-NH₂ (서열 번호 116);

Ac-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 117);

Ac-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 118);

Ac-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 119);

Ac-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 120);

Ac-[Cys]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 121);

Ac-[Cys]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 122);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 123);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 77, 124);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-Ph)Asn]-NH₂ (서열 번호 125);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(2-아미노페닐))Asn]-NH₂
(서열 번호 126);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-Pip)Asn]-NH₂ (서열 번호 127);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-Pyr)Asn]-NH₂ (서열 번호 128);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(4-아미노페닐))Asn]-NH₂
(서열 번호 129);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(3-아미노페닐))Asn]-NH₂
(서열 번호 130);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(4-Pyz))Asn]-NH₂ (서열 번호 131);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(5-인돌릴)Asn)-NH₂ (서열 번호 132);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(3-Pyz))Asn]-NH₂ (서열 번호 133);

pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 134);

pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[(aMe)-4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 135);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-프로필아미노)Asn]-NH₂ (서열 번호 136);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(이미다졸-2-일)메틸)Asn]-NH₂ (서열 번호 137);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COCF₃)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 138);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COtBu)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 139);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COCF₃)]-N-[THP]-NH₂
(서열 번호 140);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COtBu)]-N-[THP]-NH₂
(서열 번호 141);

PentCO-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 142);

비오틴-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂
(서열 번호 143);

비오틴-PEG2(2:2)-[(D)Arg](x, 2:1, 3:2)-Pen(1:3, 3:1)-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 144);

비오틴-PEG3(2:2)-[(D)Arg](x,2:1, 3:2)-Pen(1:3,3:1)-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 145);

FlagTag-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 146);

FlagTag-PEG2(2:2)-[(D)Arg](x,2:1, 3:2)-Pen(1:3,3:1)-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 147);

FlagTag-PEG3(2:2)-[(D)Arg](x,2:1, 3:2)-Pen(1:3,3:1)-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 148);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 149);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 150); 또는

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 151);

상기 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합; 또는 Abu-Cys 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

청구항 102

제1항에 있어서, 펩티드는 다음의 것인 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 1);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-NH₂ (서열 번호 64);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 65);

Ac-[Pen]-N-[(D)Dap]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 72);

Ac-[Pen]-N-[(D)Lys]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 73);

Ac-[Pen]-N-[(D)Asp]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 74);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib-Ahx]-NH₂ (서열 번호 70);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 201);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 202);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Aib]-NH₂ (서열 번호 203);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Aib]-NH₂ (서열 번호 204);

Nterm_bA(2:3)-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E(2:3)-N-[THP]-NH2
(서열 번호 329)

FPrp트리아졸Me_Acid-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH2
(서열 번호 206);

Pr-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH2 (서열 번호 207);

Pr-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH2 (서열 번호 208);

MeSO2-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH2 (서열 번호 209);

N3_Acid-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH2 (서열 번호 210);

N3_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH2 (서열 번호 211);

MeSO2-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH2 (서열 번호 212);

[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH2 (서열 번호 213);

Pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]_에틸]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH2 (서열 번호 214);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[(D)Tyr]-NH2 (서열 번호 215);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-[(D)Tyr]-NH2 (서열 번호 216);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-[(D)Tyr]-NH2 (서열 번호 217);

Dota-[a)]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH2 (서열 번호 218);

Dota_PEG2_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH2 (서열 번호 219);

Dota_PEG3_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH2 (서열 번호 220);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-F)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH2 (서열 번호 221);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-F)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH2 (서열 번호 222);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Cl)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH2 (서열 번호 223);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Cl)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH2 (서열 번호 224);

Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Br)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH2 (서열 번호 225);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(5-Br)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-

NH₂ (서열 번호 226);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)Phe(4-OCF₃)]-am (서열 번호 227);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[(D)Phe(4-OCF₃)]-am (서열 번호 228);

벤즈하이드록실아시오딘_Acid-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 229);

벤즈하이드록실아시오딘_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 230);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-N(H)Me (서열 번호 231);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 232);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 233);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-N(H)Me (서열 번호 234);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Phe(4-NH₂)]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 235);

Pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[(R)(bMe)(2-Nal)]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 236);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 237);

Pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-[Trp_psi]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 238);

FPrp트리아졸Me_Acid-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 239);

FPrp트리아졸Me_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 240);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe₄Pip-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 241);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Phe(테트라플루오로)]-am (서열 번호 242);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Phe(테트라플루오로)]-am (서열 번호 243);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)Phe[4-(2-아미노에톡시)]]-am (서열 번호 244);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[(D)Phe[4-(2-아미노에톡시)]]-am (서열 번호 245);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-(SMSB)-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 246);

설프시아닌3-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-

MePhe]-NH₂ (서열 번호 247);

설프시아닌3_dPEG2-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 248);

설프시아닌3_dPEG3-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 249);

SMSBCO-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 250);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Phe(3-OH)]-am (서열 번호 251);

SMSBCO-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 252);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 253);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Phe_4NH₂_Ac-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]_Ac-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 254);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[(R)bMePhe]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 255);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[(R)bMePhe]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 256);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(5-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 257);

MeCO-r-Abu(1)-Q-T-W-Q-Cys-AEF-2Nal-Achx-aMeE-N-F-AIB-aMeK-CONH₂ (NO MATCH);

MeCO--Pen-N-T-7MeW-Cit-Pen-AEF-2Nal-aMeK-K(Ac)-N-Aib---CONH₂ (NO MATCH);

MeCO-r-Pen-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-4diFAchx-E-N-THP---CONH₂ (NO MATCH);

NH₂--Pen-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen-AEF(Boc)-2Nal-aMeK(Boc)-K(Ac)-N-aMePhe-CONH₂ (NO MATCH);

NH₂-r-Pen-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen-AEF(Boc)-2Nal-THP-E-N-aMePhe-CONH₂ (NO MATCH);

MeCO-r-Pen-N-T-7MeW-Paf(Ac)-Pen-AEF-2Nal-AcpX-E-N-THP---CONH₂ (NO MATCH);

EtCO-r-Pen-Q-T-W-Q-Pen-AEF-bMe2Nal(2S,3R)-THP-E-N-THP---CONH₂ (NO MATCH);

MeCO-r-Pen-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen-AEF(Ac)-2Nal-AcpX-E-N-THP-CONH₂ (NO MATCH);

MeCO-r-Pen-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-AcpX-E-N-H-paf-CONH₂ (NO MATCH);

MeCO-r-C(3)-N-T-7MeW-K(Ac)-aMeC(3)-AEF-2Nal-AcpX-E-N-THP-CONH₂ (NO MATCH);

MeCO--Pen-N-T-7MeTrp-K(Ac)-Pen-4PipPhe-2Nal-aMeK-K(Ac)-N-aMePhe---CONH₂ (NO MATCH);

MeCO--Pen-N-T-7MeTrp-K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-aMeK-K(Ac)-N-bMePhe(S,R)---CONH₂ (NO MATCH);

MeCO-r-Pen-N-T-7MeTrp-K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-THP-E-N-bMePhe(S,R)---CONH₂ (NO MATCH);

MeCO-r-Pen-N-T-7MeTrp-K(Ac)-Pen-AEF(BH)-2Nal-THP-E-N-aMePhe---CONH₂ (NO MATCH);

MeCO-r-Pen-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-AcpX-E-N-H-4AmDPhe---CONH₂ (NO MATCH);

MeCO-r-Pen-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-AcpX-E-N-H-4AcDPhe---CONH₂ (NO MATCH);

MeCO--Pen-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-AcpX-E-N-THP---CONH₂ (NO MATCH);

MeCO-r-Pen-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen-AEF-6OMe2Nal-THP-E-N-aMePhe---CONH₂ (NO MATCH);

MeCO--Pen-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen-AEF(Me)₂-2NaI-aMeK-K(Ac)-N-THP--CONH₂ (NO MATCH);

MeCO--Pen-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen-AEF-6아미도2NaI-aMeK-K(Ac)-N-aMePhe---CONH₂ (NO MATCH);

MeCO-r-Pen-N-T-7MeW-K(Ac)-Pen-AEF-6아미도2NaI-THP-E-N-aMePhe---CONH₂ (NO MATCH);

상기 펩티드 억제제는 Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Pen-Pen 디설파이드 결합을 통해 고리화된다.

청구항 103

표 E1 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열인 인터루킨-23 수용체의 펩티드 억제제; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 104

제1항에 있어서, 펩티드가 EtCO-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-Q-[Pen]-Phe[4(2-아미노에톡시)]-[NaI]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 351)인 펩티드 억제제; 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 105

제1항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 접합된 화학적 치환기를 추가로 포함하는 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 106

제105항에 있어서, 접합된 화학적 치환기가 친유성 치환기 또는 중합체 모이어티인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 107

제105항에 있어서, 접합된 화학적 치환기가 Ac, Palm, 감마Glu-Palm, 이소Glu-Palm, PEG2-Ac, PEG4-이소Glu-Palm, (PEG)₅-Palm, 숙신산, 글루타르산, 피로글루타르산, 벤조산, IVA, 옥탄산, 1,4 디아미노부탄, 이소부틸, 또는 비오틴인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 108

제105항에 있어서, 접합된 화학적 치환기가 400 Da 내지 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜인, 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 109

제1항 내지 제104항 중 어느 한 항의 펩티드 억제제를 코딩하는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 110

제109항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 111

제1항 내지 제104항 중 어느 한 항의 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 112

제111항에 있어서, 장용성 코팅을 더 포함하는 약학 조성물.

청구항 113

제112항에 있어서, 장용성 코팅은 대상체의 하부 위장계 내에서 약학 조성물을 보호하고 방출하는, 약학 조성물.

청구항 114

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제104항 중 어느 한 항의 펩티드 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 또는 제111항 내지 제113항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 제공하는 단계를 포함하는, 대상체에서 염증성 장 질환 (IBD), 궤양성 대장염, 크론병, 셀리악병 (비열대성 스프루), 혈청음성 관절증과 관련된 장질환, 미세 대장염, 교원성 대장염, 호산구성 위장염, 방사선요법 또는 화학요법과 관련된 대장염, 백혈구 부착 결핍증-1, 만성 육아종증, 글리코겐 축적병 1b형, 헤르만스키-푸들라크 증후군, 케디악-히가시 증후군, 및 비스코트-얼드리치 증후군에서와 같은 선천성 면역 장애와 관련된 대장염, 대장절제술 및 회장항문문합술 후 발생하는 낭염, 위장관암, 췌장염, 인슐린-의존성 당뇨병, 유선염, 담낭염, 담관염, 담관주위염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식, 건선, 건선성 관절염, 또는 이식편대숙주질환을 치료하기 위한 방법.

청구항 115

제179항에 있어서, 약학 조성물이 제공되는, 방법.

청구항 116

제115항에 있어서, 약학 조성물이 대상체에게 경구, 비경구, 정맥내, 복강, 피내, 피하, 근육내, 척수강내, 흡입, 증기요법, 분무요법, 설하, 협측, 비경구, 직장, 안구내, 흡입, 국소적으로, 질, 또는 국소 투여 경로에 의해 제공되는, 방법.

청구항 117

제114항에 있어서, 약학 조성물이 대상체에게 경구적으로 제공되는, 염증성 장 질환 (IBD), 궤양성 대장염 또는 크론병을 치료하기 위한 방법.

청구항 118

제114항에 있어서, 약학 조성물이 대상체에게 경구적으로, 국소적으로, 비경구적으로, 정맥내로, 피하로, 복강으로, 또는 정맥내로 제공되는, 건선을 치료하기 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호참조
- [0002] 본 출원은 2020년 1월 15일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/961,618에 대한 우선권을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 서열 목록
- [0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 전자적으로 출원되고 있으며, .txt 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함한다. .txt 파일은 2021년 1월 14일에 생성되었고, 약 230 킬로바이트의 크기를 갖는 "056365_514001W0_서열_Listing_ST25.txt"라는 제목의 서열 목록을 포함한다. 본 .txt 파일에 포함된 서열 목록은 본 명세서의 일부이며 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0005] 본 발명의 기술분야
- [0006] 본 발명은 인터루킨-23 수용체(IL-23R)의 신규한 펩티드 억제제, 및 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염 및 건선을 포함한, 다양한 질환 및 장애를 치료 또는 예방하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] 인터루킨-23 (IL-23) 사이토카인은 자가면역 염증 및 관련 질환 및 장애, 예컨대, 다발성 경화증, 천식, 류마티스 관절염, 건선, 및 염증성 장 질환 (IBD), 예컨대, 궤양성 대장염 및 크론병의 발병기전에서 중요한 역할을 하는 것으로 연루되어 왔다. 급성 및 만성 IBD를 앓는 마우스 모델에서의 연구를 통해 질환 발병기전에서 IL-23R 및 하류 이펙터 사이토카인의 주된 역할이 밝혀졌다. IL-23R은 장에서 풍부하게 발견되는, Th17 세포, $\gamma \delta$ T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 수지상 세포, 대식세포, 및 선천성 림프구 세포를 포함한, 다양한 적응 및 선

천 면역세포 상에서 발현된다. 장 점막 표면에서의 IL-23R의 유전자 발현 및 단백질 수준은 IBD 환자에서 상승되어 있는 것으로 발견된다. IL-23은 IL-6, IL-17, 및 종양 괴사 인자(TNF)를 생산하는 병원성 CD4⁺ T 세포 집단의 발생을 촉진함으로써 상기 효과를 매개하는 것으로 여겨진다.

[0008] IL-23 생산은 장에서 풍부하게 이루어지는 데, 상기 IL-23은 T-헬퍼 1(Th1) 및 Th17-관련 사이토카인에 미치는 효과를 통하여 장 염증의 T 세포-의존성 및 T 세포-비의존성 경로를 거치는 내성과 면역 사이의 균형을 조절하는 데 있어서 뿐만 아니라, 소화관에서의 조절 T 세포 반응을 억제시켜 염증에 유리한 상태로 만드는 데 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 또한, IL-23 수용체(IL-23R)에서 다형성은 염증성 장 질환(IBD)에의 감수성과 연관이 있으며, 이는 추가로 장 항상성에서의 IL-23 경로의 중요한 역할을 확립시킨다.

[0009] 일반 집단 중 약 2%-3%가 걸리는 만성 피부 질환인 건선은 체내 T 세포 염증 반응 기전에 의해 매개되는 것으로 밝혀졌다. IL-23은 알려져 있는 바에 따르면, 인터루킨-17의 유도, T 기억 세포의 조절, 및 대식세포의 활성을 통해 만성 자가면역 염증을 유지시킴으로써 건선의 발병기전에서 중요한 역할을 하는 당사자로서 연루되어 있는 수개의 인터루킨들 중 하나를 가진다. IL-23 및 IL-23R의 발현은 건선 환자의 조직에서 증가되어 있는 것으로 밝혀졌고, IL-23을 중화시키는 항체는 건선을 앓는 동물 모델에서 건선 발생의 IL-23-의존성 억제를 보였다.

[0010] IL-23은 인터페론- γ (IFN- γ)-생산 T 헬퍼 1 (Th1) 세포의 발생에 관여하는 사이토카인인, IL-12 공유 p40 서브유닛 및 독특한 p19 서브유닛으로 구성된 이종이량체이다. 비록 IL-23 및 IL-12, 둘 모두 p40 서브유닛을 함유하기는 하지만, 이들은 상이한 표현형 특성을 가진다. 예를 들어, IL-12 결핍 동물은 염증성 자가면역 질환에 감수성인 반면, IL-23 결핍 동물은 가정건대, IL-23 결핍 동물의 CNS에서 IL-6, IL-17, 및 TNF를 생산하는 CD4⁺ T 세포의 개수 감소에 기인하여 상기 질환에 대하여 내성을 띤다. IL-23은 IL-12R β 1 및 IL-23R 서브유닛으로 구성된 이종이량체 수용체인 IL-23R에 결합한다. IL-12와 비교하였을 때, Stat4 활성화가 실질적으로 더 약하고, IL-23에 대한 반응으로 상이한 DNA-결합 Stat 복합체가 형성되지만, IL-23의 IL-23R에의 결합은 Jak-stat 신호전달 분자, Jak2, Tyk2, 및 Stat1, Stat 3, Stat 4, 및 Stat 5를 활성화시킨다. IL-23R은 구성적으로 Jak2와 회합하고, 리간드-의존적 방식으로 Stat3과 회합한다. 주로 나이브 CD4(+) T 세포에 대해 작용하는 IL-12와 달리, IL-23은 우선적으로 기억 CD4(+) T 세포에 대해 작용한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] IL-23 관련 질환 및 장애를 치료하는 데 사용하기 위해, IL-23 경로를 억제시키는 치료학적 모이어티를 확인하고자 하는 노력이 계속되어 왔다. 중등도 내지 중증성 판상 건선, 활성 건선성 관절염, 중등도 내지 중증성 크론병 및 중등도 내지 중증성 활동성 궤양성 대장염 치료용으로 승인을 받은, IL-23의 p40 서브유닛에 결합하는 항체인 우스테키누맙(ustekinumab)을 포함한, IL-23 또는 IL-23R에 결합하는 다수의 항체가 확인되었다. 보다 최근에는, IL-23R에 결합하고, IL-23의 IL-23R에의 결합을 억제시키는 폴리펩티드 억제제가 확인되었다 (예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 US2013/0029907 참조). (공통 p40 서브유닛을 표적화하는) 브리아키누맙(briakinumab) 및 (IL-23의 독특한 p19 서브유닛을 표적화하는) 틸드라키주맙(tildrakizumab), 구셀쿠맙(guselkumab), MEDI2070, 및 BI-655066을 이용한 크론병 또는 건선에서의 임상 시험은 인간 염증성 질환 치료에서 IL-23 신호전달 차단이 잠재능을 강조한다. 상기 발견은 유망하지만, 장 염증, 예컨대, 크론병, 궤양성 결장염 및 관련 장애를 포함한 장(intestinal bowel) 질환 치료를 위해 사용될 수 있는, 장에서 우선적으로 IL-23 경로를 표적화하는 안정적이고, 선택적인 작용제를 확인하는 것과 관련하여 도전 과제가 남아있다.

[0012] 당업계에서는 장관에서 자가면역 염증과 관련된 질환을 포함한, IL-23-관련 질환을 치료 및 예방하는 데 사용될 수 있는, IL-23 경로를 표적화하는 신규한 치료제가 여전히 요구되고 있다는 것은 분명하다. 추가로, 소화관의 관강내 측(luminal side)에서부터 IL-23R을 특이적으로 표적화하기 위한 화합물 및 방법이 장 조직의 국소 염증을 앓는 IBD 환자에게 치료학적 이점을 제공할 수 있다. 본 발명은 IL-23 결합 및 신호전달을 억제시키기 위해 IL-23R에 결합하고, 경구 투여용으로 적합한, 신규한 펩티드 억제제를 제공함으로써 상기의 요구 사항을 처리한다.

과제의 해결 수단

[0013] 발명의 개요

- [0014] 본 발명은 특히 IL-23R의 신규한 펩티드 억제제 및 관련된 사용 방법을 제공한다.
- [0015] 제1 측면에서, 본 발명은 인터루킨-23 수용체의 모노사이클릭 펩티드 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공하며, 상기 펩티드 억제제는 하기 식 (I)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다:
- [0016] X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (I)
- [0017] 상기 식에서,
- [0018] X3은 존재하지 않거나, 임의의 아미노산이고;
- [0019] 각 X4, X5, 및 X6은 독립적으로 임의의 아미노산이고;
- [0020] X7은 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환된 Trp이고;
- [0021] X8은 Gln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeLys(Ac), 베타-호모Gln, Cit, Glu, Phe, Paf(Ac), Phe4NH2Ac Asn, Thr, Val, Aib, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, 또는 Trp 이고;
- [0022] X9는 Abu, Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, Pen 또는 Pen(설폰사이드)이고;
- [0023] X10은 비치환된 Phe, 또는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 카복사미도, 2-아미노에톡시, 또는 2-아세틸아미노에톡시, AEF, AEF(Ac), AEF(BH), AEF(Boc), AEF(Me)2, bMeRPhe, Phe42ae-에틸, Phe42aeSMSB, Phe4Pip로 치환된 Phe이고;
- [0024] X11은 6아미도2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-디메톡시), 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시 로 치환된 Trp이고;
- [0025] X12는 4diFAchx, Achx, AcpX, AmeK(Boc), 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeArg, 알파-MePhe, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-MeAsn, 알파-MeTyr, Ala, 사이클로헥실Ala, 1-아미노사이클로헥실Ala (Achc), Acvc, Lys, 또는 Aib이고;
- [0026] X13 및 X14는 독립적으로 임의의 아미노산이고;
- [0027] i) X16은 존재하지 않고; X15는 His, Phe-테트라F, Phe_3OH, ameF,Aib, THP, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이되;
- [0028] 단 펩티드 억제제는 다음 이외의 것이고:
- [0029] Ac-[Pen]-NT-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-NH₂ (서열 번호 151); 또는
- [0030] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 201); 또는
- [0031] ii) X16은 paf, Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이고; X15는 임의의 아미노산이되;
- [0032] 단 펩티드 억제제는 다음 이외의 것이고:
- [0033] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 202);
- [0034] 또는
- [0035] iii) 펩티드는
- [0036] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-

[(D)Leu)]-NH₂ (서열 번호 1);

- [0037] Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-NH₂ (서열 번호 64);
- [0038] Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 65);
- [0039] Ac-[Pen]-N-[(D)Dap]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 72);
- [0040] Ac-[Pen]-N-[(D)Lys]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 73);
- [0041] Ac-[Pen]-N-[(D)Asp]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 74);
- [0042] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib-Ahx]-NH₂ (서열 번호 70);
- [0043] [프로피온산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH₂ (서열 번호 8);
- [0044] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH₂ (서열 번호 14);
- [0045] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 44);
- [0046] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 150, 44); 또는
- [0047] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 151)이고;
- [0048] 상기 펩티드 억제제는 Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Pen-Pen 디설파이드 결합을 통해 고리화되고;
- [0049] X4와 X9는 디설파이드 결합 또는 티오에테르 결합을 형성하고;
- [0050] 상기 펩티드 억제제는 IL-23 수용체에 대한 인터루킨-23 (IL-23)의 결합을 억제한다.
- [0051] 제2 측면에서, 본 발명은 인터루킨-23 수용체의 모노사이클릭 펩티드 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서, 펩티드 억제제는 하기 식 (II)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다:
- [0052] X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (II)
- [0053] 상기 식에서, X7-X16은 식 (I)에 대해 기재된 바와 같고;
- [0054] X4는 Abu, Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, Pen, 또는 Pen(설폭시드)이고;
- [0055] X5는 Cit, Glu, Gly, Leu, Ile, 베타-Ala, Ala, Lys, Asn, Pro, 알파-MeGln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeAsn, Lys(Ac), 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), Gln, Asp, 또는 Cys이고;
- [0056] X6은 Thr, Aib, Asp, Dab, Gly, Pro, Ser, 알파-MeGln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeAsn, 알파-MeThr, 알파-MeSer, 또는 Val이고;
- [0057] 상기 펩티드 억제제는 X4와 X9 사이의 결합을 통해 고리화되고,
- [0058] 상기 펩티드 억제제는 IL-23 수용체에 대한 인터루킨-23 (IL-23)의 결합을 억제한다.
- [0059] 특정 실시양태에서, X15는 His, Phe_테트라F, Phe_30H, ameF, Aib, THP, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, a-

MePhe, 치환된 a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이고; X16은 존재하지 않는다.

[0060] 특정 실시양태에서, X15는 임의의 아미노산이고; X16은 paf, Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이다.

[0061] 특정 실시양태에서, X15는 임의의 아미노산이고; X16은 Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이다.

[0062] 특정 실시양태에서, N-치환된 Asn은 (N-Me)Asn, (N-Et)Asn, (N-n-Pr)Asn, (N-iPr)Asn, (N-iBu)Asn, (N-nBu)Asn, (N-tBu)Asn, (N-벤질)Asn, (N-Ph)Asn, (N-2-아미노페닐)Asn, (N-3-아미노페닐)Asn, (N-4-아미노페닐)Asn, (N-pyr)Asn, (N-3-Pyz)Asn, (N-4-Pyz)Asn, (N-pip)Asn, (N-5-인돌릴)Asn, (N-프로필아미노)Asn, 또는 (N-이미다조-2-일)Asn이다.

[0063] 특정 실시양태에서, X5는 Cit, Glu, Gly, Lys, Asn, Pro, 알파-MeGln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeAsn, Lys(Ac), 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), Gln, Asp, 또는 Cys이다. 특정 실시양태에서, X5는 Cit, Glu, Gly, Leu, Ile, 베타-Ala, Ala, Lys, Asn, Pro, 알파-MeGln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeAsn, Lys(Ac), 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), Gln, Asp, 또는 Cys이다.

[0064] 특정 실시양태에서, X8은 Gln, 알파-Me-Lys, 알파-MeLeu, 알파-MeLys(Ac), 베타-호모Gln, Cit, Glu, Phe, Paf(Ac), Phe4NH2Ac Asn, Thr, Val, Aib, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, Lys(Ac), 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, 또는 Trp이다. 특정 실시양태에서, X8은 Gln, 알파-Me-Lys, 알파-MeLeu, 알파-MeLys(Ac), 베타-호모Gln, Cit, Glu, Phe, Paf(Ac), Phe4NH2Ac Asn, Thr, Val, Aib, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, 또는 Trp이다.

[0065] 일 실시양태에서, X4는 Abu이고, X9는 Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, 또는 Pen이다. 다른 실시양태에서, X4는 Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, 또는 Pen이고; X9는 Abu이다. 다른 실시양태에서, 각 X4 및 X9는 독립적으로 Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, 또는 Pen이다. 다른 실시양태에서, 각 X4 및 X9는 Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, 또는 Pen이다.

[0066] 특정 측면에서, 본 발명은 인터루킨-23 수용체의 모노사이클릭 펩티드 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서 펩티드 억제제는 하기 식 (XIa) 또는 (XIb)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다:

[0067] Pen-Asn-Thr-W'-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIa) (서열 번호 323) 또는

[0068] Pen-Asn-Thr-W-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIb) (서열 번호 324)

[0069] 상기 식에서, X15 및 X16은 본원에 기재된 바와 같고, W'는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합을 통해 고리화된다.

[0070] 다른 특별한 실시양태에서, 본 발명은 인터루킨-23 수용체의 모노사이클릭 펩티드 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서 펩티드 억제제는 하기 식 (XIc) 또는 (XId)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다:

[0071] Abu-Asn-Thr-W'-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIc) (서열 번호 325), 또는

[0072] Abu-Asn-Thr-W-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XId) (서열 번호 326),

[0073] 상기 식에서, X15 및 X16은 본원에 기재된 바와 같고, W'는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; 펩티드 억제제는 Abu-Cys 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.

[0074] 다른 특별한 실시양태에서, 본 발명은 인터루킨-23 수용체의 모노사이클릭 펩티드 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서 펩티드 억제제는 하기 식 (XIe) 또는 (XIf)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다:

[0075] Abu-Asn-Thr-W'-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIe) (서열 번호 327), 또는

- [0076] Abu-Asn-Thr-W-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIIf) (서열 번호 328),
- [0077] 상기 식에서, X15 및 X16은 본원에 기재된 바와 같고, W'는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; 펩티드 억제제는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0078] 다른 특별한 실시양태에서, 본 발명은 인터루킨-23 수용체의 모노사이클릭 펩티드 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서 펩티드 억제제는 하기 식 (Z)의 아미노산 서열 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하거나 이로 구성된다:
- [0079] R^1-X-R^2 (Z)
- [0080] 상기 식에서,
- [0081] R^1 은 결합, 수소, C1-C6 알킬, C6-C12 아릴, C6-C12 아릴, C1-C6 알킬, C1-C20 알카노일, 전술한 것 중 임의의 것의 폐길화 버전 단독 또는 이의 스페이서로서의 것을 포함하는 것이고; X는 식 (I), 식 (II)-(XIIf)의 아미노산 서열, 또는 표 E1에 기재된 아미노산 서열이고; R^2 는 OH 또는 NH_2 이다.
- [0082] 식 (I)-(XIIf)의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 억제제를 포함한, 본원에 기재된 임의의 펩티드 억제제의 특정 실시양태에서, X4는 Pen이고, X9는 Pen이고 결합은 디설파이드 결합이다.
- [0083] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 펩티드 억제제는 펩티드 억제제에 접합된 하나 이상의 반감기 연장 모이어티 및/또는 하나 이상의 링커 모이어티를 포함한다. 특정 실시양태에서, 반감기 연장 모이어티는 하나 이상의 링커 모이어티를 통해 펩티드 억제제에 접합된다.
- [0084] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 펩티드 억제제는 접합된 화학적 치환기를 더 포함한다. 특정 실시양태에서, 접합된 화학적 치환기는 친유성 치환기 또는 중합체성 모이어티, 예를 들어, Ac, Palm, 감마Glu-Palm, 이소Glu-Palm, PEG2-Ac, PEG4-이소Glu-Palm, (PEG)₅-Palm, 숙신산, 글루타르산, 피로글루타르산, 벤조산, IVA, 옥탄산, 1,4-디아미노부탄, 이소부틸, Alexa488, Alexa647, 또는 비오틴이다. 특정 실시양태에서, 접합된 화학적 치환기는 400 Da 내지 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이다. 특정 실시양태에서, 펩티드는 X8에서 접합된다. 또 다른 특정 실시양태에서, 펩티드는 X9에서 접합된다. 보다 특정한 실시양태에서, 펩티드는 X10에서 접합된다.
- [0085] 관련 측면에서, 본 발명은 인터루킨-23 수용체의 펩티드 이량체 억제제를 포함하며, 상기 펩티드 이량체 억제제는 하나 이상의 링커 모이어티를 통해 연결된 2개의 펩티드 단량체 서브유닛을 포함하고, 상기 각각의 펩티드 단량체 서브유닛은 식 (I), (II)-(XIIf)의 서열, 또는 본원에 제시된 임의의 다른 서열 또는 구조를 포함한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 단량체 서브유닛 중 하나 또는 둘 모두는 X4와 X9 사이의 분자내 결합을 통해 고리화된다. 특정 실시양태에서, 분자내 결합 중 하나 또는 둘 모두는 디설파이드 결합 또는 티오에테르 결합이다. 특정 실시양태에서, 링커는 표 2에 나타난 것들 또는 본원에 기재된 것들 중 임의의 것이다. 특정 실시양태에서, 링커 모이어티는 디에틸렌 글리콜 링커, 이미노디아세트산 (IDA) 링커, β -Ala-이미노디아세트산 (β -Ala-IDA) 링커, 또는 PEG 링커이다. 특정 실시양태에서, 각 펩티드 단량체 서브유닛의 N-말단은 링커 모이어티에 의해 연결된다. 특정 실시양태에서, 각 펩티드 단량체 서브유닛의 C-말단은 링커 모이어티에 의해 연결된다. 특정 실시양태에서, 링커는 펩티드 단량체 서브유닛 중 적어도 하나의 내부 아미노산 잔기를 다른 펩티드 단량체 서브유닛의 N-말단, C-말단, 또는 내부 아미노산 잔기에 연결한다.
- [0086] 추가의 관련 측면에서, 본 발명은 본 발명의 펩티드 억제제 또는 본 발명의 펩티드 이량체 억제제의 펩티드 단량체 서브유닛 중 하나 또는 둘 모두를 코딩하는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 본 발명은 또한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 포함한다.
- [0087] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 펩티드 억제제 또는 펩티드 이량체 억제제, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 함유한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 장용성 코팅을 포함한다. 특정 실시양태에서, 장용성 코팅은 대상체의 하부 위장계 내에서 약학 조성물을 보호하고 방출한다.
- [0088] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에게 유효량의, 본 발명의 펩티드 억제제 또는 약학 조성물을 제공하는 단계를 포함하는, 대상체에서 염증성 장 질환 (IBD), 궤양성 대장염, 크론병, 셀리악병 (비열대성 스프루), 혈청 음성 관절증과 관련된 장질환, 미세 대장염, 교원성 대장염, 호산구성 위장염, 방사선요법 또는 화학요법과 관

련된 대장염, 백혈구 부착 결핍증-1, 만성 육아종증, 글리코겐 축적병 1b형, 헤르만스키-푸들라크 증후군, 케디악-히가시 증후군, 및 비스코트-얼드리치 증후군에서와 같은 선천성 면역 장애와 관련된 대장염, 대장절제술 및 회장항문문합술 후 발생하는 낭염, 위장관암, 췌장염, 인슐린-의존성 당뇨병, 유선염, 담낭염, 담관염, 담관주위염, 만성 기관지염, 만성 부비강염, 천식, 건선, 또는 이식편대숙주질환을 포함하나, 이에 제한되지 않는, IL-23 신호전달과 관련된 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염증성 장 질환은 궤양성 대장염 또는 크론병이다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제 또는 펩티드 이량체 억제제는 IL-23 수용체 (IL-23R)에 대한 인터루킨-23 (IL-23)의 결합을 억제한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 경구, 정맥내, 복강, 피내, 피하, 근육내, 척수강내, 흡입, 증기요법, 분무요법, 설하, 협측, 비경구, 직장, 안구내, 흡입, 질, 또는 국소 투여 경로에 의해 대상체에게 제공된다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 염증성 장 질환 (IBD), 궤양성 대장염, 크론병을 치료하기 위해 경구적으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 건선을 치료하기 위해 대상체에게 국소적으로, 비경구적으로, 정맥내로, 피하로, 복강으로, 또는 정맥내로 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0089] 정의
- [0090] 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 본 출원에서 사용된 과학 용어 및 기술 용어들은 당업계의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가져야 한다. 일반적으로, 본원에 기재된, 화학, 분자 생물학, 세포 및 암 생물학, 면역학, 미생물학, 약리학, 및 단백질 및 핵산 화학과 관련하여 사용된 명명법, 및 이의 기술은 당업계에 널리 공지되어 있고, 당업계에서 통상적으로 사용되는 것이다.
- [0091] 본원에서 사용되는 바와 같이, 하기 용어들은 달리 언급되지 않는 한, 그에 대해 기술되는 의미를 가진다.
- [0092] 본 명세서 전반에 걸쳐, "포함한다(comprise)"라는 단어, 또는 예컨대, "포함한다(comprises)" 또는 "포함하는"이라는 파생어는 언급된 정수 (또는 성분), 또는 정수 (또는 정수) 군을 포함하는 것을 암시하지만, 임의의 다른 정수 (또는 성분), 또는 정수 (또는 성분) 군을 배제시키는 것을 암시하는 것은 아님을 이해할 것이다.
- [0093] 단수 형태 "한(a)", "하나(an)," 및 "그(the)"는 문맥상 달리 명확하게 명시되지 않는 한, 복수 개의 것을 포함한다.
- [0094] 용어 "포함하는"은 "~을 포함하나, 이에 제한되지 않는"이라는 것을 의미하는 것으로 사용된다. "포함하는" 및 "~을 포함하나, 이에 제한되지 않는"이라는 것은 상호교환적으로 사용된다.
- [0095] 용어 "환자," "대상체," 및 "개체"는 상호교환적으로 사용될 수 있고, 이는 인간 또는 비-인간 동물을 의미한다. 상기 용어는 포유동물, 예컨대, 인간, 영장류, 가축 동물(예컨대, 소, 돼지), 애완 동물(예컨대, 개, 고양이) 및 설치류(예컨대, 마우스 및 랫트)를 포함한다.
- [0096] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "펩티드"는 펩티드 결합들에 의해 함께 결합된 둘 이상의 아미노산의 서열을 광범위하게 의미한다. 상기 용어는 특정 길이의 아미노산의 중합체를 내포하지 않으며, 폴리펩티드가 재조합 기술, 화학적 또는 효소적 합성을 사용하여 생산되는지, 또는 자연적으로 발생하는지 여부를 암시하거나, 구분하도록 의도되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 용어 펩티드는 사이클릭 펩티드를 포함한다.
- [0097] 본원에 사용된 바와 같은 "서열 동일성," "동일성(%)," "상동성(%)," 또는 예를 들면, "~와 50% 동일한 서열"을 포함하는 설명은 서열들이 비교 윈도우 상에서 뉴클레오타이드-대-뉴클레오타이드 기준으로 또는 아미노산-대-아미노산 기준으로 동일한 정도를 의미한다. 따라서, "서열 동일성(%)"은, 비교 윈도우 상에서 최적으로 정렬된 2개의 서열을 비교하고, 동일한 핵산 염기(예를 들어, A, T, C, G, I) 또는 동일한 아미노산 잔기(예를 들어, Ala, Pro, Ser, Thr, Gly, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Lys, Arg, His, Asp, Glu, Asn, Gln, Cys 및 Met)가 양쪽 서열에서 발견되는 위치의 개수를 측정하여 매칭된 위치의 개수를 산출하고, 매칭된 위치의 개수를 비교 윈도우에서의 위치의 총 개수로 나누고 (즉, 윈도우 크기), 상기 결과에 100을 곱하여 서열 동일성(%)을 수득함으로써 계산될 수 있다.
- [0098] 서열 사이의 서열 유사성 또는 서열 동일성 (상기 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용됨)의 계산은 하기와 같이 수행될 수 있다. 2개의 아미노산 서열, 또는 2개의 핵산 서열의 동일성(%)을 측정하기 위해, 서열을 최적의 비교 목적을 위해 정렬할 수 있다 (예를 들어, 최적의 정렬을 위해 제1 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열 중 하나 또는 둘 모두에 갭을 도입할 수 있고, 비교 목적을 위해 비-상동성 서열은 무시할 수 있다). 특정 실시양태에서, 비교 목적을 위해 정렬된 참조 서열의 길이는 참조 서열 길이의 적어도 30%, 바람직하게, 적어도 40%, 보다 바람직하게, 적어도 50%, 60%, 및 보다 더 바람직하게, 적어도 70%, 80%, 90%, 100%이다. 이어서, 상응하는

아미노산 위치 또는 뉴클레오티드 위치에서 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 비교한다. 제1 서열 중의 위치가 제2 서열 중의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드로 점유되는 경우, 이때 분자는 그 위치에서 동일한 것이다.

[0099] 두 서열 사이의 동일성(%)은 2개의 서열의 최적의 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 개수, 및 각 갭의 길이를 고려한, 서열이 공유하는 동일한 위치의 개수의 함수이다.

[0100] 두 서열 사이의 서열 비교 및 동일성(%) 측정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성(%)은 블로섬(Blossum) 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6을 이용하는, GCG 소프트웨어 패키지에서 GAP 프로그램 내에 도입된 니들만(Needleman) 및 운쉬(Wunsch) (1970, J. Mol. Biol. 48: 444-453) 알고리즘을 사용하여 측정된다. 추가의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 2개의 뉴클레오티드 서열 사이의 동일성(%)은 NWSgapdna.CMP 매트릭스, 및 갭 가중치 40, 50, 60, 70, 또는 80, 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6을 이용하는 GCG 소프트웨어 패키지에서 GAP 프로그램을 사용하여 측정된다. 또 다른 예시적인 파라미터 세트로는 갭 패널티 12, 갭 확장 패널 4, 및 프레임쉬프트 갭 패널티 5를 이용하는 블로섬 62 스코어링 매트릭스를 포함한다. 2개의 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 사이의 동일성(%)은 또한 PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 패널티 12, 및 갭 패널티 4를 이용하는 ALIGN 프로그램 (버전 2.0) 내에 도입된 E. 메이어스(E. Meyers) 및 W. 밀러(W. Miller) (1989, Cabios, 4: 11-17)의 알고리즘을 이용하여 측정될 수 있다.

[0101] 본원에 기재된 펩티드 서열은, 예를 들어, 다른 패밀리 구성원 또는 관련된 서열을 확인하기 위해 공개 데이터 베이스에 대해 검색을 실행하는 "질의 서열"로서 사용될 수 있다. 상기 검색은 Altschul 등 (1990, J. Mol. Biol., 215: 403-10)의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 (버전 2.0)을 이용하여 수행될 수 있다. BLAST 뉴클레오티드 검색은 본 발명의 핵산 분자에 상동성인 뉴클레오티드 서열을 얻기 위해 NBLAST 프로그램, 스코어 = 100, 워드 길이 = 12를 이용하여 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 본 발명의 단백질 분자에 상동성인 아미노산 서열을 얻기 위해 XBLAST 프로그램, 스코어 = 50, 워드길이 = 3을 이용하여 수행될 수 있다. 비교 목적을 위한 갭이 있는 정렬을 얻기 위해, 갭화된(Gapped) BLAST는 Altschul 등 (Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997)에 기술되어 있는 바와 같이 이용될 수 있다. BLAST 및 갭화된 BLAST 프로그램을 이용하는 경우, 각 프로그램 (예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 기본 매개변수(default parameter)가 사용될 수 있다.

[0102] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "보존적 치환"은 하나 이상의 아미노산이 생물학적으로 유사한 또 다른 잔기에 의해 대체되는 것을 의미한다. 그 예로는 특징이 유사한 아미노산 잔기, 예를 들어, 작은 아미노산, 산성 아미노산, 극성 아미노산, 염기성 아미노산, 소수성 아미노산 및 방향족 아미노산의 치환을 포함한다. 예를 들어, 하기 표를 참조할 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 하나 이상의 Met 잔기는 Met에 대한 생동등체이지만, Met와는 반대로, 쉽게 산화되지 않는 노르류신 (Nle)으로 치환된다. 내인성, 포유동물 펩티드 및 단백질에서는 통상 발견되지 않는 잔기에 의한 보존적 치환의 또 다른 예로는 예를 들면, 오르니틴, 카나바닌, 아미노에틸시스테인 또는 또 다른 염기성 아미노산에 의한 Arg 또는 Lys의 보존적 치환이 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 유사체의 하나 이상의 시스테인은 또 다른 잔기, 예컨대, 세린으로 치환될 수 있다. 펩티드 및 단백질의 표현형 침묵 치환에 관한 추가 정보에 대해서는, 예를 들어, Bowie 등 Science 247, 1306-1310, 1990을 참조할 수 있다. 하기 도식에서, 아미노산의 보존적 치환은 물리화학적 특성에 의해 분류된 것이다. I: 중성, 친수성, II: 산성 및 아미드, III: 염기성, IV: 소수성, V: 방향족, 벌키 아미노산.

