(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2023 年 4 月 27 日 (27.04.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/065716 A1

(51) 国际专利分类号:
C07K 5/117 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/102744

(22) 国际申请日: 2022 年 6 月 30 日 (30.06.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111222161.1 2021年10月20日 (20.10.2021) CN

(71) 申请人: 中国科学院香港创新研究院再生医学与健康创新中心有限公司 (**CENTRE FOR REGENERATIVE MEDICINE AND HEALTH, HONG KONG INSTITUTE OF SCIENCE & INNOVATION, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES LIMITED**) [CN/CN]; 中国香港特别行政区新界白石角香港科学园科技大道西15号5楼, Hong Kong (CN)。 香港城市大学 (**CITY UNIVERSITY OF HONG KONG**) [CN/CN]; 中国香港特别行政区九龙达之路83号, Hong Kong (CN)。

(72) 发明人: 托特瑞拉米琦 (**TORTORELLA, Mickey Daniel**); 中国香港特别行政区新界白石角香港科学园科技大道西15号5楼, Hong Kong (CN)。 贺菊方 (**HE, Jufang**); 中国香港特别行政区新界白石角香港科学园科技大道西15号5楼, Hong Kong (CN)。

(74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司 (**UNITALEN ATTORNEYS AT LAW**); 中国北京市朝阳区建国门外大街22号赛特广场7层, Beijing 100004 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

WO 2023/065716 A1

(54) **Title:** POLYPEPTIDE AND APPLICATION THEREOF AS CCK RECEPTOR AGONIST/ANTAGONIST

(54) 发明名称: 一种多肽及其作为CCK受体激动剂/拮抗剂的应用

(57) **Abstract:** A polypeptide and an application thereof as a CCK receptor agonist/antagonist. The polypeptide has relatively high agonistic activity/antagonistic activity on a CCK receptor. Compared with a polypeptide CCK4, the polypeptide has a longer half-life period and curative effect duration in vivo. Experiments prove that the polypeptide has an obvious improvement effect on spatial memory deficits of old mice, old memory deficient mice, and Alzheimer's disease mice, such that the polypeptide has great application potential.

(57) 摘要: 一种多肽及其作为CCK受体激动剂/拮抗剂的应用，所述多肽对CCK受体具有较高的激动活性/拮抗活性。相比多肽CCK4，所述多肽在体内具有更长的半衰期及疗效持续时间。实验证明所述多肽对老年鼠、老年记忆缺陷型小鼠、阿尔兹海默症小鼠的空间记忆缺陷有明显改善作用，具有很大的应用潜力。

一种多肽及其作为CCK受体激动剂/拮抗剂的应用

本申请要求于2021年10月20日提交中国专利局、申请号为202111222161.1、发明名称为“一种多肽及其作为CCK受体激动剂/拮抗剂的应用”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及化学医药技术领域，尤其涉及一种多肽及其作为CCK受体激动剂/拮抗剂的应用。

背景技术

胆囊收缩素 (CCK) 是由十二指肠和空肠细胞合成和分泌的一种体液调节因子，是由33个氨基酸组成的多肽。它广泛分布于脑，尤其是在皮质，纹状体，海马，大脑前盖，隔膜和下丘脑，也在外周通过小肠分泌，作为神经递质或调质发挥重要作用。它的主要生理作用是使胆囊收缩，刺激胰酶分泌，增加胰岛素的释放，增加肝胆汁的分泌，延缓胃排空，刺激粘液腺分泌，增强小肠蠕动以及抑制空回肠对钾、钠、氯和液体的吸收。在一些情况下，它可对动脉压有作用且可影响免疫系统。在一些中枢神经元中，CCK是与多巴胺共存的。其在包括乙酰胆碱，γ-氨基丁酸，5-羟色胺，鸦片制剂，生长激素抑制，素物质P和离子通道的机理中起重要作用。服用CCK可引起生理变化，上睑下垂，低温，高血糖和倔强症及一些行为上的变化，不爱运动，进取心下降，缺少痛觉，对学习知识的影响，性行为和对饮食时的饱腹感的变化。

CCK要发挥其生物学作用，首先要和存在于其靶细胞表面的CCK受体结合。CCK受体属于G蛋白偶联受体，在体内分布十分广泛。CCK受体根据其对内源性配基亲和力的不同包括两种亚型，即CCK-A受体和CCK-B受体。目前在外周和中枢神经系统中均已发现两种亚型。实验表明，CCK受体激动剂和拮抗剂可用作治疗饮食、肥胖、胆囊癌、胰腺癌、癫痫、抑郁以及由胃酸过多引起的消化系统疾病。但CCK受体激动剂对失忆和痴呆的治疗尚未见报道。

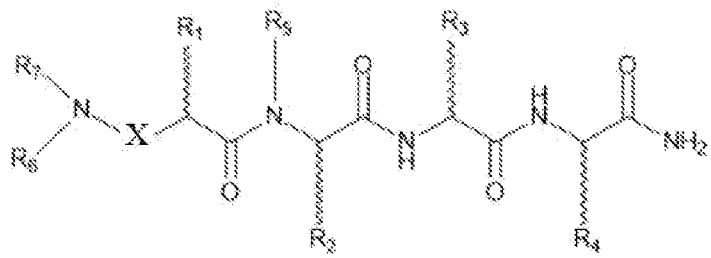
目前已有的肽类CCK受体激动剂和拮抗剂，半衰期很短，无法通过口服或注射在体内长效作用，因此制药意义不大。所以，开发新型的CCK受体激动剂，对相关疾病的治疗将有极大的应用意义。

发明内容

有鉴于此，本发明提供了一种多肽及其作为 CCK 受体激动剂/拮抗剂的应用。该多肽对 CCK 受体具有较高的激动活性/拮抗活性。相比 CCK4，本发明多肽在体内半衰期更长，疗效更持久，对老年记忆缺陷型小鼠、阿尔兹海默症小鼠的空间记忆缺陷有改善作用。

为了实现上述发明目的，本发明提供以下技术方案：

本发明提供一种多肽，具有式I所示结构或其立体异构体、前药、药学上可接受的溶剂化物或盐：



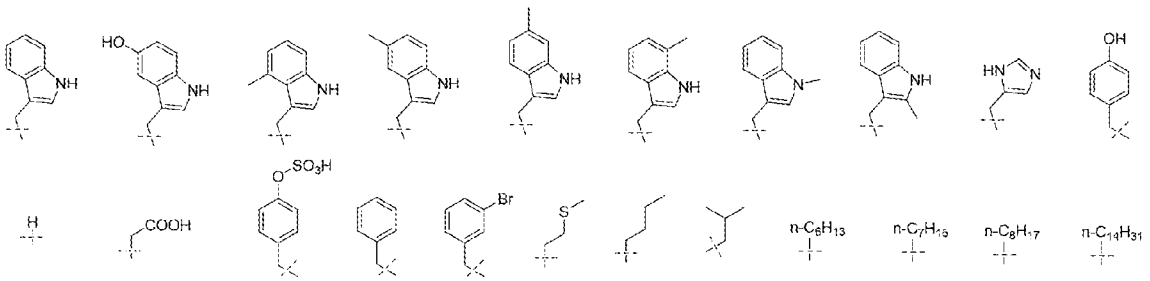
式 I;

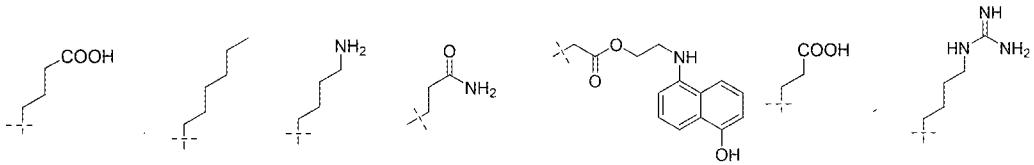
其中：X 为酰胺键或单键;

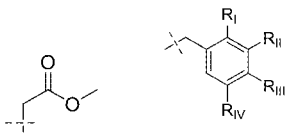


为 或 ，以使对应位置的氨基酸为 D-型氨基酸或 L-型氨基酸;

R_1、R_2、R_3 和 R_4 独立地选自以下任一结构：





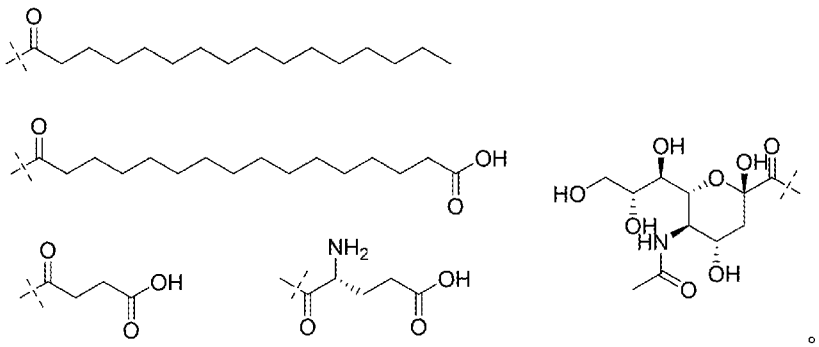


，R_I、R_{II}、R_{III}、R_{VI}独立地选自卤素、硝基、C1~C4 的烷基、叠氮基 N_3 或氰基；

R_5、R_6 独立地选自 H、取代或未取代的 C1~C4 的烷基；

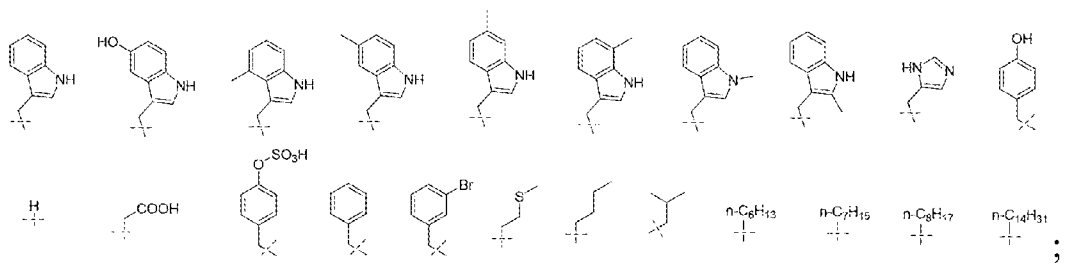
R_7 选自以下任一结构：

Biotin、AC、Fmoc、Cbz、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG800、PEG1000、PEG1500、PEG2000，



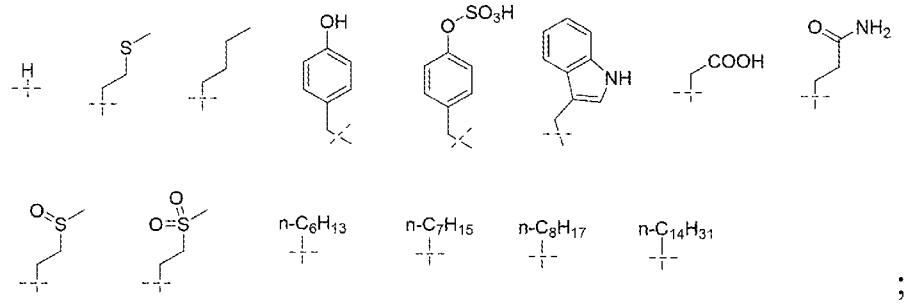
。

优选地，R_1 选自以下任一结构：



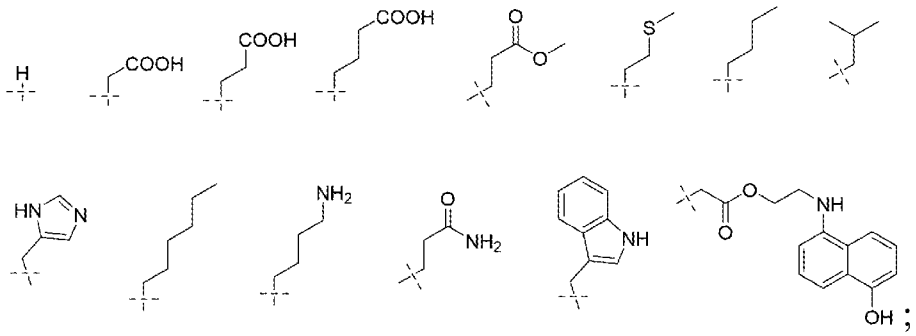
；

R_2 选自以下任一结构：



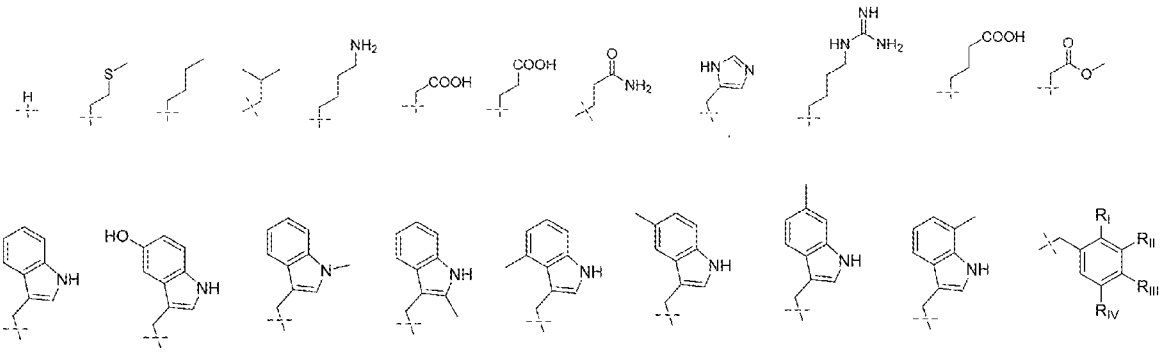
;

R_3选自以下任一结构:



;

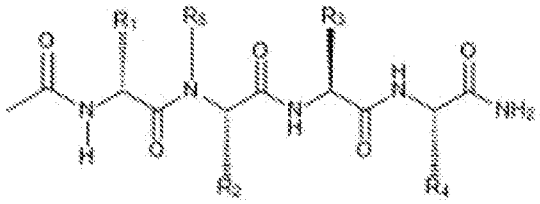
R_4选自以下任一结构:



,

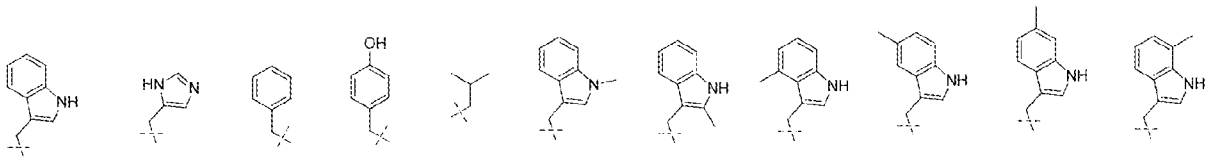
R_I、R_{II}、R_{III}、R_{IV}独立地选自卤素、硝基、C1~C4 的烷基、叠氮基或氰基。

优选地，所述多肽具有式 II 所示的结构:



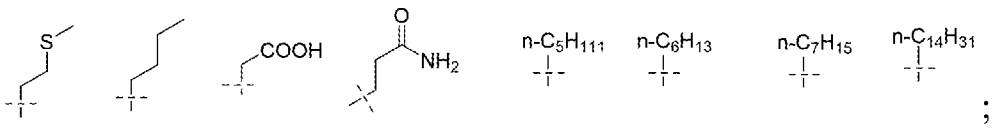
式II。

优选地，式II所示的多肽中，所述 R_1 选自以下任一结构：



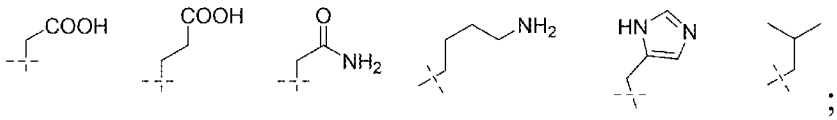
；

R_2 选自以下任一结构：



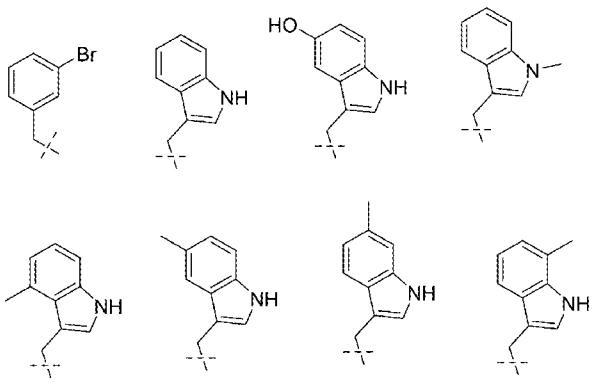
；

R_3 选自以下任一结构：



；

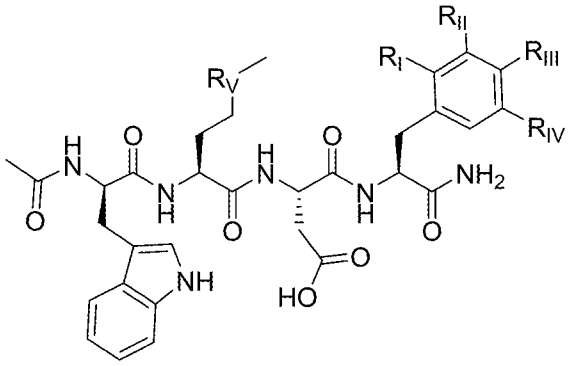
R_4 选自以下任一结构：



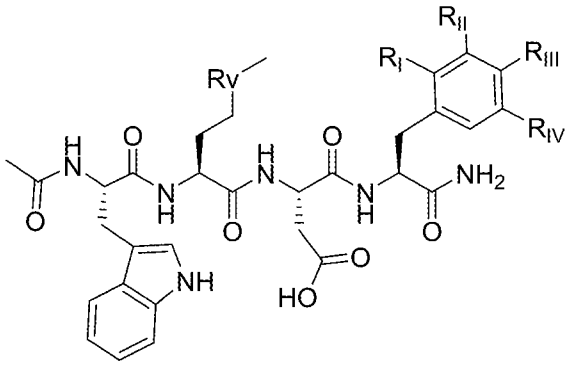
；

R_5选自 H 或 CH_3。

优选地，所述多肽具有式 III 或式 IV 所示的结构:



式III



式 IV;

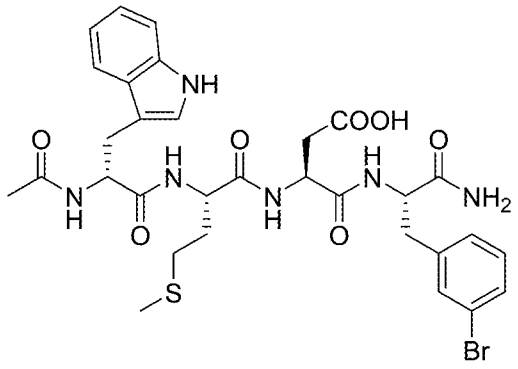
其中，R_I，R_{II}，R_{III}，R_{IV}独立地选自独立地选自卤素、硝基、C1~C4的烷基、叠氮基 N_3或氰基，Rv 为碳原子或硫原子。

优选地，式 III 所示的多肽中，所述 R_I，R_{II}，R_{III}，R_{IV}独立地选自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、N_3、Me 或 NO_2。

具体地，本发明提供的多肽具有表 1 结构中的任一种。

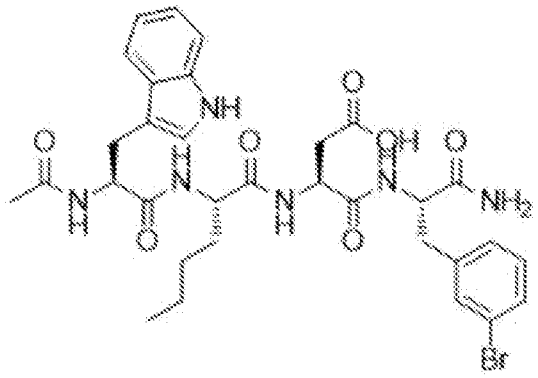
优选地，所述多肽结构化合物 1~4 所示:

（1）Ac-(D-Trp)-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH_2



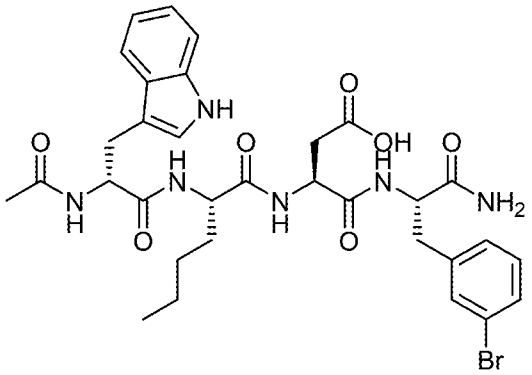
1

（2）Ac-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH_2



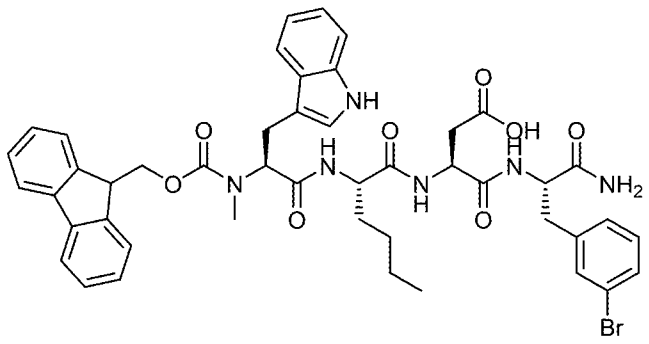
2

（3）Ac-(D-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH_2



3

（4）Fmoc-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH_2



4

本发明多肽以氨基酸和修饰氨基酸为原料通过缩合反应制得。本发明对合成方法没有特殊限定，可以使固相合成也可以液相合成。本发明对缩合反应的具体过程以及采用的试剂没有特殊限定，为本领域常用或熟知的即可。

另一方面，本发明涉及一种药物组合物，包括本发明所述的多肽、其药学上可接受的盐、立体异构体或前药分子，以及药学上可接受的赋形剂。

“药学上可接受的赋形剂”可以包括药学上可接受的载体、稀释剂、防腐剂、增溶剂、稳定剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、添味剂、盐、缓冲剂、包衣剂和抗氧化剂。本领域技术人员知道用于配制药物组合物的合适的赋形剂和技术。

本发明对所述化合物进行了体外 CCK-B 受体激动和拮抗实验。实验表明，上述化合物具有较好的对 CCK-B 受体的激动或拮抗作用，可用于需要通过全部或部分激动或拮抗作用刺激胆囊收缩素受体的疾病，例如肥胖，抑郁，失忆，或老年痴呆等疾病的治疗和预防。因此，本发明还涉及式 I、II 、III 或 IV 所示的任一结构的多肽作为 CCK 受体激动剂或拮抗剂的应用，或在制备治疗或预防 CCK 受体相关疾病的药物中的应用。

本发明中，所述 CCK 受体相关疾病包括失忆、痴呆、癫痫、抑郁、肥胖症、胆囊癌、胰腺癌、消化系统疾病中的至少一种。

其中，失忆包括顺行性失忆症和逆行性失忆症，痴呆包括阿尔兹海默症（老年痴呆）、额颞叶痴呆、帕金森症、Prion 病（克-雅病）、路易体痴呆、亨廷顿病等。“治疗或预防”失忆或痴呆特别包括但不限于改善或部分改善失忆症、改善学习过程、提高记忆能力、阻止或逆转失忆发作、改

善或阻止失忆或痴呆并发症，如焦虑、抑郁、易怒、兴趣缺失、社会性退缩等等。在本发明的具体实施方式中，向受试对象施用具有式I结构的多肽可显著提高受试对象的学习能力及改善受试对象的记忆缺陷，并具有长效作用。

表述“有效量”通常表示足以产生治疗上期望的结果的量，其中结果的确切性质根据所治疗的特定病症而变化。本发明的具有式I结构的多肽可以以有效量，即适于治疗或预防受试对象，特别是哺乳动物失忆或痴呆的量包含在组合物，特别是药物组合物中。

受试对象可以是人或动物，特别地受试对象是哺乳动物，优选人。因此，受试对象优选是罹患失忆或痴呆的人。本发明具有序列式I结构的多肽的有效量可取决于受试对象的种类、体重、年龄和个体状况，并可通过标准方法如实验动物测定。

技术人员可以基于诱病因素确定受试对象是否需要根据本发明进行对失忆或痴呆的治疗。失忆或痴呆的诱病因素可以包括但不限于中枢神经系统(CNS)的任何类型的损伤或创伤，包括中枢神经系统变性疾病和非变性病，前者如阿尔茨海默病、额-颞叶痴呆、Prion病（克-雅病）、路易体痴呆、帕金森病、亨廷顿病等，后者如血管性痴呆、占位性病变（肿瘤、慢性硬膜下血肿、慢性脑脓肿）、感染（脑膜脑炎、神经梅毒、艾滋病痴呆、阮蛋白病）、脑外伤性痴呆、正常颅压性脑积水、内分泌代谢障碍、中毒、缺氧及副肿瘤综合征等。

根据本发明的具有式I结构的多肽可通过口服、注射、直肠、局部、肠胃外、经皮或吸入途径施用至受试对象。在受试对象是小鼠的实施方式中，具有式I结构的多肽通过注射施用至受试对象。术语注射包括腹膜内、静脉内、肌内、皮下和皮内给药。

与现有技术相比，本发明具多肽具有更长的体内半衰期，疗效持续时间更长。实验表明，该多肽发现对老年和记忆缺陷型小鼠模型的记忆有显著的改善作用，因此具有很大的应用潜力。

附图说明

图 1 示 CCK8 对 CHO-CCK 细胞作用曲线图;

图 2 示不同处理组后视皮层的荧光信号观察结果,A 为未注射化合物 HT-177 的空白对照组结果，B 腹腔注射化合物 HT-177 后的结果;

图 3 示腹腔注射 CCK4 提高了老年小鼠在 Morris 水迷宫测试中的行为表现;(A)给药组及对照组小鼠在定位航行实验中每天的学习表现;(B)给药组及对照组小鼠在空间探索实验中的轨迹图;

图 4 示腹腔注射 CCK4 和化合物 HT-267 提高了阿尔兹海默症小鼠在 Morris 水迷宫测试中的行为表现;(A)CCK4 给药组及对照组小鼠在定位航行实验中每天的学习表现;(B)CCK4 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中的轨迹热图，虚线圆圈表示原平台所在位置;(C)CCK4 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中在目标象限探索时长占比;(D)HT-267 给药组及对照组小鼠在定位航行实验中每天的学习表现;(E)HT-267 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中的轨迹热图,虚线圆圈表示原平台所在位置;(F)HT-267 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中在目标象限探索时长占比;

