



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109563131 A

(43)申请公布日 2019.04.02

(21)申请号 201780031671.6

(74)专利代理机构 上海德昭知识产权代理有限公司 31204

(22)申请日 2017.04.10

代理人 郁旦蓉

(30)优先权数据

62/321,168 2016.04.11 US

(51)Int.Cl.

C07K 7/04(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07K 7/06(2006.01)

2018.11.22

A61K 38/07(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/026869 2017.04.10

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/180535 EN 2017.10.19

(71)申请人 卡诺有限责任公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72)发明人 A · D · 莱文

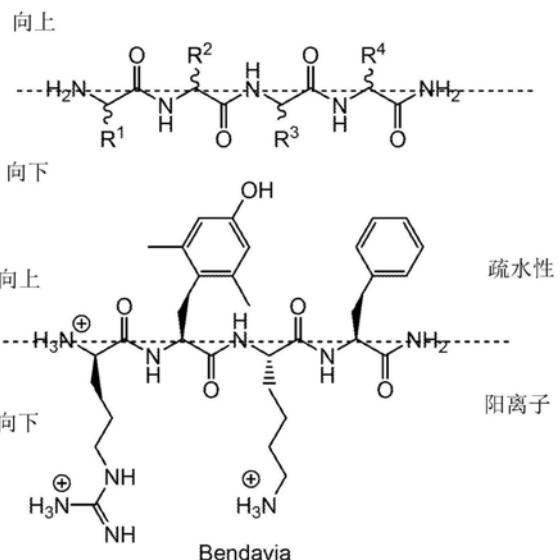
权利要求书8页 说明书44页 附图4页

(54)发明名称

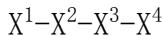
手性肽

(57)摘要

本公开提供了某些手性肽试剂和与其相关的用途。



1. 一种四聚体肽试剂, 其具有式I:



I

其中:

X^1 是N-末端氨基酸, 并且 X^4 是C-末端氨基酸;

并且进一步其中:

X^1 包括选自-N(R)₂或-N(R)-C(O)-R的N-末端部分;

X^4 包括选自-C(O)OR或-C(O)N(R)₂的C-末端部分;

每个R独立地是氢或经任选取代的C₁₋₆脂肪族;

并且进一步其中:

或者:

X^2 和 X^4 是阳离子氨基酸; 或者

X^1 和 X^3 是阳离子氨基酸, 除了:

并且进一步其中:

X^1 是L-氨基酸, 并且 X^2 、 X^3 和 X^4 中的每一个是D-氨基酸;

X^2 是L-氨基酸, 并且 X^1 、 X^3 和 X^4 中的每一个是D-氨基酸;

X^4 是D-氨基酸, 并且 X^1 、 X^2 和 X^3 中的每一个是L-氨基酸;

X^1 、 X^2 和 X^3 中的每一个是D-氨基酸, 并且 X^4 是L-氨基酸;

X^1 和 X^2 中的每一个是D-氨基酸, 并且 X^3 和 X^4 中的每一个是L-氨基酸;

X^1 和 X^2 中的每一个是L-氨基酸, 并且 X^3 和 X^4 中的每一个是D-氨基酸;

X^3 是D-氨基酸, 并且 X^1 、 X^2 和 X^4 中的每一个是L-氨基酸;

X^3 是L-氨基酸, 并且 X^1 、 X^2 和 X^4 中的每一个是D-氨基酸;

X^1 和 X^4 中的每一个是L-氨基酸, 并且 X^2 和 X^3 中的每一个是D-氨基酸;

X^1 和 X^4 中的每一个是D-氨基酸, 并且 X^2 和 X^3 中的每一个是L-氨基酸;

X^1 和 X^3 中的每一个是L-氨基酸, 并且 X^2 和 X^4 中的每一个是D-氨基酸;

X^1 和 X^3 中的每一个是D-氨基酸, 并且 X^2 和 X^4 中的每一个是L-氨基酸;

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的每一个是D-氨基酸; 或者

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的每一个是L-氨基酸。

2. 根据权利要求1所述的四聚体肽试剂, 其中所述肽试剂呈盐形式。

3. 根据权利要求2所述的四聚体肽试剂, 其中所述盐形式是药学上可接受的盐形式。

4. 根据权利要求1到3中任一项所述的四聚体肽试剂, 其中 X^1 是L-氨基酸, 并且 X^2 、 X^3 和 X^4 中的每一个是D-氨基酸。

5. 根据权利要求1到3中任一项所述的四聚体肽试剂, 其中 X^2 是L-氨基酸, 并且 X^1 、 X^3 和 X^4 中的每一个是D-氨基酸。

6. 根据权利要求1到3所述的四聚体肽试剂, 其中 X^1 、 X^2 和 X^3 是D-氨基酸, 并且 X^4 是L-氨基酸。

7. 根据权利要求1到3所述的四聚体肽试剂, 其中 X^4 是D-氨基酸, 并且 X^1 、 X^2 和 X^3 中的每一个是L-氨基酸。

8. 根据权利要求1到3所述的四聚体肽试剂, 其中 X^1 和 X^2 中的每一个是D-氨基酸, 并且 X^3

和X⁴中的每一个是L-氨基酸。

9. 根据权利要求1到3所述的四聚体肽试剂,其中X¹和X²中的每一个是L-氨基酸,并且X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸。

10. 根据权利要求1到3所述的四聚体肽试剂,其中X³是D-氨基酸,并且X¹、X²和X⁴中的每一个是L-氨基酸。

11. 根据权利要求1到3所述的四聚体肽试剂,其中X³是L-氨基酸,并且X¹、X²和X⁴中的每一个是D-氨基酸。

12. 根据权利要求1到3所述的四聚体肽试剂,其中X¹和X⁴中的每一个是L-氨基酸,并且X²和X³中的每一个是D-氨基酸。

13. 根据权利要求1到3所述的四聚体肽试剂,其中X¹和X⁴中的每一个是D-氨基酸,并且X²和X³中的每一个是L-氨基酸。

14. 根据权利要求1到3所述的四聚体肽试剂,其中X¹和X³中的每一个是L-氨基酸,并且X²和X⁴中的每一个是D-氨基酸。

15. 根据权利要求1到3所述的四聚体肽试剂,其中X¹和X³中的每一个是D-氨基酸,并且X²和X⁴中的每一个是L-氨基酸。

16. 根据权利要求1到3中任一项所述的四聚体肽试剂,其中X¹、X²、X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸。

17. 根据权利要求1到3中任一项所述的四聚体肽试剂,其中X¹、X²、X³和X⁴中的每一个是L-氨基酸。

18. 根据权利要求1到17中任一项所述的四聚体肽试剂,其中X¹和X³是阳离子氨基酸。

19. 根据权利要求1到17中任一项所述的四聚体肽试剂,其中X²和X⁴是阳离子氨基酸。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的四聚体肽试剂,其中或者:

X¹和X³是疏水性氨基酸、亲水性氨基酸或极性氨基酸,并且X²和X⁴是阳离子氨基酸;或者X¹和X³是阳离子氨基酸,并且X²和X⁴是疏水性氨基酸、亲水性氨基酸或极性氨基酸。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的四聚体肽试剂,其中或者:

X¹是疏水性氨基酸,X³是极性氨基酸或亲水性氨基酸,并且X²和X⁴是阳离子氨基酸;

X¹是极性氨基酸或亲水性氨基酸或极性氨基酸,X³是疏水性氨基酸,并且X²和X⁴是阳离子氨基酸;

X²是疏水性氨基酸,X⁴是极性氨基酸或亲水性氨基酸,并且X¹和X³是阳离子氨基酸;或者

X²是极性氨基酸或亲水性氨基酸或极性氨基酸,X⁴是疏水性氨基酸,并且X¹和X³是阳离子氨基酸。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的四聚体肽试剂,其中每个阳离子氨基酸独立地选自由D-Arg、L-Arg、D-Lys、L-Lys、D-Orn和L-Orn组成的组。

23. 根据权利要求20到21中任一项所述的四聚体肽试剂,其中每个疏水性氨基酸独立地选自由D-Leu、L-Leu、D-Phe和L-Phe组成的组。

24. 根据权利要求20到21中任一项所述的四聚体肽试剂,其中每个亲水性氨基酸或极性氨基酸独立地选自由D-Tyr、L-Tyr、D-Dmt和L-Dmt组成的组。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的四聚体肽试剂,其中X¹包括N-末端部分-NH₃⁺。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的四聚体肽试剂,其中X¹包括N-末端部分-NHC(0)

CH₃。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的四聚体肽试剂,其中X⁴包括C-末端部分-C(0)OH。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的四聚体肽试剂,其中X⁴包括C-末端部分-C(0)NH₂。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的四聚体肽,其选自表1中的四聚体肽。

肽编号 **肽序列**

I-11	(L-Phe)(L-Lys)(L-Dmt)(D-Arg)-NH ₂
I-12	(L-Phe)(L-Orn)(L-Dmt)(D-Arg)-NH ₂
I-13	(L-Phe)(L-Orn)(L-Dmt)(D-Orn)-NH ₂
I-14	(L-Phe)(L-Orn)(L-Tyr)(D-Arg)-NH ₂
I-15	(L-Phe)(L-Orn)(L-Tyr)(D-Orn)-NH ₂
I-16	(D-Phe)(D-Orn)(D-Tyr)(L-Arg)-NH ₂
I-17	(D-Phe)(D-Orn)(D-Tyr)(L-Orn)-NH ₂
I-18	(D-Phe)(D-Lys)(D-Dmt)(L-Arg)-NH ₂
I-19	(D-Phe)(D-Orn)(D-Dmt)(L-Arg)-NH ₂
I-20	(D-Phe)(D-Orn)(D-Dmt)(L-Orn)-NH ₂
I-28	(L-Phe)(L-Lys)(L-Leu)(D-Arg)-NH ₂
I-29	(L-Phe)(L-Lys)(L-Phe)(D-Arg)-NH ₂
I-30	(L-Phe)(L-Orn)(L-Leu)(D-Arg)-NH ₂
I-31	(L-Phe)(L-Orn)(L-Leu)(D-Orn)-NH ₂
I-32	(L-Leu)(L-Orn)(L-Leu)(D-Orn)-NH ₂
I-33	(L-Phe)(L-Orn)(L-Phe)(D-Orn)-NH ₂
I-34	(D-Phe)(D-Lys)(D-Leu)(L-Arg)-NH ₂
I-35	(D-Phe)(D-Orn)(D-Leu)(L-Arg)-NH ₂
I-36	(D-Phe)(D-Orn)(D-Leu)(L-Orn)-NH ₂
I-37	(D-Leu)(D-Orn)(D-Leu)(L-Orn)-NH ₂
I-38	(D-Phe)(D-Orn)(D-Phe)(L-Orn)-NH ₂
I-39	(D-Phe)(D-Orn)(D-Tyr)(D-Orn)-NH ₂

30. 根据前述权利要求中任一项所述的四聚体肽,其中X¹是Phe,X²是Orn,X³是Tyr,并且X⁴是Orn。

31. 根据权利要求1到29中任一项所述的四聚体肽,其中X¹是Orn,X²是Tyr,X³是Orn,并且X⁴是Phe。

32. 根据权利要求1到29中任一项所述的四聚体肽,其中:

X¹是L-Phe,X²是L-Orn,X³是L-Dmt,并且X⁴是D-Orn;

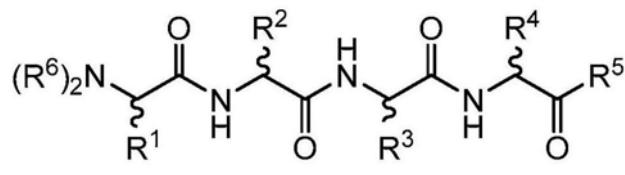
X¹是L-Phe,X²是L-Orn,X³是L-Tyr,并且X⁴是D-Orn;

X¹是D-Phe,X²是D-Orn,X³是D-Tyr,并且X⁴是L-Orn;

X¹是L-Phe,X²是L-Orn,X³是L-Leu,并且X⁴是D-Orn;或者

X¹是D-Phe,X²是D-Orn,X³是D-Leu,并且X⁴是L-Arg。

33. 根据权利要求1到3中任一项所述的四聚体肽试剂,其具有式II:



其中：

R¹、R²、R³和R⁴中的每一个独立地是-H或选自由以下组成的组的经任选取代的基团：C₁₋₂₀脂肪族；-(CH₂)_m-N(R)₂；-(CH₂)_n-NR-CH-(NR₂)₂；被出现0到5次的-R或-OR取代的苯基；以及-Cy；

每个R独立地是氢或经任选取代的C₁₋₆脂肪族；

m为0到12；

n为0到6；

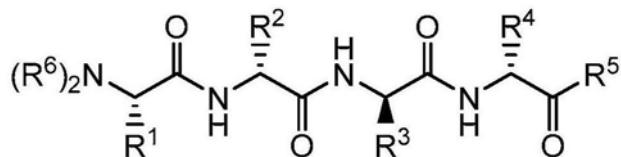
每个-Cy独立地是选自由3元到9元饱和或部分不饱和的单环碳环组成的组的经任选取代的环；具有1到3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3元到9元饱和或部分不饱和的单环杂环；以及具有1到3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元到6元杂芳基环；

R⁵是-OR或-N(R)₂；并且

每个R⁶独立地是-R或-C(O)R；

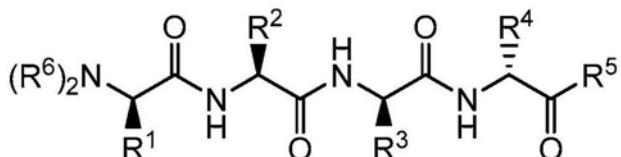
其中R¹、R²、R³和R⁴交替包括阳离子部分。

34. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂，其选自式III：



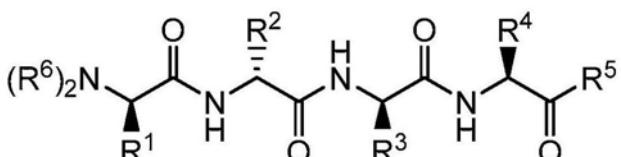
III。

35. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂，其选自式IV：



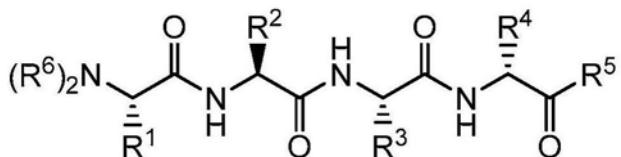
IV。

36. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂，其选自式V：



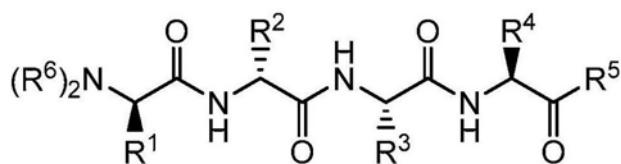
V。

37. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂，其选自式VI：

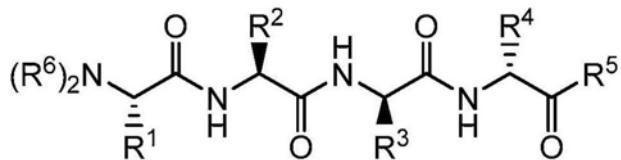


VI。

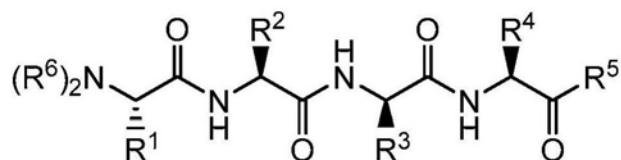
38. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂，其选自式VII：

**VII。**

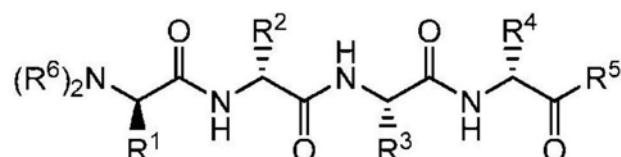
39. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂,其选自式VIII:

**VIII。**

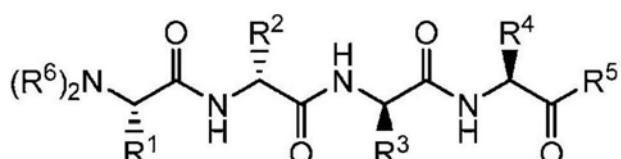
40. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂,其选自式IX:

**IX。**

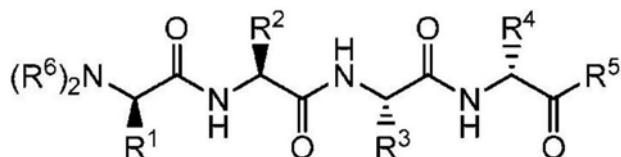
41. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂,其选自式X:

**X。**

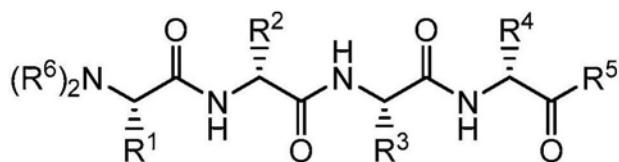
42. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂,其选自式XI:

**XI。**

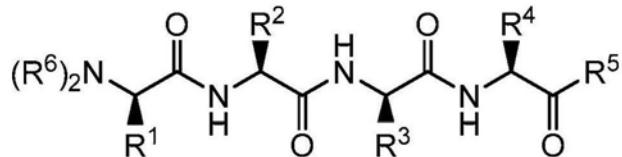
43. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂,其选自式XII:

**XII。**

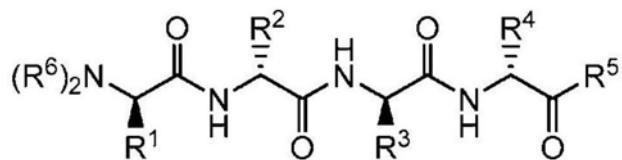
44. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂,其选自式XIII:

**XIII。**

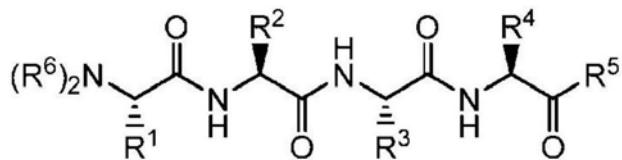
45. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂,其选自式XIV:

**XIV。**

46. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂,其选自式XV:

**XV。**

47. 根据权利要求33所述的四聚体肽试剂,其选自式XVI:

**XVI。**

48. 根据权利要求33到47中任一项所述的四聚体肽试剂,其中或者:

R^1 和 R^3 包括阳离子部分;或者

R^2 和 R^4 包括阳离子部分。

49. 根据权利要求48所述的四聚体肽试剂,其中或者:

R^2 包括疏水性部分, R^4 包括亲水性部分或极性部分,并且 R^1 和 R^3 中的每一个包括阳离子部分;

R^2 包括亲水性部分或极性部分部分, R^4 包括疏水性部分,并且 R^1 和 R^3 中的每一个包括阳离子部分;

R^1 包括疏水性部分, R^3 包括亲水性部分或极性部分,并且 R^2 和 R^4 中的每一个包括阳离子部分;或者

R^1 包括亲水性部分或极性部分部分, R^3 包括疏水性部分,并且 R^2 和 R^4 中的每一个包括阳离子部分;

50. 根据前述权利要求中任一项所述的四聚体肽试剂,其特征在于,当与细胞接触时,其调节所述细胞中的线粒体功能。

51. 根据前述权利要求中任一项所述的四聚体肽试剂,其特征在于,当在功能线粒体毒性XF-96海马测定中测试时,其独立于耗氧速率增加储备能力。

52. 根据权利要求26所述的四聚体肽试剂,其特征在于,当在功能线粒体毒性XFe96海马测定中测试时,其增加储备能力,其AC₅₀处于约0.1μM到约100μM的范围内。

53. 根据权利要求27所述的四聚体肽试剂,其AC₅₀处于约0.5μM和约50μM的范围内。

54. 根据权利要求28所述的四聚体肽试剂,其AC₅₀处于约0.5μM和约10μM的范围内。

55. 根据权利要求29所述的四聚体肽试剂,其AC₅₀处于约0.5μM和约1μM的范围内。

56. 根据权利要求26到30中任一项所述的四聚体肽试剂,其特征在于,其展现出处于Bendavia在相当条件下显示出的储备能力的数量级内的储备能力AC₅₀。

57. 根据权利要求31所述的四聚体肽试剂,其中所述肽增加储备能力,其AC₅₀处于Bendavia在相当条件下显示出的储备能力的2倍内。

58. 根据权利要求31所述的四聚体肽试剂,其中所述肽增加储备能力,其AC₅₀类似于或大于Bendavia在相当条件下显示出的储备能力。

59. 根据前述权利要求中任一项所述的四聚体肽试剂,其特征在于,其与心磷脂结合。

60. 一种药物组合物,其包括具有根据权利要求1到59中任一项所述的结构的肽试剂以及药学上可接受的赋形剂。

61. 根据权利要求60所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制成为经口递送。

62. 根据权利要求61所述的药物组合物,其中用于经口递送的所述药物组合物配制品是固体配制品。

63. 根据权利要求61所述的药物组合物,其中用于经口递送的所述药物组合物配制品是液体配制品。

64. 根据权利要求60到63中任一项所述的药物组合物,其中所述药物配制品是片剂。

65. 根据权利要求60到63中任一项所述的药物组合物,其中所述药物配制品是胶囊。

66. 根据权利要求60所述的药物组合物,其中所述药物配制品被配制成为静脉内递送。

67. 根据权利要求60所述的药物组合物,其中所述药物配制品被配制成为皮下递送。

68. 根据权利要求60所述的药物组合物,其中所述药物配制品被配制成为经眼递送。

69. 根据权利要求60所述的药物组合物,其中所述药物配制品被配制成为局部递送。

70. 一种抑制患者或生物样本中的线粒体呼吸的方法,其包括以下步骤:对所述患者施用根据权利要求1到59中任一项所述的肽试剂或根据权利要求60到69中任一项所述的组合物或使所述生物样本与其接触。

71. 一种对患有或易患疾病、病症或病状的受试者进行治疗的方法,所述方法包括以下步骤:

对有需要的受试者施用具有根据权利要求1到59中任一项所述的结构的肽试剂或根据权利要求60到69中任一项所述的组合物。

72. 根据权利要求71所述的方法,其中所述疾病、病症或病状与线粒体功能障碍相关联。

73. 一种识别或表征线粒体呼吸调节剂的方法,所述方法包括以下步骤:

使待识别或表征的试剂与包含心磷脂并且允许使用所述试剂检测一个或多个线粒体呼吸特征的系统接触,所述试剂与具有式I的四肽试剂共享结构特征,所述结构特征包含:

与心磷脂接触的至少一个阳离子部分;以及如果相比于所述试剂不存在时,在所述试

剂存在时,所述一个或多个线粒体呼吸特征在所述系统中,则将所述试剂识别或表征为线粒体呼吸调节剂。

74. 根据权利要求60所述的药物组合物,其中所述组合物与羟基丁酸盐和琥珀酸盐中的一者或两者组合施用。

75. 根据权利要求60所述的药物组合物,其进一步包括 β -羟基丁酸盐和琥珀酸盐。

手性肽

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年4月11日提交的美国临时申请序列号62/321,168的优先权，该美国临时申请的全部内容特此通过引用结合在本文中。

