



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103755786 B

(45) 授权公告日 2016.05.11

(21) 申请号 201310495024.4

(22) 申请日 2006.07.10

(30) 优先权数据

60/697,779 2005.07.08 US

60/748,850 2005.12.09 US

(62) 分案原申请数据

200680032423.5 2006.07.10

(73) 专利权人 益普生制药股份有限公司

地址 法国布洛涅-比扬古

(72) 发明人 董正欣 J-P·莫罗

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 柴云峰 黄革生

(51) Int. Cl.

C07K 7/06(2006.01)

A61K 38/08(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1345335 A, 2002.04.17,

WO 2005/000339 A2, 2005.01.06,

Carrie Haskell-Luevano 等. Biological and Conformational Examination of Stereochemical Modifications Using the Template Melanotropin Peptide, Ac-Nle-c[Asp-His-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys]-NH₂, on Human Melanocortin Receptors. 《J. Med. Chem.》. 1997, 第 40 卷 1738-1748.

审查员 王慧

权利要求书1页 说明书68页
序列表59页 附图8页

(54) 发明名称

黑皮质素受体配体

(57) 摘要

本发明涉及根据式 $(R^2R^3)-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-R^1$ 的化合物, 和其可药用盐, 其作为一种或多种黑皮质素受体的配体, 涉及使用此类化合物治疗哺乳动物的方法和包含所述化合物的药物组合物。

1. 选自下组的化合物：

Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂

D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂

D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂

D-Phe-c (Cys-His-D-(Et) Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂, 和

D-Phe-c (Cys-His-D-(Et) Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂,

或其可药用盐。

2. 药物组合物, 其包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物, 或其可药用盐, 和可药用载体或稀释剂。

黑皮质素受体配体

[0001] 本申请是申请日为 2006 年 7 月 10 日、发明名称为“黑皮质素受体配体”的中国专利申请 200910174061.9 的分案申请,其中中国专利申请 200910174061.9 为发明名称为“黑皮质素受体配体”的中国专利申请 200680032423.5 (国际申请号 PCT/US2006/026586) 的分案申请。

[0002] 发明背景

[0003] 本发明涉及肽,其是一种或多种黑皮质素受体 (MC-R) 的配体,涉及所述肽的可药用盐,涉及使用此类肽治疗哺乳动物的方法,还涉及包含所述肽的有用的药物组合物。

[0004] 黑皮质素属于调节肽家族,其通过激素原阿片皮质素原 (POMC; 131 个氨基酸长) 的翻译后加工形成。POMC 被加工成三类激素:黑皮质素、促肾上腺皮质激素,和多种内啡肽(例如,促脂解素)(Cone, 等人, *Recent Prog. Horm. Res.*, 51:287-317, (1996); Cone 等人, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 31:342-363, (1993))。

[0005] 已经在多种正常化人组织中发现了黑皮质素,所述组织包括脑、肾上腺、皮肤、睾丸、脾脏、肾、卵巢、肺、甲状腺、肝脏、结肠、小肠和胰腺 (Tatro, J. B. 等人, *Endocrinol.* 121:1900-1907(1987); Mountjoy, K. G. 等人, *Science* 257:1248-1251 (1992); Chhajlani, V. 等人, *FEBS Lett.* 309:417-420 (1992); Gantz, I. 等人 *J. Biol. Chem.* 268:8246-8250 (1993) 和 Gantz, I. 等人, *J. Biol. Chem.* 268:15174-15179 (1993))。

[0006] 已经表明黑皮质素肽显示出多种生理活性,包括行为和记忆的控制、影响神经营养和解热性质,以及影响免疫系统的调节。除了它们对肾上腺皮质功能(促肾上腺皮质激素, ACTH) 和黑素细胞(促黑激素, MSH) 的公知的作用外,还已经表明黑皮质素控制心血管系统、镇痛、温度调节和释放其他神经元介质物质,包括催乳素、促黄体素和生物胺类 (De Wied, D. 等人, *Methods Achiev. Exp. Pathol.* 15:167-199 (1991); De Wied, D. 等人, *Physiol. Rev.* 62:977-1059 (1982); Guber, K. A. 等人, *Am. J. Physiol.* 257:R681-R694 (1989); Walker J. M. 等人, *Science* 210:1247-1249 (1980); Murphy, M. T. 等人, *Science* 221:192-193 (1983); Ellerkmann, E. 等人, *Endocrinol.* 130:133-138 (1992) 和 Versteeg, D. H. G. 等人, *Life Sci.* 38:835-840 (1986))。

[0007] 还已经表明黑皮质素的结合位点分布在许多不同的组织类型中,包括泪腺和下颌下腺、胰腺、脂肪、膀胱、十二指肠、脾脏、脑和性腺组织以及恶性黑素瘤肿瘤中。迄今已经表征了五种黑皮质素受体 (MC-R)。这些包括黑素细胞特异性受体 (MC1-R)、肾上腺皮质特异性 ACTH 受体 (MC2-R)、黑皮质素-3 (MC3-R)、黑皮质素-4 (MC4-R) 和黑皮质素-5 受体 (MC5-R)。所有的黑皮质素受体都应答肽激素类别的促黑激素 (MSH) (Cone, R. D. 等人, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 680:342-363 (1993); Cone, R. D. 等人, *Recent Prog. Horm. Res.*, 51:287-318 (1996))。

[0008] 在本领域中称作黑素细胞刺激激素受体 (MSH-R)、促黑素细胞激素受体或者黑皮质素-1 受体的 MC1-R 是 315 个氨基酸的跨膜蛋白,其属于 G-蛋白偶联受体家族。MC1-R 是 MSH 和 ACTH 的受体。MC1-R 的活性由 G-蛋白介导,其激活腺苷酸环化酶。在黑素细胞和肾上腺皮质组织以及多种其他组织中发现 MC1-R 受体,所述其他组织如肾上腺、白细胞、肺、

淋巴结、卵巢、睾丸、垂体、胎盘、脾脏和子宫。MC2-R 也称作促肾上腺皮质素受体 (ACTH-R)，是在黑素细胞和肾上腺皮质组织中发现的 297 个氨基酸的跨膜蛋白。MC2-R 介导 ACTH 的促肾上腺皮质效果。在人类中，MC3-R 是在脑组织中发现的 360AA 蛋白质；在小鼠和大鼠中，MC3-R 是 323AA 蛋白质。MC4-R 是 332 个氨基酸的跨膜蛋白，其也在脑以及胎盘和肠组织中表达。MC5-R 是在肾上腺、胃、肺和脾脏中表达的 325 个氨基酸的跨膜蛋白并且在脑中以极低水平表达。MC5-R 也在三层肾上腺皮质中，主要在产生醛固酮的球状带细胞中表达。

[0009] 然而，这五种已知的黑皮质素受体的功能不同。例如，MC1-R 是 G 蛋白偶联的受体，其调节应答 α -MSH (MC1-R 的强烈激动剂) 的色素形成。MC1-R 受体的激动导致刺激黑素细胞，其引起真黑色素和增加皮肤癌症的危险。MC1-R 的激动还具有神经学作用。MC2-R 活性的刺激可以导致肾上腺组织癌。最近的药理学证明已经确定重要的 MC4-R 受体是分别为黑皮质素激动剂和拮抗剂报道的减食欲和促进食欲作用的主要介体。MC3-R 和 MC5-R 的激动作用还未知。

[0010] 对黑皮质素 (MC-R) 受体作为设计用于治疗体重紊乱如肥胖和恶病质的新的治疗剂的靶标存在极大的兴趣。遗传学和药理学证据将主要的 MC4-R 受体指向为主要靶标 (Giraud, S. Q. 等人, *Brain Res.*, 809:302-306 (1998); Farooqi, I. S. 等人, *NE J Med.*, 348:1085-1095 (2003); MacNeil, D. J. 等人, *Eu. J. Pharm.*, 44:141-157 (2002); MacNeil, D. J. 等人, *Eu. J. Pharm.*, 450:93-109 (2002); Kask, A. 等人, *NeuroReport*, 10:707-711 (1999))。当前使用受体选择性激动剂和拮抗剂的进展证明黑皮质素受体激活，尤其是 MC4-R 的治疗潜力。

[0011] 激活一种或多种黑皮质素受体的激动剂、拮抗剂或者其他配体化合物将可以用于治疗需要其或者处于其危险中的多种适应症，包括急性和慢性炎症性疾病，如全身炎症 (美国专利号 6,613,874; Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29 (2004))，炎性肠病 (美国专利号 6,713,487; Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29 (2004))，脑炎症 (Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29 (2004))，脓毒症 (美国专利号 6,613,874; 美国专利号 6,713,487; Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29 (2004)) 和脓毒性休克 (美国专利号 6,613,874; Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29 (2004))；具有自身免疫组分的疾病如类风湿性关节炎 (美国专利号 6,713,487; Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29 (2004))，痛风性关节炎 (Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29 (2004))，Gettings, S. J. 等人, *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2:1064-1069 (2001))，和多发性硬化 ((美国专利号 6,713,487)；伴随着体重增长的代谢疾病和医学状况如肥胖症 (美国专利号 6,613,874; 美国专利号 6,600,015; Fehm, H. L. 等人, *J. Clin. Endo. & Metab.*, 86:1144-1148 (2001); Hansen, M. J. 等人, *Brain Res.*, 1039:137-145 (2005); Ye, Z. 等人, *Peptides*, 26:2017-2025 (2005); Farooqi, I. S. 等人, *NE J Med.*, 348:1085-1095 (2003); MacNeil, D. J. 等人, *Eu. J. Pharm.*, 44:141-157 (2002); MacNeil, D. J. 等人, *Eu. J. Pharm.*, 450:93-109 (2002); Kask, A. 等人, *NeuroReport*, 10:707-711 (1999); Schwartz, M. W., *J. Clin. Invest.*, 108:963-964 (2001), Gura, T., *Science*, 287:1738-1740 (2000), Raffin-Sanson, M. L., *Eu. J. Endo.*, 144:207-208 (2001), Hamilton, B. S. 等人, *Obesity Res.* 10:182-187 (2002))，进食障碍 (美国专利号 6,720,324; Fehm, H. L. 等人, *J. Clin. Endo. & Metab.*, 86:1144-1148 (2001); Pontillio, J. 等人, *Bioorganic & Med. Chem. Ltrs.*, 15:2541-2546 (2005)) 和普-威综合征 (GE, Y.

等人, *Brain Research*, 957:42-45(2002)); 伴随着体重减轻的代谢疾病和医学状况, 如厌食症 (美国专利号 6, 613, 874; Wisse, B. R. 等人, *Endo.*, 142:3292-3301(2001)), 贪食症 (美国专利号 6, 720, 324), 艾滋病消瘦 (Marsilje, T. H. 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3721-3725(2004); Markison, S. 等人, *Endocrinology*, 146:2766-2773(2005)), 恶病质 (美国专利号 6, 613, 874; Lechan, R. M. 等人, *Endo.*, 142:3288-3291(2001); Pontillio, J. 等人, *Bioorganic&Med. Chem. Ltrs.*, 15:2541-2546(2005)), 癌恶病质 (美国专利号 6, 639, 123) 和虚弱老人消瘦 (美国专利号 6, 639, 123); 糖尿病 (美国专利号 6, 713, 487) 和糖尿病相关的疾病和糖尿病的并发症, 如视网膜病 (美国专利号 6, 525, 019); 瘤性增生 (美国专利号 6, 713, 487) 如皮肤癌 (Sturm, R. A., *Melanoma Res.*, 12:405-416(2002); Bastiens, M. T. 等人, *Am. J. Hum. Genet.*, 68:884-894(2001)), 和前列腺癌 (Luscombe, C. J. 等人, *British J. Cancer*, 85:1504-1509(2001)); 生殖或性医学状况, 如子宫内膜异位症 (美国专利号 6, 713, 487) 和女性中子宫出血 (美国专利号 6, 613, 874), 性功能障碍 (美国专利号 6, 720, 324; Van der Ploeg, L. H. T. 等人, *PNAS*, 99:11381-11386(2002), Molinoff, P. B. 等人, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 994:96-102(2003), Hopps, C. V. 等人, *BJU International*, 92:534-538(2003)), 勃起功能障碍 ((美国专利号 6, 613, 874; Diamond, L. E. 等人, *Urology*, 65:755-759(2005), Wessells, H. 等人, *Int. J. Impotence Res.*, 12:S74-S79(2000), Andersson, K-E. 等人, *Int. J. Impotence Res.*, 14:S82-S92(2002), Bertolini, A. et. al., *Sexual Behavior: Pharmacology and Biochemistry*, Raven Press, NY, p 247-257(1975); Wessells, H. 等人, *Neuroscience*, 118:755-762(2003), Wessells, H. 等人, *Urology*, 56:641-646(2000), Shadiack, A. M. 等人, *Society for Neuroscience Abstract*, (2003); Wessells, H. 等人, *J. Urology*, 160:389-393(1998), Rosen, R. C. 等人, *Int. J. Impotence Res.*, 16:135-142(2004), Wessells, H. 等人, *Peptides*, 26:1972-1977(2005)) 和女性中降低的性反应 (美国专利号 6, 713, 487; Fourcroy, J. L., *Drugs*, 63:1445-1457(2003)); 治疗或者损伤器官引起的疾病或病症如器官移植排斥 (美国专利号 6, 713, 487; Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29(2004)), 缺血和再灌注损伤 (Mioni, C. 等人, *Eu. J. Pharm.*, 477:227-234(2003); Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29(2004)), 脊髓损伤治疗和加速伤口愈合 (Sharma H. S. 等人, *Acta. Neurochir. Suppl.*, 86:399-405(2003); Sharma H. S., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1053:407 - 421(2005); 美国专利号 6, 525, 019), 以及化学疗法、放射疗法、暂时或者永久固定术 (Harris, R. B. 等人, *Physiol. Behav.*, 73:599-608(2001)) 或透析引起的体重减轻; 心血管病或者病症, 如出血性休克 (Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29(2004)), 心源性休克 (美国专利号 6, 613, 874), 低血容量性休克 (美国专利号 6, 613, 874), 心血管病症 (美国专利号 6, 613, 874) 和心性恶液质 (Markison, S. 等人, *Endocrinology*, 146:2766-2773(2005); 肺部疾病或病症, 如急性呼吸窘迫综合征 (美国专利号 6, 350, 430; Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29(2004)), 慢性阻塞性肺病 (美国专利号 6, 713, 487), 哮喘 (美国专利号 6, 713, 487) 和肺纤维化; 增强免疫耐受 (Luger, T. A. 等人, *Pathobiology*, 67:318-321(1999)) 和抵抗对免疫系统的攻击, 如与某些变应原相关的攻击 (美国专利号 6, 713, 487) 或器官移植排斥 (美国专利号 6, 713, 487; Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29(2004)); 皮肤病和状况如银屑病

的治疗 (美国专利号 6,713,487), 皮肤色素沉着衰竭 (美国专利号 6,713,487;Ye, Z. 等人, Peptides, 26:2017-2025(2005)), 痤疮 (Hatta, N. 等人, J. Invest. Dermatol., 116:564-570(2001);Bohm, M. 等人, J. Invest. Dermatol., 118:533-539(2002)), 瘢痕疙瘩形成 (美国专利号 6,525,019) 和皮肤癌 (Sturm, R. A., Melanoma Res., 12:405-416(2002);Bastiens, M. T. 等人, Am. J. Hum. Genet., 68:884-894(2001)); 行为、中枢神经系统或者神经元状况和病症, 如焦虑 (美国专利号 6,720,324;Pontillo, J. 等人, Bioorganic&Med. Chem. Ltrs., 15:2541-2546(2005)), 抑郁症 (Chaki, S. 等人, Peptides, 26:1952-1964(2005), Bednarek, M. A. 等人, Expert Opinion Ther. Patents, 14:327-336(2004); 美国专利号 6,720,324), 记忆和记忆功能障碍 (美国专利号 6,613,874;Voisey, J. 等人, Curr. DrugTargets, 4:586-597(2003)), 调节疼痛感觉 (美国专利号 6,613,874;Bertolini, A. 等人, J. Endocrinol. Invest., 4:241-251(1981);Vrinten, D. 等人, J. Neuroscience, 20:8131-8137(2000)) 和治疗神经性疼痛 (Pontillo, J. 等人, Bioorganic&Med. Chem. Ltrs., 15:2541-2546(2005)); 与饮酒、酒精滥用和/或酒精中毒有关的病症和疾病 (W005/060985;Navarro, M. 等人, Alcohol Clin. Exp. Res., 29:949-957(2005)); 和肾病症或疾病, 如肾病性恶病质的治疗 (Markison, S. 等人, Endocrinology, 146:2766-2773(2005)) 或钠尿排泄 (美国专利号 6,613,874)。

[0012] 激活一种或多种黑皮质素受体的配体化合物将可以用于调节需要其的受试者中的多种正常化或者内稳态活性, 包括甲状腺素释放 (美国专利号 6,613,874), 醛固酮合成和释放 (美国专利号 6,613,874), 体温 (美国专利号 6,613,874), 血压 (美国专利号 6,613,874), 心率 (美国专利号 6,613,874), 血管紧张度 (美国专利号 6,613,874), 脑血流 (美国专利号 6,613,874), 血糖水平 (美国专利号 6,613,874), 骨代谢、骨形成或发育 (Dumont, L. M. 等人, Peptides, 26:1929-1935(2005), 卵巢重量 (美国专利号 6,613,874), 胎盘发育 (美国专利号 6,613,874), 催乳素和 FSH 分泌 (美国专利号 6,613,874), 子宫内胎儿生长 (美国专利号 6,613,874), 分娩 (美国专利号 6,613,874), 精子发生 (美国专利号 6,613,874), 皮脂和外激素分泌 (美国专利号 6,613,874), 神经保护 (美国专利号 6,639,123) 和神经生长 (美国专利号 6,613,874) 以及调节运动 (美国专利号 6,613,874), 学习 (美国专利号 6,613,874) 和其他行为 (美国专利号 6,613,874)。

[0013] 因此, 本发明的一个目的是提供黑皮质素受体的配体, 其显示出比天然的黑皮质素受体配体更大的稳定性和对黑皮质素受体的选择性。

[0014] 发明概述

[0015] 一方面, 本发明涉及根据式(I)的化合物:

[0016] $(R^2R^3)-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-R^1$

[0017] 其中:

[0018] A^1 是 Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L- 或 D- 氨基酸, 或缺失;

[0019] A^2 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp, 或 Glu;

[0020] A^3 是 Gly、Ala、 β -Ala、Gaba、Aib、D- 氨基酸, 或缺失;

[0021] A^4 是 His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi, 或 (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe;

[0022] A^5 是 D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、L-Phe 或 D-(Et)Tyr;