图 5 示腹腔注射 CCK4 和化合物 HT-267、HT-177 和 HT-178 提高了记忆缺陷型小鼠在 Morris 水迷宫测试中的行为表现;(A)CCK4 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中在目标象限探索时长占比;(B)化合物 HT-267、HT-177 和 HT-178 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中在目标象限探索时长占比;

图 6 示腹腔注射化合物 HT-267 中化合物提高了阿尔兹海默症小鼠在新物体识别实验中的行为表现;(A)小鼠在熟悉期和测试期的轨迹示例，蓝色方块代表旧物体，黄色三角形代表新物体。(B)给药组及对照组小鼠对新物体的识别指数;

图 7 示 给药组及对照组小鼠在新物体识别实验中对新物体的识别指数; 腹腔注射化合物 HT-267(给药组 1)、HT-177(给药组 2)、HT-178(给药组 3)中化合物提高了记忆缺陷型小鼠在新物体识别实验中的行为表现;

图 8 示 化合物 HT-267(给药组)在老年鼠皮层上的长时程增强效应；时间点 0 左边为给药前的基础场电位水平，时间点 0 右边为给药后的场电位记录；

图 9 示 化合物 HT-267（给药组）在阿尔兹海默症小鼠皮层上的长时程增强效应；时间点 0 左边为给药前的基础场电位水平，时间点 0 右边为给药后的场电位记录；

图 10 示化合物 HT-267（给药组 1）、化合物 HT-177（给药组 2）、化合物 HT-178（给药组 3）中化合物在记忆缺陷型小鼠皮层上的长时程增强效应，100%为归一化后给药前的基础场电位水平，图示为给药后的场电位水平。

具体实施方式

本发明提供了一种多肽及其作为 CCK 受体激动剂/拮抗剂的应用。本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明。本发明的方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。

本发明采用的试材皆为普通市售品，皆可于市场购得。

下面结合实施例，进一步阐述本发明：

实施例 1 本发明多肽化合物的结构对 CCK 受体的激动活性的关系

以氨基酸和修饰氨基酸为原料，通过缩合反应，生成多肽类似物化合物，按照以下方法测定多肽的活性，结构和活性如表 1 所示。

（一）试剂、材料:

细胞系：CHO-CCK模型细胞

检测试剂：Fluo-8 No Wash Calcium Assay Kit (AAT Bioquest, #36316)

阳性对照药：CCK8

（二）测试内容:

检测化合物作用于含CCK-B受体的模型细胞(CHO-CCK)后胞内钙离子浓度的变化。

（三）化合物配制方法:

1、将化合物用DMSO配制成10 mM母液，再3倍梯度稀释成9个浓度梯度，成1000×储存液

2、（1）激动剂

用HHBS缓冲液将化合物储存液200倍稀释，成5×工作液

（2）拮抗剂

先在HHBS缓冲液中加入CCK8至终浓度50 nM，再用该HHBS缓冲液200倍稀释化合物成5×工作液

（四）测试方案:

1、用含 1% FBS 的培养基铺 CHO-CCK 细胞 96 孔板，30000 个细胞/孔/100 μL，37℃培养过夜。

2、配制 1× Fluo-8 分析缓冲液: 将 9 mL HHBS,1 mL 10×Pluronic F127 Plus 和 20 μL Fluo-8 充分混匀备用。

3、将 Fluo-8 染料工作溶液加入细胞板，100 μL/孔，先置于 37℃培养箱中孵育 30 min，再取出置于室温避光孵育 30 min。

4、孵育细胞的过程中用 HHBS 配制待检测化合物。

5、逐行将化合物加入 96 孔 CHO-CCK 细胞板中，50 μL/孔，然后立即放入酶标仪逐行检测 Ex/Em=490 nm/520 nm 动态荧光信号变化。

（五）测试结果分析方法:

1、CCK8对CHO-CCK细胞作用曲线图见图1。

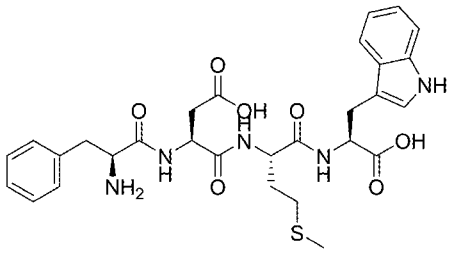
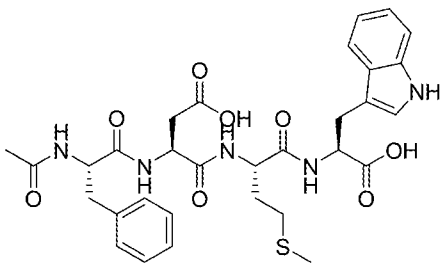
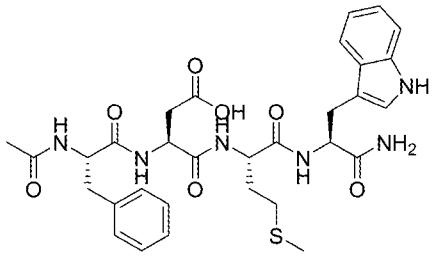
结果显示，CCK8作为阳性对照，认为其激动活性为最强，其高浓度作用效果为细胞的饱和状态。分析CCK8的浓度作用曲线，计算其激动效果达到饱和的90%即其EC_{90}≈10 nM，所以将拮抗剂筛选方法中的CCK8浓度设为10 nM，分析结果时，计算化合物与10 nM CCK8同时作用细胞组信号占10 nM CCK8单独作用细胞组信号的百分率。

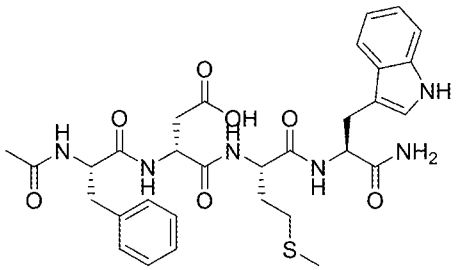
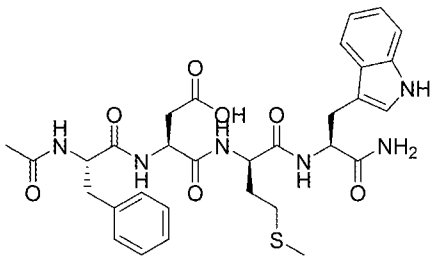
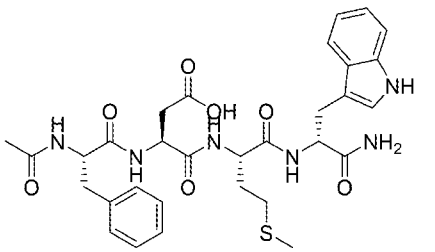
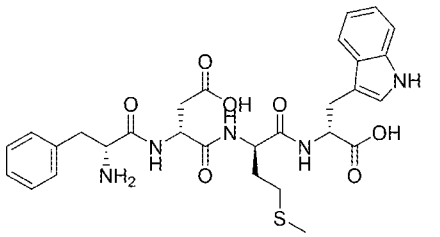
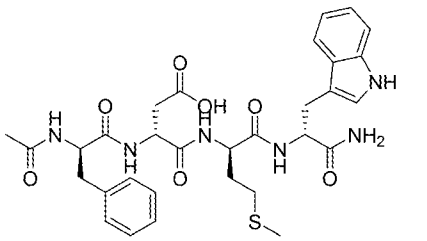
CCK8 20 nM时激动效果基本已达到饱和，所以将该浓度对应的荧光强度作为激动剂筛选结果分析中的100%对照，分析结果时，计算化合物

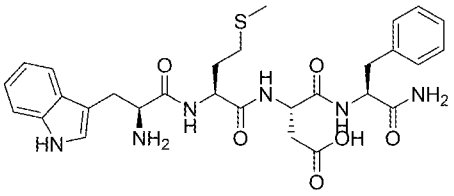
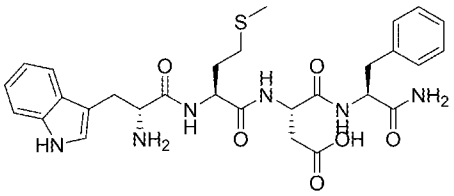
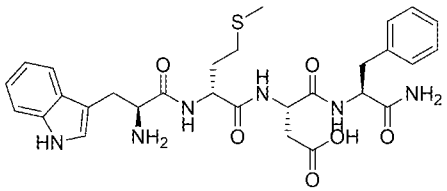
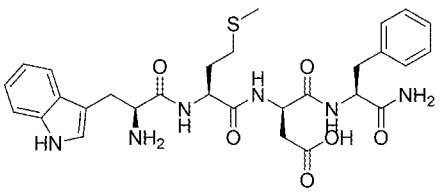
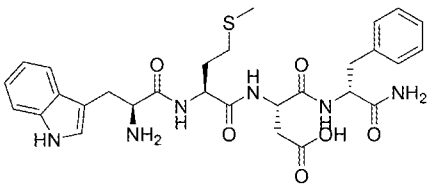
单独作用细胞组信号占20 nM CCK8单独作用细胞组信号的百分率。

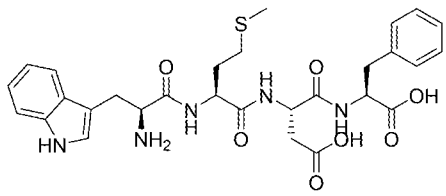
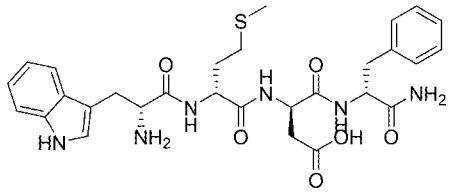
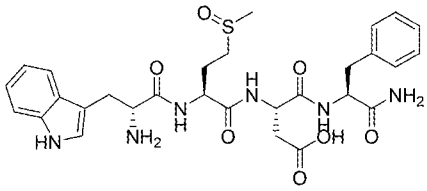
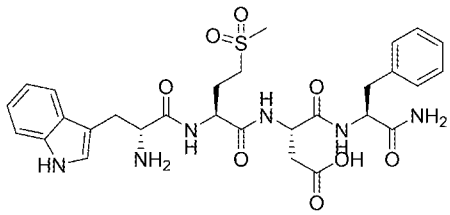
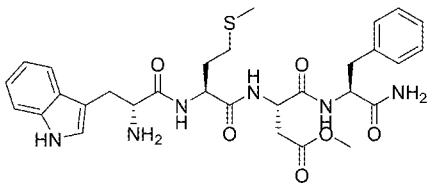
以激动/拮抗百分比为纵坐标，化合物作用浓度为横坐标绘制拟合曲线，即可得到该化合物的激动/拮抗EC_{50}。

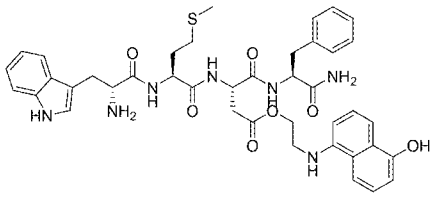
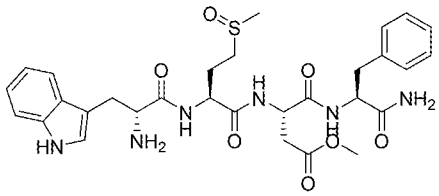
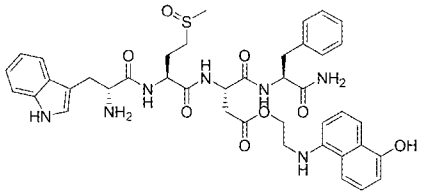
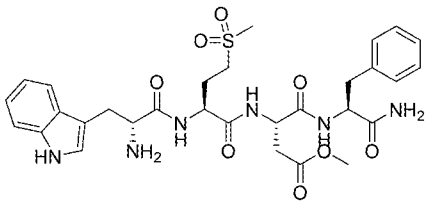
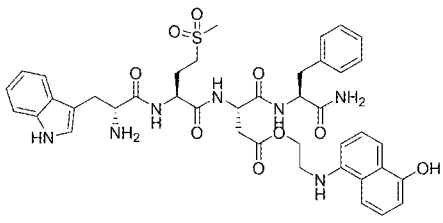
表 1 多肽结构和活性

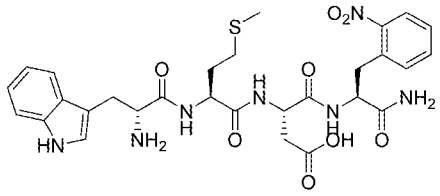
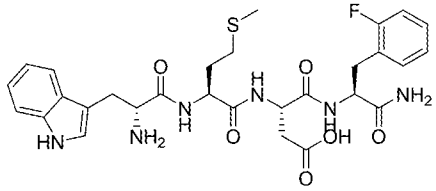
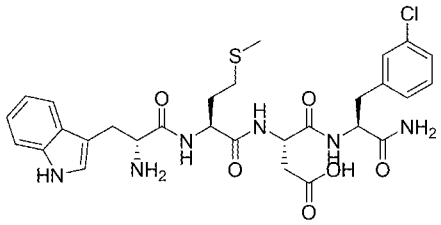
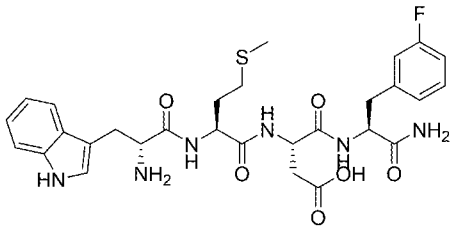
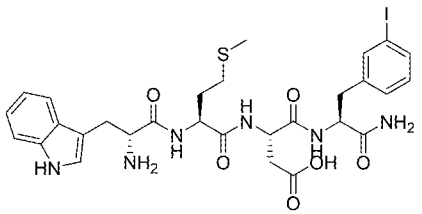
No.	Sequence	Structure	EC50 (M) agonist	EC50 (M) antagonist	Agonistic Activity (%) at 10 μM	%Act-Ave @ 50 nM	%Act-Ave @ 1 nM
HT-1	Phe-Asp-Met-Trp-COOH		>10 μM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-2	Ac-Phe-Asp-Met-Trp-COOH		>10 μM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-3	Ac-Phe-Asp-Met-Trp-NH2		>10 μM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

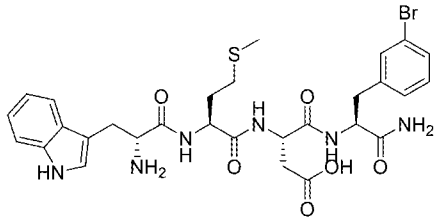
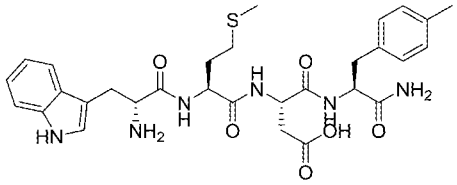
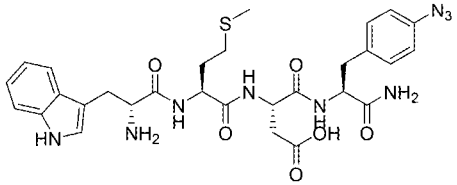
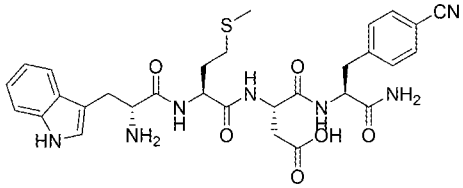
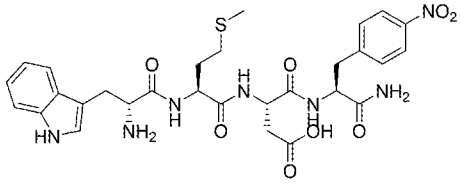
HT-4	Ac-Phe-D-Asp-Met-Trp-NH2		>10 μM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-5	Ac-Phe-Asp-D-Met-Trp-NH2		>10 μM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-6	Ac-Phe-Asp-Met-D-Trp-NH2		>10 μM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-7	D-Phe-D-Asp-D-Met-D-Trp-COOH		>10 μM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-8	Ac-D-Phe-D-Asp-D-Met-D-Trp-NH2		>10 μM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

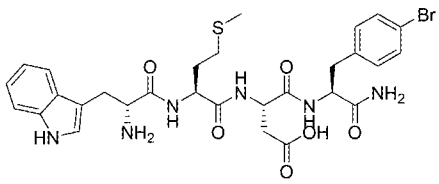
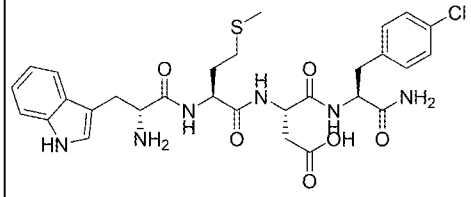
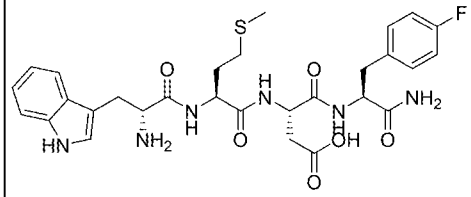
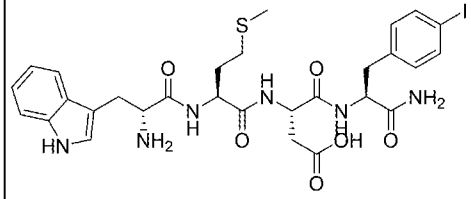
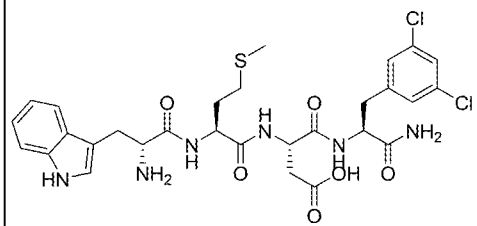
HT-9	Trp-Met-Asp-Phe-NH2		1.94E-08	>50 μM	N.A.	94.51	68.19
HT-10	D-Trp-Met-Asp-Phe-NH2		2.11E-07	>50 μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-11	Trp-D-Met-Asp-Phe-NH2		2.49E-05	>50 μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-12	Trp-Met-D-Asp-Phe-NH2		6.27E-06	>50 μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-13	Trp-Met-Asp-D-Phe-NH2		4.02E-06	>50 μM	N.A.	N.A.	N.A.

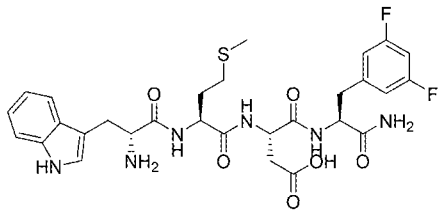
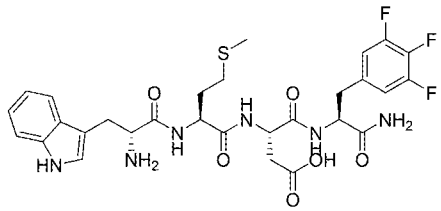
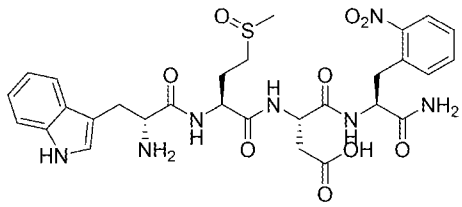
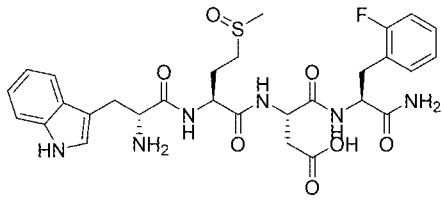
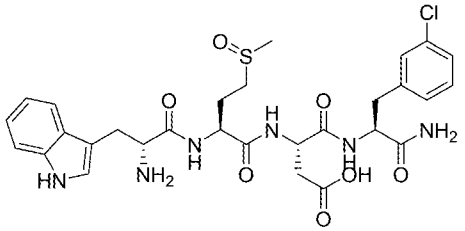
HT-14	Trp-Met-Asp-Phe-COOH		6.48E-06	>50 μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-15	D-Trp-D-Met-D-Asp-D-Phe-NH2		1.54E-05	>50 μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-16	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe-NH2		N.A.	N.A.	19.11	N.A.	N.A.
HT-17	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe-NH2		N.A.	N.A.	19.12	N.A.	N.A.
HT-18	D-Trp-Met-Asp(OMe)-Phe-NH2		N.A.	N.A.	7.59	N.A.	N.A.

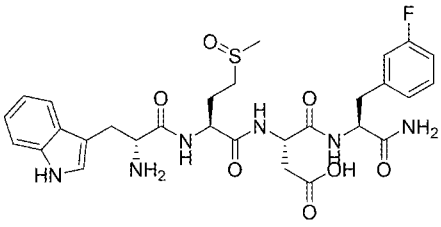
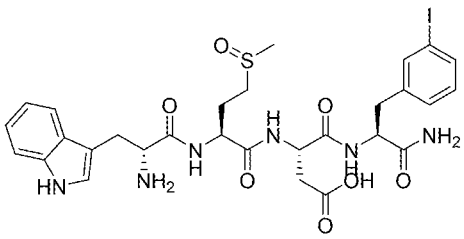
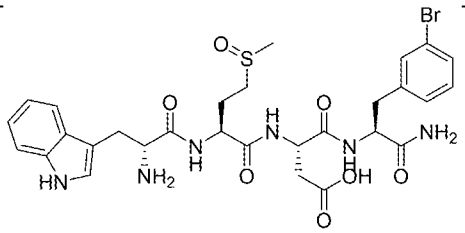
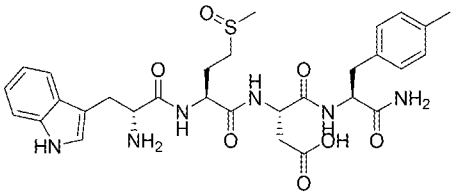
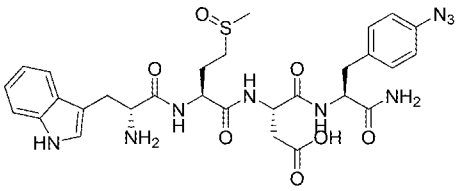
HT-19	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe-NH2		N.A.	N.A.	-7.97	N.A.	N.A.
HT-20	D-Trp-Met(O)-Asp(OMe)-Phe-NH2		N.A.	N.A.	-9.73	N.A.	N.A.
HT-21	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe-NH2		N.A.	N.A.	-9.61	N.A.	N.A.
HT-22	D-Trp-Met(O2)-Asp(OMe)-Phe-NH2		N.A.	N.A.	0.98	N.A.	N.A.
HT-23	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe-NH2		N.A.	N.A.	-12.85	N.A.	N.A.

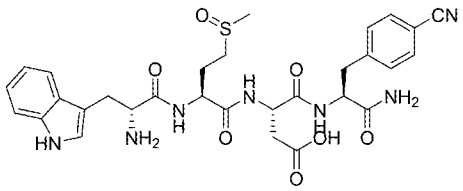
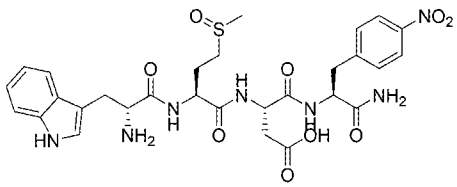
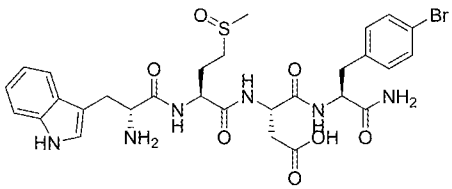
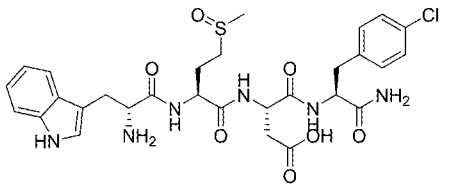
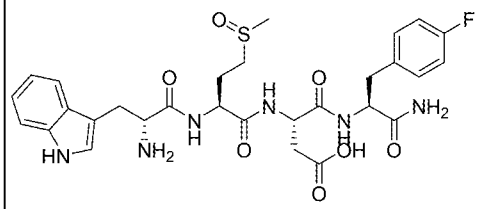
HT-24	D-Trp-Met-Asp-Phe(2-NO2)-NH2		2.06E-07	6.24E-07	50.60	N.A.	N.A.
HT-25	D-Trp-Met-Asp-Phe(2-F)-NH2		2.25E-07	6.03E-07	89.41	N.A.	N.A.
HT-26	D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Cl)-NH2		7.84E-08	6.35E-07	85.75	N.A.	N.A.
HT-27	D-Trp-Met-Asp-Phe(3-F)-NH2		1.55E-07	1.34E-06	79.08	N.A.	N.A.
HT-28	D-Trp-Met-Asp-Phe(3-I)-NH2		1.54E-07	1.49E-07	49.93	N.A.	N.A.

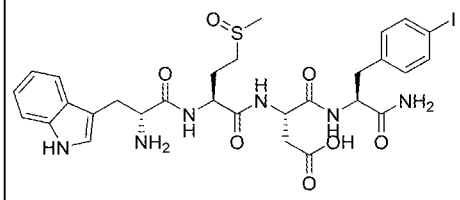
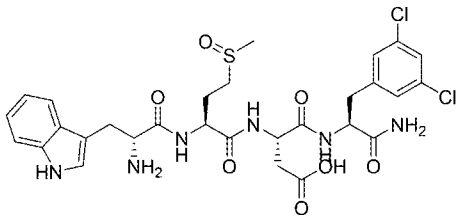
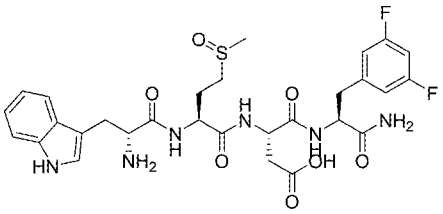
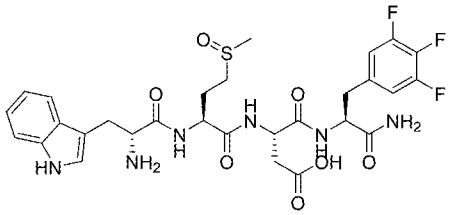
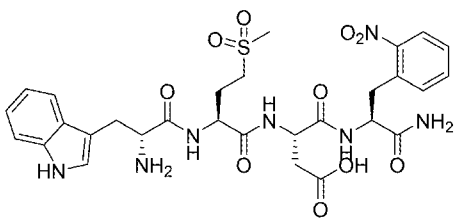
HT-29	D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		8.10E-09	1.06E-07	85.68	N.A.	N.A.
HT-30	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-Me)-NH2		9.32E-08	6.83E-07	88.74	N.A.	N.A.
HT-31	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-N3)-NH2		N.A.	N.A.	6.07	N.A.	N.A.
HT-32	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-CN)-NH2		1.13E-06	2.66E-06	57.37	N.A.	N.A.
HT-33	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-NO2)-NH2		2.41E-07	1.20E-06	71.20	N.A.	N.A.