I	II	III	IV	V
A	N	H	M	F
S	D	R	L	Y
T	E	K	I	W
P	Q		V	
G			C	

[0103]

[0104] 하기 도식에서, 아미노산의 보존적 치환은 물리화학적 특성에 의해 분류된 것이다. VI: 중성 또는 소수성, VII: 산성, VIII: 염기성, IX: 극성, X: 방향족.

VI	VII	VIII	IX	X
A	E	H	M	F
L	D	R	S	Y
I		K	T	W
P			C	
G			N	
V			Q	

[0105]

[0106]

본원에 사용된 바와 같은 용어, "아미노산" 또는 "임의의 아미노산"은 자연적으로 발생된 아미노산 (예를 들어, α-아미노산), 비천연 아미노산, 변형된 아미노산, 및 비-천연 아미노산을 포함한, 임의의 모든 아미노산을 지칭한다. 이는 D- 및 L-아미노산, 둘 모두를 포함한다. 천연 아미노산은 자연상에서 발견되는 것, 예컨대, 펩티드쇄로 조합되어 다양한 단백질의 빌딩-블록을 형성하는 23개의 아미노산을 포함한다. 비록 박테리아 외피 및 일부 항생제에는 몇몇 D-아미노산이 존재하기는 하지만, 이들은 대개 L 입체이성질체이다. 20종의 "표준" 천연 아미노산은 상기 표에 열거되어 있다. "비-표준" 천연 아미노산은 피로리신 (메탄생성 유기체 및 다른 진핵생물에서 발견), 셀레노시스테인 (다수의 비진핵생물 뿐만 아니라, 대부분의 진핵생물에 존재), 및 N-포르밀메티오닌 (박테리아, 미토콘드리아 및 엽록체에서 출발 코돈 AUG에 의해 코딩됨)이다. "비천연" 또는 "비-천연" 아미노산은 자연적으로 존재하거나, 또는 화학적으로 합성되는, 비-단백질생성성 아미노산 (즉, 자연적으로 유전자 코드로 코딩되거나, 그러한 것으로 발견되지 않는 것)이다. 140여종 이상의 비천연 아미노산이 공지되어 있고, 무수히 더 많은 조합도 가능하다. "비천연" 아미노산의 예로는 β-아미노산 (β³ 및 β²), 호모-아미노산, 프롤린 및 피루브산 유도체, 3-치환된 알라닌 유도체, 글리신 유도체, 고리-치환된 페닐알라닌 및 티로신 유도체, 선형 코어 아미노산, 디아미노산, D-아미노산, 알파-메틸 아미노산 및 N-메틸 아미노산을 포함한다. 비천연 또는 비-천연 아미노산으로는 또한 변형된 아미노산을 포함한다. "변형된" 아미노산으로는 자연적으로 아미노산 상에는 존재하지 않는 기, 기들, 또는 화학적 모이어티를 포함하도록 화학적으로 변형된 아미노산 (예를 들어, 천연 아미노산)을 포함한다. 특정 실시양태에 따라, 펩티드 억제제는 펩티드 억제제에 존재하는 2개의 아미노산 잔기 사이에 분자내 결합을 포함한다. 결합을 형성하는 아미노산 잔기는 서로 결합되지 않은 경우와 비교하여, 서로 결합한 경우에 다소 변경될 수 있음을 이해한다. 특정 아미노산에 대한 언급은 이의 비결합된 및 결합된 상태 모두에 있는 해당 아미노산을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 이의 비결합된 형태의 아미노산 잔기 호모세린 (hSer) 또는 호모세린 (Cl)은 본 발명에 따른 분자내 결합에 참여할 때 2-아미노부티르산 (Abu) 형태를 취할 수 있다. 본 발명은 X4와 X9 사이에 교차 결합을 포함하는 펩티드 억제제 뿐만 아니라, 예를 들어, 교차 결합 형성 이전에 X4와 X9 사이에 교차 결합을 포함하지 않는 펩티드 억제제, 이 둘 모두를 포함한다. 따라서, hSer 및 Abu라는 명칭은 동일한 아미노산을 명시하는 것으로 의도되며, 상호교환적으로 사용된다.

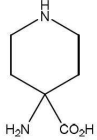
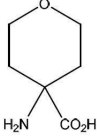
[0107]

대부분의 경우, 본원에서 사용되는 자연적으로 발생된 및 비-자연적으로 발생된 아미노아실 잔기의 명칭은 "Nomenclature of α-Amino Acids (Recommendations, 1974)" Biochemistry, 14(2), (1975)에 기술된 바와 같은, 유기화학 명명법(Nomenclature of Organic Chemistry)에 관하여 IUPAC 위원회(IUPAC Commission) 및 생화학 명명법(Biochemical Nomenclature)에 관하여 IUPAC-IUB 위원회(IUPAC-IUB Commission)에 의해 제안된 명명 규칙을 따른다. 본 명세서 및 이어지는 청구범위에 사용된 아미노산 및 아미노아실 잔기의 명칭 및 약어가 상기 제안과 상이할 경우, 이는 독자에게 명백화될 것이다. 본 발명을 기술하는 데 유용한 일부 약어는 하기 표 1에서 다음과 같이 정의된다.

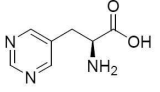
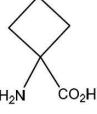
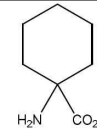
표 1. 비천연 아미노산 및 화학적 모이어티에 관한 약어 (아미노산 유도체의 경우, 언급되지 않는 한, 모두 L)

약어	정의
(1-Me)His	(1-메틸)히스티딘
(D)(N-Me)Tyr	NMe(D)Tyr 또는 N-Me-(D)티로신
(D)2-Nal	D-2-나프틸알라닌
(D) α MePhe	(D)-알파-Me-페닐알라닌
(D) α MeTyr	(D)-알파-Me-티로신
(D)Phe[3-NH ₂]	(D)- (3-아미노)페닐알라닌
(D)Phe[4-NH ₂], 4AmDPhe	(D)-(4-아미노)페닐알라닌
(N-(3-Pyz))Asn	N-피라졸-3-일-아스파라긴
(N-(4-Pyz))Asn	N-피라졸-4-일-아스파라긴
(N-(5-인돌릴))Asn	N-인돌-5-일-아스파라긴
(N-(이미다졸-2-일)메틸)Asn	N-(이미다조-2-일)메틸-아스파라긴
(N-(프로필아미도))Asn	N-CH ₂ CH ₂ CONH ₂ -아스파라긴
(N-2-아미노페닐)Asn	N-Ph(2-NH ₂)-아스파라긴
(N-3-아미노페닐)Asn	N-Ph(3-NH ₂)-아스파라긴
(N-4-아미노페닐)Asn	N-Ph(4-NH ₂)-아스파라긴
(N-벤질)Asn	N-벤질-아스파라긴

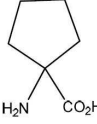
[0108]

약어	정의
(N-Ph)Asn	N-Ph-아스파라긴
(N-pip)Asn	N-피페리딘-4-일-아스파라긴
(N-Pyr)Asn	N-피롤리딘-3-일-아스파라긴
1,2,3,4-테트라하이드로- 노하르만	L-1,2,3,4-테트라하이드로-노하르만
1-1-인단	1-아미노인단-1-카복실산
1-Nal (1-Nap 라고도 함)	L-1-나프틸알라닌
2,5,7-tert 부틸 Trp	2,5,7-Tris-tert-부틸-L-트립토판
2-2-인단	2-아미노인단-2-카복실산
2-Nal (2-Nap 라고도 함)	L-2-나프틸알라닌
2-Pal 또는 2Pal	L-2-피리딜알라닌
3-Pal 또는 3Pal	L-3-피리딜알라닌
4AcDPhe	(D)-(4-아실)페닐알라닌
4-아미노-4-카복시- 피페리딘	 4-아미노-4-카복시-피페리딘
4-아미노-4-카복시- 테트라하이드로피란 또는 THP	 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란
4diFAchx	1-아미노-4,4-디플루오로-사이클로헥산카복실산

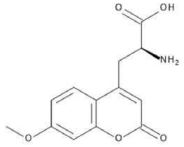
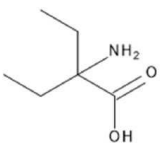
[0109]

약어	정의
4-Pal 또는 4Pal	L-4-피리딜알라닌
5-하이드록시 Trp	5-하이드록시-L-트립토판
5Pyal	 5-피리미딘-알라닌
6 아미도 2Nal	(6-아미도-나프트-2-일)알라닌
6-클로로 Trp	6-클로로-L-트립토판
6OMe2Nal	L-2-(6-메톡시나프틸)알라닌
Abu	2-아미노부티르산
Ac- 또는 MeC(O)-	아세틸
Acbc	 1-아미노사이클로부탄카복실산
Achc	 1-아미노사이클로헥산카복실산
Ache 또는 Achx	 1-아미노사이클로헥산카복실산
Acpc	 1-아미노사이클로프로판카복실산

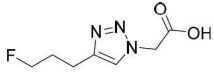
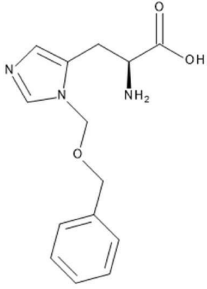
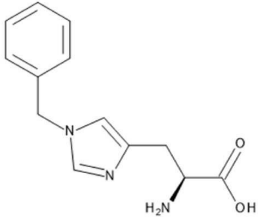
[0110]

약어	정의
	1-아미노사이클로프로필카복실산
Acpc 또는 Acpx	 1-아미노사이클로프로필카복실산
Acvc	 1-아미노사이클로펜탄카복실산
AEA	(2-아미노에톡시)아세트산
AEF(Me) ₂	4(2-디메틸아미노에톡시)페닐알라닌
AEP	3-(2-아미노에톡시)프로판산
Ahx	6-아미노헥산산
Aib	2-아미노이소부티르산
a-MeAsn, 알파-MeAsn	α-메틸-L-아스파라긴
a-MeGln, 알파-MeGln	α-메틸-L-글루타민
AmeK(Boc)	(N-t-부틸옥시카보닐)-알파-Me-리신
aMePhe(4-F)	a-메틸-(4-플루오로)페닐알라닌
aMePhe, aMeF	알파-Me-페닐알라닌
Azt	L-아제티딘-2-카복실산
Bip	L-4,4'-비페닐알라닌
bMe2Nal(2S,3R)	(2-나프틸)베타-메틸알라닌
bMePhe(S,R) 또는 bMeRPhe	(2S,3R)-베타-메틸페닐알라닌
Cav	L-카바닌

[0111]

약어	정의
Cha	<i>사이클로헥실-L-알라닌</i>
Cit	L-시트룰린
CONH ₂	카복사미드
COOH	카복실산
쿠마린	
Cpa	<i>사이클로펜틸-L-알라닌</i>
사이클로부틸	L-사이클로부틸알라닌
사이클로헥실 Ala	(2- 또는 베타-)-사이클로헥실-L-알라닌
Dab	L-디아미노부티르산
DabCOMe 또는 Dab(Ac)	N-아세틸-L-디아미노부티르산
Dap	L-디아미노프로피온산
DapCOMe 또는 Dap(Ac)	N-아세틸-L-디아미노프로피온산
디에틸 Gly	
DMT	2,6-디메틸티로신
dPhe42ae	(D)-4-(2-아미노에톡시)-L-페닐알라닌
dPhe4OCF ₃	4-트리플루오로메톡시-D-페닐알라닌

[0112]

약어	정의
DTT	디티오프레이톨
FPrp 트리아졸 Me_Acid	
Gla	감마-카복시-L-글루탐산
hArg	L-호모아르기닌
hCha	L-호모사이클로헥실알라닌
His_3Bom	
His_3Me 또는 3MeHis	(3-메틸)히스티딘
His_Bzl	
hLeu	L-호모류신
hLys(Ac) 또는 호모-Lys(Ac)	호모-L-리신

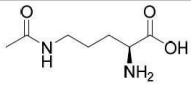
[0113]

약어	정의
hPhe(3,4-디메톡시)	3,4-디메톡시-L-호모페닐알라닌
hSer	L-호모세린
Hy	수소 (자유 N-말단)
Hyp	4-하이드록시-L-프롤린
iPr 또는 i-Pr	이소-프로필
Lys(Ac) 또는 K(Ac)	N-ε-아세틸-L-리신
Lys(CO ₂ 알릴)	N-(C(O)2-알릴)-리신
Lys(COCF ₃)	N-ε-트리플루오로아세틸-L-리신
Lys(COCF ₃)	N-트리플루오로아세틸-리신
Lys(COcPr)	Lys(CO-사이클로프로필)
Lys(COEt)	N-(C(O)-Et)-리신
Lys(COiPr)	N-(C(O)-i-Pr)-리신
Lys(COPent)	Lys(CO-펜틸)
Lys(COPr)	N-(C(O)-n-Pr)-리신
Lys(COtBu)	N-ε-[C(O)-t-Bu]-L-리신
Lys(R')	N-ε-[R']-L-리신 (예시적 R' = Aib, bAla, IVA, Ala, 사이클로헥산산, 옥탄산, -C(O)CH ₂ Ph, 트리플루오로프로피온산, Gly, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 등)
N(N2AmAnil)	N-2-아미노아닐리닐-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-2-아미노아닐리닐)

[0114]

약어	정의
N(N3AmAnil)	N-3-아미노아닐리닐-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-3-아미노아닐리닐)
N(N4AmAnil)	N-4-아미노아닐리닐-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-4-아미노아닐리닐)
N(N 알킬)	N-알킬-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-알킬) (L) $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{알킬})$
N(Nambu)	N-4-아미노부틸-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-4-아미노부틸)
N(NAnil)	N-아닐리닐-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-아닐리닐)
N(NBu)	N-부틸-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-부틸)
N(NBzl)	N-벤질-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-벤질)
N(Nchx)	N-사이클로헥실-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-사이클로헥실)
N(Ncpx)	N-사이클로프로필-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-사이클로프로필)
N(NEt)	N-에틸-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-에틸)
N(NiBu)	N-이소부틸-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-이소부틸)
N(NiPr)	N-이소프로필-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-이소프로필)

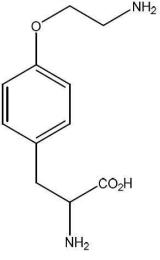
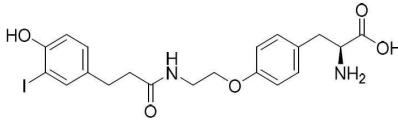
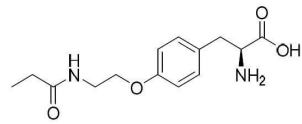
[0115]

약어	정의
N(NMe)	N-메틸-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-메틸)
N(Npip)	N-피페리디닐-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-피페리디닐)
N(NtBu)	N-tert-부틸-L-아스파라긴 (L-아스파라긴, N-tert-부틸)
N3_Acid	N_3-CH_2-COOH
Nle	L-노르류신
N-MeAla	N-메틸-L-알라닌
N-MeArg	N-메틸-L-아르기닌
N-MeAsn	N-메틸-L-아스파라긴
N-MeGln	N-메틸-L-글루타민
N-MeLys	N-메틸-리신
N-Me-Lys(Ac)	N-ε-아세틸-N-메틸-L-리신
N-MeTrp	N-메틸-L-트립토판
NMeβA 또는 NMebA	N-메틸-메타-알라닌
Octgly	L-옥틸글리신
Orn	L-오르나틴
Orn(COMe) 또는 Orn(Ac)	 N-아세틸-L-오르니틴
Paf(Ac)	4-(CH ₃ C(O)NH)-L-페닐알라닌
Pen	L-페니실라민
Pen(설폭시드)	L-페니실라민(설폭시드)

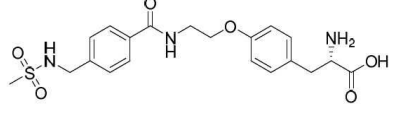
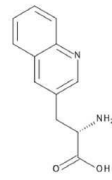
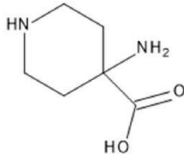
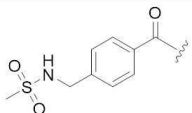
[0116]

약어	정의
Phe((3,4-디 OMe)	4-(3,4-디메톡시)페닐알라닌
Phe(2,4-Me ₂)	2,4-디메틸-L-페닐알라닌
Phe(3,4-Cl ₂)	3,4-디클로로-L-페닐알라닌
Phe(3,4-디메톡시)	3,4-디메톡시-L-페닐알라닌
Phe(3,5-F ₂)	3,5-디플루오로-L-페닐알라닌
Phe(4 _{2ae} _Boc) 또는 AEF(Boc)	4-(2-(N-t-Boc)-아미노에톡시)페닐알라닌
Phe(4-Br)	4-브로모-L-페닐알라닌
Phe(4-CF ₃)	4-트리플루오로메틸-L-페닐알라닌
Phe(4-CN)	4-시아노-L-페닐알라닌
Phe(4-CO ₂ H)	4-카복시-L-페닐알라닌
Phe(4-CONH ₂) 또는 Phe(Cmd)	4-카바모일-L-페닐알라닌
Phe(4-F)	4-플루오로-L-페닐알라닌
Phe-(4-구아니디노)	4-구아니딘-L-페닐알라닌
Phe(4-Me)	4-메틸-L-페닐알라닌
Phe(4-N ₃)	4-아지도페닐알라닌
Phe(4-NH ₂)	4-아미노-L-페닐알라닌
Phe(4-NH ₂), paf	4-아미노-L-페닐알라닌
Phe(4-O 알릴)	O-알릴-L-티로신
Phe(4-OBzl)	O-벤질-L-티로신
Phe(4-OMe)	4-메톡시-L-페닐알라닌
Phe(4-페녹시)]	4-페녹시-L-페닐알라닌
Phe(펜타-F)	펜타플루오로-L-페닐알라닌

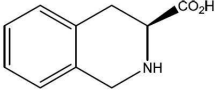
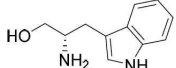
[0117]

약어	정의
Phe(t-Bu)	<i>t</i> -부틸-L-페닐알라닌
Phe[(aMe)-4-(2-아미노에톡시)]	α -메틸-4-(2-아미노에톡시)페닐알라닌
Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)] 또는 Phe[4-(2-아미노에톡시)Ac] 또는 AEF(Ac)	L-4-[(Ac-NH-CH ₂ CH ₂ -O)]-Ph-CH ₂ -C(H)(NH ₂)CO ₂ H 또는 4-(2-아세틸아미노에톡시)-L-페닐알라닌
Phe[4-(2-아미노에톡시)] 또는 F(4-2ae) 또는 AEF	 4-(2-아미노에톡시)-L-페닐알라닌
Phe[4-아미노메틸]	(4-아미노메틸)페닐알라닌
Phe _{4ae} _BH 또는 AEF(BH)	Phe[4-(2-(N-(4-하이드록시-3-메틸페닐)프로피오닐아미노)에톡시)] 
Phe _{4ae} _에틸	Phe[4-(2-(N-프로피오닐아미노)에톡시)]- 

[0118]

약어	정의
Phe3OH	3-하이드록시-L-페닐알라닌
Phe42acSMSB	
Phe4NH2Ac, Paf(Ac)	4-(CH ₃ C(O)NH)-L-페닐알라닌
Phe4Pip	4-피페리딘페닐알라닌
Phe-테트라 F	테트라플루오로-L-페닐알라닌
Quin 또는 3Quin 또는 3-Quin	
rbMe2Nal 또는 (R)-bMe2Nal 또는 bMe2Nal(2S,3R)	(R)-(2-나프틸)-베타-메틸-알라닌
Sarc 또는 NMeGly	사코신
Spiral_Pip	
SMSBC(O)	

[0119]

약어	정의
t-부틸-Ala	3-(tert-부틸)-L-알라닌-OH
t-부틸-Gly	tert-부틸-글리신
Tic	(3S)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-하이드록시-3-카복실산
Tic	 L-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카복실산
Trp_4 아자	4-아자-트립토판
Trp_7 아자	7-아자-트립토판
Trp5Br	5-브로모-L-트립토판
Trp5Me	5-메틸-L-트립토판
Trp7Cl	7-클로로-L-트립토판
Trp7F	7-플루오로-L-트립토판
Trp7Me	7-메틸-L-트립토판
Trp-psi	
Tyr(3-t-Bu)	3- <i>t</i> -부틸-L-티로신
W(4-F)	4-플루오로-L-트립토판
W(5-Ca)	(5-카복사미도)-L-트립토판
W(5-CN)	5-시아노-L-트립토판
W(5-Ph)	5-페닐-트립토판
W(6-Ph)	6-페닐-트립토판

[0120]

약어	정의
W(7-(1-Nal))	7-(나프트-1-일)-트립토판
W(7-(2-FPh))	7-(2-플루오로-페닐)트립토판
W(7-(2-Nal))	7-(나프트-2-일)-트립토판
W(7-(3,5-t-Bu-Ph))	7-(3,5-디-tert-부틸페닐)-트립토판
W(7-(3BiPh))	7-(비페닐-3-일)-트립토판
W(7-(3-카복사미도페닐))	7-(3-카복사미도페닐)-트립토판
W(7-(3-CF3Ph))	7-(3-트리플루오로메틸페닐)-트립토판
W(7-(3-iPrPh))	7-(3-이소프로필페닐)-트립토판
W(7-(3-MePh))	7-(3-메틸페닐)-트립토판
W(7-(3-OCF3Ph))	7-(3-트리플루오로메톡시페닐)-트립토판
W(7-(3-OMePh))	7-(3-메톡시페닐)-트립토판
W(7-(3-피라졸-1-일))	7-(3-피라졸-1-일)-트립토판
W(7-(4-안트라센-5-일))	7-(4-안트라센-5-일)트립토판
W(7-(4BiPh))	7-(비페닐-4-일)-트립토판
W(7-(4-CONH2Ph))	7-(4-카복사미도페닐)-트립토판
W(7-(4Quin))	7-(퀴놀린-4-일)-트립토판
W(7-(페난트렌-5-일))	7-(페난트렌-5-일)트립토판
W(7-CN)	7-시아노-L-트립토판
W(7-이미다조피리디닐)	7-(이미다조피리디닐)-트립토판
W(7-인다졸-5-일)	7-(인다졸-5-일)-트립토판
W(7-Ph)	7-페닐-트립토판

[0121]

약어	정의
W(7-피리미딘-5-일)	7-(피리미딘-5-일)-트립토판
W(7-티에닐)	7-티에닐-트립토판
β -Glu	L- β -글루탐산
β hGln 또는 b-hGln, 또는 b-호모 Gln	L- β -호모글루타민
β hGlu	L- β -호모글루탐산
β hPhe	L- β -호모페닐알라닌
β hPro	L- β -호모프롤린
β hTrp	L- β -호모트립토판
α -MeArg, a-MeArg, 또는 알파-MeArg	알파-메틸-L-아르기닌
α -MeCys, 알파-MeCys, 또는 a-MeCys	알파-메틸-L-시스테인
α -MeLeu, a-MeLeu, 알파- MeLeu	알파-메틸-L-류신
α -MeLys(Ac), a- MeLys(Ac), 또는 알파- MeLys(Ac)	ϵ -아세틸-알파-메틸-L-리신
α -MeLys, a-MeLys, 또는 알파-MeLys	알파-메틸-L-리신
α -MeOrn	알파-메틸-L-오르니틴
α -MePhe 또는 a-MePhe 또는 a-Me-Phe	알파-메틸-L-페닐알라닌
α -MeTrp	알파-메틸-L-트립토판
α -MeTyr	알파-메틸-L-티로신
α -디에틸 Gly	α -디에틸글리신

약어	정의
β Ala, 베타-Ala, 또는 bA	베타-알라닌
β hAla	베타 호모-L-알라닌
β hLeu	베타 호모-L-류신
β hTrp	베타 호모-L-트립토판
β hTyr	베타 호모-L-티로신
β hVal	베타 호모-L-발린

본 명세서 전반에 걸쳐, 자연적으로 발생된 아미노산이 이의 완전한 명칭 (예를 들어, 알라닌, 아르기닌 등)으로 언급되지 않는다면, 이 아미노산은 이의 종래의 3 문자 또는 1 문자 약어 (예를 들어, 알라닌의 경우 Ala 또는 A, 아르기닌의 경우 Arg 또는 R 등)로 지정된다. 달리 명시되지 않는 한, 아미노산의 3 문자 또는 1 문자 약어는 해당 아미노산의 L-이성질체 형태를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어, "L-아미노산"은 펩티드의 "L" 이성질체 형태를 지칭하고, 반대로, "D-아미노산"이라는 용어는 펩티드의 "D" 이성질체 형태 (예를 들어, Dasp, (D)Asp 또는 D-Asp; Dphe, (D)Phe 또는 D-Phe)를 지칭한다. D 이성질체 형태의 아미노산 잔기는, 원하는 기능이 펩티드에 의해 유지되는 한, 임의의 L-아미노산 잔기로 치환될 수 있다. D-아미노산은 1 문자 약어를 사용하여 지칭될 때, 통상 소문자로 표시될 수 있다.

덜 일반적이거나, 또는 비-자연적으로 발생된 아미노산의 경우, 이의 완전한 명칭 (예를 들어, 사르코신, 오르

니틴 등)으로 언급되지 않는다면, 이의 잔기에 대하여 빈번하게 사용되는 3 또는 4 문자 코드가 사용되며, 이는 Sar 또는 Sarc (사르코신, 즉, N-메틸글리신), Aib (α -아미노이소부티르산), Dab (2,4-디아미노부탄산), Dapa (2,3-디아미노프로판산), γ -Glu (γ -글루탐산), Gaba (γ -아미노부탄산), β -Pro (피롤리딘-3-카복실산), 및 8Ado (8-아미노-3,6-디옥사옥탄산), Abu (2-아미노 부티르산), β hPro (β -호모프롤린), β hPhe (β -호모페닐알라닌) 및 Bip (β, β 디페닐알라닌), 및 Ida (이미노디아세트산)를 포함한다.

[0126] 당업자에게 자명한 바와 같이, 본원에서 개시된 펩티드 서열은 좌측에서 우측으로 진행되는 것으로 제시되어 있으며, 서열의 좌측 단부는 펩티드의 N-말단이고, 서열의 우측 단부는 펩티드의 C-말단이다. 본원에서 개시된 서열 중에 서열의 아미노 말단 (N-말단)에 "Hy-" 모이어티, 및 서열의 카복시 말단 (C-말단)에 "-OH" 모이어티 또는 "-NH₂" 모이어티를 도입하는 서열이 있다. 상기 경우에, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 해당 서열의 N-말단의 "Hy-" 모이어티는 N-말단에 유리 1급 또는 2급 아미노기의 존재에 상응하는 수소 원자를 나타내는 반면, 서열의 C-말단의 "-OH" 또는 "-NH₂" 모이어티는 각각 C-말단의 아미도 (CONH₂) 기의 존재에 상응하는 하이드록시기 또는 아미노기를 나타낸다. 본 발명의 각 서열에서, C-말단의 "-OH" 모이어티가 C-말단의 "-NH₂" 모이어티 대신으로 치환될 수 있고, 그 반대로도 치환될 수 있다.

[0127] 당업자는 특정 아미노산 및 기타 화학적 모이어티가 다른 분자에 결합될 때 변형된다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 아미노산 측쇄는 다른 아미노산 측쇄와 분자내 가교를 형성할 때 변형될 수 있으며, 예컨대 하나 이상의 수소가 결합에 의해 제거되거나 대체될 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 펩티드 이량체에 존재하는 아미노산 또는 변형된 아미노산 (예를 들어, 위치 X4 또는 위치 X9)에 대한 언급은 분자내 결합을 형성하기 전과 후 모두에서 펩티드에 존재하는 이러한 아미노산 또는 변형된 아미노산의 형태를 포함하는 것을 의미한다.

[0128] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "이량체"는 광범위하게 둘 이상의 단량체 서브유닛을 포함하는 펩티드를 의미한다. 특정 이량체는 식 (I) 또는 본원에 기재된 서열을 포함하는 2개의 단량체 서브유닛을 포함한다. 본 발명의 이량체는 동종이량체 및 이종이량체를 포함한다. 이량체의 단량체 서브유닛은 이의 C- 또는 N-말단에서 연결될 수 있거나, 내부 아미노산 잔기를 통해 연결될 수 있다. 이량체의 각 단량체 서브유닛은 같은 부위를 통해 연결될 수 있거나, 각각은 다른 부위 (예를 들어, C-말단, N-말단, 또는 내부 부위)를 통해 연결될 수 있다.

[0129] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "NH₂"는 폴리펩티드의 아미노 말단에 존재하는 유리 아미노기를 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어, "OH"는 펩티드의 카복시 말단에 존재하는 유리 카복시기를 지칭할 수 있다. 추가로, 본원에 사용된 바와 같은 용어, "Ac"는 폴리펩티드의 C- 또는 N-말단의 아실화를 통한 아세틸 보호를 지칭한다. 본원에 제시된 특정 펩티드에서, NH₂는 아미노기를 나타내는 펩티드의 C-말단에 위치한다.

[0130] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "카복시"는 -CO₂H를 지칭한다.

[0131] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "동등체 대체"는 명시된 아미노산과 유사한 화학적 및/또는 구조적 특성을 갖는 임의의 아미노산 또는 다른 유사체 모이어티를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 동등체 대체는 명시된 아미노산의 보존적 치환 또는 유사체이다.

[0132] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "고리화(cyclized)"은 예컨대, 디설파이드 가교 또는 티오에테르 결합을 형성함으로써, 폴리펩티드 분자의 한 부분이 폴리펩티드 분자의 또 다른 부분에 연결되어 폐쇄형 고리를 형성하는 것을 지칭한다.

[0133] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "서브유닛"은 결합되어 이량체 펩티드 조성물을 형성하는 것인 한 쌍의 폴리펩티드 단량체 중 하나를 지칭한다.

[0134] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "링커 모이어티"는 이량체를 형성하기 위해 2개의 펩티드 단량체 서브유닛을 함께 연결하거나 결합시킬 수 있는 화학적 구조체를 광범위하게 지칭한다.

[0135] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 펩티드 또는 화합물의 염 또는 양성 이온성 형태를 나타내며, 이는 수용성 또는 유용성(oil-soluble)이거나 분산가능한 것이고, 이는 과도한 독성, 자극, 및 알레르기 반응 없이 질환 치료에 적합한 것이며; 합리적인 이익/위험 비율에 상응하고, 의도된 용도에 효과적인 것이다. 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 과정 동안 또는 별도로 아미노기를 적합한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설파이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 디글루코네이트, 글리세

로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 푸마레이트, 염화수소산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-하이드록시에탄설포네이트 (이세티오네이트), 락테이트, 말레이트, 메시틸렌설포네이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코틴에이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 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, 라우릴, 미리스틸, 및 스테릴 염화물, 브롬화물, 및 요오드화물; 및 벤질 및 펜에틸 브롬화물로 4급화(quaternized)될 수 있다. 치료학적으로 허용되는 부가염을 형성하는 데 사용될 수 있는 산의 예로는 무기산, 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 및 유기산, 예컨대, 옥살산, 말레인산, 숙신산, 및 시트르산을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은 적합하게 예를 들어, 산 부가염 및 염기성 염 중에서 선택된 염일 수 있다. 산 부가염의 예로는 염화물 염, 시트레이트 염 및 아세테이트 염을 포함한다. 염기성 염의 예로는 양이온이 알칼리 금속 양이온, 예컨대, 나트륨 또는 칼륨 이온, 알칼리 토금속 양이온, 예컨대, 칼슘 또는 마그네슘 이온, 뿐만 아니라 치환된 암모늄 이온, 예컨대, N(R1)(R2)(R3)(R4)+ 유형의 이온 중에서 선택되는 것인 염을 포함하며, 여기서, R1, R2, R3 및 R4는 독립적으로 전형적으로는 수소, 임의로 치환된 C1-6-알킬 또는 임의로 치환된 C2-6-알케닐을 나타낼 것이다. 관련된 C1-6-알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 1-프로필 및 2-프로필 기를 포함한다. 가능한 관련성이 있는 C2-6-알케닐기의 예로는 에테닐, 1-프로페닐 및 2-프로페닐을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염의 다른 예는 "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17판, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (및 이의 최신판)에, "Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology", 3판, James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007에, 및 J. Pharm. Sci. 66: 2 (1977)에 기술되어 있다. 또한, 적합한 염에 대한 확인을 위해, Stahl 및 Wermuth (Wiley-VCH, 2002)에 의해 쓰인 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*를 참조한다. 다른 적합한 염기성 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 대표적인 예로는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 및 아연 염을 포함한다. 산 및 염기의 반염(hemisalt), 예를 들어, 헤미설페이트 및 헤미칼슘 염 또한 형성될 수 있다.

[0136] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "N(알파)메틸화"는 일반적으로 N-메틸화라도 명명되는, 아미노산의 알파 아민의 메틸화를 기술한다.

[0137] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "sym 메틸화" 또는 "Arg-Me-sym"은 아르기닌의 구아니딘 기의 2개의 질소의 대칭적 메틸화를 기술한다. 추가로, 용어 "asym 메틸화" 또는 "Arg-Me-asym"은 아르기닌의 구아니딘 기의 단일 질소의 메틸화를 기술한다.

[0138] 본원에 사용된 바와 같은 용어, "아실화 유기 화합물"은 C-말단 이량체를 형성하기 이전에 아미노산 또는 단량체 또는 이량체, 예를 들어, 단량체 서브유닛의 N-말단을 아실화하는 데 사용되는 카복실산 작용기를 가지는 다양한 화합물을 지칭한다. 아실화 유기 화합물의 비제한적인 예로는 사이클로프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐아세트산, 3-페닐프로피온산, 숙신산, 글루타르산, 사이클로헥탄 카복실산, 3,3,3-트리플루오로프로페온산, 3-플루오로메틸부티르산, 테트라헤드로-2H-피란-4-카복실산을 포함한다.

[0139] 용어 "알킬"은 1 내지 24개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형, 비환형 또는 환형, 포화 지방족 탄화수소를 포함한다. 대표적인 포화 직쇄 알킬로는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *n*-부틸, *n*-펜틸, *n*-헥실 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 반면, 포화 분지형 알킬로는 제한 없이, 이소프로필, *sec*-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, 이소펜틸 등을 포함한다. 대표적인 포화 환형 알킬로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 반면, 불포화 환형 알킬로는 제한 없이, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 등을 포함한다.

[0140] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모 (Br), 클로로 (Cl), 플루오로 (F) 또는 아이오도 (I) 치환기를 지칭한다.

[0141] 용어 "할로알킬"은 적어도 하나의 수소가 할로젠 원자로 대체된 알킬 구조를 포함한다. 2개 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 특정 실시양태에서, 할로젠 원자는 모두 서로 동일하다. 2개 이상의 수소 원자가 할로젠 원자로 대체된 다른 실시양태에서, 할로젠 원자는 모두 서로 동일하지 않다.

[0142] "알콕시" 기는 (알킬)O- 기를 지칭하며, 상기 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0143] "아릴옥시" 기는 (아릴)O- 기를 지칭하며, 상기 아릴은 본원에 정의된 바와 같다.

- [0144] "카복시"는 $-C(=O)OH$ 라디칼을 지칭한다.
- [0145] "아미노카보닐" 또는 "카복사아미도"는 $-CONH_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0146] "2-아미노에톡시"는 $-OCH_2CH_2-NH_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0147] "2-아세틸아미노에톡시"는 $-OCH_2CH_2-N(H)C(=O)Me$ 라디칼을 지칭한다.
- [0148] 용어 "포유동물"은 임의의 포유동물 중, 예컨대, 인간, 마우스, 래트, 개, 고양이, 햄스터, 기니아 피그, 토끼, 가축 등을 지칭한다.
- [0149] 본원에서 사용된 바와 같이, 본 발명의 펩티드 억제제의 "치료적 유효량"은 본원에 기재된 질환 및 장애 중 임의의 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는, IL-23/IL-23R-관련 질환을 치료하는 데 (예를 들어, IBD와 연관된 염증을 감소시키는 데) 충분한 펩티드 억제제의 양을 기술하는 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 치료적 유효량은 임의의 의학적 치료에 적용될 수 있는 원하는 이익/위험 비율을 달성할 것이다.
- [0150] 아미노산의 "유사체," 예를 들어, "Phe 유사체" 또는 "Tyr 유사체"는 언급된 아미노산의 유사체를 의미한다. Phe 및 Tyr 유사체를 포함한, 다양한 아미노산 유사체는 당업계에 공지되어 있고, 이용가능하다. 특정 실시양태에서, 아미노산 유사체, 예를 들어, Phe 유사체 또는 Tyr 유사체는 각각 Phe 또는 Tyr과 비교하여 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 치환은 아미노산의 측쇄에 존재한다. 특정 실시양태에서, Phe 유사체는 구조식 $Phe(R^2)$ 를 가지며, 상기 R^2 는 H , OH , CH_3 , CO_2H , $CONH_2$, $CONH_2OCH_2CH_2NH_2$, $t-Bu$, $OCH_2CH_2NH_2$, 페녹시, OCH_3 , O 알킬, Br , Cl , F , NH_2 , N_3 , 또는 구아나디노이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $CONH_2OCH_2CH_2NH_2$, OCH_3 , $CONH_2$, OCH_3 또는 CO_2H 이다. Phe 유사체의 예로는 hPhe, Phe(4-OMe), α -Me-Phe, hPhe(3,4-디메톡시), Phe(4- $CONH_2$), Phe(4-페녹시), Phe(4-구아나디노), Phe(4- tBu), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-OBzl), Phe(4- NH_2), BhPhe(4-F), Phe(4-F), Phe(3,5 DiF), Phe(CH_2CO_2H), Phe(펜타-F), Phe(3,4- Cl_2), Phe(3,4- F_2), Phe(4- CF_3), β - β -디PheAla, Phe(4- N_3), Phe[4-(2-아미노에톡시)], 4-페닐벤질알라닌, Phe(4- $CONH_2$), Phe(3,4-디메톡시), Phe(4- CF_3), Phe(2,3- Cl_2), 및 Phe(2,3- F_2)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. Tyr 유사체의 예로는 hTyr, N-Me-Tyr, Tyr(3- tBu), Tyr(4- N_3) 및 β hTyr을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0151] IL-23R의 펩티드 억제제
- [0152] 게놈 전장유전체 연관성 연구(genome-wide association studies: GWAS)는 IL-23 수용체 (IL-23R) 유전자와 염증성 장 질환 (IBD)의 유의미한 연관성을 입증하였으며, 이는 IL-23 신호전달의 교란(perturbation)이 상기 질환 및 기타 염증성 질환 및 장애의 발병기전과 관련될 수 있음을 시사한다. 본 발명은 IL-23R의 길항작용을 통해 IL-23 경로를 조절하는 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0153] 본 발명은 일반적으로 펩티드 단량체 및 펩티드 이량체, 둘 모두를 포함하는 IL-23 길항제 활성을 가지는 펩티드에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 IL-23 길항제의 경구 전달에 의한 IBD 및 기타 질환 및 장애의 치료를 위한 새로운 패러다임을 입증한다. IBD는 장 조직의 국소적 염증을 나타내며; 따라서, 유익한 치료제는 장의 관강내 측에서부터 작용하여 이환된 조직에서 높은 약물 농도를 가지게 하면서, 전신적 이용가능성은 최소화하고, 전신적 접근법과의 비교시, 결과적으로 효능 및 안전성을 개선시킨다. 본 발명의 화합물의 경구 투여는 순환 중 약물 농도는 제한하면서, 이환된 장 조직에서 약물 수준을 최대화시킴으로써, IBD 및 기타 질환 및 장애의 평생 치료를 위해 효과적이고, 안전하며, 장기 전달을 제공할 것으로 예상된다.
- [0154] 특정 실시양태에서, 본 발명은 디설파이드 또는 다른 결합을 통해 고리화된 구조를 형성하는, 헤테로-단량체 또는 호모-단량체 서브유닛을 포함하는 다양한 펩티드, 또는 펩티드 이량체에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 디설파이드 또는 다른 결합은 분자내 결합이다. 펩티드 단량체 억제제 및 펩티드 이량체 억제제의 단량체 서브유닛의 고리화된 구조는 펩티드 억제제의 효능 및 선택성을 증가시키는 것으로 나타났다. 특정 실시양태에서, 펩티드 이량체 억제제는 펩티드 이량체 억제제 내의 2개의 단량체 펩티드 서브유닛을 연결하는 하나 이상의 분자간 결합, 예를 들어, 각 펩티드 단량체 서브유닛에 하나씩 있는, 2개의 Pen 잔기 사이의 분자간 가교를 포함할 수 있다.
- [0155] 본 발명은 단량체 또는 이량체일 수 있는, IL-23R에 결합하는 펩티드 억제제를 제공한다. 특정 실시양태에서,

펩티드 억제제는 IL-23R에 대한 IL-23의 결합을 억제시킨다. 특정 실시양태에서, IL-23R은 인간 IL-23R이고, IL-23은 인간 IL-23이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 IL-23R에 대한 IL-23의 결합을 음성 대조군 펩티드와 비교하여 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 또는 적어도 90% 만큼 감소시킨다. 결합을 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 이는 수반 실시예에 기술된 바와 같이 ELISA 검정법을 포함한다.

[0156] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 예를 들어, IL-23R에 대한 IL-23 (예를 들어, 인간 IL-23 및 인간 IL-23R)의 결합을 억제시키는 데 있어서 $> 1 \text{ mM}$, $< 1 \text{ mM}$, 500 nM 내지 1000 nM , $< 500 \text{ nM}$, $< 250 \text{ nM}$, $< 100 \text{ nM}$, $< 50 \text{ nM}$, $< 25 \text{ nM}$, $< 10 \text{ nM}$, $< 5 \text{ nM}$, $< 2 \text{ nM}$, $< 1 \text{ nM}$, 또는 $< 5 \text{ mM}$ 의 IC_{50} 을 갖는다. 활성을 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 이는 수반 실시예에 기술된 것들 중 임의의 것을 포함한다.

