



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118843638 A

(43) 申请公布日 2024. 10. 25

(21) 申请号 202380019995.3

(22) 申请日 2023.02.21

(30) 优先权数据

22158188.7 2022.02.23 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/054317 2023.02.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/161229 EN 2023.08.31

(71) 申请人 科尔特瑞制药公司

地址 法国

(72) 发明人 P·扎尼科 M-L·奥责奥克斯

D·罗沃思 E·比安基

M·特利佩皮 A·桑托普雷特

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 张小勇

(51) Int.Cl.

C07K 14/575 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

权利要求书6页 说明书94页
序列表(电子公布)

(54) 发明名称

CRF2受体激动剂及其在治疗中的用途

(57) 摘要

本公开内容提供了化合物,其是包含本文公开的式(I)的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐。该化合物用作促肾上腺皮质激素释放因子受体2(CRF2)的激动剂,并且可用于治疗,特别地治疗或预防心血管疾病、肾病、肥胖症、糖尿病、肌肉减少症特别地肥胖相关肌肉减少症、心力衰竭、恶病质和肺动脉高压。

1. 一种化合物, 其为包含式 (I) 的氨基酸序列的肽:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X23-X24-X25-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-X33-X34-X35-X36-X37-X38

(I)

其中:

X1不存在或为异亮氨酸(I); 异亮氨酸为L或D构型;

X2为缬氨酸(V); 缬氨酸为L或D构型;

X3为亮氨酸(L);

X4为丝氨酸(S);

X5为亮氨酸(L);

X6为天冬氨酸(D);

X7为缬氨酸(V)或D-缬氨酸(v);

X8为脯氨酸(P);

X9为异亮氨酸(I);

X10为赖氨酸(K)、丙氨酸(A)或甘氨酸(G);

X11为亮氨酸(L); 异亮氨酸(I)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);

X12为赖氨酸(K), 其中赖氨酸侧链的 ϵ -氨基与白蛋白结合部分共价结合(本文也表示为(K*));

X13为赖氨酸(K)、谷氨酰胺(Q)或丙氨酸(A);

X14为异亮氨酸(I)或2-氨基异丁酸(Aib);

X15为亮氨酸(L)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);

X16为亮氨酸(L);

X17为谷氨酸(E)或赖氨酸(K);

X18为谷氨酰胺(Q);

X19为谷氨酸(E);

X20为赖氨酸(K)、精氨酸(R)或丙氨酸(A);

X21为谷氨酰胺(Q);

X22为赖氨酸(K)或丙氨酸(A);

X23为赖氨酸(K)、丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib);

X24为谷氨酰胺(Q);

X25为精氨酸(R)、丙氨酸(A)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);

X26为谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib);

X27为谷氨酰胺(Q);

X28为丙氨酸(A);

X29为谷氨酸(E);

X30为赖氨酸(K)或苏氨酸(T);

X31天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q)或丙氨酸(A);

X32为赖氨酸(K)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、谷氨酸(E)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(ABU); 正缬氨酸(Nva); α -甲基赖氨酸(α MeK); 2,3-二氨基丙酸(Dap); 4-氨基-

哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);

X33为谷氨酰胺(Q);

X34为异亮氨酸(I);

X35为亮氨酸(L);

X36为丙氨酸(A)或谷氨酸(E);

X37为谷氨酰胺(Q);

X38为缬氨酸(V);

并且其中:

当X1为异亮氨酸时,X7为D-缬氨酸,且X32选自缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);且所述异亮氨酸任选地被N端乙酰化或N-甲基化;或其药学上可接受的盐;特别地当X1为异亮氨酸时,所述异亮氨酸被N端乙酰化或N-甲基化。

2.权利要求1的化合物,其中:

X1不存在或为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I);

X2为缬氨酸(V),其中当X1不存在时,所述缬氨酸被N端酰化或烷基化;特别地被选自乙酰基、甲酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基或庚酰基的烷酰基N端酰化;更特别地被戊酰基N端酰化;

X7为D-缬氨酸(v);

X9为异亮氨酸(I);

X10为赖氨酸(K);

X11为亮氨酸(L)或 α -甲基亮氨酸(α MeL);

X14为异亮氨酸(I);

X15为亮氨酸(L);

X20为赖氨酸(K);

X23为赖氨酸(K)、丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib);

X25为精氨酸(R);

X26为谷氨酸(E);

X31为天冬酰胺(N);

X32为谷氨酸(E)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);特别地X32选自2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);更特别地,X32选自2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-

基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);

并且其中,当X1为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I)时,X7为D-缬氨酸,且X32选自缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或其药学上可接受的盐。

3.权利要求1或权利要求2的化合物,其中X10、X11、X13、X15、X20、X22、X23、X25、X31和X32中的至少一个被选择为:

- X10为丙氨酸(A)或甘氨酸(G);
- X11为异亮氨酸(I)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);更特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL);
- X13为谷氨酰胺(Q)或丙氨酸(A);
- X15为 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);
- X20为精氨酸(R)或丙氨酸(A);
- X22为丙氨酸(A);
- X23为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib);
- X25为丙氨酸(A); α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);更特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL);
- X31为谷氨酰胺(Q)或丙氨酸(A);特别地谷氨酰胺(Q);和
- X32为谷氨酸(E)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);特别地X32选自2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);和1-氨基环己烷羧酸(Chx)。

4.前述权利要求中任一项的化合物,其中:

X1不存在或为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I);

X2为缬氨酸(V),其中当X1不存在时,所述缬氨酸被N端酰化或烷基化;特别地被选自乙酰基、甲酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基或庚酰基的烷酰基N端酰化;更特别地被戊酰基N端烷基化;

- X7为D-缬氨酸(v);
- X9为异亮氨酸(I);
- X10为赖氨酸(K);
- X11为亮氨酸(L)或 α -甲基亮氨酸(α MeL);
- X14为异亮氨酸(I);
- X15为亮氨酸(L);
- X20为赖氨酸(K);
- X23为赖氨酸(K);
- X25为精氨酸(R);

X26为谷氨酸(E)；

X31为天冬酰胺(N)；

X32为谷氨酸(E)、2-氨基异丁酸(Aib)或4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；并且其中当X1为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I)时，X7为D-缬氨酸，且X32选自2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)或4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；特别地当X1为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I)时，X7为D-缬氨酸，且X32选自2-氨基异丁酸(Aib)或4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)。

5. 前述权利要求中任一项的化合物，其中：

X1不存在；

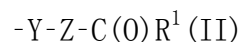
X2为被选自N-甲基、丙酰基、丁酰基、戊酰基或异丙酰基的基团N端乙酰化或烷基化的缬氨酸(V)；并且

X32选自谷氨酸(E)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu)；正缬氨酸(Nva)； α -甲基-赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)；1-氨基环己烷羧酸(Chx)；1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex)；或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)；特别地X32选自2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)或4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；更特别地X32选自2-氨基异丁酸(Aib)或4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)。

6. 前述权利要求中任一项的化合物，其中所述化合物是式(I)的氨基酸序列的肽，其中当X1不存在时，X2是缬氨酸，该缬氨酸为L或D构型，特别地L构型缬氨酸(V)；所述缬氨酸被N端酰化或烷基化；特别地所述缬氨酸被C1-20烷酰基N端酰化；更特别地所述缬氨酸被C1-10烷酰基N端酰化；甚至更特别地所述缬氨酸被选自乙酰基、甲酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基、癸酰基、十二酰基或十四酰基的烷酰基N端酰化；更特别地被选自乙酰基、甲酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基或庚酰基的烷酰基N端酰化。

7. 前述权利要求中任一项的化合物，其中所述化合物是式(I)的氨基酸序列的肽，其中当X1不存在时，X2是缬氨酸，该缬氨酸为L或D构型，特别地L构型缬氨酸(V)；所述缬氨酸被N端酰化或烷基化；并且X32选自缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu)；正缬氨酸(Nva)； α -甲基-赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)；1-氨基环己烷羧酸(Chx)；1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex)；或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)；特别地X32选自2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)或4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；更特别地，X32选自2-氨基异丁酸(Aib)或4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)。

8. 前述权利要求中任一项的化合物，其中白蛋白结合部分是式(II)的基团：



其中

Y为AEEA、{AEEA}₂、{AEEA}₃、Gly、{Gly}₂、{Gly}₃、N-MeGly、{N-MeGly}₂、{N-MeGly}₃或不存在，其中AEEA表示[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]-乙酰基；

Z为gGlu、{gGlu}₂或不存在；并且

R¹为-(CH₂)_xCOOH或-(CH₂)_xCH₃，其中x为10至22的整数。

9. 权利要求8的化合物，其中所述白蛋白结合部分选自以下组：

- {AEEA} -gGlu-C(O) (CH₂)₁₀COOH;
- {AEEA} -gGlu-C(O) (CH₂)₁₂COOH;
- {AEEA} -gGlu-C(O) (CH₂)₁₄COOH;
- {AEEA} -gGlu-C(O) (CH₂)₁₆COOH;
- {AEEA} -gGlu-C(O) (CH₂)₁₈COOH;
- {AEEA}₂-gGlu-C(O) (CH₂)₁₀COOH;
- {AEEA}₂-gGlu-C(O) (CH₂)₁₂COOH;
- {AEEA}₂-gGlu-C(O) (CH₂)₁₄COOH;
- {AEEA}₂-gGlu-C(O) (CH₂)₁₆COOH;
- {AEEA}₂-gGlu-C(O) (CH₂)₁₈COOH;
- {AEEA}₂- {gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₀COOH;
- {AEEA}₂- {gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₂COOH;
- {AEEA}₂- {gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₄COOH;
- {AEEA}₂- {gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₆COOH;
- {AEEA}₂- {gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₈COOH;
-gGlu-C(O) (CH₂)₁₀COOH;
-gGlu-C(O) (CH₂)₁₂COOH;
-gGlu-C(O) (CH₂)₁₄COOH;
-gGlu-C(O) (CH₂)₁₆COOH;
-gGlu-C(O) (CH₂)₁₈COOH;
- {gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₀COOH;
- {gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₂COOH;
- {gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₄COOH;
- {gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₆COOH;和
- {gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₈COOH。

10. 权利要求8的化合物,其中所述白蛋白结合部分是-gGlu-C(O) (CH₂)₁₂COOH;-gGlu-C(O) (CH₂)₁₄COOH;-gGlu-C(O) (CH₂)₁₆COOH;-gGlu-C(O) (CH₂)₁₈COOH;- {AEEA}₂-gGlu-C(O) (CH₂)₁₂COOH, - {AEEA}₂-gGlu-C(O) (CH₂)₁₆COOH;- {AEEA}₂-gGlu-C(O) (CH₂)₁₈COOH和- {AEEA}₂- {gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₆COOH。

12. 权利要求1的化合物,其中所述化合物是SEQ ID NO:19、33、34、40、43、47、51、54、55、57、64、80、92、93、96、98、100、104、110、113、118、125、131、132、136、144、145、189、190、193、203、206、210、212、213、215、217、218、219、222、230、231、233、234、235、236、237、238、241、242、243中任一个的肽或其药学上可接受的盐。

13. 药物组合物,其包含前述权利要求中任一项的化合物和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

14. 权利要求1至12中任一项的化合物或权利要求13的药物组合物,其用于治疗。

15. 权利要求1至12中任一项的化合物或权利要求13的药物组合物,其用于治疗或预防患者的心血管疾病、肥胖症、糖尿病、肌肉减少症特别地肥胖相关肌肉减少症、恶病质、心力衰竭和肺动脉高压的方法。

16. 权利要求1至12中任一项的化合物或权利要求13的药物组合物,其用作促肾上腺皮质激素释放因子受体2(CRF2)的激动剂。

CRF2受体激动剂及其在治疗中的用途

[0001] 领域

[0002] 本公开内容涉及作为促肾上腺皮质激素释放因子受体2 (CRF2) 的激动剂的化合物及其在治疗中的用途,特别地在治疗或预防心血管疾病、肥胖症、糖尿病、肌肉减少症特别地肥胖相关肌肉减少症、恶病质、肾病、心力衰竭和肺动脉高压中的用途。

[0003] 背景

[0004] 尿皮质素 (UCN) 是通过促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 受体起作用的内源性肽,所述受体是2型G蛋白偶联受体 (GPCR)。CRF受体家族包括由CRHR1基因编码的CRF1受体和由CRHR2基因编码的CRF2受体。

[0005] 已知哺乳动物中存在三种内源性尿皮质素:UCN1、UCN2和UCN3。尽管序列同源性很高,但这些肽与CRF1和CRF2的结合是不同的。CRF1和CRF2由促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 和UCN1非选择性激活,而UCN2和UCN3是CRF2选择性激动剂。具体而言,UCN2是一种38个氨基酸的肽,其选择性激活CRF2受体,包括已知的同种型CRF2- α (α)、CRF2- β (β) 和CRF2- γ (γ)。

[0006] 尿皮质素及其受体参与对各种应激和病理情况的神经体液反应。具体而言,尿皮质素在临床前实验心力衰竭模型和患有心力衰竭或高血压的患者中均能引起积极的血流动力学效应。尿皮质素和CRF受体在心脏、肾脏和血管中表达,其中CRF2表达旺盛,而CRF1表达极少(甚至根本不表达)(参见Waser等人,Peptides,2006,27,3029-3038)。在实验模型中,通过激活CRF2发挥作用的尿皮质素已显示通过降低血管阻力、改善肾脏功能和心脏收缩和松弛作用来改善心血管功能。在临床研究中,UCN2和UCN3已被证明对健康志愿者和心力衰竭患者具有直接的血管舒张作用(参见Stirrat等人,Br.J.Clin.Pharmacol.,2016,82,974-982),而UCN2还已被证明增加心力衰竭患者的心输出量并降低血管阻力(参见Davis等人,Eur.Heart J.,2007,28,2589-2597;和Chan等人,JACC:Heart Failure,2013,1,433-441)。在一项针对慢性稳定性心力衰竭患者的多中心研究中已证明重组UCN3的乙酸盐改善心输出量并降低血管阻力(参见Gheorghiade等人,Eur.J.Heart Fail.,2013,15,679-89)。

[0007] 最近的研究已经证明,小鼠中的UCN2和/或UCN3基因转移不仅改善心脏功能,还改善葡萄糖处理(参见Giamouridis等人,JACC:Basic to Translational Science,2018,3,2)。此外,聚乙二醇化UCN2的皮下递送已被证明改善葡萄糖耐量并增加骨骼肌中的葡萄糖摄取,同时减轻体重(参见Borg等人,Diabetes,2019,1403-1414)。这些发现表明,尿皮质素不仅可用于治疗心血管疾病,还可用于治疗诸如糖尿病和肥胖症的疾病。

[0008] 尽管如此,尿皮质素的极短半衰期仍然是其治疗用途的主要限制(参见Davies等人,JACC,2007,49,461-471)。迄今为止,在没有持续静脉输注的情况下,使用尿皮质素的治疗无法持续。然而,慢性糖尿病或心力衰竭患者的管理需要适合长期和家庭自我给药的治疗。

[0009] 为了克服这些限制,已经提出了尿皮质素的各种类似物。例如,W02018013803 (Alsina-Fernandez;Eli Lilly and Company)和W02022038179公开了UCN2类似物,其被认

为可用于治疗慢性肾病和II型糖尿病等疾病。

[0010] 然而,仍然需要改进的CRF2受体激动剂,其可用作治疗剂,特别地用于治疗 and 预防心血管疾病、肥胖症和糖尿病。具体而言,需要具有所需功效、药代动力学特性(例如,改善的半衰期)和/或物理化学特性(例如,改善的稳定性和/或溶解度)的选择性CRF2激动剂,从而将可能的应用扩展到肌肉减少症、肾病、特别地肥胖相关的肌肉减少症、恶病质、心力衰竭和肺动脉高压。

[0011] 概述

[0012] 在第一方面,本公开内容提供了一种化合物,该化合物是包含式(I)的氨基酸序列(SEQ ID NO:1)的肽:

[0013] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X23-X24-X25-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-X33-X34-X35-X36-X37-X38

[0014] (I)

[0015] 其中

[0016] X1不存在或为异亮氨酸(I);异亮氨酸为L或D构型

[0017] X2为缬氨酸(V);缬氨酸为L或D构型

[0018] X3为亮氨酸(L)

[0019] X4为丝氨酸(S)

[0020] X5为亮氨酸(L)

[0021] X6为天冬氨酸(D)

[0022] X7为缬氨酸(V)或D-缬氨酸(v)

[0023] X8为脯氨酸(P)

[0024] X9为异亮氨酸(I)

[0025] X10为赖氨酸(K)、丙氨酸(A)或甘氨酸(G);特别地赖氨酸(K)

[0026] X11为亮氨酸(L);异亮氨酸(I)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib)

[0027] X12为赖氨酸(K),其中赖氨酸侧链的 ϵ -氨基与白蛋白结合部分共价结合(本文也表示为(K*))

[0028] X13为赖氨酸(K)、谷氨酰胺(Q)或丙氨酸(A);特别地赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q);更特别地赖氨酸(K);

[0029] X14为异亮氨酸(I)或2-氨基异丁酸(Aib)

[0030] X15为亮氨酸(L)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib)

[0031] X16为亮氨酸(L)

[0032] X17为谷氨酸(E)或赖氨酸(K)

[0033] X18为谷氨酰胺(Q)

[0034] X19为谷氨酸(E)

[0035] X20为赖氨酸(K)、精氨酸(R)或丙氨酸;特别地赖氨酸(K)或精氨酸(R);

[0036] X21为谷氨酰胺(Q)

[0037] X22为赖氨酸(K)或丙氨酸(A);特别地丙氨酸(A);

[0038] X23为赖氨酸(K)、丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地赖氨酸(K)、丙氨酸(A)或2-氨基异丁酸(Aib);

- [0039] X24为谷氨酰胺(Q)
- [0040] X25为精氨酸(R)、丙氨酸(A)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地精氨酸(R)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);
- [0041] X26为谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib);
- [0042] X27为谷氨酰胺(Q)
- [0043] X28为丙氨酸(A)
- [0044] X29为谷氨酸(E)
- [0045] X30为赖氨酸(K)或苏氨酸(T);
- [0046] X31为天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q)或丙氨酸(A);
- [0047] X32为赖氨酸(K)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、谷氨酸(E)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);
- [0048] X33为谷氨酰胺(Q)
- [0049] X34为异亮氨酸(I)
- [0050] X35为亮氨酸(L)
- [0051] X36为丙氨酸(A)或谷氨酸(E);
- [0052] X37为谷氨酰胺(Q)
- [0053] X38为缬氨酸
- [0054] 并且其中
- [0055] 当X1为异亮氨酸时,X7为D-缬氨酸,且X32选自缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);且所述异亮氨酸任选地被N端乙酰化或N-甲基化;或其药学上可接受的盐。
- [0056] 在本公开内容的第二方面,提供了一种药物组合物,其包含本公开内容的化合物和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。
- [0057] 本文公开的化合物和药物组合物可用于治疗,并且可用于通过激动CRF2受体治疗或预防各种疾病。因此,在其他方面,本公开内容涉及化合物和药物组合物在治疗中的用途,特别地在治疗或预防心血管疾病、肥胖症、糖尿病、肾病、肌肉减少症特别地肥胖相关肌肉减少症、恶病质、心力衰竭和肺动脉高压中的用途。
- [0058] 详细描述
- [0059] 本公开内容涉及作为UCN2衍生物并可用作CRF2受体激动剂的化合物。该化合物对CRF2受体表现出所需的活性和选择性,以及在相关动物模型中表现出改善的药代动力学特性和有益的体内作用。此外,该化合物还表现出所需的物理化学性质,例如所需的溶解性和稳定性,使它们成为用于皮下递送的溶液制剂的极佳候选物。该化合物可用于治疗,特别地用于治疗或预防心血管疾病、肾病、肥胖症、糖尿病、肌肉减少症特别地肥胖相关的肌肉减少症、恶病质、心力衰竭和肺动脉高压。
- [0060] W02022038179中公开的UCN2类似物的所需特性(特别地能够实现每日一次施用)

被发现通过在与位置32处的进一步修饰(如后文数据所示,其对于肽的化学稳定性至关重要)相结合时对所述UCN2样肽进行N端修饰(N-甲基化、乙酰化或N端截短,优选在Val2上进行酰化或N-甲基化)进一步改善。优选地,这些N端修饰和位置32处的修饰进一步与位置7处的D-缬氨酸和进一步的改变结合,以将等电点降低到7以下,以提高肽在中性pH下的溶解度。特别地,在序列的等电点接近7的情况下,在存在碱性氨基酸的一个或多个位置(例如特别地位置10、13、20、22、23和25)引入突变,其优点是a)将等电点降低到6以下并提高中性pH下的溶解度,并且b)同时出乎意料地降低了不想要的肥大细胞脱粒效应,该效应导致通常用包含碱性氨基酸的肽观察到的假过敏反应。

[0061] 化合物

[0062] 本公开内容的化合物是包含上述式(I)的氨基酸序列的肽或所述肽的药学上可接受的盐。

[0063] 在本公开内容中,氨基酸以其名称、其通常已知的三字母符号或IUPAC-IUB生物化学命名委员会推荐的单字母符号来表示。也可以使用其他氨基酸的普遍接受的三字母代码,例如用于2-氨基异丁酸的Aib。除非另有说明,否则本公开内容的化合物中使用的所有氨基酸都是L-氨基酸。因此,例如,L-缬氨酸称为“缬氨酸”、“V”或“Val”,而D-缬氨酸被具体标识为D-缬氨酸,并且可以表示为“v”或“D-val”。在单字母符号中,D-氨基酸用小写字母(small cap)表示,例如异亮氨酸表示为“i”,缬氨酸表示为“v”,丝氨酸表示为“s”,亮氨酸表示为“l”等。

