I865470

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I865470 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：108141290 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 11 月 13 日

(51)Int. Cl.： ***C07K7/06 (2006.01)***

(30)優先權：2018/11/14 美國 62/767,180

(71)申請人：南韓商柳柳製藥股份有限公司 (南韓) YUYU PHARMA, INC. (KR)
南韓

(72)發明人：白泰坤 BAIK, TAEGON (KR) ；崔種允 CHOI, JONG-YUN (KR) ；閔景昱 MIN, GYOUNG-WOOK (KR) ；朴駿鎬 PARK,CHUN-HO (KR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

期刊 Lee et al., "Anti-inflammatory effect of hydroxyproline-GQDGLAGPK in desiccation stress-induced experimental dry eye mouse", Scientific Reports, 2017, 7, no.7413.

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：68 共 269 頁

(54)名稱

治療眼睛疾病之肽及醫藥組合物

(57)摘要

本發明係關於新穎肽及包含其之醫藥組合物。本文所揭示之肽化合物及組合物適用作治療眼睛疾病之治療劑。當向眼睛投與時，本文所揭示之肽化合物及組合物增加淚液分泌量且促進損傷角膜之恢復。

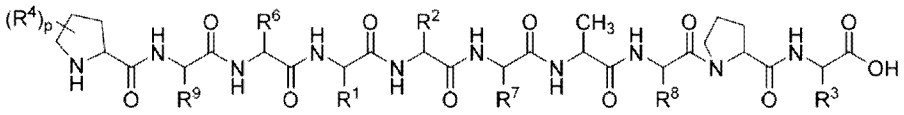
The present invention relates to novel peptides and a pharmaceutical compositions comprising the same. The peptide compounds and compositions disclosed herein are useful as therapeutic agents for treating eye diseases. When administered to the eyes, the peptide compounds and compositions disclosed herein increase the amount of tear secretion and promotes recovery of a damaged cornea.

指定代表圖：

編號	批次號	肽名稱	序列	分子量	純度(%)	量(mg)	溶解度(0.5mg/ml)
1	K161389	YDE-001	OGQEGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	969.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	水
2	K161390	YDE-002	OGQNGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	954.0	>99.7%	5.0mg 10.0mg	水
3	K161391	YDE-003	OGQQGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	968.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	水
4	K161392	YDE-004	OGQHGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	977.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	水
5	K161393	YDE-005	OGQKGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	968.1	>99.5%	5.0mg 10.0mg	水
6	K161394	YDE-006	OGQSGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	927.0	>98.9%	5.0mg 10.0mg	水
7	K161395	YDE-007	OGQTGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	941.0	>98.6%	5.0mg 10.0mg	水
8	K161396	YDE-008	OGQAGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	911.0	>98.8%	5.0mg 10.0mg	水
9	K161397	YDE-009	OGQVGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	939.1	>98.1%	5.0mg 10.0mg	水
10	K161398	YDE-010	OGQIGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	953.1	>99.0%	5.0mg 10.0mg	水
11	K161399	YDE-011	OGQLGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	953.1	>98.3%	5.0mg 10.0mg	水
12	K161400	YDE-012	OGQFGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	987.1	>98.9%	5.0mg 10.0mg	水
13	K161401	YDE-013	OGQYGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1003.1	>98.7%	5.0mg 10.0mg	水
14	K161402	YDE-014	OGQWGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1026.2	>98.5%	5.0mg 10.0mg	水
15	K161403	YDE-015	OGQDVLAGPK (O：羥基脯胺酸)	997.1	>99.1%	5.0mg 10.0mg	水
16	K161404	YDE-016	OGQDILAGPK (O：羥基脯胺酸)	1011.1	>99.4%	5.0mg 10.0mg	水
17	K161405	YDE-017	OGQDLLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1011.1	>98.0%	5.0mg 10.0mg	水
18	K161406	YDE-018	OGQDALAGPK (O：羥基脯胺酸)	969.1	>99.6%	5.0mg 10.0mg	水
19	K161407	YDE-019	OGQDFLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1045.2	>99.6%	5.0mg 10.0mg	水
20	K161408	YDE-020	OGQDYLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1061.2	>99.2%	5.0mg 10.0mg	水
21	K161409	YDE-021	OGQDWLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1084.2	>98.1%	5.0mg 10.0mg	水
22	K161410	YDE-022	OGQDHLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1035.1	>98.3%	5.0mg 10.0mg	水
23	K161411	YDE-023	OGQDSLAGPK (O：羥基脯胺酸)	985.1	>96.1%	5.0mg 10.0mg	水
24	K161412	YDE-024	OGQDTLAGPK (O：羥基脯胺酸)	999.1	>98.9%	5.0mg 10.0mg	水
25	K161413	YDE-025	OGQD-Sar-LAGPK (Sar：me-Gly) (O：羥基脯胺酸)	969.1	>95%	5.0mg 10.0mg	水
26	K161414	YDE-026	OGQS*GLAGPK (S*：高ser (O：羥基脯胺酸)	941.1	>95%	5.0mg 10.0mg	水
27	K161415	YDE-027	OGQD*GLAGPK (D*：D(OMe)) (O：羥基脯胺酸)	969.1	>95%	5.0mg 10.0mg	水
28	K161416	YDE-028	OGQN*GLAGPK (N*：N(NMe) (O：羥基脯胺酸)	968.1	>95%	5.0mg 10.0mg	水

【圖1】

特徵化學式：



(I)

公告本

I865470

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療眼睛疾病之肽及醫藥組合物

【英文發明名稱】

PEPTIDES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATING EYE DISEASES

【中文】

本發明係關於新穎肽及包含其之醫藥組合物。本文所揭示之肽化合物及組合物適用作治療眼睛疾病之治療劑。當向眼睛投與時，本文所揭示之肽化合物及組合物增加淚液分泌量且促進損傷角膜之恢復。

【英文】

The present invention relates to novel peptides and a pharmaceutical compositions comprising the same. The peptide compounds and compositions disclosed herein are useful as therapeutic agents for treating eye diseases. When administered to the eyes, the peptide compounds and compositions disclosed herein increase the amount of tear secretion and promotes recovery of a damaged cornea.