[0157] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 대조군 펩티드와 비교하여 인공장액(stimulated intestinal fluid: SIF) 또는 인공위액(simulated gastric fluid: SGF)에서, 및/또는 산화 환원 조건 (예를 들어, DTT) 하에서 증가된 안정성, 증가된 위장관 안정성, 또는 증가된 안정성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대조군 펩티드는 동일하거나 유사한 길이의 비관련 펩티드이다. 특정 실시양태에서, 대조군 펩티드는 펩티드 억제제와 동일하거나, 고도로 관련된 아미노산 서열(예를 들어, $> 90\%$ 서열 동일성)을 갖는 펩티드이다. 특정 실시양태에서, 대조군 펩티드는 펩티드 억제제와 동일하거나, 고도로 관련된 아미노산 서열(예를 들어, $> 90\%$ 서열 동일성)을 갖지만, 대조군 펩티드 내의 2개의 아미노산 잔기 사이에 예를 들어, 분자내 결합을 통해 고리화된 구조를 갖지 않거나, 또는 이량체화되지 않은 것이거나, 또는 안정화를 위한 접합체를 포함하지 않는 것인 펩티드이다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제와 대조군 펩티드 사이의 유일한 차이는 펩티드 억제제가 하나 이상의 아미노산 잔기를 펩티드 억제제 내로 도입하는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 것이며, 이때 상기 도입된 아미노산 잔기(들)는 펩티드 억제제에서 또 다른 아미노산 잔기와 설파이드내(intrasulfide) 디설파이드 또는 티오에테르 결합을 형성한다. 펩티드 이량체 억제제에 대한 대조군의 한 예는 펩티드 이량체 억제제에 존재하는 단량체 서브유닛 중 하나와 동일한 서열을 갖는 단량체이다. 접합체를 포함하는 펩티드 억제제에 대한 대조군의 한 예는 동일한 서열을 갖지만, 접합된 모이어티를 포함하지 않는 펩티드이다. 특정 실시양태에서, 대조군 펩티드는 IL-23R에 결합하는 IL-23의 영역에 상응하는 펩티드 (예를 들어, 자연적으로 발생하는 펩티드)이다.

[0158] 펩티드의 안정성을 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 특정 실시양태에서, 펩티드의 안정성은 예를 들어, 실시예 3에 기술된 바와 같이, SIF 검정법을 사용하여 측정된다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제의 안정성은 예를 들어, 실시예 3에 기술된 바와 같이, SGF 검정법을 사용하여 측정된다. 특정 실시양태에서, 주어진 조건 (예를 들어, 온도)의 세트 하에서 (예를 들어, SIF 또는 SGF 또는 DTT에서), 펩티드 억제제는 SIF 또는 SGF 또는 DTT에 노출된 경우 1분 초과, 10분 초과, 20분 초과, 30분 초과, 60분 초과, 90분 초과, 120분 초과, 3시간 초과, 또는 4시간 초과를 견디는 것을 갖는다. 특정 실시양태에서, 온도는 약 25°C , 약 4°C , 또는 약 37°C 이고, pH는 생리학적인 pH, 또는 pH 약 7.4이다.

[0159] 일부 실시양태에서, 반감기는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 시험관내에서 측정되고, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드의 안정성은 37°C 에서 예열된 인간 혈청 (Sigma)과 펩티드를 인큐베이션시킴으로써 측정된다. 샘플은 다양한 시점, 전형적으로는 최대 24시간에 채취하고, 혈청 단백질을로부터 펩티드 또는 펩티드 이량체를 분리한 후, LC-MS를 사용하여 관심 펩티드 또는 펩티드 이량체의 존재를 분석함으로써 샘플의 안정성을 분석한다.

[0160] 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 대조군 펩티드와 비교하여 개선된 용해성 또는 개선된 응집 특성을 나타낸다. 용해성은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 통해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 당업계에 공지된, 용해성을 측정하는 데 적합한 방법은 다양한 완충제 (아세트산 pH 4.0, 아세트산 pH 5.0, 포스(phos)/시트레이트 pH 5.0, 포스 시트레이트 pH 6.0, 포스 pH 6.0, 포스 pH 7.0, 포스 pH 7.5, 강한 PBS pH 7.5, 트리스 pH 7.5, 트리스 pH 8.0, 글리신 pH 9.0, 물, 아세트산 (pH 5.0) 및 당업계에 공지된 다른 것) 중에서 펩티드를 인큐베이션하고, 표준 기술을 사용하여 응집 또는 용해성을 시험하는 것을 포함한다. 이는, 예를 들어, 표면 소수성을 측정하고, 응집 또는 피브릴화를 검출하기 위한 시각적 침전법, 동적 광산란법, 원편광 이색성 및 형광성 염료를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개선된 용해성은 펩티드가 대조군 펩티드보다 주어진 액체 중에 더 가용성임을 의미한다. 일부 실시양태에서, 개선된 응집은 펩티드가 대조군 펩티드보다 주어진 조건의 세트 하에서 주어진 액체 중에 더 적은 응집을 갖는다는 것을 의미한다.

[0161] 경구적으로 전달되는 경우, 장 조직에서 높은 화합물 농도를 달성하는 데 유리한 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 위장관 (GI) 환경에서 안정적이다. GI 관에서 단백질 분해성 대사는 췌장으로부터 내장으로 분

비되거나, 브러시 보더 효소(brush border enzyme)로서 생산되는 효소 (펩신, 트립신, 키모트립신, 엘라스타제, 아미노펩티다제, 및 카복시펩티다제 A/B 포함)에 의해 구동된다. 프로테아제는 전형적으로 확장된 형태의 펩티드 및 단백질을 절단한다. 장액의 환원성 환경에서, 디설파이드 결합이 절단되어 선형 펩티드가 생성되고, 빠른 단백질 분해가 일어날 수 있다. 상기 내강 산화 환원 환경은 주로 Cys/CySS 산화 환원 주기에 의해 결정된다. 장세포에서, 관련된 활성은 다수의 소화 효소, 예컨대, CYP450 및 UDP-글루쿠로노실-트랜스퍼라제를 포함한다. 마지막으로, 10^{10} 내지 10^{12} CFU/ml 범위의 농도로 대장에 존재하는 박테리아는 또 다른 대사 장벽을 구성한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 위장의 강산성 (pH 1.5-1.9)으로부터, 소장의 염기성 (pH 6-7.5), 그 다음 결장의 약산성 (pH 5-7)에까지 이르는, 다양한 pH에 안정적이다. 상기 펩티드 억제제는 장에서 3-4시간, 결장에서 6-48시간이 소요되는 것으로 추정되는 과정인, 이들이 다양한 GI 구획을 통과하는 기간 동안 안정적이다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 예를 들어, 일정 기간 동안에 걸쳐 더 적은 분해 (즉, 더 큰 분해 안정성), 예를 들어 대조군 펩티드에 비해 약 10% 또는 그 이상 보다 적은, 약 20% 또는 그 이상 보다 적은, 약 30% 또는 그 이상 보다 적은, 약 40% 또는 그 이상 보다 적은, 또는 약 50% 또는 그 이상 보다 적은 분해를 갖는다. 일부 실시양태에서, 분해 안정성은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 통해 측정한다. 일부 실시양태에서, 분해는 효소적 분해이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 트립신, 키모트립신 또는 엘라스타제에 의한 분해에 대하여 감소된 감수성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 분해 안정성을 측정하기 위한 당업계에 공지된 적합한 방법은 Howe 등, J Pharm Sci, VOL. 101, No. 3, 2012, p 895-913에 기술된 방법을 포함하고, 이는 그 전체가 본원에 포함된다. 이러한 방법은 일부 실시양태에서, 저장 수명이 향상된 강력한 펩티드 서열을 선택하는 데 사용된다. 특정 실시양태에서, 펩티드 안정성은 예를 들어, PCT 공개번호 WO 2016/011208호에 기술된 바와 같이 SIF 검정법 또는 SGF 검정법을 사용하여 측정된다.

[0163] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 IL-23-매개 염증을 억제하거나 감소시킨다. 관련 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 예를 들어, 세포 표면 상의 IL-23R에 결합하여 세포에 대한 IL-23의 결합을 억제시킴으로써 IL-23-매개된 하나 이상의 사이토카인 분비를 억제하거나 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 IL-23-매개된 Jak2, Tyk2, Stat1, Stat3, Stat4, 또는 Stat5의 활성화를 억제하거나 감소시킨다. 사이토카인 분비의 억제 및 신호전달 분자의 억제를 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, IL-23/IL-23R 신호전달의 억제는 예를 들어, PCT 공개번호 WO 2016/011208호에 기술된 바와 같이, 세포 용해물 중 포스포-Stat3 수준의 억제를 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0164] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 대조군 펩티드와 비교하여 증가된 산화 환원 안정성을 갖는다. 산화 환원 안정성을 측정하는 데 사용될 수 있는 다양한 검정법이 공지되어 있고, 당업계에 이용가능하다. 이들 중 임의의 것을 사용하여 본 발명의 펩티드 억제제의 산화 환원 안정성을 측정할 수 있다.

[0165] 특정 실시양태에서, 본 발명은 시험관내 또는 생체내에서 IL-23R에 결합하거나 회합하여, IL-23과 IL-23R 사이의 결합을 방해 또는 차단시키는 다양한 펩티드 억제제를 제공한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 인간 IL-23R에 결합하고/하거나, 이를 억제시킨다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 인간 및 설치류 IL-23R, 둘 모두에 결합하고/하거나, 이를 억제시킨다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 인간 및 래트 IL-23R, 둘 모두에 결합하고/하거나, 이를 억제시킨다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 래트 IL-23R을 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 억제시킬 뿐만 아니라, 예를 들어, 본원에 기재된 검정법에 의해 측정된 바와 같이, 인간 IL-23R에도 결합하거나, 이를 억제시킨다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 마우스 IL-23R과 비교하여, 우선적으로 인간 및/또는 래트 IL-23R에 결합하고/하거나, 이를 억제시킨다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 마우스 IL-23R과 비교하여, 우선적으로 래트 IL-23R에 결합한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 마우스 IL-23R과 비교하여, 우선적으로 인간 IL-23R에 결합한다. 특정 실시양태에서, 마우스 IL-23R에 대한 펩티드 억제제의 결합은 인간 IL-23R 및/또는 래트 IL-23R에 대한 동일한 펩티드 억제제의 결합의 75% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 또는 10% 미만이다. 마우스 IL-23R과 비교하여, 우선적으로 인간 IL-23R 및/또는 래트 IL-23R에 결합하고/하거나, 이를 억제시키는 펩티드 억제제의 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 인간 IL-23R 또는 래트 IL-23에는 없지만, 마우스 IL-23R에 존재하는 추가의 아미노산 존재에 의해 파괴되는 IL-23R의 영역에 결합한다. 특정 실시양태에서, 마우스 IL-23R에 존재하는 추가의 아미노산은 마우스 IL-23R 단백질의 아미노산 잔기 약 315 내지 아미노산 잔기 약 340에 상응하는 영역, 예를 들어, 아미노산 영역 NWQPWSSPFVHQTSQETGKR (서열 번호 322)에 있다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 인간 IL-23R의 아미노산 약 230 내지 아미노산 잔기 약 370의 영역에 결합한다.

[0166] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 경구 투여 후 GI-한정된 국소화를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 경구적으

로 투여된 펩티드 억제제 중 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 또는 90% 초과인 것이 위장관 장기 및 조직에 국소화된다. 특정 실시양태에서, 경구적으로 투여된 펩티드 억제제의 혈액 혈장 수준은 소장 점막, 결장 점막, 또는 근위 결장에서 확인되는 펩티드 억제제 수준의 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만 또는 0.5%이다.

[0167] 본 발명의 다양한 펩티드 억제제는 오직 천연 아미노산으로만 구성될 수 있다. 대안적으로, 펩티드 억제제는 변형된 아미노산을 포함하나, 이에 제한되지 않는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 변형된 아미노산은 아미노산 상에 자연적으로 존재하지 않는 기, 기들, 또는 화학적 모이어티를 포함하도록 화학적으로 변형된, 천연 아미노산을 포함한다. 본 발명의 펩티드 억제제는 하나 이상의 D-아미노산을 추가로 포함할 수 있다. 더 나아가, 본 발명의 펩티드 억제제는 아미노산 유사체를 포함할 수 있다.

[0168] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 하나 이상의 변형된 또는 비천연 아미노산을 포함한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 펩티드 억제제는 표 1에 제시된 하나 이상의 비천연 아미노산을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 본원의 표 중 임의의 하나에 제시된 아미노산 서열 또는 펩티드 억제제 구조를 포함하는 것들 중 임의의 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 본원에 기재된 임의의 것을 포함한다.

[0169] 본 발명은 또한 유리 형태 또는 염 형태의, 본원에 기재된 펩티드 억제제 중 임의의 것을 포함한다. 따라서, 본원에 기재된 펩티드 억제제 중 임의의 것 (및 관련된 이의 사용 방법)의 실시양태는 펩티드 억제제의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0170] 본 발명은 또한 본원의 표 중 임의의 하나에 제시된 서열을 포함하는 것들 중 임의의 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 본원에 기재된 펩티드 억제제 중 임의의 것의 변이체를 포함하며, 이는 하나 이상의 L-아미노산 잔기가 D 이성질체 형태의 아미노산 잔기로 치환된 것, 예를 들어, L-Ala가 D-Ala로 치환된 것이다.

[0171] 본원에 기재된 펩티드 억제제는 동위원소로 표지된 펩티드 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 개시는 하나 이상의 원자가 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고는, 본원에 제시된 다양한 식 및 구조를 갖거나 나열된 것들 중 임의의 것과 동일한 펩티드 억제제를 제공한다. 본 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대, 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 을 포함한다. 본원에 기재된 특정 동위원소로 표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 뿐만 아니라, 동위원소, 예컨대 중수소, 즉, ^2H 로 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량 요구조건(dosage requirement)으로 인한 특정 치료학적 이점을 제공할 수 있다.

[0172] 본 발명은 또한 본원에 기재된 특정 링커 모이어티 중 임의의 것을 포함하는, 링커 모이어티에 연결된, 본원에 기재된 펩티드 단량체 억제제 중 임의의 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 링커는 N-말단 또는 C-말단 아미노산에 부착되는 반면, 다른 실시양태에서 링커는 내부 아미노산에 부착된다. 특정 실시양태에서, 링커는 2개의 내부 아미노산, 예를 들어, 이량체를 형성하는 2개의 단량체 서브유닛 각각에 있는 내부 아미노산에 부착된다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 펩티드 억제제는 제시된 하나 이상의 링커 모이어티에 부착된다.

[0173] 본 발명은 또한 본원에 기재된 펩티드 억제제의 펩티드 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 펩티드를 포함하는 펩티드 및 펩티드 이량체를 함유한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 코어 펩티드 (core peptide) 서열 및 하나 이상의 N-말단 및/또는 C-말단 변형 (예를 들어, Ac 및 NH_2) 및/또는 하나 이상의 접합된 링커 모이어티 및/또는 반감기 연장 모이어티를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 코어 펩티드 서열은 이러한 변형 및 접합체가 없는 펩티드의 아미노산 서열이다.

[0174] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제 또는 펩티드 억제제의 단량체 서브유닛은 7개 내지 35개의 아미노산 잔기, 8개 내지 35개의 아미노산 잔기, 9개 내지 35개의 아미노산 잔기, 10개 내지 35개의 아미노산 잔기, 7개 내지 25개의 아미노산 잔기, 8개 내지 25개의 아미노산 잔기, 9개 내지 25개의 아미노산 잔기, 10개 내지 25개의 아미노산 잔기, 7개 내지 20개의 아미노산 잔기, 8개 내지 20개의 아미노산 잔기, 9개 내지 20개의 아미노산 잔기, 10개 내지 20개의 아미노산 잔기, 7개 내지 18개의 아미노산 잔기, 8개 내지 18개의 아미노산 잔기, 9개 내지 18개의 아미노산 잔기, 또는 10개 내지 18개의 아미노산 잔기, 및 임의로, 하나 이상의 추가의 비-아미노산 모이어티, 예컨대, 접합된 화학적 모이어티, 예를 들어, PEG 또는 링커 모이어티를 포함하거나, 본질적으로 이로 구성되거나, 또는 이로 구성된다. 특정 실시양태에서, 식 I의 임의의 실시양태의 것을 포함하나, 이에

제한되지 않는, 본 발명의 펩티드 억제제 (또는 이의 단량체 서브유닛)는 10개 초과, 12개 초과, 15개 초과, 20개 초과, 25개 초과, 30개 초과 또는 35개 초과와 아미노산, 예를 들어, 35개 내지 50개의 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제 (또는 이의 단량체 서브유닛)는 50개 미만, 35개 미만, 30개 미만, 25개 미만, 20개 미만, 15개 미만, 12개 미만, 또는 10개 미만의 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제 (또는 펩티드 단량체 억제제)의 단량체 서브유닛은 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 또는 35개의 아미노산 잔기를 포함하거나, 이로 구성된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제의 단량체 서브유닛은 10개 내지 23개의 아미노산 잔기, 및 임의로, 하나 이상의 추가의 비-아미노산 모이어티, 예컨대, 접합된 화학적 모이어티, 예를 들어, PEG 또는 링커 모이어티를 포함하거나, 이로 구성된다. 다양한 실시양태에서, 단량체 서브유닛은 7개 내지 35개의 아미노산 잔기, 7개 내지 20개의 아미노산 잔기, 8개 내지 20개의 아미노산 잔기, 9개 내지 20개의 아미노산 잔기, 10개 내지 20개의 아미노산 잔기, 8개 내지 18개의 아미노산 잔기, 8개 내지 19개의 아미노산 잔기, 8개 내지 18개의 아미노산 잔기, 9개 내지 18개의 아미노산 잔기, 또는 10개 내지 18개의 아미노산 잔기를 포함하거나, 이로 구성된다. 본원에 기재된 다양한 식 중 임의의 것의 특정 실시양태.

- [0175] 본원에 기재된 특정의 예시적인 펩티드 억제제는 12개 이상의 아미노산 잔기를 포함한다. 그러나, 본 발명은 또한 7, 8, 9, 10, 또는 11개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드 억제제를 함유하는, 본원에 기재된 펩티드 서열 중 임의의 것의 단편을 포함하는 펩티드 억제제를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 펩티드 억제제는 X4-X9, X4-X10, X4-X11, X4-X12, X4-X13, X4-X14, 또는 X4-X15을 포함하거나, 이로 구성된 펩티드를 포함한다.
- [0176] 본 발명의 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제의 아미노산 서열은 항체 내에 존재하지 않거나, 항체의 V_H 또는 V_L 영역 내에 존재하지 않는다.
- [0177] 펩티드 억제제
- [0178] 본 발명의 펩티드 억제제는 본원에 기재된 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함하거나 이로 구성된 펩티드, 본원에 기재된 펩티드 서열 중 임의의 것을 포함하는 화합물을 함유하는, 본원에 기재된 구조 중 임의의 것을 갖는 화합물, 및 상기 펩티드 및 화합물 중 임의의 것의 이량체를 포함한다. 본 발명의 예시적인 펩티드는 첨부된 표 중 임의의 것에 기술된 아미노산 서열 또는 구조를 포함한다.
- [0179] 제1 측면에서, 본 발명은 인터루킨-23 수용체의 모노사이클릭 펩티드 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서 펩티드 억제제는 식 (I)의 아미노산 서열을 포함한다:
- [0180] X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (I)
- [0181] 상기 식에서,
- [0182] X3은 존재하지 않거나, 임의의 아미노산이고;
- [0183] 각 X4, X5, 및 X6은 독립적으로 임의의 아미노산이고;
- [0184] X7은 비치환된 Trp, Trp-psi 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환된 Trp이고;
- [0185] X8은 Gln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeLys(Ac), 베타-호모Gln, Cit, Glu, Phe, Paf(Ac), Phe4NH2Ac Asn, Thr, Val, Aib, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, 또는 Trp이고;
- [0186] X9는 Abu, Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, Pen 또는 Pen(설폰사이드)이고;
- [0187] X10은 비치환된 Phe, 또는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 카복사미도, 2-아미노에톡시, 또는 2-아세틸아미노에톡시, AEF, AEF(Ac), AEF(BH), AEF(Boc), AEF(Me)2, bMeRPhe, Phe42ae-에틸, Phe42aeSMSB, Phe4Pip로 치환된 Phe이고;
- [0188] X11은 6아미도2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-디메톡시), 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;
- [0189] X12는 4diFAchx, Achx, Acpx, AmeK(Boc), 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 알파-

MeLeu, 알파-MeArg, 알파-MePhe, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-MeAsn, 알파-MeTyr, Ala, 사이클로헥실Ala, 1-아미노사이클로헥실Ala (Achc), Acvc, Lys, 또는 Aib이고;

[0190] X13 및 X14는 독립적으로 임의의 아미노산이고;

[0191] i) X16은 존재하지 않고; X15는 His, Phe_테트라F, Phe_30H, ameF, Aib, THP, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이되;

[0192] 단 펩티드 억제제는 다음 이외의 것이고:

[0193] Ac-[Pen]-NT-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-NH₂ (서열 번호 151); 또는

[0194] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 201);

[0195] 또는

[0196] ii) X16은 paf, Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이고; X15는 임의의 아미노산이되;

[0197] 단 펩티드 억제제는 다음 이외의 것이고:

[0198] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 202);

[0199] 또는

[0200] iii) 펩티드는:

[0201] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 1);

[0202] Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-NH₂ (서열 번호 64);

[0203] Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 65);

[0204] Ac-[Pen]-N-[(D)Dap]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 72);

[0205] Ac-[Pen]-N-[(D)Lys]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 73);

[0206] Ac-[Pen]-N-[(D)Asp]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 74);

[0207] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib-Ahx]-NH₂ (서열 번호 70);

[0208] [프로피온산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH₂ (서열 번호 8);

[0209] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH₂ (서열 번호 14);

[0210] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 변

호 44);

- [0211] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 150); 또는
- [0212] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 151)이고;
- [0213] 펩티드는 Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Pen-Pen 디설파이드 결합을 통해 고리화되고;
- [0214] 상기 식에서, X4와 X9는 디설파이드 결합 또는 티오에테르 결합을 형성하고;
- [0215] 상기 펩티드 억제제는 IL-23 수용체에 대한 인터루킨-23 (IL-23)의 결합을 억제한다.
- [0216] 특정 실시양태에서, 본 발명은 인터루킨-23 수용체의 모노사이클릭 펩티드 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서 펩티드 억제제는 하기 식 (I)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다:
- [0217] X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (I)
- [0218] 상기 식에서,
- [0219] X3은 존재하지 않거나, 임의의 아미노산이고;
- [0220] 각 X4, X5, 및 X6은 독립적으로 임의의 아미노산이고;
- [0221] X7은 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환된 Trp이고;
- [0222] X8은 Gln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeLys(Ac), 베타-호모Gln, Cit, Glu, Phe, Asn, Thr, Val, Aib, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, 또는 Trp이고;
- [0223] X9는 Abu, Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, Pen 또는 Pen(설폰사이드)이고;
- [0224] X10은 비치환된 Phe, 또는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 카복사미도, 2-아미노에톡시, 또는 2-아세틸아미노에톡시로 치환된 Phe이고;
- [0225] X11은 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-디메톡시), 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고;
- [0226] X12는 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeArg, 알파-MePhe, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-MeAsn, 알파-MeTyr, Ala, 사이클로헥실Ala, 1-아미노사이클로헥실Ala (Achc), Acvc, Lys, 또는 Aib이고;
- [0227] X13 및 X14는 독립적으로 임의의 아미노산이고;
- [0228] i) X16은 존재하지 않고; X15는 His, Aib, THP, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이 되;
- [0229] 단 펩티드 억제제는 다음 이외의 것이고:
- [0230] Ac-[Pen]-NT-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-NH₂ (서열 번호 151); 또는
- [0231] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 201); 또는
- [0232] ii) X16은 Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이고; X15는 임의의 아미노산이되;
- [0233] 단 펩티드 억제제는 다음 이외의 것이고:

- [0234] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 202);
- [0235] 또는
- [0236] iii) 펩티드는:
- [0237] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 1);
- [0238] Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-NH₂ (서열 번호 64);
- [0239] Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 65);
- [0240] Ac-[Pen]-N-[(D)Dap]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 72);
- [0241] Ac-[Pen]-N-[(D)Lys]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 73);
- [0242] Ac-[Pen]-N-[(D)Asp]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 74);
- [0243] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib-Ahx]-NH₂ (서열 번호 70);
- [0244] [프로피온산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH₂ (서열 번호 8);
- [0245] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH₂ (서열 번호 14);
- [0246] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 44);
- [0247] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 150); 또는
- [0248] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 151)이고;
- [0249] 펩티드는 Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Pen-Pen 디설파이드 결합을 통해 고리화되고;
- [0250] X4와 X9는 디설파이드 결합 또는 티오에테르 결합을 형성하고;
- [0251] 상기 펩티드 억제제는 IL-23 수용체에 대한 인터루킨-23 (IL-23)의 결합을 억제한다.
- [0252] 일 실시양태에서, X3은 임의의 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X3은 (D)Arg. 특별한 실시양태에서, X3은 존재하지 않는다.
- [0253] 관련 실시양태에서, 본 발명은 인터루킨-23 수용체의 모노사이클릭 펩티드 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 제공하며, 상기 펩티드 억제제는 하기 식 (II)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다:
- [0254] X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (II)
- [0255] 상기 식에서,
- [0256] X7-X16은 식 (I)에 대해 기재된 바와 같고;

- [0257] X4는 Abu, Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, Pen, 또는 Pen(설폰시드)이고;
- [0258] X5는 Cit, Glu, Gly, Leu, Ile, 베타-Ala, Ala, Lys, Asn, Pro, 알파-MeGln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeAsn, Lys(Ac), 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), Gln, Asp, 또는 Cys이고;
- [0259] X6은 Thr, Aib, Asp, Dab, Gly, Pro, Ser, 알파-MeGln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeAsn, 알파-MeThr, 알파-MeSer, 또는 Val이고;
- [0260] 상기 펩티드 억제제는 X4와 X9 사이의 결합을 통해 고리화되고,
- [0261] 상기 펩티드 억제제는 IL-23 수용체에 대한 인터루킨-23 (IL-23)의 결합을 억제한다.
- [0262] 특정 실시양태에서, X15는 His, Phe_테트라F, Phe_3OH, ameF, Aib, THP, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이고; X16은 존재하지 않는다.
- [0263] 특정 실시양태에서, X15는 His, Aib, THP, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이고; X16은 존재하지 않는다.
- [0264] 특정 실시양태에서, X15는 임의의 아미노산이고; X16은 paf, Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이다.
- [0265] 특정 실시양태에서, X15는 임의의 아미노산이고; X16은 Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이다.
- [0266] 특정 실시양태에서, N-치환된 Asn은 (N-Me)Asn, (N-Et)Asn, (N-n-Pr)Asn, (N-iPr)Asn, (N-iBu)Asn, (N-nBu)Asn, (N-tBu)Asn, (N-벤질)Asn, (N-Ph)Asn, (N-2-아미노페닐)Asn, (N-3-아미노페닐)Asn, (N-4-아미노페닐)Asn, (N-pyr)Asn, (N-3-Pyz)Asn, (N-4-Pyz)Asn, (N-pip)Asn, (N-5-인돌릴)Asn, (N-프로필아미노)Asn, 또는 (N-이미다조-2-일)Asn이다.
- [0267] 특정 실시양태에서, X13은 Aib, Glu, Cit, Gln, Lys(Ac), Orn(COMe), 알파-MeArg, 알파-MeGlu, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-Me-Asn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), Lys(COR3), Lys(SO2R3), 또는 Lys 이거나; 또는 X13은 Lys, 페길화 Lys, b-호모Glu, 또는 Lys(Y2-Ac)이고, 여기서, Y2는 아미노산, 및 R3은 Me, Et, n-Pr, i-Pr, CF3, n-펜틸, 사이클로프로필, t-Bu, 또는 O-알릴이다.
- [0268] 특정 실시양태에서, X14는 Asn, 2-Nap, Aib, Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Leu, Ala, (D)Ala, 베타-Ala, His, Thr, n-Leu, Gln, Ser, (D)Ser, Tic, Trp, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 또는 Lys(Ac)이다.
- [0269] 특정 실시양태에서, X4 또는 X9는 Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, 또는 Pen이고; X4와 X9 사이의 결합은 디설파이드 결합이다.
- [0270] 특정 실시양태에서, X4는 Cys, (D)Cys, 또는 알파-MeCys이다.
- [0271] 특정 실시양태에서, X4는 (D)Pen, Pen, 또는 Pen(설폰시드)이다.
- [0272] 특정 실시양태에서, X4는 Pen이다.
- [0273] 특정 실시양태에서, X9는 Cys, (D)Cys, 또는 알파-MeCys이다.
- [0274] 특정 실시양태에서, X9는 Pen 또는 (D)Pen이다.
- [0275] 특정 실시양태에서, X9는 Pen이다.
- [0276] 특정 실시양태에서, X4는 Pen이고, X9는 Pen이고, 결합은 디설파이드 결합이다.
- [0277] 특정 실시양태에서, X4는 Pen이고, X9는 Cys이고, 결합은 디설파이드 결합이다.
- [0278] 특정 실시양태에서, X4 또는 X9는 Abu이고; X4와 X9 사이의 결합은 티오에테르 결합이다.

- [0279] 특정 실시양태에서, X4는 Abu이고, X9는 Cys, (D)Cys, 또는 알파-MeCys이다. 특정 실시양태에서, X9는 Pen 또는 (D)Pen이다. 특별한 실시양태에서, X9는 Pen이다. 보다 특별한 실시양태에서, X9는 Cys이다. 가장 특정한 실시양태에서, X4는 Abu이고, X9는 Cys이다.
- [0280] 특정 실시양태에서, X4는 Abu이고, X9는 Cys 또는 Pen이고, 결합은 티오에테르 결합이다.
- [0281] 특정 실시양태에서, X4는 Abu이고, X9는 Cys이고, 결합은 티오에테르 결합이다.
- [0282] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 식 (IIa) (IIb), 또는 (IIc)에 따르거나, 또는 식 (IIa) (IIb), 또는 (IIc)의 서열을 포함한다:
- [0283] Pen-X5-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIa)
- [0284] Abu-X5-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIb), 또는
- [0285] Abu-X5-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIc)
- [0286] 상기 식에서, X7-X16은 식 (I)에 대해 기재된 바와 같고, 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0287] 특정 실시양태에서, X5는 Asn, Gln, 또는 Glu이다.
- [0288] 특정 실시양태에서, X5는 Asn, 또는 Gln이다.
- [0289] 특정 실시양태에서, X5는 Asn이다.
- [0290] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 식 (IIIa), (IIIb), (IIIc), 또는 (IIId)에 따르거나, 또는 식 (IIIa), (IIIb), (IIIc), 또는 (IIId)의 서열을 포함한다:
- [0291] Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIIa)
- [0292] Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIIb)
- [0293] Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIIc) 또는
- [0294] Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIId)
- [0295] 상기 식에서, X6은 식 (II)에 대해 기재된 바와 같고; X7-X16은 식 (I)에 대해 기재된 바와 같고, 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0296] 특정 실시양태에서, X6은 Thr이다.
- [0297] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 식 (IVa), (IVb), (IVc), 또는 (IVd)에 따르거나, 또는 식 (IVa), (IVb), (IVc), 또는 (IVd)의 서열을 포함한다:
- [0298] Pen-Asn-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IVa)
- [0299] Pen-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IVb)
- [0300] Abu-Asn-Thr-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IVc) 또는
- [0301] Abu-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IVd)
- [0302] 상기 식에서, X7-X16은 식 (I)에 대해 기재된 바와 같고, 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0303] 특정 실시양태에서, X8은 Gln, 알파-Me-Lys, 알파-MeLys(Ac), Lys(Ac), Paf(Ac), Phe4NH2Ac, 또는 Glu이다.
- [0304] 특정 실시양태에서, X8은 Gln이다. 특정 실시양태에서, X8은 Cit이다. 특정 실시양태에서, X8은 Lys(Ac)이다.
- [0305] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 식 (Va), (Vb), (Vc), 또는 (Vd)에 따르거나, 또는 식 (Va), (Vb), (Vc), 또는 (Vd)의 서열을 포함한다:
- [0306] Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Va),
- [0307] Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Vb),

- [0308] Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Vc) (서열 번호 330), 또는
- [0309] Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Vd)
- [0310] 상기 식에서, X7-X16은 식 (I)에 대해 기재된 바와 같고, 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0311] 특정 실시양태에서, X10은 Phe, Phe[4-(2-아미노에톡시)] [F(4-2ae)], Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)], AEF, AEF(Ac), AEF(BH), AEF(Boc), AEF(Me)₂, bMeRPhe, Phe42ae-에틸, Phe42aeSMSB, Phe4Pip 또는 Phe(4-CONH₂)이다.
- [0312] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 식 (Va), (Vb), (Vc), 또는 (Vd)에 따르거나, 또는 식 (Va), (Vb), (Vc), 또는 (Vd)의 서열을 포함한다:
- [0313] Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Va),
- [0314] Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Vb),
- [0315] Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Vc) (서열 번호 331), 또는
- [0316] Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Vd)
- [0317] 상기 식에서, X7-X16은 식 (I)에 대해 기재된 바와 같고, 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0318] 특정 실시양태에서, X10은 Phe, Phe[4-(2-아미노에톡시)] [F(4-2ae)], Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)], 또는 Phe(4-CONH₂)이다.
- [0319] 특정 실시양태에서, X10은 Phe[4-(2-아미노에톡시)], 또는 Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)]이다.
- [0320] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 식 (VIa), (VIb), (VIc), 또는 (VIId)에 따르거나, 또는 식 (VIa), (VIb), (VIc), 또는 (VIId)의 서열을 포함한다:
- [0321] Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIa) (서열 번호 332),
- [0322] Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIb) (서열 번호 333),
- [0323] Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIc) (서열 번호 334), 또는
- [0324] Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIId) (서열 번호 335)
- [0325] 상기 식에서, X7-X16은 식 (I)에 대해 기재된 바와 같고, [F(4-2ae)]는 Phe[4-(2-아미노에톡시)]이고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0326] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 하기 식 (I)의 아미노산 서열을 포함한다:
- [0327] X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (I)
- [0328] 상기 식에서,
- [0329] X15는 His, Phe_테트라F, Phe_3OH, ameF, THP, Phe, 치환된 Phe, (D)Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, bhPhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, N(NMe), N(NEt), N(NiPr), N(NBu), N(NiBu), N(Nchx), N(Ncpx), N(NBzl), N(NtBu), N(NAnil), N(N2AmAnil), N(N3AmAnil), N(N4AmAnil), N(Npip), 또는 N(Nambu)이고;
- [0330] X16은 존재하지 않는다.
- [0331] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 하기 식 (I)의 아미노산 서열을 포함한다:
- [0332] X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (I)
- [0333] 상기 식에서,
- [0334] X15는 His, THP, Phe, 치환된 Phe, (D)Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, bhPhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-

Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, N(NMe), N(NEt), N(NiPr), N(NBu), N(NiBu), N(Nchx), N(Ncpx), N(NBzl), N(NtBu), N(NAnil), N(N2AmAnil), N(N3AmAnil), N(N4AmAnil), N(Npip), 또는 N(NAmbu)이고; X16은 존재하지 않는다.

[0335] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 하기 식 (I)의 아미노산 서열을 포함한다:

[0336] X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (I)

[0337] 상기 식에서, X15는 임의의 아미노산이고; X16은 paf, Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이다.

[0338] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 하기 식 (I)의 아미노산 서열을 포함한다:

[0339] X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (I)

[0340] 상기 식에서,

[0341] X15는 임의의 아미노산이고;

[0342] X16은 Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이다.

[0343] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 식 (VIIa), (VIIb), 또는 (VIIc)에 따르거나, 또는 식 (VIIa), (VIIb), 또는 (VIIc)의 서열을 포함한다:

[0344] Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIIa) (서열 번호 336),

[0345] Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIIb) (서열 번호 337), 또는

[0346] Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIIc) (서열 번호 338)

[0347] 상기 식에서,

[0348] X7 및 X11는 식 (I)에 대해 기술된 바와 같고;

[0349] X12는 4diFACHx, Achx, AcpX, AmeK(Boc), 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeArg, 알파-MePhe, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-MeAsn, 알파-MeTyr, Ala, 사이클로헥실Ala, 1-아미노사이클로헥실Ala (Achc), Acvc, Lys, 또는 Aib이고;

[0350] X13은 Aib, Glu, Cit, Gln, Lys(Ac), Orn(COMe), 알파-MeArg, 알파-MeGlu, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-Me-Asn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), Lys(COR3), Lys(SO2R3), 또는 Lys이거나; 또는 X13은 Lys, 폐길화 Lys, b-호모Glu, 또는 Lys(Y2-Ac)이고, 여기서, Y2는 아미노산이고; R3은 Me, Et, n-Pr, i-Pr, CF3, n-펜틸, 사이클로프로필, t-Bu, 또는 O-알릴이고;

[0351] X14는 Asn, 2-Nap, Aib, Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Leu, Ala, (D)Ala, 베타-Ala, His, Thr, n-Leu, Gln, Ser, (D)Ser, Tic, Trp, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 또는 Lys(Ac)이고;

[0352] X15는 His, Phe_테트라F, Phe_3OH, ameF, THP, Phe, 치환된 Phe, (D)Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, bhPhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal이고, N-치환된 Asn은 (N-Me)Asn, (N-Et)Asn, (N-n-Pr)Asn, (N-iPr)Asn, (N-iBu)Asn, (N-nBu)Asn, (N-tBu)Asn, (N-벤질)Asn, (N-Ph)Asn, (N-2-아미노페닐)Asn, (N-3-아미노페닐)Asn, (N-4-아미노페닐)Asn, (N-pyr)Asn, (N-3-Pyz)Asn, (N-4-Pyz)Asn, (N-pip)Asn, (N-5-인돌릴)Asn, (N-프로필아미노)Asn, 또는 (N-이미다조-2-일)Asn이고; X16은 존재하지 않거나; 또는

[0353] X15는 임의의 아미노산이고; X16은 paf, Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이고;

[0354] 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합을 통해 고리화되거나; 펩티드 억제제는 Abu-Cys 또는 Abu-Pen 티오에

테르 결합을 통해 고리화된다.

- [0355] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 식 (VIIa), (VIIb), 또는 (VIIc)에 따르거나, 또는 식 (VIIa), (VIIb), 또는 (VIIc)의 서열을 포함한다:
- [0356] Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIIa) (서열 번호 339),
- [0357] Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIIb) (서열 번호 340), 또는
- [0358] Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (VIIc) (서열 번호 341)
- [0359] 상기 식에서, X7 및 X11는 식 (I)에 대해 기술된 바와 같고; X12는 4diFAchx, Achx, AcpX, AmeK(Boc), 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeArg, 알파-MePhe, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-MeAsn, 알파-MeTyr, Ala, 사이클로헥실Ala, 1-아미노사이클로헥실Ala (Achc), Lys, 또는 Aib이고;
- [0360] X13은 Aib, Glu, Cit, Gln, Lys(Ac), Orn(COMe), 알파-MeArg, 알파-MeGlu, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-Me-Asn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), Lys(COR3), Lys(SO2R3), 또는 Lys이거나; 또는 X13은 Lys, 페길화 Lys, b-호모Glu, 또는 Lys(Y2-Ac)이고, 여기서, Y2는 아미노산이고; R3은 Me, Et, n-Pr, i-Pr, CF3, n-펜틸, 사이클로프로필, t-Bu, 또는 O-알릴이고;
- [0361] X14는 Asn, 2-Nap, Aib, Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Leu, Ala, (D)Ala, 베타-Ala, His, Thr, n-Leu, Gln, Ser, (D)Ser, Tic, Trp, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 또는 Lys(Ac)이고;
- [0362] X15는 His, THP, Phe, 치환된 Phe, (D)Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, bhPhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal이고, N-치환된 Asn은 (N-Me)Asn, (N-Et)Asn, (N-n-Pr)Asn, (N-iPr)Asn, (N-iBu)Asn, (N-nBu)Asn, (N-tBu)Asn, (N-벤질)Asn, (N-Ph)Asn, (N-2-아미노페닐)Asn, (N-3-아미노페닐)Asn, (N-4-아미노페닐)Asn, (N-pyr)Asn, (N-3-Pyz)Asn, (N-4-Pyz)Asn, (N-pip)Asn, (N-5-인돌릴)Asn, (N-프로필아미노)Asn, 또는 (N-이미다조-2-일)Asn이고; X16은 존재하지 않거나; 또는
- [0363] X15는 임의의 아미노산이고; X16은 Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이고;
- [0364] 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합을 통해 고리화되거나; 펩티드 억제제는 Abu-Cys 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0365] 특정 실시양태에서, X15는 His, Phe_테트라F, Phe_3OH, ameF, Asn, Arg, Leu, Val, Pro, (D)Pro, Ile, NMeArg, Aib, (D)Leu, 베타-Ala, Cit, Gln, Asp, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, Lys(Ac), 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 또는 호모-Lys(Ac)이고; X16은 paf, Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이다.
- [0366] 특정 실시양태에서, X15는 His, Asn, Arg, Leu, Val, Pro, (D)Pro, Ile, NMeArg, Aib, (D)Leu, 베타-Ala, Cit, Gln, Asp, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, Lys(Ac), 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 또는 호모-Lys(Ac)이고; X16은 Aib, 3Pal, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이다.
- [0367] 특정 실시양태에서, 각 X12, X13, 또는 X14는 독립적으로 임의의 아미노산이다. 일 실시양태에서, 아미노산은 천연 아미노산이다. 다른 실시양태에서, 아미노산은 비천연 아미노산이다.
- [0368] 특정 실시양태에서, X14는 Asn, 2-Nap, Aib, Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Leu, Asn, n-Leu, Gln, Ser, Tic, Trp, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 또는 Lys(Ac)이다. 특정 실시양태에서, X14는 Asn, 2-Nap, Aib, Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Leu, Ala, (D)Ala, 베타-Ala, His, Thr, n-Leu, Gln, Ser, (D)Ser, Tic, Trp, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 또는 Lys(Ac)이다. 특정 실시양태에서, X14는 Asn이다.
- [0369] 특정 실시양태에서, X15는 THP, Phe, 또는 a-MePhe이다.