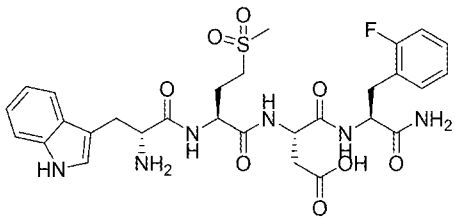
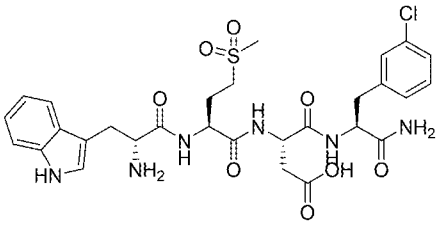
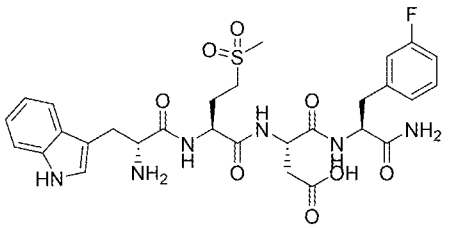
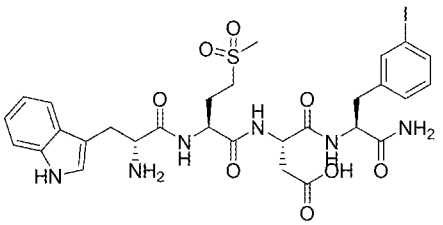
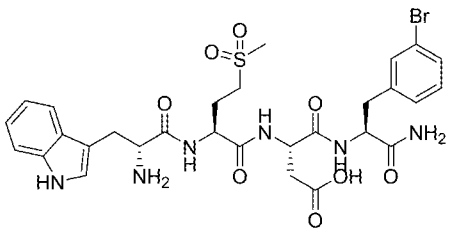
HT-34	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-Br)-NH2		3.69E-07	2.25E-06	98.24	N.A.	N.A.
HT-35	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-ClI)-NH2		1.80E-07	7.55E-07	109.16	N.A.	N.A.
HT-36	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-F)-NH2		8.88E-08	8.76E-07	-3.55	N.A.	N.A.
HT-37	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-I)-NH2		8.64E-07	1.22E-06	52.04	N.A.	N.A.
HT-38	D-Trp-Met-Asp-Phe(3,5-DiCl)-NH2		4.93E-08	9.97E-08	122.74	N.A.	N.A.

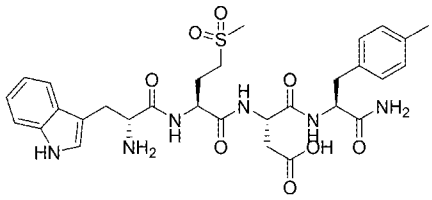
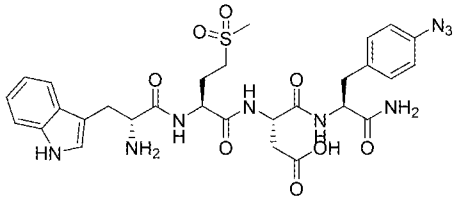
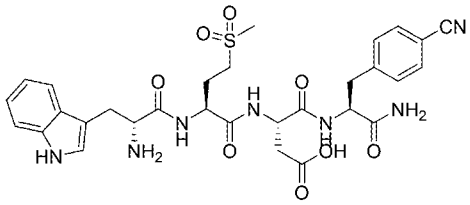
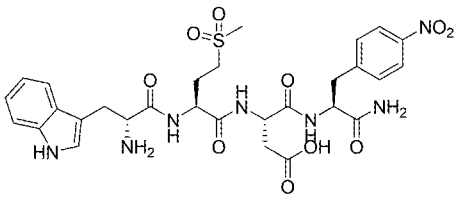
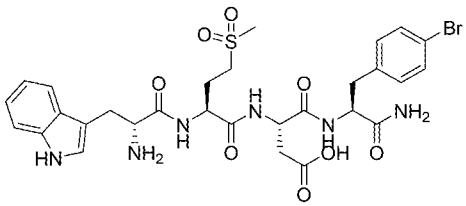
HT-39	D-Trp-Met-Asp-Phe(3,5-DiF)-NH2		4.42E-08	6.31E-07	119.04	N.A.	N.A.
HT-40	D-Trp-Met-Asp-Phe(3,4,5-TriF)-NH2		7.80E-08	2.44E-07	98.25	N.A.	N.A.
HT-41	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(2-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	-11.17	N.A.	N.A.
HT-42	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(2-F)-NH2		N.A.	8.41E-06	17.97	N.A.	N.A.
HT-43	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(3-Cl)-NH2		3.02E-06	8.97E-06	62.14	N.A.	N.A.

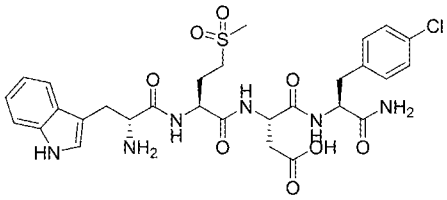
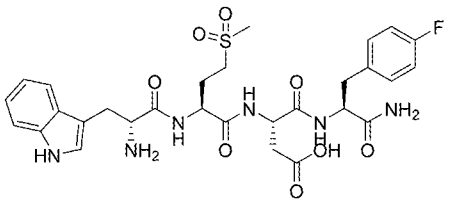
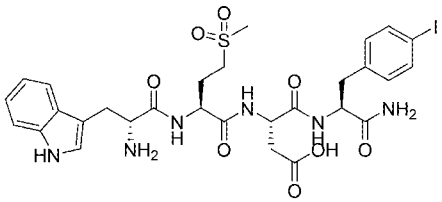
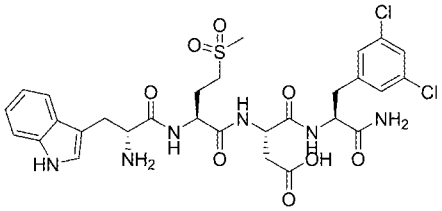
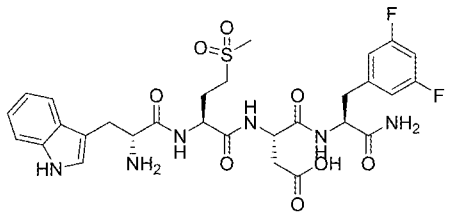
HT-44	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(3-F)-NH2		N.A.	>10μM	34.63	N.A.	N.A.
HT-45	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(3-I)-NH2		4.38E-06	3.37E-06	58.98	N.A.	N.A.
HT-46	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(3-Br)-NH2		3.80E-06	6.24E-06	53.69	N.A.	N.A.
HT-47	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-Me)-NH2		N.A.	N.A.	26.99	N.A.	N.A.
HT-48	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-N3)-NH2		N.A.	N.A.	17.23	N.A.	N.A.

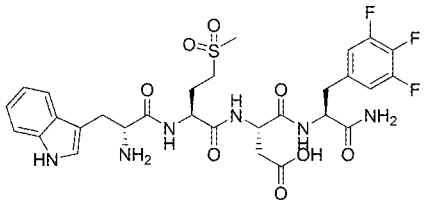
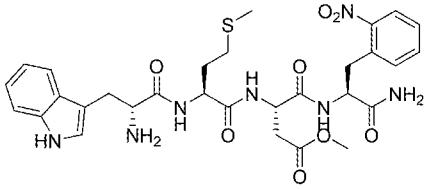
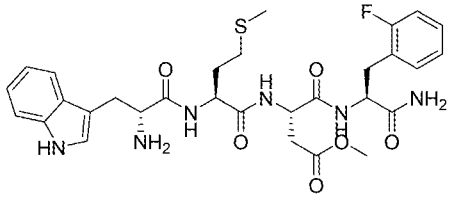
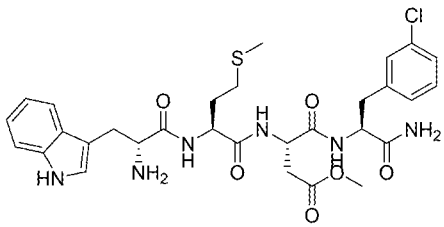
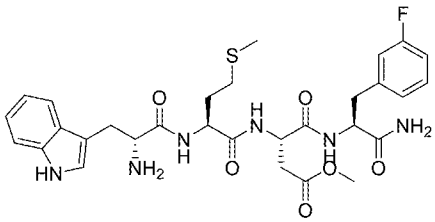
HT-49	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-CN)-NH2		N.A.	N.A.	1.03	N.A.	N.A.
HT-50	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	11.85	N.A.	N.A.
HT-51	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-Br)-NH2		N.A.	N.A.	17.18	N.A.	N.A.
HT-52	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	15.71	N.A.	N.A.
HT-53	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-F)-NH2		N.A.	8.88E-06	30.00	N.A.	N.A.

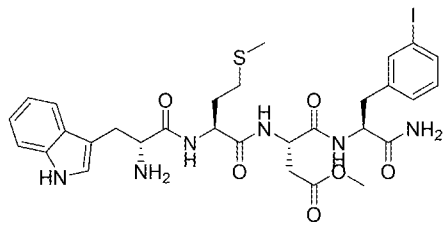
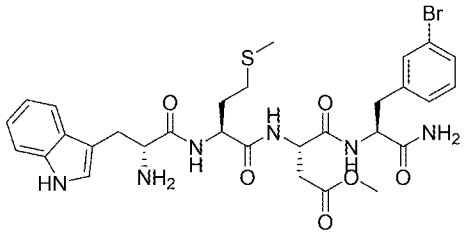
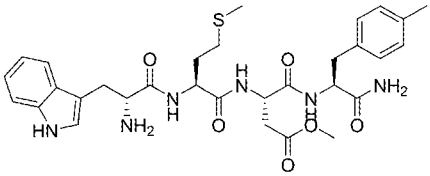
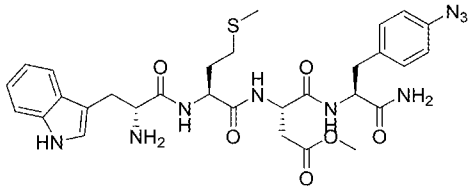
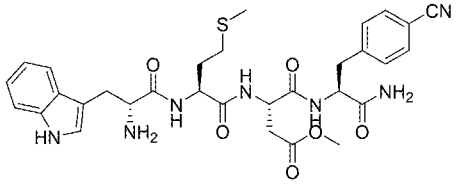
HT-54	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-I)-NH2		N.A.	N.A.	3.14	N.A.	N.A.
HT-55	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(3,5-DiCl)-NH2		1.65E-06	1.79E-06	62.28	N.A.	N.A.
HT-56	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(3,5-DiF)-NH2		N.A.	N.A.	43.98	N.A.	N.A.
HT-57	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(3,4,5-TriF)-NH2		6.79E-06	N.A.	56.81	N.A.	N.A.
HT-58	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(2-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	23.63	N.A.	N.A.

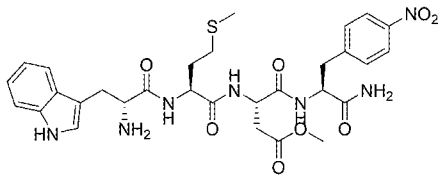
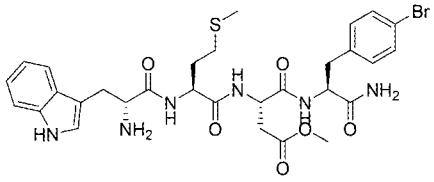
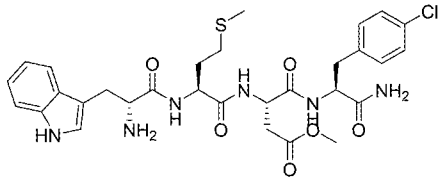
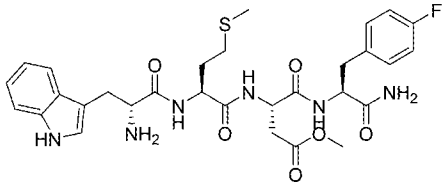
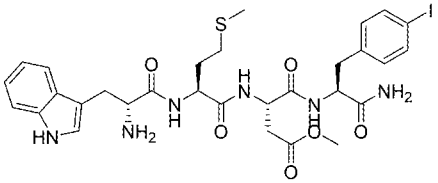
HT-59	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(2-F)-NH2		N.A.	9.22E-06	39.73	N.A.	N.A.
HT-60	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(3-Cl)-NH2		9.24E-06	6.61E-06	50.72	N.A.	N.A.
HT-61	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(3-F)-NH2		N.A.	>10μM	36.66	N.A.	N.A.
HT-62	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(3-I)-NH2		4.37E-06	N.A.	4.26	N.A.	N.A.
HT-63	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(3-Br)-NH2		6.05E-06	7.50E-06	48.46	N.A.	N.A.

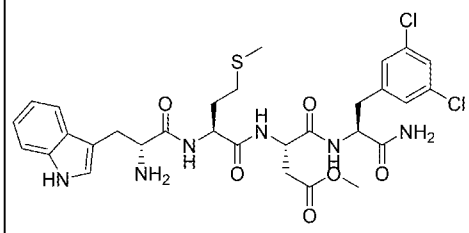
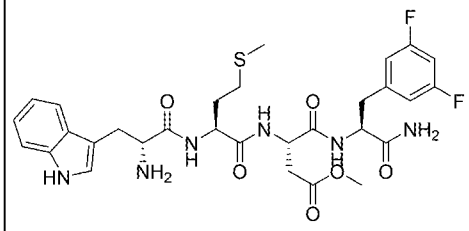
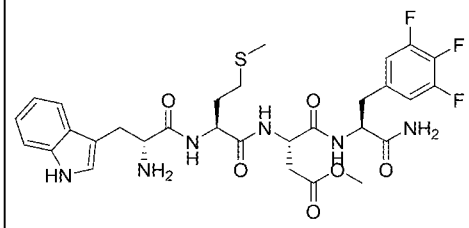
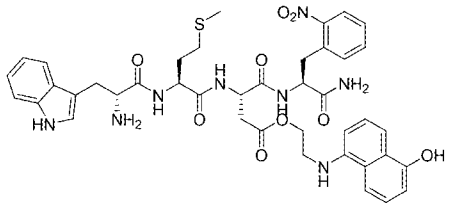
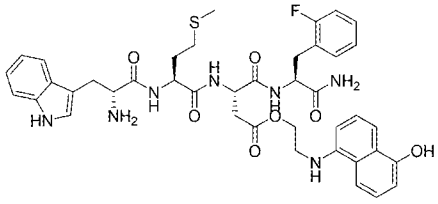
HT-64	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(4-Me)-NH2		N.A.	N.A.	17.43	N.A.	N.A.
HT-65	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(4-N3)-NH2		N.A.	>10μM	8.35	N.A.	N.A.
HT-66	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(4-CN)-NH2		N.A.	N.A.	0.33	N.A.	N.A.
HT-67	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(4-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	-1.49	N.A.	N.A.
HT-68	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(4-Br)-NH2		N.A.	N.A.	15.61	N.A.	N.A.

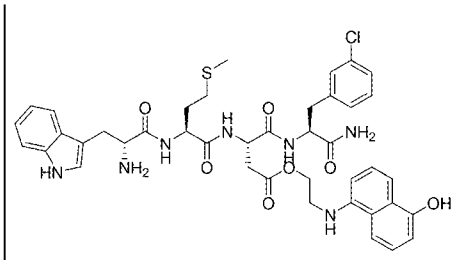
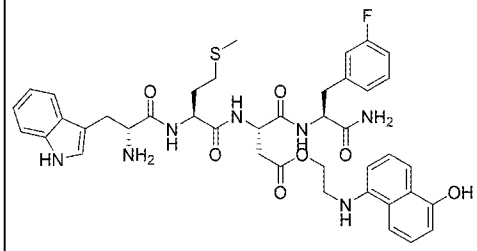
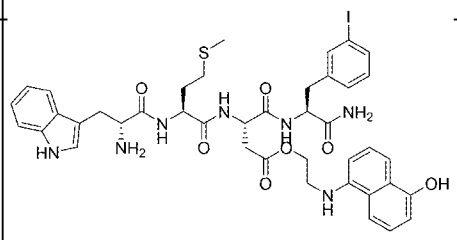
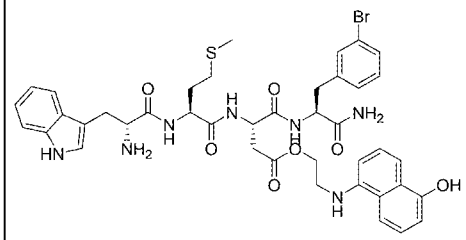
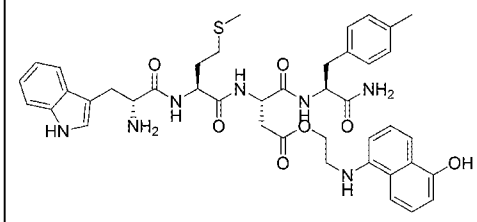
HT-69	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(4-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	20.02	N.A.	N.A.
HT-70	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(4-F)-NH2		1.14E-05	N.A.	35.31	N.A.	N.A.
HT-71	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(4-I)-NH2		N.A.	N.A.	13.13	N.A.	N.A.
HT-72	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(3,5-DiCl)-NH2		1.51E-06	2.62E-06	82.71	N.A.	N.A.
HT-73	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(3,5-DiF)-NH2		1.26E-05	8.82E-06	55.41	N.A.	N.A.

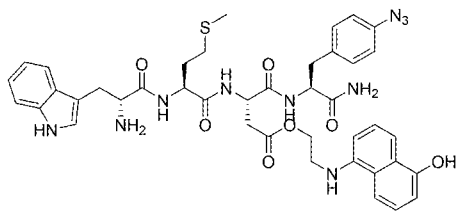
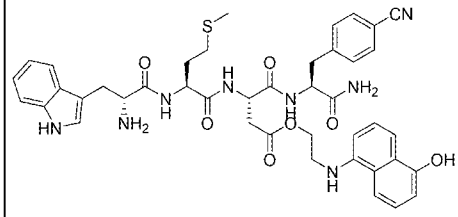
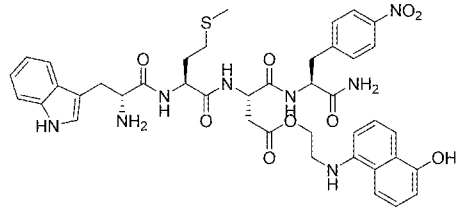
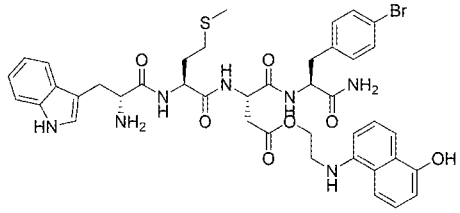
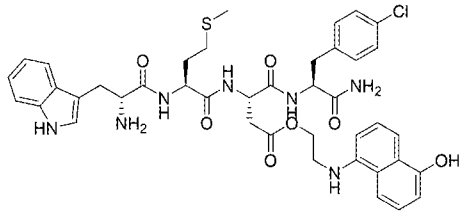
HT-74	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phe(3,4,5-TriF)-NH2		1.10E-05	8.42E-06	55.05	N.A.	N.A.
HT-75	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(2-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	-0.20	N.A.	N.A.
HT-76	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(2-F)-NH2		N.A.	N.A.	23.09	N.A.	N.A.
HT-77	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	1.83	N.A.	N.A.
HT-78	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3-F)-NH2		N.A.	~10μM	20.83	N.A.	N.A.

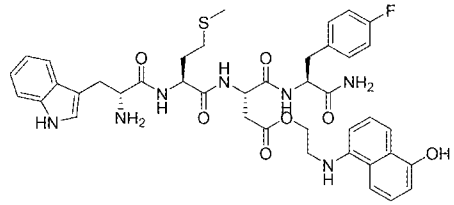
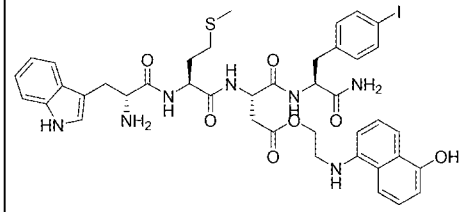
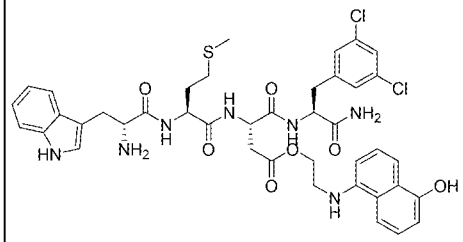
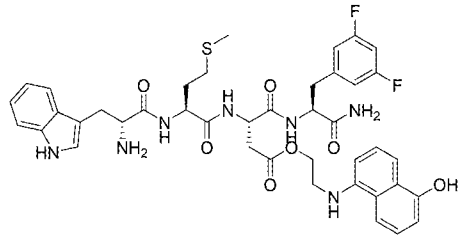
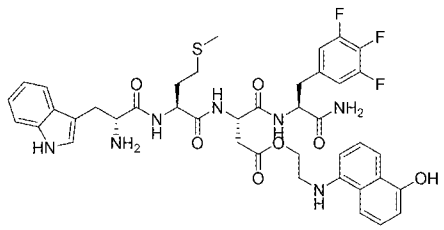
HT-79	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3-I)-NH2		2.29E-06	1.99E-06	38.37	N.A.	N.A.
HT-80	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3-Br)-NH2		5.72E-07	8.07E-07	57.83	N.A.	N.A.
HT-81	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-Me)-NH2		N.A.	N.A.	12.27	N.A.	N.A.
HT-82	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-N3)-NH2		N.A.	N.A.	12.78	N.A.	N.A.
HT-83	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-CN)-NH2		N.A.	N.A.	1.91	N.A.	N.A.

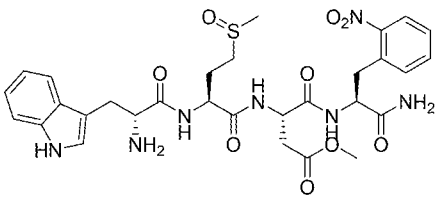
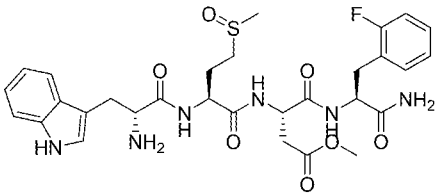
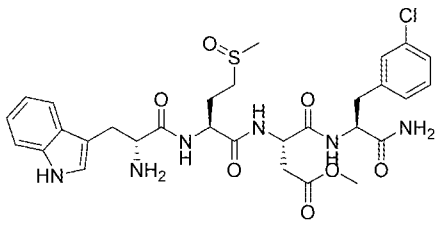
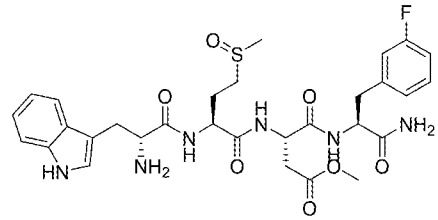
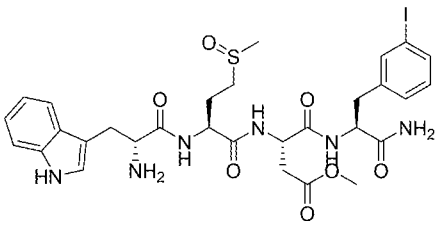
HT-84	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	3.24	N.A.	N.A.
HT-85	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-Br)-NH2		N.A.	N.A.	7.32	N.A.	N.A.
HT-86	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	-0.94	N.A.	N.A.
HT-87	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-F)-NH2		N.A.	9.98E-06	28.73	N.A.	N.A.
HT-88	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-I)-NH2		N.A.	N.A.	-4.64	N.A.	N.A.

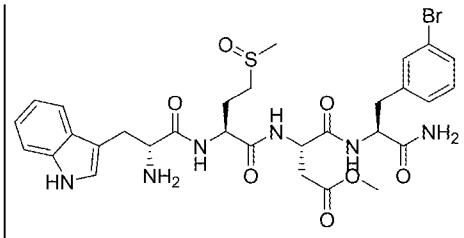
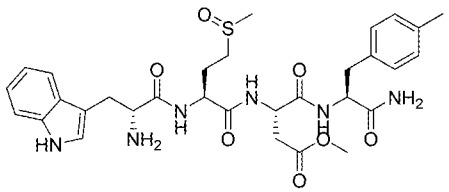
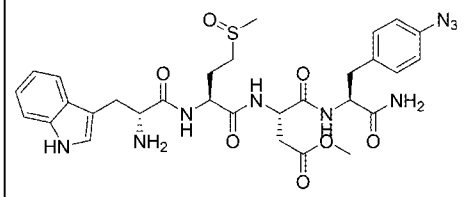
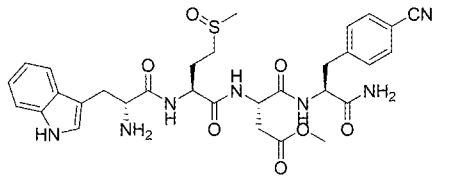
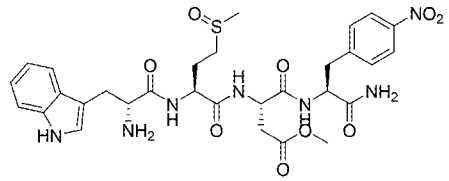
HT-89	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3,5-DiCl)-NH2		3.21E-06	3.62E-06	44.86	N.A.	N.A.
HT-90	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3,5-DiF)-NH2		9.30E-06	5.91E-06	59.76	N.A.	N.A.
HT-91	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3,4,5-TriF)-NH2		N.A.	N.A.	3.12	N.A.	N.A.
HT-92	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(2-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	-0.46	N.A.	N.A.
HT-93	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(2-F)-NH2		N.A.	N.A.	-8.42	N.A.	N.A.