背景技术

[0003] 许多疾病都与线粒体功能有关。需要治疗这类疾病。

发明内容

[0004] 线粒体存在于几乎所有真核细胞中，并且凭借通过氧化磷酸化产生三磷酸腺苷(ATP)而对细胞生存至关重要。包含ATP水解和Ca²⁺超载在内的线粒体功能障碍引起线粒体通透性转换(MPT)。MPT的特征在于：氧化磷酸化的解偶联、线粒体膜电位损失、内膜通透性增加以及肿胀，所有这些可能导致细胞死亡。因此，需要在如缺血-再灌注、缺氧、低血糖以及其它疾病和病状等由于线粒体膜通透性转换而导致病理改变的病状下抑制MPT。这类疾病和病状包含许多常见的神经退化性疾病。

[0005] 而且，还需要改善线粒体功能以提高储备能力从而更好地耐受呈活性氧物种(ROS)形式的细胞应激。在保持耗氧速率的同时增加储备能力的这类方法可以证明可用于治疗或预防这类线粒体相关联疾病、病症或病状。

[0006] 本发明提供了肽试剂，其特别适用于通过例如在保持耗氧速率的同时增加储备能力来改善线粒体功能。本公开涵盖了这样的认识：本文所述的肽试剂特别适用于治疗或预防与线粒体功能相关的各种疾病。在一些实施例中，本公开提供了与用于治疗或预防各种疾病例如与线粒体功能相关联的疾病的肽试剂相关的技术，例如化合物、组合物、方法等。

[0007] 在一些实施例中，根据本公开使用的肽试剂是结合线粒体内膜的组分(例如心磷脂)的肽试剂。本发明提供了这样的见解：即在某些情况下，具有多个阳离子部分例如2个阳离子部分(根据情况配置)的肽可以结合心磷脂。此外，本发明还提供了这样的见解：在某些情况下，本文描述的肽试剂的手性特性可能与氨基酸序列一样重要或比氨基酸序列更重要。在一些实施例中，每个阳离子部分相对于肽骨架在空间上被布置成处于同一方向(例如，上或下)。另外或可替代地，在一些实施例中，每个剩余部分(例如，疏水性部分)相对于肽骨架在空间上被布置成处于同一方向(例如，上或下)、与阳离子部分相反。

[0008] 在一些实施例中，所提供的肽试剂具有式I的结构：

[0009] X¹-X²-X³-X⁴

[0010] I

[0011] 其中：

[0012] X¹是N-末端氨基酸，并且X⁴是C-末端氨基酸；

[0013] 并且进一步其中：

[0014] X¹包括选自-N(R)₂或-N(R)-C(O)-R的N-末端部分；

[0015] X⁴包括选自-C(O)OR或-C(O)N(R)₂的C-末端部分；

- [0016] 每个R独立地是氢或经任选取代的C₁₋₆脂肪族；
[0017] 并且进一步其中：
[0018] 或者：
[0019] X²和X⁴是阳离子氨基酸；
[0020] 或者X¹和X³是阳离子氨基酸；
[0021] 并且进一步其中：
[0022] X¹是L-氨基酸，并且X²、X⁴和X⁴中的每一个是D-氨基酸；
[0023] X²是L-氨基酸，并且X¹、X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸；
[0024] X⁴是D-氨基酸，并且X¹、X²和X³中的每一个是L-氨基酸；
[0025] X¹、X²和X³中的每一个是D-氨基酸，并且X⁴是L-氨基酸；
[0026] X¹和X²中的每一个是D-氨基酸，并且X³和X⁴中的每一个是L-氨基酸；
[0027] X¹和X²中的每一个是L-氨基酸，并且X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸；
[0028] X³是D-氨基酸，并且X¹、X²和X⁴中的每一个是L-氨基酸；
[0029] X³是L-氨基酸，并且X¹、X²和X⁴中的每一个是D-氨基酸；
[0030] X¹和X⁴中的每一个是L-氨基酸，并且X²和X³中的每一个是D-氨基酸；
[0031] X¹和X⁴中的每一个是D-氨基酸，并且X²和X³中的每一个是L-氨基酸；
[0032] X¹和X³中的每一个是L-氨基酸，并且X²和X⁴中的每一个是D-氨基酸；
[0033] X¹和X³中的每一个是D-氨基酸，并且X²和X⁴中的每一个是L-氨基酸；
[0034] X¹、X²、X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸；或者X¹、X²、X³和X⁴中的每一个是L-氨基酸。
[0035] 在一些实施例中，本发明提供了一种用于减少有需要的受试者中的氧化损伤的方法，该方法包括对受试者施用有效量的本文所述的一种或多种肽试剂。
[0036] 在另一个实施例中，本发明提供了一种用于减少经历线粒体通透性转换 (MPT) 的线粒体的数量或预防有需要的哺乳动物中的线粒体通透性转换的方法，该方法包括：对该哺乳动物施用有效量的一种或多种芳香阳离子肽。

附图说明

- [0037] 图1.Bendavia的空间构型。
[0038] 图2.如本文所述的肽试剂的空间构型。
[0039] 图3.实例7中描述的研究范例的示意图。
[0040] 图4.相关性热图，其描述了数据集中的每个步行参数的相关程度。红色表示正相关，而蓝色表示负相关，并且黑色表示不相关。
[0041] 图5.曲线图，其描绘了与媒剂治疗的C57小鼠相比，媒剂治疗的MDX小鼠中的腓肠肌高强度%值更高，并且与媒剂治疗的MDX小鼠相比，药物治疗的MDX小鼠中的腓肠肌高强度%值更低。星号(*)表示与媒剂治疗的MDX组相比，p<0.05。
[0042] 定义
[0043] A. 化学定义
[0044] 如本文中使用的，除非另外指明，否则以下定义适用。出于本公开的目的，化学元素是根据元素周期表 (Periodic Table of the Elements)，CAS版本，《化学和物理学手册 (Handbook of Chemistry and Physics)》，第75版来标识的。此外，在“《有机化学 (Organic

Chemistry)》”, Thomas Sorrell;《大学科学课本 (University Science Books)》, Sausalito, 1999年; 以及“《玛奇高级有机化学 (March’s Advanced Organic Chemistry)》”, 第5版, 编辑: Smith, M.B 和 March, J., 纽约, 2001年中描述了有机化学的一般原理, 这些文献的全部内容特此通过引用结合。

[0045] 脂肪族: 如本文使用的, “脂肪族”是指完全饱和的或含有一个或多个不饱和单元的直链的(即, 无支链的)或有支链的、经取代的或未经取代的烃链, 或者完全饱和的或含有具有单个点附接到分子的其余部分的一个或多个不饱和单元的单环烃、双环烃或多环烃。除非另有说明, 否则脂肪族基团含有1到100个脂肪族碳原子。在一些实施例中, 脂肪族基团含有1到20个脂肪族碳原子。在其它实施例中, 脂肪族基团含有1到10个脂肪族碳原子。在仍其它实施例中, 脂肪族基团含有1到5个脂肪族碳原子, 并且在又其它实施例中, 脂肪族基团含有1个、2个、3个或4个脂肪族碳原子。适当的脂肪族基团包含但不限于直线型或有支链的、经取代的或未经取代的烷基、烯基、炔基及其混合物。

[0046] 烷基: 如本文使用的, 术语“烷基”被赋予其在所属领域中的普通含义, 并且可以包含饱和脂肪族基团, 包含直链烷基、支链烷基、环烷基(脂环族)、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。在一些实施例中, 烷基具有1到100个碳原子。在某些实施例中, 直链或支链烷基在其骨架中具有约1到20个碳原子(例如, 对于直链, C₁到C₂₀; 对于支链, C₂到C₂₀), 并且可替代地约1到10个。在一些实施例中, 环烷基环在其环结构中具有约3到10个碳原子, 其中这种环是单环或双环, 并且可替代地环烷基环在其环结构中具有约5个、6个或7个碳。在一些实施例中, 烷基可以是低级烷基, 其中低级烷基包括1到4个碳原子(例如, 对于直链低级烷基, C₁到C₄)。

[0047] 烯基: 如本文使用的, 术语“烯基”是指如本文所定义的具有一个或多个双键的烷基。

[0048] 炔基: 如本文使用的, 术语“炔基”是指如本文所定义的具有一个或多个三键的烷基。

[0049] 保护基: 如本文使用的, 短语“保护基”是指保护潜在反应性官能团免受不期望化学转化的影响的临时取代基。这种保护基的实例包含羧酸酯、醇的硅醚酯以及分别地醛和酮的缩醛和缩酮。“Si保护基”是包括Si原子的保护基, 如Si-三烷基(例如, 三甲基甲硅烷基、三丁基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基)、Si-三芳基、Si-烷基-二苯基(例如, 叔丁基二苯基甲硅烷基)或Si-芳基-二烷基(例如, Si-苯基二烷基)。通常, Si保护基附接到氧原子。已经对保护基化学领域进行了回顾(Greene, T.W.、Wuts, P.G.M.《有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis)》, 第2版; 威利, 纽约, 1991年)。在下文详细描述了这种保护基(以及相关的受保护部分)。

[0050] 受保护羟基在所属领域中是众所周知的, 并且包含《有机合成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)》, T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, 第3版, 约翰威利父子公司, 1999年中详细描述的受保护羟基, 这些文献的全部内容通过引用结合在本文中。适当的受保护羟基的实例进一步包含但不限于: 酯类、碳酸脂、磺酸脂、烯丙基醚、醚类、甲硅烷基醚、烷基醚、芳基烷基醚和烷氧基烷基醚。适当酯类的实例包含: 甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、戊酸酯、巴豆酸脂和苯甲酸酯。适当酯类的具体实例包含: 甲酸酯、苯酰甲酸酯、氯

乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸脂、新戊酸酯(三甲基乙酸脂)、巴豆酸酯、4-甲氧基-巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯甲酸苄酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯。适当碳酸脂的实例包含:9-芴基甲基碳酸酯、乙基碳酸酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯、乙烯基碳酸酯、烯丙基碳酸酯以及对硝基苄基碳酸酯。适当甲硅烷基醚的实例包含:三甲基甲硅烷基醚、三乙基甲硅烷基醚、叔丁基二甲基甲硅烷基醚、叔丁基二苯基甲硅烷基醚、三异丙基甲硅烷基醚以及其它三烷基甲硅烷基醚。适当烷基醚的实例包含:甲基醚、苄基醚、对对甲氧基苄基醚、3,4-二甲氧基苄基醚、三苯甲基醚、叔丁基醚以及烯丙基醚或其衍生物。烷氧基烷基醚包含缩醛,如甲氧基甲基醚、甲基硫代甲基醚、(2-甲氧基乙氧基)甲基醚、苄氧基甲基醚、 β -(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基醚以及四氢吡喃-2-基醚。适当芳基烷基醚的实例包含:苄基醚、对甲氧基苄基(MPM)醚、3,4-二甲氧基苄基醚、0-硝基苄基醚、对硝基苄基醚、对卤苄基醚、2,6-二氯苄基醚、对氰苄基醚、2-吡啶甲基醚以及4-吡啶甲基醚。

[0051] 受保护胺在所属领域中是众所周知的,并且包含在Greene(1999年)中详细描述的受保护胺。适当的单-受保护胺进一步包含但不限于:芳烷基胺、氨基甲酸酯、烯丙基胺、酰胺等。适当的单-受保护氨基部分的实例包含:叔丁氧基羰基氨基(-NHBOC)、乙氧基羰基氨基、甲氧基羰基氨基、三氯乙氧基羰基氨基、烯丙氧基羰基氨基(-NHA11oc)、苄基氧代羰基氨基(-NHCbz)、烯丙基氨基、苄基氨基(-NHBn)、芴基甲基羰基(-NHFmoc)、甲酰胺基、乙酰胺基、氯乙酰胺基、二氯乙酰胺基、三氯乙酰胺基、苄基乙酰胺基、三氟乙酰胺基、苯甲酰胺基、叔丁基二苯基甲硅烷基等。适当的双-受保护胺包含被独立地选自以上被描述为单-受保护胺的胺的两个取代基取代的胺,并且进一步包含环亚胺,如邻苯二甲酰亚胺、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺等。适当的双-受保护胺还包含吡咯类等、2,2,5,5-四甲基-[1,2,5]氮杂二西洛雷定(2,2,5,5-tetramethyl-[1,2,5]azadisilolidine)等以及叠氮化物。

[0052] 受保护醛在所属领域中是众所周知的,并且包含在Greene(1999年)中详细描述的受保护醛。适当的受保护醛进一步包含但不限于:无环缩醛、环状缩醛、腙、亚胺等。这种基团的实例包含:二甲基缩醛、二乙基缩醛、二异丙基缩醛、二苄基缩醛、二(2-硝基苄基)缩醛、1,3-二噁烷、1,3-二氧戊环、缩氨基脲及其衍生物。

[0053] 受保护羧酸在所属领域中是众所周知的,并且包含在Greene(1999年)中详细描述的受保护羧酸。适当的受保护羧酸进一步包含但不限于:经任选取代的C₁₋₆脂肪族酯、经任选取代的芳基酯、甲硅烷基酯、活化酯、酰胺、酰肼等。这种酯基的实例包含:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、苄基和苯基酯,其中每个基团是经任选取代的。额外的适当的受保护羧酸包含噁唑啉和邻酯。

[0054] 受保护硫醇在所属领域中是众所周知的,并且包含在Greene(1999年)中详细描述的受保护硫醇。适当的受保护硫醇进一步包含但不限于:二硫化物、硫醚、甲硅烷基硫醚、硫酯、硫代碳酸脂和硫代氨基甲酸酯等。这种基团的实例包含但不限于:烷基硫醚、苄基硫醚和取被代苄基硫醚、三苯甲基硫醚和三氯代乙氧基羧基硫酯等。

[0055] 取代:如本文所使用的,本公开的化合物可以含有经任选取代的部分和/或经取代的部分。通常,术语“经取代的”,无论前面是否有术语“任选”,都意味着指定部分的一个或多个氢被适当的取代基替代。除非另有说明,否则“经任选取代的”基团可以在该基团的每

个可取代位置处具有适当的取代基，并且在任何给定结构中的多于一个位置可以被多于一个选自指定组的取代基取代时，在每个位置处，取代基可以相同或不同。本公开所设想的取代基组合优选地是导致形成稳定或化学上可行的化合物的取代基组合。如本文使用的，术语“稳定的”是指这样的化合物：这些化合物在经历允许其被生产、被检测并且在某些实施例中被恢复、被纯化并且被用于本文公开的目的中的一个或多个的条件时，其基本上不会变化。

[0056] 适当的单价取代基包含卤素; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-O(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-O-O(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; 可以被 R° 取代的 $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$; 可以被 R° 取代的 $-(\text{CH}_2)_{0-4}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$; 可以被 R° 取代的 $-\text{CH}=\text{CHPh}$; 可以被 R° 取代的 $-(\text{CH}_2)_{0-4}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{pyridyl}$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; $-\text{SiR}^\circ_3$; $-\text{OSiR}^\circ_3$; (C₁₋₄直链或支链亚烷基)O-N(R^o)₂; 或-(C₁₋₄直链或支链亚烷基)C(O)O-N(R^o)₂, 其中每个R^o可以像以下限定那样被取代并且独立地是卤素、C₁₋₆脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph、-CH₂- (5元到6元杂芳基环)或具有0到4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元到6元饱和环、部分不饱和环或芳基环, 或者尽管上文进行了定义, 但是两个独立出现的R^o结合其一个或多个介入原子形成具有0到4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3元到12元饱和环、部分不饱和环或芳基单环或双环, 这些杂原子可以像以下限定那样被取代。

[0057] R° (或通过将两个独立出现的 R° 与其介入原子结合在一起形成的环) 上的适当的单价取代基独立地是卤素; $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$; $-(\text{卤基}R^{\bullet})$; $-(CH_2)_{0-2}OH$; $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$; $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(\text{卤基}R^{\bullet})$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$; $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$; $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$; $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$; $-(CH_2)_{0-2}SH$; $-(CH_2)_{0-2}NH_2$; $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$; $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}2$; $-NO_2$; $-SiR^{\bullet}3$; $-OSiR^{\bullet}3$; $-C(O)SR^{\bullet}$; $-(C_{1-4} \text{ 直链或支链亚烷基})C(O)OR^{\bullet}$ 或 $-SSR^{\bullet}$, 其中每个 R^{\bullet} 是未经取代的或者在前面有“卤基”的情况下仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地选自 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有 0 到 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元到 6 元饱和环、部分不饱和环或芳基环。 R° 的饱和碳原子上的适当的二价取代基包含 $=O$ 和 $=S$ 。

[0058] 适当的二价取代基包含以下: $=O$; $=S$; $=NNR^*_2$; $=NNHC(O)R^*$; $=NNHC(O)OR^*$; $=NNHS(O)R^*$; $=NR^*$; $=NOR^*$; $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 其中每个独立出现的 R^* 选自以下: 氢; 可像以下限定那样取代的 C_{1-6} 脂肪族或具有 0 到 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的 5 元到 6 元饱和环、部分不饱和环或芳基环。结合到“经任选取代的”基团的邻位可取代的碳的适当的二价取代基包含: $-O(CR_2)_{2-3}O-$, 其中每个独立出现的 R^* 选自氢; 可以像以下限定那样取代的 C_{1-6} 脂肪族或具有 0 到 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的 5 元到 6 元饱和环、部分不饱和环或芳基环。

[0059] R^* 的脂肪族基团上适当的取代基包含:卤素、 $-R'$ 、 $-(卤基R')$ 、 $-OH$ 、 $-OR'$ 、 $-O(卤基R')$

R^\bullet ; $-CN$; $-C(O)OH$; $-C(O)OR^\bullet$; $-NH_2$; $-NHR^\bullet$; $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$, 其中每个 R^\bullet 是未经取代的或者在前面有“卤基”的情况下仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地是 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有 0 到 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元到 6 元饱和环、部分不饱和环或芳基环。

[0060] 在一些实施例中, 可取代氮上的适当取代基包含: $-R^\dagger$; $-NR^\dagger_2$; $-C(O)R^\dagger$; $-C(O)OR^\dagger$; $-C(O)C(O)R^\dagger$; $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$; $-S(O)_2R^\dagger$; $-S(O)_2NR^\dagger_2$; $-C(S)NR^\dagger_2$; $-C(NH)NR^\dagger_2$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; 其中每个 R^\dagger 独立地是氢、可以像以下限定那样取代的 C_{1-6} 脂肪族、未经取代的 $-OPh$ 或具有 0 到 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的 5 元到 6 元饱和环、部分不饱和环或芳基环, 或者尽管上文进行了定义, 但是两个独立出现的 R^\dagger 结合其一个或多个介入原子形成具有 0 到 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 3 元到 12 元饱和环、部分不饱和环或芳基单环或双环。

[0061] R^\dagger 的脂肪族基团上的适当取代基独立地是卤素; $-R^\bullet$; $-(\text{卤基 } R^\bullet)$; $-OH$; $-OR^\bullet$; $-O(\text{卤基 } R^\bullet)$; $-CN$; $-C(O)OH$; $-C(O)OR^\bullet$; $-NH_2$; $-NHR^\bullet$; $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$, 其中每个 R^\bullet 是未经取代的或者在前面有“卤基”的情况下仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地是 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有 0 到 4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5 元到 6 元饱和环、部分不饱和环或芳基环。

[0062] B. 其它定义

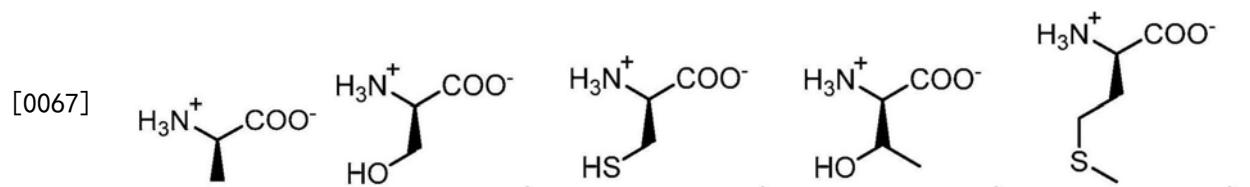
[0063] 施用: 如本文所使用的, 术语“施用”通常指向受试者或系统施用组合物。所属领域的普通技术人员将意识到, 可以在适当情况下用于对受试者例如人类进行施用的各种途径。例如, 在一些实施例中, 施用可以是经眼施用、经口施用、肠胃外施用、局部施用等。在某些具体实施例中, 施用可以是经支气管施用(例如, 通过支气管滴注)、经颊施用、皮肤施用(其可以是或包括例如局部到皮肤、皮肤内、皮肤间、透皮等中的一者或更多者)、肠内施用、动脉内施用、皮肤内施用、胃内施用、髓内施用、肌肉内施用、鼻内施用、腹膜内施用、鞘内施用、静脉内施用、心室内施用、特定器官内(例如, 肝内)施用、粘膜施用、经鼻施用、经口施用、直肠施用、皮下施用、舌下施用、局部施用、气管施用(例如, 通过气管内滴注)、阴道施用、玻璃体施用等。在一些实施例中, 施用可以给药, 该给药是间歇性给药(例如, 在时间上分隔的多个剂)和/或周期性给药(例如, 被分隔共同的时间段的单独剂)。在一些实施例中, 施用可以涉及连续给药(例如, 灌注)至少所选时间段。

[0064] 试剂: 通常, 术语“试剂”可以用于指任何化学类别的化合物或实体, 包含例如多肽、核酸、糖类、脂质、小分子、金属或其组合。通常, 所属领域的普通技术人员应了解, 该术语可以用来指作为或包括细胞或生物体或其部分、提取物或组分的实体。可替代地或另外, 如上下文将清楚的, 该术语可以用于指天然产品, 因为其存在于自然中和/或从自然中获得。在一些情况下, 再次如根据上下文将清楚的, 该术语可以用来指一个或多个人造实体, 因为其是通过人手的动作设计、工程化和/或生产的和/或不存在于自然中。在一些实施例中, 试剂可以以分离形式或纯形式利用; 在一些实施例中, 试剂可以以天然形式利用。在一些实施例中, 可能的试剂可以被提供为例如可以被筛选以识别或表征其内的活性剂的集合或库。在一些情况下, 术语“试剂”可以指作为或包括聚合物的化合物或实体; 在一些实施例中, 术语“试剂”可以指包括一个或多个聚合部分的化合物或实体。在一些实施例中, 术语

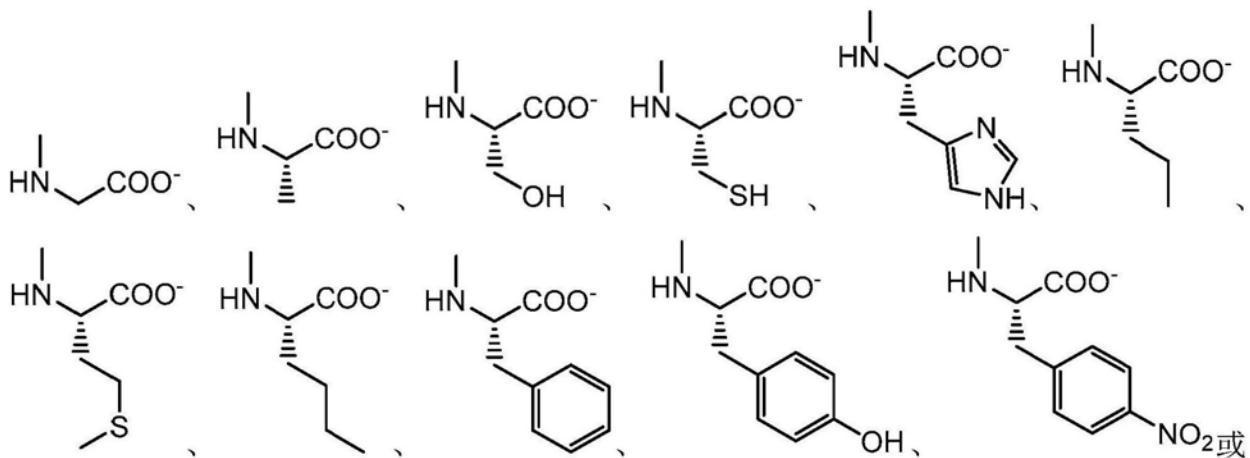
“试剂”可以指不是聚合物和/或基本上不含任何聚合物的化合物或实体。在一些实施例中，该术语可以指缺少或基本上不含任何聚合部分的化合物或实体。