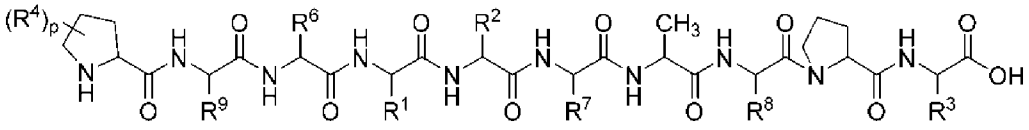
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療眼睛疾病之肽及醫藥組合物

【英文發明名稱】

PEPTIDES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATING EYE DISEASES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於治療眼睛疾病之肽及醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 乾眼症候群或乾燥性角膜結膜炎可在廣泛意義上定義為由於淚液分泌障礙引起之眼表面損傷(Joossen C等人, *Exp. Eye Res.*, 146:172-8, 2016)。已知乾眼症候群會由於各種因素之組合而導致淚液分泌障礙及對眼球之損傷及不適。儘管乾眼症候群之發病與年齡密切相關，但由於長期暴露於乾燥環境，如隱形眼鏡、電腦及智慧器件之使用，在較年輕年齡組中其發病率正在增加(Stern ME等人, *Int. Rev. Immunol.*, 32: 19-41, 2013)。

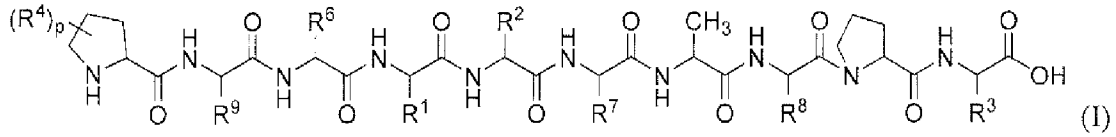
【0003】 特定言之，乾眼症候群減少角膜及結膜上皮之黏液分泌及分泌黏液的杯狀細胞之黏液分泌，從而導致眼球之潤滑急劇降低。另外，乾眼症候群對角膜表面造成損傷，藉此增加螢光素染料至角膜中之穿透。乾眼症候群之此等症狀可經由使用氯化鈷紙之希曼測試(Schirmer test)評估為淚液分泌中之變化。此外，使用一般螢光染料及裂隙燈螢光光度計可易於評估可伴隨乾眼症候群之角膜損傷。

【0004】 與此同時，乾眼症候群之大多數治療受限制於症狀療法，

其治療效率通常非常低。當前，人工淚液為治療乾眼症候群之第一選擇。作為代表性症狀療法之人工淚液僅補充不足的淚液；此外，其不足之處為其需要頻繁對眼睛投藥(Kim CS等人, *Nutrients* 8. pii:E750, 2016)。玻尿酸鈉及來源於自體血清之滴眼劑已經開發出且用於患有乾眼症候群之患者。另外，已經開發出且使用如雷巴米特(rebamipide) (OPC-127959)及地誇磷索鈉(diquafosol sodium)之此類合成化合物，該等合成化合物促進淚液及黏液之分泌。然而，長期使用此等藥物可引起諸如眼部皮膚充血及角膜鈣化之各種副作用(Bernauer W等人, *Br. J. Ophthalmol.*, 90:285-8, 2006)。因此，需要開發用於治療乾眼症候群之安全且有效的治療劑。

【發明內容】

【0005】 在某些態樣中，本發明提供由式(I)表示之化合物之鹽：



(I)

其中：

R^1、R^2及R^3各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

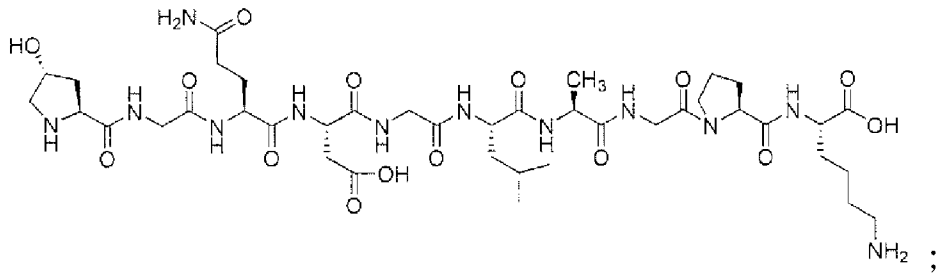
R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；及

R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基；

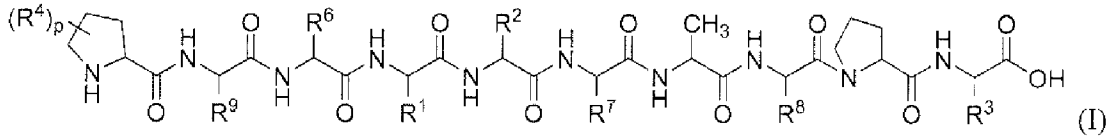
其中該化合物不為：



；

較佳地其中該化合物包含至少一個D-胺基酸殘基。

【0006】 在其他態樣中，本發明提供由式(I)表示之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1、R^2及R^3各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；及

R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基；

其中以下中之至少一者：

(a) R^1、R^2及R^3中之至少一者為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基；

(b) 烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基中之至少一者經

選自以下之一或多個取代基取代：$-R^a$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$=NR^a$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-S(=O)_2R^c$、$-OS(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)_2$、$-S(=O)R^c$、$-OP(=O)(OR^a)_2$、-(伸烷基)$-C(=O)R^c$、$-C(=S)R^c$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)$-C(=O)OR^a$、$-C(=S)OR^a$、$-C(=O)SR^a$、$-C(=S)SR^a$、-(伸烷基)$-C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=S)N(R^a)_2$及$-C(-NR^a)N(R^a)_2$；及