- [0023] A^6 是 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn, 或 $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^4\text{R}^5))-\text{C}(\text{O})$;
- [0024] A^7 是 Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Bal 或 D-Bip;
- [0025] A^8 是 Gly、D-Ala、Acc、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、 $\text{HN}-(\text{CH}_2)_s-\text{C}(\text{O})$, 或缺失 ;
- [0026] A^9 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn, 或 Lys ;
- [0027] A^{10} 是 Acc、 $\text{HN}-(\text{CH}_2)_t-\text{C}(\text{O})$ 、L- 或 D- 氨基酸, 或缺失 ;
- [0028] R^1 是 -OH, 或 $-\text{NH}_2$;
- [0029] R^2 和 R^3 各自在每种情况下独立地选自 H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 杂烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 酰基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 酰基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 杂烷基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 酰基、被取代的 $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ 烯基、被取代的 $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ 炔基、被取代的芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、和被取代的芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 酰基 ;
- [0030] R^4 和 R^5 各自在每种情况下是 H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 杂烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 酰基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 酰基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 杂烷基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 酰基、被取代的 $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ 烯基、被取代的 $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ 炔基、被取代的芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 烷基、被取代的芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 烷基磺酰基, 或 $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$;
- [0031] m 在每种情况下独立地是 1、2、3、4、5、6 或 7;
- [0032] n 在每种情况下独立地是 1、2、3、4 或 5;
- [0033] s 在每种情况下独立地是 1、2、3、4、5、6, 或 7;
- [0034] t 在每种情况下独立地是 1、2、3、4、5、6, 或 7;
- [0035] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 各自在每种情况下独立地是 H、F、Cl、Br、I、 (C_{1-10}) 烷基、被取代的 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{2-10}) 烯基、被取代的 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-10}) 炔基、被取代的 (C_{2-10}) 炔基、芳基、被取代的芳基、OH、 NH_2 、 NO_2 , 或 CN;
- [0036] 条件是
- [0037] (I). 当 R^4 是 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 酰基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 酰基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 酰基、被取代的芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 烷基磺酰基、或 $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ 时, 那么 R^5 是 H 或 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 杂烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 杂烷基、被取代的 $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ 烯基、被取代的 $(\text{C}_2-\text{C}_{40})$ 炔基, 或被取代的芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{40})$ 烷基 ;
- [0038] (II). 当 R^2 为 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 酰基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 酰基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 酰基、或被取代的芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 酰基时, R^3 是 H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 杂烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ 烯基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 杂烷基、被取代的 $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ 烯基、被取代的 $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ 炔基、或被取代的芳基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基 ;
- [0039] (III). A^3 或 A^8 或两者必须存在于所述化合物中 ;
- [0040] (IV). 当 A^2 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、或 D-Pen 时, A^9 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、或 D-Pen ;
- [0041] (V). 当 A^2 是 Asp 或 Glu 时, A^9 是 Dab、Dap、Orn, 或 Lys ;
- [0042] (VI). 当 A^8 是 Ala 或 Gly 时, A^1 不是 Nle ;
- [0043] (VII). 当 A^1 缺失时, R^2 和 R^3 不能都是 H ;
- [0044] 或其可药用盐。

[0045] 前面通式的一组优选的化合物是其中 A¹是 A6c、Gaba、Nle、Met、Phe、D-Phe、D-2-Nal、hPhe、Chg、D-Chg、Cha、hCha、hPro、hLeu、Nip、β-hMet 或 Oic;

[0046] A²是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp 或 Glu;

[0047] A³是 Gly、Ala、D-Ala、D-Glu、β-Ala、Gaba、Aib, 或缺失;

[0048] A⁴是 His;

[0049] A⁵是 D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal, 或 D-(Et) Tyr;

[0050] A⁶是 Arg, 或 hArg;

[0051] A⁷是 Trp、Bip、D-Trp、1-Nal, 或 2-Nal;

[0052] A⁸是 A6c、Ala、β-Ala、Gaba、Apn, 或 Ahx;

[0053] A⁹是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen, 或 Lys;

[0054] A¹⁰是 Thr, 或缺失,

[0055] 或其可药用盐。

[0056] 前面组化合物的一组优选的化合物是其中 R²和 R³各自独立地为 H、酰基、正丙酰基或正丁酰基或其可药用盐。

[0057] 式(I)的更优选的化合物是其中所述化合物为如下式:

[0058] A¹是 Acc、Arg、D-Arg、Cha、D-Cha、hCha、Chg、D-Chg、Gaba、Ile、Leu、hLeu、β-hMet、2-Nal、D-2-Nal、Nip、Nle、Oic、Phe、D-Phe、hPhe、hPro、Val 或缺失;

[0059] A²是 Cys、D-Cys、Pen 或 Asp;

[0060] A³是 Gly、Ala、β-Ala、Gaba、Aib、D-Ala、D-Abu、D-Cha、D-Ile、D-Leu、D-Tle、D-Val 或缺失;

[0061] A⁴是 His 或 3-Pal;

[0062] A⁵是 D-Phe、D-2-Nal 或 D-(Et) Tyr;

[0063] A⁶是 Arg 或 hArg;

[0064] A⁷是 Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip 或 D-Trp;

[0065] A⁸是 Gly、D-Ala、Acc、Ala、β-Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha 或缺失;

[0066] A⁹是 Cys、D-Cys、Pen 或 Lys;

[0067] A¹⁰是 Thr 或缺失;

[0068] 其中 A³或 A⁸的至少一个但不是两者缺失,

[0069] 或其可药用盐。

[0070] 前面组的更优选的化合物是其中所述化合物为下式:

[0071] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:1

[0072] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:1

[0073] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:2

[0074] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:3

[0075] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:3

[0076] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:3

[0077] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:2

[0078] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:4

[0079] Ac-A6c-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:5

- [0080] Ac-D-2-Nal-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:6
- [0081] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:6
- [0082] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:6
- [0083] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:7
- [0084] Ac-Nle-c (Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:7
- [0085] Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:7
- [0086] Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:7
- [0087] Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:7
- [0088] Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:8
- [0089] Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:8
- [0090] Ac-Nle-c (D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:8
- [0091] Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:8
- [0092] Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:8
- [0093] Ac-Nle-c (D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:8
- [0094] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:9
- [0095] Ac-Nle-c (Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:9
- [0096] Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:9
- [0097] Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:9
- [0098] Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:9
- [0099] Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:10
- [0100] Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:10
- [0101] Ac-Nle-c (D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:10
- [0102] Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:10
- [0103] Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:10
- [0104] Ac-Oic-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0105] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0106] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0107] Ac-D-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0108] Ac-Nip-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0109] Ac-hPro-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0110] Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0111] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0112] Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0113] Ac-D-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0114] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0115] 正丁酰基-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:12
- [0116] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0117] Ac-β-hMet-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0118] Ac-Gaba-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11

- [0119] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:13
- [0120] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:13
- [0121] Ac-Leu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:13
- [0122] Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:13
- [0123] Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:13
- [0124] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:14
- [0125] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:14
- [0126] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:14
- [0127] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:14
- [0128] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:14
- [0129] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:15
- [0130] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:15
- [0131] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:15
- [0132] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:15
- [0133] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:15
- [0134] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:16
- [0135] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:16
- [0136] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:16
- [0137] 正丁酰基-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:17
- [0138] 正丁酰基-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:17
- [0139] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:18
- [0140] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:18
- [0141] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:18
- [0142] Ac-Nle-c (Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:61
- [0143] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:19
- [0144] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:20
- [0145] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:21
- [0146] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:22
- [0147] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:22
- [0148] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:23
- [0149] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:24
- [0150] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:25
- [0151] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:24
- [0152] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:26
- [0153] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:26
- [0154] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:27
- [0155] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:28
- [0156] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:28
- [0157] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; SEQ ID NO:29

- [0158] Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:30
- [0159] Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:30
- [0160] Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:30
- [0161] Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:30
- [0162] Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:30
- [0163] Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:30
- [0164] Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:31
- [0165] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:32
- [0166] Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:32
- [0167] Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:33
- [0168] Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:33
- [0169] Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:33
- [0170] Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:33
- [0171] Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:33
- [0172] Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:33
- [0173] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:34
- [0174] Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:34
- [0175] Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:35
- [0176] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH; SEQ ID NO:36
- [0177] Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:37
- [0178] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:38
- [0179] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:38
- [0180] Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:39
- [0181] Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:39
- [0182] Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:40
- [0183] Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:40
- [0184] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH; SEQ ID NO:41
- [0185] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH; SEQ ID NO:42
- [0186] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH; SEQ ID NO:43
- [0187] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH; SEQ ID NO:43
- [0188] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH; SEQ ID NO:43
- [0189] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH; SEQ ID NO:42
- [0190] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH; SEQ ID NO:41
- [0191] Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0192] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0193] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH; SEQ ID NO:29
- [0194] Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0195] Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0196] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44

- [0197] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0198] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0199] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH; SEQ ID NO:45
- [0200] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH; SEQ ID NO:45
- [0201] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH; SEQ ID NO:45
- [0202] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH; SEQ ID NO:45
- [0203] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH; SEQ ID NO:46
- [0204] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH; SEQ ID NO:46
- [0205] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH; SEQ ID NO:46
- [0206] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH; SEQ ID NO:46
- [0207] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH; SEQ ID NO:47
- [0208] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; SEQ ID NO:29
- [0209] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH; SEQ ID NO:48 或
- [0210] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:49 或
- [0211] 或其可药用盐。
- [0212] 前面组化合物更优选的是下式化合物：
- [0213] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:7
- [0214] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:22
- [0215] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:32
- [0216] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH; SEQ ID NO:29
- [0217] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; SEQ ID NO:29 或
- [0218] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH; SEQ ID NO:48
- [0219] 或其可药用盐。
- [0220] 式(I)的更优选的化合物是其中所述化合物为下式：
- [0221] A¹是 Arg、D-Arg、Cha、hCha、Chg、D-Chg、Ile、Leu、2-Nal、Nle、Phe、D-Phe、hPhe、Val 或缺失；
- [0222] A²是 Cys、Pen 或 Asp；
- [0223] A³是 D-Ala、D-Abu、D-Cha、D-Ile、D-Leu、D-Tle、D-Val 或缺失；
- [0224] A⁴是 His 或 3-Pal；
- [0225] A⁵是 D-Phe、D-2-Nal 或 D-(Et)Tyr；
- [0226] A⁶是 Arg 或 hArg；
- [0227] A⁷是 Trp、2-Nal、Bal、Bip 或 D-Trp；
- [0228] A⁸是 Gly、Ala、β-Ala、Gaba、Apn、Ahx，或缺失；
- [0229] A⁹是 Cys、D-Cys、Pen 或 Lys；
- [0230] A¹⁰是 Thr 或缺失；
- [0231] R²和 R³各自独立地选自 H 或酰基；
- [0232] 或其可药用盐。
- [0233] 前面一组化合物的更优选的是下式化合物：
- [0234] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:50

- [0235] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:50
- [0236] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:51
- [0237] Ac-D-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:52
- [0238] Ac-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:52
- [0239] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:51
- [0240] Ac-D-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:53
- [0241] Ac-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:53
- [0242] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:7
- [0243] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et) Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:24
- [0244] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:27
- [0245] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:32
- [0246] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:34
- [0247] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:1
- [0248] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:2
- [0249] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:3
- [0250] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:3
- [0251] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:2
- [0252] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:4
- [0253] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:6
- [0254] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:6
- [0255] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0256] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0257] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0258] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0259] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:15
- [0260] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:21
- [0261] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:22
- [0262] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:23
- [0263] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:25
- [0264] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et) Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:24
- [0265] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:26
- [0266] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et) Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:26
- [0267] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:28
- [0268] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:28
- [0269] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; SEQ ID NO:29
- [0270] Ac-Nle-c (Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:30
- [0271] Ac-Nle-c (Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:30
- [0272] Ac-Nle-c (Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:30
- [0273] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:30

- [0274] Ac-Nle-c (Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:30
- [0275] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:30
- [0276] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:31
- [0277] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:32
- [0278] Ac-Leu-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:33
- [0279] Ac-Cha-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:33
- [0280] Ac-Ile-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:33
- [0281] Ac-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:33
- [0282] Ac-Val-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:33
- [0283] Ac-2-Nal-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:33
- [0284] Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:34
- [0285] Ac-Nle-c (Cys-3Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:35
- [0286] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH; SEQ ID NO:36
- [0287] Ac-Nle-c (Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:37
- [0288] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:16
- [0289] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:16
- [0290] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:20
- [0291] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:38
- [0292] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:38
- [0293] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:39
- [0294] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:39
- [0295] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:40
- [0296] Ac-Cha-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:40 或
- [0297] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:49
- [0298] 或其可药用盐。
- [0299] 式(I)的更优选的化合物是其中所述化合物为下式：
- [0300] A¹是 Arg、D-Arg、hArg 或 D-hArg；
- [0301] 或其可药用盐。
- [0302] 前面组化合物的更优选的化合物是其中所述化合物为下式：
- [0303] A²是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp，或 Glu；
- [0304] A³是 Gly、Ala、D-Ala、D-Glu、β-Ala、Gaba、Aib，或缺失；
- [0305] A⁴是 His；
- [0306] A⁵是 D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal，或 D-(Et) Tyr；
- [0307] A⁶是 Arg，或 hArg；
- [0308] A⁷是 Trp、Bip、D-Trp、1-Nal，或 2-Nal；
- [0309] A⁸是 A6c、Ala、β-Ala、Gaba、Apn，或 Ahx；
- [0310] A⁹是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen，或 Lys；
- [0311] A¹⁰是 Thr，或缺失；
- [0312] 或其可药用盐。

[0313] 前面组化合物的更优选的化合物是其中 R²和 R³各自独立地为 H, 酰基, 正丙酰基, 或正丁酰基或其可药用盐。

[0314] 前面组化合物的更优选的化合物是其中所述化合物是下式化合物:

[0315] A²是 Cys 或 Asp;

[0316] A³是 D-Ala 或缺失;

[0317] A⁴是 His;

[0318] A⁵是 D-Phe 或 D-2-Nal;

[0319] A⁶是 Arg;

[0320] A⁷是 Trp;

[0321] A⁸是 Ala, Gaba 或缺失;

[0322] A⁹是 Cys, Pen 或 Lys;

[0323] A¹⁰缺失;

[0324] 或其可药用盐。

[0325] 前面组化合物的更优选的化合物是其中 R²和 R³各自独立地为 H 或酰基; 或其可药用盐。

[0326] 前面组化合物的更优选是下式化合物:

[0327] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂; SEQ ID NO:50

[0328] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂; SEQ ID NO:50

[0329] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂; SEQ ID NO:51

[0330] Ac-D-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂; SEQ ID NO:52

[0331] Ac-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂; SEQ ID NO:52

[0332] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂; SEQ ID NO:51

[0333] Ac-D-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys) -NH₂; SEQ ID NO:53

[0334] Ac-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys) -NH₂; SEQ ID NO:53 或

[0335] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂; SEQ ID NO:49

[0336] 或其可药用盐。

[0337] 前面组化合物更优选的是下式化合物:

[0338] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂; SEQ ID NO:50

[0339] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂; SEQ ID NO:51 或

[0340] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂; SEQ ID NO:49

[0341] 或其可药用盐。

[0342] 前面组化合物更优选的是下式化合物:

[0343] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂; SEQ ID NO:50

[0344] 或其可药用盐。

[0345] 前面组化合物更优选的是下式化合物:

[0346] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂; SEQ ID NO:51

[0347] 或其可药用盐。

[0348] 前面组化合物更优选的是下式化合物:

[0349] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂; SEQ ID NO:49

- [0350] 或其可药用盐。
- [0351] 一方面,本发明涉及根据式(II)的化合物:
- [0352] $(R^2R^3)-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-NH_2$
- [0353] 其中:
- [0354] A^1 是 Nle 或缺失;
- [0355] A^2 是 Cys 或 Asp;
- [0356] A^3 是 Glu 或 D-Ala;
- [0357] A^4 是 His;
- [0358] A^5 是 D-Phe;
- [0359] A^6 是 Arg;
- [0360] A^7 是 Trp、2-Nal 或 Bal;
- [0361] A^8 是 Gly、Ala、D-Ala、 β -Ala、Gaba 或 Apn;
- [0362] A^9 是 Cys 或 Lys;
- [0363] R^2 和 R^3 各自独立地选自 H 或 (C_1-C_6) 酰基;
- [0364] 条件是
- [0365] (I). 当 R^2 是 (C_1-C_6) 酰基时, R^3 是 H;
- [0366] (II). 当 A^2 是 Cys 时, A^9 是 Cys,
- [0367] 或其可药用盐。
- [0368] 前面组化合物更优选的是下式化合物:
- [0369] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:54
- [0370] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:54
- [0371] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:54
- [0372] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:54
- [0373] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:54
- [0374] Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:55
- [0375] Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:55
- [0376] Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:56
- [0377] Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:56
- [0378] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:57
- [0379] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:57
- [0380] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:57 或
- [0381] Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:58
- [0382] 或其可药用盐。
- [0383] 式(I)或式(II)的另一更优选的化合物是在本公开下面的实施例章节中特别列举的每种化合物,或其可药用盐。
- [0384] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐和可药用载体或稀释剂。
- [0385] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,其中所述化合物是选择性黑皮质素 4

受体激动剂。

[0386] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,其中所述化合物是选择性黑皮质素 4 受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 1 受体、人黑皮质素 3 受体和人黑皮质素 5 受体的选择性高至少 15 倍。

[0387] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,其中所述化合物是选择性黑皮质素 4 受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 3 受体的高至少 17 倍、通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 3 受体的高至少 90 倍、通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 5 受体的高至少 200 倍、或通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 5 受体的高至少 3000 倍。

[0388] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗急性或慢性炎性疾病或医学病症,如全身炎症、炎性肠病、脑炎症、脓毒症和脓毒性休克。

[0389] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗具有自身免疫组分的疾病或医学病症,如类风湿性关节炎、痛风性关节炎和多发性硬化。

[0390] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗伴随着体重增加的代谢疾病或医学病症,如肥胖症、进食障碍和普-威综合征。在另一方面,所治疗的疾病或病症是肥胖症。在再一方面,所治疗的疾病或病症是进食障碍。

[0391] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于减少食物摄入、减轻体重或其组合。在优选实施方案中,本发明提供了包含有效量的如上文定义的式(I)的化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于减少食物摄入、减轻体重或其组合,其中所述活性成分在下面化合物的一种或多种:

[0392] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂SEQ ID NO:32、

[0393] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:50、

[0394] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:50、

[0395] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂SEQ ID NO:51、

[0396] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:7、

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂SEQ ID NO:24、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂SEQ ID NO:22 或 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:49。在再一个优选实施方案中,本发明提供了包含有效量的如上文定义的式(I)的化合物或其可药用盐以及可药用载体或稀释剂的药物组合物,用于减少食物摄入、减轻体重或其组合,其中所述活性成分是 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:50。在再一个优选实施方案中,本发明提供了包含有效量的如上文定义的式(I)的化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂的药物组合物,用

于减少食物摄入、减轻体重或其组合,其中所述活性成分是 Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂SEQ ID NO:51。在再一个优选实施方案中,本发明提供了包含有效量的如上文定义的式(I)的化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂的药物组合物,用于减少食物摄入、减轻体重或其组合,其中所述活性成分是 Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:49。

[0397] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于降低食欲而不损害体重。另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于减少食物消耗而增加体重。

[0398] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗伴随着体重减轻的代谢疾病或医学病症,如厌食症、贪食症、艾滋病消瘦、恶病质、癌症恶病质和虚弱老人消瘦。在另一方面,所治疗的疾病或病症是厌食症。在另一方面,所治疗的疾病或病症是贪食症。在另一方面,所治疗的疾病或病症是艾滋病消瘦或虚弱老人消瘦。在另一方面,所治疗的疾病或病症是恶病质或癌症恶病质。

[0399] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗肿瘤性疾病或医学病症,如皮肤癌和癌症恶病质。

[0400] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗生殖或性医学病症,如子宫内异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍和女性中降低的性反应。

[0401] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗生物体治疗或损伤引起的疾病或医学病症,如器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、创伤和脊髓损伤,和由于选自化学疗法、放射疗法、暂时或永久固定术和透析的医学操作引起的体重减轻。

[0402] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗心血管病或者医学病症,如出血性休克、心源性休克、低血容量性休克、心血管病症和心性恶液质。

[0403] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗肺疾病或者医学病症,如急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病和哮喘。