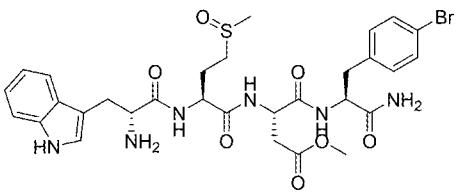
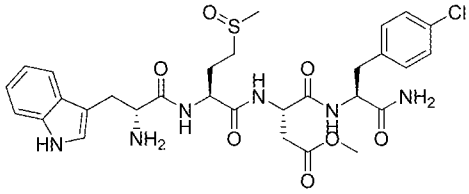
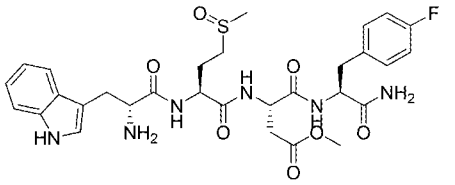
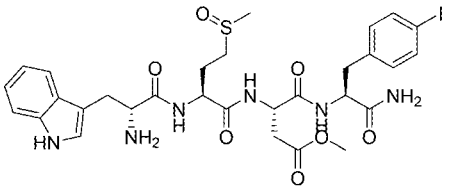
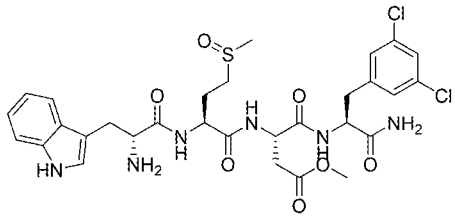
HT-94	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(3-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	4.60	N.A.	N.A.
HT-95	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(3-F)-NH2		N.A.	N.A.	10.52	N.A.	N.A.
HT-96	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(3-I)-NH2		N.A.	N.A.	5.10	N.A.	N.A.
HT-97	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	4.67	N.A.	N.A.
HT-98	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(4-Me)-NH2		N.A.	N.A.	3.54	N.A.	N.A.

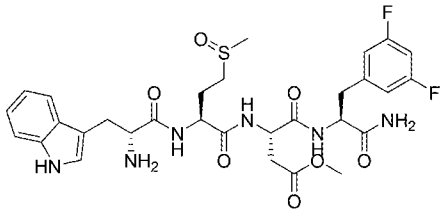
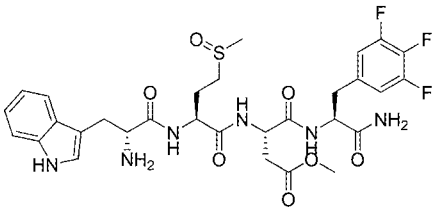
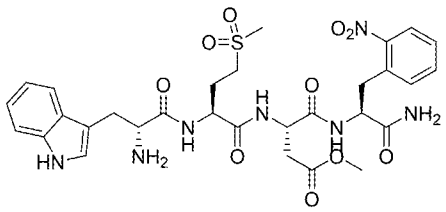
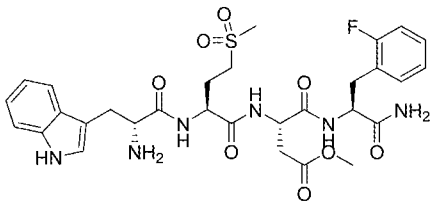
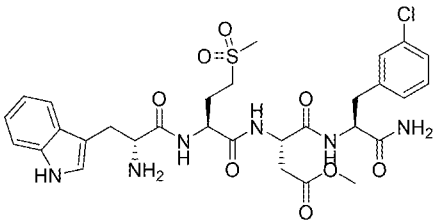
HT-99	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(4-N3)-NH2		N.A.	N.A.	4.81	N.A.	N.A.
HT-100	wD-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(4-CN)-NH2		N.A.	N.A.	8.55	N.A.	N.A.
HT-101	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(4-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	-1.10	N.A.	N.A.
HT-102	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(4-Br)-NH2		N.A.	N.A.	-2.74	N.A.	N.A.
HT-103	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(4-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	1.03	N.A.	N.A.

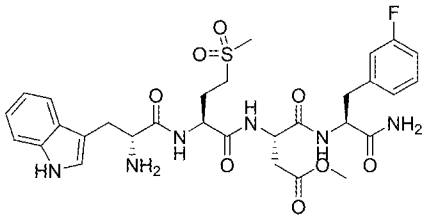
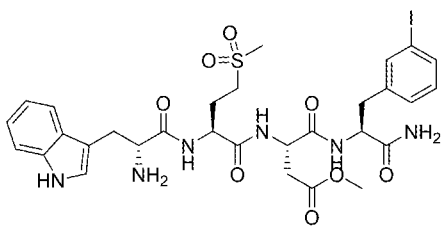
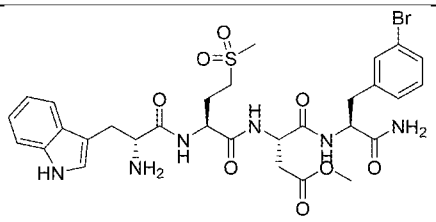
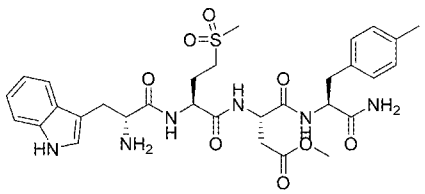
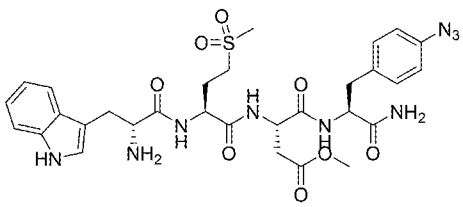
HT-104	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(4-F)-NH2		N.A.	N.A.	-0.28	N.A.	N.A.
HT-105	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(4-I)-NH2		N.A.	N.A.	4.03	N.A.	N.A.
HT-106	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(3,5-DiCl)-NH2		N.A.	N.A.	3.74	N.A.	N.A.
HT-107	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(3,5-DiF)-NH2		N.A.	N.A.	4.54	N.A.	N.A.
HT-108	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(3,4,5-TriF)-NH2		N.A.	N.A.	2.27	N.A.	N.A.

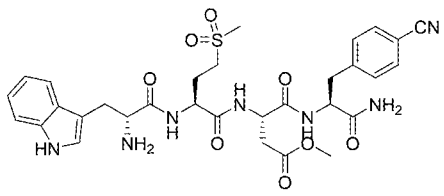
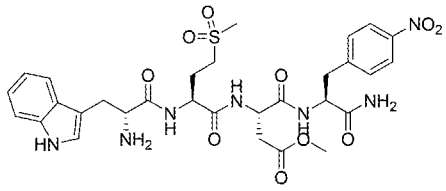
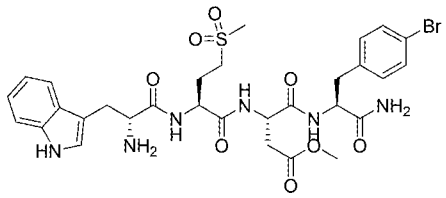
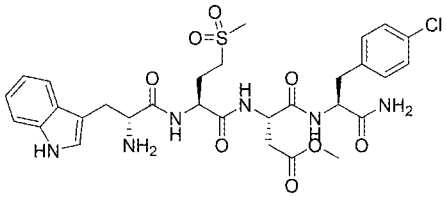
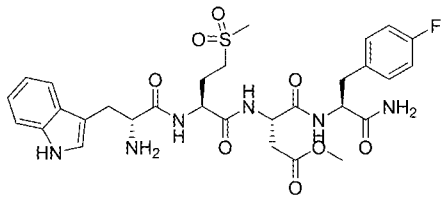
HT-109	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(2-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	3.33	N.A.	N.A.
HT-110	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(2-F)-NH2		N.A.	N.A.	1.36	N.A.	N.A.
HT-111	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	-7.28	N.A.	N.A.
HT-112	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3-F)-NH2		N.A.	N.A.	2.89	N.A.	N.A.
HT-113	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3-I)-NH2		N.A.	N.A.	6.21	N.A.	N.A.

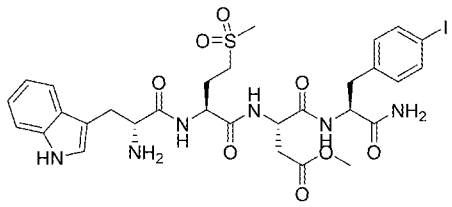
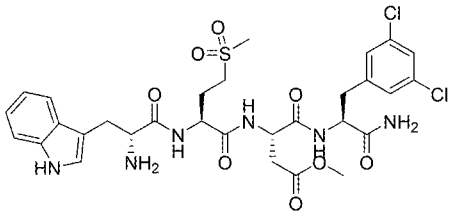
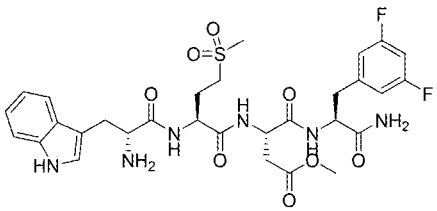
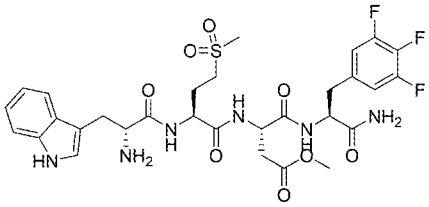
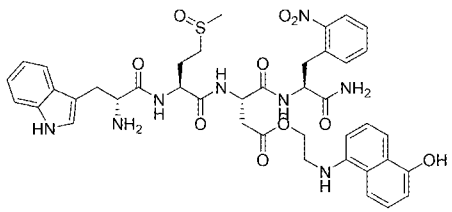
HT-114	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	-8.48	N.A.	N.A.
HT-115	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-Me)-NH2		N.A.	N.A.	9.82	N.A.	N.A.
HT-116	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-N3)-NH2		N.A.	N.A.	10.90	N.A.	N.A.
HT-117	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-CN)-NH2		N.A.	N.A.	9.81	N.A.	N.A.
HT-118	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	0.13	N.A.	N.A.

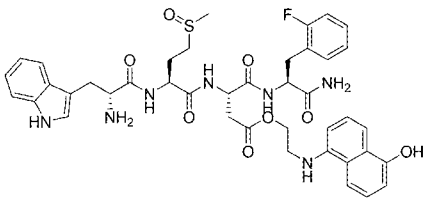
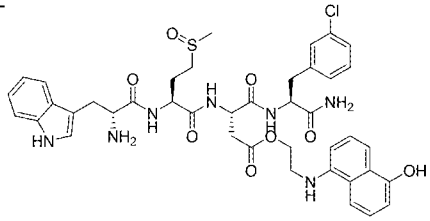
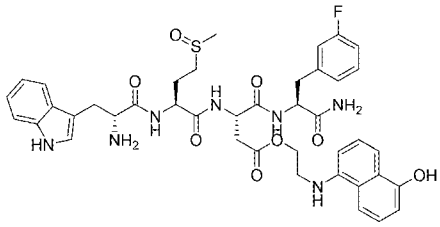
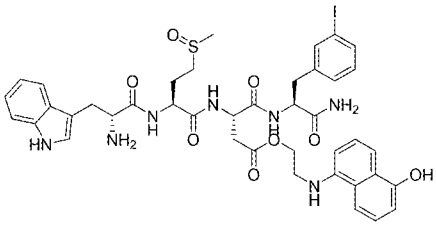
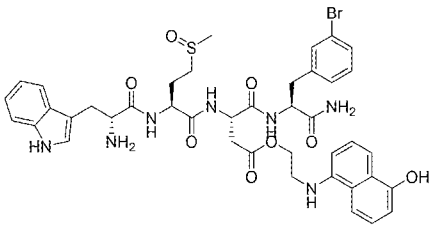
HT-119	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-Br)-NH2		N.A.	N.A.	6.93	N.A.	N.A.
HT-120	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	-1.00	N.A.	N.A.
HT-121	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-F)-NH2		N.A.	N.A.	10.99	N.A.	N.A.
HT-122	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-I)-NH2		N.A.	N.A.	5.16	N.A.	N.A.
HT-123	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3,5-DiCl)-NH2		N.A.	N.A.	0.84	N.A.	N.A.

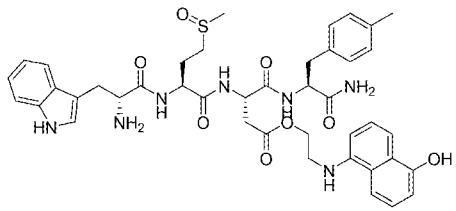
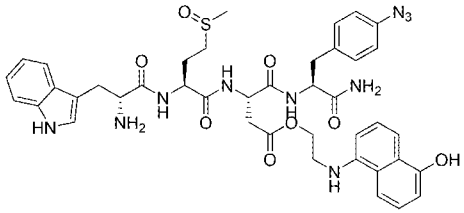
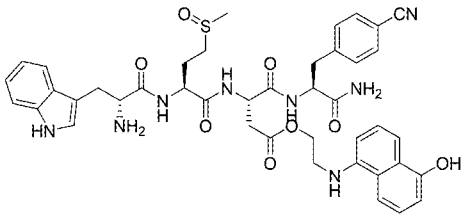
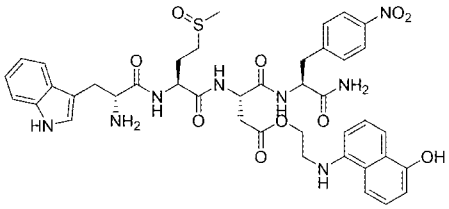
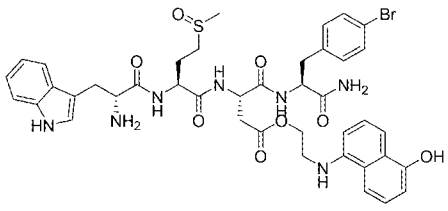
HT-124	D-Trp-Met(O)t-Asp(Ome)-Phe(3,5-DiF)-NH2		N.A.	N.A.	0.71	N.A.	N.A.
HT-125	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3,4,5-TriF)-NH2		N.A.	N.A.	-4.16	N.A.	N.A.
HT-126	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(2-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	9.50	N.A.	N.A.
HT-127	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(2-F)-NH2		N.A.	N.A.	1.79	N.A.	N.A.
HT-128	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(3-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	0.73	N.A.	N.A.

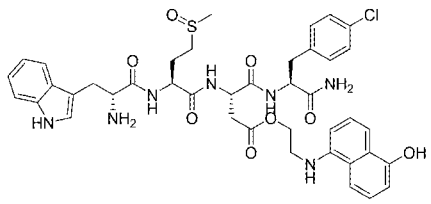
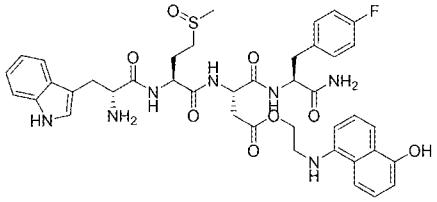
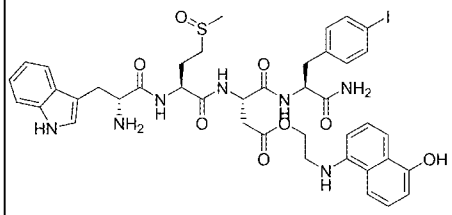
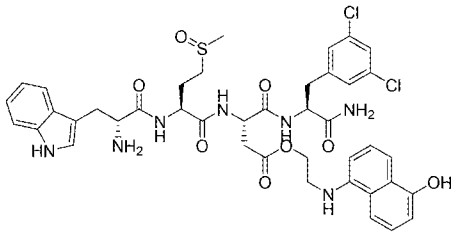
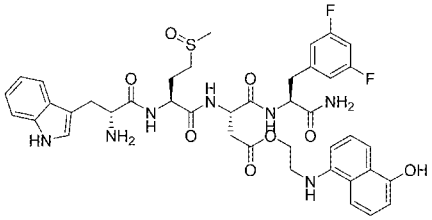
HT-129	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(3-F)-NH2		N.A.	N.A.	-4.28	N.A.	N.A.
HT-130	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(3-I)-NH2		N.A.	N.A.	0.86	N.A.	N.A.
HT-131	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	5.87	N.A.	N.A.
HT-132	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(4-Me)-NH2		N.A.	N.A.	-14.42	N.A.	N.A.
HT-133	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(4-N3)-NH2		N.A.	N.A.	8.66	N.A.	N.A.

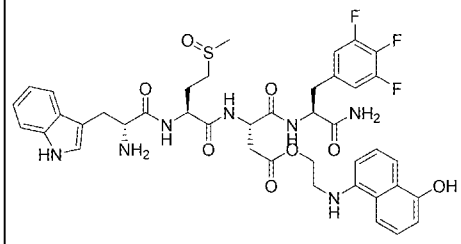
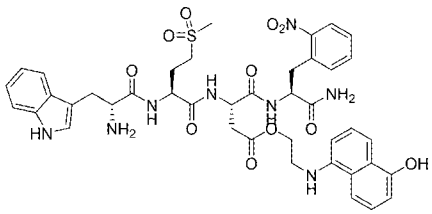
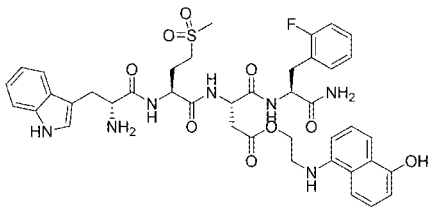
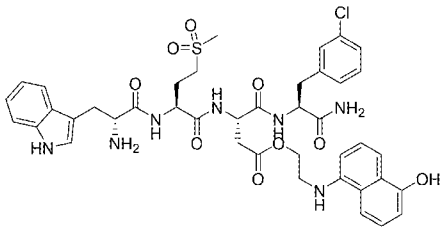
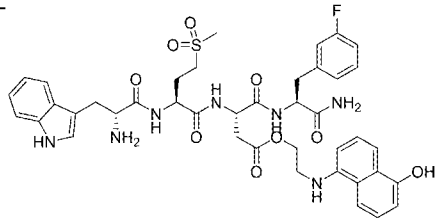
HT-134	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(4-CN)-NH2		N.A.	N.A.	11.25	N.A.	N.A.
HT-135	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(4-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	11.52	N.A.	N.A.
HT-136	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(4-Br)-NH2		N.A.	N.A.	2.69	N.A.	N.A.
HT-137	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(4-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	2.10	N.A.	N.A.
HT-138	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(4-F)-NH2		N.A.	N.A.	-3.84	N.A.	N.A.

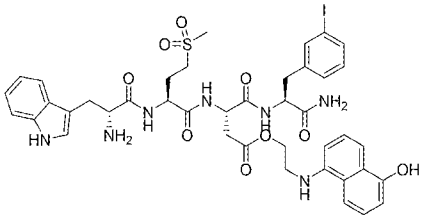
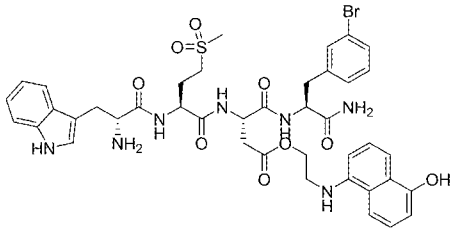
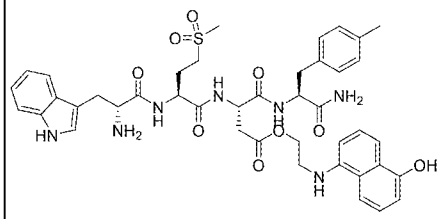
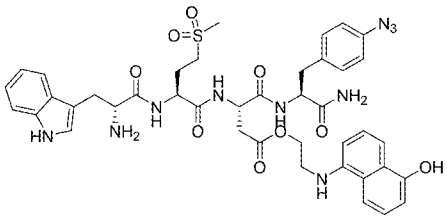
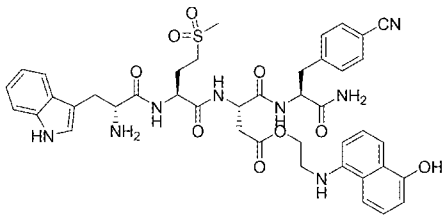
HT-139	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(4-I)-NH2		N.A.	N.A.	13.02	N.A.	N.A.
HT-140	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(3,5-DiCl)-NH2		N.A.	N.A.	10.66	N.A.	N.A.
HT-141	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(3,5-DiF)-NH2		N.A.	N.A.	5.60	N.A.	N.A.
HT-142	D-Trp-Met(O2)-Asp(Ome)-Phe(3,4,5-TriF)-NH2		N.A.	N.A.	0.79	N.A.	N.A.
HT-143	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(2-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	4.33	N.A.	N.A.

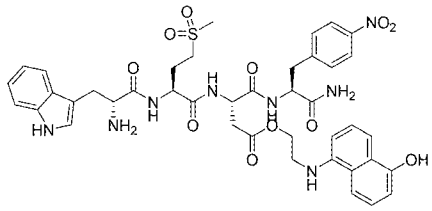
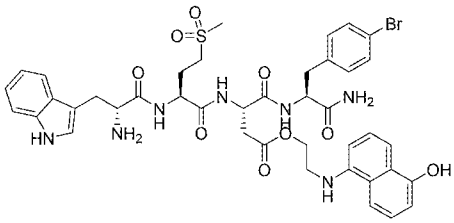
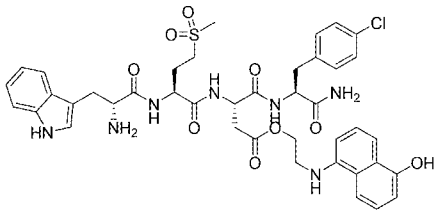
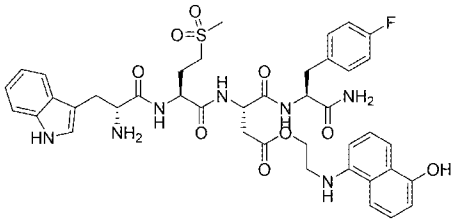
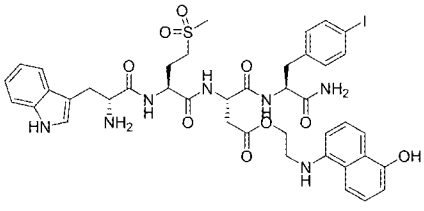
HT-144	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(2-F)-NH2		N.A.	N.A.	5.33	N.A.	N.A.
HT-145	D-Trp-Met(O)t-Asp(EDANS)-Phe(3-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	-5.52	N.A.	N.A.
HT-146	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3-F)-NH2		N.A.	N.A.	3.97	N.A.	N.A.
HT-147	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3-I)-NH2		N.A.	N.A.	5.29	N.A.	N.A.
HT-148	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	0.77	N.A.	N.A.

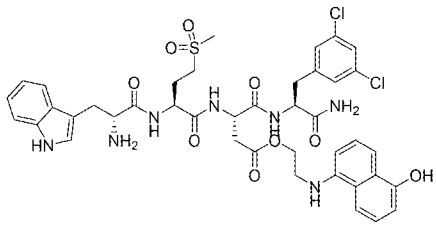
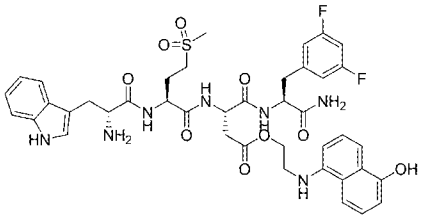
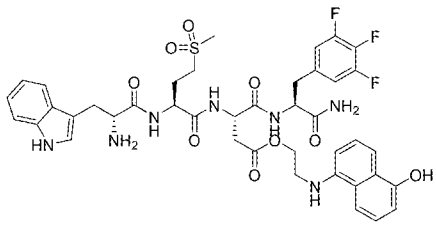
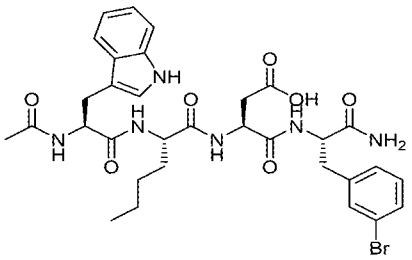
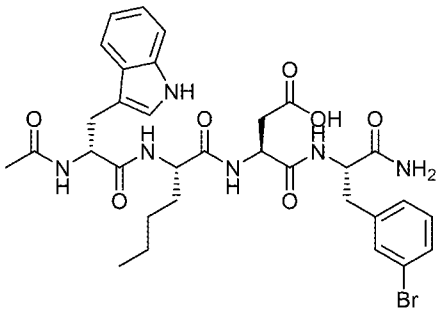
HT-149	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-Me)-NH2		N.A.	N.A.	0.39	N.A.	N.A.
HT-150	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-N3)-NH2		N.A.	N.A.	0.81	N.A.	N.A.
HT-151	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-CN)-NH2		N.A.	N.A.	3.44	N.A.	N.A.
HT-152	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	8.55	N.A.	N.A.
HT-153	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-Br)-NH2		N.A.	N.A.	-4.28	N.A.	N.A.

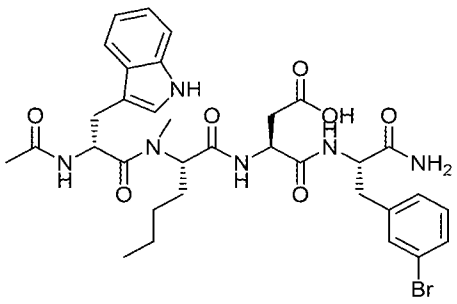
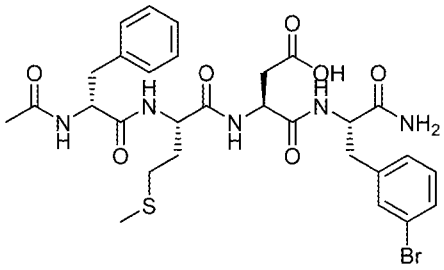
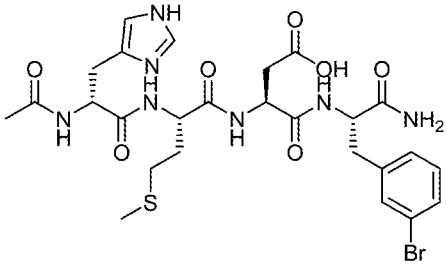
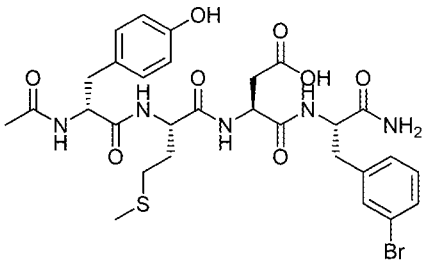
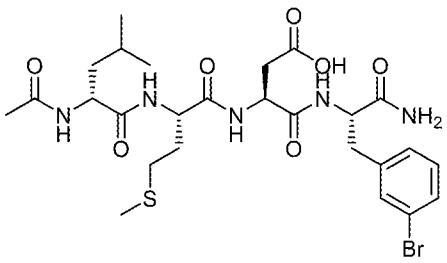
HT-154	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	-4.86	N.A.	N.A.
HT-155	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-F)-NH2		N.A.	N.A.	0.50	N.A.	N.A.
HT-156	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-I)-NH2		N.A.	N.A.	-2.39	N.A.	N.A.
HT-157	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3,5-DiCl)-NH2		N.A.	N.A.	0.51	N.A.	N.A.
HT-158	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3,5-DiF)-NH2		N.A.	N.A.	-12.29	N.A.	N.A.