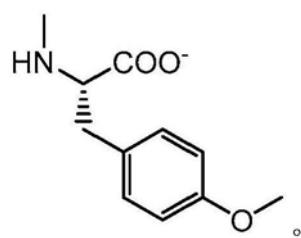
[0065] 激动剂:所属领域的技术人员应了解,术语“激动剂”可以用来指其存在、级别、程度、类型或形式与另一试剂(即,激动试剂)的增加的水平或活性相关的试剂状况或事件。通常,激动剂可以是或包含任何化学类别的试剂,包含例如小分子、多肽、核酸、碳水化合物、脂质、金属和/或显示出相关活化活性的任何其它实体。在一些实施例中,激动剂可以是直接的(在这种情况下,其直接对其靶标施加其影响);在一些实施例中,激动剂可以是间接的(在这种情况下,其通过除了结合之外的方式对其靶标施加其影响;例如,通过与靶标的调节剂相互作用,使得靶标的水平或活性改变)。

[0066] 氨基酸:最广义地说,氨基酸是指可以例如通过形成一个或多个肽键而结合到多肽链中的任何化合物和/或物质。在一些实施例中,氨基酸具有通用结构H₂N-C(H)(R)-COOH。在一些实施例中,氨基酸是天然存在的氨基酸。在一些实施例中,氨基酸是合成氨基酸;在一些实施例中,氨基酸是D-氨基酸;在一些实施例中,氨基酸是L-氨基酸。“标准氨基酸”是指存在于天然存在的多肽中的二十种标准L-氨基酸中的任何一种。“非标准氨基酸”是指除标准氨基酸以外的任何氨基酸,不论其是通过合成制备的还是从天然来源中获得的。在一些实施例中,非标准氨基酸是指可以导致经修饰的肽骨架的氨基酸。例如,在一些实施例中,非标准氨基酸选自N-Me-氨基酸、 α -羟基酸和N-经取代的甘氨酸。在一些实施例中,非标准氨基酸选自以下:

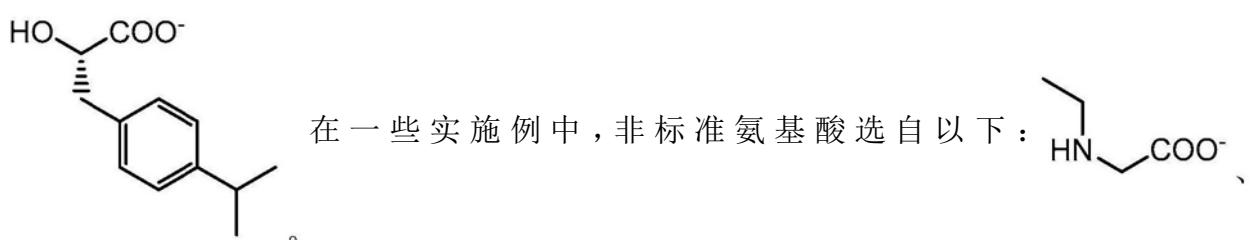
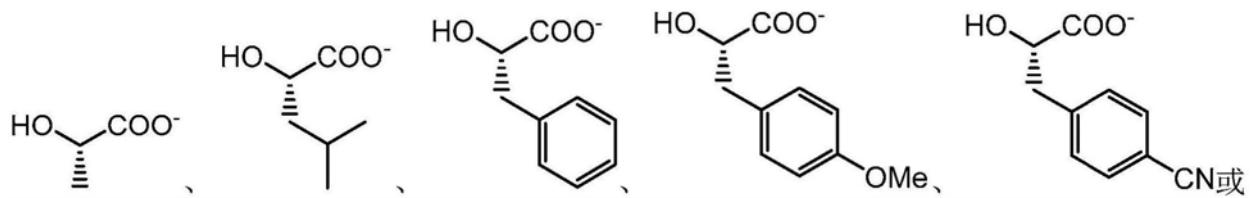


在一些实施例中，非标准氨基酸选自以下：

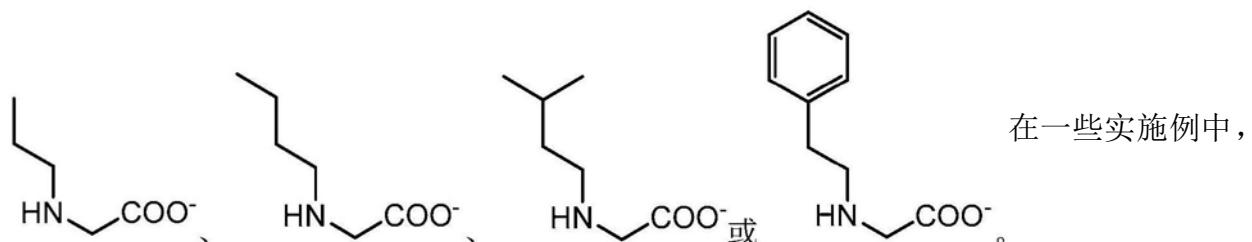




在一些实施例中，非标准氨基酸选自以下： $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ 、

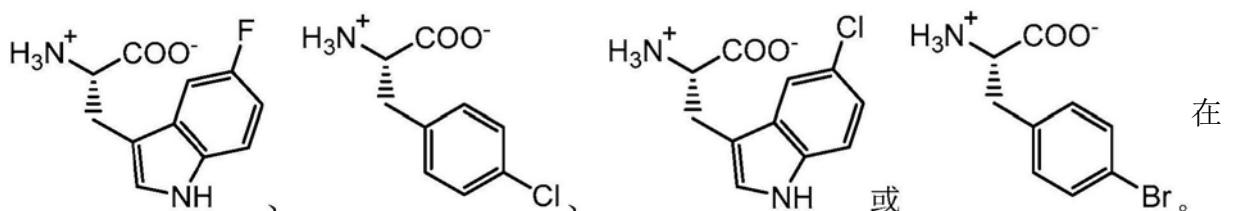
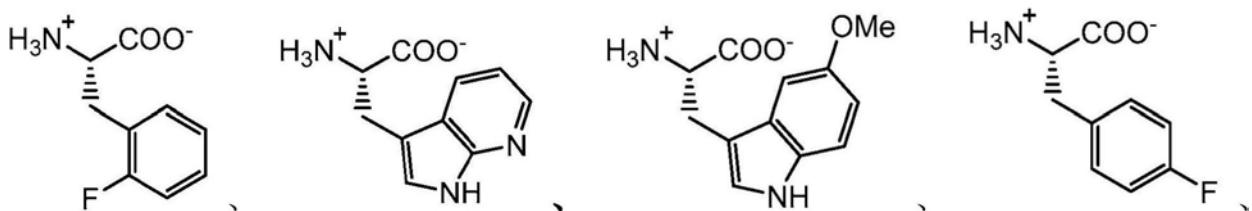
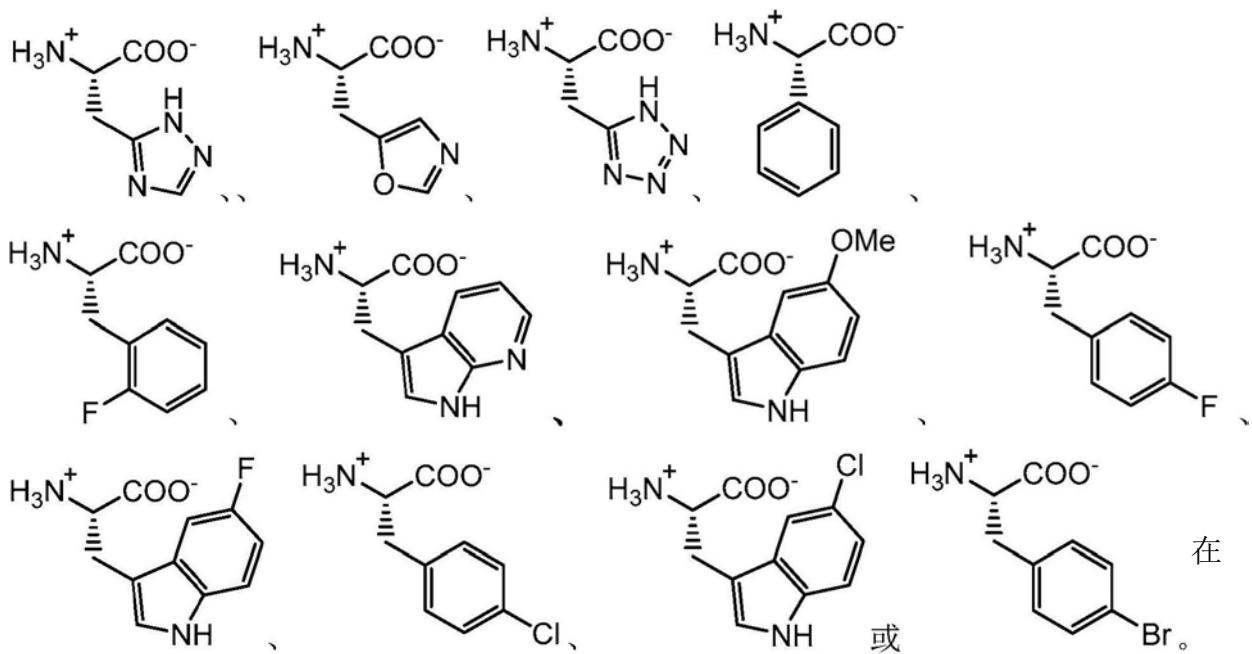


在一些实施例中，非标准氨基酸选自以下： $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ 、



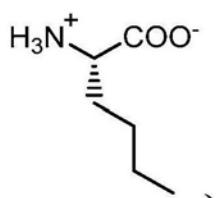
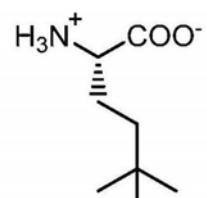
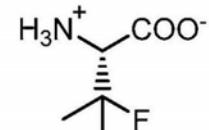
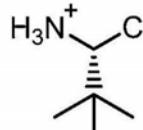
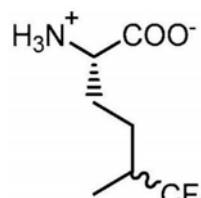
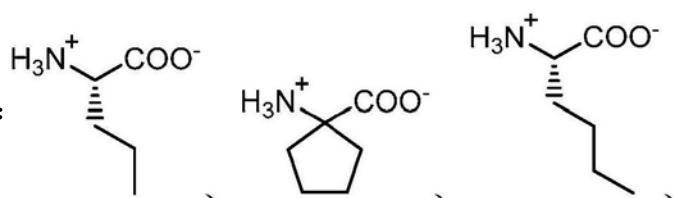
在一些实施例中，

非标准氨基酸选自以下：

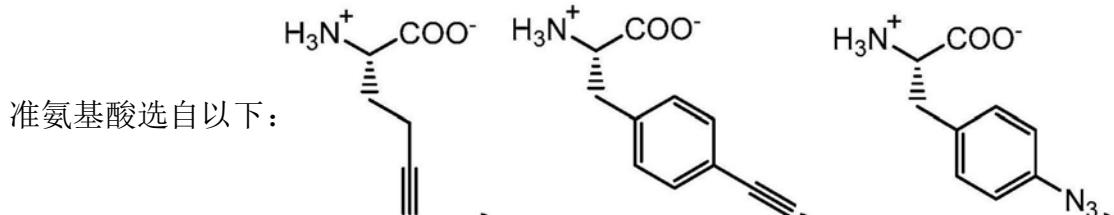


在

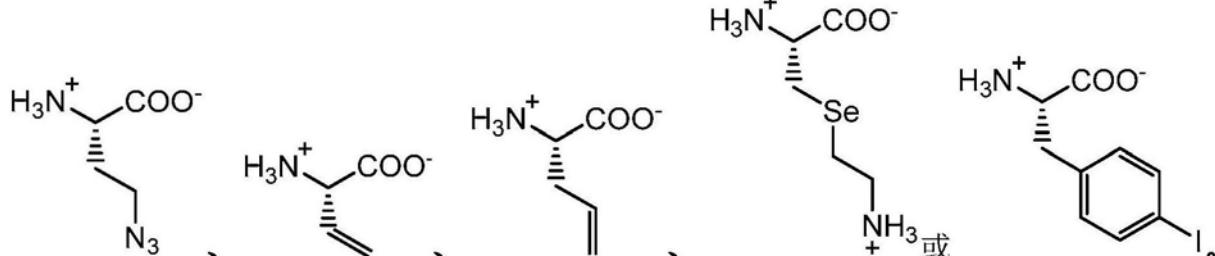
一些实施例中,非标准氨基酸选自以下:



在一些实施例中,非标准氨基酸选自以下:



准氨基酸选自以下:



[0068] 在一些实施例中,与以上通用结构相比,包含多肽中的羧基末端氨基酸和/或氨基末端氨基酸的氨基酸可以包含结构修饰。例如,在一些实施例中,与通用结构相比,氨基酸可以通过甲基化、酰胺化、乙酰化和/或取代进行修饰。在一些实施例中,与含有在其它方面相同的未经修饰的氨基酸的多肽相比,这种修饰可以例如改变含有经修饰的氨基酸的多肽的循环半衰期。在一些实施例中,与含有在其它方面相同的未经修饰的氨基酸的多肽相比,这种修饰不会显著改变含有经修饰的氨基酸的多肽的相关活性。如根据上下文将清楚的,在一些实施例中,术语“氨基酸”用于指游离氨基酸;在一些实施例中,其用于指多肽的氨基酸残基。

[0069] 在一些实施例中,氨基酸是阳离子氨基酸。“阳离子氨基酸”是指包括正电荷的任何氨基酸。阳离子氨基酸的非限制性实例包含L-构型和D-构型的精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、 α, β -二氨基丙酸(Dap)、 α, γ -二氨基丁酸(Dab)、2-氨基-3-胍基丙酸、瓜氨酸或羟赖氨酸。在一些实施例中,与以上通用结构相比,包含多肽中的羧基末端氨基酸和/或氨基末端氨基酸的阳离子氨基酸可以包含结构修饰。例如,在一些实施例中,与通用结构相比,阳离子氨基酸可以通过甲基化、酰胺化、乙酰化和/或取代进行修饰。

[0070] 在一些实施例中,氨基酸是阴离子氨基酸。“阴离子氨基酸”是指包括负电荷的任何氨基酸。阴离子氨基酸的非限制性实例包含L-构型和D-构型的天冬氨酸、谷氨酸、2,6-二氨基庚二酸、 α -氨基辛二酸或 α -氨基己二酸。在一些实施例中,与以上通用结构相比,包含多肽中的羧基末端氨基酸和/或氨基末端氨基酸的阴离子氨基酸可以包含结构修饰。例如,在一些实施例中,与通用结构相比,阴离子氨基酸可以通过甲基化、酰胺化、乙酰化和/或取代进行修饰。

[0071] 在一些实施例中,氨基酸是疏水性氨基酸。“疏水性氨基酸”是指包含疏水性部分的任何氨基酸。疏水性氨基酸的非限制性实例包含L-构型和D-构型的甘氨酸、脯氨酸、丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、2-氨基丁酸(Abu)、 α -氨基异丁酸(Aib)、环己基丙氨酸(Cha)、2-萘基丙氨酸(Nal)、3,3-二苯基丙氨酸、3-(2-吡啶)-丙氨酸、3-(3-吡啶基)-丙氨酸、3-(4-吡啶基)-丙氨酸、3-(2-喹啉基)-丙氨酸、3-(3-喹啉基)-丙氨酸、3-(4-喹啉基)-丙氨酸、3-(2-喹喔啉基)-丙氨酸、 β -(4-噻唑基)-丙氨酸、 β -(2-噻吩基)-丙氨酸、 β -(3-噻吩基)-丙氨酸、3-环戊基-丙氨酸、 β -(2-呋喃基)-丙氨酸、2-(7-辛烯基)-丙氨酸、2-戊烯基-丙氨酸、2-(4-戊烯基)-丙氨酸、炔丙基-丙氨酸、2-(2-丙烯基)-丙氨酸、(3-吲哚基乙酰基)-丙氨酸、3-(1-吡唑基)-丙氨酸、烯丙基甘氨酸、环己基甘氨酸(Chg)、环丙基甘氨酸、苯基甘氨酸(Phg)、氟苯基甘氨酸、4-氟代苯基甘氨酸、(2-茚满基)-甘氨酸、炔丙基甘氨酸、2-噻吩基甘氨酸、3-噻吩基甘氨酸、2-(4-三氟甲基-苯基)-甘氨酸、2-氯苯基甘氨酸、新戊基甘氨酸、环亮氨酸、叔丁基甘氨酸、叔亮氨酸、5,5,5-三氟-亮氨酸、正亮氨酸(Nle)、戊氨酸(Nva)或4-羟苯基甘氨酸。在一些实施例中,与以上通用结构相比,包含多肽中的羧基末端氨基酸和/或氨基末端氨基酸的疏水性氨基酸可以包含结构修饰。例如,在一些实施例中,与通用结构相比,疏水性氨基酸可以通过甲基化、酰胺化、乙酰化和/或取代进行修饰。

[0072] 在一些实施例中,氨基酸是亲水性或极性氨基酸。“亲水性氨基酸”是指包括亲水性部分的任何氨基酸。“极性氨基酸”是指包括偶极子的任何氨基酸。亲水性和/或极性氨基酸的非限制性实例包含L-构型和D-构型的丝氨酸、苏氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、半胱氨酸、硒代半胱氨酸、硫代瓜氨酸、酪氨酸、0-甲基-酪氨酸或2,6-二甲基酪氨酸(Dmt)。在一些实施例中,与以上通用结构相比,包含多肽中的羧基末端氨基酸和/或氨基末端氨基酸的亲水性氨基酸可以包含结构修饰。例如,在一些实施例中,与通用结构相比,亲水性氨基酸可以通过甲基化、酰胺化、乙酰化和/或取代进行修饰。

[0073] 动物:如本文所使用的,术语“动物”是指动物界的任何成员。在一些实施例中,“动物”是指处于任何发育阶段的人类。在一些实施例中,“动物”是指处于任何发育阶段的非人类动物。在某些实施例中,非人类动物是哺乳动物(例如,啮齿动物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、猫、羊、牛、灵长类动物和/或猪)。在一些实施例中,动物包含但不限于:哺乳动物、鸟类、爬行动物、两栖动物、鱼类和/或蠕虫。在一些实施例中,动物可以是转基因动物、基因工程动物和/或克隆体。

[0074] 组合疗法:如所属领域的技术人员将理解的,术语“组合疗法”是指受试者同时接触两种或更多种治疗方案(例如,两种或更多种治疗剂)的那些情况。在一些实施例中,两种或更多种试剂可以同时施用;在一些实施例中,这种试剂可以顺序地施用;在一些实施例中,这种试剂以重叠给药方案施用。在一些实施例中,组合疗法的“施用”可以涉及对接受组

合中的一种或多种试剂的受试者施用其它试剂。为了清楚起见,组合疗法不需要将单独的试剂在单个组合物中一起施用(或甚至必要地,同时施用),但是在一些实施例中,两种或更多多种活性剂、实体或部分可以在组合组合物中或者甚至是在组合化合物中一起施用(例如,作为单个化学络合物或共价实体的一部分)。

[0075] 相当:如本文所使用的,术语“相当”是指可能彼此不完全相同但足够类似以允许在其之间进行比较使得所属领域的技术人员将了解可以基于所观察到的差异或相似性而合理地得出结论的两种或更多种试剂、实体、情形、状况组等。在一些实施例中,相当的多组状况、情形、个体或群体由多个基本相同的特征和一个或小数量的不同特征表征。所属领域的普通技术人员将理解,在上下文中,对于两个或更多个这种试剂、实体、情形、状况组等,在给定的情况下需要什么程度的同一性以被视为相当。例如,所属领域的技术人员将了解,当通过足以保证以下合理结论的数量和类型的基本上相同的特征表征时,多组情形、个体或群体彼此相当:在不同组情形、个体或群体下获得的结果或观察到的现象的差异由被改变的那些特征的变化引起或指示该变化。

[0076] 组合物:所属领域的技术人员将了解,术语“组合物”可以用来指包括一个或多个指定组分的分立物理实体。通常,除非另有指明,否则组合物可以是任何形式,例如气体、凝胶、液体、固体等。

[0077] 剂型或单位剂型:所属领域的技术人员将了解,术语“剂型”可以用来指用于施用给受试者的活性剂(例如,治疗剂或诊断剂)的物理分立单位。通常,每个这种单位含有预定量的活性剂。在一些实施例中,这种量是适合于根据已经确定在施用给相关群体(即,使用治疗给药方案)时与期望或有益效果关联的给药方案施用的单位剂量(或其完整部分)。所属领域的普通技术人员将了解,施用给特定受试者的治疗组合物或试剂的总量由一个或多个主治医师确定,并且可以涉及对多种剂型的施用。

[0078] 给药方案:所属领域的技术人员将了解,术语“给药方案”可以用来指通常通过时间段分隔的单独施用给受试者的一组单位剂(通常多于一个)。在一些实施例中,给定治疗剂具有可能涉及一个或多个剂的推荐给药方案。在一些实施例中,给药方案包括多个剂,该多个剂中的每一个在时间上与其它剂分隔。在一些实施例中,给药方案包括通过相同长度的时间段彼此分隔的单独剂;在一些实施例中,给药方案包括多个剂和将单独剂分隔的至少两个不同时间段。在一些实施例中,给药方案内的所有剂具有相同的单位剂量。在一些实施例中,给药方案内的不同剂具有不同的量。在一些实施例中,给药方案包括第一剂量的第一剂,随后是不同于第一剂量的第二剂量的一个或多个额外剂。在一些实施例中,给药方案包括第一剂量的第一剂,随后是与第一剂量相同的第二剂量的一个或多个额外剂。在一些实施例中,给药方案在跨相关群体施用时与期望或有益的结果关联(即,是治疗给药方案)。

[0079] 腹膜内:如本文所使用的短语“腹膜内施用(intraperitoneal administration和administered intraperitoneally)”具有其在所属领域中理解的含义,指的是将化合物或组合物施用到受试者的腹膜中。

[0080] 线粒体储备能力(Mitochondrial reserve capacity):当细胞受到应激时,线粒体能够将ATP产量提高到超过其基础运作水平,这可用于满足增加的能量需求以便例如维持器官功能、进行细胞修复或对反应性物种进行解毒。

[0081] 部分:所属领域的技术人员将了解,“部分”是具有如本文所述的特定结构和/或活

性的限定化学基团或实体。

[0082] **经口:**如本文所使用的短语“经口施用(oral administration和administered orally)”具有其在所属领域中理解的含义,指的是经口施用化合物或组合物。