[0404] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于增强免疫耐受性和治疗变态反应。

[0405] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗皮肤病或医学病症,如银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮和瘢痕疙瘩形成。

[0406] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗行为或中枢神经系统或神

神经元疾病或医学病症,如焦虑、抑郁症、记忆功能障碍和神经性疼痛。

[0407] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗肾脏病或医学病症,如肾病性恶病质和钠尿排泄。

[0408] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于调节卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH分泌、子宫内胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平、皮脂分泌、外激素分泌、动机、学习和行为、疼痛感觉、神经保护和神经生长。

[0409] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于调节骨代谢、骨形成和骨发育。

[0410] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于抑制饮酒、减少饮酒、治疗酒精中毒或者治疗酒精滥用。另一方面,用于抑制饮酒、减少饮酒、治疗酒精中毒或者治疗酒精滥用的组合物的化合物是选择性黑皮质素 4 受体激动剂。在再一方面,用于抑制饮酒的组合物的化合物是选择性黑皮质素 4 受体激动剂或其可药用盐,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 1 受体、人黑皮质素 3 受体和人黑皮质素 5 受体高至少 15 倍。在再一方面,用于抑制饮酒的组合物的化合物是选择性黑皮质素 4 受体激动剂或其可药用盐,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 3 受体的高至少 17 倍,通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 3 受体的高至少 90 倍,通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 5 受体的高至少 200 倍,或通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 5 受体的高至少 3000 倍。

[0411] 另一方面,本发明提供了治疗有效量的如上文定义的式(I)或式(II)的黑皮质素 4 受体激动剂化合物或其可药用盐的用途,用于生产用于在需要此类治疗的受试者中抑制饮酒、减少饮酒、治疗酒精中毒或者治疗酒精滥用的药物。

[0412] 再一方面,本发明提供了在需要其的受试者中从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果的方法,其包括对所述受试者施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐。

[0413] 再一方面,本发明提供了在需要其的受试者中的黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果的方法,其包括对所述受试者施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,其中所述化合物是选择性黑皮质素 4 受体激动剂。

[0414] 另一方面,本发明提供了在需要其的受试者中的黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果的方法,其包括对所述受试者施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,其中所述化合物是选择性黑皮质素 4 受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 1 受体、人黑皮质素 3 受体和人黑皮质素 5 受体高至少 15 倍。

[0415] 另一方面,本发明提供了在需要其的受试者中的黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果的方法,其包括对所述受试者施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或

其可药用盐,其中所述化合物是选择性黑皮质素 4 受体激动剂,其通过 EC₅₀表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 3 受体的高至少 17 倍,通过 EC₅₀表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 3 受体的高至少 90 倍,通过 EC₅₀表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 5 受体的高至少 200 倍,或通过 EC₅₀表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 5 受体的高至少 3000 倍。

[0416] 另一方面,本发明提供了治疗急性或慢性炎性疾病或医学病症,如全身炎症、炎性肠病、脑炎症、脓毒症和脓毒性休克的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0417] 另一方面,本发明提供了治疗具有自身免疫组分的疾病或医学病症,如类风湿性关节炎、痛风性关节炎和多发性硬化的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0418] 另一方面,本发明提供了治疗伴随着体重增加的代谢疾病或医学病症,如肥胖症、进食障碍和普-威综合征的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。在前面方法的另一方面,所治疗的疾病或病症是肥胖症。在前面方法的再一方面,所治疗的疾病或病症是进食障碍。

[0419] 另一方面,本发明提供了减少食物摄入、减轻体重或其组合的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。在优选实施方案中,本发明提供了减少食物摄入、减轻体重或其组合的方法,其包括通过施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果,其中所述化合物是 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂SEQ ID NO:32、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂SEQ ID NO:51、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:7、D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂SEQ ID NO:24、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂SEQ ID NO:22, 或 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:49。在另一优选实施方案中,本发明提供了减少食物摄入、减轻体重或其组合的方法,其包括通过施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果,其中所述化合物是 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:50。在另一优选实施方案中,本发明提供了减少食物摄入、减轻体重或其组合的方法,其包括通过施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果,其中所述化合物是 Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂SEQ ID NO:51。在另一优选实施方案中,本发明提供了减少食物摄入、减轻体重或其组合的方法,其包括通过施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果,其中所述化合物是 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:49。

[0420] 另一方面,本发明提供了减少食欲而不损害体重的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐。另一方面,本发明提供了减少食物消耗而增加体重的方法,其包括施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐。

[0421] 另一方面,本发明提供了治疗伴随着体重减轻的代谢疾病或医学病症,如厌食症、贪食症、艾滋病消瘦、恶病质、癌症恶病质和虚弱老人消瘦的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。另一方面,前述方法用于治疗厌食症。另一方面,前述方法用于治疗贪食症。另一方面,前述方法用于治疗艾滋病消瘦或虚弱老人消瘦。另一方面,前述方法用于治疗恶病质或癌症恶病质。

[0422] 另一方面,本发明提供了治疗肿瘤性疾病或医学病症,如皮肤癌和癌症恶病质的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0423] 另一方面,本发明提供了治疗生殖或性医学病症,如子宫内膜异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍和女性中降低的性反应的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0424] 另一方面,本发明提供了治疗生物体治疗或损伤引起的疾病或医学病症,如器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、创伤和脊髓损伤,和由于选自化学疗法、放射疗法、暂时或永久固定术和透析的医学操作引起的体重减轻的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0425] 另一方面,本发明提供了治疗心血管病或者医学病症,如出血性休克、心源性休克、低血容量性休克、心血管病症和心性恶液质的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0426] 另一方面,本发明提供了治疗肺疾病或者医学病症,如急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病和哮喘的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0427] 另一方面,本发明提供了增强免疫耐受性或治疗变态反应的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0428] 另一方面,本发明提供了治疗皮肤病或医学病症,如银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮和瘢痕疙瘩形成的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0429] 另一方面,本发明提供了治疗行为或中枢神经系统或神经元疾病或医学病症,如焦虑、抑郁症、记忆功能障碍和神经性疼痛的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0430] 另一方面,本发明提供了治疗肾脏病或医学病症,如肾病性恶病质和钠尿排泄的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0431] 另一方面,本发明提供了调节正常化或者内稳态活性如卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH分泌、子宫内胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平、皮脂分泌、外激素分泌、动机、学习和行为、疼痛感觉、神经保护和神经生长的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0432] 另一方面,本发明提供了调节正常化或者内稳态活性如骨代谢、骨形成和骨发育的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0433] 另一方面,本发明提供了抑制饮酒、减少饮酒、治疗酒精中毒或者治疗酒精滥用的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。在所述方法的另一方面,所述化合物是选择性黑皮质素 4 受体激动剂。在所述方法的另一方面,用于抑制饮酒的组合物的化合物是选择性黑皮质素 4 受体激动剂,或其可药用盐,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 1 受体、人黑皮质素 3 受体和人黑皮质素 5 受体高至少 15 倍。在所述方法的另一方面,用于抑制饮酒的组合物的化合物是选择性黑皮质素 4 受体激动剂或其可药用盐,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 3 受体的高至少 17 倍,通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 3 受体的高至少 90 倍,通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 5 受体的高至少 200 倍,或通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素 4 受体的选择性比对人黑皮质素 5 受体的高至少 3000 倍。

[0434] 另一方面,本发明提供了治疗有效量的黑皮质素 4 受体激动剂或拮抗剂:如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐的用途,用于生产用于治疗疾病和/或医学病症的药物,所述疾病和/或医学病症选自:急性和慢性炎性疾病,如全身炎症、炎性肠病、脑炎症、脓毒症和脓毒性休克;具有自身免疫组分的疾病,如类风湿性关节炎、痛风性关节炎和多发性硬化;伴随着体重增加的代谢疾病和医学病症,如肥胖、进食障碍和普-威综合征;伴随着体重减轻的代谢疾病和医学病症,如厌食症、贪食症、艾滋病消瘦、恶病质、癌症恶病质和虚弱老人消瘦;糖尿病、糖尿病相关的病症和糖尿病并发症,如视网膜病;瘤性增生,如皮肤癌和前列腺癌;生殖或性医学病症,如妇女子宫内膜异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍和女性中降低的性反应;生物体治疗或损伤引起的疾病或病症,如器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、脊髓损伤和创伤,和化学疗法、放射疗法、暂时或永久固定术或透析引起的体重减轻;心血管病或者病症,如出血性休克、心源性休克、低血容量性休克、心血管病症和心性恶液质;肺疾病或者病症,如急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病、哮喘和肺纤维化;增强免疫耐受性和抗击对免疫系统的攻击,如与某些变态反应或器官移植排斥相关的那些;治疗皮肤病和病症,如银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮、瘢痕疙瘩形成和皮肤癌;行为、中枢神经系统和神经元病症,如焦虑、抑郁症、记忆功能障碍和神经性疼痛;肾脏病症或疾病,如肾病性恶病质和钠尿排泄的治疗。

[0435] 另一方面,本发明提供了治疗有效量的黑皮质素 4 受体激动剂或拮抗剂:如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐的用途,用于生产调节正常化或内稳态活性如卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH 分泌、子宫内胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平、皮脂分泌、外激素分泌、动机、学习和行为、疼痛感觉、神经保护、神经生长、骨代谢、骨形成和骨发育的药物。

[0436] 将理解还设想利用黑皮质素受体的治疗干预,其处理正常的生理和病理生理过程。

[0437] 根据下面的描述和所附权利要求,结合附图,本发明的额外目的、优点和特征将变

得显而易见。

[0438] 式(I)或(II)的化合物是至少一种黑皮质素受体(MC1-R、MC2-R、MC3-R、MC4-R和MC5-R)的配体并且对其一组化合物测试它们在下述体外测定法中作为配体的能力。

[0439] 附图简述

[0440] 图 1A. 施用 100nmole/Kg 所选化合物后 6 小时, 在禁食大鼠中消耗的食物与载体相比的平均差异。

[0441] 图 1B. 施用 500nmole/Kg 所选化合物后 6 小时, 在禁食大鼠中消耗的食物与载体相比的平均差异。

[0442] 图 2A. 施用不同浓度化合物 A 后, 在大鼠中平均食物摄入与载体相比的累积差异。

[0443] 图 2B. 施用不同浓度化合物 A 后, 在大鼠中与载体相比的累积平均体重差异。

[0444] 图 3A. 施用所选化合物后, 在大鼠中与载体相比的平均食物摄入的累积差异。

[0445] 图 3B. 施用所选化合物后, 在大鼠中与载体相比的累积平均体重差异。

[0446] 图 4A. 施用所选化合物后, 在大鼠中与载体相比的平均食物摄入的累积差异。

[0447] 图 4B. 施用所选化合物后, 在大鼠中与载体相比的累积平均体重差异。

[0448] 发明详述

[0449] 用于定义肽的术语是通常用于本领域的术语, 其中 N- 末端氨基出现在左边, C- 末端羧基出现在右边。当氨基酸具有异构形式时, 除非明确指出相反, 它是所代表氨基酸的 L 形式。除非另外定义, 本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员通常理解的相同的含义。而且, 本文提到的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献都被引入作为参考。

[0450] 术语和缩写

[0451]

[0452]	符号	含义
[0453]		
[0454]	Abu	α -氨基丁酸
[0455]	Ac	酰基
[0456]	Acc	1-氨基-1-环(C ₃ -C ₉)烷基羧酸
[0457]	A3c	1-氨基-1-环丙烷羧酸
[0458]	A4c	1-氨基-1-环丁烷羧酸
[0459]	A5c	1-氨基-1-环戊烷羧酸
[0460]	A6c	1-氨基-1-环己烷羧酸
[0461]	Aha	7-氨基庚酸
[0462]	Ahx	6-氨基己酸
[0463]	Aib	α -氨基异丁酸
[0464]	Ala 或 A	丙氨酸
[0465]	β -Ala	β -丙氨酸
[0466]	Apn	5-氨基戊酸 (HN-(CH ₂) ₄ -C(O))
[0467]	Arg 或 R	精氨酸
[0468]	hArg	高精氨酸

[0453]

[0454] Abu α -氨基丁酸

[0455] Ac 酰基

[0456] Acc 1-氨基-1-环(C₃-C₉)烷基羧酸

[0457] A3c 1-氨基-1-环丙烷羧酸

[0458] A4c 1-氨基-1-环丁烷羧酸

[0459] A5c 1-氨基-1-环戊烷羧酸

[0460] A6c 1-氨基-1-环己烷羧酸

[0461] Aha 7-氨基庚酸

[0462] Ahx 6-氨基己酸

[0463] Aib α -氨基异丁酸

[0464] Ala 或 A 丙氨酸

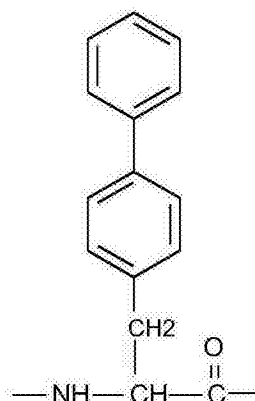
[0465] β -Ala β -丙氨酸

[0466] Apn 5-氨基戊酸 (HN-(CH₂)₄-C(O))

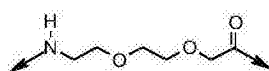
[0467] Arg 或 R 精氨酸

[0468] hArg 高精氨酸

- [0469] Asn 或 N 天冬酰胺
 [0470] Asp 或 D 天冬氨酸
 [0471] Bal 3- 苯并噻吩基丙氨酸
 [0472] Bip 4, 4' - 联苯基丙氨酸, 由下面的结构表示
 [0473]

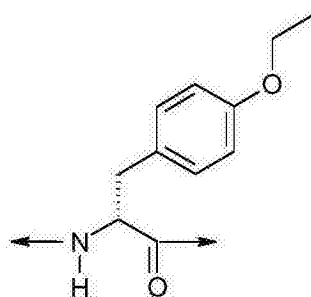


- [0474] Bpa 4- 苯甲酰基苯丙氨酸
 [0475] 4-Br-Phe 4- 溴 - 苯丙氨酸
 [0476] Cha β - 环己基丙氨酸
 [0477] hCha 高 - 环己基丙氨酸
 [0478] Chg 环己基甘氨酸
 [0479] Cys 或 C 半胱氨酸
 [0480] hCys 高半胱氨酸
 [0481] Dab 2, 4- 二氨基丁酸
 [0482] Dap 2, 3- 二氨基丙酸
 [0483] Dip β, β - 二苯基丙氨酸
 [0484] Doc 8- 氨基 -3, 6- 二氧杂辛酸, 具有结构 :
 [0485]



- [0486] 2-Fua β - (2- 呋喃基) - 丙氨酸
 [0487] Gaba 4- 氨基丁酸
 [0488] Gln 或 Q 谷氨酰胺
 [0489] Glu 或 E 谷氨酸
 [0490] Gly 或 G 甘氨酸
 [0491] His 或 H 组氨酸
 [0492] 3-Hyp 反式 -3- 羟基 -L- 脯氨酸, 即, (2S, 3S) -3- 羟基吡咯烷 -2- 羧酸
 [0493] 4-Hyp 4- 羟基脯氨酸, 即, (2S, 4R) -4- 羟基吡咯烷 -2- 羧酸
 [0494] Ile 或 I 异亮氨酸
 [0495] Leu 或 L 亮氨酸
 [0496] hLeu 高亮氨酸
 [0497] Lys 或 K 赖氨酸

- [0498] Met 或 M 甲硫氨酸
 [0499] β -hMet β -高甲硫氨酸
 [0500] 1-Nal β -(1-萘基)丙氨酸：
 [0501] 2-Nal β -(2-萘基)丙氨酸
 [0502] Nip 3-哌啶甲酸
 [0503] Nle 正亮氨酸
 [0504] Oic 八氢吡啶-2-羧酸
 [0505] Orn 鸟氨酸
 [0506] 2-Pal β -(2-吡啶基)丙氨酸
 [0507] 3-Pal β -(3-吡啶基)丙氨酸
 [0508] 4-Pal β -(4-吡啶基)丙氨酸
 [0509] Pen 青霉胺
 [0510] Phe 或 F 苯丙氨酸
 [0511] hPhe 高苯丙氨酸
 [0512] Pro 或 P 脯氨酸
 [0513] hPro 高脯氨酸
 [0514] Ser 或 S 丝氨酸
 [0515] Tle 叔-亮氨酸
 [0516] Taz β -(4-噻唑基)丙氨酸
 [0517] 2-Thi β -(2-噻吩基)丙氨酸
 [0518] 3-Thi β -(3-噻吩基)丙氨酸
 [0519] Thr 或 T 苏氨酸
 [0520] Trp 或 W 色氨酸
 [0521] Tyr 或 Y 酪氨酸
 [0522] D-(Et)Tyr 具有结构：
 [0523]



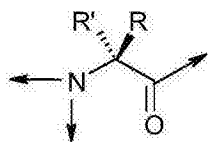
- [0524] Val 或 V 缬氨酸
 [0525] 本文中使用的某些其他缩写如下定义：
 [0526] Boc: 叔丁氧基羰基
 [0527] Bzl: 苯甲基
 [0528] DCM: 二氯甲烷
 [0529] DIC: N,N-二异丙基碳二亚胺
 [0530] DIEA: 二异丙基乙胺

- [0531] Dmab: 4-{N-(1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环亚己基)-3-甲基丁基)-氨基}苯甲基
- [0532] DMAP: 4-(二甲基氨基)吡啶
- [0533] DMF 二甲基甲酰胺
- [0534] DNP: 2,4-二硝基苯基
- [0535] Fm: 苄基甲基
- [0536] Fmoc: 苄基甲氧基羰基
- [0537] For: 甲酰基
- [0538] HBTU: 六氟磷酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲
- [0539] cHex 环己基
- [0540] HOAT: 六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲
- [0541] HOBT: 1-羟基-苯并三唑
- [0542] MBHA 4-甲基二苯甲基胺
- [0543] Mmt: 4-甲氧基三苯甲基
- [0544] NMP: N-甲基吡咯烷酮
- [0545] O-tBu 叔丁氧基
- [0546] Pbf: 2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基
- [0547] PyBroP 溴-三-吡咯烷-~~磷~~六氟磷酸盐
- [0548] tBu: 叔丁基
- [0549] TIS: 三异丙基甲硅烷
- [0550] TOS: 甲苯磺酰基
- [0551] Trt 三苯甲基
- [0552] TFA: 三氟乙酸
- [0553] TFFH: 四甲基氟代甲亚胺酸酰胺六氟磷酸盐
- [0554] Z: 苄基甲氧基羰基

[0555] 除非指出相反,除了 N-末端氨基酸外,本公开中氨基酸的所有缩写(例如 Ala)都代表 $-\text{NH}-\text{C}(\text{R})(\text{R}')-\text{CO}-$ 的结构,其中 R 和 R' 各自独立地为氢或者氨基酸的侧链(例如,对于丙氨酸, $\text{R}=\text{CH}_3$ 且 $\text{R}'=\text{H}$),或者 R 和 R' 可以结合形成环体系。

[0556] 对于 N-末端氨基酸,该缩写代表结构:

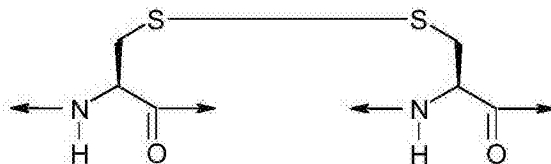
[0557]



[0558] 在例如 $\text{Ac-Nle-c}(\text{Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys})-\text{NH}_2$ 中的名称“ NH_2 ”表示该肽的 N-末端被酰胺化。 $\text{Ac-Nle-c}(\text{Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys})$, 或备选地 $\text{Ac-Nle-c}(\text{Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys})-\text{OH}$ 表示 C-末端是游离酸。

