



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106999537 B

(45)授权公告日 2020.01.31

(21)申请号 201580064273.5

(22)申请日 2015.10.01

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106999537 A

(43)申请公布日 2017.08.01

(30)优先权数据

62/058,506 2014.10.01 US

62/058,510 2014.10.01 US

62/149,257 2015.04.17 US

62/192,934 2015.07.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.05.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/053558 2015.10.01

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/054411 EN 2016.04.07

(73)专利权人 领导医疗有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 艾少克·伯翰德瑞
迪奈施·V·帕特尔
吉尼特·泽梅德
莱瑞·C·马赛艾克斯 刘永鸿

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

A61K 38/10(2006.01)

(56)对比文件

W0 2014/059213 A1,2014.04.17,权利要求
28,说明书第8,22,46,59,66-69,79,80,95,102-
111段,图4.

审查员 杜娟

权利要求书3页 说明书117页

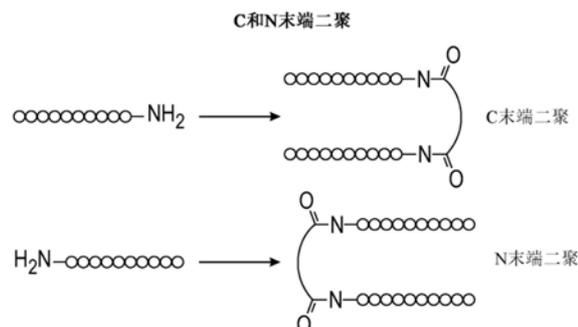
序列表208页 附图23页

(54)发明名称

新颖 $\alpha 4 \beta 7$ 肽单体和二聚体拮抗剂

(57)摘要

本发明涉及肽二聚体化合物和肽单体化合物,其有效地体内抑制 $\alpha 4 \beta 7$ 与粘膜地址素细胞粘附分子(MAdCAM)结合、对 $\alpha 4 \beta 1$ 结合具有高选择性以及在胃肠条件下具有高稳定性。本申请是针对现有技术,尤其是针对当前可用的整合素拮抗剂还没有充分解决的本领域中的问题和需求而研发的。



1. 由以下氨基酸序列组成的肽：

Ac-Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe (4-tBu) - (β -homo-Glu) - (D-Lys) -NH₂。

2. 如权利要求1所述的肽，其包含处在两个Pen氨基酸之间的二硫键。

3. 包含两个肽的肽二聚体化合物或其药学上可接受的盐，每个肽由以下氨基酸序列组成：

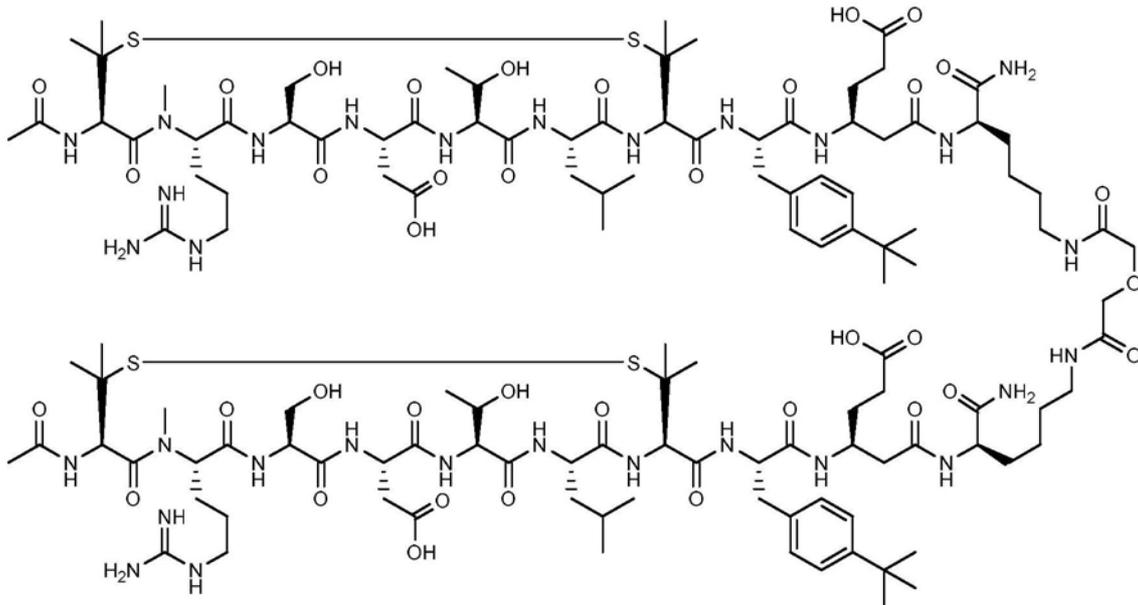
Ac-Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe (4-tBu) - (β -homo-Glu) - (D-Lys) -NH₂，其中所述两个肽由连接子部分连接。

4. 如权利要求3所述的肽二聚体化合物或其药学上可接受的盐，其中所述连接子部分与所述两个肽的D-Lys氨基酸结合。

5. 如权利要求3所述的肽二聚体化合物或其药学上可接受的盐，其中所述连接子部分是二甘醇酸 (DIG)。

6. 如权利要求3所述的肽二聚体化合物或其药学上可接受的盐，其中所述两个肽中每一个包含处在两个Pen氨基酸之间的二硫键。

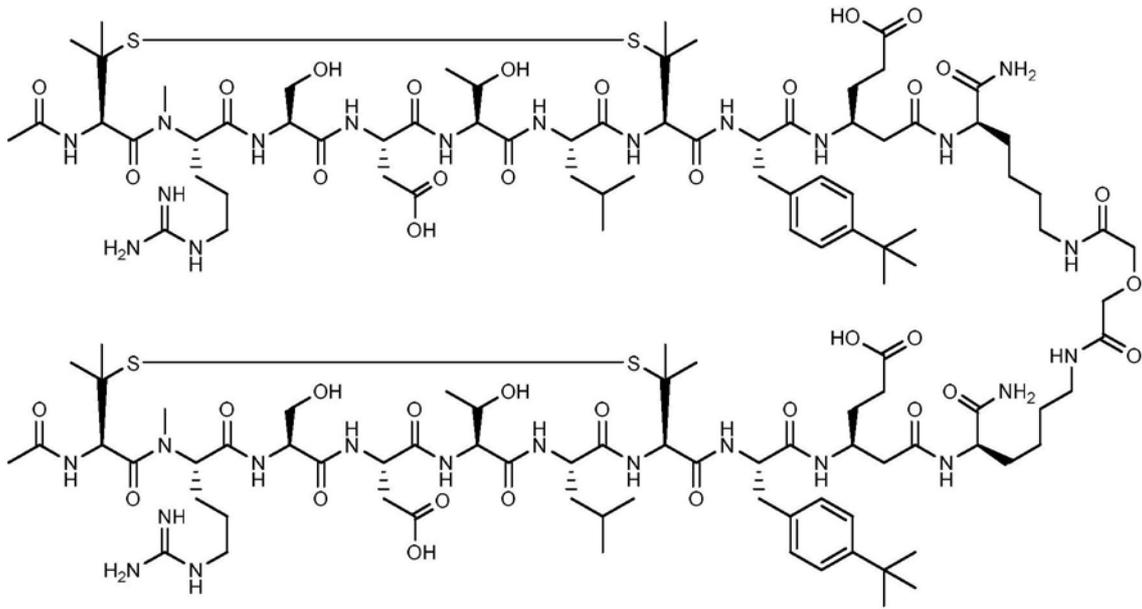
7. 如权利要求3所述的肽二聚体化合物或其药学上可接受的盐，其具有以下结构：



8. 如权利要求3所述的肽二聚体化合物或其药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐是所述肽二聚体化合物的醋酸盐。

9. 药物组合物，其包含权利要求3所述的肽二聚体化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂、载剂或稀释剂。

10. 如权利要求9所述的药物组合物，其中所述肽二聚体化合物具有以下结构：



11. 如权利要求10所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的盐是所述肽二聚体化合物的醋酸盐。

12. 如权利要求10所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含肠溶包衣。

13. 肽二聚体化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗个体中发炎性肠病的药物组合物中的用途,其中所述肽二聚体化合物含有两个单体子单元,其中每个单体子单元由以下氨基酸序列组成:

Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homo-Glu)-(D-Lys)-NH₂,
以及其中所述两个单体子单元由连接子部分连接。

14. 如权利要求13所述的用途,其中所述发炎性肠病是溃疡性结肠炎。

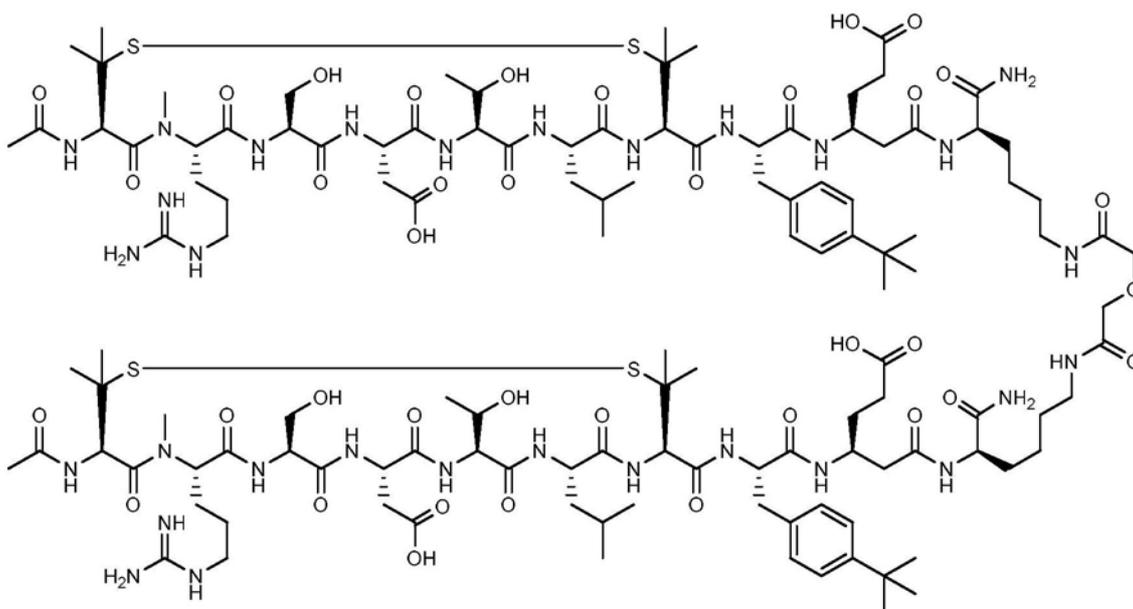
15. 如权利要求13所述的用途,其中所述药物组合物经口投予。

16. 如权利要求13所述的用途,其中所述连接子部分与所述两个单体子单元的D-Lys氨基酸结合。

17. 如权利要求13所述的用途,其中所述连接子部分是二甘醇酸(DIG)。

18. 如权利要求13所述的用途,其中所述两个单体子单元中每一个包含处在两个Pen氨基酸之间的二硫键。

19. 如权利要求13所述的用途,其中所述肽二聚体化合物或其药学上可接受的盐包含以下结构:



20. 如权利要求13所述的用途,其中所述药学上可接受的盐是所述肽二聚体化合物的醋酸盐。

21. 如权利要求19所述的用途,其中所述药学上可接受的盐是所述肽二聚体化合物的醋酸盐。

22. 如权利要求13所述的用途,其中所述炎性肠病是克罗恩氏病。

23. 如权利要求13所述的用途,其中所述炎性肠病是显微镜下结肠炎。

新颖 $\alpha 4\beta 7$ 肽单体和二聚体拮抗剂

[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本申请案要求2014年10月1日申请的美国临时申请案第62/058,506号;2014年10月1日申请的美国临时申请案第62/058,510号;2015年4月17日申请的美国临时申请案第62/149,257号;以及2015年7月15日申请的美国临时申请案第62/192,934号的优先权;其全部以全文引用的方式并入本文中。

[0003] 序列表

[0004] 基于PCT申请文件和PCT阶段提交的仅用于检索用的序列表txt文件,以pdf/txt格式提供该序列表译文,并由此通过引用并入本说明书。该序列表译文与本次修改的权利要求书和说明书一同电子提交。

技术领域

[0005] 本发明涉及具有适用于治疗由整合素结合引起或加剧的病状的活性的新颖化合物、包含所述化合物的药学组合物、使用所述化合物治疗的方法以及阻断或破坏整合素结合的方法。

背景技术

[0006] 整合素是从细胞粘附和迁移到基因调节范围内的许多细胞过程中涉及的非共价缔合的 α/β 杂二聚细胞表面受体(杜博瑞(Dubree)等人,选择性 $\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂和其作为消炎剂的可能性(Selective $\alpha 4\beta 7$ Integrin Antagonist and Their Potential as Anti-inflammatory Agents),药物化学杂志(J.Med.Chem.)2002,45,3451-3457)。整合素的差异表达可以调整细胞的粘附特性,允许不同白血球群体回应于不同发炎信号募集到特定器官。如果任其发展,那么整合素介导的粘附过程可能导致慢性发炎和自体免疫疾病。

[0007] $\alpha 4$ 整合素($\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$)在淋巴细胞于整个胃肠道中迁移时起基本作用。它们在大多数白血球(包括B淋巴细胞和T淋巴细胞)上表达,它们在这里通过分别结合到其各别主要配位体、血管细胞粘附分子(VCAM)和粘膜地址素细胞粘附分子(MAdCAM)来介导细胞粘附。蛋白质的结合特异性的差异在于VCAM既结合 $\alpha 4\beta 1$ 又以较低程度结合 $\alpha 4\beta 7$,而MAdCAM对 $\alpha 4\beta 7$ 具有高度特异性。除了与 $\alpha 4$ 子单元配对之外, $\beta 7$ 子单元还与 αE 子单元形成杂二聚络合物,从而形成 $\alpha E\beta 7$,它主要在肠、肺以及泌尿生殖道中的上皮内淋巴细胞(IEL)上表达。 $\alpha E\beta 7$ 还在肠道中的树突状细胞上表达。 $\alpha E\beta 7$ 杂二聚体结合于上皮细胞上的E-钙粘素。认为IEL细胞提供上皮细胞室内的免疫监督机制。因此,同时阻断 $\alpha E\beta 7$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 可以是适用于治疗肠发炎病状的方法。

[0008] 特定整合素-配位体相互作用的抑制剂已经显示是治疗多种自体免疫疾病的有效消炎剂。举例来说,对 $\alpha 4\beta 7$ 展现高结合亲和力的单克隆抗体已经对胃肠自身发炎/自体免疫疾病(例如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)展现治疗益处。然而,这些疗法中的一个干扰 $\alpha 4\beta 1$ 整合素-配位体相互作用,由此对患者产生危险副作用。利用双重特异性小分子拮抗剂的治疗方法已经在动物模型中显示类似副作用。

[0009] 因此,所属领域中需要对 $\alpha 4\beta 7$ 整合素具有高亲和力并且对 $\alpha 4\beta 1$ 整合素具有高选择性的整合素拮抗剂分子,如用于多种胃肠自体免疫疾病的疗法。

[0010] 本发明提供这类整合素拮抗剂分子和相关组合物和方法。

发明内容

[0011] 已经响应于技术现状并且具体来说响应于当前可用的整合素拮抗剂尚未完全解决的所属领域中的问题和需要研发了本发明。因此,本发明提供 $\alpha 4\beta 7$ 拮抗剂单体和二聚体肽,例如用作消炎和/或免疫抑制剂。另外,本发明提供 $\alpha 4\beta 7$ 拮抗剂单体和二聚体肽,其用于治疗与 $\alpha 4\beta 7$ 对表达MAdCAM的组织生物功能有关的病状。

[0012] 本发明涉及展现整合素拮抗剂活性的新颖肽化合物。本发明进一步涉及对 $\alpha 4\beta 7$ 整合素展现高特异性并且增加口服稳定性的新颖肽化合物。在具体实施例中,本发明涉及具有适用于治疗由整合素结合引起或加剧的病状的活性的新颖化合物、包含所述化合物的药学组合物、使用所述化合物治疗的方法以及阻断或破坏整合素结合的方法。化合物是对 $\alpha 4\beta 7$ 整合素具有高亲和力的整合素拮抗剂分子,其可用作针对多种胃肠自体免疫疾病的疗法。

[0013] 在某些实施例中,本发明的化合物是包含两个成对子单元的二聚体,所述子单元经连接部分由其C或N末端连接在一起。在某些实施例中,本发明的二聚体子单元肽中的一个或两个进一步包含两个天然或非天然氨基酸,它们能够桥接形成环状结构。因此,本发明的具体化合物包含二聚肽,二聚体的各子单元含有经二硫桥键、酰胺键或另一种或等效连接中的至少一个的环状结构。当作为治疗剂经口投予时,这一特征向化合物提供增加的稳定性。另外,这一特征进一步提供增加的特异性和效能。

[0014] 所属领域的技术人员应了解,本文所披露的C和N末端连接子部分是适合连接子的非限制性实例,并且本发明可以包括任何适合连接子部分。因此,本发明的一些实施例包含由选自本文和附图和表格中所述的肽分子的两个单体子单元构成的均二聚体或杂二聚体分子,其中各别单体的C或N末端经任何适合连接子部分连接,提供具有优良整合素拮抗剂活性的二聚体分子。

[0015] 另一方面,本发明提供用于治疗需要整合素拮抗剂疗法的个体的组合物,其包含式(I)的二聚体化合物,或本文或附图和表格中所述的任何其它化合物,以及药学上可接受的载剂。

[0016] 另一方面,本发明提供一种用于观测和诊断疾病的诊断方法,其包含投予口服稳定的式(I)化合物,或本文或附图中所述的任何其它化合物,所述化合物经螯合基团和可检测标记中的至少一个进一步标记,用作用于无创诊断程序的体内显影剂。

[0017] 在某些实施例中,本发明的化合物是单体。本发明的各单体肽进一步包含两个天然或非天然氨基酸,其能够桥接形成环状结构。因此,本发明的化合物包含单体肽,各自经二硫化物盐桥、酰胺键或等效连接中的至少一个形成环状结构。当作为治疗剂经口投予时,这一特征向化合物提供增加的稳定性。与非环状类似物相比,这一特征进一步提供增加的特异性和效能。

[0018] 在一个实施例中,本发明包括肽二聚体化合物,其包含两个经连接的式(I)的单体子单元:

[0019] $Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14}$

- [0020] (式(I))
- [0021] 或其药学上可接受的盐,
- [0022] 其中:
- [0023] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0024] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0025] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0026] Xaa⁴是能够与Xaa¹⁰形成键的任何氨基酸;
- [0027] Xaa⁵选自由以下各项组成的群组:N-Me-Arg、Arg、N-Me-Lys、Phe(4-胍基胍基)、Phe(4-氨甲酰基)、Cit、Phe(4-NH₂)、N-Me-homoArg、homoArg、Tyr、Dap、Dab、Arg-Me-sym、Arg-Me-asym、Cav以及His;
- [0028] Xaa⁶是Ser、Gly、Thr或Ile;
- [0029] Xaa⁷是Asp、Asp(OMe)或N-Me-Asp;
- [0030] Xaa⁸选自由以下各项组成的群组:Thr、Val、Ile、Leu、homoLeu、Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Tyr、Trp、Met、Nle以及N-甲基氨基酸,包括N-Me-Thr;
- [0031] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组:Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、Ala、Phe、Glu、Ile、Val、N-丁基Ala、N-戊基Ala、N-己基Ala、环丁基Ala、环戊基Ala、Leu、Nle、Cba、homoLeu、Cpa、Aoc以及N-Me-Leu;
- [0032] Xaa¹⁰是能够与Xaa⁴形成键的任何氨基酸;
- [0033] Xaa¹¹不存在或选自由以下各项组成的群组:芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸以及Tic;
- [0034] Xaa¹²不存在或选自由以下各项组成的群组:芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、Tic、Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、Asn、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-Tyr、D-Lys、D-Ile、D-His、N-Me-Glu、N-Me-Asp、α-homoGlu、联苯基-Gly、联苯基-Ala、Homo-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr以及Val,以及相应D-氨基酸和电子等排体;
- [0035] Xaa¹³是不存在或Pro或任何氨基酸;以及
- [0036] Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组:具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys、D-Pen、Asp、Glu、D-Asp、D-Glu以及HomoSer、HomoGlu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp;
- [0037] 其中Xaa⁴和Xaa¹⁰都是Pen或Cys;
- [0038] 其中:
- [0039] Xaa⁵选自由以下各项组成的群组:Cit、Phe(4-氨甲酰基氨基)以及N-Me-homoArg; Xaa⁸选自由以下各项组成的群组:Leu、homoLeu、Nle以及Val; Xaa⁹选自由以下各项组成的群组:Cba、homoLeu以及Cpa; Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组:Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu); Xaa¹²选自由以下各项组成的群组:Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val;或Xaa¹³是Pro;以及
- [0040] 其中所述肽二聚体化合物的一个或两个单体子单元在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含一键。

[0041] 在一个实施例中, Xaa⁴是Cys或Pen, Xaa¹⁰是Pen或Cys, 并且Xaa⁴和Xaa¹⁰经二硫键连接。

[0042] 在包含式(I)的化合物的具体实施例中, 所述化合物进一步包含连接两个单体子单元的连接子部分, 其中连接子部分任选地选自以下各项组成的群组: DIG、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-异戊酸、三嗪、三嗪-Boc、间苯二甲酸、1,3-亚苯基二乙酸、1,4-亚苯基二乙酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、丁二酸、生物素、戊二酸、壬二酸、庚二酸、十二烷二酸、脂肪族氨基酸、芳香族氨基酸、杂芳香族化合物、分子量为约400Da到约40,000Da的聚乙二醇、双官能连接子、N-羟基丁二酰亚胺(NHS)活化的二酯以及双-顺丁烯二酰亚胺。

[0043] 在包含式I的化合物的具体实施例中, 各单体子单元的N末端经连接子部分连接以提供N末端二聚体化合物。

[0044] 在具体实施例中, 各单体子单元的C末端经连接子部分接合以提供C末端二聚体化合物。

[0045] 在具体实施例中, Xaa⁵是N-Me-Arg; Xaa⁶是Ser, Xaa⁷是Asp, Xaa⁸是Thr, 和/或Xaa⁹是Leu; Xaa¹¹是Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)或Phe(4-tBu)。在一个实施例中, Xaa⁵是N-甲基-Arg; Xaa⁶是Ser; Xaa⁷是Asp; Xaa⁸是Thr或Val; Xaa⁹是Leu; Xaa¹¹选自以下各项组成的群组: Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe(4-F)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-CH₃)、Phe(4-tBu)、Bip、Phe(4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe(2,4-二Cl)、Phe(3,4-二Cl)、Phe(4-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Tyr(Me)以及HomoPhe; Xaa¹²选自以下各项组成的群组: 任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu以及β-homoGlu; Xaa¹³不存在; 以及Xaa¹⁴选自以下各项组成的群组: D-Lys、N-Me-Lys以及D-N-Me-Lys。

[0046] 在具体实施例中, Xaa¹⁴选自以下各项组成的群组: 具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys、D-Pen、Asp、Glu、D-Asp、D-Glu以及HomoSer、HomoGlu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。在具体实施例中, Xaa¹⁴还包括D-Cys和D-Pen。在某些实施例中, Xaa¹⁴选自以下各项组成的群组: 具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、Cys、homoCys、Pen以及D-Orn。

[0047] 在式(I)的某些实施例中, Xaa⁵选自以下各项组成的群组: Cit、Phe(4-氨甲酰基氨基)以及N-Me-homoArg; Xaa⁸选自以下各项组成的群组: Leu、homoLeu、Nle以及Val; Xaa⁹选自以下各项组成的群组: Cba、homoLeu以及Cpa; Xaa¹¹选自以下各项组成的群组: Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu); Xaa¹²选自以下各项组成的群组: Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val; 或Xaa¹³是Pro。

[0048] 在式(I)的某些实施例中, 肽二聚体化合物的一个或两个单体子单元在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含二硫键、内酰胺键、烯炔键、1,2,3-三唑环、硒醚键或二硒键。

[0049] 在某些实施例中, 式(I)代表二聚体分子的单体子单元, 其中单体子单元连接形成根据本发明的二聚体分子。

[0050] 在某些实施例中, Xaa⁴是Cys或Pen。在某些实施例中, Xaa¹⁰是Cys或Pen。在某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰都是Cys或Pen。在某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰都是Pen。在某些实施例中, 直接处于Xaa¹⁰的C末端的氨基酸残基是芳香族氨基酸。

[0051] 在化合物是肽二聚体的某些实施例中, Xaa¹⁴是具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab或D-Orn。在某些实施例中, Xaa¹⁴是Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab或D-Orn。在某些实施例中, Xaa¹⁴是Cys、HomoCys或Pen。

[0052] 在某些实施例中, 肽二聚体的一个或两个单体子单元在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含分子内结合。在具体实施例中, 分子内键是二硫键或内酰胺键。

[0053] 在某些实施例中, 肽单体的C末端氨基酸中的游离胺经例如乙酰基封端。

[0054] 对于一些实施例, Xaa¹-Xaa⁵、Xaa⁷-Xaa⁹和Xaa¹¹-Xaa¹²中的任一个经N(α)甲基化。Xaa⁵可以进一步为Arg-Me-sym或Arg-Me-asym, 并且Xaa¹¹可以是O-Me-Tyr、N-Me-Lys(Ac)或4-Me-Phe。在一些情况下, Xaa¹-Xaa⁴和Xaa¹¹-Xaa¹⁴中的任一个经酰化。举例来说, 在一些情况下, 位置Xaa¹-Xaa⁴和Xaa¹¹-Xaa¹⁴处的一个或多个残基经选自以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化: 2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下, 小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下, Glu、IsoGlu和/或Asp用作酰化的间隔基团。在一些情况下, Glu或Asp用作酰化的间隔基团。

[0055] 在一些实施例中, 肽二聚体的两个肽单体子单元的N末端或C末端氨基酸(例如Xaa¹、Xaa²、Xaa³、Xaa¹²、Xaa¹³或Xaa¹⁴)用适合连接子部分修饰形成均二聚体或杂二聚体分子, 其中式(I)包含由经适合C或N末端连接子接合的两个子单元形成的二聚体。

[0056] 在式(I)的某些实施例中, 两个子单元包含以下序列中的一个:

[0057] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO: 219);

[0058] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β-homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO: 220);

[0059] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys)(SEQ ID NO: 221);

[0060] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO: 222);

[0061] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO: 223);

[0062] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys)(SEQ ID NO: 224);

[0063] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO: 225);

[0064] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)(SEQ ID NO: 226);

[0065] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)(SEQ ID

NO:227) ;

[0066] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:228) ;

[0067] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:223) ;

[0068] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:229) ;

[0069] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:219) ;或

[0070] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys) (SEQ ID NO:230) 。

[0071] 在某些实施例中,两个子单元包含相同序列。在具体实施例中,子单元在其C末端经DIG连接。

[0072] 在具体实施例中,肽二聚体化合物具有以下结构中的一个:

[0073] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:213) ;

[0074] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂)₂-DIG (SEQ ID NO:130) ;

[0075] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:215) ;

[0076] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:137) ;

[0077] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:231) ;

[0078] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:138) ;

[0079] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:218) ;

[0080] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:149) ;

[0081] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:141) ;

[0082] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:232) ;

[0083] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:231) ;

[0084] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:142) ;

[0085] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-

DIG (SEQ ID NO:213) ;

[0086] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:214) ;

[0087] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:233) ;

[0088] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH)₂-DIG (SEQ ID NO:234) ;

[0089] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:235) ;

[0090] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:236) ;

[0091] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:237) ;

[0092] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:238) ;

[0093] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:239) ;

[0094] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:240) ;

[0095] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:241) ;

[0096] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:242) ;

[0097] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:237) ;

[0098] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:243) ;

[0099] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:233) ;或[Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:244) ,其中在单体子单元中的两个Pen残基之间存在二硫键。

[0100] 在具体实施例中,肽二聚体化合物包含C末端OH。

[0101] 在具体实施例中,肽二聚体化合物包含选自由Xaa³、Xaa⁵、Xaa⁷-Xaa⁹以及Xaa¹¹-Xaa¹³组成的群组的一个或多个位置处的N(α)甲基化;或选自由Xaa¹-Xaa³和Xaa¹¹-Xaa¹⁴组成的群组的一个或多个位置处的酰化。在一个实施例中,Xaa¹和Xaa²不存在,并且Xaa³是Ac。在一个实施例中,Xaa¹¹、Xaa¹²和Xaa¹³中的一个或多个不存在。

[0102] 在一个相关实施例中,本发明包括式(IV)的肽单体化合物:

[0103] Xaa¹-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴-Xaa⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-Xaa¹⁴

[0104] (式(IV))

[0105] 或其药学上可接受的盐,

- [0106] 其中：
- [0107] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸；
- [0108] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸；
- [0109] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸；
- [0110] Xaa⁴是能够与Xaa¹⁰结合的任何氨基酸；
- [0111] Xaa⁵选自由以下各项组成的群组：N-Me-Arg、Arg、N-Me-Lys、Phe (4-胍基)、Phe (4-氨甲酰基氨基)、Cit、Phe (4-NH₂)、N-Me-homoArg、homoArg、Tyr、Dap、Dab、Arg-Me-sym、Arg-Me-asym、Cav以及His；
- [0112] Xaa⁶是Ser、Gly、Thr或Ile；
- [0113] Xaa⁷是Asp、Asp (OMe) 或N-Me-Asp；
- [0114] Xaa⁸选自由以下各项组成的群组：Thr、Val、Ile、Leu、homoLeu、Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Tyr、Trp、Met、Nle以及N-甲基氨基酸，包括N-Me-Thr；
- [0115] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组：Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、Ala、Phe、Glu、Ile、Val、N-丁基Ala、N-戊基Ala、N-己基Ala、环丁基Ala、环戊基Ala、Leu、Nle、Cpa、Cba、homoLeu、Aoc以及N-Me-Leu；
- [0116] Xaa¹⁰是能够与Xaa⁴结合的任何氨基酸；
- [0117] Xaa¹¹不存在或选自由以下各项组成的群组：Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe (4-F)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-CH₃)、Phe (4-tBu)、Bip、Phe (4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、b-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (2,4-二Cl)、Phe (3,4-二Cl)、Phe (4-氨甲酰基)、Phe (3-氨甲酰基)、Phe (2-氨甲酰基)、Tyr (Me)、homoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、二氢Trp、Ile、Leu、Arg、Thr、芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸以及Tic；
- [0118] Xaa¹²不存在或选自由以下各项组成的群组：芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、Tic、Aic、Gln、Cit、Glu (OMe)、Asn、D-His、Tic、Phe (3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-Tyr、D-Lys、D-Ile、D-His、N-Me-Glu、N-Me-Asp、α-homoGlu、联苯基-Gly、联苯基-Ala、Homo-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr以及Val，以及相应D-氨基酸和电子等排体；
- [0119] Xaa¹³是不存在或Pro或任何氨基酸；以及
- [0120] Xaa¹⁴是任何氨基酸，
- [0121] 其中
- [0122] Xaa⁵选自由以下各项组成的群组：Cit、Phe (4-氨甲酰基) 以及N-Me-homoArg；
- [0123] Xaa⁸选自由以下各项组成的群组：Leu、homoLeu、Nle以及Val；
- [0124] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组：Cba、homoLeu以及Cpa；
- [0125] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组：Tic、Phe (2-氨甲酰基)、Phe (3-氨甲酰基)、Phe (4-COOH)、Phe (4-OMe) 以及Phe (4-tBu)；
- [0126] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组：Aic、Gln、Cit、Glu (OMe)、D-His、Tic、Phe (3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val；或
- [0127] Xaa¹³是Pro；
- [0128] 其中Xaa⁴和Xaa¹⁰经一键连接；以及
- [0129] 其中

- [0130] Xaa⁵选自由以下各项组成的群组: Cit、Phe (4-氨基酰基) 以及N-Me-homoArg;
- [0131] Xaa⁸选自由以下各项组成的群组: Leu、homoLeu、Nle以及Val;
- [0132] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组: Cba、homoLeu以及Cpa;
- [0133] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Tic、Phe (2-氨基酰基)、Phe (3-氨基酰基)、Phe (4-COOH)、Phe (4-OMe) 以及Phe (4-tBu);
- [0134] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组: Aic、Gln、Cit、Glu (OMe)、D-His、Tic、Phe (3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val; 或
- [0135] Xaa¹³是Pro。
- [0136] 在具体实施例中, Xaa⁴是Cys或Pen, Xaa¹⁰是Cys或Pen, 并且Xaa⁴和Xaa¹⁰经二硫键连接。
- [0137] 在具体实施例中, Xaa¹²不存在或选自由以下各项组成的群组: 芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、 β -homoGlu、Tic以及相应D-氨基酸和适合电子等排体。
- [0138] 在具体实施例中, Xaa¹³是不存在或Pro。
- [0139] 在具体实施例中, Xaa⁵是N-Me-Arg。
- [0140] 在具体实施例中, Xaa¹和Xaa²不存在, 并且Xaa³是Ac, 和/或其中Xaa¹¹、Xaa¹²和Xaa¹³中的一个或多个不存在。
- [0141] 在式 (IV) 的具体实施例中, Xaa⁵选自由以下各项组成的群组: Cit、Phe (4-氨基酰基) 以及N-Me-homoArg; Xaa⁸选自由以下各项组成的群组: Leu、homoLeu、Nle以及Val; Xaa⁹选自由以下各项组成的群组: Cba、homoLeu以及Cpa; Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Tic、Phe (2-氨基酰基)、Phe (3-氨基酰基)、Phe (4-COOH)、Phe (4-OMe) 以及Phe (4-tBu); Xaa¹²选自由以下各项组成的群组: Aic、Gln、Cit、Glu (OMe)、D-His、Tic、Phe (3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val; 或Xaa¹³是Pro。
- [0142] 在具体实施例中, 肽单体化合物在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含二硫键、内酰胺键、烯烃键、1,2,3-三唑环、硒醚键或二硒键。
- [0143] 在某些实施例中, 单体肽在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含二硫键、内酰胺键、烯烃键、1,2,3-三唑环、硒醚键或二硒键。
- [0144] 在某些实施例中, Xaa⁴是Cys或Pen。在某些实施例中, Xaa¹⁰是Cys或Pen。在某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰都是Cys或Pen。在某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰都是Pen。
- [0145] 在某些实施例中, 直接处于Xaa¹⁰的C末端的氨基酸残基是芳香族氨基酸。
- [0146] 在某些实施例中, Xaa¹⁴或C末端氨基酸不包含游离胺。
- [0147] 在某些实施例中, Xaa¹⁴是不存在或具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab或D-Orn。在某些实施例中, Xaa¹⁴是Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab或D-Orn。
- [0148] 在化合物是肽单体的某些实施例中, Xaa¹⁴或C末端包含NH₂或OH。
- [0149] 在某些实施例中, 肽单体的C末端氨基酸中的游离胺经例如乙酰基封端。
- [0150] 在某些实施例中, 肽单体在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含分子内结合。在具体实施例中, 分子内键是二硫键或内酰胺键。
- [0151] 对于一些实施例, Xaa¹-Xaa⁵、Xaa⁷-Xaa⁹和Xaa¹¹-Xaa¹²中的任一个经N(α) 甲基化。

Xaa⁵可以进一步为Arg-Me-sym或Arg-Me-asym,并且Xaa¹¹可以是O-Me-Tyr、N-Me-Lys (Ac) 或 4-Me-Phe。在一些情况下,Xaa¹-Xaa⁴和Xaa¹¹-Xaa¹⁴中的任一个经酰化。举例来说,在一些情况下,位置Xaa¹-Xaa⁴和Xaa¹¹-Xaa¹⁴处的一个或多个残基经选自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu、IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。

[0152] 本发明还包括式(V)的肽单体化合物:

[0153] Xaa¹-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴-Xaa⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰

[0154] (式(V))

[0155] 或其药学上可接受的盐,

[0156] 其中所述肽化合物包含二硫键Xaa¹和Xaa⁷;

[0157] 其中式(V)的Xaa¹-Xaa¹⁰对应于式(IV)的Xaa⁴-Xaa¹³,以及

[0158] 其中

[0159] Xaa¹是Pen或Cys;

[0160] Xaa²选自由以下各项组成的群组: Cit、Phe(4-氨甲酰基)以及N-Me-HomoArg;

[0161] Xaa³是Ser、Gly、Thr或Ile;

[0162] Xaa⁴是Asp、D-Asp、Asp(OMe)或N-Me-Asp;

[0163] Xaa⁵选自由以下各项组成的群组: Leu、HomoLeu、Nle以及Val;

[0164] Xaa⁶选自由以下各项组成的群组: Cba、HomoLeu以及Cpa;

[0165] Xaa⁷是Pen或Cys;

[0166] Xaa⁸选自由以下各项组成的群组: Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu);

[0167] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组: Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val;以及

[0168] Xaa¹⁰是Pro。

[0169] 在某些实施例中,肽单体化合物包含以下序列或结构中的一个:

[0170] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe(4-COOH))-(Glu)-(D-Lys)(SEQ ID NO:245); Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe(4-COOH))-(β-homo-Glu)-(D-Lys)(SEQ ID NO:220);

[0171] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe(4-tBu))-Glu-(D-Lys)(SEQ ID NO:246);

[0172] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe(4-tBu))-(β-homo-Glu)-(D-Lys)(SEQ ID NO:247);

[0173] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe(4-tBu))-Glu-(N-Me-Lys)(SEQ ID NO:248);

[0174] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Bip-Glu-(D-Lys)(SEQ ID NO:249);

[0175] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Bip-(β-homo-Glu)-(D-Lys)(SEQ ID

NO:250) ;

[0176] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:219) ;

[0177] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:220) ;

[0178] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:221) ;

[0179] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:222) ;

[0180] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:223) ;

[0181] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:224) ;

[0182] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:225) ;

[0183] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:226) ;

[0184] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:227) ;

[0185] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:228) ;

[0186] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:223) ;

[0187] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:229) ;

[0188] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:219) ;

[0189] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys) (SEQ ID NO:230) ;

[0190] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:251) ;

[0191] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β -homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:252) ;

[0192] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys)-OH (SEQ ID NO:253) ; Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:254) ;

[0193] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:255) ;

[0194] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys)-OH (SEQ ID NO:256) ;

- [0195] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:257) ;
- [0196] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH (SEQ ID NO:258) ;
- [0197] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH (SEQ ID NO:259) ;
- [0198] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH (SEQ ID NO:260) ;
- [0199] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:255) ;
- [0200] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH (SEQ ID NO:261) ;
- [0201] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:251) ;
- [0202] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys)-OH (SEQ ID NO:262) ;
- [0203] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:263) ;
- [0204] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe(4-COOH)-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂) (SEQ ID NO:264) ;
- [0205] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:265) ;
- [0206] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:266) ;
- [0207] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:267) ;
- [0208] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:268) ;
- [0209] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:153) ;
- [0210] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:269) ;
- [0211] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:270) ;
- [0212] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:271) ;
- [0213] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:267) ;
- [0214] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-

NH₂ (SEQ ID NO:272) ;

[0215] Ac-Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp- (β-homoGlu) - (D-Lys) -NH₂ (SEQ ID NO:263) ;

[0216] Ac-Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu- (N-Me-D-Lys) -NH₂ (SEQ ID NO:273) ;

[0217] 或

[0218] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen- (Phe (4-COOH)) - (Glu) (SEQ ID NO:274) ;

[0219] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen- (Phe (4-COOH)) - (β-homo-Glu) (SEQ ID NO:275) ;

[0220] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen- (Phe (4-tBu)) -Glu (SEQ ID NO:276) ;

[0221] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen- (Phe (4-tBu)) - (β-homo-Glu) (SEQ ID NO:277) ;

[0222] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen- (Phe (4-tBu)) -Glu (SEQ ID NO:276) ;

[0223] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Bip-Glu (SEQ ID NO:278) ;

[0224] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Bip- (β-homo-Glu) (SEQ ID NO:279) ;

[0225] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp- (β-homoGlu) (SEQ ID NO:280) ;

[0226] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen- (Phe- (4-COOH)) - (β-homoGlu) (SEQ ID NO:275) ;

[0227] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu (SEQ ID NO:281) ;

[0228] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal- (β-homoGlu) (SEQ ID NO:282) ;

[0229] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal- (β-homoGlu) (SEQ ID NO:283) ;

[0230] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu (SEQ ID NO:284) ;

[0231] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe (4-tBu) - (β-homoGlu) (SEQ ID NO:285) ;

[0232] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe (4-tBu) - (β-homoGlu) (SEQ ID NO:285) ;

[0233] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp- (β-homoGlu) (SEQ ID NO:280) ;

[0234] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal- (β-homoGlu) (SEQ ID NO:282) ;

[0235] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal- (β-homoGlu) (SEQ ID NO:283) ;

[0236] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal- (β-homoGlu) (SEQ ID NO:283) ;

[0237] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp- (β-homoGlu) (SEQ ID NO:280) ;

[0238] Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu (SEQ ID NO:281) ;

[0239] Ac-Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp- (β-homoGlu) -OH (SEQ ID NO:146) ;

[0240] Ac-Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen- (Phe- (4-COOH)) - (β-homoGlu) -OH (SEQ ID NO:286) ;

[0241] Ac-Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-OH (SEQ ID NO:128) ;

[0242] Ac-Pen- (N-Me-Arg) -Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal- (β-homoGlu) -OH (SEQ ID NO:

287) ;

[0243] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-OH (SEQ ID NO: 288) ;

[0244] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-OH (SEQ ID NO:289) ;

[0245] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-OH (SEQ ID NO:152) ;

[0246] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-OH (SEQ ID NO:152) ;

[0247] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-OH (SEQ ID NO: 146) ;

[0248] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-OH (SEQ ID NO: 287) ;

[0249] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-OH (SEQ ID NO: 288) ;

[0250] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-OH (SEQ ID NO: 288) ;

[0251] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-OH (SEQ ID NO: 146) ;

[0252] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-OH (SEQ ID NO:128) ;

[0253] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-NH₂ (SEQ ID NO: 290) ;

[0254] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β -homoGlu)-NH₂ (SEQ ID NO:291) ;

[0255] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-NH₂ (SEQ ID NO:292) ;

[0256] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-NH₂ (SEQ ID NO:155) ;

[0257] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-NH₂ (SEQ ID NO:293) ;

[0258] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-NH₂ (SEQ ID NO:294) ;

[0259] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-NH₂ (SEQ ID NO:165) ;

[0260] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-NH₂ (SEQ ID NO:165) ;

[0261] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-NH₂ (SEQ ID NO: 290) ;

[0262] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-NH₂ (SEQ ID NO:155) ;

[0263] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-NH₂ (SEQ ID NO:293) ;

[0264] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-NH₂ (SEQ ID NO:293);

[0265] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-NH₂ (SEQ ID NO:290);或

[0266] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-NH₂ (SEQ ID NO:292),

[0267] 其中在某些实施例中,肽或肽单体化合物的两个Pen残基之间存在二硫键。

[0268] 在某些实施例中,化合物中的任一个经可检测地标记。

[0269] 本发明进一步包括药物组合物,其包含本发明化合物中的任一个。在一个实施例中,药物组合物包含肠溶包衣,其中所述肠溶包衣在个体的下胃肠系统中保护和释放药物组合物。

[0270] 本发明进一步包括一种用于治疗罹患与 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的生物功能有关的病状的个体的方法,所述方法包含向人类授予有效量的本发明的化合物或组合物 (compoind)。

[0271] 在某些实施例中,病状选自由以下各项组成的群组:发炎性肠病 (IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病 (Crohn's disease)、乳糜泻 (非热带口炎性腹泻 (nontropical Sprue))、与血清反应阴性的关节病有关的肠病、显微镜下结肠炎、胶原性结肠炎、嗜酸性球性胃肠炎、放射疗法、化学疗法、直肠结肠切除术和回肠肛管吻合术之后引起的结肠袋炎、胃肠癌、胰脏炎、胰岛素依赖性糖尿病、乳腺炎、胆囊炎、胆管炎、胆管周围炎、慢性支气管炎、慢性鼻窦炎、哮喘、原发性硬化性胆管炎、胃肠道中的人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染、嗜酸性球性哮喘、嗜酸性球性食道炎、胃炎、结肠炎、显微镜下结肠炎、移植物抗宿主疾病、与放射疗法或化学疗法有关的结肠炎、如白血球粘附缺乏症-1中的与先天免疫障碍有关的结肠炎、慢性肉芽肿性疾病、1b型糖原贮积病、赫曼斯基-普德拉克综合症 (Hermansky-Pudlak syndrome)、薛迪克-东氏综合症 (Chediak-Higashi syndrome) 以及韦斯考特-奥德里奇综合症 (Wiskott-Aldrich Syndrome),或直肠结肠切除术和回肠肛管吻合术之后引起的结肠袋炎,和多种形式的胃肠癌、骨质疏松症、关节炎、多发性硬化症、慢性疼痛、体重增加以及抑郁症。在另一实施例中,所述病状是胰脏炎、胰岛素依赖性糖尿病、乳腺炎、胆囊炎、胆管炎、胆管周围炎、慢性支气管炎、慢性鼻窦炎、哮喘或移植物抗宿主疾病。在具体实施例中,病状是发炎性肠病,例如溃疡性结肠炎或克罗恩氏病。

[0272] 在具体实施例中,本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物抑制 $\alpha 4\beta 7$ 与MAdCAM的结合,和/或选择性抑制 $\alpha 4\beta 7$ 与MAdCAM的结合。

[0273] 在某些实施例中,个体是人类。

[0274] 在某些实施例中,肽二聚体化合物或肽单体化合物通过选自由以下各项组成的群组的授予形式授予:经口、静脉内、腹膜、皮内、皮下、肌肉内、鞘内、吸入、气化、雾化、舌下、经颊、肠胃外、直肠、经阴道以及局部。

[0275] 在具体实施例中,肽二聚体化合物或肽单体化合物以初始剂量,随后一个或多个后续剂量授予,并且任何两次剂量之间的最小间隔是小于1天的时间段,并且其中所述剂量中的每一个包含有效量的肽二聚体化合物。

[0276] 在具体实施例中,肽二聚体化合物或肽单体化合物的有效量足以实现选自由以下各项组成的群组中的至少一个:a) $\alpha 4\beta 7$ 整合素分子上MAdCAM结合位点的约50%或更高饱和度;b) 细胞表面上约50%或更高的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素表达抑制;以及c) $\alpha 4\beta 7$ 分子上MAdCAM结合位

点的约50%或更高饱和度和细胞表面上约50%或更高的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素表达抑制,其中i)所述饱和度和维持与不超过每天两次的给药频率相符的时间段;ii)所述抑制维持与不超过每天两次的给药频率相符的时间段;或iii)所述饱和度和所述抑制各自维持与不超过每天两次的给药频率相符的时间段。

[0277] 在具体实施例中,化合物或药物组合物经口、肠胃外或局部投予。在具体实施例中,其以选自由以下各项组成的群组的间隔投予:一整天、每小时、每四小时、每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每隔一天、每周、每两周以及每个月。

附图说明

[0278] 为了容易理解获得本发明的上文陈述和其它特征和优势的方式,在上文简单描述的本发明将参考其在附图中说明的特定实施例进行更具体描述。在理解这些图式仅描绘本发明的典型实施例并且因此不应认为其限制本发明的范围的情况下,将通过使用附图来以额外特异性和细节来描述并解释本发明。

[0279] 图1是显示C和N末端二聚的示意图。

[0280] 图2是显示一对整合素拮抗剂单体子单元(分别SEQ ID NOS 348和349,按在语句中出现的顺序)的示意图,根据本发明的代表性实施例,其中子单元在其各别C末端处进行比对并且经DIG连接子连接。

[0281] 图3提供示意图,其各自显示一对整合素拮抗剂单体子单元,其中子单元在其各别C末端(3A)或N末端(3B)处进行比对并且经连接子连接。在某些实施例中,连接子连接两个含有硫的氨基酸形成肽二聚体化合物。两个含有硫的氨基酸可以经连接子连接,所述连接子包含二卤化物、脂肪族链或PEG。举例来说,连接子可以通过在各单体子单元的C末端处连接含有硫的C末端氨基酸来连接两个单体子单元,或其可以通过在各单体子单元的N末端处连接含有硫的N末端氨基酸来连接两个单体子单元。在某些实施例中,连接子连接两个含有胺的氨基酸形成肽二聚体化合物。两个含有胺的氨基酸可以经连接子连接,所述连接子例如包含二卤化物、脂肪族链或PEG。举例来说,连接子可以通过在各单体子单元的C末端处连接含有胺的C末端氨基酸来连接两个单体子单元,或其可以通过在各单体子单元的N末端处连接含有胺的N末端氨基酸来连接两个单体子单元。

[0282] 图4显示肽X的结构。

[0283] 图5提供肽X产生的稳定性数据的概述,表明肽X对多种GI流体、代谢酶和肠道细菌稳定。

[0284] 图6显示肽X的临床前动物研究的结果,显示结肠炎小鼠中的剂量成比例PK-PD功效相关性。

[0285] 图7提供显示如FACS所测量肽X和维多珠单抗(vedolizumab)与人类全血中的多种细胞的结合特异性的曲线。对于各细胞类型,维多珠单抗结果显示于顶部曲线中,并且肽X结果显示于下部曲线中。

[0286] 图8是显示用媒介剂或肽X处理的DSS小鼠的平均内窥镜检查评分的曲线。

[0287] 图9提供来自媒介剂对照物或肽X处理的DSS小鼠的内窥镜检查图像。还显示来自不同研究的标准对照。白色圆圈指示结肠脆度。

[0288] 图10A和10B是显示用媒介剂或肽X处理之后血液(A)和脾脏(B)中的总 $\alpha 4\beta 7^+$ 记忆细

胞的曲线。 $\alpha 4\beta 7^+$ 记忆T细胞定义成CD4⁺、CD45RB^低、CD44^高、 $\alpha 4\beta 7^+$ 。数据以平均值+SEM的形式提供。n=每组10只小鼠。

[0289] 图11A和11B是显示MLN (A) 和派氏淋巴结 (Peyer's Patche) (B) 中 $\alpha 4\beta 7^+$ 记忆细胞相对于总细胞的百分比的曲线。 $\alpha 4\beta 7^+$ 记忆T细胞定义为CD4⁺、CD45RB^低、CD44^高、 $\alpha 4\beta 7^+$ 。数据以平均值±SEM的形式提供。N=1-每组的小鼠。

[0290] 图12是展示经口投予之后肽X在血浆、近端结肠和远端结肠中的暴露的曲线。

[0291] 图13A-13D提供显示小鼠DSS结肠炎模型中派氏淋巴结 (A)、血液 (B)、MLN (C) 以及脾脏 (D) 中的 $\alpha 4\beta 7^+$ 记忆T细胞的量的曲线。收集派氏淋巴结、MLN、脾脏和血液并且通过FACS分析 $\alpha 4\beta 7^+$ 记忆T细胞的含量。以平均值和SD形式给出数据。N=每组10只小鼠。通过单因素ANOVA评定统计显著性:*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$ 。百分比值和统计显著性是相对于媒介对照物的。

[0292] 图14是显示食蟹猕猴中给药7天之后CD4记忆 $\alpha 4\beta 7^+$ T细胞被肽X占据的受体占有率百分比的曲线。对于各动物,第6天时的受体占有率百分比根据第0天的预先给药对照物标准化。

[0293] 图15是各动物的受体占有率百分比对比肽X血浆浓度的曲线。

[0294] 图16是显示食蟹猕猴中CD4记忆T细胞上 $\alpha 4\beta 7$ 的表达的曲线。所示为各动物的根据第0天预先给药的对照物标准化的第6天的平均荧光强度 (MFI)。

[0295] 图17是显示食蟹猕猴血液中根据总CD4细胞标准化的循环 $\alpha 4\beta 7^+$ 记忆T细胞的提高百分比的曲线。

[0296] 图18A-18D提供显示鼠类15天慢性DSS模型中与抗体相当的肽XX降低结肠宏观组织病理学评分的曲线。*病理学家评估的总结肠评分 (0=正常,1=红斑,2=红斑、轻微水肿和少量糜烂,3=两处或更多处出血溃疡、发炎以及中等粘连,4=严重溃烂、伴随扩张的狭窄以及严重粘连)。

[0297] 图19显示15天慢性DSS结肠炎模型中肽XX减少的 $\beta 7^+$ 细胞向末端结肠的固有层中的浸润。以平均值和SD形式给出数据。N=每组10只小鼠。通过单因素ANOVA评定相对于媒介对照物的统计显著性:*: $p < 0.05$; **: $p < 0.005$; ***: $p < 0.0001$; ns:不显著。

[0298] 图20是显示整合素拮抗剂肽 (SEQ ID NO:348) 的示意图,其中Xaa⁴和Xaa¹⁰经二硫键连接。

[0299] 图21显示从用10mg/kg或90mg/kg与Alex 488结合的肽X处理,用抗Alex 488抗体染色的动物获得的PFA固定的小肠组织样品的免疫组织化学。

[0300] 图22提供显示慢性DSS模型中用肽X处理导致 $\alpha 4\beta 7^+$ B细胞向固有层中的浸润降低的曲线。

具体实施方式

[0301] 本发明大体上涉及已显示具有整合素拮抗剂活性的肽,包括肽单体化合物和肽二聚体化合物。如本文所展示,本发明的肽是当经口投予时具有最小全身暴露的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的选择性拮抗剂,并且在IBD鼠类模型中有效阻断T细胞复位和防止粘膜破坏。在鼠类结肠炎模型中,本发明的肽化合物阻断T细胞运输和减少组织病理学。