[0064] 在一个实施方案中,本发明提供了一种化合物,该化合物是包含上述式(I)的氨基酸序列的肽;其中:

[0065] X1不存在或异亮氨酸(I);异亮氨酸为L或D构型

[0066] X2为缬氨酸(V);缬氨酸为L或D构型;

[0067] X3为亮氨酸(L)

[0068] X4为丝氨酸(S)

[0069] X5为亮氨酸(L)

[0070] X6为天冬氨酸(D);

[0071] X7为缬氨酸(V)或D-缬氨酸(v);

[0072] X8为脯氨酸(P)

[0073] X9为异亮氨酸(I)

[0074] X10为赖氨酸(K)

[0075] X11为亮氨酸(L);异亮氨酸(I)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0076] X12为赖氨酸(K),其中赖氨酸侧链的 ϵ -氨基与白蛋白结合部分共价结合(K*);

[0077] X13为赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q);

[0078] X14为异亮氨酸(I)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0079] X15为亮氨酸(L)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0080] X16为亮氨酸(L)

[0081] X17为谷氨酸(E)或赖氨酸(K);

[0082] X18为谷氨酰胺(Q)

[0083] X19为谷氨酸(E)

- [0084] X20为赖氨酸(K)或精氨酸(R)；
- [0085] X21为谷氨酰胺(Q)
- [0086] X22为赖氨酸(K)
- [0087] X23为赖氨酸(K)、丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib)；
- [0088] X24为谷氨酰胺(Q)
- [0089] X25为精氨酸(R)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib)；
- [0090] X26为谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib)；
- [0091] X27为谷氨酰胺(Q)
- [0092] X28为丙氨酸(A)
- [0093] X29为谷氨酸(E)
- [0094] X30为赖氨酸(K)或苏氨酸(T)；
- [0095] X31天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q)或丙氨酸(A)；
- [0096] X32为赖氨酸(K)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、谷氨酸(E)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu)；正缬氨酸(Nva)； α -甲基-赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)；1-氨基环己烷羧酸(Chx)；1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex)；或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)；
- [0097] X33为谷氨酰胺(Q)
- [0098] X34为异亮氨酸(I)
- [0099] X35为亮氨酸(L)
- [0100] X36为丙氨酸(A)或谷氨酸(E)；
- [0101] X37为谷氨酰胺(Q)
- [0102] X38为缬氨酸
- [0103] 并且其中：
- [0104] 当X1为异亮氨酸时，X7为D-缬氨酸，并且X32选自缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu)；正缬氨酸(Nva)； α -甲基-赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)；1-氨基环己烷羧酸(Chx)；1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex)；或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)；并且所述异亮氨酸任选地被N端乙酰化或N-甲基化；特别地N端乙酰化；或其药学上可接受的盐。
- [0105] 当X1为异亮氨酸且X7为D-缬氨酸时，上述关于X32的选择的条件适用于贯穿本文所公开的不同实施方案，但对于下文的独立实施方案除外。在上述条件的一个实施方案中，X1为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸。在上述条件的一个具体的实施方案中，X1为N端乙酰化的异亮氨酸。
- [0106] 在一个实施方案中，当X1不存在时，X2为缬氨酸，其中缬氨酸为L或D构型，特别地L构型的缬氨酸(V)；所述缬氨酸任选地被N端酰化或烷基化(例如N-甲基化)。特别地当X1不存在时，X2为缬氨酸，所述缬氨酸被C1-20烷酰基N端酰化；更特别地，所述缬氨酸被C1-10烷酰基N端酰化；甚至更特别地，所述缬氨酸被选自乙酰基、甲酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基、癸酰基、十二酰基或十四酰基的烷酰基N端酰化；更特别地，烷酰基选自乙酰基、甲酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基或庚酰基。
- [0107] 在具体的实施方案中，当X1不存在时，X2为缬氨酸，其中缬氨酸为L或D构型，特别

地L构型的缬氨酸(V);其中所述缬氨酸被N端酰化或烷基化(优选被本文如前所述的烷酰基酰化);并且X32选自缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、谷氨酸(E)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)。

[0108] 在一个实施方案中,当X1不存在时,X2为缬氨酸,其中缬氨酸为L或D构型,特别地L构型的缬氨酸(V);所述缬氨酸被N端酰化或烷基化(优选被如前所述的烷酰基酰化);并且X32选自缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)。

[0109] 在另一个具体的实施方案中,当X1不存在时,X2为缬氨酸,其中缬氨酸为L或D构型,特别地L构型的缬氨酸(V);所述缬氨酸被N端烷基化或者被C1-20烷酰基N端酰化;更特别地,所述缬氨酸被C1-10烷酰基N端酰化;甚至更特别地,所述缬氨酸被选自乙酰基、甲酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基或庚酰基的烷酰基N端酰化;并且X32选自缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)。

[0110] 在一个实施方案中,X7为D-缬氨酸(v)。

[0111] 在一个实施方案中,X11为 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL)。

[0112] 在一个实施方案中,X15为 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib)。

[0113] 在一个实施方案中,X23为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib)。

[0114] 在一个实施方案中,X25为 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL)。

[0115] 在一个实施方案中,X31为谷氨酰胺(Q)。

[0116] 在一个实施方案中,X32选自缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、谷氨酸(E)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);特别地X32选自缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);条件是,当X1为异亮氨酸时,则X7为D-缬氨酸,且X32选自缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);特别地2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸

酸(Nva); α -甲基赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx),并且所述异亮氨酸任选地被N端乙酰化或N-甲基化。

[0117] 在更具体的实施方案中,X32选自2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);甚至更特别地,X32选自2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex)。

[0118] 在一个实施方案中,X38处的氨基酸残基被酰胺化。

[0119] 在独立的实施方案中,本发明提供了一种肽,其包含如上定义的式(I)的氨基酸序列,其中X10、X11、X13、X15、X20、X22、X23、X25、X31和X32中的至少一个被选择为:

[0120] • X10为丙氨酸(A)或甘氨酸(G);

[0121] • X11为异亮氨酸(I)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);更特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL);

[0122] • X13为谷氨酰胺(Q)或丙氨酸(A);

[0123] • X15为 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0124] • X20为精氨酸(R)或丙氨酸(A);

[0125] • X22为丙氨酸(A);

[0126] • X23为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0127] • X25为丙氨酸(A); α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);更特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL);

[0128] • X31为谷氨酰胺(Q)或丙氨酸(A);特别地谷氨酰胺(Q);和

[0129] • X32为谷氨酸(E)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);特别地X32选自2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu); α -甲基赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);和1-氨基环己烷羧酸(Chx)。

[0130] 在另一个独立实施方案中,X7为D-缬氨酸,X38被酰胺化,并且X11、X15、X23、X25、X31和X32中的至少一个被选择为:

[0131] • X11为 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL);

[0132] • X15为 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0133] • X23为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0134] • X25为 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL);

[0135] • X31为谷氨酰胺(Q);并且

[0136] • X32为谷氨酸(E)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸

(Nva); α -甲基-赖氨酸 (α MeK); 2,3-二氨基丙酸 (Dap); 4-氨基-哌啶-4-羧酸 (4-Pip); 4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸 (ThP); 1-氨基环己烷羧酸 (Chx); 1-氨基环戊烷-1-羧酸 (Cpex); 或 1-氨基环丙烷羧酸 (Cpx); 特别地 X32 选自 2-氨基异丁酸 (Aib)、2-氨基丁酸 (Abu); α -甲基-赖氨酸 (α MeK); 2,3-二氨基丙酸 (Dap); 4-氨基-哌啶-4-羧酸 (4-Pip); 4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸 (ThP); 和 1-氨基环己烷羧酸 (Chx)。

[0137] 在另一个独立实施方案中, X1 是 N-甲基化或乙酰化的异亮氨酸 (特别地乙酰化的异亮氨酸) 或不存在, 并且当不存在时, X2 是酰化的缬氨酸, X7 是 D-缬氨酸, X38 是酰胺化的, 并且 X11、X15、X23、X25、X31 和 X32 中的至少一个被选择为:

[0138] • X11 是 α -甲基亮氨酸 (α MeL) 或 2-氨基异丁酸 (Aib); 特别地 α -甲基亮氨酸 (α MeL);

[0139] • X15 为 α -甲基亮氨酸 (α MeL) 或 2-氨基异丁酸 (Aib);

[0140] • X23 为丙氨酸 (A)、谷氨酸 (E) 或 2-氨基异丁酸 (Aib);

[0141] • X25 为 α -甲基亮氨酸 (α MeL) 或 2-氨基异丁酸 (Aib); 特别地 α -甲基亮氨酸 (α MeL);

[0142] • X31 为谷氨酰胺 (Q); 以及

[0143] • X32 为谷氨酸 (E)、2-氨基异丁酸 (Aib)、丙氨酸 (A)、2-氨基丁酸 (Abu); 正缬氨酸 (Nva); α -甲基赖氨酸 (α MeK); 2,3-二氨基丙酸 (Dap); 4-氨基-哌啶-4-羧酸 (4-Pip); 4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸 (ThP); 1-氨基环己烷羧酸 (Chx); 1-氨基环戊烷-1-羧酸 (Cpex); 或 1-氨基环丙烷羧酸 (Cpx); 特别地 X32 选自 2-氨基异丁酸 (Aib)、2-氨基丁酸 (Abu); α -甲基-赖氨酸 (α MeK); 2,3-二氨基丙酸 (Dap); 4-氨基-哌啶-4-羧酸 (4-Pip); 4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸 (ThP); 和 1-氨基环己烷羧酸 (Chx)。

[0144] 在另一个独立的实施方案中, X7 为 D-缬氨酸, X38 被酰胺化, X32 选自谷氨酸 (E)、2-氨基异丁酸 (Aib)、丙氨酸 (A)、2-氨基丁酸 (Abu); 正缬氨酸 (Nva); α -甲基-赖氨酸 (α MeK); 2,3-二氨基丙酸 (Dap); 4-氨基-哌啶-4-羧酸 (4-Pip); 4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸 (ThP); 1-氨基环己烷羧酸 (Chx); 1-氨基环戊烷-1-羧酸 (Cpex); 或 1-氨基环丙烷羧酸 (Cpx); 特别地 X32 选自 2-氨基异丁酸 (Aib)、2-氨基丁酸 (Abu); α -甲基-赖氨酸 (α MeK); 2,3-二氨基丙酸 (Dap); 4-氨基-哌啶-4-羧酸 (4-Pip); 4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸 (ThP); 和 1-氨基环己烷羧酸 (Chx); 并且 X11、X15、X23、X25 和 X31 中的至少一个被选择为:

[0145] • X11 为 α -甲基亮氨酸 (α MeL) 或 2-氨基异丁酸 (Aib); 特别地 α -甲基亮氨酸 (α MeL);

[0146] • X15 为 α -甲基亮氨酸 (α MeL) 或 2-氨基异丁酸 (Aib);

[0147] • X23 为丙氨酸 (A)、谷氨酸 (E) 或 2-氨基异丁酸 (Aib);

[0148] • X25 为 α -甲基亮氨酸 (α MeL) 或 2-氨基异丁酸 (Aib); 特别地 α -甲基亮氨酸 (α MeL); 以及

[0149] • X31 为谷氨酰胺 (Q)。

[0150] 在另一个独立的实施方案中, X1 是 N-甲基化或乙酰化的异亮氨酸 (特别地乙酰化的异亮氨酸) 或不存在, 并且当不存在时, X2 是酰化的缬氨酸, X7 是 D-缬氨酸, X38 是酰胺化的, X32 选自谷氨酸 (E)、2-氨基异丁酸 (Aib)、丙氨酸 (A)、2-氨基丁酸 (Abu); 正缬氨酸 (Nva); α -甲基-赖氨酸 (α MeK); 2,3-二氨基丙酸 (Dap); 4-氨基-哌啶-4-羧酸 (4-Pip); 4-氨基-

基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);特别地X32选自2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu); α -甲基赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基乙酸(ThP);和1-氨基环己烷羧酸(Chx);并且X11、X15、X23、X25和X31中的至少一个被选择为:

[0151] • X11为 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL);

[0152] • X15为 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0153] • X23为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0154] • X25为 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地 α -甲基亮氨酸(α MeL);并且

[0155] • X31为谷氨酰胺(Q)。

[0156] 在一个实施方案中:

[0157] X1不存在或为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I);

[0158] X2为缬氨酸(V),其中当X1不存在时,所述缬氨酸被N端酰化或烷基化;特别地被选自乙酰基、甲酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基或庚酰基的烷酰基N端酰化;更特别地被戊酰基N端酰化;

[0159] X7为D-缬氨酸(v)

[0160] X9为异亮氨酸(I);

[0161] X10为赖氨酸(K);

[0162] X11为亮氨酸(L)或 α -甲基亮氨酸(α MeL);

[0163] X14为异亮氨酸(I);

[0164] X15为亮氨酸(L);

[0165] X23为赖氨酸(K)、丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0166] X25为精氨酸(R);

[0167] X26为谷氨酸(E);

[0168] X31为天冬酰胺(N);

[0169] X32为谷氨酸(E)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);特别地X32选自2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);更特别地,X32选自2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex)。

[0170] 在一个实施方案中:

[0171] X1不存在或为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I);

[0172] X2为缬氨酸(V),其中当X1不存在时,所述缬氨酸被N端乙酰化或被选自乙酰基、甲

酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基或庚酰基的烷酰基酰化；更特别地，被戊酰基N端酰化；

[0173] X3为亮氨酸(L)

[0174] X4为丝氨酸(S)

[0175] X5为亮氨酸(L)

[0176] X6为天冬氨酸(D)；

[0177] X7为缬氨酸(V)或D-缬氨酸(v)；特别地D-缬氨酸(v)；

[0178] X8为脯氨酸(P)

[0179] X9为异亮氨酸(I)；

[0180] X10为赖氨酸(K)；

[0181] X11为亮氨酸(L)或 α -甲基亮氨酸(α MeL)；

[0182] X12为赖氨酸(K)，其中赖氨酸侧链的 ϵ -氨基与白蛋白结合部分共价结合(本文也表示为(K*))；

[0183] X13为赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q)；特别地赖氨酸(K)；

[0184] X14为异亮氨酸(I)；

[0185] X15为亮氨酸(L)；

[0186] X16为亮氨酸(L)或赖氨酸(K)；特别地亮氨酸(L)；

[0187] X17为谷氨酸(E)或精氨酸(R)；特别地谷氨酸(E)；

[0188] X18为谷氨酰胺(Q)；

[0189] X19为谷氨酸(E)；

[0190] X20为赖氨酸(K)或精氨酸(R)；特别地赖氨酸(K)；

[0191] X21为谷氨酰胺(Q)；

[0192] X22为赖氨酸(K)

[0193] X23为赖氨酸(K)、丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib)；

[0194] X24为谷氨酰胺(Q)；

[0195] X25为精氨酸(R)；

[0196] X26为谷氨酸(E)；

[0197] X27为谷氨酰胺(Q)；

[0198] X28为丙氨酸(A)；

[0199] X29为谷氨酸(E)；

[0200] X30为苏氨酸(T)或赖氨酸(K)；特别地苏氨酸(T)；

[0201] X31为天冬酰胺(N)；

[0202] X32为赖氨酸(K)、2-氨基异丁酸(Aib)、谷氨酸(E)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu)； α -甲基-赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)；或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)；

[0203] X33为谷氨酰胺(Q)；

[0204] X34为异亮氨酸(I)

[0205] X35为亮氨酸(L)

[0206] X36为丙氨酸(A)或谷氨酸(E)；特别地丙氨酸(A)；

[0207] X37为谷氨酰胺(Q)；

[0208] X38为缬氨酸(V)；

[0209] 其中：

[0210] 当X1为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I)时；则X7为D-缬氨酸，且X32选自2-氨基异丁酸(Aib)、谷氨酸(E)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu)； α -甲基-赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)；或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)；特别地则X32选自2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu)； α -甲基-赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)；或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)；更特别地，当X1为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I)时，则X32为2-氨基异丁酸(Aib)；并且

[0211] 其中白蛋白结合部分选自以下组：

[0212] -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH；

[0213] -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH；

[0214] -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH；

[0215] -{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH；

[0216] -gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH；

[0217] -gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH；

[0218] -gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH；和

[0219] -{gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH。

[0220] 或其药学上可接受的盐。

[0221] 在一个实施方案中：

[0222] X1不存在或为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I)；

[0223] X2为缬氨酸(V)，其中当X1不存在时，所述缬氨酸被N端酰化或烷基化；特别地被选自乙酰基、甲酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基或庚酰基的烷酰基N端酰化；更特别地被戊酰基N端酰化；

[0224] X7为D-缬氨酸(v)

[0225] X9为异亮氨酸(I)；

[0226] X10为赖氨酸(K)；

[0227] X11为亮氨酸(L)或 α -甲基-亮氨酸(α MeL)；

[0228] X14为异亮氨酸(I)；

[0229] X15为亮氨酸(L)；

[0230] X23为赖氨酸(K)；谷氨酸(E)或丙氨酸(A)；

[0231] X25为精氨酸(R)；

[0232] X26为谷氨酸(E)；

[0233] X31为天冬酰胺(N)；

[0234] X32为谷氨酸(E)、2-氨基异丁酸(Aib)或4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；并且其中

[0235] 当X1为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I)时，X32选自2-氨基异丁酸(Aib)或4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)。

[0236] 在一个实施方案中：

- [0237] X1不存在;
- [0238] X2为缬氨酸(V),其被N端甲基化或被选自丙酰基、丁酰基、戊酰基或异丙酰基的基团酰化,且
- [0239] X32选自谷氨酸(E)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)。
- [0240] 在一个实施方案中:
- [0241] X1为N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I);
- [0242] X2为缬氨酸(V);
- [0243] X7为D-缬氨酸(v);
- [0244] X9为异亮氨酸(I);
- [0245] X10为赖氨酸(K);
- [0246] X11为亮氨酸(L);
- [0247] X14为异亮氨酸(I);
- [0248] X15为亮氨酸(L);
- [0249] X23为赖氨酸(K)、丙氨酸(A)或2-氨基异丁酸(Aib);
- [0250] X25为精氨酸(R);
- [0251] X26为谷氨酸(E);
- [0252] X31为天冬酰胺(N);
- [0253] X32为谷氨酸(E)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);特别地X32选自2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);更特别地X32选自2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基-赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex),
- [0254] 在一个实施方案中:
- [0255] X1不存在或为异亮氨酸(I);
- [0256] X2为缬氨酸(V);
- [0257] X7为D-缬氨酸(v);
- [0258] X9为异亮氨酸(I);
- [0259] X10为赖氨酸(K);
- [0260] X11为亮氨酸(L)、 α -甲基亮氨酸(α MeL)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地X11为亮氨酸(L)或 α -甲基亮氨酸(α MeL)
- [0261] X14为异亮氨酸(I)或谷氨酰胺(Q);特别地X14为异亮氨酸(I);
- [0262] X15为亮氨酸(L);

- [0263] X16为亮氨酸(L)；
- [0264] X17为谷氨酸(E)或赖氨酸(K)；特别地X17为谷氨酸(E)
- [0265] X23为赖氨酸(K)、丙氨酸(A)或2-氨基异丁酸(Aib)；特别地X23为赖氨酸(K)；
- [0266] X25为精氨酸(R)；
- [0267] X26为谷氨酸(E)；
- [0268] X30为赖氨酸(K)或苏氨酸(T)；特别地X30为苏氨酸(T)；
- [0269] X31为天冬酰胺(N)；
- [0270] X32为赖氨酸(K)、谷氨酸(E)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu)；正缬氨酸(Nva)； α -甲基-赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)；1-氨基环己烷羧酸(Chx)；1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex)；或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)；特别地X32是赖氨酸选自赖氨酸(K)、2-氨基异丁酸(Aib)、谷氨酸(E)、2-氨基丁酸(Abu)的赖氨酸； α -甲基-赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；其中：
- [0271] 当X1不存在时，X2任选地被N端甲基化或被选自乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基或异丙酰基的基团酰化；并且
- [0272] 当X1为异亮氨酸(I)时，X32为谷氨酸(E)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu)；正缬氨酸(Nva)； α -甲基-赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)；1-氨基环己烷羧酸(Chx)；1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex)；或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)；特别地则X32为2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu)；正缬氨酸(Nva)； α -甲基赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基乙酸(ThP)；1-氨基环己烷羧酸(Chx)；1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex)；或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)；更特别地X32为2-氨基异丁酸(Aib)、谷氨酸(E)、2-氨基丁酸(Abu)； α -甲基赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；甚至更特别地，X32为2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu)； α -甲基赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)
- [0273] 如上所述，本公开内容的化合物在式(I)中X12表示的位置处包含修饰的赖氨酸(K)残基，其中白蛋白结合部分与赖氨酸侧链的 ϵ -氨基共价结合。
- [0274] 本文中使用的术语“白蛋白结合部分”是指能够通过共价或非共价结合与白蛋白结合的部分。在实施方案中，白蛋白结合部分能够通过非共价结合与白蛋白结合。白蛋白结合部分可以包括选自以下的组或由选自以下的组组成：脂肪酸、酞菁、香豆素、黄酮类化合物、四环素、萘、芳基羧酸、杂芳基羧酸、脂质、烷基胺、环状或线性四吡咯及其有机金属化合物、卤素取代的芳香酸衍生物、有机染料以及色氨酸和甲状腺素的衍生物。
- [0275] 在具体的实施方案中，白蛋白结合部分包含C10-C24脂肪酸基团，其通过直接的键或通过接头与赖氨酸侧链的 ϵ -氨基缀合。本文使用的术语“C10-C24脂肪酸”是指具有10至24个碳原子的羧酸。C10-C24脂肪酸可以是饱和单酸或饱和二酸。“饱和”是指脂肪酸不含碳碳双键或碳碳三键。
- [0276] 饱和C10-C24脂肪酸的例子包括癸酸(capric acid)(癸酸(decanoic acid)，C10单酸)、月桂酸(十二烷酸，C12单酸)、十二烷二酸(DDDA)(C12二酸)、肉豆蔻酸(十四烷酸；