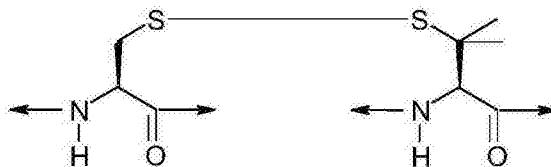
[0559] “ $-\text{c}(\text{Cys-Cys})-$ ”或“ $-\text{环}(\text{Cys-Cys})-$ ”表示结构:

[0560]



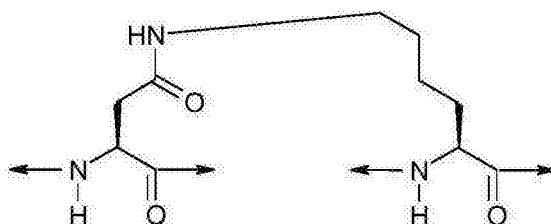
[0561] “-c(Cys-Pen)-”或“-环(Cys-Pen)-”表示结构：

[0562]



[0563] “-c(Asp-Lys)-”或“-环(Asp-Lys)-”表示结构：

[0564]



[0565] “酰基”指 $R-C(O)-$ ，其中 R 是H、烷基、被取代的烷基、杂烷基、被取代的杂烷基、烯基、被取代的烯基、芳基、烷基芳基，或被取代的烷基芳基，并且在具体实施方案的通式中表示为“Ac”。

[0566] “烷基”指含有一个或多个碳原子的烃基，其中多个碳原子(如果存在)通过单键连接。烷基烃基可以是直链或者含有一个或多个支链或者环状基团。

[0567] “羟基烷基”指烷基，其中烃基的一个或多个氢原子被一个或多个羟基取代，如羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基、羟基戊基、羟基己基等等。

[0568] “被取代的烷基”指烷基，其中烃基的一个或多个氢原子被选自卤素(即，氟、氯、溴和碘)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 和 $-C_{1-20}$ 烷基的一个或多个取代基取代，其中所述 $-C_{1-20}$ 烷基任选可以被在每种情况下独立地选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 和 $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ 的一个或多个取代基取代。在不同的实施方案中，存在1、2、3或4个取代基。 $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ 的存在导致产生烷基酸。含有或者组成为 $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ 的烷基酸的非限制性实例包括2-降冰片烷乙酸、叔丁酸、3-环戊基丙酸，等等。

[0569] 术语“卤”包括氟、氯、溴和碘。

[0570] “杂烷基”指烷基，其中烃基中的一个或多个碳原子被选自下面基团：氨基、酰氨基、 $-O-$ 、 $-S-$ 或羰基的一个或多个取代。在不同实施方案中，存在1或2个杂原子。

[0571] “被取代的杂烷基”指杂烷基，其中烃基的一个或多个氢原子被选自卤素(即，氟、氯、溴和碘)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NO_2$ 和 $-C_{1-20}$ 烷基的一个或多个取代基取代，其中所述 $-C_{1-20}$ 烷基任选可以被在每种情况下独立地选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 和 $-(CH_2)_{0-20}-COOH$ 的一个或多个取代基取代。在不同实施方案中，存在1、2、3或4个取代基。

[0572] “烯基”指由两个或多个碳组成的烃基，其中存在一个或多个碳-碳双键。烯基烃基可以是直链或含有一个或多个支链或者环状基团。

[0573] “被取代的烯基”指烯基,其中一个或多个氢被选自卤素(即,氟、氯、溴和碘)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NHCH₃、-NO₂和 -C₁₋₂₀烷基的一个或多个取代基取代,其中所述 -C₁₋₂₀烷基任选可以被在每种情况下独立地选自卤素、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃和 -(CH₂)₀₋₂₀-COOH 的一个或多个取代基取代。在不同实施方案中,存在 1、2、3 或 4 个取代基。

[0574] “芳基”指具有至少一个环的任选被取代的芳族基团,所述环具有共轭 π 电子体系,其含有高达三个共轭或稠合的环体系。芳基包括碳环芳基、杂环芳基和联芳基基团。优选地,芳基是 5- 或 6 元环。杂环芳基的优选原子是一个或多个硫、氧和 / 或氮。芳基的非限制性实例包括苯基、1- 萘基、2- 萘基、吡啶、喹啉、2- 咪唑、9- 蒽,等等。芳基取代基选自 -C₁₋₂₀烷基、-C₁₋₂₀烷氧基、卤素(即,氟、氯、溴和碘)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NO₂、被卤素取代的 -C₁₋₂₀烷基、-CF₃、-OCF₃、和 -(CH₂)₀₋₂₀-COOH。在不同实施方案中,芳基含有 0、1、2、3 或 4 个取代基。

[0575] “烷基芳基”指连接“芳基”的“烷基”。

[0576] 术语“(C₁-C₁₂) 烃部分”包括烷基、烯基和炔基,并且在烯基和炔基的情况下,存在 C₂-C₁₂。

[0577] 如本文所用的术语“正常化”功能或活性指那些类型的功能,可以认为其涉及生物的正常化的身体功能或内稳态。此类功能包括但不限于影响体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平等等的活性和功能。

[0578] 如本文所用的,认为对特定黑皮质素受体“选择”的化合物是这样的化合物,其通过 EC₅₀表征的功能活性对任一黑皮质素受体的选择性与任何其他黑皮质素受体相比为至少约 2 倍、至少约 5 倍、至少约 10 倍、至少约 15 倍、至少约 17 倍、至少约 90 倍、至少约 200 倍、至少约 3000 倍或至少约 10,000 倍或甚至更大。例如,本发明的选择性黑皮质素 4 受体激动剂显示出通过 EC₅₀表征的功能活性为对人黑皮质素 4 受体比对人黑皮质素 1 受体、人黑皮质素 3 受体和人黑皮质素 5 受体的选择性高至少约 15 倍。而且例如,发明的选择性黑皮质素 4 受体激动剂显示出通过 EC₅₀表征的功能活性为对人黑皮质素 4 受体比对人黑皮质素 3 受体的选择性高至少 17 倍。

[0579] 合成

[0580] 可以通过标准固相合成肽制备本发明的肽。见例如, Stewart, J. M., 等人, Solid Phase Synthesis (Pierce Chemical Co., 2d ed. 1984)。上述通式的取代基 R²和 R³可以通过本领域已知的标准方法连接到 N- 末端氨基酸的游离胺。例如,使用还原烷基化可以连接烷基,如 (C₁-C₃₀) 烷基。使用还原烷基化可以连接羟基烷基,如 (C₁-C₃₀) 羟基烷基,其中用叔丁基酯保护游离羟基。通过将游离酸,例如, E¹COOH 偶联到 N- 末端氨基酸的自由胺可以连接酰基,例如, COE¹, 通过将完成的树脂与 3 摩尔当量的游离酸和二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷中混合 1 小时实现所述偶联。如果游离酸含有自由羟基,例如,对-羟基苯基丙酸,那么用额外的 3 摩尔当量的 HOBt 进行所述偶联。

[0581] 当 R¹是 -NH₂时,肽的合成用 Fmoc- 氨基酸开始,该氨基酸偶联到 Rink Amide MBHA 树脂。如果 R¹是 -OH,那么肽的合成用偶联到 Wang 树脂的 Fmoc- 氨基酸开始。

[0582] 在含有 A6c 和 / 或 Aib 的本发明肽的合成中,对于这些残基和紧随它们之后的残基,偶联时间为 2 小时。

[0583] 下面的实施例描述了制备本发明肽的合成方法,所述方法是本领域技术人员公知

的。其他方法也是本领域技术人员已知的。提供这些实施例用于阐明的目的并且不意在以任何方式限制本发明范围。

实施例

[0584] 实施例 1:Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:7

[0585] 在 Advanced ChemTech **396**[®] 型多种肽合成仪 (Louisville, KY40228) 上使用芴基甲氧基羰基 (Fmoc) 化学方法合成标题肽。使用具有 0.58mmol/g 取代的 Rink Amide4- 甲基二苯甲基胺 (MBHA) 树脂 (**Novabiochem**[®], San Diego, CA)。使用的 Fmoc 氨基酸 (**Novabiochem**[®], CA 和 **Chem-Impex**[®], IL) 为 Fmoc-Nle-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-D-Ala-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-D-Phe-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH 和 Fmoc-Trp(Boc)-OH。以 0.035mmol 规模进行合成。通过用 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中的 25% 哌啶处理 30 分钟除去 Fmoc 基团。在每个偶联步骤中, 将 Fmoc 氨基酸 (10eq, 0.35mmol)、N,N-二异丙基碳二亚胺 (DIC) (10eq, 0.35mmol), 和 1-羟基-苯并三唑 (HOBt) (10eq, 0.35mmol) 用于 DMF (1.4mL)。用 DMF 洗涤后, 在 DMF (1.26mL) 中使用 Fmoc-氨基酸 (10eq, 0.35mmol)、六氟磷酸 2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,2,3-四甲基脒鎓 (HBTU) (8eq, 0.28mmol)、HOBt (10eq, 0.35mmol), 和二异丙基乙胺 (DIEA) (20eq, 0.7mmol) 进行双偶联。对 ACT **396**[®] 多种肽合成仪编程以进行下面的反应循环: (1) 用 DMF 洗涤, (2) 用 DMF 中的 25% 哌啶处理 30 分钟除去 Fmoc 保护基, (3) 用 DMF 洗涤, (4) 在 DIC 和 HOBt 存在下用 Fmoc 氨基酸偶联 1 小时, (5) 用 DMF 洗涤, (6) 在 HBTU、HOBt 和 DIEA 存在下用步骤 4 中相同的 Fmoc 氨基酸双偶联 1 小时。根据标题肽的序列成功偶联树脂。肽链装配并除去最后的 Fmoc-保护基后, 通过使用 DMF 和二氯甲烷 (DCM) 充分洗涤树脂。

[0586] 为了切割标题肽, 将树脂用 TFA、H₂O 和三异丙基甲硅烷 (TIS) (v/v/v:90/6.2/3.8) 的溶液 (1.5mL) 在室温下处理 2 小时。滤过树脂并将滤液倒入 30mL 醚中。通过离心收集沉淀物。将该粗产物溶解在水 (~7mL) 中并通过加入 2N NH₄HCO₃ 调节水溶液的 pH 至 ~7.5。在室温下将溶液打开接触空气 72 小时。在反相制备 HPLC 系统上用 C₁₈ **DYNAMAX-100**[®] A° 柱 (4x43cm) (**Varian**[®], Walnut Creek, CA) 纯化所得的粗产物。使用 85%A:15%B 到 30%A:70%B 的线性梯度洗脱柱子约 1 小时, 其中 A 为 0.1%TFA 水溶液, B 为 0.1%TFA 乙腈溶液。通过分析 HPLC 检测级分并且合并含有纯产物的那些级分并冻干得到 10.3mg (27% 产率) 白色固体。使用 HPLC 分析纯度并且发现为约 88%。电喷射离子化质谱 (ESI-MS) 分析得到 1073.6 的分子量 (与 1074.3 的理论分子量一致)。

[0587] 实施例 2:Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂SEQ ID NO:6

[0588] 在 Applied **Biosystems**[®] (Foster City, CA) 430A 型肽合成仪上合成标题肽, 所述合成仪经改进用于加速 Boc 化学固相肽合成。见 Schnolzer, 等人, Int. J. Peptide Protein Res., 40:180 (1992)。使用具有 0.91mmol/g 取代的 4-甲基二苯甲基胺 (MBHA) 树脂 (**Peninsula**[®], Belmont, CA)。使用的 Boc 氨基酸 (**Novabiochem**[®], San

Diego, CA and **Chem-Impex**[®], Wood Dale, IL) 为 :Boc-Cha-OH、Boc-Asp(OFm)-OH、Boc-His(DNP)-OH、Boc-D-Phe-OH、Boc-Arg(Tos)-OH、Boc-Trp(For)-OH、Boc-Gaba-OH, 和 Boc-Lys(Fmoc)-OH。以 0.20mmol 规模进行合成。通过用 100%TFA 处理 2x1 分钟除去 Boc 基团。将 Boc 氨基酸 (2.5mmol) 用 HBTU(2.0mmol) 和 DIEA(1.0mL) 在 4mL DMF 中预活化并偶联,不事先中和肽-树脂 TFA 盐。偶联时间为 5 分钟。

[0589] 在 Boc-Asp(OFm)-His(DNP)-D-Phe-Arg(Tos)-Trp(For)-Gaba-Lys(Fmoc)-MBHA 装配结束时,将肽-树脂转移到摇动器上的反应容器中。每个期间将树脂用 DMF 中的 25% 吡啶处理 15 分钟,用 DMF 洗涤,并用 DMF(2mL) 中的六氟磷酸溴-三-吡咯烷-磷(PyBrOP)(6eq, 0.3mmol)、DIEA(1mL), 和 4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP)(24mg) 摇动 12 小时。用 DMF 洗涤后,将树脂用 100%TFA 洗涤两次,每次处理 2 小时,用 DMF 和 DCM 洗涤,然后减压干燥。1/4 的肽-树脂(0.05mmol) 用于下次在 DMF 中的 HBTU(9eq, 0.45mmol) 和 DIEA(0.25mL) 存在下用 Boc-Cha-OH(10eq, 0.5mmol) 偶联 10 分钟。用 100% TFA 去保护两次,每次约 2 分钟,然后用 DMF 洗涤肽-树脂。通过用 DMF 中的乙酸酐(40eq, 2.0mmol) 和 DIEA(20eq, 1.0mmol) 摇动树脂 1 小时进行最后的封端步骤。用 DMF 洗涤后,将树脂用 DMF 中的 20% 巯基乙醇/10%DIEA 溶液处理,每次处理持续约 30 分钟,以除去组氨酸侧链上的 DNP 基团。通过用 15% 乙醇胺/15% 水/70%DMF 溶液摇动两次,每次摇动 30 分钟,除去色氨酸的侧链上的甲酰基。将肽-树脂用 DMF 和 DCM 洗涤并减压干燥。通过在含有 1mL 苯甲醚和二硫苏糖醇(30mg) 的 10mL HF 中 0°C 下搅拌肽-树脂 75 分钟进行最后的裂解。通过氮气流除去 HF。用乙醚(6x10mL) 洗涤树脂并用 4N HOAc(6x10mL) 萃取。

[0590] 在反相制备性高压液相层析(HPLC) 上使用反相 **VYDAC**[®] C₁₈柱 (Nest **Group**[®], Southborough, MA) 纯化水性萃取物中的肽混合物。用线性梯度(40 分钟内 10%到 50%的溶液 B) 以 10mL/ 分钟的流速洗脱柱子(溶液 A= 含有 0.1%TFA 的水;溶液 B= 含有 0.1%TFA 的乙腈)。收集级分并通过分析 HPLC 检查。合并含有纯产物的级分并冻干。得到 5.1mg 白色固体。产率为 8.9%。基于分析性 HPLC 分析的纯度为 94.5%。电喷射质谱仪(MS(ES))S 分析得到分子量为 1148.5 (与 1148.3 的理论分子量相一致)。

[0591] 本领域技术人员使用类似于上述一般性公开和 / 或在前面实施例中具体公开的的合成步骤,可以制备本发明的其他肽,如表 1A 和 1B 中描述的化合物。

[0592] 本领域技术人员使用类似于上述一般性公开和 / 或在前面实施例中具体公开的的合成步骤,可以制备本发明的其他肽,如表 1A 和 1B 中描述的化合物。

[0593] 根据上述合适的步骤可以得到下面的实例:

[0594] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:1

[0595] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:1

[0596] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:2

[0597] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:3

[0598] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:3

[0599] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:3

[0600] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:2

- [0601] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:4
- [0602] Ac-A6c-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:5
- [0603] Ac-D-2-Nal-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:6
- [0604] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:6
- [0605] Ac-Nle-c (Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:7
- [0606] Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:7
- [0607] Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:7
- [0608] Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:7
- [0609] Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:8
- [0610] Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:8
- [0611] Ac-Nle-c (D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:8
- [0612] Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:8
- [0613] Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:8
- [0614] Ac-Nle-c (D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:8
- [0615] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:9
- [0616] Ac-Nle-c (Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:9
- [0617] Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:9
- [0618] Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:9
- [0619] Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:9
- [0620] Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:10
- [0621] Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:10
- [0622] Ac-Nle-c (D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:10
- [0623] Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:10
- [0624] Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:10
- [0625] Ac-Oic-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0626] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0627] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0628] Ac-D-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0629] Ac-Nip-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0630] Ac-hPro-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0631] Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0632] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0633] Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0634] Ac-D-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0635] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0636] 正丁酰基-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:12
- [0637] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0638] Ac-β-hMet-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11
- [0639] Ac-Gaba-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:11

- [0640] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:13
- [0641] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:13
- [0642] Ac-Leu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:13
- [0643] Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:13
- [0644] Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:13
- [0645] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:14
- [0646] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:14
- [0647] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:14
- [0648] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:14
- [0649] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:14
- [0650] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:15
- [0651] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:15
- [0652] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:15
- [0653] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:15
- [0654] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:15
- [0655] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:16
- [0656] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:16
- [0657] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:16
- [0658] 正丁酰基-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:17
- [0659] 正丁酰基-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:17
- [0660] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:18
- [0661] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:18
- [0662] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:18
- [0663] Ac-Nle-c (Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:61
- [0664] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:19
- [0665] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:20
- [0666] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:21
- [0667] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:22
- [0668] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:22
- [0669] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:23
- [0670] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:24
- [0671] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:25
- [0672] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:24
- [0673] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:26
- [0674] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂; SEQ ID NO:26
- [0675] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:54
- [0676] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:54
- [0677] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:54
- [0678] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:54

- [0679] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:54
- [0680] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:27
- [0681] Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:28
- [0682] Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:28
- [0683] Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:55
- [0684] Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:55
- [0685] Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:56
- [0686] Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:56
- [0687] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:57
- [0688] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:57
- [0689] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:57
- [0690] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;SEQ ID NO:29
- [0691] Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:30
- [0692] Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:30
- [0693] Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:30
- [0694] Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:30
- [0695] Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:30
- [0696] Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:30
- [0697] Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:31
- [0698] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:32
- [0699] Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:32
- [0700] Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:33
- [0701] Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:33
- [0702] Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:33
- [0703] Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:33
- [0704] Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:33
- [0705] Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:33
- [0706] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:34
- [0707] Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:34
- [0708] Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:35
- [0709] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH;SEQ ID NO:36
- [0710] Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:37
- [0711] Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:58
- [0712] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:38
- [0713] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:38
- [0714] Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:39
- [0715] Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:39
- [0716] Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:40
- [0717] Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:40

- [0718] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH; SEQ ID NO:41
- [0719] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH; SEQ ID NO:42
- [0720] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH; SEQ ID NO:43
- [0721] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH; SEQ ID NO:43
- [0722] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH; SEQ ID NO:43
- [0723] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH; SEQ ID NO:42
- [0724] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH; SEQ ID NO:41
- [0725] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0726] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0727] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH; SEQ ID NO:29
- [0728] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0729] Ac-D-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0730] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0731] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0732] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH; SEQ ID NO:44
- [0733] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH; SEQ ID NO:45
- [0734] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH; SEQ ID NO:45
- [0735] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH; SEQ ID NO:45
- [0736] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH; SEQ ID NO:45
- [0737] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH; SEQ ID NO:46
- [0738] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH; SEQ ID NO:46
- [0739] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH; SEQ ID NO:46
- [0740] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH; SEQ ID NO:46
- [0741] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH; SEQ ID NO:47
- [0742] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH; SEQ ID NO:29
- [0743] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:50
- [0744] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:50
- [0745] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:51
- [0746] Ac-D-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:52
- [0747] Ac-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:52
- [0748] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂; SEQ ID NO:51
- [0749] Ac-D-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:53
- [0750] Ac-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂; SEQ ID NO:53
- [0751] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂; SEQ ID NO:49 和
- [0752] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH SEQ ID NO:48.
- [0753] 本领域技术人员使用类似于上述一般性公开和 / 或在前面实施例中具体公开的合成步骤, 可以制备本发明的其他肽, 如表 1A 和 1B 中描述的化合物。
- [0754] 表 1A 和 1B - 所选实施方案的分子量和纯度
- [0755] 表 1A