至少一次出現之R^a或R^c為雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；

(c) 該化合物包含至少一個D-胺基酸殘基；或

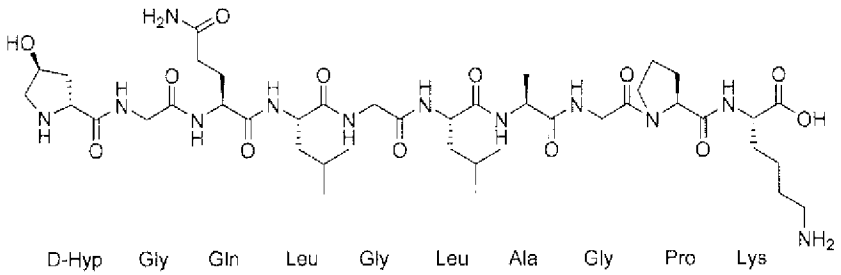
(d) 至少兩次出現之R^a；

至少兩次出現之R^c；或

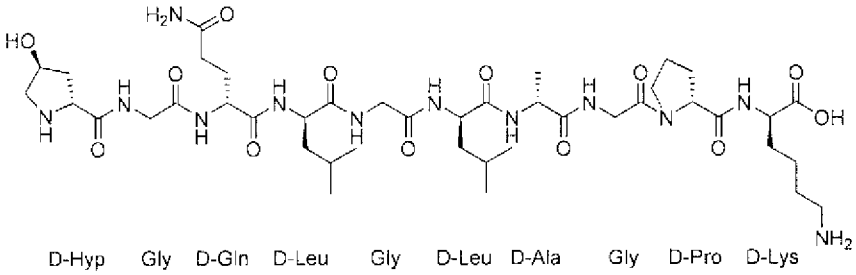
至少一次出現之R^a及至少一次出現之R^c；及

至少一次出現之R^a及/或R^c不同於其他出現；及

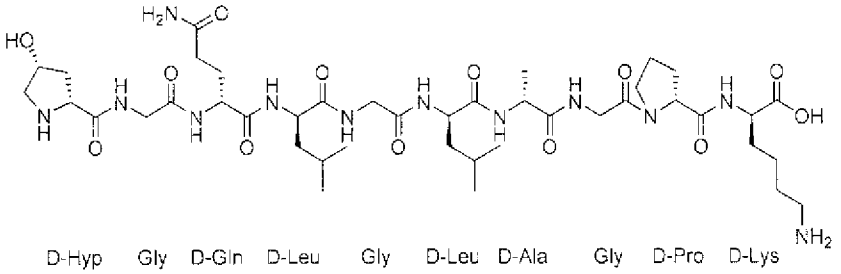
其中該化合物不為：



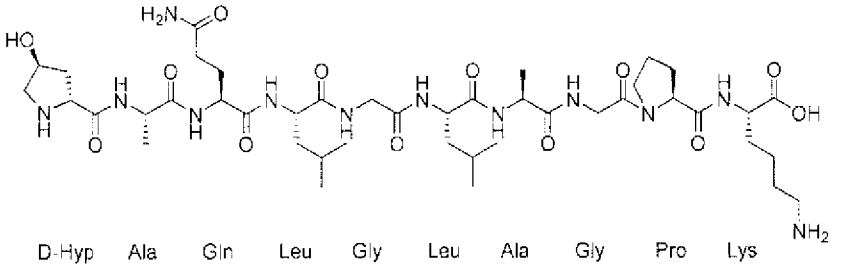
D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2R,4S)



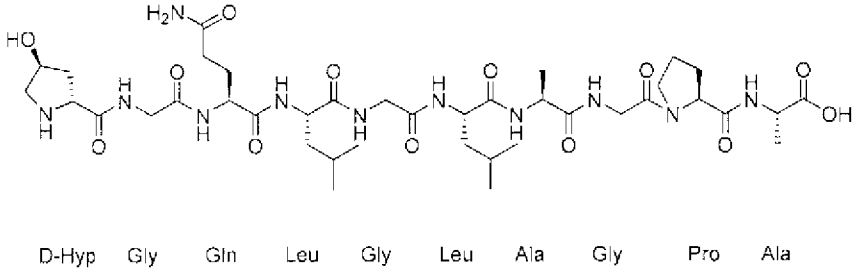
D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys
(2R,4S)



D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys
(2R,4R)

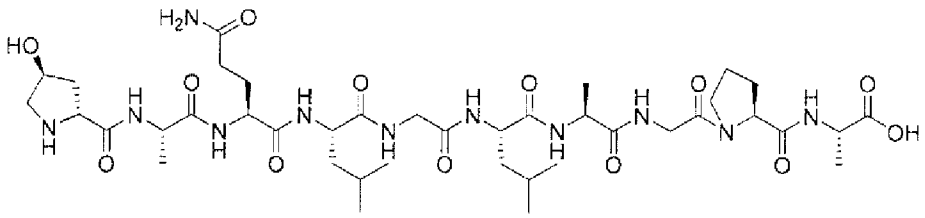


D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2R,4S)



D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2R,4S)

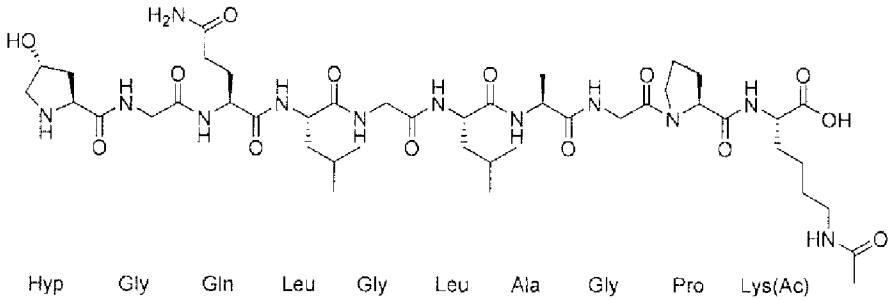
或



D-Hyp (2R,4S) Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala

。

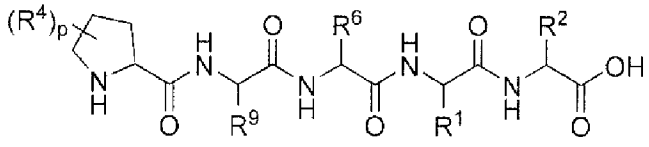
【0007】在一些態樣中，本發明提供具有以下結構之化合物：



Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys(Ac)

；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0008】在其他態樣中，本發明提供由式(V)表示之化合物：



(V)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

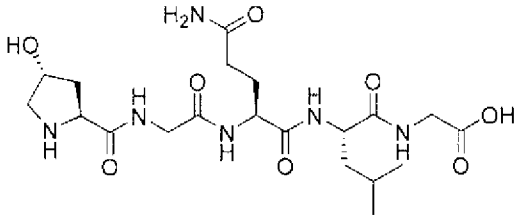
R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；及