[0083] **肠胃外:**如本文所使用的短语“肠胃外施用(parenteral administration和administered parenterally)”具有其在所属领域中理解的含义,指的是除了肠内和局部施用之外的、通常通过注射进行的施用模式,并且包含但不限于:静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内(intraarticular)、囊下、蛛网膜下、脊柱内以及胸骨内注射和输注。

[0084] **药物组合物:**如本文所使用的,术语“药物组合物”是指与一种或多种药学上可接受的载剂一起配制的活性剂。在一些实施例中,活性剂以适合于在施用给相关群体时显示出实现预定治疗效果的统计学显著概率的治疗方案中施用的单位剂量存在。在一些实施例中,药物组合物可以被专门配制成为以固体或液体形式施用,包含被调整为用于以下的药物组合物:经口施用,例如,灌服药(水性或非水性溶液或悬浮液);片剂,例如,旨在经颊、舌下和全身性吸收的片剂;丸剂;散粉;颗粒;应用于舌头的贴剂;肠胃外施用,例如,作为例如无菌溶液或悬浮液或持续释放的配制品通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射;局部应用,例如,作为乳膏、软膏或控制释放贴剂或喷雾应用于皮肤、肺或口腔;阴道内或子宫内,例如作为子宫托、乳膏或泡沫;舌下;经眼;透皮;或经鼻、肺或到其它粘膜表面。

[0085] **药学上可接受的:**如本文所使用的,短语“药学上可接受的”是指在正确医学判断的范围内适合于与人类和动物的组织接触使用而不会产生过多毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症的与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0086] **药学上可接受的载剂:**如本文所使用的,术语“药学上可接受的载剂”是指如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂包囊材料等涉及将主题化合物从一个器官或身体的一部分承载或运输到另一个器官或身体的另一部分的药学上可接受的材料、组合物或媒剂。在与配制品的其它成分相容并且对患者无害的意义上来讲,每种载剂必须是“可接受的”。可以充当药学上可接受的载剂的材料的一些实例包含:糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄蓍;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油以及大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇以及聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐;以及在药物配制品中采用的其它无毒相容物质。

[0087] **药学上可接受的盐:**如本文所使用的术语“药学上可接受的盐”是指适合于在药物环境中使用的这种化合物的盐,即在合理的医学判断范围内适合于与人类和低等动物的组织接触使用而不会产生异常毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的益处/风险比相称的盐。药学上可接受的盐在所属领域中是众所周知的。例如,S.M.Berge等人在《药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)》,66:1-19(1977)中详细描述了药学上可接受的盐。在一些实施例中,药学上可接受的盐包含但不限于:无毒的酸加成盐,其是使用如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸等无机酸或使用如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸等有机酸或通过使用所属领域中所使用的其它方法如离子交换形成的具有氨基的盐。在一些实施

例中,药学上可接受的盐包含但不限于:己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐(hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐(lactobionate)、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、p-甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性的碱或碱土金属盐包含钠、锂、钾、钙、镁等。在一些实施例中,药学上可接受的盐包含:在适当时,使用抗衡离子如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1到6个碳原子的烷基、磺酸根以及芳基磺酸根形成的无毒的铵、季铵以及胺阳离子。

[0088] 受试者:如本文所使用的,术语“受试者”或“测试受试者”是指根据本公开的对其施用所提供的化合物或组合物例如以便实现实验、诊断、预防和/或治疗目的的任何生物体。典型的受试者包含动物(例如,哺乳动物,如小鼠、大鼠、兔、非人类灵长类动物和人类;昆虫;蠕虫;等)以及植物。在一些实施例中,受试者可能患有和/或易患疾病、病症和/或病状。

[0089] 预定的:预定的意指有意选择的,例如与随机发生或实现的相反。

[0090] 患有:“患有”疾病、病症和/或病状的个体已经被诊断为患有和/或表现出疾病、病症和/或病状的一种或多种症状。

[0091] 易患:“易患”疾病、病症和/或病状的个体是相比普通大众的成员具有更高风险患上疾病、病症和/或病状的个体。在一些实施例中,易患疾病、病症和/或病状的个体可能还未被诊断为患有疾病、病症和/或病状。在一些实施例中,易患疾病、病症和/或病状的个体可能展现出疾病、病症和/或病状的症状。在一些实施例中,易患疾病、病症和/或病状的个体可能不展现出疾病、病症和/或病状的症状。在一些实施例中,易患疾病、病症和/或病状的个体将患上疾病、病症和/或病状。在一些实施例中,易患疾病、病症和/或病状的个体将不会患上疾病、病症和/或病状。

[0092] 全身性:如本文中所使用的短语“全身性施用(systemic administration或administered systemically)”和“外周施用(peripheral administration或administered peripherally)”具有其在所属领域中理解的含义,指的是施用化合物或组合物,使得其进入接受者的全身。

[0093] 互变异构形式:如本文所使用的短语“互变异构形式”用来描述能够容易进行互变的有机化合物的不同异构形式。互变异构体可以由氢原子或质子的形式迁移伴随单键和相邻双键的切换来表征。在一些实施例中,互变异构体可以源于质子异变互变异构(即,质子的转移)。在一些实施例中,互变异构体可以源于化合价互变异构(即,结合电子的快速重组)。所有这种互变异构形式都旨在包含在本公开的范围内。在一些实施例中,化合物的互变异构形式以彼此移动平衡的方式存在,使得试图制备单独的物质导致混合物的形成。在一些实施例中,化合物的互变异构形式是可分离且可隔离的化合物。在本公开的一些实施例中,可以提供作为或包含化合物的单一互变异构形式的纯制剂的化学组合物。在一些实施例中,化学组合物可以被提供为化合物的两种或更多种互变异构形式的混合物。在某些

实施例中,这种混合物含有等量的不同互变异构形式;在某些实施例中,这种混合物含有化合物的不同量的至少两种不同的互变异构形式。在本公开的一些实施例中,化学组合物可以含有化合物的所有互变异构形式。在本公开的一些实施例中,化学组合物可以含有化合物的少于所有互变异构形式。在本公开的一些实施例中,化学组合物可以含有化合物的、量由于互变而随时间变化的一种或多种互变异构形式。在本公开的一些实施例中,互变异构是酮-烯醇互变异构。化学领域中的技术人员将认识到,可以使用化学领域中已知的任何适当试剂“截留(trapped)”酮-烯醇互变异构体(即,对其进行化学修饰,使得其保持处于“烯醇”形式)以提供烯醇衍生物,随后可以使用所属领域中已知的一种或多种适当技术分离该烯醇衍生物。除非另有说明,否则本公开涵盖相关化合物的所有互变异构形式,无论是纯形式还是彼此混合。

[0094] 四肽:如本文中所使用的,短语“四肽”通常指的是其结构含有通过肽键相互附接的四个氨基酸残基的化合物。在一些实施例中,氨基酸中的一种或多种是非标准氨基酸。在一些实施例中,所有氨基酸都可以是非标准氨基酸。在一些实施例中,氨基酸中的一种或多种是标准氨基酸。在一些实施例中,所有氨基酸都可以是标准氨基酸。在一些实施例中,非标准氨基酸的结构可以不同于典型的氨基酸结构,但虽然如此也能够形成一个或多个肽键。在一些实施例中,本文所述的四肽试剂可以具有这样的结构:该结构包含除了氨基酸残基之外的一个或多个末端部分和/或与四肽共价关联的一个或多个其它侧悬部分。

[0095] 治疗剂:如本文所使用的,短语“治疗剂”是指在施用给受试者时具有治疗效果和/或产生期望的生物和/或药理作用的试剂。在一些实施例中,治疗剂是可以用于对疾病、病症和/或病状的一种或多种症状或特征进行减轻、改善、缓解、抑制、预防、延迟其发作、降低其严重程度和/或降低其发病率的任何物质。

[0096] 治疗有效量:如本文所使用的,术语“治疗有效量”是指在作为治疗方案的一部分施用时引起期望生物反应的物质(例如,治疗剂、组合物和/或配制品)的量。在一些实施例中,物质的治疗有效量是在施用给患有或易患疾病、病症和/或病状的受试者时,足以对该疾病、病症和/或病状进行治疗、诊断、预防和/或延迟其发作的量。如所属领域的普通技术人员将了解的,物质的有效量可以根据如期望的生物端点、待递送的物质、靶细胞或组织等因素而变化。例如,用于治疗疾病、病症和/或病状的配制品中的化合物的有效量是对该疾病、病症和/或病状的一个或多个症状或特征进行减轻、改善、缓解、抑制、预防、延迟其发作、降低其严重程度和/或降低其发病率的量。在一些实施例中,以单个剂施用治疗有效量;在一些实施例中,递送治疗有效量需要多个单位剂。

[0097] 治疗:如本文所使用的,术语“治疗(treat、treatment或treating)”是指用于对疾病、病症和/或病状的一种或多种症状或特征进行部分或完全减轻、改善、缓解、抑制、预防、延迟其发作、降低其严重程度和/或降低其发病率的任何方法。可以对未展现出疾病、病症和/或病状迹象的受试者施用治疗。在一些实施例中,可以对仅展现出疾病、病症和/或病状的早期迹象的受试者施用治疗,例如以便实现降低患上与疾病、病症和/或病状相关联的病理的风险。

具体实施方式

[0098] Bendavia

[0099] 已经表明,某些芳香族-阳离子肽优选地具有DLLL手性的四肽并且最优先地 Bendavia (D-Arg-Dmt-Lys-Phe-NH₂) 显著降低经历线粒体储备能力 (MPT) 的线粒体的数量或甚至完全阻止MPT。参见例如US 2004/0248808和US 7,718,620以及其中引用的参考文献,这些文献中的每一个的全部内容通过引用结合在本文中。减少经历MPT的线粒体的数量和阻止MPT可以具有各种益处;据报道,MPT与人类和哺乳动物的几种常见疾病和病状相关联。参见例如W02008/154373A1、W02009/110363A1、W02009/108695A1、W02011/019809A1、W02011/044044A1、W02011/106717A1、W02011/025734A1、W02011082328A1、W02012006569A1、W02013/126597A1、W02013/149172A1、W02013/126775A1、W02014/022522A1、W02014066419A1、W02014/134562A1、W02015/017781A1、W02015/023680A1、W02015/084875A1、W02015/130577A1、W02015/048522A1、W02015/048647A1和W02016/004441A1,这些文献的全部内容已经通过引用结合在本文中。

[0100] 还已经显示,Bendavia防止永生化人小梁网 (iHTM) 细胞和青光眼人小梁网 (GTM₃) 细胞两者免受由H2O2诱导的氧化应激。(Chen M,Liu B,Gao,Q,Zhuo,Y,Ge,J (2011年9月),“线粒体靶向肽MTP-131减轻了人小梁网细胞中的线粒体功能障碍和氧化损伤 (Mitochondria-Targeted Peptide MTP-131Alleviates Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in Human Trabecular Meshwork Cells)”,《眼科学和视觉科学研究 (Invest Ophthalmol Vis Sci.)》52 (10) :7027-7037)。

[0101] 已经表明,Bendavia能够通过与线粒体内膜内心磷脂结合而避免MPT。参见例如 Szeto 等人,“线粒体靶向化合物SS-31通过与心磷脂相互作用再激发缺血性线粒体 (The Mitochondrial-Targeted Compound SS-31Re-energizes Ischemic Mitochondria by Interacting with Cardiolipin)”,2013年,24,1250-1261。

[0102] 此外,已经表明,施用Bendavia减少了线粒体中的活性氧物种 (ROS),这被认为会使其能够在治疗线粒体相关疾病、病症或病状时发挥作用。已经(和/或正在)对Bendavia进行临床评估,并且甚至已经证明其在某些环境下具有临床疗效(参见ClinicalTrials.gov 标识符:NCT01754818、NCT01786915、NCT01518985、NCT01513200、NCT01755858、NCT01572909、NCT02245620、NCT01115920、NCT02388529、NCT02388464、NCT02367014和NCT0243644),进入了评估老年患者的骨骼肌肉功能的II期临床试验。参见临床试验 NCT02245620。

[0103] Bendavia的成功已经促生了结构衍生物的发展。设计Bendavia衍生物的第一次尝试集中于保持被认为对活性来说是必要的阳离子部分和芳香族部分,同时改变氨基酸序列。具体地,例如通过并入苯基丙氨酸残基或衍生物实现的疏水性被认为对生物活性来说特别重要。在研究结构-活性关系时,D-氨基酸和L-氨基酸均被结合到序列变体中;然而,这些研究集中于简单的氨基酸取代,这与研究由肽的手性构型产生的肽3维布置相反。这已经导致了还未能提供对Bendavia的进一步改进的Bendavia衍生物。参见例如W02011091357A1、W02011/139992A1、W02012/174117A1、W02012/129427A1、W02013/049697A1、W02013/086020A1、W02013/155334A1、W02013/059071A1、W02013/126775A1、W02014/088631A1、W02014/165607A1、W02015/060462A1、W02015/100376A1和W02015/134096A1,这些文献的全部内容通过引用结合在本文中。

[0104] 所提供的肽试剂

[0105] 除了别的以外,本公开涵盖了与和心磷脂相互作用的肽试剂特有的结构特征相关的见解。例如,除了别的以外,本公开涵盖了这样的见解:氨基酸侧链的空间构型特别是每个阳离子部分以与其余部分(例如,疏水性部分、极性部分、亲水性部分)相反的方式存在于肽的同一侧的构型比实际氨基酸序列更重要。参见图1。另外,本公开提供这样的见解:有效结合心磷脂的肽试剂必须保持此空间构型并且允许手性和氨基酸序列的变化。例如,肽手性包含例如LDDD、DLDD、DDDL、LLLD、DDLL、LLDD、LLDL、DDLD、LDLD、DLLD、LDLD、DLDL、DDDD或LLLL。通过另外的实例,本公开提供了这样的见解:反转的氨基酸顺序和颠倒手性(即,DDDL)产生朝向类似于Bendavia的DLLL朝向的具有一个键移动的肽,而反转的氨基酸顺序和反转的手性(即,LLLD)产生颠倒的手性朝向。参见图2。

[0106] 在不希望受理论束缚的情况下,据信,具有变化手性的、保持在空间上被配置成处于同一方向即向上或向下的阳离子基团的构型(例如,DDDL、LLLD)的肽试剂可以提供在治疗线粒体相关疾病、病症或病状时疗效至少与Bendavia相同的肽试剂。

[0107] 本公开还识别了与用于识别与心磷脂相互作用的期望肽试剂的现有工作相关联的问题的根源。例如,除了别的以外,本公开表明,与心磷脂结合的肽试剂不一定需要芳香族(即,疏水性)部分。在一些实施例中,本公开的肽可以包括一个或多个亲水性部分或极性部分。在一些实施例中,本公开的肽可以包括与在空间上被布置成与阳离子部分相反(例如,阳离子部分向上、亲水性/极性部分向下)的一个或多个亲水性部分或极性部分。

[0108] 除了别的以外,本公开涵盖了与肽试剂对线粒体功能的作用相关的见解。线粒体电子传递链(ETC)在细胞能量产生中起到中心作用。线粒体功能障碍会减少三磷酸腺苷(ATP)的产生,并且导致能量不足以维持细胞功能。当能量输出下降时,最具活力的组织优先受到影响。为了满足细胞能量需求,线粒体ETC需要能够在代谢需求增加或燃料供应减少时提高其产生ATP的能力。在许多疾病、病症或病状中,这种线粒体可塑性降低。开发了Bendavia和其它相关治疗剂以改进线粒体功能,其中所述经改进的线粒体功能可以提供对疾病、病症或病状的防范。Bendavia的有益活性的一些或全部有时归因于其降低活性氧物种(“ROS”)水平的能力,据说这进而可能涉及减少ROS生成而非传统的ROS清除(参见例如Brown等人,《心血管药理杂志(J. Cardiovasc. Pharmacol Thep.)》,19:121,2014年1月)。本公开涵盖了如上所述的改进线粒体功能的肽。在一些实施例中,本文所述的肽除了减少线粒体中已经存在的ROS外还改进线粒体功能。例如,肽试剂可以增加线粒体储备能力,这可以提供对MPT和线粒体功能障碍的增加的抗性,从而避免了通过产生线粒体ROS而起作用的疾病类型。在一些实施例中,本发明的肽试剂可以起到细胞保护作用并防止在其它方面健康的细胞中产生ROS。

[0109] 在一些实施例中,本公开提供了具有以下结构的肽试剂:

[0110] $X^1-X^2-X^3-X^4$

[0111] I

[0112] 其中:

[0113] X^1 是N-末端氨基酸,并且 X^4 是C-末端氨基酸;

[0114] 并且进一步其中:

[0115] X^1 包括选自-N(R)₂或-N(R)-C(O)-R的N-末端部分;

[0116] X^4 包括选自-C(O)OR或-C(O)N(R)₂的C-末端部分;

- [0117] 每个R独立地是氢或经任选取代的C₁₋₆脂肪族；
- [0118] 并且进一步其中：
- [0119] 或者：
- [0120] X²和X⁴是阳离子氨基酸；或者
- [0121] X¹和X³是阳离子氨基酸；
- [0122] 并且进一步其中X¹是L-氨基酸，并且X²、X⁴和X⁴中的每一个是D-氨基酸；
- [0123] X²是L-氨基酸，并且X¹、X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸；
- [0124] X⁴是D-氨基酸，并且X¹、X²和X³中的每一个是L-氨基酸；
- [0125] X¹、X²和X³中的每一个是D-氨基酸，并且X⁴是L-氨基酸；
- [0126] X¹和X²中的每一个是D-氨基酸，并且X³和X⁴中的每一个是L-氨基酸；
- [0127] X¹和X²中的每一个是L-氨基酸，并且X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸；
- [0128] X³是D-氨基酸，并且X¹、X²和X⁴中的每一个是L-氨基酸；
- [0129] X³是L-氨基酸，并且X¹、X²和X⁴中的每一个是D-氨基酸；
- [0130] X¹和X⁴中的每一个是L-氨基酸，并且X²和X³中的每一个是D-氨基酸；
- [0131] X¹和X⁴中的每一个是D-氨基酸，并且X²和X³中的每一个是L-氨基酸；
- [0132] X¹和X³中的每一个是L-氨基酸，并且X²和X⁴中的每一个是D-氨基酸；
- [0133] X¹和X³中的每一个是D-氨基酸，并且X²和X⁴中的每一个是L-氨基酸；
- [0134] X¹、X²、X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸；或者X¹、X²、X³和X⁴中的每一个是L-氨基酸。
- [0135] 在一些实施例中，X¹包括选自-N(R)₂或-N(R)-C(O)-R的N-末端部分。在一些实施例中，X¹包括N-末端部分-N(R)₂。在一些实施例中，X¹包括N-末端部分--NH₂。在一些实施例中，X¹包括N-末端部分-N(R)₃₊。在一些实施例中，X¹包括N-末端部分-NR¹。在一些实施例中，X¹包括N-末端部分-N(R)-C(O)-R。在一些实施例中，X¹包括N-末端部分-NH-C(O)-CH₃。
- [0136] 在一些实施例中，X⁴包括选自-C(O)OR或-C(O)N(R)₂的C-末端部分。在一些实施例中，X⁴包括C-末端部分-C(O)OR。在一些实施例中，X⁴包括C-末端部分-C(O)OH。在一些实施例中，X⁴包括C-末端部分-C(O)N(R)₂。在一些实施例中，X⁴包括C-末端部分-C(O)NH₂。
- [0137] 在一些实施例中，R是氢。在一些实施例中，R是C₁₋₆脂肪族。在一些实施例中，R是C₁₋₃脂肪族。在一些实施例中，R是C₄₋₆脂肪族。在一些实施例中，R是甲基。在一些实施例中，R是乙基。在一些实施例中，R是丙基。
- [0138] 在一些实施例中，X¹是L-氨基酸，并且X²、X⁴和X⁴中的每一个是D-氨基酸；X²是L-氨基酸，并且X¹、X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸；X⁴是D-氨基酸，并且X¹、X²和X³中的每一个是L-氨基酸；X¹、X²和X³中的每一个是D-氨基酸，并且X⁴是L-氨基酸；X¹和X²中的每一个是D-氨基酸，并且X³和X⁴中的每一个是L-氨基酸；X³是D-氨基酸，并且X¹、X²和X⁴中的每一个是L-氨基酸；X³是L-氨基酸，并且X¹、X²和X⁴中的每一个是D-氨基酸；X¹和X⁴中的每一个是D-氨基酸，并且X²和X³中的每一个是L-氨基酸；X¹和X³中的每一个是D-氨基酸，并且X²和X⁴中的每一个是L-氨基酸；或者X¹、X²、X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸。
- [0139] 在一些实施例中，X¹是L-氨基酸，并且X²、X⁴和X⁴中的每一个是D-氨基酸。在一些实施例中，X²是L-氨基酸，并且X¹、X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸。在一些实施例中，X¹和X²中的

每一个是D-氨基酸，并且X³和X⁴中的每一个是L-氨基酸。在一些实施例中，X¹和X²中的每一个是L-氨基酸，并且X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸。在一些实施例中，X³是D-氨基酸，并且X¹、X²和X⁴中的每一个是L-氨基酸。在一些实施例中，X³是L-氨基酸，并且X¹、X²和X⁴中的每一个是D-氨基酸。在一些实施例中，X¹和X⁴中的每一个是L-氨基酸，并且X²和X³中的每一个是D-氨基酸。在一些实施例中，X¹和X⁴中的每一个是D-氨基酸，并且X²和X³中的每一个是L-氨基酸。在一些实施例中，X¹和X³中的每一个是L-氨基酸，并且X²和X⁴中的每一个是D-氨基酸。在一些实施例中，X⁴是D氨基酸，并且X¹、X²和X³中的每一个是L氨基酸。在一些实施例中，X¹、X²和X³中的每一个是D-氨基酸，并且X⁴是L-氨基酸。在一些实施例中，X¹、X²、X³和X⁴中的每一个是D-氨基酸。在一些实施例中，X¹、X²、X³和X⁴中的每一个是L-氨基酸。

[0140] 在一些实施例中，X²和X⁴是阳离子氨基酸。在一些实施例中，X¹和X³是阳离子氨基酸。

[0141] 在一些实施例中，X¹和X³是疏水性氨基酸，并且X²和X⁴是阳离子氨基酸。在一些实施例中，X¹和X³是阳离子氨基酸，并且X²和X⁴是疏水性氨基酸。在一些实施例中，X¹和X³是亲水性氨基酸，并且X²和X⁴是阳离子氨基酸。在一些实施例中，X¹和X³是阳离子氨基酸，并且X²和X⁴是亲水性氨基酸。

[0142] 在一些实施例中，阳离子氨基酸选自包括阳离子部分的氨基酸。在一些实施例中，阳离子氨基酸是Dap。在一些实施例中，阳离子氨基酸是Dab。在一些实施例中，每个阳离子氨基酸独立地选自Arg、Lys或Orn。在一些实施例中，每个阳离子氨基酸独立地选自L-Arg、D-Arg、L-Lys、D-Lys、L-Orn或D-Orn。在一些实施例中，每个阳离子氨基酸独立地选自L-Arg或D-Arg。在一些实施例中，每个阳离子氨基酸独立地选自L-Lys或D-Lys。在一些实施例中，每个阳离子氨基酸独立地选自L-Orn或D-Orn。