C14单酸)、十四烷二酸(C14二酸)、十五烷酸(十五酸;C15单酸)、十五烷二酸(C15二酸)、棕榈酸(十六烷酸;C16单酸)、十六烷二酸(C16二酸)、十七烷酸(十七酸;C17单酸)、十七烷二酸(C17二酸)、硬脂酸(十八烷酸;C18单酸)、十八烷二酸(C18二酸)、十九烷酸(十九酸;C19单酸)、十九烷二酸(C19二酸)、花生酸(二十烷酸;C20单酸)、二十烷二酸(C20二酸)、二十一烷酸(二十一酸;C21单酸)、二十一烷二酸(C21二酸)、山嵛酸(二十二烷酸;C22单酸)、二十二烷二酸(C22二酸)、二十三烷酸(二十三酸;C23单酸)、二十三烷二酸(C23二酸)、二十四烷酸(二十四酸;C24单酸)和二十四烷二酸(C24二酸)。

[0277] 在一个实施方案中,C10-C24脂肪酸组是C12-C24脂肪酸;特别地C12-C20脂肪酸;更特别地选自以下组中的脂肪酸:月桂酸(十二烷酸,C12单酸)、十二烷二酸(DDDA)(C12二酸)、肉豆蔻酸(十四烷酸;C14单酸)、十四烷二酸(C14二酸)、棕榈酸(十六烷酸;C16单酸)、十六烷二酸(C16二酸)、硬脂酸(十八烷酸;C18单酸)、十八烷二酸(C18二酸)、花生酸(二十烷酸;C20单酸)和二十烷二酸(C20二酸)。

[0278] C10-C24脂肪酸可以直接与赖氨酸侧链的 ϵ -氨基结合。或者,C10-C24脂肪酸可以通过接头与赖氨酸侧链的 ϵ -氨基结合。接头可以包括一个或多个选自[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰基(本文中称为“AEEA”)、甘氨酸(Gly)、N-甲基甘氨酸(N-MeGly)和 γ -谷氨酸(gGlu)的基团。

[0279] 在一个实施方案中,白蛋白结合部分是式(II)的基团:

[0280] $-Y-Z-C(O)R^1$ (II)

[0281] 其中

[0282] Y为AEEA、{AEEA}₂、{AEEA}₃、Gly、{Gly}₂、{Gly}₃、N-MeGly、{N-MeGly}₂、{N-MeGly}₃或不存在;

[0283] Z为gGlu、{gGlu}₂或不存在;且

[0284] R^1 为 $-(CH_2)_xCOOH$ 或 $-(CH_2)_xCH_3$,其中x为10至22的整数。

[0285] 在式(II)的白蛋白结合部分的实施方案中,Y为{AEEA}或{AEEA}₂且Z为gGlu或{gGlu}₂。

[0286] 在式(II)的白蛋白结合部分的实施方案中,Y不存在且Z为gGlu。

[0287] 在式(II)的白蛋白结合部分的实施方案中,Y和Z均不存在。

[0288] 在式(II)的白蛋白结合部分的实施方案中, R^1 为 $-(CH_2)_xCOOH$,其中x为12至18的整数。

[0289] 在式(II)的白蛋白结合部分的实施方案中,Y为{AEEA}或{AEEA}₂;Z为gGlu或{gGlu}₂;并且 R^1 是 $-(CH_2)_xCOOH$,其中x是12至18的整数

[0290] 在一个实施方案中,白蛋白结合部分选自以下组:

[0291] $- \{AEEA\} - gGlu - C(O) (CH_2)_{10}COOH$;

[0292] $- \{AEEA\} - gGlu - C(O) (CH_2)_{12}COOH$;

[0293] $- \{AEEA\} - gGlu - C(O) (CH_2)_{14}COOH$;

[0294] $- \{AEEA\} - gGlu - C(O) (CH_2)_{16}COOH$;

[0295] $- \{AEEA\} - gGlu - C(O) (CH_2)_{18}COOH$;

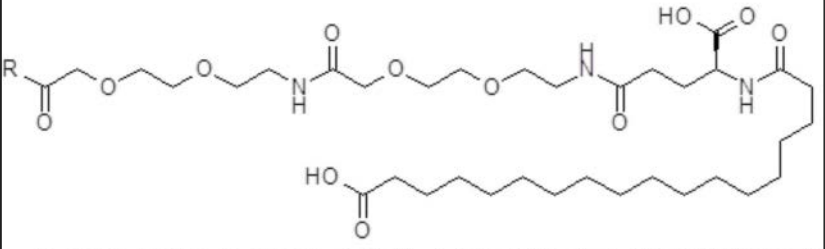
[0296] $- \{AEEA\}_2 - gGlu - C(O) (CH_2)_{10}COOH$;

[0297] $- \{AEEA\}_2 - gGlu - C(O) (CH_2)_{12}COOH$;

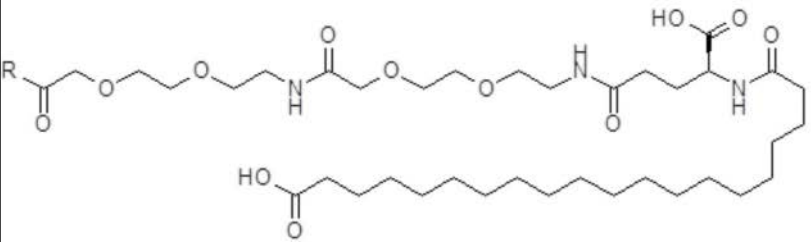
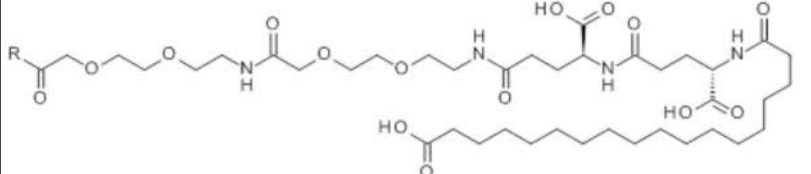
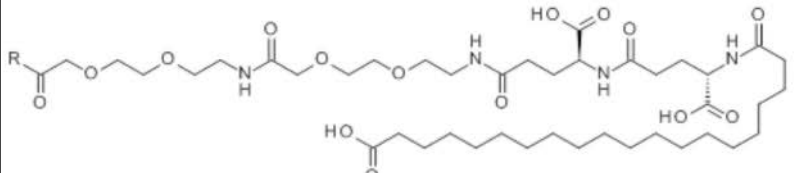
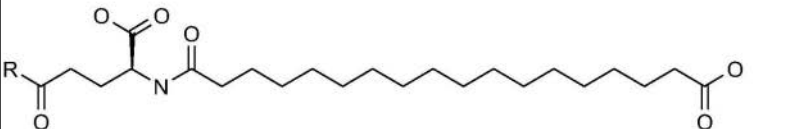
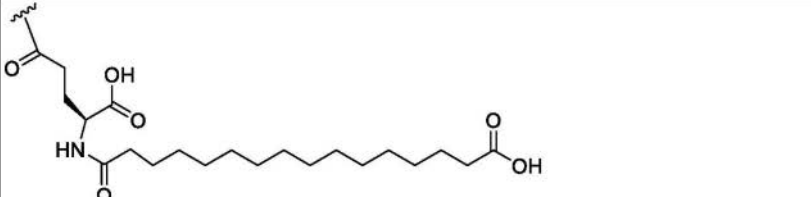
- [0298] $-\{\text{AEEA}\}_2-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$;
- [0299] $-\{\text{AEEA}\}_2-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$;
- [0300] $-\{\text{AEEA}\}_2-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$;
- [0301] $-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$;
- [0302] $-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$;
- [0303] $-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$;
- [0304] $-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$;
- [0305] $-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$;
- [0306] $-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$;
- [0307] $-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$;
- [0308] $-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$;
- [0309] $-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$;
- [0310] $-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$;
- [0311] $-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$;
- [0312] $-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$;
- [0313] $-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$;
- [0314] $-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$; 和
- [0315] $-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$ 。
- [0316] 在一个实施方案中,白蛋白结合部分选自以下组:
- [0317] $-\{\text{AEEA}\}_2-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$;
- [0318] $-\{\text{AEEA}\}_2-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$;
- [0319] $-\{\text{AEEA}\}_2-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$;
- [0320] $-\{\text{AEEA}\}_2-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$;
- [0321] $-\{\text{AEEA}\}_2-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$;
- [0322] $-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$;
- [0323] $-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$;
- [0324] $-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$;
- [0325] $-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$;
- [0326] $-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$;
- [0327] $-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$;
- [0328] $-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$;
- [0329] $-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$;
- [0330] $-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$; 和
- [0331] $-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$ 。
- [0332] 在一个实施方案中,白蛋白结合部分选自以下组:
- [0333] $-\{\text{AEEA}\}_2-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$;
- [0334] $-\{\text{AEEA}\}_2-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$;
- [0335] $-\{\text{AEEA}\}-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$;
- [0336] $-\{\text{AEEA}\}-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O}) (\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$;

- [0337] -gGlu-C(O) (CH₂)₁₄COOH;
- [0338] -gGlu-C(O) (CH₂)₁₆COOH;
- [0339] -gGlu-C(O) (CH₂)₁₈COOH;
- [0340] -{gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₆COOH;和
- [0341] -{gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₈COOH。
- [0342] 在一个实施方案中,白蛋白结合部分选自以下组:
- [0343] -{AEEA}₂-gGlu-C(O) (CH₂)₁₆COOH;
- [0344] -{AEEA}₂-gGlu-C(O) (CH₂)₁₈COOH;
- [0345] -{AEEA}-gGlu-C(O) (CH₂)₁₆COOH;
- [0346] -{AEEA}-gGlu-C(O) (CH₂)₁₈COOH;
- [0347] -gGlu-C(O) (CH₂)₁₄COOH;
- [0348] -gGlu-C(O) (CH₂)₁₆COOH;
- [0349] -gGlu-C(O) (CH₂)₁₈COOH;和
- [0350] -{gGlu}₂-C(O) (CH₂)₁₈COOH。
- [0351] 下表1显示了这些基团的一些实例的化学结构和IUPAC名称,其中R表示每个基团与X12处的赖氨酸残基的ε-氨基的连接点:

[0352] 表1

基团	化学结构/ IUPAC 名称
[0353] -{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH	 [2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰氨基)丁酰基 氨基 乙氧基 乙氧基]-乙酰基 氨基 乙氧基 乙氧基 乙酰基-

[0354]

基团	化学结构/ IUPAC 名称
-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH	 [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰氨基)丁酰基 氨基 乙氧基 乙氧基]-乙酰基 氨基 乙氧基 乙氧基 乙酰基-
-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ - C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH	 [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰氨基)丁酰基 氨基 丁酰基 氨基 乙氧基]-乙氧基 乙酰基 氨基 乙氧基 乙氧基 乙酰基-
-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ - C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH	 [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-[[4S]-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰氨基)丁酰基 氨基 丁酰基 氨基 乙氧基]-乙氧基 乙酰基 氨基 乙氧基 乙氧基 乙酰基-
-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH	 18-[[1S]-1-羧基-4-氧代丁基 氨基]-18-氧代十八烷酸
-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH	

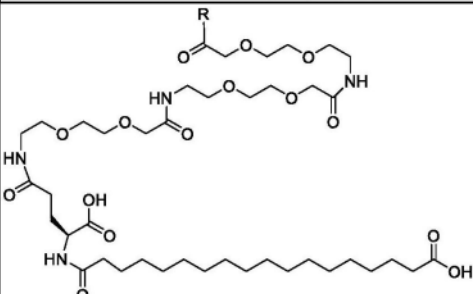
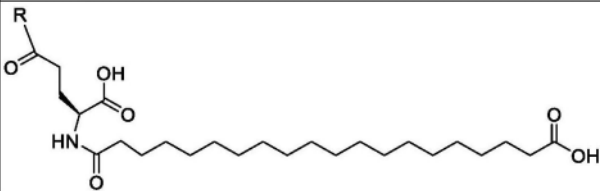
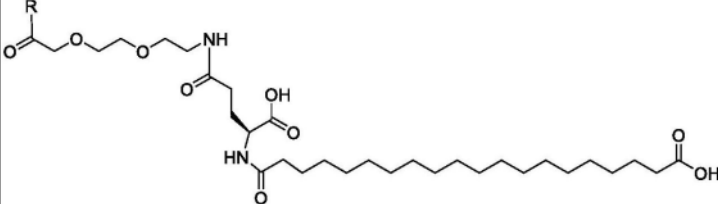
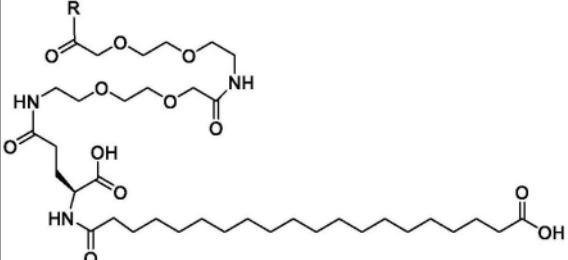
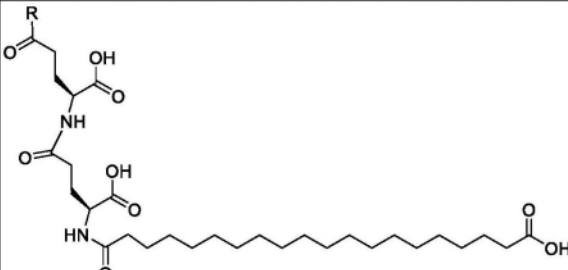
[0355]

基团	化学结构/ IUPAC 名称
-gGlu- C(O)(CH₂)₁₂COOH	
-{AEEA}₂-gGlu- C(O)(CH₂)₁₂COOH	
-{AEEA}₂-{gGlu}₂- C(O)(CH₂)₁₂COOH	
-gGlu- C(O)(CH₂)₁₀COOH	
-gGlu- C(O)(CH₂)₁₆COOH	

[0356]

基团	化学结构/ IUPAC 名称
-{AEEA}₂-gGlu- C(O)(CH₂)₁₆COOH	
-{AEEA}₂-{gGlu}₂- C(O)(CH₂)₁₆COOH	
-AEEA-{gGlu}₂- C(O)(CH₂)₁₆COOH	
-AEEA-gGlu- C(O)(CH₂)₁₆COOH	
-AEEA-gGlu- AEEA-gGlu- C(O)(CH₂)₁₆COOH	

[0357]

基团	化学结构/ IUPAC 名称
$-\{AEEA\}_3\text{-gGlu-}$ $\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOH}$	
$-\text{gGlu-}$ $\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{18}\text{COOH}$	
$-\text{AEEA-gGlu-}$ $\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{18}\text{COOH}$	
$-\{AEEA\}_2\text{-gGlu-}$ $\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{18}\text{COOH}$	
$-\{gGlu\}_2\text{-}$ $\text{C(O)(CH}_2\text{)}_{18}\text{COOH}$	

[0358] 在一个实施方案中,白蛋白结合部分选自 $-\text{gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{12}\text{COOH}$; $-\text{gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{14}\text{COOH}$; $-\text{gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOH}$; $-\text{gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{18}\text{COOH}$; $-\{AEEA\}_2\text{-gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{12}\text{COOH}$, $-\{AEEA\}_2\text{-gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOH}$; $-\{AEEA\}_2\text{-gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{18}\text{COOH}$ 和 $-\{AEEA\}_2\text{-gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOH}$ 。

[0359] 在具体的实施方案中,白蛋白结合部分选自 $-\text{gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{12}\text{COOH}$; $-\text{gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{14}\text{COOH}$; $-\text{gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOH}$; $-\{AEEA\}_2\text{-gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOH}$ 和 $-\{AEEA\}_2\text{-gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOH}$ 。

[0360] 在另一个具体的实施方案中,白蛋白结合部分选自 $-\text{gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{14}\text{COOH}$; $-\text{gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOH}$; 和 $-\{AEEA\}_2\text{-gGlu-C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOH}$ 。

[0361] 在一个实施方案中,化合物是包含 SEQ ID NO:1 至 244 中任一个的氨基酸序列的肽,但对于比较肽以及其中 X1 是异亮氨酸并且所述异亮氨酸是未进行 N 端乙酰化或 N-甲基

化的所述肽除外,或其药学上可接受的盐。

[0362] 在一个实施方案中,所述化合物是包含SEQ ID NO:19、33、34、40、43、47、51、54、55、57、64、80、92、93、96、98、100、104、110、113、118、125、131、132、136、144、145、189、190、193、203、206、210、212、213、215、217、218、219、222、230、231、233、234、235、236、237、238、241、242、243中任一个的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐。

[0363] 在一个实施方案中,该化合物是包含SEQ ID NO:40、51、57、64、80、98、110、206、212、213、215、218、231、235、237、238、243中任一个的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐

[0364] 在一个实施方案中,该化合物是具有式(I)的氨基酸序列的肽,任选地其中X1处的氨基酸残基被乙酰化,并且任选地其中X38处的氨基酸残基被酰胺化;或其药学上可接受的盐。

[0365] 在一个实施方案中,该化合物是具有式(I)的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐;其中:

[0366] X1不存在;

[0367] X2是缬氨酸(V),其中当所述缬氨酸被N端酰化或烷基化时;特别地被C1-10烷酰基N端酰化;更特别地C1-10烷酰基选自乙酰基、甲酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基或庚酰基;

[0368] X7是D-缬氨酸(v)

[0369] X9是异亮氨酸(I);

[0370] X10是赖氨酸(K);

[0371] X11为亮氨酸(L)或 α -甲基亮氨酸(α MeL);

[0372] X14为异亮氨酸(I);

[0373] X15为亮氨酸(L);

[0374] X23为赖氨酸(K)、谷氨酸(E)、丙氨酸(A)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0375] X25为精氨酸(R);

[0376] X26为谷氨酸(E);

[0377] X31为天冬酰胺(N);

[0378] X32为谷氨酸(E)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu);正缬氨酸(Nva); α -甲基赖氨酸(α MeK);2,3-二氨基丙酸(Dap);4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip);4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP);1-氨基环己烷羧酸(Chx);1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex);或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx);

[0379] 并且任选地其中X38处的氨基酸残基被酰胺化。

[0380] 在一个实施方案中,该化合物是式(I)的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐;其中:

[0381] X1是N端乙酰化或N-甲基化的异亮氨酸(I);

[0382] X2是缬氨酸(V);

[0383] X7是D-缬氨酸(v);

[0384] X9是异亮氨酸(I);

[0385] X10是赖氨酸(K);

- [0386] X11是亮氨酸(L)；
[0387] X14是异亮氨酸(I)；
[0388] X15是亮氨酸(L)；
[0389] X23为赖氨酸(K)、谷氨酸(E)、丙氨酸(A)或2-氨基异丁酸(Aib)；
[0390] X25为精氨酸(R)；
[0391] X26为谷氨酸(E)；
[0392] X31为天冬酰胺(N)；
[0393] X32为谷氨酸(E)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、2-氨基异丁酸(Aib)、丙氨酸(A)、2-氨基丁酸(Abu)；正缬氨酸(Nva)； α -甲基-赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)；1-氨基环己烷羧酸(Chx)；1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex)；或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)；特别地2-氨基异丁酸(Aib)、2-氨基丁酸(Abu)；正缬氨酸(Nva)； α -甲基-赖氨酸(α MeK)；2,3-二氨基丙酸(Dap)；4-氨基-哌啶-4-羧酸(4-Pip)；4-氨基-四氢-2H-吡喃-4-基-乙酸(ThP)；1-氨基环己烷羧酸(Chx)；1-氨基环戊烷-1-羧酸(Cpex)；或1-氨基环丙烷羧酸(Cpx)；
[0394] 并且任选地其中X38处的氨基酸残基被酰胺化。
[0395] 在一个实施方案中,该化合物是SEQ ID NO:1至145或SEQ ID NO:152至244中任一个的肽,或其药学上可接受的盐。这些肽列于下表2中,其中K*表示X12处的修饰的赖氨酸残基,R^a表示白蛋白结合部分,Ac-表示N端被乙酰化,NMe-表示N端被N-甲基化,丙酰基-表示N端被丙酰基烷基化,丁酰基-表示N端被丁酰基烷基化,戊酰基-表示N端被戊酰基烷基化,-NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺。

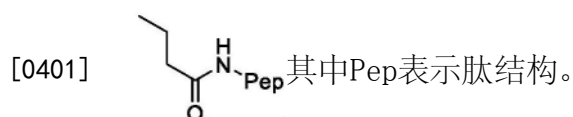
[0396] 本文所用的N端乙酰化的肽一般表示为:

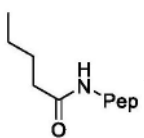


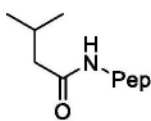
[0398] 本文所用的具有丙酰基的N端酰化的肽一般表示为:



[0400] 本文所用的具有丁酰基的N端酰化的肽一般表示为:



[0402] 本文所用的具有戊酰基的N端酰化的肽一般表示为:  其中Pep表示肽结构。

[0403] 本文所用的具有异戊酰基的N端酰化的肽一般表示为:  其中Pep表示肽结构。

[0404] 表2

[0405]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
2 (comp)	Ac- IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAENKQIL EQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
3	Ac- VLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAENKQILE QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
4	VLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAENKQILE QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
5 (comp)	NMeIVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAENK QILEQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
6	丙 酰 基 VLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAENKQILE QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
7	丁 酰 基 VLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAENKQILE QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
8	戊 酰 基 VLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAENKQILE QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
9	异 戊 酰 基 VLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAENKQILE QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
10	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAENKAIbQI LEQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
11 (comp)	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAENKQKQIL EQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
12 (comp)	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAENKAKQIL EQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH

[0406]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
13	IVLSLDvPIK ^{LLK} *QILLKQERQKKQREQA ^{AEK} NVQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
14	IVLSLDvPIK ^{LLK} *QILLKQERQKKQREQA ^{AEK} NTQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
15 (comp)	IVLSLDvPIK ^{LLK} *QILLKQERQKKQREQA ^{ETN} KQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
16	Ac-IVLSLDvPIK ^{LLK} *QILLKQERQKKQREQA ^{AEK} NAibQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
17 (comp)	Ac-IVLSLDvPIK ^{LLK} *QILLKQERQKKQREQA ^{AEK} NEQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
18	Ac-IVLSLDvPIK ^{LLK} *QAibLLKQERQKKQREQA ^{AEK} NVQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
19	Ac-IVLSLDVPIKaMeLK*QILLKQERQKKQREQA ^{AEK} NAibQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
20	Ac-IVLSLDVPIKaMeLK*QAibLLKQERQKKQREQA ^{AEK} NAibQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
21	Ac-IVLSLDvPIK ^{LLK} *KILLKQERQKKQREQA ^{AEK} NAibQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
22	戊酰基-VLSLDvPIK ^{LLK} *QAibLLKQERQKKQREQA ^{AEK} NVQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
23	NMeIVLSLDvPIK ^{LLK} *QILLKQERQKKQREQA ^{AEK} NAibQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
24	NMeIVLSLDvPIK ^{LLK} *QILLKQERQKKQREQA ^{AEK} NAQILEQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
25	IVLSLDVPIK ^{LLK} *QAibLLKQERQKKQREQA ^{AEK} NAibQILEQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
26	Ac-IVLSLDVPIK ^{LLK} *QAibLLKQERQKKQREQA ^{AEK} NAibQILEQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
27	Ac-IVLSLDvPIK ^{LLK} *QAibLLKQERQKKQREQA ^{AEK} NVQILEQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH

[0407]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
28	NMe- IVLSLDvPIKLLK*QAibLLKQERQKKQREQAeKNVQI LEQV-NH2	-{AEEA} ₂ - {gGlu} ₂ - C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
29	戊 酰 基 VLSLDvPIKLLK*QAibLLKQERQKKQREQAeKNVQI LEQV-NH2	-{AEEA} ₂ - {gGlu} ₂ - C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
30	Ac- IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAeKNAibQI LEQV-NH2	-{AEEA} ₂ - {gGlu} ₂ - C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
31	NMe- IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAeKNAibQI LEQV-NH2	-{AEEA} ₂ - {gGlu} ₂ - C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
32	戊 酰 基 VLSLDvPIKLLK*QILLKQERQKKQREQAeKNAibQIL EQV-NH2	-{AEEA} ₂ - {gGlu} ₂ - C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
33	Ac- VLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILA QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
34	VLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILA QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
35	丙 酰 基 VLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILA QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
36	丁 酰 基 VLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILA QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
37	戊 酰 基 VLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILA QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
38	IVLSLDVPIKaMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAi bQILAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
39	Ac- IVLSLDVPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQI LAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
40	Ac- IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
41	Ac- IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH2	-{gGlu} ₂ - C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH

[0408]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
42	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
43	Ac-IVLSLDVPIK ⁺ aMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
44	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ aMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
45	Ac-VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
46	Ac-VLSLDvPIK ⁺ aMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
47	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
48	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
49	Ac-IVLSLDVPIK ⁺ aMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
50	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ aMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
51	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAbuQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
52	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNNvaQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
53	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ aMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETDKQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
54	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNaMeKQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
55	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNDapQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
56 (comp)	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNEQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
57	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH

[0409]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
58	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNThPQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
59	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNChxPQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
60	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNCpexPQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
61	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNCpxPQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
62	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKAQREQAETN4PipPQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
63	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4PipPQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
64	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNaibPQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
65	NMeIVLSLDvPIK ¹ aMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNaibPQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
66	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
67	NMeIVLSLDvPIK ¹ aMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
68	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
69	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNabuQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
70	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNDapQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
71	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNEQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
72	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
73	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNThPQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH

[0410]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
74	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAQREQAETNai bQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
75	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETN AibQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
76	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAQREQAETN4P ipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
77	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4 PipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
78	丙 酰 基 VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
79	丁 酰 基 VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
80	戊 酰 基 VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ C OOH
81	戊 酰 基 VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILA QV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ C OOH
82	Ac- IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₂ CO OH
83	Ac- IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAbuQI LAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₂ CO OH
84	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETN4- PipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₂ CO OH
85 (comp)	Ac- IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNEQILA QV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₂ CO OH
86	戊 酰 基 VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₂ CO OH
87	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNai bQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₂ CO OH
88	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAQREQAETNai bQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₂ CO OH
89	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETN AibQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₂ CO

[0411]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
		OH
90	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKAQREQAETN4PipQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
91	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4PipQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
92	Ac-VLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
93	VLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
94	丙酰基-VLSLDVPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
95	丁酰基-VLSLDVPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
96	戊酰基-VLSLDVPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
97	Ac-IVLSLDVPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
98	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
99	Ac-VLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
100	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
101	Ac-VLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
102	Ac-IVLSLDVPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
103	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
104	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAbuQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH

[0412]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
105	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNNvaQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
106	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNaMeKQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
107	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNDapQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
108	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNEQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
109	Ac-IVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
110	Ac-IVLSLDvPIKaMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNai bQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
111	Ac-IVLSLDvPIKaMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
112	Ac-IVLSLDvPIKaMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
113	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
114	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNabuQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
115	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNDapQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
116 (comp)	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNEQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
117	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
118	NMeIVLSLDvPIK ¹ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNai bQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
119	NMeIVLSLDvPIKaMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH

[0413]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
120	戊酰基 VLSDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
121	戊酰基 VLSDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQILA QV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
122	戊酰基 VLSDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILA QV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
123	戊酰基 VLSDvPIKaMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAib QILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
124	戊酰基 VLSDvPIKaMeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNVQI LAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
125	Ac- IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
126	Ac- IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILA QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
127	Ac- IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAbuQI LAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
128	Ac- IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNDapQI LAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
129	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4- PipQILAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
130 (comp)	Ac- IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNEQILA QV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
131	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETN4- PipQILAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
132	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4- PipQILAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
133	Ac- IVLSLDdVPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNThPQ ILAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
134	Ac- IVLSLDdVPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNChxQ ILAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH

[0414]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
135	Ac-IVLSLDdvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNCpexQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
136	Ac-IVLSLDdvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNCpxQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
137	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNai ^b QILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
138	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
139	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNabuQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
140	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNDapQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
141	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
142 (comp)	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNEQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
143	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNThPQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
144	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAQREQAETNai ^b QILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
145	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
146 (comp)	IVLSLDvPIK ⁺ LK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
147 (comp)	IVLSLDvPIK ⁺ LK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH ₂	-{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
148 (comp)	IVLSLDvPIK ⁺ LK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
149 (comp)	IVLSLDVPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH

[0415]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
150 (comp)	IVLSLDvPIK ⁺ LK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQIL EQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
151 (comp)	IVLSLDvPIK ⁺ LK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQIL EQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
152	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAQREQAETN4- PipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
153	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4- PipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
154	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAQREQAETN4- PipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
155	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4 -PipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
156	己 酰 基 VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
157	己 酰 基 VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETN4- PipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
158	癸 酰 基 VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
159	NMeVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAib QILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
160	NMeVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETN4- PipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
161	Ac- IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
162	Ac- IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQ ILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
163	Ac- IVLSLDvPIALK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH
164	Ac- IVLSLDvPIK ⁺ LK*AILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ CO OH

[0416]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
165	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEAKKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
166	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQAKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
167	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQAEQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
168	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
169	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAQREQAETN4-PipQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
170	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4-PipQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
171	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
172	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
173	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4-PipQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
174	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
175	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
176	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
177	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
178	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH
179	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₂ COOH

[0417]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
180	戊 酰 基 VLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₂ CO OH
181	戊 酰 基 VLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ - {gGlu} ₂ - C(O)(CH ₂) ₁₂ CO OH
182	Ac- IVLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₀ CO OH
183	Ac-IVLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKKQREQAETN4- PipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₀ CO OH
184	Ac-IVLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4- PipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₀ CO OH
185	戊 酰 基 VLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₀ CO OH
186	NMeIVLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAi bQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₀ CO OH
187	Ac-IVLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKAQREQAETN4- PipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
188	Ac-IVLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4- PipQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
189	Ac- IVLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
190	Ac- IVLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQ ILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
191	Ac- IVLSLDvPIGLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
192	NMeIVLSLDvPIGLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAi bQILAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
193	戊 酰 基 VLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
194	戊 酰 基 VLSLDvPIK [*] LK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQI LAQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH

[0418]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
195	戊 酰 基 VLSLDvPIGLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
196	Ac-IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4- PipQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
197	Ac- IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQ ILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
198	Ac- IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNThpQI LAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
199	Ac- IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNThpQI LAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
200	NMeIVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKAibQREQAETN AibQILAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
201	戊 酰 基 VLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
202	戊 酰 基 VLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQI LAQV-NH2	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
203	Ac- IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH2	-{AEEA}-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
204	Ac- IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH2	-{AEEA} ₂ - {gGlu} ₂ - C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
205	Ac- IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH2	-{AEEA}- {gGlu} ₂ - C(O)(CH ₂) ₁₆ CO OH
206	Ac- IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
207	Ac-IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4- PipQILAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
208	Ac-IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4- PipQILAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
209	Ac- IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQ ILAQV-NH2	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH

[0419]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
210	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNThpQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
211	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEAQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
212	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
213	Ac-IVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
214	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
215	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
216	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEAQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
217	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
218	NMeIVLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
219	戊酰基-VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
220	戊酰基-VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
221	戊酰基-VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEAQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
222	戊酰基-VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
223	癸酰基-VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
224	十二酰基-VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
225	十四酰基-VLSLDvPIK ⁺ LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH

[0420]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
	AQV-NH ₂	OH
226	Ac-IVLSLDvPIGLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
227	Ac-IVLSLDvPIGLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
228	戊 酰 基 VLSLDvPIGLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
229	NMeIVLSLDvPIGLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
230	Ac-IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
231	Ac-IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
232	Ac-IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
233	NMeIVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
234	NMeIVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
235	戊 酰 基 VLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
236	Ac-IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
237	NMeIVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
238	Ac-IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
239	NMeIVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH ₂	-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH
240	Ac-IVLSLDvPIKLLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQIL AQV-NH ₂	-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH ₂) ₁₈ CO OH

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R ^a
241	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
242	NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
243	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH
244	Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH2	-{gGlu} ₂ -C(O)(CH ₂) ₁₈ COOH

[0422] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:19):

[0423] Ac-IVLSLDVPIK α MeLK*QILLKQERQKKQREQAETNAibQILEQV-NH2

[0424] 其中

[0425] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH共价结合;

[0426] -NH2表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且

[0427] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;

[0428] 或其药学上可接受的盐。

[0429] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:33):

[0430] Ac-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH2

[0431] 其中

[0432] 位置11的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH共价结合;

[0433] -NH2表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且

[0434] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;

[0435] 或其药学上可接受的盐。

[0436] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:34):

[0437] VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH2其中

[0438] 位置11的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH共价结合;

[0439] -NH2表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且

[0440] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;

[0441] 或其药学上可接受的盐。

[0442] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:40):

[0443] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH2

[0444] 其中

[0445] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH共价结合;

[0446] -NH2表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且

- [0447] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化；
- [0448] 或其药学上可接受的盐。
- [0449] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:43)：
- [0450] Ac-IVLSLDVPIK α MeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0451] 其中
- [0452] 位置12的K残基 (表示为K*) 被化学修饰，使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C (O) (CH₂)₁₄COOH共价结合；
- [0453] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且
- [0454] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化；
- [0455] 或其药学上可接受的盐。
- [0456] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:47)：
- [0457] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH₂
- [0458] 其中
- [0459] 位置12的K残基 (表示为K*) 被化学修饰，使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C (O) (CH₂)₁₄COOH共价结合；
- [0460] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且
- [0461] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化；
- [0462] 或其药学上可接受的盐。
- [0463] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:51)：
- [0464] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAbuQILAQV-NH₂
- [0465] 其中
- [0466] 位置12的K残基 (表示为K*) 被化学修饰，使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C (O) (CH₂)₁₄COOH共价结合；
- [0467] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且
- [0468] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化；
- [0469] 或其药学上可接受的盐。
- [0470] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:54)：
- [0471] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN α MeKQILAQV-NH₂
- [0472] 其中
- [0473] 位置12的K残基 (表示为K*) 被化学修饰，使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C (O) (CH₂)₁₄COOH共价结合；
- [0474] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且
- [0475] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化；
- [0476] 或其药学上可接受的盐。
- [0477] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:55)：
- [0478] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNDapQILAQV-NH₂
- [0479] 其中
- [0480] 位置12的K残基 (表示为K*) 被化学修饰，使其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C (O) (CH₂)₁₄COOH共价结合；

- [0481] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且
- [0482] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化；
- [0483] 或其药学上可接受的盐。
- [0484] 在比较实施方案中，化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:56)：
- [0485] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNEQILAQV-NH₂
- [0486] 其中
- [0487] 位置12的K残基 (表示为K*) 被化学修饰，使得其侧链的ε-氨基与-gGlu-C (O) (CH₂)₁₄COOH共价结合；
- [0488] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且
- [0489] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化；
- [0490] 或其药学上可接受的盐。
- [0491] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:57)：
- [0492] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETN4-PipQILAQV-NH₂
- [0493] 其中
- [0494] 位置12的K残基 (表示为K*) 被化学修饰，使得其侧链的ε-氨基与-gGlu-C (O) (CH₂)₁₄COOH共价结合；
- [0495] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且
- [0496] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化；
- [0497] 或其药学上可接受的盐。
- [0498] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:64)：
- [0499] NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0500] 其中
- [0501] 位置12的K残基 (表示为K*) 被化学修饰，使得其侧链的ε-氨基与-gGlu-C (O) (CH₂)₁₄COOH共价结合；
- [0502] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且
- [0503] NMe-表示N端氨基酸残基被N-甲基化；
- [0504] 或其药学上可接受的盐。
- [0505] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:80)：
- [0506] 戊酰基-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0507] 其中
- [0508] 位置11的K残基 (表示为K*) 被化学修饰，使得其侧链的ε-氨基与-gGlu-C (O) (CH₂)₁₄COOH共价结合；
- [0509] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且
- [0510] 戊酰基-表示N端氨基酸残基被戊酰基酰化；
- [0511] 或其药学上可接受的盐。
- [0512] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:92)：
- [0513] Ac-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH₂
- [0514] 其中
- [0515] 位置11的K残基 (表示为K*) 被化学修饰，使得其侧链的ε-氨基与-{AEEA}₂-gGlu-C

(O) $(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ 共价结合;

[0516] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且

[0517] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;

[0518] 或其药学上可接受的盐。

[0519] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:93):

[0520] VLSLDVPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH₂其中

[0521] 位置11的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-{AEEA}₂-gGlu-C

(O) $(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ 共价结合;

[0522] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;

[0523] 或其药学上可接受的盐。

[0524] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:96):

[0525] 丁酰基-VLSLDVPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH₂

[0526] 其中

[0527] 位置11的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-{AEEA}₂-gGlu-C

(O) $(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ 共价结合;

[0528] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且

[0529] 丁酰基-表示N端氨基酸残基被丁酰基酰化;

[0530] 或其药学上可接受的盐。

[0531] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:100):

[0532] Ac-IVLSDVPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH₂

[0533] 其中

[0534] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-{AEEA}₂-gGlu-C

(O) $(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ 共价结合;并且

[0535] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且

[0536] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;

[0537] 或其药学上可接受的盐。

[0538] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:104):

[0539] Ac-IVLSDVPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAbuQILAQV-NH₂

[0540] 其中

[0541] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-{AEEA}₂-gGlu-C

(O) $(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ 共价结合;并且

[0542] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且

[0543] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;

[0544] 或其药学上可接受的盐。

[0545] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:110):

[0546] Ac-IVLSDVPIK α MeLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂

[0547] 其中

[0548] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-{AEEA}₂-gGlu-C

(O) $(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ 共价结合;并且

- [0549] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0550] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0551] 或其药学上可接受的盐。
- [0552] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:113):
- [0553] NMeIVLSLDvPIK^{*}LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAQILAQV-NH₂
- [0554] 其中
- [0555] 位置12的K残基(表示为K^{*})被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH共价结合;并且
- [0556] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0557] NMe-表示N端氨基酸残基被N-甲基化;
- [0558] 或其药学上可接受的盐。
- [0559] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:118):
- [0560] NMeIVLSLDvPIK^{*}LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0561] 其中
- [0562] 位置12的K残基(表示为K^{*})被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH共价结合;并且
- [0563] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0564] NMe-表示N端氨基酸残基被N-甲基化;
- [0565] 或其药学上可接受的盐。
- [0566] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:125):
- [0567] Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0568] 其中
- [0569] 位置12的K残基(表示为K^{*})被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₄COOH共价结合;
- [0570] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0571] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0572] 或其药学上可接受的盐。
- [0573] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:131):
- [0574] Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK*KILLEQEKQKAQREQAETN4PipQILAQV-NH₂
- [0575] 其中
- [0576] 位置12的K残基(表示为K^{*})被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH共价结合;
- [0577] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0578] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0579] 或其药学上可接受的盐。
- [0580] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:132):
- [0581] Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK*KILLEQEKQKAibQREQAETN4PipQILAQV-NH₂
- [0582] 其中
- [0583] 位置12的K残基(表示为K^{*})被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与-gGlu-C(O)

(CH₂)₁₆COOH共价结合；

[0584] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且

[0585] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化；

[0586] 或其药学上可接受的盐。

[0587] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:136)：

[0588] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNCpxQILAQV-NH₂

[0589] 其中

[0590] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰，使其侧链的ε-氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH共价结合；

[0591] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且

[0592] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化；

[0593] 或其药学上可接受的盐。

[0594] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:144)：

[0595] NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH₂

[0596] 其中

[0597] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰，使得其侧链的ε-氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH共价结合；

[0598] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且

[0599] NMe-表示N端氨基酸残基被N-甲基化；

[0600] 或其药学上可接受的盐。

[0601] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:145)：

[0602] NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH₂

[0603] 其中

[0604] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰，使得其侧链的ε-氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH共价结合；

[0605] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且

[0606] NMe-表示N端氨基酸残基被N-甲基化；

[0607] 或其药学上可接受的盐。

[0608] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:189)：

[0609] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH₂

[0610] 其中

[0611] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰，使得其侧链的ε-氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH共价结合；

[0612] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；并且

[0613] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化

[0614] 或其药学上可接受的盐。

[0615] 在一个实施方案中，该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:190)：

[0616] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH₂

[0617] 其中

- [0618] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH共价结合;
- [0619] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0620] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化
- [0621] 或其药学上可接受的盐。
- [0622] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:193):
- [0623] 戊酰基-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0624] 其中
- [0625] 位置11的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH共价结合;
- [0626] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0627] 戊酰基-表示N端氨基酸残基被戊酰基酰化;
- [0628] 或其药学上可接受的盐。
- [0629] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:203):
- [0630] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0631] 其中
- [0632] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₆COOH共价结合;
- [0633] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0634] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0635] 或其药学上可接受的盐。
- [0636] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:206):
- [0637] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0638] 其中
- [0639] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0640] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0641] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0642] 或其药学上可接受的盐。
- [0643] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:210):
- [0644] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNThpQILAQV-NH₂
- [0645] 其中
- [0646] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0647] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0648] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0649] 或其药学上可接受的盐。
- [0650] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:212):
- [0651] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH₂

- [0652] 其中
- [0653] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(0)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0654] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0655] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0656] 或其药学上可接受的盐。
- [0657] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:213):
- [0658] Ac-IVLSLDvPIKLIK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0659] 其中
- [0660] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(0)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0661] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0662] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0663] 或其药学上可接受的盐。
- [0664] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:215):
- [0665] NMeIVLSLDvPIKLIK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0666] 其中
- [0667] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(0)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0668] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0669] NMe-表示N端氨基酸残基被N-甲基化;
- [0670] 或其药学上可接受的盐。
- [0671] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:217):
- [0672] NMeIVLSLDvPIKLIK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0673] 其中
- [0674] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(0)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0675] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0676] NMe-表示N端氨基酸残基被N-甲基化;
- [0677] 或其药学上可接受的盐。
- [0678] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:218):
- [0679] NMeIVLSLDvPIKLIK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0680] 其中
- [0681] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(0)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0682] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0683] NMe-表示N端氨基酸残基被N-甲基化;
- [0684] 或其药学上可接受的盐。
- [0685] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:219):

- [0686] 戊酰基-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0687] 其中
- [0688] 位置11的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0689] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0690] 戊酰基-表示N端氨基酸残基被戊酰基酰化;
- [0691] 或其药学上可接受的盐。
- [0692] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:222):
- [0693] 戊酰基-VLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKAQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0694] 其中
- [0695] 位置11的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0696] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0697] 戊酰基-表示N端氨基酸残基被戊酰基酰化;
- [0698] 或其药学上可接受的盐。
- [0699] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:230):
- [0700] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0701] 其中
- [0702] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使其侧链的 ϵ -氨基与-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0703] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0704] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0705] 或其药学上可接受的盐。
- [0706] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:231):
- [0707] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0708] 其中
- [0709] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0710] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0711] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0712] 或其药学上可接受的盐。
- [0713] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:233):
- [0714] NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0715] 其中
- [0716] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0717] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0718] NMe-表示N端氨基酸残基被N-甲基化;
- [0719] 或其药学上可接受的盐。