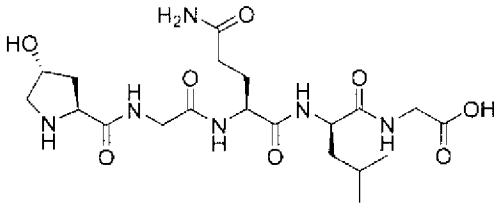
R^9為氫或烷基；

其中該化合物不為：



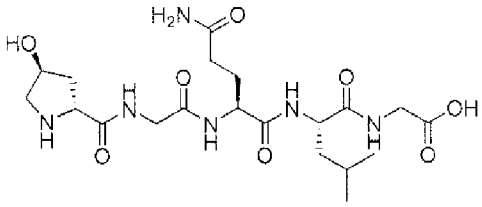
Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly

；



Hyp (2S,4R) Gly Gln D-Leu Gly

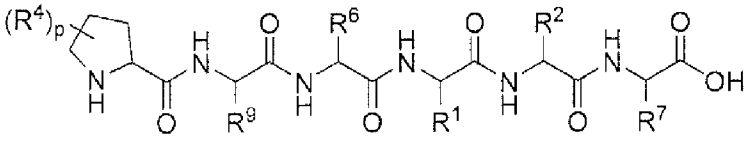
或



D-Hyp (2R,4S) Gly Gln Leu Gly

。

【0009】 在其他態樣中，本發明提供由式(VI)表示之化合物：



(VI)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

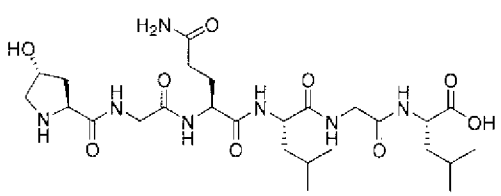
p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7為氫或烷基；及

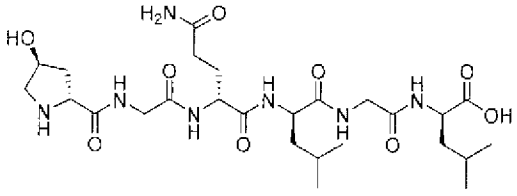
R^9為氫或烷基；

其中該化合物不為：



Hyp Gly Gln Leu Gly Leu
(2S,4R)

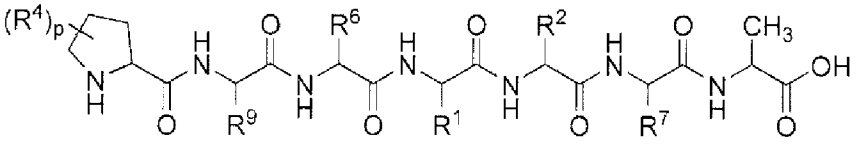
或



D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu
(2R,4S)

。

【0010】 在又其他態樣中，本發明提供由式(VII)表示之化合物：



(VII)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

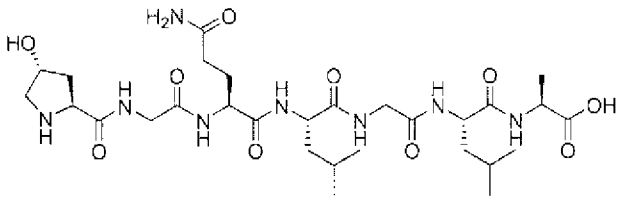
R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

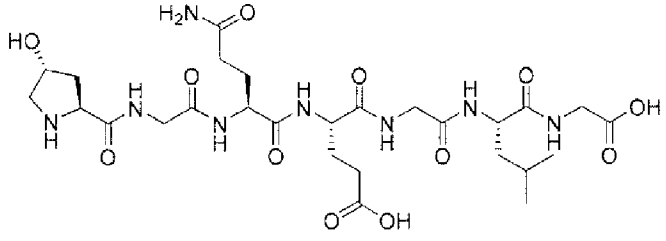
R^7為氫或烷基；及

R^9為氫或烷基；



Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala

其中該化合物不為：

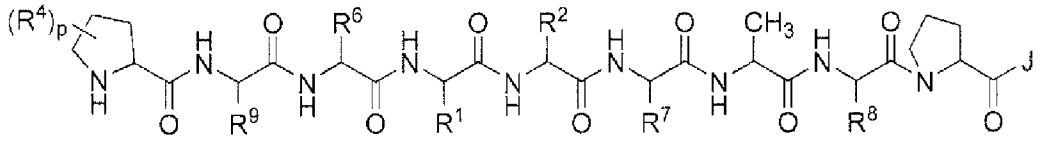


Hyp (2S,4R) Gly Gln Glu Gly Leu Gly

或

。

【0011】在又其他態樣中，本發明提供由式(IX)表示之化合物：



(IX)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

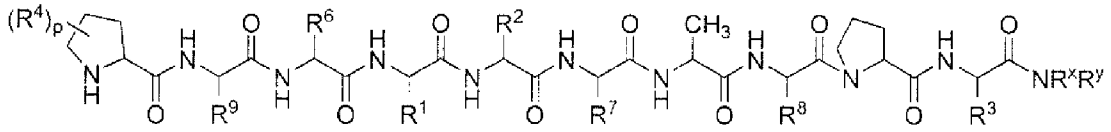
R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基；

J為OH或$-NR^xR^y$；及

R^x及R^y各自獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基烷基，或R^x及R^y與介入氮原子一起形成環。

【0012】 本發明亦提供由式(X-am)表示之化合物：



(X-am)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1、R^2及R^3各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

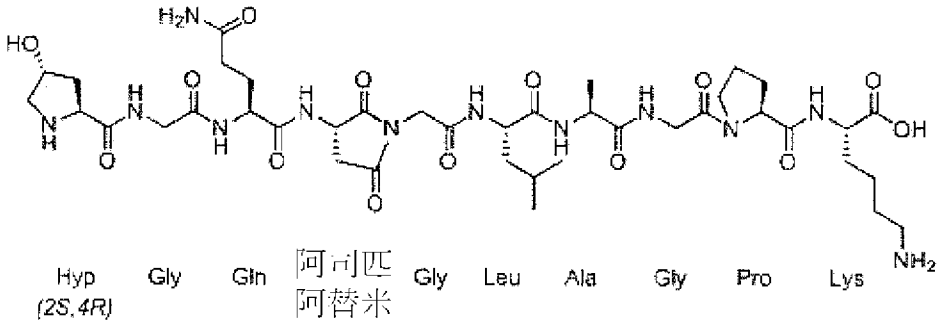
R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基；