[0143] 在一些实施例中，一个阳离子氨基酸是L-Lys，并且另一个阳离子氨基酸是D-Arg。在一些实施例中，一个阳离子氨基酸是L-Orn，并且另一个阳离子氨基酸是D-Arg。在一些实施例中，一个阳离子氨基酸是L-Orn，并且另一个阳离子氨基酸是D-Orn。在一些实施例中，一个阳离子氨基酸是D-Orn，并且另一个阳离子氨基酸是L-Arg。在一些实施例中，一个阳离子氨基酸是D-Lys，并且另一个阳离子氨基酸是L-Arg。在一些实施例中，每个阳离子氨基酸是L-Orn或D-Orn。

[0144] 在一些实施例中，阳离子氨基酸是L-Arg。在一些实施例中，阳离子氨基酸是D-Arg。在一些实施例中，阳离子氨基酸是L-Lys。在一些实施例中，阳离子氨基酸是D-Lys。在一些实施例中，阳离子氨基酸是L-Orn。在一些实施例中，阳离子氨基酸是D-Orn。

[0145] 在一些实施例中，疏水性氨基酸选自包括疏水性部分的氨基酸。在一些实施例中，每个疏水性氨基酸独立地选自Leu或Phe。在一些实施例中，每个疏水性氨基酸独立地选自L-Leu、D-Leu或L-Phe、D-Phe。在一些实施例中，每个疏水性氨基酸独立地选自L-Leu或D-Leu。在一些实施例中，每个疏水性氨基酸独立地选自L-Phe或D-Phe。

[0146] 在一些实施例中，疏水性氨基酸是L-Leu。在一些实施例中，疏水性氨基酸是D-Leu。在一些实施例中，疏水性氨基酸是L-Phe。在一些实施例中，疏水性氨基酸是D-Phe。

[0147] 在一些实施例中，亲水性氨基酸是L-Tyr。在一些实施例中，亲水性氨基酸是D-Tyr。在一些实施例中，亲水性氨基酸是L-Dmt。在一些实施例中，亲水性氨基酸是D-Dmt。在

一些实施例中，每个亲水性氨基酸独立地选自L-Dmt、D-Dmt、L-Tyr或D-Tyr。在一些实施例中，每个亲水性氨基酸独立地选自L-Dmt或D-Dmt。在一些实施例中，每个亲水性氨基酸独立地选自L-Tyr或D-Tyr。

[0148] 在一些实施例中，极性氨基酸是L-Tyr。在一些实施例中，极性氨基酸是D-Tyr。在一些实施例中，极性氨基酸是L-Dmt。在一些实施例中，极性氨基酸是D-Dmt。在一些实施例中，每个极性氨基酸独立地选自L-Dmt、D-Dmt、L-Tyr或D-Tyr。在一些实施例中，每个极性氨基酸独立地选自L-Dmt或D-Dmt。在一些实施例中，每个极性氨基酸独立地选自L-Tyr或D-Tyr。

[0149] 在一些实施例中，X¹选自标准氨基酸。在一些实施例中，X¹选自非标准氨基酸。

[0150] 在一些实施例中，X¹是阳离子氨基酸。在一些实施例中，X¹是阴离子氨基酸。在一些实施例中，X¹是亲水性氨基酸。在一些实施例中，X¹是极性氨基酸。在一些实施例中，X¹是疏水性氨基酸。

[0151] 在一些实施例中，X¹是L-Phe。在一些实施例中，X¹是D-Phe。在一些实施例中，X¹是L-Leu。在一些实施例中，X¹是D-Leu。在一些实施例中，X¹是D-Dmt。在一些实施例中，X¹是L-Dmt。在一些实施例中，X¹是D-Tyr。在一些实施例中，X¹是L-Tyr。

[0152] 在一些实施例中，X²选自标准氨基酸。在一些实施例中，X²选自非标准氨基酸。

[0153] 在一些实施例中，X²是阳离子氨基酸。在一些实施例中，X²是疏水性氨基酸。在一些实施例中，X²是阴离子氨基酸。在一些实施例中，X²是亲水性氨基酸。在一些实施例中，X²是极性氨基酸。

[0154] 在一些实施例中，X²是L-Lys。在一些实施例中，X²是L-Orn。在一些实施例中，X²是D-Orn。在一些实施例中，X²是D-Lys。在一些实施例中，X²是L-Arg。在一些实施例中，X²是D-Arg。

[0155] 在一些实施例中，X³选自标准氨基酸。在一些实施例中，X³选自非标准氨基酸。

[0156] 在一些实施例中，X³是疏水性氨基酸。在一些实施例中，X³是阳离子氨基酸。在一些实施例中，X³是阴离子氨基酸。在一些实施例中，X³是亲水性氨基酸。在一些实施例中，X³是极性氨基酸。

[0157] 在一些实施例中，X³是L-Dmt。在一些实施例中，X³是L-Tyr。在一些实施例中，X³是D-Tyr。在一些实施例中，X³是D-Dmt。在一些实施例中，X³是L-Leu。在一些实施例中，X³是L-Phe。在一些实施例中，X³是D-Leu。在一些实施例中，X³是D-Phe。

[0158] 在一些实施例中，X⁴选自标准氨基酸。在一些实施例中，X⁴选自非标准氨基酸。

[0159] 在一些实施例中，X⁴是阳离子氨基酸。在一些实施例中，X⁴是疏水性氨基酸。在一些实施例中，X⁴是阴离子氨基酸。在一些实施例中，X⁴是亲水性氨基酸。在一些实施例中，X⁴是极性氨基酸。

[0160] 在一些实施例中，X⁴是D-Arg。在一些实施例中，X⁴是D-Orn。在一些实施例中，X⁴是L-Arg。在一些实施例中，X⁴是L-Orn。在一些实施例中，X⁴是D-Lys。在一些实施例中，X⁴是L-Lys。

[0161] 在一些实施例中，X¹是D-Lys，X²是L-Phe，X³是D-Arg，并且X⁴是D-Phe。在一些实施例中，X¹是D-Lys，X²是D-Phe，X³是L-Arg，并且X⁴是D-Phe。在一些实施例中，X¹是L-Orn，X²是D-Tyr，X³是D-Orn，并且X⁴是D-Phe。

[0162] 在一些实施例中, X^1 是L-Phe, X^2 是D-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是D-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Orn, X^2 是D-Tyr, X^3 是D-Orn, 并且 X^4 是D-Phe。在一些实施例中, X^1 是D-Phe, X^2 是L-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是D-Orn。在一些实施例中, X^1 是D-Orn, X^2 是L-Tyr, X^3 是D-Orn, 并且 X^4 是D-Phe。在一些实施例中, X^1 是D-Phe, X^2 是D-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是L-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Phe, X^2 是L-Orn, X^3 是L-Tyr, 并且 X^4 是D-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Orn, X^2 是L-Tyr, 并且 X^4 是D-Phe。在一些实施例中, X^1 是D-Phe, X^2 是D-Orn, X^3 是L-Tyr, 并且 X^4 是L-Orn。在一些实施例中, X^1 是D-Orn, X^2 是D-Tyr, X^3 是L-Orn, 并且 X^4 是L-Phe。在一些实施例中, X^1 是L-Phe, X^2 是L-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是L-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Orn, X^2 是L-Tyr, X^3 是D-Orn, 并且 X^4 是L-Phe。在一些实施例中, X^1 是D-Phe, X^2 是L-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是L-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Phe, X^2 是D-Orn, X^3 是L-Tyr, 并且 X^4 是D-Phe。在一些实施例中, X^1 是L-Orn, X^2 是D-Tyr, X^3 是L-Orn, 并且 X^4 是L-Phe。在一些实施例中, X^1 是D-Phe, X^2 是L-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是L-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Phe, X^2 是L-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是L-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Orn, X^2 是L-Tyr, X^3 是D-Orn, 并且 X^4 是L-Phe。在一些实施例中, X^1 是D-Phe, X^2 是L-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是L-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Phe, X^2 是D-Orn, X^3 是L-Tyr, 并且 X^4 是D-Phe。在一些实施例中, X^1 是L-Orn, X^2 是D-Tyr, X^3 是L-Orn, 并且 X^4 是L-Phe。在一些实施例中, X^1 是D-Phe, X^2 是L-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是L-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Phe, X^2 是D-Orn, X^3 是L-Tyr, 并且 X^4 是D-Phe。在一些实施例中, X^1 是L-Orn, X^2 是D-Tyr, X^3 是L-Orn, 并且 X^4 是L-Phe。在一些实施例中, X^1 是D-Phe, X^2 是L-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是L-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Phe, X^2 是L-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是L-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Orn, X^2 是L-Tyr, X^3 是D-Orn, 并且 X^4 是L-Phe。在一些实施例中, X^1 是D-Phe, X^2 是L-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是L-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Phe, X^2 是D-Orn, X^3 是L-Tyr, 并且 X^4 是D-Phe。在一些实施例中, X^1 是L-Orn, X^2 是D-Tyr, X^3 是L-Orn, 并且 X^4 是L-Phe。在一些实施例中, X^1 是D-Phe, X^2 是L-Orn, X^3 是D-Tyr, 并且 X^4 是L-Orn。在一些实施例中, X^1 是L-Phe, X^2 是D-Orn, X^3 是L-Tyr, 并且 X^4 是D-Phe。在一些实施例中, X^1 是L-Orn, X^2 是D-Tyr, X^3 是L-Orn, 并且 X^4 是L-Phe。

[0163] 在一些实施例中, 本公开提供了选自表1中的肽试剂的肽试剂。

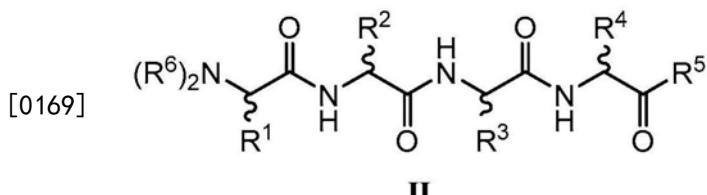
[0164] 表1.

肽编号	肽序列
I-11	(L-Phe)(L-Lys)(L-Dmt)(D-Arg)-NH ₂
I-12	(L-Phe)(L-Orn)(L-Dmt)(D-Arg)-NH ₂
I-13	(L-Phe)(L-Orn)(L-Dmt)(D-Orn)-NH ₂
I-14	(L-Phe)(L-Orn)(L-Tyr)(D-Arg)-NH ₂
I-15	(L-Phe)(L-Orn)(L-Tyr)(D-Orn)-NH ₂
I-16	(D-Phe)(D-Orn)(D-Tyr)(L-Arg)-NH ₂
I-17	(D-Phe)(D-Orn)(D-Tyr)(L-Orn)-NH ₂
I-18	(D-Phe)(D-Lys)(D-Dmt)(L-Arg)-NH ₂
I-19	(D-Phe)(D-Orn)(D-Dmt)(L-Arg)-NH ₂
I-20	(D-Phe)(D-Orn)(D-Dmt)(L-Orn)-NH ₂
I-28	(L-Phe)(L-Lys)(L-Leu)(D-Arg)-NH ₂
I-29	(L-Phe)(L-Lys)(L-Phe)(D-Arg)-NH ₂
I-30	(L-Phe)(L-Orn)(L-Leu)(D-Arg)-NH ₂
I-31	(L-Phe)(L-Orn)(L-Leu)(D-Orn)-NH ₂
I-32	(L-Leu)(L-Orn)(L-Leu)(D-Orn)-NH ₂
I-33	(L-Phe)(L-Orn)(L-Phe)(D-Orn)-NH ₂
I-34	(D-Phe)(D-Lys)(D-Leu)(L-Arg)-NH ₂

I-35	(D-Phe)(D-Orn)(D-Leu)(L-Arg)-NH ₂
I-36	(D-Phe)(D-Orn)(D-Leu)(L-Orn)-NH ₂
[0166] I-37	(D-Leu)(D-Orn)(D-Leu)(L-Orn)-NH ₂
I-38	(D-Phe)(D-Orn)(D-Phe)(L-Orn)-NH ₂
I-39	(D-Phe)(D-Orn)(D-Tyr)(D-Orn)-NH ₂

[0167] 在一些实施例中,肽具有如以上在表1中所阐述的氨基酸序列。在一些实施例中,这种肽可以具有C-末端游离酰胺(即,如表1所指示的);可替代地,在一些实施例中,这种肽可以具有作为游离酸而非酰胺的C-末端。在这种情况下,可以在肽编号中使用星号(*)表明游离酸的存在。例如,在I-11表示以上描绘的(L-Phe)(L-Lys)(L-Dmt)(D-Arg)-NH₂的情况下,I-11*表示(L-Phe)(L-Lys)(L-Dmt)(D-Arg)-OH。在一些实施例中,具有如以上在表1中所阐述的氨基酸序列的肽具有被乙酰化的N-末端。在这种情况下,可以在肽编号中通过包含上标“NTA”(即,N-末端被乙酰化)来表示N-末端的乙酰化。例如,I-11的N-末端乙酰化版本可以被表示为I-11^{NTA}。在C-末端是游离酸而非酰胺并且N-末端被乙酰化的情况下,可以在肽编号中使用两个指标,例如I-11^{NTA/*}。本发明设想了以上在表1中所描绘的每个肽序列的C-末端游离酸形式、N-末端乙酰化形式以及其组合。

[0168] 在一些实施例中,所提供的肽试剂具有式II:



[0170] 其中:

[0171] R¹、R²、R³和R⁴中的每一个独立地是-H或选自由以下组成的组的经任选取代的基团:C₁₋₂₀脂肪族;-(CH₂)_m-N(R)₂;-(CH₂)_n-NR-CH-(NR₂)₂;被出现0到5次的-R或-OR取代的苯基;以及-Cy;

[0172] 每个R独立地是氢或经任选取代的C₁₋₆脂肪族;

[0173] m为0到12;

[0174] n为0到6;

[0175] 每个-Cy独立地是选自由3元到9元饱和或部分不饱和的单环碳环组成的组的经任选取代的环;具有1到3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3元到9元饱和或部分不饱和的单环杂环;以及具有1到3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元到6元杂芳基环;

[0176] R⁵是-OR或-N(R)₂;并且

[0177] 每个R⁶独立地是-R或-C(O)R;

[0178] 其中R¹、R²、R³和R⁴交替包括阳离子部分。

[0179] 在一些实施例中,R¹、R²、R³和R⁴交替包括阳离子部分或疏水性部分。在一些实施例中,R¹、R²、R³和R⁴从源于阳离子氨基酸开始交替。在一些实施例中,R¹、R²、R³和R⁴从源于阳离子氨基酸或疏水性氨基酸开始交替。

[0180] 在一些实施例中,R¹和R³包括疏水性部分。在一些实施例中,R¹和R³包括阳离子部分。在一些实施例中,R²和R⁴包括疏水性部分。在一些实施例中,R²和R⁴包括阳离子部分。在一些实施例中,R¹和R³包括疏水性部分,并且R²和R⁴包括阳离子部分。在一些实施例中,R¹和

R³包括阳离子部分，并且R²和R⁴包括疏水性部分。

[0181] 在一些实施例中，R¹是氢。在一些实施例中，R¹是选自由以下组成的组的经任选取代的基团：C₁₋₂₀脂肪族；-(CH₂)_m-N(R)₂；-(CH₂)_n-NR-CH-(NR₂)₂；被出现0到5次的R或OR取代的苯基；以及Cy。在一些实施例中，R¹是经任选取代的C₁₋₂₀脂肪族。在一些实施例中，R¹是经任选取代的C₁₋₁₀脂肪族。在一些实施例中，R¹是经任选取代的C₁₋₆脂肪族。在一些实施例中，R¹是经任选取代的C₁₋₄脂肪族。在一些实施例中，R¹是经任选取代的C₁₋₃脂肪族。在一些实施例中，R¹是C₁₋₂₀脂肪族。在一些实施例中，R¹是C₁₋₁₀脂肪族。在一些实施例中，R¹是C₁₋₆脂肪族。在一些实施例中，R¹是C₁₋₄脂肪族。在一些实施例中，R¹是C₁₋₃脂肪族。在一些实施例中，R¹是异丙基。在一些实施例中，R¹是丁基。在一些实施例中，R¹是s-丁基。在一些实施例中，R¹是异丁基。在一些实施例中，R¹是被出现0到5次的-R或-OR取代的经任选取代的苯基。在一些实施例中，R¹是经任选取代的苯基。在一些实施例中，R¹是苯基。

[0182] 在一些实施例中，R²是氢。在一些实施例中，R²是选自由以下组成的组的经任选取代的基团：C₁₋₂₀脂肪族；-(CH₂)_m-N(R)₂；-(CH₂)_n-NR-CH-(NR₂)₂；被出现0到5次的-R或-OR取代的苯基；以及Cy。在一些实施例中，R²是经任选取代的-(CH₂)_m-N(R)₂。在一些实施例中，R²是-(CH₂)_m-N(R)₂。在一些实施例中，R²是-(CH₂)_m-N(R)₂，其中m为2。在一些实施例中，R²是-(CH₂)_m-N(R)₂，其中m为3。在一些实施例中，R²是-(CH₂)_m-N(R)₂，其中m为4。在一些实施例中，R²是-(CH₂)_m-N(R)₂，其中每个-R是氢。在一些实施例中，R²是经任选取代的-(CH₂)_n-NR-CH-(NR₂)₂。在一些实施例中，R²是-(CH₂)_n-NR-CH-(NR₂)₂。在一些实施例中，R²是-(CH₂)_n-NR-CH-(NR₂)₂，其中n为2。在一些实施例中，R²是-(CH₂)_n-NR-CH-(NR₂)₂，其中n为3。在一些实施例中，R²是-(CH₂)_n-NR-CH-(NR₂)₂，其中n为4。在一些实施例中，R²是-(CH₂)_n-NR-CH-(NR₂)₂，其中-R选自甲基或氢。在一些实施例中，R²是-(CH₂)_n-NH-CH-(NH₂)₂。在一些实施例中，R²是-(CH₂)_n-NH-CH-(NH₂)₂，其中n为3。

[0183] 在一些实施例中，R³是氢。在一些实施例中，R³是选自由以下组成的组的经任选取代的基团：C₁₋₂₀脂肪族；-(CH₂)_m-N(R)₂；-(CH₂)_n-NR-CH-(NR₂)₂；被出现0到5次的-R或-OR取代的苯基；以及-Cy。在一些实施例中，R³是经任选取代的C₁₋₂₀脂肪族。在一些实施例中，R³是经任选取代的C₁₋₁₀脂肪族。在一些实施例中，R³是经任选取代的C₁₋₆脂肪族。在一些实施例中，R³是经任选取代的C₁₋₄脂肪族。在一些实施例中，R³是经任选取代的C₁₋₃脂肪族。在一些实施例中，R³是C₁₋₂₀脂肪族。在一些实施例中，R³是C₁₋₁₀脂肪族。在一些实施例中，R³是C₁₋₆脂肪族。在一些实施例中，R³是C₁₋₄脂肪族。在一些实施例中，R³是C₁₋₃脂肪族。在一些实施例中，R³是异丙基。在一些实施例中，R³是丁基。在一些实施例中，R³是s-丁基。在一些实施例中，R³是异丁基。在一些实施例中，R³是被出现0到5次的-R或-OR取代的经任选取代的苯基。在一些实施例中，R³是经任选取代的苯基。在一些实施例中，R³是苯基。在一些实施例中，R³是被出现0到5次的-R或-OR取代的苯基。在一些实施例中，R³是被出现0到4次的-R或-OR取代的苯基。在一些实施例中，R³是被出现0到3次的-R或-OR取代的苯基。在一些实施例中，R³是被出现0到2次的-R或-OR取代的苯基。在一些实施例中，R³是被出现0到1次的-R或-OR取代的苯基。在一些实施例中，R³是被出现1到5次的-R或-OR取代的苯基。在一些实施例中，R³是被出现2到5次的-R或-OR取代的苯基。在一些实施例中，R³是被出现3到5次的-R或-OR取代的苯基。在一些实施例中，R³是被出现4到5次的-R或-OR取代的苯基。在一些实施例中，R³是被出现1到4次的-R或-OR取代的苯基。在一些实施例中，R³是被出现2到3次的-R或-OR取代的苯基。

在一些实施例中, R^3 是被出现1次的- R 或- OR 取代的苯基。在一些实施例中, R^3 是被- OR 取代的苯基。在一些实施例中, R^3 是被- OH 取代的苯基。在一些实施例中, R^3 是被出现3次的- R 或- OR 取代的苯基。在一些实施例中, R^3 是被出现2次的- R 和出现1次的- OR 取代的苯基。在一些实施例中, R^3 是被出现2次的- CH_3 和出现1次的- OH 取代的苯基。

[0184] 在一些实施例中, R^4 是氢。在一些实施例中, R^4 是选自由以下组成的组的经任选取代的基团: C_{1-20} 脂肪族; $-(CH_2)_m-N(R)_2$; $-(CH_2)_n-NR-CH-(NR_2)_2$; 被出现0到5次的- R 或- OR 取代的苯基; 以及 Cy 。在一些实施例中, R^4 是经任选取代的- $-(CH_2)_m-N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^4 是- $-(CH_2)_m-N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^4 是- $-(CH_2)_m-N(R)_2$, 其中 m 为2。在一些实施例中, R^4 是- $-(CH_2)_m-N(R)_2$, 其中 m 为3。在一些实施例中, R^4 是- $-(CH_2)_m-N(R)_2$, 其中 m 为4。在一些实施例中, R^4 是- $-(CH_2)_m-N(R)_2$, 其中每个- R 是氢。在一些实施例中, R^4 是经任选取代的- $-(CH_2)_n-NR-CH-(NR_2)_2$ 。在一些实施例中, R^4 是- $-(CH_2)_n-NR-CH-(NR_2)_2$, 其中 n 为2。在一些实施例中, R^4 是- $-(CH_2)_n-NR-CH-(NR_2)_2$, 其中 n 为3。在一些实施例中, R^4 是- $-(CH_2)_n-NR-CH-(NR_2)_2$, 其中 n 为4。在一些实施例中, R^4 是- $-(CH_2)_n-NR-CH-(NR_2)_2$, 其中- R 选自甲基或氢。在一些实施例中, R^4 是- $-(CH_2)_n-NH-CH-(NH_2)_2$ 。在一些实施例中, R^4 是- $-(CH_2)_n-NH-CH-(NH_2)_2$, 其中 n 为3。

[0185] 在一些实施例中, R^5 是- OR 或- $N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^5 是- OR 。在一些实施例中, R^5 是- OH 。在一些实施例中, R^5 是- $N(R)_2$ 。在一些实施例中, R^5 是- NH_2 。

[0186] 在一些实施例中, 每个 R^6 独立地是- R 或- $C(O)R$ 。在一些实施例中, 每个 R^6 是- R 。在一些实施例中, 每个 R^6 是- H 。在一些实施例中, 出现一次的 R^6 是- R , 并且另一次出现的 R^6 是- $C(O)R$ 。在一些实施例中, 出现一次的 R^6 是- R , 并且另一次出现的 R^6 是- $C(O)CH_3$ 。

[0187] 在一些实施例中, R 是氢。在一些实施例中, R 是经任选取代的 C_{1-6} 脂肪族。在一些实施例中, R 是经任选取代的 C_{1-3} 脂肪族。在一些实施例中, R 是经任选取代的 C_{4-6} 脂肪族。在一些实施例中, R 是经任选取代的甲基。在一些实施例中, R 是经任选取代的乙基。在一些实施例中, R 是经任选取代的丙基。在一些实施例中, R 是经任选取代的丁基。在一些实施例中, R 是经任选取代的戊基。在一些实施例中, R 是经任选取代的己基。在一些实施例中, R 是甲基。在一些实施例中, R 是乙基。在一些实施例中, R 是丙基。在一些实施例中, R 是丁基。在一些实施例中, R 是戊基。在一些实施例中, R 是己基。