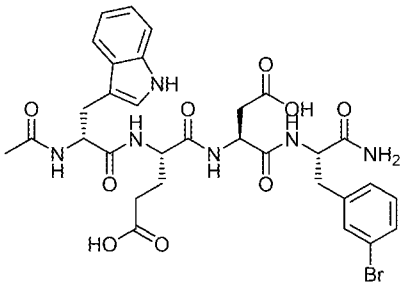
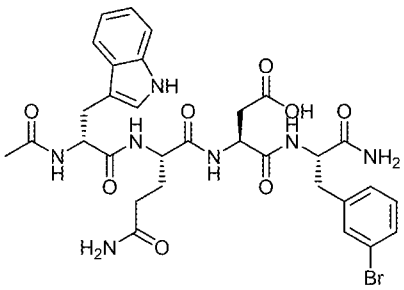
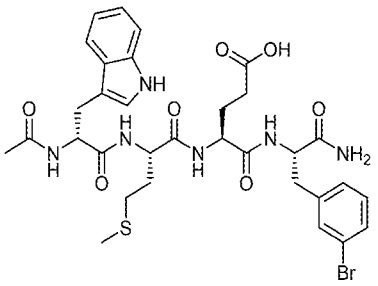
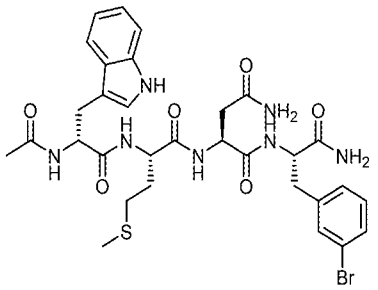
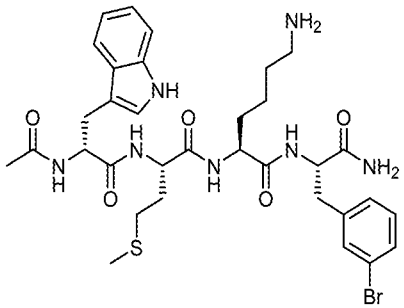
HT-159	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3,4,5-TriF)-NH2		N.A.	N.A.	4.93	N.A.	N.A.
HT-160	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(2-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	10.11	N.A.	N.A.
HT-161	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(2-F)-NH2		N.A.	N.A.	4.67	N.A.	N.A.
HT-162	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(3-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	-3.89	N.A.	N.A.
HT-163	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(3-F)-NH2		N.A.	N.A.	2.64	N.A.	N.A.

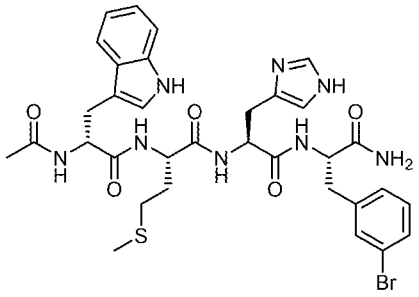
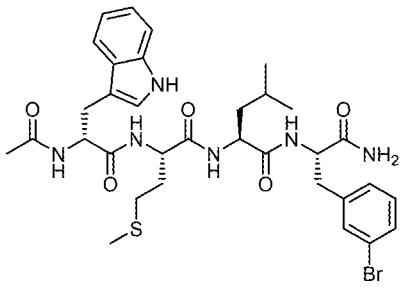
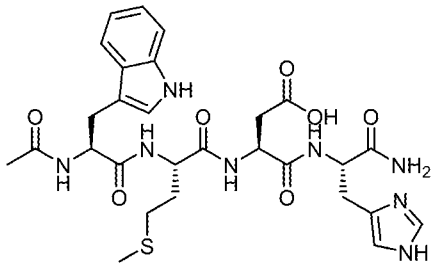
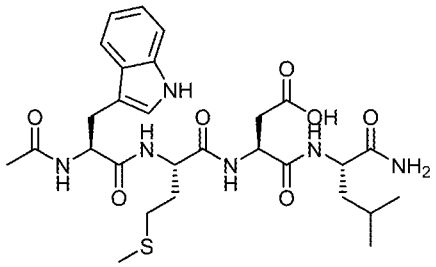
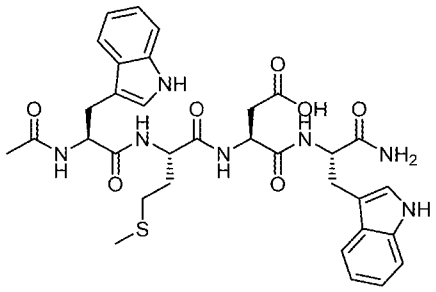
HT-164	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(3-I)-NH2		N.A.	N.A.	4.22	N.A.	N.A.
HT-165	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	6.29	N.A.	N.A.
HT-166	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(4-Me)-NH2		N.A.	N.A.	3.59	N.A.	N.A.
HT-167	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(4-N3)-NH2		N.A.	N.A.	6.78	N.A.	N.A.
HT-168	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(4-CN)-NH2		N.A.	N.A.	7.41	N.A.	N.A.

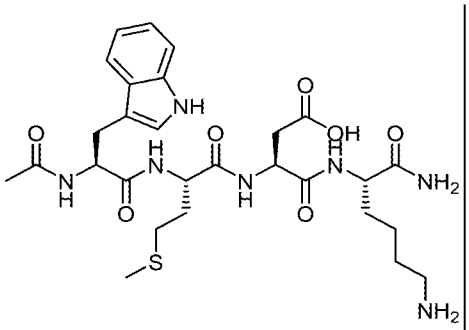
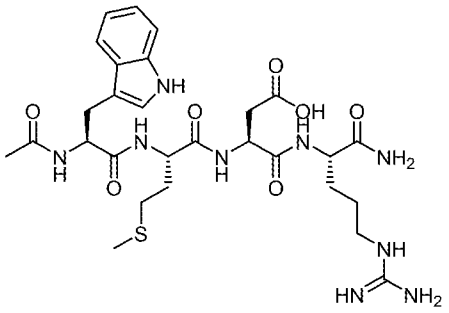
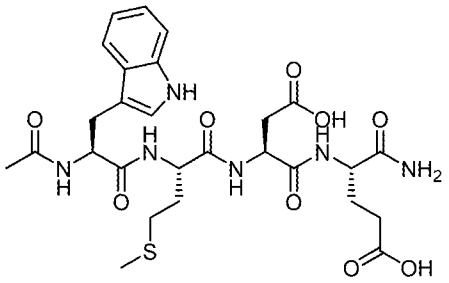
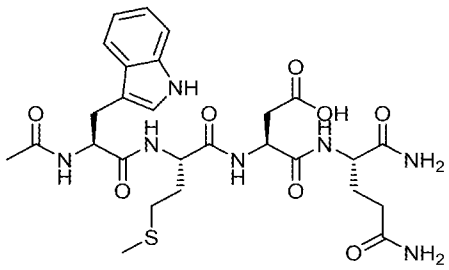
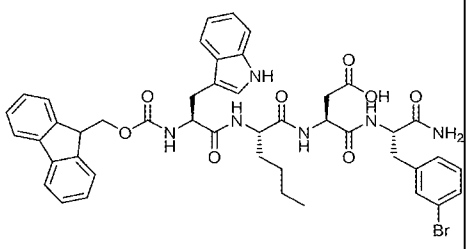
HT-169	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(4-NO2)-NH2		N.A.	N.A.	8.39	N.A.	N.A.
HT-170	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(4-Br)-NH2		N.A.	N.A.	4.26	N.A.	N.A.
HT-171	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(4-Cl)-NH2		N.A.	N.A.	-0.24	N.A.	N.A.
HT-172	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(4-F)-NH2		N.A.	N.A.	-0.36	N.A.	N.A.
HT-173	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(4-I)-NH2		N.A.	N.A.	1.94	N.A.	N.A.

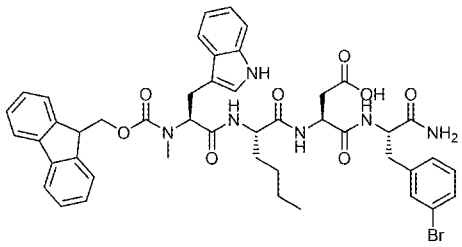
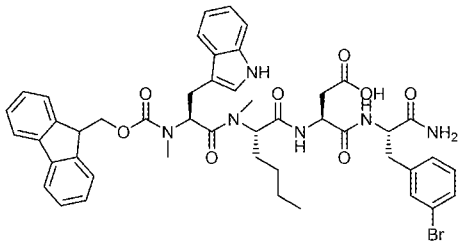
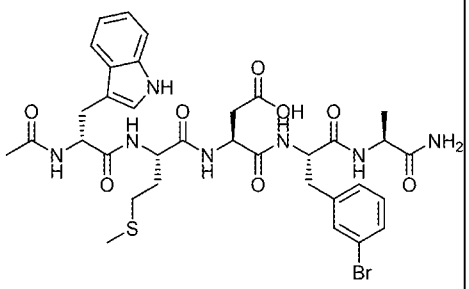
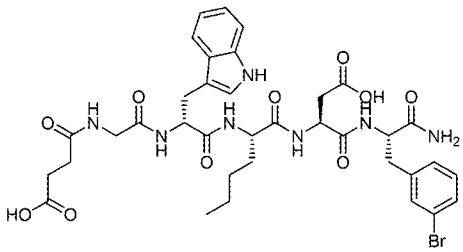
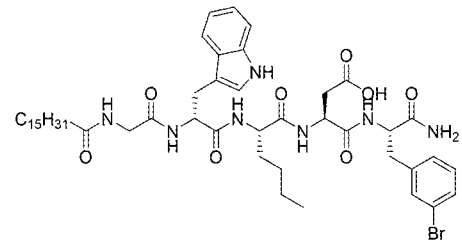
HT-174	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(3,5-DiCl)-NH2		N.A.	N.A.	-2.20	N.A.	N.A.
HT-175	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(3,5-DiF)-NH2		N.A.	N.A.	-5.59	N.A.	N.A.
HT-176	D-Trp-Met(O2)-Asp(EDANS)-Phe(3,4,5-TriF)-NH2		N.A.	N.A.	-1.93	N.A.	N.A.
HT-177	Ac-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		5.60E-11	2.79E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-178	Ac-D-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		2.81E-09	5.28E-07	N.A.	N.A.	N.A.

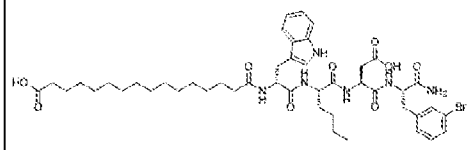
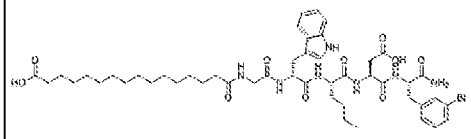
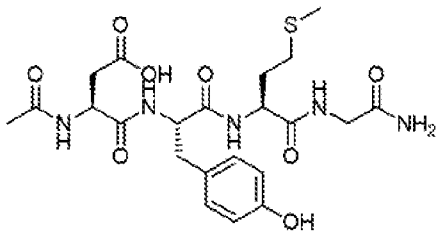
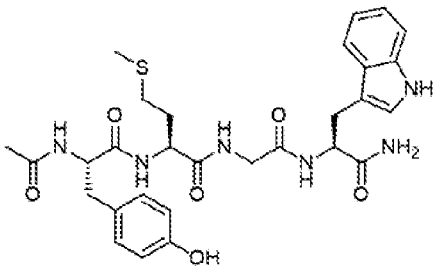
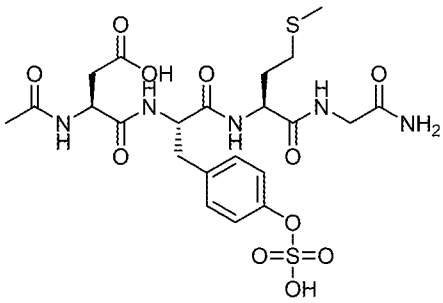
HT-179	Ac-D-Trp-(N-Me-Nle)-Asp-Phe(3-Br)-NH2		1.63E-06	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-180	Ac-D-Phe-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		4.47E-07	3.56E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-181	Ac-D-His-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		3.90E-06	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-182	Ac-D-Tyr-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		4.21E-07	3.30E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-183	Ac-D-Leu-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		4.46E-06	9.41E-06	N.A.	N.A.	N.A.

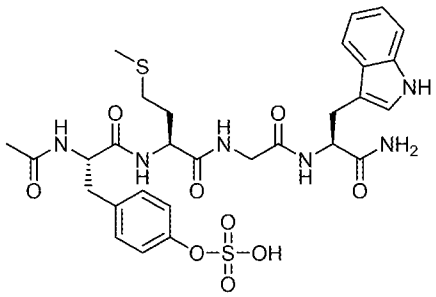
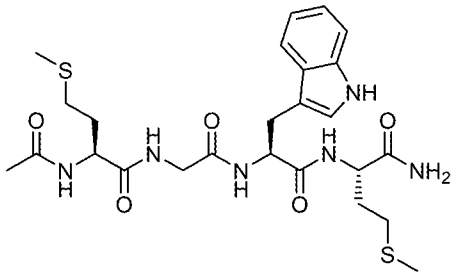
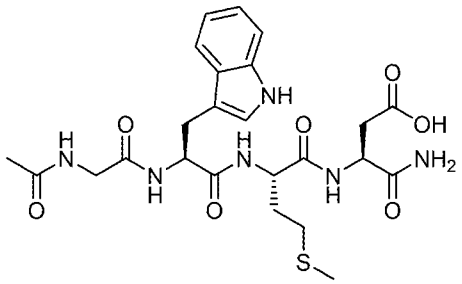
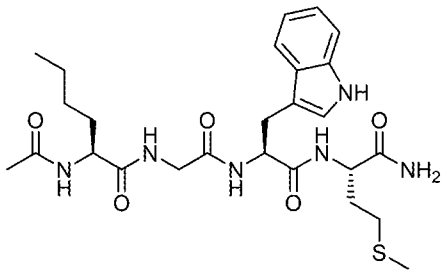
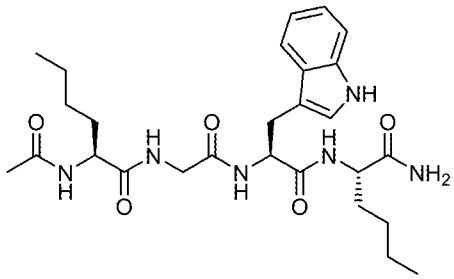
HT-184	Ac-D-Trp-Glu-Asp-Phe(3-Br)-NH2		4.32E-06	4.41E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-185	Ac-D-Trp-Gln-Asp-Phe(3-Br)-NH2		3.82E-06	1.20E-05	N.A.	N.A.	N.A.
HT-186	Ac-D-Trp-Met-Glu-Phe(3-Br)-NH2		1.34E-06	7.71E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-187	Ac-D-Trp-Met-Asn-Phe(3-Br)-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-188	Ac-D-Trp-Met-Lys-Phe(3-Br)-NH2		1.84E-06	7.55E-06	N.A.	N.A.	N.A.

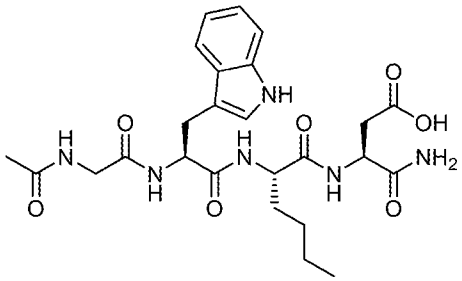
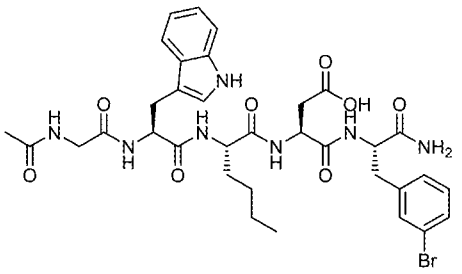
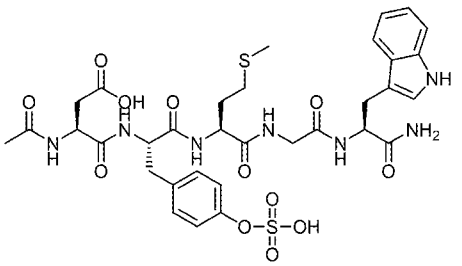
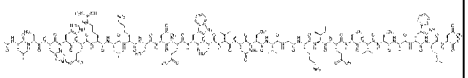
HT-189	Ac-D-Trp-Met-His-Phe(3-Br)-NH2		1.99E-06	5.95E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-190	Ac-D-Trp-Met-Leu-Phe(3-Br)-NH2		4.75E-06	6.16E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-191	Ac-Trp-Met-Asp-His-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-192	Ac-Trp-Met-Asp-Leu-NH2		>10μM	8.76E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-193	Ac-Trp-Met-Asp-Trp-NH2		8.14E-10	5.70E-08	N.A.	N.A.	N.A.

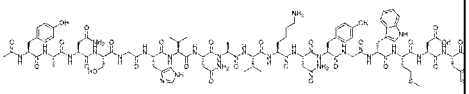
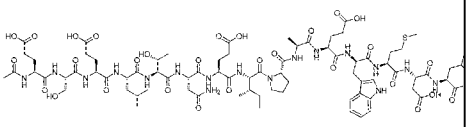
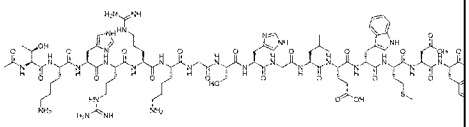
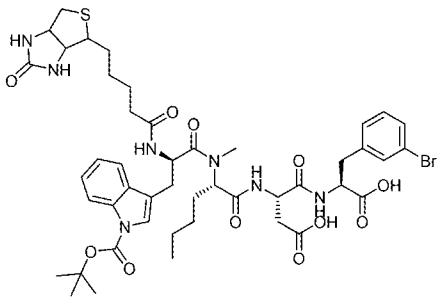
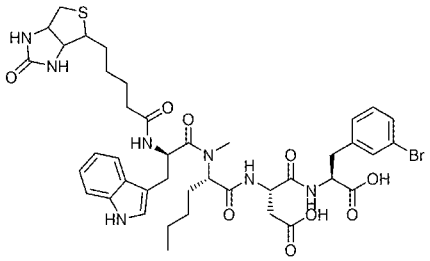
HT-194	Ac-Trp-Met-Asp-Lys-NH2		>10μM	2.22E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-195	Ac-Trp-Met-Asp-Arg-NH2		>10μM	2.20E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-196	Ac-Trp-Met-Asp-Glu-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-197	Ac-Trp-Met-Asp-Gln-NH2		>10μM	1.67E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-198	Fmoc-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		2.05E-07	9.08E-07	N.A.	N.A.	N.A.

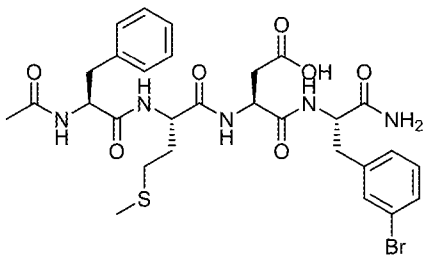
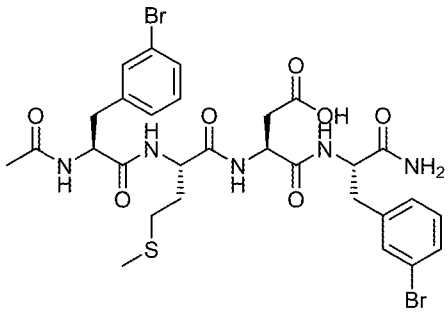
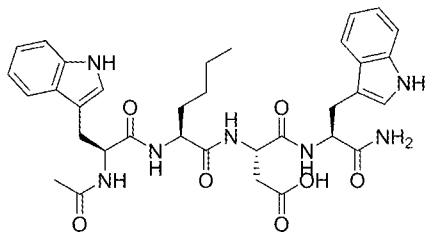
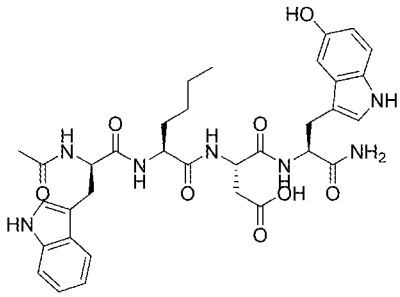
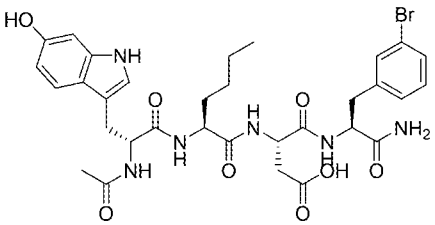
HT-199	Fmoc-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		1.47E-09	6.96E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-200	Fmoc-(N-Me-Trp)-(N-Me-Nle)-Asp-Phe(3-Br)-NH2		6.16E-07	1.77E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-201	Ac-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-Ala-NH2		4.29E-06	3.60E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-202	(Suc)-Gly-D-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		5.10E-09	1.92E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-203	(Pal)-Gly-D-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		3.60E-08	1.59E-06	N.A.	N.A.	N.A.

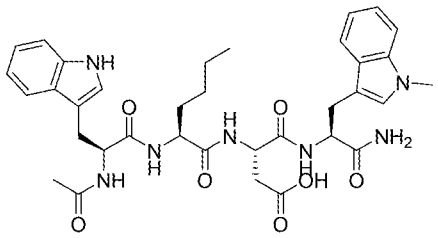
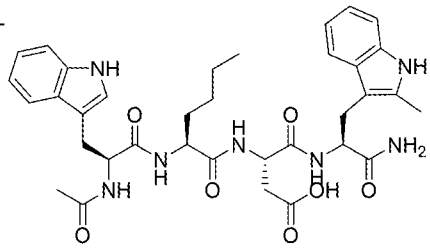
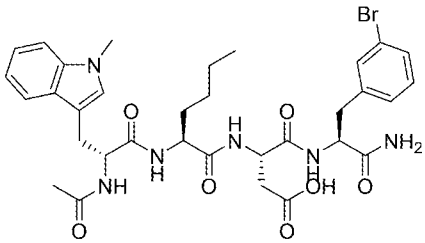
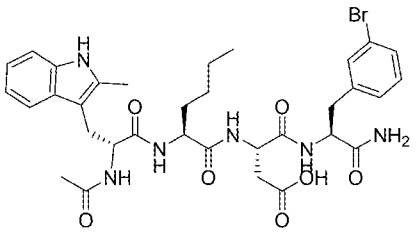
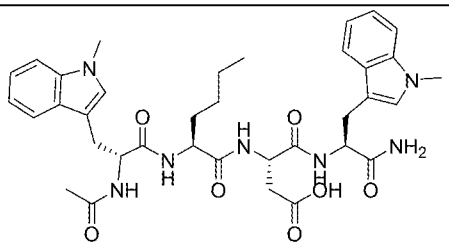
HT-204	(Hexadecanedioic acid)-D-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		4.98E-08	2.65E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-205	(Hexadecanedioic acid)-Gly-D-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		1.56E-07	5.88E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-206	Ac-Asp-Tyr-Met-Gly-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-207	Ac-Tyr-Met-Gly-Trp-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-208	Ac-Asp-Tyr(SO3H)-Met-Gly-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.

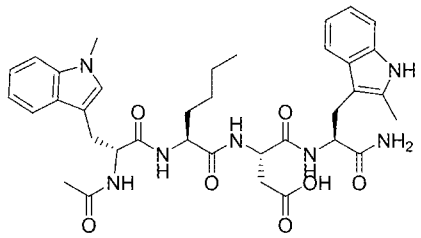
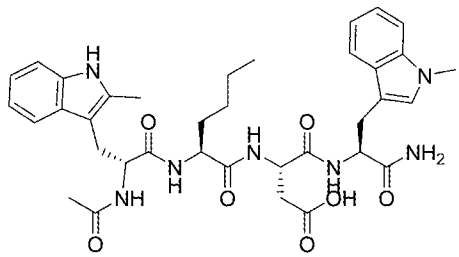
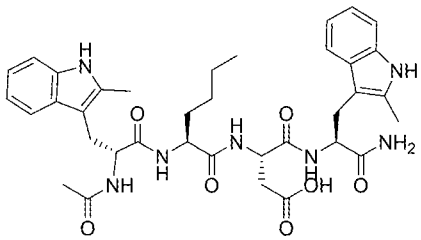
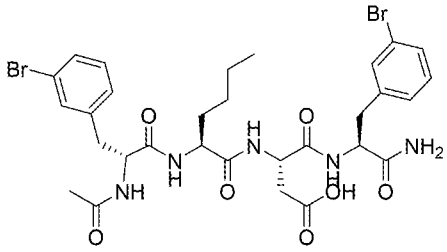
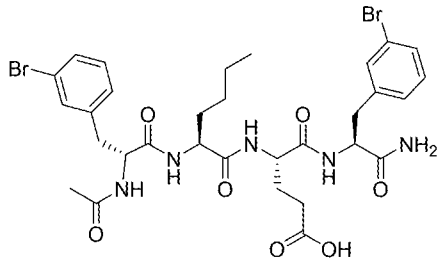
HT-209	Ac-Tyr(SO3H)-Met-Gly-Trp-NH2		>10μM	2.15E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-210	Ac-Met-Gly-Trp-Met-NH2		3.98E-07	6.45E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-211	Ac-Gly-Trp-Met-Asp-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-212	Ac-Nle-Gly-Trp-Met-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-213	Ac-Nle-Gly-Trp-Nle-NH2		5.33E-07	4.92E-06	N.A.	N.A.	N.A.

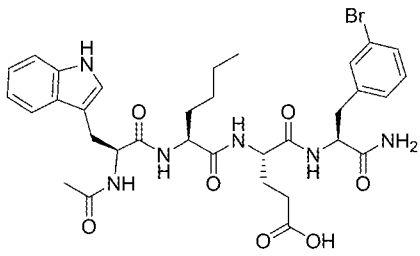
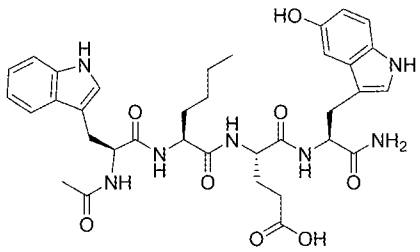
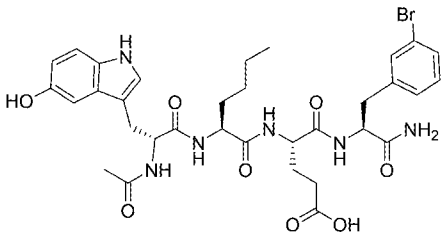
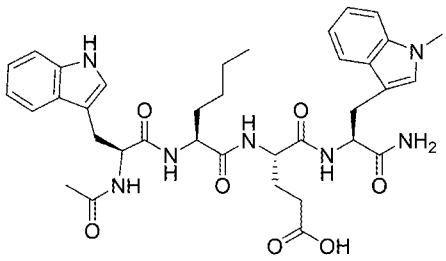
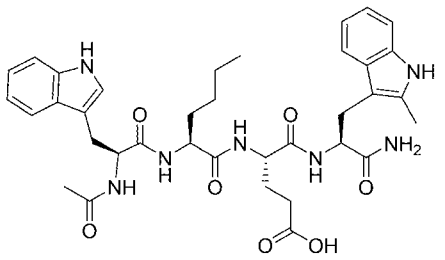
HT-214	Ac-Gly-Trp-Nle-Asp-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-215	Ac-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		<0.1nm	2.37E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-216	Ac-Asp-Tyr(SO3H)-Met-Gly-Trp-NH2		5.88E-07	1.44E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-217	Ac-Leu-Ser-His-His-Glu-Arg-Leu-Lys-Cys-Asp-Glu-Trp-Ser-Val-Asn-Ser-Val-Gly-Lys-Ile-Glu-Cys-Val-Ser-Ala-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		4.65E-07	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.