[0756]

化合物	理论 分子 量	实验 分子 量	纯度	SEQ ID NO:
-----	---------------	---------------	----	------------------

[0757]

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys)-NH ₂	1095.27	1095.2	96.4	SEQ ID NO:1
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH ₂	1149.36	1149.05	96	SEQ ID NO:1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	1116.38	1115.8	98	SEQ ID NO:2
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1167.38	1167.3	99	SEQ ID NO:3
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1167.38	1167.5	93	SEQ ID NO:3
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂	1181.41	1181.9	99	SEQ ID NO:3
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1102.35	1103	99	SEQ ID NO:2
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	1123.32	1123.9	99	SEQ ID NO:4
Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1121.31	1121.2	93	SEQ ID NO:5
Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1193.37	1193.2	92.6	SEQ ID NO:6

[0758]

Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1149.36	1149.4	94.5	SEQ ID NO:6
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1109.3	1109.2	91.5	SEQ ID NO:6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1074.3	1074.6	98.3	SEQ ID NO:7
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1074.3	1074.4	91	SEQ ID NO:7
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1088.32	1088.4	93	SEQ ID NO:7
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1088.32	1088.4	80	SEQ ID NO:7
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1060.27	1060.4	90	SEQ ID NO:7
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1074.3	1074.4	93	SEQ ID NO:8
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1074.3	1074.4	81	SEQ ID NO:8
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1074.3	1074.4	92	SEQ ID NO:8

[0759]

Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	94	SEQ ID NO:8
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	91	SEQ ID NO:8
Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1060.27	1060.4	96	SEQ ID NO:8
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.4	66	SEQ ID NO:9
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.2	94	SEQ ID NO:9
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.2	93	SEQ ID NO:9
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	90	SEQ ID NO:9
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1060.27	1060.4	91	SEQ ID NO:9
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.4	65	SEQ ID NO:10
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.2	93	SEQ ID NO:10

[0760]

Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂	1074.3	1074.4	92	SEQ ID NO:1 0
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂	1088.32	1088.4	90	SEQ ID NO:1 0
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂	1088.32	1088	95	SEQ ID NO:1 0
Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1147.35	1147.4	97.5	SEQ ID NO:1 1
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1135.33	1135.1	99	SEQ ID NO:1 1
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1163.39	1163.4	99	SEQ ID NO:1 1
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1149.36	1149.2	99	SEQ ID NO:1 1
Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1107.28	1107	98.9	SEQ ID NO:1 1

[0761]

Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1107.28	1107.4	99	SEQ ID NO:11
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1123.32	1123.2	99	SEQ ID NO:11
Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1163.39	1163.6	94	SEQ ID NO:59
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1143.31	1143.3	96.9	SEQ ID NO:11
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1143.31	1143.3	96.5	SEQ ID NO:11
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1135.33	1135.4	99	SEQ ID NO:11
n-Butyryl-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1177.41	1177.5	88.6	SEQ ID NO:60
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1157.34	1157.2	70	SEQ ID NO:11

[0762]

Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1141.36	1141.2	89	SEQ ID NO:11
Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1081.24	1080.9	92.5	SEQ ID NO:11
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1135.33	1135.2	85	SEQ ID NO:13
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1149.36	1149.1	87	SEQ ID NO:13
Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1095.27	1095.4	98.6	SEQ ID NO:13
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1109.3	1109.2	93.8	SEQ ID NO:13
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1129.29	1129.2	81.9	SEQ ID NO:13
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂	1095.27	1095.3	97	SEQ ID NO:14

[0763]

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Lys)-NH ₂	1095.27	1095.3	82	SEQ ID NO:14
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1109.3	1109.1	99	SEQ ID NO:14
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH ₂	1137.35	1137.4	98	SEQ ID NO:14
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	1123.32	1123.3	97.3	SEQ ID NO:14
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1102.35	1102	99	SEQ ID NO:15
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1088.32	1087.8	97	SEQ ID NO:15
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	1116.38	1116.2	99	SEQ ID NO:15
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys)-NH ₂	1074.3	1073.8	99.9	SEQ ID NO:15

[0764]

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂	1074.3	1073.8	99.9	SEQ ID NO:15
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1124.36	1123.6	96.1	SEQ ID NO:16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂	1135.38	1134.5	99.1	SEQ ID NO:16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂	1135.38	1134.6	94.8	SEQ ID NO:16
nButanoyl-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂	1113.37	1112.6	95.7	SEQ ID NO:17
nButanoyl-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1102.35	1101.5	99.9	SEQ ID NO:17
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂	1085.32	1084.4	97.7	SEQ ID NO:18
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂	1085.32	1084.5	96.6	SEQ ID NO:18

[0765]

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂	1091.35	1090.4	96.2	SEQ ID NO:18
Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1132.33	1131.5	99.9	SEQ ID NO:61
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂	1095.27	1094.6	99.9	SEQ ID NO:19
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂	1141.41	1140.5	95.6	SEQ ID NO:20
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1102.35	1101.6	99.9	SEQ ID NO:21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂	1102.35	1101.6	99.9	SEQ ID NO:22
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂	1130.4	1129.6	99.9	SEQ ID NO:22
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂	1181.41	1181.7	96.9	SEQ ID NO:23

[0766]

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂	1211.43	1211.7	97.1	SEQ ID NO:2 4
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂	1204.44	1204.6	99	SEQ ID NO:2 5
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂	1225.46	1225.7	97	SEQ ID NO:2 4
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂	1218.47	1218.8	99	SEQ ID NO:2 6
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂	1262.52	1263	99	SEQ ID NO:2 6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂	1131.35	1131.2	96.8	SEQ ID NO:5 4
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂	1145.37	1145.3	96.4	SEQ ID NO:5 4
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂	1145.37	1145.2	98.2	SEQ ID NO:5 4

[0767]

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1159.4	1159.2	95.1	SEQ ID NO:54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂	1173.43	1173.3	96.8	SEQ ID NO:54
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂	1060.31	1060.3	98.5	SEQ ID NO:27
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂	1095.27	1094.7	96.2	SEQ ID NO:28
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂	1112.32	1111.7	96.5	SEQ ID NO:28
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂	1090.25	1089.6	99.9	SEQ ID NO:55
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂	1101.27	1100.6	98.3	SEQ ID NO:55
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂	1032.22	1031.5	95.2	SEQ ID NO:56

[0768]

Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	1043.24	1042.5	95.6	SEQ ID NO:56
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	1144.39	1144.6	95.3	SEQ ID NO:57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1145.37	1144.6	97.3	SEQ ID NO:57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	1158.41	1158.6	96.5	SEQ ID NO:57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	1103.33	1103	99.9	SEQ ID NO:29
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088.32	1087.6	99.9	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1102.35	1101.7	99.9	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1116.38	1115.7	99.9	SEQ ID NO:30

[0769]

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1116.38	1115.8	97.4	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1116.38	1115.5	96.5	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1156.44	1155.6	96.4	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1116.38	1115.7	95	SEQ ID NO:31
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂	1116.38	1115.5	99.9	SEQ ID NO:32
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂	1144.43	1144	99.9	SEQ ID NO:32
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1088.32	1088	96.7	SEQ ID NO:33
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1128.39	1128.4	95.8	SEQ ID NO:33

[0770]

Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1088.32	1088.4	95	SEQ ID NO:3 3
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1122.34	1122	95.2	SEQ ID NO:3 3
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1074.3	1074.6	95.4	SEQ ID NO:3 3
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1172.4	1172.2	95.2	SEQ ID NO:3 3
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1046.29	1046.4	97.6	SEQ ID NO:3 4
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1080.3	1080	95.8	SEQ ID NO:3 4
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1099.35	1099.6	96.6	SEQ ID NO:3 5
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	1075.28	1075.2	99.9	SEQ ID NO:3 6

[0771]

Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1088.32	1088	95.8	SEQ ID NO:37
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂	1183.4	1182.85	99.9	SEQ ID NO:58
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1145.33	1145	99.99	SEQ ID NO:38
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-βAla-Lys)-NH₂	1145.33	1145	99.99	SEQ ID NO:38
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1138.38	1137.8	99.99	SEQ ID NO:39
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂	1166.44	1166	99	SEQ ID NO:39
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1207.4	1206.9	99	SEQ ID NO:40
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1199.42	1198.8	100	SEQ ID NO:40

[0772]

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1117.3	1116.9	95.10	SEQ ID NO:50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1117.33	1116.8	99.2	SEQ ID NO:50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂	1145.38	1144.9	96.4	SEQ ID NO:51
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂	1159.41	1158.9	99.9	SEQ ID NO:52
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂	1159.41	1159.1	99	SEQ ID NO:52
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂	1145.38	1145.1	99	SEQ ID NO:51
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1138.3	1138.0	98.0	SEQ ID NO:53
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1138.3	1138.1	99.0	SEQ ID NO:53

[0773] 表 1B

[0774]

化合物	理论 分子 量	实验 分子 量	纯 度	SEQ ID NO:
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1167 .39	1167 .40	99.9	SEQ ID NO:49

[0775] 实施例 3: 体外研究

[0776] 可以根据下面的方法测试本发明的化合物作为一种或多种黑皮质素受体的配体的活性。本领域技术人员将知道类似于本文所述的步骤可以用于测定本发明的化合物与黑皮质素受体分子的结合活性。

[0777] 放射性配体结合测定

[0778] 从稳定表达 hMC-R 受体亚型 1、3、4 或 5 的转基因 CHO-K1 细胞得到用于体外受体结合测定的细胞膜。将表达目的 hMC-R 受体类型的 CHO-K1 细胞在冰预冷的 50mM Tris-HCl (pH7.4) 中超声处理 (**Branson**[®] 设置 7, 约 30 秒) 然后在约 4°C 下以 39,000g 离心 10 分钟。将沉淀物重悬浮在相同的缓冲液中并在约 4°C 下以 50,000g 离心 10 分钟。经洗涤的含有细胞膜的沉淀物保存在约 -80°C。

[0779] 在聚丙烯 96 孔板中进行 [¹²⁵I] (Tyr²) - (Nle⁴-D-Phe⁷) α-MSH ([¹²⁵I]-NDP-α-MSH, Amersham **Biosciences**[®]) 结合的竞争性抑制。将如上述制备的细胞膜 (1-10 μg 蛋白质 / 孔) 在含有 0.2% 牛血清白蛋白 (BSA)、5mM MgCl₂、1mM CaCl₂ 和 0.1mg/mL 杆菌肽与增加浓度的受试化合物和 0.1-0.3nM [¹²⁵I]-NDP-α-MSH 的 50mM Tris-HCl (pH7.4) 中在约 37°C 温育约 90-120 分钟。使用 Packard **Filtermate**[®] 采集器, 通过预浸 0.1% (w/v) 聚乙烯亚胺 (PEI) 的 GF/C 玻璃纤维滤板 (**Unifilter**[®]; Packard) 过滤分离结合的 [¹²⁵I]-NDP-α-MSH 配体与游离的 [¹²⁵I]-NDP-α-MSH。在约 0-4°C 的温度下用 50mM Tris-HCl (pH7.4) 洗涤滤器三次, 然后使用 Packard **Topcount**[®] 闪烁计数器测定放射性。通过计算机辅助的非线性回归分析 (XL 拟合; IDBS) 分析结合数据。

[0780] 使用上述测定法测试一组优选实施方案并且在表 2A、2B 和 2C 中报告结合常数 (K_i, 以 nM 表示)。

[0781] 表 2A、2B 和 2C - 所选化合物的放射性配体结合测定数据

[0782] 表 2A

[0783]

化合物	Ki hM C1- R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hMC 5-R	Ki hMC1- R/ MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3.87	10.1	2.09	430	1.9	SEQ ID NO:50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.01	12.1	1.76	352	2.3	SEQ ID NO:50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	8.29	13.3	2.78	816	3.0	SEQ ID NO:51
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	3.93	172	11.0	538	0.36	SEQ ID NO:52
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1.81	20.5	4.57	502	0.4	SEQ ID NO:52

[0784]

化合物	Ki hM C1- R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hMC 5-R	Ki hMC1- R/ MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	9.6 7	22. 0	4.2	1900	2.3	SEQ ID NO:51
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.7 9	45. 5	1.21	493	0.6	SEQ ID NO:53
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.6 8	20. 7	1.01	783	0.7	SEQ ID NO:53

[0785] 表 2B

[0786]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	114	63.9	3.07	165 7	37.1	SEQ ID NO:16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11	26	7.6	180 0	1.4	SEQ ID NO:7
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.05	9.3	1.1	2.9	0.0	SEQ ID NO:24

[0787]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.07	4.1	0.85	8.8	0.1	SEQ ID NO:27
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.12	10	0.43	0.42	0.3	SEQ ID NO:32
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.05	1.3	0.47	0.2	0.1	SEQ ID NO:34
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.099 6	931 8	0.617	10.9	0.16	SEQ ID NO:1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	.0132	16.1	1.23	0.35 9	0.11	SEQ ID NO:2
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.207	43.2	2.58	344	0.08	SEQ ID NO:3
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.420	106	4.75	126 0	0.09	SEQ ID NO:3
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.095 1	9.33	0.894	13.4	0.11	SEQ ID NO:2
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	0.999	300	11.1	431	0.09	SEQ ID NO:4

[0788]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.106	11.8	1.49	110	0.07	SEQ ID NO:6
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.0506	9.89	1.04	16.3	0.05	SEQ ID NO:6
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.884	223	22.5	609	0.04	SEQ ID NO:11
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.721	93.5	56.0	747	0.01	SEQ ID NO:11
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.227	14.5	2.99	164	0.08	SEQ ID NO:11
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.277	25.2	3.37	203	0.08	SEQ ID NO:11
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	0.323	14.1	1.96	24.0	0.16	SEQ ID NO:15
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	34.1	118	17.0	5560	2.01	SEQ ID NO:21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	29.1	22.8	3.84	2550	7.58	SEQ ID NO:22

[0789]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.442	123	10.3	521	0.04	SEQ ID NO:23
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	5.80	337 0	583	113 0	0.01	SEQ ID NO:25
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.056 7	31.4	14.7	9.27	0	SEQ ID NO:24
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1.68	126 0	172	122 0	0.01	SEQ ID NO:26
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.128	85.6	36.9	38.0	0	SEQ ID NO:26
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH ₂	0.352	149	3.01	339	0.12	SEQ ID NO:54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	3.93	876	48.0	494 0	0.08	SEQ ID NO:54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	0.995	287	4.80	766	0.21	SEQ ID NO:54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.848	184	3.76	956	0.23	SEQ ID NO:54

[0790]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1.10	228	7.58	859	0.15	SEQ ID NO:54
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	0.659	98.9	2.55	4.19	0.26	SEQ ID NO:28
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	4.12	445	50.6	430 0	0.08	SEQ ID NO:28
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	111	171 0	47.7	694	2.33	SEQ ID NO:55
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	262	250 0	96.4	146 0	2.72	SEQ ID NO:55
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	199	599 0	96.7	> 100 00	2.06	SEQ ID NO:56
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	132	456 0	40.7	881 0	3.24	SEQ ID NO:56
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	9.12	113 0	22.1	286 0	0.41	SEQ ID NO:57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1.00	227	5.55	496	0.18	SEQ ID NO:57

[0791]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.536	169	3.12	358	0.17	SEQ ID NO:57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	32.1	330	17.4	165	1.84	SEQ ID NO:29
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	10.6	41.1	7.69	54.9	1.38	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	13.0	104	10.1	40	1.29	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.28	38.5	9.0	12.5	0.48	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1.60	6.82	4.13	5.57	0.39	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	12.0	85.8	11.2	40	1.07	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0.353	2.08	1.41	0.85 7	0.25	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.537	86.1	5.89	2.56	0.09	SEQ ID NO:31

[0792]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.744	178	3.51	2.69	0.21	SEQ ID NO:32
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.216	17.4	0.995	0.48 6	0.22	SEQ ID NO:33
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.107	9.11	0.884	0.35 4	0.12	SEQ ID NO:33
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.148	13.9	1.06	0.42 3	0.14	SEQ ID NO:33
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.254	18.5	2.13	0.71 4	0.12	SEQ ID NO:33
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.256	29.9	1.98	0.86 4	0.13	SEQ ID NO:33
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.560	39.2	2.94	2.73	0.19	SEQ ID NO:33
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- -Gaba-Cys)-NH ₂	0.186	15.2	4.93	0.53 7	0.04	SEQ ID NO:34
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	21.1	151	10.4	92.6	2.03	SEQ ID NO:35

[0793]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	30.7	152	15.6	114	1.97	SEQ ID NO:36
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	5.20	150	138	20.3	0.04	SEQ ID NO:37
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH ₂	4.89	290	21.3	11.1	0.23	SEQ ID NO:58
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	25.5	3.82	7.61	102	3.35	SEQ ID NO:16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	32.5	5.85	2.53	94.6	12.85	SEQ ID NO:16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	22.2	12.7	16.6	125	1.34	SEQ ID NO:20
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.17	1.56	0.277	3.24	4.22	SEQ ID NO:38
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.648	2.78	0.329	1.4	1.97	SEQ ID NO:38
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.393	1.86	0.375	1.11	1.05	SEQ ID NO:39

[0794]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0.333	2.91	0.998	0.366	0.33	SEQ ID NO:39
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.461	2.45	0.931	1.37	0.50	SEQ ID NO:40
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.576	3.98	2.82	3.91	0.20	SEQ ID NO:40

[0795] 表 2C

[0796]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.9	1.68	0.256	23.4	69.9	SEQ ID NO:49

[0797] 环 AMP 生物测定

[0798] 通过电化学发光(ECL)测定法(Meso Scale **Discovery**[®], Gaithersburg, MD; 下文中称作 MSD) 测定细胞内环 AMP (cAMP) 水平。将稳定表达 hMC 受体亚型的 CHO-K1 细胞悬浮在 RMP1 **1640**[®] 测定缓冲液中 (RMP1640 缓冲液含有 0.5mM 异丁基甲基黄嘌呤 (IBMX), 和 0.2% 蛋白质混合物 (MSD 阻断剂 A))。将稳定表达 hMC 受体亚型 1、3、4 或 5 的转基因 CHO-K1 细胞以约 7,000 个细胞 / 孔的密度分配在 384-孔 **Multi-Array**[®] 平板 (MSD) 中, 该平板含有集成的碳电极并且用抗 -cAMP 抗体包被。加入增加浓度的受试化合物并将细胞在约 37°C 温育约 40 分钟。该温育后, 加入含有 0.2% 蛋白质混合物和 2.5nM TAG[™] 标记的

cAMP (MSD) 的裂解缓冲液(含有 $MgCl_2$ 和 Triton **X-100**[®] 的 HEPES 缓冲的盐溶液, pH7.3) 并将细胞在室温下温育约 90 分钟。第二次温育期结束时, 加入读数缓冲液(含有 ECL 共反应剂和 Triton X-100 的 Tris 缓冲液, pH7.8) 并用 Sector Imager6000 **reader**[®] (MSD) 通过 ECL 检测立即测定细胞裂解物中的 cAMP 水平。使用计算机辅助的非线性回归分析 (XL 拟合; IDBS) 分析数据并报告为 EC_{50} 值或 K_b 值。