[0302] 在具体实施例中,本发明涉及包含杂单体子单元或均单体子单元的多种肽单体化

合物或肽二聚体化合物,其通过二硫键、内酰胺键、烯炔键、三唑键、硒醚键或二硒键形成环状结构。在某些实施例中,肽单体化合物或肽二聚体化合物的一个或两个单体子单元包含分子内键来形成环状肽单体化合物或环状单体子单元。肽单体化合物和肽二聚体化合物的单体子单元的环状结构已经显示效能和选择性提高,并且还提高经口传递的稳定性。肽单体子单元和肽二聚体化合物的环状结构的非限制性代表性图示显示于图2中。

[0303] 定义

[0304] 如本文所用,除非上下文另外明确规定,否则单数形式“一种(a/an)”和“所述”包括复数个参考物。

[0305] 如本发明中所使用,以下术语具有指定含义:

[0306] 如本文所用,术语“肽”广泛指经肽键接合在一起的两个或更多个氨基酸的序列。应理解,这一术语不包含特定长度的氨基酸聚合物,也不打算暗示或区分多肽是使用重组技术、化学或酶促合成产生还是天然存在的。

[0307] 如本文所用的术语“DRP”指的是富含二硫键的肽。

[0308] 如本文所用的术语“二聚体”广泛指包含两个或更多个子单元的肽,其中子单元是在C末端或N末端连接的肽(例如DRP)。二聚体还包括包含经一个或多个内部氨基酸残基或其衍生物连接的两个子单元的肽。子单元中的每一个可以经其N末端、C末端或内部氨基酸或其衍生物连接到另一个子单元,这对于两个子单元中的每一个来说都可以不同。本发明的二聚体可以包括均二聚体和杂二聚体并且用作整合素拮抗剂。肽二聚体化合物在本文中可以使用以下命名法描述: $[X_n]_2$,这表明肽二聚体包含方括号中定义的两个单体子单元(例如 X_n ,其中X表示氨基酸并且n表示肽中氨基酸的数目)。连接两个肽子单元的连接子部分可以如下所示: $[X_n]_2-L$ 或 $L-[X_n]_2$,其中L是连接子。其它化学部分(例如可检测标记)可使用与连接子类似的方式显示。

[0309] 如本文所用的术语“L-氨基酸”指的是氨基酸的“L”异构形式,并且相对来说术语“D-氨基酸”指的是氨基酸的“D”异构形式。本文所述的氨基酸残基优选是“L”异构形式,然而,“D”异构形式的残基可以经任何L-氨基酸残基取代,只要肽保持所要功能。

[0310] 如本文所用,术语“ NH_2 ”指的是多肽的氨基末端处存在的游离氨基。如本文所用,术语“OH”指的是肽的羧基末端处存在的游离羧基。另外,如本文所用,术语“Ac”指的是通过使多肽的C末端或N末端或肽中的任何氨基酸酰化进行的乙酰基保护。如本文所用的术语“ NH_2 ”在例如 $CONH_2$ 的情形中还指C末端酰胺基。

[0311] 如本文所用,术语“羧基”指的是 $-CO_2H$ 。

[0312] 如本文所用,术语“电子等排体”或“电子等排体置换”指的是生理化学和/或结构特性与规定氨基酸类似的任何氨基酸或其它类似物部分。在具体实施例中,氨基酸的“电子等排体”或“适合电子等排体”是同一类别的另一个氨基酸,其中氨基酸基于打算与极性溶剂(如水)接触的侧链的倾向属于以下类别:疏水性(与水接触的倾向低)、极性或带电(积极有利的与水接触)。说明性带电氨基酸残基包括赖氨酸(+)、精氨酸(+)、天冬氨酸(-)以及谷氨酸(-)。说明性极性氨基酸包括丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、组氨酸以及酪氨酸。说明性疏水性氨基酸包括丙氨酸、缬氨酸、白氨酸、异白氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、半胱氨酸以及甲硫氨酸。氨基酸甘氨酸不具有侧链并且难以分配到上述类别中的一个。然而,甘氨酸通常存在于蛋白质表面(通常在回路内),向这些区域提供高柔韧性,并且电子等排

体可以具有类似特征。脯氨酸具有相反作用,通过对多肽链的区段强加特定扭转角度而向蛋白质结构提供刚度。在某些实施例中,电子等排体是氨基酸的衍生物,例如与参考氨基酸相比具有一个或多个经修饰的侧链的衍生物。

[0313] 如本文所用,术语“环状”指的是多肽分子的一部分例如通过形成二硫桥键或其它类似键(例如内酰胺键)连接到多肽分子的另一部分形成闭环的反应。在具体实施例中,本文所述的肽单体化合物或肽二聚体化合物的单体子单元经肽单体或单体子单元中存在的两个氨基酸残基之间的分子内键环化。

[0314] 如本文所用,术语“子单元”指的是在C末端或N末端处接合形成二聚体肽组合物的一对多肽单体中的一个。

[0315] 如本文所用,术语“连接器”广泛指能够将多个肽单体子单元连接在一起形成二聚体的化学结构。

[0316] 如本文所用,术语“受体”指的是细胞表面上或细胞内部中对特定化学基团或分子具有亲和力的分子的化学基团。二聚体肽和靶向的整合素之间的结合可以提供适用诊断工具。

[0317] 如本文所用,术语“整合素相关疾病”指的是由于整合素结合而显现并且可以通过投予整合素拮抗剂来治疗的适应症。

[0318] 如本文所用,术语“疾病”、“病症”和“病状”可互换使用。

[0319] 如本文所用,“抑制”、“治疗(treatment、treating)”和“改善”可互换使用并且指的是例如在个体(例如哺乳动物)中停滞症状、延长存活期、部分或完全改善症状,以及部分或完全根除病状、疾病或病症。

[0320] 如本文所用,“预防(prevent或prevention)”包括(i)预防或抑制个体(例如哺乳动物)中出现疾病、损伤或病状,具体来说当这类个体容易患所述病状但尚未诊断出患病时;或(ii)降低个体中将出现疾病、损伤或病状的可能性。

[0321] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”代表本发明化合物的盐或两性离子形式,它们是水或油可溶解或可分散的,适于治疗疾病而无过度毒性、刺激和过敏反应;这与合理的效益/风险比相称,并且对其预定用途有效。可以在化合物的最终分离和纯化期间制备盐或独立地通过用适合酸处理氨基来制备盐。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐(羟乙磺酸盐)、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、萘磺酸盐、烟碱酸盐、2-萘磺酸盐、乙二酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐以及十一烷酸盐。另外,本发明化合物中的氨基可以用甲基、乙基、丙基以及丁基氯化物、溴化物以及碘化物;硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯以及硫酸二戊酯;癸基、月桂基、肉豆蔻基以及固醇氯化物、溴化物以及碘化物;以及苯甲基溴化物和苯乙基溴化物季铵化。可用于形成治疗学上可接受的加成盐的酸的实例包括无机酸,例如氢氯酸、氢溴酸、硫酸以及磷酸;和有机酸,例如乙二酸、顺丁烯二酸、丁二酸以及柠檬酸。在某些实施例中,本文所述的肽单体化合物或肽二聚体化合物中的任一个可以是盐形式,例如乙酸盐。

[0322] 如本文所用,术语“N(α) 甲基化”描述氨基酸的 α 胺的甲基化,一般也称为N-甲基化。

[0323] 如本文所用,术语“对称甲基化”或“Arg-Me-sym”描述精氨酸的胍基的两个氮的对称甲基化。另外,术语“不对称甲基化”或“Arg-Me-asym”描述精氨酸的胍基的单个氮的甲基化。

[0324] 如本文所用,术语“酰化有机化合物”指的是具有羧酸官能基的多种化合物,例如其可用于在形成C末端二聚体之前使氨基酸子单元的N末端酰化。酰化有机化合物的非限制性实例包括环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯乙酸、3-苯基丙酸、丁二酸、戊二酸、环戊烷甲酸、3,3,3-三氟丙烯酸、3-氟甲基丁酸、四氢-2H-吡喃-4-甲酸。

[0325] 全部肽序列都是根据公认的规约书写,由此 α -N-末端氨基酸残基在左边并且 α -C末端在右边。如本文所用,术语“ α -N-末端”指的是肽中的氨基酸的游离 α -氨基,并且术语“ α -C-末端”指的是肽中的氨基酸的游离 α -羧酸末端。肽序列可以显示于表中,其可以另外披露额外部分,例如本发明化合物的某些实施例中存在的N末端或C末端化学修饰、连接子、结合物和/或标记。

[0326] 应注意术语“包含”打算是开放式的并且允许但不要求纳入额外元件或步骤。当本文使用术语“包含”时,因此也涵盖和披露术语“由……组成”。

[0327] 如本文所用,术语“氨基酸”或“任何氨基酸”指的是任何和全部氨基酸,包括天然存在的氨基酸(例如 α -氨基酸)、非天然氨基酸、经修饰的氨基酸以及非天然氨基酸。包括D-氨基酸和L-氨基酸。天然氨基酸包括自然界中存在的那些氨基酸,例如组合成肽链以形成一大批蛋白质的构造块的23个氨基酸。这些主要是L立体异构体,但细菌包膜和一些抗生素中存在一些D-氨基酸。“非标准”天然氨基酸是吡咯赖氨酸(产甲烷生物体和其它真核生物中存在)、硒代半胱氨酸(许多非真核生物以及大部分真核生物中存在)以及N-甲酰基甲硫氨酸(细菌、线粒体和叶绿体中由初始密码子AUG编码)。“非天然(Unnatural或非-natural)”氨基酸是天然存在或化学合成的非蛋白型氨基酸(即并非天然编码或存在于遗传密码中的那些)。已知超过140种天然氨基酸并且可能有几千种或更多种组合。“非天然”氨基酸的实例包括 β -氨基酸(β^3 和 β^2)、高氨基酸、脯氨酸和丙酮酸衍生物、3-取代的丙氨酸衍生物、甘氨酸衍生物、环取代的苯丙氨酸和酪氨酸衍生物、直链核心氨基酸、二氨基酸、D-氨基酸、 α -甲基氨基酸以及N-甲基氨基酸。非天然或非天然氨基酸还包括经修饰的氨基酸。“经修饰的”氨基酸包括已经化学修饰以包括氨基酸上天然不存在的基团或化学部分的氨基酸(例如天然氨基酸)。

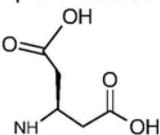
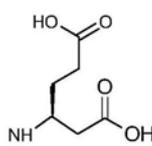
[0328] 在很大程度上,本文所用的天然存在和非天然存在的氨基酰基残基的名称遵循IUPAC委员会关于有机化学方法命名法(Nomenclature of Organic Chemistry)和IUPAC-IUB委员会关于生物化学命名法(Biochemical Nomenclature)建议的命名规范,如“ α -氨基酸命名法(Nomenclature of α -Amino Acids)(推荐,1974)”生物化学(Biochemistry),14(2), (1975)中所述。在本说明书和所附权利要求书中所用的氨基酸和氨基酰基残基的名称和缩写与那些建议不同的情况下,将向读者明确。适用于描述本发明的一些缩写在下表1中定义。

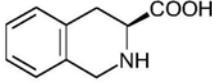
[0329] 表1. 定义和缩写

[0330]

缩写	定义
DIG	二乙醇酸(连接子)
Dap	二氨基丙酸
Dab	二氨基丁酸
Pen	青霉素
Sar	肌氨酸
Cit	瓜氨酸
Cav	刀豆氨酸
Phe(4-胍基)或 4-Guan	4-胍-苯丙氨酸
N-Me-Arg; N(α)甲基化	N-甲基-精氨酸
Ac-	乙酰基
2-Nal	2-萘基丙氨酸
1-Nal	1-萘基丙氨酸
Bip	联苯基丙氨酸
O-Me-Tyr	酪氨酸(O-甲基)
N-Me-Lys	N-甲基-赖氨酸
N-Me-Lys (Ac)	N- ϵ -乙酰基-D-赖氨酸
3,3-二苯基 Ala	3,3 二苯丙氨酸
3,3-二苯基 Gly	3,3-二苯基甘氨酸
NH ₂	游离胺
CONH ₂	酰胺
COOH	酸
Phe(4-F)	4-氟-苯丙氨酸
PEG13	具有 13 个聚乙二醇单元的双官能 PEG 连接子
PEG25	具有 25 个聚乙二醇单元的双官能 PEG 连接子
PEG1K	聚乙二醇分子量为 1000Da 的双官能 PEG 连接子
PEG2K	聚乙二醇分子量为 2000Da 的双官能 PEG 连接子
PEG3.4K	聚乙二醇分子量为 3400Da 的双官能 PEG 连接子
PEG5K	聚乙二醇分子量为 5000Da 的双官能 PEG 连接子

[0331]

IDA	β -Ala-亚氨基二乙酸 (连接子)
IDA-Palm	β -Ala (棕榈基)-亚氨基二乙酸
HPhe homoPhe	高苯丙氨酸
Ahx	氨基己酸
Me	甲基
三嗪	氨基丙基三嗪二酸
Boc-三嗪	Boc-三嗪二酸
三氟丁酸	用 4,4,4-三氟丁酸乙酰化
2-甲基-三氟丁酸	用 2-甲基-4,4,4-丁酸乙酰化
三氟戊酸	用 5,5,5-三氟戊酸乙酰化
1,4-苯二乙酸	对苯二乙酸 (连接子)
1,3-苯二乙酸	间苯二乙酸 (连接子)
DTT	二硫苏糖醇
Nle	正白氨酸
β -HTrp 或 β -homoTrp	β -高色氨酸
β -HPhe 或 β -homoPhe	β -高苯丙氨酸
Phe(4-CF ₃)	4-三氟甲基苯丙氨酸
β -Asp	β -天冬氨酸 
β -HGlu β -homoGlu	β -高谷氨酸 
2-2-茚满	2-氨基茚满-2-甲酸
1-1-茚满	1-氨基茚满-1-甲酸
Cpa	环戊基丙氨酸
Orn	鸟氨酸
Aoc	2-氨基辛酸
Cba	环丁基丙氨酸
HCha	高环己基丙氨酸
环丁基	环丁基丙氨酸
β -HPhe 或 β -homoPhe	β -高苯丙氨酸
Hasp 或 homoAsp	高天冬氨酸
HLys 或 homoLys	高赖氨酸
HCys 或 homoCys	高半胱氨酸

HGlu 或 homoGlu	高谷氨酸
HomoLeu 或 homoLeu	高白氨酸
Gla	γ -羧基-谷氨酸
Tic	(3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸 
Phe(4CF3)	Phe(4-三氟甲基 3-(4-三氟甲基-苯基)丙酸
Phe(2,4-二 Cl)	(S)-Fmoc-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙酸
Phe(3,4-二 Cl)	(S)-Fmoc-2-氨基-3-(3,4-二氯苯基)丙酸
Pen(=O)	青霉胺亚砷
Aic	氨基茛满-2-甲酸
Phe(2-氨甲酰基)	L-2-氨甲酰基苯丙氨酸
Phe(3-氨甲酰基)	L-3-氨甲酰基苯丙氨酸
Phe(4-氨甲酰基)	L-4-氨甲酰基苯丙氨酸
Phe(4-COOH)	(4-羧基-叔丁基)-L-苯丙氨酸
Phe(4-OMe)	(S)-4-甲氧基苯丙氨酸
Phe(4-tBu)	2-氨基-3-(4-叔丁基-苯基)丙酸
Phe(4-F)	4-氟-L-苯丙氨酸
Glu(OMe)	L-谷氨酸 g-甲酯
β -叠氮基-Ala-OH	β -叠氮基-丙氨酸
Aoc	8-氨基-辛酸

[0332]

[0333] 本发明的各方面包括包含两个单体子单元的肽二聚体化合物,其中肽二聚体化合物是 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的拮抗剂。本发明的相关方面包括肽拮抗剂的单体子单元。肽二聚体化合物中存在的单体子单元在其C末端或N末端处连接(例如图1中所示)或经内部氨基酸残基(例如经连接子部分)连接。在具体实施例中,两个单体子单元经其各别N末端连接,两个单体子单元经其各别C末端连接,或两个单体子单元经内部氨基酸残基连接。在其它实施例中,一个单体子单元经其N末端、C末端或内部氨基酸中的任一个连接到另一单体子单元(经其N末端、C末端或内部氨基酸中的任一个),并且键可以经肽二聚体化合物的两个单体子单元上的相同或不同氨基酸残基产生。在另一相关实施例中,本发明的肽二聚体化合物的单体子单元经其N末端和其C末端两个连接。在一个实施例中,连接单体子单元的两个N末端;在一个实施例中,连接单体子单元的两个C末端;以及在一个实施例中,肽二聚体化合物的第一单体子单元的N末端连接到第二单体子单元的C末端,以及肽二聚体化合物的第一单体子单元的C末端连接到第二单体子单元的N末端。

[0334] 本发明的连接子部分可以包括与本文中的传授相容的任何结构、长度和/或尺寸。在某些实施例中,连接子部分选自由以下各项组成的非限制性群组: DIG、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-Ac、IDA-异戊酸、ADA三嗪、三嗪-Boc、间苯二甲酸、1,3-苯二乙酸、Glu、Asp、D-Glu、D-Asp、1,4-苯二乙酸、联苯二乙酸、环丙基乙酸、丁二酸、戊二酸、十二烷二酸、适合脂肪族二酸、适合芳香族二酸、杂芳香族化合物以及分子量为约400Da到约40,000Da的聚乙二醇。当连接子是IDA、ADA或具有游离胺的任何连接子时,其可以使用选自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化: 2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基、月桂基、三

氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4-甲酸、丁二酸以及戊二酸、具有10到20个碳单元的直链脂肪族酸、胆酸和其它胆汁酸。在一些情况下,小PEG (PEG4-PEG13)、Glu、IsoGlu或Asp用作酰化之前的间隔基团。

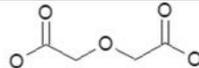
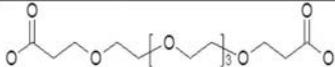
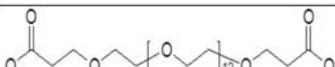
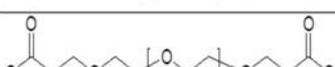
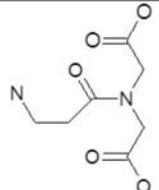
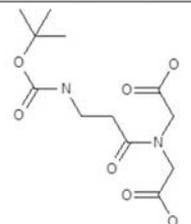
[0335] 在某些实施例中,连接子通过连接两个含有硫的C末端或N末端氨基酸来连接两个单体子单元。在一些实施例中,两个含有硫的氨基酸经包含二卤化物、脂肪族链或PEG的连接子连接。在某些实施例中,连接子通过在各单体子单元的C末端处连接含有硫的C末端氨基酸来连接两个单体子单元。在某些实施例中,连接子通过在各单体子单元的N末端处连接含有硫的N末端氨基酸来连接两个单体子单元。在某些实施例中,连接子通过将一个单体子单元的含有硫的C末端氨基酸连接到另一个单体子单元的含有硫的N末端氨基酸来连接两个单体子单元。在一些实施例中,两个含有硫的氨基酸经包含以下的连接子连接:同型双官能顺丁烯二酰亚胺交联剂、二卤化物、1,2-双(溴单甲基)苯、1,2-双(氯单甲基)苯、1,3-双(溴单甲基)苯、1,3-双(氯单甲基)苯、1,4-双(溴单甲基)苯、1,4-双(氯单甲基)苯、3,3'-双-溴甲基-联苯或2,2'-双-溴甲基-联苯。具体卤乙酰基交联剂含有碘乙酰基或溴乙酰基。这些同双官能连接子可以含有包含PEG或脂肪族链的间隔基团。在具体实施例中,连接子是双官能连接子(例如二酸、二胺、二卤化物、N-羟基丁二酰亚胺(NHS)活化的二酯、双-顺丁烯二酰亚胺,其可能能够经胺、酯、硫醚、二硫基或醚键连接两个单体子单元。

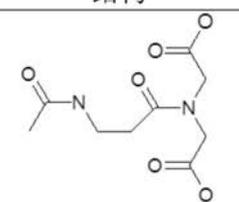
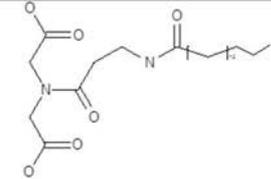
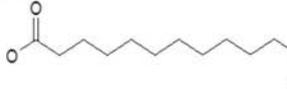
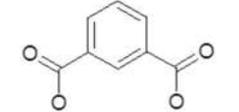
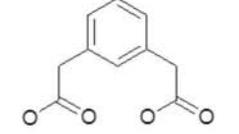
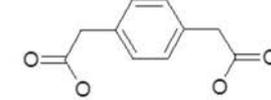
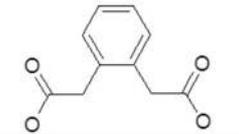
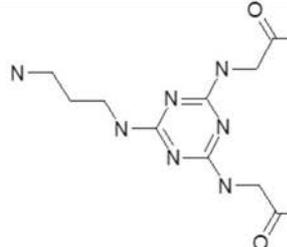
[0336] 在某些实施例中,连接子选自由以下各项组成的群组: DIG、PEG4、PEG4-生物素、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、ADA、Boc-IDA、戊二酸、间苯二甲酸、1,3-苯二乙酸、1,4-苯二乙酸、1,2-苯二乙酸、三嗪、Boc-三嗪、IDA-生物素、PEG4-生物素、AADA、脂肪族化合物、芳香族化合物、杂芳香族化合物以及分子量为约400Da到约40,000Da的聚乙二醇类连接子。在具体实施例中,连接子是双官能连接子(例如二酸、二胺、二卤化物、N-羟基丁二酰亚胺(NHS)活化的二酯、双-顺丁烯二酰亚胺,其可能能够经胺、酯、硫醚、二硫基或醚键连接两个单体子单元。适合连接子部分的非限制性实例提供于表2中。

[0337] 在具体实施例中,本文所述的肽二聚体化合物(例如根据式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)或式(H)的肽二聚体化合物)中的任一个包含经本文所述的任何连接子连接的两个单体子单元;并且本文所述的肽单体化合物(例如根据式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)、式(V)(包括V-A)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的肽单体化合物)中的任一个包含本文所述的任何连接子。

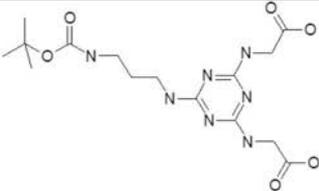
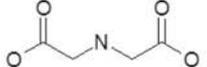
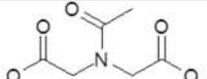
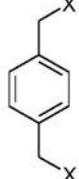
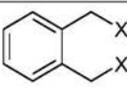
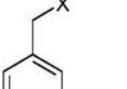
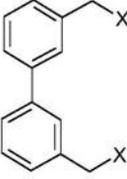
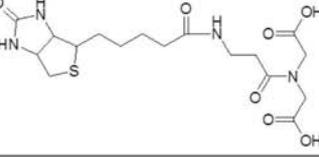
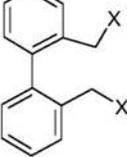
[0338] 表2. 说明性连接子部分

[0339]

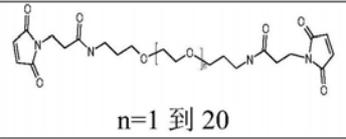
缩写	描述	结构
DIG	二乙醇酸,	
PEG4	具有 4 个聚乙二醇单元的双官能 PEG 连接子	
PEG13	具有 13 个聚乙二醇单元的双官能 PEG 连接子	
PEG25	具有 25 个聚乙二醇单元的双官能 PEG 连接子	
PEG1K	聚乙二醇分子量为 1000Da 的双官能 PEG 连接子	
PEG2K	聚乙二醇分子量为 2000Da 的双官能 PEG 连接子	
PEG3.4K	聚乙二醇分子量为 3400Da 的双官能 PEG 连接子	
PEG5K	聚乙二醇分子量为 5000Da 的双官能 PEG 连接子	
IDA	β -Ala-亚氨基二乙酸	
Boc-IDA	Boc- β -Ala-亚氨基二乙酸	

缩写	描述	结构
Ac-IDA	Ac-β-Ala-亚氨基二乙酸	
IDA-Palm	棕榈基-β-Ala-亚氨基二乙酸	
GTA	戊二酸	
PMA	庚二酸	
AZA	壬二酸	
DDA	十二烷二酸	
IPA	异酞酸	
1,3-PDA	1,3-苯二乙酸	
1,4-PDA	1,4-苯二乙酸	
1,2-PDA	1,2-苯二乙酸	
三嗪	氨基丙基三嗪二酸	

[0340]

缩写	描述	结构
Boc-三嗪	Boc-三嗪二酸	
ADA	氨基二乙酸	
AADA	n-乙酰基氨基乙酸	
PEG4-生物素	PEG4-生物素 (产品编号 10199, QuantaBioDesign)	
1,4 BMB	1,4-双(卤基-单甲基)苯	 X=Cl, Br
1,2 BMB	1,2-双(卤基-单甲基)苯	 X=Cl, Br
1,3 BMB	1,3-双(卤基-单甲基)苯,	 X=Cl, Br
1,3 BMBip	3,3'-双-卤基甲基-联苯	 X=Cl, Br
IDA-生物素	N-生物素-β-Ala-亚氨基二乙酸	
2,2 BMBip	2,2'-双-卤基甲基-联苯	

[0341]

缩写	描述	结构
		X=Cl, Br
[0342] BMal	双-Mal-dPEG	 n=1 到 20

[0343] 当连接子是IDA、ADA或具有游离胺的任何连接子时,其可以例如使用选自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基、月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸、具有10到20个碳单元的直链脂肪族酸、胆酸和其它胆汁酸。在一些情况下,小PEG (PEG4-PEG13)、Glu、IsoGlu或Asp用作酰化之前的间隔基团。应理解结合到连接子或另一氨基酸之后,肽化化合物的氨基酸残基可能发生结构改变,例如酸可能变成酰胺。提到具体氨基酸残基涵盖结合到连接子之后或与肽化化合物的另一氨基酸形成分子内键之后任何改变的结构形式的氨基酸残基。

[0344] 本发明的各方面涉及经二硫键、内酰胺键、烯炔键、三唑键、硒醚键或二硒键形成环状结构的多种肽单体化合物。各肽单体的环状结构已经显示提高分子的效能和选择性。

[0345] 在具体实施例中,本发明的肽单体化合物和肽二聚体化合物(在本文中还统称为“肽化合物”)可以包含一个或多个末端修饰基团。在某些实施例中,肽化化合物的末端经修饰以包含选自由以下各项组成的非限制性群组的末端修饰基团: DIG、PEG4、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG4K、PEG5K、分子量为400Da到40,000Da的聚乙二醇、IDA、ADA、戊二酸、丁二酸、间苯二甲酸、1,3-苯二乙酸、1,4-苯二乙酸、1,2-苯二乙酸、AADA,以及脂肪族化合物、芳香族化合物和杂芳香族化合物。在某些实施例中,肽化化合物的N末端或C末端连接到修饰基团。在某些实施例中,肽化化合物的N末端经一到三个适合基团修饰,所述基团例如式(I)或(I-A)的Xaa¹、Xaa²以及Xaa³所表示。N末端可以进一步经酰化。在一些情况下,N末端进一步包含连接子部分或其它修饰基团。类似地,在某些实施例中,肽的C末端经适合基团修饰。举例来说,C末端可以经酰化。在一些情况下,C末端进一步包含连接子部分,例如(但不限于)本文所披露的那些中的任一个。在某些实施例中,C末端包含NH₂或OH。

[0346] 本发明进一步包括肽已经被多种经修饰氨基酸取代的多种肽单体化合物和肽二聚体化合物。举例来说,一些肽包括Tic、Phe(2-氨基甲酰基)、Phe(3-氨基甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)、Phe(4-tBu)、Homo-Phe、Aic、Cit、Glu(OMe)、Dab、Dap、Pen、Sar、Cit、Cav、homoLeu、2-Nal、D-1-Nal、D-2-Nal、Bip、O-Me-Tyr、β-homoTrp、β-homoPhe、β-homoGlu、Phe(4-CF₃)、2-2-茛满、1-1-茛满、环丁基、Gla、Phe(4-NH₂)、homoPhe、1-Nal、Nle、高氨基酸、D-氨基酸、3-3-二Phe、环丁基-Ala、HCha、Bip、β-Glu、Phe(4-胍基)、Phe(4-氨基甲酰基)以及多种N-甲基化氨基酸。本发明涵盖的非天然氨基酸的额外非限制性实例显示于表1中。所属领域的技术人员应了解,可以进行额外取代来实现类似所要结果,并且这类取代在本发明的传授和精神内。

[0347] 一方面,本发明提供包含两个经连接的式(I)的子单元的肽二聚体化合物:

[0348] Xaa¹-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴-Xaa⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-Xaa¹⁴

[0349] (式(I))

- [0350] 或其药学上可接受的盐,
- [0351] 其中肽二聚体化合物的一个或两个子单元在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含二硫键、内酰胺键、烯炔键、三唑键、硒醚键或二硒键,并且另外其中式(I)表示二聚体分子的单体子单元,单体子单元连接形式肽二聚体化合物,并且其中:
- [0352] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0353] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0354] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0355] Xaa⁴是能够与Xaa¹⁰形成键的任何氨基酸;
- [0356] Xaa⁵选自由以下各项组成的群组:N-Me-Arg、Arg、N-Me-Lys、Phe(4-胍基胍基)、Phe(4-氨基甲酰基)、Cit、Phe(4-NH₂)、N-Me-homoArg、homoArg、Tyr、Dap、Dab、Arg-Me-sym、Arg-Me-asym、Cav以及His;
- [0357] Xaa⁶是Ser、Gly、Thr或Ile;
- [0358] Xaa⁷是Asp、D-Asp、Asp(OMe)或N-Me-Asp;
- [0359] Xaa⁸选自由以下各项组成的群组:Thr、Val、Ile、Leu、homoLeu、Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Tyr、Trp、Met、Nle以及N-甲基氨基酸,包括N-Me-Thr;
- [0360] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组:Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、Ala、Phe、Glu、Ile、Val、N-丁基Ala、N-戊基Ala、N-己基Ala、环丁基Ala、环戊基Ala、Leu、Nle、Cba、homoLeu、Cpa、Aoc以及N-Me-Leu;
- [0361] Xaa¹⁰是能够与Xaa⁴形成键的任何氨基酸;
- [0362] Xaa¹¹不存在或选自由以下各项组成的群组:芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸以及Tic;
- [0363] Xaa¹²不存在或选自由以下各项组成的群组:芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、Tic、Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、Asn、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-Tyr、D-Lys、D-Ile、D-His、N-Me-Glu、N-Me-Asp、α-homoGlu、联苯基-Gly、联苯基-Ala、Homo-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr以及Val,以及相应D-氨基酸和电子等排体;
- [0364] Xaa¹³是不存在或Pro或任何氨基酸;以及
- [0365] Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组:具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys、D-Pen、Asp、Glu、D-Asp、D-Glu以及HomoSer、Asp、Glu、HomoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。
- [0366] 在式(I)的某些实施例中,Xaa⁷是Asp、D-Asp或N-Me-Asp。在式(I)的某些实施例中,Xaa⁷是Asp、Asp(OMe)或N-Me-Asp。在某些实施例中,Xaa⁷是Asp或N-Me-Asp。在某些实施例中,Xaa⁷是Asp。
- [0367] 在式(I)的某些实施例中,Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组:Tic、Phe(2-氨基甲酰基)、Phe(3-氨基甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)、Phe(4-tBu)、Phe(4-CF₃)、Phe(3-CF₃)、Phe(CF₃)、homo-Phe、D-Phe、Phe(2,3-二-C1)、Phe(3,4-二-C1)、N-Me-Tyr、N-Me-Phe、Phe(4-F)、Phe(3-F)、Phe(4-Me)、Phe(3-Me)、Phe(2-Me)、Phe(3,4-二-Me)、Phe(2,4-二-Phe)、β-甲基Phe以及联苯基-Ala。

[0368] 在式(I)的具体实施例中, Xaa¹²选自由以下各项组成的群组: Aic、Gln、Cit、Glu(Ome)、Asn、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-Tyr、D-Lys、D-Ile、D-His、N-Me-Glu、N-Me-Asp、 α -homoGlu、联苯基-Gly、联苯基-Ala、Homo-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr以及Val。

[0369] 在式(I)的具体实施例中, Xaa¹²选自由以下各项组成的群组: 芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、 β -homoGlu、Tic以及相应D-氨基酸和电子等排体。

[0370] 在式(I)的具体实施例中, Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组: 具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、homoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、homoCys、Pen、D-homoCys、D-Cys以及D-Pen。

[0371] 在式(I)的具体实施例中, Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组: 具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、homoLys、D-Dap、D-Dab、Cys、homoCys、Pen以及D-Orn。

[0372] 在式(I)的一个实施例中, Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组: 具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys、D-Pen、Asp、Glu、D-Asp、D-Glu以及HomoSer。

[0373] 在式(I)的另一个实施例中, Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组: Asp、Glu、homoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。

[0374] 在式(I)的具体实施例中, 肽二聚体化合物的各子单元的两个C末端氨基酸具有酸性官能基, 并且它们经二胺连接子反转连接来连接。

[0375] 在式(I)的具体实施例中, Xaa⁵选自由以下各项组成的群组: Cit、Phe(4-氨甲酰基)以及N-Me-homoArg; Xaa⁸选自由以下各项组成的群组: Leu、homoLeu、Nle以及Val; Xaa⁹选自由以下各项组成的群组: Cba、homoLeu以及Cpa; Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu); Xaa¹²选自由以下各项组成的群组: Aic、Gln、Cit、Glu(Ome)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr以及Val; 或Xaa¹³是Pro。

[0376] 在式(I)的具体实施例中, Xaa⁵选自由以下各项组成的群组: Cit、Phe(4-氨甲酰基)以及N-Me-homoArg。在式(I)的具体实施例中, Xaa⁸选自由以下各项组成的群组: Leu、homoLeu、Nle以及Val。在式(I)的具体实施例中, Xaa⁹选自由以下各项组成的群组: Cba、homoLeu以及Cpa。在式(I)的具体实施例中, Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu)。在式(I)的具体实施例中, Xaa¹²选自由以下各项组成的群组: Aic、Gln、Cit、Glu(Ome)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr以及Val。在式(I)的具体实施例中, Xaa¹³是Pro。

[0377] 在式(I)的具体实施例中, Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)、Phe(4-tBu)、Phe(4-CF₃)、Phe(3-CF₃)、Phe(CF₃)、homo-Phe、D-Phe、Phe(2,3-二-Cl)、Phe(3,4-二-Cl)、N-Me-Tyr、N-Me-Phe、Phe(4-F)、Phe(3-F)、Phe(4-Me)、Phe(3-Me)、Phe(2-Me)、Phe(3,4-二-Me)、Phe(2,4-二-Phe)、 β -甲基Phe或联苯基-Ala。

[0378] 在式(I)的具体实施例中, Xaa¹²选自由以下各项组成的群组: Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、Asn、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-Tyr、D-Lys、D-Ile、D-His、N-Me-Glu、N-Me-Asp、 α -homoGlu、联苯基-Gly、联苯基-Ala、Homo-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr以及Val。

[0379] 在式(I)的具体实施例中, Xaa⁷是Asp、D-Asp或N-Me-Asp; Xaa⁹选自由以下各项组成的群组: Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、Ala、Phe、Glu、Ile、Val、N-丁基Ala、N-戊基Ala、N-己基Ala、环丁基Ala、Leu、Nle、Cba、homoLeu、Aoc以及N-Me-Leu; Xaa¹²不存在或选自由以下各项组成的群组: 芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、 β -homoGlu、Tic以及相应D-氨基酸和电子等排体; Xaa¹³是不存在或Pro; 以及Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组: 具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys以及Pen。

[0380] 在式(I)的具体实施例中, Xaa⁷是Asp、Asp(OMe)或N-Me-Asp。

[0381] 在某些实施例中, 直接处于Xaa¹⁰的C末端的氨基酸残基选自芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸以及Tic。在某些实施例中, 直接处于Xaa¹⁰的C末端的氨基酸是芳香族氨基酸。在化合物是肽二聚体的某些实施例中, Xaa¹⁴是Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab或D-Orn。在某些实施例中, Xaa¹⁴是Cys、homoCys或Pen。在某些实施例中, Xaa¹⁴或C末端包含NH₂或OH。

[0382] 在某些实施例中, C末端氨基酸中的游离胺例如经乙酰基封端。

[0383] 在本文所述的任何化学式的某些实施例中, 当位于肽化合物的N末端时, 例如结合于肽化合物的N末端氨基酸时, Xaa¹、Xaa²或Xaa³可以仅为Ac。在本文所述的多种化学式中的任一个的任何化合物的具体实施例中, Xaa¹是Ac, 并且Xaa²和Xaa³都是不存在或任何氨基酸。

[0384] 在某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰是能够彼此结合的氨基酸残基。能够彼此结合的氨基酸是所属领域中已知的, 并且本文描述彼此结合的特定氨基酸残基和所形成的键的多个实例。在具体实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰能够经共价键彼此结合。在某些实施例中, 通过Xaa⁴和Xaa¹⁰上的侧链基团产生共价键。在具体实施例中, 键是二硫键。

[0385] 在式(I)中的任一个(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H以及I-I中的任一个)的某些实施例中, 一个或两个肽二聚体子单元包含Xaa⁴和Xaa¹⁰之间的分子内键。在式(II)(包括II-A)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)中的任一个的某些实施例中, 一个或两个肽二聚体子单元在Xaa¹与Xaa⁷之间包含分子内键。在某些实施例中, 键是二硫键、内酰胺键、烯键、三唑、硒醚或二硒键。在某些实施例中, 键直接存在于两个氨基酸残基之间。

[0386] 在式(I)的某些实施例中, Xaa⁴选自由以下各项组成的群组: Cys、Pen、HomoCys、D-Cys、D-Pen、D-HomoCys、Asp、Glu、HomoGlu、 β -Asp、 β -Glu、Lys、HomoLys、Orn、Dap、Dap、2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸或2-(5'-己烯基)甘氨酸、相应D-氨基酸和适合电子等排体, 并且Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组: Cys、Asp、Lys、Glu、Pen、HomoAsp、HomoGlu、HomoCys、D-Cys、D-Pen、HomoLys、Orn、 β -Asp、 β -Glu、Dap、Dab、D-HomoCys、2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸或2-(5'-己烯基)甘氨酸、相应D-氨基酸和适合电子等排体。

[0387] 在式(I)的某些实施例中,肽子单元在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含二硫键,并且Xaa⁴和Xaa¹⁰各自选自自由Cys和Pen组成的群组。在某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰都是Pen。

[0388] 在式(I)的某些实施例中,Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组:Asp、homoAsp、Glu和homoGlu、homoLys,并且Xaa⁴选自由以下各项组成的群组:Lys、Dap、Dab、homoLys、Orn以及homoGlu。在某些实施例中,Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组:Lys、Dap、Dab、homoLys、Orn以及homoGlu,并且Xaa⁴选自由以下各项组成的群组:Asp、homoAsp、Glu、homoGlu以及homoLys。

[0389] 在式(I)的某些实施例中,Xaa⁴选自由以下各项组成的群组:Asp、homoAsp、Glu、homoGlu以及homoLys,Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组:Lys、Dap、Dab、homoLys、Orn以及HGlu,并且Xaa⁴和Xaa¹⁰通过酰胺键环化。

[0390] 在肽子单元在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含烯键的式(I)的某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰各自选自自由以下各项组成的群组:2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸或2-(5'-己烯基)甘氨酸,并且肽经闭环歧化发生环化,获得相应烯炔/“订书钉肽”。

[0391] 在式(I)的某些实施例中,Xaa⁴是Cys、Pen、homoCys、D-Pen、D-Cys或D-homoCys。在某些实施例中,Xaa¹⁰是Cys、Pen、homoCys、D-Pen、D-Cys或D-homoCys。

[0392] 在式(I)的某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰各自为β-叠氮基-Ala-OH或炔丙基甘氨酸,并且肽二聚体子单元经点击化学环化,产生三唑环。

[0393] 在式(I)的具体实施例中,分子内键是二硫键或内酰胺键。

[0394] 在一些实施例中,肽二聚体的两个肽单体子单元的N末端或C末端氨基酸(例如Xaa¹、Xaa²、Xaa³、Xaa¹¹、Xaa¹²、Xaa¹³或Xaa¹⁴)用适合连接子部分修饰形成均二聚体或杂二聚体分子,其中式(I)包含由经适合C或N末端连接子接合的两个子单元形成的二聚体。

[0395] 一方面,本发明提供包含两个经连接的式(I')的子单元的肽二聚体化合物:

[0396] Xaa¹-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴-Xaa⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-Xaa¹⁴
(式(I'))

[0397] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0398] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0399] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0400] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0401] Xaa⁴是能够与Xaa¹⁰形成键的任何氨基酸;

[0402] Xaa⁵选自由以下各项组成的群组:N-Me-Arg、Arg、N-Me-Lys、Phe(4-胍基)、Phe(4-氨甲酰基)、Cit、Phe(4-NH₂)、N-Me-homoArg、homoArg、Tyr、Dap、Dab、Arg-Me-sym、Arg-Me-asy、Phe(4-胍基)、Cav以及His;

[0403] Xaa⁶是Ser、Gly、Thr或Ile;

[0404] Xaa⁷是Asp或D-Asp、Asp(OMe)或N-Me-Asp;

[0405] Xaa⁸选自由以下各项组成的群组:Thr、Val、Ile、Leu、homoLeu、HomoLeu、Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Tyr、Trp、Met、Nle以及N-甲基氨基酸,包括N-Me-Thr;

[0406] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组:Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、Ala、Phe、Glu、Ile、Val、N-丁基Ala、N-戊基Ala、N-己基Ala、环丁基Ala、环戊基Ala、Leu、Nle、Cpa、Cba、homoLeu、Aoc

以及N-Me-Leu;

[0407] Xaa¹⁰是能够与Xaa⁴形成键的任何氨基酸;

[0408] Xaa¹¹不存在或选自由以下各项组成的群组:芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸以及Tic;

[0409] Xaa¹²不存在或选自由以下各项组成的群组:芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、 β -homoGlu、Tic以及相应D-氨基酸和适合电子等排体;

[0410] Xaa¹³是不存在或Pro;以及

[0411] Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组:具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、homoLys、D-Dap、D-Dab、Cys、homoCys、Pen以及D-Orn。

[0412] 在包含式(I')的肽单体子单元的肽二聚体化合物的具体实施例中,Xaa⁵和Xaa¹⁰经分子内键连接,所述键例如二硫键、内酰胺键、烯炔键、三唑键、硒醚键或二硒键。

[0413] 在式(I')的某些实施例中,Xaa⁵选自由以下各项组成的群组: Cit、Phe(4-氨甲酰基)以及N-Me-homoArg;Xaa⁸选自由以下各项组成的群组:Leu、homoLeu、Nle以及Val;Xaa⁹选自由以下各项组成的群组:Cba、homoLeu以及Cpa;Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组:Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu);Xaa¹²选自由以下各项组成的群组:Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val;或Xaa¹³是Pro。

[0414] 在多个实施例中,针对式(I)所述的其它限制中的任一个可以存在于式(I')中。式(I)的全部实施例的参考还适用于式(I)和式I的任何替代实施例。

[0415] 一方面,本发明提供包含两个经连接的式(II)的子单元的肽二聚体化合物:

[0416] Xaa¹-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴-Xaa⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰

[0417] (式(II))

[0418] 或其药学上可接受的盐,

[0419] 其中肽二聚体化合物的一个或两个子单元在Xaa¹和Xaa⁷之间包含二硫键、内酰胺键、烯炔键、三唑键、硒醚键或二硒键,并且另外其中式(II)表示二聚体分子的单体子单元,单体子单元连接形成根据本发明的二聚体分子,并且其中式(II)的Xaa¹-Xaa¹⁰对应于式(I)的Xaa⁴-Xaa¹³。

[0420] 在式(II)的具体实施例中,Xaa¹和Xaa⁷都是Cys或Pen;在具体实施例中,Xaa¹和Xaa⁷都是Pen。

[0421] 在式(II)的具体实施例中,Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组:具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys、D-Pen、Asp、Glu、D-Asp、D-Glu以及HomoSer。

[0422] 在式(II)的具体实施例中,Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组:具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys以及D-Pen。

[0423] 在式(II)的某些实施例中,Xaa²选自由以下各项组成的群组: Cit、Phe(4-氨甲酰基)以及N-Me-homoArg;Xaa⁵选自由以下各项组成的群组:Leu、HomoLeu、Nle以及Val;Xaa⁶选自由以下各项组成的群组:Cba、HomoLeu以及Cpa;Xaa⁸选自由以下各项组成的群组:Tic、

Phe (2-氨基酰基)、Phe (3-氨基酰基)、Phe (4-COOH)、Phe (4-OMe) 以及 Phe (4-tBu); Xaa⁹ 选自由以下各项组成的群组: Aic、Gln、Cit、Glu (OMe)、D-His、Tic、Phe (3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val; 或 Xaa¹⁰ 是 Pro。在式 (II) 的某些实施例中, Xaa² 选自由以下各项组成的群组: Cit、Phe (4-氨基酰基) 以及 N-Me-homoArg。在式 (II) 的某些实施例中, Xaa⁵ 选自由以下各项组成的群组: Leu、HomoLeu、Nle 以及 Val。在式 (II) 的某些实施例中, Xaa⁶ 选自由以下各项组成的群组: Cba、HomoLeu 以及 Cpa。在式 (II) 的某些实施例中, Xaa⁸ 选自由以下各项组成的群组: Tic、Phe (2-氨基酰基)、Phe (3-氨基酰基)、Phe (4-COOH)、Phe (4-OMe) 以及 Phe (4-tBu)。在式 (II) 的某些实施例中, Xaa⁹ 选自由以下各项组成的群组: Aic、Gln、Cit、Glu (OMe)、D-His、Tic、Phe (3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val。在式 (II) 的某些实施例中, Xaa¹⁰ 是 Pro。

[0424] 在具体实施例中, 式 (I) 和式 (II) 的一个或两个子单元在式 (I) 的 Xaa⁴ 和 Xaa¹⁰ 之间或式 (II) 的 Xaa¹ 和 Xaa⁷ 之间包含二硫键、内酰胺键、烯炔键、三唑键、硒醚键或二硒键。在具体实施例中, 分子内键是二硫键或内酰胺键。在某些实施例中, 肽二聚体包含一个或多个选自式 (I) 中的任一个 (包括 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I 以及 I-J 中的任一个) 的单体子单元。

[0425] 在式 (I) 的一个实施例 (本文称为式 (I-A)) 中,

[0426] Xaa¹ 是不存在、Ac 或任何氨基酸;

[0427] Xaa² 是不存在、Ac 或任何氨基酸;

[0428] Xaa³ 是不存在、Ac 或任何氨基酸;

[0429] Xaa⁴ 是 Pen;

[0430] Xaa⁵ 选自由以下各项组成的群组: Arg、N-Me-Arg、Arg、N-Me-Lys、Phe (4-胍基)、Phe (4-氨基酰基氨基)、Cit、Phe (4-NH₂)、N-Me-HomoArg、HomoArg、Tyr 以及 His;

[0431] Xaa⁶ 是 Ser、Ile、Gly 或 Thr;

[0432] Xaa⁷ 是 Asp、D-Asp 或 N-Me-Asp;

[0433] Xaa⁸ 选自由以下各项组成的群组: Thr、Val、Ile、Leu、homoLeu、Nle 以及 Val;

[0434] Xaa⁹ 选自由以下各项组成的群组: Leu、Nle、Cpa、Cba、HomoLeu、Ile、环丁基Ala、环戊基Ala、Aoc 以及 N-Me-Leu;

[0435] Xaa¹⁰ 是 Pen;

[0436] Xaa¹¹ 不存在或选自由以下各项组成的群组: Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe (4-F)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-CH₃)、Phe (4-tBu)、Bip、Phe (4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (2,4-二Cl)、Phe (3,4-二Cl)、Phe (4-氨基酰基)、Phe (3-氨基酰基)、Phe (2-氨基酰基)、Tyr (Me)、homoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Ser、Arg 以及 Thr;

[0437] Xaa¹² 不存在或选自由以下各项组成的群组: Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、D-Asp、Gla、β-homoGlu、相应D-氨基酸、任何芳香族氨基酸以及其电子等排体;

[0438] Xaa¹³ 是不存在或任何氨基酸; 以及

[0439] Xaa¹⁴ 选自由以下各项组成的群组: 侧链上具有游离氨基的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab 或 D-Orn。

- [0440] 在式 (I-A) 的某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键连接。
- [0441] 在式 (I-A) 的某些实施例中, Xaa⁷是Asp或N-Me-Asp。
- [0442] 在式 (I) 的一个实施例(本文称为式 (I-B)) 中,
- [0443] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0444] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0445] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0446] Xaa⁴是Pen;
- [0447] Xaa⁵是N-Me-Arg;
- [0448] Xaa⁶是Ser;
- [0449] Xaa⁷是Asp或D-Asp;
- [0450] Xaa⁸选自由以下各项组成的群组: Thr、Val、Ile、Leu、homoLeu以及Nle;
- [0451] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组: Leu、Nle、Cpa、Cba、homoLeu、Aoc以及N-Me-Leu;
- [0452] Xaa¹⁰是Pen;
- [0453] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe (4-F)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-CH₃)、Phe (4-tBu)、Bip、Phe (4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (2,4-二Cl)、Phe (3,4-二Cl)、Phe (4-氨甲酰基)、Phe (3-氨甲酰基)、Tyr (Me)、homoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Ser、Arg以及Thr;
- [0454] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组: 任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、相应D-氨基酸以及其电子等排体;
- [0455] Xaa¹³是不存在或任何氨基酸; 以及
- [0456] Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组: Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab以及D-Orn。
- [0457] 在式 (I-B) 的某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键连接。
- [0458] 在式 (I-B) 的某些实施例中, Xaa⁷是Asp。
- [0459] 在式 (I) 的一个实施例(本文称为式 (I-C)) 中,
- [0460] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0461] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0462] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0463] Xaa⁴是Pen;
- [0464] Xaa⁵是N-Me-Arg;
- [0465] Xaa⁶是Ser;
- [0466] Xaa⁷是Asp或D-Asp;
- [0467] Xaa⁸选自由以下各项组成的群组: Thr、Val、Ile、Leu、homoLeu以及Nle;
- [0468] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组: Leu、Nle、Cpa、Cba、HomoLeu、Aoc以及N-Me-Leu;
- [0469] Xaa¹⁰是Pen;
- [0470] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe (4-F)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-CH₃)、Phe (4-tBu)、Bip、Phe (4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (2,4-二Cl)、Phe (3,4-二Cl)、Phe (4-氨甲酰基)、Phe

(3-氨甲酰基)、Tyr (Me)、HomoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Ser、Arg以及Thr;

[0471] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组:Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、相应D-氨基酸以及任何芳香族氨基酸和其相应电子等排体;

[0472] Xaa¹³是不存在或任何氨基酸;以及

[0473] Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组:Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab以及D-Orn。

[0474] 在式(I-C)的某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键连接。

[0475] 在式(I-C)的某些实施例中,Xaa⁷是Asp。

[0476] 在式(I)的一个实施例(本文称为式(I-D))中,

[0477] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0478] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0479] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0480] Xaa⁴是Pen;

[0481] Xaa⁵是N-Me-Arg;

[0482] Xaa⁶是Ser;

[0483] Xaa⁷是Asp或D-Asp;

[0484] Xaa⁸是Thr或Val;

[0485] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组:Leu、Nle、Cpa、Cba、homoLeu、Aoc以及N-Me-Leu;

[0486] Xaa¹⁰是Pen;

[0487] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组:Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe(4-F)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-CH₃)、Phe(4-tBu)、Bip、Phe(4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe(2,4-二Cl)、Phe(3,4-二Cl)、Phe(4-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Tyr(Me)、HomoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Ser、Arg以及Thr;

[0488] Xaa¹²不存在或选自由以下各项组成的群组:任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、相应D-氨基酸以及其电子等排体;

[0489] Xaa¹³不存在;以及

[0490] Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组:Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab以及D-Orn。

[0491] 在式(I-D)的某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键连接。

[0492] 在式(I-D)的某些实施例中,Xaa⁷是Asp。

[0493] 在式(I)的一个实施例(本文称为式(I-E))中,

[0494] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0495] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0496] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0497] Xaa⁴是Pen;

[0498] Xaa⁵是N-Me-Arg;

[0499] Xaa⁶是Ser;