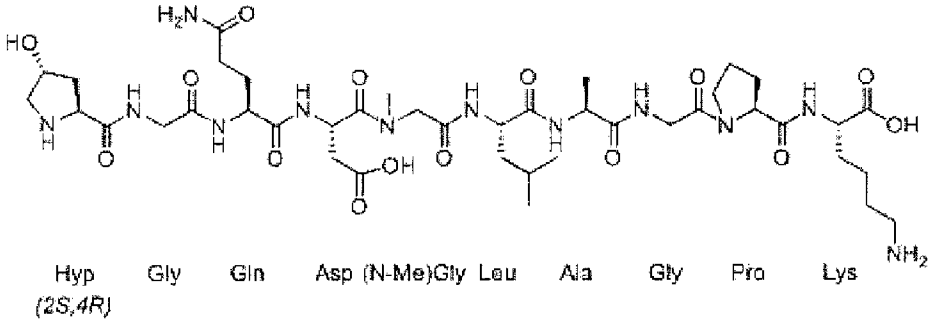
J為OH或$-NR^xR^y$；及

R^x及R^y各自獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基烷基，或R^x及R^y與介入氮原子一起形成環。

【0013】 本發明亦提供以下化合物之鹽：



[式8]



[式10]。

【0014】 本發明亦提供包含醫藥學上可接受之載劑及本發明之化合物或鹽的醫藥組合物。

【0015】 本發明亦提供藉由投與本發明之化合物或鹽或包含其之醫藥組合物來治療眼睛疾病的方法，諸如選自視網膜病、角膜炎、乾黃斑變性、濕黃斑變性、乾眼症候群、乾性角膜結膜炎(keratoconjunctivitis sicca)及角膜結膜上皮病之眼睛疾病。

【圖式簡單說明】

【0016】 圖1為展示根據本發明之一實施例製備之肽的序列及特徵之圖式。

【0017】 圖2為展示用於合成根據本發明之一實施例製備之肽的方法之圖式。

【0018】 圖3為展示根據本發明之一實施例製備之肽的純化步驟之圖式。

【0019】 圖4為展示眼眶外淚液腺體切除之步驟的相片。

【0020】 圖5為展示其眼睛已用YDE-001至YDE-028投與之大鼠模

型的體重變化之圖式。

【0021】 圖6為展示其眼睛已用YDE-029至YDE-043投與之大鼠模型的體重變化之圖式。

【0022】 圖7為展示將藥劑投與至大鼠模型之眼睛的步驟之相片。

【0023】 圖8為展示使用氯化鈷紙量測大鼠模型之淚液分泌量的步驟之相片。

【0024】 圖9為展示使用氯化鈷紙量測其眼睛已用YDE-001至YDE-028投與之大鼠模型之淚液分泌量的結果之相片。

【0025】 圖10為展示其眼睛已用YDE-001至YDE-028投與之大鼠模型之淚液分泌量的變化之圖式。

【0026】 圖11為展示使用氯化鈷紙量測其眼睛已用YDE-029至YDE-043投與之大鼠模型之淚液分泌量的結果之相片。

【0027】 圖12為展示其眼睛已用YDE-029至YDE-043投與之大鼠模型之淚液分泌量的變化之圖式。

【0028】 圖13為展示將螢光物質投與至大鼠模型之眼睛用於確認其角膜損傷之步驟的相片。

【0029】 圖14為展示使用螢光物質量測其眼睛已用YDE-001至YDE-028投與之大鼠模型之角膜損傷的結果之相片。

【0030】 圖15為展示螢光染料之滲透率的圖式，以確認其眼睛已用YDE-001至YDE-028投與之大鼠模型的角膜損傷之恢復。

【0031】 圖16為展示使用螢光物質量測其眼睛已用YDE-029至YDE-043投與之大鼠模型之角膜損傷的結果之相片。

【0032】 圖17為展示螢光染料之滲透率的圖式，以確認其眼睛已用

YDE-029至YDE-043投與之大鼠模型的角膜損傷之恢復。

【0033】 圖18為展示自hEGF對1號盤之人類角膜上皮細胞之治療48小時之後細胞生長速率的圖式。

【0034】 圖19為展示自hEGF對2號盤之人類角膜上皮細胞之治療48小時之後細胞生長速率的圖式。

【0035】 圖20為展示自hEGF對3號盤之人類角膜上皮細胞之治療48小時之後細胞生長速率的圖式。

【0036】 圖21為展示自hEGF對4號盤之人類角膜上皮細胞之治療48小時之後細胞生長速率的圖式。

【0037】 圖22為展示自hEGF對1號盤之人類角膜上皮細胞之治療72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0038】 圖23為展示自hEGF對2號盤之人類角膜上皮細胞之治療72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0039】 圖24為展示自hEGF對3號盤之人類角膜上皮細胞之治療72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0040】 圖25為展示自hEGF對4號盤之人類角膜上皮細胞之治療72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0041】 圖26為展示自YY-101對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0042】 圖27為展示自YY-102對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0043】 圖28為展示自YDE-011對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0044】 圖29為展示自YDE-038對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0045】 圖30為展示自YDE-042對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0046】 圖31為展示自YDE-043對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0047】 圖32為展示自YDE-044對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0048】 圖33為展示自YDE-045對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0049】 圖34為展示自YDE-049對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0050】 圖35為展示自YDE-054對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0051】 圖36為展示自YDE-057對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0052】 圖37為展示自YDE-058對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0053】 圖38為展示自YDE-059對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0054】 圖39為展示自YDE-060對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0055】 圖40為展示自YDE-072對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48