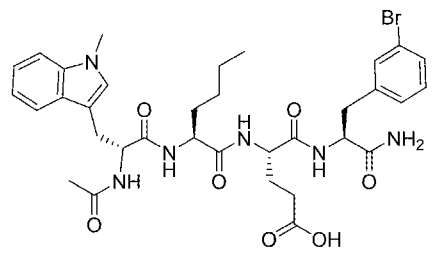
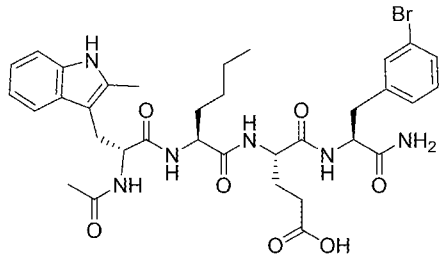
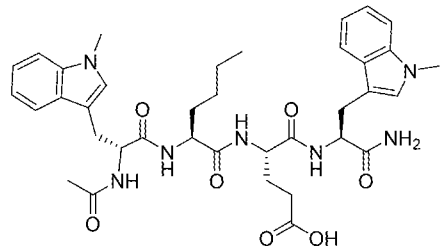
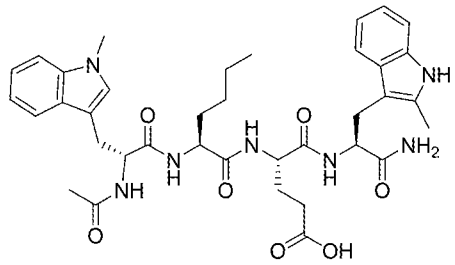
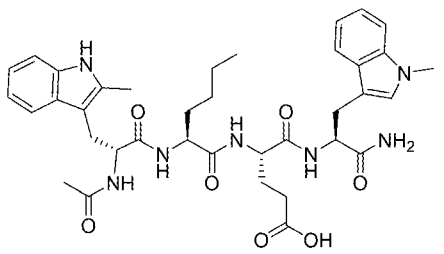
HT-218	Ac-Tyr-Ala-Asn-Ser-Gly-His-Val-Asn-Ala-Val-Lys-Asn-Tyr-Gly-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		3.95E-07	6.80E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-219	Ac-Glu-Ser-Glu-Leu-Thr-Asn-Glu-Ile-Pro-Ala-Glu-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		3.27E-07	2.58E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-220	Ac-Thr-Lys-His-Arg-Arg-Lys-Gly-Ser-His-Gly-Leu-Glu-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		8.39E-06	2.88E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-221	Biotin-D-Trp(Boc)-(N-Me-Nle)-Asp-Phe(3-Br)-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-222	Biotin-D-Trp-(N-Me-Nle)-Asp-Phe(3-Br)-NH2		6.24E-08	1.90E-07	N.A.	N.A.	N.A.

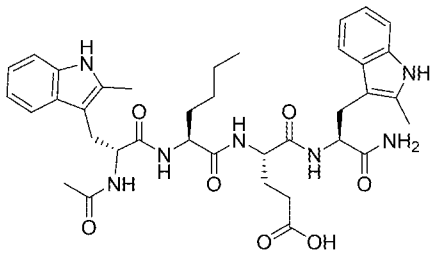
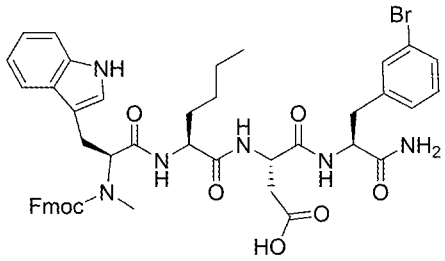
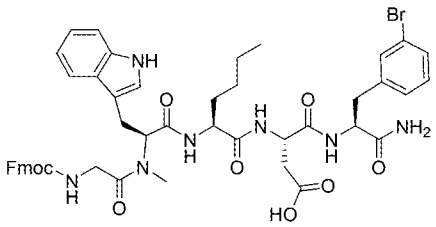
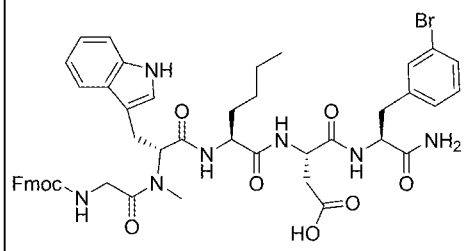
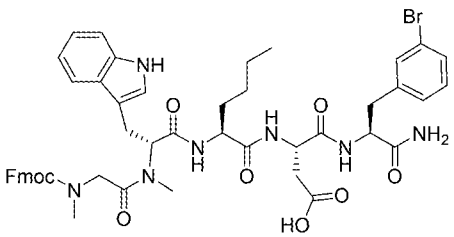
HT-223	Ac-Phe-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		2.25E-07	1.88E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-224	Ac-Phe(3-Br)-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		2.54E-08	8.03E-08	N.A.	N.A.	N.A.
HT-225	Ac-D-Trp-Nle-Asp-Trp-NH2		3.32E-08	4.75E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-226	Ac-D-Trp-Nle-Asp-(5-HTP)-NH2		1.42E-05	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-227	Ac-(5-HTP)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		2.20E-08	3.40E-06	N.A.	N.A.	N.A.

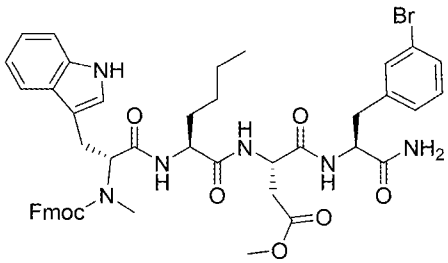
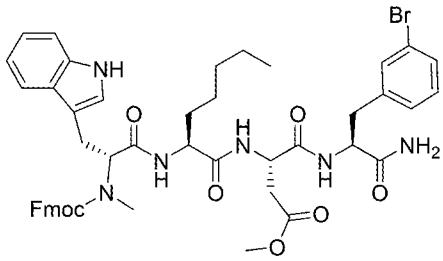
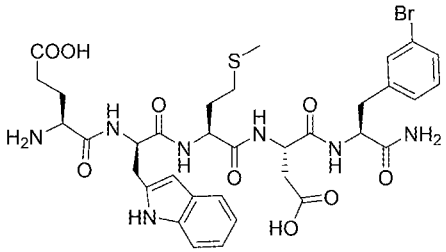
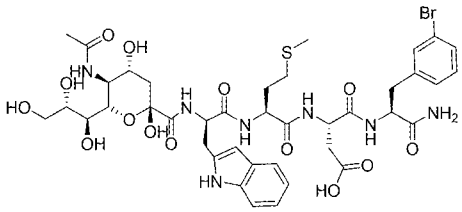
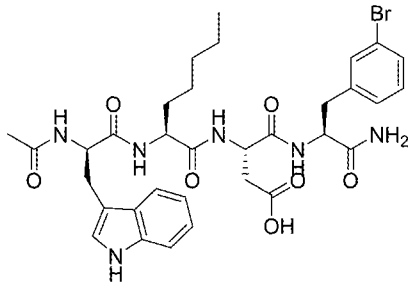
HT-228	Ac-D-Trp-Nle-Asp-(1-Me-Trp)-NH2		2.62E-07	3.07E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-229	Ac-D-Trp-Nle-Asp-(2-Me-Trp)-NH2		8.20E-06	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-230	Ac-(1-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2 1-Me-W:1-Me-Trp/Nle : norleucine		1.92E-09	5.75E-08	N.A.	N.A.	N.A.
HT-231	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		2.52E-07	1.43E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-232	Ac-(1-Me-Trp)-Nle-Asp-(1-Me-Trp)-NH2		3.76E-07	3.28E-06	N.A.	N.A.	N.A.

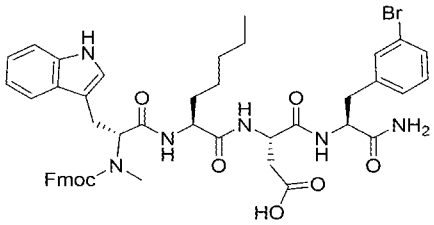
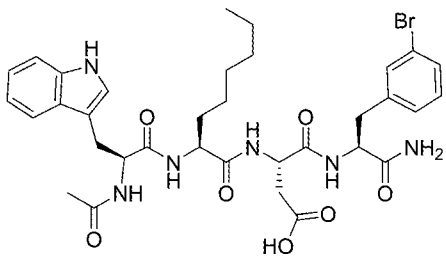
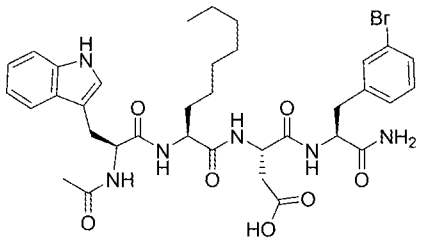
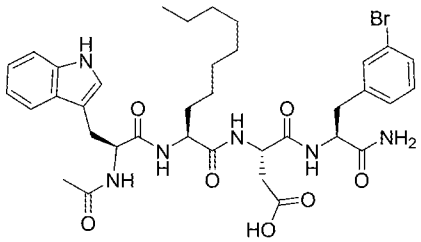
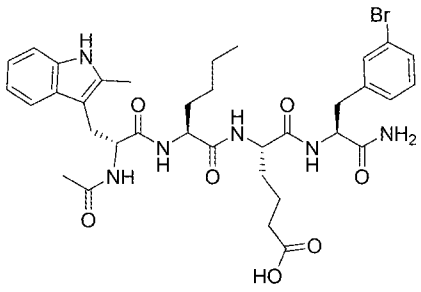
HT-233	Ac-(1-Me-Trp)-Nle-Asp-(2-Me-Trp)-NH2		>10μM	3.65E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-234	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Asp-(1-Me-Trp)-NH2		5.46E-06	4.00E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-235	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Asp-(2-Me-Trp)-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-236	Ac-Phe(3-Br)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		9.77E-08	3.57E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-237	Ac-Phe(3-Br)-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.

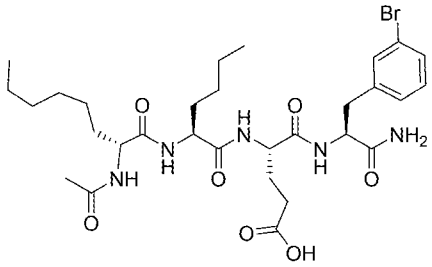
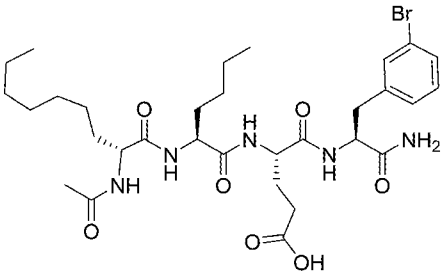
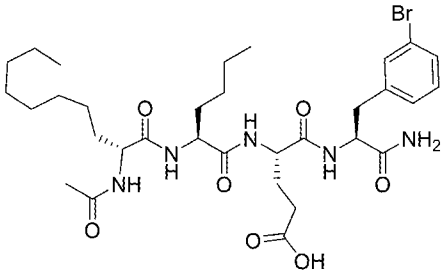
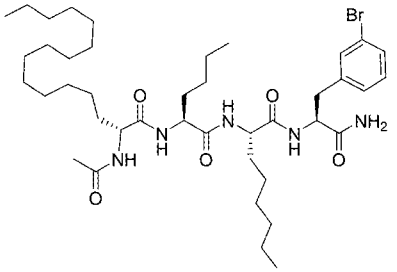
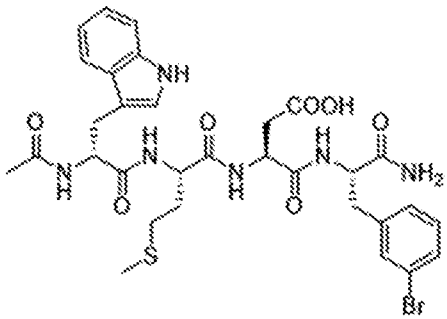
HT-238	Ac-D-Trp-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH2		3.44E-08	2.82E-05	N.A.	N.A.	N.A.
HT-239	Ac-D-Trp-Nle-Glu-(5-HTP)-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-240	Ac-(5-HTP)-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH2		5.27E-07	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-241	Ac-D-Trp-Nle-Glu-(1-Me-Trp)-NH2		3.55E-06	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-242	Ac-D-Trp-Nle-Glu-(2-Me-Trp)-NH2		>10μM	1.31E-06	N.A.	N.A.	N.A.

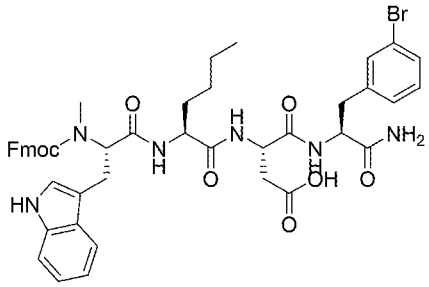
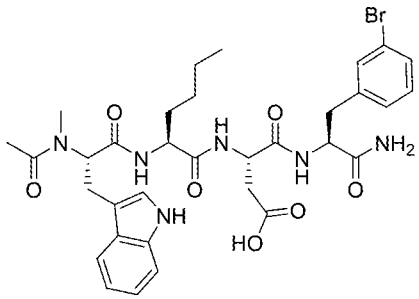
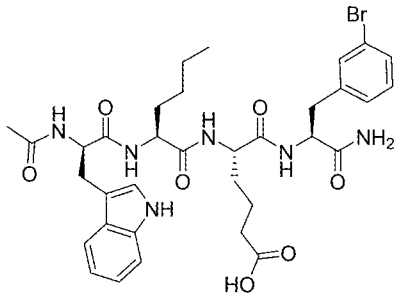
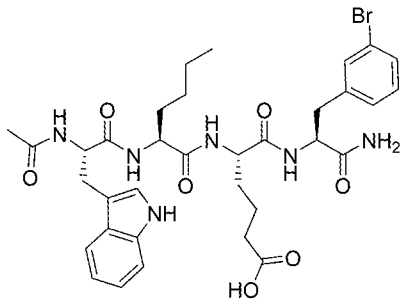
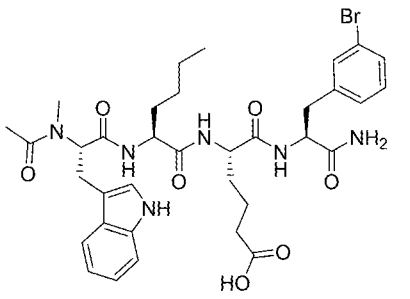
HT-243	Ac-(1-Me-Trp)-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH2		4.40E-07	1.41E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-244	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH2		7.32E-06	1.36E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-245	Ac-(1-Me-Trp)-Nle- Glu-(1-Me-Trp)-NH2		>10μM	1.76E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-246	Ac-(1-Me-Trp)-Nle- Glu-(2-Me-Trp)-NH2		>10μM	2.13E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-247	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Glu-(1-Me-Trp)-NH2		1.90E-06	6.20E-07	N.A.	N.A.	N.A.

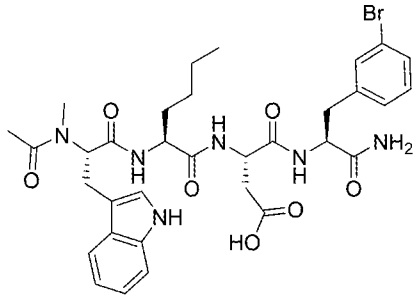
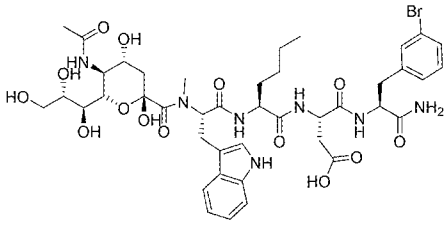
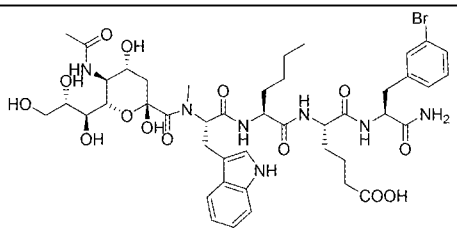
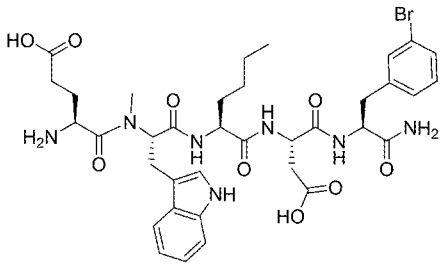
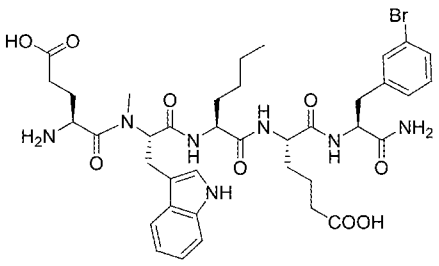
HT-248	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Glu-(2-Me-Trp)-NH2		3.31E-08	4.70E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-249	Fmoc-(N-Me-D-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		2.263E-09	4.55E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-250	Fmoc-Gly-(N-Me-D-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		3.86E-07	2.85E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-251	Fmoc-Gly-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		5.924E-09	1.61E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-252	Fmoc-(N-Me-Gly)-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		2.55E-07	1.03E-06	N.A.	N.A.	N.A.

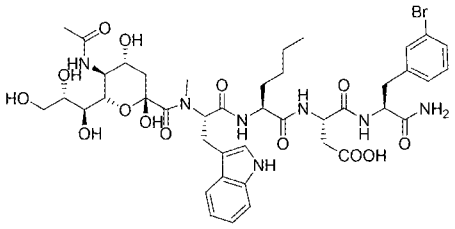
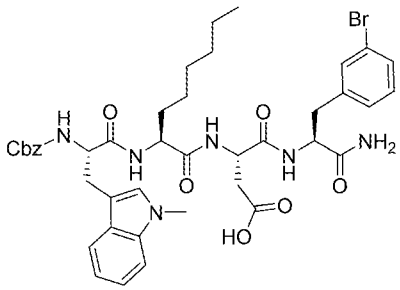
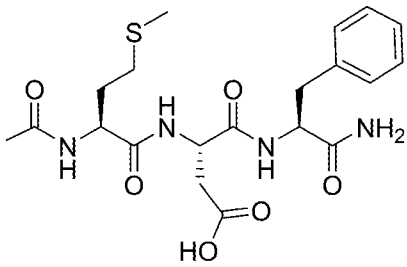
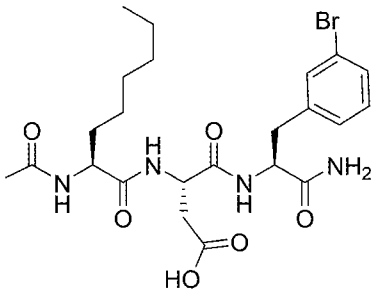
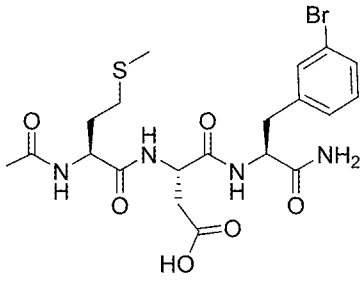
HT-253	Fmoc-(N-Me-Trp)-Nle-Asp(O-Me)-Phe(3-Br)-NH2		7.44E-07	1.92E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-254	Fmoc-(N-Me-Trp)-Pa-Asp(O-Me)-Phe(3-Br)-NH2		2.255E-08	1.04E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-255	Glu-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		5.69E-10	4.03E-08	N.A.	N.A.	N.A.
HT-256	Sia-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		6.72E-10	4.19E-08	N.A.	N.A.	N.A.
HT-257	Ac-D-Trp-Pa-Asp-Phe(3-Br)-NH2		3.34E-09	1.32E-07	N.A.	N.A.	N.A.

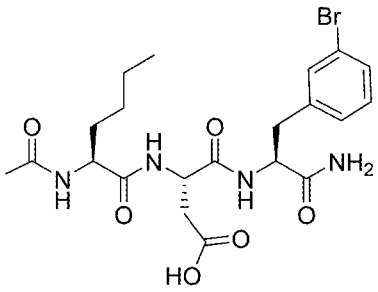
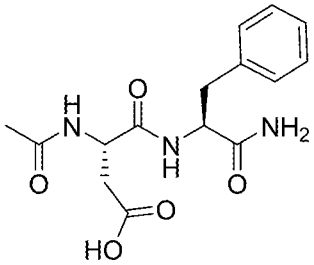
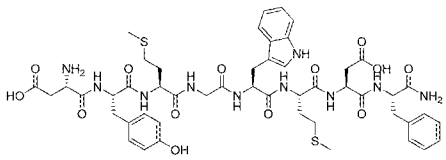
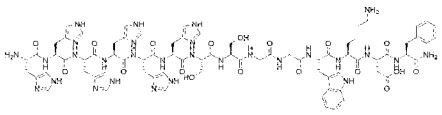
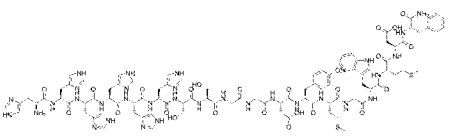
HT-258	Fmoc-(N-Me-Trp)-Pa-Asp-Phe(3-Br)-NH2		2.255E-08	1.04E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-259	Ac-D-Trp-Oa-Asp-Phe(3-Br)-NH2 Oa: 2-aminooctanoic acid		2.29E-09	5.92E-08	N.A.	N.A.	N.A.
HT-260	Ac-D-Trp-Na-Asp-Phe(3-Br)-NH2		1.60E-07	2.74E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-261	Ac-D-Trp-Da-Asp-Phe(3-Br)-NH2		3.62E-07	3.82E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-262	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Aa-Phe(3-Br)-NH2		1.18E-06	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.

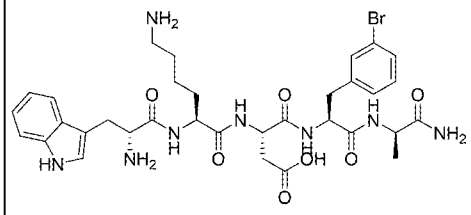
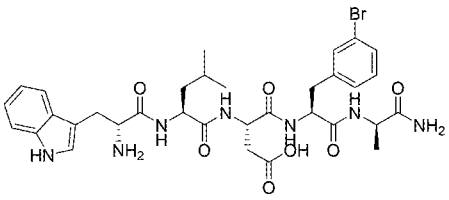
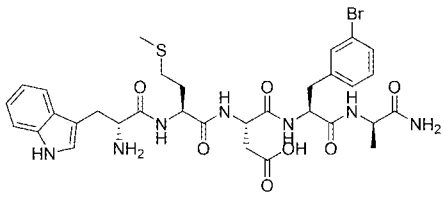
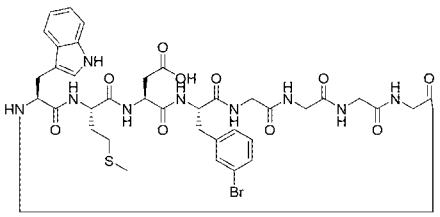
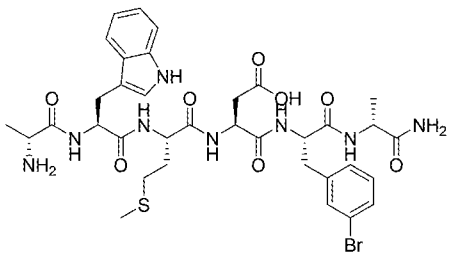
HT-263	Ac-Oa-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH2		6.45E-05	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-264	Ac-Na-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH2		1.10E-05	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-265	Ac-Da-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH2 Da: 2-aminodecanoic acid		1.30E-05	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-266	Ac-Ha-Nle-Oa-Phe(3-Br)-NH2		4.02E-08	1.29E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-267	Ac-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		1.13E-10	2.38E-08	N.A.	N.A.	N.A.