- [0720] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:234):
- [0721] NMeIVLSLDvPIK^{*}LK*KILLEQEKQKAibQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0722] 其中
- [0723] 位置12的K残基(表示为K^{*})被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0724] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0725] NMe-表示N端氨基酸残基被N-甲基化;
- [0726] 或其药学上可接受的盐。
- [0727] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:235):
- [0728] 戊酰基-VLSLDvPIK^{*}LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0729] 其中
- [0730] 位置11的K残基(表示为K^{*})被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与-{AEEA}-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0731] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0732] 戊酰基-表示N端氨基酸残基被戊酰基酰化;
- [0733] 或其药学上可接受的盐。
- [0734] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:236):
- [0735] Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0736] 其中
- [0737] 位置12的K残基(表示为K^{*})被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0738] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0739] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0740] 或其药学上可接受的盐。
- [0741] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:237):
- [0742] NMeIVLSLDvPIK^{*}LK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0743] 其中
- [0744] 位置12的K残基(表示为K^{*})被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0745] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0746] NMe-表示N端氨基酸残基被N-甲基化;
- [0747] 或其药学上可接受的盐。
- [0748] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:238):
- [0749] Ac-IVLSLDvPIK^{*}LK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0750] 其中
- [0751] 位置12的K残基(表示为K^{*})被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与-{AEEA}₂-gGlu-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0752] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0753] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;

- [0754] 或其药学上可接受的盐。
- [0755] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:241):
- [0756] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0757] 其中
- [0758] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使其侧链的 ϵ -氨基与- {gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0759] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0760] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0761] 或其药学上可接受的盐。
- [0762] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:242):
- [0763] NMeIVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKEQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0764] 其中
- [0765] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与- {gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0766] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0767] NMe-表示N端氨基酸残基被N-甲基化;
- [0768] 或其药学上可接受的盐。
- [0769] 在一个实施方案中,该化合物是具有以下氨基酸序列的肽 (SEQ ID NO:243):
- [0770] Ac-IVLSLDvPIKLK*KILLEQEKQKKQREQAETNAibQILAQV-NH₂
- [0771] 其中
- [0772] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与- {gGlu}₂-C(O)(CH₂)₁₈COOH共价结合;
- [0773] -NH₂表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;并且
- [0774] Ac-表示N端氨基酸残基被乙酰化;
- [0775] 或其药学上可接受的盐。
- [0776] 本公开内容的化合物可以以药学上可接受的盐的形式制备和使用。药学上可接受的盐及其制备方法是本领域众所周知的(参见,例如,Stahl等人“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”, Second Revised Edition, Wiley-VCH, 2011; 和Berge等人, “Pharmaceutical Salts,” Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1)。药学上可接受的盐的例子包括三氟乙酸盐、钠盐、乙酸盐和盐酸盐。
- [0777] 化合物合成
- [0778] 可以使用各种方法来制备本公开内容的化合物。化合物可以通过在溶液中或在固体支持物上合成来制备,随后进行分离和纯化。或者,可以通过在引入编码肽的DNA序列的宿主细胞中进行基因表达来制备肽。基因表达也可以在不使用细胞系统的情况下实现。也可以使用这些方法的组合。
- [0779] 具体而言,可通过在合适的树脂上进行固相合成来制备化合物。固相肽合成是一种成熟的方法(参见,例如,Stewart和Young, “Solid Phase Peptide Synthesis”, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984; 和Atherton和Sheppard, “Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach”, Oxford-IRL Press, New York, 1989)。

[0780] 可使用标准手动或自动固相合成程序来制备化合物。自动肽合成仪可从例如 Applied Biosystems (Foster City, CA) 和 Protein Technologies Inc. (Tucson, AZ) 商购获得。用于固相合成的试剂可从商业来源轻松获得。可根据制造商的说明来使用固相合成仪,以封闭干扰基团、在反应过程中保护氨基酸、偶联、脱保护和未反应的氨基酸的封端。

[0781] 可以通过将N端受保护的氨基酸(其羧基端附着到带有可裂解接头的惰性固体支持物上来启动固相合成。固体支持物可以是任何允许初始氨基酸偶联的聚合物,例如三苯甲基树脂、氯三苯甲基树脂、Wang树脂或Rink树脂,其中羧基(或Rink树脂的羧酰胺基团)与树脂的连接对酸敏感(当使用Fmoc策略时)。支持物必须是在肽合成过程中用于脱保护 α -氨基的条件下稳定的支持物。

[0782] 在N端受保护的第一个氨基酸与固体支持物偶联后,使用试剂(例如三氟乙酸(TFA)或哌啶)去除该氨基酸的 α -氨基保护基。然后使用适当的酰胺偶联剂,按照肽序列所代表的顺序依次偶联剩余的受保护氨基酸或将其作为预先形成的二肽、三肽或四肽添加。偶联剂的例子包括六氟磷酸苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)磷(BOP)、六氟磷酸盐苯并三唑四甲基脲(HBTU)、六氟磷酸盐氮杂苯并三唑四甲基脲(HATU)、二异丙基碳二酰亚胺(DIC)、1-羟基苯并三唑(HOBT)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑及其组合。通常,偶联在室温下在惰性溶剂(例如二甲基甲酰胺(DMF)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)或二氯甲烷(DCM))中进行。

[0783] 通常,氨基酸的反应性侧链基团用合适的封闭基团保护。这些保护基团在组装所需肽后被去除,并且可以与所需产物从树脂上的裂解在相同条件下同时去除。保护基团及其引入程序是本领域众所周知的(参见,例如, Greene和Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd ed., 1999, Wiley&Sons)。保护基团的例子包括叔丁氧羰基(tBoc)和苄基甲氧羰基(Fmoc)。

[0784] 可以通过选择性地功能化X12表示位置处的赖氨酸(K)残基来引入白蛋白结合部分。因此,赖氨酸残基可以包含侧链保护基,该侧链保护基可以被选择性地去除,而其他侧链保护基保持完整,使得脱保护的赖氨酸残基可以被白蛋白结合部分选择性地功能化。白蛋白结合部分与赖氨酸侧链的 ϵ -氨基的缀合可以通过酰化反应或本领域已知的其他合适反应实现。

[0785] 举例来说,赖氨酸残基可以用1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)-3-甲基丁基("ivDde")保护基保护,该保护基对高度亲核的碱(例如DMF中的4%胂)不稳定(参见 Chhabra等人, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1603)。因此,如果N端氨基和所有侧链官能基都受到酸不稳定保护基的保护,则可以使用高度亲核性的碱选择性地去除ivDde基团。然后将所得的游离氨基与白蛋白结合部分缀合,例如通过酰化。或者,赖氨酸残基可以用(4-甲氧基苯基)二苯甲基("Mmt")保护基保护,该保护基对非常温和的酸(例如二氯甲烷中的乙酸和三氟乙醇)不稳定(参见 Dubowchik等人, Tetrahedron Lett., 1997, 38(30), 5257)。因此,如果N端氨基和所有侧链官能基都受到仅对强酸不稳定的保护基的保护,则可以使用例如乙酸和三氟乙醇于二氯甲烷中的混合物(例如,比例为1:2:7)选择性地去除Mmt基团。然后将所得的游离氨基与白蛋白结合部分缀合,例如通过酰化。

[0786] 或者,可以在肽合成过程中使用预功能化构建块作为偶联伴侣,将白蛋白结合部分与赖氨酸一起引入。此类预功能化构建块的例子包括Fmoc-L-Lys[gGlu(OtBu)-C(O)(CH₂)₁₈-C(O)OtBu]-OH, Fmoc-L-Lys[gGlu(OtBu)-C(O)(CH₂)₁₆-C(O)OtBu]-OH, Fmoc-L-Lys

[gGlu(OtBu)-C(O)(CH₂)₁₄-C(O)OtBu]-OH和Fmoc-L-Lys[{AEEA}₂-gGlu(OtBu)-C(O)(CH₂)₁₆-C(O)OtBu]-OH。

[0787] 如果需要,可以对肽链的N端进行修饰,例如通过酰化。对于C端酰胺肽的合成,通常使用包含Rink酰胺4-甲苯氢胺(MBHA)或Rink酰胺AM接头的树脂进行Fmoc合成,而MBHA树脂通常用于tBoc合成。

[0788] 合成完成后,使用标准处理方法将肽从固相支持物上裂解下来,同时进行侧链脱保护。这可以通过使用King混合物(King等人,Int.J.Peptide Protein Res.,1990,36,255-266)或本领域已知的类似裂解混合物来实现。

[0789] 如果需要,可以通过色谱法(例如,通过制备型RP-HPLC)纯化原材料。粗肽通常使用RP-HPLC在C8或C18柱上纯化,使用0.05至0.1%三氟乙酸(TFA)的水-乙腈梯度。肽的纯度可以通过分析型RP-HPLC验证。肽的身份可以通过质谱法验证。可以使用诸如冻干的技术以固体形式(例如,作为干粉)分离化合物。

[0790] 本公开内容还涉及用于合成本发明的化合物的中间化合物。具体而言,提供了一种化合物,其是包含本文公开的式(I)的氨基酸序列的肽,其中残基X1至X11和X13至X38具有与式(I)相关的含义,并且X12是赖氨酸(K);或其盐。所述化合物可用作制备本公开内容的化合物的中间体,其可通过将白蛋白结合部分与X12处的赖氨酸侧链的ε-氨基缀合而获得。可在肽仍附着于固相时添加白蛋白结合部分。添加白蛋白结合部分后,可将肽从树脂中释放并纯化。

[0791] 制备本公开内容的化合物的具体方法在以下实施例中描述。每种所述途径的具体合成步骤可按不同方式组合以制备化合物。试剂和起始材料易于获得或可通过本领域已知的方法制备。

[0792] 药物组合物

[0793] 本文还公开了包含本公开内容的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0794] 药物组合物可含有约0.1%至约99.9%重量的本公开内容的化合物和约99.9%至约0.1%重量的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。在一个实例中,药物组合物包含约5%至约75%重量的本公开内容的化合物,其余为合适的药用载体、稀释剂或赋形剂。制备药物组合物的方法是本领域技术人员已知的,或明显的,例如来自文献,例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,22nd Edition,Pharmaceutical Press。

[0795] 在一个实施方案中,药物组合物还包含一种或多种额外的治疗剂。

[0796] 药物组合物可适合用于通过口服、吸入或肠胃外途径施用,例如皮下、静脉内、腹膜内、肌肉内或透皮施用。具体而言,该药物组合物可适用于皮下施用。在一个实施方案中,该药物组合物是适用于通过笔或自动注射器装置施用的即用型组合物。

[0797] 该化合物可表现出所需的溶解度、化学稳定性和/或物理稳定性,特别地在生理pH值的溶剂和含有抗菌防腐剂(例如苯酚或间甲酚)的溶剂中。因此,该化合物可能特别适合用于溶液形式的药物组合物中。

[0798] 在一个具体的实施方案中,该药物组合物是溶液,该溶液包含溶剂和溶解在其中的本公开内容的化合物和选自苯酚和间甲酚的抗菌防腐剂;其中本公开内容的化合物的存在量为至少1mg/ml、至少5mg/ml、至少10mg/ml或至少20mg/ml;并且其中溶液的pH值在25℃

下测量时为pH6至8(例如pH7.0或pH7.4)。

[0799] 治疗用途

[0800] 本公开内容的化合物可用于治疗,并且可用于治疗或预防多种疾病。因此,在其他方面,本公开内容涉及化合物在治疗中的用途以及涉及治疗方法,其中向患者施用有效量的本公开内容的化合物。本公开内容还涉及化合物用于制造用于治疗的药物的用途。化合物特别可用于治疗可通过激动CRF2受体来治疗或预防的疾病。

[0801] 本文使用的术语“治疗/疗法(therapy)”是指治疗或预防患者的疾病。

[0802] 本文使用的术语“治疗”(“treat”或“treating”)包括阻止、抑制、减缓、停止或逆转患者中现有疾病的进展或严重程度。治疗可以消除疾病;阻止或减缓患者的疾病;抑制或减缓患者中新疾病的发展;降低目前患有或以前患有疾病的患者中的症状和/或复发的频率或严重程度;和/或延长,即增加患者的寿命。具体而言,疾病的治疗可以导致疾病或其症状的治愈、缩短其持续时间、改善、减缓或抑制其进展或恶化。

[0803] 本文使用的术语“预防”(“prevent”或“preventing”)是指抑制或延迟患者疾病的发作。

[0804] 本文所用的术语“疾病”是指损害或干扰细胞、组织或器官正常功能的任何病状或病症。

[0805] 本文所用的术语“患者”是指哺乳动物,例如人类、小鼠、豚鼠、大鼠、狗或猫。在具体的实施方案中,患者是人类患者。

[0806] 本文所用的术语“有效量”是指本公开内容的化合物的量或剂量,其在向患者施用单剂量或多剂量后,在患者中提供所需效果。主治诊断医生可以通过使用已知技术并观察在类似情况下获得的结果来容易地确定有效量。在确定患者的有效量时,主治诊断医生会考虑许多因素,包括但不限于:哺乳动物的种类;其体型、年龄和总体健康状况;所牵涉的特定疾病;疾病的程度或牵涉情况或严重程度;个体患者的反应;施用的特定化合物;施用方式;所施用的制剂的生物利用度特性;所选的剂量方案;伴随药物的使用;以及其他相关情况。

[0807] 本公开内容的化合物可以在很宽的剂量范围内有效。例如,单位剂量可以在约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约50mg/kg体重的范围内。例如,对于口服施用,单位剂量可以在约500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约50mg/kg的范围内。对于肠胃外施用途径,例如通过皮下、静脉内、腹膜内、肌肉内或透皮施用,单位剂量可以在约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的范围内,并且对于吸入作为施用途径,单位剂量可以在约1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1mg/kg的范围内;特别地在约30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的范围内,

[0808] 在一个实施方案中,化合物通过每日一次施用、每周一次、每个月两次(bi-monthly)或每月一次施用来施用。

[0809] 化合物可以与一种或多种其他治疗剂组合施用。本文使用的术语“组合”是指与一种或多种其他治疗剂同时、顺序或在单一组合制剂中施用本公开内容的化合物。

[0810] 本公开内容的化合物可以口服或通过肠胃外途径施用,例如通过皮下、静脉内、腹膜内、肌肉内或透皮施用或通过吸入施用。

[0811] 在具体的实施方案中,化合物通过皮下施用。化合物可以由医生、护士施用或使用注射装置自行施用。应理解,注射体积的规格和量由熟练的从业者确定。在一个实施方案中,注射体积的量小于或等于2ml,例如小于或等于1ml。在另一个实施方案中,使用大于或

等于27,例如大于或等于29的针头规格。可以使用自动注射器或多剂量递送装置进行施用。

[0812] 本公开内容的化合物可用于治疗可通过激动CRF2受体来治疗或预防的疾病。

[0813] 该化合物特别适用于治疗或预防心血管疾病、肥胖症和糖尿病。因此,本公开内容的实施方案涉及化合物在治疗或预防患者的心血管疾病、肥胖症、糖尿病、肌肉减少症特别地肥胖相关的肌肉减少症、恶病质、心力衰竭和肺动脉高压中的用途。

[0814] 本公开内容还涉及治疗或预防患者的心血管疾病、肥胖症、糖尿病、肾病、肌肉减少症特别地肥胖相关的肌肉减少症、恶病质、心力衰竭和肺动脉高压的方法,包括向患者施用有效量的本公开内容的化合物。此外,本公开内容还涉及化合物在制造用于治疗或预防患者的心血管疾病、肥胖症、糖尿病、肾病、肌肉减少症特别地肥胖相关的肌肉减少症、恶病质、心力衰竭和肺动脉高压的药物中的用途。

[0815] 可以使用本发明化合物治疗或预防的心血管疾病的例子包括心力衰竭、高血压、血脂异常、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病和中风。化合物在这些病状中的作用可能是由于其对体重的影响或与其对体重的影响有关,或者可能独立于其。在具体的实施方案中,化合物单独地或者在标准治疗的基础上用于治疗或预防心力衰竭,标准治疗包括但不限于血管紧张素酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、血管紧张素受体/脑啡肽酶抑制剂(ARNi)、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素拮抗剂、SGLT1抑制剂、SGLT2抑制剂、利尿剂。

[0816] 化合物还可用于治疗或预防肥胖症和由体重过重引起或特征化的其他疾病,例如肥胖相关炎症、肥胖相关肌肉减少症、肥胖相关胆囊疾病和肥胖引起的睡眠呼吸暂停。对于人类成年患者而言,肥胖可定义为体重指数(BMI)大于或等于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 。BMI是体重对身高的简单指数,其常用于对成人进行超重和肥胖分类。其定义为一个人的体重(以千克为单位)除以其身高(以米为单位)的平方,因此以 kg/m^2 为单位表示。该化合物可与一种或多种用于治疗肥胖的其他治疗剂组合施用。或者或另外地,治疗可与饮食和运动相结合。

[0817] 该化合物还可用于治疗或预防糖尿病,特别地II型糖尿病。所述化合物可单独施用或与一种或多种用于治疗糖尿病的其他治疗剂(例如一种或多种选自二甲双胍、噻唑烷二酮(TZD)、磺酰脲(SU)、二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP1)激动剂和钠葡萄糖共转运体(SGLT)抑制剂的药剂)组合施用。或者或另外地,治疗可与饮食和运动相结合。所述化合物还可用于治疗或预防高血糖症、I型糖尿病和葡萄糖耐量受损。

[0818] 所述化合物还可用于治疗或预防其他疾病,例如代谢综合征、肾病、退行性疾病(例如神经退行性疾病)或伴有恶心或呕吐的疾病。特别地在单独或在标准治疗的基础上治疗或预防肌肉减少症特别地肥胖相关肌肉减少症、恶病质、心力衰竭和肺动脉高压方面。

[0819] 本发明通过以下实施例进一步说明,这些实施例仅用于说明目的。这些实施例不应被解释为以任何方式限制本公开内容的范围或内容。

实施例

[0820] 缩写

[0821] 实施例和本文其他地方中使用了某些缩写:

[0822] “AA”指氨基酸;

[0823] “AEEA”指[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰基;

[0824] “Aib”指2-氨基异丁酸;

- [0825] “AUC”指曲线下面积；
[0826] “cAMP”指环腺苷单磷酸；
[0827] “Boc”指叔丁氧羰基；
[0828] “BOP”指六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧)三(二甲氨基)磷；
[0829] “BSA”指牛血清白蛋白；
[0830] “tBu”指叔丁基；
[0831] “DCM”指二氯甲烷；
[0832] “Dde”指1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己亚基)-乙基；
[0833] “IvDde”指1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己亚基)-3-甲基-丁基；
[0834] “DIC”指N,N'-二异丙基碳二酰亚胺；
[0835] “DIPEA”指N,N-二异丙基乙胺；
[0836] “DMEM”指杜氏改良伊格尔培养基；
[0837] “DMF”指二甲基甲酰胺；
[0838] “DMSO”指二甲基亚砷；
[0839] “EDT”指乙烷二硫醇；
[0840] “FA”指甲酸；
[0841] “FBS”指胎牛血清；
[0842] “Fmoc”指苄氧羰基；
[0843] “gGlu”指 γ -谷氨酸(γ E)；
[0844] “HATU”指O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐；
[0845] “HBSS”指Hanks平衡盐溶液；
[0846] “HBTU”指2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐；
[0847] “HEPES”指2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸；
[0848] “HOAt”指1-羟基-7-氮杂苯并三唑；
[0849] “HOBt”指1-羟基苯并三唑；
[0850] “HOSu”指N-羟基琥珀酰亚胺；
[0851] “HPLC”指高效液相色谱法；
[0852] “hr”指小时；
[0853] “HTRF”指均相时间分辨荧光；
[0854] “IBMX”指3-异丁基-1-甲基黄嘌呤；
[0855] “i.v.”指静脉注射；
[0856] “kDa”指千道尔顿；
[0857] “LC/MS”指液相色谱/质谱法；
[0858] “Mmt”指单甲氧基三苯甲基；
[0859] “MS”指质谱法；
[0860] “OtBu”指O-叔丁基；
[0861] “Palm”指棕榈酰基；
[0862] “Pbf”指2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基；
[0863] “PBS”指磷酸盐缓冲溶液；