小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0056】 圖41為展示自YDE-073對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0057】 圖42為展示自YDE-074對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0058】 圖43為展示自YDE-075對人類角膜上皮細胞之治療(a) 48小時或(b) 72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0059】 圖44為展示自YDE-078對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0060】 圖45為展示自YDE-080對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0061】 圖46為展示自YDE-081對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0062】 圖47為展示自YDE-083對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0063】 圖48為展示自YDE-084對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0064】 圖49為展示自YDE-086對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0065】 圖50為展示自YDE-001對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0066】 圖51為展示自YDE-010對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0067】 圖52為展示自YDE-029對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0068】 圖53為展示自YDE-092對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0069】 圖54為展示自YDE-053對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0070】 圖55為展示自YDE-064對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0071】 圖56為展示自YDE-066對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0072】 圖57為展示自YDE-012對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0073】 圖58為展示自YDE-019對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0074】 圖59為展示自YDE-055對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0075】 圖60為展示自YDE-085對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0076】 圖61為展示自YDE-047對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0077】 圖62為展示自YDE-048對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0078】 圖63為展示自YDE-050對人類角膜上皮細胞之治療48小時

及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0079】 圖64為展示自YDE-051對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0080】 圖65為展示自YDE-052對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0081】 圖66為展示自YDE-056對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0082】 圖67為展示自YDE-061對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【0083】 圖68為展示自YDE-062對人類角膜上皮細胞之治療48小時及72小時之後細胞生長速率的圖式。

【實施方式】

【0084】

相關申請案

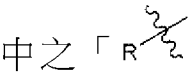
本申請案主張2018年11月14日申請之美國臨時專利申請案系列編號62/767,180之優先權；其內容特此以引用之方式併入。

【0085】 本發明係基於用於治療諸如乾眼症候群之眼睛疾病的治療劑之驚人發現。藉由合成此等肽，將其投與至患有乾眼症候群之大鼠的眼睛，且經由希曼測試及螢光染料沈積測試確認眼睛保護效果已證實藥劑之有效性。

【0086】 當本發明之新穎肽投與至眼睛時，其增加淚液分泌的量且促進損傷角膜之恢復。因此，其可有利地用作治療眼睛疾病之治療劑。

【0087】

定義

根據此項技術中使用之定則，本文式中之「  」用於指示連接至主鏈結構之部分或取代基「R」。

【0088】「烷基」為具有第一、第二、第三及/或第四碳原子之烴，且涵蓋直鏈、分支鏈及環狀基團或其組合。舉例而言，烷基可具有1至20個碳原子(亦即，C_1-C_{20}烷基)、1至10個碳原子(亦即，C_1-C_{10}烷基)或1至6個碳原子(亦即，C_1-C_6烷基)。適合之烷基之實例包括甲基(Me，$-CH_3$)、乙基(Et，$-CH_2CH_3$)、1-丙基(i-Pr，正丙基，$-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i-Pr，異丙基，$-CH(CH_3)_2$)、1-丁基(i-Bu，正丁基，$-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i-Bu，異丁基，$-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s-Bu，第二丁基，$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t-Bu，第三丁基，$-C(CH_3)_3$)、1-戊基(正戊基，$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)及辛基($-(CH_2)_7CH_3$)，但其不限於此。

【0089】「烷氧基」係指具有式-O-烷基之基團，其中如上文所定義之烷基經由氧原子連接至母體化合物。烷氧基之烷基部分可具有例如1

至20個碳原子(亦即，C_1-C_{20}烷氧基)、1至12個碳原子(亦即，C_1-C_{12}烷氧基)、1至10個碳原子(亦即，C_1-C_{10}烷氧基)或1至6個碳原子(亦即，C_1-C_6烷氧基)。適合之烷氧基之實例包括甲氧基(-O-CH_3或-OMe)、乙氧基(-OCH_2CH_3或-OEt)及第三丁氧基(-$OC(CH_3)_3$或-O-tBu)，但其不限於此。

【0090】「鹵烷基」為其中如上文所定義之烷基的至少一個氫原子經鹵素原子置換之烷基。鹵烷基之烷基部分可具有1至20個碳原子(亦即，C_1-C_{20}鹵烷基)、1至12個碳原子(亦即，C_1-C_{12}鹵烷基)、1至10個碳原子(亦即，C_1-C_{10}鹵烷基)或1至6個碳原子(亦即，C_1-C_6鹵烷基)。適合之鹵烷基之實例包括-CF_3、-CHF_2、-CFH_2及-CH_2CF_3，但其不限於此。

【0091】「烯基」為具有第一、第二、第三及/或第四碳原子之烴，且涵蓋直鏈、分支鏈及環狀基團或其組合，且具有至少一個不飽和區，亦即碳-碳sp^2雙鍵。舉例而言，烯基可具有2至20個碳原子(亦即，C_2-C_{20}烯基)、2至12個碳原子(亦即，C_2-C_{12}烯基)、2至10個碳原子(亦即，C_2-C_{10}烯基)或2至6個碳原子(亦即，C_2-C_6烯基)。適合之烯基之實例包括乙烯基(-$CH=CH_2$)、烯丙基(-$CH_2CH=CH_2$)、環戊烯基(-C_5H_7)及5-己烯基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)，但其不限於此。

【0092】「炔基」為具有第一、第二、第三及/或第四碳原子之烴，且涵蓋直鏈、分支鏈及環狀基團或其組合，且具有至少一個碳-碳sp參鍵。舉例而言，炔基可具有2至20個碳原子(亦即，C_2-C_{20}炔基)、2至12個碳原子(亦即，C_2-C_{12}炔基)、2至10個碳原子(亦即，C_2-C_{10}炔基)、或2至6個碳原子(亦即，C_2-C_6炔基)。適合之烯基之實例包括乙炔基(-C≡CH)及炔丙基(-CH_2C≡CH)，但其不限於此。

【0093】「伸烷基」係指可為分支鏈、直鏈或環狀(或可具有分支

鏈、直鏈或環狀部分之組合)的飽和烴基且具有藉由自母體烷烴之相同碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子所衍生之兩個價數。舉例而言，伸烷基可具有1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。典型伸烷基之實例包括1,2-伸乙基(-CH_2-CH_2-)，但其不限於此。

【0094】「伸烯基」係指可為分支鏈、直鏈或環狀(或可具有分支鏈、直鏈或環狀部分之組合)的不飽和烴基且具有藉由自母體烷烴之相同碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子所衍生之兩個價數。舉例而言，伸烯基可具有1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。典型伸烯基之實例包括1,2-伸乙烯基(-CH=CH-)，但其不限於此。