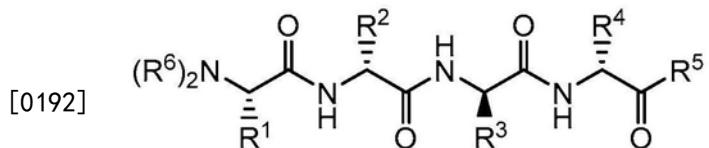
[0188] 在一些实施例中, m 为0到12。在一些实施例中, m 为0到6。在一些实施例中, m 为1到6。在一些实施例中, m 为6到12。在一些实施例中, m 为0到4。在一些实施例中, m 为0到3。在一些实施例中, m 为0到2。在一些实施例中, m 为0到1。在一些实施例中, m 为0。在一些实施例中, m 为1。在一些实施例中, m 为2。在一些实施例中, m 为3。在一些实施例中, m 为4。在一些实施例中, m 为5。在一些实施例中, m 为6。在一些实施例中, m 为7。在一些实施例中, m 为8。在一些实施例中, m 为9。在一些实施例中, m 为10。在一些实施例中, m 为11。在一些实施例中, m 为12。

[0189] 在一些实施例中, n 为0到6。在一些实施例中, n 为1到6。在一些实施例中, n 为4到6。在一些实施例中, n 为0到3。在一些实施例中, n 为1到3。在一些实施例中, n 为0。在一些实施例中, n 为1。在一些实施例中, n 为2。在一些实施例中, n 为3。在一些实施例中, n 为4。在一些实施例中, n 为5。在一些实施例中, n 为6。

[0190] 在一些实施例中, 每个- Cy 独立地是选自由3元到9元饱和或部分不饱和的单环碳环组成的组的经任选取代的环; 具有1到3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3元到9元饱

和或部分不饱和的单环杂环；以及具有1到3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5元到6元杂芳基环。在一些实施例中，-Cy是经任选取代的3元到9元饱和或部分不饱和的单环碳环。在一些实施例中，-Cy是具有1到3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的3元到9元饱和或部分饱和的单环杂环。在一些实施例中，-Cy是具有1到3个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的经任选取代的5元到6元杂芳基环。

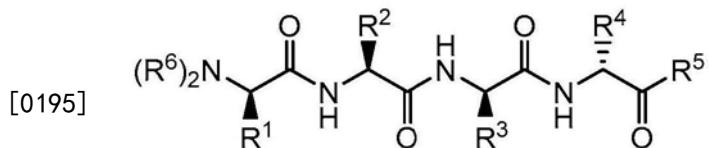
[0191] 在一些实施例中，所提供的肽试剂具有式III：



III

[0193] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

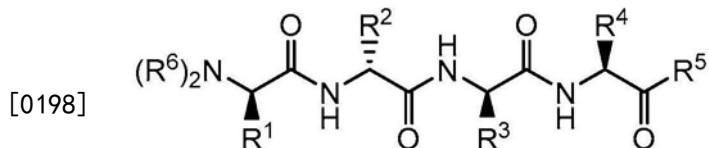
[0194] 在一些实施例中，所提供的肽试剂具有式IV：



IV

[0196] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

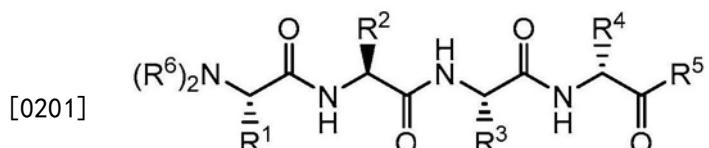
[0197] 在一些实施例中，所提供的肽试剂具有式V：



V

[0199] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

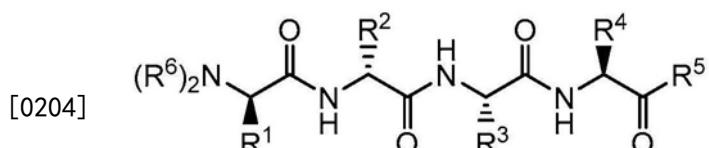
[0200] 在一些实施例中，所提供的肽试剂具有式VI：



VI

[0202] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

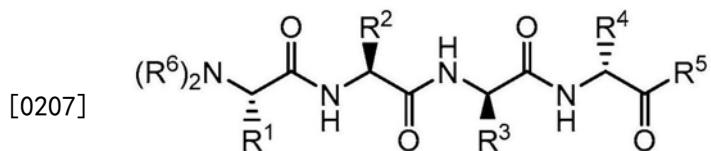
[0203] 在一些实施例中，所提供的肽试剂具有式VII：



VII

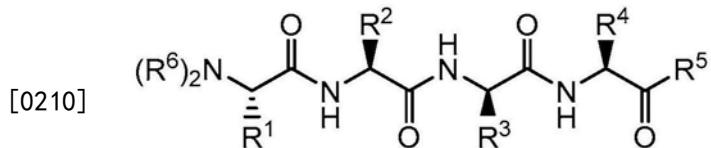
[0205] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

[0206] 在一些实施例中，所提供的肽试剂具有式VIII：

**VIII**

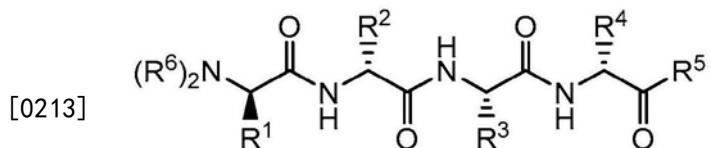
[0208] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

[0209] 在一些实施例中,所提供的肽试剂具有式IX:

**IX**

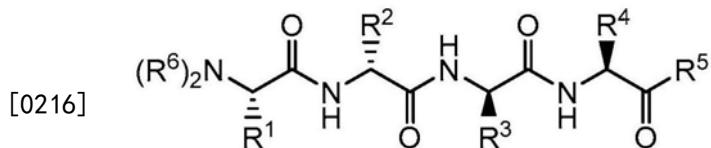
[0211] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

[0212] 在一些实施例中,所提供的肽试剂具有式X:

**X**

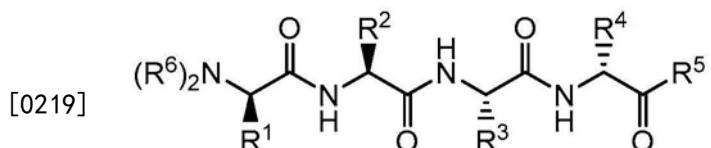
[0214] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

[0215] 在一些实施例中,所提供的肽试剂具有式XI:

**XI**

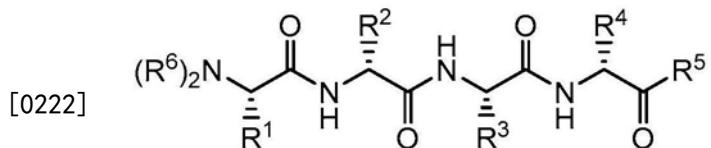
[0217] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

[0218] 在一些实施例中,所提供的肽试剂具有式XII:

**XII**

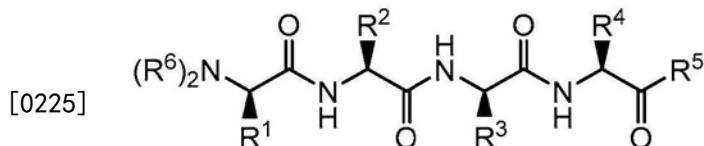
[0220] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

[0221] 在一些实施例中,所提供的肽试剂具有式XIII:

**XIII**

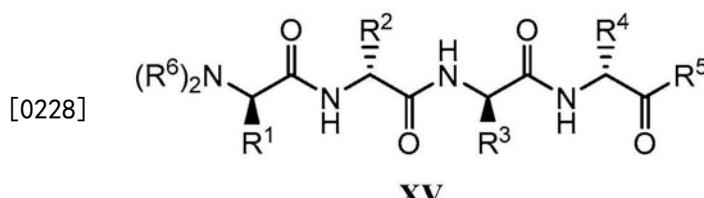
[0223] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

[0224] 在一些实施例中,所提供的肽试剂具有式XIV:



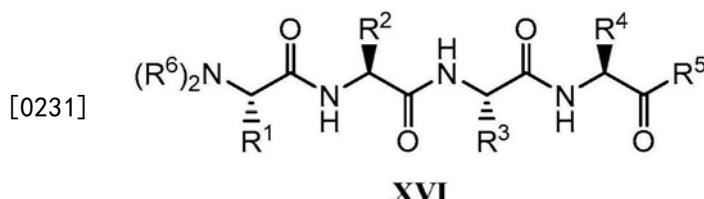
[0226] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

[0227] 在一些实施例中,所提供的肽试剂具有式XV:



[0229] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

[0230] 在一些实施例中,所提供的肽试剂具有式XVI:



[0232] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R、m、n、Cy、R⁵和R⁶的定义如上。

[0233] 在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,当与细胞接触时,其调节细胞中的线粒体功能。在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,当与细胞接触时,其与线粒体内膜结合。在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,其与心磷脂结合。

[0234] 在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,其提高线粒体活性。包含但不限于被称为电子传递链(ETC)的精细多络合物线粒体装配的任何步骤处的失败在内的有缺陷的线粒体活性可能导致(i)ATP产生减少;(ii)高反应活性自由基(例如,超氧自由基、过氧亚硝自由基和羟基自由基,以及过氧化氢)生成增加;(iii)细胞内钙稳态失衡;以及(iv)启动或刺激细胞凋亡级联的因子(如细胞色素c和“细胞凋亡诱导因子”)的释放。由于这些生物化学变化,线粒体功能障碍有可能对细胞和组织造成广泛损伤。

[0235] 进一步地,在不希望受任何特定理论束缚的情况下,本公开提出,在至少一些实施例中,所提供的肽试剂可以靶向线粒体内膜例如心磷脂以优化电子传输链(ETC)的效率并且由此恢复与衰老或疾病、病症、或病状相关联的细胞生物能学。

[0236] 在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,其增加线粒体储备能力,同时线粒体耗氧速率保持相对不变。例如,在一些实施例中,当在XFe96海马功能线粒体毒性测定(XFe96 Seahorse Functional Mitochondrial Toxicity Assay)中测试线粒体应激时,所提供的肽试剂显示出增加的线粒体储备能力,同时线粒体耗氧速率保持相对不变。

[0237] 在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,当在功能线粒体毒性XFe96海马测定中进行测试时,其增加储备能力。在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,当在功能线粒体毒性XFe96海马测定中进行测试时,其增加储备能力,处于约0.1μM到约100μM的

AC50范围内。在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,当在功能线粒体毒性XFe96海马测定中进行测试时,其增加储备能力,处于约0.5μM到约100μM的AC50范围内。在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,当在功能线粒体毒性XFe96海马测定中进行测试时,其增加储备能力,处于约0.5μM到约50μM的AC50范围内。在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,当在功能线粒体毒性XFe96海马测定中进行测试时,其增加储备能力,处于约0.5μM到约10μM的AC50范围内。在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,当在功能线粒体毒性XFe96海马测定中进行测试时,其增加储备能力,处于约0.5μM到约1μM的AC50范围内。

[0238] 在一些实施例中,所提供的肽试剂显示出与适当参考试剂的活性相当的一种或多种活性。在一些实施例中,适当参考试剂是或包括具有DLLL手性的四肽试剂。在一些实施例中,适当参考肽试剂是或包括Bendavia。在一些实施例中,适当参考肽试剂是或包括D-Arg-Dmt-Lys-Phe-NH₂。在一些实施例中,所提供的肽显示出增加的储备能力,同时耗氧速率保持相对不变,该耗氧速率与Bendavia的耗氧速率相当。

[0239] 在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,当在功能线粒体毒性XFe96海马测定中进行测试时,其展现出处于Bendavia在相当条件下显示出的储备能力的数量级内的储备能力AC50。在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,当在功能线粒体毒性XFe96海马测定中进行测试时,其增加储备能力,其AC50处于Bendavia在相当条件下显示出的储备能力的2倍内。在一些实施例中,所提供的肽试剂的特征在于,当在功能线粒体毒性XFe96海马测定中进行测试时,其增加储备能力,其AC50类似于或大于Bendavia在相当条件下显示出的储备能力。

[0240] 在一些实施例中,与适当的参考试剂相比,所提供的肽试剂对胰蛋白酶降解显示出更大的抗性。在一些实施例中,与Bendavia相比,所提供的肽试剂对胰蛋白酶降解显示出更大的抗性。

[0241] 用途

[0242] 在一些实施例中,本公开提供了一种抑制患者或生物样本中的线粒体呼吸的方法,其包括:对该患者施用本文公开的肽试剂或组合物或使该生物样本与其接触。

[0243] 在一些实施例中,本公开提供了一种对患有或易患疾病、病症或病状的受试者进行治疗的方法,该方法包括以下步骤:

[0244] 对有需要的受试者施用本文公开的肽试剂或组合物。

[0245] 各种疾病、病症和/或病状可能与线粒体功能有关。在一些实施例中,本公开提供了方法,其包括:对患有或易患疾病、病症或病状的受试者施用药学上有效量的所提供的化合物或组合物。在一些实施例中,疾病、病症或病状与异常线粒体功能有关。在一些实施例中,疾病、病症或病状与MPT相关联。在某些实施例中,所提供的肽试剂或组合物减少经历MPT的线粒体的数量和/或阻止MPT。在一些实施例中,疾病、病症或病状与线粒体功能障碍相关联。在一些实施例中,疾病、病症或病状与提高的线粒体储备能力相关联。在一些实施例中,疾病、病症或病状与通过如本文所述的测定确定的提高的线粒体储备能力相关联。

[0246] 在一些实施例中,疾病、病症或病状是或包括组织或器官的缺血和/或再灌注。

[0247] 在一些实施例中,疾病、病症或病状是神经性疾病、病症或病状。在一些实施例中,疾病、病症或病状是亨廷顿氏病(Huntington's disease)。在一些实施例中,疾病、病症或病状是帕金森病。在一些实施例中,疾病、病症或病状是阿尔茨海默病。在一些实施例中,疾

病、病症或病状是肌萎缩性侧索硬化症 (ALS, 也被称为卢贾里格病 (Lou Gherig's disease))。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是雷特氏综合征 (Rett's syndrome)。

[0248] 在一些实施例中, 疾病、病症或病状是胰岛素抵抗。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是代谢综合征。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是烧伤。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是心脏病。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是先天性心脏病。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是瓣膜性心脏病的异常心脏瓣膜。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是心力衰竭。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是心力衰竭, 其中心力衰竭由以下引起: 高血压; 缺血性心脏病; 暴露于心脏毒性化合物; 心肌炎; 甲状腺疾病; 病毒性感染; 牙龈炎; 药物滥用; 酒精滥用; 心包炎; 动脉粥样硬化; 血管疾病; 肥厚型心肌病; 急性心肌梗死; 左心室收缩功能障碍; 冠状动脉搭桥手术; 饥饿; 饮食失调; 或遗传缺损。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是糖尿病并发症, 例如, 糖尿病视网膜病变。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是眼科病状。在一些实施例, 眼科病状包括脉络膜新生血管、视网膜变性和氧诱导视网膜病变。

[0249] 在一些实施例中, 疾病、病症或病状与氧化损伤相关联。在一些实施例中, 疾病、病症或病状与脂质过氧化相关联。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是动脉粥样硬化。

[0250] 在一些实施例中, 疾病、病症或病状是炎症性疾病、病症或病状。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是关节炎。在一些实施例中, 疾病、病症或病状多发性硬化症。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是源自病毒的炎症性疾病、病症或病状。病毒的实例包含但不限于: A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、人类免疫缺陷病毒、流感病毒和牛腹泻病毒。在一些实施例中, 疾病、病症或病状源自细菌。细菌的实例包含但不限于: 大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌属、铜绿假单胞菌、沙雷氏菌、拟杆菌、肺炎双球菌和链球菌。

[0251] 在一些实施例中, 疾病、病症或病状是自身免疫性疾病; 糖尿病, 包含I型和II型; 线粒体相关疾病, 包含但不限于: 伴有线粒体结构异常的先天性肌营养不良症; 伴有严重mtDNA耗竭的致命性婴儿肌病以及伴有中度mtDNA减少、MELAS (线粒体脑病、乳酸酸中毒和中风) 和MIDD (线粒体糖尿病和耳聋) 的良性“迟发 (later-onset)”肌病; MERFF (肌阵挛性癫痫伴猝死纤维病); 关节炎; NARP (神经病; 共济失调; 色素性视网膜炎); MNGIE (肌病和眼外肌麻痹; 神经病; 胃肠; 脑病) 、LHON (莱伯氏 (leber's); 遗传性; 视神经; 神经病) 、Keams-Sayre疾病; 皮尔森氏综合征 (Pearson's Syndrome); PEO (进行性眼外肌麻痹); Wolfram综合征DIDMOAD (尿崩症, 糖尿病, 视神经萎缩, 耳聋); 利氏综合征 (Leigh's Syndrome); 肌张力障碍; 精神分裂症; 以及如癌症、肿瘤和牛皮癣等过度增生性病症。

[0252] 在一些实施例中, 疾病、病症或病状是肌营养不良症。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是杜氏肌营养不良症 (Duchenne's muscular dystrophy)。在一些实施例中, 疾病、病症或病状是碧加氏肌营养不良症 (Becker's muscular dystrophy)。

[0253] 在一些实施例中, 疾病、病症或病状是线粒体相关疾病。在一些实施例中, 疾病、病症或病状与POLG有关。在一些实施例中, 疾病、病症或病状与POLG突变有关。

[0254] 组合物

[0255] 在一些实施例中, 本文提供的肽试剂以如药物组合物等组合物制备和/或利用。在一些实施例中, 所提供的药物组合物包括治疗有效量的所提供的肽试剂, 以及选自药学上可接受的稀释剂、药学上可接受的赋形剂和药学上可接受的载体的至少一种药学上可接受的非活性成分。在一些实施例中, 药物组合物被配制成用于静脉内注射、经口施用、经颊施

用、吸入、经鼻施用、局部施用、经眼施用或经视神经施用。在一些实施例中，药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体、吸入剂、鼻用喷雾溶液、栓剂、悬浮液、凝胶、胶体、分散剂、悬浮液、溶液、乳剂、软膏、洗剂、滴眼液或滴耳液。

[0256] 在一些实施例中，本公开提供了一种药物组合物，其包括与药学上可接受的赋形剂混合的所提供的肽试剂或肽组合物。

[0257] 在治疗和/或诊断应用中，所提供的肽试剂可以被配制成用于各种施用模式，包含全身施用和局部或局部化施用。通常可以在《雷明顿：制药科学与实践 (Remington, The Science and Practice of Pharmacy)》(第20版,2000年) 中找到技术和配方。

[0258] 其所提供的化合物和组合物在宽剂量范围内有效。例如，在治疗成年人时，约0.01mg到约10000mg、约0.01mg到约1000mg、约0.5mg到约100mg、每天约1mg到约50mg以及每天约5mg到约100mg的剂量是可以使用的剂量的实例。确切的剂量将取决于施用途径、化合物的施用形式、待治疗的受试者、待治疗的受试者的体重以及主治医师的偏好和经验。

[0259] 药学上可接受的盐通常对于所属领域的普通技术人员而言是众所周知的，并且通过举例包含但不限于：乙酸盐、苯磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate、besylate)、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基氨基苯胂酸盐(glycolylarsanilate)、己基间苯二酚盐、海巴(hydramine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐(embonate))、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐或茶氯酸盐(teoclare)。可以在例如《雷明顿：制药科学与实践》(第20版,2000年) 中找到其它药学上可接受的盐。药学上可接受的盐包含例如乙酸盐、苯甲酸盐、溴化物、碳酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、双羟萘酸盐(恩波酸盐)、磷酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐或酒石酸盐。

[0260] 根据被治疗的具体病状，这种试剂可以被配制成液体或固体剂型并且被全身或局部施用。试剂可以例如以所属领域的技术人员已知的定时或持续的低释放形式递送。可以在《雷明顿：制药科学与实践》(第20版,2000年) 中找到用于配制和施用的技术。适当的途径可以包含：经口、经颊、通过吸入喷雾、舌下、直肠、经皮、阴道、经粘膜、经鼻或经肠道施用；肠胃外递送，包含肌肉内、皮下、髓内注射；以及鞘内、直接心室内、静脉内、关节内、茎内、滑膜内、肝内、病灶内、颅内、腹膜内、鼻内、眼内注射；或其它递送方式。

[0261] 对于注射，所提供的试剂可以在水溶液中，如在如汉克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理盐水缓冲液等生理相容的缓冲液中配制和稀释。对于这种经粘膜施用而言，在配制时使用了对待渗透载剂来说合适的渗透剂。这种渗透剂在所属领域中是众所周知的。

[0262] 使用药学上可接受的惰性载剂将所提供的化合物或组合物配制成适合于全身施用的剂量处于本公开的范围内。在适当的载剂选择和适当的制造实践的情况下，本公开的组成物特别是被配制为溶液的组合物可以被肠胃外施用，如通过静脉内注射。

[0263] 可以使用所属领域中众所周知的药学上可接受的载剂很容易地将化合物配制成适合于经口施用的剂量。这种载剂使所提供的化合物和组合物能够被配制为片剂、丸剂、胶

囊、液体、凝胶、糖浆、药浆、悬浮液等以便由待治疗的受试者(例如,患者)经口摄取。

[0264] 对于经鼻或吸入递送而言,所提供的化合物或组合物还可以通过所属领域的技术人员已知的方法配制,并且可以包含例如但不限于增溶、稀释或分散如盐水、如苯甲醇等防腐剂、吸收促进剂和碳氟化合物等物质的实例。

[0265] 在某些实施例中,所提供的化合物和组合物被递送到CNS。在某些实施例中,所提供的化合物和组合物被递送到脑脊液。在某些实施例中,所提供的化合物和组合物被递送到脑实质。在某些实施例中,所提供的化合物和组合物通过鞘内施用或脑室内施用递送给动物/受试者。在中枢神经系统内广泛分布本文所述的所提供的化合物和组合物可以通过实质内施用、鞘内施用或脑室内施用实现。

[0266] 在某些实施例中,肠胃外施用通过借助于例如注射器、泵等进行的注射而实现。在某些实施例中,注射是快速浓注。在某些实施例中,对如纹状体、尾状核、皮质、海马体和小脑直接施用注射。

[0267] 适合于在本公开中使用的药物组合物包含其中含有有效量的活性成分以实现其预期目的的组合物。对有效量的确定完全处于所属领域的技术人员的能力范围内,特别是根据本文提供的详细公开。

[0268] 除了活性成分外,这些药物组合物还可以含有包括赋形剂和助剂的适当的药学上可接受的载剂,这些赋形剂和助剂有助于将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂。被配制用于经口施用的制剂可以呈片剂、糖衣丸、胶囊或溶液的形式。

[0269] 用于经口使用的药物制剂可以通过以下方式获得:将活性化合物与固体赋形剂组合,任选地研磨所产生的混合物并且在添加适当的助剂之后(如果有必要的话)对颗粒混合物进行加工以获得片剂或糖衣丸芯。适当的赋形剂具体地是如糖等填充剂,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,例如,玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素(CMC)钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP:聚维酮)。如果需要,可以添加崩解剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐,如藻酸钠。