- [0370] 특정 실시양태에서, X13은 Glu, Cit, Gln, Lys(Ac), 알파-MeArg, 알파-MeGlu, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-Me-Asn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), Lys(COR³), Lys(SO₂R³), 또는 Lys이거나; 또는 X13은 Lys, 페길화 Lys, b-호모Glu, 또는 Lys(Y2-Ac)이고, 여기서, Y2는 아미노산이다. 특정 실시양태에서, X13은 Aib, Glu, Cit, Gln, Lys(Ac), Orn(COMe), 알파-MeArg, 알파-MeGlu, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-Me-Asn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), Lys(COR³), Lys(SO₂R³), 또는 Lys이거나; 또는 X13은 Lys, 페길화 Lys, b-호모Glu, 또는 Lys(Y2-Ac)이고, 여기서, Y2는 아미노산이고; R³은 Me, Et, n-Pr, i-Pr, CF₃, n-펜틸, 사이클로프로필, t-Bu, 또는 O-알릴이다.
- [0371] 특정 실시양태에서, X12는 4diFAchx, Achx, Acpx, AmeK(Boc), 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 알파-MeLeu, Ala, 사이클로헥실Ala, Lys, Acvc, 또는 Aib이다.
- [0372] 특정 실시양태에서, X12는 4diFAchx, Achx, Acpx, AmeK(Boc), 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 알파-MeLeu, Ala, 사이클로헥실Ala, Lys, 또는 Aib이다.
- [0373] 특정 실시양태에서, X12는 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 또는 알파-MeLeu이다.
- [0374] 특정 실시양태에서, X12는 알파-MeLeu이다. 특정 실시양태에서, X12는 알파-MeLys이다. 특정 실시양태에서, X12는 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP).
- [0375] 특정 실시양태에서, X13은 Glu, Gln, Lys(Ac), 또는 Lys이다.
- [0376] 특정 실시양태에서, X13은 Gln, Lys(Ac), 또는 Lys이다.
- [0377] 특정 실시양태에서, X13은 Lys(Ac), 또는 Lys이다.
- [0378] 특정 실시양태에서, X13은 Lys(Ac)이다.
- [0379] 특정 실시양태에서, X13은 Gln이다. 특정 실시양태에서, X13은 Glu이다. 특정 실시양태에서, X13은 알파-MeGlu이다. 특정 실시양태에서, X13은 Aib 또는 OrnCOMe이다. 특정 실시양태에서, X13은 Lys(COR³), 또는 Lys(SO₂R³)이고; R³은 Me, Et, n-Pr, i-Pr, CF₃, n-펜틸, 사이클로프로필, t-Bu, 또는 O-알릴이다.
- [0380] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)에 따르거나, 또는 식 (VIIIa), (VIIIb) 또는 (VIIIc)의 서열을 포함한다:
- [0381] Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-aMeLeu-K(Ac)-X14-X15-X16 (VIIIa) (서열 번호 339),
- [0382] Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-aMeLeu-K(Ac)-X14-X15 (VIIIb) (서열 번호 340), 또는
- [0383] Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-aMeLeu-K(Ac)-X14-X15-X16 (VIIIc) (서열 번호 341)
- [0384] 상기 식에서, X7, X11, X14, X15, 및 X16는 식 (I)에 대해 기술된 바와 같고, 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0385] 특정 실시양태에서, X14는 Asn이다.
- [0386] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 식 (IXa), (IXb), 또는 (IXc)에 따르거나, 또는 식 (IXa), (IXb), 또는 (IXc)의 서열을 포함한다:
- [0387] Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-K(Ac)-Asn-X15-X16 (IXa) (서열 번호 342),
- [0388] Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-K(Ac)-Asn-X15-X16 (IXb) (서열 번호 343), 또는
- [0389] Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[α-MeLeu]-K(Ac)-Asn-X15-X16 (IXc) (서열 번호 344)
- [0390] 상기 식에서, X7, X11 및 X15-X16은 식 (II)에 대해 기재된 바와 같고, 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0391] 특정 실시양태에서, X7은 Trp-psi- 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; X11은 본원에 기재된 바와 같다.
- [0392] 특정 실시양태에서, X7은 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; X11은 본

원에 기재된 바와 같다.

- [0393] 특정 실시양태에서, X11은 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; X7은 본원에 기재된 바와 같다.
- [0394] 특정 실시양태에서, X7은 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환된 Trp이다.
- [0395] 특정 실시양태에서, X7은 Trp-psi 비치환된 Trp, Trp5Br, Trp7Cl, Trp7F, Trp5Me, 또는 Trp7Me이다.
- [0396] 특정 실시양태에서, X7은 비치환된 Trp이다.
- [0397] 특정 실시양태에서, X7은 치환 또는 비치환된 페닐로 치환된 Trp이다. 특정 실시양태에서, X7은 치환 또는 비치환된 피리딜, 또는 티에닐로 치환된 Trp이다.
- [0398] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 식 (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), 또는 (Xf)에 따르거나, 또는 식 (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), 또는 (Xf)의 서열을 포함한다:
- [0399] Pen-Asn-Thr-W'-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (Xa) (서열 번호 345),
- [0400] Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (Xb) (서열 번호 346),
- [0401] Abu-Asn-Thr-W'-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (Xc) (서열 번호 347),
- [0402] Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (Xd) (서열 번호 348),
- [0403] Abu-Asn-Thr-W'-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (Xe) (서열 번호 349), 또는
- [0404] Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (Xf) (서열 번호 350)
- [0405] 상기 식에서, X7, X11, X15, 및 X16는 식 (I)에 대해 기술된 바와 같고; W'는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 페닐, 티에닐, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0406] 특정 실시양태에서, X11은 6아미도2NaI, 6OMe2NaI, bMe2NaI(2S,3R), rbMe2NaI, 2-NaI, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-디메톡시), 또는 1-NaI이다.
- [0407] 특정 실시양태에서, X11은 2-NaI, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-디메톡시), 또는 1-NaI이다.
- [0408] 특정 실시양태에서, X11은 2-NaI, 또는 1-NaI이다.
- [0409] 특정 실시양태에서, X11은 2-NaI이다.
- [0410] 특정 실시양태에서, X7은 비치환된 Trp, Trp-psi, Trp5Br, Trp7Cl, Trp7F, Trp5Me, 또는 Trp7Me이다.
- [0411] 특정 실시양태에서, X7은 비치환된 Trp이다.
- [0412] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 식 (XIa), (XIb), (XIc), (XIId), (XIE), 또는 (XIIf)에 따르거나, 또는 식 (XIa), (XIb), (XIc), (XIId), (XIE), 또는 (XIIf)의 서열을 포함한다:
- [0413] Pen-Asn-Thr-W'-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-NaI]-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X1-X16 5 (XIa) (서열 번호 323),
- [0414] Pen-Asn-Thr-W-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIb) (서열 번호 324),
- [0415] Abu-Asn-Thr-W'-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-NaI]-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIc) (서열 번호 325),
- [0416] Abu-Asn-Thr-W-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIId) (서열 번호 326),
- [0417] Abu-Asn-Thr-W'-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-NaI]-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIE) (서열 번호 327), 또는
- [0418] Abu-Asn-Thr-W-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-W'-aMeLeu-K(Ac)-Asn-X15-X16 (XIIf) (서열 번호 328)
- [0419] 상기 식에서, X15 및 X16은 식 (I)에 대해 기재된 바와 같고; W'는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이고; 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합, Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Abu-Pen 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0420] 특정 실시양태에서, W'는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이다. 일 실시양태에서, W'는 알킬로 치환된 Trp이다. 특정 실시양태에서, W'는 Me, Et, n-Pr, 또는 i-Pr로 치환된 Trp이다.

특정 실시양태에서, W'는 Ph로 치환된 Trp이다. 특정 실시양태에서, W'는 티에닐로 치환된 Trp이다.

[0421] 특정 실시양태에서, W'는 7-Me, 또는 7-Ph로 치환된 Trp이다.

[0422] 특정 실시양태에서, W'는 4-, 5-, 6- 또는 7- 위치에서 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이다.

[0423] 특정 실시양태에서, W'는 4-, 5-, 6- 또는 7- 위치에서 시아노, F, Cl, Br, I, Me, Et, i-Pr, n-Pr, n-Bu, t-Bu, CF₃, 하이드록시, OMe, 또는 OEt로 치환된 Trp이다. 특별한 실시양태에서, 치환은 7-위치에서 일어난다.

[0424] 특정 실시양태에서, W'는 5-F, 6-F, 7-F, 5- Cl, 6-Cl, 7-Cl, 5-Me, 6-Me, 7-Me, 7-n-Pr, 7-i-Pr, 5-OH, 6-OH, 7-OH, 5-OMe, 6-OMe, 또는 7-OMe로 치환된 Trp이다.

[0425] 특별한 실시양태에서, W'는 7-Me, 5-F, 7-F, 6-Cl, 6-Me, 4-OMe, 5-OMe, 또는 5-Br로 치환된 Trp이다. 보다 특별한 실시양태에서, W'는 7-Me, 6-Me, 4-OMe, 또는 6-Cl로 치환된 Trp이다. 가장 특별한 실시양태에서, W'는 7-Me로 치환된 Trp이다.

[0426] 보다 특별한 실시양태에서, W'는 비치환된 Trp이다.

[0427] 특정 실시양태에서, X15는 THP이고; X16은 존재하지 않는다. 특정 실시양태에서, X15는 Phe이고; X16은 존재하지 않는다. 특정 실시양태에서, X15는 a-MePhe이고; X16은 존재하지 않는다.

[0428] 특정 실시양태에서, X15는 Trp 또는 치환된 Trp이고; X16은 존재하지 않는다. 특정 실시양태에서, X15는 알킬, 아릴, 또는 할로로 치환된 Trp이고; X16은 존재하지 않는다. 특정 실시양태에서, X15는 7-Me, 5-F, 또는 7-Ph로 치환된 Trp이고; X16은 존재하지 않는다.

[0429] 특정 실시양태에서, X15는 Phe 또는 치환된 Phe이고; X16은 존재하지 않는다. 특정 실시양태에서, X15는 알킬, 알콕시, 또는 할로로 치환된 Phe이고; X16은 존재하지 않는다. 특정 실시양태에서, X15는 OMe, diOMe, F, 또는 Cl로 치환된 Phe이고; X16은 존재하지 않는다.

[0430] 특정 실시양태에서, X15는 2-Nal 또는 치환된 2-Nal이다. 특정 실시양태에서, X15는 aMe(2-Nal)이고; X16은 존재하지 않는다.

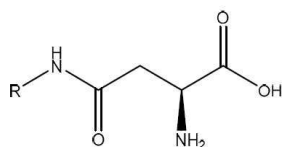
[0431] 특정 실시양태에서, X15는 His, Phe-테트라F, Phe3OH, 또는 ameF이고; X16은 존재하지 않는다.

[0432] 특정 실시양태에서, X15는 Phe-테트라F, Phe3OH, ameF, THP, Phe, 치환된 Phe, (D)Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, N(NMe), N(NEt), N(NiPr), N(NBu), N(NiBu), N(Nchx), N(Ncpx), N(NBzl), N(NtBu), N(NAnil), N(N2AmAnil), N(N3AmAnil), N(N4AmAnil), N(Npip), 또는 N(NAmbu)이고; X16은 존재하지 않는다.

[0433] 특정 실시양태에서, X15는 His, THP, Phe, 치환된 Phe, (D)Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, N(NMe), N(NEt), N(NiPr), N(NBu), N(NiBu), N(Nchx), N(Ncpx), N(NBzl), N(NtBu), N(NAnil), N(N2AmAnil), N(N3AmAnil), N(N4AmAnil), N(Npip), 또는 N(NAmbu)이고; X16은 존재하지 않는다.

[0434] 특정 실시양태에서, N-치환된 Asn은 (N-Me)Asn, (N-Et)Asn, (N-n-Pr)Asn, (N-iPr)Asn, (N-iBu)Asn, (N-nBu)Asn, (N-tBu)Asn, (N-벤질)Asn, (N-Ph)Asn, (N-2-아미노페닐)Asn, (N-3-아미노페닐)Asn, (N-4-아미노페닐)Asn, (N-pyr)Asn, (N-3-Pyz)Asn, (N-4-Pyz)Asn, (N-pip)Asn, (N-5-인돌릴)Asn, (N-프로필아미노)Asn, 또는 (N-이미다조-2-일)Asn이고; X16은 존재하지 않는다.

[0435] 특정 실시양태에서, X15 또는 X16은 N 치환된 Asn이고; N-치환된 Asn은 다음과 같다:



[0436]

약어	R
(N-벤질)Asn	-벤질
(N-Ph)Asn	-Ph
(N-2-아미노페닐)Asn	-Ph(2-NH ₂)
(N-3-아미노페닐)Asn	-Ph(3-NH ₂)
(N-4-아미노페닐)Asn	-Ph(4-NH ₂)
(N-Pyr)Asn	-피롤리딘-3-일
(N-(3-Pyz))Asn	-피라졸-3-일
(N-(4-Pyz))Asn	-피라졸-4-일
(N-pip)Asn	-피페리딘-4-일
(N-(5-인돌릴))Asn	-인돌-5-일
(N-(프로필아미노))Asn	-CH ₂ CH ₂ CONH ₂
(N-(이미다조-2-일)메틸)Asn	-(이미다조-2-일)메틸

[0437]

[0438]

특정 실시양태에서, X15는 N(NMe), N(NEt), 또는 N(NiPr)이고; X16은 존재하지 않는다.

[0439]

특정 실시양태에서, X15는 Aib, Leu, Lys, His, Val, Thr, (D)Leu, (D)Lys, (D)His, (D)Val, 또는 (D)Thr이고; X16은 치환 또는 비치환된 Phe 또는 치환 또는 비치환된 (D)Phe이다.

[0440]

특정 실시양태에서, X15는 Asn, Phe, aMePhe, 치환된 Phe, 또는 THP이고; X16은 Aib, 3Pal, 치환 또는 비치환된 Phe 또는 치환 또는 비치환된 (D)Phe이다.

[0441]

특정 실시양태에서, X15는 임의의 아미노산이고; X16은 3Pal이다.

[0442]

특정 실시양태에서, X15는 임의의 아미노산이고; X16은 paf, dPhe4-2ae 또는 dPhe4OCF₃이다.

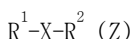
[0443]

특정 실시양태에서, X16은 존재하지 않거나, (D)NMeTyr, (D)Tyr, (D)(4-아미노)Phe, (D)(3-아미노)Phe, (D)Phe, (D)2-Nal, aMePhe, bhPhe, 또는 Aib이다.

[0444]

특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 하기 식 (Z)의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다:

[0445]



[0446]

상기 식에서,

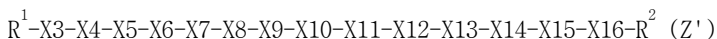
[0447]

R¹은 결합, 수소, C1-C6 알킬, C6-C12 아릴, C6-C12 아릴-C1-C6 알킬, C1-C20 알카노일, 전술한 것 중 임의의 것의 폐길화 버전 단독 또는 이의 스페이서로서의 것을 포함하는 것이고; X는 식 (I), 식 (II)-(XI f)의 아미노산 서열, 또는 표 E1, E2 또는 E3에 기재된 임의의 아미노산 서열이고; R²는 OH 또는 NH₂이다.

[0448]

특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 하기 식 (Z')의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다:

[0449]



[0450]

상기 식에서,

[0451]

R¹은 결합, 수소, C1-C6 알킬, C6-C12 아릴, C6-C12 아릴-C1-C6 알킬, C1-C20 알카노일, 전술한 것 중 임의의 것의 폐길화 버전 단독 또는 이의 스페이서로서의 것을 포함하는 것이고; X는 식 (I), 식 (II)-(XI f)의 아미노산 서열, 또는 표 E1, E2 또는 E3에 기재된 임의의 아미노산 서열이고; R²는 OH 또는 NH₂이다.

[0452]

특정 실시양태에서, R¹은 H 또는 C₁-C₂₀ 알카노일이다.

- [0453] 특정 실시양태에서, R¹은 H 또는 Ac이다.
- [0454] 특정 실시양태에서, R¹은 Ac이다.
- [0455] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X3은 존재하지 않거나, D(arg)이다.
- [0456] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X4는 Abu, Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, Pen, 또는 Pen(설폰시드)이다.
- [0457] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X4는 Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, 또는 Pen이다.
- [0458] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X5는 Asn, Gln, 또는 Glu이다.
- [0459] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X6은 Thr, Aib, Asp, Dab, Gly, Pro, Ser, 알파-MeGln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeAsn, 알파-MeThr, 알파-MeSer, 또는 Val이다.
- [0460] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X7은 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, Trp-psi, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴로 치환된 Trp이다.
- [0461] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X7은 비치환된 Trp, Trp-psi, Trp5Br, Trp7Cl, Trp7F, Trp5Me, 또는 Trp7Me이다.
- [0462] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X8은 Gln, 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeLys(Ac), 베타-호모Gln, Cit, Glu, Phe, Paf(Ac), Phe4NH2Ac, Asn, Thr, Val, Aib, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, 또는 Trp이다.
- [0463] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X8은 Gln, 알파-Me-Lys, 알파-MeLys(Ac), Lys(Ac), Paf(Ac), Phe4NH2Ac, 또는 Glu이다.
- [0464] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X9는 Cys, (D)Cys, 알파-MeCys, (D)Pen, 또는 Pen이다.
- [0465] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X10은 비치환된 Phe, 또는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 카복시, 카복사미도, 2-아미노에톡시, 또는 2-아세틸아미노에톡시로 치환된 Phe이다.
- [0466] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X10은 Phe, Phe[4-(2-아미노에톡시)] [F(4-2ae)], Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)], AEF, AEF(Ac), AEF(BH), AEF(Boc), AEF(Me)2, bMeRPhe, Phe42ae-에틸, Phe42aeSMSB, Phe4Pip 또는 Phe(4-CONH₂)이다.
- [0467] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X11은 6아미도2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), 2-Nal, aMe(2-Nal), rbMe2Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-디메톡시), 1-Nal, 비치환된 Trp, 또는 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시로 치환된 Trp이다.
- [0468] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X11은 6아미도2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-디메톡시), 또는 1-Nal이다.
- [0469] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X12는 4diFAchx, Achx, Acpx, AmeK(Boc), 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 알파-MeLeu, 알파-MeArg, 알파-MePhe, 알파-MeLeu, 알파-MeLys, 알파-MeAsn, 알파-MeTyr, Ala, 사이클로헥실Ala, 1-아미노사이클로헥실Ala (Achc), Acvc, Lys, 또는 Aib이다.
- [0470] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X12는 4diFAchx, Achx, Acpx, AmeK(Boc), 4-아미노-4-카복시-테트라하이드로피란 (THP), 알파-MeLys, 또는 알파-MeLeu이다.
- [0471] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X13은 Glu, Gln, Lys(Ac), 또는 Lys이다.
- [0472] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X14는 Asn, 2-Nap, Aib, Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Leu, Ala, (D)Ala, 베타-Ala, His, Thr, n-Leu, Gln, Ser, (D)Ser, Tic, Trp, 알파-MeGln, 알파-MeAsn, 알파-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), 호모-Lys(Ac), 또는 Lys(Ac)이다.
- [0473] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X16은 존재하지 않고; X15는 His, Aib, THP, Phe, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이다.

- [0474] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X15는 His, Phe테트라F, Phe3OH, ameF, THP, Phe, 치환된 Phe, (D)Phe, 치환된 (D)Phe, a-MePhe, bhPhe, Trp, 치환된 Trp, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, N-치환된 Asn은 (N-Me)Asn, (N-Et)Asn, (N-n-Pr)Asn, (N-iPr)Asn, (N-iBu)Asn, (N-nBu)Asn, (N-tBu)Asn, (N-벤질)Asn, (N-Ph)Asn, (N-2-아미노페닐)Asn, (N-3-아미노페닐)Asn, (N-4-아미노페닐)Asn, (N-pyr)Asn, (N-3-Pyz)Asn, (N-4-Pyz)Asn, (N-pip)Asn, (N-5-인돌릴)Asn, (N-프로필아미노)Asn, 또는 (N-이미다조-2-일)Asn이다.
- [0475] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X16은 Aib, Phe, 3Pal, 치환된 Phe, 치환된 (D)Phe, 치환 또는 비치환된 Tyr, 비치환된 (D)Tyr, a-MePhe, 치환된 a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), 치환된 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), 치환된 2-Nal, 또는 N-치환된 Asn이고; X15는 임의의 아미노산이다.
- [0476] 식 Z의 펩티드의 특정 실시양태에서, X16은 dPhe4-2ae 또는 dPhe4OCF₃이다.
- [0477] 특정 실시양태에서, 펩티드는 다음의 것이고:
- [0478] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu)]-NH₂ (서열 번호 1)
- [0479] [프로피온_산]-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 2);
- [0480] [프로피온_산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 2);
- [0481] [프로피온_산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 4);
- [0482] [3,3,3-트리플루오로프로피온산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 5);
- [0483] [프로피온_산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COCF₃)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 6);
- [0484] [프로피온_산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COtBu)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 7);
- [0485] [프로피온_산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH₂ (서열 번호 8);
- [0486] [펜탄산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 9);
- [0487] [프로피온산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 10);
- [0488] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 11);
- [0489] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-ac (서열 번호 12);
- [0490] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 13);
- [0491] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH₂ (서열 번호 4);
- [0492] pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-Q-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 15);
- [0493] Ac-[(D)Arg]-[Cys]-Q-T-W-Q-A-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Orn(COMe)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호

16);

[0494] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-F-NH₂ (서열 번호 17);

[0495] [(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 18);

[0496] pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-[Hyp]-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 19);

[0497] pr-[(D)Arg]-[Cys]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 20);

[0498] pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 21);

[0499] [(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 21, 22, 25);

[0500] pr-[(D)Arg]-[Cys]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 23);

[0501] N3_Acid-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 24);

[0502] FPrp트리아졸Me_Acid-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 25);

[0503] pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COtBu)]-N-F-NH₂ (서열 번호 26);

[0504] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-F-NH₂ (서열 번호 27);

[0505] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-F-[Aib]-NH₂ (서열 번호 28);

[0506] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 29);

[0507] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-Q-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 30);

[0508] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-ameW-NH₂ (서열 번호 31);

[0509] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-1[2-Nal]-NH₂ (서열 번호 32);

[0510] pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(CO2알릴)]-N-F-NH₂ (서열 번호 33);

[0511] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[Phe(4-CONH₂)]-NH₂ (서열 번호 34);

[0512] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[2-Nal]-NH₂ (서열 번호 35);

[0513] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMe(4-F)Phe]-NH₂ (서열 번호 36);

[0514] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 37);

[0515] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호

38);

[0516] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 39);

[0517] Ac-[(D)Arg]-[Cys]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 40);

[0518] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-[Phe(3,4-디OMe)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 41);

[0519] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 42);

[0520] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-F-[Aib]-[a-MeLys]-NH₂ (서열 번호 43);

[0521] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 44);

[0522] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-F-[Aib]-[a-MeLys]-NH₂ (서열 번호 45);

[0523] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[Phe(3,5-디F)]-NH₂ (서열 번호 46);

[0524] [(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-(Boc)아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 47);

[0525] pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-F-NH₂ (서열 번호 48);

[0526] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Aib]-N-F-NH₂ (서열 번호 49);

[0527] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Achc]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 50);

[0528] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COcPr)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 51);

[0529] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COPr)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 52);

[0530] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-F-NH₂ (서열 번호 53);

[0531] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COEt)]-N-F-NH₂ (서열 번호 54);

[0532] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COcPr)]-N-F-NH₂ (서열 번호 55);

[0533] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 56);

[0534] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COEt)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 57);

[0535] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COPr)]-N-F-NH₂ (서열 번호 58);

[0536] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COPent)]-N-F-NH₂ (서열 번호 59);

59);

- [0537] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COCF₃)]-N-F-NH₂ (서열 번호 60);
- [0538] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(CO_iPr)]-N-F-NH₂ (서열 번호 61);
- [0539] Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-NH₂ (서열 번호 64);
- [0540] Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 65);
- [0541] Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 66);
- [0542] Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 67);
- [0543] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[aMePhe]-NH₂ (서열 번호 68);
- [0544] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[(D)aMePhe]-NH₂ (서열 번호 69);
- [0545] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib-Ahx]-NH₂ (서열 번호 70);
- [0546] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib-[bhPhe]]-NH₂ (서열 번호 71);
- [0547] Ac-[Pen]-N-[(D)Dap]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 72);
- [0548] Ac-[Pen]-N-[(D)Lys]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 73);
- [0549] Ac-[Pen]-N-[(D)Asp]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 74);
- [0550] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 75);
- [0551] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 76);
- [0552] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 77);
- [0553] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[Phe(3,4-디OMe)]-NH₂ (서열 번호 78);
- [0554] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[(D)Phe(3,4-디OMe)]-NH₂ (서열 번호 79);
- [0555] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[aMe(2-Nal)]-NH₂ (서열 번호 80);

- [0556] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[W(5-F)]-NH₂ (서열 번호 81);
- [0557] Ac-[Pen]-Q-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 82);
- [0558] pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 83);
- [0559] Ac-[Pen]-Q-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 84);
- [0560] pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 85);
- [0561] pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[aMe(2-Nal)]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 86);
- [0562] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 87);
- [0563] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 88);
- [0564] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 89);
- [0565] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 90);
- [0566] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 91);
- [0567] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 92);
- [0568] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 93);
- [0569] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 94);
- [0570] Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 95);
- [0571] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(b-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 96, 109);
- [0572] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 97);
- [0573] Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 98);
- [0574] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 99);
- [0575] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-

MePhe]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 100);

[0576] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 101);

[0577] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 102);

[0578] Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(COCF₃)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 103);

[0579] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 104);

[0580] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 105);

[0581] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 106);

[0582] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 107);

[0583] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 108);

[0584] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(b-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 109);

[0585] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-벤질)Asn]-NH₂ (서열 번호 110);

[0586] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 111);

[0587] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-Phe[4-NH₂]-NH₂ (서열 번호 112);

[0588] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH₂ (서열 번호 113);

[0589] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-(D)Phe[4-NH₂]-NH₂ (서열 번호 114);

[0590] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-(D)Phe[3-NH₂]-NH₂ (서열 번호 115);

[0591] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-[3Pal]-NH₂ (서열 번호 116);

[0592] Ac-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 117);

[0593] Ac-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 118);

[0594] Ac-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂

(서열 번호 119);

- [0595] Ac-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 120);
- [0596] Ac-[Cys]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 121);
- [0597] Ac-[Cys]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 122);
- [0598] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 123);
- [0599] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 124);
- [0600] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-Ph)Asn]-NH₂ (서열 번호 125);
- [0601] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(2-아미노페닐))Asn]-NH₂ (서열 번호 126);
- [0602] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-Pip)Asn]-NH₂ (서열 번호 127);
- [0603] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-Pyr)Asn]-NH₂ (서열 번호 128);
- [0604] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(4-아미노페닐))Asn]-NH₂ (서열 번호 129);
- [0605] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(3-아미노페닐))Asn]-NH₂ (서열 번호 130);
- [0606] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(4-Pyz))Asn]-NH₂ (서열 번호 131);
- [0607] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(5-인돌릴)Asn)-NH₂ (서열 번호 132);
- [0608] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(3-Pyz))Asn]-NH₂ (서열 번호 133);
- [0609] pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-THP-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 358);
- [0610] pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[(aMe)-4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 135);
- [0611] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-프로필아미노)Asn]-NH₂ (서열 번호 136);
- [0612] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(이미다졸-2-일)메틸)Asn]-NH₂ (서열 번호 137);
- [0613] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COCF3)]-N-[a-MePhe]-

NH₂ (서열 번호 138);

- [0614] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COtBu)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 139);
- [0615] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COCF₃)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 140);
- [0616] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COtBu)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 141);
- [0617] PentCO-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 142);
- [0618] 비오틴-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 143);
- [0619] 비오틴-PEG2(2:2)-[(D)Arg](x, 2:1, 3:2)-Pen(1:3, 3:1)-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 144);
- [0620] 비오틴-PEG3(2:2)-[(D)Arg](x, 2:1, 3:2)-Pen(1:3, 3:1)-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 145);
- [0621] FlagTag-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 146);
- [0622] FlagTag-PEG2(2:2)-[(D)Arg](x, 2:1, 3:2)-Pen(1:3, 3:1)-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 147);
- [0623] FlagTag-PEG3(2:2)-[(D)Arg](x, 2:1, 3:2)-Pen(1:3, 3:1)-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 148);
- [0624] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 149);
- [0625] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 150); 또는
- [0626] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[aMeTyr]-NH₂ (서열 번호 151);
- [0627] 상기 펩티드 억제제는 Abu-Cys 티오에테르 결합, 또는 Pen-Pen 디설파이드 결합을 통해 고리화된다.
- [0628] 특정 실시양태에서, 펩티드는 다음의 것이다:
- [0629] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 202);
- [0630] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-F)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 21);
- [0631] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Cl)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 223);
- [0632] Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Br)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 225);

- [0633] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)Phe(4-OCF₃)]-am (서열 번호 227);
- [0634] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-N(H)Me (서열 번호 231);
- [0635] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 232);
- [0636] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Phe(4-NH₂)]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 235);
- [0637] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Phe(테트라플루오로)]-am (서열 번호 242);
- [0638] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)Phe[4-(2-아미노에톡시)]]-am (서열 번호 244);
- [0639] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 253);
- [0640] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Phe₄NH₂-Ac-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-Ac-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 254);
- [0641] Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[(R)bMePhe]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 255);
- [0642] 벤즈하이드록실아이오딘_Acid-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 229);
- [0643] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 201);
- [0644] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Aib]-NH₂ (서열 번호 203);
- [0645] Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Aib]-NH₂ (서열 번호 204);
- [0646] Nterm_{bA}(2:3)-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E(2:3)-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 329);
- [0647] FPrp트리아졸Me_Acid-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 206);
- [0648] Pr-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 208);
- [0649] N₃_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 211);
- [0650] MeSO₂-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 212);
- [0651] [(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 24);
- [0652] Pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]_에틸)-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 213);
- [0653] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 215);
- [0654] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 216);

- [0655] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-[(D)Tyr]-NH₂ (서열 번호 217);
- [0656] Dota-[a)]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 218);
- [0657] Dota_PEG2_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 219);
- [0658] Dota_PEG3_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 220);
- [0659] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-F)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 222);
- [0660] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Cl)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 224);
- [0661] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(5-Br)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 226);
- [0662] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[(D)Phe(4-OCF₃)]-am (서열 번호 228);
- [0663] 벤즈하이드록실아이오딘_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 230);
- [0664] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 233);
- [0665] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-N(H)Me (서열 번호 234);
- [0666] Pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[R](bMe)(2-Nal)]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 236);
- [0667] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 237);
- [0668] Pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-[Trp_psi]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 238);
- [0669] FPrp트리아졸Me_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 240);
- [0670] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe₄Pip-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 241);
- [0671] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Phe(테트라플루오로)]-am (서열 번호 243);
- [0672] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[(D)Phe[4-(2-아미노에톡시)]]-am (서열 번호 245);
- [0673] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-(SMSB)-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 246);
- [0674] 설프시아닌3-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 247);
- [0675] 설프시아닌3_dPEG2-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 248);

- [0676] 셀프시아닌3_dPEG3-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 249);
- [0677] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Phe(3-OH)]-am (서열 번호 251);
- [0678] SMSBCO-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 252);
- [0679] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[(R)bMePhe]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 256);
- [0680] Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(5-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 257);
- [0681] FPrp트리아졸Me_Acid-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 239);
- [0682] MeSO₂-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 209);
- [0683] N₃_Acid-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 210);
- [0684] Pr-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 207); 또는
- [0685] SMSBCO-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH₂ (서열 번호 250).
- [0686] 일 실시양태에서 펩티드 억제제는 약 25개 이하의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 펩티드 억제제는 약 20개 이하의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 펩티드 억제제는 약 18개 이하의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 펩티드 억제제는 약 15개 이하의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 펩티드 억제제는 약 12개 이하의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서, 펩티드 억제제는 약 10개 이하의 아미노산으로 이루어진다.
- [0687] 특정 실시양태에서, 펩티드는 다음 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다:
- [0688] EtCO-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-Q-[Pen]-Phe[4(2-아미노에톡시)]-[Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 351);
- [0689] EtCO-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-Cys-Phe[4(2-아미노에톡시)]-[Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH₂ (서열 번호 352);
- [0690] EtCO-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-Q-[Pen]-Phe[4(2-아미노에톡시)]-[Nal]-[THP]-E-N-[aMePhe]-NH₂ (서열 번호 353);
- [0691] 상기 펩티드 억제제는 Pen-Pen 디설파이드 결합 또는 Abu-Cys 티오에테르 결합을 통해 고리화된다.
- [0692] 추가 실시양태에서, 본 발명은 X4-X15의 하나 이상의 아미노산 잔기의 동배체 치환을 포함하는, 표 E1에 나타내거나 식 (I) 내지 (XI f)의 서열 중 임의의 것의 변이체를 포함하는 펩티드를 포함하는 펩티드 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 동배체 치환은 보존적 아미노산 치환이고, 특정 실시양태에서, 동배체 치환은 아미노산의 유사체로의 치환이다.
- [0693] 추가 실시양태에서, 본 발명은 아미노산 잔기 X4 및 X9 중 하나 또는 둘 모두에 상이한 아미노산 잔기(또는 화학적 실체)를 포함하지만, X4 및 X9의 아미노산 잔기는 예를 들어 펩티드 내에서 분자내 결합 또는 트리아졸 고리를 형성하기 위해 서로 결합할 수 있는, 표 E1에 나타내거나 식 (I) 내지 (XI f)의 서열 중 임의의 것의 변이체를 포함하는 펩티드를 포함하는 펩티드 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 결합은 디설파이드 결합, 티오에테르 결합, 락탐 결합, 트리아졸 고리, 셀레노에테르 결합, 디셀레니드 결합, 또는 올레핀 결합이다.
- [0694] 펩티드 억제제의 추가 특징
- [0695] 본 발명의 펩티드 억제제 중 임의의 것은 예를 들어, 하기에 기술된 바와 같이, 추가로 정의될 수 있다. 본원에 기재된 추가로 정의된 특징들 각각은 특정 위치에 지정된 아미노산이 추가로 정의된 특징의 존재를 허용하는,

임의의 펩티드 억제제에 적용될 수 있는 것으로 이해된다. 특정 실시양태에서, 상기 특징은 식 (I)-(XI f)의 펩티드 중 임의의 것에 존재할 수 있다.

[0696] 다양한 실시양태에서, R^1 은 결합, 수소, C1-C6 알킬, C6-C12 아릴, C6-C12 아릴 C1-C6 알킬, 또는 C1-C20 알카노일, 및 전술한 것 중 임의의 것의 PEG화된 버전 단독 또는 이의 스페이서로서의 것을 포함하는 것, 예를 들어, 아세틸이다. R^1 은 대체되거나, 펩티드의 아미노 말단에 위치하는 전형적인 아민기 이외에 존재할 수 있음이 이해된다. R^1 은 존재하지 않을 수 있음이 추가로 이해된다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 수소, C1-C6 알킬, C6-C12 아릴, C6-C12 아릴 C1-C6 알킬, 또는 C1-C20 알카노일, 및 전술한 것 중 임의의 것의 PEG화된 버전 단독 또는 이의 스페이서로서의 것을 포함하는 것, 예를 들어, 아세틸로부터 선택되는 N-말단을 포함한다. 본원에 기재된 펩티드 억제제 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, R^1 또는 N-말단 모이어티는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 결합, 예를 들어, 공유 결합이다.

[0697] 본원에 제시된 다양한 식 중 임의의 것을 갖는 펩티드 억제제 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, R^1 또는 N-말단 모이어티는 메틸, 아세틸, 포르밀, 벤조일, 트리플루오로아세틸, 이소발레릴, 이소부틸릴, 옥타닐, 및 라우르산, 헥사데칸산, 및 γ -Glu-헥사데칸산의 접합된 아미드로부터 선택된다. 일 실시양태에서, R^1 또는 N-말단 모이어티는 pGlu이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 아세틸이고, 이에 의해 펩티드 억제제는 이의 N-말단에서 아실화되어, 예를 들어, N-말단 아미노산 잔기, 예를 들어, N-말단 Pen 잔기를 캡핑하거나 보호한다.

[0698] 본원에 기재된 펩티드 억제제 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, R^1 또는 N-말단 모이어티는 산이다. 특정 실시양태에서, R^1 또는 N-말단 모이어티는 아세트산, 포름산, 벤조산, 트리플루오로아세트산, 이소발레르산, 이소부티르산, 옥탄산, 라우르산, 헥사데칸산, 4-비페닐아세트산, 4-플루오로페닐아세트산, 갈산, 피코글루탐산, 사이클로헥탄프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 팔미트산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 4-메틸비사이클로(2.2.2)-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮌콘산, 알킬설포산 및 아릴설포산으로부터 선택되는 산이다.

[0699] 특정 실시양태에서, R^1 또는 N-말단 모이어티는 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄-디설포산, 및 2-하이드록시 에탄설포산으로부터 선택되는 알킬설포산이다.

[0700] 특정 실시양태에서, R^1 또는 N-말단 모이어티는 벤젠설포산, 4-클로로벤젠설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-톨루엔설포산, 및 캄포르설포산으로부터 선택되는 아릴설포산이다.

[0701] 펩티드 이량체

[0702] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본원 또는 수반된 표에 기술된 단량체 펩티드 억제제 중 임의의 것의 이량체를 포함한, 본원에 기재된 단량체 펩티드 억제제의 이량체를 포함한다. 상기 이량체는 본원에 사용된 바와 같은 일반 용어 "펩티드 억제제"의 범위에 속한다. 본 발명의 예시적인 이량체는 또한 수반된 표에 제시되어 있으며, 이는 괄호 안에 이량체화된 단량체 서브유닛 다음으로 링커가 뒤따르는 것으로 표시되어 있다. 달리 표시되지 않는 한, 서브유닛은 이의 C-말단을 통해 연결된다. 펩티드 이량체에서와 같이, 용어 "이량체"는 2개의 펩티드 단량체 서브유닛이 연결되어 있는 화합물을 지칭한다. 본 발명의 펩티드 이량체 억제제는 2개의 동일한 단량체 서브유닛을 포함하여 동종이량체를 생성하거나, 2개의 동일하지 않은 단량체 서브유닛을 포함하여 이종이량체를 생성할 수 있다. 시스템 이량체는 하나의 단량체 서브유닛 중의 시스템 잔기와, 다른 하나의 단량체 서브유닛 중의 시스템 잔기 사이의 디설파이드 결합을 통해 연결된 2개의 펩티드 단량체 서브유닛을 포함한다.

[0703] 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 이량체 형태일 때, 특히 유리 시스템 잔기가 펩티드 중에 존재할 때, 활성일 수 있다. 특정 실시양태에서, 이는 합성된 이량체로서 또는, 특히 유리 시스템 단량체 펩티드가 존재하고, 산화 조건하에서, 이량체화될 때 발생한다. 일부 실시양태에서, 이량체는 동종이량체이다. 다른 실시양태에서, 이량체는 이종이량체이다.

[0704] 특정 실시양태에서, 본 발명의 단량체 서브유닛은 적합한 링커 모이어티, 예를 들어, 각 펩티드 단량체 서브유

닛에 하나씩 있는 2개의 시스테인 잔기 사이의 디설파이드 가교에 의해, 또는 본원에 정의된 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는 또 다른 적합한 링커 모이어티에 의해 이량체화될 수 있다. 단량체 서브유닛 중 일부는 둘 모두가 유리 아민을 포함하는 C- 및 N-말단을 갖는 것으로 제시되어 있다. 따라서, 펩티드 이량체 억제제를 생산하기 위해, 단량체 서브유닛은 C- 또는 N-말단 유리 아민을 제거하도록 변형될 수 있으며, 이로써 나머지 유리 아민에서 이량체화를 허용한다. 추가로, 일부 경우에서, 하나 이상의 단량체 서브유닛의 말단 단부는 트리플루오로메틸, 아세틸, 옥토닐, 부틸, 펜틸, 헥실, 팔미틸, 트리플루오로메틸 부티르산, 사이클로펜탄 카복실산, 사이클로프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐 아세트산, 3-페닐프로피온산, 테트라히드로-2H-피란-4카복실산, 숙신산, 및 글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아실화 유기 화합물로 아실화된다. 일부 경우에서, 단량체 서브유닛은 유리 카복시 말단 및 유리 아미노 말단, 둘 모두를 포함하고, 이에 의해 사용자는 서브유닛을 선택적으로 변형시켜 원하는 말단에서 이량체화를 달성할 수 있다. 따라서, 당업자는 본 발명의 단량체 서브유닛을 선택적으로 변형시켜 원하는 이량체화를 위한 단일의 특정 아민을 달성할 수 있음을 이해할 것이다.

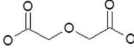
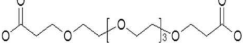
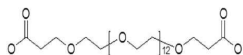
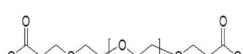
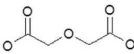
[0705] 본원에 개시된 단량체 서브유닛의 C-말단 잔기는 임의로 아미드인 것으로 추가로 이해된다. 추가로, 특정 실시양태에서, C-말단에서의 이량체화는 일반적으로 당업계에서 이해되는 바와 같이, 아민 작용기를 갖는 측쇄를 포함하는 적합한 아미노산을 사용함으로써 촉진되는 것으로 이해된다. N-말단 잔기와 관련하여, 이량체화는 일반적으로 당업계에서 이해되는 바와 같이, 말단 잔기의 유리 아민을 통해 달성될 수 있거나, 유리 아민을 갖는 적합한 아미노산 측쇄를 사용함으로써 달성될 수 있다는 것이 일반적으로 이해된다.