【0095】「伸炔基」係指可為分支鏈、直鏈或環狀(或可具有分支鏈、直鏈或環狀部分之組合)的不飽和烴基且具有藉由自母體烷烴之相同碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子所衍生之兩個價數。舉例而言，伸炔基可具有1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。典型伸炔基之實例包括伸乙炔基(-C≡C-)、伸炔丙基(-CH_2C≡C-)及4-伸戊炔基(-$CH_2CH_2CH_2$C≡C-)，但其不限於此。

【0096】「芳基」係指芳族烴基。舉例而言，芳基可具有6至20個碳原子、6至14個碳原子或6至12個碳原子。典型芳基之實例包括衍生自苯(例如，苯基)、經取代之苯、經取代或未經取代之萘、經取代或未經取代之蒽及其類似物的基團，但其不限於此。

【0097】「芳基烷基」係指其中一個鍵結至碳原子(通常為末端或其他sp^3碳原子)之氫原子經芳基置換的非環狀烷基。典型芳基烷基之實例包括苯甲基、2-苯基乙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、萘并苯甲基、2-萘并苯基乙-1-基及類似者(其中之每一者可經取代或未經取代)，但其不限

於此。芳基烷基可具有7至20個碳原子。舉例而言，其烷基部分可具有1至6個碳原子及其芳基部分可具有6至14個碳原子。

【0098】「芳基烯基」係指其中鍵結至碳原子(儘管亦可使用sp^2碳原子，但通常為末端或其他sp^3碳原子)之氫原子中之一者經芳基置換的非環狀烯基。芳基烯基之芳基部分可為例如本文所描述之任何芳基，且芳基烯基之烯基部分可包含例如本文所描述之任何烯基。芳基烯基可具有8至20個碳原子。舉例而言，其烯基部分可具有2至6個碳原子及其芳基部分可具有6至14個碳原子。

【0099】「芳基炔基」係指其中鍵結至碳原子(儘管亦可使用sp碳原子，但通常為末端或其他sp^3碳原子)之氫原子中之一者經芳基置換的非環狀炔基。芳基炔基之芳基部分可為例如本文所描述之任何芳基，且芳基炔基之炔基部分可包含例如本文所描述之任何炔基。芳基炔基可具有8至20個碳原子。舉例而言，其炔基部分可具有2至6個碳原子及其芳基部分可具有6至14個碳原子。

【0100】「環烷基」係指在環中僅包含碳原子之飽和單環或多環。環烷基作為單環可具有3至7個碳原子，作為雙環具有7至12個碳原子及作為多環具有至多約20個碳原子。單環環烷基具有3至7個環原子，更通常具有5或6個環原子。雙環環烷基可具有7至12個環原子且可為稠環系統、螺環系統或橋接環系統。在例示性環烷基中，原子可安排於雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統中。單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基(其中之每一者可經取代或未經取代)。

【0101】關於烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、雜環基及類似者之術語「經取代」，例如「經取代烷基」、「經取代伸烷基」、「經取代芳基」、

「經取代芳基烷基」、「經取代雜環基」及「經取代碳環基(例如，經取代環烷基)」意謂烷基、伸烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或碳環基(例如，環烷基)之至少一個氫原子各自獨立地經非氫取代基置換。典型取代基之實例包括鹵基、鹵烷基、側氧基、-CN、$-NO_2$、=N-OH、$-N_3$、-R、-OR、-SR、$-N(R)_2$、$-N(R)_3^+$、=NR、-NHC(=O)R、-C(=O)R、-C(=O)$N(R)_2$、$-S(=O)_2R$、$-OS(=O)_2OR$、$-S(=O)_2OR$、$-S(=O)_2N(R)_2$、-S(=O)R、$-OP(=O)(OR)_2$、-(伸 烷 基)-C(=O)R、-C(=S)R、-C(=O)OR、-(伸 烷 基)-C(=O)OR、-C(=S)OR、-C(=O)SR、-C(=S)SR、-(伸 烷 基)-C(=O)$N(R)_2$、$-C(=S)N(R)_2$及$-C(-NR)N(R)_2$，且R獨立地為H、烷基、芳基、芳基烷基或雜環基，但其不限於此。伸烷基、伸烯基及伸炔基亦可類似地經取代。

【0102】 熟習此項技術者將理解當諸如「烷基」、「芳基」、「雜環基」及類似者之部分經至少一個取代基取代時，其可視情況稱為「伸烷基」、「伸芳基」、「伸雜環基」或類似者之部分(亦即，母體「烷基」、「芳基」或「雜環基」部分之至少一個氫原子經如本文所描述之取代基置換)。若「烷基」、「芳基」、「雜環基」或類似者之部分在本文中描述為「經取代」或在圖示中描繪為經取代(或視情況經取代，例如，取代基之數目為0或正數)，則術語「烷基」、「芳基」、「雜環基」或類似者應理解為可與「伸烷基」、「伸芳基」、「伸雜環基」或類似者互換。

【0103】 熟習此項技術者將認識到，應選擇式I化合物之取代基及其他部分以便提供足夠穩定的化合物作為醫藥學上適用的化合物，其可調配成可接受地穩定的醫藥組合物。具有此類穩定性之式I化合物應理解為處於本發明之範疇內。

【0104】「雜烷基」係指其中至少一個碳原子經諸如O、N或S之雜原子置換之烷基。舉例而言，若連接至母分子之烷基的碳原子經雜原子(例如，O、N或S)置換，則所得雜烷基可分別為烷氧基(例如，$-OCH_3$)、胺基(例如，$-NHCH_3$、$-N(CH_3)_2$或類似者)或硫代烷基(例如，$-SCH_3$)。若未連接至母分子之烷基的非末端碳原子經雜原子(例如，O、N或S)置換，則所得雜烷基可分別為烷基醚(例如，$-CH_2CH_2-O-CH_3$或類似者)、烷基胺(例如，$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$或類似者)或硫代烷基醚(例如，$-CH_2-S-CH_3$)。若烷基之末端碳原子經雜原子(例如，O、N或S)置換，則所得雜烷基可分別為羥基烷基(例如，$-CH_2CH_2-OH$)、胺基烷基(例如，$-CH_2NH_2$)或烷基硫醇基(例如，$-CH_2CH_2-SH$)。舉例而言，雜烷基可具有1至20個碳原子、1至10個碳原子或1至6個碳原子。較佳地，雜烷基在鏈中具有2至20個、2至10個或2至6個總原子(亦即碳原子加結合之雜原子)。C_1-C_6雜烷基係指具有1至6個碳原子之雜烷基。