- [0500] Xaa⁷是Asp或D-Asp;
- [0501] Xaa⁸是Thr或Val;
- [0502] Xaa⁹选自自由以下各项组成的群组:Leu、Nle、Cpa、Cba、homoLeu、Aoc以及N-Me-Leu;
- [0503] Xaa¹⁰是Pen;
- [0504] Xaa¹¹选自自由以下各项组成的群组:Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe(4-F)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-CH₃)、Phe(4-tBu)、Bip、Phe(4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe(2,4-二Cl)、Phe(3,4-二Cl)、Phe(4-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Tyr(Me)、homoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Ser、Arg以及Thr;
- [0505] Xaa¹²不存在或选自自由以下各项组成的群组:任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu以及β-homoGlu;
- [0506] Xaa¹³不存在;以及
- [0507] Xaa¹⁴选自自由以下各项组成的群组:Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab或D-Orn。
- [0508] 在某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键连接。
- [0509] 在式(I-E)的某些实施例中,Xaa⁷是Asp。
- [0510] 在式(I)的一个实施例(本文称为式(I-F))中,
- [0511] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0512] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0513] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0514] Xaa⁴是Pen;
- [0515] Xaa⁵是N-Me-Arg;
- [0516] Xaa⁶是Ser;
- [0517] Xaa⁷是Asp或D-Asp;
- [0518] Xaa⁸是Thr或Val;
- [0519] Xaa⁹是Leu;
- [0520] Xaa¹⁰是Pen;
- [0521] Xaa¹¹选自自由以下各项组成的群组:Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe(4-F)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-CH₃)、Phe(4-tBu)、Bip、Phe(4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe(2,4-二Cl)、Phe(3,4-二Cl)、Phe(4-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Tyr(Me)、HomoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、二氢Trp、Ile、Leu、Ser、Arg以及Thr;
- [0522] Xaa¹²选自自由以下各项组成的群组:任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、β-homoGlu、相应D-氨基酸及其电子等排体;
- [0523] Xaa¹³不存在;以及
- [0524] Xaa¹⁴选自自由以下各项组成的群组:Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab以及D-Orn。
- [0525] 在式(I-F)的某些实施例中,Xaa¹⁴选自自由以下各项组成的群组:Lys、D-Lys、N-Me-Lys以及D-N-Me-Lys。

- [0526] 在式 (I-F) 的某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键或内酰胺键连接。
- [0527] 在式 (I-F) 的某些实施例中, Xaa⁷是Asp。
- [0528] 在式 (I) 的一个实施例(本文称为式 (I-G)) 中,
- [0529] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0530] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0531] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0532] Xaa⁴是Pen;
- [0533] Xaa⁵是N-Me-Arg;
- [0534] Xaa⁶是Ser;
- [0535] Xaa⁷是Asp或D-Asp;
- [0536] Xaa⁸是Thr或Val;
- [0537] Xaa是Leu;
- [0538] Xaa¹⁰是Pen;
- [0539] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe (4-F)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-CH₃)、Phe (4-tBu)、Bip、Phe (4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (2,4-二Cl)、Phe (3,4-二Cl)、Phe (4-氨甲酰基)、Phe (3-氨甲酰基)、Tyr (Me)、homoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Ser、Arg以及Thr
- [0540] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组: 任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu以及β-homoGlu;
- [0541] Xaa¹³不存在; 以及
- [0542] Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组: Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab或D-Orn。
- [0543] 在式 (I-G) 的某些实施例中, Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组: D-Lys、N-Me-Lys以及D-N-Me-Lys。
- [0544] 在式 (I-G) 的某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键连接。
- [0545] 在式 (I-G) 的某些实施例中, Xaa⁷是Asp。
- [0546] 在式 (I) 的一个实施例(本文称为式 (I-H)) 中,
- [0547] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0548] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0549] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0550] Xaa⁴是Pen;
- [0551] Xaa⁵是N-Me-Arg;
- [0552] Xaa⁶是Ser;
- [0553] Xaa⁷是Asp;
- [0554] Xaa⁸是Thr或Val;
- [0555] Xaa⁹是Leu;
- [0556] Xaa¹⁰是Pen;
- [0557] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe (4-F)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-CH₃)、Phe (4-tBu)、Bip、Phe (4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、

Tic、b-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (2,4-二Cl)、Phe (3,4-二Cl)、Phe (4-氨基酰基)、Phe (3-氨基酰基)、Tyr (Me)、HomoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Ser、Arg以及Thr;

[0558] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组:任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu以及β-homoGlu;

[0559] Xaa¹³不存在;以及

[0560] Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组:D-Lys、N-Me-Lys以及D-N-Me-Lys。

[0561] 在式(I-H)的某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键连接。

[0562] 在式(I)的一个实施例(本文称为式(I-I))中,

[0563] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0564] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0565] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0566] Xaa⁴是Pen;

[0567] Xaa⁵是N-Me-Arg;

[0568] Xaa⁶是Ser;

[0569] Xaa⁷是Asp或D-Asp;

[0570] Xaa⁸是Thr或Val;

[0571] Xaa⁹是Leu;

[0572] Xaa¹⁰是Pen;

[0573] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组:Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe (4-F)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-CH₃)、Phe (4-tBu)、Bip、Phe (4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (2,4-二Cl)、Phe (3,4-二Cl)、Phe (4-氨基酰基)、Phe (3-氨基酰基)、Tyr (Me) 以及homoPhe;

[0574] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组:任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu以及β-homoGlu;

[0575] Xaa¹³不存在;以及

[0576] Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组:D-Lys、N-Me-Lys以及D-N-Me-Lys。

[0577] 在式(I-I)的某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键连接。

[0578] 在式(I-I)的某些实施例中,Xaa⁷是Asp。

[0579] 在式(I)的一个实施例(本文称为式(I-J))中,

[0580] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0581] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0582] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0583] Xaa⁴是Pen;

[0584] Xaa⁵是N-Me-Arg;

[0585] Xaa⁶是Ser;

[0586] Xaa⁷是Asp;

[0587] Xaa⁸是Thr;

[0588] Xaa⁹是Leu;

[0589] Xaa¹⁰是Pen;

[0590] Xaa¹¹是Phe (4-tBu)

[0591] Xaa¹²是 β -homoGlu;

[0592] Xaa¹³不存在;

[0593] 并且Xaa¹⁴是D-Lys。

[0594] 在式(I-J)的具体实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰经二硫键连接,并且两个单体子单元经连接子连接。在具体实施例中,其经其各别C末端连接。在一个实施例中,连接子是DIG。

[0595] 在式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)或(I-J)中的任一个的某些实施例中,Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组:Lys、D-Lys、N-Me-Lys以及D-N-Me-Lys。

[0596] 在式(II)、(III)、(A)、(B)或(C)中的任一个的某些实施例中,Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组:Lys、D-Lys、N-Me-Lys以及D-N-Me-Lys。

[0597] 在式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)或(I-J)中的任一个的某些实施例中,Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组:Lys、D-Lys、N-Me-Lys以及D-N-Me-Lys。

[0598] 在式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)或(I-J)中的任一个的替代实施例中,Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组:具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys、D-Pen、Asp、Glu、D-Asp、D-Glu以及HomoSer、Asp、Glu、homoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。在其它替代实施例中,Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组:Asp、Glu、homoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。在式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)或(I-J)的这些替代的具体实施例中,肽二聚体化合物的各子单元的两个C末端氨基酸具有酸官能基,并且其经二胺连接子反转连接来连接。

[0599] 在式(II)、(III)、(A)、(B)或(C)中的任一个的替代实施例中,Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组:具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys、D-Pen、Asp、Glu、D-Asp、D-Glu以及HomoSer、Asp、Glu、homoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。在其它替代实施例中,Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组:Asp、Glu、homoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。在式(II)、(III)、(A)、(B)或(C)中的这些替代的具体实施例中,肽二聚体化合物的各子单元的两个C末端氨基酸具有酸官能基,并且其经二胺连接子反转连接来连接。

[0600] 在其它实施例中,本发明包括包含式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)或(I-J)中的任一个的两个肽子单元的肽二聚体,但其中Xaa⁴和Xaa¹⁰处的Pen残基中的一个或两个经Cys取代。在具体实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰处的两个Pen残基经Cys取代。在具体实施例中,一个或两个子单元在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含二硫键。

[0601] 在式(I)、(II)、(III)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(A)、(B)、(C)、(S)或相关肽中的任一个的具体实施例中,两个肽子单元经其各别C末端(例如经结合于各子单元的Xaa¹³或Xaa¹⁴的连接子)连接。

[0602] 在式(I)、(II)、(III)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)或(I-J)、(A)、(B)、(C)、(S)或相关肽中的任一个的具体实施例中,两个肽子单元经其

各别N末端(例如经结合于各子单元的Xaa¹、Xaa²或Xaa³的连接子)连接。

[0603] 在式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)或(I-J)或相关肽中的任一个的具体实施例中,Xaa¹是Ac,并且Xaa²和Xaa³是不存在或任何氨基酸。在某些实施例中,Xaa¹和Xaa²不存在并且Xaa³是Ac。

[0604] 在式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)或(I-J)或相关肽中的任一个的具体实施例中,Xaa¹、Xaa²或Xaa³中的任何一个或多个选自由以下各项组成的群组:具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、Cys、homoCys、Pen以及D-Orn。在具体实施例中,当Xaa¹、Xaa²或Xaa³不存在时,肽二聚体化合物的两个单体子单元与N末端氨基酸的 α -胺连接。在具体实施例中,两个子单元与侧链胺、巯基或能够经Xaa¹、Xaa²或Xaa³的氨基酸或 α -胺的连接子连接的任何官能基连接。在具体实施例中,Xaa¹、Xaa²或Xaa³是D-Lys、N-Me-Lys或D-N-Me-Lys。在具体实施例中,Xaa¹、Xaa²或Xaa³是D-Lys、N-Me-Lys或D-N-Me-Lys,并且位于肽的N末端处。在具体实施例中,肽二聚体化合物的两个子单元包含选自这些残基中的一个的Xaa¹、Xaa²或Xaa³,并且两个子单元经其各别N末端连接。

[0605] 在式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)或(I-J)或相关肽中的任一个的具体实施例中,Xaa¹、Xaa²或Xaa³中的任何一个或多个选自由以下各项组成的群组:具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys、D-Pen、Asp、Glu、D-Asp、D-Glu以及HomoSer、Asp、Glu、homoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。在具体实施例中,这一残基位于肽的N末端处。在某些实施例中,Xaa¹、Xaa²或Xaa³选自由以下各项组成的群组:Asp、Glu、homoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。在具体实施例中,这一残基位于肽的N末端处。在具体实施例中,肽二聚体化合物的各子单元的两个N末端氨基酸具有酸官能基,并且其经二胺连接子反转连接来连接。在具体实施例中,肽二聚体化合物的两个子单元包含选自这些残基中的一个的Xaa¹、Xaa²或Xaa³,并且两个子单元经其各别N末端连接。

[0606] 在式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)或(I-J)或包括其单体子单元的相关肽中的任一个的具体实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰是Pen,并且Xaa⁵是N-Me-Arg。在这些化学式或肽的任一个的其它实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰是Pen,Xaa⁵是N-Me-Arg,并且Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组:Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu)。

[0607] 在式(II)、(III)、(A)、(B)或(C)中的任一个的某些实施例中,Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组:Lys、D-Lys、N-Me-Lys以及D-N-Me-Lys。

[0608] 在一个实施例中,本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物包含式(A)的一个或多个肽子单元:

[0609] Xaa¹-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴-Xaa⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰

[0610] (式(A))

[0611] 或其药学上可接受的盐,

[0612] 其中

[0613] Xaa¹是Cys或Pen;

[0614] Xaa²是N-甲基-Arg;

[0615] Xaa³是Ser;

[0616] Xaa⁴是Asp;

[0617] Xaa⁵是Thr或Val;

[0618] Xaa⁶是Leu或Nle;

[0619] Xaa⁷是Cys或Pen;

[0620] Xaa⁸是Trp、Tic、Bip、1-Nal、2-Nal、Phe (4-tBu)、Phe、Tyr或Phe (4-COOH);

[0621] Xaa⁹是Glu、β-homoGlu或D-Glu,以及

[0622] Xaa¹⁰是任何氨基酸,

[0623] 其中肽分子在Xaa¹和Xaa⁷之间包含二硫键。

[0624] 在式(A)的具体实施例中,Xaa¹⁰是D-Lys、N-Me-Lys或N-Me-D-Lys。在具体实施例中,Xaa¹和/或Xaa⁷是Pen。在式(A)的某些实施例中,Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组:具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、Cys、homoCys、Pen以及D-Orn。

[0625] 在某些实施例中,肽的Xaa¹⁰或C末端包含NH₂或OH。

[0626] 实施例包括包含以下结构的肽二聚体化合物:

[0627] (Xaa¹-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴-Xaa⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-Xaa¹⁴)₂-L,

[0628] 其中Xaa¹--Xaa¹⁴如本文针对式(I) (包括(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)以及(I-J))中的任一个所示定义,并且其中L是连接两个单体子单元的C末端的任何连接子部分。在具体实施例中,L选自由以下各项组成的群组:DIG、双官能PEG13、双官能PEG25、双官能PEG1K、双官能PEG2K、双官能PEG3.4K、双官能PEG4K、双官能PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-异戊酸、三嗪、三嗪-Boc、间苯二甲酸、1,3-苯二乙酸、1,4-苯二乙酸、戊二酸、壬二酸、庚二酸、十二烷二酸、适合脂肪族化合物、芳香族化合物、杂芳香族化合物以及分子量为约400Da到约40,000Da的聚乙二醇类连接子。当连接子是IDA、ADA或具有游离胺的任何连接子时,其可以使用选自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基、月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸、具有10到20个碳单元的直链脂肪族酸、胆酸和其它胆汁酸。在一些情况下,小PEG (PEG4-PEG13)、Glu、IsoGlu或Asp用作酰化之前的间隔基团。在具体实施例中,连接子是双官能连接子(例如二酸、二胺、二卤化物、N-羟基丁二酰亚胺(NHS)活化的二酯、双-顺丁烯二酰亚胺,其可能能够经胺、酯、硫醚、二硫基或醚键连接两个单体子单元。在具体实施例中,L选自由以下各项组成的群组:DIG、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-异戊酸、三嗪、三嗪-Boc、间苯二甲酸、1,3-苯二乙酸、1,4-苯二乙酸、环丙基乙酸、丁二酸、戊二酸、十二烷二酸、适合脂肪族化合物、适合芳香族化合物、杂芳香族化合物以及分子量为约400Da到约40,000Da的聚乙二醇。在一个实施例中,连接的是DIG。在其它实施例中,L是本文所述的连接子中的任一个。

[0629] 其它实施例包括包含以下结构的肽二聚体化合物:

[0630] $L-(Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14})_2$

[0631] 其中 Xaa^1-Xaa^{14} 如本文针对式(I) (包括(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)以及(I-J))中的任一个所示定义,并且其中L选自自由以下各项组成的群组: DIG、双官能PEG13、双官能PEG25、双官能PEG1K、双官能PEG2K、双官能PEG3.4K、双官能PEG4K、双官能PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-异戊酸、三嗪、三嗪-Boc、间苯二甲酸、1,3-苯二乙酸、1,4-苯二乙酸、戊二酸、壬二酸、庚二酸、十二烷二酸、适合脂肪族化合物、芳香族化合物、杂芳香族化合物以及分子量为约400Da到约40,000Da的聚乙二醇类连接子。当连接子是IDA、ADA或具有游离胺的任何连接子时,其可以使用选自自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化: 2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基、月桂基、三氟甲基丁基、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸、具有10到20个碳单元的直链脂肪族酸、胆酸和其它胆汁酸。在一些情况下,小PEG (PEG4-PEG13)、Glu、IsoGlu或Asp用作酰化之前的间隔基团。在具体实施例中,连接子是双官能连接子(例如二酸、二胺、二卤化物、N-羟基丁二酰亚胺(NHS)活化的二酯、双-顺丁烯二酰亚胺,其可能能够经胺、酯、硫醚、二硫基或醚键连接两个单体子单元。在具体实施例中,L选自自由以下各项组成的群组: DIG、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-异戊酸、三嗪、三嗪-Boc、间苯二甲酸、1,3-苯二乙酸、1,4-苯二乙酸、环丙基乙酸、丁二酸、戊二酸、十二烷二酸、适合脂肪族化合物、适合芳香族化合物、杂芳香族化合物以及分子量为约400Da到约40,000Da的聚乙二醇。在一个实施例中,连接的是DIG。

[0632] 本发明的一些序列来源于式(I) (包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I、I-J中的任一个)、式(II) (包括II-A)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)或式(S)中提供的通用序列。举例来说,由式(I)的 Xaa^4-Xaa^{13} 或式(II)的 Xaa^1-Xaa^{10} 表示的十肽的N末端可以经一个到三个如式(I)的 Xaa^1 、 Xaa^2 和 Xaa^3 表示的适合基团修饰。N末端可以进一步经酰化。在具体实施例中,N末端可以用选自自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化: 2-甲基-4,4,4-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基、三氟甲基丁基、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG (例如PEG4-PEG13) 用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu、IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。在一些情况下,N末端进一步包含适合连接子部分以便于将两个单体子单元连接在一起形成N末端二聚体分子。

[0633] 在任何肽二聚体化合物的某些实施例(例如其中肽二聚体化合物经一个或两个单体子单元的N末端连接)中,N末端氨基酸是具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys、D-Pen、Asp、Glu、D-Asp、D-Glu以及HomoSer、Asp、Glu、homoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。在某些实施例中,单体子单元的N末端氨基酸残基是具有胺侧链的氨基酸,或选自以下的氨基酸:Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、Cys、homoCys、Pen以及D-Orn。在具体实施例中,它是D-Lys、N-Me-Lys或D-N-Me-Lys。

[0634] 另外,如上文针对式(I)的多个实施例中的任一个所述,Xaa¹、Xaa²和/或Xaa³可以是具有胺侧链的氨基酸,或选自以下的氨基酸:Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys、D-Pen、Asp、Glu、D-Asp、D-Glu以及HomoSer、Asp、Glu、homoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。在某些实施例中,它是Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、Cys、homoCys、Pen以及D-Orn,并且其可参与键联。参与键联的残基可以位于肽单体的N末端处,或它可以是内部氨基酸,即不是N末端或C末端氨基酸。

[0635] 本发明进一步包括具有基于本文所述化学式(例如式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II)(包括II-A)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)或式(S))中的任一个的子单元的肽二聚体化合物,其中子单元经一个或多个内部氨基酸残基连接。举例来说,一个或多个子单元的内部氨基酸残基可以经修饰以包括能够与连接子形成键的氨基酸或衍生物,例如具有胺侧链的氨基酸,或选自Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、Cys、homoCys、Pen以及D-Orn的氨基酸。另外,单体子单元的内部氨基酸残基可以直接彼此连接(或连接到连接子)形成肽二聚体化合物。举例来说,各单体子单元中存在的内部赖氨酸残基可以彼此结合形成肽二聚体化合物。

[0636] 在一些实施例中,式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)的Xaa¹、Xaa²以及Xaa³不存在。在其它实施例中,Xaa¹不存在,并且Xaa²和Xaa³表示用于修饰肽(例如式(I)的残基Xaa⁴-Xaa¹³和式(II)的残基Xaa¹-Xaa¹⁰表示的十肽)的N末端的适合基团。另外,在一些实施例中,式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)的Xaa¹和Xaa²不存在,并且式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)的Xaa³表示用于修饰十肽子单元的N末端的单个适合基团。在一些实施例中,式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)的Xaa¹和Xaa²不存在,并且式(I)的Xaa³是Ac。在一些实施例中,式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II)(包括2-A)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)或式(S)的肽二聚体的N末端氨基酸残基经酰化。在具体实施例中,N末端可以用选自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu、IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。

[0637] 类似地,肽(例如式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)或式(S)表示的十肽)的C末端可以经适合基团修饰。例如本文所述,例如在肽二聚体子单元经其N末端或肽单体化合物二聚的情形中,C末端可以进一步经酰化。在具体实施例中,例如在具有游离胺的氨基酸上,C末端可以用选自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二

酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu,IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。在一些情况下,C末端进一步包含适合连接子部分以便于将两个单体子单元连接在一起形成C末端二聚体分子。

[0638] 在式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)的肽的某些实施例中,Xaa¹¹、Xaa¹²以及Xaa¹³不存在。在其它实施例中,Xaa¹²和Xaa¹³不存在。在其它实施例中,Xaa¹³不存在。在具体实施例中,Xaa¹⁴是肽二聚体的肽单体子单元的C末端氨基酸。在具体实施例中,Xaa¹⁴经修饰。在某些实施例中,Xaa¹⁴是赖氨酸、D-赖氨酸、N-甲基-赖氨酸、Dap或Dab。在具体实施例中,Xaa¹⁴是Dap或Dab。在某些实施例中,Xaa¹⁴包含NH₂部分。

[0639] 在一些实施例中,式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)或式(S)的N末端残基进一步包含连接子部分,例如选自由以下各项组成的群组的连接子部分: DIG、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-异戊酸、三嗪、三嗪-Boc、间苯二甲酸、1,3-苯二乙酸、1,4-苯二乙酸、环丙基乙酸、丁二酸、戊二酸、十二烷二酸、适合脂肪族化合物、适合芳香族化合物、杂芳香族化合物以及分子量为约400Da到约40,000Da的聚乙二醇。另外,在一些实施例中,Xaa¹-Xaa⁴中的任何一个或多个经酰化。在具体实施例中,Xaa¹-Xaa⁴中的任何一个或多个用选自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化: 2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4-甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu,IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。

[0640] 在Xaa⁴和Xaa¹⁰都是Cys或Pen的某些实施例中,肽单体或肽二聚体的各子单元经Xaa⁴与Xaa¹⁰之间的二硫键环化。优选地,在一个实施例中,Xaa⁴是Cys。在另一实施例中,Xaa⁴优选是Pen。在具体实施例中,Xaa⁴是Pen;在其它实施例中,Xaa¹⁰是Pen;在其它实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰都是Pen。

[0641] 在本文所述的化学式(例如式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个))中的任一个的某些实施例中,Xaa⁵是N-Me-Arg。在某些实施例中,Xaa⁶是Ser。在某些实施例中,Xaa⁷是Asp。在某些实施例中,Xaa⁸是Thr。在某些实施例中,Xaa⁹是Leu。在一个实施例中,Xaa¹⁰是Pen。在另一实施例中,Xaa¹⁰是Cys。在具体实施例中,Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Tic、Phe(2-氨基甲酰基)、Phe(3-氨基甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)、Phe(4-tBu)、Phe(4-CN)、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、b-homoTrp以及五氟-Phe。在某些实施例中,Xaa¹¹是芳香族氨基酸。在具体实施例中,Xaa¹²是Aic。在具体实施例中,Xaa¹³是Pro,并且Xaa¹¹和/或Xaa¹²存在。在具体实施例中,Xaa¹⁴是选自由以下各项组成的群组的氨基酸残基: 天然氨基酸、Dap、Dab、Orn、D-Orn、N-Me-Orn、N-Me-Dap、N-Me-Dab、N-Me-Lys、D-Dap、D-Dab、D-Lys、N-Me-D-Lys、适合电子等排体替代物、相应D-氨基酸以及相应N-甲基氨基酸。在至少一个实施例中,Xaa¹⁴是C末端。当Xaa¹⁴是子单元的C末端时,Xaa¹⁴可以经修饰以包括根据本发明的连接子部分。另外,在一些实施例中,Xaa¹⁴经N(α)甲基化。对于一些实施例,Xaa¹-Xaa⁵、Xaa⁷-Xaa⁹和Xaa¹¹-Xaa¹²中的任一个经N(α)甲基化。Xaa⁵可以进一步为Arg-Me-sym或Arg-Me-asym,并且Xaa¹¹可以是O-Me-Tyr、N-Me-Lys(Ac)或4-Me-Phe。在一些情况下,Xaa¹-Xaa⁴和Xaa¹¹-Xaa¹⁴中的任一个经酰化。举例来说,在一些情况下,位置Xaa¹-Xaa⁴和

Xaa¹¹-Xaa¹⁴处的一个或多个残基经选自以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4-甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu、IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。

[0642] 在式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)的肽的某些替代实施例中,Xaa¹⁴是Cys、HomoCys或Pen,而不是所列的氨基酸。

[0643] 在本文所述的任何肽(包括但不限于)式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)的那些或式(II)、(II-A)、(III)、(A)、(B)、(C)、(D)、(S)、(X)或(H)的相应残基)的具体实施例中,Xaa⁵选自以下各项组成的群组:N-Me-Ar、Phe(4-胍基)、Phe(4-NH₂)、N-Me-HomoArg、HomoArg、Tyr以及His;Xaa⁸选自以下各项组成的群组:Leu、HomoLeu、Nle以及Val;Xaa⁹是CPA或Aoc;Xaa¹¹选自以下各项组成的群组:Tic、Phe(2-氨基甲酰基)、Phe(3-氨基甲酰基)、Phe(4-氨基甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu);Xaa¹²选自以下各项组成的群组:Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val;或Xaa¹³是Pro。在本文所述的化合物和属中的任一个的具体实施例中,Xaa⁵选自以下各项组成的群组:Cit、Phe(4-氨基甲酰基)以及N-Me-HomoArg;Xaa⁸选自以下各项组成的群组:Leu、HomoLeu、Nle以及Val;Xaa⁹选自以下各项组成的群组:Cba、HomoLeu以及Cpa;Xaa¹¹选自以下各项组成的群组:Tic、Phe(2-氨基甲酰基)、Phe(3-氨基甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu);Xaa¹²选自以下各项组成的群组:Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val;或Xaa¹³是Pro。

[0644] 在一些实施例中,本文所述的任何肽(例如式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)或式(II)(包括II-A)或式(III)、式(A)、式(B)或式(C)、式(D)或式(S))的N末端残基或C末端残基进一步包含结合部分,例如连接子部分,包括(但不限于)本文所述的那些中的任一个。在具体实施例中,连接子选自以下各项组成的群组:DIG、双官能PEG13、双官能PEG25、双官能PEG1K、双官能PEG2K、双官能PEG3.4K、双官能PEG4K、双官能PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-异戊酸、三嗪、三嗪-Boc、间苯二甲酸、1,3-苯二乙酸、1,4-苯二乙酸、戊二酸、壬二酸、庚二酸、十二烷二酸、适合脂肪族化合物、芳香族化合物、杂芳香族化合物以及分子量为约400Da到约40,000Da的聚乙二醇类连接子。当连接子是IDA、ADA或具有游离胺的任何连接子时,其可以使用选自以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基、月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4-甲酸、丁二酸以及戊二酸、具有10到20个碳单元的直链脂肪族酸、胆酸和其它胆汁酸。在一些情况下,小PEG(PEG4-PEG13)、Glu、IsoGlu或Asp用作酰化之前的间隔基团。在具体实施例中,连接子是双官能连接子(例如二酸、二胺、二卤化物、N-羟基丁二酰亚胺(NHS)活化的二酯、双-顺丁烯二酰亚胺,其可能能够经胺、酯、硫醚、二硫基或醚键连接两个单体子单元。

[0645] 本发明的一些实施例进一步包括肽均二聚体或杂二聚体分子,其中二聚体分子的

各子单元包含由附图和表中所示的至少一个序列表示的氨基酸序列、基本上由所述氨基酸序列组成或由所述氨基酸序列组成。

[0646] 本发明进一步包括本文(包括附图)所述的任何肽二聚体的单体子单元。

[0647] 另外,本发明包括的化合物(包括肽二聚体化合物、肽单体化合物和单体子单元)包含本文(例如在任何化学式中)所述或随附表或图中的任一个所示的任何氨基酸序列中的一个或多个(例如两个),基本上由其组成或由其所组成,而例如无需存在任何N末端修饰(例如Ac)或任何C末端修饰(例如NH₂)。

[0648] 本发明进一步包括本文所述的具有替代N末端或C末端基团的任何化合物。举例来说,还涵盖在N末端是氨基酸的未经改变的N末端或存在不同基团的情况下显示N末端Ac基团的那些化合物,并且还涵盖在C末端是氨基酸的未经改变的C末端或存在不同基团的情况下显示C末端NH₂基团的那些化合物。

[0649] 本发明的额外实施例包括的肽二聚体化合物、肽单体化合物和肽包含本文的化学式、表或图中的任一个中所示的任何氨基酸序列,并且可以包括一个或多个额外氨基酸残基。在具体实施例中,肽二聚体化合物的单体子单元、肽单体化合物和肽包含7到35个氨基酸残基、7到30个氨基酸残基、7到25个氨基酸残基、7到20个氨基酸残基、7到19个氨基酸残基、7到18个氨基酸残基、7到17个氨基酸残基、7到16个氨基酸残基、7到15个氨基酸残基、7到14个氨基酸残基、7到13个氨基酸残基或7到12个氨基酸残基。在具体实施例中,本发明包括的肽包含针对表3的SEQ ID No:1-193或表4的SEQ ID No:194-218所示的氨基酸残基,其中所述肽并非必须包括(但可以包括)N末端或C末端修饰、分子内键、连接子或其中所示的其它修饰中的任一个。在具体实施例中,肽在两个残基(例如两个Pen残基)之间包含分子内键(例如二硫键)。本发明进一步包括肽单体化合物、肽二聚体化合物以及包含具有本文所述的氨基酸序列的肽的其它化合物。

[0650] 本发明进一步包括一种制造本发明的肽化合物的方法,其包含合成具有如本文所述的序列的肽,并且在肽的两个残基之间引入分子内键(或允许形成分子内键)。在具体实施例中,所述方法进一步包括对肽的C末端和N末端中的一个或两个进行修饰。在其它实施例中,所述方法包括使连接子结合到肽。在相关实施例中,本发明包括一种制备肽二聚体化合物的方法,其包含:(i)合成具有如本文所述的序列的肽,并且在肽的两个残基之间引入分子内键(或允许形成分子内键),并且使连接子结合到肽;(ii)合成具有如本文所述的序列(例如与步骤(i)相同的序列)的肽,并且在肽的两个残基之间引入分子内键(或允许形成分子内键);以及(iii)使步骤(i)的肽经附接到步骤(ii)的肽的连接子结合到步骤(ii)的肽。

[0651] 在具体实施例中,本发明包括编码本文所披露的任何肽序列的多核苷酸。在具体实施例中,多核苷酸是DNA、RNA、cDNA或mRNA,包括其单股、双股多核苷酸形式,以及其经修饰的形式。在某些实施例中,本发明包括载体,例如表达载体或基因疗法载体,其包含编码本文所述的任何肽的多核苷酸。载体可以进一步包括可操作地连接于编码本文所述的肽序列的序列的启动子和/或其它调节序列。本发明进一步包括细胞,其包含本文所述的外源性或引入的肽或多核苷酸。

[0652] 在具体实施例中,本发明包括包含两个连接子单体子单元的肽二聚体化合物,其各自具有以下式(S)的结构:

[0653] $Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14}-Xaa^{15}-Xaa^{16}-Xaa^{17}$

[0654] 式(S)

[0655] 其中 Xaa^1-Xaa^{13} 对应于本文所述的化学式中的一个(例如式(I)、(IV)中的任一个)中的那些位置处所定义的残基并且其中 Xaa^{13} 、 Xaa^{14} 、 Xaa^{15} 、 Xaa^{16} 以及 Xaa^{17} 是不存在或任何氨基酸,其限制条件为C末端氨基酸对应于已定义 Xaa^1-Xaa^{13} 的同一化学式中针对 Xaa^{14} 所定义的残基。在具体实施例中, Xaa^4 和 Xaa^{10} 经二硫键、内酰胺键、烯烃键、三唑键、硒醚键或二硒键连接。

[0656] 在具体实施例中,本发明包括包含两个连接子单体子单元的肽二聚体化合物,其各自具有以下式(S')的结构:

[0657] $Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}$

[0658] 式(S')

[0659] 其中 Xaa^1-Xaa^9 对应于本文所述的化学式中的一个(例如式(II)、(III)、A、B、C或D中的任一个)中的那些位置处所定义的残基并且其中 Xaa^{10} 、 Xaa^{11} 、 Xaa^{12} 以及 Xaa^{13} 是不存在或任何氨基酸,其限制条件为C末端氨基酸对应于已定义 Xaa^1-Xaa^{10} 的同一化学式中针对 Xaa^{10} 所定义的残基。在具体实施例中, Xaa^1 和 Xaa^7 经二硫键、内酰胺键、烯烃键、三唑键、硒醚键或二硒键连接。

[0660] 在某些实施例中,肽进一步包含一个或多个修饰基团和/或连接子。在某些实施例中,肽的N或C末端中的一个或两个经修饰。在具体实施例中,N末端经酰化;并且在具体实施例中,C末端包含游离胺,例如 NH_2 。在具体实施例中,C末端包含 $-OH$ 基团。在具体实施例中,肽在式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)的 Xaa^4 和 Xaa^{10} 之间(或式(II)、(III)、(A)、(B)、(C)或(D)的 Xaa^1 和 Xaa^7 之间)包含分子内键。本发明还包括具有本文所述的任何结构或如附图中的任一个所示的化合物。

[0661] 另外,本发明的一些实施例包含肽均二聚体或杂二聚体分子,其中二聚体分子各子单元经二硫键或内酰胺键环化,并且其中二聚体分子各单体子单元包含附图和表中所示的至少一个序列所表示的氨基酸序列,基本上由所述氨基酸序列组成或由所述氨基酸序列组成。

[0662] 在某些实施例中,本发明提供包含一个或两个式(III)的经连接的子单元的肽二聚体化合物:

[0663] $Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}$ (SEQ ID NO:343)

[0664] (式(III))

[0665] 或其药学上可接受的盐,

[0666] 其中各子单元在 Xaa^1 和 Xaa^7 之间包含二硫键,并且另外其中式(III)表示二聚体分子的单体子单元,其中单体子单元连接形成根据本发明的二聚体分子,并且其中:

[0667] Xaa^1 是Pen;

[0668] Xaa^2 是N-Me-Arg;

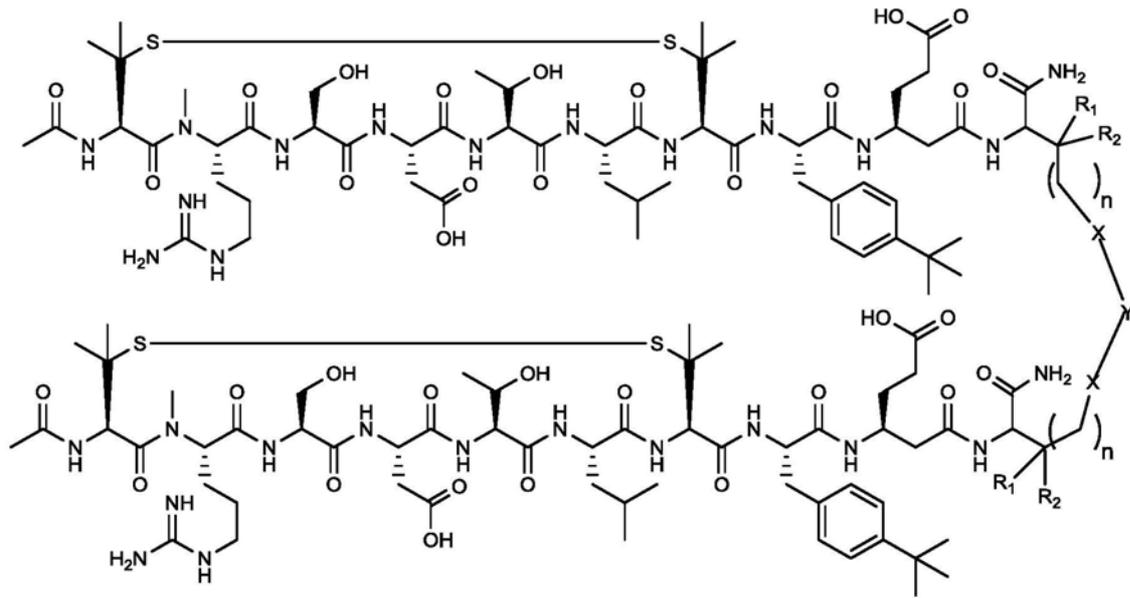
[0669] Xaa^3 是Ser;

[0670] Xaa^4 是Asp;

[0671] Xaa^5 是Thr;

- [0672] Xaa⁶是Leu;
- [0673] Xaa⁷是Pen;
- [0674] Xaa⁸是Trp;
- [0675] Xaa⁹不存在或选自由以下各项组成的群组:Glu、D-Glu、β-homoGlu;以及
- [0676] Xaa¹⁰选自由D-Lys和N-Me-Lys组成的群组。
- [0677] 在具体实施例中,Xaa⁹存在。在式(III)的具体实施例中,Xaa¹经酰化。在式(III)的具体实施例中,Xaa¹⁰包含NH₂或OH。在式(III)的二聚体的具体实施例中,两个单体子单元经其各别C末端经连接子部分(例如DIG)连接。在具体实施例中,肽二聚体化合物是均二聚体。
- [0678] 在一个实施例中,本发明的肽单体化合物或肽二聚体化合物包含式(B)的肽分子:
- [0679] Xaa¹-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴-Xaa⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰(SEQ ID NO:344)
- [0680] (式(B))
- [0681] 或其药学上可接受的盐,其中
- [0682] Xaa¹是Cys或Pen;
- [0683] Xaa²是N-甲基-Arg;
- [0684] Xaa³是Ser;
- [0685] Xaa⁴是Asp;
- [0686] Xaa⁵是Thr;
- [0687] Xaa⁶是Leu或Nle;
- [0688] Xaa⁷是Cys、Pen或D-Pen;
- [0689] Xaa⁸是Trp、Tic、Bip、1-Nal、2-Nal、Phe(4-tBu)或Phe(4-COOH);
- [0690] Xaa⁹是Glu、β-homoGlu、D-Glu或Glu(OMe);以及
- [0691] Xaa¹⁰是任何氨基酸,
- [0692] 其中肽分子在Xaa¹和Xaa⁷之间包含二硫键。
- [0693] 在式(B)的具体实施例中,Xaa¹和Xaa⁷中的一个或两个是Pen。
- [0694] 在式(B)的具体实施例中,Xaa¹⁰是D-Lys或N-Me-Lys。
- [0695] 在具体实施例中,肽二聚体包含两个式(B)的单体子单元。在具体实施例中,二聚体的一个或两个子单元在Xaa¹和Xaa⁷之间包含分子内键,例如二硫键。
- [0696] 本发明的说明性肽二聚体化合物显示于实例和附图中。肽二聚体化合物一般通过在圆括号中提供肽二聚体化合物的单体子单元的氨基酸序列,后面是小写体2来显示,这表示肽二聚体化合物包含两个具有所描述的氨基酸序列的子单元。连接子也可以显示在序列的C末端来指示两个单体子单元经其C末端连接,或显示于序列的N末端来指示两个单体子单元经其N末端连接。
- [0697] 本发明进一步包括具有本文所述的任何化学式的肽单体子单元。在某些实施例中,肽单体子单元结合于连接子。
- [0698] 本发明的肽二聚体和肽单体化合物可以是游离酸或它们可以是药学上可接受的盐。在具体实施例中,它们是乙酸盐。
- [0699] 在某些实施例中,本发明包括肽二聚体化合物,包括其药学上可接受的盐,其中两个单体子单元经其C末端连接,具有式(X)的结构:

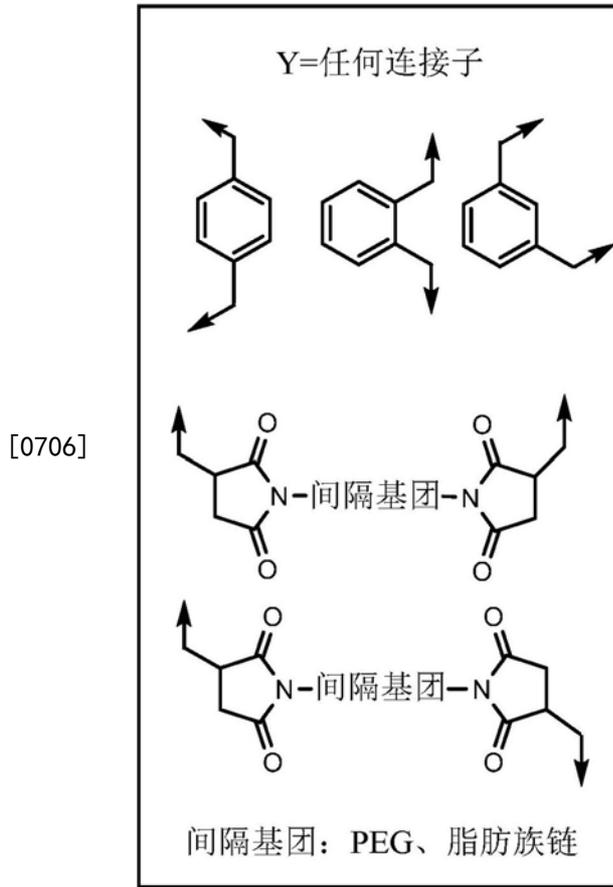
[0700]



式 (X)

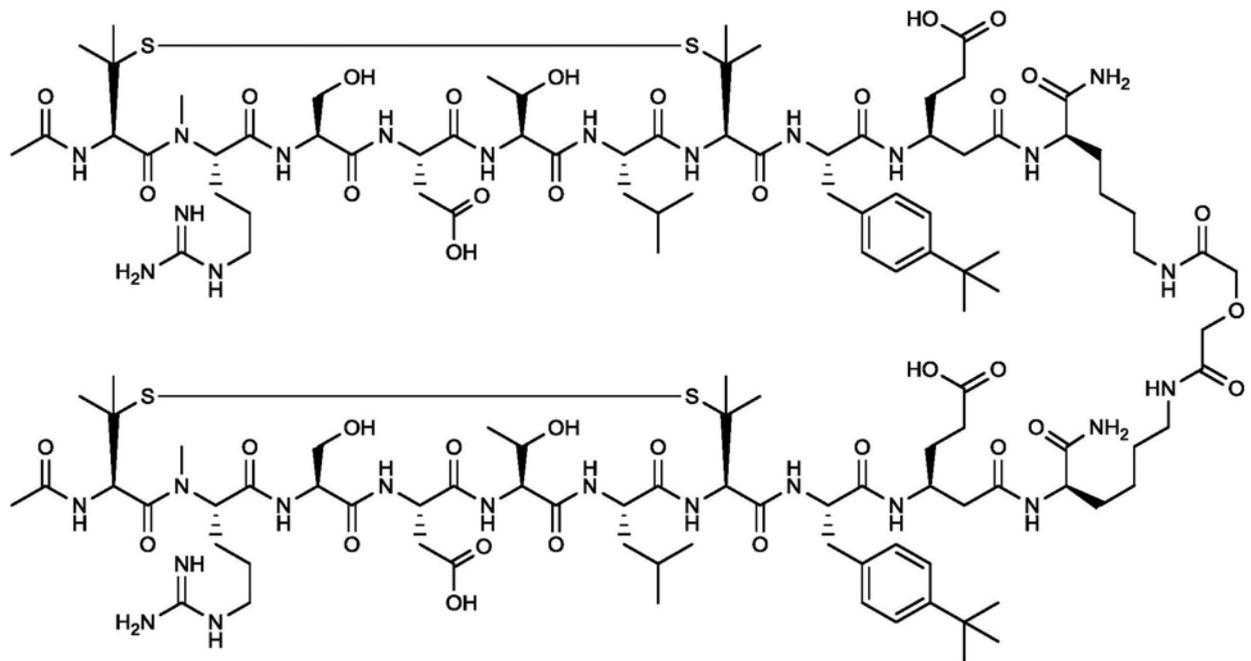
[0701] 其中 R_1 和 R_2 是H或Me;[0702] n 是2到10的任何整数;[0703] X 是 CH_2 、 $NHCO$ 、 $CONH$ 、 $S-S$ 、 $C=O$ 、 $CHOH$ 、 S 、 $S=O$ 、 NH 或 O ;以及[0704] Y 是连接子部分。

[0705] 在具体实施例中,连接子部分 Y 是本文所示的那些中的任一个,包括(但不限于)下文所示的那些中的任一个。在具体实施例中,连接子部分选自DIG、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-Ac、IDA-异戊酸、ADA三嗪、三嗪-Boc、间苯二甲酸、1,3-苯二乙酸、Glu、Asp、D-Glu、D-Asp、1,4-苯二乙酸、联苯二乙酸、环丙基乙酸、丁二酸、戊二酸、十二烷二酸、适合脂肪族二酸、适合芳香族二酸、杂芳香族化合物以及分子量为约400Da到约40,000Da的聚乙二醇。在具体实施例中,连接子是双官能连接子(例如二酸、二胺、二卤化物、 N -羟基丁二酰亚胺(NHS)活化的二酯、双-顺丁烯二酰亚胺,其可能能够经胺、酯、硫醚、二硫基或醚键连接两个单体子单元。



[0707] 在某些实施例中,式(X)的肽二聚体化合物具有下文所示的结构(化合物X)。

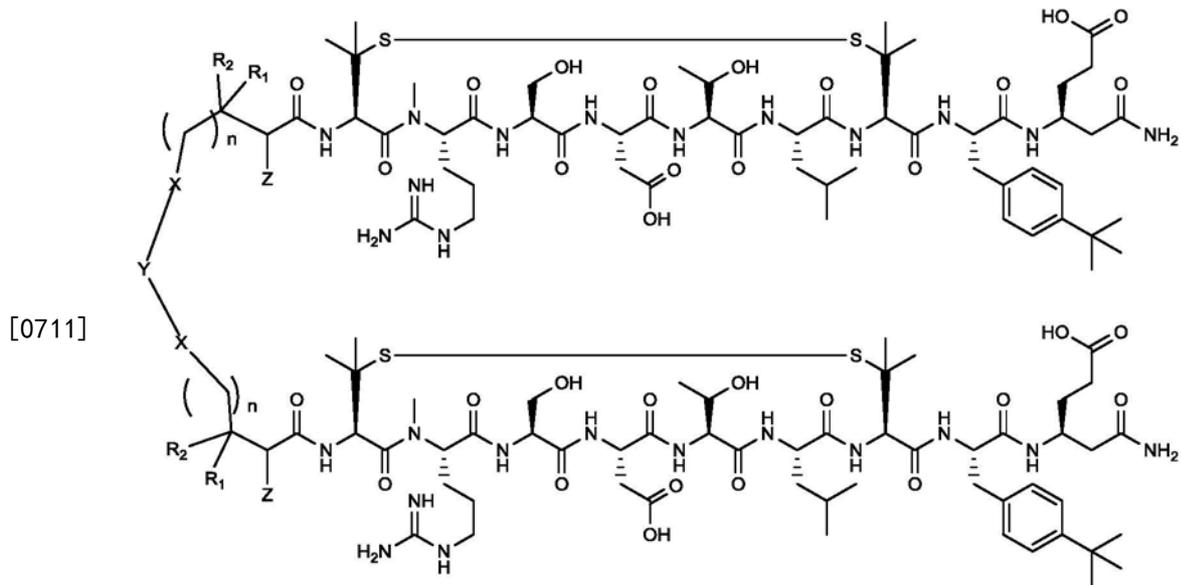
[0708]



化合物 X

[0709] 在具体实施例中,式(X)的化合物和化合物X是盐形式。在一个实施例中,它们是乙酸盐。

[0710] 在某些实施例中,本发明包括肽二聚体化合物,包括其药学上可接受的盐,其中两个单体子单元经其N末端连接,具有式(H)的结构:



式(H)

[0712] 其中R₁和R₂是H或Me;

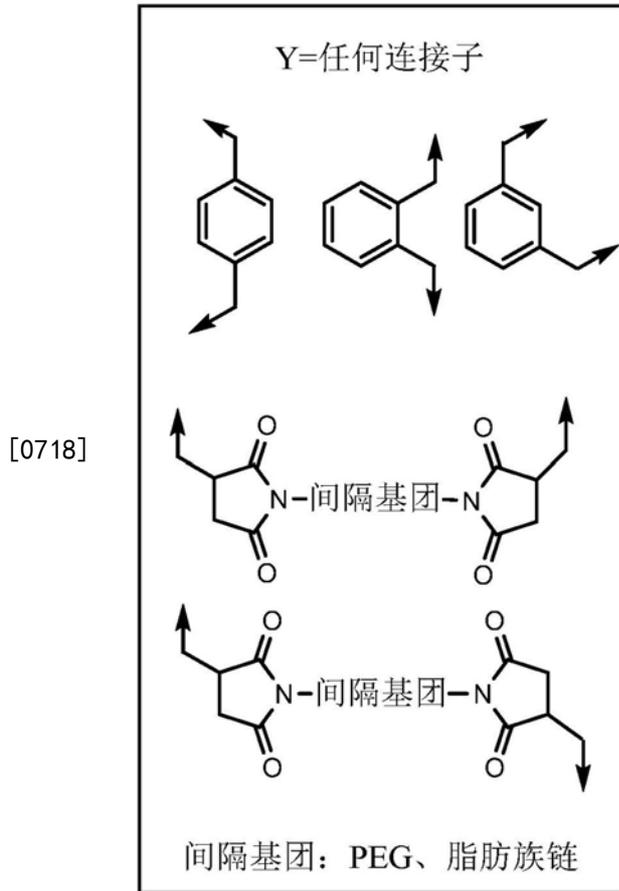
[0713] n是2到10的任何整数;

[0714] X是CH₂、NHC(=O)、CONH、S-S、C=O、CHOH、S、S=O、NH或O;

[0715] Y是连接子部分;以及

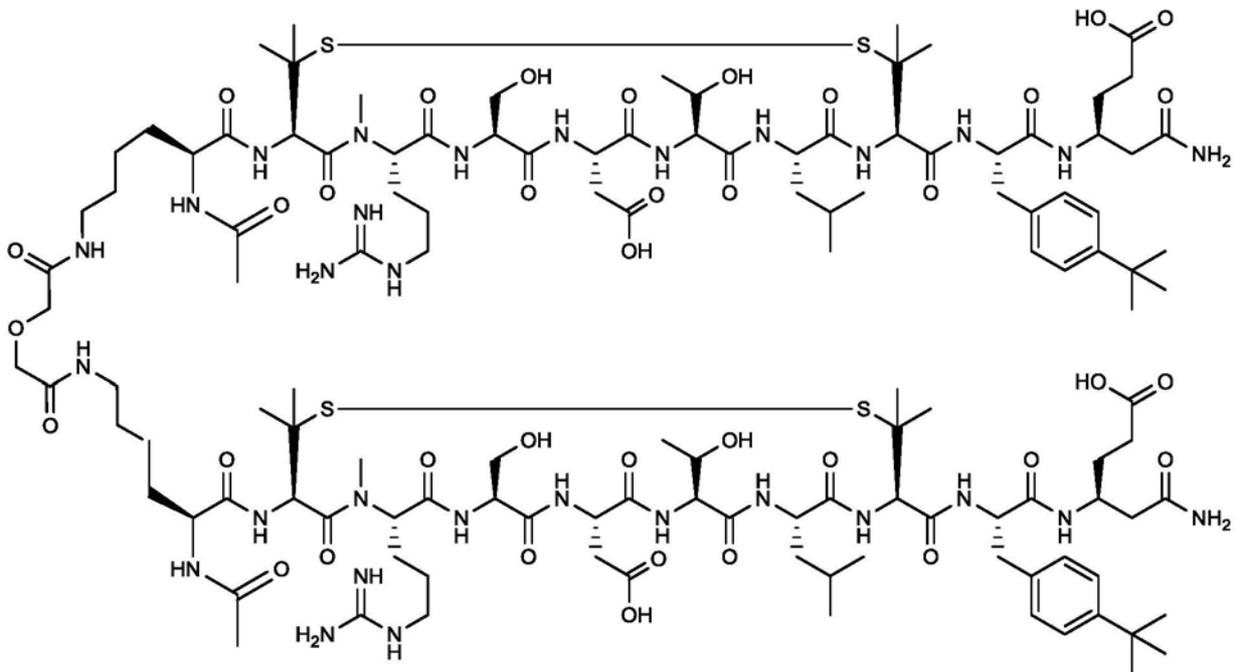
[0716] Z是NHAc、不存在或H。

[0717] 在具体实施例中,连接子部分是本文所示的那些中的任一个,包括(但不限于)下文所示的那些。在具体实施例中,连接子部分选自DIG、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-Ac、IDA-异戊酸、ADA三嗪、三嗪-Boc、间苯二甲酸、1,3-苯二乙酸、Glu、Asp、D-Glu、D-Asp、1,4-苯二乙酸、联苯二乙酸、环丙基乙酸、丁二酸、戊二酸、十二烷二酸、适合脂肪族二酸、适合芳香族二酸、杂芳香族化合物以及分子量为约400Da到约40,000Da的聚乙二醇。在具体实施例中,连接子是双官能连接子(例如二酸、二胺、二卤化物、N-羟基丁二酰亚胺(NHS)活化的二酯、双-顺丁烯二酰亚胺,其可能能够经胺、酯、硫醚、二硫基或醚键连接两个单体子单元。



[0719] 在某些实施例中，式(H)的肽二聚体化合物具有下文所示的结构(化合物H)：

[0720]



化合物 H

[0721] 本发明的实施例包括化合物H的药学上可接受的盐形式，例如化合物H的乙酸盐。

[0722] 在某些具体实施例中，本发明包括肽二聚体化合物，其包含一个或两个包含以下

氨基酸序列中的一个的单体子单元,其中肽二聚体的单体子单元经其C末端连接:

[0723] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO: 219);

[0724] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:220);

[0725] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:221);

[0726] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:222);

[0727] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:223);

[0728] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO: 224);

[0729] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:225);

[0730] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:226);

[0731] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:227);

[0732] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:228);

[0733] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:223);

[0734] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:229);

[0735] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO: 219);或

[0736] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys) (SEQ ID NO: 230);

[0737] 并且其中在单体子单元中的两个Pen残基之间存在二硫键。

[0738] 在具体实施例中,单体子单元的肽进一步包含N末端Ac和/或C末端NH₂或OH。在具体实施例中,在单体子单元的两个Pen残基之间存在二硫键。

[0739] 在某些具体实施例中,本发明包括肽二聚体化合物,其包含一个或两个包含以下氨基酸序列中的一个的单体子单元,其中肽二聚体的单体子单元经其N末端或其C末端连接:

[0740] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:280);

[0741] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:275);

[0742] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu (SEQ ID NO:281);

[0743] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:282);