[0799] EC_{50} 代表得到 50% 的最大反应应答, 例如, 如使用上述测定法测定的 cAMP 的 50% 最大水平所需的激动剂化合物浓度。 K_b 值反映了拮抗剂的潜能并且通过 Schild 分析测定。简言之, 在增加浓度的拮抗剂存在下进行激动剂的浓度反应曲线。 K_b 值是在激动剂的浓度反应曲线中将产生两倍偏移的拮抗剂浓度。通过将 Schild 曲线上的线外推到 y 轴上的 0 计算 K_b 。

[0800] 使用上述测定法测试一组化合物并且结果在表 3A、3B、3C 和 3D 中报告。

[0801] 表 3A、3B、3C 和 3D - 所选化合物的 cAMP 生物测定数据

[0802] 表 3A

[0803]

化合物	EC_{50} hMC 1-R	EC_{50} hMC 3-R	EC_{50} hMC 4-R	EC_{50} hMC 5-R	EC_{50} hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D -Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	5.79	5.25	0.313	1630	18.0	SEQ ID NO:50

[0804]

化合物	EC ₅₀ hMC 1-R	EC ₅₀ hMC 3-R	EC ₅₀ hMC 4-R	EC ₅₀ hMC 5-R	EC ₅₀ hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His -D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6.17	5.6	0.397	1020	16.0	SEQ ID NO:50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His -D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	26.5	10.5	0.493	2440	54.0	SEQ ID NO:51
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Ph e-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	8.43	32.4	0.959	2140	9.0	SEQ ID NO:52
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe- Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	4.23	8.09	0.719	23.2	6.0	SEQ ID NO:52
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D -Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	48.3	13.3	0.79	10000	61.0	SEQ ID NO:51
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Ph e-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.48	5.76	0.078	297	19.0	SEQ ID NO:53
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe- Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.39	2.89	0.055	467	25.0	SEQ ID NO:53

[0805] ND= 未测定

[0806] 表 3B

[0807]

化合物	EC ₅₀ hM C1- R	EC ₅₀ hM C3- R	EC ₅₀ hMC 4-R	EC ₅₀ hMC 5-R	EC ₅₀ hMC 1-R /MC4 -R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	2.4	0.33	0.078	420	31	SEQ ID NO:7
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.35	1.1	0.11	0.37	3	SEQ ID NO:24
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.31	0.27	0.018	3.1	17	SEQ ID NO:27
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.28	0.24	0.028	3.9	10	SEQ ID NO:32
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.37	0.1	0.021	1.7	18	SEQ ID NO:34
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.83 4	0.14 5	0.128	2.79	6.52	SEQ ID NO:1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.76	0.19 9	0.049 2	1.73	15.45	SEQ ID NO:2
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	3.26	0.18 9	0.094 9	30.2	34.35	SEQ ID NO:6
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1.37	0.62 8	0.131	3.48	10.46	SEQ ID NO:6

[0808]

化合物	EC ₅₀ hM C1- R	EC ₅₀ hM C3- R	EC ₅₀ hMC 4-R	EC ₅₀ hMC 5-R	EC ₅₀ hMC 1-R /MC4 -R	SEQ ID NO:
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	2.27	3.32	7.24	415	0.31	SEQ ID NO:11
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	ND	1.89	0.531	ND	ND	SEQ ID NO:21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	14.3	2.03	0.183	2240	78.14	SEQ ID NO:22
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.345	2.71	5376	2.38	0.06	SEQ ID NO:24
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.685	81.8	86.9	31.8	0.01	SEQ ID NO:26
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	0.931	3.22	1.65	>10000	0.56	SEQ ID NO:28
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3.24	0.465	0.0915	78.5	35.41	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0.819	0.541	0.453	45.3	1.81	SEQ ID NO:30

[0809] ND= 未测定

[0810] 表 3C

[0811]

化合物	EC ₅₀ hMC 1-R	Kb hMC 3-R	Kb MC4 -R	EC ₅₀ hMC 5-R	<u>SEQ ID</u> <u>NO:</u>
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.6	12.4	38.8	11.8	<u>SEQ ID</u> <u>NO:16</u>
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.619	2.98	0.109	0.189	<u>SEQ ID</u> <u>NO:38</u>
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.913	0.536	0.346	0.489	<u>SEQ ID</u> <u>NO:38</u>
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.231	18.4	0.782	0.153	<u>SEQ ID</u> <u>NO:39</u>
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0.581	10.8	0.967	0.126	<u>SEQ ID</u> <u>NO:39</u>
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.413	9.32	0.824	0.307	<u>SEQ ID</u> <u>NO:40</u>
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1.27	3.02	0.442	0.736	<u>SEQ ID</u> <u>NO:40</u>
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	383	61.5	53.6	2842	<u>SEQ ID</u> <u>NO:16</u>

[0812] 表 3D

[0813]

化合物	EC ₅₀ hMC 1-R	Kb hMC 3-R	Kb MC4 -R	EC ₅₀ hMC 5-R	<u>SEQ ID</u> <u>NO:</u>
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	193	5.72	1.58	1111	<u>SEQ ID</u> <u>NO:49</u>

[0814] 实施例 4: 体内研究

[0815] 可以根据下面的方法测试本发明的化合物对食物摄取和 / 或体重的影响。本领域技术人员将理解与本文所述的相似的步骤可以用于测定本发明的化合物对食物摄取和 / 或体重的影响。

[0816] 在体内研究中测试的激活黑皮质素受体的配体化合物如下(表 4):

[0817] 表 4

[0818]

配体代码	结构
化合物 A	Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ SEQ ID NO:7
化合物 B	Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ SEQ ID NO:22
化合物 C	Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂ SEQ ID NO:32
化合物 D	D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ SEQ ID NO:24
化合物 E	Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ SEQ ID NO:50
化合物 F	Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ SEQ ID NO:50
化合物 G	Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ SEQ ID NO:51

[0819] 急性喂饲实验（禁食）

[0820] 将雄性 Sprague Dawley 大鼠 (250g) 放在单独的笼子中并在 12:12 小时光：暗条件下维持。在开始实验前将大鼠禁食 18 小时，可以无限制地获得水。在时间 0 时，将大鼠用所选化合物以 500 或 100nmole/kg 的剂量或者用载体皮下 (sc) 注射，并提供食物。注射后约 1、2、3、4、5 和 6 小时测量个体食物消耗。在图 1A 和 1B 中报告本发明的所选化合物的数据。

[0821] 急性喂饲实验（非禁食）

[0822] 将雄性 Sprague Dawley 大鼠 (250g) 放在单独的笼子中并在 12:12 小时光：暗条件下维持。在整个实验中无限制地获得食物和水。在时间 0 时，将大鼠用化合物以 500 或 100nmole/kg 的剂量或者用载体皮下注射。注射后约 1、2、3、4、5 和 6 小时测量个体食物消耗。

[0823] 慢性喂饲实验

[0824] 将雄性 Sprague Dawley 大鼠 (250g) 放在单独的笼子中并在 12:12 小时光：暗条件下维持，无限制地获得食物和水。用不同剂量的化合物或用载体皮下注射大鼠 7 天，每天三次 (约 0800 小时，1200 小时和 1600 小时)。每天测量个体体重和食物消耗。在图 2A 和 2B、图 3A 和 3B，和图 4A 和 4B 中报告所选的本发明化合物的数据。

[0825] 施用和用途

[0826] 本发明的肽可以以可药用盐的形式提供。此类盐的实例包括，但不限于，用有机酸 (例如，乙酸、乳酸、马来酸、柠檬酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、苯甲酸、甲磺酸、甲苯磺酸

或扑姆酸)、无机酸(例如, 盐酸、硫酸或磷酸)和聚合酸(如鞣酸、羧甲基纤维素、聚乳酸、聚乙醇酸或聚乳酸-乙醇酸共聚物)形成的盐。制备本发明肽的盐的典型方法是本领域公知的并且可以通过盐交换的标准方法完成。因此, 通过将本发明的肽溶解在少量 0.25N 乙酸水溶液中, 可以将本发明肽的 TFA 盐(通过使用制备 HPLC 用含有 TFA 的缓冲液洗脱纯化所述肽得到的 TFA 盐)转化成另一种盐, 如乙酸盐。将所得的溶液应用于半制备 HPLC 柱 (**Zorbax**[®], 300SB, C-8)。将柱子用:(1)0.1N 乙酸铵水溶液洗脱 0.5 小时;(2)0.25N 乙酸水溶液洗脱 0.5 小时;和(3)线性梯度(30 分钟内 20%到 100%溶液 B)以 4ml/ 分钟的流速洗脱(溶液 A 是 0.25N 乙酸水溶液;溶液 B 是乙腈/水(80:20)中的 0.25N 乙酸)。收集含有所述肽的级分并冻干。

[0827] 如本领域技术人员公知的, 具有黑皮质素受体 (MC-R) 激动剂或拮抗剂活性的肽的已知的和潜在用途是不同的和多样的, 从而为了引起激动剂效果的目的, 施用本发明的化合物可以具有与黑皮质素自身相同的效果和用途。

[0828] 因此, 本发明在其范围内包括药物组合物, 其包含作为活性成分的至少一种式(I)的化合物与可药用载体。

[0829] 本发明组合物中的活性成分的剂量可以改变;然而, 活性成分的量必须使得得到合适的剂型。所选的剂量依赖于所希望的治疗效果、施用途径、和治疗持续时间。通常, 本发明活性的有效剂量为 1×10^{-7} 到 200mg/kg/天, 优选 1×10^{-4} 到 100mg/kg/天, 其可以作为单次剂量或者分成多次剂量施用。

[0830] 本发明的化合物可以通过经口、肠胃外(例如, 肌内、腹膜内、静脉内或皮下注射或植入)、经鼻、阴道、直肠、舌下或者局部施用途径施用并且可以与可药用载体配制以提供适于每种施用途径的剂型。

[0831] 用于经口施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和粒剂。在此类固体剂型中, 将活性化合物与至少一种惰性的可药用载体如蔗糖、乳糖或者淀粉混合。如此类剂型可以还包括(如常规实践)除了此类惰性稀释剂之外的额外物质, 如润滑剂, 如硬脂酸镁。对于胶囊剂、片剂和丸剂的情况, 剂型还可以包含缓冲剂。可以额外用肠包衣制备片剂和丸剂。

[0832] 用于经口施用的液体剂型包括可药用乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、酞剂, 其含有本领域常用的惰性稀释剂, 如水。除了此类惰性稀释剂外, 组合物可以还包括辅剂, 如增湿剂、乳化和混悬剂, 和增甜剂、调味剂和芳香剂。

[0833] 用于肠胃外施用的根据本发明的制剂包括无菌水性或非水性溶液剂、混悬剂或乳剂。非水性溶剂或载体的实例是丙二醇、聚乙二醇、植物油, 如橄榄油和玉米油、明胶和可注射的有机酯, 如油酸乙酯。此类剂型还可以含有辅剂, 如防腐剂、增湿剂、乳化剂和分散剂。通过例如经阻止细菌的滤器过滤、通过向组合物中掺入消毒剂, 通过辐射组合物, 或者通过加热组合物, 可以对制剂消毒。也可以以无菌固体组合物的形式生产制剂, 所述组合物可以临用前溶解在无菌水或者一些其他无菌可注射介质中。

[0834] 用于直肠或阴道施用的组合物优选是栓剂, 其除了活性物质外还可以含有赋形剂, 如可可脂或栓剂蜡。

[0835] 也可以用本领域公知的标准赋形剂制备用于经鼻或舌下施用的组合物。

[0836] 此外, 可以以如下面专利和专利申请中描述的那些持续释放组合物施用本发明的化合物。美国专利号 5,672,659 教导了包含生物活性剂和聚酯的持续释放组合物。美

国专利号 5,595,760 教导了可胶化形式的包含生物活性剂的持续释放组合物。美国专利号 5,821,221 教导了包含生物活性剂和壳聚糖的聚合的持续释放组合物。美国专利号 5,916,883 教导了包含生物活性剂和环糊精的持续释放组合物。将前面专利和申请的教导引入本文作为参考。

[0001]

序列表

- <110> 研究及应用科学协会股份有限公司
- <120> 黑皮质素受体配体
- <130> 146P2/PCT2
- <140> PCT/US2006/26586
- <141> 2006-07-10
- <150> US 60/748850
- <151> 2005-12-09
- <150> US 60/697779
- <151> 2005-07-08
- <160> 61
- <170> PatentIn 版本 3.3
- <210> 1
- <211> 8
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
- <221> MISC FEATURE
- <222> (1).. (1)
- <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nle
- <220>
- <221> 结构域
- <222> (2).. (8)
- <223> 环状
- <220>
- <221> MISC FEATURE
- <222> (4).. (4)
- <223> Xaa = D-Phe

[0002]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = β -Ala 或 1-氨基-1-环己烷羧酸 (A6c)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化

<400> 1
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 2
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 黑皮质素受体配体

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基 (Ac) 修饰的 Nle

<220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸 (Ahx) 或 5-氨基戊酸 (Apm)

<220>

[0003]

- <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 2
 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5
- <210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Ala, β -Ala 或 4-氨基丁酸(Gaba)
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
- <220>
 <221> MOD_RES

[0004]

- <222> (9).. (9)
 <223> 酰胺化
- <400> 3
 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa Thr
 I 5
- <210> 4
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 N1c
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2).. (8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4).. (4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa = 5-氨基戊酸(Apn)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 酰胺化
- <400> 4
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 I 5

[0005]

- <210> 5
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 1-氨基-1-环己烷羧酸
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 5
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5
- <210> 6
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0006]

- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D- β -(2-萘基)Ala (D-2-Nal), β -环己基Ala (Cha)
 或Nle, 都用酰基(Ac)修饰
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 6
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5
- <210> 7
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>

[0007]

- <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nle
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2).. (8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa = D-Ala, β -Ala, 4-氨基丁酸 (Gaba),
 α -氨基异丁酸(Aib)或 Gly
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5).. (5)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 酰胺化
- <400> 7
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5
- <210> 8
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nle
- <220>

[0008]

- <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = D-Cys
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Ala, D-Ala, β -Ala, 4-氨基丁酸 (Gaba),
 α -氨基异丁酸 (Aib) 或 Gly
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 8
 Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5
- <210> 9
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nle
- <220>

[0009]

- <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala, β -Ala, 4-氨基丁酸 (Gaba),
 α -氨基异丁酸 (Aib)或 Gly
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 9
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa
 1 5
- <210> 10
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nle
- <220>

[0010]

- <221> 结构域
 <222> (2).. (8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa = D-Cys
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa = Ala, D-Ala, β -Ala, 4-氨基丁酸 (Gaba)
 或 α -氨基异丁酸 (Aib)
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5).. (5)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8).. (8)
 <223> Xaa = D-Cys
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 酰胺化
- <400> 10
 Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa
 1 5
- <210> 11
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>

[0011]

<221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 八氢吡啶-2-羧酸(Oic), 环己基 Gly (Chg),
 高-环己基Ala (hCha), D- β 环己基Ala (D-Cha), 3-哌啶甲酸(Nip), 高-Pro (hPro), 高-Leu
 (hLeu), Phe, D-Phe,
 D-环己基 Gly (D-Chg), 高-Phe (hPhe), β -高 Met (β -hMet)或 4-氨基丁酸(Gaba), 都用酰
 基(Ac)修饰

<220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化

<400> 11
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 12
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 黑皮质素受体配体

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)

[0012]

<223> Xaa = 用正丁酰基修饰的 β -环己基 Ala (Cha)

<220>

<221> 结构域

<222> (2)..(8)

<223> 环状

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 酰胺化

<400> 12

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys

1

5

<210> 13

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑皮质素受体配体

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = β -环己基 Ala (Cha), 高-环己基 Ala (hCha), Leu, 高-Leu (hLeu)或 Phe, 都用酰基(Ac)修饰

<220>

<221> 结构域

<222> (2)..(8)

[0013]

- <223> 环状

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = D-Trp

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化

 <400> 13
 Xaa Asp His Xaa Arg Xaa Ala Lys
 1 5

 <210> 14
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 黑皮质素受体配体

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的Nle

 <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe

[0014]

- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = D-Trp
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = D-Ala, β -Ala, 4-氨基丁酸 (Gaba),
 7-氨基庚酸(Aha)或 5-氨基戊酸(Apn)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 14
 Xaa Asp His Xaa Arg Xaa Xaa Lys
 1 5
- <210> 15
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 N1e
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe

[0015]

- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = D-Trp
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 5-氨基戊酸(Apn), 4-氨基丁酸 (Gaba),
 6-氨基己酸 (Ahx), β -Ala, D-Ala
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 15
 Xaa Cys His Xaa Arg Xaa Xaa Cys
 1 5
- <210> 16
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的Nle
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

[0016]

- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = β -(2-萘基)Ala (2-Nal)或 Trp
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 17
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys
 1 5
- <210> 18
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的Nle
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

[0018]

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = D-Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化

<400> 19
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5

<210> 20
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 黑皮质素受体配体

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nle

<220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-β-2-萘基 Ala (D-2-Nal)

<220>

[0020]

<221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa = 3-苯并咪吩基 Ala (Bal)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 酰胺化

<400> 20
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys
 1 5

<210> 21
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 黑皮质素受体配体

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nic

<220>
 <221> 结构域
 <222> (2).. (8)
 <223> 环状

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa = 青霉素(Pcn)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa = D-Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE

[0021]

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化

 <400> 21
 Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5

 <210> 22
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 黑皮质素受体配体

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nle

 <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Cys 或青霉胺(Pen)

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)

[0022]

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = 青霉胺(Pen)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 酰胺化

<400> 22

Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa

1

5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑皮质素受体配体

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> 结构域

<222> (2)..(8)

<223> 环状

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = 高-Arg (hArg)

[0023]

- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = β -Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> 酰胺化
- <400> 23
 Xaa Cys His Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Thr
 1 5
- <210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-(Et)Tyr

[0024]

- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = Arg 或高-Arg (hArg)
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = β -Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = D-Cys
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> 酰胺化
- <400> 24
 Xaa Cys His Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Thr
 1 5
- <210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>

[0025]

- <221> MISC_FEATURE
 <222> (4).. (4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6).. (6)
 <223> Xaa = 1, 1'-联苯 Ala (Bip)
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa = β -Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8).. (8)
 <223> Xaa = D-Cys
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> 酰胺化
- <400> 25
 Xaa Cys His Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Thr
 1 5
- <210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> 结构域

[0026]

- <222> (2).. (8)
 <223> 环状

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4).. (4)
 <223> Xaa = D-Phe 或 D-(Et)Tyr

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5).. (5)
 <223> Xaa = 高-Arg (hArg)

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6).. (6)
 <223> Xaa = 4,4'-联苯 Ala (Bip)

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa = β -Ala

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8).. (8)
 <223> Xaa = D-Cys

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> 酰胺化

 <400> 26
 Xaa Cys His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr
 1 5

 <210> 27
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>

[0027]

<223> 黑皮质素受体配体

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Nle

<220>

<221> 结构域

<222> (2)..(8)

<223> 环状

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = β -氨基戊酸(Apn)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 酰胺化

<400> 27

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys

1

5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑皮质素受体配体

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的Nle

[0028]

- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Trp 或 3-苯并噻吩基 Ala (Bal)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 28
 Xaa Asp Xaa His Xaa Arg Xaa Lys
 1 5
- <210> 29
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的NLe

[0029]

- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = 青霉素(Pen)或 Cys
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> C-末端是自由酸
- <400> 29
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa
 1 5
- <210> 30
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nle
- <220>

[0030]

- <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D- α -氨基丁酸 (D-Abu), D-Val, D-Ile, D-Leu,
 D-叔-Leu (D-Tle)或D- β -环己基Ala (D-Cha)
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 30
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5
- <210> 31
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的Nle
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>

[0031]

- <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = 青霉素(Pen)
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 31
 Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5
- <210> 32
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的Nle
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE

[0032]

- <222> (2).. (2)
 <223> Xaa - Cys 或青霉胺 (Pen)
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4).. (4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa - 4-氨基丁酸 (Gaba)
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8).. (8)
 <223> Xaa = 青霉胺 (Pen)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 酰胺化
- <400> 32
 Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Xaa Xaa
 1 5
- <210> 33
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa - Leu, β -环己基 Ala (Cha), Ile, Phe, Val 或
 β -(2-萘基)Ala (2-Nal), 都用酰基 (Ac) 修饰
- <220>
 <221> 结构域

[0033]

- <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 33
 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5
- <210> 34
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Nle 或 Phe
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)

[0034]

- <223> Xaa = D-Phe
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (7)..(7)
- <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> 酰胺化
- <400> 34
- Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
- 1 5
- <210> 35
- <211> 8
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(1)
- <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nle
- <220>
- <221> 结构域
- <222> (2)..(8)
- <223> 环状
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (3)..(3)
- <223> Xaa = β -(3-吡啶基)Ala (3-Pal)
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (4)..(4)
- <223> Xaa = D-Phe

[0035]

- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 酰胺化
- <400> 35
 Xaa Cys Xaa Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5
- <210> 36
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 NLe
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2).. (8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa = D-Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5).. (5)
 <223> Xaa = D-Phe

[0036]

- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> C-末端是自由酸

 <400> 36
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys
 1 5

 <210> 37
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 黑皮质素受体配体

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的Nle

 <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = D-Trp

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化

 <400> 37

[0037]

Xaa Cys His Phe Arg Xaa Xaa Cys
1 5

<210> 38

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑皮质素受体配体

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 N1c

<220>

<221> 结构域

<222> (2)..(8)

<223> 环状

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D- β -(2-萘基)Ala (D-2-Nal)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Ala 或 β -Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 酰胺化

<400> 38

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys

1 5

<210> 39

<211> 8

[0038]

- <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 黑皮质素受体配体

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nie

 <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D- β -(2-萘基)Ala (D-2-Nal)

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)或 6-氨基己酸 (Ahx)

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化

 <400> 39
 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5

 <210> 40
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 黑皮质素受体配体

[0039]

- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 高-Phe (hPhe)或 β -环己基 Ala (Cha), 都用酰基(Ac)修饰
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D- β -(2-萘基)Ala (D-2-Nal)
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 40
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5
- <210> 41
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 NLe
- <220>

[0040]

- <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 6-氨基己酸(Ahx)或 5-氨基戊酸 (Apm)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> C-末端是自由酸
- <400> 42
 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5
- <210> 43
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(9)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)

[0042]

<223> Xaa = Ala, β -Ala 或 4-氨基丁酸(Gaba)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = D-Cys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> C-末端是自由酸

<400> 43

Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa Thr

1 5

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑皮质素受体配体

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = β -环己基 Ala (Cha), Nle, 环己基 Gly (Chg), D- β -环己基 Ala (D-Cha), 高-环己基 Ala (hCha), D-环己基 Gly (D-Chg)或高-Phe (hPhe), 都用酰基(Ac)修饰

<220>

<221> 结构域

<222> (2)..(8)

<223> 环状

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

[0043]

- <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> C-末端是自由酸
- <400> 44
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5
- <210> 45
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nle
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = D-Trp
- <220>
 <221> MISC_FEATURE

[0044]

- <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba), 6-氨基己酸 (Ahx),
 β -Ala 或 D-Ala

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> C-末端是自由酸

 <400> 45
 Xaa Cys His Xaa Arg Xaa Xaa Cys
 1 5

 <210> 46
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 黑皮质素受体配体

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的Nle

 <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D- β -(2-萘基)Ala (D-2-Nal)

 <220>
 <221> MISC_FEATURE

[0045]

- <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Trp, β -(2-萘基)Ala (2-Nal), β -(1-萘基)Ala
 (1-Nal)或 3-苯并噻吩基丙氨酸 (Bal)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> C-末端是自由酸
- <400> 46
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Cys
 1 5
- <210> 47
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的Nle
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = 青霉胺(Pen)
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)

[0046]

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> C-末端是自由酸

<400> 47

Xaa Xaa Xaa His Xaa Arg Trp Cys

1

5

<210> 48

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑皮质素受体配体

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的Nle

<220>

<221> 结构域

<222> (2)..(8)

<223> 环状

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = 青霉素(Pen)

[0047]

- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> C-末端是自由酸
- <400> 48
 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa
 I 5
- <210> 49
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 用酰基 (Ac) 修饰
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D- β -(2-萘基)Ala (D-2-Nal)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)

[0048]

<223> 酰胺化

<400> 49

Arg Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys

1 5

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑皮质素受体配体

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Arg 或 D-Arg, 都用酰基(Ac)修饰

<220>

<221> 结构域

<222> (2)..(8)

<223> 环状

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = D-Ala

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 酰胺化

<400> 50

Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys

1 5

[0049]

- <210> 51
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Arg 或 Arg, 都用酰基(Ac)修饰
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = 青霉胺(Pen)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 51
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa
 1 5

[0050]

- <210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = D-Arg 或 Arg, 都用酰基(Ac)修饰
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = 青霉胺(Pen)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 52
 Xaa Cys His Xaa Arg Trp Xaa Xaa
 1 5

[0051]

- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(9)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Gly, D-Ala, β -Ala, 4-氨基丁酸 (Gaba)或
 5-氨基戊酸 (Apm)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> 酰胺化
- <400> 54
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5
- <210> 55
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

[0053]

- <223> modified with acyl (Ac)
- <220>
- <221> 结构域
- <222> (2)..(8)
- <223> 环状
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (4)..(4)
- <223> Xaa = D-Phe
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (6)..(6)
- <223> Xaa = Trp 或 β -(2-萘基)丙氨酸 (2-Nal)
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> 酰胺化
- <400> 55
Cys Glu His Xaa Arg Xaa Ala Cys
1 5
- <210> 56
- <211> 8
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> modified with acyl (Ac)
- <220>
- <221> 结构域
- <222> (2)..(8)
- <223> 环状

[0054]

- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = D-Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = Trp 或 β -(2-萘基)Ala (2-Nal)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 56
 Cys Xaa His Xaa Arg Xaa Ala Cys
 1 5
- <210> 57
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 Nle
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(9)
 <223> 环状

[0055]

- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = D-Ala
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Ala, β -Ala 或 4-氨基丁酸(Gaba)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> 酰胺化
- <400> 57
 Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Xaa Cys
 1 5
- <210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的 NLe
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(9)
 <223> 环状
- <220>

[0056]

<221> MISC_FEATURE
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa = D-Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5).. (5)
 <223> Xaa = D-Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa = 3-苯并噻吩基 Ala (Bal)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> 酰胺化

<400> 58
 Xaa Asp Xaa His Xaa Arg Xaa Ala Lys
 1 5

<210> 59
 <211> 8
 <212> PRI
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 黑皮质素受体配体

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa = D-高-环己基 Ala (D-hCha) modified with acyl (Ac)

<220>
 <221> 结构域
 <222> (2).. (8)
 <223> 环状

<220>
 <221> MISC_FEATURE

[0057]

- <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 酰胺化
- <400> 59
 Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys
 1 5
- <210> 60
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 黑皮质素受体配体
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = β -环己基 Ala (Cha) modified with n-butyryl
- <220>
 <221> 结构域
 <222> (2)..(8)
 <223> 环状
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = D-Phe
- <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)

[0058]

<223> Xaa = 4-氨基丁酸 (Gaba)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 酰胺化

<400> 60

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Xaa Lys

1

5

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 黑皮质素受体配体

<220>

<221> MISC FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = 用酰基(Ac)修饰的Nle

<220>

<221> 结构域

<222> (2)..(8)

<223> 环状

<220>

<221> MISC FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = D-Glu

<220>

<221> MISC FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = D-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 酰胺化

[0059]