- [0864] “PK”指药代动力学；
- [0865] “RP-HPLC”指反相高效液相色谱法；
- [0866] “s.c.”指皮下；
- [0867] “SEM”指平均值标准误差；
- [0868] “Stea”指硬脂基；
- [0869] “TIPS”指三异丙基硅烷；
- [0870] “TFA”指三氟乙酸；
- [0871] “Trt”指三苯甲基；并且
- [0872] “UV”指紫外线。
- [0873] 材料和方法
- [0874] 在实施例中描述的合成程序中采用了以下起始材料和方法。
- [0875] 100-200目的Rink Amide AM Resin LL 0.29mmol/g (4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨基树脂, Novabiochem) 用于合成所有肽酰胺。
- [0876] Fmoc保护的天然氨基酸购自Novabiochem、Iris Biotech、Bachem或Chem-Impex International。合成中使用了以下标准氨基酸：Fmoc-L-Ala-OH, Fmoc-L-Arg (Pbf) -OH, Fmoc-L-Asn (Trt) -OH, Fmoc-L-Asp (OMpe) -OH, Fmoc-L-Gln (Trt) -OH, Fmoc-L-Glu (OtBu) -OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Lys (Boc) -OH, Fmoc-L-Pro-OH, Fmoc-L-Ser (tBu) -OH, Fmoc-L-Thr (tBu) -OH, Fmoc-L-Val-OH。
- [0877] 此外, 以下氨基酸均购自Novabiochem, Iris Biotech, Bachem, Chem-Impex International, FluoroChem, GL Biochem, Alchem Pharmtech或Aurum Pharmatech: Fmoc-L-Lys (Dde) -OH, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-D-Val-OH, Fmoc-D-Ile-OH, Fmoc-D-Leu-OH, Fmoc-D-Ser (tBu) -OH, Fmoc-N-甲基-L-Ile, Fmoc-L-Abu-OH, Fmoc-L-Asn (Me₂) -OH, Fmoc-L-HSer (Trt) -OH, N-Boc-4-(Fmoc-氨基)哌啶-4-羧酸, Fmoc-L-Nva-OH, Fmoc- α -Me-L-Lys (Boc) -OH, Fmoc- α -Me-L-Leu-OH, Fmoc-L-Dap (Boc) -OH, Fmoc-4-氨基-四氢吡喃-4-羧酸, 1-(Fmoc-氨基)环己烷羧酸, Fmoc-1-氨基环戊烷-1-羧酸, 1-(Fmoc-氨基)环丙烷羧酸。
- [0878] 以下侧链构建块获自Iris Biotech、TCI、Merck、BLD pharm: Fmoc-AEEA-OH、Fmoc-L-Glu-OtBu、十四烷二酸 (HO-C(O) (CH₂)₁₂COOH)、16-(叔丁氧基)-16-氧代十六烷酸 (HO-C(O) (CH₂)₁₆COOtBu)、18-(叔丁氧基)-18-氧代十八烷酸 (HO-C(O) (CH₂)₁₆COOtBu)、二十烷二酸 (HO-C(O) (CH₂)₁₈COOH)。
- [0879] 丙酸、丁酸、戊酸、3-甲基丁酸、叔丁氧基羰基叔丁基碳酸酯和乙酸酐购自TCI、FluoroChem、Fluka或Sigma-Aldrich。
- [0880] 粗肽在配有C4柱的制备型HPLC Waters系统上纯化。具体来说, 使用以下柱: Reprosil (Dr. Maish) Gold C4 Prep, 250x40mm, **120Å**, 5 μ m。
- [0881] 使用乙腈+0.1% TFA和水+0.1% TFA作为洗脱液。收集含有产物的级分并冻干以获得纯化产物, 通常为TFA盐。
- [0882] TFA到HCl的离子交换按照以下方案进行: 将10当量的50mM HCl添加到肽中。通过用H₂O/ACN 80:20溶液稀释样品, 达到1mg/ml的最终浓度。冻干后, 将肽溶解在H₂O/ACN 80:20中并再次冻干。用¹⁹F NMR检查离子交换的完整性。

[0883] 通过超高效液相色谱-紫外和质谱检测 (UPLC-UV-MS) 对粗肽和纯化肽进行分析。根据以下方法之一进行分析性UPLC:

[0884] 方法A:

[0885] 在214nm处检测

[0886] 色谱柱:Acquity Waters BEH C4, **300Å**, 1.7μm(2.1x100mm), 45℃

[0887] 溶剂:H2O+0.1% TFA:ACN+0.1% TFA(流速0.4ml/min)

[0888] 梯度:70:30 (0min) 至70:30 (1min) 至50:50 (5min) 至10:90 (5.2min) 至10:90 (5.5min) 至70:30 (5.7min) 至70:30 (6min)

[0889] 质谱分析仪:Waters SQ检测器,采用正离子检测模式的电喷雾电离

[0890] 方法B:

[0891] 在214nm处检测

[0892] 色谱柱:Acquity Waters BEH C4, **300Å**, 1.7μm(2.1x100mm), 45℃

[0893] 溶剂:H2O+0.1% TFA:ACN+0.1% TFA(流速0.4ml/min)

[0894] 梯度:65:35 (0min) 至65:35 (1min) 至45:55 (5min) 至10:90 (5.2min) 至10:90 (5.5min) 至65:35 (5.7min) 至65:35 (6min)

[0895] 质谱分析仪:Waters SQ检测器,采用正离子检测模式的电喷雾电离。

[0896] 实施例1:一般合成程序SEQ ID NO:1-145

[0897] 所有肽 (SEQ ID NO:1-145) 的合成均采用标准Fmoc逐步固相合成 (SPPS) 在 Liberty Blue微波合成仪 (CEM corp.) 上进行。组装采用Rink amide AM Resin LL 0.29mmol/g以0.1mmol规模进行,使用DIC/Oxyma活化。使用DMF作为溶剂。除精氨酸和在α甲基化者后引入的氨基酸 (其经历双偶联) 外,序列均采用单偶联组装。对于修饰的赖氨酸侧链,在位置12处使用Fmoc-L-Lys (Dde) -OH。

[0898] 采用以下条件:

[0899] 标准脱保护:DMF中的20%哌啶,2x120秒,90℃

[0900] 洗涤:4xDMF。

[0901] 标准单偶联:5当量AA 0.4M/5当量DIC 1M/5当量Oxyma 1M,120秒,90℃

[0902] 洗涤:4xDMF。

[0903] 组装结束时,根据肽序列,如实施例2-9中所述,对肽的N端进行修饰。

[0904] 通过滴加2%胍一水合物并用DMF/DCM/DMF (各6/6/6次) 洗涤树脂,去除Lys12上的Dde基团。

[0905] 除去Dde基团后,按照实施例2-9中所述的方法根据肽序列侧链衍生化对树脂进行处理。

[0906] 使用以下裂解混合物从树脂上裂解肽:87.5% TFA、5% 苯酚、5% 水、2.5% TIPS,持续1.5至2.5小时。合成中使用的树脂使得C端作为伯酰胺从树脂上裂解下来。

[0907] 通过过滤收集裂解混合物,将粗肽沉淀在甲基叔丁基醚中,离心,除去上清液,将新鲜的乙醚加入到肽中并重新离心两次;然后将粗肽冻干。

[0908] 通过分析型UPLC分析肽并通过ESI⁺质谱法验证。采用常规制备型RP-HPLC纯化程序对粗肽进行纯化。

[0909] 实施例2:合成具有seq ID 125的肽

[0910] 按照实施例1中描述的程序制备具有seq ID 125的化合物。使用100-200目的Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29mmol/g (4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨甲基树脂)。采用DIC/Oxyma活化的自动Fmoc合成策略。在位置12,在固相合成方案中使用Fmoc-L-Lys (Dde) -OH。

[0911] 组装结束时,肽的N端与乙酸酐(相对于树脂载量过量10当量,Sigma-Aldrich)在DMF中反应;将混合物在室温下摇动30分钟,并通过Kaiser测试监测反应。

[0912] 如实施例1中所述,去除Lys12上的Dde保护基。

[0913] 使用Fmoc-L-Glu-OtBu在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量)将谷氨酸的 γ -羧基端附接到Lys的 ϵ -氨基上。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。通过用20% (v/v) 哌啶/DMF溶液处理三次(每次3分钟)去除谷氨酸上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)树脂。Fmoc脱保护完成后,对肽树脂等分试样进行的Kaiser测试呈阳性。

[0914] 使用18-(叔丁氧基)-18-氧代十八烷酸($\text{HO-C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOtBu}$) 在DMF中采用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量5当量)进行白蛋白结合部分的附接。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。

[0915] 按照实施例1中的描述从树脂上裂解下肽。使用乙腈/水梯度(含0.1% TFA)在Reposil Gold C4 Prep(Dr Maisch) 250x40mm、**120Å**、5 μm 上通过制备型RP-HPLC纯化粗产物。纯化的肽通过LC/MS分析,如实施例10中所述。

[0916] 实施例3:合成具有seq ID 9的肽

[0917] 按照实施例1中描述的程序制备具有seq ID 9的化合物。使用100-200目的Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29mmol/g (4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨甲基树脂)。采用DIC/Oxyma活化的自动Fmoc合成策略。在位置12,在固相合成方案中使用Fmoc-L-Lys (Dde) -OH。

[0918] 组装结束时,肽的N端与3-甲基丁酸在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量,Sigma-Aldrich)反应;混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。

[0919] 如实施例1中所述,去除Lys12上的Dde保护基。

[0920] 使用Fmoc-L-Glu-OtBu在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量)将谷氨酸的 γ -羧基端附接到Lys的 ϵ -氨基上。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。通过用20% (v/v) 哌啶/DMF溶液处理谷氨酸三次(每次3分钟)去除谷氨酸上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)树脂。Fmoc脱保护完成后,对肽树脂等分试样进行的Kaiser测试呈阳性。

[0921] 使用16-(叔丁氧基)-16-氧代十六烷酸($\text{HO-C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOtBu}$) 在DMF中采用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量5当量)进行白蛋白结合部分的附接。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。

[0922] 按照实施例1中的描述从树脂上裂解下肽。使用乙腈/水梯度(含0.1% TFA)在Reposil Gold C4 Prep(Dr Maisch) 250x40mm、**120Å**、5 μm 上通过制备型RP-HPLC纯化粗产物。纯化的肽通过LC/MS分析,如实施例10中所述。

[0923] 实施例4:合成具有seq ID 7的肽

[0924] 按照实施例1中描述的程序制备具有seq ID 7的化合物。使用100-200目的Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29mmol/g (4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨甲基树脂)。采用DIC/Oxyma活化的自动Fmoc合成策略。在位置12,在固相合成方案中使用Fmoc-L-Lys (Dde) -OH。

[0925] 组装结束时,肽的N端用丁酸在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量,TCI)酰化;混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。

[0926] 如实施例1中所述,去除Lys12上的Dde保护基。

[0927] 使用Fmoc-L-Glu-OtBu在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量)将谷氨酸的 γ -羧基端附接到Lys的 ϵ -氨基上。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。通过用20% (v/v) 哌啶/DMF溶液处理三次(每次3分钟)去除谷氨酸上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)树脂。Fmoc脱保护完成后,对肽树脂等分试样进行的Kaiser测试呈阳性。

[0928] 使用16-(叔丁氧基)-16-氧代十六烷酸($\text{HO}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOtBu}$) 在DMF中采用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量5当量)进行白蛋白结合部分的附接。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。

[0929] 按照实施例1中的描述从树脂上裂解下肽。使用乙腈/水梯度(含0.1% TFA)在Reposil Gold C4 Prep(Dr Maisch) 250x40mm、**120Å**、5 μm 上通过制备型RP-HPLC纯化粗产物。纯化的肽通过LC/MS分析,如实施例10中所述。

[0930] 实施例5:合成具有Seq ID 86的肽

[0931] 按照实施例1中描述的程序制备具有seq ID 86的化合物。使用100-200目的Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29mmol/g (4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨甲基树脂)。采用DIC/Oxyma活化的自动Fmoc合成策略。在位置12,在固相合成方案中使用Fmoc-L-Lys (Dde) -OH。

[0932] 在组装结束时,肽的N端用戊酸在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量,Sigma-Aldrich)酰化;将混合物在室温下摇动1小时,并用Kaiser测试监测反应。

[0933] 如实施例1中所述,去除Lys12上的Dde保护基。

[0934] 使用Fmoc-L-Glu-OtBu在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量)将谷氨酸的 γ -羧基端附接到Lys的 ϵ -氨基上。将混合物在室温下摇动1小时,并用Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。通过用20% (v/v) 哌啶/DMF溶液处理两次,每次5分钟(每次25毫升),去除谷氨酸上的Fmoc基团。用NMP/DCM/NMP洗涤(各6/6/6次)树脂。Fmoc脱保护完成后,对肽树脂等分试样进行的Kaiser测试为阳性。

[0935] 使用十四烷二酸($\text{HO}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{12}-\text{COOH}$) 在NMP中采用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量5当量)进行白蛋白结合部分的附接。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用NMP/DCM/NMP洗涤(各6/6/6次)。

[0936] 按照实施例1中的描述从树脂上裂解下肽。使用乙腈/水梯度(含0.1% TFA)在Reposil Gold C4 Prep(Dr Maisch) 250x40mm、**120Å**、5 μm 上通过制备型RP-HPLC纯化粗产物。纯化的肽通过LC/MS分析,如实施例10中所述。

[0937] 实施例6:合成具有Seq ID 42的肽

[0938] 按照实施例1中描述的程序制备具有Seq ID 42的化合物。使用100-200目的Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29mmol/g (4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨甲基树脂)。采用DIC/Oxyma活化的自动Fmoc合成策略。在位置12,在固相合成方案中使用Fmoc-L-Lys (Dde) -OH。

[0939] 在组装结束时,肽的N端用乙酸酐(相对于树脂载量过量10当量,Sigma-Aldrich)在DMF中反应;混合物在室温下摇动30分钟,并通过Kaiser测试监测反应。

[0940] 如实施例1中所述,去除Lys12上的Dde保护基。

[0941] 在DMF中使用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量)将Fmoc-AEEA-OH附接到Lys的 ϵ -氨基上。混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。通过用20% (v/v) 哌啶/DMF溶液处理树脂三次(每次3分钟)去除AEEA上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)树脂。Fmoc脱保护完成后,对肽树脂等分试样进行的Kaiser测试呈阳性。

[0942] 在DMF中使用DIC/HOAt方法将第二个Fmoc-AEEA-OH附接到脱保护的氨基上,然后如上所述从Fmoc上脱保护。

[0943] 使用Fmoc-L-Glu-OtBu在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量)将谷氨酸的 γ -羧基端附接到脱保护的氨基上。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。通过用20% (v/v) 哌啶/DMF溶液处理三次(每次3分钟)以除去谷氨酸上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)树脂。Fmoc脱保护完成后,对肽树脂试样进行的Kaiser测试结果呈阳性。

[0944] 使用16-(叔丁氧基)-16-氧代十六烷酸($\text{HO-C(O)(CH}_2\text{)}_{16}\text{COOtBu}$) 在DMF中采用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量5当量)进行白蛋白结合部分的附接。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。

[0945] 按照实施例1中的描述从树脂上裂解下肽。使用乙腈/水梯度(含0.1% TFA)在Reposil Gold C4 Prep(Dr Maisch) 250x40mm、**120Å**、5 μm 上通过制备型RP-HPLC纯化粗产物。纯化的肽通过LC/MS分析,如实施例10中所述。

[0946] 实施例7:合成具有Seq ID 94的肽

[0947] 按照实施例1中描述的程序制备具有seq ID 94的化合物。使用100-200目的Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29mmol/g (4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨甲基树脂)。采用DIC/Oxyma活化的自动Fmoc合成策略。在位置12,在固相合成方案中使用Fmoc-L-Lys (Dde) -OH。

[0948] 组装结束时,肽的N端用丙酸在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量,Sigma-Aldrich)酰化;将混合物在室温下摇动1小时,并用Kaiser测试监测反应。

[0949] 如实施例1中所述,去除Lys12上的Dde保护基。

[0950] 在DMF中使用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量)将Fmoc-AEEA-OH附接到Lys的 ϵ -氨基上。混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。通过用20% (v/v) 哌啶/DMF溶液处理树脂三次(每次3分钟)去除AEEA上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)树脂。Fmoc脱保护完成后,对肽树脂等分试样进行的Kaiser测试呈阳性。

[0951] 在DMF中使用DIC/HOAt方法将第二个Fmoc-AEEA-OH附接到脱保护的氨基上,然后如上所述从Fmoc上脱保护。

[0952] 使用Fmoc-L-Glu-OtBu在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量)将谷氨酸的 γ -羧基端附接到脱保护的氨基上。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。通过用20% (v/v) 哌啶/DMF溶液处理三次(每次3分钟)以除去谷氨酸上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)树脂。Fmoc脱保护完成后,对肽树脂试样进行的Kaiser测试结果呈阳性。

[0953] 使用18-(叔丁氧基)-18-氧代十八烷酸($\text{HO}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOtBu}$) 在DMF中采用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量5当量)进行白蛋白结合部分的附接。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。

[0954] 按照实施例1中的描述从树脂上裂解下肽。使用乙腈/水梯度(含0.1% TFA)在Reposil Gold C4 Prep(Dr Maisch) 250x40mm、**120Å**、5 μm 上通过制备型RP-HPLC纯化粗产物。纯化的肽通过LC/MS分析,如实施例10中所述。

[0955] 实施例8:合成具有seq ID 146的比较肽comp3

[0956] 按照实施例1中描述的程序制备具有以下肽序列的比较化合物(comp3),

[0957] IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQREQAEKNKQILEQV-NH2 (SEQ ID 146)

[0958] 其中

[0959] 位置12的K残基(表示为K*)被化学修饰,使得其侧链的 ϵ -氨基与 $-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$ 共价结合;

[0960] -NH2表示C端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺。使用100-200目的Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29mmol/g (4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨甲基树脂)。采用DIC/Oxyma活化的自动Fmoc合成策略。在位置12,在固相合成方案中使用Fmoc-L-Lys(Dde)-OH。

[0961] 组装结束时,在DMF中使用叔丁氧基羰基叔丁基碳酸酯(相对于树脂载量过量10当量,FluoroChem)保护肽的N端;将混合物在室温下摇动30分钟,并通过Kaiser测试监测反应。

[0962] 如实施例1中所述,去除Lys12上的Dde保护基。

[0963] 在DMF中使用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量)将Fmoc-AEEA-OH附接到Lys的 ϵ -氨基上。混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。通过用20% (v/v) 哌啶/DMF溶液处理树脂三次(每次3分钟)去除AEEA上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)树脂。Fmoc脱保护完成后,对肽树脂等分试样进行的Kaiser测试呈阳性。

[0964] 在DMF中使用DIC/HOAt方法将第二个Fmoc-AEEA-OH附接到脱保护的氨基上,然后如上所述从Fmoc上脱保护。

[0965] 使用Fmoc-L-Glu-OtBu在DMF中采用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量为4当量过量)将谷氨酸的 γ -羧基端附接到脱保护的氨基上。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。通过用20% (v/v) 哌啶/DMF溶液处理三次(每次3分钟)以去除谷氨酸上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)树脂。Fmoc脱保护完成后,对肽树脂等分试样进行的Kaiser测试呈阳性。

[0966] 在DMF中使用DIC/HOAt方法将第二个Fmoc-L-Glu-OtBu附接到脱保护的氨基上,然后如上所述从Fmoc脱保护。用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)树脂。

[0967] 使用16-(叔丁氧基)-16-氧代十六烷酸(HO-C(O)(CH₂)₁₆COOtBu)在DMF中采用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量5当量)进行白蛋白结合部分的附接。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。

[0968] 按照实施例1中的描述从树脂上裂解下肽。使用乙腈/水梯度(含0.1%TFA)在Reposil Gold C4 Prep(Dr Maisch) 250x40mm、**120Å**、5μm上通过制备型RP-HPLC纯化粗产物。纯化的肽通过LC/MS分析,如实施例10中所述。

[0969] 实施例9:合成具有seq ID 41的肽

[0970] 按照实施例1中描述的程序制备具有seq ID 41的化合物。使用100-200目的Novabiochem Rink amide AM Resin LL 0.29mmol/g(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨甲基树脂)。采用DIC/Oxyma活化的自动Fmoc合成策略。在位置12,在固相合成方案中使用Fmoc-L-Lys(Dde)-OH。

[0971] 组装结束时,肽的N端与乙酸酐(相对于树脂载量过量10当量,Sigma-Aldrich)在DMF中反应;将混合物在室温下摇动30分钟,并通过Kaiser测试监测反应。

[0972] 如实施例1中所述,去除Lys12上的保护基。

[0973] 使用Fmoc-L-Glu-OtBu在DMF中采用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量4当量)将谷氨酸的γ-羧基端附接到脱保护的氨基上。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理三次(每次3分钟)以去除谷氨酸上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)树脂。Fmoc脱保护完成后,对肽树脂等分试样进行的Kaiser测试呈阳性。

[0974] 在DMF中使用DIC/HOAt方法将第二个Fmoc-L-Glu-OtBu附接到脱保护的氨基上,然后如上所述从Fmoc脱保护。用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)树脂。

[0975] 使用16-(叔丁氧基)-16-氧代十六烷酸(HO-C(O)(CH₂)₁₆COOtBu)在DMF中采用DIC/HOAt方法(相对于树脂载量过量5当量)进行白蛋白结合部分的附接。将混合物在室温下摇动1小时,并通过Kaiser测试监测反应。过滤树脂并用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。

[0976] 按照实施例1中的描述从树脂上裂解下肽。使用乙腈/水梯度(含0.1%TFA)在Reposil Gold C4 Prep(Dr Maisch) 250x40mm、**120Å**、5μm上通过制备型RP-HPLC纯化粗产物。纯化的肽通过LC/MS分析,如实施例10中所述。

[0977] 实施例10:其他肽的合成

[0978] 以下肽按照实施例1-9中描述的程序合成。除了上述比较肽comp3外,它还包括两个其他比较肽,即分别具有seq ID 147的comp1和具有Seq ID 148的comp2

[0979]

SEQ ID NO.	肽	氨基酸序列	R ^a
147	Comp1	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQ REQAEKNKQILEQV-NH ₂	-{gGlu} ₂ - C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
148	Comp2	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQ REQAEKNKQILEQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
表格说明: K*=侧链衍生化的位置; v=D-缬氨酸; R ^a =K*的侧链衍生化; R*结构如图1所示			

[0980] 这些肽的计算和发现质量及保留时间,以及实施例2-9化合物的质量和保留时间在下表3中列出:

[0981] 表3

[0982]

SEQ ID NO.	计算质量 (M/4+H)+	发现质量 (M/4+H)+	保留时 间(min)	方法
146	1271.0	1271.6	3.42	A
147	1311.3	1312.0	3.50	A
148	1343.6	1343.8	3.39	A
2	1249.3	1249.6	3.48	B
3	1221.0	1221.4	4.10	A
4	1210.6	1211.0	3.47	A
5	1242.2	1242.5	3.70	A
6	1224.5	1224.8	3.28	B