- [0744] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:283);
- [0745] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu (SEQ ID NO:284);
- [0746] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:285);
- [0747] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:285);
- [0748] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:280);
- [0749] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:282);
- [0750] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:283);
- [0751] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:283);
- [0752] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:280);或
- [0753] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu (SEQ ID NO:281),
- [0754] 其中二硫键连接单体二聚体子单元内的Pen残基。
- [0755] 在单体子单元经其N末端连接的具体实施例中,它们经结合于各单体子单元的N末端Pen残基的连接子连接。在单体子单元经其N末端连接的其它实施例中,单体子单元包含至少一个额外N末端氨基酸,并且其中单体子单元的N末端氨基酸经连接子连接到另一单体子单元。在具体实施例中,额外N末端氨基酸选自自由以下各项组成的群组:具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys、D-Pen、Asp、Glu、D-Asp、D-Glu以及HomoSer、Asp、Glu、homoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。在具体实施例中,单体子单元的肽进一步包含N末端Ac和/或C末端NH₂或OH。
- [0756] 一方面,本发明提供一种式(IV)的肽单体化合物:
- [0757] Xaa¹-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴-Xaa⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-Xaa¹⁴
(式(IV))
- [0758] 或其药学上可接受的盐,
- [0759] 其中肽化合物在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含二硫键、内酰胺键、烯炔键、三唑键、硒醚键或二硒键,其中:
- [0760] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0761] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0762] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0763] Xaa⁴是能够与Xaa¹⁰形成键的任何氨基酸;
- [0764] Xaa⁵选自自由以下各项组成的群组:N-Me-Arg、Arg、N-Me-Lys、Phe(4-胍基)、Phe(4-氨甲酰基)、Cit、Phe(4-NH₂)、N-Me-HomoArg、homoArg、Tyr、Dap、Dab、Arg-Me-sym、Arg-Me-asy、Cav以及His;
- [0765] Xaa⁶是Ser、Gly、Thr或Ile;
- [0766] Xaa⁷是Asp、D-Asp、Asp(OMe)或N-Me-Asp;
- [0767] Xaa⁸选自自由以下各项组成的群组:Thr、Val、Ile、Leu、homoLeu、Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Tyr、Trp、Met、Nle以及N-甲基氨基酸,包括N-Me-Thr;
- [0768] Xaa⁹选自自由以下各项组成的群组:Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、Ala、Phe、Glu、Ile、Val、

N-丁基Ala、N-戊基Ala、N-己基Ala、环丁基Ala、环戊基Ala、Leu、Nle、Cba、homoLeu、Cpa、Aoc以及N-Me-Leu；

[0769] Xaa¹⁰是能够与Xaa⁴形成键的任何氨基酸；

[0770] Xaa¹¹不存在或选自由以下各项组成的群组：Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe(4-F)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-CH₃)、Phe(4-tBu)、Bip、Phe(4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe(2,4-二Cl)、Phe(3,4-二Cl)、Phe(4-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(2-氨甲酰基)、Tyr(Me)、HomoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢-Trp、Ile、Leu、Arg、Thr、芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸以及Tic；

[0771] Xaa¹²不存在或选自由以下各项组成的群组：芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、Tic、Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、Asn、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-Tyr、D-Lys、D-Ile、D-His、N-Me-Glu、N-Me-Asp、α-homoGlu、联苯基-Gly、联苯基-Ala、homoPhe、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr以及Val，以及相应D-氨基酸和电子等排体；

[0772] Xaa¹³是不存在、Pro或任何氨基酸；以及

[0773] Xaa¹⁴是任何氨基酸。

[0774] 在式(IV)的某些实施例中，Xaa⁷是Asp、Asp(OMe)或N-Me-Asp。

[0775] 在式(IV)的某些实施例中，Xaa¹²不存在或选自由以下各项组成的群组：芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、Tic以及相应D-氨基酸和电子等排体。

[0776] 在式(IV)的某些实施例中，Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组：Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)、Phe(4-tBu)、Phe(4-CF₃)、Phe(3-CF₃)、Phe(CF₃)、homo-Phe、D-Phe、Phe(2,3-二-Cl)、Phe(3,4-二-Cl)、N-Me-Tyr、N-Me-Phe、Phe(4-F)、Phe(3-F)、Phe(4-Me)、Phe(3-Me)、Phe(2-Me)、Phe(3,4-二-Me)、Phe(2,4-二-Phe)、β-甲基Phe以及联苯基-Ala。

[0777] 在式(IV)的具体实施例中，Xaa¹²选自由以下各项组成的群组：Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、Asn、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-Tyr、D-Lys、D-Ile、D-His、N-Me-Glu、N-Me-Asp、α-homoGlu、联苯基-Gly、联苯基-Ala、Homo-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr以及Val。

[0778] 在式(IV)的具体实施例中，Xaa¹²选自由以下各项组成的群组：芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、Tic以及相应D-氨基酸和电子等排体。

[0779] 在式(IV)的某些实施例中，Xaa⁵选自由以下各项组成的群组：Cit、Phe(4-氨甲酰基)以及N-Me-homoArg；Xaa⁸选自由以下各项组成的群组：Leu、HomoLeu、Nle以及Val；Xaa⁹选自由以下各项组成的群组：Cba、HomoLeu以及Cpa；Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组：Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu)；Xaa¹²选自由以下各项组成的群组：Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val；或Xaa¹³是Pro。在具体实施例中，分子内键是二硫键。

[0780] 在式(IV)的具体实施例中, Xaa¹²不存在或选自由以下各项组成的群组: 芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、Tic以及相应D-氨基酸和适合电子等排体; 并且Xaa¹³是不存在或Pro。

[0781] 在某些实施例中, 直接处于Xaa¹⁰的C末端的氨基酸残基选自芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸以及Tic。在某些实施例中, 直接处于Xaa¹⁰的C末端的氨基酸是芳香族氨基酸。

[0782] 在某些实施例中, Xaa¹⁴或C末端氨基酸不包含游离胺。

[0783] 在某些实施例中, Xaa¹⁴是Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab或D-Orn。

[0784] 在某些实施例中, Xaa¹⁴或C末端包含NH₂或OH。

[0785] 在某些实施例中, C末端氨基酸中的游离胺例如经乙酰基封端。

[0786] 在某些实施例中, 肽在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含分子内键。在某些实施例中, 键是二硫键、内酰胺键、烯炔键、三唑、硒醚或二硒键。在某些实施例中, 键直接存在于两个氨基酸残基之间。

[0787] 在某些实施例中, Xaa⁴选自由以下各项组成的群组: Cys、Pen、HomoCys、D-Cys、D-Pen、D-HomoCys、Asp、Glu、HomoGlu、β-Asp、β-Glu、Lys、HomoLys、Orn、Dap、Dap、2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸或2-(5'-己烯基)甘氨酸、相应D-氨基酸和适合电子等排体, 并且Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组: Cys、Asp、Lys、Glu、Pen、HomoAsp、HomoGlu、HomoCys、D-Cys、D-Pen、HomoLys、Orn、β-Asp、β-Glu、Dap、Dab、D-HomoCys、2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸或2-(5'-己烯基)甘氨酸、相应D-氨基酸和适合电子等排体。

[0788] 在环肽在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含二硫键的某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰各自选自由以下各项组成的群组: Cys和Pen。在某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰都是Pen。

[0789] 在环肽在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含内酰胺键的某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰各自选自由以下各项组成的群组: Lys、HomoLys、Orn、Dap、Dab、Asp、Glu、HomoGlu、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu或D-Lys。在某些实施例中, Xaa¹⁰是Lys、HomoLys、Orn、Dap或Dab; 并且Xaa⁴是Asp、Glu或HomoGlu。在某些实施例中, Xaa⁴是Lys、HomoLys、Orn、Dap或Dab; 并且Xaa¹⁰是Asp、Glu或HomoGlu。

[0790] 在环肽在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含内酰胺键的某些实施例中, Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组: Asp、HAsp、Glu和HGlu、HLys, 并且Xaa⁴选自由以下各项组成的群组: Lys、Dap、Dab、HLys、Orn以及HG1。在某些实施例中, Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组: Lys、Dap、Dab、HLys、Orn以及HGlu, 并且Xaa⁴选自由以下各项组成的群组: Asp、HAsp、Glu、HGlu以及HLys。

[0791] 在某些实施例中, Xaa⁴选自由以下各项组成的群组: Asp、HAsp、Glu、HGlu以及HLys, Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组: Lys、Dap、Dab、HLys、Orn以及HGlu, 并且Xaa⁴和Xaa¹⁰经酰胺键环化。

[0792] 在环肽在Xaa⁴和Xaa¹⁰之间包含烯炔键的某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰各自选自由以下各项组成的群组: 2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸或2-(5'-己烯基)甘氨酸, 并且肽经闭环歧化发生环化, 获得相应烯炔/“订书钉肽”。

[0793] 在某些实施例中, Xaa⁴是Cys、Pen或homoCys。在某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰各自是

β -叠氮基-Ala-OH或炔丙基甘氨酸,并且肽经点击化学发生环化,产生三唑环。

[0794] 在具体实施例中,分子内键是二硫键或内酰胺键。

[0795] 一方面,本发明提供一种式(IV')的肽单体化合物:

[0796] $Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}-Xaa^{11}-Xaa^{12}-Xaa^{13}-Xaa^{14}$
(式(IV')),

[0797] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0798] Xaa^1 是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0799] Xaa^2 是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0800] Xaa^3 是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0801] Xaa^4 是能够与 Xaa^{10} 形成键的任何氨基酸;

[0802] Xaa^5 选自由以下各项组成的群组:N-Me-Arg、Arg、N-Me-Lys、Phe(4-胍基)、Phe(4-氨甲酰基)、Cit、Phe(4-NH₂)、N-Me-homoArg、homoArg、Tyr Dap、Dab、Arg-Me-sym、Arg-Me-
asym、Cav以及His;

[0803] Xaa^6 是Ser Gly、Thr或Ile;

[0804] Xaa^7 是Asp或D-Asp、Asp(OMe)或N-Me-Asp;

[0805] Xaa^8 选自由以下各项组成的群组:Thr、Val、Ile、Leu、homoLeu、Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、His、Ala、Phe、Lys、Arg、Asn、Glu、Tyr、Trp、Met、Nle以及N-甲基氨基酸,包括N-Me-Thr;

[0806] Xaa^9 选自由以下各项组成的群组:Gln、Ser、Asp、Pro、Gly、Ala、Phe、Glu、Ile、Val、N-丁基Ala、N-戊基Ala、N-己基Ala、环丁基Ala、环戊基-Ala、Leu、Nle、Cpa、Cba、homoLeu、Aoc以及N-Me-Leu;

[0807] Xaa^{10} 是能够与 Xaa^4 形成键的任何氨基酸;以及

[0808] Xaa^{11} 不存在或选自由以下各项组成的群组:Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe(4-F)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-CH₃)、Phe(4-tBu)、Bip、Phe(4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、 β -homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe(2,4-二Cl)、Phe(3,4-二Cl)、Phe(4-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(2-氨甲酰基)、Tyr(Me)、homoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、二氢Trp、Ile、Leu、Ser、Arg、Thr、芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸以及Tic;

[0809] Xaa^{12} 不存在或选自由以下各项组成的群组:芳香族氨基酸、经取代的芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、 β -homoGlu、Tic以及相应D-氨基酸和适合电子等排体;

[0810] Xaa^{13} 是不存在或Pro;以及

[0811] Xaa^{14} 是任何氨基酸。

[0812] 在式(IV')的具体实施例中, Xaa^5 选自由以下各项组成的群组:Cit、Phe(4-氨甲酰基)以及N-Me-homoArg; Xaa^8 选自由以下各项组成的群组:Leu、homoLeu、Nle以及Val; Xaa^9 选自由以下各项组成的群组:Cba、homoLeu以及Cpa; Xaa^{11} 选自由以下各项组成的群组:Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu); Xaa^{12} 选自由以下各项组成的群组:Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val;或 Xaa^{13} 是Pro。

[0813] 在多个实施例中,针对式(IV)所述的特征或限制中的任一个可以存在于式(IV')中。

[0814] 一方面,本发明提供一种式(V)的肽化合物:

[0815] $Xaa^1-Xaa^2-Xaa^3-Xaa^4-Xaa^5-Xaa^6-Xaa^7-Xaa^8-Xaa^9-Xaa^{10}$

[0816] (式(V))

[0817] 或其药学上可接受的盐,其中肽化合物在 Xaa^1 和 Xaa^7 之间包含二硫键、内酰胺键、烯炔键、三唑键、硒醚键或二硒键,其中式(V)的 Xaa^1-Xaa^{10} 对应于式(IV)的 Xaa^4-Xaa^{13} 。

[0818] 在式(V)的某些实施例中, Xaa^2 选自由以下各项组成的群组: Cit、Phe(4-氨甲酰基)以及N-Me-homoArg; Xaa^5 选自由以下各项组成的群组: Leu、HomoLeu、Nle以及Val; Xaa^6 选自由以下各项组成的群组: Cba、homoLeu以及Cpa; Xaa^8 选自由以下各项组成的群组: Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu); Xaa^9 选自由以下各项组成的群组: Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val; 或 Xaa^{10} 是Pro。在具体实施例中,分子内键是二硫键或内酰胺键。

[0819] 在式(IV)的一个实施例(本文称为式(IV-A))中,

[0820] Xaa^1 是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0821] Xaa^2 是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0822] Xaa^3 是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0823] Xaa^4 是Pen;

[0824] Xaa^5 选自由以下各项组成的群组: N-Me-Arg、Arg、N-Me-Lys、Phe(4-胍基)、Phe(4-氨甲酰基氨基)、Cit、Phe(4-NH2)、N-Me-homoArg、homoArg、Tyr以及His;

[0825] Xaa^6 是Ser、Gly、Thr、Ile;

[0826] Xaa^7 是Asp或D-Asp;

[0827] Xaa^8 选自由以下各项组成的群组: Thr、Val、Ile、Leu、homoLeu、Nle以及Val;

[0828] Xaa^9 选自由以下各项组成的群组: Ile、环丁基Ala、环戊基Ala、Leu、Nle、Cpa、homoLeu、Aoc以及N-Me-Leu;

[0829] Xaa^{10} 是Pen;

[0830] Xaa^{11} 不存在或选自由以下各项组成的群组: Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe(4-F)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-CH₃)、Phe(4-tBu)、Bip、Phe(4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、 β -homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe(2,4-二Cl)、Phe(3,4-二Cl)、Phe(4-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(2-氨甲酰基)、Tyr(Me)、homoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Arg以及Thr;

[0831] Xaa^{12} 不存在或选自由以下各项组成的群组: Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、D-Asp、Gla、 β -homoGlu、相应D-氨基酸、任何芳香族氨基酸以及电子等排体;

[0832] Xaa^{13} 是不存在或任何氨基酸; 以及

[0833] Xaa^{14} 是任何氨基酸。

[0834] 在某些实施例中, Xaa^4 和 Xaa^{10} 例如经二硫键连接。

[0835] 在某些实施例中, Xaa^7 是Asp。

[0836] 在式(IV)的一个实施例(本文称为式(IV-B))中,

[0837] Xaa^1 是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0838] Xaa^2 是不存在、Ac或任何氨基酸;

- [0839] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸；
- [0840] Xaa⁴是Pen或Cys；
- [0841] Xaa⁵是N-Me-Arg；
- [0842] Xaa⁶是Ser；
- [0843] Xaa⁷是Asp或D-Asp；
- [0844] Xaa⁸选自由以下各项组成的群组：Thr、Val、Ile、Leu、homoLeu以及Nle；
- [0845] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组：Leu、Nle、Cpa、Cba、homoLeu、Aoc以及N-Me-Leu；
- [0846] Xaa¹⁰是Pen或Cys；
- [0847] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组：Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe (4-F)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-CH₃)、Phe (4-tBu)、Bip、Phe (4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (2,4-二Cl)、Phe (3,4-二Cl)、Phe (4-氨甲酰基)、Phe (3-氨甲酰基)、Tyr (Me)、homoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Arg、Thr、任何经取代的芳香族氨基酸以及相应D-氨基酸；
- [0848] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组：Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、相应D-氨基酸以及任何芳香族氨基酸和相应电子等排体；
- [0849] Xaa¹³不存在；以及
- [0850] Xaa¹⁴是任何氨基酸。在某些实施例中，Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键或内酰胺键连接。
- [0851] 在具体实施例中，Xaa⁷是Asp。
- [0852] 在式 (IV) 的一个实施例 (本文称为式 (IV-C)) 中，
- [0853] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸；
- [0854] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸；
- [0855] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸；
- [0856] Xaa⁴是Pen；
- [0857] Xaa⁵是N-Me-Arg；
- [0858] Xaa⁶是Ser、Gly、Thr、Ile；
- [0859] Xaa⁷是Asp或D-Asp；
- [0860] Xaa⁸选自由以下各项组成的群组：Thr、Val、Ile、Leu、homoLeu以及Nle；
- [0861] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组：Leu、Nle、Cpa、Cba、homoLeu、Aoc以及N-Me-Leu；
- [0862] Xaa¹⁰是Pen；
- [0863] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组：Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe (4-F)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-CH₃)、Phe (4-tBu)、Bip、Phe (4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (2,4-二Cl)、Phe (3,4-二Cl)、Phe (4-氨甲酰基)、Phe (3-氨甲酰基)、Tyr (Me)、HomoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、二氢Trp、Ile、Leu、Ser、Arg以及Thr；
- [0864] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组：Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、相应D-氨基酸以及任何芳香族氨基酸和相应电子等排体；
- [0865] Xaa¹³是不存在或任何氨基酸；以及
- [0866] Xaa¹⁴是任何氨基酸。
- [0867] 在某些实施例中，Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键或内酰胺键连接。

- [0868] 在具体实施例中, Xaa⁷是Asp。
- [0869] 在式(IV)的一个实施例(本文称为式(IV-D))中,
- [0870] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0871] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0872] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0873] Xaa⁴是Pen;
- [0874] Xaa⁵是N-Me-Arg;
- [0875] Xaa⁶是Ser;
- [0876] Xaa⁷是Asp或D-Asp;
- [0877] Xaa⁸是Thr或Val;
- [0878] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组:Leu、Nle、Cpa、Cba、HomoLeu、Aoc以及N-Me-Leu;
- [0879] Xaa¹⁰是Pen;
- [0880] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组:Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe(4-F)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-CH₃)、Phe(4-tBu)、Bip、Phe(4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、b-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe(2,4-二Cl)、Phe(3,4-二Cl)、Phe(4-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Tyr(Me)、HomoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Arg以及Thr;
- [0881] Xaa¹²不存在或选自由以下各项组成的群组:任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、homoGlu、Asp、D-Asp、D-homoGlu、Gla、β-homoGlu、相应D-氨基酸以及其电子等排体;
- [0882] Xaa¹³不存在;以及
- [0883] Xaa¹⁴是任何氨基酸。
- [0884] 在某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键连接。
- [0885] 在具体实施例中,Xaa⁷是Asp。
- [0886] 在式(IV)的一个实施例(本文称为式(IV-E))中,
- [0887] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0888] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0889] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0890] Xaa⁴是Pen;
- [0891] Xaa⁵是N-Me-Arg;
- [0892] Xaa⁶是Ser;
- [0893] Xaa⁷是Asp或D-Asp;
- [0894] Xaa⁸是Thr或Val;
- [0895] Xaa⁹选自由以下各项组成的群组:Leu、Nle、Cpa、Cba、homoLeu、Aoc以及N-Me-Leu;
- [0896] Xaa¹⁰是Pen;
- [0897] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组:Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe(4-F)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-CH₃)、Phe(4-tBu)、Bip、Phe(4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe(2,4-二Cl)、Phe(3,4-二Cl)、Phe(4-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Tyr(Me)、homoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Arg以及Thr;

- [0898] Xaa¹²不存在或选自由以下各项组成的群组:任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu以及β-homoGlu;
- [0899] Xaa¹³不存在;以及
- [0900] Xaa¹⁴是任何氨基酸。
- [0901] 在某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键或内酰胺键连接。
- [0902] 在具体实施例中,Xaa⁷是Asp。
- [0903] 在式(IV)的一个实施例(本文称为式(IV-F))中,
- [0904] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0905] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0906] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0907] Xaa⁴是Pen;
- [0908] Xaa⁵是N-Me-Arg;
- [0909] Xaa⁶是Ser;
- [0910] Xaa⁷是Asp或D-Asp;
- [0911] Xaa⁸是Thr或Val;
- [0912] Xaa⁹是Leu;
- [0913] Xaa¹⁰是Pen;
- [0914] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组:Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe(4-F)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-CH₃)、Phe(4-tBu)、Bip、Phe(4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe(2,4-二Cl)、Phe(3,4-二Cl)、Phe(4-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Tyr(Me)、homoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Arg以及Thr;
- [0915] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组:任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu、β-homoGlu以及相应D-氨基酸和其电子等排体;
- [0916] Xaa¹³不存在;以及
- [0917] Xaa¹⁴是任何氨基酸。
- [0918] 在某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键或内酰胺键连接。
- [0919] 在具体实施例中,Xaa⁷是Asp。
- [0920] 在式(IV)的一个实施例(本文称为式(IV-G))中,
- [0921] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0922] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0923] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0924] Xaa⁴是Pen;
- [0925] Xaa⁵是N-Me-Arg;
- [0926] Xaa⁶是Ser;
- [0927] Xaa⁷是Asp或D-Asp;
- [0928] Xaa⁸是Thr或Val;
- [0929] Xaa⁹是Leu;
- [0930] Xaa¹⁰是Pen;

[0931] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe (4-F)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-CH₃)、Phe (4-tBu)、Bip、Phe (4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、b-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (2,4-二Cl)、Phe (3,4-二Cl)、Phe (4-氨甲酰基)、Phe (3-氨甲酰基)、Tyr (Me)、homoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Arg以及Thr;

[0932] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组:任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu以及β-homoGlu;

[0933] Xaa¹³不存在;以及

[0934] Xaa¹⁴是任何氨基酸。

[0935] 在某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键或内酰胺键连接。

[0936] 在具体实施例中,Xaa⁷是Asp。

[0937] 在式(IV)的一个实施例(本文称为式(IV-H))中,

[0938] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0939] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0940] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0941] Xaa⁴是Pen;

[0942] Xaa⁵是N-Me-Arg;

[0943] Xaa⁶是Ser;

[0944] Xaa⁷是Asp;

[0945] Xaa⁸是Thr或Val;

[0946] Xaa⁹是Leu;

[0947] Xaa¹⁰是Pen;

[0948] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe (4-F)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-CH₃)、Phe (4-tBu)、Bip、Phe (4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (2,4-二Cl)、Phe (3,4-二Cl)、Phe (4-氨甲酰基)、Phe (3-氨甲酰基)、Tyr (Me)、HomoPhe、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、Ser、Sar、2,3-二氢Trp、Ile、Leu、Ser、Arg或Thr;

[0949] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组:任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu以及β-homoGlu;

[0950] Xaa¹³不存在;以及

[0951] Xaa¹⁴是任何氨基酸。

[0952] 在某些实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键连接。

[0953] 在式(IV)的一个实施例(本文称为式(IV-I))中,

[0954] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0955] Xaa²是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0956] Xaa³是不存在、Ac或任何氨基酸;

[0957] Xaa⁴是Pen;

[0958] Xaa⁵是N-Me-Arg;

[0959] Xaa⁶是Ser;

[0960] Xaa⁷是Asp或D-Asp;

[0961] Xaa⁸是Thr或Val;

- [0962] Xaa⁹是Leu;
- [0963] Xaa¹⁰是Pen;
- [0964] Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组: Trp、Phe、2-Nal、1-Nal、Tyr、His、Phe (4-F)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-CH₃)、Phe (4-tBu)、Bip、Phe (4-COOH)、Gly、3,3-二苯基Gly、3,3-二苯基Ala、Tic、β-homoTrp、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (2,4-二Cl)、Phe (3,4-二Cl)、Phe (4-氨甲酰基)、Phe (3-氨甲酰基)、Tyr (Me) 以及homoPhe;
- [0965] Xaa¹²选自由以下各项组成的群组: 任何芳香族氨基酸、Glu、D-Glu以及β-homoGlu;
- [0966] Xaa¹³不存在; 以及
- [0967] Xaa¹⁴是任何氨基酸。在某些实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰例如经二硫键或内酰胺键连接。
- [0968] 在具体实施例中, Xaa⁷是Asp。
- [0969] 在式 (IV) 的一个实施例 (本文称为式 (IV-J)) 中,
- [0970] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0971] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0972] Xaa¹是不存在、Ac或任何氨基酸;
- [0973] Xaa⁴是Pen;
- [0974] Xaa⁵是N-Me-Arg;
- [0975] Xaa⁶是Ser;
- [0976] Xaa⁷是Asp;
- [0977] Xaa⁸是Thr;
- [0978] Xaa⁹是Leu;
- [0979] Xaa¹⁰是Pen;
- [0980] Xaa¹¹是Phe (4-tBu)
- [0981] Xaa¹²是β-homoGlu;
- [0982] Xaa¹³不存在;
- [0983] 并且Xaa¹⁴是D-Lys。
- [0984] 在式 (IV-J) 的具体实施例中, Xaa⁴和Xaa¹⁰经二硫键连接。
- [0985] 在式 (IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(IV-E)、(IV-F)、(IV-G)、(IV-H)、(IV-I) 或 (IV-J) 中的任一个的某些实施例中, Xaa¹⁴选自由以下各项组成的群组: Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys。
- [0986] 在一个实施例中, 本发明的肽单体化合物或肽二聚体化合物包含式 (C) 的肽分子:
- [0987] Xaa¹-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴-Xaa⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰ (SEQ ID NO:345)
- [0988] (式 (C))
- [0989] 或其药学上可接受的盐, 其中
- [0990] Xaa¹是Cys或Pen;
- [0991] Xaa²是N-甲基-Arg;
- [0992] Xaa³是Ser;
- [0993] Xaa⁴是Asp;
- [0994] Xaa⁵是Thr或Val;
- [0995] Xaa⁶是Leu或Nle;

[0996] Xaa⁷是Cys或Pen;

[0997] Xaa⁸是Trp、Tic、Bip、1-Nal、2-Nal、Phe(4-tBu)、Phe、Tyr或Phe(4-COOH);

[0998] Xaa⁹是Glu、β-homoGlu或D-Glu;以及

[0999] Xaa¹⁰是任何氨基酸,

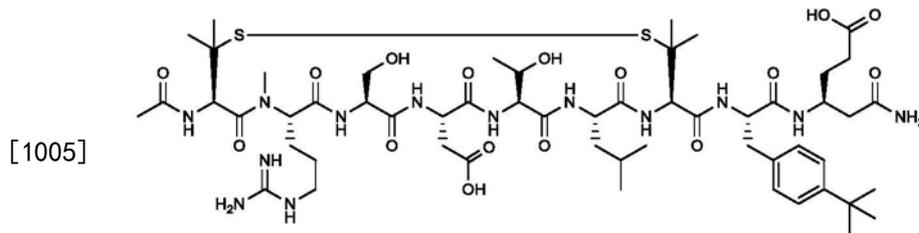
[1000] 其中肽分子在Xaa¹和Xaa⁷之间包含二硫键。

[1001] 在式(C)的具体实施例中,Xaa¹⁰是D-Lys、N-Me-Lys或N-Me-D-Lys。在具体实施例中,Xaa¹和/或Xaa⁷是Pen。

[1002] 在某些实施例中,肽的Xaa¹⁰或C末端包含NH₂或OH。

[1003] 在某些实施例中,C末端氨基酸中的游离胺例如经乙酰基封端。

[1004] 本发明的说明性肽单体化合物显示于实例和附图中。在某些实施例中,肽单体化合物具有下文所示的结构(化合物U)。在具体实施例中,化合物U是药学上可接受的盐形式。在一个实施例中,它是乙酸盐。



化合物 U

[1006] 本发明的一些序列来源于式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)、式(V)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)中提供的通用序列。举例来说,由式(IV)的Xaa⁴-Xaa¹³或式(V)、(VI)、(A)、(B)、(C)或(D)的Xaa¹-Xaa¹⁰表示的十肽的N末端可以经一到三个如式(IV)的Xaa¹、Xaa²以及Xaa³表示的适合基团修饰。N末端可以进一步经酰化。在具体实施例中,N末端可以用选自以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4-甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu、IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。在一些实施例中,式(IV)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H以及I-I中的任一个)的Xaa¹、Xaa²以及Xaa³不存在。在其它实施例中,Xaa¹不存在,并且Xaa²和Xaa³表示用于修饰肽(例如式(IV)的残基Xaa⁴-Xaa¹³和式(V)的残基Xaa¹-Xaa¹⁰表示的十肽)的N末端的适合基团。另外,在一些实施例中,式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)的Xaa¹和Xaa²不存在,并且式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)的Xaa³表示用于修饰十肽子单元的N末端的单个适合基团。在一些实施例中,式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)的Xaa¹和Xaa²不存在,并且式(IV)的Xaa³是Ac。在一些实施例中,式(IV)、(V)、(VI)、(A)、(B)、(C)或(D)的肽的N末端氨基酸残基经酰化。在具体实施例中,N末端可以用选自以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、

环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu、IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。

[1007] 类似地,肽,例如式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)、式(V)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)表示的肽的C末端可以经适合基团修饰。C末端可以进一步经酰化。在具体实施例中,C末端可以用选自以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu、IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。在式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)的肽的某些实施例中,Xaa¹¹、Xaa¹²以及Xaa¹³不存在。在其它实施例中,Xaa¹²和Xaa¹³不存在。在其它实施例中,Xaa¹³不存在。在具体实施例中,Xaa¹⁴是肽的C末端氨基酸。在具体实施例中,Xaa¹⁴经修饰。在某些实施例中,Xaa¹⁴是赖氨酸、D-赖氨酸、N-甲基-赖氨酸、Dap或Dab。在具体实施例中,Xaa¹⁴是Dap或Dab。在某些实施例中,Xaa¹⁴包含NH₂部分。

[1008] 在一些实施例中,Xaa¹-Xaa⁴中的任何一个或多个经酰化。在具体实施例中,Xaa¹-Xaa⁴中的任何一个或多个用选自以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu、IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。

[1009] 在Xaa⁴和Xaa¹⁰都是Cys或Pen的某些实施例中,肽经Xaa⁴和Xaa¹⁰之间的二硫键或内酰胺键环化。优选地,在一个实施例中,Xaa⁴是Cys。在另一实施例中,Xaa⁴优选是Pen。在具体实施例中,Xaa⁴是Pen;在其它实施例中,Xaa¹⁰是Pen;在其它实施例中,Xaa⁴和Xaa¹⁰都是Pen。

[1010] 在本文所述的肽二聚体或单体化合物中的任一个的某些实施例中,Xaa⁵是N-Me-Arg。在某些实施例中,Xaa⁶是Ser。在某些实施例中,Xaa⁷是Asp。在某些实施例中,Xaa⁸是Thr。在某些实施例中,Xaa⁹是Leu。在一个实施例中,Xaa¹⁰是Pen。在另一实施例中,Xaa¹⁰是Cys。在具体实施例中,Xaa¹¹选自以下各项组成的群组:Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)、Phe(4-tBu)、Phe(4-F)、Phe(4-CN)、N-Me-Phe、N-Me-Tyr、β-homoTrp以及五氟-Phe。在具体实施例中,Xaa¹²Glu、D-Glu、β-homoGlu,在具体实施例中,Xaa¹³是Pro,并且Xaa¹¹和/或Xaa¹²存在,在具体实施例中,Xaa¹⁴是选自以下各项组成的群组的氨基酰基残基:天然氨基酸、Dap、Dab、Orn、D-Orn、N-Me-Orn、N-Me-Dap、N-Me-Dab、N-Me-Lys、D-Dap、D-Dab、D-Lys、N-Me-D-Lys、电子等排体替代物、相应D-氨基酸以及相应N-甲基氨基酸。在至少一个实施例中,Xaa¹⁴是C末端。当Xaa¹⁴是子单元的C末端时,Xaa¹⁴可以经修饰以包括根据本发明的连接子部分。另外,在一些实施例中,Xaa¹⁴经N(α)甲基化。对于一些实施例,Xaa¹-Xaa⁵、Xaa⁷-Xaa⁹和Xaa¹¹-Xaa¹²中的任一个经N(α)甲基化。Xaa⁵可以进一步为Arg-Me-sym或Arg-Me-asym,并且Xaa¹¹可以是O-Me-Tyr、N-Me-Lys(Ac)或4-Me-Phe。在一些情况下,Xaa¹-Xaa⁴和Xaa¹¹-Xaa¹⁴中的任一个经酰化。举例来说,在一些情况下,位置Xaa¹-

Xaa⁴和Xaa¹¹-Xaa¹⁴处的一个或多个残基经选自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu、IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。

[1011] 在本文所述的任何肽(包括但不限于)式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H以及IV-I中的任一个)的那些或式(V)、(IV-A)、(A)、(B)、(C)或(D)的相应残基)的具体实施例中,Xaa⁵选自由以下各项组成的群组:N-Me-Ar、Phe(4-胍基)、Phe(4-NH₂)、N-Me-homoArg、homoArg、Tyr以及His;Xaa⁸选自由以下各项组成的群组:Leu、homoLeu、Nle以及Val;Xaa⁹是CPA或Aoc;Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组:Tic、Phe(2-氨基甲酰基)、Phe(3-氨基甲酰基)、Phe(4-氨基甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu);Xaa¹²选自由以下各项组成的群组:Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val;或Xaa¹³是Pro。

[1012] 在本文所述的化合物和属中的任一个的具体实施例中,Xaa⁵选自由以下各项组成的群组:Cit、Phe(4-氨基甲酰基)以及N-Me-homoArg;Xaa⁸选自由以下各项组成的群组:Leu、homoLeu、Nle以及Val;Xaa⁹选自由以下各项组成的群组:Cba、homoLeu以及Cpa;Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组:Tic、Phe(2-氨基甲酰基)、Phe(3-氨基甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu);Xaa¹²选自由以下各项组成的群组:Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val;或Xaa¹³是Pro。

[1013] 在一些实施例中,本文所述的肽中的任一个,例如式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H以及IV-I中的任一个)或式(V)(包括V-A)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的C末端残基进一步包含选自由以下各项组成的群组的连接子部分:DIG、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、IDA-Palm、IDA-Boc、IDA-异戊酸、三嗪、三嗪-Boc、间苯二甲酸、1,3-苯二乙酸、1,4-苯二乙酸、戊二酸、壬二酸、庚二酸、十二烷二酸、适合脂肪族化合物、芳香族化合物、杂芳香族化合物以及分子量为约400Da到约40,000Da的聚乙二醇类连接子。

[1014] 本发明的一些实施例进一步包括肽单体,其中所述肽单体包含由附图和表中所示的至少一个序列表示的氨基酸序列、基本上由所述氨基酸序列组成或由所述氨基酸序列组成。

[1015] 另外,本发明包括的化合物包含本文所述或附图中的任一个所示的氨基酸序列中的任一个,基本上由其组成或由其组成。在某些实施例中,肽进一步包含一个或多个修饰基团和/或连接子。在某些实施例中,肽的N或C末端中的一个或两个经修饰。在具体实施例中,N末端经酰化。在一些实施例中,N末端用选自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu、IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。在具体实施例中,C末端包含游离胺,例如NH₂。在具体实施例中,肽例如在式(IV)的Xaa⁴和Xaa¹⁰之间

(或式(V)、(VI)、(A)、(B)、(C)以及(D)中的Xaa¹和Xaa⁷之间)包含分子内键。本发明还包括具有本文所述的任何结构或如附图中的任一个所示的化合物。

[1016] 在某些实施例中,本发明提供式(VI)的肽:

[1017] Xaa¹-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴-Xaa⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰ (SEQ ID NO:346)

[1018] (式(VI))

[1019] 或其药学上可接受的盐,在Xaa¹和Xaa⁷之间包含二硫键,并且其中:

[1020] Xaa¹是Pen;

[1021] Xaa²是N-Me-Arg;

[1022] Xaa³是Ser;

[1023] Xaa⁴是Asp;

[1024] Xaa⁵是Thr;

[1025] Xaa⁶是Leu;

[1026] Xaa⁷是Pen;

[1027] Xaa⁸是Trp;

[1028] Xaa⁹不存在或选自由以下各项组成的群组:Glu、D-Glu、 β -homoGlu;以及

[1029] Xaa¹⁰是任何氨基酸。

[1030] 在具体实施例中,Xaa¹和Xaa⁷经二硫键连接。

[1031] 在具体实施例中,Xaa¹⁰选自由以下各项组成的群组:D-Lys、N-Me-Lys以及D-N-Me-Lys。

[1032] 在具体实施例中,Xaa⁹存在。

[1033] 在式(VI)的具体实施例中,Xaa¹经酰化。在一些实施例中,Xaa¹用选自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu、IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。在式(VI)的具体实施例中,Xaa¹⁰包含NH₂或OH。

[1034] 在一个实施例中,本发明的肽单体化合物或肽二聚体化合物包含式(D)的肽分子:

[1035] Xaa¹-Xaa²-Xaa³-Xaa⁴-Xaa⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰ (SEQ ID NO:347)

[1036] (式(D))

[1037] 或其药学上可接受的盐,其中

[1038] Xaa¹是Cys或Pen;

[1039] Xaa²是N-甲基-Arg;

[1040] Xaa³是Ser;

[1041] Xaa⁴是Asp;

[1042] Xaa⁵是Thr;

[1043] Xaa⁶是Leu或Nle;

[1044] Xaa⁷是Cys、Pen或D-Pen;

[1045] Xaa⁸是Trp、Tic、Bip、1-Nal、2-Nal、Phe(4-tBu)或Phe(4-COOH);

[1046] Xaa⁹是Glu、 β -homoGlu、D-Glu或Glu(OMe);以及

[1047] Xaa¹⁰是任何氨基酸,

[1048] 其中肽分子在Xaa¹和Xaa⁷之间包含一键。

[1049] 在式(D)的具体实施例中,Xaa¹和Xaa⁷中的一个或两个是Pen。

[1050] 在式(D)的具体实施例中,Xaa⁷是Cys或Pen。

[1051] 在式(D)的具体实施例中,Xaa¹⁰是D-Lys或N-Me-Lys。

[1052] 在式(D)的某些实施例中,肽的Xaa¹⁰或C末端包含NH₂或OH。在某些实施例中,C末端氨基酸中的游离胺例如经乙酰基封端。在式(D)的具体实施例中,Xaa¹经酰化。在一些实施例中,Xaa¹用选自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu,IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。在式(D)的具体实施例中,Xaa¹⁰包含NH₂或OH。

[1053] 在本文的任何肽单体化合物(包括式(IV)(包括(IV-A)-(IV-J))、式(V)、式(VI)、式(C)以及式(D)中的任一个的肽单体化合物)的替代实施例中,C末端氨基酸(例如Xaa¹⁴或Xaa¹⁰)选自由以下各项组成的群组:具有胺侧链的任何氨基酸、Lys、D-Lys、N-Me-Lys、D-N-Me-Lys、Orn、Dab、Dap、HomoLys、D-Dap、D-Dab、D-Orn、Cys、HomoCys、Pen、D-HomoCys、D-Cys、D-Pen、Asp、Glu、D-Asp、D-Glu以及HomoSer、Asp、Glu、homoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。在本文的肽单体化合物(包括式(IV)(包括(IV-A)-(IV-J))、式(V)、式(VI)、式(C)以及式(D)中的任一个的肽单体化合物)的其它替代实施例中,C末端氨基酸(例如Xaa¹⁴或Xaa¹⁰)、C末端残基选自由以下各项组成的群组:Asp、Glu、homoGlu、D-Asp、D-Glu、D-homoGlu、N-Me-Glu、N-Me-Asp、N-Me-D-Glu以及N-Me-D-Asp。

[1054] 在其它实施例中,本发明包括包含氨基酸序列或具有实例或任何附图中所示的结构肽单体中的任一个。在某些实施例中,这些序列可以在形成分子内键的位置(例如式(IV)的Xaa⁴和Xaa¹⁰)处包括不同氨基酸残基,包括本文所述的那些中的任一个,以允许形成特定类型的键,例如二硫键、内酰胺、烯炔、三唑(例如点击化学)、硒醚或二硒键。

[1055] 本发明进一步包含的肽包含本文所述的氨基酸序列中的任一个(例如随附表或图中所示的氨基酸序列中的任一个)或由其组成,但不存在任何连接子。另外,其包括的这类肽具有天然N末端和/或C末端、本文描绘的N末端和/或C末端修饰或其它N末端或C末端修饰。

[1056] 在某些实施例中,肽的Xaa¹⁰或C末端包含NH₂或OH。在某些实施例中,C末端氨基酸中的游离胺例如经乙酰基封端。在式(B)的具体实施例中,Xaa¹经酰化。在一些实施例中,Xaa¹用选自由以下各项组成的群组的酰化有机化合物酰化:2-甲基-三氟丁基、三氟戊基、乙酰基、辛酰基、丁基、戊基、己基、棕榈基、月桂基、油酰基以及月桂基、三氟甲基丁酸、环戊烷甲酸、环丙基乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4甲酸、丁二酸以及戊二酸。在一些情况下,小PEG(例如PEG4-PEG13)用作酰化之前的间隔基团。在一些情况下,Glu,IsoGlu或Asp用作酰化的间隔基团。在式(B)的具体实施例中,Xaa¹⁰包含NH₂或OH。在式(B)的二聚体的具体实施例中,两个单体子单元经其各别C末端经连接子部分(例如DIG)连接。在多个实施例中,肽可以进一步包含一个或多个连接子或例如附接到C和/或N末

端的其它修饰基团。

[1057] 在其它实施例中,本发明包括包含氨基酸序列或具有实例和附图中的任一个所示的结构的肽单体中的任一个。在某些实施例中,这些序列可以在形成分子内键的位置(例如式(IV)的Xaa⁴和Xaa¹⁰)处包括不同氨基酸残基,包括本文所述的那些中的任一个,以允许形成特定类型的键,例如二硫键、内酰胺、烯烃、三唑(例如点击化学)、硒醚或二硒键。

[1058] 在其它实施例中,Xaa⁴选自由Cys或Pen组成的群组。在一些实施例中,Xaa¹⁰选自由Cys或Pen组成的群组。在具体实施例中,Xaa⁵选自由以下各项组成的群组:Phe(4-胍基)、Phe(4-NH₂)、N-Me-homoArg、homoArg、Tyr以及His;Xaa⁸选自由以下各项组成的群组:Leu、homoLeu、Nle以及Val;Xaa⁹是CPA或Aoc;Xaa¹⁰是homoCys;Xaa¹¹选自由以下各项组成的群组:Tic、Phe(2-氨甲酰基)、Phe(3-氨甲酰基)、Phe(4-氨甲酰基)、Phe(4-COOH)、Phe(4-OMe)以及Phe(4-tBu);Xaa¹²选自由以下各项组成的群组:Aic、Gln、Cit、Glu(OMe)、D-His、Tic、Phe(3-COOH)、D-Arg、Bip、D-Trp、Phe、D-Phe、D-Val、D-Thr、D-1-Nal、D-2-Nal、Thr、Val;或Xaa¹³是Pro。

[1059] 另外,应理解针对本文所述的化合物或化学式中的任一个所述的专有特征中的任一个可以并入本文所述的任何其它化合物或化学式中。另外,本文所述的组合物或方法中的任一个可以使用本文所述的任何化合物或本文所述的任何化学式的化合物进行实践。

[1060] 在本文所述的多种化学式中的任一个的具体实施例中,不包括具有与PCT/US2013/064439、PCT/US2014/032391或PCT/US2014/032392中所披露相同的结构或序列的肽。

[1061] 在某些实施例中,本发明包括的肽包含本文所述的任何肽中存在的氨基酸序列中的任一个。在具体实施例中,本发明包括的肽包含以下氨基酸序列中的一个或由以下氨基酸序列中的一个组成。在具体实施例中,本发明包括的肽单体化合物包含以下氨基酸序列中的一个或由以下氨基酸序列中的一个组成。在具体实施例中,本发明包括的肽二聚体化合物包含具有以下氨基酸序列中的一个的单体子单元或由所述单体子单元组成:

[1062] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO: 219);

[1063] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β-homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO:220);

[1064] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys)(SEQ ID NO:221);

[1065] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO:222);

[1066] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO:223);

[1067] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys)(SEQ ID NO: 224);

[1068] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO:225);

[1069] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)(SEQ ID NO:226);

[1070] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:227) ;

[1071] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:228) ;

[1072] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:223) ;

[1073] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:229) ;

[1074] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:219) ;

[1075] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys) (SEQ ID NO:230) 。

[1076] 在某些实施例中,本发明的任何肽包含10-35、10-30、10-25、10-20或10-15个氨基酸。在具体实施例中,肽内的Pen残基经二硫键连接。

[1077] 在某些实施例中,本发明包括的肽单体化合物包含具有以下序列中的任一个的肽,其中在某些实施例中,肽单体化合物进一步包含N末端Ac和/或C末端NH₂或OH:

[1078] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:280) ;

[1079] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:275) ;

[1080] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu (SEQ ID NO:281) ;

[1081] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:282) ;

[1082] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:283) ;

[1083] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu (SEQ ID NO:284) ;

[1084] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:285) ;

[1085] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:285) ;

[1086] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:280) ;

[1087] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:282) ;

[1088] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:283) ;

[1089] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:283) ;

[1090] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu) (SEQ ID NO:280) ;或

[1091] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu (SEQ ID NO:281) 。

[1092] 在具体实施例中,肽单体化合物内的Pen残基经二硫键连接。

[1093] 肽结构和生物活性

[1094] 本发明提供多种新颖拮抗剂肽。已经测试出这些化合物更明确表征针对 α 4 β 7结合的增加的亲和力、针对 α 4 β 1的增加了的选择性以及模拟肠液(SIF)中的增加的稳定性。这些新颖拮抗剂分子展示对 α 4 β 7的高结合亲和力,由此防止 α 4 β 7和MAdCAM配位体之间的结合。因此,这些拮抗剂肽已经显示有效消除和/或减轻多种实验中的发炎过程。

[1095] 本发明因此提供多种单体和二聚体肽化合物,其与血清和SIF中的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素结合或缔合以中断或阻断 $\alpha 4\beta 7$ 和MAdCAM配位体之间的结合。多种本发明的肽化合物可以由天然氨基酸单独建构。或者,肽化合物可以包括非天然氨基酸,包括(但不限于)经修饰的氨基酸。经修饰的氨基酸包括已经化学修饰以包括所述氨基酸上天然不存在的基团或化学部分的天然氨基酸。本发明的肽化合物可以另外包括D-氨基酸。另外,本发明的肽化合物可以包括氨基酸类似物。

[1096] 在某些实施例中,本发明的肽分子抑制或减少 $\alpha 4\beta 7$ 和MAdCAM配位体之间的结合。在某些实施例中,与阴性对照肽相比,本发明的肽使 $\alpha 4\beta 7$ 和MAdCAM配位体的结合减少至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。测定结合的方法在所属领域中已知并且包括例如ELISA分析。

[1097] 在某些实施例中,本发明的肽分子在结合于 $\alpha 4\beta 7$ 或抑制 $\alpha 4\beta 7$ 与其受体结合方面的 $IC_{50} < 500nM$ 、 $< 250nM$ 、 $< 100nM$ 、 $< 50nM$ 、 $< 25nM$ 、 $< 10nM$ 、 $< 5nM$ 、 $< 3nM$ 或 $< 2nM$ 。测定活性的方法在所属领域中已知并且包括随附实例中所述的那些中的任一个。

[1098] 某些肽二聚体化合物和肽单体化合物(例如含有二硫键的二聚体和单体)已经显示胃肠稳定并且提供针对 $\alpha 4\beta 7$ 整合素高水平的特异性和亲和力。本发明的一些实施例提供在暴露于模拟肠道流体(SIF)时半衰期超过60分钟的肽单体化合物或肽二聚体化合物。一些实施方案进一步提供在SIF中半衰期为约1分钟到约60分钟的肽单体化合物或肽二聚体化合物。本发明的一些实施例提供当暴露于SIF时半衰期超过180分钟的肽分子。一些实施方案进一步提供在SIF中半衰期为约60分钟到约180分钟的肽分子。类似地,这些肽在还原条件下稳定,并且在某些实施例中,当在DTT(二硫苏糖醇)分析法中测试时半衰期 $> 120min$ 。

[1099] 在某些实施例中,本发明的肽单体或二聚体与对照肽相比具有增加的稳定性、增加的胃肠稳定性、在模拟肠液(stimulated intestinal fluid, SIF)中增加的稳定性或在模拟胃液(SGF)中增加的稳定性。在具体实施例中,对照肽是具有与肽相同或高度相关氨基酸序列(例如 $> 90\%$ 序列一致性),但不形成环状结构(例如经二硫键或内酰胺键)的肽。在具体实施例中,对照肽是具有与肽相同或高度相关氨基酸序列(例如 $> 90\%$ 序列一致性)但经两个Cys残基(例如与两个Pen残基相对)形成二硫键的肽。在具体实施例中,肽和对照肽之间仅有的差异在于肽包含向肽中引入一个或多个氨基酸残基的一个或多个氨基酸取代,其中引入的残基与肽中的另一残基形成二硫键或内酰胺键。

[1100] 测定肽稳定性的方法在所属领域中已知。在某些实施例中,肽的稳定性例如随附实例中所述使用SIF分析法、SGF分析法、DTT分析法或Cys/CysS分析法测定。在具体实施例中,本发明的肽在指定条件设定(例如温度)下暴露于SIF或SGF时的半衰期超过1分钟、超过10分钟、超过20分钟、超过30分钟、超过60分钟、超过90分钟、超过120分钟、超过3小时或超过四小时。在某些实施例中,温度是约 $25^{\circ}C$ 、约 $4^{\circ}C$ 或约 $37^{\circ}C$,并且pH是生理pH,或pH约7.4。

[1101] 在一些实施例中,使用所属领域中已知的任何适合方法体外测量半衰期,例如在一些实施例中,本发明的肽的稳定性通过在 $37^{\circ}C$ 下用预先升温的人类血清(Sigma)培育肽来测定。在多个时间点(通常高达24小时)取得样品,并且通过分离肽单体或二聚体与血清蛋白,接着使用LC-MS分析所关注的肽的存在来分析样品的稳定性。

[1102] 在一些实施例中,本发明的肽与对照肽相比展现改良的溶解度或改良的聚集特征。溶解度可以通过所属领域中已知的任何适合方法测定。在一些实施例中,所属领域中已

知的测定溶解度的适合方法包括在多种缓冲液(乙酸盐pH4.0、乙酸盐pH5.0、Phos/柠檬酸盐pH5.0、Phos柠檬酸盐pH6.0、Phos pH 6.0、Phos pH 7.0、Phos pH7.5、强PBS pH 7.5、Tris pH7.5、Tris pH 8.0、甘氨酸pH 9.0、水、乙酸(pH 5.0和所属领域中已知的其它pH值)中培育肽并且使用标准技术测试聚集或溶解度。这些例如包括(但不限于)可见沉淀、动态光散射、测量表面疏水性的圆二色谱和荧光染料以及检测聚集或纤维性颤动。在一些实施例中,改良的溶解度意思是肽在指定液体中的溶解度比对照肽在指定液体中的溶解度高。

[1103] 在一些实施例中,本发明的肽的降解率比对照肽低(即降解稳定性高),例如降解率低超过或约10%、低超过或约20%、低超过或约30%、低超过或约40%或低超过或约50%。在一些实施例中,经所属领域中已知的任何适合方法测定降解稳定性。在一些实施例中,所属领域中已知的适于测定降解稳定性的方法包括霍(Hawe)等人药物科学杂志(J Pharm Sci),第101卷,第3期,2012,第895页-第913页中所述的方法,其全部并入本文中。这类方法在一些实施例中用于选择具有提升的保存期限的强效肽单体或二聚体分子。

[1104] 在某些实施例中,本发明的肽抑制或减轻 $\alpha 4\beta 7$ 介导的发炎。在相关实施例中,本发明的肽抑制或减轻一种或多种细胞因子的 $\alpha 4\beta 7$ 介导的分泌。所属领域中已知测定细胞因子分泌的抑制和信号传导分子的抑制的方法。

[1105] 在某些实施例中,本发明的肽表面提高的结合选择性。在某些情况中,本发明的肽以比结合于 $\alpha 4\beta 1$ 的肽高至少两倍、三倍、五倍或十倍的亲和力结合于 $\alpha 4\beta 7$ 。

[1106] 在某些实施例中,肽拮抗剂在经口投予之后展现有限的全身暴露和/或GI受限定位。在具体实施例中,超过50%、超过60%、超过70%、超过80%或超过90%经口投予的肽抑制剂集中在胃肠器官和组织。在具体实施例中,经口投予的肽抑制剂的血浆水平低于小肠、结肠或近端结肠中存在的肽抑制剂水平的20%、低于10%、低于5%、低于2%、低于1%或低于0.5%。

[1107] 在某些实施例中,本发明的肽拮抗剂有效治疗结肠炎,例如溃疡性结肠炎,并且针对 $\alpha 4\beta 7$ 的IC₅₀如ELISA或T细胞分析法所测定低于2nM或低于1nM,在模拟肠液(SIF)、大鼠肠液(RIW)、人类肠液(HIF)、结肠清洗液(CW)、肠道粘膜匀浆(IMH)、肠粘膜匀浆(CMH)、模拟胃液(SGF)、血浆、Hu S9或RL S9中的半衰期超过4小时、超过5小时、超过6小时、超过12小时或超过24小时。在具体实施例中,它们在艰难梭菌(*C.difficile*)、脆弱拟杆菌(*B.fragilis*)、大肠杆菌(*E.coli*)、双歧杆菌(*B.bifidum*)以及嗜酸乳杆菌(*L.acidophilus*)的厌氧培养物中培育12小时、24小时或48小时之后稳定。在具体实施例中,它们对在厌氧条件下生长的肠道细菌不显示显著抗微生物活性。在具体实施例中,当经口投予时,肽拮抗剂在血浆/尿液中显示最小暴露,并且在正常动物和患有结肠炎的动物的GI中展现大致相等的暴露。