[0706] 단량체 서브유닛을 연결하는 링커 모이어티는 본원의 교시와 양립가능한 임의의 구조, 길이, 및/또는 크기를 포함할 수 있다. 적어도 일 실시양태에서, 링커 모이어티는 시스테인, 리신, DIG, PEG4, PEG4-비오틴, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG3.4K, PEG4K, PEG5K, IDA, ADA, Boc-IDA, 글루타르산, 이소프탈산, 1,3-페닐렌디아세트산, 1,4-페닐렌디아세트산, 1,2-페닐렌디아세트산, 트리아진, Boc-트리아진, IDA-비오틴, PEG4-비오틴, AADA, 적합한 지방족, 방향족, 헤테로방향족, 및 대략 400 Da 내지 대략 40,000 Da의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 기반 링커로 구성된 비제한적인 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, PEG2는 $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 이다. 적합한 링커 모이어티의 비제한적인 예는 표 2에 제공되어 있다.

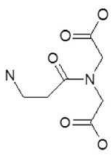
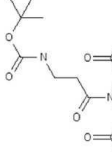
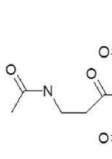
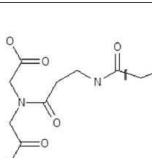
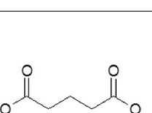
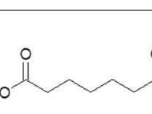
[0707]

표 2

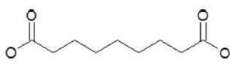
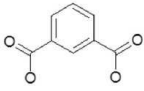
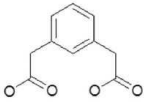
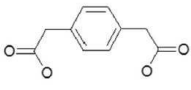
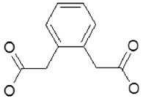
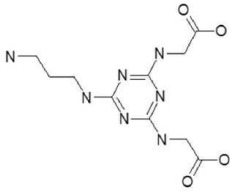
예시적인 링커 모이어티

약어	설명	구조
DIG	디글리콜산,	
PEG4	4 개의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 갖는 이작용성 PEG 링커	
PEG13	13 개의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 갖는 이작용성 PEG 링커	
PEG25	25 개의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 갖는 이작용성 PEG 링커	
PEG1K	몰 분자량 1000Da 의 폴리에틸렌 글리콜을 갖는 이작용성 PEG 링커	
PEG2K	몰 분자량 2000Da 의 폴리에틸렌 글리콜을 갖는 이작용성 PEG 링커	
PEG3.4K	몰 분자량 3400Da 의 폴리에틸렌 글리콜을 갖는 이작용성 PEG 링커	
PEG5K	몰 분자량 5000Da 의 폴리에틸렌 글리콜을 갖는 이작용성 PEG 링커	
DIG	디글리콜산	

[0708]

약어	설명	구조
β -Ala-IDA	β -Ala-이미노디아세트산	
Boc- β -Ala-IDA	Boc- β -Ala-이미노디아세트산	
Ac- β -Ala-IDA	Ac- β -Ala-이미노디아세트산	
IDA- β -Ala-Palm	팔미틸- β -Ala-이미노디아세트산	
GTA	글루타르산	
PMA	페닐린산	

[0709]

약어	설명	구조
아자	아젤라인산	
DDA	도데칸디오산	
IPA	이소프탈산	
1,3-PDA	1,3- 페닐렌디아세트산	
1,4-PDA	1,4- 페닐렌디아세트산	
1,2-PDA	1,2- 페닐렌디아세트산	
트리아진	아미노 프로필 트리아진 디-산	

[0710]

약어	설명	구조
Boc- 트리아진	Boc-트리아진 디-산	
ADA	아미노 디아세트산 (이미노디아세트산이라고 할 수도 있음)	
AADA	n-아세틸 아미노 아세트산 (N-아세틸 이미노디아세트산이라고 할 수도 있음)	
PEG4- 비오틴	PEG4-비오틴 (제품 번호 10199, QuantaBioDesign)	
IDA-비오틴	N-비오틴-β-Ala- 이미노디아세트산	

약어	설명	구조
Lys	리신	

일부 실시양태에서, 펩티드 이량체 억제제는 링커 모이어티를 통해 이량체화된다. 일부 실시양태에서, 펩티드 이량체 억제제는 각각의 단량체 서브유닛에 하나씩 있는, 2개의 시스테인 잔기 사이에 형성되는 분자간 디설파이드 결합을 통해 이량체화된다. 일부 실시양태에서, 펩티드 이량체 억제제는 2개의 시스테인 잔기 사이에 형성된 분자간 디설파이드 결합 및 링커 모이어티, 둘 모두를 통해 이량체화된다. 일부 실시양태에서, 분자내 결합은 디설파이드 결합 대신, 티오에테르, 락탐, 트리아졸, 셀레노에테르, 디셀레니드 또는 올레핀이다.

당업자는 본원에 개시된 링커 (예를 들어, C- 및 N-말단 링커) 모이어티는 적합한 링커의 비제한적인 예이고, 본 발명은 임의의 적합한 링커 모이어티를 포함할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 일부 실시양태는 본원의 표 중 임의의 것에 나타난 펩티드로부터 선택되거나, 본원의 표 중 임의의 것에 제시된 서열을 포함하거나 이로 구성된, 2개의 단량체 서브유닛으로 이루어진 동종 또는 이종이량체 펩티드 억제제를 포함하며, 상

기 각각의 단량체 서브유닛의 C- 또는 N-말단 (또는 내부 아미노산 잔기)은 임의의 적합한 링커 모이어티에 의해 연결됨으로써 IL-23R 억제 활성을 갖는 이량체 펩티드 억제제를 제공하게 된다. 특정 실시양태에서, 링커는 이량체를 구성하는 하나의 단량체 서브유닛의 N- 또는 C-말단 및 다른 하나의 단량체 서브유닛의 내부 아미노산 잔기에 결합한다. 특정 실시양태에서, 링커는 이량체를 구성하는 하나의 단량체 서브유닛의 내부 아미노산 잔기 및 다른 하나의 단량체 서브유닛의 내부 아미노산 잔기에 결합한다. 추가의 실시양태에서, 링커는 두 서브유닛의 N- 또는 C-말단에 결합한다.

[0715] 특정 실시양태에서, 단량체 서브유닛 중 하나 또는 둘 모두는 식 (I)-(XI f) 중 임의의 하나의 서열 또는 구조, 또는 표 E1에 나타난 것, 또는 본원에 기재된 펩티드 중 임의의 것을 포함한다.

[0716] 특정 실시양태에서, 펩티드 이량체 억제제는 하기 식 XII의 구조, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 갖는다:

[0717] $(R^1-X-R^2)_2-L$ (XII)

[0718] 상기 식에서, 각 R^1 은 독립적으로 존재하지 않거나, 결합 (예를 들어, 공유 결합)이거나, R^1 은 수소, C1-C6 알킬, C6-C12 아릴, C6-C12 아릴 C1-C6 알킬, C1-C20 알카노일, 및 전술한 것 중 임의의 것의 PEG화된 버전 단독 또는 이의 스페이서로서의 것을 포함하는 것으로부터 선택되고;

[0719] 각 R^2 은 독립적으로 존재하지 않거나, 결합 (예를 들어, 공유 결합)이거나, OH 또는 NH_2 로부터 선택되고; L은 링커 모이어티이고;

[0720] 각 X는 본원에 기재된 바와 같이, 식 (I)-(XI f)의 서열을 포함하는 독립적으로 선택된 펩티드 단량체 서브유닛이다.

[0721] 특정 실시양태에서, 펩티드 이량체 억제제의 펩티드 단량체 서브유닛 중 하나 또는 둘 모두는 예를 들어, X4와 X9 사이의 분자내 결합을 통해 고리화된다. 특정 실시양태에서, 펩티드 단량체 서브유닛 중 하나 또는 둘 모두는 선형이거나 고리화되지 않는다.

[0722] 특정 실시양태에서, 각 R^1 은 독립적으로 결합 (예를 들어, 공유 결합)이거나, 수소, C1-C6 알킬, C6-C12 아릴, C6-C12 아릴 C1-C6 알킬, C1-C20 알카노일, 및 전술한 것 중 임의의 것의 PEG화된 버전 단독 또는 이의 스페이서로서의 것을 포함하는 것으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 각 서브유닛의 N-말단은 수소, C1-C6 알킬, C6-C12 아릴, C6-C12 아릴 C1-C6 알킬, C1-C20 알카노일, 및 전술한 것 중 임의의 것의 PEG화된 버전 단독 또는 이의 스페이서로서의 것을 포함하는 것으로부터 선택되는 모이어티를 포함한다.

[0723] 본원에 제시된 다양한 식 중 임의의 것을 갖는 펩티드 억제제 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, 각 R^1 (또는 N-말단 모이어티)는 메틸, 아세틸, 포르밀, 벤조일, 트리플루오로아세틸, 이소발레릴, 이소부틸릴, 옥타닐, 및 라우르산, 헥사데칸산, 및 γ -Glu-헥사데칸산의 접합된 아미드로부터 선택된다.

[0724] 특정 실시양태에서, 각 R^2 (또는 C-말단 모이어티)는 독립적으로 결합 (예를 들어, 공유 결합)이거나, OH 또는 NH_2 로부터 선택된다.

[0725] 본원에 기재된 펩티드 이량체 억제제 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, R^1 중 하나 또는 둘 모두는 수소이다.

[0726] 본 발명의 펩티드 이량체 억제제의 특정 실시양태에서, 링커 모이어티 (L)는 본원에 기술되거나 표 1 또는 7에 나타난 링커 중 임의의 것이다. 특정 실시양태에서, L은 리신 링커, 디에틸렌 글리콜 링커, 이미노디아세트산 (IDA) 링커, β -Ala-이미노디아세트산 (β -Ala-IDA) 링커, 또는 PEG 링커이다.

[0727] 펩티드 이량체 억제제 중 임의의 것의 다양한 실시양태에서, 각 펩티드 단량체 서브유닛은 N-말단, C-말단, 또는 내부 아미노산 잔기를 통해 링커 모이어티에 부착된다. 펩티드 이량체 억제제 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, 각 펩티드 단량체 서브유닛의 N-말단은 링커 모이어티에 의해 연결된다. 펩티드 이량체 억제제 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, 각 펩티드 단량체 서브유닛의 C-말단은 링커 모이어티에 의해 연결된다. 펩티드 이량체 억제제 중 임의의 것의 특정 실시양태에서, 각 펩티드 단량체 서브유닛은 내부 아미노산에 부착된 링커 모이어티에 의해 연결된다.

[0728] 펩티드 억제제 접합체 및 생체중합체

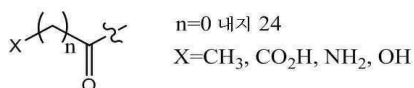
[0729] 특정 실시양태에서, 단량체 및 이량체 둘 다를 포함하는, 본 발명의 펩티드 억제제는 하나 이상의 접합된 화학적 치환기, 예컨대, 친유성 치환기 및 중합체 모이어티를 포함하며, 이는 본원에 반감기 연장 모이어티로 지칭될 수 있다. 임의의 특정 이론에 구속시키고자 하는 것은 아니지만, 친유성 치환기는 혈류 중 알부민에 결합함으로써, 펩티드 억제제를 효소적 분해로부터 보호하여 이의 반감기를 증진시키는 것으로 여겨진다. 또한, 중합체 모이어티는 반감기를 증진시키고, 혈류 중 제거를 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0730] 추가의 실시양태에서, 임의의 펩티드 억제제, 예를 들어, 식 (I)-(XI f)의 펩티드는 억제제에 존재하는 아미노산 잔기에 부착된 링커 모이어티, 예를 들어, 펩티드 억제제의 임의의 아미노산의 측쇄에, 펩티드 억제제의 N-말단 아미노산에, 또는 펩티드 억제제의 C-말단 아미노산에 결합될 수 있는 링커 모이어티를 추가로 포함한다.

[0731] 추가의 실시양태에서, 임의의 펩티드 억제제, 예를 들어, 식 (I)-(XI f)의 펩티드는 억제제에 존재하는 아미노산 잔기에 부착된 반감기 연장 모이어티, 예를 들어, 펩티드 억제제의 임의의 아미노산의 측쇄에, 펩티드 억제제의 N-말단 아미노산에, 또는 펩티드 억제제의 C-말단 아미노산에 결합될 수 있는 반감기 연장 모이어티를 추가로 포함한다.

[0732] 추가의 실시양태에서, 임의의 펩티드 억제제, 예를 들어, 식 (I)-(XI f)의 펩티드는 억제제에 존재하는 아미노산 잔기에 부착된 링커 모이어티에 부착된 반감기 연장 모이어티, 예를 들어, 펩티드 억제제의 임의의 아미노산의 측쇄에, 펩티드 억제제의 N-말단 아미노산에, 또는 펩티드 억제제의 C-말단 아미노산에 결합된 링커 모이어티에 결합될 수 있는 반감기 연장 모이어티를 추가로 포함한다.

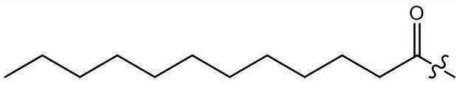
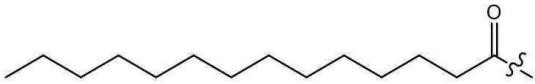
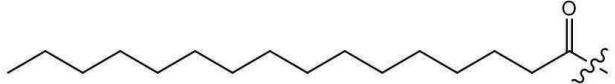
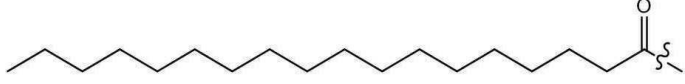
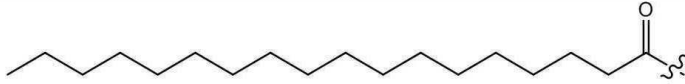
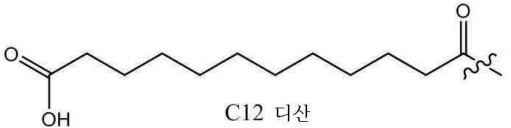
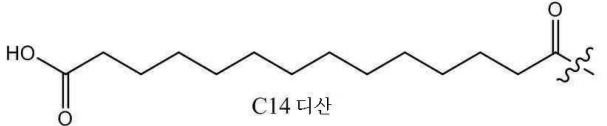
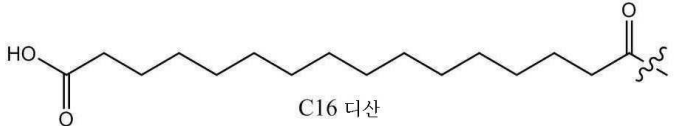
[0733] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 하기 나타낸 구조를 갖는 반감기 연장 모이어티를 포함하며, 이때, $n=0$ 내지 24 또는 $n=14$ 내지 24이다:



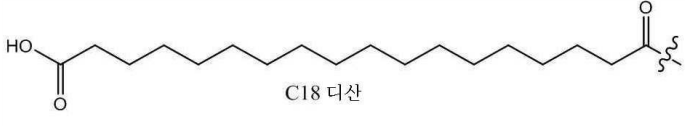
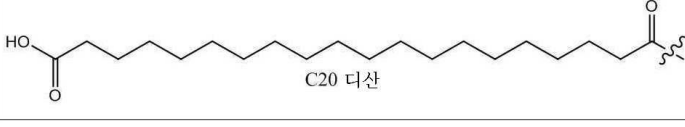
[0734] .

[0735] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 표 8에 나타낸 반감기 연장 모이어티를 포함한다.

[0736] 표 8. 예시적인 반감기 연장 모이어티

#	반감기 연장 모이어티
C1	 C12 (라우르산)
C2	 C14 (미스테릭산)
C3	 C16 (Palm 또는 팔미트산)
C4	 C18 (스테아르산)
C5	 C20
C6	 C12 디산
C7	 C14 디산
C8	 C16 디산

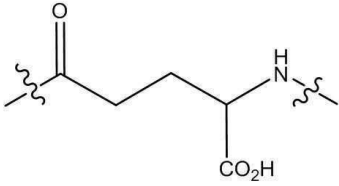
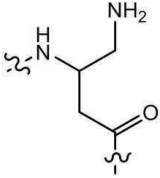
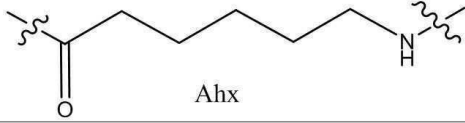
[0737]

#	반감기 연장 모이어티
C9	 C18 디산
C10	 C20 디산

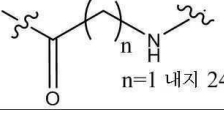
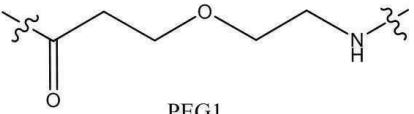
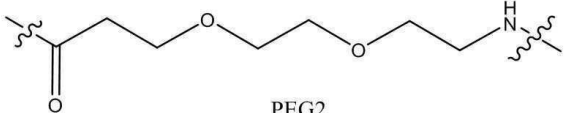
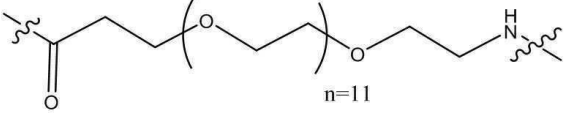
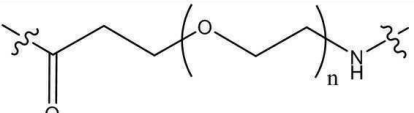
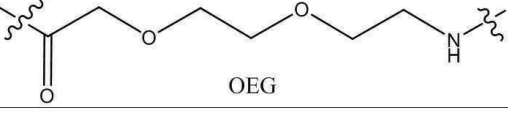
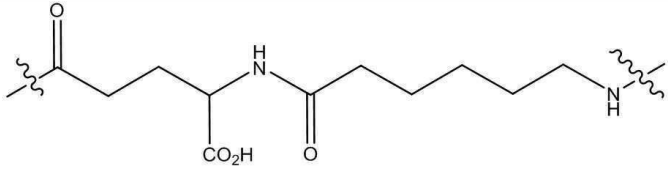
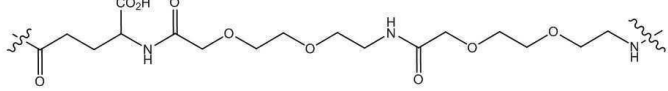
[0738]

[0739] 특정 실시양태에서, 반감기 연장 모이어티는 펩티드 억제제에 직접 결합되는 반면, 다른 실시양태에서는, 반감기 연장 모이어티는 예를 들어, 표 1, 2 또는 4에 도시된 것들 중 임의의 링커 모이어티를 통해 펩티드 억제제에 결합된다.

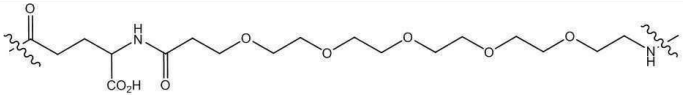
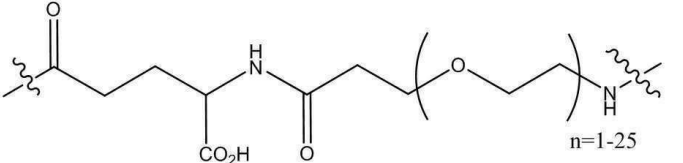
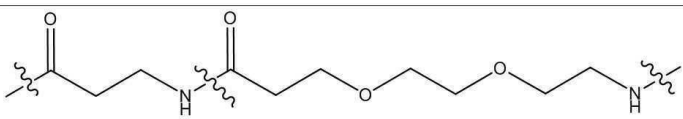
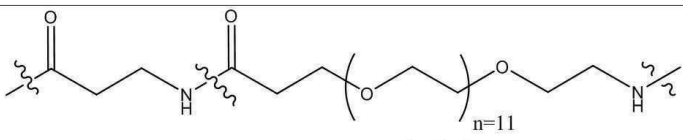
[0740] 표 4. 예시적인 링커 모이어티

#	링커 모이어티
L1	 이소 Glu
L2	 Dapa
L3	 Ahx
L4	지질 기반 링커:

[0741]

#	링커 모이어티
	 n=1 내지 24
L5	 PEG1
L6	 PEG2
L7	 n=11 PEG12 로도 공지된 PEG11 (40 개 원자)
L8	 n=1 내지 25 PEG 기반 링커
L9	 OEG
L10	 이소Glu-Ahx
L11	 이소Glu-OEG-OEG

[0742]

#	링커 모이어티
L12	 이소Glu-PEG5
L13	 이소Glu-PEGn
L14	 βAla-PEG2
L15	 βAla-PEG11 (40 개 원자)

[0743]

[0744]

특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 표 5에 나타난 임의의 하기 조합을 포함하여, 표 2 또는 표 4에 나타난 임의의 링커 모이어티 및 표 3에 나타난 임의의 반감기 연장 모이어티를 포함한다.

[0745]

표 5

펩티드 억제제 내 링커 및 반감기 연장 모이어티의 예시적인 조합

링커	반감기 연장 모이어티	링커	반감기 연장 모이어티	링커	반감기 연장 모이어티
L1	C1	L1	C2	L1	C3
L2	C1	L2	C2	L2	C3
L3	C1	L3	C2	L3	C3
L4	C1	L4	C2	L4	C3
L5	C1	L5	C2	L5	C3
L6	C1	L6	C2	L6	C3
L7	C1	L7	C2	L7	C3
L8	C1	L8	C2	L8	C3
L9	C1	L9	C2	L9	C3
L10	C1	L10	C2	L10	C3
L11	C1	L11	C2	L11	C3
L12	C1	L12	C2	L12	C3
L13	C1	L13	C2	L13	C3
L14	C1	L14	C2	L14	C3
L15	C1	L15	C2	L15	C3

[0746]

링커	반감기 연장 모이어티	링커	반감기 연장 모이어티	링커	반감기 연장 모이어티
L1	C4	L1	C5	L1	C6
L2	C4	L2	C5	L2	C6
L3	C4	L3	C5	L3	C6
L4	C4	L4	C5	L4	C6
L5	C4	L5	C5	L5	C6
L6	C4	L6	C5	L6	C6
L7	C4	L7	C5	L7	C6
L8	C4	L8	C5	L8	C6
L9	C4	L9	C5	L9	C6
L10	C4	L10	C5	L10	C6
L11	C4	L11	C5	L11	C6
L12	C4	L12	C5	L12	C6
L13	C4	L13	C5	L13	C6
L14	C4	L14	C5	L14	C6
L15	C4	L15	C5	L15	C6

[0747]

링커	반감기 연장 모이어티	링커	반감기 연장 모이어티	링커	반감기 연장 모이어티
L1	C7	L1	C8	L1	C9
L2	C7	L2	C8	L2	C9
L3	C7	L3	C8	L3	C9
L4	C7	L4	C8	L4	C9
L5	C7	L5	C8	L5	C9
L6	C7	L6	C8	L6	C9
L7	C7	L7	C8	L7	C9
L8	C7	L8	C8	L8	C9
L9	C7	L9	C8	L9	C9
L10	C7	L10	C8	L10	C9
L11	C7	L11	C8	L11	C9
L12	C7	L12	C8	L12	C9
L13	C7	L13	C8	L13	C9
L14	C7	L14	C8	L14	C9
L15	C7	L15	C8	L15	C9

[0748]

링커	반감기 연장 모이어티	링커	반감기 연장 모이어티	링커	반감기 연장 모이어티
L1	C10	L6	C10	L11	C10
L2	C10	L7	C10	L12	C10
L3	C10	L8	C10	L13	C10
L4	C10	L9	C10	L14	C10
L5	C10	L10	C10	L15	C10

[0749]

[0750]

일부 실시양태에서, 예를 들어, 표 6에 나타난 바와 같이, 펩티드 및 집합된 모이어티, 예를 들어, 반감기 연장 모이어티 사이에 존재하는 다수의 링커가 있을 수 있다.

[0751] 표 6

펩티드 억제제 내 링커 및 반감기 연장 모이어티의 예시적인 조합

링커	반감기 연장 모이어티	링커	반감기 연장 모이어티
L1-L2	C10	L1-L2	C8
L2-L5-L3	C10	L2-L5-L3	C8
L3-L8	C10	L3-L8	C8
L1-L2-L3	C10	L1-L2-L3	C8
L5-L3-L3-L3	C10	L5-L3-L3-L3	C8

[0752]

[0753]

특정 실시양태에서, 접합된 화학적 치환기, 즉, 반감기 연장 모이어티를 포함하는 본 발명의 펩티드 억제제의 반감기는 접합된 화학적 치환기를 포함하지 않는 동일한 펩티드 억제제 반감기의 적어도 100%, 적어도 120%, 적어도 150%, 적어도 200%, 적어도 250%, 적어도 300%, 적어도 400%, 또는 적어도 500%이다. 특정 실시양태에서, 친유성 치환기 및/또는 중합체 모이어티는 펩티드 억제제의 상피를 통한 투과성 및/또는 이의 점막고유층에서의 잔류를 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 접합된 화학적 치환기를 포함하는 본 발명의 펩티드 억제제의 상피를 통한 투과성 및/또는 점막고유층에서의 잔류는 접합된 화학적 치환기를 포함하지 않는 동일한 펩티드 억제제 반감기의 적어도 100%, 적어도 120%, 적어도 150%, 적어도 200%, 적어도 250%, 적어도 300%, 적어도 400%, 또는 적어도 500%이다.

[0754]

일 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제 중 하나 이상의 아미노산 잔기 (예를 들어, Lys 잔기)의 측쇄는 친유성 치환기에 접합된다 (예를 들어, 공유적으로 부착된다). 친유성 치환기는 아미노산 측쇄 중의 원자에 공유적으로 결합될 수 있거나, 대안적으로, 하나 이상의 스페이서를 통해 아미노산 측쇄에 결합될 수 있다. 스페이서는 존재하는 경우, 펩티드 유사체와 친유성 치환기 사이에 간격을 제공할 수 있다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 표 2-6에 개시된 펩티드 내 접합된 모이어티 중 임의의 것을 포함한다.

[0755]

특정 실시양태에서, 친유성 치환기는 4 내지 30개의 C 원자, 예를 들어, 적어도 8 또는 12개의 C 원자, 및 바람직하게, 24개 이하의 C 원자, 또는 20개 이하의 C 원자를 갖는 탄화수소쇄를 포함할 수 있다. 탄화수소쇄는 선형 또는 분지형일 수 있고, 포화 또는 불포화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 탄화수소쇄는 아미노산 측쇄 또는 스페이서에 대한 부착의 일부를 형성하는 모이어티, 예를 들어 아실기, 설폰닐기, N 원자, O 원자 또는 S 원자로 치환된다. 일부 실시양태에서, 탄화수소쇄는 아실기로 치환되고, 따라서, 탄화수소쇄는 알카노일기, 예를 들어, 팔미토일, 카프로일, 라우로일, 미리스토일 또는 스테아로일의 일부를 형성할 수 있다.

[0756]

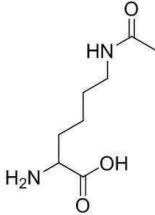
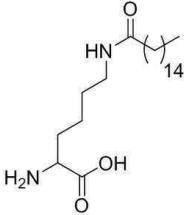
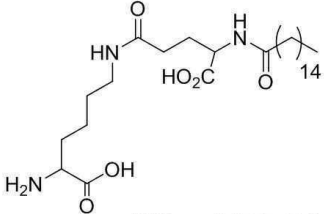
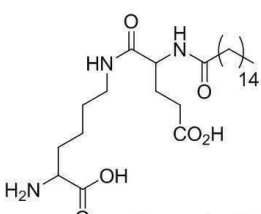
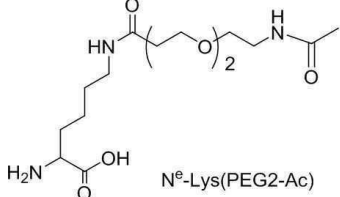
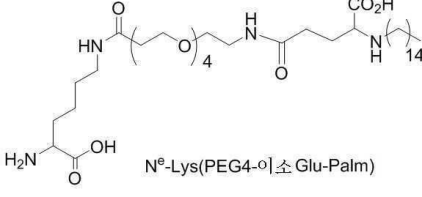
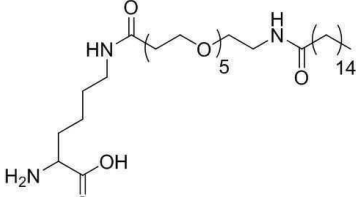
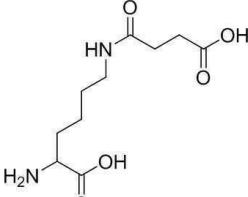
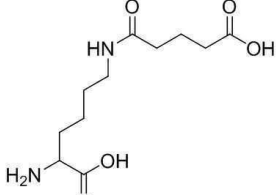
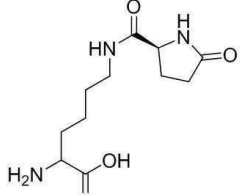
친유성 치환기는 본 발명의 펩티드 억제제 중 임의의 아미노산 측쇄에 결합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 아미노산 측쇄는 스페이서 또는 친유성 치환기를 갖는 에스테르, 설폰일 에스테르, 티오에스테르, 아마이드 또는 설포나미드를 형성하기 위한 카복시, 하이드록실, 티올, 아마이드 또는 아민기를 포함한다. 예를 들어, 친유성 치환기는 Asn, Asp, Glu, Gln, His, Lys, Arg, Ser, Thr, Tyr, Trp, Cys 또는 Dbu, Dpr 또는 Orn에 결합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 친유성 치환기는 Lys에 결합된다. 본원에 제공된 식 중 임의의 것에서 Lys로서 제시된 아미노산은 예를 들어, 친유성 치환기가 부가된, Dbu, Dpr 또는 Orn에 의해 대체될 수 있다.

[0757]

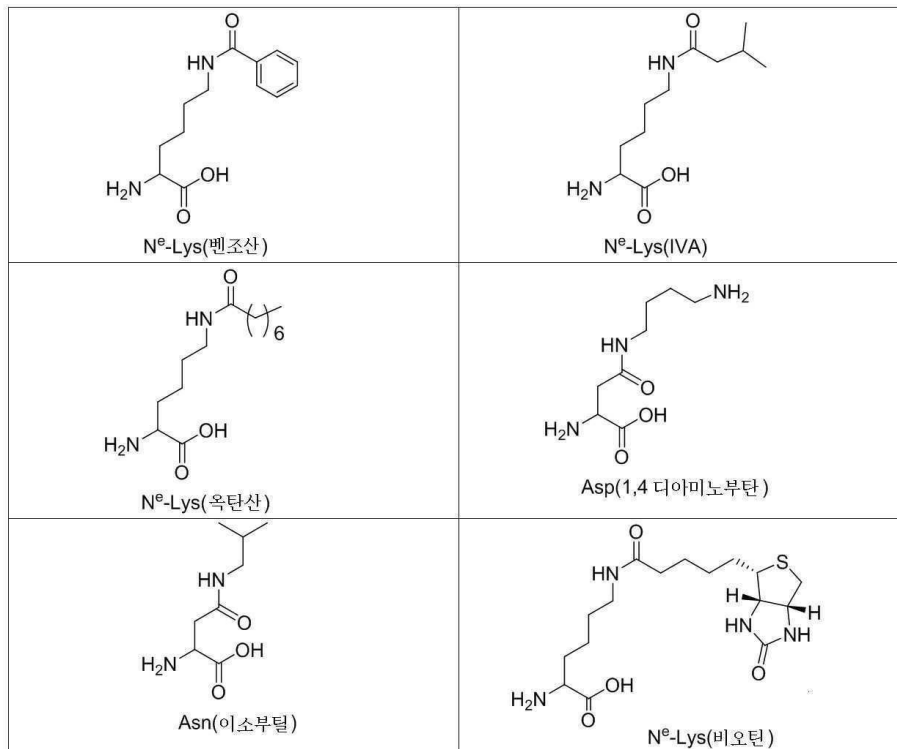
특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 예를 들어, 안정성을 증진시키기 위해, 투과성을 증가시키기 위해, 또는 약물 유사 특징을 증진시키기 위해, 펩티드 내의 하나 이상의 아미노산 측쇄에 화학적 모이어티의 접합을 통해 변형될 수 있다. 예를 들어, 리신 N(엡실론)의 N(엡실론), 아스파르트산의 β -카복실, 또는 글루탐산의 γ -카복실은 적절하게 작용기화될 수 있다. 따라서, 변형된 펩티드를 생산하기 위해, 펩티드 내의 아미노산을 적절하게 변형시킬 수 있다. 추가로, 일부 경우에, 측쇄는 트리플루오로펜틸, 아세틸, 옥토닐, 부틸, 펜틸, 헥실, 팔미틸, 트리플루오로메틸 부티르산, 사이클로펜탄 카복실산, 사이클로프로필아세트산, 4-플루오로벤조산, 4-플루오로페닐 아세트산, 3-페닐프로피온산, 테트라헤드로-2H-피란-4-카복실산, 숙신산, 글루타르산 또는 담즙산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아실화 유기 화합물로 아실화된다. 당업자는 예를 들어 PEG4, 이소glu 및 이의 조합과 같은 일련의 접합체가 연결될 수 있음을 이해할 것이다. 당업자는 아미노산이 등입체적으로 펩티드로 대체될 수 있고, 예를 들어, Lys가 Dap, Dab, α -MeLys 또는 Orn으로 대체될 수 있음을 이해할 것이다. 펩티드 내의 변형된 잔기의 예는 표 7에 제시되어 있다.

[0758]

표 7. 펩티드 내의 변형된 리신, Asp 및 Asn의 예

 N^ε-Lys(Ac)	 N^ε-Lys(Palm)
 N^ε-Lys-감마 Glu-Palm	 N^ε-Lys-이소 Glu-Palm
 N^ε-Lys(PEG2-Ac)	 N^ε-Lys(PEG4-이소 Glu-Palm)
 N^ε-Lys(PEG)₅-Palm	 N^ε-Lys(숙신산)
 N^ε-Lys(글루타르산)	 N^ε-Lys(피로글루타르산)

[0759]



[0760]

[0761]

본 발명의 추가의 실시양태에서, 대안적으로 또는 추가로, 본 발명의 펩티드 억제제 중 하나 이상의 아미노산 잔기의 측쇄는 예를 들어, 생체내 (예를 들어, 혈장내) 용해성 및/또는 반감기, 및/또는 생체이용률을 증가시키기 위해 중합체 모이어티에 접합된다. 이러한 변형은 또한 치료학적 단백질 및 펩티드의 제거 (예를 들어, 신장 제거)를 감소시키는 것으로 공지되어 있다.

[0762]

본원에서 사용되는 바와 같이, "폴리에틸렌 글리콜" 또는 "PEG"는 일반식 $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$ 의 폴리에테르 화합물이다. PEG는 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO) 또는 폴리옥시에틸렌 (POE)으로도 공지되어 있으며, 본원에서 사용되는 바와 같이, 이의 분자량에 따라 PEO, PEE, 또는 POG는 에틸렌 옥사이드의 올리고머 또는 중합체를 지칭한다. 이 3개의 명칭은 화학적으로 동의어이나, PEG는 20,000 Da 미만의 분자량을 가진 올리고머 및 중합체를, PEO는 20,000 Da 초과 분자량을 가진 중합체를, POE는 임의의 분자량을 가진 중합체를 지칭하는 경향이 있다. PEG 및 PEO는 이의 분자량에 따라 액체 또는 저-용융 고체이다. 본 개시 전반에 걸쳐, 이 3개의 명칭은 구별할 수 없는 방식으로 사용된다. PEG는 에틸렌 옥사이드의 중합화에 의해 제조되고, 300 Da 내지 10,000,000 Da의 광범위한 분자량에 걸쳐 상업적으로 이용가능하다. 분자량이 상이한 PEG 및 PEO는 상이한 응용분야에서 사용되는 것으로 확인되며,쇄 길이 효과로 인해 상이한 물리적 특성 (예를 들어, 점도)을 가지지만, 이의 화학적 특성은 거의 동일하다. 중합체 모이어티는 바람직하게는 수용성 (양친매성 또는 친수성), 비독성, 및 약학적으로 불활성이다. 적합한 중합체 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), PEG의 동중- 또는 공-중합체, PEG의 모노메틸-치환된 중합체 (mPEG), 또는 폴리옥시에틸렌 글리세롤 (POG)을 포함한다. 예를 들어, Int. J. Hematology 68:1 (1998); Bioconjugate Chem. 6:150 (1995); 및 Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Sys. 9:249 (1992)를 참조한다. 또한, 반감기 연장의 목적으로 제조된 PEG, 예를 들어, 단일-활성화된, 알콕시-말단 폴리알킬렌 옥사이드 (POA's), 예컨대, 모노-메톡시-말단 폴리에틸렌 글리콜 (mPEG's); 비스 활성화된 폴리에틸렌 옥사이드 (글리콜)이 포함되거나, 기타 PEG 유도체 또한 고려된다. 적합한 중합체는 실질적으로 약 200 Da 내지 약 40,000 Da 범위의 중량에 의해 달라지거나, 본 발명의 목적을 위해 일반적으로 약 200 Da 내지 약 60,000 Da이 선택된다. 특정 실시양태에서, 200 내지 2,000, 또는 200 내지 500의 분자량을 갖는 PEG가 사용된다. 중합화 과정에 사용되는 개시제에 따라 상이한 형태의 PEG 또한 사용될 수 있으며 - 통상 일반적인 개시제는 단작용성 메틸 에테르 PEG, 또는 mPEG로 약칭된 메톡시폴리(에틸렌 글리콜)이다.

[0763]

저-분자량 PEG는 단분산성, 균질, 또는 분리성인 것으로 지칭되는 순수한 올리고머로서도 이용가능하다. 이는 본 발명의 특정 실시양태에서 사용된다.

[0764]

PEG는 또한 상이한 기하학적 구조로 이용가능하다: 분지형 PEG는 중심 코어 기로부터 방사되는 3 내지 10개의 PEG 쇄를 갖고; 스타 PEG는 중심 코어 기로부터 방사되는 10 내지 100개의 PEG 쇄를 가지며; 콤(comb) PEG는 보통 중합체 백본 상에 그래프팅된 다중 PEG 쇄를 가진다. PEG는 선형일 수도 있다. PEG의 명칭에 종종 포함되는

숫자는 이들의 평균 분자량을 나타낸다 (예를 들어, $n = 9$ 인 PEG는 대략 400 달톤의 평균 분자량을 가질 것이고, 이는 PEG 400으로 표지화될 것이다).

- [0765] 본원에서 사용되는 바와 같이, "PEG화"는 본 발명의 펩티드 억제제에 PEG 구조를 공유적으로 커플링시키는 작용이며, 이는 이어서 "PEG화된 펩티드 억제제"로 지칭된다. 특정 실시양태에서, PEG화된 측쇄의 PEG는 분자량이 약 200 내지 약 40,000인 PEG이다. 일부 실시양태에서, 식 I, 식 I', 또는 식 I"의 펩티드의 스페이서는 PEG화된다. 특정 실시양태에서, PEG화된 스페이서의 PEG는 PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG9, PEG10, 또는 PEG11이다. 특정 실시양태에서, PEG화된 스페이서의 PEG는 PEG3 또는 PEG8이다.
- [0766] 다른 적합한 중합체 모이어티는 폴리-아미노산, 예컨대, 폴리-리신, 폴리-아스파르트산 및 폴리-글루탐산을 포함한다 (예를 들어, Gombotz 등 (1995), Bioconjugate Chem., vol. 6: 332-351; Hudecz 등 (1992), Bioconjugate Chem., vol. 3, 49-57 및 Tsukada 등 (1984), J. Natl. Cancer Inst., vol. 73, : 721-729 참조). 중합체 모이어티는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 500-40,000 Da, 예를 들어, 500-10,000 Da, 1,000-5,000 Da, 10,000-20,000 Da, 또는 20,000-40,000 Da의 분자량을 갖는다.
- [0767] 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 2개 이상의 상기 중합체 모이어티를 포함할 수 있으며, 이 경우, 모든 이러한 모이어티의 총 분자량은 일반적으로 상기 제공된 범위 내에 속할 것이다.
- [0768] 일부 실시양태에서, 중합체 모이어티는 (공유 결합에 의해) 아미노산 측쇄의 아미노, 카복실 또는 티올기에 커플링된다. 특정 예는 Cys 잔기의 티올기 및 Lys 잔기의 엡실론 아미노기이고, Asp 및 Glu 잔기의 카복실기 또한 포함될 수 있다.
- [0769] 당업자는 커플링 반응을 수행하는 데 사용될 수 있는 적합한 기술에 대해 잘 알고 있을 것이다. 예를 들어, 메톡시기를 보유하는 PEG 모이어티는 넥타르 세라퓨틱스 AL(Nektar Therapeutics AL)로부터 상업적으로 이용가능한 시약을 사용하여 말레이미도 연결에 의해 Cys 티올기에 커플링될 수 있다. 적합한 화학법에 대한 세부 사항의 경우, WO 2008/101017, 및 상기 언급된 참고문헌 또한 참조한다. 말레이미드-작용화된 PEG는 Cys 잔기의 측쇄 설프하이드릴기에 접합될 수도 있다.
- [0770] 본원에서 사용되는 바와 같이, 디설파이드 결합 산화는 단일 단계 내에서 일어날 수 있거나, 2 단계 과정이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 단일 산화 단계인 경우, 어셈블리 동안 트리틸 보호기가 종종 사용되어, 절단 동안 탈보호화를 허용하고, 이어서, 용액 산화가 뒤따른다. 제2 디설파이드 결합이 필요한 경우, 하나는 자연적 또는 선택적 산화 옵션을 갖는다. 직교 보호기를 필요로 하는 선택적 산화인 경우, Acm 및 트리틸이 시스템에 대한 보호기로 사용된다. 절단은 보호하는 한 쌍의 시스템을 제거하여 상기 쌍의 산화를 허용한다. 시스템인 보호된 Acm 기의 제2 산화적 탈보호화 단계가 수행된다. 천연 산화(native oxidation)인 경우, 트리틸 보호기가 모든 시스템에 대하여 사용되며, 이는 펩티드의 자연적인 폴딩을 허용한다. 당업자는 산화 단계를 수행하는 데 사용될 수 있는 적합한 기술에 대하여 잘 알고 있을 것이다.
- [0771] 폴리(에틸렌)글리콜을 포함하는, 여러 화학적 모이어티는 예를 들어, 리신 아미노산 잔기 중의 엡실론 아미노기, 시스테인 아미노산 잔기 중에 존재하는 티올, 또는 다른 친핵성 아미노산 측쇄와 같은, 20종의 자연적으로 발생된 아미노산에 존재하는 작용기와 반응한다. 펩티드 억제제에서 다중의 자연적으로 발생된 아미노산이 반응할 때, 이러한 비-특이적인 화학 반응은 펩티드 억제제 내의 상이한 위치에서 하나 이상의 폴리(에틸렌)글리콜 가닥에 접합된, 펩티드의 다수의 이성질체를 함유하는 최종 펩티드 억제제를 생성한다.
- [0772] 본 발명의 특정 실시양태의 한가지 이점은 펩티드 억제제에 존재하는 자연적으로 발생된 아미노산과는 비반응성인 화학적 방식에 의해, 활성화된 PEG와 반응하는 독특한 작용기를 보유하는 하나 이상의 비-천연 아미노산(들)을 도입함으로써 하나 이상의 화학적 모이어티 (예컨대, PEG)를 부가할 수 있는 능력을 포함한다. 예를 들어, 아지드 및 알킨기는 단백질 중의 모든 자연적으로 발생된 작용기와는 비반응성이다. 따라서, 비-천연 아미노산은 펩티드 억제제 중 하나 이상의 특정 부위에 도입될 수 있으며, 이때 바람직하지 않은 비-특이적 반응 없이 PEG 또는 다른 변형이 요구된다. 특정 실시양태에서, 본 반응에 관련된 특정 화학법은 PEG 가닥과 펩티드 억제제 사이에 안정적인 공유 결합을 유발한다. 또한, 상기 반응은 대부분의 펩티드를 손상시키지 않는 온화한 수성 조건에서 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 비-천연 아미노산 잔기는 AHA이다.
- [0773] 천연 아미노산에 부착되는 화학적 모이어티는 개수 및 범위가 제한된다. 대조적으로, 비-천연 아미노산에 부착되는 화학적 모이어티는 화학적 모이어티를 표적 분자에 부착시키는, 훨씬 더 넓은 스펙트럼의 유용한 화학법을 활용할 수 있다. 본질적으로, 비-천연 아미노산, 예를 들어, 화학적 모이어티가 부착될 수 있는 반응성 부위 또는 측쇄를 함유하는 비-천연 아미노산, 예컨대, 알데히드- 또는 케토-유도체화된 아미노산을 포함하는 임의의

단백질 (또는 이의 일부)을 포함하는, 임의의 표적 분자가 화학적 모이어티를 부착시키기 위한 기질로서 작용할 수 있다.