[0983]

SEQ ID NO.	计算质量 (M/4+H)+	发现质量 (M/4+H)+	保留时间(min)	方法
7	1228.0	1228.8	3.35	B
8	1231.5	1232.3	3.52	B
9	1231.5	1231.7	3.57	B
10	1228.0	1228.2	3.76	A
13	1231.5	1231.7	3.78	A
14	1232.0	1232.2	3.74	A
16	1238.5	1238.5	4.53	A
17	1249.5	1249.8	3.34	B
18	1235.0	1235.0	3.50	B
19	1242.0	1242.0	3.34	B
20	1235.0	1234.9	3.21	B
21	1238.6	1238.4	3.30	B
22	1217.2	1217.3	3.63	B
23	1238.5	1238.3	2.93	B
24	1235.0	1234.8	3.98	A
25	1300.5	1300.6	3.62	A
26	1311.1	1310.9	3.42	B
27	1314.6	1314.7	3.62	A
28	1307.6	1307.6	3.89	A
29	1296.8	1296.8	3.77	B
30	1318.1	1317.9	3.71	B
31	1311.1	1310.9	3.94	A
32	1300.3	1300.1	3.78	B
33	1192.9	1193.8	3.00	B
34	1182.4	1182.5	3.46	A
35	1196.4	1196.5	4.31	A
36	1200.0	1200.0	4.45	A
37	1203.5	1203.5	4.62	A
38	1203.4	1203.5	3.59	A
39	1210.7	1210.4	3.36	B
40	1210.5	1210.5	3.57	B
41	1242.7	1243.1	3.06	B
42	1283.0	1283.0	3.37	B
43	1214.0	1213.9	3.37	B
44	1214.0	1213.8	3.58	B
45	1182.2	1182.1	4.21	A
46	1185.9	1185.6	4.30	A
47	1207.0	1207.2	3.36	B
48	1214.0	1213.9	4.63	A

[0984]

SEQ ID NO.	计算质量 (M/4+H)+	发现质量 (M/4+H)+	保留时间(min)	方法
49	1217.5	1217.5	3.44	B
50	1217.5	1217.5	3.63	B
51	1210.5	1210.4	3.55	B
52	1214.0	1213.9	3.60	B
53	1225.0	1225.0	3.47	B
54	1224.7	1224.6	3.45	B
55	1210.7	1211.1	3.25	B
56	1221.5	1221.2	3.55	B
57	1220.7	1221.0	3.27	B
58	1221.0	1220.8	3.45	B
59	1220.5	1220.1	3.54	B
60	1217.0	1216.7	3.49	B
61	1210.0	1209.7	3.42	B
64	1203.5	1203.5	3.79	A
65	1207.0	1206.9	3.85	A
66	1207.0	1206.9	3.85	A
67	1210.5	1210.4	3.88	A
68	1200.0	1199.7	3.69	A
69	1203.4	1203.3	3.69	A
70	1203.7	1203.4	3.59	A
71	1214.4	1214.2	3.66	A
72	1213.7	1213.9	2.44	B
73	1213.9	1213.6	3.83	B
74	1189.2	1188.8	3.87	A
75	1192.7	1192.4	3.89	A
78	1185.7	1185.5	3.37	B
79	1189.2	1189.0	3.45	B
80	1192.7	1192.9	3.68	B
81	1196.2	1196.2	3.71	B
82	1203.4	1203.5	4.19	A
83	1203.4	1203.5	4.19	A
84	1213.7	1213.7	4.04	A
85	1214.5	1214.1	3.22	B
86	1185.7	1185.3	3.40	B
87	1196.4	1196.1	3.53	A
92	1272.5	1273.3	3.33	B
93	1262.0	1262.5	3.67	A
94	1276.0	1275.9	3.23	B
95	1279.6	1279.4	3.39	B

[0985]

SEQ ID NO.	计算质量 (M/4+H)+	发现质量 (M/4+H)+	保留时间(min)	方法
96	1283.0	1283.0	3.58	B
97	1290.0	1289.9	3.54	B
98	1290.1	1289.8	3.62	B
99	1261.8	1262.1	3.15	B
100	1286.5	1286.4	3.68	B
101	1258.3	1258.0	3.33	B
102	1293.6	1293.5	3.62	B
103	1293.6	1293.6	3.76	B
104	1290.0	1290.0	3.70	B
105	1293.6	1293.5	3.73	B
106	1304.3	1304.5	3.39	B
107	1290.3	1290.1	3.60	B
108	1301.0	1300.9	3.66	B
109	1300.3	1300.1	3.47	B
110	1293.5	1293.4	3.71	B
111	1297.1	1297.1	3.80	B
112	1290.0	1289.8	3.71	B
113	1279.5	1279.4	3.94	A
114	1283.0	1282.8	3.90	A
115	1283.3	1283.1	3.80	A
116	1294.0	1293.8	3.84	A
117	1293.3	1293.1	2.64	B
118	1283.0	1283.0	3.99	A
119	1286.6	1286.4	4.03	A
120	1272.3	1272.3	3.87	B
121	1275.8	1275.7	3.91	B
122	1268.8	1268.6	3.84	B
123	1275.8	1275.7	3.88	B
124	1279.3	1279.9	3.94	B
125	1217.5	1217.3	3.80	B
126	1214.0	1213.8	3.76	B
127	1217.5	1217.3	3.92	B
128	1217.7	1217.8	3.74	B
129	1227.7	1227.5	3.66	B
130	1228.5	1228.3	3.88	B
131	1228	1227.6	3.77	B
132	1227.5	1227.2	3.86	B
133	1224.0	1223.8	3.82	B
134	1217.0	1216.8	3.75	B

[0986]

SEQ ID NO.	计算质量 (M/4+H)+	发现质量 (M/4+H)+	保留时间(min)	方法
135	1210.4	1210.3	2.95	B
136	1207.0	1207.1	2.98	B
137	1210.5	1210.2	2.96	B
138	1210.7	1210.4	3.93	A
139	1220.7	1220.8	2.88	B
142	1221.5	1221.3	3.98	A
143	1220.9	1220.6	4.18	B
144	1196.1	1196.2	3.21	A
145	1199.7	1199.7	4.27	A
152	1206.4	1206.2	3.69	A
153	1209.9	1209.6	3.74	A
169	1199.4	1199.2	3.34	A
170	1202.9	1202.8	3.36	A
187	1213.4	1213	4.09	A
188	1216.9	1216.5	4.09	A
154	1199.4	1199.2	3.90	B
155	1202.9	1202.7	3.93	B
176	1182.2	1182.0	3.71	B
177	1185.7	1185.4	3.72	B
159	1175.2	1174.7	3.66	B
160	1185.4	1185	3.53	B
156	1196.2	1195.7	3.99	A
157	1206.4	1206	3.86	A
182	1196.4	1196.1	3.98	B
183	1206.7	1206.2	3.85	B
185	1178.7	1178.3	3.04	A
186	1189.4	1189.9	3.14	B
206	1224.4	1224.0	3.32	C
207	1234.7	1234.5	4.26	A
219	1206.7	1206.3	3.53	C
214	1217.4	1217.0	3.48	A
171	1276.0	1275.6	3.08	A
172	1286.3	1286.1	4.00	B
180	1258.2	1257.9	3.21	A
178	1269.0	1268.6	3.42	B
161	1196.1	1195.6	3.86	A
162	1199.7	1199.2	3.84	A
189	1203.2	1202.7	4.20	A
190	1206.7	1206.3	3.16	C

[0987]

SEQ ID NO.	计算质量 (M/4+H)+	发现质量 (M/4+H)+	保留时间(min)	方法
163	1196.2	1195.9	4.05	A
164	1196.2	1195.9	3.77	A
165	1196.2	1195.7	3.77	A
166	1196.1	1195.8	3.97	A
167	1189.1	1188.8	3.78	A
208	1223.9	1223.6	3.44	A
215	1206.7	1206.4	3.72	C
200	1272.2	1272.3	4.17	B
184	1195.9	1195.8	4.02	B
173	1275.5	1275.1	4.20	B
196	1289.5	1289.1	3.87	A
192	1192.6	1192.3	3.54	A
201	1272.3	1271.9	3.93	A
203	1253.8	1253.7	3.81	A
204	1322.3	1321.9	3.63	A
197	1279.2	1278.9	3.99	A
202	1261.4	1261.2	3.05	C
209	1213.7	1213.2	3.58	C
226	1206.7	1206.1	3.78	C
227	1216.9	1216.8	3.65	C
220	1195.9	1196.0	3.66	C
228	1188.9	1188.9	3.86	C
229	1199.7	1199.2	3.92	A
193	1199.7	1199.7	4.11	A
194	1188.9	1189.1	4.32	A
195	1181.9	1181.5	3.48	C
191	1199.7	1199.1	3.34	C
205	1286.0	1285.7	3.67	C
174	1308.1	1307.8	3.97	B
175	1318.3	1318.7	3.82	B
181	1290.3	1290.5	4.05	B
179	1301.1	1301.4	3.22	B
210	1234.9	1234.8	3.35	C
158	1210.0	1210.0	3.70	C
198	1300.6	1300.8	3.74	A
230	1260.7	1260.5	3.19	C
234	1243.0	1243.1	3.59	A
235	1242.9	1242.7	3.36	C
211	1210.2	1210.5	3.43	C

[0988]

SEQ ID NO.	计算质量 (M/4+H)+	发现质量 (M/4+H)+	保留时间(min)	方法
216	1203.2	1203.0	3.62	A
221	1192.4	1192.3	3.62	C
212	1210.2	1210.0	3.54	C
217	1203.2	1203.1	3.71	A
222	1192.5	1192.4	3.71	C
223	1224.2	1224.2	4.44	C
224	1231.3	1231.6	3.7	D
225	1238.3	1238.3	4.10	D
238	1297.1	1296.9	4.16	A
243	1256.8	1256.6	3.08	C
218	1217.7	1217.6	4	A
239	1279.3	1279.4	3.57	A
213	1224.7	1224.8	3.55	C
236	1297.3	1297.6	3.28	C
241	1257.0	1257.3	4.22	A
237	1290.3	1290.7	3.48	A
242	1250.0	1250.3	3.39	A
233	1254.0	1254.1	3.6	A
231	1261.0	1260.9	3.39	C
168	1210.7	1211.2	3.77	A
232	1246.5	1247.0	4.36	A
240	1282.8	1283.2	4.31	A
244	1242.5	1242.9	4.21	A

[0989] 实施例11:对人类CRF2 α 受体的活性的评估

[0990] 通过功能测定法测定化合物对人类促肾上腺皮质激素释放因子2 α (CRF2 α 受体) 的激动作用,该测定法测量稳定表达人类CRF2 α 受体的TeLoHEAC细胞处理后cAMP的调节作用。

[0991] 将化合物以0.5mM溶解在100%DMSO中,并在100%DMSO中连续稀释(1:2)16个稀释度。然后使用声学液滴喷射仪将每种稀释液中的20nL转移到384孔测定板中。然后向每个孔中加入5 μ L化合物缓冲液(1xHBSS;20mM HEPES)。

[0992] 使用前,将冷冻细胞在37℃下快速解冻,并用20mL细胞缓冲液(1xHBSS;20mM HEPES)洗涤(5分钟,900rpm)。将细胞重悬在加入2mM IBMX的细胞缓冲液中,并调整至2M细胞/ml的细胞密度。

[0993] 将5 μ L细胞(最终细胞密度:10000个细胞/孔)分配到含有化合物的384孔测定板中,并在37℃下孵育30分钟。

[0994] 根据制造商的说明,使用Cisbio 62AM4PEC试剂盒测定处理过的细胞中的cAMP水平。最后,将板在室温下孵育1小时,然后测量665/620nm之间的荧光比。

[0995] 通过将100nM尿皮质素2(UCN2)设置为100%来计算百分比活性值(E%)。通过确定

相对于尿皮质素2引起最大反应的50%激活 (EC50) 的浓度来定量化合物的体外效力。

[0996] 下表4提供了代表性EC50值：

[0997] 表4

[0998]

SEQ ID No.	EC50 [nM]
149 (Comp Y)	0.44
150 (Comp Z)	0.25
151 (Comp X)	0.12
146 (Comp 1)	0.1
147 (Comp 2)	0.18
148 (Comp 3)	0.65
2 (Comp 4)	0.07
5 (Comp 5)	0.09
56 (Comp 10)	0.3
116 (comp 12)	0.37
130 (Comp 13)	0.08
142 (Comp 14)	0.07
4	0.44
8	0.14
3	0.16
6	0.09
9	0.16
7	0.06
10	0.17
13	0.15
14	0.26
92	2.3

[0999]

SEQ ID No.	EC50 [nM]
93	5.08
33	0.47
34	1.61
94	1.48
96	0.49
95	0.76
25	5.02
26	18.63
97	3.17
19	0.28
20	1.09
39	0.53
38	0.49
43	0.3
102	17.59
49	0.92
40	0.25
64	0.19
118	0.6
80	0.35
120	1.33
66	1.05
81	0.8
121	5.76
18	3.55
22	4.44
35	0.23
36	0.14
37	0.13
103	3.09
48	1.35
111	2.58
27	16.89
28	2.2
29	37.17
16	0.13
44	0.25
50	0.26
53	8.05
46	0.7
65	0.1

[1000]

SEQ ID No.	EC50 [nM]
67	0.34
110	0.3
125	0.15
119	1.62
123	0.7
124	0.38
45	0.96
100	0.41
104	0.47
105	0.87
113	0.35
122	0.67
30	0.29
31	0.23
32	1.04
42	3.08
41	1.85
106	0.35
107	1.43
108	1.14
54	0.12
55	0.42
51	0.12
52	0.17
17	0.21
21	0.34
47	0.09
57	0.39
78	0.73
79	0.38
99	6.07
112	0.28
101	1.74
98	0.55
109	1
68	0.05
71	0.21
72	0.14
126	0.05
127	0.08
129	0.14

[1001]

SEQ ID No.	EC50 [nM]
137	0.07
69	0.09
70	0.17
128	0.17
115	0.76
114	0.18
140	0.17
139	0.05
117	0.63
138	0.05
141	0.16
23	0.33
24	0.04
58	0.41
133	0.16
59	0.81
134	0.5
60	0.34
135	0.19
61	0.36
136	0.16
74	0.15
75	0.19
152	0.51
153	0.41
154	0.52
155	0.51
156	0.29
157	0.32
158	0.04)
159	2.97
160	2.08
161	0.32
162	0.49
163	0.3
164	2.43
165	0.64
166	0.77
167	1.15
168	0.8
169	1.34

[1002]

SEQ ID No.	EC50 [nM]
170	1.28
171	5.79
172	16.13
173	28.14
174	16.18
175	18.85
176	0.99
177	0.86
178	6.5
179	15.55
180	10.67
181	24.68
182	1.88
183	2.47
184	4.25
185	3.54
186	0.79
187	0.26
188	0.28
189	0.29
190	0.3
191	0.18
192	0.11
193	0.17
194	0.44
195	0.21
196	2.2
197	1.28
198	1.7
199	0.16
200	0.71
201	1.37
202	1.73
203	0.43
204	1.84
205	1.43
206	0.11
207	0.12
208	0.15
209	0.22
210	0.21

[1003]

SEQ ID No.	EC50 [nM]
211	0.15
212	0.11
213	0.22
214	0.12
215	0.12
216	0.05
217	0.09
218	0.11
219	0.16
220	0.27
221	0.18
222	0.14
223	0.08
224	0.07
225	0.09
226	0.18
227	0.2
228	0.19
229	0.11
230	0.16
231	0.28
232	0.12
233	0.12
234	0.09
235	0.16
236	0.54
237	0.41
238	0.11
239	0.11
240	0.22
241	0.56
242	0.22
243	0.13
244	0.28

[1004] 实施例12:对抗靶标CFR1R受体的活性的评估

[1005] 对抗靶标CFR1R受体的活性的评估采用与针对TeloHEAC细胞系所述相同的程序。

[1006] CRF1R过表达CHO-K1细胞系克隆2购自PerkinElmer。

[1007] 细胞在10cm培养皿中在37℃/5%CO₂下在培养基(F12(Hams)/10%FBS/400μg/ml G418)中生长至接近汇合。在此阶段,收获细胞,在不含G418且含有10%DMSO的培养基中重

悬至1千万/毫升。将1mL小瓶等分试样在异丙醇中缓慢冷冻至-80℃,然后转移到液氮中储存。这些小瓶用于按照上一段中报告的程序进行实验,但用于定义100%活化(100nM的Sauvagine)和细胞密度(最终细胞密度:4000个细胞/孔)的对照孔中使用的化合物除外

[1008] 下表5提供了代表性EC50值:

[1009] 表5

[1010]

SEQ ID No.	EC50 [nM]	E _{max} (%I)
149 (CompY)	>250	4
150 (CompZ)	>250	38
151 (CompX)	25.3	53
146 (Comp1)	100	27
147 (Comp2)	100	22
148 (Comp3)	100	13
2 (Comp 4)	95.41	63
5 (Comp 5)	157.6	48
56 (Comp 10)	>250	3
116 (Comp 12)	>250	0
130 (Comp 13)	>250	4
142 (Comp 14)	>250	3
4	>250	4
8	186.26	50
3	>250	27
6	166.13	56
9	28.24	77
7	101.16	59
10	>250	26
13	>250	24
14	>250	24
92	>250	5
93	>250	6
33	>250	13

[1011]

SEQ ID No.	EC50 [nM]	E _{max} (%I)
34	>250	0
94	>250	0
96	>250	4
95	>250	5
25	>250	6
26	>250	1
97	>250	0
19	>250	6
20	>250	3
39	>250	2
38	>250	6
43	>250	1
102	>250	-5
49	>250	-3
40	>250	0
64	>250	4
118	>250	7
80	>250	10
120	>250	3
66	>250	4
81	>250	6
121	>250	6
18	>250	10
22	>250	3
35	>250	13
36	>250	22
37	>250	22
103	>250	3
48	>250	4
111	>250	-3
27	>250	7
28	>250	6
29	>250	6
16	185.15	47
44	>250	5
50	>250	9
53	>250	5
46	>250	6
65	>250	10
67	>250	8

[1012]

SEQ ID No.	EC50 [nM]	E _{max} (%I)
110	>250	9
125	>250	18
119	>250	5
123	>250	14
124	>250	14
45	>250	5
100	>250	8
104	>250	5
105	>250	10
113	>250	6
122	>250	5
30	>250	15
31	>250	14
32	>250	5
42	>250	1
41	>250	7
106	>250	6
107	>250	0
108	>250	4
54	>250	20
55	>250	5
51	>250	9
52	>250	7
17	>250	12
21	>250	5
47	>250	10
57	>250	24
78	>250	7
79	>250	10
99	>250	0
112	>250	3
101	>250	0
98	>250	-2
109	>250	4
68	>250	8
71	>250	-4
72	>250	18
126	>250	20
127	>250	11
129	235.62	39

[1013]

SEQ ID No.	EC50 [nM]	E _{max} (%I)
137	>250	9
69	>250	3
70	>250	0
128	>250	10
115	>250	4
114	>250	6
140	>250	14
139	>250	13
117	>250	3
138	>250	10
141	>250	32
23	>250	35
24	>250	37
58	>250	6
133	>250	11
59	>250	9
134	>250	10
60	>250	5
135	>250	15
61	>250	3
136	>250	5
74	>250	7
75	>250	3
152	>250	25
153	>250	22
154	>250	24
155	>250	26
156	>250	8
157	>250	30
158	98.7	54
159	>250	4
160	>250	2
161	>250	3
162	>250	0
163	189.69	53
164	>250	14
165	>250	14
166	>250	5
167	>250	7
168	>250	3

[1014]

SEQ ID No.	EC50 [nM]	E _{max} (%I)
169	>250	13
170	>250	5
171	>250	0
172	>250	-6
173	>250	-1
174	>250	11
175	>250	5
176	>250	8
177	>250	10
178	>250	1
179	>250	-4
180	>250	2
181	>250	9
182	>250	1
183	>250	11
184	>250	3
185	>250	2
186	>250	2
187	195.24	37
188	>250	32
189	>250	9
190	>250	9
191	92.86	54
192	>250	19
193	>250	20
194	>250	10
195	*180.45	42
196	>250	9
197	>250	5
198	>250	8
199	>250	11
200	>250	2
201	>250	5
202	>250	8
203	>250	3
204	>250	-2
205	>250	1
206	224.24	42
207	61.36	65
208	83.93	63

[1015]

SEQ ID No.	EC50 [nM]	E _{max} (%I)
209	>250	21
210	>250	35
211	39.91	73
212	228.55	41
213	>250	27
214	>250	34
215	>250	19
216	80.27	61
217	>250	33
218	>250	24
219	222.27	48
220	>250	32
221	22.53	79
222	196.44	50
223	152	58
224	39.53	66
225	73.42	70
226	42.15	82
227	1.74	97
228	90.55	62
229	202.93	43
230	>250	30
231	>250	10
232	>250	13
233	>250	8
234	>250	15
235	>250	27
236	>250	7
237	>250	6
238	>250	12
239	>250	0
240	>250	4
241	>250	7
242	>250	6
243	>250	8
244	>250	8

[1016] 实施例13:对大鼠CRF2 α 的活性的评估

[1017] 本研究中使用的A7R5大鼠主动脉平滑肌细胞系购自ATCC。

[1018] 细胞在10cm培养皿中在37℃/5%CO₂下在培养基(DMEM/10%FBS)中生长至接近汇

合。在此阶段,收获细胞,在培养基中在5%DMSO下重悬至1千万/毫升。将1mL小瓶等分试样在异丙醇中缓慢冷冻至-80℃,然后转移到液氮中储存。

[1019] 这些小瓶用于按照上一段中报告的程序进行实验,但用于定义100%活化(100nM的Sauvagine)和细胞密度(最终细胞密度:5000个细胞/孔)的对照孔中使用的化合物除外。