[1108] 肠道特异性归巢淋巴细胞上存在的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素是IBD的特异性并且经临床验证的目标。最近批准的 $\alpha 4\beta 7$ 拮抗剂抗体药物Entyvio(维多珠单抗)因为其组合的功效和安全性已经描述为有前途的前线靶向疗法。本发明提供针对这一整合素目标的新颖强效目标特异性和经口稳定肽,其包括有限全身暴露的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的选择性经口肽拮抗剂,并且其有效阻断T细胞、预防IBD鼠类模型中的粘膜破坏,并且如血球和胃肠组织中的受体占有率所评定啮合整合素目标。本发明的某些肽拮抗剂(包括随附实例中描述的肽X)在多种体外细胞结合分析法中具有与维多珠单抗相当的效能和选择性。然而,本发明的肽拮抗剂(包括肽X)作为经口药物以及其在小肠和结肠中的显著药物暴露而出名,为扩展用靶向疗法治疗的

IBD患者群体提供可能。

[1109] 本发明的化合物是通过在C末端或N末端处连接两个子单元单体形成的肽均二聚体或杂二聚体。单体子单元的二聚证明优于其非二聚单体类似物的效能增加。一些本发明的肽单体和肽二聚体化合物证实由于用N-甲基化类似残基取代多种天然氨基酰基残基引起的进一步效能增加。更进一步地,一些本发明的肽单体和二聚体化合物包含发生独立环化的单体子单元,由此环状结构证明优于其非环状二聚体类似物的稳定性增加。

[1110] 现参看表3和4,提供的图表包括说明多种根据本发明的非限制性肽分子的稳定性增加的多种数据。对大多数本发明的肽分子进行模拟肠液(SIF)稳定性分析法。这些结果的选择性抽样提供于表3和4中。

[1111] 根据本文所述的方案,申请人成功地合成和纯化整合素拮抗剂肽单体分子并且成功地合成、纯化和二聚附图和表中所示的大多数整合素拮抗剂肽二聚体分子。对于未显示数据的那些肽,预期其在 $\alpha 4\beta 7$ ELISA或细胞粘附分析法中的 $IC_{50} < 100nM$ 。

[1112] 另外,在精氨酸处用N-Me-Arg取代大体上提高在SIF中的半衰期。在一些实施例中,用青霉胺(Pen)取代Cys显著提高在模拟肠液(SIF)中的稳定性。用Pen取代Cys还在指示胃稳定性改良的还原条件(DTT)下提高稳定性。

[1113] 现参看表3和4,提供的图表包括说明对多种根据本发明的非限制性样品肽二聚体分子的效能、选择性和/或稳定性增加的多种数据。肽还证明与 $\alpha 4\beta 7$ 相比针对 $\alpha 4\beta 1$ 的低功效,由此表明针对 $\alpha 4\beta 7$ 的选择性。

[1114] 单体肽子单元的二聚一般证实与单体二硫键子单元肽相比导致对 $\alpha 4\beta 1$ 选择性增加的对 $\alpha 4\beta 7$ 增加的亲和力和/或对 $\alpha 4\beta 1$ 降低的亲和力。

[1115] 在C末端和N末端二聚之后,通常还观测到对 $\alpha 4\beta 7$ 的效能显著改良。另外,二聚还导致ELISA和细胞粘附分析法中对 $\alpha 4\beta 1$ 的效能降低或效能无显著改变,这导致对 $\alpha 4\beta 7$ 的选择性增加。

[1116] 当Arg置换为N-Me-Arg时,在ELISA和细胞粘附分析法中都显示对 $\alpha 4\beta 7$ 的效能显著改良。N(α)甲基化进一步证实分子稳定性增加。所属领域的技术人员将了解精氨酸的甲基化电子等排体可以进一步证实效能和/或稳定性的类似增加。

[1117] 本发明提供一种用于稳定肽二聚体化合物或肽单体化合物的方法,所述方法包含用选自自由Cys和Pen组成的群组的氨基酸残基取代Xaa⁴和Xaa¹⁰的步骤,其中Xaa⁴和Xaa¹⁰经二硫键形成环状结构。

[1118] 一个实施例包括一种用于稳定肽二聚体化合物或肽单体化合物的方法,所述方法用能够经二硫键或内酰胺键中的至少一个形成环状结构的相容氨基酸残基取代Xaa⁴和Xaa¹⁰(或式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(A)、(B)、(C)或(D)中的Xaa¹和Xaa⁷)。在某些实施例中,相容氨基酸选自自由Cys和Pen组成的群组,并且Xaa⁴和Xaa¹⁰经二硫键形成环状结构。在某些实施例中,Xaa⁴选自自由以下各项组成的群组:Lys、HLys、Orn、Dap以及Dab,Xaa¹⁰选自自由以下各项组成的群组:Asp、Glu、HGlu、 β -Asp以及 β -Glu,并且Xaa⁴和Xaa¹⁰经内酰胺键环化。

[1119] 某些实施例包括一种用于提高本发明的肽二聚体或肽单体化合物的SIF稳定性的方法,其包含用N-Me-Arg取代一个或多个未甲基化的精氨酸残基。其它实施例包括一种用于提高本发明的肽单体化合物的SIF稳定性的方法,其包含用Pen取代一个或多个半胱氨酸残基的步骤。

[1120] 其它实施例包括用于提高根据本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物的氧化还原稳定性的方法,其包含用Pen取代一个或多个半胱氨酸残基的步骤。

[1121] 治疗方法和药物组合物

[1122] 如上文所论述,整合素是充当细胞粘附分子的杂二聚体。 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 在淋巴细胞于整个胃肠道中迁移时起基本作用。它们在大部分白血球(包括B和T淋巴细胞、单核细胞和树突状细胞)上表达,其中它们经结合到其各别主要配位体(即血管细胞粘附分子(VCAM)和粘膜地址素细胞粘附分子(MAdCAM))来介导细胞粘附。VCAM和MAdCAM的结合特异性不同,不同之处在于VCAM结合 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$,而MAdCAM对 $\alpha 4\beta 7$ 具有高度特异性。

[1123] VCAM和MAdCAM的表达谱的差异提供它们在发炎疾病中的作用的最有说服力的证据。它们都在肠道中组成性表达;然而,VCAM表达延伸到周边器官中,而MAdCAM表达限于胃肠道的器官。另外,在肠道中的升高的MAdCAM表达现在已经与若干肠道相关发炎疾病(包括克罗恩氏病、溃疡性结肠炎和C型肝炎)关联。

[1124] 包括(但不限于)随附实例中规定的那些的本发明的化合物具有整合素拮抗剂活性。在一个实施例中,病状或医学适应症包含以下中的至少一个:发炎性肠病(IBD)(包括成人IBD、儿科IBD和青年IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、乳糜泻(非热带口炎性腹泻)、与血清反应阴性的关节病有关的肠病、显微镜下结肠炎、胶原性结肠炎、嗜酸性球性胃肠炎、放射疗法、化学疗法、直肠结肠切除术和回肠肛管吻合术之后引起的结肠袋炎、胃肠癌、胰脏炎、胰岛素依赖性糖尿病、乳腺炎、胆囊炎、胆管炎、胆管周围炎、慢性支气管炎、慢性鼻窦炎、哮喘、原发性硬化性胆管炎、胃肠道中的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、嗜酸性球性哮喘、嗜酸性球性食道炎、胃炎、结肠炎、显微镜下结肠炎、移植物抗宿主疾病(GVDH)(包括肠道GVDH)、与放射疗法或化学疗法有关的结肠炎、如白血球粘附缺乏症-1中的与先天免疫障碍有关的结肠炎、慢性肉芽肿性疾病、1b型糖原贮积病、赫曼斯基-普德拉克综合症、薛迪克-东氏综合症以及韦斯考特-奥德里奇综合症,或直肠结肠切除术和回肠肛管吻合术之后引起的结肠袋炎,和多种形式的胃肠癌、骨质疏松症、关节炎、多发性硬化症、慢性疼痛、体重增加以及抑郁症。在另一实施例中,所述病状是胰脏炎、胰岛素依赖性糖尿病、乳腺炎、胆囊炎、胆管炎、胆管周围炎、慢性支气管炎、慢性鼻窦炎、哮喘或移植物抗宿主疾病。另外,这些化合物在与当前可用疗法、医学程序以及治疗剂组合使用时可适用于预防或逆转这些疾病。

[1125] 本发明化合物可以与其它组合物和程序组合使用来治疗疾病。另外,本发明的化合物可以与药学上可接受的赋形剂、载剂和稀释剂,以及任选地持续释放基质(例如生物可降解聚合物)组合,形成治疗性组合物。

[1126] 在一些实施例中,本发明提供一种用于治疗罹患特征为整合素结合的病状或适应症的个体的方法,其中所述方法包含向个体授予根据式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)或式(H)的整合素拮抗剂二聚体分子或根据式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)、式(V)(包括V-A)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的整合素拮抗剂单体分子,或本文所述的任何化合物。

[1127] 在一个实施例中,提供一种用于治疗罹患特征为表达 $\alpha 4\beta 7$ 的细胞不当运输到包含表达MAdCAM的细胞的组织的病状或适应症的个体的方法,其包含向个体授予足以抑制(部

分或完全)表达 $\alpha 4\beta 7$ 的细胞运输到包含表达MAdCAM的细胞的组织的量的根据式(I)、式(II)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)或式(H)的 $\alpha 4\beta 7$ -拮抗剂二聚体分子,或根据式(IV)、式(V)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的 $\alpha 4\beta 7$ -拮抗剂单体分子,或本文所述的任何化合物。

[1128] 在相关实施例中,本发明提供用于抑制CD4⁺记忆T细胞粘附到MAdCAM-1和/或血液中的初级白血球的方法,其包含向有需要的个体提供有效量的本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物。本发明进一步提供选择性抑制CD4⁺记忆T细胞粘附到胃肠道中表达MAdCAM-1的组织或抑制 $\alpha 4\beta 7$ +细胞浸润到小肠和结肠(例如远端结肠)中的方法,其包含向有需要的个体提供有效量的本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物。

[1129] 在另一实施例中,本发明提供一种抑制MAdCAM-1结合到 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的方法,其包含使MAdCAM-1与本发明的整合素拮抗剂接触。本发明的方法的多个实施例可以体外、离体或体内进行。在具体实施例中,投予的肽拮抗剂在胃肠组织中的暴露比血液中的暴露高至少10倍、至少20倍、至少50倍或至少100倍。

[1130] 在其它相关实施例中,本发明提供一种用于减少胃肠道(例如MLN)、经分离的淋巴滤泡和/或派氏淋巴结中的 $\alpha 4\beta 7$ +T细胞的方法,其包含向有需要的个体提供有效量的本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物。在具体实施例中,所述方法还引起脾脏和/或血液中 $\alpha 4\beta 7$ +T细胞同时增加。

[1131] 在另一相关实施例中,本发明提供一种用于提高 $\alpha 4\beta 7$ +白血球(包括记忆T细胞)的受体占有率和/或提高血液中循环 $\alpha 4\beta 7$ +记忆T细胞的百分比的方法,其包含向有需要的个体提供有效量的本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物。

[1132] 在一些实施例中,本发明提供一种向个体投予包含根据式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II)(包括II-A)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)、式(H)的整合素拮抗剂二聚体分子或根据式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)、式(V)(包括V-A)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的整合素拮抗剂单体分子或本文所述的任何化合物的药物组合物作为初步治疗的方法。在另一实施例中,所述方法进一步包含向个体投予第二治疗。在另一实施例中,在向个体投予药物组合物之前和/或同时和/或之后向个体投予第二治疗。在其它实施例中,第二治疗包含消炎剂。在另一实施例中,第二药物组合物包含选自以下各项组成的群组的药剂:非类固醇消炎药物、类固醇以及免疫调节剂。在另一实施例中,所述方法包含向个体投予第三治疗。

[1133] 在一个实施例中,提供一种用于治疗罹患特征为 $\alpha 4\beta 7$ 整合素结合的病状或适应症的个体的方法,其中所述方法包含向个体投予有效量的本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物,例如含有式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II)(包括II-A)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)或式(H)的子单元的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂二聚体分子,或本文所述的任何化合物。在一些情况下,向个体投予具有选自和对应于式(I)、式(II)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)或式(H)的子单元的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂二聚体分子或根据式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)、式(V)(包括V-A)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂单体分子或本文描述并且对 $\alpha 4\beta 7$ 具有高度特异性

的任何化合物作为特征为 $\alpha 4\beta 7$ 整合素结合的病状或适应症的治疗性处理的部分。

[1134] 本发明的另一方面提供一种用于治疗需要 $\alpha 4\beta 7$ 特异性拮抗剂疗法的个体的组合物,其包含向个体提供式(I)的肽二聚体化合物,或本文或附图和表中所述的对 $\alpha 4\beta 7$ 整合素具有高度选择性的任何其它化合物,以及药学上可接受的载剂。

[1135] 本发明的另一方面提供一种用于治疗需要 $\alpha 4\beta 7$ 特异性拮抗剂疗法的个体的组合物,其包含向个体提供式(I)化合物,或本文或附图和表中所述的对针对 $\alpha 4\beta 1$ 整合素的 $\alpha 4\beta 7$ 具有高度选择性的任何其它化合物,以及药学上可接受的载剂。

[1136] 本发明的另一方面提供一种用于治疗需要 $\alpha 4\beta 7$ 特异性拮抗剂疗法的个体的组合物,其包含向个体提供式(I)化合物,或本文或附图或表中所述的对针对 $\alpha E\beta 7$ 整合素的 $\alpha 4\beta 7$ 具有高度选择性的任何其它化合物,以及药学上可接受的载剂。

[1137] 本发明的另一方面提供一种用于治疗需要 $\alpha 4\beta 7$ 特异性拮抗剂疗法的个体的组合物,其包含向个体提供式(I)化合物,或本文或附图或表中所述的对针对 $\alpha E\beta 7$ 整合素的 $\alpha 4\beta 7$ 具有低选择性的任何其它化合物,以及药学上可接受的载剂。

[1138] 本发明的另一方面提供一种用于治疗需要整合素-拮抗剂疗法的个体的方法,其包含向个体提供式(I)的肽,或本文或附图和表中所述的任何其它化合物。

[1139] 本发明的一些实施例进一步提供一种使用悬浮于持续释放基质中的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂单体或二聚体分子治疗个体的方法。如本文所用的持续释放基质是由酶促或酸类水解或溶解可降解的材料(通常聚合物)制成的基质。一旦插入到身体中,基质就受到酶和体液影响。持续释放基质适宜选自生物相容性材料,例如脂质体、聚丙交酯(聚乳酸)、聚乙交酯(乙醇酸的聚合物)、聚丙交酯-共乙交酯(乳酸和乙醇酸的共聚物)聚酸酐、聚(邻)酯、多肽、玻尿酸、胶原蛋白、硫酸软骨素、羧酸、脂肪酸、磷脂、多糖、核酸、聚氨基酸、氨基酸(例如苯丙氨酸、酪氨酸、异白氨酸)、多核苷酸、聚乙烯丙烯、聚乙烯吡咯烷酮以及硅酮。优选的生物可降解基质是聚丙交酯、聚乙交酯或聚丙交酯共乙交酯(乳酸和乙醇酸的共聚物)中的一个的基质。

[1140] 一些方面,本发明提供一种用于经口传递的药物组合物。可以制备本发明的多个实施例和单体和二聚体组合物用于根据本文所述的方法、技术和/或传递媒介中的任一个经口投予。另外,所属领域的技术人员应了解本发明的单体和二聚体组合物可以修饰或整合到并非本文所披露但所属领域中众所周知并且与小二聚体肽分子的经口传递相容的系统或递送媒介中。

[1141] 与本发明的单体或二聚体肽一起使用时相容的口服剂型或单位剂量可以包括肽活性药物组分,和非药物组分或赋形剂,以及其它不可重新使用的材料(可视为成分或包装)的混合物。口服组合物可以包括液体、固体和半固体剂型中的至少一个。在一些实施例中,提供一种口服剂型,其包含有效量的具有选自和对应于式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II)(包括II-A)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)或式(H)的子单元的二聚体肽或选自和对应于式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I、IV-J中的任一个)、式(V)(包括V-A)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的单体肽,或本文所述的任何化合物,其中剂型包含丸剂、片剂、胶囊、凝胶、糊状物、饮品、糊浆、软膏以及栓剂中的至少一个。在一些情况下,提供一种口服剂型,其设计和配置成实现肽二聚体在个体小肠和/或结肠中的延时释放。

[1142] 在一个实施例中,根据本文所述的任何化学式的经口药物组合物包含设计成在小肠中延迟释放肽的肠溶包衣。在至少一些实施例中,提供一种药物组合物,其包含在延时释放药物调配物中的具有选自和对应于式(I) (包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II) (包括II-A)、式(III)、式(A)或式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)或式(H)的子单元的肽二聚体化合物或选自和对应于式(IV) (包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)、式(V) (包括V-A)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的单体肽,或本文所述的任何化合物,以及蛋白酶抑制剂(例如抑肽酶)。在一些情况下,优选的是本发明的药物组合物包含在pH为约5.0或更高的胃液中可溶的肠溶包衣。在至少一个实施例中,提供一种药物组合物,其包含的肠溶包衣包含具有可解离羧基的聚合物,例如纤维素的衍生物,包括邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素以及苯偏三酸乙酸纤维素,以及纤维素的类似衍生物和其它碳水化合物聚合物。

[1143] 在一个实施例中,在肠溶包衣中提供具有选自和对应于式(I) (包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II) (包括II-A)、式(III)、式(A)或式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)或式(H)的子单元或选自和对应于式(IV) (包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I、IV-J中的任一个)、式(V) (包括V-A)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的单体肽,或本文所述的任何化合物的药物组合物,所述肠溶包衣设计成在个体的下胃肠道内以控制方式保护和释放药物组合物并且避免全身性副作用。除了肠溶包衣之外,本发明的单体或二聚体肽可以在任何相容经口药物传递系统或组分内囊封、涂布、啮合或者缔合。举例来说,在一些实施例中,本发明的肽提供于包含聚合水凝胶、纳米粒子、微球体、微胞和其它脂质系统中的至少一个的脂质载剂系统中。

[1144] 为了克服小肠中的肽降解,本发明的一些实施方案包含水凝胶聚合物载剂系统,其中含有根据本发明的肽单体或二聚体,由此水凝胶聚合物保护肽以免在小肠和/或结肠中发生蛋白质水解。本发明的肽可以进一步调配以与设计成提高溶解动力学和提高肽的肠道吸收的载剂系统相容的使用。这些方法包括使用脂质体、微胞和纳米粒子来提高肽的胃肠道渗透率。

[1145] 多种生物反应性系统还可以与一种或多种本发明的肽单体或二聚体组合来提供用于经口传递的药剂。在一些实施例中,本发明的肽单体或二聚体与生物反应性系统(例如水凝胶和具有氢键结基团的粘膜粘附聚合物(例如PEG、聚(甲基丙烯酸)[PMAA]、纤维素、Eudragit®、聚葡萄糖胺糖以及海藻酸盐))组合使用以提供用于经口投予的治疗剂。其它实施例包括一种用于优化或延长本文所披露的肽单体或二聚体的药物滞留时间的方法,其中肽单体或二聚体的表面经氢键、连接有粘蛋白的聚合物或/和疏水性相互作用修饰以包含粘膜粘附特性。根据本发明的所需特征,这些经修饰的单体或二聚体分子可以证实个体内增加的药物滞留时间。另外,靶向粘膜粘附系统可以特异性结合于肠上皮细胞和M-细胞表面处的受体,由此进一步提高含有二聚体肽的粒子的摄入。

[1146] 其它实施例包含一种用于经口传递具有选自和对应于式(I) (包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II) (包括II-A)、式(III)、式(A)或式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)或式(H)的子单元的二聚体肽或选自和对应于式(IV) (包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)、式(V) (包括V-A)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的单体肽,或本文所述的任何化合物的方法,其中

二聚体肽与通过提高细胞旁或细胞间渗透率来促进二聚体肽跨越肠道粘膜传输的穿透增强剂组合使用。举例来说,在一个实施例中,渗透强化子与具有选自和对应于式(I) (包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II) (包括II-A)、式(III)、式(A)或式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)或式(H)的子单元的二聚体肽或选自和对应于式(IV) (包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I、IV-J中的任一个)、式(V) (包括V-A)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的单体肽,或本文所述的任何化合物组合,其中渗透强化子包含长链脂肪酸、胆汁盐、两亲性表面活性剂以及螯合剂中的至少一个。在一个实施例中,包含N-[羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠的渗透强化子用于与本发明的二聚体肽形成弱非共价缔合,其中渗透率强化子有利于膜传输并且在到达血液循环之后进一步解离。在另一实施例中,本发明的肽二聚体结合到寡精氨酸,由此提高单体或二聚体肽向多种细胞类型中的细胞渗透。另外,在至少一个实施例中,在具有选自和对应于式(I) (包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I、I-J中的任一个)、式(II) (包括II-A)、式(III)、式(A)或式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)或式(H)的子单元的单体或二聚体肽,或选自和对应于式(IV) (包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)、式(V) (包括V-A)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的单体肽,或本文所述的任何化合物与选自由环糊精(CD)和树形分子组成的群组的渗透强化子之间提供非共价键,其中渗透强化子减少肽聚集并且提高肽分子的稳定性和溶解度。

[1147] 具体实施例包括一种用于治疗个体的病状的方法,其包含向个体投予包含本文所述的肽二聚体化合物或肽单体化合物的药物组合物,其中所述病状可以通过降低个体体内的 $\alpha 4\beta 7$ 活性(部分或完全)来治疗。在某些实施例中,个体是人类。在某些实施例中,病状是胃肠系统的发炎性病状。

[1148] 其它实施例包括一种用于治疗罹患与生物功能 $\alpha 4\beta 7$ 有关的病状的人类的的方法并且包含向个体投予足以在一个或多个表达MAdCAM的组织中抑制(部分或完全) $\alpha 4\beta 7$ 的生物功能的量的本文所述的肽二聚体化合物或肽单体化合物。在一个实施例中,病状是发炎性肠病。在某些实施例中,病状选自由以下各项组成的群组:发炎性肠病(IBD) (包括成人IBD、儿科IBD和青年IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、乳糜泻(非热带口炎性腹泻)、与血清反应阴性的关节病有关的肠病、显微镜下结肠炎、胶原性结肠炎、嗜酸性球性胃肠炎、放射疗法、化学疗法、直肠结肠切除术和回肠肛管吻合术之后引起的结肠袋炎、胃肠癌、胰脏炎、胰岛素依赖性糖尿病、乳腺炎、胆囊炎、胆管炎、胆管周围炎、慢性支气管炎、慢性鼻窦炎、哮喘、原发性硬化性胆管炎、胃肠道中的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、嗜酸性球性哮喘、嗜酸性球性食道炎、胃炎、结肠炎、显微镜下结肠炎、移植物抗宿主疾病(GVDH) (包括肠道GVDH)、与放射疗法或化学疗法有关的结肠炎、如白血球粘附缺乏症-1中的与先天免疫障碍有关的结肠炎、慢性肉芽肿性疾病、1b型糖原贮积病、赫曼斯基-普德拉克综合症、薛迪克-东氏综合症以及韦斯考特-奥德里奇综合症,或直肠结肠切除术和回肠肛管吻合术之后引起的结肠袋炎,和多种形式的胃肠癌、骨质疏松症、关节炎、多发性硬化症、慢性疼痛、体重增加以及抑郁症。在另一实施例中,所述病状是胰脏炎、胰岛素依赖性糖尿病、乳腺炎、胆囊炎、胆管炎、胆管周围炎、慢性支气管炎、慢性鼻窦炎、哮喘或移植物抗宿主疾病。

[1149] 在本文所述的任何治疗方法的多个实施例中,向个体投予选自由以下各项组成的群组的投予形式的肽二聚体化合物或肽单体化合物:经口、静脉内、腹膜、皮内、皮下、肌肉

内、鞘内、吸入、气化、雾化、舌下、经颊、肠胃外、直肠、经阴道以及局部。

[1150] 在具体实施例中， $\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂分子包含增加的半衰期。在一个实施例中，增加的半衰期是体外或体内至少一天。在其它实施例中，增加的半衰期等于或大于与不超过每天两次体内给药相符的时间段， $\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂肽二聚体化合物或肽单体化合物包含经口投予的药物组合物或存在于经口投予的药物组合物中。在某些实施例中，增加的半衰期是体内约12小时到超过24小时，并且 $\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂肽二聚体化合物或肽单体化合物包含肠胃外投予的药物组合物或存在于肠胃外投予的药物组合物中。在某些实施例中，增加的半衰期是体内约12小时到超过24小时，并且 $\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂肽单体化合物包含局部投予的药物制剂或存在于局部投予的药物制剂中。

[1151] 本发明的相关实施例提供一种使用具有增加的半衰期的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂单体或二聚体分子治疗有需要的个体的方法。一方面，本发明提供一种整合素拮抗剂单体或二聚体分子，其半衰期是足以每天一次(q.d.)、每天两次(b.i.d.)或每天三次(t.i.d.)给予治疗有效量的体外或体内至少几个小时到一天(例如当向人类个体投予时)。在另一实施例中，单体或二聚体分子具有足以每周一次(q.w.)给予治疗有效量的三天或更长的半衰期。另外，在另一实施例中，单体或二聚体分子具有足以每两周一次(b.i.w.)或每月一次给予治疗有效量的八天或更长的半衰期。在另一实施例中，单体或二聚体分子经衍生或改性以使得与未经衍生或改性的二聚体分子相比具有较长半衰期。在另一实施例中，单体或二聚体分子含有一个或多个化学改性来提高血清半衰期。

[1152] 当用于本文所述的治疗或传递系统中的至少一个时，治疗有效量的本发明的化合物中的一个可以纯形式采用，或以药学上可接受的盐形式(如果存在这类形式)存在。如本文所用，“治疗有效量”的本发明的化合物打算描述足以使用适用于任何药物治疗的所需效益/风险比治疗整合素相关疾病(例如减轻与IBD有关的发炎)的量的肽单体或二聚体化合物。然而，应了解，本发明的化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理医学判断范围内来决定。用于任何特定个体的特定治疗有效剂量水平将取决于多种因素，包括：a) 待治疗的病症和病症的严重程度；b) 所用特定化合物的活性；c) 所用特定组合物、个体的年龄、体重、一般健康状况、性别以及饮食；d) 投予时间、投予途径以及所采用的特定化合物的排泄速率；e) 治疗持续时间；f) 与所采用的特定化合物组合或同时使用的药物；以及医学技术中众所周知的类似因素。举例来说，以低于实现所要治疗效果所需的水平开始给予化合物并且逐渐提高剂量直到实现所要作用是在所属领域的技艺范围内。

[1153] 或者，本发明化合物可以作为含有所关注的化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物形式投予。药学上可接受的载剂或赋形剂指的是无毒固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、封装材料或任何类型的调配助剂。组合物可以肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、直肠内、局部(以粉末、软膏、滴剂、栓剂或经皮贴片形式)或经颊投予。如本文所用的术语“肠胃外”指的是包括静脉内、肌肉内、腹膜内、胸骨内、皮下、皮内和关节内注射和输注的投予模式。

[1154] 用于肠胃外注射的药物组合物包含药学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液，以及在即将使用之前在无菌可注射溶液或分散液中复原的无菌粉末。适合水性和非水性载剂、稀释剂、溶剂或媒剂的实例包括水、乙醇、多元醇(例如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇等)、羧基甲基纤维素以及其适合混合物、植物油(例如橄榄油)，以及可注射有

机酯,例如油酸乙酯。可以例如通过使用涂层材料(例如卵磷脂)、通过在分散液情况下维持所需粒径和通过使用表面活性剂来维持适当流动性。

[1155] 这些组合物还可以含有佐剂,例如防腐剂、湿润剂、乳化剂以及分散剂。微生物的作用的预防可以通过各种抗细菌和抗真菌剂来确保,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、酚类山梨酸等。还理想的包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。可以通过纳入延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸铝和明胶)来延长可注射药物形式的吸收。

[1156] 通过在例如聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)、聚(酸酐)以及(聚)二醇(例如PEG)的生物可降解聚合物中形成药物的微胶囊基质来制备可注射储槽形式。取决于药物与聚合物的比率和所用具体聚合物的性质,可以控制药物释放速率。也可以通过将药物包覆在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备储槽可注射调配物。

[1157] 可注射调配物可以例如通过经细菌截留过滤器过滤或通过并入灭菌剂来灭菌,所述灭菌剂呈在即将使用前可以溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[1158] 局部投予包括向皮肤或粘膜(包括肺和眼睛的表面)投予。用于局部肺投予的组合物(包括用于吸入和鼻内的那些)可能涉及水性和非水性调配物中的溶液和悬浮液并且可以制备成干燥粉末,其可加压或未加压。在未加压粉末组合物中,细粉状形式的活性成分可用于具有较大尺寸的药学上可接受的惰性载剂(包含尺寸例如高达100微米直径的粒子)的掺合物中。适合惰性载剂包括糖,例如乳糖。

[1159] 或者,组合物可以加压并且含有压缩气体,例如氮气或液化气推进剂。液化推进剂介质和实际上全部组合物优选地使得不会以任何显著程度溶解活性成分。加压组合物还可以含有表面活性剂(例如液体或固体非离子表面活性剂)或可以是固体阴离子表面活性剂。优选地使用钠盐形式的固体阴离子表面活性剂。

[1160] 局部投予的另一形式是向眼睛投予。本发明化合物在药学上可接受的眼科媒剂中传递,使得化合物保持与眼表面接触足以允许化合物穿透角膜和眼睛内部区域(例如前房、后房、玻璃体、眼房水、玻璃体液、角膜、虹膜/睫状体、晶体、脉络膜/视网膜以及巩膜)的时间段。药学上可接受的眼科媒剂可以例如是软膏、植物油或包封材料。或者,本发明化合物可以直接注射到玻璃体和眼房水中。

[1161] 用于经直肠或经阴道投予的组合物优选是可以通过将本发明化合物与在室温下是固体但在体温下是液体并且因此在直肠或阴道腔中熔融并且释放活性化合物的适合无刺激性赋形剂或载剂(例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合而制备的栓剂。

[1162] 本发明的化合物还可以脂质体形式投予。如所属领域中已知,脂质体一般来源于磷脂或其它脂质物质。脂质体通过分散于水性介质中的单个或多个层状水合液晶形成。可以使用能够形成脂质体的任何无毒生理学上可接受并且可代谢的脂质。除了本发明化合物之外,脂质体形式的本发明组合物可以含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选脂质是磷脂,包括天然和合成的磷脂酰胆碱(卵磷脂)和丝氨酸。所属领域中已知形成脂质体的方法。

[1163] 打算以单个剂量或分次剂量向人类或其它哺乳动物宿主投予的本发明的组合物的每日总剂量可以是例如每天0.0001到300mg/千克体重并且更通常1到300mg/千克体重的量。

[1164] 肠道发炎的无创检测

[1165] 本发明的肽可用于通过显微PET成像使用本文描述并且经作为无创诊断程序的部分的螯合基和可检测标记中的至少一个进一步标记的经口稳定化合物检测、评定和诊断肠道发炎。在一个实施例中，整合素拮抗剂单体或二聚体分子与双官能螯合剂结合以提供经口稳定单体或二聚体分子。在另一实施例中，整合素拮抗剂单体或二聚体分子经放射性标记以提供经口稳定单体或二聚体分子。经口稳定、螯合或放射性标记的单体或二聚体分子接着经口或经直肠向个体投予。在一个实施例中，经口稳定单体或二聚体分子包括于饮用水中。在摄入单体或二聚体分子之后，可以使用显微PET成像来观察个体的整个肠道和消化道的发炎。

[1166] 测定受体占有率和整合素表达的方法

[1167] 本发明的肽可以用于测定例如CD4T细胞、原生CD4T细胞或B细胞上肽的结合和 $\alpha 4\beta 7$ 整合素受体占有率。举例来说，血细胞的受体占有率可以使用例如当化合物向个体经口投予时从已经投予本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物的个体（例如哺乳动物或人类）获得的血液测定。或者，可以基于本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物的体外结合和竞争测定受体占有率。

[1168] 在FACS分析的某些实施例中，来自动物的肝素化全血*例如氰化合物(cyanos)用两组抗体中的每一个染色来进行评估：(1)用本文所述的肽二聚体化合物或肽单体化合物处理的样品中 $\alpha 4\beta 7$ 受体占有程度；以及(2)循环 $\alpha 4\beta 7^+$ 、 $\alpha E\beta 7^+$ 以及 $\alpha 4\beta 7^+\alpha E\beta 7^+$ 淋巴细胞亚群的丰度。评定记忆CD4T细胞、原生CD4T细胞以及B细胞内的受体占有率和整合素表达。为了评估受体占有率，全血样品首先用1mM MnCl₂处理以允许肽结合，接着预先培育+/-1 μ M未标记的肽来完全占据（即阻断） $\alpha 4\beta 7$ 受体。阻断和未阻断的样品用1nM Alexa 647标记的肽染色，随后用针对 $\alpha 4\beta 7$ 、CD45、CD4、CD45RA以及CD19的抗体染色。加工样品以溶解红血球和固定白血球，随后是用第二步骤试剂（抗生蛋白链菌素-BV421）染色和洗涤步骤。为了评定整合素表达和细胞亚群丰度，除了针对CD45、CD4、CD45RA和CD19的抗体之外，全血样品用针对 $\alpha 4$ 、 $\beta 7$ 和 αE 的抗体染色。加工样品来溶解红血球和固定白血球，随后是用第二步骤试剂（抗生蛋白链菌素-BV421）染色和洗涤步骤。经染色的样品通过流动式细胞量测术分析，收集恒定样品体积以允许计算绝对细胞计数。

[1169] 在测定受体占有率的一个实施例中，从已经投予（例如经口）本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物的个体获得的血液样品与可检测标记型式的相同肽二聚体化合物或肽单体化合物一起在足以允许经标记的肽与血液样品内的细胞结合的条件和时间下培育。样品接着用结合于 $\alpha 4\beta 7$ 整合素，以及CD4T细胞的其它标记物、原生CD4T细胞和/或B细胞的抗体和/或其它试剂染色。样品接着加工以溶解红血球和固定白血球，用第二步骤试剂染色例如以允许抗体检测和/或细胞分拣，洗涤，并且通过流动式细胞量测术分析以测定竞争对手肽结合到CD4T细胞、原生CD4T细胞和/或B细胞的量。肽二聚体化合物或肽单体化合物的受体占有率可以基于检测到结合到细胞的经标记的肽的量，任选地另外考虑细胞上检测到的 $\alpha 4\beta 7$ 的量测定。

[1170] 在测定受体占有率的另一实施例中，从供体动物（例如未用肽处理的哺乳动物或人类）获得的血液样品与未标记的本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物或阴性对照（例如仅缓冲剂或不相关肽）一起在足以允许未标记肽结合到血液样品内的细胞的条件下和时间下培育。样品接着用可检测标记型式的相同本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物

(在足以允许经标记肽结合到血液样品内的细胞的条件下和时间下)染色,接着用结合于 $\alpha 4\beta 7$ 整合素,以及CD4T细胞的其它标记物、原生CD4T细胞和/或B细胞的抗体和/或其它试剂染色。样品接着加工以溶解红血球和固定白血球,用第二步骤试剂染色例如以允许抗体检测和/或细胞分拣,洗涤,并且通过流动式细胞量测术分析以测定竞争对手肽结合到CD4T细胞、原生CD4T细胞和/或B细胞的量。所测试肽的受体占有率可以基于检测到结合到细胞的经标记的肽的量,任选地另外考虑细胞上检测到的 $\alpha 4\beta 7$ 的量测定。

[1171] 在评估测试肽的受体占有率的另一实施例中,血液样品与未标记测试肽或阴性对照(例如仅缓冲剂或不相关肽)一起在足以允许测试肽结合到血液样品内的细胞的条件下和时间下培育。样品接着用可检测标记的本发明的肽二聚体化合物或肽单体化合物(竞争对手肽)染色,接着用结合于 $\alpha 4\beta 7$ 整合素,以及CD4T细胞的其它标记物、原生CD4T细胞和/或B细胞的抗体和/或其它试剂染色。样品接着加工以溶解红血球和固定白血球,用第二步骤试剂染色例如以允许抗体检测和/或细胞分拣,洗涤,并且通过流动式细胞量测术分析以测定竞争对手肽结合到CD4T细胞、原生CD4T细胞和/或B细胞的量。测试肽的受体占有率可以基于检测到结合到细胞的竞争对手肽的量,另外考虑细胞上检测到的 $\alpha 4\beta 7$ 的量测定。

[1172] 在一个实施例中,全血样品(例如小鼠、大鼠或人类血液)首先用1mM MnCl₂处理以允许测试肽结合,接着预先培育+/-1 μ M未经标记的肽X以结合(即阻断) $\alpha 4\beta 7$ 受体,或不使用肽或阴性对照肽(未阻断)。阻断和未阻断的样品用1nM Alexa 647标记的肽X染色,随后用针对 $\alpha 4\beta 7$ 、CD45、CD4、CD45RA以及CD19的抗体染色。加工样品以溶解红血球和固定白血球,随后是用第二步骤试剂(抗生蛋白链菌素-BV421)染色和洗涤步骤。全部经染色的样品通过流动式细胞量测术分析,收集恒定样品体积以允许计算绝对细胞计数。

[1173] 为了评定整合素表达和细胞亚群丰度,除了针对CD45、CD4、CD45RA以及CD19的抗体之外,全血样品用针对 $\alpha 4$ 、 $\beta 7$ 以及 αE 的抗体染色。加工样品以溶解红血球和固定白血球,随后是用第二步骤试剂(抗生蛋白链菌素-BV421)染色和洗涤步骤。全部经染色的样品通过流动式细胞量测术分析,收集恒定样品体积以允许计算绝对细胞计数。

[1174] 在具体实施例中,为了防止受体内化,细胞在固定之前的全部步骤期间都保持低温,并且在4 $^{\circ}$ C下培育(红血球溶解除外)。

[1175] 下文描述分析法的一个实施例的详细说明。

[1176] 向约1mM最终浓度的各血液样品(约100 μ L)添加MnCl₂;混合样品并且在4 $^{\circ}$ C下培育10-15分钟。

[1177] 向样品添加最终浓度为1 μ M的未标记的肽(或对照物)或向适当血液样品添加DMSO媒剂对照物(匹配DMSO的浓度),混合并且在4 $^{\circ}$ C下培育60分钟。

[1178] 以最终浓度1nM向适当血液样品添加经标记的肽,混合并且在4 $^{\circ}$ C下培育60分钟。

[1179] 向各血液样品添加抗体染色混合物,例如整合素 $\alpha 4/\beta 7/\alpha E$ 混合物,其包括结合CD45(C45V500)、CD4(CD4Ax700)、CD45RA(CD45RA FITC)、CD19(C19PE-CF594)、整合素 $\alpha 4$ (整合素 $\alpha 4$ 生物素)、整合素 $\beta 7$ (整合素 $\beta 7$ PE)或整合素 αE (整合素 αE PE-Cy7)的经标记抗体;或受体占有染色混合物,其包括CD45V500、CD4Ax700、CD45Ra FITC、CD19PE-CF594、维多珠单抗-生物素以及整合素 αE PE-Cy7;混合并且在4 $^{\circ}$ C下培育30分钟。

[1180] 样品接着用10体积过量的1 \times FACS溶解溶液(从10 \times 原料稀释)处理来溶解红细胞,彻底混合并且在室温下培育10分钟。样品在400 \times g下离心5分钟,去除上清液,并且将细

胞再悬浮于PBS/BSA/MnCl₂中进行洗涤。细胞再次类似地离心并且去除上清液；重复洗涤。

[1181] 细胞用抗生蛋白链菌素BV421在/BSA/MnCl₂中的1:1000倍最终稀释液染色，彻底混合并且在4°C下培育30分钟。

[1182] 细胞如上所述用PBS/BSA/MnCl₂洗涤两次，接着再悬浮于PBS/BSA/MnCl₂中。

[1183] 在流式细胞仪上操作样品，对所有样品收集一致样品体积以允许经FAC分析计算绝对事件计数。可以基于与用测试肽阻断的样品相比结合于未阻断样品的竞争对手肽的相对量来测定测试肽的受体占有率。

[1184] 在另一特定实例中，来自人类供体的肝素化全血用两组抗体中的每一个染色来评估(1)肽处理样品中 $\alpha 4\beta 7$ 受体占有程度和(2)循环 $\alpha 4\beta 7^+$ 、 $\alpha E\beta 7^+$ 以及 $\alpha 4\beta 7^+ \alpha E\beta 7^+$ 淋巴细胞亚群的丰度。评定记忆CD4T细胞、原生CD4T细胞以及B细胞内的受体占有率和整合素表达。

[1185] 为了评估受体占有率，全血样品首先用1mM MnCl₂处理以允许肽结合，接着预先培育+/-1 μ M未标记的肽来完全占据(即阻断) $\alpha 4\beta 7$ 受体。阻断和未阻断的样品用1nM Alexa 647标记的肽染色，随后用针对 $\alpha 4\beta 7$ 、CD45、CD4、CD45RA以及CD19的抗体染色。接着加工样品以溶解红血球和固定白血球，随后是用第二步骤试剂(抗生蛋白链菌素-BV421)染色和洗涤步骤。

[1186] 为了评定整合素表达和细胞亚群丰度，除了针对CD45、CD4、CD45RA以及CD19的抗体之外，全血样品用针对 $\alpha 4$ 、 $\beta 7$ 以及 αE 的抗体染色。接着加工样品以溶解红血球和固定白血球，随后是用第二步骤试剂(抗生蛋白链菌素-BV421)染色和洗涤步骤。

[1187] 全部经染色的样品通过流动式细胞量测术分析，收集恒定样品体积以允许计算绝对细胞计数。在一种情况中，通过测定血细胞已经与未标记的肽接触之后结合于血细胞的经标记的肽的量，并且测定细胞上呈现的 $\alpha 4\beta 7$ 的量来测定受体占有率，其中细胞上呈现的 $\alpha 4\beta 7$ 的量与经标记的肽所结合的量之间的差异表示未标记的肽的受体占有率。

[1188] 在某些实施例中，本发明包括经标记(例如可检测标记)的本文所述的化合物或肽，包括(但不限于)本文所述的任何肽二聚体化合物，例如根据式(I)(包括I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-I以及I-J中的任一个)、式(II)、式(III)、式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(S)、式(X)或式(H)的肽二聚体化合物，或本文所述的任何肽单体化合物，例如根据式(IV)(包括IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、IV-E、IV-F、IV-G、IV-H、IV-I以及IV-J中的任一个)、式(V)(包括V-A)、式(VI)、式(A)、式(B)、式(C)或式(D)的肽单体化合物。在具体实施例中，肽化合物或肽经荧光标记。

[1189] 在某些实施例中，本发明包括可检测标记的本发明的肽、肽单体化合物或肽二聚体化合物，其包含本文所述的任何肽中存在的任何氨基酸序列。在具体实施例中，肽化合物或肽经荧光标记。

[1190] 在具体实施例中，本发明包括包含以下氨基酸序列中的任一个的肽、肽二聚体化合物或肽单体化合物：

[1191] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO: 219)；

[1192] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β -homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO: 220)；

[1193] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys)(SEQ ID NO: 221)；

- [1194] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:222) ;
- [1195] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:223) ;
- [1196] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:224) ;
- [1197] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:225) ;
- [1198] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:226) ;
- [1199] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:227) ;
- [1200] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:228) ;
- [1201] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:223) ;
- [1202] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:229) ;
- [1203] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:295) ;或
- [1204] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys) (SEQ ID NO:230) ,
- [1205] 其中两个Pen残基之间任选地存在二硫键。
- [1206] 在具体实施例中,肽二聚体化合物包含以下序列或结构中的一个:
- [1207] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:296) ;
- [1208] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β -homoGlu)-(D-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:297) ;
- [1209] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:298) ;
- [1210] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:299) ;
- [1211] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:300) ;
- [1212] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:301) ;
- [1213] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(D-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:302) ;
- [1214] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(N-Me-

- Lys)₂-DIG (SEQ ID NO:303) ;
- [1215] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:304) ;
- [1216] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:305) ;
- [1217] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:300) ;
- [1218] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:306) ;
- [1219] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(D-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:307) ;
- [1220] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys)]₂-DIG (SEQ ID NO:308) ;
- [1221] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:213) ;
- [1222] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂)]₂-DIG (SEQ ID NO:130) ;
- [1223] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:215) ;
- [1224] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:137) ;
- [1225] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:231) ;
- [1226] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:138) ;
- [1227] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:218) ;
- [1228] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:149) ;
- [1229] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:141) ;
- [1230] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:232) ;
- [1231] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:231) ;
- [1232] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:142) ;
- [1233] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:213) ;

- [1234] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:214) ;
- [1235] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:233) ;
- [1236] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH)₂-DIG (SEQ ID NO:234) ;
- [1237] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:235) ;
- [1238] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:236) ;
- [1239] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:237) ;
- [1240] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:238) ;
- [1241] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:239) ;
- [1242] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:240) ;
- [1243] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:241) ;
- [1244] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:242) ;
- [1245] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:237) ;
- [1246] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β-homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:243) ;
- [1247] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:309) ;或
- [1248] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys)-OH]₂-DIG (SEQ ID NO:244) ,
- [1249] 其中在某些实施例中,在两个Pen残基之间存在二硫键。
- [1250] 在具体实施例中,肽单体化合物包含以下序列或结构中的一个:
- [1251] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β-homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:310) ;
- [1252] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β-homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:311) ;
- [1253] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:312) ;
- [1254] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β-homoGlu)-(D-Lys) (SEQ

ID NO:313) ;

[1255] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:314) ;

[1256] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:315) ;

[1257] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:316) ;

[1258] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:317) ;

[1259] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:318) ;

[1260] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:319) ;

[1261] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:314) ;

[1262] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys) (SEQ ID NO:320) ;

[1263] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys) (SEQ ID NO:310) ;

[1264] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys) (SEQ ID NO:321) ;

[1265] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:251) ;

[1266] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β -homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:252) ;

[1267] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys)-OH (SEQ ID NO:253) ;

[1268] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:254) ;

[1269] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:255) ;

[1270] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys)-OH (SEQ ID NO:256) ;

[1271] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:257) ;

[1272] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH (SEQ ID NO:258) ;

[1273] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH (SEQ ID NO:259) ;

- [1274] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH (SEQ ID NO:260) ;
- [1275] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:255) ;
- [1276] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys)-OH (SEQ ID NO:261) ;
- [1277] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys)-OH (SEQ ID NO:322) ;
- [1278] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys)-OH (SEQ ID NO:262) ;
- [1279] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:263) ;
- [1280] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe-(4-COOH)-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂) (SEQ ID NO:264) ;
- [1281] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:265) ;
- [1282] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:266) ;
- [1283] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:267) ;
- [1284] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-Glu-(N-Me-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:268) ;
- [1285] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:153) ;
- [1286] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Phe(4-tBu)-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:269) ;
- [1287] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:270) ;
- [1288] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-2-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:271) ;
- [1289] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:267) ;
- [1290] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-1-Nal-(β -homoGlu)-(N-Me-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:272) ;
- [1291] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-(β -homoGlu)-(D-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:323) ;或
- [1292] Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-Trp-Glu-(N-Me-D-Lys)-NH₂ (SEQ ID NO:273) ,
- [1293] 其中在某些实施例中,在两个Pen残基之间存在二硫键。

[1294] 在具体实施例中,肽、肽单体化合物或肽二聚体化合物经标记,例如经可检测标记,例如经荧光团荧光标记或经放射性同位素放射性标记。可使用多种可检测分子,例如放射性同位素、荧光染料、染料、酶、纳米粒子、化学发光标记物、生物素,或所属领域中已知可以直接(例如通过发光)或间接(例如通过结合荧光标记的抗体)检测的其它单体。

[1295] 可检测标记的用途在所属领域中众所周知。可以根据本发明使用可检测标记。结合多肽和可检测标记的方法在所属领域中众所周知,如使用可检测标记成像的方法。用可检测标记标记的嵌合多肽感测器可用于采用多种标记的多种分析法中。在本发明的一些实施例中,可以通过将可检测标记连接到嵌合多肽感测器来促进泛素蛋白质或泛素样蛋白质的种类检测。在一些实施例中,可以通过将可检测标记连接到竞争对手泛素蛋白质或竞争对手泛素样蛋白质来促进泛素蛋白质种类或泛素样蛋白质种类的检测。

[1296] 可检测标记的实例包括(但不限于)放射性核素、酶、辅酶、荧光剂、化学发光剂、色原、酶底物或辅因子、酶抑制剂、辅基复合物、自由基、粒子、染料等。若干放射性同位素可以用作用于标记肽的可检测分子,包括例如 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^3H 以及 ^{125}I 。适合酶的实例包括辣根过氧化酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶;适合辅基复合物的实例包括抗生蛋白链菌素/生物素和抗生物素蛋白/生物素;适合荧光材料的实例包括伞酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、若丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白、香豆素、Alexa488、俄勒冈绿488(Oregon green 488)、若丹明绿、Alexa 532、Cy3、Bodipy 588/586、Alexa586、TAMRA、Rox、Alexa 594、德克萨斯红(Texas red)、Bodipy 630/650、Cy5、Alexa647、IR染料680、IR染料680、IR染料700DX、Cy5.5、Alexa 750、IR染料800CW、IR染料800、Atto 532、Atto 465;发光材料的实例是鲁米诺(luminol);生物发光材料的实例包括萤光素酶、荧光素和发光蛋白质;以及适合放射性材料的实例包括 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 或 ^3H 。在一些实施例中,可检测标记包括荧光蛋白。适合荧光蛋白包括TagBFP、mTagBFP2、Azurite、EBFP2、mKalama1、Sirius、Sapphire、T-Sapphire、ECFP、Cerulean、SCFP3A、mTurquoise、mTurquoise2、单体Midoriishi-青、TagCFP、mTFP1、GFP、EGFP、Emeral、Superfolder GFP、单体Azami绿、TagGFP2、mUKG、mWasabi、Clover、mNeonGreen、EYFP、YFP、Citrine、Venus、SYFP2、TagYFP、单体Kusabira橙、MKOK、mK02、mOrange、mOrange2、mRaspberry、mCherry、mStrawberry、mTangerine、tdTomato、TagRFP、TagRFP1、mApple、mRuby、mRuby2、TagRFP675、IFP1.4、iFRP、mKeima红、LSS-mKate1、LSS-mKate2、mBeRFP、PA-GFP、PAmCherry1、PATagRFP、Kaede绿、Kaede红、KikGR1绿、KikGR1红、PS-CFP2、mEos2绿、mEos2红、mEos3.2绿、mEos3.2红、PSmOrange。在本发明的一些实施例中,可检测标记还包括适于荧光共振能量传递法(FRET)配对的淬灭剂。适合淬灭剂的实例包括Dabcyl、BHQ1、BHQ2、BHQ3、CY5Q、CY7Q、Iowablack FQ、Iowablack RQ、IR染料QC-1、QSY35、QSKY7、QXL570、QXL610、QXL680。

[1297] 实例

[1298] 实例1

[1299] 肽分子的合成

[1300] 本发明的肽单体化合物和肽二聚体化合物可以通过所属领域的技术人员已知的许多技术合成。使用本文提供的技术合成、纯化和二聚新颖肽单体和肽二聚体子单元。

[1301] 合成

[1302] 使用梅里菲尔德固相合成技术(Merrifield solid phase synthesis

technique) 在蛋白质技术的交响曲多通道合成器 (Symphony multiple channel synthesizer) 上使用标准Fmoc化学方法合成本发明的肽。所用氨基酸是标准侧链保护基与Fmoc化学方法相容的Fmoc氨基酸。使用HBTU(六氟磷酸O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脌鎓)、二异丙基乙胺 (DIEA) 偶合条件装配肽。对于一些氨基酸偶合, 使用PyAOP六氟磷酸(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基) 三吡咯烷基磷) 和DIEA条件。对于一些氨基酸偶合, 使用Oxyma ((羟亚氨基) 氰基乙酸乙酯) 和DIC条件。具有C末端酰胺的肽使用林克酰胺MBHA树脂 (Rink Amide MBHA resin) (100-200目, 0.57mmol/g) 并且具有C末端酸的肽使用具有N- α -Fmoc保护的氨基酸的预加载Wang树脂。制备100mmol浓度的偶合剂 (HBTU和DIEA预混合)。类似地, 制备100mmol浓度的氨基酸溶液。

[1303] 装配

[1304] 使用针对Fmoc化学方法的标准交响曲合成器方案装配肽。如下装配肽序列: 各反应小瓶中的树脂 (250mg, 0.14mmol) 用4ml DMF洗涤两次, 随后用2.5ml 20% 4-甲基哌啶 (Fmoc脱除保护) 处理10分钟。树脂接着过滤并且用DMF (4ml) 洗涤两次, 并且用N-甲基哌啶再重新处理30分钟。树脂再用DMF (4ml) 洗涤三次, 随后添加2.5ml氨基酸和2.5ml HBTU-DIEA混合物。45min频繁搅拌之后, 将树脂过滤并且用DMF洗涤三次 (各4ml)。在偶合反应完成之后, 树脂用DMF洗涤三次 (各4ml), 随后进行下一次氨基酸偶合。针对肽序列中特定数目的氨基酸重复Fmoc脱除保护基和氨基酸偶合循环。对于偶合到N-Me-Arg的Pen (Trt), 使用2.0当量氨基酸、2.2当量oxyma以及2.0当量DIC, 并且使用四氯醌测试监测反应的完成。