[0774] 당업계에 공지된 다양한 방법을 통하여 다수의 화학적 모이어티가 특정 분자에 결합 또는 연결될 수 있다. 이러한 다양한 방법은 미국 특허 번호 제8,568,706호에 기술되어 있다. 예시적인 예로서, 화학적 모이어티, 예컨대, PEG 또는 본원에 기재된 다른 것을 접합시키는 데 아지드 모이어티가 유용할 수 있다. 아지드 모이어티는 반응성 작용기로서 작용하고, 대부분의 자연적으로 발생된 화합물에는 존재하지 않는다 (따라서, 자연적으로 발생된 화합물의 천연 아미노산과는 비반응성임). 아지드는 또한 제한된 개수의 반응 파트너와 선택적 라이게이션 (ligation)을 하며, 아지드는 작고, 분자 크기를 유의적으로 변경시키지 않으면서, 생물학적 샘플 내로 혼입될 수 있다. 아지드를 분자에 혼입 또는 도입시킬 수 있는 한 가지 반응은 아지드의 구리-매개된 휘스겐(Huisgen) [3+2] 고리화 첨가 반응이다. 이 반응은 펩티드 억제제의 선택적 PEG화에 사용될 수 있다 (Tornoe 등, J. Org. Chem. 67: 3057, 2002; Rostovtsev 등, Angew. Chem., Int. Ed. 41: 596, 2002; 및 Wang 등, J. Am. Chem. Soc. 125: 3192, 2003, Speers 등, J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 4686).

[0775] 펩티드 억제제의 합성

[0776] 본 발명의 펩티드 억제제는 당업자에게 공지된 많은 기술에 의해 합성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 단량체 서브유닛은 수반 실시예에 기술된 기법을 사용하여 합성, 정제 및 이량체화된다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 본원의 식 I, II 또는 표 중 임의의 것에 제시된 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 본원에 기재된 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 구성된 펩티드를 화학적으로 합성하는 단계를 포함하는, 본 발명의 펩티드 억제제 (또는 이의 단량체 서브유닛)를 생산하는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 펩티드는 화학적으로 합성되는 대신에, 재조합적으로 합성된다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제는 이량체이고, 상기 방법은 펩티드 이량체 억제제의 두 개의 단량체 서브유닛을 합성한 후, 두 개의 단량체 서브유닛을 이량체화하여 펩티드 이량체 억제제를 생성하는 단계를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 이량체화는 본원에 기재된 임의의 다양한 방법을 통해 달성된다. 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제 (또는 이의 단량체 서브유닛)를 생산하는 방법은 이의 합성 후에 펩티드 억제제 (또는 이의 단량체 서브유닛)를 고리화하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 고리화는 본원에 기재된 임의의 다양한 방법을 통해 달성된다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 식 (I)-(IX), 수반 실시예 또는 표 중 임의의 것에 제시된 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 본원에 기재된 아미노산 서열을 갖는 펩티드를 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 구성된 펩티드 내의 2개의 아미노산 잔기 사이에 분자내 결합, 예를 들어 디설파이드, 아마이드 또는 티오에테르 결합을 도입하는 단계를 포함하는, 본 발명의 펩티드 억제제 (또는 이의 단량체 서브유닛)를 생산하는 방법을 제공한다.

[0777] 관련 실시양태에서, 본 발명은 식 (I)-(IX) 중 임의의 하나, 또는 수반 실시예 또는 표에 제시된 서열을 갖는 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0778] 또한, 본 발명은 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 예를 들어, 발현 벡터를 포함한다.

[0779] 치료 방법

[0780] 특정 실시양태에서, 본 발명은 IL-23을 본 발명의 펩티드 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포 상의 IL-23R에 대한 IL-23의 결합을 억제시키는 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포는 포유동물 세포이다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 시험관내 또는 생체내에서 수행된다. 결합 억제는 당업계에 공지된 다양한 정량적인 실험 방법 및 검정법에 의해 측정될 수 있다.

[0781] 특정 실시양태에서, 본 발명은 IL-23을 본 발명의 펩티드 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에 의한 IL-23 신호전달을 억제시키는 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, 세포는 포유동물 세포이다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 시험관내 또는 생체내에서 수행된다. 특정 실시양태에서, IL-23 신호전달의 억제는 세포에서 포스포-STAT3 수준의 변화를 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0782] 일부 실시양태에서, 본 발명은 IL-21 또는 IL-23R (예를 들어, IL-23/IL-23R 신호전달 경로의 활성화)과 관련된 병태 또는 적응증을 앓는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 펩티드 억제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 대상체에서 IL-23R에 대한 IL-23의 결합을 (부분적으로 또는 완전히) 억제시키는 데 충분한 양으로 본 발명의 펩티드 억제제를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 부적절하거나, 탈조절되거나, 증가된 IL-23 또는 IL-23R 활성 또는 신호전달을 특징으로 하는 병태 또는 적응증을 앓는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, IL-23R에 대한 IL-23 결합의 억제는 특히, 대상체

의 기관 또는 조직, 예를 들어, 위장, 소장, 대장/결장, 장 점막, 점막고유층, 파이어판(Peyer's Patches), 장 간막 림프절, 또는 림프관에서 일어난다.

[0783] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 펩티드 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 제공하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 IL-23/IL-23R과 관련된 질환 또는 장애로 진단되었거나, 이가 발병될 위험이 있는 것으로 확인되었다. 특정 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다.

[0784] 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 자가면역 염증 및 관련 질환 및 장애, 예컨대, 다발성 경화증, 천식, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환 (IBD), 소아 IBD, 청년기 IBD, 크론병, 궤양성 대장염, 사르코이드증, 전신 홍반 루푸스, 강직성 척추염 (축형 척추관절염), 건선성 관절염, 또는 건선이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 건선 (예를 들어, 판상 건선, 물방울 건선, 간찰부 건선, 농포성 건선, 손-발바닥 농포성 건선, 심상성 건선, 또는 홍피성 건선), 아토피 피부염, 이소성 여드름, 궤양성 대장염, 크론병, 셀리악병 (비열대성 스프루), 혈청음성 관절증과 관련된 장질환, 미세 대장염, 교원성 대장염, 호산구성 위장염/식도염, 방사선요법 또는 화학요법과 관련된 대장염, 백혈구 부착 결핍증-1, 만성 육아종증, 글리코겐 축적병 1b형, 헤르만스키-푸들라크 증후군, 케디악-히가시 증후군, 비스코트-얼드리치 증후군에서와 같은 선천성 면역 장애와 관련된 대장염, 낭염, 대장절제술 및 회장항문문합술 후 발생하는 낭염, 위장관암, 췌장염, 인슐린-의존성 당뇨병, 유선염, 담낭염, 담관염, 원발성 담즙성 간경변증, 바이러스 관련 장질환, 담관주위염, 만성 기관지염, 만성 부비동염, 천식, 포도막염, 또는 이식편대숙주질환이다.

[0785] 특정의 관련 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 본 발명의 펩티드 억제제를 제공하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 IL-23 또는 IL-23R 신호전달 (또는 IL-23R에 대한 IL-23의 결합)을 선택적으로 억제하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 경구 투여에 의해 본 발명의 펩티드 억제제를 대상체에게 제공하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체의 GI 관에서 IL-23 또는 IL-23R 신호전달 (또는 IL-23R에 대한 IL-23의 결합)을 선택적으로 억제하는 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, GI 조직 (예를 들어, 소장 또는 결장)에서 투여된 펩티드 억제제의 노출은 혈중 노출 보다 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 50배, 또는 적어도 100배 더 크다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 본 발명의 펩티드 억제제를 제공하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체의 GI 관에서 IL23 또는 IL-23R 신호전달 (또는 IL-23R에 대한 IL23의 결합)을 선택적으로 억제하는 방법을 포함하며, 상기 펩티드 억제제는 IL-6과 IL-6R 사이의 상호작용을 차단하지 않거나, IL-12 신호전달 경로를 길항하지 않는다. 추가의 관련 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 펩티드 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 제공하는 단계를 포함하는, GI 염증 및/또는 GI로의 호중구 침윤을 억제하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 펩티드 억제제 (즉, 제1 치료제)를 이를 필요로 하는 대상체에게 제2 치료제와 조합하여 제공하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 펩티드 억제제를 대상체에게 투여하기 이전에 및/또는 이와 동시에 및/또는 이후에 대상체에게 제공된다. 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 항-염증제이다. 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 비-스테로이드성 항-염증성 약물, 스테로이드제, 또는 면역 조절제이다. 또 다른 실시양태에서, 본 방법은 대상체에게 제3 치료제를 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 IL-23 또는 IL-23R에 결합하는 항체이다.

[0786] 약학 조성물

[0787] 특정 실시양태에서, 펩티드 억제제, 또는 펩티드 억제제를 포함하는 약학 조성물은 서방성 매트릭스에 현탁된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 서방성 매트릭스는 효소적 또는 산-염기 가수분해에 의해 또는 용해에 의해 분해될 수 있는 물질, 일반적으로 중합체로 제조된 매트릭스이다. 일단 체내에 삽입되면, 상기 매트릭스는 효소 및 체액에 의해 작용한다. 서방성 매트릭스는 바람직하게는 생체적합성 물질, 예컨대, 리포솜, 폴리락티드 (폴리락트산), 폴리글리콜리드 (글리콜산의 중합체), 폴리락티드 코-글리콜리드 (락트산 및 글리콜산의 공중합체) 폴리안하이드라이드, 폴리(오르토)에스테르, 폴리펩티드, 하이알루론산, 콜라겐, 콘드로이틴 설페이트, 카복실산, 지방산, 인지질, 다당류, 핵산, 폴리아미노산, 아미노산, 예컨대, 페닐알라닌, 티로신, 이소류신, 폴리뉴클레오타이드, 폴리비닐 프로피렌, 폴리비닐피롤리돈 및 실리콘으로부터 선택된다. 생체분해성 매트릭스의 일 실시양태는 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 또는 폴리락티드 코-글리콜리드 (락트산 및 글리콜산의 공중합체) 중 하나의 매트릭스이다.

[0788] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 펩티드 억제제 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제는 비독성 고체, 반고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 임의의 유형의 제제화 보조제를 지칭한다. 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함함으로써 미생물 작용의

방지를 보장할 수 있다. 또한, 등장제, 예컨대, 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다.

- [0789] 특정 실시양태에서, 조성물은 경구적으로, 비경구적으로, 수조내로, 질내로, 복강내로, 직장내로, 국소적으로 (분말, 연고, 점적제, 좌제 또는 경피용 패치제에 의해), 흡입 (예컨대, 비강내 분무제)에 의해, 안구로 (예컨대, 안구내로), 또는 협측으로 투여된다. 본원에서 사용되는 바와 같이 용어, "비경구적"은 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하, 피내 및 관절내 주사 및 주입을 포함하는 투여 방식을 지칭한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 조성물은 상기 투여 경로 중 임의의 것에 의한 전달용으로 제제화된다.
- [0790] 특정 실시양태에서, 비경구 주사용 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 멸균 주사액 또는 분산액으로 재구성되는 멸균 분말을 포함한다. 적합한 수성 또는 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 카복시메틸셀룰로스 및 이의 적합한 혼합물, β -사이클로덱스트린, 식물성 오일 (예컨대, 올리브오일), 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대, 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 코팅 물질, 예컨대, 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 이들 조성물은 또한 보조제(adjuvant), 예컨대, 보존제, 습윤제, 유화제, 및 분산제를 함유할 수 있다. 주사가 가능한 약학적 형태의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 발생할 수 있다.
- [0791] 주사가 가능한 데포(depot) 형태는 하나 이상의 생체분해성 중합체, 예컨대, 폴리락티드-폴리글리콜리드, 폴리(오르토에스테르), 폴리(안하이드라이드), 및 (폴리)글리콜, 예컨대, PEG 중에서 펩티드 억제제의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된 것을 포함한다. 펩티드 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 성질에 따라, 펩티드 억제제의 방출 속도를 제어할 수 있다. 주사가 가능한 데포 제제는 또한 신체 조직과 양립할 수 있는 리포솜 또는 마이크로에멀전에 펩티드 억제제를 포획시킴으로써 제조된다.
- [0792] 주사가 가능한 제제는 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 다른 멸균성 주사가 가능한 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.
- [0793] 국소 투여는 폐 및 눈의 표면을 포함한, 피부 또는 점막으로의 투여를 포함한다. 흡입 및 비강내 조성물을 포함한, 국소 폐 투여용 조성물은 수성 및 비수성 제제 중의 용액 및 현탁액을 포함할 수 있고, 이는 가압형, 또는 비가압형일 수 있는 건조 분말로서 제조될 수 있다. 비가압형 분말 조성물에서, 미분된 형태일 수 있는 활성 성분은 예를 들어, 직경이 최대 100 마이크로미터인 크기를 갖는 입자를 포함하는, 더 큰 크기의 약학적으로 허용가능한 불활성 담체와 혼합하여 사용될 수 있다. 적합한 불활성 담체는 당, 예컨대, 락토스를 포함한다.
- [0794] 대안적으로, 조성물은 가압형일 수 있고, 압축 가스, 예컨대, 질소 또는 액화 가스 추진제를 함유할 수 있다. 액화 추진제 매질 및 실제로 전체 조성물은 활성 성분이 그 안에서 임의의 실질적인 정도로 용해되지 않도록 할 수 있다. 가압형 조성물은 또한 표면 활성제, 예컨대, 액체 또는 고체 비-이온성 표면 활성제를 함유할 수 있거나, 고체 음이온성 표면 활성제일 수 있다. 나트륨 염 형태의 고체 음이온성 표면 활성제를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0795] 추가의 국소 투여 형태는 안구에 대한 것이다. 본 발명의 펩티드 억제제는 펩티드 억제제가 예를 들어 전방, 후방, 유리체, 수양액, 유리체액, 각막, 홍채/모양체, 수정체, 맥락막/망막 및 공막과 같은 안구의 각막 및 내부 영역으로 침투할 수 있도록 허용하는 데 충분한 기간 동안 안구 표면과의 접촉이 유지되도록, 펩티드 억제제는 약학적으로 허용가능한 안구용 비히클 중에서 전달될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 안구용 비히클은 예를 들어, 연고, 식물성 오일 또는 캡슐화 물질일 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 펩티드 억제제는 유리체 및 수양액으로 직접 주사될 수 있다.
- [0796] 직장 또는 질 투여용 조성물은 본 발명의 펩티드 억제제를, 실온에서는 고체이지만, 체온에서는 액체이며, 따라서, 직장 또는 질 강에서 용융되고, 활성 화합물을 방출하는 것인, 적합한 무자극성 부형제, 또는 담체, 예컨대, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합하여 제조될 수 있는 좌제를 포함한다.
- [0797] 본 발명의 펩티드 억제제는 또한 리포솜 또는 다른 지질 기반 담체로 투여될 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유래된다. 리포솜은 수용성 매질 중에서 분산된 단일, 또는 다중 층상의 수화된 액체 결정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는 임의의 비독성이고, 생리학적으로 허용가능하고, 대사가 가능한 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 본 조성물은 본 발명의 펩티드 억제제 이외에도, 안정제, 보존제, 부형제들 등을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 지질은 포스파티딜 콜린 (레시

틴) 및 세린을 포함하는, 천연 및 합성 둘 다의 인지질을 포함한다. 리포솜을 형성하는 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0798] 비경구 투여에 적합한 본 발명에서 사용되는 약학 조성물은 일반적으로 염화나트륨, 글리세린, 글루코스, 만니톨, 소르비톨 등을 사용하여 수혜자의 혈액과 등장성이 되도록 만들어진, 펩티드 억제제의 멸균 수용액 및/또는 현탁액을 포함할 수 있다.

[0799] 일부 측면에서, 본 발명은 경구 전달용 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물 및 펩티드 억제제는 본원에 기재된 임의의 방법, 기법, 및/또는 전달용 비히클에 따라 경구 투여용으로 제조될 수 있다. 추가로, 본 발명의 펩티드 억제제는 변형될 수 있거나, 본원에 개시되어 있지 않지만, 당업계에 널리 공지되어 있고, 펩티드의 경구 전달에 사용하기에 적합한 시스템 또는 전달 비히클 내로 통합될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.

[0800] 특정 실시양태에서, 경구 투여용 제제는 장 벽의 투과성을 인공적으로 증가시키기 위한 보조제 (예를 들어, 레조르시놀 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르 및 n-헥사데실폴리에틸렌 에테르), 및/또는 효소적 분해를 억제하기 위한 효소적 억제제 (예를 들어, 췌장 트립신 억제제, 디이소프로필플루오로포스페이트 (DFF) 또는 트라실롤)를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 경구 투여용 고형 투여 형태의 펩티드 억제제는 적어도 하나의 첨가제, 예컨대, 수크로스, 락토스, 셀룰로스, 만니톨, 트레할로스, 라피노스, 말티톨, 텍스트란, 전분, 한천, 알기네이트, 키틴, 키토산, 펙틴, 트라가칸트검, 아라비아검, 젤라틴, 콜라겐, 카제인, 알부민, 합성 또는 반합성 중합체, 또는 글리세리드와 혼합될 수 있다. 상기 투여 형태는 또한 다른 유형 (들)의 첨가제, 예를 들어, 불활성 희석제, 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트, 파라벤, 보존제, 예컨대, 소르브산, 아스코르브산, 알파-토코페롤, 향산화제, 예컨대, 시스테인, 붕해제, 결합제, 증점제, 완충화제, pH 조정제, 감미제, 풍미제 또는 방향제를 함유할 수 있다.

[0801] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제와 함께 사용하기에 적합한 경구 투여 형태 또는 단위 용량은 펩티드 억제제 및 비약물 성분 또는 부형제의 혼합물 뿐만 아니라, 성분 또는 패키징으로 간주될 수 있는 기타 재사용 불가능한 물질을 포함할 수 있다. 경구용 조성물은 액체, 고체, 및 반고체 투여 형태 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량의 펩티드 억제제를 포함하는 경구 투여 형태가 제공되며, 상기 투여 형태는 환제, 정제, 캡슐, 겔, 페이스트, 드링크, 시럽, 연고 및 좌제 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 경우에서, 대상체의 소장 및/또는 결장에서 펩티드 억제제의 지연 방출을 달성하도록 디자인되고, 구성된, 경구 투여 형태가 제공된다.

[0802] 일 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제를 포함하는 경구용 약학 조성물은 소장에서 펩티드 억제제의 방출을 지연시키도록 디자인된 장용성 코팅을 포함한다. 적어도 일부 실시양태에서, 방출 지연형 약학적 제제 중 본 발명의 펩티드 억제제 및 프로테아제 억제제, 예컨대, 아프로티닌을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 경우에서, 본 발명의 약학 조성물은 약 5.0 이상의 pH에서 위액에 가용성인 장용성 코팅을 포함한다. 적어도 일 실시양태에서, 해리성 카복실기를 갖는 중합체, 예컨대, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트를 포함한, 셀룰로스의 유도체, 및 셀룰로스의 유사 유도체 및 기타 탄수화물 중합체를 포함하는 장용성 코팅을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0803] 일 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제를 포함하는 약학 조성물은 장용성 코팅으로 제공되며, 장용성 코팅은 대상체의 하부 위장계 내에서 제어된 방식으로 약학 조성물을 보호하고 방출하도록, 그리고 전신 부작용을 피하도록 디자인된 것이다. 장용성 코팅 이외에, 본 발명의 펩티드 억제제는 임의의 적합한 경구용 약물 전달 시스템 또는 구성요소 내에서 캡슐화, 코팅, 결합(engaging), 또는 그 외에는 회합될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 중합체성 하이드로겔, 나노입자, 미소구체, 미셀 및 기타 지질 시스템 중 적어도 하나를 포함하는 지질 담체 시스템으로 제공된다.

[0804] 소장에서의 펩티드 분해를 극복하기 위해, 본 발명의 일부 실시양태는 본 발명의 펩티드 억제제가 함유되어 있는 하이드로겔 중합체 담체 시스템을 포함하고, 이에 의해, 하이드로겔 중합체는 소장 및/또는 결장에서의 단백질 분해로부터 펩티드 억제제를 보호한다. 본 발명의 펩티드 억제제는 펩티드의 용해 동역학을 증가시키고, 장 흡수를 증진시키도록 디자인된 담체 시스템과 양립가능한 사용을 위해 추가로 제제화될 수 있다. 본 방법은 펩티드의 GI 관 투과를 증가시키기 위해 리포솜, 미셀 및 나노입자의 사용을 포함한다.

[0805] 경구 전달용 약학 제제를 제공하기 위해, 다양한 생체반응성 시스템은 또한 본 발명의 하나 이상의 펩티드 억제제와 조합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 경구 투여용 치료제를 제공하기 위해, 생체반응성 시스템, 예컨대, 하이드로겔 및 수소 결합기가 있는 점막접착성 중합체 (예를 들어, PEG, 폴리(메타크

릴산) [PMAA], 셀룰로스, 유드라짓(Eudragit)®, 키토산 및 알기네이트)와 조합하여 사용된다. 다른 실시양태는 본원에 개시된 펩티드 억제제에 대한 약물 체류 시간을 최적화하거나, 또는 연장시키는 방법을 포함하며, 상기 펩티드 억제제 표면의 표면은 수소 결합, 연결된 묶음을 갖는 중합체 및/또는 소수성 상호작용을 통해 점막점착성 특성을 포함하도록 변형된다. 상기 변형된 펩티드 분자는 본 발명의 소정의 특징에 따라 대상체 내에서 증가된 약물 체류 시간을 입증할 수 있다. 더욱이, 표적화된 점막점착성 시스템은 장세포 및 M-세포 표면의 수용체에 특이적으로 결합할 수 있으며, 이에 의해, 펩티드 억제제를 함유하는 입자의 흡수를 추가로 증가시킬 수 있다.

[0806] 다른 실시양태는 본 발명의 펩티드 억제제의 경구 전달 방법을 포함하며, 상기 펩티드 억제제는 세포주변 또는 세포간 투과를 증가시킴으로써, 장 점막을 가로질러 펩티드의 수송을 촉진하는 투과 증진제와 조합하여 대상체에게 제공된다. 다양한 투과 증진제 및 치료제의 경구 전달 방법이 Brayden, D.J., Mrsny, R.J., 2011. Oral peptide delivery: prioritizing the leading technologies. Ther. Delivery 2 (12), 1567-1573에 기술되어 있다.

[0807] 특정 실시양태에서, 본 발명의 약학 조성물 및 제제는 본 발명의 펩티드 억제제 및 하나 이상의 투과 증진제를 포함한다. 흡수 증진제의 예로는 예를 들어, 담즙염, 지방산, 계면활성제 (음이온성, 양이온성 및 비음이온성) 킬레이트제, Zonular OT, 에스테르, 사이클로덱스트린, 텍스트란 설페이트, 아존, 크라운 에테르, EDTA, 수크로스 에스테르 및 포스포티딜 콜린이 포함될 수 있다. 흡수 증진제는 일반적으로 그 자체로 담체는 아니지만, 이들은 또한 장 점막을 가로질러 펩티드와 단백질질을 수송함으로써, 경구 생체이용률을 향상시키기 위해 다른 담체와 광범위하게 연관되어 있다. 이러한 물질은 부형제로서 제제에 첨가되거나 의도된 펩티드 억제제와 비특이적 상호작용을 형성하기 위해 혼입될 수 있다.

[0808] 치밀이음부(tight junction) 투과를 향상시키고, 안전원료인증(Generally Recognized As Safe (GRAS))으로 확인된 식이 성분 및/또는 기타 자연적으로 발생된 물질에는 예를 들어 아스글리세리드, 아실카르니틴, 담즙염 및 중쇄 지방산이 포함된다. 중쇄 지방산의 나트륨염 (MCFAS) 또한 투과 증진제로 제안되었다. 가장 광범위하게 연구된 MCFAS는 유지방 분획물에서 2-3%의 지방산을 포함하는, 카프르산의 염인 소듐 카프레이트이다. 현재까지, 소듐 카프레이트는 직장 암피실린 흡수를 개선하기 위한 좌제 제제 (Doktacillin™)의 부형제로 주로 사용된다. 다른 식이 MCFAS인 소듐 카프릴레이트 (8-탄소)의 투과 특성은, 소듐 카프레이트와 비교할 때 시험관내에서 더 낮은 것으로 나타났다. 소듐 카프릴레이트 및 펩티드 약물은 투과성을 향상시키는 유성 현탁액 (OS)을 생성하기 위해 오일에 다른 부형제와 혼합하여 제제화되었다 (Tuvia, S. 등, Pharmaceutical Research, Vol. 31, No. 8, pp. 2010-2021 (2014)).

[0809] 예를 들어, 일 실시양태에서, 투과 증진제는 펩티드 억제제와 조합되며, 상기 투과 증진제는 중쇄 지방산, 장쇄 지방산, 담즙염, 양친매성 계면활성제, 및 킬레이트제 중 적어도 하나를 포함한다. 특정 실시양태에서, 중쇄 지방산 염은 장 상피의 세포주변 투과성을 증가시킴으로써 흡수를 촉진한다. 일 실시양태에서, N-[하이드록시벤조일)아미노]카프릴레이트를 포함하는 투과 증진제는 본 발명의 펩티드 억제제와 약한 비공유 결합을 형성하기 위해 사용되며, 상기 투과 증진제는 일단 혈액 순환에 도달하면 막 수송 및 추가 해리를 장려한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 올리고아르기닌에 접합되고, 이에 의해 다양한 세포 유형으로 펩티드의 세포 침투를 증가시킨다. 추가로, 적어도 하나의 실시양태에서 본 발명의 펩티드 억제제와 사이클로덱스트린 (CD) 및 덴드리머로 구성된 군으로부터 선택된 투과 증진제 사이에 비공유 결합이 제공되고, 상기 투과 증진제는 펩티드 응집을 감소시키고 펩티드 억제제 분자에 대한 안정성 및 용해성을 증가시킨다.

[0810] 특정 실시양태에서, 약학 조성물 또는 제제는 본 발명의 펩티드 억제제 및 일시적 투과성 증진제 (TPE)를 포함한다. 투과 증진제 및 TPE는 경구 생체이용률 또는 펩티드 억제제를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 TPE의 한 예는 소듐 카프릴레이트 및 치료제를 함유하는 분말을 분산시키는 유성 현탁액 제제이다 (Tuvia, S. 등, Pharmaceutical Research, Vol. 31, No. 8, pp. 2010-2021 (2014)).

[0811] 특정 실시양태에서, 약학 조성물 및 제제는 본 발명의 펩티드 억제제 및 하나 이상의 흡수 증진제, 효소 억제제, 또는 점막 점착성 중합체를 포함할 수 있다.

[0812] 특정 실시양태에서, 본 발명의 펩티드 억제제는 예를 들어 에멀전, 리포솜, 미소구체 또는 나노입자와 같은 제제 비히클에서 제제화된다.

[0813] 본 발명의 다른 실시양태는 증가된 반감기를 갖는 본 발명의 펩티드 억제제로 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 매일 (q.d.) 또는 1일 2회 (b.i.d.) 투여에 충분한, 시험관내 또

는 생체내 (예를 들어, 인간 대상체에게 투여될 때)에서 적어도 수 시간 내지 1일의 반감기를 갖는 모노사이클릭 펩티드 억제제를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 펩티드 억제제는 치료적 유효량의 매주 (q.w.) 투여에 충분한, 3일 이상의 반감기를 갖는다. 추가로, 또 다른 실시양태에서, 펩티드 억제제는 치료적 유효량의 격주 (b.i.w.) 또는 매달 투여에 충분한, 8일 이상의 반감기를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 펩티드 억제제는 유도체화되지 않거나, 변형되지 않은 펩티드 억제제와 비교하여 더 긴 반감기를 가지도록 유도체화되거나, 변형된다. 또 다른 실시양태에서, 펩티드 억제제는 혈청 반감기를 증가시키기 위한 하나 이상의 화학적 변형을 함유한다.

[0814] 본원에 기재된 치료 또는 전달 시스템 중 적어도 하나에 사용되는 경우, 본 발명의 펩티드 억제제는 순수한 형태로 사용될 수 있거나, 또는 이러한 형태로 존재하는 경우, 약학적으로 허용가능한 염 형태로 사용될 수 있다.

[0815] 본 발명의 펩티드 억제제 및 조성물의 총 1일 사용량은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 수 있다. 임의의 특정 대상체에 대한 구체적인 치료적 유효 용량 수준은 다음을 포함한 다양한 요인에 따라 달라질 것이다: a) 치료되는 장애 및 장애 중증도; b) 사용되는 특정 화합물의 활성; c) 사용되는 특정 조성물, 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별 및 식이; d) 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 펩티드 억제제의 배출 속도; e) 치료 기간; f) 사용되는 특정 펩티드 억제제와 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에 널리 공지되어 있는 유사 인자.

[0816] 특정 실시양태에서, 단일 또는 분할 용량으로 인간 또는 다른 포유동물 숙주에게 투여되는 본 발명의 펩티드 억제제의 총 1일 용량은 예를 들어, 0.0001 내지 300 mg/kg 체중/일 또는 1 내지 300 mg/kg 체중/일의 양일 수 있다.

[0817] 장 염증의 비-침습적 검출

[0818] 본 발명의 펩티드 억제제는 마이크로PET 영상화에 의해 장 염증을 검출, 평가 및 진단하는 데 사용될 수 있으며, 상기 펩티드 억제제는 비-침습적 진단 절차의 일부로서 킬레이팅기 또는 검출가능한 표지로 표지화된다. 일 실시양태에서, 펩티드 억제제는 이작용성 킬레이터와 접합된다. 또 다른 실시양태에서, 펩티드 억제제는 방사성 표지된다. 그 다음, 표지된 펩티드 억제제를 대상체에게 경구적으로 또는 직장적으로 투여한다. 일 실시양태에서, 표지된 펩티드 억제제는 음용수에 포함된다. 펩티드 억제제 섭취 후, 마이크로PET 영상화를 사용하여 대상체의 장 및 소화관 전역에 걸쳐 염증을 시각화할 수 있다.

[0819] 실시예

[0820] 치환된 트립토판의 합성

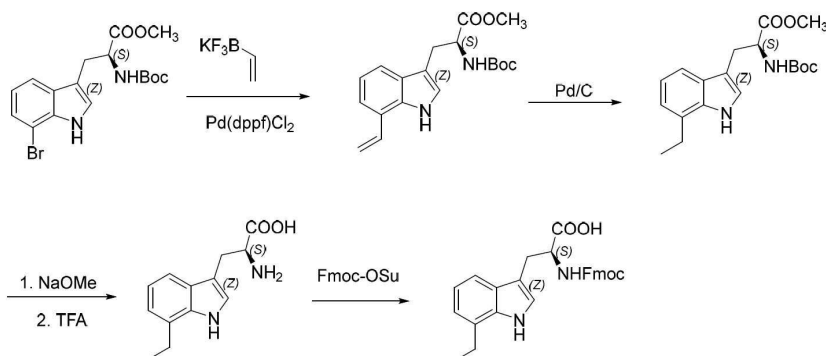
[0821] 7-메틸 트립토판의 합성

[0822] 7-메틸 트립토판은 상업적 공급처에서 구입하였다. 또한, 화합물은 하기 기술된 방법 중 하나에 따라 합성될 수 있다.

[0823] 7-에틸 트립토판의 합성

[0824] 7-에틸 트립토판은 반응식 1에 나타난 방법에 따라 합성하였다:

[0825] 반응식 1

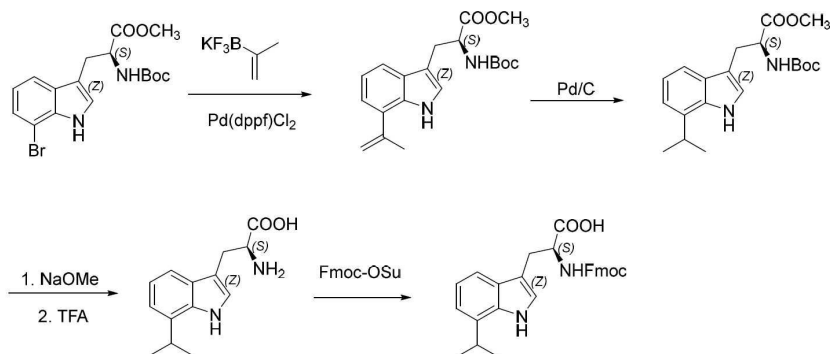


[0826]

[0827] 7-이소프로필 트립토판의 합성

[0828] 7-이소프로필 트립토판은 반응식 2에 나타난 방법에 따라 합성하였다:

[0829] 반응식 2

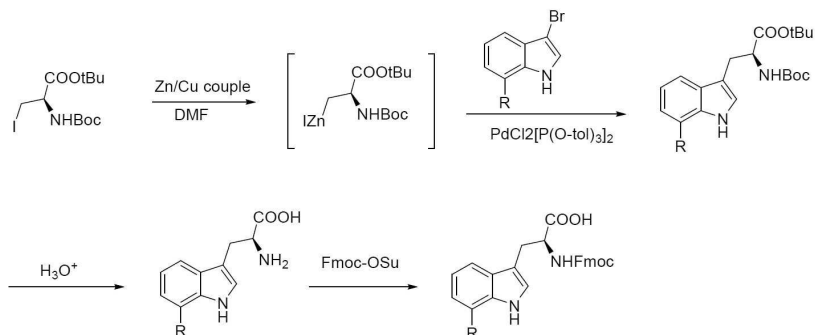


[0830]

[0831] 추가의 7-치환된 트립토판의 합성

[0832] 추가의 7-치환된 트립토판이 반응식 3에 나타난 방법에 따라 합성되었거나 합성될 수 있다:

[0833] 추가의 7-치환된 트립토판



[0834]

[0835] 상기 식에서, R은 시아노, 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 또는 알콕시이다.

[0836] 실시예 1: 펩티드 단량체의 합성

[0837] 본 발명의 펩티드 단량체는 메리필드(Merrifield) 고상 합성 기술을 사용하여 단백질 테크놀로지즈 심포니 (Protein Technology's Symphony) 다중 채널 합성기 상에서 합성하였다. 상기 펩티드는 HBTU (O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트), 디이소프로필에틸아민 (DIEA) 커플링 조건을 이용하여 어셈블리(assembly)하였다. 일부 아미노산 커플링의 경우, PyAOP (7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피콜리 디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 및 DIEA 조건을 사용하였다. 링크 아미드(Rink Amide) MBHA 수지 (100-200 메쉬, 0.57 mmol/g)는 C-말단 아미드를 갖는 펩티드에 사용하였고, N- α -Fmoc 보호된 아미노산을 포함하는 미리 로딩된 왕(Wang) 수지는 C-말단 산을 갖는 펩티드에 사용하였다. 커플링 시약 (미리 혼합된 HBTU 및 DIEA)을 100 mmol 농도로 제조하였다. 유사하게, 아미노산 용액을 100 mmol 농도로 제조하였다. 본 발명의 펩티드 억제제는 의화학 최적화 및/또는 파지 디스플레이를 기반으로 하여 확인하고, 스크리닝하여 우수한 결합 및/또는 억제 특성을 갖는 것을 확인하였다.

[0838] 어셈블리

[0839] 펩티드는 표준 심포니 프로토콜을 이용하여 어셈블리하였다. 펩티드 서열은 하기와 같이 어셈블리하였다: 각 반응 바이알 중 수지 (250 mg, 0.14 mmol)를 4 ml의 DMF로 2회 세척한 후, 10분 동안 2.5 ml의 20% 4-메틸 피페리딘으로 처리하였다 (Fmoc 탈보호). 이후, 수지를 여과하여 DMF (4 ml)로 2회 세척하고, 추가로 30분 동안 N-메틸 피페리딘으로 재처리하였다. 수지를 다시 DMF (4 ml)로 3회 세척한 후, 2.5 ml의 아미노산 및 2.5 ml의 HBTU-DIEA 혼합물을 첨가하였다. 45분 동안 빈번하게 교반한 후, 수지를 여과하고, DMF (매회 4 ml씩)로 3회 세척하였다. 본 발명의 전형적인 펩티드에 대하여 이중 커플링을 수행하였다. 커플링 반응 완료 후, 수지는 다음 아미노산 커플링을 진행하기 전에 DMF (매회 4 ml씩)로 3회 세척하였다.