HT-268	Fmoc-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		1.30E-09	4.97E-08	N.A.	N.A.	N.A.
HT-269	Ac-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	33.52	0.05
HT-270	Ac-D-Trp-Nle-Aa-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	80.85	-0.03
HT-271	Ac-Trp-Nle-Aa-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	104.56	40.66
HT-272	Ac-(N-Me-Trp)-Nle-Aa-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	86.09	-0.33

HT-273	Ac-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	96.54	52.14
HT-274	Sia-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	72.88	0.10
HT-275	Sia-(N-Me-Trp)-Nle-Aa-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	100.24	62.28
HT-276	Glu-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	101.04	4.91
HT-277	Glu-(N-Me-Trp)-Nle-Aa-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	13.46	-0.13

HT-278	Sia-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	93.12	40.85
HT-279	Cbz-(1-Me-Trp)-Oa-Asp-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	90.99	-0.19
HT-280	Ac-Met-Asp-Phe-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	-0.16	-0.33
HT-281	Ac-Oa-Asp-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	0.03	-0.09
HT-282	Ac-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	0.45	0.13

HT-283	Ac-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	-0.03	-0.04
HT-284	Ac-Asp-Phe-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	0.09	0.01
HT-285	Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH2		1.38E-09	N.A.	N.A.	92.06	N.A.
HT-286	His-His-His-His-His-His-Ser-Ser-Gly-Gly-Trp-Lys-Asp-Phe-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	-0.52	-0.40
HT-287	His-His-His-His-His-His-Ser-Ser-Gly-Gly-Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Lys-Asp-Phe-NH2		N.A.	N.A.	N.A.	99.10	77.83

HT-288	D-Trp-Lys-Asp-Phe(3-Br)-D-Ala-NH2		>10 μM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-289	D-Trp-Val-Asp-Phe(3-Br)-D-Ala-NH2		3.19E-06	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-290	D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-D-Ala-NH2		6.68E-06	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-291	cyclo(Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-Gly-Gly-Gly-Gly)		1.06E-05	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-292	D-Ala-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-D-Ala-NH2		1.45E-06	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

注：NA 表示未检测。

由表 1 中活性数据可以看出，第一个氨基酸色氨酸为 D-型和 L-型都可，但 L-型活性更强，第 2~4 位的氨基酸分别为蛋氨酸/正亮氨酸、天冬

氨酸和苯丙氨酸。第 2~4 位氨基酸为 L-型氨基酸是多肽类似物活性必需；R2 为正亮氨酸侧链，R_4 为 3-Br 代苯丙氨酸侧链时化合物活性较好；R_7 为乙酰基时化合物活性较高，如化合物 HT-177 和 HT-267。

实施例2

本实施例中，通过静脉给药后测定 HT-267、HT-177 和 CCK4（HT-9）在 KM 小鼠(雄性)的药代动力学特性(n = 4)。具体的，将以上三种多肽分别溶于 5% DMSO 和 95% 二次去离子水的溶液中。并分别按照 1mg/kg 剂量注入 KM 小鼠尾静脉。单次给药后，分别于不同时间点从眶静脉取全血(100 μL)，并在肝素化管中收集全血样本，血浆组分立即通过离心分离，并通过 LC/MS/MS 分析相应浓度。

表 2

	HT-267 I.V.	**HT-177 I.V.**	**CCK4 (HT-9) I.V.**
Animal Number	♂4	♂4	♂4
Dose level (mg/kg)	1	1	1
AUC(0-∞) μg/L*h	302.083	640.851	~
$T_{1/2}$ (h)	1.601	0.721	~
T_{max} (h)	0.033	0.25	~
C_{max} (μg/L)	1929.095	403.377	~

注：~表示未检测到。

结果显示，CCK4 在进行尾静脉注射后，在血液样本中不能被检测到 CCK4 的存在，说明其浓度低于检测线（50 ng/ml），可能的原因是 CCK4 在静脉注射后快速分解导致。检测化合物 HT-267 及 HT-177 都表现出较好的半衰期，分别为 1.601 小时和 0.721 小时。同时，Tmax 的时间分别为 0.033 小时和 0.25 小时。此外，最大浓度（Cmax）也表现出较好的结果，尤其是 HT-267 达到了 1929.095 μg/L。

实施例3

成年（八周）野生型小鼠（C57BL/6）用 100 mg/kg 剂量的戊巴比妥麻醉后，将小鼠头部轻轻固定在数字脑立体定位仪（RWD Life Science, China）上，注射 AAV9-hsyn-cck-2.0-GFP (3.2×10^{12} vg/ml) 病毒到皮层表面区域 (DV=300 μm) 的多个位点 (250 nl/每个位点)。对于皮质成像，进行 3mm × 3mm 矩形开颅手术并植入盖玻片作为观察窗，硬脑膜没有被去除。病毒注射两周后，表达携带绿色荧光的 CCK-B 受体。当配体与这种人工受体结合时，会观察到绿色荧光信号，以宽场荧光显微镜来监测信号，如图 2 所示。

结果显示，打过上述病毒的小鼠在腹腔注射化合物 HT-177 溶液后，观察到绿色荧光信号(图 2B)，说明 HT-177 药物穿过血脑屏障，与病毒表达的 CCK-B 受体结合。

实施例4

成年野生型小鼠（C57BL/6）在标准条件下饲养，可自由获得食物和水。Morris水迷宫是英国心理学家Morris于1981年设计并应用于脑学习记忆机制研究的一种实验手段，被广泛应用于学习记忆、老年痴呆、智力与衰老、新药开发/筛选/评价等多个学科的科学研究中。我们用于测试小鼠空间记忆能力的Morris水迷宫实验主要包括定位航行实验和空间探索实验两个部分。其中定位航行实验历时10天，每天将小鼠面向池壁分别从4个入水点放入水中四次，记录其寻找到隐藏在水面下平台的时间（逃避潜伏期）。空间探索实验是在定位航行实验24小时后，去除平台，然后将小鼠放入水池中，记录其在一分钟时间内的游泳轨迹，考察小鼠对原平台的记忆，并计算小鼠在原平台所在象限（目标象限）中探索时长占比。

使用Morris水迷宫实验测试老年野生型小鼠的空间记忆能力，并给予CCK4（HT-9）治疗。我们将老年小鼠随机分为两组，一组给予腹腔注射CCK4溶液，另一组给予腹腔注射药物溶剂作为对照。如图3A所示，在定位航行实验中，经过几天的训练，给药组的逃避潜伏期比对照组短，表示

给药组比对照组表现出更好的学习能力。图3B是两组小鼠在空间探索实验中的轨迹图，给药组在平台原位置表现出更多的空间探索轨迹，表示小鼠对平台位置有更好的记忆回溯能力。此实验表明CCK4对老年小鼠的空间记忆缺陷有改善作用。

实施例5

成年雄性三转基因阿尔兹海默症小鼠（3xTg-AD）在标准条件下饲养，可自由获得食物和水。我们用于测试阿尔兹海默症小鼠的Morris水迷宫实验主要包括定位航行实验和空间探索实验两个部分。其中定位航行实验历时8-10天，每天将小鼠面向池壁分别从4个入水点放入水中四次，记录其寻找到隐藏在水面下平台的时间（逃避潜伏期）。空间探索实验是在定位航行实验后去除平台，然后将小鼠放入水池中，记录其在一分钟时间内的游泳轨迹，考察小鼠对原平台的记忆，并计算小鼠在原平台所在象限（目标象限）中探索时长占比。阿尔兹海默症小鼠被证实在Morris水迷宫实验中有记忆缺陷，不仅在定位航行实验中表现出更长的定位隐藏平台的逃避潜伏期，在空间探索实验中也表现出更差的记忆回溯能力。

我们将阿尔兹海默症小鼠随机分为四组，第一组给予腹腔注射CCK4溶液，第二组给予腹腔注射CCK4溶液的溶剂作为对照；第三组给予腹腔注射化合物HT-267溶液，第四组给予腹腔注射HT-267溶液的溶剂作为对照。在CCK4治疗实验的定位航行训练中，因为CCK4半衰期太短（少于5分钟），在每次训练前都给予腹腔注射药物，每天治疗四次，训练四次，一共训练10天。如图4A所示，经过10天的训练，CCK4给药组的逃避潜伏期比同样操作下的对照组短，表示给药组比对照组表现出更好的学习能力。图4B是两组小鼠在空间探索实验中的轨迹热图，下图CCK4给药组在平台原位置表现出更多的空间探索轨迹，表示小鼠对平台位置有更好的记忆回溯能力。图4C比较了两组小鼠在目标象限中探索的时长占比，CCK4给药组明显高于对照组。

在化合物HT-267治疗实验的定位航行训练中，因HT-267半衰期长达1.601小时，每天只需腹腔注射给药一次，即可作用于四次训练，因此每

天治疗一次，训练四次，一共训练8天。如图4D所示，经过8天的训练，HT-267给药组的逃避潜伏期比同样操作下的对照组短，表示给药组比对照组表现出更好的学习能力。图4E是两组小鼠在空间探索实验中的轨迹热图，下图HT-267给药组在平台原位置表现出更多的空间探索轨迹，表示小鼠对平台位置有更好的记忆回溯能力。图4F比较了两组小鼠在目标象限中探索的时长占比，HT-267给药组明显高于对照组。将图4F与图4C相比，可以看出，HT-267给药组的表现略优于CCK4给药组，考虑到HT-267的治疗次数和治疗天数少于CCK4，我们认为HT-267相比CCK4有更好的治疗效果。

此实验表明 CCK4 和化合物 HT-267 对阿尔兹海默症小鼠的空间记忆缺陷均有改善作用；且 HT-267 的治疗效果更好。

实施例6

成年记忆缺陷型小鼠在标准条件下饲养，可自由获得食物和水。我们用于测试记忆缺陷型小鼠的Morris水迷宫实验主要包括定位航行实验和空间探索实验两个部分。实验方法与实施例5相同。

我们将记忆缺陷型小鼠随机分为六组，第一组给予腹腔注射CCK4溶液，第二组给予腹腔注射CCK4溶液的溶剂作为对照；第三组给予腹腔注射化合物HT-267溶液，第四组给予腹腔注射化合物HT-177溶液，第五组给予腹腔注射化合物HT-178溶液，第六组给予腹腔注射化合物溶液的溶剂作为对照。其中，在定位航行实验中，第一组与第二组的治疗与训练方法与实施例5中第一组与第二组相同，即每天治疗四次，训练四次，一共训练10天；第三组到第六组的治疗与训练方法与实施例5中第三组与第四组相同，即每天治疗一次，训练四次，一共训练8天。空间探索实验中，各组对小鼠的空间记忆能力进行测试的操作相同。

图5比较了各组小鼠在空间探索实验中对目标象限进行探索的时长占比，由图5A可知，CCK4治疗组的探索时长占比明显高于对照组，说明CCK4对记忆缺陷型小鼠的空间记忆缺陷有改善作用；由图5B可知，HT-267、HT-177与HT-178治疗组的探索时长占比均明显高于对照组，说

明化合物HT-267、HT-177与HT-178对记忆缺陷型小鼠的空间记忆缺陷有改善作用，其中HT-267治疗组的作用最好；考虑到化合物HT-267、HT-177与HT-178的治疗效果与CCK4相当，但治疗次数和治疗天数少于CCK4，我们认为化合物HT-267、HT-177与HT-178相比CCK4有更大的治疗潜力。

此实验表明 CCK4 和化合物 HT-267、HT-177 和 HT-178 对记忆缺陷型小鼠的空间记忆缺陷均有改善作用，且化合物 HT-267、HT-177 与 HT-178 相比 CCK4 有更大的治疗潜力。

实施例7

新物体识别实验是认知记忆的一种高度验证方法，是 Ennaceur & Delacour (1988)根据啮齿类对新环境的探索特性设计，该模型依据动物对环境中原来见过的熟悉物体和没有见过的新物体的探索时间的长短来评价被测试动物的记忆功能。倘若被测试动物没有遗忘环境中见过的熟悉物体，便会用更多的时间探索没有见过的新物体；若遗忘了见过的熟悉物体，则动物对环境中没有见过的新物体和见过的熟悉物体的探索时间应基本相同。实验通常分为三个阶段：1、适应期：让动物熟悉实验环境，实验箱内不放置任何物体；2、熟悉期：在实验箱内放置两个相同的物体，让小鼠自由探索 10 分钟；3、测试期：在实验箱中放入新物体以替换其中一个旧物体，物体位置保持不变。用视频记录小鼠探索情况，并分析小鼠探索新旧物体的时间，计算小鼠在测试期探索新物体的时间占探索物体总时间的比例，即对新物体的识别指数。

成年雄性三转基因阿尔兹海默症小鼠（3xTg-AD）在标准条件下饲养，可自由获得食物和水。阿尔兹海默症小鼠被证实在新物体识别实验中有记忆缺陷，对新物体的识别能力下降。我们将阿尔兹海默症小鼠随机分为两组，一组给予腹腔注射化合物 HT-267 溶液，另一组给予腹腔注射药物溶剂作为对照。如图 6B 所示，给药组对新物体的识别指数明显高于对照组，表示给药提高了小鼠的识别记忆。

实施例8

成年记忆缺陷型小鼠在标准条件下饲养，可自由获得食物和水。我们用于测试记忆缺陷型小鼠的新物体识别实验主要包括适应期、熟悉期、测试期。实验方法与实施例12相同。

我们将记忆缺陷型小鼠随机分为四组，一组给予腹腔注射药物溶剂作为对照组，给药组1给予腹腔注射化合物HT-267溶液，给药组2给予腹腔注射化合物HT-177溶液，给药组3给予腹腔注射化合物HT-178溶液。经过适应期和熟悉期训练，我们在测试期实验中对几组小鼠的识别记忆进行测试。图7比较了四组小鼠在测试期对新物体探索的识别指数，由图7可知，三个给药组对新物体的探索识别指数明显高于对照组。

此实验表明化合物HT-267、HT-177和HT-178对记忆缺陷型小鼠的识别记忆缺陷有改善作用。

实施例9

长时程增强（long-term potentiation，LTP）被研究者认为是记忆机制之一。我们使用体外电生理电信号记录方法，来研究化合物HT-267是否可以诱导老年鼠新皮层中的长时程增强。

我们使用MED64低噪音多电极记录系统来记录体外培养的脑片的电信号。在稳定记录至少15分钟的兴奋性突触后场电位之后，我们往脑片上注入五分钟的化合物HT-267，我们发现基础场电位得到增强，增强作用持续一小时以上，如图8所示。这个实验说明化合物HT-267能诱导老年鼠皮层中的长时程增强。

实施例10

使用体外电生理电信号记录方法，来研究化合物HT-267是否可以诱导阿尔兹海默症小鼠新皮层中的长时程增强。使用MED64低噪音多电极记录系统来记录体外培养的脑片的电信号。在稳定记录至少15分钟的兴奋性突触后场电位之后，往脑片上注入五分钟的化合物HT-267，结果发现基础场电位得到增强，增强作用持续一小时以上，如图9所示。说明，化合物HT-267能诱导阿尔兹海默症小鼠新皮层中的长时程增强。

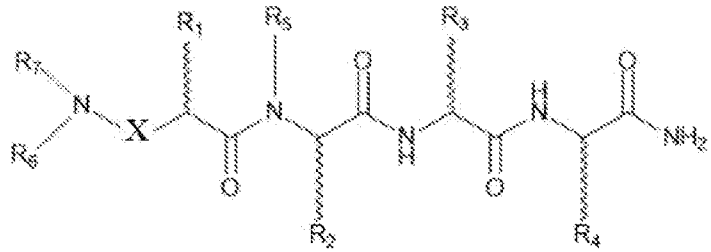
实施例11

使用体外电生理电信号记录方法，来研究化合物HT-267、化合物HT-177、化合物HT-178是否可以诱导记忆缺陷型小鼠新皮层中的长时程增强。使用MED64低噪音多电极记录系统来记录体外培养的脑片的电信号。在稳定记录至少15分钟的兴奋性突触后场电位之后，分别往各组脑片上注入五分钟的化合物HT-267（给药组1）、化合物HT-177（给药组2）、化合物HT-178（给药组3）中化合物，发现各组脑片的基础场电位都得到增强，增强作用持续一小时以上，如图10所示，与给药前的基础场电位归一化计算之后，三组给药组的场电位都显著增强到120% - 140%。这个实验说明化合物HT-267、化合物HT-177、化合物HT-178能诱导记忆缺陷型小鼠新皮层中的长时程增强。

以上仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

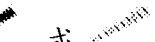
权 利 要 求

1、一种多肽，其特征在于，具有式I所示结构或其立体异构体、前药、药学上可接受的溶剂化物或盐：

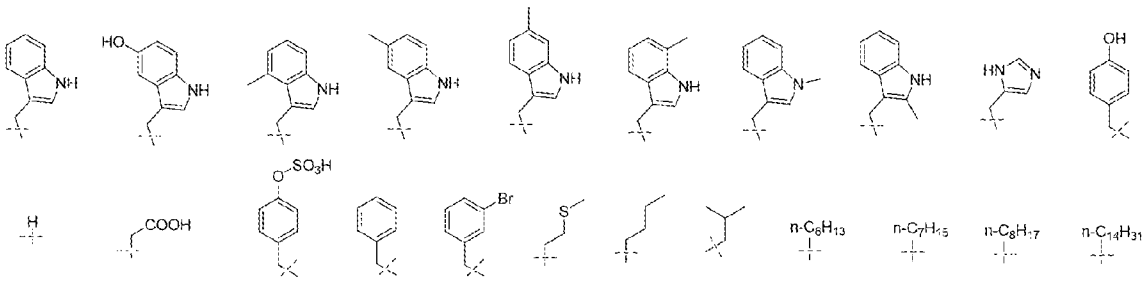


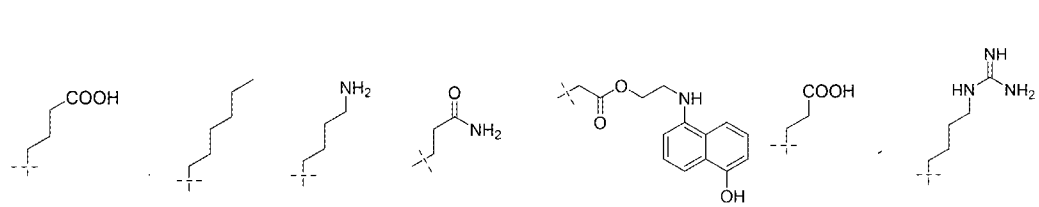
式 I;

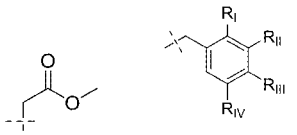
其中：X 为酰胺键或单键;

 为  或 ，以使对应位置的氨基酸为 D-型氨基酸或 L-型氨基酸;

R_1、R_2、R_3和 R_4独立地选自以下任一结构：







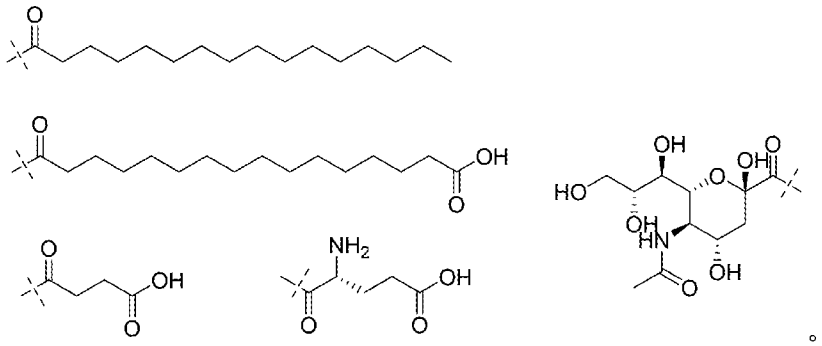
，R_I、R_{II}、R_{III}、R_{IV}独立地选自卤素、硝基、C1~C4 的烷

基、叠氮基或氰基;

R_5、R_6独立地选自 H、取代或未取代的 C1~C4 的烷基;

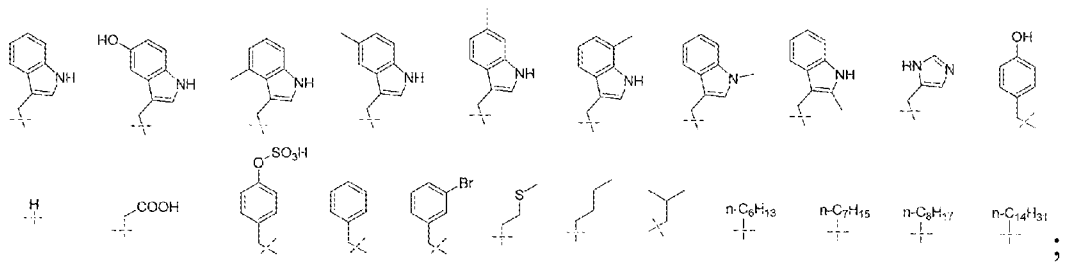
R_7选自以下任一结构:

Biotin、AC、Fmoc、Cbz、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG800、PEG1000、PEG1500、PEG2000,



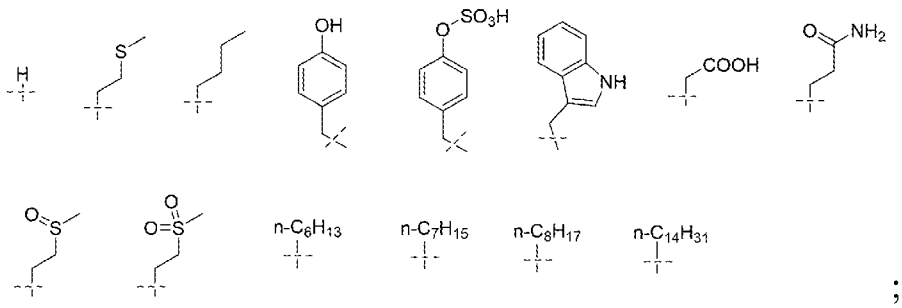
。

2、根据权利要求 1 所述的多肽,其特征在于,R_1选自以下任一结构:



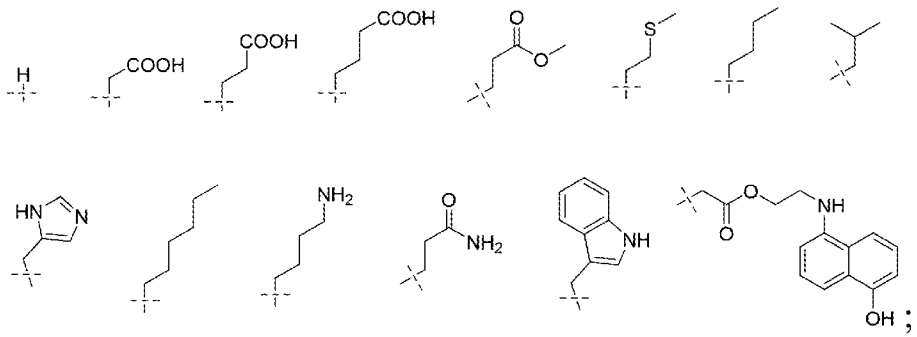
;

R_2选自以下任一结构:

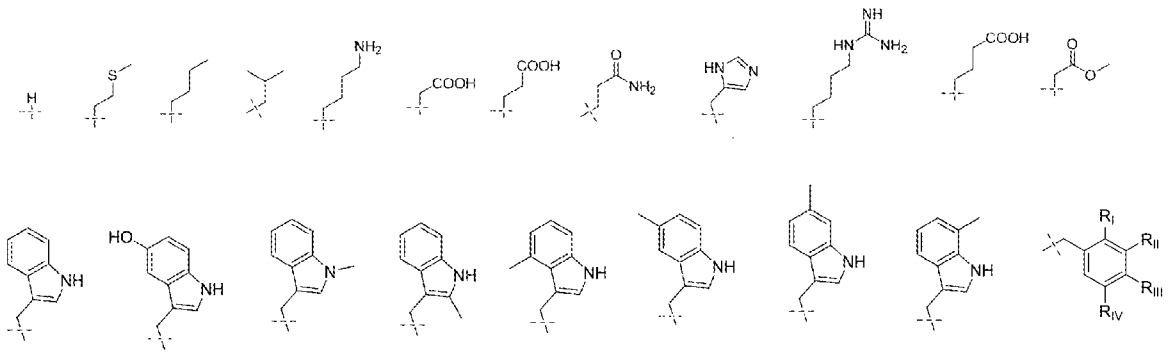


;

R_3选自以下任一结构:



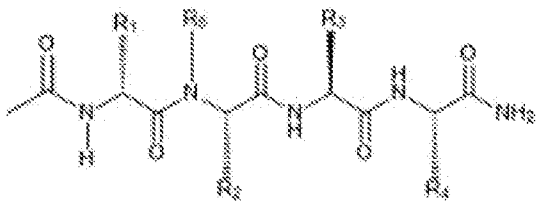
R_4选自以下任一结构:



,

R_I、R_{II}、R_{III}、R_{IV}独立地选自卤素、硝基、C1~C4 的烷基、叠氮基或氰基。

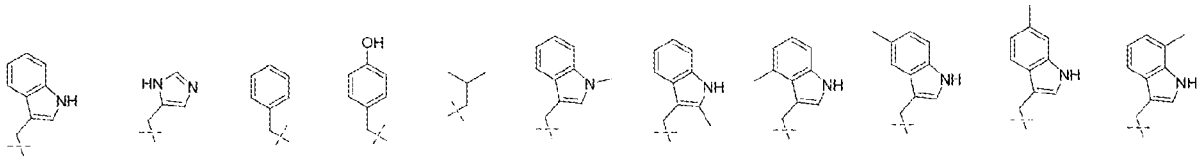
3、根据权利要求 1 所述的多肽，其特征在于，所述多肽具有式 II 所示的结构:



式II。

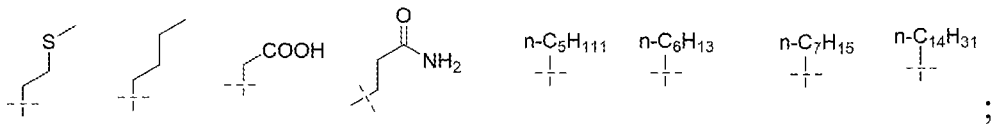
4、根据权利要求 3 所示的多肽，其特征在于，

所述 R_1 选自以下任一结构:



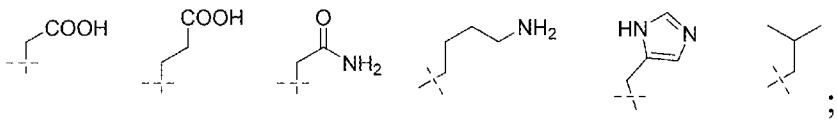
;

R_2 选自以下任一结构:



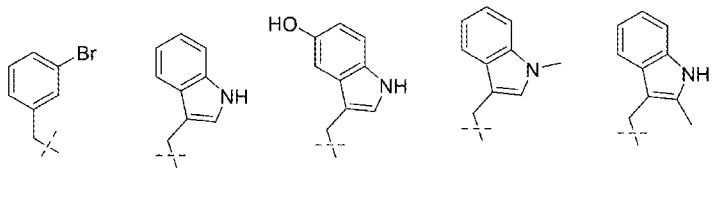
;

R_3 选自以下任一结构:



;

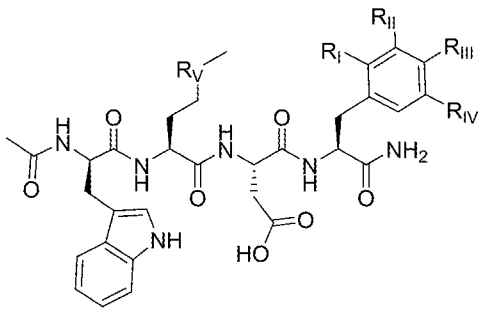
R_4 选自以下任一结构:



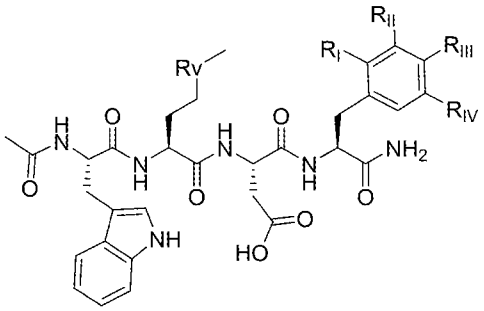
;