[1305] 裂解

[1306] 在肽装配完成之后, 通过用裂解试剂, 例如试剂K (82.5% 三氟乙酸 (gluoroacetic acid)、5% 水、5% 硫代苯甲醚、5% 酚类或2.5% 1,2-乙烷二硫醇) 处理从树脂裂解肽。裂解试剂能够成功地从树脂以及全部剩余侧链保护基裂解肽。

[1307] 裂解肽在冷乙醚中沉淀, 随后用乙醚洗涤两次。倒出滤液并且添加第二等分试样的冷乙醚, 并且重复所述程序。将粗肽溶解于乙腈: 水溶液 (具有1% TFA的7:3) 中并且过滤。接着在纯化之前使用电喷雾电离质谱 (ESI-MS) (Micromass/Waters ZQ) 检验线性肽的质量。

[1308] 经氧化形成二硫键

[1309] 将50mg粗裂解肽溶解于20ml水: 乙腈中。接着在搅拌下逐滴添加乙酸中的饱和碘直到持续为黄色。搅拌溶液15分钟, 并且使用分析HPLC和LCMS监测反应。当反应完成时, 添加固体抗坏血酸直到溶液变得澄清。接着通过首先用水稀释, 接着装载到逆相HPLC机 (Luna C18支撑物, 10 μ , 100A, 移动相A: 含有0.1% TFA的水, 移动相B: 含有0.1% TFA的乙腈 (ACN), 梯度以5%B开始, 并且在15ml/min下经60分钟变成50%B) 上来纯化溶剂混合物。接着在冻干器中冷冻干燥含有纯产物的溶离份。

[1310] 内酰胺键形成

[1311] 将100mg粗裂解肽 (约0.12mmol) 溶解于100ml无水二氯甲烷中。添加HOBt (1-羟基苯并三唑水合物) (0.24mmol, 2当量), 随后DIEA (N,N-二异丙基乙胺) (1.2mmol, 10当量) 和TBTU (四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脌鎓) (0.24mmol, 2当量)。搅拌混合物隔夜, 并且通过HPLC追踪反应。当反应完成时, 蒸发二氯甲烷并且用水和乙腈稀释, 接着装载到逆相HPLC机 (Luna C18支撑物, 10 μ , 100A, 移动相A: 含有0.1% TFA的水, 移动相B: 含

有0.1%TFA的乙腈(ACN),梯度以5%B开始,接着经60分钟变成50%B,15ml/min流动速率)上。接着在冻干器中冷冻干燥含有纯产物的溶离份。

[1312] 纯化

[1313] 在Gemini C18柱(4.6mm×250mm)(菲罗门(Phenomenex))上进行分析型逆相高效液相色谱(HPLC)。在Gemini 10 μ m C18柱(22mm×250mm)(菲罗门)或Jupiter10 μ m,300A° C18柱(21.2mm×250mm)(菲罗门)上进行半制备型逆相HPLC。使用线性梯度的缓冲液含B的A(移动相A:含有0.15%TFA的水,移动相B:含有0.1%TFA的乙腈(ACN)),流动速率1mL/min(分析型)和15mL/min(制备型)实现分离。使用线性梯度的缓冲液含B的A(移动相A:含有0.15%TFA的水,移动相B:含有0.1%TFA的乙腈(ACN)),流动速率1mL/min(分析型)和15mL/min(制备型)实现分离。

[1314] 连接子活化和二聚

[1315] 小规模DIG连接子活化程序:向含有IDA二酸(304.2mg,1mmol)、N-羟基丁二酰亚胺(NHS,253.2mg,2.2当量,2.2mmol)和搅拌棒的玻璃小瓶中添加5mL NMP。在室温下搅拌混合物以完全溶解固体起始物质。接着向混合物添加N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC,453.9mg,2.2当量,2.2mmol)。10分钟内出现沉淀,并且在室温下进一步搅拌反应混合物隔夜。接着过滤反应混合物去除沉淀的二环己基脲(DCU)。在用于二聚之前,经活化的连接子保持于封闭小瓶中。经活化的连接子的标称浓度为约0.20M。

[1316] 对于使用PEG连接子二聚,不涉及预先活化步骤。使用可在市面上购得的预先活化的双官能PEG连接子。

[1317] 二聚程序:向含有肽单体(0.1mmol)的小瓶添加2mL无水DMF。使用DIEA将肽的pH调整到8~9。接着向单体溶液添加经活化的连接子(DIG、IDA或PEG13、PEG25)(相对于单体0.48当量,0.048mmol)。在室温下搅拌反应混合物一小时。使用分析型HPLC监测二聚反应的完成。完成二聚反应的时间视连接子而变化。反应完成之后,肽在冷乙醚中沉淀并且离心。弃去上清液乙醚层。重复沉淀步骤两次。粗二聚体接着使用逆相HPLC(Luna C18支撑物,10 μ ,100A,移动相A:含有0.1%TFA的水,流动相B:含有0.1%TFA的乙腈(ACN)、15%B梯度并且经60分钟变成45%B,流动速率15ml/min)纯化。接着在冻干器中冷冻干燥含有纯产物的溶离份。

[1318] 实例2

[1319] 肽二聚体分子的表征

[1320] 使用多种体外和体内分析法测定特定肽单体化合物和肽二聚体化合物的稳定性、效能和选择性。

[1321] α 4 β 7-MAdCAM竞争ELISA

[1322] 用rh整合素 α 4 β 7(安迪生物公司(R&D Systems)#5397-A30)以800ng/孔涂布镍涂布的培养盘(Pierce#15442)并且在室温下在振荡下培育1小时。接着通过振荡去除溶液并且用分析缓冲剂(50mM Tris-HCl pH7.6、150mM NaCl、1mM MnCl₂或MgCl₂、0.05%Tween-20以及0.5%BSA)以250 μ l/孔阻断。培养盘接着在室温下培育1小时。各孔用洗涤缓冲液(50mM Tris-HCl pH7.6,100mM NaCl,1mM MnCl₂或MgCl₂,0.05%Tween-20)洗涤3次。向各孔添加25 μ l肽连续稀释液(在分析缓冲液中3倍稀释),其在20 μ M开始。接着向各孔添加固定浓度20nM的25 μ l重组人类MAdCAM-1(安迪生物公司#6056-MC)。最终起始肽浓度为10 μ M,并且最终

MAdCAM-1浓度为10nM。培养盘接着在室温下培育1小时以达到结合平衡。各孔接着用洗涤缓冲液洗涤三次。接着向各孔添加在分析缓冲液中1:2000倍稀释的50 μ l小鼠抗人类IgG1-HRP(英杰公司(Invitrogen) #A10648)。各孔在室温下在振荡下培育45分钟。各孔接着用洗涤缓冲液洗涤3次。接着向各孔中添加100 μ l 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)并且在形成时间期间密切观察。用2N H₂SO₄停止反应并且在450nm下读取吸光度。

[1323] TMB是适用于利用辣根过氧化酶结合物的ELISA程序中的显色底物。这一底物产生蓝色并且可以在370或655nm处以分光光度法读取的可溶性最终产物。可以使用2M H₂SO₄停止反应,产生在450nm处读取的黄色溶液。各片剂含有1mg TMB底物。为了制备TMB底物溶液,在1ml DMSO中溶解一片3,3',5,5'-四甲基联苯胺片剂并且添加到9ml 0.05M磷酸盐-柠檬酸盐缓冲液,pH 5.0中。在即将使用之前,每10ml底物缓冲溶液添加2 μ l新鲜30%过氧化氢(产品号H 1009)。

[1324] α 4 β 1-VCAM竞争ELISA

[1325] Nunc MaxiSorp培养盘用每孔50 μ l中1 \times PBS中的400ng/孔rh VCAM-1/CD106Fc嵌合体(R&D#862-VC)涂布并且在4 $^{\circ}$ C下培育隔夜。通过振荡去除溶液,接着每孔用250 μ l含1% BSA的1 \times PBS阻断。各孔接着在室温下在振荡下培育1小时。各孔接着用洗涤缓冲液(50mM Tris-HCl pH7.6,100mM NaCl,1mM MnCl₂或MgCl₂,0.05% Tween-20)洗涤一次。向各孔添加以200 μ M开始的分析缓冲液(分析缓冲液:50mM Tris-HCl pH7.6、100mM NaCl、1mM MnCl₂或MgCl₂、0.05% Tween-20)中的25 μ l肽连续稀释液。另外,向各孔添加120nM固定浓度的25 μ l α 4 β 1(安迪生物公司#5668-A4)。最终肽和 α 4 β 1浓度分别是100 μ M和60nM。培养盘接着在37 $^{\circ}$ C下培育2小时。接着通过振荡去除溶液,并且各孔用洗涤缓冲液洗涤三次。接着向各孔添加50 μ l 4 μ g/ml 9F10抗体(经纯化的小鼠抗人类CD49d,碧迪生物科学(BD Bioscience)目录号555502),在室温下在振荡下培育培养盘1小时。再次通过振荡去除溶液,并且各孔用洗涤缓冲液洗涤三次。向各孔添加在分析缓冲液中1:5000倍稀释的50 μ l过氧化酶结合的AffiniPure山羊抗小鼠IgG(杰克逊免疫研究(Jackson immune research)目录号115-035-003)。培养盘在室温下在振荡下培育30分钟。各孔接着用洗涤缓冲液洗涤3次。接着向各孔添加100 μ l TMB且在形成时间期间密切观察。用2N H₂SO₄停止反应并且在450nm下读取吸光度。

[1326] α 4 β 7-MAdCAM细胞粘附分析法

[1327] 在补充有10%血清(胎牛血清,英杰公司#16140-071)、1mM丙酮酸钠(英杰公司#11360-070)、2mM L-谷氨酰胺(英杰公司#25030-081)以及每毫升100单位青霉素和100 μ g链霉素的青霉素-链霉素(英杰公司#15140-122)的RPMI 1640HEPES培养基(英杰公司#22400-089)中培养RPMI 8866人类细胞(西格玛(Sigma) #95041316)。细胞在补充有0.1%BSA、10mM HEPES pH 7和1mM MnCl₂的DMEM培养基(ATCC#30-2002)中洗涤两次。细胞以4 \times 10⁶个细胞/ml的密度再悬浮于补充DMEM培养基中。

[1328] Nunc MaxiSorp培养盘用每孔50 μ l 1 \times PBS中的200ng/孔rh MAdCAM-1/Fc嵌合体(R&D#6065-MC)涂布并且在4 $^{\circ}$ C下培育隔夜。接着通过振荡去除溶液,用每孔250 μ l含有1% BSA的PBS阻断,并且在37 $^{\circ}$ C下培育1小时。通过振荡去除溶液。通过连续稀释以每孔50 μ l最终体积(2 \times 浓度)来稀释肽。向各孔添加50 μ l细胞(200,000个细胞)并且在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂下培育培养盘30-45分钟以允许细胞粘附。用经补充的DMEM手动洗涤各孔三次(每次洗涤100 μ

1)。最终洗涤之后,添加100 μ l/孔经补充的DMEM和10 μ l/孔MTT试剂(ATTC目录号30-1010K)。培养盘在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂下培育2-3小时,直到可见紫色沉淀物。向各孔添加100 μ l清洁剂试剂(ATTC目录号30-1010K)。将培养盘盖上盖子以免光照,包覆在石蜡膜中防止蒸发,并且在暗处保持于室温下隔夜。振荡培养盘5分钟并且在570nm下测量吸光度。为了计算剂量反应,从各测试孔减去不含细胞的对照孔的吸光度值。

[1329] α 4 β 1-VCAM细胞粘附分析法

[1330] 在补充有10%血清(胎牛血清,英杰公司#16140-071)、1mM丙酮酸钠(英杰公司#11360-070)、2mM L-谷氨酰胺(英杰公司#25030-081)以及每毫升100单位青霉素和100 μ g链霉素的青霉素-链霉素(英杰公司#15140-122)的RPMI 1640HEPES培养基(英杰公司#22400-089)中培养Jurkat E6.1人类细胞(西格玛#88042803)。细胞在补充有0.1%BSA、10mM HEPES pH 7和1mM MnCl₂的DMEM培养基(ATCC#30-2002)中洗涤两次。细胞以4 \times 10⁶个细胞/ml的密度再悬浮于补充DMEM培养基中。

[1331] Nunc MaxiSorp培养盘用每孔50 μ l中1 \times PBS中的400ng/孔rh VCAM-1/CD106Fc嵌合体(R&D#862-VC)涂布并且在4 $^{\circ}$ C下培育隔夜。接着通过振荡去除溶液,用每孔250 μ l含有1%BSA的PBS阻断,并且在37 $^{\circ}$ C下培育1小时。通过振荡去除溶液。通过连续稀释以每孔50 μ l最终体积(2 \times 浓度)来稀释肽。向各孔添加50 μ l细胞(200,000个细胞)并且在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂下培育培养盘30-45分钟以允许细胞粘附。用经补充的DMEM手动洗涤各孔三次(每次洗涤100 μ l)。最终洗涤之后,添加100 μ l/孔经补充的DMEM和10 μ l/孔MTT试剂(ATTC目录号30-1010K)。培养盘在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂下培育2-3小时,直到可见紫色沉淀物。向各孔添加100 μ l清洁剂试剂(ATTC目录号30-1010K)。将培养盘盖上盖子以免光照,包覆在石蜡膜中防止蒸发,并且在暗处保持于室温下隔夜。振荡培养盘5分钟并且在570nm下测量吸光度。为了计算剂量反应,从各测试孔减去不含细胞的对照孔的吸光度值。

[1332] α 4 β 7细胞粘附分析法(小鼠)

[1333] TK1细胞(ATCC#ATCC-CRL-2396)在具有2mM L-谷氨酰胺的RPMI 1640中培养,RPMI 1640调整成含有1.5g/L碳酸氢钠、4.5g/L葡萄糖、10mM HEPES以及1.0mM丙酮酸钠(ATCC#30-2001)并且补充有0.1mM非必需氨基酸(ATCC#30-2116)、0.05mM 2-巯基乙醇(英杰公司#21985)和10%血清(胎牛血清,英杰公司#16140-071),以及每毫升100单位青霉素和100 μ g链霉素的青霉素-链霉素(英杰公司#15140-122)。细胞在补充有0.1%BSA、10mM HEPES pH 7和1mM MnCl₂的DMEM培养基(ATCC#30-2002)中洗涤两次。细胞以4 \times 10⁶个细胞/ml的密度再悬浮于补充DMEM培养基中。

[1334] Nunc MaxiSorp培养盘用每孔100 μ l 1 \times PBS中的200ng/孔重组人类MAdCAM-1Fc嵌合体(R&D#6065-MC)涂布并且在4 $^{\circ}$ C下培育隔夜。接着通过振荡去除溶液,用每孔250 μ l含有1%BSA的PBS阻断,并且在37 $^{\circ}$ C下培育1小时。通过振荡去除溶液。通过连续稀释以每孔50 μ l最终体积(2 \times 浓度)来稀释DATK 32(抗小鼠 α 4 β 7)和肽。向各孔添加50 μ l细胞(200,000个细胞)并且在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂下培育培养盘30-45分钟以允许细胞粘附。用经补充的DMEM手动洗涤培养盘三次,每次洗涤100 μ l。最终洗涤之后,向各孔添加100 μ l/孔经补充的DMEM和10 μ l/孔MTT试剂(ATTC目录号30-1010K)。各孔在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂下培育2-3小时,直到可见紫色沉淀物。向各孔添加100 μ l清洁剂试剂(ATTC目录号30-1010K)。接着用石蜡膜包覆培养盘以防止蒸发,并且在暗处保持于室温下隔夜。振荡培养盘5分钟并且在570nm下测量吸光度。为了计

算剂量反应,从各测试孔减去不含细胞的对照孔的吸光度值。

[1335] PBMC记忆T细胞粘附分析法

[1336] 从亚拉贡生命科学公司(Aragen Bioscience Inc.) (加利福尼亚州摩根山(Morgan Hill, CA))的人类末梢血液单核细胞(PBMC)供体分离新鲜CD4+/CD45RO+记忆T细胞。使用以500ng/孔固定于Greiner Fluotrac培养盘上的50mM碳酸氢钠缓冲液pH 9.5, 0N, 4C中的IgG Fc捕捉抗体(驴抗人类)(每孔100 μ l)制备分析培养盘。培养盘用阻断缓冲液(25mM Tris HCl, pH7.5、150mM NaCl、1.5%BSA、.05%Tween)冲洗两次,并且用每孔200 μ l阻断缓冲液在37 $^{\circ}$ C下阻断2小时或在室温下阻断5小时。去除阻断缓冲液并且添加400ng/孔阻断缓冲液中的MAdCAM-1或VCAM-1,并且培养盘在4 $^{\circ}$ C下培育隔夜(每孔100 μ l)。培养盘用阻断缓冲液洗涤两次,并且用200 μ l结合培养基(不含DMEM酚红,10mM HEPES、1 \times 丙酮酸Na、1 \times 谷氨酰胺并且在使用之前补充1mM MnCl₂)冲洗一次。为了制备细胞,使用血球计通过锥蓝排除法计数约25,000,000个CD4+/CD45RO+记忆T细胞,测定活力和细胞数。将细胞转移到50ml圆锥管,并且在1200rpm下离心10分钟。抽吸培养基并且将细胞团再悬浮于15ml结合培养基中。将细胞再次离心并且再悬浮于适当量的结合培养基中以用于分析(在2 \times 最终密度下每孔50 μ l细胞)。向各孔添加相等体积(50 μ l)测试化合物并且在37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂下培育培养盘1.5小时。各孔用每孔150 μ l结合培养基冲洗3 \times 。如制造商所提议制备CyQuant NF试剂),并且每孔添加100 μ l CyQuant NF试剂。培养盘在37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂下培育45分钟。通过使用黑色粘合密封件来保护培养盘免受光照。使用分子装置Gemini EM荧光盘读取器(Ex 485/Em530,底部读取,读取灵敏度=20)测量荧光强度。使用Graph Pad Prism产生IC50曲线,并且使用非线性回归(四参数)算法分析曲线。绘制log(浓度)对比RFU(Ex485/Em530)来测定IC50值。

[1337] 模拟肠液(SIF)稳定性分析法

[1338] 在模拟肠液(SIF)中进行研究来评估本发明的肽分子的肠道稳定性。为了制备SIF试剂,通过将0.348g NaOH、3.954g单水合磷酸二氢钠和6.186g NaCl溶解于最终体积1L水(最终pH=6.5)中来制备空白FASSIF。向这一溶液中添加24g猪胰酶(西格玛产品目录P7545)并且搅拌30分钟(最终胰酶浓度是2.4%)。溶液经厚棉布和1号惠特曼过滤器(Whatman filter)过滤,并且10ml等分试样储存于-70 $^{\circ}$ C下。为了进行反应,10ml等分试样在37 $^{\circ}$ C下解冻,并且去除125 μ l等分试样并且与相等体积的空白FASSIF混合。肽储备溶液(100%DMSO中10mM)在空白FASSIF中稀释75倍。稀释肽的50 μ l等分试样与125 μ l胰酶(2.4%)和125 μ l空白FASSIF组合产生最终浓度1%胰酶和22 μ M肽。反应物在37 $^{\circ}$ C下培育,并且在多个时间点去除50 μ l等分试样并且添加到200 μ l含有50%乙腈、50%甲醇、5%甲酸和1 μ g/ml内标的淬灭溶液中。淬灭的样品在10,000rpm下离心10分钟,并且通过LCMS/MS分析上清液。基于测试化合物比内标的峰面积反应比计算每个时间点的剩余百分比。通过使用GraphPad与一级指数衰减方程拟合来计算半衰期。

[1339] 肠道清洗液分析法

[1340] 从提前禁食至少6小时的大鼠制备肠道清洗液分析溶液。对动物实施安乐死并且从颞部的点到耻骨做中线切开。通过在任一侧对前胸壁做2个切口来打开腹部和胸部。使用止血钳夹掉动物胃两端的食道与胃会合之处和胃与十二指肠会合之处。还使用止血钳夹住从胃与十二指肠会合处开始肠道下方2-3cm。

[1341] 通过从主体分离20cm小肠来制备肠道清洗液分析溶液。分离20cm之后,用止血钳夹住末端并且从主体切下所述区段,将止血钳原地留在去除的区段上。使用1mL注射器抽取1mL冷却的生理食盐水。抬高肠道的一端并且去除钳子。将约2-2.5cm管饲针插入到肠道中,并且缓慢注入生理食盐水。使用戴手套的手指沿着肠道的长度向下按揉流体。去除管饲针并且更换肠道末端的夹子。将肠道捋直并且尖端紧紧的沿着超过肠道的长度向上并且向下操作约3-6次以混合酶与生理食盐水。抬高肠道的一端并且自上而下小心地移动一些流体。去除钳子并且将肠道的所述末端安置于冰上的小称重舟皿上。小心地拾起肠道的另一端并且保持竖直。用戴手套的手指沿着它温柔地向下并且将流体挤入容器中。上述步骤生理食盐水注射和流体取得步骤使用仅0.5mL冷生理食盐水重复两次。用移液管将样品从称重舟皿移取到离心管中并且置于冰上。全部肠道清洗液样品以 $12,000 \times g$ 在冷离心机中旋转下来持续10分钟。用移液管将来自各离心样品顶部的上清液移取到冷冻管中,并且在冰上保存直到使用。

[1342] 使用如上文所述制备的肠道清洗液分析溶液进行肠道清洗液分析。解冻足够量的大鼠肠道清洗液。对于各样品,用移液管将200 μ L大鼠肠道清洗流体移取到1.5mL微量离心管(Eppendorf tube)中(用于实验的试管数目=测试肽数目 \times N)。试管在水浴中在37 $^{\circ}$ C下预先培育约10分钟。

[1343] 通过组合2 μ L 10mM DMSO原料与128 μ L 100mM Tris pH 7.5来制备肽工作溶液(2mM)。

[1344] 制备肽淬灭溶剂(50%ACN-50%MeOH-5%甲酸)+IS(5 μ g/ml;每2mL淬灭溶剂1 μ L 10mg/mL IS),并且制备淬灭培养盘并置于冰上。针对T=0、10、20、30、60以及180min收集,向淬灭培养盘的各孔中添加200 μ L淬灭溶液。

[1345] 对于各测试样品和阳性对照,向肠道清洗流体的试管中添加30 μ L肽工作溶液。试管温和涡旋并且立即去除30 μ L,并且在淬灭培养盘的T=0孔中淬灭(用移液管直接移取到淬灭溶液中)。将这一孔紧紧地盖上盖子以防止蒸发。在T=10min、T=20min、T=30min、T=60min以及T=180min去除30 μ L等分试样并且淬灭。当收集了全部时间点时,淬灭培养盘在10,000rpm下离心10分钟。将150 μ L各上清液转移到聚丙烯96孔收集培养盘中。向各收集物中添加300 μ L移动相A,并且进行LC/MS/MS分析来测定各测试样品和阳性对照中剩余的肽的量或浓度。

[1346] 模拟胃液(SGF)分析法

[1347] 通过向10ml水添加20mg NaCl、32mg猪胃蛋白酶(MP生物化学(MP Biochemicals),产品目录02102599)以及70 μ L HCl来制备SGF(最终pH=2)。SGF等分试样(各0.5ml)在37 $^{\circ}$ C下预先升温。对于所测试的各肽,为了开始反应,向0.5ml SGF添加1 μ L肽储备溶液(DMSO中10mM)并且彻底混合使得最终肽浓度为20 μ M。在37 $^{\circ}$ C下在温和振荡下培育反应物。在各时间点(0、15、30、60min),去除50 μ L等分试样并且添加到200 μ L含有0.1%甲酸的乙腈中来淬灭反应物。样品在4 $^{\circ}$ C下储存直到实验结束并且在10,000rpm下离心5分钟。去除上清液的等分试样,在含有内标的蒸馏水中1:1倍稀释,并且通过LCMS/MS分析。基于测试化合物比内标的峰面积反应比计算每个时间点的剩余百分比。时间0设定成100%,并且相对于时间0计算全部稍后时间点。通过使用GraphPad与一级指数衰减方程拟合来计算半衰期。

[1348] 血浆稳定性分析法

[1349] 向96孔聚丙烯培养盘的每个孔添加0.5mL大鼠血浆(每种肽一个试管,体积取决于打算收集多少个时间点,每个时间点50 μ L),并且试管在轻缓振荡下预设到37 $^{\circ}$ C的热水浴中培育。向各试管中添加1 μ L 10mM肽储备溶液,接着向各试管添加200 μ L乙腈w/0.1%甲酸(1:4)。在以下时间点收集样品:0、10、30、45、60、120、180min。当收集了全部时间点时,培养盘在5000rpm下离心5分钟。通过用移液管将100 μ L各样品移取到96孔深培养盘的适当孔中来进行LCM分析。向各孔添加移动相A中的100 μ L内标肽(1 μ g/mL)。涡旋和注射培养盘。

[1350] 二硫苏糖醇(DTT)氧化还原稳定性分析法

[1351] 对于所测试的各肽,通过向1ml 100mM Tris-Cl, pH 7.5(最终肽浓度是50 μ M)中添加5 μ l 10mM含肽储备溶液的DMSO来进行DTT稳定性分析法。在时间0min,向含有肽的培育试管添加5 μ l新鲜解冻的100mM DTT溶液,使得最终DTT浓度是0.5mM。在室温下培育反应物。在高达120分钟的不同时间点(20min、40min、80min、120min),去除50 μ l等分试样,并且通过添加10 μ l 5M乙酸来淬灭反应。为了测量亲本肽的消失,通过逆相HPLC和220nm处的UV吸光度来分析淬灭样品(30 μ l)。剩余的氧化部分对比时间绘曲线图,并且通过使用Excel与一级指数衰减方程拟合来计算半衰期。

[1352] 半胱氨酸/胱氨酸氧化还原稳定性分析法

[1353] 通过向495.45 μ l 100mM Tris-Cl, pH 7.5添加4.545 μ l 10mM肽DMSO原料将肽稀释到90 μ M。将75 μ l等分试样转移到96孔培养盘的一列8个孔中。向各孔添加20 μ l含2.5mM胱氨酸的100mM Tris-Cl, pH 7.5。新鲜制备以下浓度的100mM Tris-Cl, pH7.5中的半胱氨酸储备溶液:400mM、200mM、80mM、44mM、22mM、11mM、5.5mM以及空白。在时间0,向55 μ l胱氨酸/肽溶液添加25 μ l各半胱氨酸储备溶液,并且在室温下培育混合物40min。通过添加20 μ l 5M乙酸淬灭样品并且通过逆相HPLC分析。计算氧化肽的部分并且如能斯特方程(Nernst equation)所定义针对所计算的氧化还原电势(ORP)绘图。下文显示保留一半氧化肽的ORP。

[1354]

[半胱氨酸], mM	[胱氨酸], mM	ORP, mV
1.375	0.5	-176
2.375	0.5	-194
5.5	0.5	-213
11	0.5	-231
20	0.5	-247
50	0.5	-271
100	0.5	-290

[1355] 表3提供表明多种本发明的肽单体和二聚体的效能、选择性和稳定性的数据。肽单体或肽二聚体子单元的氨基酸序列提供于表3A中,从左到右显示从N末端到C末端,并且由序列识别符编号识别。各肽的随附数据显示于表3B和3C中。二聚体由圆括号后面加下标2来表示。N末端和C末端基团例如分别指示Ac和NH₂。二聚体在其单体子单元的C末端处连接,并且连接子表示在肽序列的右侧。所示肽序列中的每一个在位于位置4和位置10处的氨基酸残基(例如Pen和Pen)之间包括二硫键。表4提供证明本发明的肽单体化合物和肽二聚体化合物的更高效能、选择性和稳定性的比较数据。肽单体或肽二聚体子单元的氨基酸序列提供于表4A中,从左到右显示从N末端到C末端,并且由序列识别符编号识别。各肽的随附数据

显示于表4B和4C中。二聚体由圆括号后面加下标2来表示。N末端和C末端基团例如分别指示Ac和NH₂。所示肽序列中的每一个在位于位置4和位置10处的氨基酸残基(例如Pen和Pen)之间包括二硫键。对于稳定性分析数据,分析法进行不同持续时间,因此 $t_{1/2}$ 大于某一值的指示意思是在可以测得半衰期之前在所述时间停止分析。对于不显示包含两个Pen残基的肽的数据的DTT分析,预测的DTT分析稳定性超过二小时。

[1356]

表 3-A. 说明性肽单体和肽二聚体的序列和结构

SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	β-E	k	NH2)2	DIG			
2			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	f	e	k	NH2)2	DIG			
3			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-CF3)	e	k	NH2)2	DIG			
4		(Ac)	k	C	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	k	NH2)2	DIG				
5	DIG	(Ac)	k	C	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	k	NH2)2	DIG				
6		DIG	NH2	C	N-Me-R	S	D	T	L	C	W	NH2						
7		DIG	NH2	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	f	NH2						
8			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	e	k	NH2				
9			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	e	k	NH2				
10			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	D-1-Nal	E	k	NH2				
11			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	D-2-Nal	E	k	NH2				
12			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	e	N-Me-k	NH2				
13			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	e	N-Me-k	NH2				
14			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	HPhe	e	k	NH2				
15			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E	N-Me-k	NH2				
16			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(2,4-二 Cl)	E	k	NH2				
17			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(3,4-二 Cl)	E	k	NH2				
18			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	E	N-Me-k	NH2				
19			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	HPhe	E	k	NH2				
20	PEG13		NH2	C	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	NH2						
21	PEG25		NH2	C	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	NH2						
22			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	E	k	NH2)2	DIG			
23			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	Y	k	NH2)2	DIG			
24			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	E	k	NH2)2	DIG			
25			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	H	E	k	NH2)2	DIG			
26			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	H	Y	k	NH2)2	DIG			
27			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	y	k	NH2)2	DIG			
28			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	w	E	k	NH2)2	DIG			
29			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	e	k	NH2)2	DIG			
30			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	f	E	k	NH2)2	DIG			
31			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	N-Me-E	k	NH2)2	DIG			
32			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	e	k	NH2)2	DIG			
33			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	e	k	NH2)2	DIG			
34			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	D-1-Nal	E	k	NH2)2	DIG			

[1357]

SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
35			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	D-2-Nal	E	k	NH2	DIG			
36			(Ac)	C	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	NH2	PEG13				
37			(Ac)	C	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	NH2	PEG25				
38			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	e	N-Me-k	NH2	DIG			
39			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	e	N-Me-k	NH2	DIG			
40			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	HPhe	e	k	NH2	DIG			
41			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E	N-Me-k	NH2	DIG			
42			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(2,4-二Cl)	E	k	NH2	DIG			
43			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(3,4-二Cl)	E	k	NH2	DIG			
44			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	E	N-Me-k	NH2	DIG			
45			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	HPhe	E	k	NH2	DIG			
46			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	D	L	Pen	W	E	k	NH2				
47			Ac	Pen	N-Me-R	S	丙酸 (Prop acid)	T	L	Pen	W	E	k	NH2				
48			Ac	Pen	N-Me-R	d	D	T	L	Pen	W	E	k	NH2				
49			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	P	k	NH2			
50			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	HPhe	k	NH2				
51			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	Aic	k	NH2				
52		NH2	β -Ala	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	NH2					
53		NH2	β -Ala	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	NH2					
54	DIG	(NH2)	β -Ala	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	NH2					
55			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dap	NH2				
56			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dab	NH2				
57			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	NH2					
58			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	NH2					
59			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dap	NH2				
60			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dap	Ac				
61			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dab	NH2				
62			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dab	Ac				
63			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dap	Ac				
64			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	Dab	Ac				
65			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	k	Ac				
66			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	Ac				
67			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	k	NH2	DIG			
68			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2	DIG			
69			Ac	Pen	N-Me-R	S	D(OMe)	T	L	Pen	W	E	k	NH2				生物素

[1358]

SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
70			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2				(生物素)
71			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2	IDA	生物素		
72			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2	IDA	PEG4	生物素	
73			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D(OMe)	T	L	Pen	W	E	k	NH2)2	DIG			
74			Ac	D-Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2				
75			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E	NH2					
76			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	OH)2	DIG				
77			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	N-Me-K	NH2)2	DIG				
78			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	k	OH)2	DIG			
79			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	Bjp	k	NH2)2	DIG			
80			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Tic	e	k	NH2)2	DIG			
81			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	k	NH2)2	IDA	PEG4	生物素	
82			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	Q	k	NH2)2	DIG			
83			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	N	k	NH2)2	DIG			
84			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	Cit	k	NH2)2	DIG			
85			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	F	k	NH2)2	DIG			
86			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E(OMe)	k	NH2)2	DIG			
87			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	D	k	NH2)2	DIG			
88			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	k	NH2					
89			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	e	k	NH2				
90			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	k	NH2	DIG				
91			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	f	k	NH2)2	DIG			
92			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	y	k	NH2)2	DIG			
93			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	C	Tic	e	k	NH2)2	DIG			
94			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	P	k	NH2)2	DIG			
95			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	P	K	NH2)2	DIG			
96			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	p	K	NH2)2	DIG			
97			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	Dab	NH2)2	DIG			
98			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(2-氨基甲酰基)	e	k	NH2)2	DIG			
99			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(3-氨基甲酰基)	e	k	NH2)2	DIG			
100			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	e	k	NH2)2	DIG			
101			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(2,4-Cl)	e	k	NH2)2	DIG			
102			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(3,4-Cl)	e	k	NH2)2	DIG			

[1359]

SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
103			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-OMe)	e	k	NH2)2	DIG			
104			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	h	k	NH2)2	DIG			
105			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	F(4-COOH)	k	NH2)2	DIG			
106			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	e	k	NH2)2	DIG			
107			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-F)	e	k	NH2)2	DIG			
108			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	e	k	NH2)2	DIG			
109			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	Tic	k	NH2)2	DIG			
110			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	w	k	NH2)2	DIG			
111			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	f	k	NH2)2	DIG			
112			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	h	k	NH2)2	DIG			
113			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	l	k	NH2)2	DIG			
114			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	r	k	NH2)2	DIG			
115			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	Tic	k	NH2)2	DIG			
116			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	t	k	NH2)2	DIG			
117			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	f	k	NH2)2	DIG			
118			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	h	k	NH2)2	DIG			
119			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	l	k	NH2)2	DIG			
120			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	r	k	NH2)2	DIG			
121			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	Tic	k	NH2)2	DIG			
122			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4CF3)	e	k	NH2)2	DIG			
123			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Y	e	k	NH2)2	DIG			
124			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	H	e	k	NH2)2	DIG			
125			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	E	k	NH2)2	DIG			
126			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	E	N-Me-K	NH2)2	DIG			
127			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	OH						
128			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	OH					
129			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	E	k	NH2)2	DIG			
130			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	b-H-E	k	NH2)2	DIG			
131			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	E	k	NH2)2	DIG			
132			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	b-H-E	k	NH2)2	DIG			
132			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	b-H-E	k	NH2)2	DIG			
133			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4tBu)	E	N-Me-K	NH2)2	DIG			
134			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	E	k	NH2)2	DIG			
135			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	b-H-E	k	NH2)2	DIG			
136			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	E	N-Me-K	NH2)2	DIG			
137			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	b-H-E	k	NH2)2	DIG			
138			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E	N-Me-K	NH2)2	DIG			

乙酸盐

[1360]

SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
139			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-CN)	b-H-E	k	NH2	DIG			
140			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	t	k	NH2	DIG			
141			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	b-H-E	N-Me-K	NH2	DIG			
142			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	1-Nal	b-H-E	N-Me-K	NH2	DIG			
143			Cyclo	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E]						
144			Cyclo	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E]						
145			Cyclo	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e]						
146			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	b-H-E	OH					
147			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	E	N-Me-K	NH2	DIG			
148			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-COOH)	b-H-E	N-Me-K	NH2	DIG			
149			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	N-Me-K	NH2	DIG			
150			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Bip	b-H-E	N-Me-K	NH2	DIG			
151			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	OH						
152			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	OH					
153			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2				
154			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	Tic	b-H-E	NH2					
155			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	b-H-E	NH2					
156			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	V	L	Pen	2-Nal	e	NH2					
157			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	F	L	Pen	2-Nal	e	NH2					
158			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	Cha	L	Pen	2-Nal	e	NH2					
159			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	L	L	Pen	2-Nal	e	NH2					
160			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	I	L	Pen	2-Nal	e	NH2					
161			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	hL.eu	L	Pen	2-Nal	e	NH2					
162			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	F	Pen	2-Nal	e	NH2					
163			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	Q	Pen	2-Nal	e	NH2					
164			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	Y	Pen	2-Nal	e	NH2					
165			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	NH2					
166			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2	IDA			
167			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2	IDA	PEG4		
168			(Ac)	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	OH	DIG			
169			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	b-H-E	b-H-E	k	4,4,4-三氟丁酸		
170			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	b-H-E	b-H-E	k	己酸		
171			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	b-H-E	b-H-E	k	异戊酸		
172			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	b-H-E	b-H-E	k	棕榈酰氯		
173			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	b-H-E	b-H-E	k	月桂酰氯		

[1361]

SEQ ID NO:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
174			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)		b-H-E		k	油酰氯		
175			Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)		b-H-E		k	肉豆蔻酰氯		
176		己酸	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)		b-H-E	k	NH2				
177		异戊酸	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)		b-H-E	k	NH2				
178		棕榈酰氯	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)		b-H-E	k	NH2				
179		月桂酰氯	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)		b-H-E	k	NH2				
180		油酰氯	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)		b-H-E	k	NH2				
181		肉豆蔻酰氯	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)		b-H-E	k	NH2				
182			(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2)2	IDA	Alexa-488		
182			(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2)2	IDA	Alexa-488		
183			(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2)2	IDA	Alexa-647		
184			(13C(2)-Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2)2	DIG			
185			(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	13C(5)L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2)2	DIG			
186			(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	I	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2)2	IDA			
187			(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	Q	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2)2	IDA			
188			(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	I	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	b-H-E	k	NH2)2	IDA	Alexa-647	
189			(Ac	Pen	N-Me-R	S	Q	I	Q	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2)2	DIG			
190			(Ac	Pen	N-Me-R	S	Q	I	Q	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2)2	IDA			
191			(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	D	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2)2	IDA			
192			(Ac	Pen	N-Me-R	S	Q	I	Q	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	b-H-E	k	NH2)2	IDA	Alexa-647	
193			(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	D	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	b-H-E	k	NH2)2	IDA	Alexa-647	

[1362] 表3-B. 说明性肽单体和二聚体的效能、选择性和稳定性

SEQ ID NO:	效能 ($\alpha 4\beta 7$)			选择性 ($\alpha 4\beta 1$)		PBMC IC50 (nM)	稳定性 SIF t1/2 (min)
	$\alpha 4\beta 7$ ELISA IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 7$ 细胞 (Hu) IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 7$ 细胞 (Mu) IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 1$ ELISA IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 1$ 细胞 IC50 (nM)		
1		>50					>180
2		>100					>180
3		>25					>180
4		>10					<20
5		>50					6
6		>50					
7		>1,000					
8	>25						
9	>10	>100					
10	>10						
11	>25						
12	>25						
13	>10	>100					
14	>25						
15	≤ 10						
16	>10						
17	>10						
18	>10			>500			
19	>10						
20		>50					
21		>50					
22	≤ 10	≤ 10		>100			<20
23		≤ 10		>100			<20
24	≤ 10	≤ 10		>100			56
25		>10					
26		>100					
27		>25					>180
28		>50					
29	≤ 10	>10					>180
30		>100					
31		>50					
32	≤ 10	>10		>100			>180
33	≤ 10	>10		>100	>100,000		>180
34		>25					
35		>100					
36		>50					
37		>100					
38	≤ 10	≤ 10		>100			>180
39		>10					>180
40	≤ 10	>100					
41	≤ 10	≤ 10		>100			>180
42	≤ 10	≤ 10		>100			51, 49
43	≤ 10	>10		>100			21
44	≤ 10	≤ 10	≤ 10	>100			>180

[1363]

SEQ ID NO:	效能 ($\alpha 4\beta 7$)			选择性 ($\alpha 4\beta 1$)		PBMC IC50 (nM)	稳定性 SIF t1/2 (min)
	$\alpha 4\beta 7$ ELISA IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 7$ 细胞 (Hu) IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 7$ 细胞 (Mu) IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 1$ ELISA IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 1$ 细胞 IC50 (nM)		
45		>25					37
46	>1,000						>180
47	>1,000						>180
48	>1,000						>180
49	>10						>180
50	>10						104
51	>25						180
52	>10	>100					117
53	>10						>180
54		>25		>100			32
55		>100					>180
56		>500					>180
57							
58							
59		>10,000					
60		>1,000					
61		>1,000					
62		>1,000					
63		>1,000					
64		>1,000					
65		>10,000					
66		>10,000					
67	≤ 10	≤ 10	≤ 10	>100	>100,000		121
68	≤ 10	>25	≤ 10	>500	>100,000	>100	>300
69	>10	>100					
70		>25					
71		>25					
72		>25					
73	≤ 10	≤ 10					
74							
75		>50					
76		>10					
77		>100					>180
78	≤ 10	≤ 10	≤ 10	>100	>100,000		
79							
80		>50					>180
81							
82		>50					
83		>50					
84		>10					<20
85		≤ 10					
86		≤ 10	≤ 10				
87		>25					
88	>10						
89	>25						
90							

[1364]

SEQ ID NO:	效能 ($\alpha 4\beta 7$)			选择性 ($\alpha 4\beta 1$)		PBMC IC50 (nM)	稳定性 SIF t1/2 (min)
	$\alpha 4\beta 7$ ELISA IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 7$ 细胞 (Hu) IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 7$ 细胞 (Mu) IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 1$ ELISA IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 1$ 细胞 IC50 (nM)		
91		>100					
92		>50					
93		>500					
94		>100					
95		>100					
96		>50					
97		≤ 10					
98		>50					
99		>100					>180
100		≤ 10					
101		>50					
102		>100					
103		>25					
104		>100					35
105		>50					
106		≤ 10					
107		>25					>180
108		>10					
109		>100					
110		>10					
111		>100					
112		>50					
113		>500					
114		>100					
115		>100					
116		>50					
117		>100					
118		>25					
119		>500					
120		>1,000					
121		>100					
122		>50					
123		>50					
124		>100					
125		>100					
126		>1,000					
127		>100					35hr
128		>50					180
129	≤ 10	≤ 10		>100		≤ 10	>360(13hr)
130	≤ 10	≤ 10		>100		≤ 10	>360(16hr)
131	≤ 10	≤ 10		>100			>360(9hr)
132	≤ 10	≤ 10	≤ 10	>100	>100,000	≤ 10	>360(10.7h)
132	≤ 10	≤ 10	≤ 10	>500		≤ 10	11hr
133	≤ 10	≤ 10		>100		≤ 10	>360(11hr)
134	≤ 10	≤ 10		>100			
135		≤ 10					

[1365]

SEQ ID NO:	效能 ($\alpha 4\beta 7$)			选择性 ($\alpha 4\beta 1$)		PBMC IC50 (nM)	稳定性 SIF t1/2 (min)
	$\alpha 4\beta 7$ ELISA IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 7$ 细胞 (Hu) IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 7$ 细胞 (Mu) IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 1$ ELISA IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 1$ 细胞 IC50 (nM)		
136		≤ 10					
137	≤ 10	≤ 10		$> 1,000$			
138	> 10	> 10					
139		≤ 10					
140		> 10					
141	≤ 10	≤ 10		> 500			
142	≤ 10	≤ 10		> 500		> 50	
143	250	$> 10,000$					
144	364	$> 10,000$					
145	504	$> 10,000$					
146		> 50	> 50	$> 1,000$			
147	≤ 10	≤ 10	≤ 10	> 100		≤ 10	> 300
148	≤ 10	≤ 10	≤ 10	> 100			> 300
149	≤ 10	≤ 10	≤ 10	> 500		≤ 10	> 300
150	≤ 10	≤ 10	≤ 10	$> 1,000$			> 300
151	> 10	> 50					187
152	≤ 10	≤ 10	≤ 10	> 100		> 25	147
153	> 10	> 10	> 10	$> 1,000$			13.6hr
154		> 100	$> 1,000$	$> 1,000$			
155		> 25	> 25	$> 1,000$			
156		> 100					
157		$> 1,000$					
158		$> 1,000$					
159		$> 1,000$					
160		$> 1,000$					
161		$> 1,000$					
162		$> 1,000$					
163		$> 1,000$					
164		$> 1,000$					
165		> 10				> 100	> 180
166		≤ 10				≤ 10	
167		≤ 10				≤ 10	
168		≤ 10				≤ 10	
169		> 10					
170		> 10					
171		> 10					
172		965					
173		> 100					
174		$> 1,000$					
175		> 500					
176		> 50					
177		> 50					
178		$> 1,000$					
179		> 100					
180		$> 1,000$					
181		$> 1,000$					

[1366]

SEQ ID NO:	效能 ($\alpha 4\beta 7$)			选择性 ($\alpha 4\beta 1$)		PBMC IC50 (nM)	稳定性 SIF t1/2 (min)
	$\alpha 4\beta 7$ ELISA IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 7$ 细胞 (Hu) IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 7$ 细胞 (Mu) IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 1$ ELISA IC50 (nM)	$\alpha 4\beta 1$ 细胞 IC50 (nM)		
182	≤10						>180
182	≤10	0					>180
183	≤10	0					>180 (466)
184							
185							
186		>100					
187		>100					
188		≤10					
189		>10,000					
190		>100,000					
191		>10,000					
192		>10,000					
193		>100,000					

[1367]

[1368] 对于IC50数据: ≤10是小于或等于10nM; >10是大于10nM并且小于或等于25nM; >25是大于25nM并且小于或等于50nM; >50是大于50nM并且小于或等于100nM; >100是大于100nM并且小于或等于500nM; >500是大于500nM并且小于或等于1,000nM; >1,000是大于1,000nM并且小于或等于10,000nM; >10,000是大于>10,000nM但小于或等于>100,000nM; 并且>100,000是大于100,000nM。对于稳定性数据: >180意思是实验在180分钟后停止并且未达到半衰期; >360意思是实验在360分钟之后停止并且未达到半衰期。

[1369] 表4-A肽单体和二聚体的比较-序列

[1370]

肽	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
194		Ac	C	R	S	D	T	L	C	G	E	NH2		
195		Ac	C	R	S	D	T	L	C	NH2				
196		Ac	C	R	S	D	T	L	C	G	E	K	NH2	
197		(Ac	C	R	S	D	T	L	C	G	E	K	NH2)2	PEG25
198		Ac	C	N-Me-R	S	D	T	L	C	G	E	NH2		
199		Ac	C	N-Me-R	S	D	T	L	C	G	E	K	OH	
200		(Ac	C	N-Me-R	S	D	T	L	C	K	OH)2	PEG25		
201		(Ac	C	N-Me-R	S	D	T	L	C	G	E	K	OH)2	DIG
202		Ac	C	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	k	NH2			
203		(Ac	C	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	k	NH2)2	IDA		
204		(Ac	C	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	NH2)2	DIG	
205		(Ac	C	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	E	k	NH2)2	DIG	
206		Ac	Pen	R	S	D	T	L	C	k	NH2			
207		(Ac	Pen	R	S	D	T	L	C	k	NH2)2	DIG		
208		Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	NH2		
209		(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	k	NH2)2	DIG	
210		Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E	k	NH2	
211		(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	NH2)2	DIG
212		(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	2-Nal	E	k	NH2)2	DIG
213		(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	b-h-E	k	NH2)2	DIG
214		(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	N-Me-k	NH2)2	DIG
215		(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	N-Me-K	NH2)2	DIG

[1371]

肽	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
216		(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	e	k	OH)2	DIG
217		(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	W	E	k	NH2)2	DIG
218		(Ac	Pen	N-Me-R	S	D	T	L	Pen	F(4-tBu)	b-H-E	k	NH2)2	DIG

[1372] 表4-B肽单体和二聚体的比较--效能和选择性

[1373]

肽	ELISA $\alpha 4\beta 7$ IC50(nM)	ELISA_ $\alpha 4\beta 1$ IC50 (nM)	细胞粘附 $\alpha 4\beta 7$ IC50 (nM)	细胞粘附 $\alpha 4\beta 1$ IC50 (nM)	细胞粘附 $\alpha 4\beta 7$ 小鼠 IC50 (nM)	细胞粘附 PBMC IC50 (nM)
194	97	2020	590			
195	97	2880	1221			
196	87	4810	6660	>100,000		
197	36	964	301	>100,000		
198	20	1287	1120	>100,000		
199	58	>100,000	4691			
200	3	16667	96	>100,000		
201	1	1244	28			
202	87	1619	11049	>100,000		
203	7.5	700	200	>100,000	633	
204	2	463	22	>100,000		1277
205	2.4	444	26			
206	97					
207	26		49			
208	30.5		412			
209	2.3	368	24	>100,000	51	260
210	11	200	40	>100,000	60	517
211	3	302	22	>100,000	7.3	
212	2	70	2.5	>100,000	2.5	
213	4.7	539	12	>100,000	4.2	
214	4.1	436	2.5		1.1	24.5
215	2.2	270	3		0.9	16.5
216	2.8	247	4.2	>100,000	1	14.5
217	2.3	315	3.2	>100,000	1.2	
218	2.8	490	0.78	>100,000	0.5	2

[1374] 表4-C肽单体和肽二聚体的比较-稳定性

[1375]

肽	SIF (猪) Min	血浆 (大鼠) Min	SGF (猪) Min	肠道清洗液 (大鼠) Min	DTT Min	Cys/CySS (mV)
194	<1				5.5	
195	<1				4.7	
196	<4					
197						
198				30	4.5	
199	27	81	>360			
200	8	88	>360			
201	18	121	>360			
202	>360	>360			42	

[1376]

肽	SIF (猪) Min	血浆 (大鼠) Min	SGF (猪) Min	肠道清洗液 (大鼠) Min	DTT Min	Cys/CySS (mV)
203	>293	>360	>360		21	
204	>360	>360	>360	>180	27	-204
205	>360	>360			42	
206	26				52	
207	<20		>60	<10	35	-173
208	>360		>360		>120	<-300
209	>180	>180	>180	>180	>120	<-300
210	>300				>120	<-300
211	>300		>60	179	>120	
212	90		39	98	>120	
213	>180		>180			
214	>810	>360	>360	>360	>120	
215	>360	>360	>360	>360	>120	
216	>180	>180	>360	>360		
217	121	>120	>360	>180	>120	<-300
218	11hr	>360	>360	>360	>120	<-300

[1377] 实例3

[1378] 生物化学和细胞结合分析法中说明性肽二聚体分子的表征

[1379] 本发明的某些实施例涉及各自具有下文所示的氨基酸序列的两个肽单体子单元的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素拮抗剂肽二聚体:[1380] Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-[Phe(4-tBu)]-(β -homoGlu)-(D-Lys)(SEQ ID NO:225)。

[1381] 两个肽单体子单元各自在各肽单体子单元中存在的两个Pen残基之间含有分子内二硫键。两个肽单体子单元中的每一个含有N末端乙酰基,并且两个肽单体子单元在其C末端中的每一个经DIG连接子二聚产生在本文中称为肽X的肽二聚体,其在下文中图示:

[1382] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-Ser-Asp-Thr-Leu-Pen-(Phe(4-tBu))-(β -homoGlu)-(D-Lys)]₂-DIG(SEQ ID NO:302)。

[1383] 进行体外生物化学和细胞结合分析法来进一步表征肽X。

[1384] 生物化学和细胞结合分析法

[1385] 对 $\alpha 4\beta 7$ 和 $\alpha 4\beta 1$ 整合素进行生物化学竞争ELISA分析。针对 $\alpha 4\beta 7$ 的ELISA分析法是基于MAdCAM-1与固定 $\alpha 4\beta 7$ 的结合,而 $\alpha 4\beta 1$ ELISA依赖于可溶性 $\alpha 4\beta 1$ 与固定VCAM-1的结合。这些分析法描述于实例2中。在1mM Mg^{2+} 结合条件下,肽X的 IC_{50} 是3nM并且对 $\alpha 4\beta 7$ 和 $\alpha 4\beta 1$ 分别 $> 10,000nM$ 。另外,肽X的 IC_{50} 对于 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha L\beta 2$ 都 $> 100\mu M$ 。肽X对 $\alpha 4\beta 7$ T细胞的 IC_{50} 是1nM。

[1386] 肽X还阻断MAdCAM-1到表达 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的经转型细胞株的粘附。阻断人类B细胞类淋巴母细胞RPMI8866或小鼠T细胞TK1细胞株到MAdCAM-1的粘附的肽X IC_{50} 分别是0.72nM和0.50nM。

[1387] 肽X在细胞粘附分析法中具有高度选择性。人类Jurkat细胞株表达分别特异性粘附到VCAM-1或ICAM-1的 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha L\beta 2$ 整合素。在Jurkat/VCAM-1或Jurkat/ICAM-1细胞粘附分析法中,肽X在最大测试浓度下失活($IC_{50} > 100,000nM$)。总体来说,这些结果指示肽X对 $\alpha 4\beta 7$ 特异,并且不阻断 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha L\beta 2$ 整合素。