- [0840] 올레핀을 형성하기 위한 고리 폐쇄 복분해
- [0841] 수지 (100 μmol)를 2 ml의 DCM (3×1 분)으로 세척한 다음, 2 ml의 DCE (3×1 분)로 세척한 후, DCE (4.94 mg ml⁻¹; 수지 치환과 관련하여 20 mol%) 중 6 mM 그럽스 제1세대 촉매(Grubbs' first-generation catalyst) 용액의 2 ml 용액으로 처리하였다. 용액을 질소하에서 밤새 (12시간) 환류시킨 후 배출하였다. 수지를 DMF (매회 4 ml씩); DCM (4 ml)로 3회 세척한 후, 건조시키고 절단하였다.
- [0842] 절단
- [0843] 펩티드 어셈블리 완료 후, 펩티드는 절단 시약, 예컨대, 시약 K (82.5% 트리글루오로아세트산, 5% 물, 5% 티오아니솔, 5% 페놀, 2.5% 1,2-에탄디티올)로 처리하여 수지로부터 절단하였다. 절단 시약은 수지로부터 뿐만 아니라, 남은 모든 측쇄 보호기로부터 펩티드를 성공적으로 절단할 수 있었다.
- [0844] 절단된 펩티드를 차가운 디에틸 에테르로 침전시킨 후, 에틸 에테르로 2회 세척하였다. 여액을 붓고, 차가운 에테르의 제2 분취량을 첨가하고, 상기 절차를 반복하였다. 조 펩티드를 아세트니트릴:물 (1% TFA와 함께 7:3) 용액에 용해시키고, 여과하였다. 이후, 선형 펩티드의 품질은 전자분무 이온화 질량 분석법 (ESI-MS) (Micromass/Waters ZQ)을 이용하여 확인한 후, 정제하였다.
- [0845] 산화를 통한 디설파이드 결합 형성
- [0846] 유리 티올 (예를 들어, diPen)을 함유하는 펩티드는 일반적인 Fmoc-SPPS 절차에 따라 링크 아미드-MBHA 수지 상에서 어셈블리하였다. 펩티드는 절단 시약 (90% 트리플루오로아세트산, 5% 물, 2.5% 1,2-에탄디티올, 2.5% 트리-이소프로필실란)으로 처리하여 수지로부터 절단하였다. 절단된 펩티드를 차가운 디에틸 에테르로 침전시킨 후, 에틸 에테르로 2회 세척하였다. 여액을 붓고, 차가운 에테르의 제2 분취량을 첨가하고, 상기 절차를 반복하였다. 조 펩티드를 아세트니트릴:물 (1% TFA와 함께 7:3) 용액에 용해시키고, 여과하여 원하는 비산화된 펩티드 조 펩티드를 얻었다.
- [0847] Cys, Pen, hCys, (D)Pen, (D)Cys 또는 (D)hCys를 보유하는 X4 및 X9를 포함하는, 절단된 조 펩티드를 20 ml의 물:아세트니트릴에 용해시켰다. 이후, 아세트산 중의 포화된 아이오딘을 황색이 지속될 때까지 교반하면서 적가하였다. 용액을 15분 동안 교반하고, 반응을 분석용 HPLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 반응이 완료되었을 때, 고체 아스코르브산을 용액이 투명해질 때까지 첨가하였다. 이어서, 용매 혼합물을 먼저 물로 희석시킨 다음, 역상 HPLC 기계 상에 로딩 (루나 C18(Luna C18) 지지체, 10 μm , 100 Å, 이동상 A: 0.1% TFA를 함유하는 물, 이동상 B: 0.1% TFA를 함유하는 아세트니트릴 (ACN), 구배는 5% B로 시작하여, 15 ml/분의 유속으로 60분에 걸쳐 50% B까지 변화됨)하여 정제하였다. 이후, 순수한 생성물을 함유하는 분획물을 동결건조기 상에서 동결 건조시켰다.
- [0848] 티오에테르 결합 형성
- [0849] 유리 티올 (예를 들어, Cys) 및 hSer (OTBDMS)을 함유하는 펩티드는 일반적인 Fmoc-SPPS 절차에 따라 링크 아미드-MBHA 수지 상에서 어셈블리하였다. 수지를 2시간 동안 DCM 중에서 PPh₃ (10 당량) 및 Cl₃CCN (10 당량)으로 처리하여 염소화를 수행하였다. 펩티드는 절단 시약 (90% 트리플루오로아세트산, 5% 물, 2.5% 1,2-에탄디티올, 2.5% 트리-이소프로필실란)으로 처리하여 수지로부터 절단하였다. 절단된 펩티드를 차가운 디에틸 에테르로 침전시킨 후, 에틸 에테르로 2회 세척하였다. 여액을 붓고, 차가운 에테르의 제2 분취량을 첨가하고, 상기 절차를 반복하였다. 조 펩티드를 아세트니트릴:물 (1% TFA와 함께 7:3) 용액에 용해시키고, 여과하여 원하는 비고리화된 조 펩티드를 얻었다.
- [0850] X4 및 X9 위치 또는 X9 및 X4 위치에 유리 티올 (예를 들어, Cys, Pen, hCys, (D)Pen, (D)Cys 또는 (D)hCys) 및 알킬 할라이드 (hSer(C1))를 보유하는 조 펩티드를 pH 8.5의 0.1 M TRIS 완충제 중에 용해시켰다. 고리화를 실온에서 밤새 허용하였다. 이어서, 용매 혼합물을 먼저 물로 2배 희석시킨 후, 역상 HPLC 기계 상에 로딩 (루나 C18 지지체, 10 μm , 100 Å, 이동상 A: 0.1% TFA를 함유하는 물, 이동상 B: 0.1% TFA를 함유하는 아세트니트릴 (ACN), 구배는 5% B로 시작하여, 15 ml/분의 유속으로 60분에 걸쳐 50% B까지 변화됨)하여 정제하였다. 이후, 순수한 생성물을 함유하는 분획물을 동결건조기 상에서 동결 건조시켰다.
- [0851] 정제
- [0852] 게미니(Gemini) C18 컬럼 (4.6 mm x 250 mm) (Phenomenex) 상에서 분석용 역상, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 수행하였다. 게미니 10 μm C18 컬럼 (22 mm x 250 mm) (Phenomenex) 또는 주피터(Jupiter) 10 μm , 300 Å C18 컬럼 (21.2 mm x 250 mm) (Phenomenex) 상에서 반-분취용 역상 HPLC를 수행하였다. 분리는 완충제

A 중 B의 선형 구배 (이동상 A: 0.15% TFA를 함유하는 물, 이동상 B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴 (ACN))를 사용하여, 1 mL/분 (분석용) 및 15 mL/분 (분취용)의 유속으로 달성하였다. 분리는 완충제 A 중 B의 선형 구배 (이동상 A: 0.15% TFA를 함유하는 물, 이동상 B: 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴 (ACN))를 사용하여, 1 mL/분 (분석용) 및 15 mL/분 (분취용)의 유속으로 달성하였다.

[0853] 실시예 1A: 펩티드 단량체의 추가 대표적인 합성

[0854] 펩티드 Ac-[Pen]*-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]*-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[Nal]-[αMeK]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[Ahx]-NH₂ (Pen-Pen 형태 디설파이드 결합) (서열 번호 70) (펩티드 #70)의 합성

[0855] 펩티드 #70을 Fmoc 고상 펩티드 합성 기술을 사용하여 제조하였다.

[0856] 펩티드 #70은 문헌에 보고된 표준 Fmoc 보호 합성 조건을 사용하여 링크 아미드 MBHA 수지 상에 생성하였다. 생성된 펩티드를 강산으로 절단한 후 침전시켜 수지 및 보호기로부터 분리하였다. 디설파이드 결합을 형성하기 위한 산화를 수행한 다음 RPHPLC 및 반대 이온 교환에 의한 정제를 수행하였다. 순수한 분획물의 동결건조로 최종 생성물 펩티드 #70을 얻었다.

[0857] 팽윤 수지: 10 g의 링크 아미드 MBHA 고상 수지 (0.66 mmol/g 로딩)를 필터 프릿, 분쇄 유리 조인트 및 진공 측면 암이 있는 250 ml 펩티드 용기로 옮겼다. 수지를 DMF로 3회 세척하였다.

[0858] 단계 1: Fmoc-아미노헥산산 (Ahx)의 커플링: 수지 결합된 Fmoc기의 탈보호는 팽윤된 수지에 수지층 2-부피의 DMF 중 20% 4-메틸 피페리딘을 첨가하고, 배출하기 전에 3-5분 동안 진탕함으로써, 그리고 수지층 2-부피의 4-메틸 피페리딘 용액을 이차 첨가하고, 추가 20-30분 동안 진탕함으로써 실현되었다. 탈보호 후, 수지를 진탕하면서 DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-아미노헥산산 (3 당량, 7.1 g)를 Oxyma (4.5 당량, 4.22 g)와 함께 100 ml의 DMF에 용해시켰다. DIC (3.9 당량, 4 ml)를 첨가하고 탈보호된 수지를 첨가하기 전에 15분 동안 진탕하여 산의 사전 활성화를 달성하였다. DIC의 추가 분취량 (2.6 당량, 2.65 ml)을 커플링 약 15분 후에 첨가하였다. 커플링 반응의 진행은 비색 카이저 시험으로 모니터링하였다. 반응이 완료된 것으로 판단되면, 다음 탈보호/커플링 주기를 시작하기 전에 진탕하면서 수지를 DMF로 3회 세척하였다.

[0859] 단계 2: Fmoc-아미노이소부티르산 (Aib)의 커플링: 수지 결합된 Fmoc기의 탈보호는 팽윤된 수지에 수지층 2-부피의 DMF 중 20% 4-메틸 피페리딘을 첨가하고, 배출하기 전에 3-5분 동안 진탕함으로써, 그리고 수지층 2-부피의 4-메틸 피페리딘 용액을 이차 첨가하고, 추가 20-30분 동안 진탕함으로써 실현되었다. 탈보호 후, 수지를 진탕하면서 DMF로 3회 세척하였다. Fmoc-아미노이소부티르산 (3 당량, 6.5 g)을 Oxyma (4.5 당량, 4.22 g)와 함께 100 ml의 DMF에 용해시켰다. DIC (3.9 당량, 4 ml)를 첨가하고 Ahx 결합 수지를 첨가하기 전에 15분 동안 진탕하여 산의 사전 활성화를 달성하였다. 커플링 약 15분 후에 DIC의 추가 분취량 (2.6 당량, 2.65 ml)을 첨가하였다. 커플링 반응의 진행은 비색 카이저 시험으로 모니터링하였다. 반응이 완료된 것으로 판단되면, 다음 탈보호/커플링 주기를 시작하기 전에 진탕하면서 수지를 DMF로 3회 세척하였다.

[0860] 단계 3: Fmoc-Asn(Trt)-OH의 커플링: Fmoc를 수지 결합된 3Pal의 N-말단으로부터 제거하고, 수지를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. Fmoc-Asn(Trt)-OH (2 당량, 8 g)를 Oxyma (3 당량, 2.81 g)와 함께 100 ml의 DMF에 용해시켰다. Aib-Ahx-아미드 수지에 첨가하기 전에, ~15분 동안 산의 사전 활성화를 위해 DIC (2.6 당량, 2.65 ml)를 첨가하였다. ~15분 후, DIC (1.4 당량, 1.43 ml)의 추가 분취량을 반응에 첨가하였다. 카이저 시험에 의해 결정된 바와 같이 반응이 완료되면, 다음 탈보호/커플링 주기를 시작하기 전에 수지를 DMF로 다시 3회 세척하였다.

[0861] 단계 4: Fmoc-Lys(Ac)-OH의 커플링: Fmoc를 수지 결합된 아스파라긴의 N-말단으로부터 제거하고, 수지를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. Fmoc-Lys(Ac)-OH (2 당량, 5.4 g)를 Oxyma (3 당량, 2.81 g)와 함께 100 ml의 DMF에 용해시켰다. Asn(Trt)-Aib-Ahx-아미드 수지에 첨가하기 전에, ~15분 동안 산의 사전 활성화를 위해 DIC (2.6 당량, 2.65 ml)를 첨가하였다. ~15분 후, DIC (1.4 당량, 1.43 ml)의 추가 분취량을 반응에 첨가하였다. 카이저 시험에 의해 결정된 바와 같이 반응이 완료되면, 다음 탈보호/커플링 주기를 시작하기 전에 수지를 DMF로 다시 3회 세척하였다.

[0862] 단계 5: Fmoc-αMe-리신(Boc)-OH의 커플링: Fmoc를 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 제거하고, 수지를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. Fmoc-αMe-리신 (3 당량, 9.7 g)를 Oxyma (4.5 당량, 4.22 g)와 함께 100 ml의 DMF에 용해시켰다. Lys(Ac)-Asn(Trt)-Aib-Ahx-아미드 수지에 첨가하기 전에, ~15분 동안 산의 사전 활성화를 위해 DIC (3.9 당량, 4 ml)를 첨가하였다. ~15분 후, DIC (2.6 당량, 2.65 ml)의 추가 분취량을 반응에

첨가하였다. 카이저 시험에 의해 결정된 바와 같이 반응이 완료되면, 다음 탈보호/커플링 주기를 시작하기 전에 수지를 DMF로 다시 3회 세척하였다.

[0863] 단계 6: Fmoc-3-(2-나프틸)-L-알라닌 (Nal)의 커플링: Fmoc를 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 제거하고, 수지를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. Fmoc-3-(2-나프틸)-L-알라닌 (3 당량, 8.7 g)을 Oxyma (4.5 당량, 4.22 g)와 함께 100 ml의 DMF에 용해시켰다. αMeLys(Boc)-Lys(Ac)-Asn(Trt)-Aib-Ahx-아미드 수지에 첨가하기 전에, ~15분 동안 산의 사전 활성화를 위해 DIC (3.9 당량, 4 ml)를 첨가하였다. ~15분 후, DIC (2.6 당량, 2.65 ml)의 추가 분취량을 반응에 첨가하였다. 카이저 시험에 의해 결정된 바와 같이 반응이 완료되면, 다음 탈보호/커플링 주기를 시작하기 전에 수지를 DMF로 다시 3회 세척하였다.

[0864] 단계 7: Fmoc-4-[2-(Boc-아미노-에톡시)]-L-페닐알라닌 (Fmoc-AEF)의 커플링: Fmoc를 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 제거하고, 수지를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. Fmoc-4-[2-(Boc-아미노-에톡시)]-L-페닐알라닌 (3 당량, 10.8 g)를 Oxyma (4.5 당량, 4.22 g)와 함께 100 ml의 DMF에 용해시켰다. Nal-αMeLys(Boc)-Lys(Ac)-Asn(Trt)-Aib-Ahx-아미드 수지에 첨가하기 전에, ~15분 동안 산의 사전 활성화를 위해 DIC (3.9 당량, 4 ml)를 첨가하였다. ~15분 후, DIC (2.6 당량, 2.65 ml)의 추가 분취량을 반응에 첨가하였다. 카이저 시험에 의해 결정된 바와 같이 반응이 완료되면, 다음 탈보호/커플링 주기를 시작하기 전에 수지를 DMF로 다시 3회 세척하였다.

[0865] 단계 8: Fmoc-Pen(Trt)-OH의 커플링: Fmoc를 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 제거하고, 수지를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. Fmoc-Pen(Trt)-OH (3 당량, 12.14 g)를 Oxyma (4.5 당량, 4.22 g)와 함께 100 ml의 DMF에 용해시켰다. AEF-Nal-αMeLys(Boc)-Lys(Ac)-Asn(Trt)-Aib-Ahx-아미드 수지에 첨가하기 전에, ~15분 동안 산의 사전 활성화를 위해 DIC (3.9 당량, 4 ml)를 첨가하였다. ~15분 후, DIC (2.6 당량, 2.65 ml)의 추가 분취량을 반응에 첨가하였다. 카이저 시험에 의해 결정된 바와 같이 반응이 완료되면, 다음 탈보호/커플링 주기를 시작하기 전에 수지를 DMF로 다시 3회 세척하였다.

[0866] 단계 9: Fmoc-Lys(Ac)-OH의 커플링: Fmoc를 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 제거하고, 수지를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. Fmoc-Lys(Ac)-OH (2 당량, 5.4 g)를 Oxyma (3 당량, 2.81 g)와 함께 100 ml의 DMF에 용해시켰다. Pen(Trt)-AEF-Nal-αMeLys(Boc)-Lys(Ac)-Asn(Trt)-Aib-Ahx-아미드 수지에 첨가하기 전에, ~15분 동안 산의 사전 활성화를 위해 DIC (2.6 당량, 2.65 ml)를 첨가하였다. ~15분 후, DIC (1.4 당량, 1.43 ml)의 추가 분취량을 반응에 첨가하였다. 카이저 시험에 의해 결정된 바와 같이 반응이 완료되면, 다음 탈보호/커플링 주기를 시작하기 전에 수지를 DMF로 다시 3회 세척하였다.

[0867] 단계 10: Fmoc-7-Me-Trp-OH의 커플링: Fmoc를 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 제거하고, 수지를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. Fmoc-7-Me-Trp-OH (2 당량, 5.81 g)를 Oxyma (3 당량, 2.81 g)와 함께 100 ml의 DMF에 용해시켰다. Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-αMeLys(Boc)-Lys(Ac)-Asn(Trt)-Aib-Ahx-아미드 수지에 첨가하기 전에, ~15분 동안 산의 사전 활성화를 위해 DIC (2.6 당량, 2.65 ml)를 첨가하였다. ~15분 후, DIC (1.4 당량, 1.43 ml)의 추가 분취량을 반응에 첨가하였다. 카이저 시험에 의해 결정된 바와 같이 반응이 완료되면, 다음 탈보호/커플링 주기를 시작하기 전에 수지를 DMF로 다시 3회 세척하였다.

[0868] 단계 11: Fmoc-Thr(tBu)-OH의 커플링: Fmoc를 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 제거하고, 수지를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. Fmoc-Thr(tBu)-OH (4 당량, 10.5 g)를 Oxyma (6 당량, 5.62 g)와 함께 100 ml의 DMF에 용해시켰다. 7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-αMeLys(Boc)-Lys(Ac)-Asn(Trt)-Aib-Ahx-아미드 수지에 첨가하기 전에, ~15분 동안 산의 사전 활성화를 위해 DIC (5.2 당량, 5.3 ml)를 첨가하였다. ~15분 후, DIC (2.6 당량, 2.65 ml)의 추가 분취량을 반응에 첨가하였다. 카이저 시험에 의해 결정된 바와 같이 반응이 완료되면, 다음 탈보호/커플링 주기를 시작하기 전에 수지를 DMF로 다시 3회 세척하였다.

[0869] 단계 12: Fmoc-Asn(Trt)-OH의 커플링: Fmoc를 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 제거하고, 수지를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. Fmoc-Asn(Trt)-OH (4 당량, 15.8 g)를 Oxyma (6 당량, 5.62 g)와 함께 100 ml의 DMF에 용해시켰다. Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-αMeLys(Boc)-Lys(Ac)-Asn(Trt)-Aib-Ahx-아미드 수지에 첨가하기 전에, ~15분 동안 산의 사전 활성화를 위해 DIC (5.2 당량, 5.3 ml)를 첨가하였다. ~15분 후, DIC (2.6 당량, 2.65 ml)의 추가 분취량을 반응에 첨가하였다. 카이저 시험에 의해 결정된 바와 같이 반응이 완료되면, 다음 탈보호/커플링 주기를 시작하기 전에 수지를 DMF로 다시 3회 세척하였다.

[0870] 단계 13: Fmoc-Pen(Trt)-OH의 커플링: Fmoc를 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 제거하고, 수지를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. Fmoc-Pen(Trt)-OH (2 당량, 8.1 g)를 Oxyma (3 당량, 2.81 g)와 함께 100 ml의

DMF에 용해시켰다. Asn(Trt)-Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal- α MeLys(Boc)-Lys(Ac)-Asn(Trt)-Aib-Ahx-아미드 수지에 첨가하기 전에, ~15분 동안 산의 사전 활성화를 위해 DIC (2.6 당량, 2.65 ml)를 첨가하였다. ~15분 후, DIC (2.6 당량, 2.65 ml)의 추가 분취량을 반응에 첨가하였다. 카이저 시험에 의해 결정된 바와 같이 반응이 완료되면, 생성된 펩티드의 최종 탈보호 및 아세트산 캡핑 전에 수지를 DMF로 다시 3회 세척하였다.

[0871] 단계 14: 아세틸 캡핑: Fmoc를 수지 결합된 펩티드의 N-말단으로부터 제거하고, 수지를 이전에 기술된 바와 같이 세척하였다. 150 ml의 캡핑 시약 A (THF/아세트산 무수물/피리딘, 80:10:10)를 생성된 Pen(Trt)-Asn(Trt)-Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal- α MeLys(Boc)-Lys(Ac)-Asn(Trt)-Aib-Ahx-아미드 수지에 첨가하였다. 수지를 DMF로 3회 세척한 다음, DCM으로 5회 세척하였다. 수지를 50 ml의 원심분리 튜브에 5개로 나누고, TFA로 절단하기 전에 1.5시간 동안 진공 하에 두었다.

[0872] 단계 15: TFA 절단 및 에테르 침전: 200 ml의 TFA 절단 카테일 (90/5/2.5/2.5 TFA/물/Tips/DODT)을 준비하였다. 40 ml의 절단 카테일을 보호형 수지 결합된 펩티드를 함유하는 5개의 튜브 각각에 첨가하고 2시간 동안 진탕하였다. 이용된 수지를 여과하고, 침전을 위해 여액을 침전용 18-50 ml의 원심분리 튜브에 고르게 나누었다. 차가운 디에틸 에테르를 각각에 첨가하여 백색 침전물을 형성한 다음 원심분리하였다. 에테르를 폐기물에 붓고, 침전물의 에테르 세척을 2회 더 수행하였다. 생성된 백색 침전물 케이크를 후드에서 밤새 건조시켜 조환원 펩티드를 얻었다.

[0873] 단계 16: 디설파이드 산화: 조 펩티드를 4개의 1L 배치(batch)로 산화 및 정제하였다. ~2.5 g의 조 펩티드를 1L의 20% ACN/물에 용해하였다. I₂의 황색/갈색이 남아 있고 퇴색하지 않을 때까지, 아세트산/메탄올 중 아이오딘 포화 용액을 교반하면서 1L의 펩티드 용액에 적가하였다. 밝은 노란색 용액을 5분 동안 방치한 후, 과량의 I₂를 소량의 아스코르브산으로 퀀칭시켰다.

[0874] 단계 17: RP-HPLC 정제: RP-HPLC 정제는 각각의 I₂ 산화 직후에 수행하였다. 분취용 정제 컬럼 (Phenomenex, 루나, C18(2), 100A, 250x50mm)을 MPA 중 20% MPB (MPA = 0.1% TFA/물, MPB = ACN 중 0.1% TFA)로 70 ml/분으로 평형화하였다. 1 L의 퀀칭된 산화된 펩티드를 70 ml/분으로 평형화된 컬럼 상에 로딩하였다. 용매 전면 용출 후, 70 ml/분으로 60분에 걸쳐 25-45% MPB의 용출 구배를 실행하였다. 원하는 물질을 분획으로 분리하고 각각을 분석용 RPHPLC로 분석하였다. 4가지 정제 모두로부터의 순수한 분획을 합하고 동결건조하여 반대이온 교환을 위해 준비된 정제된 TFA 염을 얻었다.

[0875] 단계 18: 아세테이트에 대한 반대이온 교환: 동일한 분취용 RP-HPLC 컬럼을 MPA 중 5% MPB로 70 ml/분으로 평형화하였다 (MPA = 물 중 0.3% AcOH, MPB = ACN 중 0.3% AcOH, MPC = 물 중 0.5M NH₄OAc). 정제된 펩티드 TFA 염을 50/50 ACN/물에 용해시키고, 15% ACN으로 희석하였다. 용액을 70 ml/분으로 평형화된 컬럼 상에 로딩하고, 용매 전면 용출하였다. 포획된 펩티드를 MPA 중 5% MPB로 5분 동안 세척하였다. 이후, 포획된 펩티드를 MPC 중 5% MPB로 40분 동안 70 ml/분으로 세척하여, 아세테이트에 대한 반대이온으로 교환하였다. 그 다음, 포획된 펩티드를 시스템으로부터 모든 NH₄OAc 형성 시스템을 제거하기 위해, 70 ml/분으로 10분 동안 MPA 중 5% MPB로 세척하였다. 마지막으로, 펩티드를 MPA 중 5-70% MPB의 구배로 60분에 걸쳐 용출하고 분획을 수집하였다.

[0876] 단계 19: 최종 동결건조 및 분석: 수집된 분획물을 분석용 RP-HPLC로 분석하고, >95% 순도의 모든 분획물을 합하였다. 합한 분획의 동결건조로 RPHPLC에 의해 결정된 바와 같이 순도 >95%인 백색 분말로서 #70을 얻었다. LC/MS로 펩티드 동일성을 확인하였다.

[0877] 실시예 2: 인터루킨-23 수용체에 대한 인터루킨-23 결합의 펩티드 억제

[0878] 저농도 (예를 들어, IC₅₀ < 10 nM)에서 활성인 IL-23 신호전달의 펩티드 억제제를 확인하기 위해 펩티드 최적화를 수행하였다. 펩티드는 하기에 기술된 바와 같이, 인간 IL-23R에 대한 IL-23의 결합을 억제하고 IL-23/IL-23R 기능적 활성을 억제하는 펩티드를 확인하기 위해 시험하였다.

[0879] 하기 기술된 바와 같이, 펩티드 활성을 측정하기 위해 검정법을 수행하였고, 상기 검정법의 결과는 하기 표 E1-E3에 제시되어 있다. 인간 ELISA는 하기 기술되는 IL-23-IL-23R 경쟁적 결합 검정법을 나타내고, 래트 ELISA는 하기 기술되는 래트 IL-23R 경쟁적 결합 ELISA 검정법을 나타내고, pStat3HTRF는 하기 기술되는 DB 세포 IL-23R pSTAT3 세포 검정법을 나타낸다. 표 E1에 도시된 펩티드는 상기 펩티드 중의 2개의 Pen 잔기 사이에 형성된 디설파이드 가교를 통해 고리화된 것이다. 표 E1에 도시된 펩티드는 명시된 아미노산 잔기 사이의 티오에테르 결합을 통해 고리화된 것이다. 표 E1은 티오에테르 고리화를 도식하는 예시적인 구조를 제공하며, 이는 표에서는

용어 "사이클로"로 표시되어 있고, 사이클릭 영역은 용어 "사이클로" 바로 다음에 괄호로 표시되어 있다. 특정 펩티드의 경우, 잔기 Abu는 명시된 바와 같이 존재하는 반면, 예를 들어 고리화되지 않은 형태와 관련된 다른 실시양태에서, Abu는 hSer(C1) 또는 호모Ser 잔기로 지칭될 수 있다.

[0880] IL-23-IL-23R 경쟁적 결합 ELISA

[0881] 임플론(Immulon)® 4HBX 플레이트를 50 ng/웰의 IL-23R_huFC로 코팅하고, 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 웰을 PBST로 4회 세척하고, 3% 탈지유를 함유하는 PBS로 실온에서 1시간 동안 차단시키고, PBST로 다시 4회 세척하였다. 시험 펩티드의 연속 희석액, 및 검정용 완충제 (1% 탈지유를 함유하는 PBS)에 희석된, 최종 농도 2 nM의 IL-23을 각 웰에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 웰을 세척한 후, 검정용 완충제 중에 희석된 50 ng/웰의 염소 항-p40 다클론성 항체 (R&D Systems #AF309)와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켜 결합된 IL-23을 검출하였다. 웰을 PBST로 다시 4회 세척하였다. 이후, 검정용 완충제 중에 1:5000으로 희석된 2 차 항체, HRP 접합된 당나귀 항-염소 IgG (Jackson ImmunoResearch Laboratories #705-035-147)를 첨가하고, 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 마지막으로 플레이트를 상기와 같이 세척하였다. TMB 원 컴포넌트 HRP 막 기질(TMB One Component HRP Membrane Substrate)을 이용하여 신호를 시각화하고, 2 M 황산으로 퀀칭시키고, 분광분석법에 의해 450 nm에서 판독하였다. 상기 데이터로부터 측정된 각종의 시험 펩티드에 대한 IC₅₀ 값은 표 E1-E3에 제시되어 있다.

[0882] 래트 IL-23R 경쟁적 결합 ELISA

[0883] 검정용 플레이트를 300 ng/웰의 래트 IL-23R_huFC로 코팅하고, 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 웰을 세척하고, 차단시키고, 다시 세척하였다. 시험 펩티드의 연속 희석액 및 최종 농도 7 nM의 IL-23을 각 웰에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 웰을 세척한 후, 염소 항-p40 다클론성 항체, 이어서, HRP 접합된 당나귀 항-염소 IgG로 결합된 IL-23을 검출하였다. TMB 원 컴포넌트 HRP 막 기질을 이용하여 신호를 시각화하고, 2 M 황산으로 퀀칭시켰다. 상기 데이터로부터 측정된 각종의 시험 펩티드에 대한 IC₅₀ 값은 표 E1-E3에 제시되어 있다.

[0884] DB 세포 IL-23R pSTAT3 세포 검정법

[0885] IL-23은 생체내에서 Th17 분화를 지원하고 유지하는 데 중심적인 역할을 한다. 이 과정은 주로 신호변환자 및 전사활성자 3(Signal Transducer and Activator of Transcription 3: STAT3)을 통해 매개되는 것으로 여겨지며, (pSTAT3를 생성하는) STAT3의 인산화는 RORC 및 전-염증성 IL-17의 상향조절을 유도한다. 본 세포 검정법은 시험 화합물의 존재 하에 IL-23으로 자극되는 경우, IL-23R-발현 DB 세포에서 pSTAT3의 수준을 조사한다. 10% FBS 및 1% 글루타민으로 보충된, RPMI-1640 배지 (ATCC #30-2001) 중에서 배양된 DB 세포 (ATCC #CRL-2289)를 96 웰 조직 배양 플레이트에서 5 X 10E5개의 세포/웰로 시딩하였다. 시험 펩티드의 연속 희석액 및 최종 농도 0.5 nM의 IL-23을 각 웰에 첨가하고, 5% CO₂ 습윤화된 인큐베이터에서 30분 동안 37℃로 인큐베이션하였다. 제조사의 2 플레이트 검정 프로토콜에 따라 시스바이오(Cisbio) HTRF pSTAT3 세포 검정용 키트를 사용하여 세포 용해물 중 포스포-STAT3 수준의 변화를 검출하였다. 상기 데이터로부터 측정된 IC₅₀ 값은 표 E1에 제시되어 있다. 제시되어 있지 않거나, "0"로 표시된 경우, 데이터는 아직 결정되지 않은 것이었다.

[0886] PBMC pSTAT3 검정

[0887] 건강한 기증자로부터의 동결보존된 말초혈액 단핵세포(PBMC)를 해동하고 CTL 항응집제 세척제가 보충된 ImmunoCult-XF T 세포 확장 배지(XF-TCM)에서 2회 세척하였다. 세포를 계수하고, 페니실린/스트렙토마이신 및 100 ng/mL IL-1β (BioLegend, 579404)이 보충된 mL XF-TCM당 2x10⁵개 세포로 재현탁하고, 항-CD3(eBioscience, 16-0037-85 또는 BD Pharmingen, 555329)로 코팅된 조직 배양 플라스크에서 37℃, 5% CO₂ 하에 배양하였다. 배양 4일째에 PBMC를 수집하고 0.1% BSA(RPMI-BSA)가 보충된 RPMI-1640에서 2회 세척하고, 직립 조직 배양 플라스크의 RPMI-BSA에서 37℃, 5% CO₂ 하에 4시간 동안 인큐베이션하였다. 이 '기아'에 이어, 30 μL RPMI-BSA 중 총 6x10⁴ 세포를 펩티드 또는 DMSO로 사전 스포팅한 384 웰 플레이트의 각 웰로 옮겼다. 세포를 5 ng/mL의 최종 농도로 IL-23을 첨가하기 전에 30분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 5% CO₂, 37℃에서 30분 동안 사이토카인으로 자극한 다음, 10분 동안 얼음으로 옮기고, 용해시켰다. 세포 용해물은 phospho-STAT 패널 키트(Meso Scale Discovery, K15202D)를 사용하여 인산화된 STAT3을 측정할 때까지 -80℃에서 보관하였다.

표 E1. 본 발명의 예시적인 펩티드의 IC₅₀*

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC ₅₀ (nM)
1	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[3-Quin]-[a- MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH ₂	0.602	
2	[프로피온산]-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q- [Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;	0.782	3.3
3	[프로피온산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;	2.31	40
4	[프로피온산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q- [Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N- [THP]-NH ₂ ;	4.17	
5	[3,3,3-트리플루오로프로피온산]-[(D)Arg]- [Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2- 아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]- NH ₂ ;	2.94	4.7
6	[프로피온산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-[Lys(COCF ₃)]-N-[THP]-NH ₂ ;	2.46	8.6
7	[프로피온산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-[Lys(COtBu)]-N-[THP]-NH ₂ ;	3.87	8.6
8	[프로피온산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH ₂ ;	24.6	
9	[펜탄산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N- [THP]-NH ₂ ;	3.12	29
10	[프로피온산]-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;	4.16	4.6
11	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]- [Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a- MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;	13.9	
12	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2- 아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-ac;		20

[0888]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
13	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
14	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[N-Me-bAla]-NH ₂ ;		
15	pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-Q-N-[THP]-NH ₂ ;		
16	Ac-[(D)Arg]-[Cys]-Q-T-W-Q-A-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Orn(COMe)]-N-[THP]-NH ₂ ;		
17	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-F-NH ₂ ;		3.4
18	[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
19	pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-[Hyp]-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
20	pr-[(D)Arg]-[Cys]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		3.1
21	pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		21
22	[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		22
23	pr-[(D)Arg]-[Cys]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		17
24	N ₃ _Acid-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
25	FPrp 트리아졸 Me_Acid-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		21

[0889]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
26	pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COtBu)]-N-F-NH2;		8.2
27	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-F-NH2;		11
28	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-F-[Aib]-NH2;		23
29	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-[a-MePhe]-NH2;		30
30	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-Q-N-[a-MePhe]-NH2;		25
31	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-ameW-NH2;		16
32	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-I[2-Nal]-NH2;		19
33	pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(CO2 알릴)]-N-F-NH2;		11
34	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[Phe(4-CONH2)]-NH2;		5.8
35	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[2-Nal]-NH2;		25
36	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMe(4-F)Phe]-NH2;		14
37	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[THP]-NH2;		11
38	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-[aMeGlu]-N-[THP]-NH2;		4.3

[0890]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
39	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Ahc]-[aMeGlu]-N-[THP]-NH ₂ ;		92
40	Ac-[(D)Arg]-[Cys]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Ahc]-[aMeGlu]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		220
41	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-[Phe(3,4- ϵ OMe)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		2500
42	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Ahc]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		6.7
43	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-F-[Aib]-[a-MeLys]-NH ₂ ;		8.2
44	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH ₂ ;		9.3
45	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Ahc]-[aMeGlu]-N-F-[Aib]-[a-MeLys]-NH ₂ ;		17
46	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[Phe(3,5- ϵ F)]-NH ₂ ;		48
47	[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-(Boc)아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		5.3
48	pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-F-NH ₂ ;		7.2
49	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Aib]-N-F-NH ₂ ;		18
50	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Ahc]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		14
51	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COcPr)]-N-[THP]-NH ₂ ;		27

[0891]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
52	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COPr)]-N-[THP]-NH ₂ ;		16
53	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-F-NH ₂ ;		29
54	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COEt)]-N-F-NH ₂ ;		47
55	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COPr)]-N-F-NH ₂ ;		25
56	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH ₂ ;		4.9
57	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COEt)]-N-[THP]-NH ₂ ;		18
58	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COPr)]-N-F-NH ₂ ;		35
59	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COPent)]-N-F-NH ₂ ;		67
60	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COCF ₃)]-N-F-NH ₂ ;		44
61	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COiPr)]-N-F-NH ₂ ;		70
62	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[3Quin]-[THP]-E-N-[Aib]-NH ₂ ;	0.413	
63	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-NH ₂ ;	1.02	
64	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-NH ₂ ;	0.889	

[0892]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
65	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH ₂ ;	0.966	
66	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;	2.27	
67	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;	5.52	
68	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[aMePhe]- am;	7	
69	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[(D)aMePhe]-NH ₂ ;	2.75	
70	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[Aib-Ahx]-NH ₂ ;	1.22	
71	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bhPhe]-NH ₂ ;	3.39	
72	Ac-[Pen]-N-[(D)Dap]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a- MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]- NH ₂ ;	52.6	
73	Ac-[Pen]-N-[(D)Lys]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a- MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]- NH ₂ ;	51.1	
74	Ac-[Pen]-N-[(D)Asp]-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a- MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]- NH ₂ ;	73.1	
75	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[THP]-NH ₂ ;	0.787	8.9
76	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;	1.5	11
77	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;	0.353	6.4

[0893]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
78	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[Phe(3,4-디 OMe)]-NH ₂ ;		31
79	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[(D)Phe(3,4-디 OMe)]-NH ₂ ;		25
80	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[aMe(2-Nal)]-NH ₂ ;		46
81	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-[W(5-F)]-NH ₂ ;		30
82	Ac-[Pen]-Q-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		54
83	pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		33
84	Ac-[Pen]-Q-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH ₂ ;		54
85	pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		7.6
86	pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[aMe(2-Nal)]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
87	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH ₂ ;		3.6
88	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		3.7
89	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		12
90	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		3.7

[0894]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
91	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH2;		4.1
92	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH2;	0.206	3.3
93	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[a-MePhe]-NH2;		4.6
94	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[a-MePhe]-NH2;		12
95	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH2;		22
96	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(b-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH2;		
97	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH2;		31
98	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH2;		15
99	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH2;		4.2
100	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-[(D)Tyr]-NH2;		21
101	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-NH2;		0.74
102	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[a-MePhe]-NH2;		8.4
103	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(COCF3)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH2;		57

[0895]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
104	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		8.2
105	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		2.2
106	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		13
107	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-[(D)Tyr]-NH ₂ ;		11
108	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH ₂ ;		5.1
109	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(b-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
110	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-벤질)Asn]-NH ₂ ;		700
111	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;	1.29	
112	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-Phe[4-NH ₂]-NH ₂ ;	2.09	
113	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-NH ₂ ;		
114	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-(D)Phe[4-NH ₂]-NH ₂ ;		12
115	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-(D)Phe[3-NH ₂]-NH ₂ ;		39
116	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-[3Pal]-NH ₂ ;		20

[0896]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
117	Ac-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH ₂ ;		7.1
118	Ac-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		30
119	Ac-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		5.3
120	Ac-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH ₂ ;		4.9
121	Ac-[Cys]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH ₂ ;		41
122	Ac-[Cys]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		54
123	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		11
124	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		11
125	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-Ph)Asn]-NH ₂ ;		
126	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(2-아미노페닐))Asn]-NH ₂ ;		
127	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-Pip)Asn]-NH ₂ ;		48
128	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-Pyr)Asn]-NH ₂ ;		51
129	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(4-아미노페닐))Asn]-NH ₂ ;		

[0897]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
130	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(3-아미노페닐))Asn]-NH ₂ ;		9.2
131	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(4-Pyz))Asn]-NH ₂ ;		
132	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(5-인돌릴))Asn]-NH ₂ ;		
133	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(3-Pyz))Asn]-NH ₂ ;		21
134	pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
135	pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[(aMe)-4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
136	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-프로필아미노)Asn]-NH ₂ ;		
137	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(N-(이미다졸-2-일)메틸)Asn]-NH ₂ ;		14
138	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COCF ₃)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		7.6
139	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COtBu)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		6.6
140	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COCF ₃)]-N-[THP]-NH ₂ ;		2.6
141	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(COtBu)]-N-[THP]-NH ₂ ;		3.7
142	PentCO-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		4.9

[0898]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
143	비오틴-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]- [Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2- Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
144	비오틴-PEG2(2:2)-[(D)Arg](x,2:1, 3:2)- Pen(1:3,3:1)-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N- [THP]-NH ₂ ;		
145	비오틴-PEG3(2:2)-[(D)Arg](x,2:1, 3:2)- Pen(1:3,3:1)-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N- [THP]-NH ₂ ;		
146	FlagTag-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]- [Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2- Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		8.9
147	FlagTag-PEG2(2:2)-[(D)Arg](x,2:1, 3:2)- Pen(1:3,3:1)-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N- [THP]-NH ₂ ;		
148	FlagTag-PEG3(2:2)-[(D)Arg](x,2:1, 3:2)- Pen(1:3,3:1)-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N- [THP]-NH ₂ ;		
149	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [aMeLeu]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		2.3
150	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-[aMeGlu]-N-[aMeTyr]-NH ₂ ;		4.7
151	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[aMeTyr]-NH ₂ ;		5.7
201	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]- [Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2- Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂	12.7	
202	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4- (2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[Aib]-[(D)Tyr]-NH ₂ ;	0.637	
203	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2- 아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Aib]- NH ₂ ;		

[0899]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
204	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Aib]-NH ₂ ;		
206	FPrrp 트리아졸 Me_Acid-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
207	Pr-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
208	Pr-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
209	MeSO ₂ -[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
210	N ₃ _Acid-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
211	N ₃ _Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
212	MeSO ₂ -(D)Arg-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
213	[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
214	Pr-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]_에틸)-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
215	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[(D)Tyr]-NH ₂ ;		
216	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-[(D)Tyr]-NH ₂ ;		
217	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-[(D)Tyr]-NH ₂ ;		

[0900]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
218	Dota-[a]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]- [Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2- Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH2;		
219	Dota_PEG2_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7- Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2- 아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]- NH2;		
220	Dota_PEG3_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7- Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2- 아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]- NH2;		
221	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-F)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH2;		
222	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-F)]-[Lys(Ac)]- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-E-N-[a-MePhe]-NH2;		
223	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Cl)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH2;		
224	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Cl)]-[Lys(Ac)]- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-E-N-[a-MePhe]-NH2;		
225	Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Br)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH2;		
226	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(5-Br)]-[Lys(Ac)]- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-E-N-[a-MePhe]-NH2;		
227	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)Phe(4-OCF3)]- NH2;		
228	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-E-N-[(D)Lys]-[(D)Phe(4-OCF3)]-NH2;		
229	벤즈하이드록시아이오딘_Acid-[Pen]-N-T- [W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2- 아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]- N-[a-MePhe]-NH2;		

[0901]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
230	벤즈하이드록실아미오딘_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
231	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-N(H)Me;		
232	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[(D)Tyr]-NH ₂ ;		
233	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Achc]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
234	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-N(H)Me;		
235	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Phe(4-NH ₂)]-[(D)Tyr]-NH ₂ ;		
236	Pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[(R)(bMe)(2-Nal)]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
237	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
238	Pr-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-[Trp_psi]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-NH ₂ ;		
239	FPrp 트리아졸 Me_Acid-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
240	FPrp 트리아졸 Me_Acid-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
241	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe_4Pip-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		

[0902]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
242	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Phe(테트라플루오로)]-NH ₂ ;		
243	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Phe(테트라플루오로)]-NH ₂ ;		
244	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)Phe[4-(2-아미노에톡시)]]-NH ₂ ;		
245	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[(D)Phe[4-(2-아미노에톡시)]]-NH ₂ ;		
246	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-(SMSB)-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
247	설프시아닌 3-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
248	설프시아닌 3_dPEG2-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
249	설프시아닌 3_dPEG3-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
250	SMSBCO-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
251	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Phe(3-OH)]-NH ₂ ;		
252	SMSBCO-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[a-MePhe]-NH ₂ ;		
253	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-아세틸아미노에톡시)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH ₂ ;		

[0903]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
254	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Phe_4NH2_Ac- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]_Ac-[2-Nal]- [a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-NH2;		
255	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- [(R)bMePhe]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N- [THP]-NH2;		
256	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]- [Pen]-[(R)bMePhe]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]- NH2;		
257	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(5-Me)]-[Lys(Ac)]- [Pen]-Phe[4-(2-아미노에톡시)]-[2-Nal]- [THP]-E-N-[a-MePhe]-NH2;		
301	MeCO-r-Abu-Q-T-W-Q-C-AEF-2Nal-Achx- aMeE-N-F-AIB-aMeK-CONH2		24
302	MeCO--Pen-N-T-7MeW-Cit- Pen-AEF-2Nal-aMeK-K(Ac)- N-Aib-CONH2		7
303	MeCO-r-Pen-N-T-7MeW- K(Ac)-Pen-AEF-2Nal- 4diFACHx-E-N-THP--CONH2		1.3
304	NH2--Pen-N-T-7MeW-K(Ac)- Pen-AEF(Boc)-2Nal- aMeK(Boc)-K(Ac)-N-aMePhe- CONH2		28
305	NH2-r-Pen-N-T-7MeW- K(Ac)-Pen-AEF(Boc)-2Nal- THP-E-N-aMePhe-CONH2		17
306	MeCO-r-Pen-N-T-7MeW- Paf(Ac)-Pen-AEF-2Nal-AcpX- E-N-THP---CONH2		9.6
307	EtCO-r-Pen-Q-T-W-Q-Pen- AEF-bMe2Nal(2S,3R)-THP-E- N-THP---CONH2		52
308	MeCO-r-Pen-N-T-7MeW- K(Ac)-Pen-AEF(Ac)-2Nal- AcpX-E-N-THP-CONH2		8

[0904]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
309	MeCO-r-Pen-N-T-7MeW- K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-AcpX-E- N-H-paf-CONH2		8
310	MeCO-r-C-N-T-7MeW- K(Ac)-aMeC-AEF-2Nal-AcpX- E-N-THP-CONH2		9.9
311	MeCO--Pen-N-T-7MeTrp- K(Ac)-Pen-4PipPhe-2Nal- aMeK-K(Ac)-N-aMePhe--- CONH2		290
312	MeCO--Pen-N-T-7MeTrp- K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-aMeK- K(Ac)-N-bMePhe(S,R)--- CONH2		90
313	MeCO-r-Pen-N-T-7MeTrp- K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-THP-E- N-bMePhe(S,R)---CONH2		21
314	MeCO-r-Pen-N-T-7MeTrp- K(Ac)-Pen-AEF(BH)-2Nal- THP-E-N-aMePhe---CONH2		75
315	MeCO-r-Pen-N-T-7MeW- K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-AcpX-E- N-H-4AmDPhe---CONH2		2
316	MeCO-r-Pen-N-T-7MeW- K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-AcpX-E- N-H-4AcDPhe---CONH2		2.1
317	MeCO--Pen-N-T-7MeW- K(Ac)-Pen-AEF-2Nal-AcpX-E- N-THP---CONH2		13
318	MeCO-r-Pen-N-T-7MeW- K(Ac)-Pen-AEF-6OMe2Nal- THP-E-N-aMePhe---CONH2		0

[0905]

서열 번호/ 화합물 번호	서열	pStat3 HTRF (nM)	PBMC pSTAT3 IC50 (nM)
319	MeCO--Pen-N-T-7MeW- K(Ac)-Pen-AEF(Me)2-2Nal- aMeK-K(Ac)-N-THP--CONH2		0
320	MeCO--Pen-N-T-7MeW- K(Ac)-Pen-AEF- 6 아미도 2Nal-aMeK-K(Ac)- N-aMePhe---CONH2		0
321	MeCO-r-Pen-N-T-7MeW- K(Ac)-Pen-AEF- 6 아미도 2Nal-THP-E-N- aMePhe---CONH2		0

[0906] 0 – N/A

[0907] * 상기에서, Pen/Cys와 Pen/Cys는 디설파이드 결합을 형성하거나 Abu와 Pen/Cys는 티오에테르 결합을 형성한다.