<400> 61

Xaa Cys Xaa His Xaa Arg Trp Cys

1

5

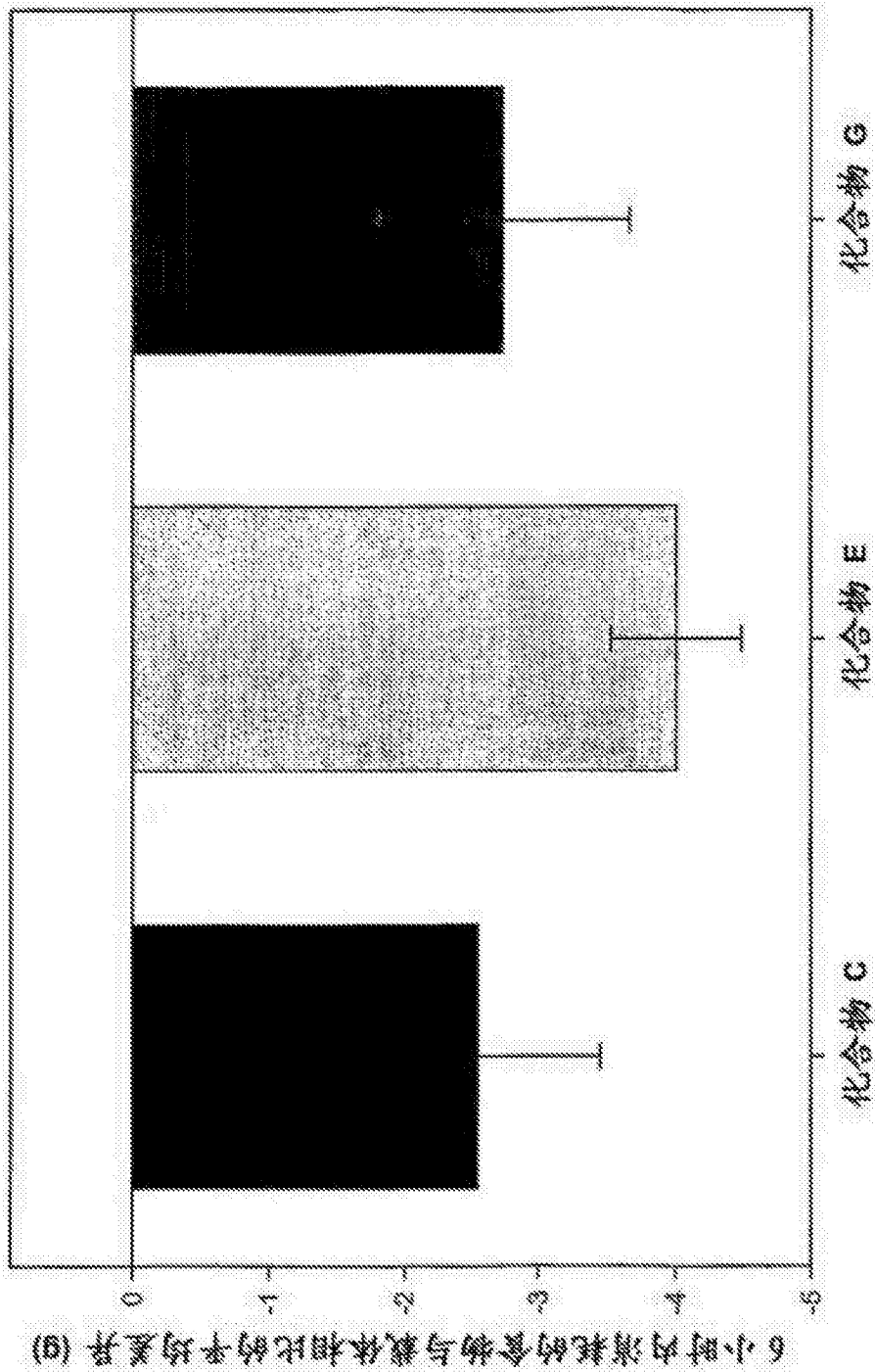


图 1A

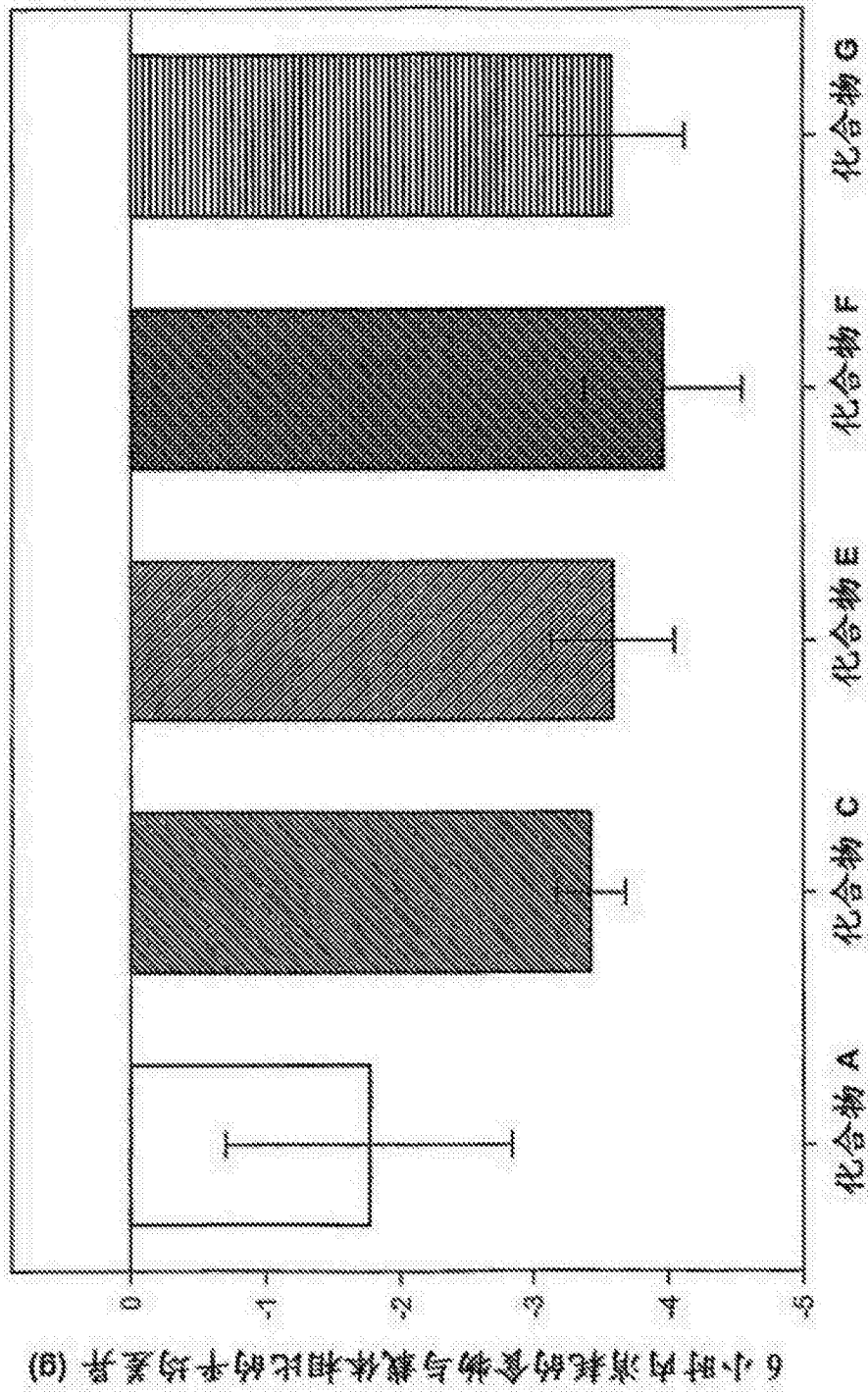


图 1B

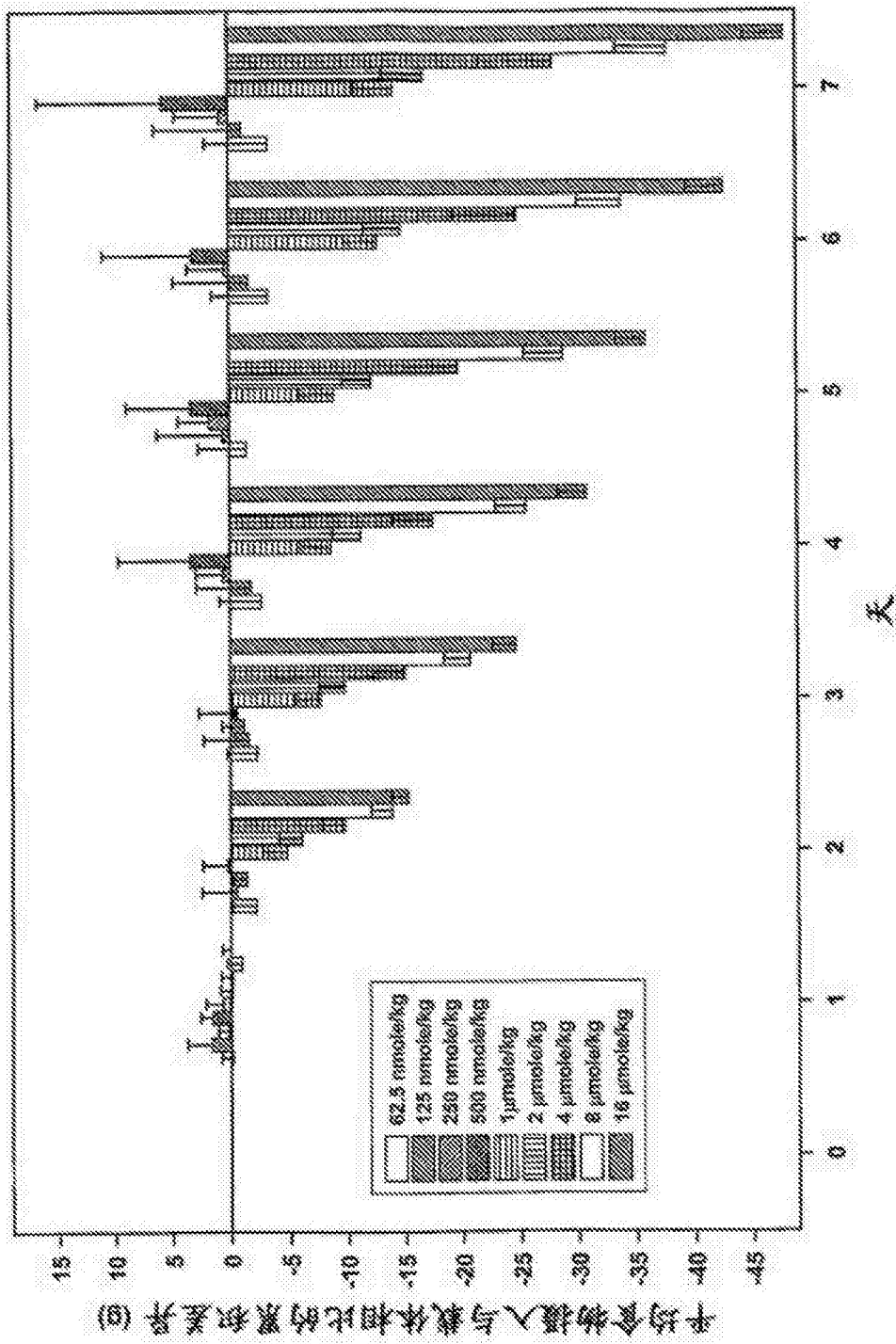


图 2A

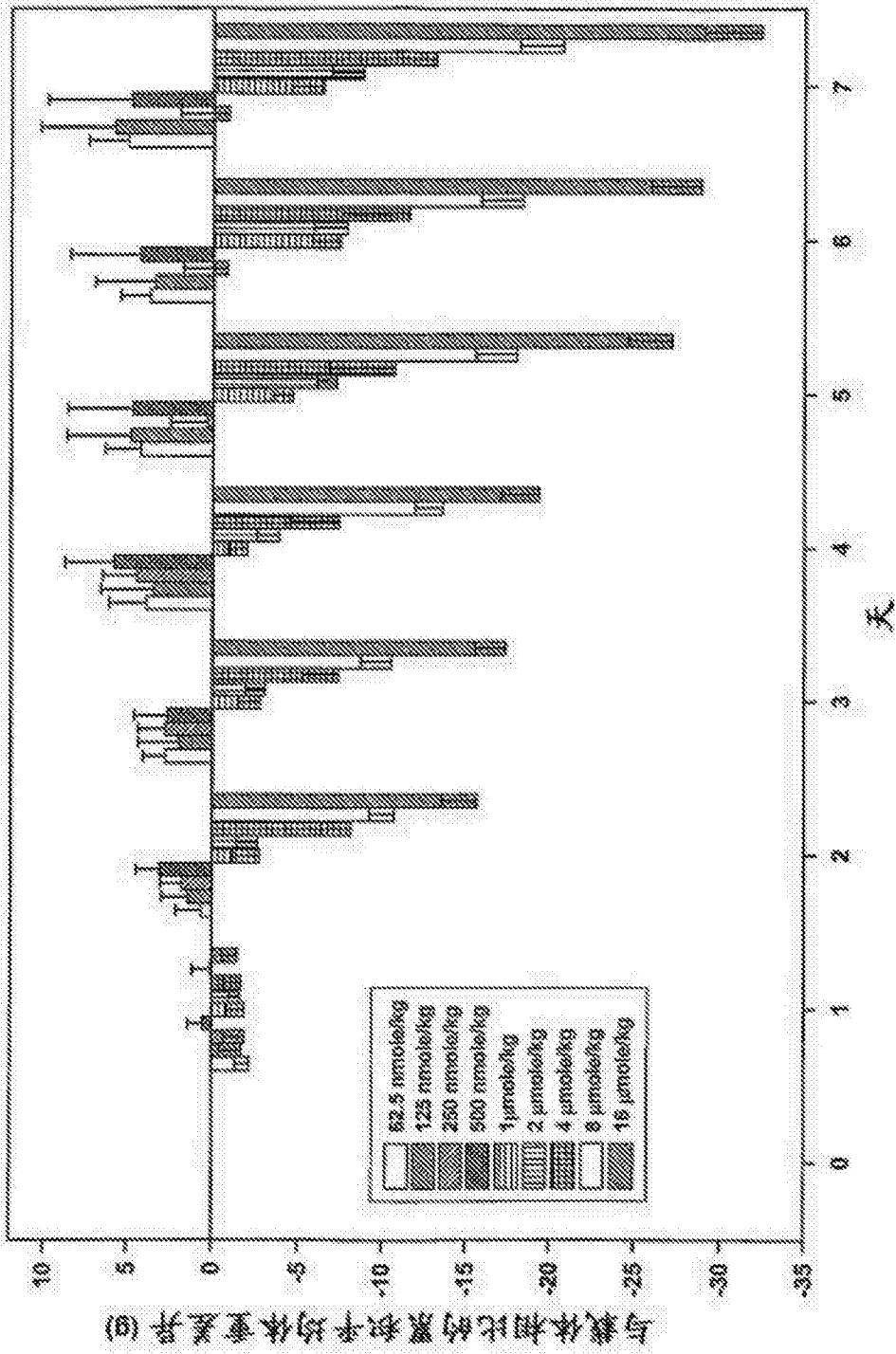


图 2B

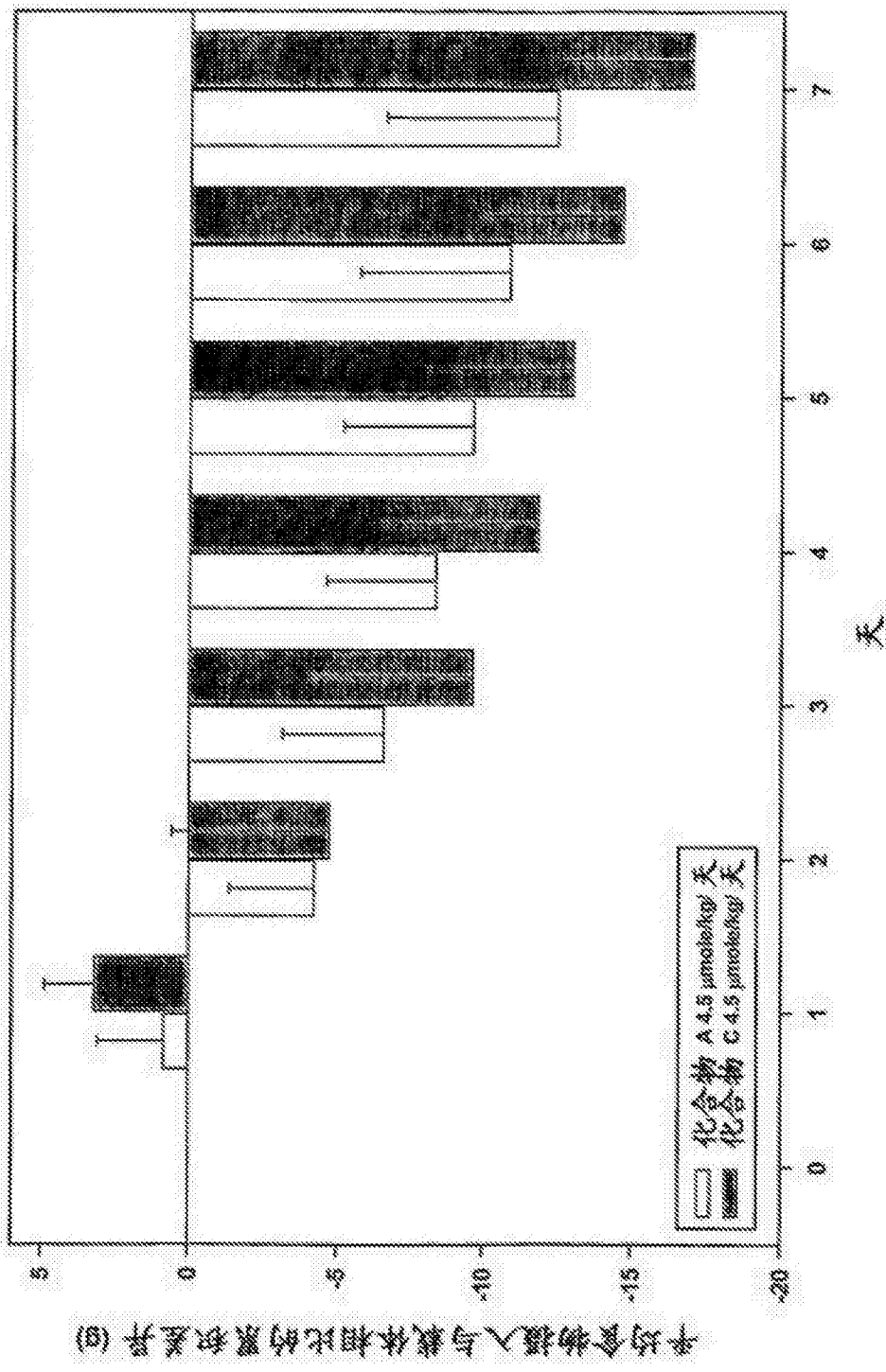


图 3A

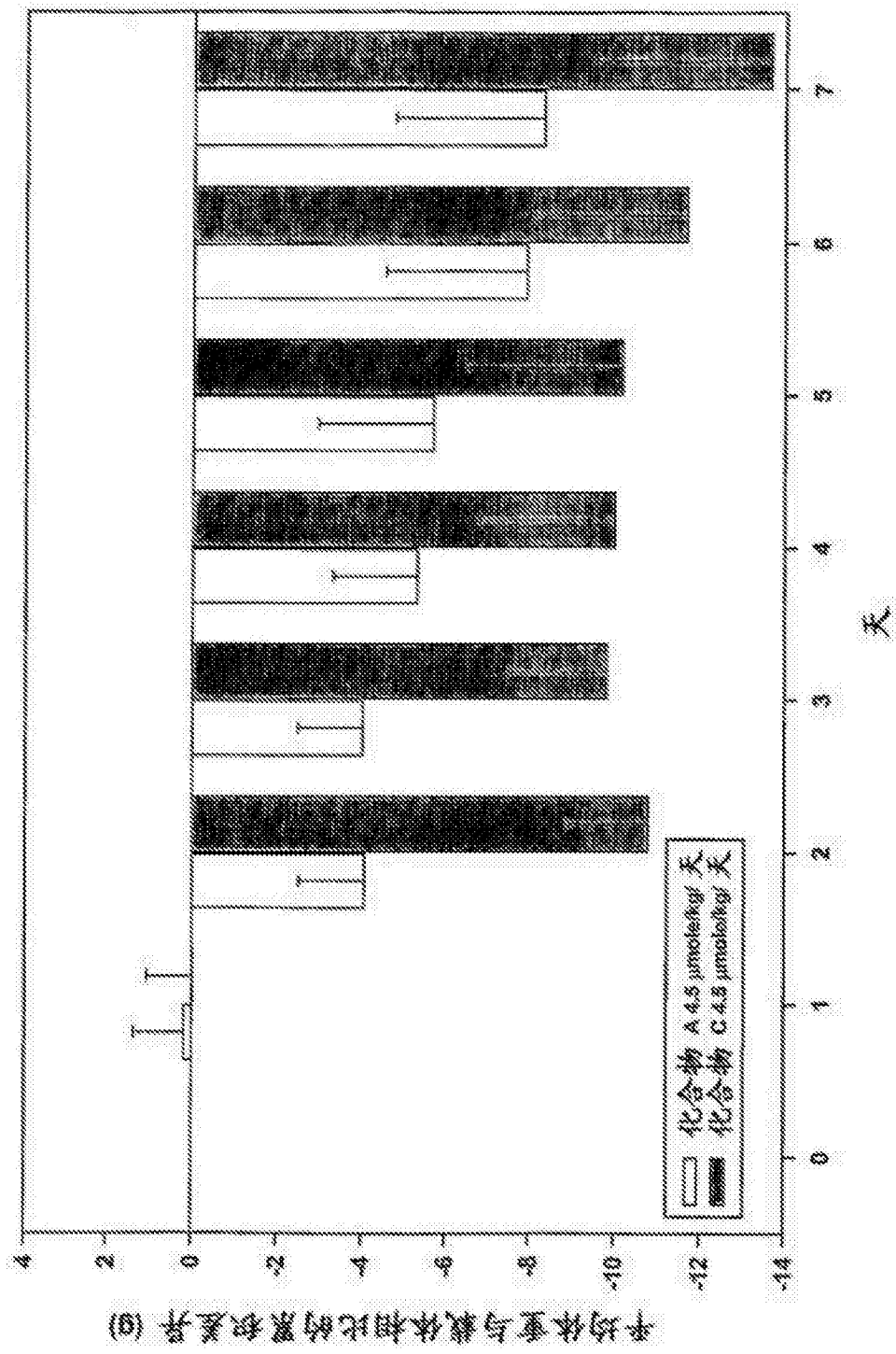


图 3B

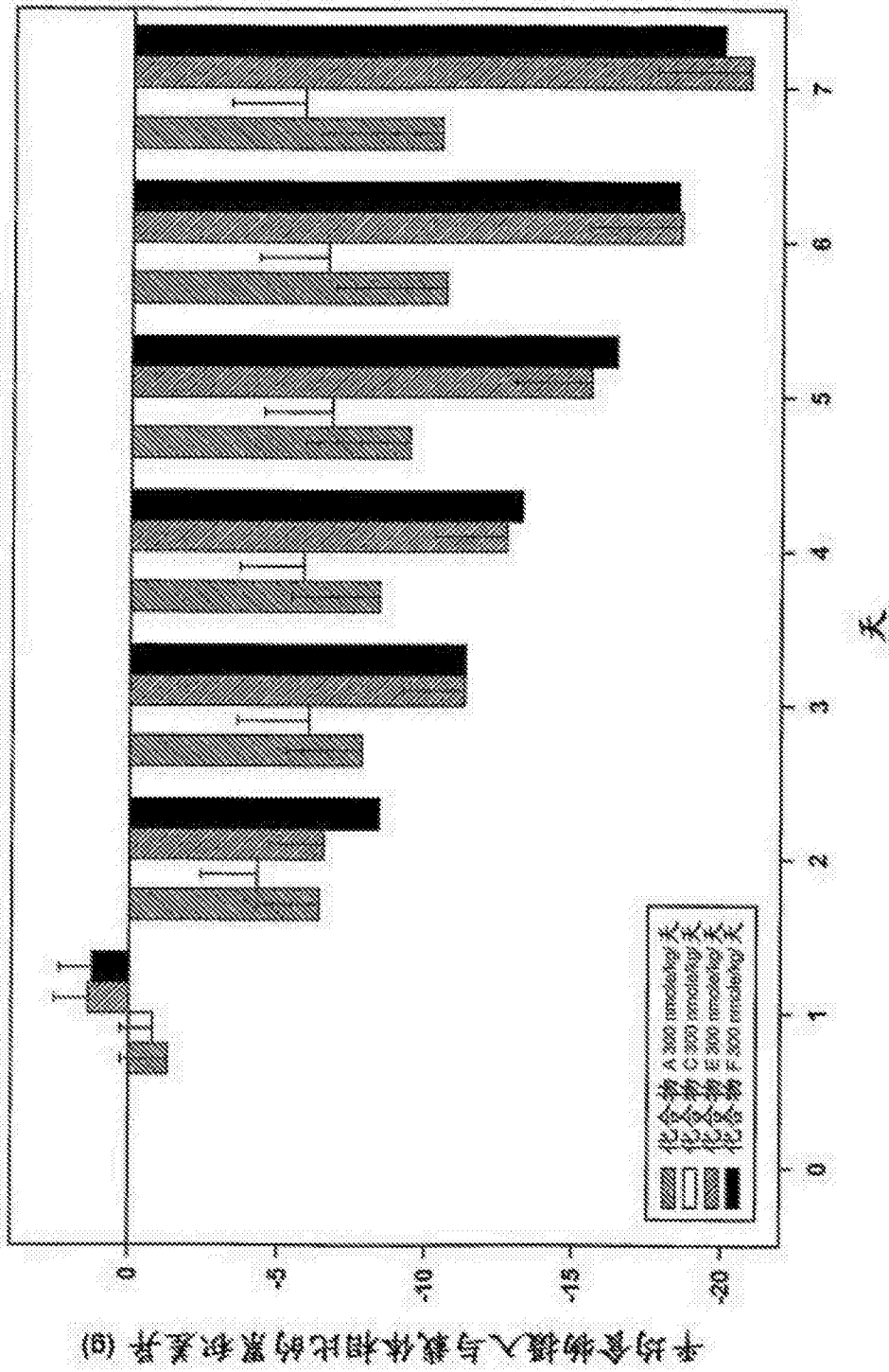


图 4A

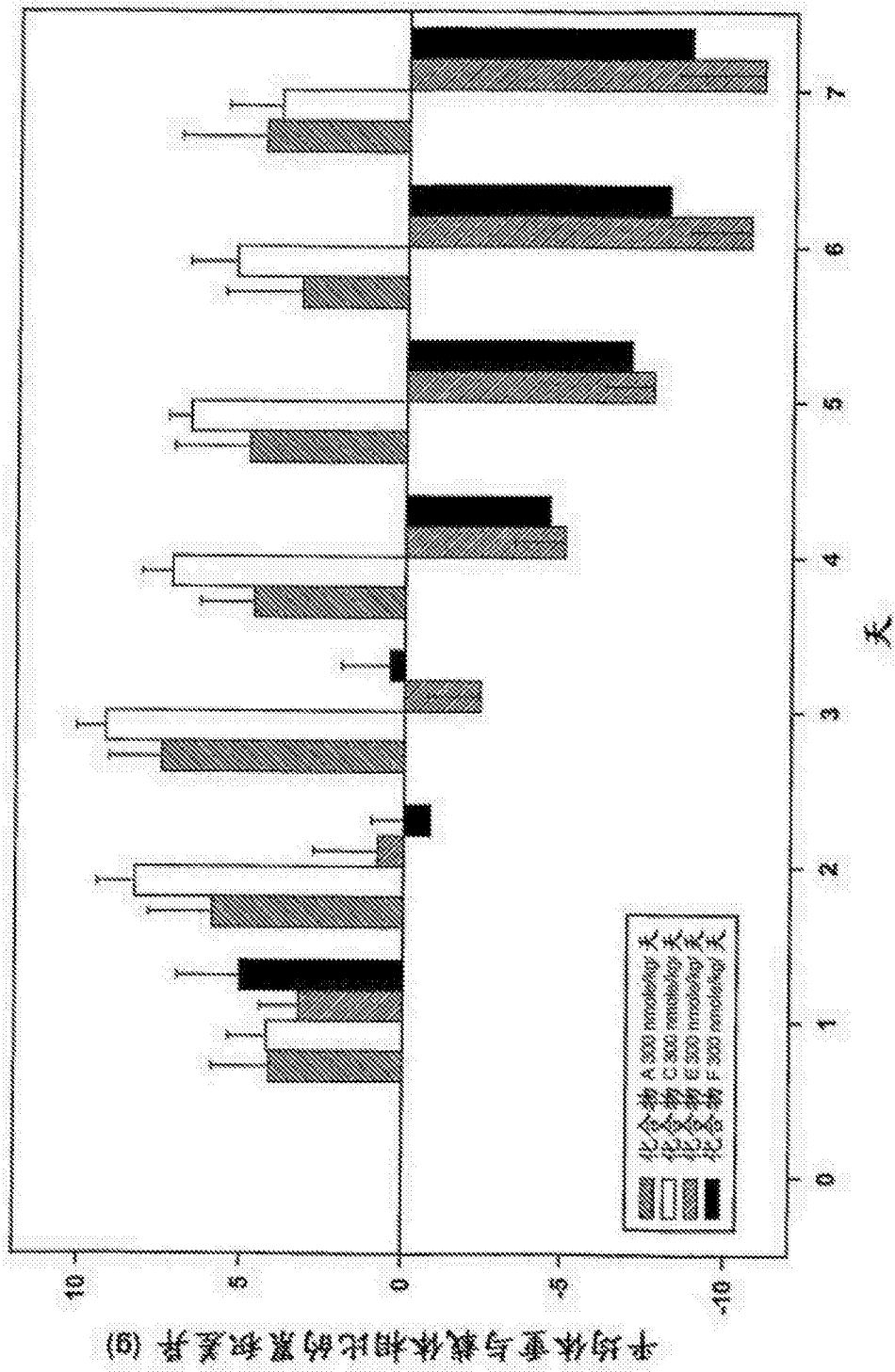


图 4B