[1388] 肽X还阻断自人类PBMC供体分离的记忆T细胞的粘附。肽X阻断记忆T细胞到MAdCAM-1的粘附。使用自4种不同供体分离的细胞,肽X平均 IC_{50} 是1.3nM。相比之下,肽X在对 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha L\beta 2$ 特异的细胞粘附分析法中测试的最高浓度下失活(表5)。

[1389] 表5. 肽X针对自人类PBMC供体分离的记忆T细胞的效能。

[1390]

整合素	$\alpha 4\beta 7$	$\alpha 4\beta 1$	$\alpha L\beta 2$
配位体	MAdCAM-1	VCAM-1	ICAM-1
IC_{50} (nM)	1.3	$> 100,000$	$> 100,000$

[1391] 使用表面电浆子共振 (SPR) 进一步评估肽X的结合特性。合成含有经PEG连接子连接到肽X的生物素基团的肽X类似物(肽X-生物素)。还合成与肽X密切相关的具有以下结构的另一肽二聚体并且用生物素标记:

[1392] (Ac-Pen-(N-Me-Arg)-S-D-T-L-Pen-W-E-k-NH₂)₂-DIG (SEQ ID NO:67)

[1393] (肽Z)。

[1394] 维多珠单抗还用化学方式生物素化。将肽X-生物素、肽Z-生物素或生物素标记的维多珠单抗抗体固定到抗生蛋白链菌素涂布的SPR芯片上,并且测量可溶性 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的结合。感测器图谱显示肽X-生物素从 $\alpha 4\beta 7$ 整合素解离的计算半衰期是667分钟,或约11小时。这一半衰期非常长,并且可以由肽和整合素上结合的 Mn^{2+} 金属离子之间的紧密缔合引起。这些SPR研究还显示肽X-生物素的KD是15nM,它比生物素标记的维多珠单抗(59nM;表6)低3.8倍。另外,肽X-生物素的KD大体上低于肽Z-生物素的KD。总之,这些数据显示肽X的结合常数优于抗体维多珠单抗或密切相关的肽二聚体的结合常数。如SPR所测,肽X-生物素的 K_{on}/K_{off} 与维多珠单抗相当或优于维多珠单抗。

[1395] 表6. 肽X、肽Z和维多珠单抗的结合速率常数概述。

[1396]

	K_a ($M^{-1}sec^{-1}$)	K_d (sec^{-1})	解离半衰期 (min)	K_D (nM)
肽X-生物素	1120	0.0000173	668	15.4
肽Z-生物素	1048	0.0000546	211.54	52.10
维多珠单抗-生物素	4469	0.000266	43	59.5

[1397] 解离半衰期 $t_{1/2}$ (sec) = $\ln 2/k_d$

[1398] 使用席尔德分析(Schild analysis)测定肽X是否以简单竞争机制阻断MAdCAM与 $\alpha 4\beta 7$ 整合素结合。通过ELISA测量在不同肽X浓度下可溶性MAdCAM与固定 $\alpha 4\beta 7$ 整合素蛋白质的结合,并且结果显示通过提高MAdCAM浓度可以克服拮抗作用。这一结果指示肽X与 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的结合是可逆的。基于剂量反应偏移,使用整体拟合席尔德分析来测定席尔德斜率和平衡解离常数(KB)。斜率为约1,指示关于MAdCAM的抑制是正立体拮抗作用,并且并非变构拮抗作用。这表明肽X和MAdCAM结合于 $\alpha 4\beta 7$ 整合素上的同一位点。估算的KB值是1nM,其与不同分析法中的其它肽X效能值类似。

[1399] 体外FACS研究

[1400] 为了进一步评估人类血液中肽X的选择性,荧光染料Alexa 647在与用于连接生物素的相同位置处结合到肽X。肽X Alexa 647结合物(肽X-Alexa647)在RPMI8866/MAdCAM细胞粘附分析法($IC_{50}=0.15nM$)中有活性。肝素化人类全血补充有1mM $MnCl_2$,并且在室温下用肽X-Alexa647结合物或生物素化维多珠单抗染色1小时。固定(红细胞溶解)和洗涤样品。维多珠单抗样品分别在室温下使用用于染色的抗生蛋白链菌素Alexa 647染色30分钟。使用FACS分析评定肽或维多珠单抗到广泛范围的细胞类型的结合,包括NK细胞、嗜碱性球、单核球、嗜酸性球、嗜中性球、CD4原生细胞、CD4记忆T细胞、CD8原生T细胞、CD8记忆T细胞以及B细胞。图10显示与人类全血一起在1mM $MnCl_2$ 存在下培育的肽X-Alexa647或结合到Alexa Fluor 647的维多珠单抗的结合特异性。表3显示全血中几乎相同的维多珠单抗和肽X的结合特异性。表7中所示的维多珠单抗的结合特异性还与文献(佐勒(Soler)等人,JPET330:864--875,2009)中报道的非常类似。

[1401] 表7. 全血中维多珠单抗或肽X-Alexa647 (1nM) 的结合特异性。

[1402]	阳性染色%	
	维多珠单抗	肽 X-Alexa 647
CD4 原生 T 细胞	55	51
CD4 记忆 T 细胞	22	20
CD8 原生 T 细胞	53	52
CD8 记忆 T 细胞	36	36
CD19+ B 细胞	85	78
[1403] NK 细胞 CD16+ 56+	42	45
嗜碱性球	86	87
单核球	7	7
嗜酸性球	91	92
嗜中性球	0.45	0.35

[1404] 还通过FACS分析食蟹猕猴的血液。这些研究显示表达 $\alpha 4\beta 7$ 的细胞可以同时结合维多珠单抗和肽X。因此,肽X结合于 $\alpha 4\beta 7$ 上不同于维多珠单抗结合位点的位点。

[1405] 还测试食蟹猕猴血液中与 $\alpha E\beta 7$ 整合素的结合。食蟹猕猴血液与1nM肽X-Alexa647一起培育,并且通过FACS分析表达 $\alpha 4\beta 7$ 或 $\alpha E\beta 7$ 的细胞。对于CD4记忆T细胞,肽X-Alexa647结合于 $\alpha 4\beta 7^+$ 而非 $\alpha E\beta 7^+$ 细胞。与 $\alpha 4\beta 7$ 的结合是特异性的,因为其可在大量过量(1 μM)未标记的肽X存在下阻断。因此在这些条件下,可以推断肽X结合 $\alpha 4\beta 7$ 而非 $\alpha E\beta 7$ 。

[1406] 实例4

[1407] 说明性肽二聚体分子的体内表征

[1408] 还在动物研究(包括食蟹猕猴中的药物动力学研究和小鼠DSS结肠炎模型中的功效研究)中测定肽X的体内药物动力学和功效特征。

[1409] 食蟹猕猴中的药物动力学研究

[1410] 为了测定经口投予肽X之后的组织暴露,向食蟹猕猴给予12.5mg/kg、25mg/kg或75mg/kg的肽X PO QD持续8天。媒剂是50mM磷酸盐缓冲液,pH 7。食蟹猕猴中的经口生物可用性(%F)是约0.3%。在最后一次给药之后4小时收集样品。肽X含量通过质谱分析法测量并且以nM作为单位显示于表8中,表明肠道组织中的肽X暴露比血浆中高得多。

[1411] 表8. 食蟹猕猴组织中的肽X暴露

[1412]

剂量 (mg/kg)	血浆	结肠	小肠	肠系膜淋巴结
12.5	2	4157	661	1501
25	5	1549	293	138
75	21	15460	7842	1980

[1413] 为了进一步评估高等物种中肽X的体内特性,向食蟹猕猴给予肽X持续7天。每天一次经口(鼻胃管插管)给予。在第0天(给药之前)和第6天(最后一次给药之后1小时)收集全血(约3.5mL)用于PK和PD分析。第6天,还从未给药动物收集血液。对于PD,使用FACS分析测量受体占有率,下调 $\alpha 4\beta 7$ 表达和表达整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的T细胞的循环含量。表9显示测试基团的组构。

[1414] 表9.7天食蟹猕猴研究的测试基团的组构

群组编号	测试物品	剂量 (mg/kg/天)	动物数目	
			雄性	雌性
[1415] 1	肽 X	12.5	2	2
2	肽 X	25	2	2
3	肽 X	75	2	2

[1416] 对于FACS分析,来自食蟹猕猴的肝素化全血用两组抗体中的每一个染色来评估(1)肽X处理样品中 $\alpha 4\beta 7$ 受体占有程度和(2)循环 $\alpha 4\beta 7^+$ 、 $\alpha E\beta 7^+$ 以及 $\alpha 4\beta 7^+\alpha E\beta 7^+$ 淋巴细胞亚群的丰度。评定记忆CD4T细胞、原生CD4T细胞以及B细胞内的受体占有率和整合素表达。为了评估受体占有率,全血样品首先用1mM $MnCl_2$ 处理以允许肽X结合,接着预先培育 $\pm 1\mu M$ 未标记的肽X来完全占据(即阻断) $\alpha 4\beta 7$ 受体。阻断和未经阻断的样品用1nM Alexa 647标记的肽X染色,随后用针对 $\alpha 4\beta 7$ 、CD45、CD4、CD45RA以及CD19的抗体染色。加工样品来溶解红血球和固定白血球,随后是用第二步骤试剂(抗生蛋白链菌素-BV421)染色和洗涤步骤。为了评定整合素表达和细胞亚群丰度,除了针对CD45、CD4、CD45RA以及CD19的抗体之外,全血样品用针对 $\alpha 4$ 、 $\beta 7$ 以及 αE 的抗体染色。加工样品以溶解红血球和固定白血球,随后是用第二步骤试剂(抗生蛋白链菌素-BV421)染色和洗涤步骤。全部经染色的样品通过流动式细胞量术分析,收集恒定样品体积以允许计算绝对细胞计数。

[1417] 图14显示血液中的受体占有率百分比随着经口剂量增加,并且最高剂量下的受体占有率超过90%。

[1418] 图15显示各动物的受体占有率百分比对比肽X血浆浓度。通过外推法估算约

0.35nM的肽X血浆浓度足以占据血液中50% α 4 β 7受体。

[1419] 图16展示CD4记忆T细胞上的 α 4 β 7表达在全部剂量下都降低。这与诱发一些 α 4 β 7内化的肽X结合相符。

[1420] 还测量循环 α 4 β 7+记忆T细胞的含量。图17显示肽X给药引起根据全部CD4细胞标准化的 α 4 β 7+记忆T细胞的百分比增加。这与小鼠研究类似。阻断 α 4 β 7+记忆T细胞复位到肠道，导致其再分布到血液。

[1421] 肽X对DSS小鼠中 α 4 β 7记忆T细胞的运输的作用

[1422] 在小鼠DSS结肠炎模型中显示肽X对记忆T细胞运输的作用。这一研究显示肽X通过从肠道淋巴性组织向血液和脾脏分流 α 4 β 7记忆T细胞来影响T细胞复位。

[1423] 通过从第0天到第5天暴露于3%DSS处理的饮用水在C57BL/6雄性小鼠(每组10只动物)中诱发结肠炎,此时将动物转移到标准饮用水。每天一次记录动物死亡情况,并且对存活动物称重并且目测腹泻和/或血便的存在。在第9天即将处死之前,使用视频内窥镜检查评定全部动物中的结肠炎严重程度,并且所得图像由对群组身份不知情的观察者对结肠炎严重程度进行评分。

[1424] 在第0天开始,每天两次向小鼠给予经口剂量的媒剂/模拟对照(第1组)或肽X(第2组:10mg/kg,PO,BID)。第9天,仅投与AM治疗剂量。还在第2组的动物的饮用水中投予0.2mg/mL浓度的肽X。测量第1组和第2组的饮用水瓶子重量,并且使用耗水量来评估经饮用水摄入的肽剂量。基于每日耗水量,估算出来自经口管饲和饮用水的组合的平均每日肽X剂量是49mg/kg。

[1425] 第9天,在最终管饲剂量投予之后约四个小时处死小鼠。从各动物收集脾脏、派氏淋巴结(PP)、肠系膜淋巴结(MLN)以及血液并且针对TH记忆细胞上 α 4和 β 7表达的FACS分析进行加工。在同一天进行记录和FACS分析。

[1426] 这些研究显示用肽X处理对体重减轻、流体摄入、结肠重量或长度、或血便和腹泻的存在(数据未显示)没有显著作用。用肽X处理对内窥镜检查评分具有显著作用,使评分从 2.60 ± 1.6 (媒剂)到 1.78 ± 1.5 (肽X)(平均值 \pm SD;图8)减少了32%。内窥镜检查图像的目测评定指示肽X与媒剂对照物相比降低结肠脆度并且提高粘膜愈合(图9)。

[1427] 用肽X处理对血液和脾脏中的记忆T细胞群体具有显著作用(图10)。每毫升血液的全部 α 4 β 7记忆细胞有42%增加(10A),并且从脾脏回收的全部 α 4 β 7记忆细胞有73%增加(10B)。对于血液和脾脏,记忆细胞(作为TH细胞的百分比)和全部记忆细胞的数目也有显著增加。血液或脾脏中的细胞总数没有发现显著差异。

[1428] 用肽X处理对MLN和派氏淋巴结中的 α 4 β 7+记忆T细胞群体具有显著作用(图11)。与媒剂对照物相比,MLN(11A)和派氏淋巴结(11B)中 α 4 β 7+记忆细胞相对于全部细胞的百分比分别降低23%和55%。

[1429] 对于PK测量,在最后一次AM剂量之后约4小时从近端和远端结肠收集结肠区段并且通过质谱分析法分析。近端结肠中的暴露比远端结肠中的暴露高约3倍(图12)。血液中的肽X浓度与近端和远端结肠中相比分别低84倍和31倍。然而此时,血浆浓度比阻断 α 4 β 7结合到MAdCAM的肽IC₅₀值高约80倍。

[1430] 进行额外DSS结肠炎研究,其显示用肽X处理减少肠道淋巴性组织中的 α 4 β 7+T细胞并且将其重新定向到血液(图13)。在这9天DSS结肠炎研究中,C57BL/6小鼠从第1天到第6天

用3%DSS处理,并且换成标准水直到第10天。日常给药是PO BID加上用于肽X的饮用水,并且每3天25mg/kg IP抗 α 4 β 7抗体DATK32。收集PP和血液并且通过FACS分析 α 4 β 7+记忆T细胞的含量。

[1431] 慢性DSS结肠炎小鼠模型中肽抑制剂的功效

[1432] 为了进一步评估本发明的肽处理结肠炎的功效,使用慢性DSS结肠炎小鼠模型检查与媒剂对照物或抗体MECA 367和DATK32相比经口投予的肽X或另一肽(肽XX)的作用。肽XX是具有以下结构的二聚体,其中DIG连接两个肽单体的C末端:

[1433] [Ac-Pen-(N-Me-Arg)-S-D-T-L-Pen-W-(β -HomoGlu)-(D-Lys)-NH₂]₂-DIG (SEQ ID NO:213)。

[1434] 在这15天慢性DSS结肠炎研究中,BALB/c小鼠用2.5%DSS持续处理。肽X给药是饮用水中55mg/kg/天、17mg/kg/天或6mg/kg/天。肽XX给药是10mg/kg PO BID加上饮用水中的0.2mg/ml。抗 α 4 β 7Ab DATK32以25mg/kg IP每3天给予一次,并且抗MAdCAM Ab MECA 367以8mg/kg IP每天给予一次。记录后,远端结肠区段针对组织病理学固定并且针对使用抗 β 7抗体M293的 β 7+细胞IH染色加工。

[1435] 图18显示肽XX使结肠宏观和组织病理学评分的降低比得上鼠类15天慢性DSS模型中的抗体。

[1436] 图19显示肽XX减少 β 7+细胞向远端结肠的固有层中的浸润。

[1437] 图22显示全部剂量的肽X减少 β 7+细胞向远端结肠的固有层中的浸润。

[1438] 在向标准C57BL6小鼠(n=每组2只小鼠)经口投予媒剂或10mg/kg或90mg/kg与Alexa 488结合的肽X之后进行荧光成像。最后一次给药之后3小时捕获小鼠并且收集以下组织:3.8cm近端小肠和3.8cm远端结肠。样品固定于PFA中并且在OCT中冷冻,福马林固定和石蜡包埋。5微米切片用DAPI复染来观察核并且在40X下进行荧光显微镜检查。

[1439] 媒剂处理的动物显示在小肠或结肠中无荧光信号。10mg/kg PO处理的动物显示小肠中的信号聚集在腺窝(腺细胞)中。90mg/kg PO处理的动物在上皮细胞衬里、间质细胞以及腺细胞中显示弱信号,并且信号较强聚集在小肠粘膜中的腺窝和腺细胞中。结肠的上皮细胞加衬中存在弱信号。

[1440] 小肠样品还使用PFA固定的组织的抗Alexa 488抗体通过免疫组织化学检验。如图21中所示,在用10mg/kg或90mg/kg与Alexa 488结合的化合物X处理的动物的整个固有层或间质细胞中观测到化合物X染色。

[1441] 这些实例确定本发明的肽X和其它肽是具有最小全身暴露的 α 4 β 7整合素的选择性经口肽拮抗剂,并且在IBD鼠类模型中有效阻断T细胞复位和防止粘膜破坏。肽X和临床上验证的抗 α 4 β 7抗体维多珠单抗在多种分析法(包括细胞粘附和结合到人类CD4+记忆T细胞)中具有相当的效能和选择性。标准或硫酸葡聚糖钠(DSS)处理的小鼠和大鼠中的PK研究显示经口给药导致小肠、派氏淋巴结、结肠和肠系膜淋巴结(MLN)中的显著药物暴露,但在血液和尿液中没有显著可测量的含量。为了测量经口给药对内源性记忆T细胞运输的作用,向DSS小鼠每天一次经口给予肽X持续9天,并且通过FACS分析采集的组织。FACS分析显示CD4⁺CD44^高CD45RB^低 β 7⁺T细胞在MLN和派氏淋巴结中剂量依赖性减少,并且在脾脏和血液中相伴提高。体重减轻和粘膜损伤也如内窥镜检查所评定剂量依赖性减少。肽X还对多种胃肠(GI)液、代谢酶和肠道细菌显示稳定性。肽X显示对 α 4 β 7整合素有效的经口拮抗剂选择性。在鼠

类结肠炎模型中,肽X和相似类似物阻断T细胞运输并且将组织病理学降低到与路径特异性抗体相似的水平。在食蟹猕猴的血液中,肽X使血液受体占有率饱和并且增加 $\alpha 4\beta 7$ CD4T细胞的循环含量。肽X的低血液暴露和高GI暴露表明其在肠道淋巴性区室内局部起作用来阻断记忆T细胞病变。

[1442] 本文所述的全部公开案和专利申请案都以全文引用的方式并入本文中。

[1443] 本发明可以其它特性形式实施而不脱离本文广泛描述和下文中要求的其结构、方法或其它基本特征。所描述的实施例应视为在所有方面都仅为说明性而非限制性的。因此,本发明的范围由所附权利要求书而不是由前述描述指示。在权利要求书等效物的含义和范围内的所有改变都涵盖在其范围内。

序列表

<110> 领导医疗有限公司
 <120> 新颖 α 4 β 7 肽单体和二聚体拮抗剂
 <130> PPTH-012/03W0
 <140> PCT/US2015/053558
 <141> 2015-10-01
 <150> 62/192, 934
 <151> 2015-07-15
 <150> 62/149, 257
 <151> 2015-04-17
 <150> 62/058, 510
 <151> 2014-10-01
 <150> 62/058, 506
 <151> 2014-10-01
 <160> 349
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 [0001] <220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
 <400> 1
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 2
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-Phe

[0002]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 2
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 3
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe(4-CF3)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 3
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 4
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0003]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Lys

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 4
 Lys Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Trp Lys
 1 5 10

<210> 5
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

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

<400> 7
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe
1 5

<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

[0005]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> 1-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> D-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 8
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
1 5 10

<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> 2-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> D-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 9
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
1 5 10

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0006]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> D-1-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 10
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
1 5 10

<210> 11
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-2-Nal

[0007] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 11
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 12
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> H-Phe

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Glu

[0009]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 14
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 15
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)

<223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-D-Lys
 <400> 15
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10
 <210> 16
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
 [0010] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(2, 4-C1)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
 <400> 16
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10
 <210> 17
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
1 5 10

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> H-Phe

[0012]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 19
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<400> 20
Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp
1 5

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

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<400> 21
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp
 1 5

<210> 22
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0013] <220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 22
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Tyr Glu Lys
 1 5 10

<210> 23
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> 2-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 23
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Tyr Lys
1 5 10

[0014]

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> 1-Nal

<220>
<221> MOD_RES

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 26
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa His Tyr Lys
 1 5 10

<210> 27
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

[0016] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 27
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Tyr Lys
 1 5 10

<210> 28
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Trp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 28
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

[0017]

<210> 29
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> N-Me-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 31
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 32
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0019] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 32
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 33
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

[0020]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 33
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 34
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> D-1-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 34
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
1 5 10

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

[0021]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> D-2-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 35
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
1 5 10

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys

<400> 36
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys
 1 5

<210> 37
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0022] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys

<400> 37
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys
 1 5

<210> 38
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N-Me-D-Lys

<400> 38
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

[0023] <210> 39
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> I-Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> N-Me-D-Lys

<400> 44

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
1 5 10

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

[0027]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> H-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> D-Lys

<400> 45

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 46
 Xaa Arg Ser Asp Asp Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 47
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

[0028] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Lys

<400> 47
 Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5

<210> 48
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Asp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 48
 Xaa Arg Asp Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 49
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

[0029]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> D-Lys

<400> 49
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Pro Lys
 1 5 10

<210> 50
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

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

<400> 51
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Xaa Lys
 1 5 10

<210> 52
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> β -Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3).. (3)
 <223> N-Me-Arg

[0031] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Pen

<400> 52
 Ala Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
 1 5 10

<210> 53
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> β -Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3).. (3)
 <223> N-Me-Arg

<220>

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> D-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> Dap

<400> 55

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa
1 5 10

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0033]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> D-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> Dab

<400> 56

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa
1 5 10

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<400> 57
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
1 5

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

[0034]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> D-Glu

<400> 58
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
1 5

<210> 59
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> Dap

<400> 59

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa
1 5 10

<210> 60

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

[0035]

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> Dap

<400> 60

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa
1 5 10

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<222> (9)..(9)
<223> D-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Dab

<400> 64
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa
1 5 10

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

[0038]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> D-Lys

<400> 65
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5 10

<210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 66
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 67
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0039] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 67
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 68
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 68
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 69
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0040]

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Asp(OMe)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 69
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

	1	5	10
	<210> 70		
	<211> 10		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成肽		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (1).. (1)		
	<223> Pen		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (2).. (2)		
	<223> N-Me-Arg		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (7).. (7)		
	<223> Pen		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (9).. (9)		
	<223> D-Glu		
[0041]	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (10).. (10)		
	<223> D-Lys		
	<400> 70		
	Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys		
	1	5	10
	<210> 71		
	<211> 10		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成肽		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (1).. (1)		
	<223> Pen		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (2).. (2)		
	<223> N-Me-Arg		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (7).. (7)		
	<223> Pen		

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Asp(OMe)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 73
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

[0043]

<210> 74
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 74
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1	5	10
<210> 75		
<211> 9		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成肽		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (1).. (1)		
<223> Pen		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (2).. (2)		
<223> N-Me-Arg		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (7).. (7)		
<223> Pen		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (8).. (8)		
<223> 2-Nal		
[0044]	<400> 75	
	Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu	
	1	5
<210> 76		
<211> 9		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成肽		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (1).. (1)		
<223> Pen		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (2).. (2)		
<223> N-Me-Arg		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (7).. (7)		
<223> Pen		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (9).. (9)		
<223> D-Lys		

<400> 76
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

[0045] <220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> N-Me-Lys

<400> 77
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys
1 5

<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>

<223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Tic
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
 <400> 80
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

[0047]

<210> 81
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
 <400> 81
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 82
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 82
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Gln Lys
 1 5 10

[0048]

<210> 83
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 83

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Asn Lys
1 5 10

<210> 84
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> Cit

[0049]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 84
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Xaa Lys
1 5 10

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> D-Lys

<400> 85

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Phe Lys

1 5 10

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

[0050]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> Glu(OMe)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> D-Lys

<400> 86

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

1 5 10

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 87
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Asp Lys
 1 5 10

<210> 88
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0051]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys

<400> 88
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Lys
 1 5

<210> 89
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> D-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> D-Lys

<400> 89

Xaa	Arg	Ser	Asp	Thr	Leu	Cys	Xaa	Glu	Lys
1				5					10

[0052]

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> 2-Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> D-Lys

<400> 90

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Lys
1 5

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

[0053]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> D-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> D-Lys

<400> 91

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Phe Lys
1 5 10

<210> 92

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 92
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Tyr Lys
 1 5 10

<210> 93
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0054]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Tic

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 93
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 94
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 94
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Pro Lys
1 5 10

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0055]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<400> 95
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Pro Lys
1 5 10

<210> 96
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Pro

<400> 96
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Pro Lys
 1 5 10

<210> 97
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0056] <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> Dab

<400> 97
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Xaa
 1 5 10

<210> 98
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<222> (8)..(8)
<223> Phe(3-氨甲酰基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> D-Lys

<400> 99
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

[0058]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Phe(4-COOH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> D-Lys

<400> 100
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 101
<211> 10
<212> PRT

<223> Phe(4-COOH)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> D-Lys

<400> 105

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Phe Lys

1 5 10

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

[0062]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> Phe(4-tBu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> D-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> D-Lys

<400> 106

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5 10

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-F)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Glu
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
- <400> 107
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 [0063] 1 5 10
- <210> 108
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Bip
- <220>

<400> 111
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Phe Lys
1 5 10

<210> 112
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

[0066] <220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> 1-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> D-His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 112
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa His Lys
1 5 10

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 113
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Leu Lys
 1 5 10

[0067]

<210> 114
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Arg

<220>
 <221> MOD_RES

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Thr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 116
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Thr Lys
 1 5 10

[0069]

<210> 117
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 117
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Phe Lys
 1 5 10

<210> 118
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

[0070]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-His

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 118
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa His Lys
 1 5 10

<210> 119
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> 2-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> D-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 119
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Leu Lys
1 5 10

[0071]

<210> 120
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> 2-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)

<223> D-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<400> 120

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Arg Lys

1 5 10

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-Me-Arg

[0072]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> 2-Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Tic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<400> 121

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Xaa Lys

1 5 10

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-CF3)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Glu
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
- <400> 122
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 [0073] 1 5 10
- <210> 123
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Glu
- <220>

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> Phe(4-tBu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> D-Lys

<400> 125

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

[0075]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> Phe(4-tBu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> N-Me-Lys

<400> 126

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 127

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<400> 127
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp
1 5

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

[0076]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<400> 128
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
1 5

<210> 129
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Phe(4-COOH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 129
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 130
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0077]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Phe(4-COOH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 132
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 133
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0079] <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 133
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 134

<223> Bip

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> β -Homo-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> D-Lys

<400> 135

Xaa	Arg	Ser	Asp	Thr	Leu	Xaa	Xaa	Glu	Lys
1				5					10

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

[0081]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> Bip

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> N-Me-Lys

<400> 136

Xaa	Arg	Ser	Asp	Thr	Leu	Xaa	Xaa	Glu	Lys
1				5					10

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
- <400> 137
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 [0082] 1 5 10
- <210> 138
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal
- <220>

<400> 141
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 142
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

[0085] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 142
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 143
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<400> 143
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 144
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

[0086]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<400> 144
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
 1 5

<210> 145
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> D-Glu

<400> 145

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu

1

5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

[0087]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> β -Homo-Glu

<400> 146

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu

1

5

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe(4-COOH)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 147
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 148
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0088]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe(4-COOH)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 148

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 149
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Phe(4-tBu)

[0089]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> β -Homo-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> N-Me-Lys

<400> 149
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 150
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Phe(4-tBu)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<400> 152
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu
1 5

[0091]

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Phe(4-tBu)

<220>

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> 2-Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> β -Homo-Glu

<400> 155

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

[0093]

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> 2-Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> D-Glu

<400> 156

Xaa Arg Ser Asp Val Leu Xaa Xaa Glu
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> 2-Nal

[0094] <220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> D-Glu

<400> 157
Xaa Arg Ser Asp Phe Leu Xaa Xaa Glu
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5).. (5)
<223> Cha

<220>

<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 2-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Glu

<400> 158
Xaa Arg Ser Asp Xaa Leu Xaa Xaa Glu
1 5

<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

[0095]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 2-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> D-Glu

<400> 159
Xaa Arg Ser Asp Leu Leu Xaa Xaa Glu
1 5

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Glu

<400> 160
 Xaa Arg Ser Asp Ile Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

[0096]

<210> 161
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5).. (5)
 <223> hLeu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Glu

<400> 161
 Xaa Arg Ser Asp Leu Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 162
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

[0097] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> D-Glu

<400> 162
 Xaa Arg Ser Asp Thr Phe Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 163
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Glu

<400> 163
 Xaa Arg Ser Asp Thr Gln Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 164
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0098]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Glu

<400> 164
 Xaa Arg Ser Asp Thr Tyr Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 165
 <211> 9

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

[0099] <400> 165
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu
 1 5

<210> 166
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

[0105]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 174
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 175
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)

<223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
 <400> 175
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 176
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0106]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
 <400> 176
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 177
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

[0107] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 177
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 178
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>

1	5	10
<210> 180		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述: 合成肽		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (1).. (1)		
<223> Pen		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (2).. (2)		
<223> N-Me-Arg		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (7).. (7)		
<223> Pen		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (8).. (8)		
<223> Phe(4-tBu)		
[0109] <220>		
<221> MOD_RES		
<222> (9).. (9)		
<223> β -Homo-Glu		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (10).. (10)		
<223> D-Lys		
<400> 180		
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys		
1	5	10
<210> 181		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述: 合成肽		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (1).. (1)		
<223> Pen		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (2).. (2)		
<223> N-Me-Arg		

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 181
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 182
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0110] <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 182
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 183
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

[0111] <220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Phe(4-tBu)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 183
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 184
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Phe(4-tBu)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 184
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 185
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0112]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6).. (6)
<223> ¹³C(5)Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Phe(4-tBu)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)

<223> β -Homo-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<400> 185

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5 10

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-Me-Arg

[0113]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Phe(4-tBu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> β -Homo-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> D-Lys

<400> 186

Xaa Arg Ser Asp Ile Leu Xaa Phe Glu Lys

1 5 10

<210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
- <400> 187
 Xaa Arg Ser Asp Thr Gln Xaa Phe Glu Lys
 [0114] 1 5 10
- <210> 188
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)
- <220>

- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
- [0116] <400> 190
 Xaa Arg Ser Gln Ile Gln Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10
- <210> 191
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

- <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu
- [0118] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
- <400> 193
 Xaa Arg Ser Asp Asp Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10
- <210> 194
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
- <400> 194
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu
 1 5
- <210> 195
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
- <400> 195
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys
 1 5

<210> 196
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 196
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu Lys
 1 5 10

<210> 197
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 197
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu Lys
 1 5 10

<210> 198
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0119] <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<400> 198
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu
 1 5

<210> 199
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<400> 199
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu Lys
 1 5 10

<210> 200

<211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<400> 200
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Lys
 1 5

<210> 201
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

[0120]

<400> 201
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Gly Glu Lys
 1 5 10

<210> 202
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-Lys

<400> 202
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Lys
 1 5

<210> 203
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> D-Lys

<400> 203
Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Lys
1 5

[0121] <210> 204
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> D-Lys

<400> 204
Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys
1 5

<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys

<400> 205
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Glu Lys
 1 5

<210> 206
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0122] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Lys

<400> 206
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Cys Lys
 1 5

<210> 207
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Lys

<400> 207
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Cys Lys
1 5

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

[0123] <220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> D-Lys

<400> 208
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys
1 5

<210> 209
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Lys

<400> 209
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Lys
 1 5

<210> 210
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

[0124]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 210
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 211
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 213
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5 10

[0126]

<210> 214
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> N-Me-D-Lys

<400> 214

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5 10

<210> 215
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> N-Me-Lys

[0127]

<400> 215
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5 10

<210> 216
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)

<223> D-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> D-Lys

<400> 216
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5 10

<210> 217
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

[0128] <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> D-Lys

<400> 217
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5 10

<210> 218
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 218
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 219
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0129] <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 219
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 220

<211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-COOH)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

[0130]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 220
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 221
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)

<223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-Lys
 <400> 221
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 222
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

[0131] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 222
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 223
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 1-Nal
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
- <400> 223
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 [0132] 1 5 10
- <210> 224
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal
- <220>

<400> 227
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 228
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

[0135] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 228
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 229
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 229
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

[0136]

<210> 230
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N-Me-D-Lys

<400> 230
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 231
 <211> 10

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> I-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu

[0137]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 231
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 232
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<400> 238
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 239
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

[0142]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 239
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 240
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Phe(4-tBu)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> N-Me-Lys

<400> 240
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
1 5 10

<210> 241
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0143]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> N-Me-Lys

<400> 241
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5 10

<210> 242
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal

[0144] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 242
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 243
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 243
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 244
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0145] <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N-Me-D-Lys

<400> 244
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 245
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> Phe(4-COOH)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> D-Lys

<400> 245

Xaa	Arg	Ser	Asp	Thr	Leu	Xaa	Phe	Glu	Lys
1				5					10

[0146]

<210> 246

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> Phe(4-tBu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 248
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 249
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0148]

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 249
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 250

<211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Bip

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

[0149]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 250
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 251
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)

- <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 251
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10
 <210> 252
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen
 [0150] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe(4-COOH)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys
 <400> 252
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10
 <210> 253
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<400> 257
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 258
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

[0154] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 258
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 259
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 259
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 260
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0155]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 260
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

	1	5	10
	<210> 261		
	<211> 10		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成肽		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (1)..(1)		
	<223> Pen		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (2)..(2)		
	<223> N-Me-Arg		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (7)..(7)		
	<223> Pen		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (8)..(8)		
	<223> 1-Nal		
[0156]	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (9)..(9)		
	<223> β -Homo-Glu		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (10)..(10)		
	<223> N-Me-Lys		
	<400> 261		
	Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys		
	1	5	10
	<210> 262		
	<211> 10		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成肽		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (1)..(1)		
	<223> Pen		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (2)..(2)		
	<223> N-Me-Arg		

<221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-COOH)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 264
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

[0158]

<210> 265
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 265
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys

	1	5	10
	<210> 266		
	<211> 10		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成肽		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (1)..(1)		
	<223> Pen		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (2)..(2)		
	<223> N-Me-Arg		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (7)..(7)		
	<223> Pen		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (8)..(8)		
	<223> 2-Nal		
[0159]	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (9)..(9)		
	<223> β -Homo-Glu		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (10)..(10)		
	<223> D-Lys		
	<400> 266		
	Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys		
	1	5	10
	<210> 267		
	<211> 10		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 人工序列的描述: 合成肽		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (1)..(1)		
	<223> Pen		
	<220>		
	<221> MOD_RES		
	<222> (2)..(2)		
	<223> N-Me-Arg		

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 267
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 268
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0160] <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 268
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 269
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe(4-tBu)

[0161] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 269
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 270
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> N-Me-Lys

<400> 270
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5 10

<210> 271
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

[0162] <220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> 2-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> N-Me-Lys

<400> 271
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
1 5 10

<210> 272
<211> 10
<212> PRT

<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Phe(4-COOH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<400> 275
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu
1 5

<210> 276
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

[0165]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Phe(4-tBu)

<400> 276
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu
1 5

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<400> 277
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu
 1 5

<210> 278
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0166] <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Bip

<400> 278
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 279
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Bip

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<400> 279
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
1 5

[0167]

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<400> 280
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu

<400> 282
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
1 5

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

[0169] <220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> 1-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<400> 283
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
1 5

<210> 284
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<400> 284
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 285
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

[0170]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu

<400> 285
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu
 1 5

<210> 286
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

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

- <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-COOH)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu
 <400> 286
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu
 1 5
 <210> 287
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 [0171] <220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu
 <400> 287
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 2-Nal

<400> 289
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
1 5

<210> 290
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen

[0173]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> β -Homo-Glu

<400> 290
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
1 5

<210> 291
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> Phe(4-COOH)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> β -Homo-Glu

<400> 291

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu
1 5

<210> 292

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

[0174]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<400> 292

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
1 5

<210> 293

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<400> 293
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 294
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0175]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal

<400> 294
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 295
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 295
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5 10

<210> 296
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0176]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10).. (10)
<223> D-Lys

<400> 296
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5 10

<210> 297
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-COOH)

[0177] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 297
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 298
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<223> 2-Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> N-Me-Lys

<400> 301

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys

1

5

10

<210> 302

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> N-Me-Arg

[0180]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (7)

<223> Pen

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8).. (8)

<223> Phe(4-tBu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9).. (9)

<223> β -Homo-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> D-Lys

<400> 302

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys

1

5

10

<210> 303

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成肽

- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-Lys
- <400> 303
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 [0181] 1 5 10
- <210> 304
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
- <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu
- <220>

<400> 307
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 308
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

[0184] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-D-Lys

<400> 308
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 309
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>

<223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-COOH)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys
 <400> 311
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

[0186]

<210> 312
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-Lys
 <400> 312
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 313
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 2-Nal

[0187] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 313
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 314
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 314
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 315
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0188]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 315
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 316
 <211> 10

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

[0189]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> D-Lys

<400> 316
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 317
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 317
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu Lys
 1 5 10

<210> 318
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

[0190]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> N-Me-Lys

<400> 318
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 319
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<222> (8)..(8)
<223> I-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> β -Homo-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> N-Me-Lys

<400> 320
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
1 5 10

<210> 321
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

[0192]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> N-Me-D-Lys

<400> 321
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
1 5 10

<210> 322
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<210> 324
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<400> 324
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
 1 5

[0194]

<210> 325
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-COOH)

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu

 <400> 325
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu
 1 5

<210> 326
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

[0195] <400> 326
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
 1 5

<210> 327
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<400> 327
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 328
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

[0196] <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> 1-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<400> 328
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 329
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<400> 329
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 330
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

[0197]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Phe(4-tBu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu

<400> 330
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu
 1 5

<210> 331
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<400> 331
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
 1 5

<210> 332
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0198] <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Phe(4-COOH)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<400> 332
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu
 1 5

<210> 333
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<400> 333
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
1 5

[0199]

<210> 334
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> 2-Nal

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu

<400> 334

Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
1 5

<210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 1-Nal

[0200]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> β -Homo-Glu

<400> 335
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
1 5

<210> 336
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Pen

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-Me-Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)

- <223> Pen
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> 2-Nal
- <400> 336
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
1 5
- <210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (2).. (2)
<223> N-Me-Arg
- [0201] <220>
<221> MOD_RES
<222> (7).. (7)
<223> Pen
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (8).. (8)
<223> Phe(4-tBu)
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (9).. (9)
<223> β -Homo-Glu
- <400> 337
Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Phe Glu
1 5
- <210> 338
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 人工序列的描述: 合成肽
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 2-Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> β -Homo-Glu

<400> 338
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

<210> 339
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0202] <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys

<400> 339
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu Lys
 1 5 10

<210> 340

<211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Bip

<400> 340
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Xaa Glu
 1 5

[0203]

<210> 341
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

<400> 341
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
 1 5

<210> 342
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> β -Homo-Glu

[0204] <400> 342
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu
 1 5

<210> 343
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> Glu、D-Glu、 β -Homo-Glu或不

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Lys或N-Me-Lys

<400> 343
 Xaa Arg Ser Asp Thr Leu Xaa Trp Glu Lys
 1 5 10

<210> 344
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Cys或Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

[0205]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Leu或Nle

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Cys、Pen或D-Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Trp、Tic、Bip、1-Nal、2-Nal、Phe(4-tBu)或Phe(4-COOH)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Glu、 β -Homo-Glu、D-Glu或Glu(OMe)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> 任何氨基酸

<400> 344
 Xaa Arg Ser Asp Thr Xaa Xaa Xaa Glu Xaa
 1 5 10

<210> 345
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Cys或Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5).. (5)
 <223> Thr或Val

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6).. (6)
 <223> Leu或Nle

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> Cys或Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> Trp、Tic、Bip、1-Nal、2-Nal、Phe(4-tBu)、Phe、Tyr或Phe(4-COOH)

[0206]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9).. (9)
 <223> Glu、 β -Homo-Glu或D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10).. (10)
 <223> 任何氨基酸

<400> 345
 Xaa Arg Ser Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Xaa
 1 5 10

<210> 346
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> Pen

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)

<400> 347
 Xaa Arg Ser Asp Thr Xaa Xaa Xaa Glu Xaa
 1 5 10

<210> 348
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Dab

[0208] <400> 348
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa
 1 5

<210> 349
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-Me-Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Dab

<400> 349
 Cys Arg Ser Asp Thr Leu Cys Xaa
 1 5

C和N末端二聚

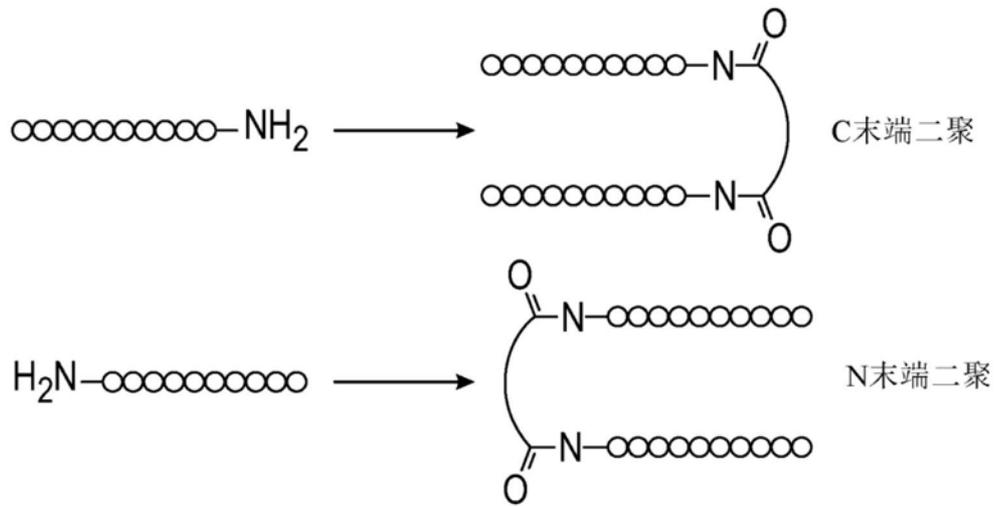


图1

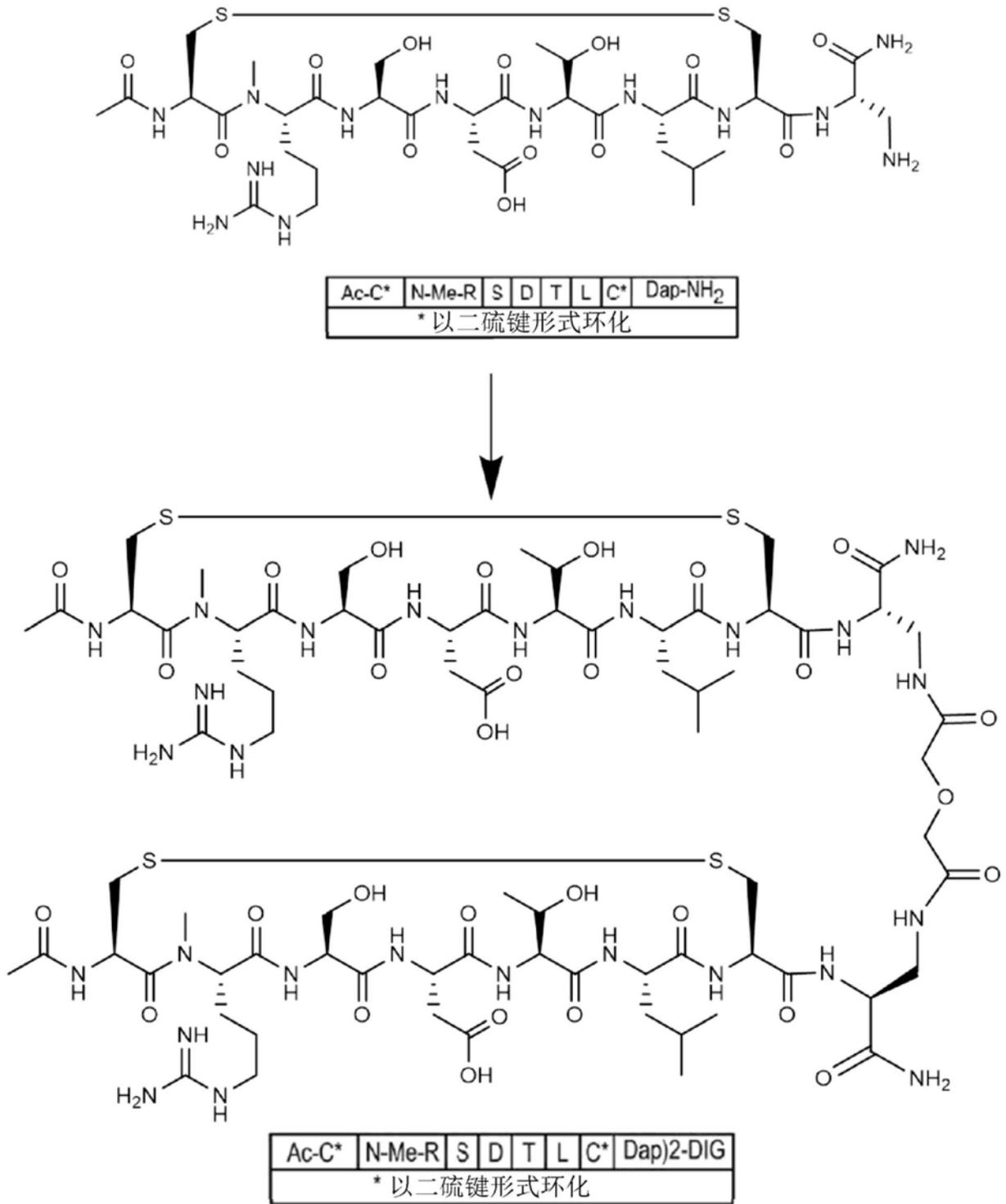
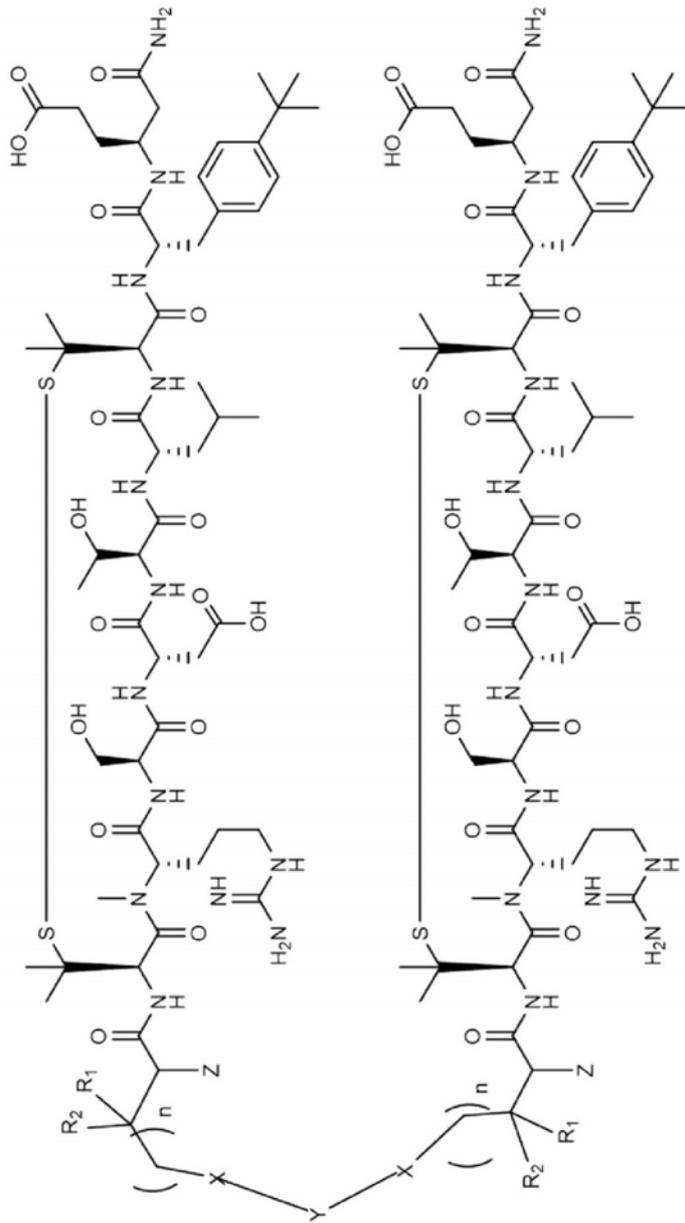
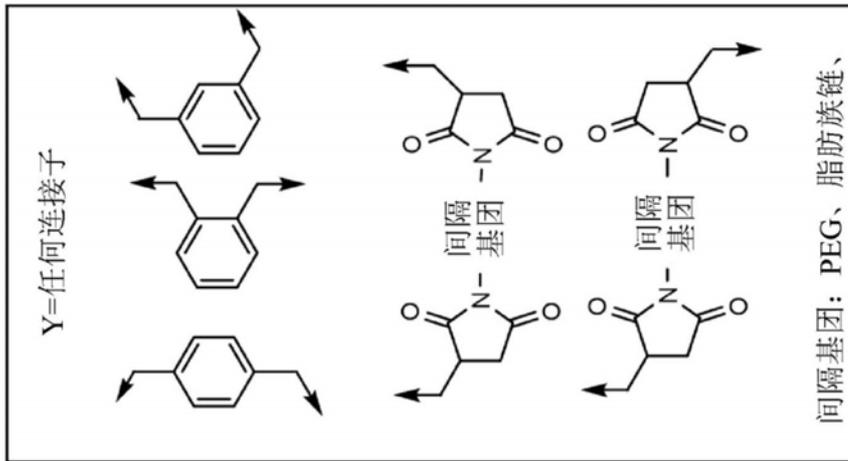


图2



R₁和R₂是H或ME

N是2到10的任何整数

X是CH₂、NHCO、CONH、S-S、C=O、CHOH、S、S=O、NH或O

Z是NHAc、不存在或H

图3B

肠道半衰期			胃半衰期			血浆半衰期			新陈代谢		
SIF	RIW	HIF	CW	IMH	CMH	SGF	大鼠	Hu S9	RL S9		
11 h	>5 h	>24 h	>6 h	>6 h	>6 h	>5 h	>5 h	>6 h	>6 h		

SIF-模拟肠液 (猪)

RIW-大鼠肠道清洗液

HIF-人类肠液

CW-结肠清洗液 (大鼠)

IMH-肠道粘膜匀浆 (大鼠)

CMG-结肠粘膜匀浆 (大鼠)

SGF-模拟胃液 (猪)

Hu S9-人类肠道S9部分

RL S9-大鼠肝脏S9

密切相关的肽的微生物组稳定性

- 在艰难梭菌、脆弱拟杆菌、大肠杆菌、双歧杆菌以及嗜酸乳杆菌的厌氧培养物中培育48小时之后稳定
- 没有针对在厌氧条件下生长的19种不同肠道细菌的抗菌生物活性的证据