[1020] 与比较肽11(表2中的Seq ID 85)相比的代表性EC50值列于下表6中:

[1021] 表6

[1022]

SEQ ID	EC ₅₀ [nM]
	0 % HSA
85 (Comp 11)	1.01
40	0.59
144	0.06
145	0.05
86	0.68
87	0.32
206	0.06
189	0.15
215	0.04
230	0.11
234	0.05
235	0.17
212	0.08
217	0.06
222	0.18
238	0.09
243	0.09
218	0.13
213	0.45
236	2.81
241	3.52
237	0.63
242	0.40
233	0.37
231	1.32

[1023]

SEQ ID	EC ₅₀ [nM]
	0 % HSA
168	3.23
232	0.40
240	2.30
244	1.77

[1024] 实施例14:评估根据本发明的肽的溶解度、化学、分解代谢稳定性和PK特性。

[1025] 通过溶解度、化学稳定性、血浆和SC提取物稳定性以及药代动力学研究,研究了对根据本发明的肽的溶解度、化学、分解代谢稳定性和PK特性的影响。作为比较肽,在测定中包括以下肽(表7);

[1026]	SEQ ID NO.	Comp 编号	氨基酸序列	R ^a
	149	Comp Y	IVLSLDVPIKLK*KILLEQEKQKKQR EQAETNKQILAQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
	150	Comp Z	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQRE QAEKNKQILEQV-NH ₂	-{AEEA} ₂ -gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₆ COOH
	151	Comp X	IVLSLDvPIKLK*QILLKQERQKKQRE QAEKNKQILEQV-NH ₂	-gGlu- C(O)(CH ₂) ₁₄ COOH
说明: v=D-缬氨酸; K*=侧链衍生化的位置				

[1027] 体外血浆稳定性

[1028] 在雄性Sprague Dawley大鼠和人类中研究了体外血浆代谢稳定性。测试化合物在37℃下以3μM孵育2小时。在每个时间点(0、0.25、1和2小时),通过单步蛋白质沉淀技术(通过向50μL血浆等分试样中添加150μL乙醇、0.1%甲酸)制备样品用于进行分析。通过涡旋混合样品以匀质化,然后以14000rpm离心15分钟。收集上清液(100μL),用100μL水、0.1%甲酸稀释,并通过LC-HRMS(TripleTOF 6600⁺, AB Sciex)进行分析。对于每种测试化合物,将每个时间点的面积比与0小时面积比进行比较,并转换为剩余百分比。

[1029] 血浆稳定性最初包含在ADME筛选漏斗中。然而,所有化合物在人、大鼠、小型猪或狗血浆中均表现出高稳定性(表8中提供了一些代表性实例)。良好的稳定性结果表明N端保护基或接头中的差异不会影响稳定性。

[1030] 代表性化合物的人、大鼠、小型猪或狗血浆稳定性数据:

[1031] 表8

[1032]

SEQ ID No.	物种	2 小时时的剩余百分比
118	人 PLM	91
	大鼠 PLM	128
	小型猪 PLM	126
80	人 PLM	101
	大鼠 PLM	98
	小型猪 PLM	104
110	人 PLM	97
	大鼠 PLM	95
	小型猪 PLM	106
125	人 PLM	93
	大鼠 PLM	108
	小型猪 PLM	110
56	人 PLM	102
	大鼠 PLM	91
	小型猪 PLM	123
51	人 PLM	102
	大鼠 PLM	73
	小型猪 PLM	97
57	人 PLM	104
	大鼠 PLM	96
	小型猪 PLM	81
218	人 PLM	99
	大鼠 PLM	109
	Dog PLM	102
213	人 PLM	99
	大鼠 PLM	99
	Dog PLM	102
237	人 PLM	83
	大鼠 PLM	84
	Dog PLM	86
233	人 PLM	100
	大鼠 PLM	106
	Dog PLM	99

[1033] 体外皮下组织上清液稳定性和代谢物鉴定

[1034] 在雄性Sprague Dawley大鼠中研究了在皮下组织上清液 (SCts) 中的体外代谢稳定性。测试化合物在3mM下在37℃下孵育2小时。在每个时间点 (0、0.25、1和2小时), 通过单步蛋白质沉淀技术 (通过向50μL SCts等分试样中添加150μL乙醇、0.1%甲酸) 制备样品用于进行分析。通过涡旋混合样品以匀质化, 然后以14000rpm离心15分钟。收集上清液 (100μL), 用100μL水、0.1%甲酸稀释, 然后使用TripleTOF 6600⁺ (Sciex) 或Orbitrap Q

Exactive (Thermo) 通过 LC-HRMS 进行分析。对于每种测试化合物, 将每个时间点的面积比与 0 小时面积比进行比较, 并转换为剩余百分比。

[1035] 使用 Metabolite Pilot (Sciex) 或 Biopharma Finder (Thermo) 对 SCts 稳定性样品进行软件辅助的体外代谢物鉴定。此外, 在以 1mg/kg 对大鼠进行 SC 施用后, 使用 Metabolite Pilot 对 CompY 的血浆样品进行代谢物鉴定。

[1036] 表 9 提供了代表性 SCts 稳定性数据。测试的比较肽的第一个类似物在大鼠 SCts 中表现出较差的代谢稳定性 (2 小时时剩余 < 5%)。对 CompX 和 CompY 的体外软点鉴定以及 CompY 的体内代谢物 ID 鉴定 N 端是体外 (大鼠) 和体内的主要代谢软点。

[1037] N 端 Ile1 的乙酰化或 N-甲基化导致大鼠 SCts 稳定性显著改善 (2 小时时残留量 > 50%)。最后, N 端稳定性转化为大鼠中更好的 SC 药代动力学特征谱 (参见下文“药代动力学”部分)。所有测试的化合物在所有研究物种 (人类、大鼠、小型猪和狗) 中均表现出良好的 SCts 稳定性, 证实 N 端修饰确实提高了 SCts 稳定性。此外, Lys12 接头 (例如 gEC160H、gEC200H、PEG2-gE-C200H 和 PEG2-PEG2-gE-C200H) 的化学性质不会显著影响这些肽的稳定性。

[1038] 代表性大鼠 SCts 稳定性数据。

[1039] 表 9

[1040]

SEQ ID N	物种	2小时时残留 %
149 (CompY)	大鼠	4
151 (CompX)	大鼠	0
40	大鼠	79
110	大鼠	77
125	大鼠	79
98	大鼠	74
199	大鼠	83
136	大鼠	78
144	大鼠	74
145	大鼠	76
82	大鼠	82
187	大鼠	82
188	大鼠	77
206	大鼠	73
219	大鼠	71
214	大鼠	72
161	大鼠	59
189	大鼠	67
190	大鼠	95
165	大鼠	72
215	大鼠	84
203	大鼠	65

193	大鼠	56
210	大鼠	72
234	大鼠	68
235	大鼠	66
121	大鼠	77
217	大鼠	76
222	大鼠	62
223	大鼠	79
218	大鼠	71
213	大鼠	74
236	大鼠	75
241	大鼠	68
237	大鼠	60
233	大鼠	56
231	大鼠	65
242	大鼠	68

[1041] 溶解度和化学稳定性

[1042] 在100mM磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 和100mM乙酸盐缓冲液 (pH4.5) 中研究了溶解度和化学稳定性。将测试化合物粉末以10mg/mL的目标浓度溶解在两种缓冲液中,并在室温下孵育1小时。在2500rcf下离心15分钟后,用190 μ L孵育缓冲液稀释10 μ L上清液,并通过LC-UV (Acquity UPLC-DAD, Waters) 进行分析。通过将缓冲液样品中测试化合物的峰面积与以0.5mg/mL溶解在1:1水:乙腈、0.1%甲酸中的相同化合物的峰面积进行比较来计算溶解度。

[1043] 从离心的上清液中,收集另外两个80 μ L等分试样并用160 μ L孵育缓冲液稀释。一份等分试样储存在5 $^{\circ}$ C下,另一份等分试样储存在40 $^{\circ}$ C下。14或28天后,通过LC-UV分析样品。化学稳定性使用以下公式计算为损失百分比:

[1044] -化学稳定性 (表示为损失百分比) = [(5 $^{\circ}$ C下14或28天后的纯度) - (40 $^{\circ}$ C下28天后的纯度)] x 100 / (5 $^{\circ}$ C下28天后的纯度)

[1045] -纯度百分比 = [(化合物峰面积) x 100 / (总峰面积)]

[1046] 下表10提供了代表性缓冲液稳定性数据。溶解度在两种pH下通常都很好 (数据未显示),因为大多数肽显示接近目标浓度 (10mg/mL) 的数值。肽在pH4.5时表现出良好的化学稳定性,但在pH7.4时会相应降解,这可能与Asn31的异构化有关 (通过高分辨率质谱观察和确认)。为了阻断或减少这种降解途径,引入了大分子氨基酸来替代Lys32。特别地,使用Aib、Abu和4-Pip提供了良好的化学稳定性,2周后没有观察到纯度损失。

[1047] 表10

[1048]

SEQ ID No.	pH7.4/4.5 缓冲液稳定性 纯度损失百分比
149 (CompY)	17/-
92	16.8/0
93	19/0
33	18.8/0
34	4.5/0

[1049]

SEQ ID No.	pH7.4/4.5 缓冲液稳定性 纯度损失百分比
96	nd/0
19	0/0
43	0/nd
40	0/nd
64	nd/0
118	0/0
80	0/nd
110	0/nd
125	0/nd
100	13.2/0
104	0/0
113	14.7/0
54	nd/0
55	73.5/28.9
51	0/0
47	9.0/0
57	0/0
98	0.0/0.0
137	未测试 / 未测试
141	未测试 / 未测试
199	0/未测试
135	未测试 / 未测试
136	24.3/0.0
144	0.0/未测试
145	0.0/未测试
82	0.0/未测试
187	0.0/0.0
188	0.0/0.0
206	0.0/0.0
219	-2.1/ 未测试
214	0.0/0.0
161	0.6/未测试
189	0.0/未测试
190	0.0/未测试
165	0.0/未测试
215	0.0/未测试
203	0.0/0.0
193	0.0/未测试
210	0.0/0.0

[1050]

SEQ ID No.	pH7.4/4.5 缓冲液稳定性 纯度损失百分比
234	-0.1/0.0
235	0.0/-1.6
212	0.3/未测试
217	1.8/未测试
222	0.0/未测试
223	-0.1/未测试
218	0.0/未测试
239	0.0/2.6
213	-0.1/未测试
236	3.8/未测试
241	2.0/未测试
237	0.0/未测试
242	0.0/未测试
233	0.0/未测试
231	0.0/未测试

[1051] 药代动力学

[1052] 在雄性Sprague Dawley大鼠中研究了皮下施用(SC) 0.05、0.1、0.3或1mg/kg后UCN-2衍生物的药代动力学。将肽配制成10mM磷酸盐pH7.4缓冲液+85%甘油(2.3%v/v))溶液。通过单步蛋白质沉淀技术(通过向50 μ L个体受试者样本的等分试样中添加200 μ L甲醇、0.1%三氟乙酸)制备从给药的动物获得的血浆样本用于进行分析。通过涡旋将样本混合以匀质化,然后以16000rpm离心15分钟。通过LC-MSMS分析上清液(200 μ L)。使用已建立的非房室方法计算药代动力学参数。使用Watson LIMS(版本7.6)确定相对时间的血浆浓度曲线下面积(AUC),其中在上升斜率中使用线性梯形插值,在下降斜率中使用对数梯形插值。AUC从最后可测量浓度到无穷大的部分通过公式 $C_t/ke1$ 估算,其中 C_t 代表最后可测量浓度, $ke1$ 是消除速率常数。后者是通过半对数图末期的线性回归从相对时间的浓度曲线确定的。

[1053] 与对于化学稳定性日期所观察到的结果一致,通过由Ile-1的酰化或N-甲基化稳定N端观察到改善的PK特性或如果通过酰化从Val-2中去除Ile-1,导致大鼠中多至8.6小时的延长的半衰期(数据未显示)。

[1054] 通过将赖氨酸-32替换为大分子残基(例如Aib、Abu或4-Pip)获得分解代谢稳定性方面的进一步改善。表11中提供了一些代表性肽的数据。与CompY相比,在低得多的剂量下半衰期显著增加。

[1055] 此外,与脂肪酸链较长的肽中通常观察到的更高的白蛋白结合一致,与C16-OH类似物和C18-OH类似物相比,C20-OH类似物表现出延长的SC半衰期。

[1056] 表11. 与CompY相比代表性肽的大鼠PK结果。

[1057]

SEQ ID N	剂量 (mg/kg)	途径	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (ng*h/mL)
149 (Comp Y)	0.1	IV	4.3	-	-	2760
	1.0	SC	4	1045	2	14500
82	0.05	SC	1.4	64	0.75	221
199	0.05	SC	10.2	111	6	1625
187	0.05	SC	9.7	137	7	2100
188	0.05	SC	10.6	138	6	2270
189	0.05	IV	7.5	-	-	5035
190	0.05	SC	5.7	112	5	1930
203	0.05	IV	6.2	-	-	4865
110	0.05	IV	4.8	-	-	3880
	0.1	SC	5	291	5	4430
98	0.05	SC	5.8	159	5	2710
144	0.05	SC	12.6	105	6	1710
145	0.05	IV	5.8	-	-	4105
	0.1	SC	NC	295	8	4202
118	0.05	IV	5.2	-	-	3900
	0.1	SC	5.2	225	8	3540
193	0.05	IV	4.9	-	-	2340
206	0.05	IV	8	-	-	8105
	0.1	SC	8	197	8	5770
210	0.05	IV	8.4	-	-	7785

[1058]

SEQ ID N	剂量 (mg/kg)	途径	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{last} (ng*h/mL)
212	0.025	IV	8	-	-	4840
	0.05	SC	8	154	14	4685
241	0.05	IV	15	-	-	6210
236	0.05	IV	15	-	-	8250
215	0.05	IV	8	-	-	7320
	0.1	SC	10	325	7	9410
234	0.025	IV	7	-	-	2705
	0.05	SC	7.5	95	6	2730
217	0.025	IV	8	-	-	4120
	0.05	SC	12	138	8	4035
218	0.05	IV	11	-	-	6735
	0.1	SC	NC	115	24	4125
242	0.05	IV	14	-	-	7970
233	0.05	IV	9	-	-	4880
237	0.05	IV	11	-	-	4160
219	0.05	IV	6	-	-	5325
	0.1	SC	15	156	8	4520
222	0.025	IV	7	-	-	3315
	0.05	SC	12	113	8	2890
235	0.025	IV	8	-	-	4510
223	0.025	IV	2.8	-	-	1925
	0.05	SC	6.5	67	2	698

[1059] 实施例15:根据本发明的肽在人类LAD2细胞中的脱粒潜力的评估。

[1060] 非过敏性(类过敏性)反应是急性药物不良反应,其可加重患者的病况并产生可能危及生命的后果。

[1061] 主要机制涉及直接刺激肥大细胞或嗜碱性粒细胞,导致诸如组胺和 β -己糖胺酶的过敏介质的释放。McNeil等人最近的一项研究(McNeil BD等人,Nature,12,519(2015))报告,人类肥大细胞上的特定膜受体MrgprX2在小分子药物(包括神经肌肉阻断剂和昆虫毒液、神经肽和肽治疗剂)引起的非过敏反应中起主要作用。

[1062] LAD2(过敏性疾病实验室2)细胞是一种常用于研究过敏和类过敏反应的人类肥大细胞系,因为其生物学特性与原代人类肥大细胞相同,包括MrgprX2受体的功能性表达。

[1063] LAD2细胞来源于从患有侵袭性肥大细胞增多症的患者中分离出的CD34⁺细胞,没有任何可检测到的KIT突变(Kirshenbaum等人,Leukemia Res.27,677(2003))。LAD2细胞稳定表达IgE受体1型(FcεR1),显示颗粒表型,并且据报道对脱颗粒肽的敏感性比原代人类肥大细胞更高(Kulka等人,Immunology 123,398(2008))。

[1064] 因此,LAD2细胞系被认为与正常人类肥大细胞相当相似。LAD2细胞脱颗粒是通过荧光定量诸如 β -己糖胺酶得到过敏介质的释放来定量的。

[1065] 人类LAD2细胞是在与NIH签订许可协议后获得的,并按照NIH的说明进行培养。

[1066] LAD2细胞(96孔板中20000个细胞/孔,384孔板中10000个细胞/孔)与化合物一起孵育30分钟。使用荧光底物4-甲基伞形酮-N-乙酰基-b-D-氨基葡萄糖苷定量释放到上清液和细胞裂解物中的 β -己糖胺酶。

[1067] 在测定当天,将冻干肽溶解在DMSO和/或PBS1X pH7.4中,以获得原液。原液用于制备工作连续稀释液,使测定中的最终浓度范围从50、100或300到0.1或0.001 μ M。每种肽都以生物复制进行测试。当化合物溶解在DMSO中时,测定中的最终溶剂浓度为0.5% (v/v)。

[1068] 以 β -己糖胺酶释放百分比表示的脱粒百分比通过将上清液的荧光信号除以上清液和细胞沉淀(用最终浓度1%的TritonX-100裂解)的信号总和然后乘以100来计算。

[1069] 剂量反应曲线是通过将 β -己糖胺酶释放相对用Triton处理的细胞的总释放的百分比(y轴)针对测试肽的浓度(x轴)作图而生成的。使用XLfit 5.5.0.5根据以下公式计算肥大细胞脱粒(MCD)EC50值和标准误差:

[1070] 4参数S形模型: $f = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$

[1071] 其中A=E_{min}、B=E_{max}、C=EC50和D=斜率

[1072] 在LAD2细胞中测试的所有肽的最高浓度下的效力(EC50)和 β -己糖胺酶释放百分比总结在下表12中。

[1073] 分别包括物质P和艾替班特作为阳性对照和包括GLP-1作为阴性对照。此外,现有技术肽Comp 10 (SEQ ID NO:56)、Comp Y (SEQ ID NO:149)和Comp X (SEQ ID NO:151)也包含在本研究中。

[1074] 表12.与Comp Y和Comp X相比较的代表性肽的MCD数据。

[1075]

Cmpd	EC50 (μM)
物质 P	0.36
艾替班特	16.44
SEQ ID NO.	
56 (Comp)	38.5
149(Comp)	50.4
151(Comp)	32.9
118	>100
125	>100
145	>100
219	88.2
161	>50
162	>50
163	>100
165	>100
166	>100
167	>50
215	>100
234	49.2
212	>300
217	> 300
223	>300
238	36.7
243	>300
218	>300
213	>300
236	74.1
241	>300
237	>300
242	>300
233	>300
231	47.5
168	>300

[1076] 实施例16:对血压的影响的评估

[1077] 以0.1mg/kg SC剂量在Sprague Dawley大鼠中的遥测研究中确定化合物对收缩压的影响。

[1078] 大鼠事先植入遥测装置 (DSI, Saint-Paul, USA, HD-S10、HD-S11或HDS21), 并允许在用媒介物或不同肽治疗前至少恢复2周。通过插入腹主动脉的导管记录血压 (BP)。装置主体放置在腹部。在第一次施用测试药物或媒介物之前, 允许动物从手术中恢复至少10天。

[1079] 遥测研究中的长期佩戴仪器的大鼠在手术后立即单独饲养, 然后在恢复后与未佩戴仪器的同伴成对饲养。

[1080] 在治疗前记录一小时的收缩压 (基础期)。随后, 皮下施用测试化合物或其媒介物, 连续记录信号长达48小时, 分析并表示为相对于基线的%变化。

[1081] 代表性数据列于下表13中,其中“作用持续时间”表示仍观察到对BP有影响的最后时间点(n=2只动物/肽)

[1082] 表13

[1083]

SEQ ID No	收缩压(平均值)			
	相对于基线的%变化			
	8h	12h	24h	作用持续时间(h)
110	-19	-10	-6	20
100	-22	-12	-9	>24
118	-24	-17	-4	>24
113	-31	-24	-7	>24
203	-18	-11	2	23
125	-25	-16	1	22
189	-27	-25	-13	>24
145	-23	-21	-14	>24
144	-22	-17	1	23
193	-20	-12	-8	>24
194	-13	-3	18	19
233	1	-8	-11	>24
218	-13	-17	-16	>24
213	-10	-18	-13	>24

[1084]

SEQ ID No	收缩压(平均值)			
	相对于基线的%变化			
	8h	12h	24h	作用持续时间(h)
231	-3	-3	-12	>24
206	-12	-16	-13	>24
219	-10	-13	-10	>24
215	-12	-14	-16	>24
209	-18	-11	3	23
220	-17	-14	-11	>24
229	-12	-9	-5	>24
210	-13	-13	-6	>24
230	-15	-16	3	23
235	-8	-7	-12	>24
10	-24	-11	2	18
33	-22	-11	16	17
19	-21	0	10	11
43	-18	-1	13	12
40	-30	-18	7	23
64	-25	-13	3	23
55	-31	-23	0	23
56	-32	-23	-4	>24
51	-27	-19	-1	24
52	-28	-17	4	23
47	-14	-6	2	23
57	-34	-25	-2	>24
82	-33	-4	11	14
165	-30	-20	2	23
158	-11	-7	3	23

[1085] 本文公开的所有序列均列于表2和所附序列表中,其中白蛋白结合部分示于表2中,其全部内容构成本申请文件的一部分。

[1086] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均以引用的方式全文并入本文。此外,给出的材料、方法和实例仅是说明性的,并非旨在限制。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。应当理解,虽然已结合其详细描述描述了本公开内容,但前述描述旨在说明而不是限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围定义。其他方面、优点和修改均在权利要求的范围内。