R_5 选自 H 或 CH_3。

5、根据权利要求 1 所述的多肽，其特征在于，所述多肽具有式 III 或式 IV 所示的结构:



式III



式 IV;

其中，R_I，R_{II}，R_{III}，R_{IV}独立地选自独立地选自卤素、硝基、C1~C4的烷基、叠氮基 N3 或氰基，Rv 为碳原子或硫原子。

6、根据权利要求 5 所述的多肽，其特征在于，所述 R_I，R_{II}，R_{III}，R_{IV}独立地选自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、N_3、Me 或 NO_2。

7、根据权利要求 1 所述的多肽，其特征在于，为表 1 中 HT-1 ~HT292 化合物中的任一种。

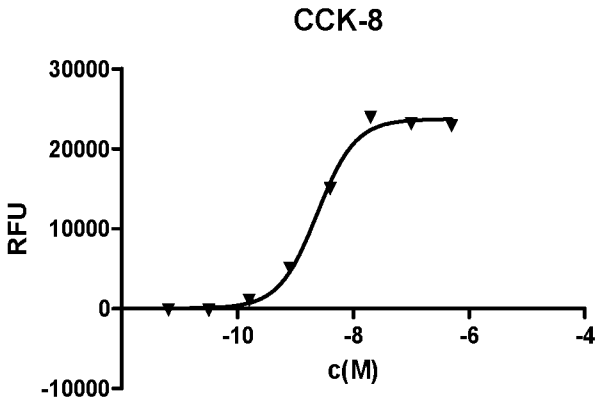
8、一种药物组合物，其特征在于，包括权利要求 1~7 任一项所述的多肽、其药学上可接受的盐、立体异构体或前药分子，以及药学上可接受的辅料。

9、权利要求 1~7 任一项所述的多肽或权利 8 所述的药物组合物作为 CCK 受体激动剂或拮抗剂的应用，或在制备治疗或预防 CCK 受体相关疾病的药物中的应用。

10、根据权利要求 所述的应用，其特征在于，所述 CCK 受体相关

疾病包括失忆、痴呆、癫痫、抑郁、肥胖症、胆囊癌、胰腺癌、消化系统疾病中的至少一种。

5



	30
EC50	2.386e-009
Span	23664

图 1

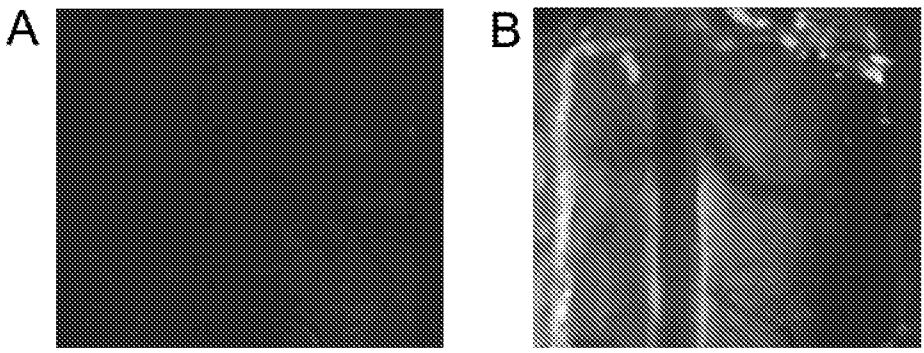


图 2

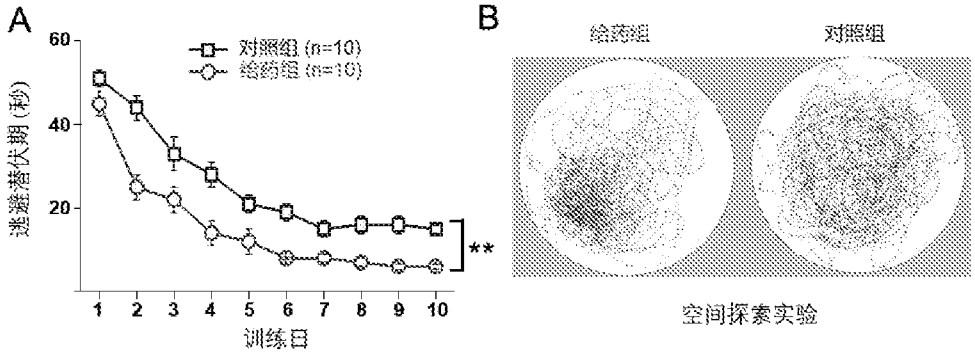


图3

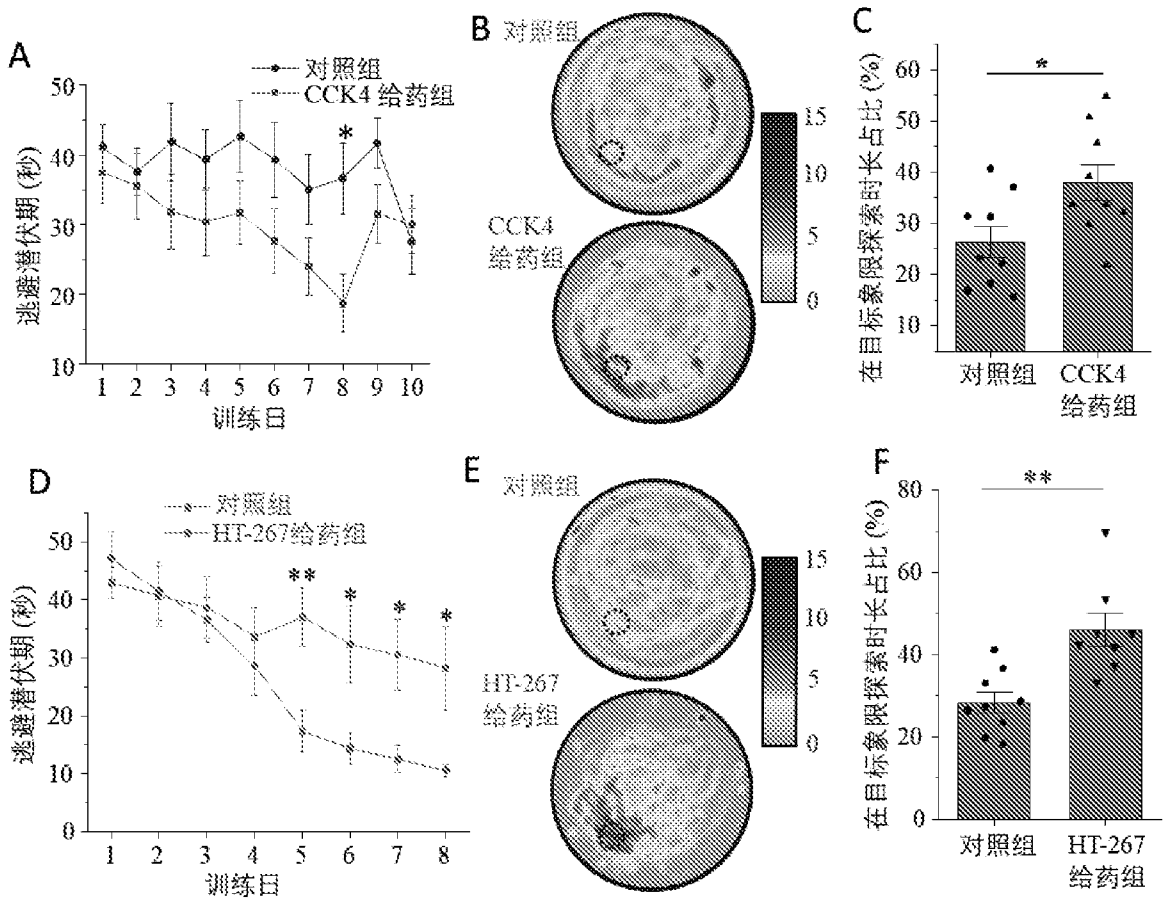

A
对照组
CCK4 给药组
逃避潜伏期 (秒)
训练日
B
对照组
CCK4
给药组
C
在目标象限探索时长占比 (%)
对照组
CCK4
给药组
D
对照组
HT-267给药组
逃避潜伏期 (秒)
训练日
E
对照组
HT-267
给药组
F
在目标象限探索时长占比 (%)
对照组
HT-267
给药组

图 4

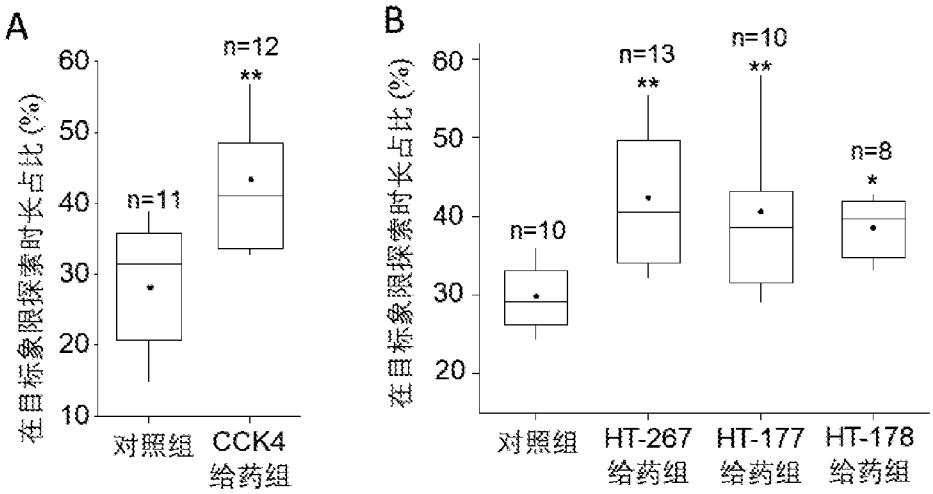

A
在目标象限探索时长占比 (%)
n=11
n=12
对照组
CCK4
给药组
B
在目标象限探索时长占比 (%)
n=10
n=13
n=10
n=8
对照组
HT-267
给药组
HT-177
给药组
HT-178
给药组

图 5

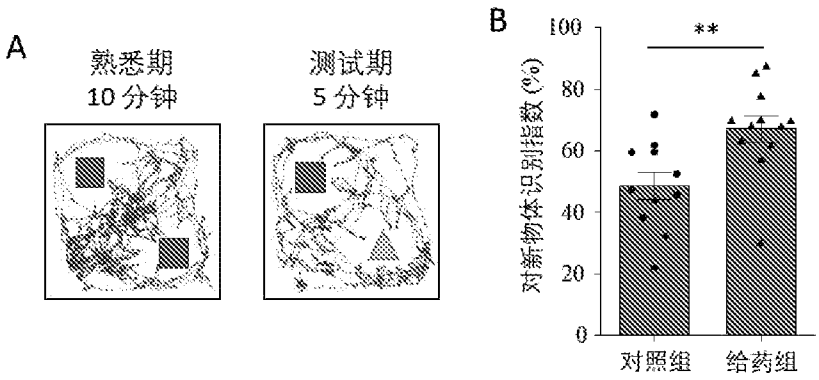

A
熟悉期
10 分钟
测试期
5 分钟
B
**
对新物体识别指数 (%)
100
80
60
40
20
0
对照组
给药组

图 6

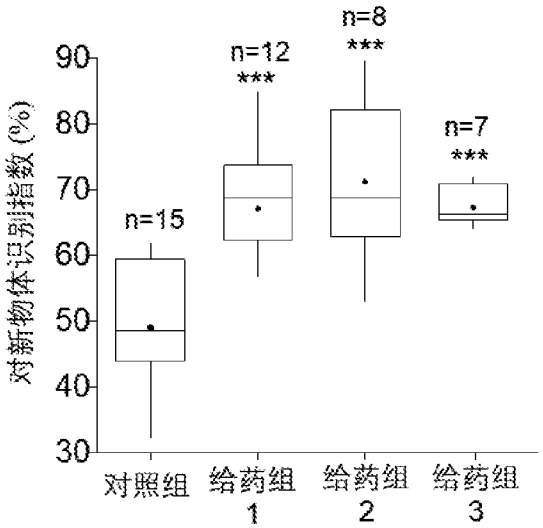

n=15
n=12
***
n=8
***
n=7
***
对新物体识别指数 (%)
90
80
70
60
50
40
30
对照组
给药组 1
给药组 2
给药组 3

图 7

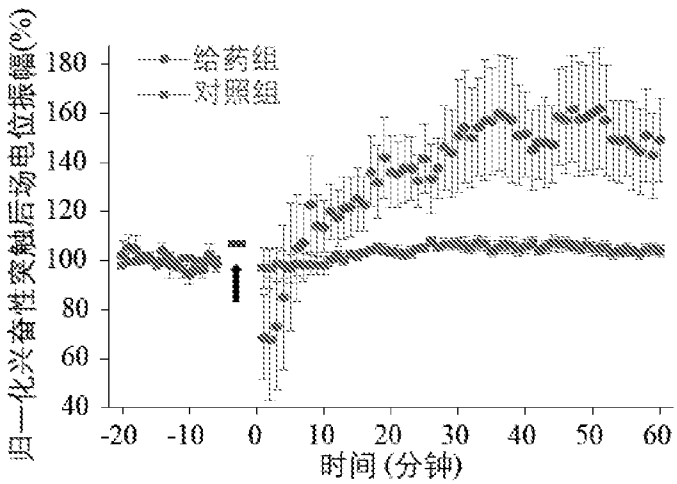

给药组
对照组
归一化兴奋性突触后场电位振幅(%)
180
160
140
120
100
80
60
40
-20
-10
0
10
20
30
40
50
60
时间 (分钟)

图8

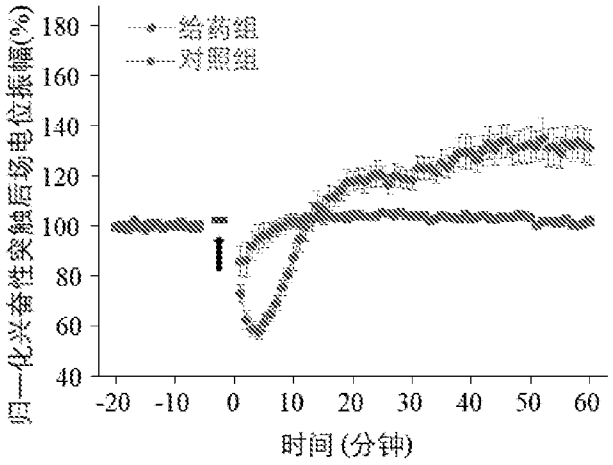

给药组
对照组
归一化兴奋性突触后场电位振幅(%)
180
160
140
120
100
80
60
40
-20
-10
0
10
20
30
40
50
60
时间 (分钟)

图9

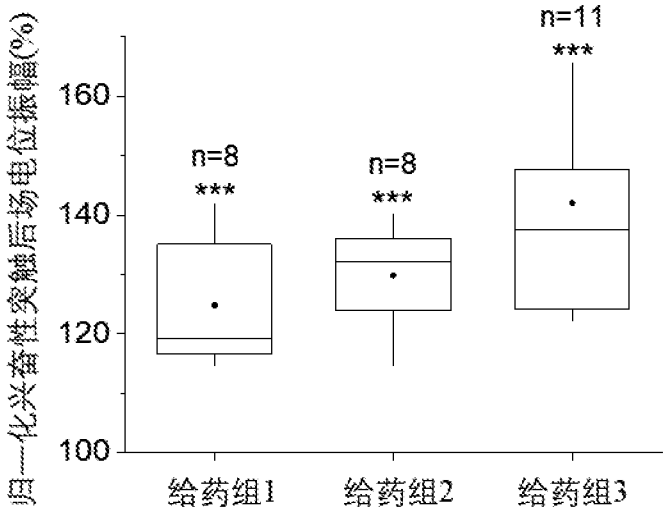

归一化兴奋性突触后场电位振幅(%)
160
140
120
100
n=8
***
n=8
***
n=11
***
给药组1
给药组2
给药组3

图10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/102744

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 5/117(2006.01)i; A61K 38/07(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K;A61K;A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, VEN, SIPOABS, CNABS, CNTXT, USTXT, EPTXT, WOTXT, 万方数据库, WANFANG DATABASE, CNKI, PubMed, ISI web of Knowledge, GenBank, EBI, STN: 胃泌素, 胆囊收缩素, CCK, CCK4, 短肽, 多肽, 四肽, gastrin, trp met asp phepeptide, trp met asp phe, WMDF, FDMW, WMXF, XMDF, WMDX, DYMG, MGWM, Nle, Fmoc, PEG, 贺菊方

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 113929737 A (CENTRE FOR REGENERATIVE MEDICINE AND HEALTH CO., LTD., HONG KONG INSTITUTE OF SCIENCE & INNOVATION, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.) 14 January 2022 (2022-01-14) claims 1-10	1-10
X	GREGORY, H. et al. "Polypeptides. Part VIII. Variations of the Aspartyl Position in the C-Terminal Tetrapeptide Amide Sequence of the Gastrins." *J.CHEM.SOC.*, 31 December 1968 (1968-12-31), pp. 715-725	1-10
X	GREGORY, H. et al. "Polypeptides. Part VII. Variations of the Phenylalanyi Position in the C-Terminal Tetrapeptide Amide Sequence of the Gastrins." *J.CHEM.SOC.*, 31 December 1968 (1968-12-31), pp. 531-540	1-10
X	REHFELD, J. F. et al. "Residue-specific radioimmunoanalysis: a novel analytical tool.Application to the C-terminus of CCK/gastrin peptides." *JOURNAL OF BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL METHODS.*, Vol. 7, 31 December 1983 (1983-12-31), pp. 161-170	1-10

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 September 2022	**23 September 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MORLEY, J. S. et al. "Polypeptides.Part IX.Variations of the Methionyl Position in the C-Terminal Tetrapeptide Amide Sequence of the Gastrins." *J.CHEM.SOC.*, 31 December 1968 (1968-12-31), pp. 726-733	1-10
A	CN 1192689 A (AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.) 09 September 1998 (1998-09-09) entire document	1-10
X	ANDERSON, J. C. et al. "Peptides. Part XXIV. Syntheses of the N-Terminal Pentapeptide and C-Terminal Tetrapeptide Sequences of Porcine Gastrin." *J.CHEM.SOC.*, 31 December 1967 (1967-12-31), pp. 108-113	1-10
A	US 2017008928 A1 (NOVO NORDISK A/S) 12 January 2017 (2017-01-12) entire document	1-10
A	US 2006094652 A1 (LEVY, O. E. et al.) 04 May 2006 (2006-05-04) entire document	1-10
X	RODRIGUEZ, M. et al. "Synthesis of pseudo-peptide analogues of the C-terminal tetrapeptide of gastrin and evaluation of their biological activity." *INT.J.PEPTIDE PROTEIN RES.*, Vol. 27, 31 December 1986 (1986-12-31), pp. 293-299	1-10
X	BRIET, C. et al. "Synthesis of Z-CCK-27-32-NH2, Z-Tyr(So3-)-Met-Gly-Trp-Met-Asp-NH2, a cholecystokinin receptor antagonist and an inhibitor of gastrin-induced acid secretion." *INT.J.PEPTIDE PROTEIN RES.*, Vol. 26, 31 December 1985 (1985-12-31), pp. 294-298	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/102744

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **9**（部分）
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claim 9 (in part) relates to an application of the polypeptide according to any one of claims 1-7 or the pharmaceutical composition according to claim 8 as a CCK receptor agonist or antagonist. Since the process of serving as the CCK receptor agonist or antagonist can treat a corresponding disease, claim 9 relates to the subject matter as defined in PCT Rule 39.1 that does not warrant a search conducted by the international searching authority: (4) methods for the treatment of a human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods implemented on the human or animal body. The international search was made on the basis of an application of the polypeptide or pharmaceutical composition in the preparation of a CCK receptor agonist or antagonist drug.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/102744

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 113929737 A	14 January 2022	None	
CN 1192689 A	09 September 1998	ZA 9604673 B	12 February 1997
		AU 5990896 A	30 December 1996
		CA 2223611 A1	19 December 1996
		US 5739106 A	14 April 1998
		ZA 964673 B	12 February 1997
		WO 9640196 A1	19 December 1996
		EP 0844882 A1	03 June 1998
		JP H11507637 A	06 July 1999
US 2017008928 A1	12 January 2017	TW 201716432 A	16 May 2017
		AR 105269 A1	20 September 2017
		WO 2017005765 A1	12 January 2017
US 2006094652 A1	04 May 2006	JP 2007525495 A	06 September 2007
		ZA 200607190 B	28 November 2007
		EP 2422807 A2	29 February 2012
		IN 3921DEN2012 A	04 September 2015
		JP 2011219488 A	04 November 2011
		CA 2849552 A1	25 August 2005
		EP 2422806 A2	29 February 2012
		NZ 579621 A	31 March 2011
		CN 103897066 A	02 July 2014
		KR 20130010086 A	25 January 2013
		NZ 548978 A	30 October 2009
		CN 1961000 A	09 May 2007
		RU 2006132294 A	20 March 2008
		CN 102174115 A	07 September 2011
		KR 20140011431 A	28 January 2014
		WO 2005077072 A2	25 August 2005
		AU 2005211755 A1	25 August 2005
		IL 177229 D0	10 December 2006
		EP 2417980 A1	15 February 2012
		CA 2555877 A1	25 August 2005
		EP 1718665 A2	08 November 2006
		KR 20120034237 A	10 April 2012
		BR PI0507594 A	03 July 2007

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/102744

A. 主题的分类

C07K 5/117(2006.01)i; A61K 38/07(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07K;A61K;A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

DWPI, VEN, SIPOABS, CNABS, CNTXT, USTXT, EPTXT, WOTXT, 万方数据库, CNKI, PubMed, ISI web of Knowledge, GenBank, EBI, STN:胃泌素，胆囊收缩素，CCK，CCK4，短肽，多肽,四肽，gastrin，trp met asp phepeptide，trp met asp phe，WMDF，FDMW，WMXF,XMDF,WMDX,DYMG,MGWM,Nle,Fmoc,PEG,贺菊方

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 113929737 A (中国科学院香港创新研究院再生医学与健康创新中心有限公司等) 2022年1月14日 (2022-01-14) 权利要求1-10	1-10
X	GREGORY, H.等. "Polypeptides. Part VIII. Variations of the Aspartyl Position in the C-Terminal Tetrapeptide Amide Sequence of the Gastrins." J.CHEM.SOC., 1968年12月31日 (1968-12-31), 第715-725页	1-10
X	GREGORY.H.等. "Polypeptides. Part VII. Variations of the Phenylalanyi Position in the C-Terminal Tetrapeptide Amide Sequence of the Gastrins." J.CHEM.SOC., 1968年12月31日 (1968-12-31), 第531-540页	1-10
X	REHFELD, J.F.等. "Residue-specific radioimmunoanalysis: a novel analytical tool.Application to the C-terminus of CCK/gastrin peptides." JOURNAL OF BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL METHODS., 第7卷，1983年12月31日 (1983-12-31), 第161-170页	1-10

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年9月6日	2022年9月23日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 黎舒婷 电话号码 86-(10)-53961957

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	MORLEY, J.S.等. "Polypeptides.Part IX.Variations of the Methionyl Position in the C-Terminal Tetrapeptide Amide Sequence of the Gastrins." J.CHEM.SOC., 1968年12月31日 (1968-12-31), 第726-733页	1-10
A	CN 1192689 A (安米林药品公司) 1998年9月9日 (1998-09-09) 全文	1-10
X	ANDERSON, J.C.等. "Peptides. Part XXIV. Syntheses of the N-Terminal Pentapeptide and C-Terminal Tetrapeptide Sequences of Porcine Gastrin." J.CHEM.SOC., 1967年12月31日 (1967-12-31), 第108-113页	1-10
A	US 2017008928 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2017年1月12日 (2017-01-12) 全文	1-10
A	US 2006094652 A1 (LEVY, O.E.等) 2006年5月4日 (2006-05-04) 全文	1-10
X	RODRIGUEZ, M.等. "Synthesis of pseudo-peptide analogues of the C-terminal tetrapeptide of gastrin and evaluation of their biological activity." INT.J.PEPTIDE PROTEIN RES., 第27卷, 1986年12月31日 (1986-12-31), 第293-299页	1-10
X	BRIET, C.等. "Synthesis of Z-CCK-27-32-NH2, Z-Tyr(So3-)-Met-Gly-Trp-Met-Asp-NH2, a cholecystokinin receptor antagonist and an inhibitor of gastrin-induced acid secretion." INT.J.PEPTIDE PROTEIN RES., 第26卷, 1985年12月31日 (1985-12-31), 第294-298页	1-10

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/102744

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 9（部分）
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求9（部分）涉及权利要求1-7任一项所述多肽或权利要求8所述的药物组合物作为CCK受体激动剂或拮抗剂的应用，由于所述作为CCK受体激动剂或拮抗剂的过程可以对相应的疾病进行治疗，因而权利要求9涉及PCT细则39.1定义的不要求国际检索单位检索的主题：（4）通过外科手术或治疗对人体或动物体进行处置的方法及在人体或动物体上实施的诊断方法。国际检索基于所述多肽或药物组合物在制备CCK受体激动剂或拮抗剂药物中的应用作出。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/102744

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	113929737	A	2022年1月14日	无			
CN	1192689	A	1998年9月9日	ZA	9604673	B	1997年2月12日
				AU	5990896	A	1996年12月30日
				CA	2223611	A1	1996年12月19日
				US	5739106	A	1998年4月14日
				ZA	964673	B	1997年2月12日
				WO	9640196	A1	1996年12月19日
				EP	0844882	A1	1998年6月3日
				JP	H11507637	A	1999年7月6日
US	2017008928	A1	2017年1月12日	TW	201716432	A	2017年5月16日
				AR	105269	A1	2017年9月20日
				WO	2017005765	A1	2017年1月12日
US	2006094652	A1	2006年5月4日	JP	2007525495	A	2007年9月6日
				ZA	200607190	B	2007年11月28日
				EP	2422807	A2	2012年2月29日
				IN	3921DEN2012	A	2015年9月4日
				JP	2011219488	A	2011年11月4日
				CA	2849552	A1	2005年8月25日
				EP	2422806	A2	2012年2月29日
				NZ	579621	A	2011年3月31日
				CN	103897066	A	2014年7月2日
				KR	20130010086	A	2013年1月25日
				NZ	548978	A	2009年10月30日
				CN	1961000	A	2007年5月9日
				RU	2006132294	A	2008年3月20日
				CN	102174115	A	2011年9月7日
				KR	20140011431	A	2014年1月28日
				WO	2005077072	A2	2005年8月25日
				AU	2005211755	A1	2005年8月25日
				IL	177229	D0	2006年12月10日
				EP	2417980	A1	2012年2月15日
				CA	2555877	A1	2005年8月25日
				EP	1718665	A2	2006年11月8日
				KR	20120034237	A	2012年4月10日
				BR	PI0507594	A	2007年7月3日