图5

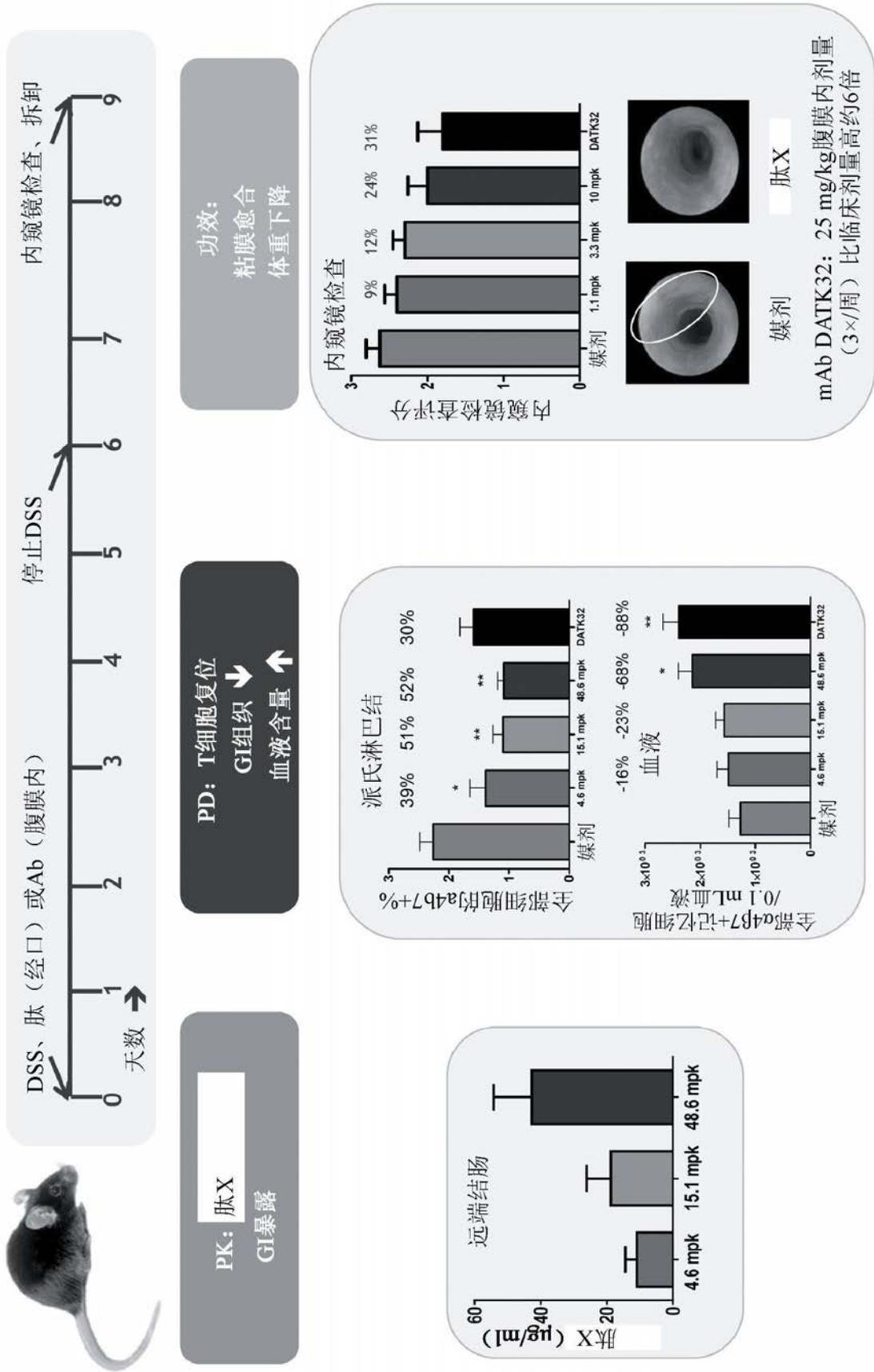


图6

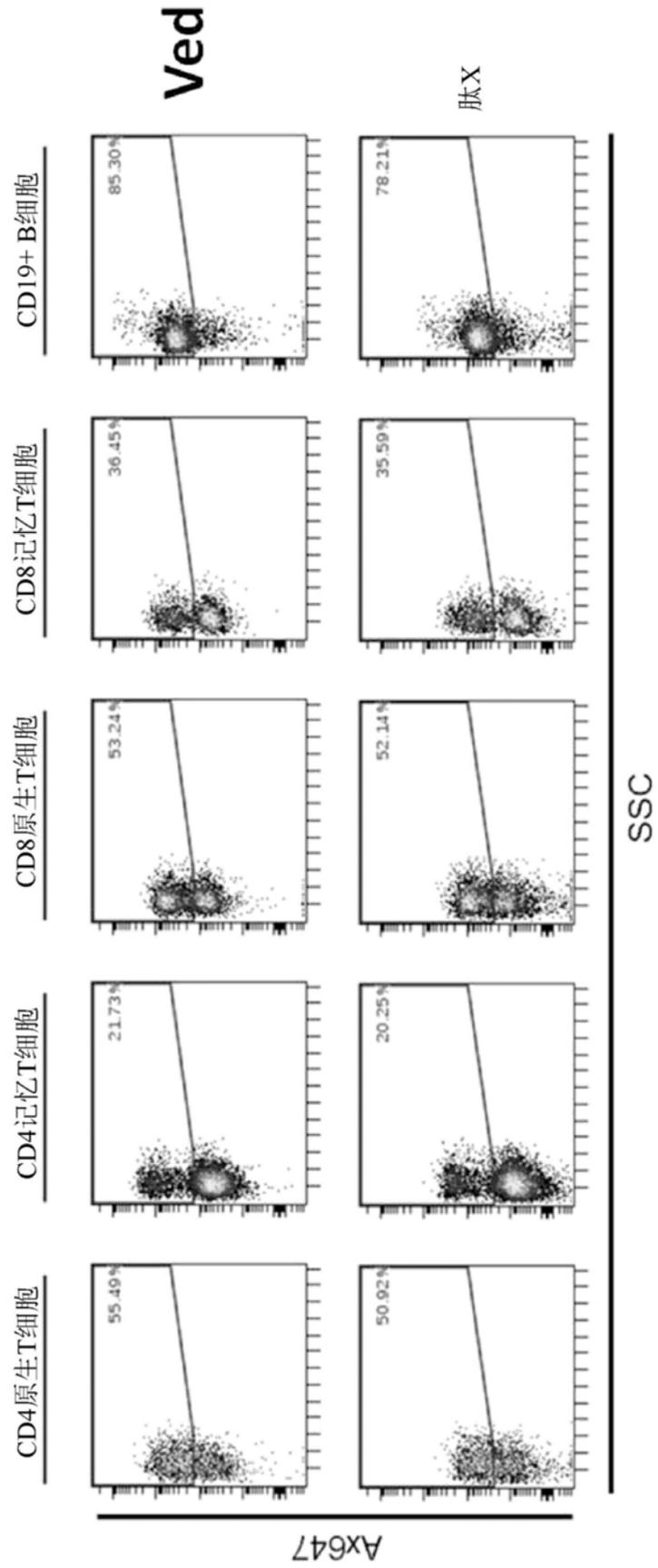


图7

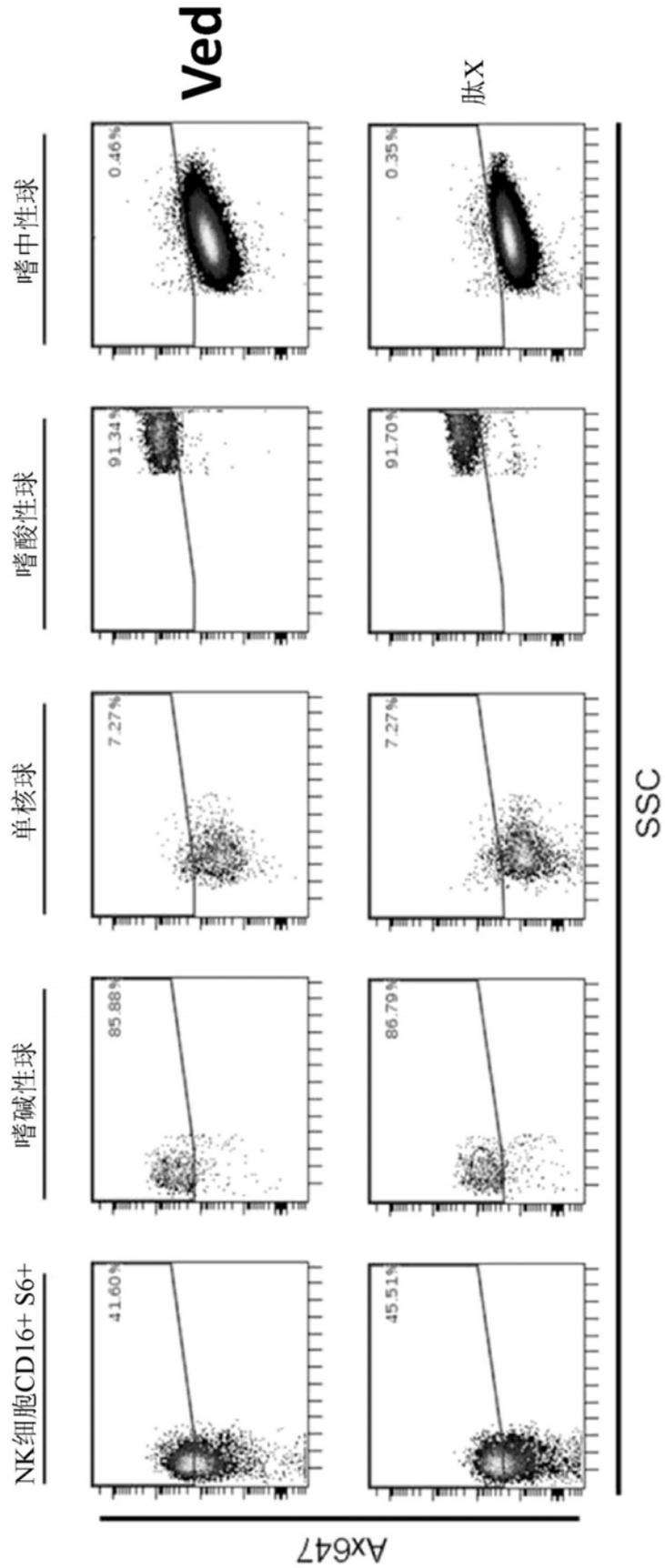


图7(续)

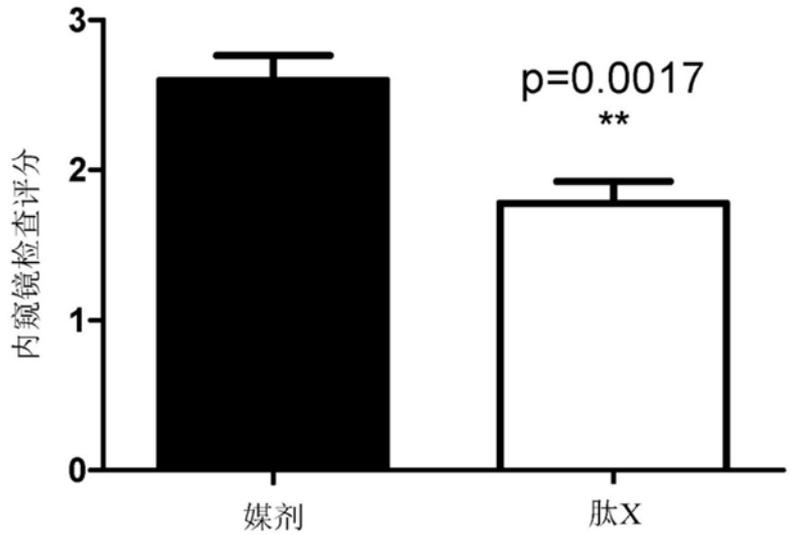


图8

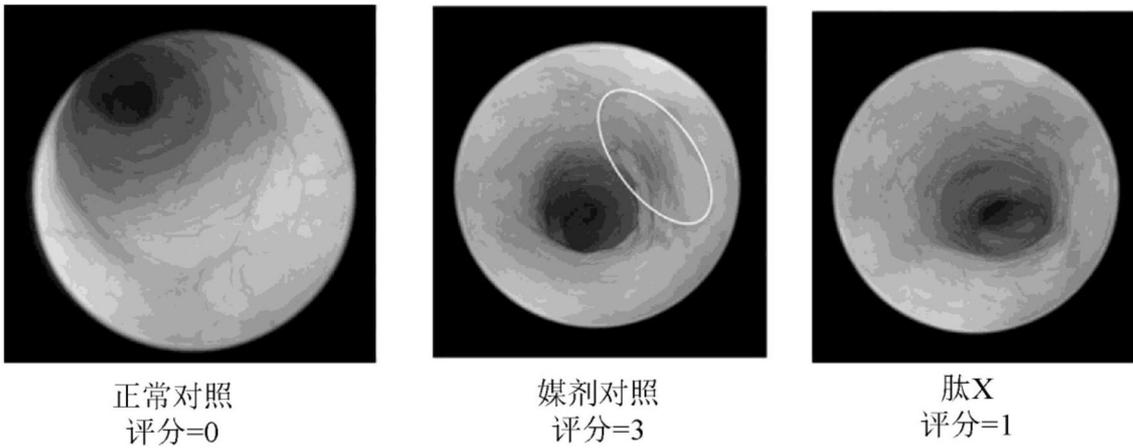


图9

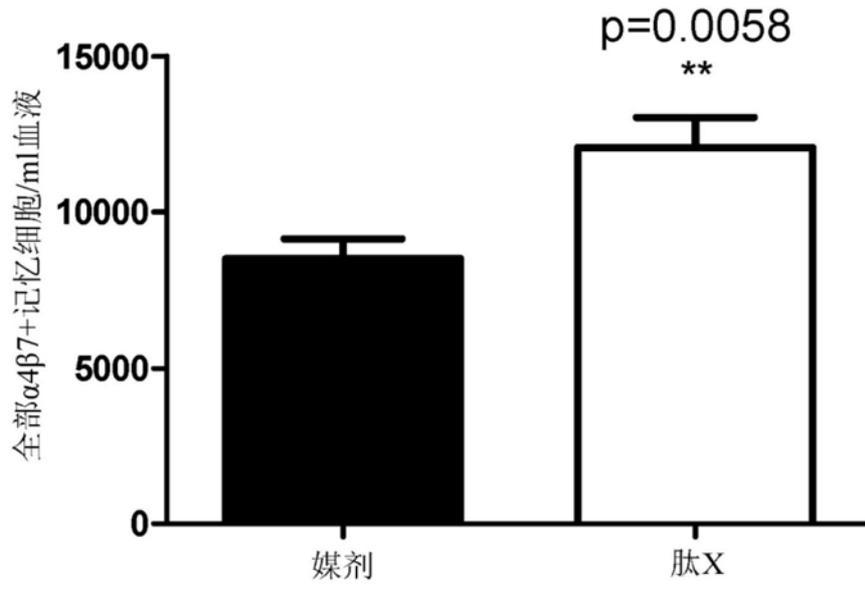


图10A

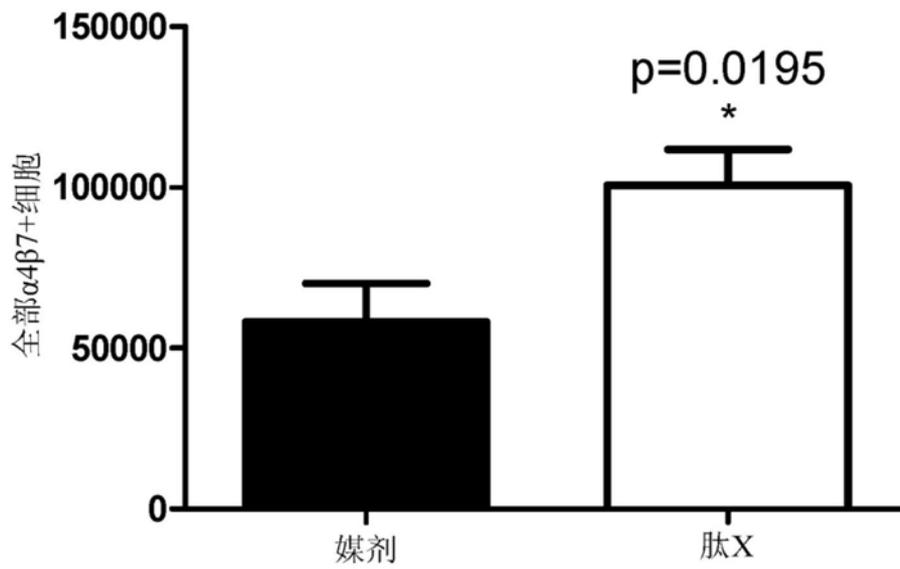


图10B

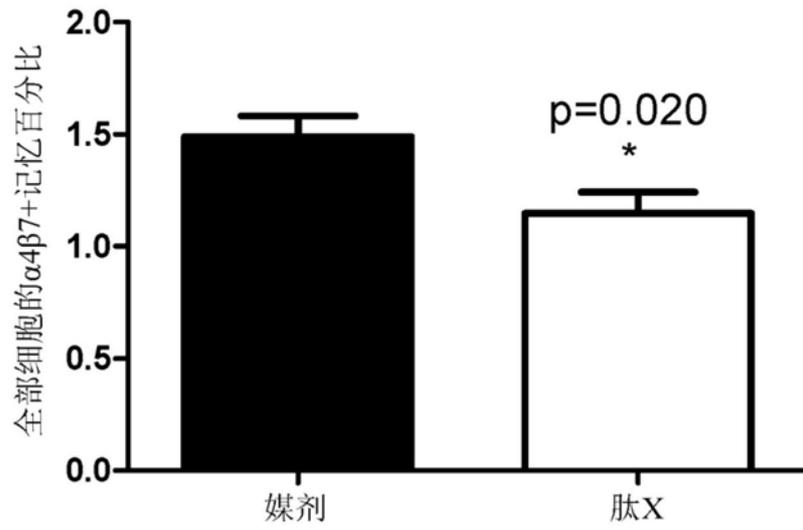


图11A

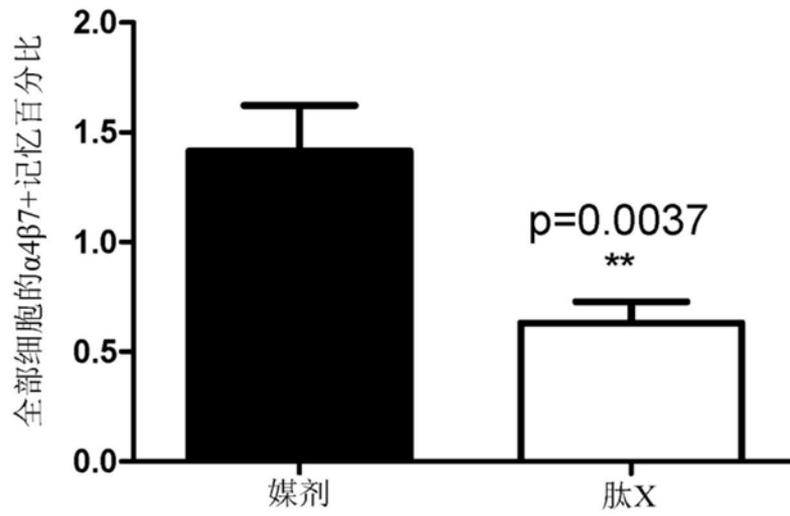


图11B

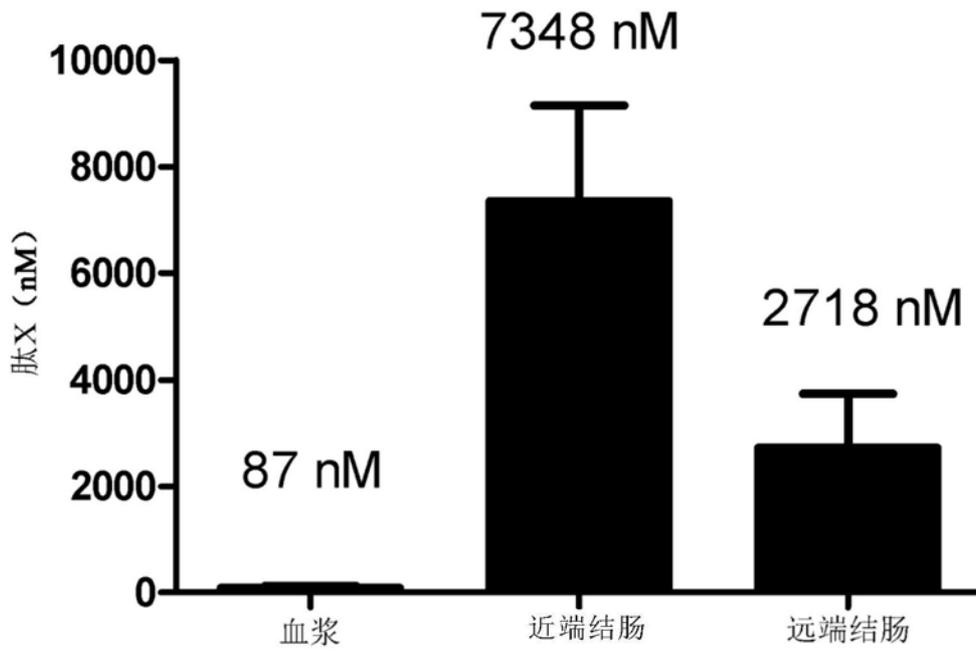


图12

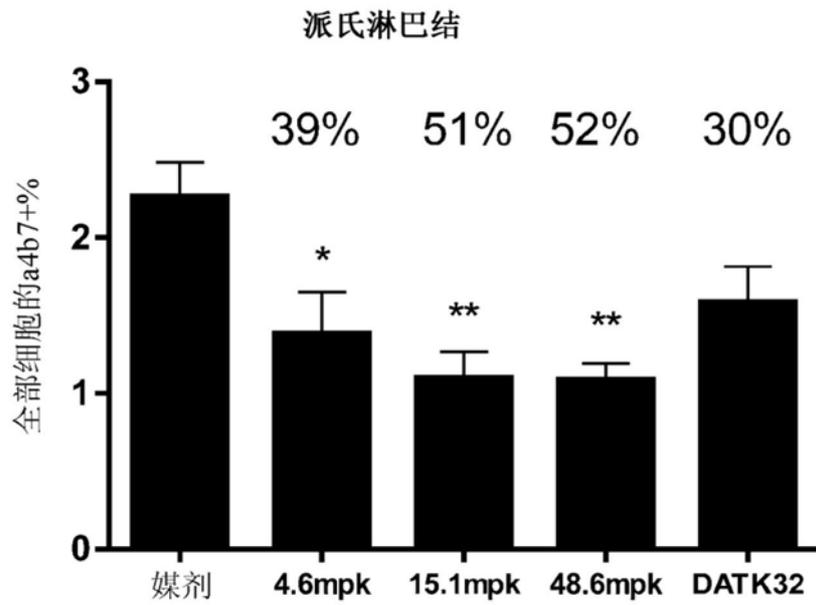


图13A

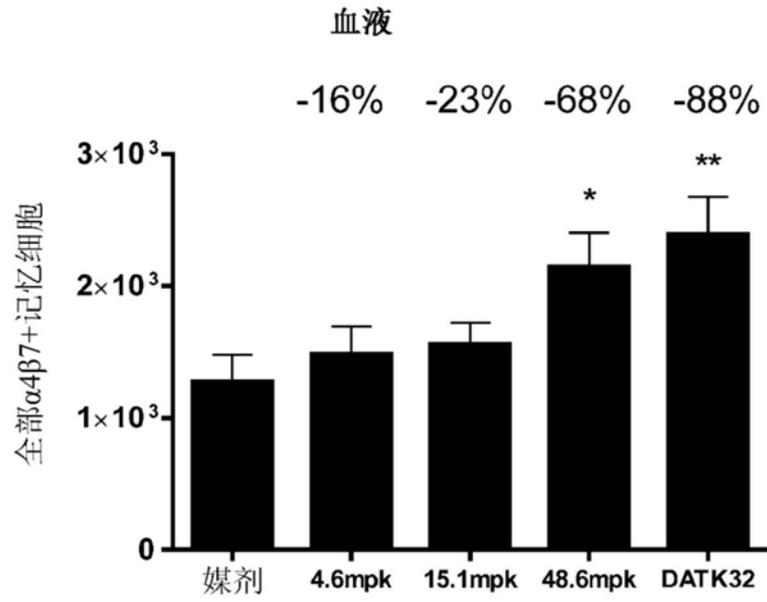


图13B

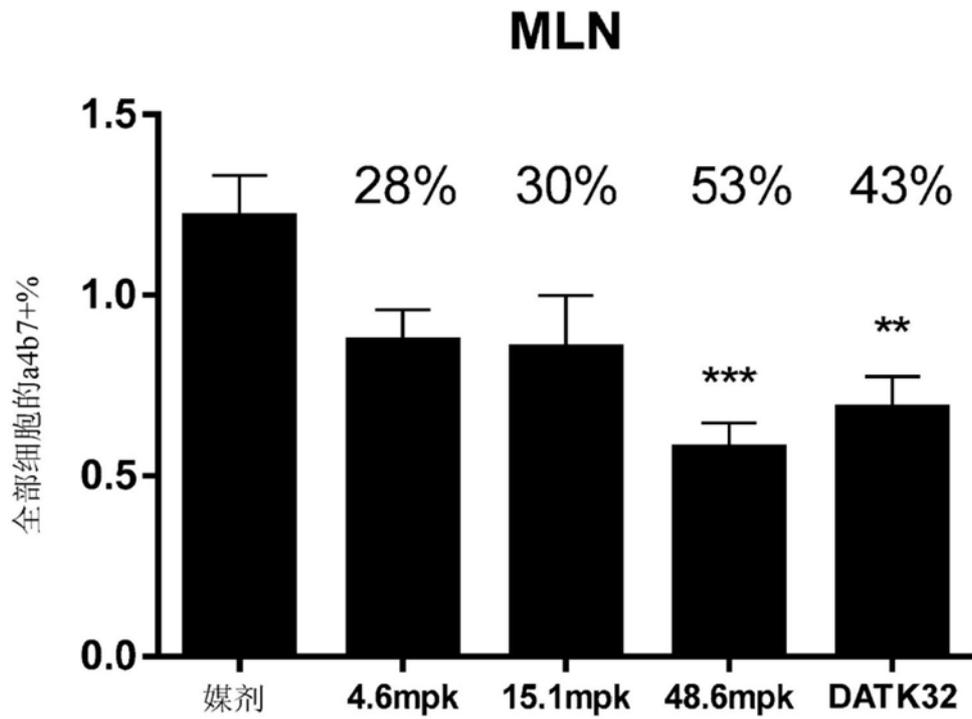


图13C

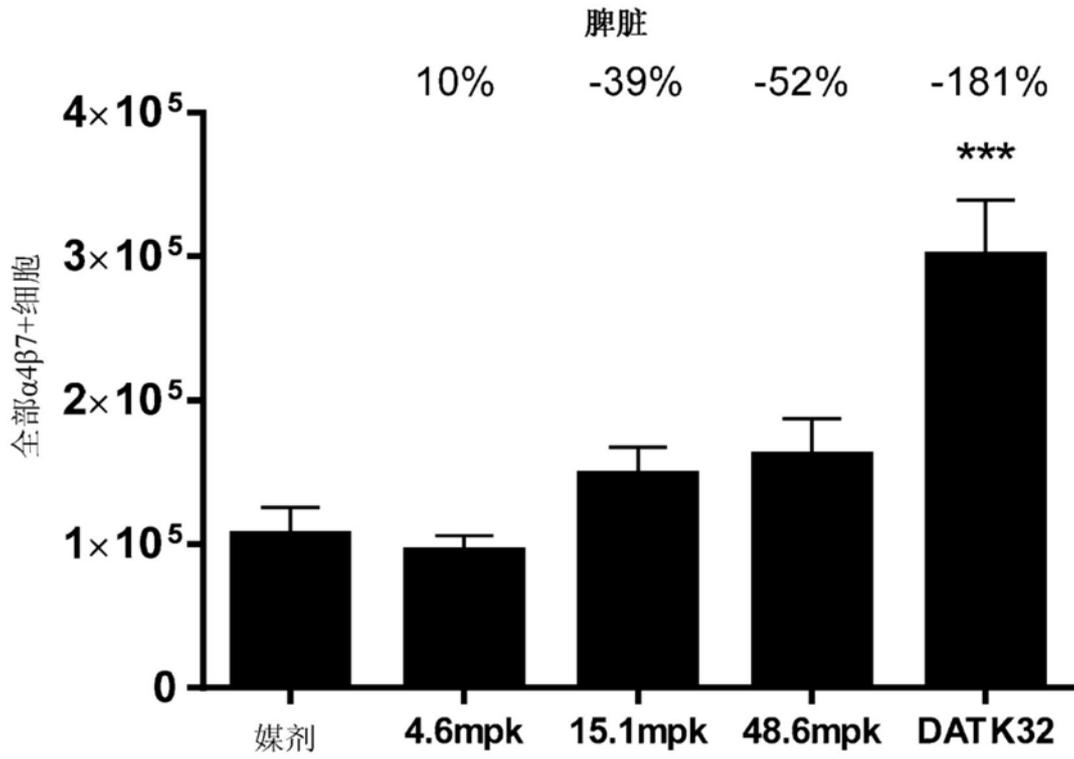


图13D

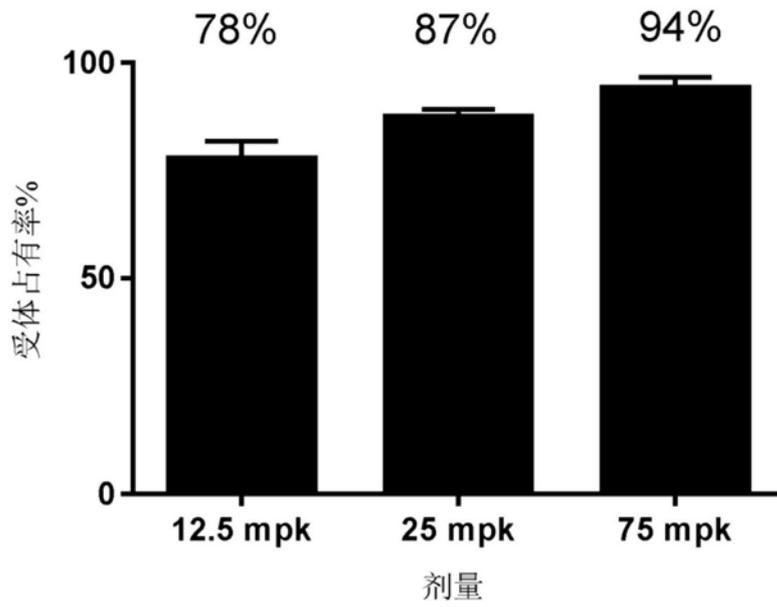


图14

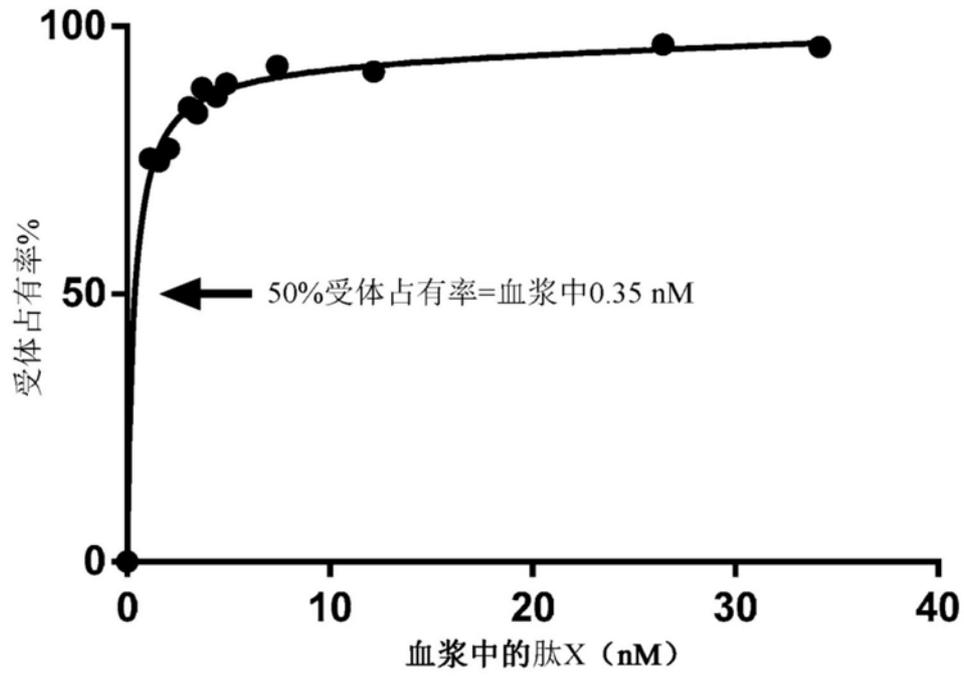


图15

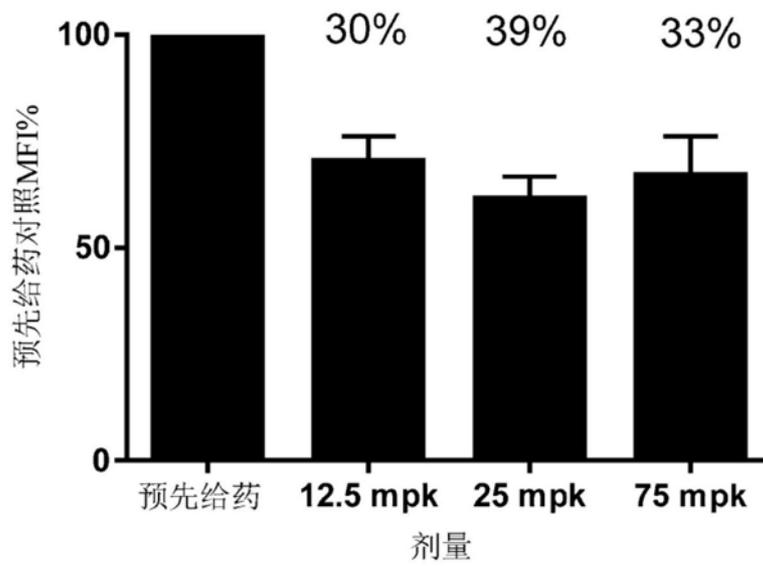


图16

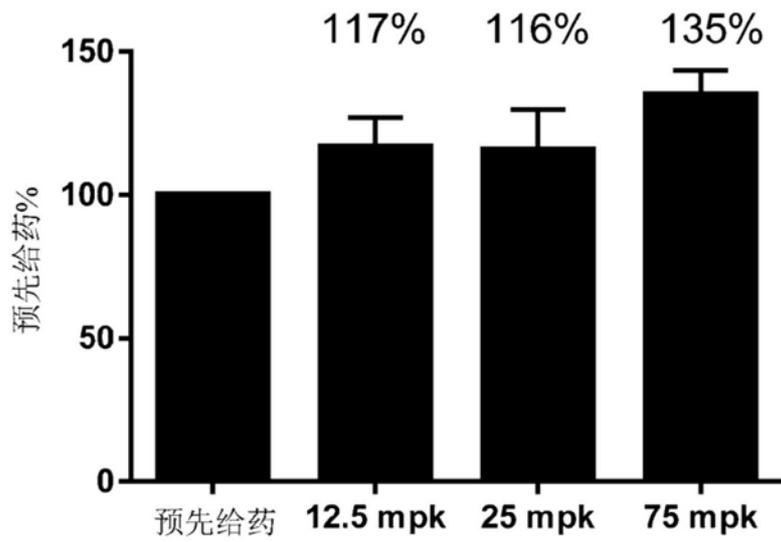


图17A

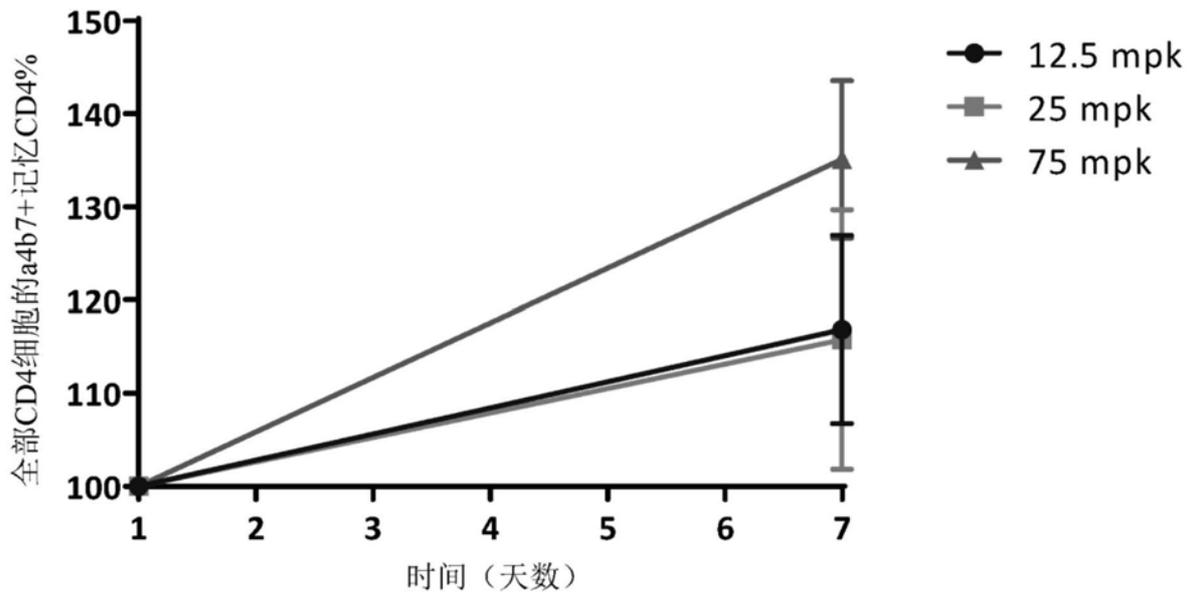


图17B

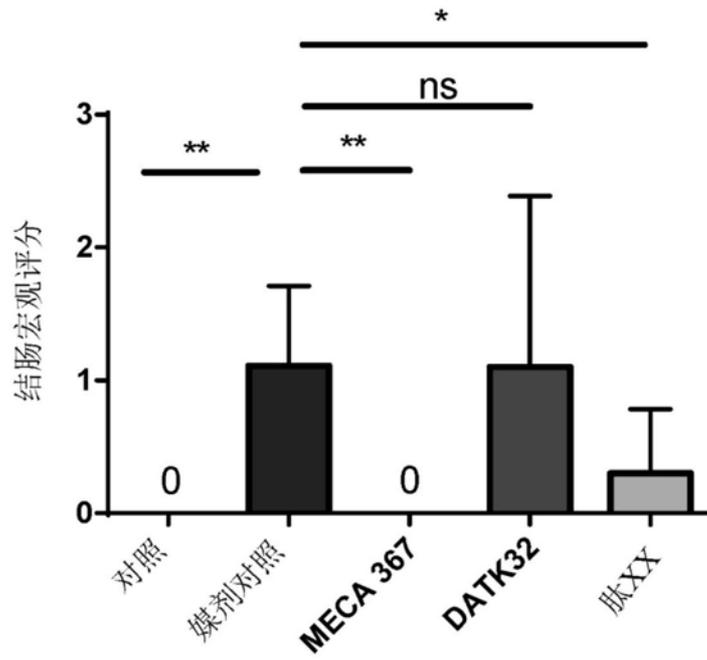


图18A

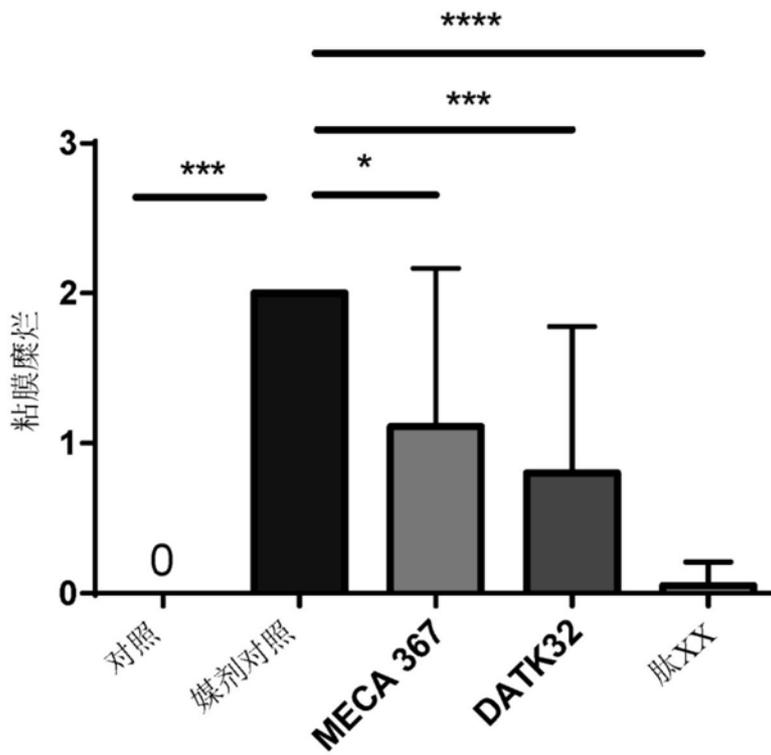


图18B

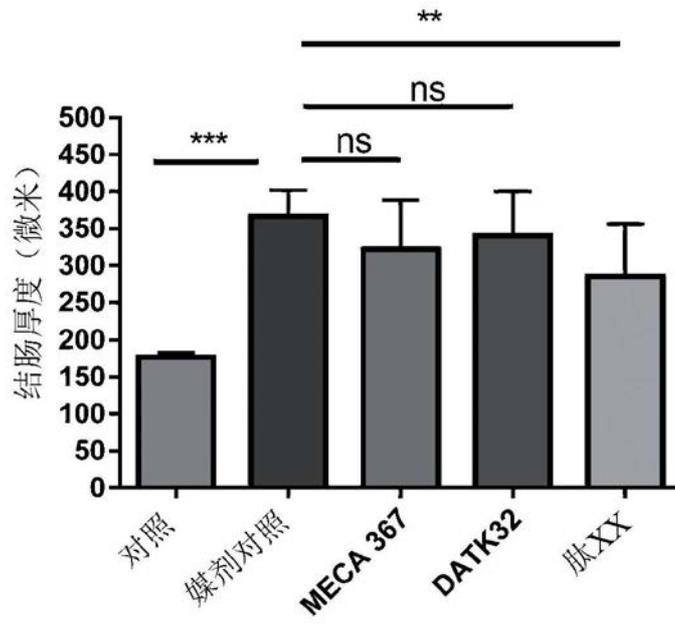


图18C

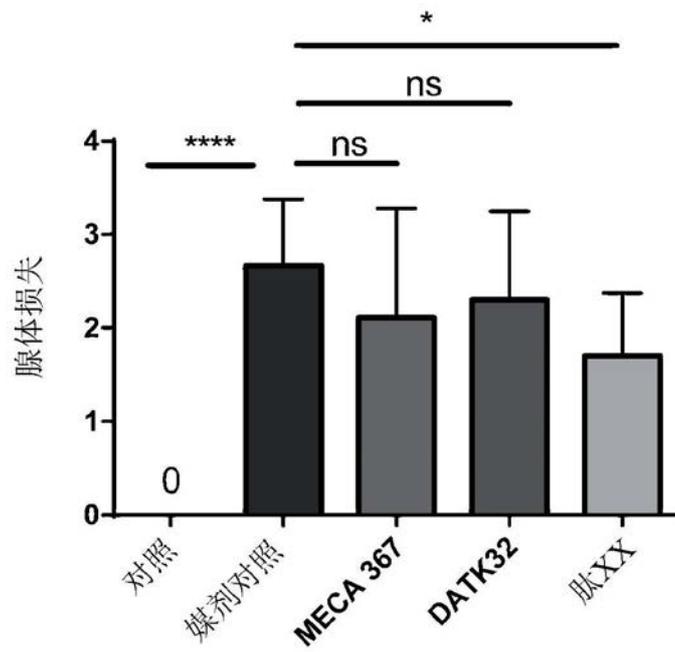


图18D

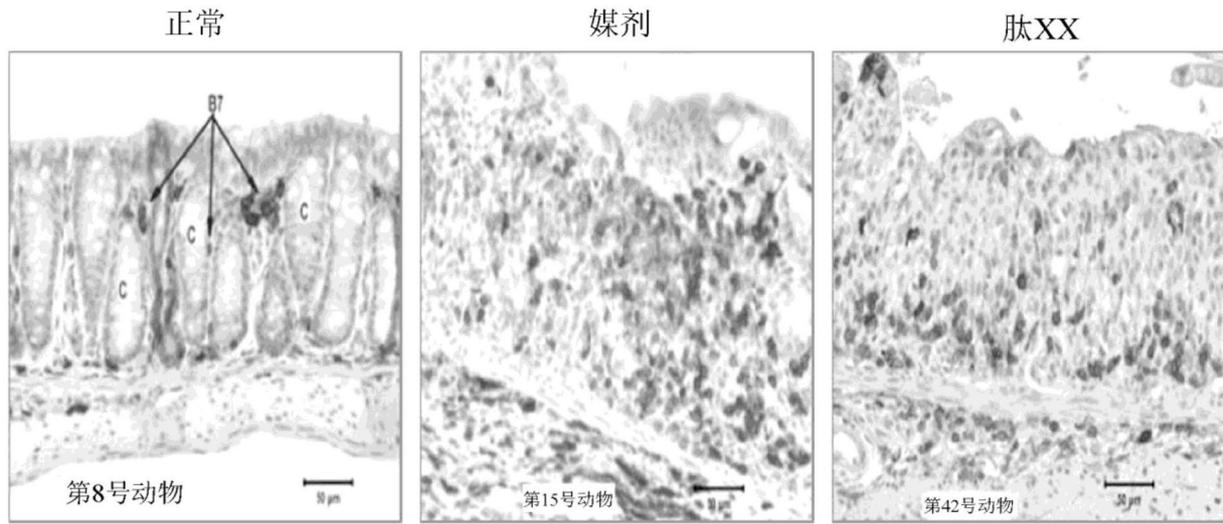


图19A

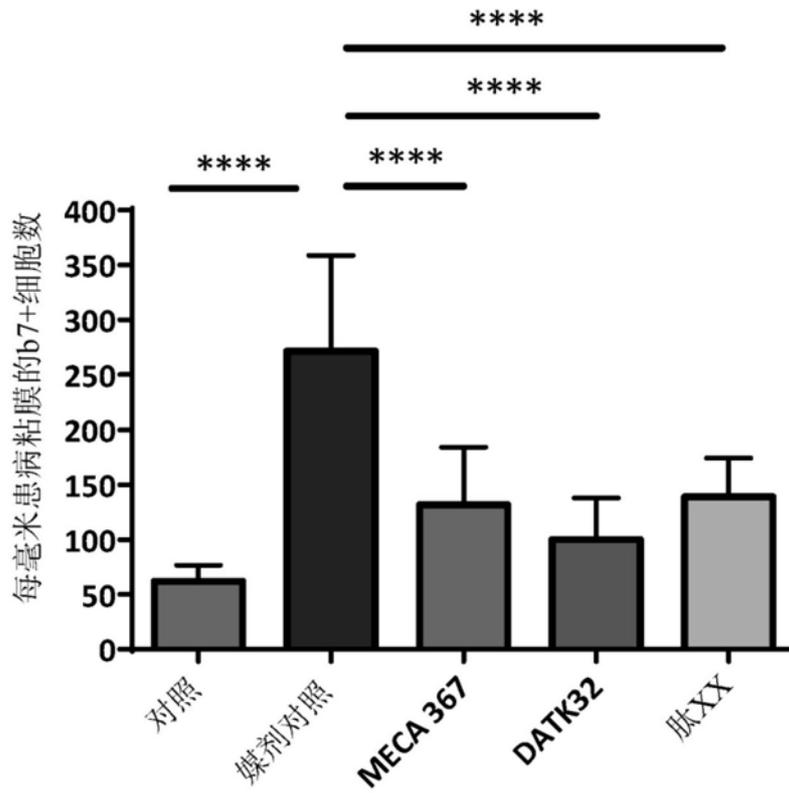
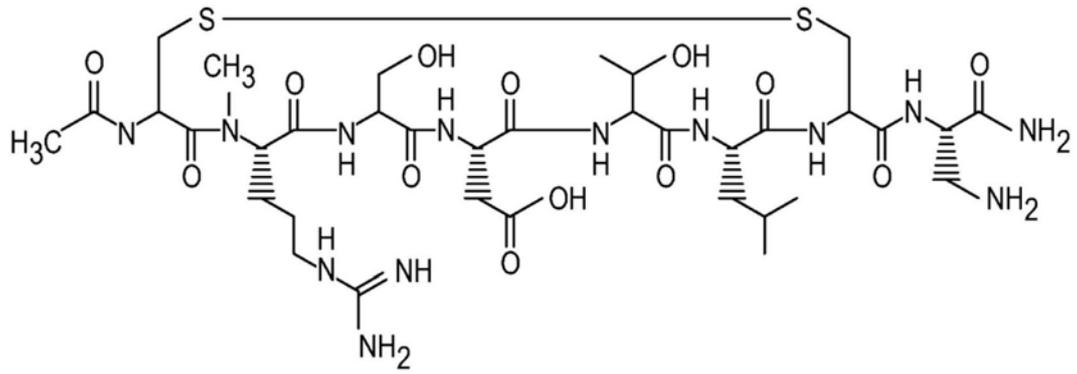


图19B



Ac-C*	N-Me-R	S	D	T	L	C*	Dap-NH ₂
*以二硫键形式环化							

图20

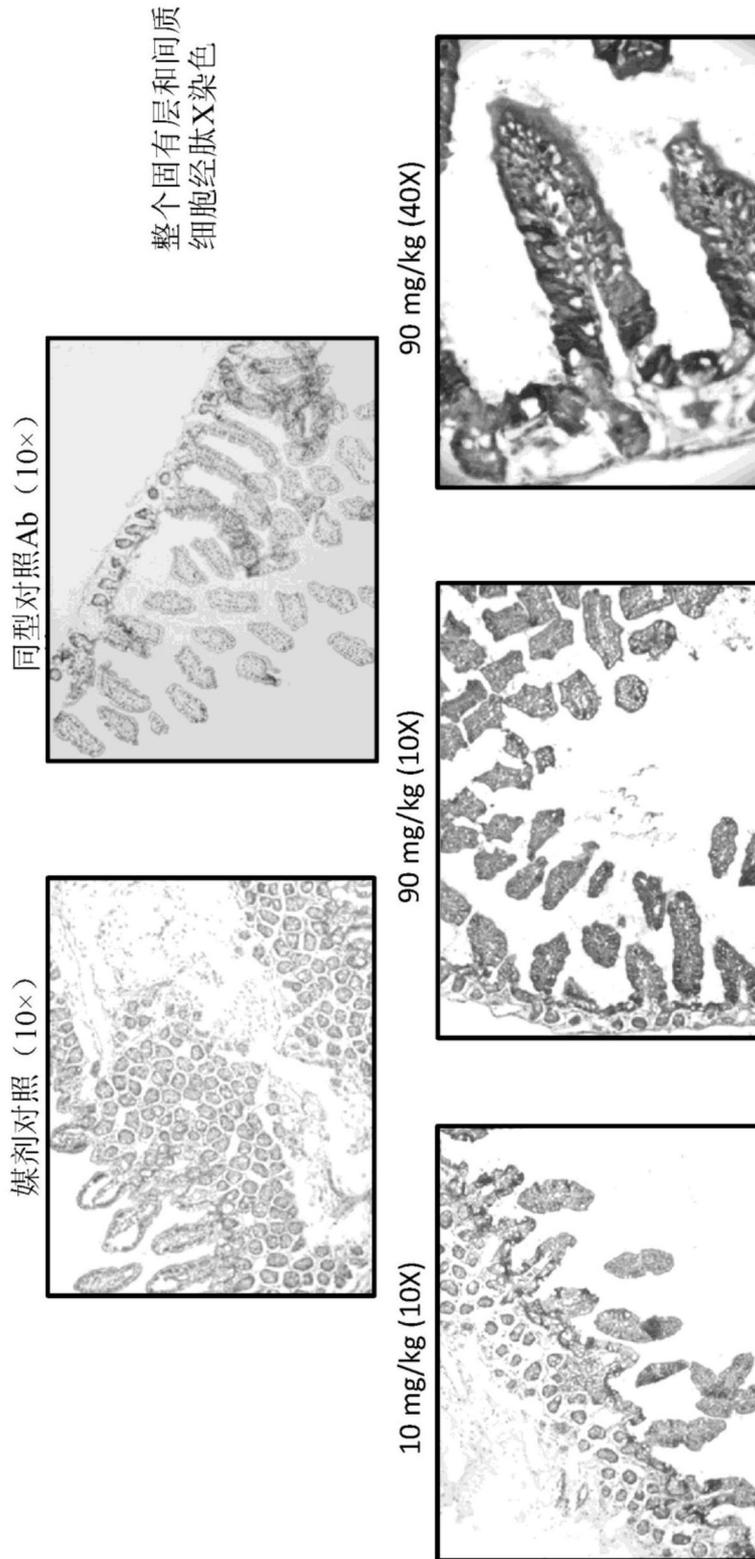


图21

向结肠中的 $\beta 7$ +细胞浸润

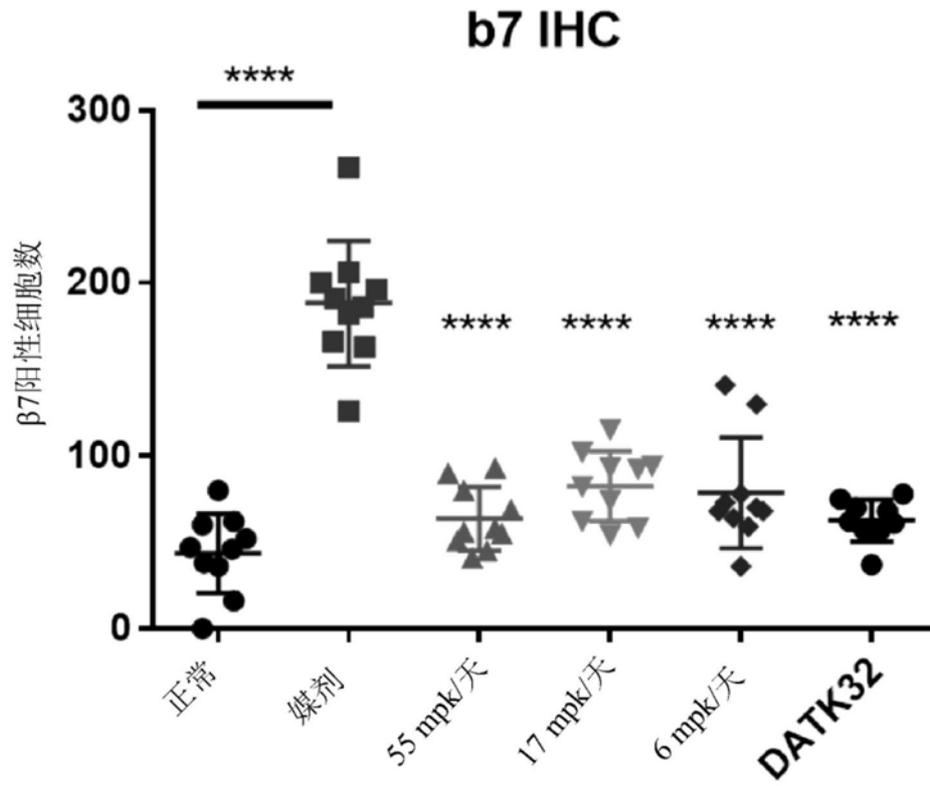


图22