[0270] 在一些实施例中,提供芯连同适当包衣。出于此目的,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇(PEG)和/或二氧化钛、漆溶液以及适当的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以添加到片剂或糖衣丸包衣中以便于识别或表征活性化合物剂的不同组合。

[0271] 可以口服使用的药物制剂包含由明胶制成的推合式胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨醇制成的软的密封胶囊。这种推合式胶囊可以含有活性成分,这些活性成分与如乳糖等填充剂、如淀粉等粘合剂和/或如滑石或硬脂酸镁等润滑剂以及任选地稳定剂混合。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮于适当的液体中,这些液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇(PEG)。此外,可以添加稳定剂。

[0272] 根据待治疗或预防的特定病状或疾病状态,通常被施用以治疗或预防该病状的额外治疗剂可以与所提供的化合物或组合物一起施用。例如,化学治疗剂或其它抗增殖剂可以与所提供的化合物或组合物组合以治疗增殖性疾病和癌症。已知的化学治疗剂的实例包含但不限于:阿霉素、地塞米松、长春新碱、环磷酰胺、氟尿嘧啶、拓扑替康、紫杉醇、干扰素和铂衍生物。

[0273] 制造方法

[0274] 通常,如本文所述的肽试剂可以通过使用任何可用的技术来制备。在一些实施例中,本文所述的肽试剂通过可用的溶液相合成方法合成。在一些实施例中,本文所述的肽试剂通过可用的固相合成方法合成。

[0275] 在一些实施例中,所提供的肽试剂包括未经修饰的N-末端。在一些实施例中,所提供的肽试剂包括经修饰的N末端。在一些实施例中,所提供的肽试剂包括乙酰化的N-末端。

[0276] 在一些实施例中,所提供的肽试剂包括C-末端羧酸。在一些实施例中,所提供的肽试剂包括C-末端酰胺。

[0277] 对有用组合物和/或化合物的识别和/或表征

[0278] 本公开举例说明了对各种特定肽试剂的制备和/或测试/表征。阅读本公开的所属领域的技术人员将了解,可以根据本公开的教导制备其它某些肽,并且可以像本文所述那样识别和/或表征兴趣肽试剂。

[0279] 仅举几例,在一些实施例中,肽试剂或组合物的特征可以在与,其例如在线粒体的体外模型(例如,XFe96海马线粒体毒性测定)、MDX小鼠模型(例如,用于杜氏肌营养不良症的MDX小鼠C57BL/10ScSn-DMd^{md}x/J;参见查尔斯河实验室(Charles River Labs)库存编号001801)或R6/2小鼠模型(例如,用于亨廷顿氏病的R6/2小鼠B6CBA-Tg (HDexon1) 62Gpb/1J;参见查尔斯河实验室库存编号:002810)和/或一种或多种线粒体相关疾病、病症或病状中显示出活性。

[0280] 在一些实施例中,本公开提供了识别或表征线粒体呼吸调节剂的方法,该方法包括以下步骤:使待识别或表征的试剂与包含心磷脂并且允许使用该试剂检测一个或多个线粒体呼吸特征的系统接触,该试剂与具有如上定义的式I的四肽试剂共享结构特征,这些结构特征包含:

[0281] 与心磷脂接触的至少一个阳离子部分;以及如果相比于该试剂不存在时,在该试剂存在时,该一个或多个线粒体呼吸特征在该系统中,则将该试剂识别或表征为线粒体呼吸调节剂。

[0282] 在一些实施例中,该试剂是根据本文所述的任何实施例的肽试剂。

[0283] 例示[0284] 实例1:肽合成

[0285] 在一些实施例中,根据标准溶液相肽合成技术合成肽试剂;在一些实施例中,根据标准固相肽合成技术合成肽试剂。

[0286] 实例2:功能线粒体毒性测定(HepG2人类肝癌细胞系)通用方案

[0287] 本实例探讨了细胞中的两种主要能量产生途径:线粒体呼吸和糖酵解。对HepG2人类肝癌细胞系给予测试化合物,并且使用XFe96通量分析仪(海马生物科学(Seahorse Biosciences))实时测量细胞外氧水平和pH。XFe技术使用固态传感器同时测量耗氧速率(OCR)和细胞外酸化速率(ECAR)两者以同时确定对氧化磷酸化(OXPHOS)和糖酵解的影响。随后,使细胞连续暴露于各种线粒体功能抑制剂以评估细胞代谢。

[0288] 在不存在细胞毒性的情况下存在OCR或ECAR变化时,确定阳性线粒体活性化合物。当氧化磷酸化(OCR)和糖酵解(ECAR)均被抑制时,确定细胞毒性。

[0289] OCR是对细胞外媒剂中的氧含量的测量。OCR的变化表明对线粒体功能的影响并且

可以是双向的。减少是由于线粒体呼吸受到抑制,而增加可以表明解联剂,其中呼吸与能量产生无关。

$$[0290] \quad OCR = \frac{\text{化合物 } OCR - \text{非线粒体 } OCR}{\text{基础 } OCR - \text{非线粒体 } OCR}$$

[0291] ECAR是对细胞外质子浓度(pH)的测量。信号的增加是指pH离子数量的比例增加(因此,降低的pH值)并且被视为糖酵解的增加。ECAR被表示为基础对照的一部分(添加化合物之前的速率)。

$$[0292] \quad ECAR = \frac{\text{化合物 } ECAR}{\text{基础 } ECAR}$$

[0293] 储备能力是细胞对能量需求增加做出反应的所测量能力,减少表明线粒体功能障碍。此测量显示细胞多么接近生物能量极限。

$$[0294] \quad OCR = \frac{FCCP \text{ } OCR - \text{非线粒体 } OCR}{\text{基础 } OCR - \text{非线粒体 } OCR}$$

[0295] 线粒体应激测试是连续地顺序地将化合物添加到细胞中以评估生物能量概况以及化合物对如质子泄漏和研究能力等参数的影响。这用于辅助理解线粒体毒性的潜在机制。例如,其涉及以此顺序添加以下化合物:

[0296] 寡霉素是已知的ATP合成酶抑制剂并且防止ATP的形成。这提供了对与ATP产生和ATP周转有关的耗氧量的测量。在正常情况下添加寡霉素导致OCR降低,并且剩余的OCR与自然质子泄漏有关。

[0297] 羰基氰化物4-(三氟甲氧基)苯肼(FCCP)是一种质子载体并且是ATP产生与耗氧量之间的已知解联剂。这可以实现最大程度的电子转移和耗氧速率,并且提供对储备能力的测量。

[0298] 鱼藤酮和抗霉素A分别是电子传递链的络合物I和III的已知抑制剂。这完全抑制电子传递,并且任何剩余的耗氧量都是由于通过需要氧气的酶而产生的非线粒体活性。

肽编号	肽序列
I-1	(D-Arg)(L-Dmt)(L-Lys)(L-Phe)-NH ₂
I-2	(D-Arg)(L-Dmt)(L-Orn)(L-Phe)-NH ₂
I-3	(D-Arg)(L-Tyr)(L-Orn)(L-Phe)-NH ₂
I-4	(D-Orn)((L-Dmt)(L-Orn)(L-Phe)-NH ₂
I-5	(D-Orn)(L-Tyr)(L-Orn)(L-Phe)-NH ₂
I-6	(D-Lys)(L-Dmt)(L-Lys)(L-Phe)-NH ₂
I-7	(D-Lys)(L-Dmt)(L-Orn)(L-Phe)-NH ₂
I-8	(D-Lys)(L-Tyr)(L-Orn)(L-Phe)-NH ₂
I-9	(D-Arg)(L-Dmt)(L-Lys)(L-Tyr)-NH ₂
I-10	(D-Arg)(L-Dmt)(L-Orn)(L-Tyr)-NH ₂
I-11	(L-Phe)(L-Lys)(L-Dmt)(D-Arg)-NH ₂
I-12	(L-Phe)(L-Orn)(L-Dmt)(D-Arg)-NH ₂
I-13	(L-Phe)(L-Orn)(L-Dmt)(D-Orn)-NH ₂
I-14	(L-Phe)(L-Orn)(L-Tyr)(D-Arg)-NH ₂
I-15	(L-Phe)(L-Orn)(L-Tyr)(D-Orn)-NH ₂
I-16	(D-Phe)(D-Orn)(D-Tyr)(L-Arg)-NH ₂
I-17	(D-Phe)(D-Orn)(D-Tyr)(L-Orn)-NH ₂
I-18	(D-Phe)(D-Lys)(D-Dmt)(L-Arg)-NH ₂
I-19	(D-Phe)(D-Orn)(D-Dmt)(L-Arg)-NH ₂
I-20	(D-Phe)(D-Orn)(D-Dmt)(L-Orn)-NH ₂
I-21	(D-Arg)(L-Leu)(L-Lys)(L-Phe)-NH ₂
I-22	(D-Arg)(L-Phe)(L-Lys)(L-Phe)-NH ₂
I-23	(D-Arg)(L-Leu)(L-Orn)(L-Phe)-NH ₂
I-24	(D-Arg)(L-Leu)(L-Orn)(L-Leu)-NH ₂
I-25	(D-Lys)(L-Leu)(L-Orn)(L-Leu)-NH ₂
I-26	(D-Orn)(L-Leu)(L-Orn)(L-Leu)-NH ₂
I-27	(D-Orn)(L-Phe)(L-Orn)(L-Phe)-NH ₂
I-28	(L-Phe)(L-Lys)(L-Leu)(D-Arg)-NH ₂
I-29	(L-Phe)(L-Lys)(L-Phe)(D-Arg)-NH ₂
I-30	(L-Phe)(L-Orn)(L-Leu)(D-Arg)-NH ₂
I-31	(L-Phe)(L-Orn)(L-Leu)(D-Orn)-NH ₂
I-32	(L-Leu)(L-Orn)(L-Leu)(D-Orn)-NH ₂
I-33	(L-Phe)(L-Orn)(L-Phe)(D-Orn)-NH ₂
I-34	(D-Phe)(D-Lys)(D-Leu)(L-Arg)-NH ₂
I-35	(D-Phe)(D-Orn)(D-Leu)(L-Arg)-NH ₂
I-36	(D-Phe)(D-Orn)(D-Leu)(L-Orn)-NH ₂
I-37	(D-Leu)(D-Orn)(D-Leu)(L-Orn)-NH ₂
I-38	(D-Phe)(D-Orn)(D-Phe)(L-Orn)-NH ₂
I-39	(D-Phe)(D-Orn)(D-Tyr)(D-Orn)-NH ₂

[0301] 表A.

[0302]

肽	OCR			储备能力			ECAR			潜在机制
	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	
I-1 (1)		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-1 (2)		NR	NR	↑	90.3	> 100	↓	14.3	> 100	其它
I-3 (1)		NR	NR	↑	48.5	> 100		NR	NR	其它
I-3 (2)		NR	NR	↑	85.3	> 100		NR	NR	其它
I-5 (1)		NR	NR	↑	15.8	> 100		NR	NR	其它
I-5 (2)		NR	NR	↓	< 0.1	0.954		NR	NR	其它
I-13 (1)		NR	NR	↑	13.4	81.9		NR	NR	其它
I-13 (2)		NR	NR	↓	0.167	4.72		NR	NR	其它
I-4		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-6		NR	NR	↑	50.3	> 100		NR	NR	其它
I-8		NR	NR	↑	79.7	> 100		NR	NR	其它
I-9		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-14		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-15		NR	NR	↑	64.7	> 100		NR	NR	其它
I-16		NR	NR	↑	84.5	> 100		NR	NR	其它
I-17		NR	NR	↑	48.8	> 100		NR	NR	其它
I-2		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-7		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-10		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-11		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-12		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-21		NR	NR	↑	62.5	> 100		NR	NR	其它
I-22		NR	NR	↑	100	> 100		NR	NR	无效果
I-23		NR	NR	↑	65.9	> 100		NR	NR	其它
I-24		NR	NR	↑	33.8	> 100		NR	NR	其它
I-25		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果

[0303]

I-26		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-27		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-28		NR	NR	↓	< 0.1	1.28		NR	NR	其它
I-29		NR	NR	↓	0.203	4.17		NR	NR	其它
I-30		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-31		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-32		NR	NR	↓	0.277	9.32		NR	NR	其它
I-33		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-34		NR	NR	↓	< 0.1	0.957		NR	NR	其它
I-35		NR	NR	↓	< 0.1	5.28		NR	NR	其它
I-36		NR	NR	↓	0.139	6.45		NR	NR	其它
I-37	↓	143	> 100	↓	< 0.1	1.11		NR	NR	其它
I-38		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
I-17 (2)		NR	NR	↑	69.1	> 100		NR	NR	其它
琥珀酸盐	↑	74.8	> 100	↑	62.5	> 100		NR	NR	解联剂
琥珀酸盐 + β-OHB	↑	71.3	> 100	↑	30.3	> 100		NR	NR	解联剂
琥珀酸盐 + β-OHB + I-17		NR	NR	↑	28.9	> 100		NR	NR	其它
β-OHB		NR	NR	↑	53.0	> 100		NR	NR	其它
鱼藤酮	↓	< 0.003	0.0138	↓	< 0.003	0.00349	↑	0.00325	0.496	ETC 抑制剂

[0304] 表B.

[0305]

肽	OCR			储备能力			ECAR			潜在机制
	↑↓	MEC (μM)	AC ₅₀ (μM)	↑↓	MEC (μM)	AC ₅₀ (μM)	↑↓	MEC (μM)	AC ₅₀ (μM)	
I-17 ^{NTA/*}		NR	NR		NR	NR	↓	14.1	> 100	无效果
I-17*		NR	NR		NR	NR	↓	20.9	> 100	无效果
I-17 ^{NTA}		NR	NR		NR	NR	↓	31.8	> 100	无效果

[0306] 表C.

[0307]

肽	OCR			储备能力			ECAR			潜在机制
	↑↓	MEC (μM)	AC ₅₀ (μM)	↑↓	MEC (μM)	AC ₅₀ (μM)	↑↓	MEC (μM)	AC ₅₀ (μM)	
I-39 (1)		NR	NR	↑	92.4	> 100	↓	30.1	> 100	其它

[0308] 表D.

[0309]

肽	OCR			储备能力			ECAR			潜在
---	-----	--	--	------	--	--	------	--	--	----

[0310]

										机制
	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	
I-39 (2)		NR	NR	↑	67.6	> 100	↓	15.3	> 100	其它
I-39 (3)		NR	NR	↑	77.3	> 100	↑	21.2	> 100	其它

[0311] 实例3:功能线粒体毒性测定(GM01299丙酸血症人类细胞系)

[0312] 本实例探讨了细胞中的两种主要能量产生途径:线粒体呼吸和糖酵解。使用以上实例2中概述的通用方案对GM01299丙酸血症人类细胞系给予测试化合物I-17。

[0313] 表E.

[0314]

肽	OCR			储备能力			ECAR			潜在机制
	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	
I-17		NR	NR	↑	18.0	> 100	↓	84.1	> 100	其它
琥珀酸盐		NR	NR	↑	38.2	> 100		NR	NR	其它
琥珀酸盐 + β -OHB		NR	NR	↑	40.4	> 100		NR	NR	其它
琥珀酸盐 + β -OHB + I-17		NR	NR	↑	7.35	13.9		NR	NR	其它
β -OHB		NR	NR	↑	25.3	> 100	↓	89.8	> 100	其它

[0315] 实例4:功能线粒体毒性测定(GM05162杜氏肌营养不良症人类细胞系)

[0316] 本实例探讨了细胞中的两种主要能量产生途径:线粒体呼吸和糖酵解。使用以上实例2中概述的通用方案对GM05162杜氏肌营养不良症人类细胞系给予测试化合物I-17。

[0317] 表F.

[0318]

肽	OCR			储备能力			ECAR			潜在机制
	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	
I-17		NR	NR	↑	0.788	> 100	↓	76.8	> 100	其它
琥珀酸盐		NR	NR		NR	NR	↑	0.179	2.91	其它
琥珀酸盐 + β -OHB		NR	NR	↑	0.145	> 100		NR	NR	其它
琥珀酸盐 + β -OHB + I-17		NR	NR	↑	0.300	> 100	↓	46.6	> 100	其它
β -OHB		NR	NR	↑	1.15	69.5		NR	NR	其它

[0319] 实例5:功能线粒体毒性测定(GM16548雷特氏综合症人类细胞系)

[0320] 本实例探讨了细胞中的两种主要能量产生途径:线粒体呼吸和糖酵解。使用以上实例2中概述的通用方案对GM16548雷特氏综合征人类细胞系给予测试化合物I-39。

[0321] 表G.

[0322]

肽	OCR			储备能力			ECAR			潜在机制
	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	
I-39		NR	NR	↑	60.2	> 100		NR	NR	其它
琥珀酸盐		NR	NR	↑	72.3	> 100		NR	NR	其它
琥珀酸盐 + β -OHB	↑	2.80	10.7		NR	NR		NR	NR	其它
琥珀酸盐 + β -OHB + I-39		NR	NR		NR	NR	↓	25.8	> 100	无效果
β -OHB		NR	NR	↑	23.1	72.2		NR	NR	其它

[0323] 实例6:功能线粒体毒性测定(GM01061亨廷顿氏病人类细胞系)

[0324] 本实例探讨了细胞中的两种主要能量产生途径:线粒体呼吸和糖酵解。使用以上实例2中概述的通用方案对GM01061亨廷顿氏病人类细胞系给予测试化合物I-39。

[0325] 表H.

[0326]

肽	OCR			储备能力			ECAR			潜在机制
	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	↑↓	MEC (μ M)	AC ₅₀ (μ M)	
I-39		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
琥珀酸盐		NR	NR		NR	NR		NR	NR	无效果
琥珀酸盐 + β -OHB	↑	0.641	13.0		NR	NR	↓	38.6	> 100	其它
琥珀酸盐 + β -OHB + I-39		NR	NR		NR	NR	↓	26.5	38.0	无效果
β -OHB		NR	NR	↑	81.1	> 100		NR	NR	其它

[0327] 实例7:化合物I-17对MDX小鼠中的进行性肌营养不良症的疗效

[0328] 本研究的一个目的是调查测试化合物对MDX小鼠中的进行性肌营养不良症的疗效。从5周龄开始对小鼠给予化合物,直到17周龄。在16周龄时,测试小鼠的精细动作运动学。在17周龄时,执行定量肌肉T2MRI以评估水肿和组织损伤。在17周龄结束时,收集血浆进行肌酸激酶(CK)测量。此动物模型显示,根据MRI测量,相比于媒剂治疗的MDX小鼠,用I-17治疗的MDX小鼠显示出纤维化减少。

[0329] 材料与方法

[0330] 所有动物实验都是根据美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)关于实验室动物的护理和使用指导方针进行的,并得到了芬兰国家动物实验委员会(National Animal Experiment Board)的批准。

[0331] 将美国杰克逊实验室(JAX Labs)养殖和基因分型的总共30只MDX小鼠(C57B1/

10ScSn-C57BL/10ScSn-Dm^{md}x/J, #001801) 和10只C57雄性小鼠用于实验。动物达到5周龄。在标准温度(22°C ± 1°C)下并且在可以随意获得食物和水的光线受控的环境中(7am到9pm开灯)饲养动物。

[0332] 治疗组

[0333] 使用以下治疗组:

[0334] 第1组:用250μl媒剂(0.9%的生理盐水)溶液治疗10只C57雄性小鼠(s.c., QD)。

[0335] 第2组:用250μl媒剂(0.9%的生理盐水)溶液治疗10只MDX雄性小鼠(s.c., QD)。

[0336] 第3组:用250μl肽溶液(0.3mg/ml)治疗10只MDX雄性小鼠(s.c., QD)。

[0337] 研究范例的示意图

[0338] 图3中描绘了研究范例的示意图。以多达每笼4到5只的组、在具有正常光暗循环(7:00-20:00)的温度(22°C ± 1°C)和湿度(30%-70%)受控的环境中饲养所有小鼠。在具有覆盖地面的干净草垫的笼子里饲养所有小鼠,根据需要频繁地更换草垫以向动物提供干燥的草垫。通过添加游戏隧道(琥珀色、经认证的、透明的BioServ产品#K3323)、木制筑巢材料和木制咀嚼棒来丰富此基本环境。小鼠可以在其居住笼中随意获得食物(Purina Lab Diet 5001)和水。

[0339] 由实验室人员每天对动物进行监测。在动物的一般健康状况明显恶化的情况下,通过过量的CO₂处死小鼠并切下头部。可接受结束点的定义包含:在24小时观察期内无自发性移动且不能吃或喝、大量出血、自发性炎症、解剖结构缺失、大于20mm的肿胀或肿瘤以及不能在20秒时段内使自身平稳。

[0340] 每周测量两次体重。

[0341] 精细动作运动学分析

[0342] 在16周龄时,在MotoRater(德国洪堡TSE系统(TSE Systems))中使用步行模式测量精细动作技能。在测试期之前几天,在浅异氟烷麻醉下,移除四肢的皮毛。在测试当天,在如四肢的关节和尾巴的部分等适当的身體点中对小鼠进行标记以使数据分析过程更易进行。使用高速相机(300帧/秒)从三个不同的维度——从下面和两边捕获运动数据。首先将每只小鼠的所捕获视频转换到SimiMotion软件以对所标记身体点进行跟踪从而得到原始数据——即不同身体点在相对于地面的坐标中的移动,并且使这三个维度中的每一个关联。使用定制的自动分析系统分析不同的步态模式和移动。所分析的参数包含例如:1)一般步态模式参数(跨步时间和速度、步宽、跨步期间的站立和摇摆时间、肢体间协调);2)身体姿势和平衡(脚趾间隙、髂嵴和臀部高度、后肢伸长和收缩、尾巴位置和移动);以及3)精细动作技能(跨步期间的摇摆速度、摇摆期间的痉挛度量、不同关节的角度范围和偏差、竖直和水平头部移动)。

[0343] T2MRI

[0344] 在配备有能够实现750mT/m的最大梯度强度的梯度装置并且与Bruker Avance III控制台(德国埃特林根Bruker Biospin GmbH)接口连接的孔大小为160mm的水平11.7T磁体中执行MRI分析。将体积线圈(德国埃特林根Bruker Biospin GmbH)用于发射,并且将表面相控阵列线圈(德国林帕尔Rapid Biomedical GmbH)用于接收。将异氟烷麻醉的小鼠固定到头部固定架上,并且相对于梯度线圈以标准朝向将其定位在磁体孔中。

[0345] 使用TR为2150毫秒、在10.5毫秒到73.5毫秒之间的10.5毫秒间隔内具有7次回波、

具有25个厚度为0.6mm切片并且FOV/矩阵为25.6x 19.2mm²/256x 192从而提供100微米平面内分辨率的MSME序列实现T2映射。基于MATLAB环境中的T2MRI图和全部肌肉组(胫前肌、腓肠肌、内侧间室)中的T2值(毫秒)对高强度区进行量化。提供肌肉组的高强度体积百分比。

[0346] 统计分析

[0347] 所有值被呈现为均值±平均标准误差(SEM),并且差异被视为在统计学上显著,处于p<0.05水平。使用StatsDirect统计软件执行统计分析。在邓奈特氏检验(Dunnet's test)之后,通过使用单向ANOVA来分析MDX治疗组之间的差异(与MDX媒剂组比较)。使用学生t检验(Student's t-test)分析媒剂治疗的WT小鼠与MDX小鼠之间的差异。

[0348] 结果:

[0349] 体重和死亡率

[0350] 在MDX治疗组之间不存在体重差异。在5周龄到17周龄时,与媒剂治疗的C57小鼠相比,媒剂治疗的MDX小鼠的体重显著增加(p<0.05)。

[0351] 发现经历媒剂(s.c.)+媒剂(p.o.)的一只MDX小鼠死亡。尸检未揭示这只小鼠有任何异常。

[0352] 精细动作运动学

[0353] 在16周龄时,对小鼠的步态特性和精细动作技能进行评估。用步行模式测试小鼠的精细动作能力和步态特征。针对总共91个不同的参数对数据进行了分析,并且对所有参数使用主成分分析(PPCA)。

[0354] T2-MRI

[0355] 与媒剂(s.c.)组相比,药物组(s.c.)中的腓肠肌高强度%值降低(p<0.05)。与媒剂治疗的C57小鼠相比,媒剂治疗的MDX小鼠中的高强度%值更高(p<0.05)(图5)。

[0356] 实例8:确定测试化合物在模拟胃液中的稳定性

[0357] 实验程序:

[0358] 在模拟胃液(SGF)中进行研究。通过将2.0g NaCl和3.2g纯化胃蛋白酶(源自猪胃粘膜)溶解在7mL 10N HCl以及足以制成1000mL的水中来制备SGF。将pH值调节为pH 1.2。首先制备I-17的DMSO储备液。将DMSO溶液的等分试样给予到已经预热到37°C的0.5mL基质中,I-17的最终浓度为1μM。在实验持续时间内,使小瓶保持处于台式Thermomixer®中。在每个时间点将单独的管给予到每个基质中。在适当的时间(0分钟、15分钟、30分钟、60分钟和120分钟),将含有内标的1.0mL乙腈(ACN)直接加入到单个管中。混合样本,并且然后立即在4°C下储存,直到实验结束。在对最终时间点进行采样之后,以3,000rpm对管进行离心10分钟。取上清液的等分试样,用水将其稀释,并且通过LC-MS/MS对其进行分析。

[0359] 实验结果:

[0360] 表I.