[0908] 실시예 3: NK 세포 기반 검정법

[0909] 음성 선택에 의해 건강한 기증자의 인간 말초 혈액으로부터 정제된 자연살 (NK) 세포 (Miltenyi Biotech, Cat # 130-092-657)를 25 ng/mL로 IL-2 (RnD, Cat # 202-IL-010/CF)의 존재하에 완전 배지 (10% FBS, L-글루타민 및 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 RPMI 1640) 중에 배양하였다. 7일 후, 세포를 원심분리하고, 1E6개의 세포/mL로 완전 배지 중에 재현탁시켰다. 미리 측정된 EC₅₀-EC₇₅의 제조합 IL-23 및 10 ng/mL의 IL-18 (RnD, Cat # B003-5)을 다양한 농도의 펩티드와 혼합하고, 웰당 1E5개의 세포로 시딩된 NK 세포에 첨가하였다. 20 내지 24시간 후, 상청액 중 IFN γ 를 Quantikine ELISA (RnD, Cat # DIF50)를 사용하여 정량화하였다. 이들 데이터에서 결정된 IC₅₀ 값을 표 E2에 나타내었다. 표시되지 않은 경우, 데이터는 아직 결정되지 않은 것이다. 표시되지 않은 경우(N/A), 데이터는 아직 결정되지 않은 것이다.

표 E2.1 차 세포주에서의 예시적인 펩티드

억제제의 IC₅₀ (NK 세포 검정법)

서열 번호/화합물 번호	NK 세포 검정 (nM)
1	2.89
2	4.45
3	20.1
4	32.1
5	10.3
6	16.8
7	12.6
8	72.3
9	11.6
10	8.29
64	5.44
65	6.03
66	13.1
75	2.69
76	4.01
77	2.33
92	1.46
111	6.51

[0910]

[0911] 본 명세서에서 언급되고/되거나 출원 데이터 시트에 열거된 상기 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비특허 공개문헌은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0912] 예시의 목적으로 본원에 본 발명의 특정 실시양태를 기술하였지만, 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 전술한 바로부터 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은 이어지는 청구범위에 의한 경우를 제외하고는, 제한되지 않는다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Janssen Biotech, Inc.

Protagonist Therapeutics, Inc.

<120> Peptide Inhibitors of Interleukin-23 Receptor and Their Use to
Treat Inflammatory Diseases

<130> 056365-514001WO

<140> Herewith

<141> 2021-01-14

<160> 353

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 3-Quin

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Leu is (D)Leu

 <400> 1
 Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Leu
 1 5 10
 <210> 2
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is Propionic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 2

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223>

N terminal modification is Propionic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 3
 Xaa Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 4
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is Propionic acid

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe(4-OMe)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 4

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 5

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is 3,3,3-Trifluoropropionic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 5

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is Propionic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Lys is N-Trifluoroacetyl-Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 6

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 7

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is Propionic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Lys is N-Epsilon-[C(O)-t-Bu]-L-Lysine (Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 7

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is Propionic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Ala is N-Me-bAla

<400> 8

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Ala

1 5 10

<210> 9

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is Propionic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 9

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is Propionic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 10

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 11

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is acetyl acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Ph)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)

 <223> Phe is a-MePhe

<400> 11

Arg Xaa Gln Thr Xaa Lys Cys Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 12

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<400> 12

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn

1 5 10

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 13

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 14

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<400> 14

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Ala

1 5 10

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 15

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Gln Asn Xaa

1 5 10

<210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Orn(COMe)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 16

Arg Cys Gln Thr Trp Gln Ala Phe Xaa Xaa Xaa Asn Xaa

1 5 10

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<400> 17

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 18

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe(4-OMe)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 18
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10
 <210> 19
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is propyl
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is 4-Hydroxy-L-Proline

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 19

Arg Xaa Gln Xaa Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 20
 Arg Cys Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10
 <210> 21
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is propyl
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe(4-OMe)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 21

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe(4-OMe)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 22

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 23

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 23

Arg Cys Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 24
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is N3_Acid (N3-CH2-COOH)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 24

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10

<210> 25
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is FPrpTriazoleMe Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe(4-OMe)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 25

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 26

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys is N-Epsilon-[C(0)-t-Bu]-L-Lysine

<400> 26
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Phe
 1 5 10

<210> 27
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221>
 > MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is 1-aminocyclohexanecarboxylic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Glu is a-MeGlu
 <400> 27
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 28
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is 1-aminocyclohexanecarboxylic acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)
 <223> Glu is a-MeGlu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa is Aib
 <400> 28
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe Xaa
 1 5 10

<210> 29
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is 1-aminocyclohexanecarboxylic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222>
 (11)..(11)
 <223> Glu is a-MeGlu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 29

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 30

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223>

> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 30

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Gln Asn Phe

1 5 10

<210> 31

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Glu is a-MeGlu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Trp is ameTryptophan

<400> 31

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Trp

1 5 10

<210> 32

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Glu is a-MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is 1[2-Nal]

<400> 32

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 33

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Lys is N-(C(0)2-Allyl)-Lysine

<400> 33

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 34

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Glu is a-MeGlu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is Phe(4-CONH2)

 <400> 34
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 35
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221>
 > MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Glu is a-MeGlu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <400> 35
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 36
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Glu is a-MeGlu
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is aMe(4-F)Phe

<400> 36

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Glu is a-MeGlu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 37

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Glu is a-MeGlu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 38

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 39

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(11)..(11)

<223> Glu is a-MeGlu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 39

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 40

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223>
 > Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is 1-aminocyclohexanecarboxylic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Glu is a-MeGlu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 40
 Arg Cys Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 41
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe(3,4-diOMe)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Glu is a-MeGlu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 41

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 42

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221
 > MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is 1-aminocyclohexanecarboxylic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 42
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 43
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220
 ><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)
 <223> Glu is a-MeGlu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Lys is a-MeLys
 <400> 43
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe Xaa Lys
 1 5 10 15

 <210> 44
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)

<223> Glu is a-MeGlu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Tyr is aMeTyr

<400> 44

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Tyr

1 5 10

<210> 45

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Glu is a-MeGlu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Lys is a-MeLys

<400> 45

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe Xaa Lys

1 5 10 15

<210> 46

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Glu is a-MeGlu

<220>

><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is Phe(3,5-diF)

<400> 46

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 47

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-(Boc)aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 47

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Cys is a-MeCys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<400> 48

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 49

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

```

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is 2-Nal
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa is THP
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa is Aib

<400> 49
Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Xaa Asn Phe
1          5          10

<210> 50
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic construct
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Arg is (D)Arg
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Abu
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is 2-Nal
<220><221>
> MISC_FEATURE

```

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 50

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Xaa Asn Phe

1 5 10

<210> 51

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys is Lys(CO-cyclopropyl)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)

 <223> Xaa is THP
 <400> 51
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 52
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)
 <223> Lys is Lys(CO-cyclopropyl)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 52
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 53
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221>
 > MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys is Lys(Ac)

<400> 53

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 54

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Lys is N-(C(0)-Et)-Lysine

<400> 54

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 55

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys is Lys(CO-cyclopropyl)
 <400> 55

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Phe
 1 5 10

<210> 56
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 56

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 57

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys is N-(C(0)-Et)-Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 57
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 58
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is he[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Lys is N-(C(0)-n-Pr)-Lysine

<400> 58

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 59

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221>

MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Lys is Lys(CO-pentyl)

<400> 59

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 60

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<400> 60

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 61

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Lys is N-(C(0)-i-Pr)-Lysine

<400> 61

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 62

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is [W(7-Ph)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 3-Quin

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Aib

<400> 62

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 63

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Ph)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 3-Quin

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)
 <223> Xaa is Aib
 <400> 63
 Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 64
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222>
 > (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Lys is (D)Lys

<400> 64

Xaa Gln Thr Xaa Lys Cys Phe Xaa Lys Lys Asn Lys

1 5 10

<210> 65

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Leu is (D)Leu

<400> 65

Xaa Gln Thr Xaa Lys Cys Phe Xaa Lys Lys Asn Leu

1 5 10

<210> 66

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 66

Xaa Gln Thr Xaa Lys Cys Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 67

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 67

Xaa Gln Thr Xaa Lys Cys Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1

5

10

<210> 68

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Leu is (D)Leu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe

<400> 68

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Leu Phe

1 5 10

<210> 69

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><

221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Leu is (D)Leu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is (D)a-MePhe

<400> 69

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Leu Phe

1 5 10

<210> 70

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is 6-aminohexanoic acid

<400> 70

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 71

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is bhPhe

<400> 71

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa Phe

1 5 10

<210> 72

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is (D)Dap

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223>
 > Leu is (D)Leu
 <400> 72
 Xaa Asn Xaa Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Leu
 1 5 10
 <210> 73
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Lys is (D)Lys

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221>
 MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Leu is (D)Leu
 <400> 73
 Xaa Asn Lys Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Leu
 1 5 10

<210> 74
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Asp is (D)Asp
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Leu is (D)Leu
 <400> 74
 Xaa Asn Asp Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Leu
 1 5 10
 <210> 75
 <211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223>

Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is THP

<400> 75

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 76
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 76

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 77
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe

<400> 77

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 78

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Glu is a-MeGlu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is Phe(3,4-diOMe)

<400> 78

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 79

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Glu is a-MeGlu

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is (D)Phe(3,4-diOMe
 <400> 79

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10

<210> 80
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is aMe(2-Nal)

<400> 80
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10

<210> 81
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Glu is a-MeGlu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is W(5-F)]
 <400> 81
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10

 <210> 82
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 82

Xaa Gln Thr Trp Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 83

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Cys is a-MeCys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 83
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10

<210> 84
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is THP

<400> 84

Xaa Gln Thr Trp Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 85

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 85

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 86

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is aMe(2-Nal)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 86

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 87
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221
 > MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa is THP
 <400> 87
 Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 88
 <211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 88

Arg Xaa Asn Thr Trp Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 89

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 89

Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 90
 <211> 13
 <212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 90

Arg Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 91

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 91
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 92
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222>
 > (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 92
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 93
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 93

Arg Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 94

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222>
 > (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is 1-aminocyclopentanecarboxylic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 94
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 95
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Lys is THP

<400> 95

Xaa Asn Thr Trp Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 96

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(b-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 96

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 97
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE

```

<222
> (1)..(1)
<223> Arg is (D)Arg
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Pen
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is Pen
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is 2-Nal
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa is THP
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Phe is a-MePhe
<400> 97
Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

```

```

1          5          10
<210> 98
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic construct
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Pen
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)

```


<223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221>
 > MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 98
 Xaa Asn Thr Trp Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe
 1 5 10
 <210> 99
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222>
 > (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is 1-aminocyclopentanecarboxylic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 99
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10
 <210> 100
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Tyr is (D)Tyr
 <400> 100

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe Tyr

1 5 10

<210> 101

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 101

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 102

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 102

Arg Xaa Asn Thr Trp Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 103

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

```

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa is Pen
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa is 2-Nal
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Lys is a-MeLys
<220><221>
> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Lys is Lys(Ac)
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa is THP
<400> 103
Xaa Asn Thr Trp Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa
1          5          10
<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic construct
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Pen
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is W(7-Me)]
<220><221> MISC_FEATURE

```

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Cit

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 104

Xaa Asn Thr Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Leu Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 105

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 105

Arg Xaa Asn Thr Trp Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 106

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 106

Arg Xaa Asn Thr Trp Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 107

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is a-Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Tyr is (D)Tyr

<400> 107

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa Tyr

1 5 10

<210> 108

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Cit
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Leu is a-MeLeu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa is THP
 <400> 108
 Xaa Asn Thr Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Leu Lys Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 109
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(b-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222>
 > (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 109
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10

<210> 110
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Asn is (N-benzyl)Asn]

<400> 110

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn

1 5 10

<210> 111

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221>
 MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 111
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 112
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe is Phe[4-NH₂]
 <400> 112

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 113

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)
 <223>

Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)

<223> Leu is (D)Leu

<400> 113

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Leu

1 5 10

<210> 114

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><
 221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe is a-MePhe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is (D)Phe[4-NH2]

<400> 114

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe Phe

1 5 10

<210> 115

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is (D)Phe[3-NH2]

<400> 115

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe Phe

1 5 10

<210> 116

<211> 13

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe is a-MePhe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is 3-Pal
 <400> 116
 Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe Xaa
 1 5 10
 <210> 117
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Cys is a-MeCys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa is THP
 <400> 117
 Cys Asn Thr Xaa Lys Cys Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 118
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Cys is a-MeCys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220>
 ><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 118
 Cys Asn Thr Xaa Lys Cys Phe Xaa Lys Lys Asn Phe
 1 5 10
 <210> 119
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> misc_feature

 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Cys is a-MeCys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 119

Cys Asn Thr Xaa Gln Cys Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 120

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Cys is a-MeCys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is THP

<400> 120

Cys Asn Thr Xaa Gln Cys Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 121

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223>

> Cys is a-MeCys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is THP

<400> 121

Cys Asn Thr Trp Lys Cys Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 122

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Cys is a-MeCys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 122

Cys Asn Thr Trp Lys Cys Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 123

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221>

MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 123

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 124

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe

<400> 124

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 125
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen

```

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is Pen
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
<220><221>
> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is 2-Nal
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa is THP
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Asn is (N-Ph)Asn
<400> 125
Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn
1           5           10
<210> 126
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic construct
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Arg is (D)Arg
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Pen
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is Pen
<220><221> MISC_FEATURE

```

<222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Asn is (N-(2-aminophenyl))Asn]
 <400> 126
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn
 1 5 10

 <210> 127
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Asn is (N-Pip)Asn

<400> 127

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn

1 5 10

<210> 128

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)
 <223> Asn is (N-Pyr)Asn
 <400> 128
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn
 1 5 10
 <210> 129
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Asn is (N-(4-aminophenyl))Asn
 <400> 129
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn

1	5	10
<210> 130		
<211> 13		
<212> PRT		
<213> Artificial sequence		
<220><223> Synthetic construct		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (1)..(1)		
<223> Arg is (D)Arg		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (2)..(2)		
<223> Xaa is Pen		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (7)..(7)		
<223> Xaa is Pen		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (8)..(8)		
<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (9)..(9)		
<223> Xaa is 2-Nal		
<220><221>		
> MISC_FEATURE		
<222> (10)..(10)		
<223> Xaa is THP		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (13)..(13)		
<223> Asn is (N-(3-aminophenyl))Asn		
<400> 130		
Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn		

1	5	10

<210> 131		
<211> 13		
<212> PRT		
<213> Artificial sequence		

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Asn is (N-(4-Pyz))Asn

<400> 131

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn

1 5 10

<210> 132

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Asn is N-(5-indolyl)Asn

 <400> 132
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn
 1 5 10
 <210> 133
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is -Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221>
 > MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Asn is (N-(3-Pyz))Asn
 <400> 133
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn
 1 5 10
 <210> 134
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is propyl
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 134
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10
 <210> 135
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is propyl
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[(aMe)-4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 135

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 136

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Asn is (N-propylamido)Asn

<400> 136

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn

1 5 10

<210> 137

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Asn is (N-(imidazol-2-yl)methyl)Asn

<400> 137

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Asn

1 5 10

<210> 138

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]-

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 138

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Phe

1	5	10
<210>	139	
<211>	12	
<212>	PRT	
<213>	Artificial sequence	
<220><223>	Synthetic construct	
<220><221>	MISC_FEATURE	
<222>	(1)..(1)	
<223>	Xaa is Pen	
<220><221>	MISC_FEATURE	
<222>	(4)..(4)	
<223>	Xaa is W(7-Me)	
<220><221>	MISC_FEATURE	
<222>	(5)..(5)	
<223>	Lys is Lys(Ac)	
<220><221>	MISC_FEATURE	
<222>	(6)..(6)	
<223>	Xaa is Pen	
<220><221>	MISC_FEATURE	
<222>	(7)..(7)	
<223>	Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]-	
<220><221>	MISC_FEATURE	
<222>	(8)..(8)	
<223>	Xaa is 2-Nal	
<220><221>	MISC_FEATURE	
<222>	(9)..(9)	
<223>	Xaa is THP	
<220><221>	MISC_FEATURE	
<222>	(10)..(10)	
<223>	Lys is N-Epsilon-[C(0)-t-Bu]-L-Lysine	
<220><221>	MISC_FEATURE	
<222>	(12)..(12)	
<223>	Phe is a-MePhe	

<400> 139

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 140

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is THP

<400> 140

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 141
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is N-Epsilon-[C(0)-t-Bu]-L-Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa is THP

<400> 141

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 142

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N Terminal Modification is Pentco

<220

><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (10)..(10)

<223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 142
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 143
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is Biotin
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)

 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400>

143

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 144

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is Biotin-PEG2(2:2)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 144

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 145

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is Biotin-PEG3(2:2)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 145

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 146

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is FlagTag

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 146

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 147

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is FlagTag-PEG2(2:2)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220>
 ><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 147
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 148
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is FlagTag-PEG3(2:2)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 148

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 149

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Cit
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Leu is a-MeLeu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 149
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Leu Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 150
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Glu is a-MeGlu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Tyr is a-MeTyr

<400> 150

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Tyr

1	5	10
<210> 151		
<211> 12		
<212> PRT		
<213> Artificial sequence		
<220><223> Synthetic construct		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (1)..(1)		
<223> Xaa is Pen		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (4)..(4)		
<223> Xaa is W(7-Me)		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (5)..(5)		
<223> Lys is Lys(Ac)		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (6)..(6)		
<223> Xaa is Pen		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (7)..(7)		
<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (8)..(8)		
<223> Xaa is 2-Nal		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (9)..(9)		
<223> Lys is a-MeLys		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (10)..(10)		
<223> Lys is Lys(Ac)		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (12)..(12)		
<223> Tyr is a-MeTyr		
<400> 151		

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 152

<400> 152

000

<210> 153

<400> 153

000

<210> 154

<400> 154

000

<210> 155

<400> 155

000

<210> 156

<400> 156

000

<210> 157

<400> 157

000

<210> 158

<400> 158

000

<210> 159

<400> 159

000

<210> 160

<400> 160

000

<210> 161

<400> 161

000

<210> 162

<400> 162

000

<210> 163

<400> 163

000

<210> 164

<400> 164

000

<210> 165

<400> 165

000

<210> 166

<

400> 166

000

<210> 167

<400> 167

000

<210> 168

<400> 168

000

<210> 169

<400> 169

000

<210> 170

<400> 170

000

<210> 171

<400> 171

000

<210> 172

<400> 172

000

<210> 173

<400> 173

000

<210> 174
 <400> 174
 000
 <210> 175
 <400> 175
 000
 <210> 176
 <400> 176
 000
 <210> 177
 <400> 177
 000
 <210> 178
 <400> 178
 000
 <210> 179
 <400> 179
 000
 <210> 180
 <400> 180
 000
 <210> 181
 <400> 181
 000
 <210> 182
 <400>
 > 182
 000
 <210> 183
 <400> 183
 000
 <210> 184
 <400> 184
 000
 <210> 185

<400> 185
 000
 <210> 186
 <400> 186
 000
 <210> 187
 <400> 187
 000
 <210> 188
 <400> 188
 000
 <210> 189
 <400> 189
 000
 <210> 190
 <400> 190
 000
 <210> 191
 <400> 191
 000
 <210> 192
 <400> 192
 000
 <210> 193
 <400> 193
 000
 <210> 194
 <400> 194
 000
 <210> 195
 <400> 195
 000
 <210> 196
 <400> 196
 000
 <210> 197

<400> 197
 000
 <210> 198
 <400>
 198
 000
 <210> 199
 <400> 199
 000
 <210> 200
 <400> 200
 000
 <210> 201
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 201
 Arg Xaa Gln Thr Xaa Lys Cys Phe Xaa Lys Lys Asn Phe
 1 5 10
 <210> 202
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221>
 MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Cit
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Tyr is (D)Tyr

<400> 202

Xaa Asn Thr Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa Tyr

1 5 10

<210> 203

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is Aib
 <400> 203
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 204
 <211> 13
 <212> PRT
 <213
 > Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is Aib

<400> 204

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1

5

10

<210> 205

<400> 205

000

<210> 206

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is FPrpTriazoleMe Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 206

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 207

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 207

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 208

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 208

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 209

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is MeSo2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 209

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 210

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C terminal modification is N3_Acid (N3-CH2-COOH)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 210

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 211

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is N3_Acid (N3-CH2-COOH)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 211
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 212
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is MeSO₂
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<

400> 212

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 213

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221>
 > MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 213
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 214
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is propyl
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]_Ethyl]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 214
 Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10

<210> 215
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Leu is (D)Leu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Tyr is (D)Tyr

<400> 215

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Leu Tyr

1 5 10

<210> 216

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Tyr is (D)Tyr

<400> 216

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa Tyr

1 5 10

<210> 217

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Tyr is (D)Tyr

<400> 217

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa Tyr

1 5 10

<210> 218

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is Dota-[a)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><

221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 218

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1	5	10
<210> 219		
<211> 13		
<212> PRT		
<213> Artificial sequence		
<220><223> Synthetic construct		
<220><221> MISC_FEATURE		
<223> N terminal modification is Dota_PEG2_Acid		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (1)..(1)		
<223> Arg is (D)Arg		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (2)..(2)		
<223> Xaa is Pen		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (5)..(5)		
<223> Xaa is W(7-Me)		
<220><221>		
MISC_FEATURE		
<222> (6)..(6)		
<223> Lys is Lys(Ac)		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (7)..(7)		
<223> Xaa is Pen		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (8)..(8)		
<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (9)..(9)		
<223> Xaa is 2-Nal		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (10)..(10)		
<223> Xaa is THP		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (13)..(13)		

<223> Xaa is THP

<400> 219

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 220

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is Dota_PEG3_Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 220
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 221
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-F)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 221

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 222

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-F)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 222

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 223

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-C1)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 223

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 224

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-C1)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 224

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 225

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(5-Br)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 225
 Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe
 1 5 10
 <210> 226
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(5-Br)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 226

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 227

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Lys is (D)Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is (D)Phe(4-OCF₃)

<400> 227

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Lys Phe

1 5 10

<210> 228

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Lys is (D)Lys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Phe is (D)Phe(4-OCF3)
 <400> 228
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Lys Phe
 1 5 10

<210> 229
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is BenzHydroxylIodine_Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 229

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 230

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is BenzHydroxylIodine_Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is a-MePhe

<400> 230

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1	5	10

<210> 231
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> C terminal modification is a methylamine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 1-aminocyclopentanecarboxylic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa is THP

 <400> 231

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 232

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Leu is (D)Leu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Tyr is (D)Tyr

<400> 232

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Leu Tyr

1 5 10

<210> 233

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 233

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 234

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C terminal modification is methylamine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223>

Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 234

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 235

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 1-aminocyclopentanecarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is (D)Phe(4-NH₂)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Tyr is (D)Tyr

<400> 235

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe Tyr

1 5 10

<210> 236

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is (R)(bMe)(2-Nal)

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 236

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 237

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-acetylaminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 237

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 238

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C terminal modification is Propyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Trp is Trp_psi

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223>

Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(11)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 238
 Xaa Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10

<210> 239
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is FPrpTriazoleMe_Acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 239

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 240

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is FPrpTriazoleMe_Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 240

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 241

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe_4Pip
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 241

Arg Xaa Asn Thr Xaa Leu Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10
 <210> 242
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe is Phe(tetrafluoro)
 <400> 242
 Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe
 1 5 10
 <210> 243
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe is Phe(tetrafluoro)
 <400> 243
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 244
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221>
 > MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Lys is (D)Lys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is (D)Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <400> 244

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Lys Phe

1 5 10

<210> 245

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222>
 (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Lys is (D)Lys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Phe is (D)Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <400> 245

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Lys Phe

1 5 10

<210> 246
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-(SMSB)-aminoethoxy)]

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe

<400> 246

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 247

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C terminal modification is SulfCyanine3

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 247
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 248
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is SulfCyanine3_dPEG2
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223>
 > Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400>
 248
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 249
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is SulfCyanine3_dPEG2
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 249

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 250

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is SMSBCO

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]-

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 250

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 251

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]-
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223>
 Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is Phe(3-OH)
 <400> 251
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe
 1 5 10
 <210> 252
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is SMSBCO
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Phe is a-MePhe
 <400> 252
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10
 <210> 253
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-acetylaminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is THP

<400> 253

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 254

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Phe is Phe_4NH2_Ac

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<

223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is THP

<400> 254

Xaa Asn Thr Xaa Phe Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 255

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is W(7-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is (R)bMePhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is THP

<400> 255

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Lys Lys Asn Xaa

1

5

10

<210> 256

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is W(7-Me)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is (R)bMePhe
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 256
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 257
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is W(5-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 257

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 258

<400> 258

000

<210> 259
 <400> 259
 000
 <210> 260
 <400> 260
 000
 <210> 261
 <400> 261
 000
 <210> 262
 <400> 262
 000
 <210> 263
 <400> 263
 000
 <210> 264
 <400> 264
 000
 <210> 265
 <400> 265
 000
 <210> 266
 <400> 266
 000
 <210> 267
 <400> 267
 000
 <210> 268
 <400> 268
 000
 <210> 269
 <400> 269
 000
 <210> 270

<400> 270
000
<210> 271
<400> 271
000
<210> 272
<400> 272
000
<210> 273
<400> 273
000
<210> 274
<400> 274
000
<210> 275
<400> 275
000
<210> 276
<400> 276
000
<210> 277
<400> 277
000
<210> 278
<400> 278
000
<210> 279
<400> 279
000
<210> 280
<400> 280
000
<210> 281
<400> 281
000
<210> 282

<400> 282
 000
 <210> 283
 <400> 283
 000
 <210> 284
 <400> 284
 000
 <210> 285
 <400> 285
 000
 <210> 286
 <
 400> 286
 000
 <210> 287
 <400> 287
 000
 <210> 288
 <400> 288
 000
 <210> 289
 <400> 289
 000
 <210> 290
 <400> 290
 000
 <210> 291
 <400> 291
 000
 <210> 292
 <400> 292
 000
 <210> 293
 <400> 293

000

<210> 294

<400> 294

000

<210> 295

<400> 295

000

<210> 296

<400> 296

000

<210> 297

<400> 297

000

<210> 298

<400> 298

000

<210> 299

<400> 299

000

<210> 300

<400> 300

000

<210> 301

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is AEF (4-(2-aminoethoxy)-L-phenylalanine)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 1-aminocyclohexanecarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is alpha-methyl glutamic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is 2-aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Lys is a-MeLys

<400> 301

Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Phe Xaa Lys

1 5 10

<210> 302

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is 7MeW

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Cit

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is AEF (4-(2-aminoethoxy)-L-phenylalanine)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa is 2-aminoisobutyric acid
 <400> 302

Xaa Asn Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 303
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is MeCo
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is 7 MeW
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is AEF (4-(2-aminoethoxy)-L-phenylalanine)

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is 1-amino-4,4-difluoro-cyclohexanecarboxylic acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa is THP
 <400> 303
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10
 <210> 304
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is 7MeW
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is 4-(2-(N-t-Boc)-aminoethoxy)phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MeLys(Boc)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe is a-MePhe

<400> 304

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 305

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is 7MeW

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 4-(2-(N-t-Boc)-aminoethoxy)phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><

221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhed

<400> 305

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 306

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is MeCo

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is 7MeW

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is 4-amino-L-phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is AEF

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclopropylcarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 306

Arg Xaa Asn Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 307

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is EtCo

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is AEF

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is bMe2Nal(2S,3R)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 307

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 308

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is MeCo

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223>

Xaa is 7MeW

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is AEF(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclopropylcarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(3)

<223> Xaa is THP

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 308

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 309

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is MeCo
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is 7MeW
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is AEF
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is 1-aminocyclopropylcarboxylic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa is 4-amino-L-phenylalanine
 <400> 309
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn His Xaa
 1 5 10
 <210> 310
 <211> 13
 <212
 > PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is MeCo

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is 7MeW

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is aMeC

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is AEF

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclopropylcarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 310

Arg Cys Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 311

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is 7MeTrp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is 4PipPhe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 311

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Asn Phe

1 5 10

<210> 312

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is MeCo
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is 7MeTrp
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is AEF
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Lys is a-MePhe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Phe is bMePhe(S,R)-
 <400> 312

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 313

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is MeCo

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is 7MeTrp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is AEF

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223>

Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is bMePhe(S,R)

<400> 313

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn Phe

1	5	10
<210> 314		
<211> 13		
<212> PRT		
<213> Artificial sequence		
<220><223> Synthetic construct		
<220><221> MISC_FEATURE		
<223> N terminal modification is MeCo		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (2)..(2)		
<223> Xaa is Pen		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (5)..(5)		
<223> Xaa is 7MeTrp		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (6)..(6)		
<223> Lys is Lys(Ac)		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (7)..(7)		
<223> Xaa is Pen		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (8)..(8)		
<223> Xaa is AEF(BH)		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (9)..(9)		
<223> Xaa is 2-Nal		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (10)..(10)		
<223> Xaa is THP		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (13)..(13)		
<223> Phe is a-MePhe		
<400> 314		

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 315

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is MeCo

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is 7MeW

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is AEF

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is 1-aminocyclopropylcarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Phe is 4AmDPhe

<400> 315
 Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn His Phe
 1 5 10
 <210> 316
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221>
 > MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is MeCo
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is 7MeW
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is AEF
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is 1-aminocyclopropylcarboxylic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)

<223> Phe is 4acDPhe

<400> 316

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn His Phe

1 5 10

<210> 317

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is MeCo

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is 7MeW

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is AEF

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 1-aminocyclopropylcarboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is THP

<400> 317

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 318

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is Meco

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is 7MeW

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is AEF

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 6OMe2Na1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa isTHP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 318

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 319

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is MeCo

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is 7MeW

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is AEF(Me)₂

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is THP

<400> 319

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Lys Lys Asn Xaa

1 5 10

<210> 320

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is MeCo

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is 7MeW

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is AEF

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Lys is a-MeLys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 320

Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Lys Lys Asn Phe

1 5 10

<210> 321

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is MeCo

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is 7MeW

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is AEF

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 6amido2Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 321

Arg Xaa Asn Thr Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asn Phe

1 5 10

<210> 322

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<400> 322

Asn Trp Gln Pro Trp Ser Ser Pro Phe Val His Gln Thr Ser Gln Glu

1 5 10 15

Thr Gly Lys Arg

20

<210> 323

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Trp is Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl,

hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 323

Xaa Asn Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Leu Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 324

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is [F(4-2ae)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Trp is Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl,

hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 324

Xaa Asn Thr Trp Gln Xaa Phe Trp Leu Lys Asn Xaa Xaa

1

5

10

<210> 325

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Trp is Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 325

Xaa Asn Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Leu Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 326

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> W is Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy,

or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe,
substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe,
substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted
1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 326

Xaa Asn Thr Trp Gln Cys Phe Trp Leu Lys Asn Xaa Xaa

1	5	10

<210> 327
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> W is Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy,
 or alkoxy
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (7)..(7)
 <223> Phe is F(4-2ae)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is 2-Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Leu is a-MeLeu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Lys is Lys(Ac)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa is any amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe,

substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe,

substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted

1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 327

Xaa Asn Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Leu Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 328

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> W is Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy,
or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted

(D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr,
a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal),
substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or

<400> 328

Xaa Asn Thr Trp Gln Xaa Phe Trp Leu Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 329

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is NTerm_bA(2:3)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4-(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 2-Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Glu is Glu(2:3)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 329

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1

5

10

<210> 330

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is unsubstituted Phe, or Phe substituted with halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, carboxy, carboxamido, 2-aminoethoxy, or 2-acetylaminoethoxy, AEF, AEF(Ac), AEF(BH), AEF(Boc), AEF(Me)₂, bMeRPhe, Phe_{42ae}-ethyl, Phe_{42ae}SMSB, Phe_{4Pip}

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido₂Nal, 6OMe₂Nal, bMe₂Nal(2S,3R), rbMe₂Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy), 1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo,

alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 4diFAchx, Achx, AcpX, AmeK(Boc),
4-amino-4-carboxy-tetrahydropyran (THP), alpha-MeLys,
alpha-MeLeu, alpha-MeArg, alpha-MePhe, alpha-MeLeu, alpha-MeLys,
alpha-MeAsn, alpha-MeTyr, Ala, cyclohexylAla,

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is apaf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe,

substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe,
substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted
1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 330

Xaa Asn Thr Xaa Gln Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 331

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo,
alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted
aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is unsubstituted Phe, or Phe substituted with halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, carboxy, carboxamido, 2-aminoethoxy, or 2-acetylaminoethoxy, AEF, AEF(Ac), AEF(BH), AEF(Boc), AEF(Me)₂, bMeRPhe, Phe42ae-ethyl, Phe42aeSMSB, Phe4Pip

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy), 1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 4diFAchx, Achx, AcpX, AmeK(Boc), 4-amino-4-carboxy-tetrahydropyran (THP), alpha-MeLys, alpha-MeLeu, alpha-MeArg, alpha-MePhe, alpha-MeLeu, alpha-MeLys, alpha-MeAsn, alpha-MeTyr, Ala, cyclohexylAla,

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 331

Xaa Asn Thr Xaa Gln Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

10

<210> 332

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy), 1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 4diFAchx, Achx, AcpX, AmeK(Boc), 4-amino-4-carboxy-tetrahydropyran (THP), alpha-MeLys, alpha-MeLeu, alpha-MeArg, alpha-MePhe, alpha-MeLeu, alpha-MeLys, alpha-MeAsn, alpha-MeTyr, Ala, cyclohexylAla,

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 332

Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 333

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy),

1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 4diFAchx, Achx, AcpX, AmeK(Boc), 4-amino-4-carboxy-tetrahydropyran (THP), alpha-MeLys, alpha-MeLeu, alpha-MeArg, alpha-MePhe, alpha-MeLeu, alpha-MeLys, alpha-MeAsn, alpha-MeTyr, Ala, cyclohexylAla,

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 333

Xaa Gln Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 334

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy),

1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 4diFAchx, Achx, Acpx, AmeK(Boc), 4-amino-4-carboxy-tetrahydropyran (THP), alpha-MeLys, alpha-MeLeu, alpha-MeArg, alpha-MePhe, alpha-MeLeu, alpha-MeLys, alpha-MeAsn, alpha-MeTyr, Ala, cyclohexylAla,

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 334

Xaa Asn Thr Xaa Gln Cys Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 335

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal,

aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy), 1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 4diFAchx, Achx, Acpx, AmeK(Boc), 4-amino-4-carboxy-tetrahydropyran (THP), alpha-MeLys, alpha-MeLeu, alpha-MeArg, alpha-MePhe, alpha-MeLeu, alpha-MeLys, alpha-MeAsn, alpha-MeTyr, Ala, cyclohexylAla,

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 335

Xaa Gln Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210

> 336

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal,

aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy),
1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo,
alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 4diFAchx, Achx, Acpx, AmeK(Boc),
4-amino-4-carboxy-tetrahydropyran (THP), alpha-MeLys,
alpha-MeLeu, alpha-MeArg, alpha-MePhe, alpha-MeLeu, alpha-MeLys,

alpha-MeAsn, alpha-MeTyr, Ala, cyclohexylAla,

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe,
substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe,
substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted
1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 336

Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 337

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo,

alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted
aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal,
aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy),
1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo,
alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 4diFAchx, Achx, Acpx, AmeK(Boc),
4-amino-4-carboxy-tetrahydropyran (THP), alpha-MeLys,
alpha-MeLeu, alpha-MeArg, alpha-MePhe, alpha-MeLeu, alpha-MeLys,

alpha-MeAsn, alpha-MeTyr, Ala, cyclohexylAla,

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe,
substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe,
substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted
1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 337

Xaa Asn Thr Xaa Gln Cys Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 338

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy), 1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is 4diFAchx, Achx, AcpX, AmeK(Boc), 4-amino-4-carboxy-tetrahydropyran (THP), alpha-MeLys, alpha-MeLeu, alpha-MeArg, alpha-MePhe, alpha-MeLeu, alpha-MeLys, alpha-MeAsn, alpha-MeTyr, Ala, cyclohexylAla,

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 338

Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 339

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy), 1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo,

alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<

220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys Ac

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 339

Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Leu Lys Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 340

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy), 1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys Ac

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 340

Xaa Asn Thr Xaa Gln Cys Phe Xaa Leu Lys Xaa Xaa

1 5 10

<210> 341

<211> 13

<212>

PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy), 1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys Ac

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted

1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 341

Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Leu Lys Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 342

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy), 1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys Ac

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 342

Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Leu Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 343

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal,

aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy),

1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo,

alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys Ac

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe,

substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe,

substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted

1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 343

Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Leu Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 344

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy),

1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys Ac

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe,

substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 344

Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Xaa Leu Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 345

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo,

alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted

aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy), 1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo,

alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys Ac

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 345

Xaa Asn Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Leu Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 346

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> W is Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys Ac

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 346

Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Trp Leu Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 347

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal,

aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy),

1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo,

alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys Ac

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe,

substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe,

substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted

1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 347

Xaa Asn Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Leu Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 348

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Pen

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> W is Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys Ac

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 348

Xaa Asn Thr Xaa Gln Cys Phe Trp Leu Lys Asn Xaa Xaa

<210> 349

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is 6amido2Nal, 6OMe2Nal, bMe2Nal(2S,3R), rbMe2Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-dimethoxy), 1-Nal, unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys Ac

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 349

Xaa Asn Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Leu Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 350

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Abu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is unsubstituted Trp, or Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, or substituted or unsubstituted heteroaryl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Phe is F(4-2ae)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> W is Trp substituted with cyano, halo, alkyl, haloalkyl, hydroxy, or alkoxy

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Leu is a-MeLeu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Lys is Lys(Ac)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is paf, Aib, 3Pal, Phe, substituted Phe, substituted (D)Phe, substituted or unsubstituted Tyr, unsubstituted (D)Tyr, a-MePhe, substituted a-MePhe, b-hPhe, 1-Nal, aMe(1-Nal), substituted 1-Nal, 2-Nal, aMe(2-Nal), substituted 2-Nal, or N-substituted Asn

<400> 350

Xaa Asn Thr Xaa Gln Xaa Phe Trp Leu Lys Asn Xaa Xaa

1 5 10

<210> 351

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is EtCo

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Pen
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe is Phe[4(2-aminoethoxy)]
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is Nal
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is THP
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222>
 (13)..(13)
 <223> Xaa is THP
 <400> 351
 Arg Xaa Asn Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa
 1 5 10
 <210> 352
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic construct
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N terminal modification is EtCo
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Arg is (D)Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Abu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is THP

<400> 352

Arg Xaa Gln Thr Trp Gln Cys Phe Xaa Xaa Glu Asn Xaa

1 5 10

<210> 353

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N terminal modification is EtCo

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Arg is (D)Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Pen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Phe is Phe[4(2-aminoethoxy)]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Nal

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is THP

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Phe is a-MePhe

<400> 353

Arg Xaa Asn Thr Trp Gln Xaa Phe Xaa Xaa Glu Asn Phe

1

5

10