[0361]

化合物	基质	0分钟	15分钟	30分钟	60分钟	120分钟	半衰期(分钟)
I-17	SGF	100	92	99	101	90	> 120

[0362] 分析方法:

[0363] 液相色谱法

[0364] 柱:沃特世(Waters) ACQUITY UPLC BEH苯基30x 2.1mm, 1.7mm

[0365] M.P.缓冲液:25mM甲酸铵缓冲液,pH 3.5

[0366] 水储存器(A):90%水,10%缓冲液

[0367] 有机储存器(B):90%乙腈,10%缓冲液

[0368] 流速:0.7mL/分钟

[0369] 梯度程序:

[0370]

时间(分钟)	%A	%B
0.0	100	0
0.65	0	100
0.75	0	100
0.8	100	0
1.0	100	0

[0371] 总运行时间:1.0分钟

[0372] 自动进样器:5 μ L注射体积

[0373] 清洗1:水/甲醇/2-丙醇:1/1/1;具有0.2%的甲酸

[0374] 清洗2:水中0.1%的甲酸

[0375] 质谱仪

[0376] 仪器:PE SCIEX API 4000

[0377] 界面:涡轮离子喷雾

[0378] 模式:多用反应监测

[0379] 方法:1.0分钟持续时间

[0380] 设置:

[0381]

化合物	Q1/Q3	DP	EP	CE	CXP	IS	TEM	CAD	CUR	GS1	GS2
I-17	$\pm 556.5/278.0$	95	10	29	20	5500	500	7	30	50	50

[0382] 实例9:I-17在雄性Sprague-Dawley大鼠中的口服生物利用度

[0383] 在此研究中,评估了I-17在雄性Sprague-Dawley大鼠中的口服生物利用度。通过经口(P0)施用途径以10mg/kg给予I-17。在给药后6小时采集血液样本,并且通过LC-MS/MS确定I-17的血浆浓度。使用WinNonlin(v6.3)确定药代动力学参数。

[0384] 在P0给予I-17之后,在10mg/kg的剂量下,平均C_{max}为295 \pm 47.6ng/mL。在给药后30分钟与1小时之间观察T_{max}。对于10mg/kg的剂量,平均半衰期为1.70小时。在10mg/kg下,I-17的平均口服生物利用度1.96 \pm 0.198%。

[0385] 通过LC-MS/MS分析给药溶液。将给药溶液稀释到大鼠血浆中,并且一式三份地对其进行分析。所有浓度都表示为游离碱的mg/mL。在所有计算中使用标称给药水平。

[0386] 表J.在以10mg/kg经口施用之后,I-17在雄性Sprague-Dawley大鼠中的单独和平均血浆浓度(ng/mL)以及药代动力学参数

[0387]

时间 (小时)	口服 (10 mg/kg)				
	大鼠#				
	238	239	240	均值	SD
0 (给药前)	BLOQ	BLOQ	BLOQ	ND	ND
0.25	340	275	162	259	90.1
0.5	349	273	151	258	99.9
1.0	178	221	260	220	41.0
3.0	110	136	100	115	18.6
6.0	17.9	36.2	11.1	21.7	13.0
动物体重 (g)	0.250	0.246	0.241	0.246	0.00451
所给予的体积 (mL)	2.50	2.46	2.41	2.46	0.0451
C _{max} (ng/mL)	349	275	260	295	47.6
t _{max} (小时)	0.500	0.250	1.00	0.583	0.382
t _{1/2} (小时)	1.47	1.92	ND ³	1.70	ND
MRT _{最后} (小时)	1.75	2.01	1.76	1.84	0.146
AUC _{最后} (小时 ng/mL)	740	842	689	757	77.8
AUC _∞ (小时 ng/mL)	778	942	ND ³	860	ND
剂量归一化值 ¹					
AUC _{最后} (小时 kg ng/mL/mg)	74.0	84.2	68.9	75.7	7.78
AUC _∞ (小时 kg ng/mL/mg)	77.8	94.2	ND ³	86.0	ND
生物利用度 (%) ²	1.89	2.15	1.76	1.96	0.198

[0388] C_{Max}:最大血浆浓度; t_{max}:最大血浆浓度时间; t_{1/2}:半衰期,用粗体表示的用于确定半衰期的数据点; MRT_{最后}:平均停留时间,计算到最后一个可观察时间点; AUC_{最后}:曲线下面积,计算到最后一个可观察时间点; AUC_∞:曲线下面积,外推到无穷大; ND:未确定; BLOQ:低于定量限度 (1ng/mL);¹以mg/kg为单位的通过将参数除以标称剂量进行归一化的剂量; ²通过将单独剂量归一化的口服AUC_{最后}值除以平均IV AUC_{最后}值确定的生物利用度; ³因为在C_{max}之后没有充足数量的数据点,所以未确定。

[0389] 实例10:在十二指肠内施用之后,I-17在雄性Sprague-Dawley大鼠中的暴露的确定

[0390] 在此研究中,评估了I-17在十二指肠内给予之后在雄性Sprague-Dawley大鼠中的生物利用度。通过十二指肠内 (ID) 施用途径以1mg/kg给予I-17。在给药后6小时采集血液样本,并且通过LC-MS/MS确定I-17的血浆浓度。使用Phoenix WinNonlin (v6.4) 确定药代动力学参数。在以1mg/kg ID给予I-17之后,平均C_{max}为143±35.6ng/mL。在给药后15分钟与30分钟之间观察t_{max}。平均半衰期为1.48小时。基于AUC_{最后}的平均暴露为142±39.3小时*kg*ng/mL/mg,并且I-17的平均十二指肠内生物利用度为3.63±1.00%。

[0391] 表K.在以1mg/kg进行十二指肠内施用之后,I-17在雄性Sprague-Dawley大鼠中的单独和平均血浆浓度 (ng/mL) 以及药代动力学参数

[0392]

时间 (小时)	(1 mg/kg)				
	526	527	528	均值	SD
0 (给药前)	BLOQ	BLOQ	BLOQ	ND	ND
0.083	103	91.1	118	104	13.5
0.25	85.7	136	182	135	48.2
0.5	112	116	162	130	27.8
1.0	17.0	17.0	21.0	18.3	2.31
3.0	7.79	15.3	14.1	12.4	4.03
6.0	BLOQ	1.53	3.53	2.53	ND
动物体重 (g)	0.236	0.254	0.256	0.249	0.0110
所给予的体积 (mL)	1.18	1.27	1.28	1.24	0.0551
C _{max} (ng/mL)	112	136	182	143	35.6
t _{max} (小时)	0.500	0.250	0.250	0.333	0.144
t _{1/2} (小时)	ND ²	1.06	1.90	1.48	ND
MRT _{最后} (小时)	0.699	1.24	1.14	1.02	0.286
AUC _{最后} (小时 ng/mL)	102	145	180	142	39.3
AUC _∞ (小时 ng/mL)	ND ²	147	190	169	ND
生物利用度 (%) ¹	2.59	3.70	4.59	3.63	1.00

[0393] C_{max}:最大血浆浓度; t_{max}:最大血浆浓度时间; t_{1/2}:半衰期,用粗体表示的用于确定半衰期的数据点; MRT_{最后}:平均停留时间,计算到最后一个可观察时间点; AUC_{最后}:曲线下面积,计算到最后一个可观察时间点; AUC_∞:曲线下面积,外推到无穷大; ND:未确定; BLOQ:低于定量限度 (0.5ng/mL); ¹通过将单独的十二指肠内AUC_{最后}值除以来自现有研究的IV AUC_{最后}值 (3923小时*ng/mL) 确定的生物利用度; ²因为在C_{max}之后缺少可量化数据点,所以未确定。

[0394] 实例11:I-17在血浆和全血中的稳定性

[0395] 此研究的目的是确定I-17在以下中的稳定性:1) 人类、大鼠和狗血浆;2) 人类、大鼠和狗全血;以及3) 含有各种酶的模拟肠液。

[0396] 实验程序:

[0397] 在混合性别人类血浆和全血、雄性Sprague-Dawley大鼠血浆和全血以及雄性比格犬 (Beagle dog) 血浆和全血中进行研究。所有血浆和血液都是根据生物再生获得并且在肝素钠上收集的。在开始实验之前,将血浆调节为pH 7.4。还在存在各种酶的情况下在模拟肠液中进行研究。通过将6.8g磷酸二氢钾溶解于1.0L水中来制备模拟肠液。取此溶液的等分试样,并且将pH调节为3.5或6.8。然后将单独的酶掺入到等分试样中用于每项实验。首先制备I-17的DMSO储备液。将DMSO溶液的等分试样给予到已经预热到37°C的1.5mL基质中,I-17的最终浓度为1μM。在实验持续时间内,使小瓶保持处于台式Thermomixer®中。在每个时间点 (0分钟、15分钟、30分钟、60分钟和120分钟) 取等分试样 (200μL),并添加到已经预填充有含有内标的600μL乙腈的96孔板中。在4°C下存储样本,直到实验结束。在对最终时间点进行采样之后,将板混合并且然后以3,000rpm对其进行离心10分钟。取等上清液的等分试样,在氮气下蒸发干燥,用蒸馏水重构,并且通过LC-MS/MS进行分析。将对内标的峰值面积响应比 (PARR) 与时间0时的PARR进行比较以确定每个时间点时剩余的百分比。使用GraphPad软件

计算半衰期,拟合到单相指数衰减方程。

[0398] 表L.I-17的稳定性

[0399]

基质	pH	半衰期 (分钟)
人类血浆	7.4	> 120
大鼠血浆	7.4	> 120
狗血浆	7.4	> 120
人类血液	7.4	> 120
大鼠血液	7.4	> 120
狗血液	7.4	> 120
SIF + 弹性蛋白酶	3.5	> 120
	6.8	> 120
SIF + 胰酶	3.5	> 120
	6.8	> 120
SIF + 羧肽酶 B	3.5	> 120
	6.8	> 120
SIF + 羧肽酶 A	3.5	> 120
	6.8	> 120
SIF + 胰凝乳蛋白酶	3.5	> 120
	6.8	> 120
SIF + 胰蛋白酶	3.5	> 120
	6.8	> 120

[0400] 实例12:在静脉内 (IV)、经口 (PO) 和十二指肠内 (ID) 施用之后, I-17在雄性比格犬中的生物利用度的确定

[0401] 在此研究中,评估了I-17在雄性比格犬中的口服生物利用度。通过静脉内 (IV)、十二指肠内 (ID) 和经口 (PO) 施用途径以各自1mg/kg给予I-17。在给药后24小时采集血液样本,并且通过LC-MS/MS确定I-17的血浆浓度。使用Phoenix WinNonlin (v6.4) 确定药代动力学参数。

[0402] 在以1mg/kg对禁食的雄性比格犬进行IV给药之后,I-17的平均半衰期为1.12±0.138小时。其平均清除率为0.129±0.00878L/小时/kg。平均分布体积为0.190±0.0120L/kg。

[0403] 在对禁食的雄性比格犬ID给予I-17 (1mg/kg) 之后,在给药后1小时与2小时之间观察最大血浆浓度(平均为74.6±53.7ng/mL)。无法确定平均半衰期,因为未观察到最终消除相。基于AUC_{最后}的平均暴露为173±126小时*ng/mL。I-17的平均十二指肠内生物利用度为2.33±1.70%。

[0404] 在对禁食的雄性比格犬PO给予I-17 (1mg/kg) 之后,在给药后2小时观察最大血浆浓度(平均为124±48.9ng/mL)。无法确定平均半衰期,因为未观察到最终消除相。基于AUC_{最后}的平均暴露为464±117小时*ng/mL。I-17的平均生物利用度为6.25±1.57%。

[0405] 在对给食的雄性比格犬PO给予I-17 (1mg/kg) 之后,在给药后1小时与2小时之间观察最大血浆浓度(平均为51.6±54.9ng/mL)。无法确定平均半衰期,因为未观察到最终消除相;然而,一只狗的半衰期为1.60小时。基于AUC_{最后}的平均暴露为160±186小时*ng/mL。I-17的平均生物利用度为2.16±2.51%。

[0406] 等效物

[0407] 仅使用常规实验,所属领域的技术人员将认识到或者能够确定本文描述的本发明的具体实施例的许多等效物。本发明的范围不旨在限于以上说明书,而是如以下权利要求书所述。

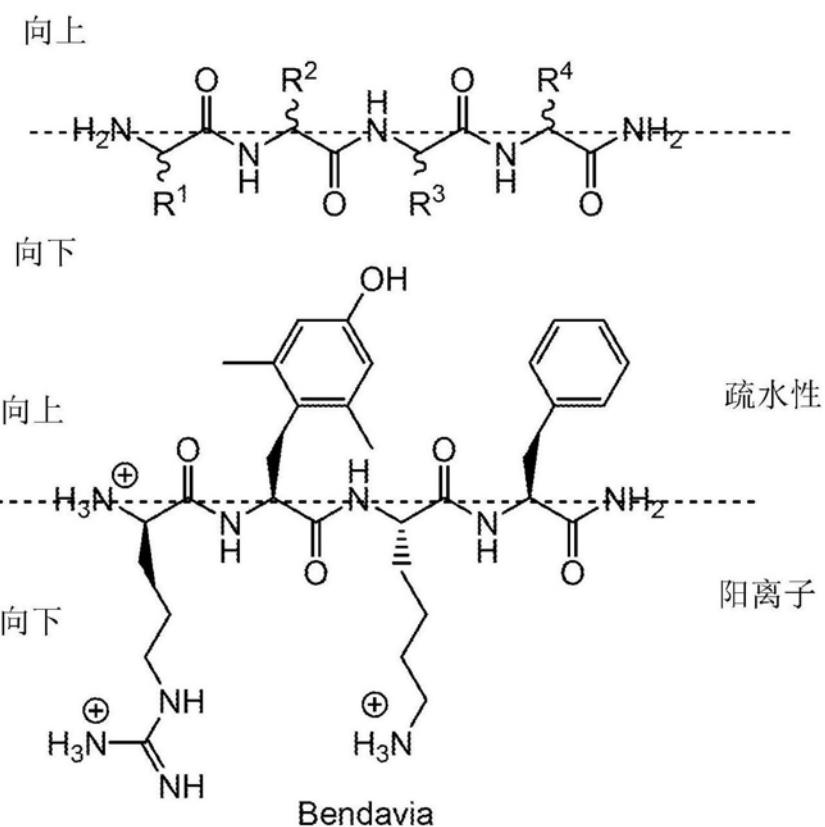


图1

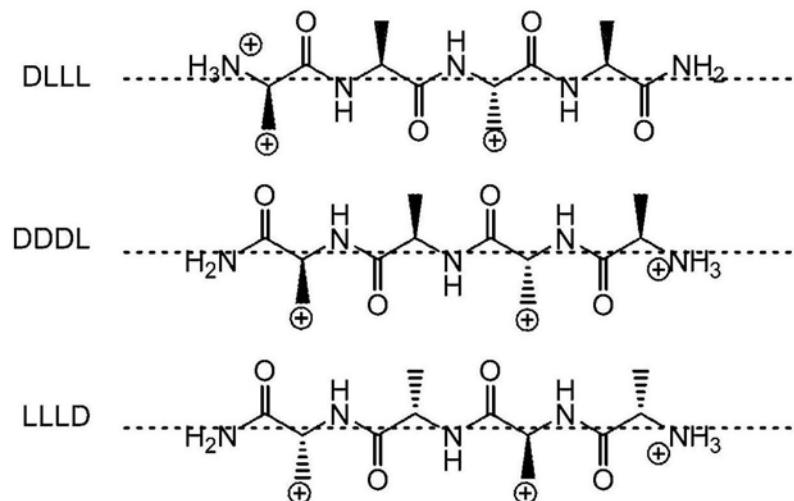


图2



图3

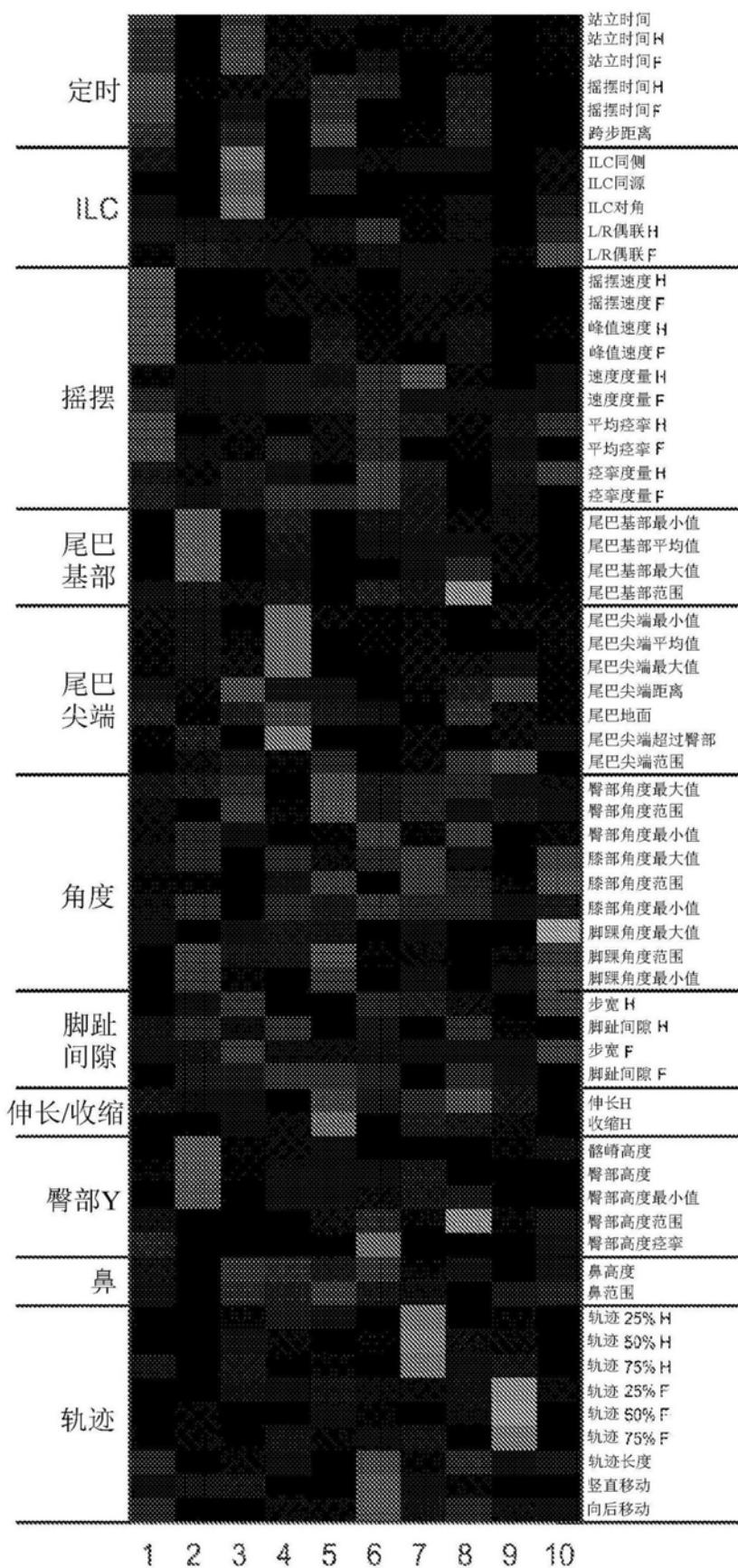


图4

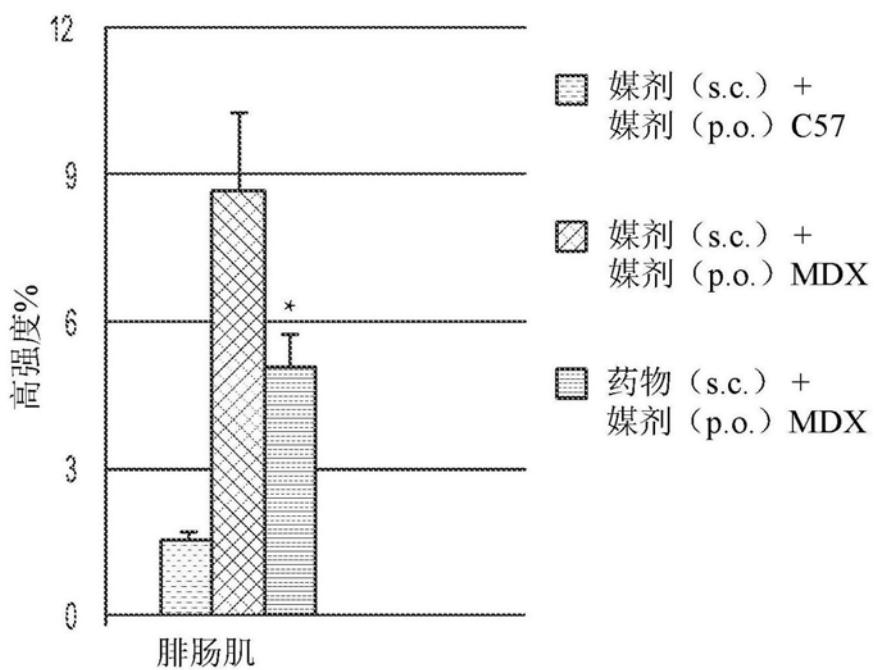


图5