【0105】如本文所使用，「雜環」或「雜環基」包括諸如Paquette, Leo A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968)，尤其第1章、第3章、第4章、第6章、第7章及第9章；The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950至今)，尤其第13卷、第14卷、第16卷、第19卷及28卷；及J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566的文獻中所描述之彼等，但其不限於此。在本發明之一特定實施例中，「雜環」包括如本文所定義之碳環，其中至少一個(例如，1、2、3或4個)碳原子經雜原子(例如，O、N或S)置換。術語「雜環」或「雜環基」包括飽和環、部分不飽和環及芳環(亦即，雜芳環)。經取代雜環例如包括經本文所揭示之任何

取代基(包括羰基)取代之雜環。

【0106】 例示性雜環包括吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氫噻吩基、經硫氧化之四氫噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、硫茚基、吲哚基、吲哚烯基、喹啉基、異喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶基、吡咯啶基、2-吡咯啶酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、偶氮環基(azocynyl)、三嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻嗯基、哌喃基、異苯并呋喃基、吭烯基、吖基、酚噁錫基(phenoxatinyl)、2H-吡咯基、異噻唑基、異噁唑基、吡嗪基、噠嗪基、吲哚嗪基、異吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、酞嗪基、嗪啶基、喹喏啉基、喹唑啉基、啐啉基、酞啶基(phtheridinyl)、4aH-咔唑基、咔唑基、β-咔啉基、啡啶基、吖啶基、嘧啶基、啡啉基、啡嗪基、啡噻嗪基、呋呫基、啡噁嗪基、異吭烷基、吭烷基、咪唑啶基、咪唑啉基、吡唑啶基、吡唑啉基、哌嗪基、吲哚啉基、異吲哚啉基、奎寧環基、嗎啉基、噁唑啶基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、羥吲哚基及苯并噁唑啉基(其中之每一者可經取代或未經取代)，但其不限於此。

【0107】 作為一實例，碳鍵結雜環可鍵結於吡嗪之2、3、4、5或6位，噠嗪之3、4、5或6位，嘧啶之2、4、5或6位，吡嗪之2、3、5或6位，呋喃、四氫呋喃、硫呋喃、噻吩、吡咯或四氫吡咯之2、3、4或5位，噁唑、咪唑或噻唑之2、4或5位，異噁唑、吡唑或異噻唑之3、4或5位，氮丙啶之2或3位，氮雜環丁烷之2、3或4位，喹啉之2、3、4、5、6、7或8位，或異喹啉之1、3、4、5、6、7或8位，但其不限於此。更典

型地，碳鍵結雜環之實例包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-噠嗪基、4-噠嗪基、5-噠嗪基、6-噠嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基及5-噻唑基(其中之每一者可經取代或未經取代)。

【0108】 作為一實例，氮鍵結雜環可鍵結於氮丙啶、氮雜環丁烷、吡咯、吡咯啶、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑啶、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、吲哚啉或1H-吲唑之1位，異吲哚或異吲哚啉之2位，嗎啉之4位及咔唑或β-咔啉之9位(其中之每一者可經取代或未經取代)，但其不限於此。更典型地，氮鍵結雜環之實例包括1-氮丙啶基、1-氮雜環丁基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基及1-哌啶基(其中之每一者可經取代或未經取代)。

【0109】 「雜環基烷基」係指其中一個鍵結至碳原子(通常為末端或sp^3碳原子)之氫原子經雜環基置換之非環狀烷基(亦即雜環基-伸烷基部分)。典型雜環基烷基之實例包括雜環基-CH_2-、2-(雜環基)乙-1-基及類似者，但其不限於此。本文所使用之其「雜環基」部分包括諸如「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」的文獻中所描述之彼等雜環基及上文描述之任何雜環基。熟習此項技術者將理解若所得基團為化學穩定的，則雜環基可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連接至雜環基烷基之烷基部分。雜環基烷基可具有2至20個碳原子。舉例而言，雜環基烷基之烷基部分可具有1至6個碳原子及其雜環基部分可具有2至14個碳原子。雜環基烷基之實例包括含有硫、氧及/或氮之5員雜環，諸如噻唑基甲基、2-噻唑基乙-1-基、咪唑基甲基、噁唑基甲基、噻二唑基甲基及類似者；及含

有硫、氧及/或氮之6員雜環，諸如哌啶基甲基、哌嗪基甲基、嗎啉基甲基、吡啶基甲基、噠嗪基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基及類似者(其中之每一者可經取代或未經取代)，但其不限於此。

【0110】「雜環基烯基」係指其中鍵結至碳原子(儘管亦可使用sp^2碳原子，但通常為末端或sp^3碳原子)之氫原子中之一者經雜環基置換的非環狀烯基(亦即，雜環基-伸烯基部分)。雜環基烯基之雜環基部分包括諸如「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」的文獻中所描述之彼等雜環基及上文描述之任何雜環基。雜環基烯基之烯基部分包括本文所描述之任何烯基。熟習此項技術者將理解若所得基團為化學穩定的，則雜環基可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連接至雜環基烯基之烯基部分。雜環基烯基可具有3至20個碳原子。舉例而言，雜環基烯基之烯基部分可具有2至6個碳原子及其雜環基部分可具有2至14個碳原子。

【0111】「雜環基炔基」係指其中鍵結至碳原子(儘管亦可使用sp碳原子，但通常為末端或sp^3碳原子)之氫原子中之一者經雜環基置換的非環狀炔基(亦即，雜環基-伸炔基部分)。雜環基炔基之雜環基部分包括諸如「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」的文獻中所描述之彼等雜環基及上文描述之任何雜環基。雜環基炔基之炔基部分包括本文所描述之任何炔基。熟習此項技術者將理解若所得基團為化學穩定的，則雜環基可經由碳-碳鍵或碳-雜原子鍵連接至雜環基炔基之炔基部分。雜環基炔基可具有3至20個碳原子。舉例而言，雜環基炔基之炔基部分可具有2至6個碳原子及其雜環基部分可具有2至14個碳原子。

【0112】「雜芳基」係指在環中含有至少一個雜原子之芳族雜環基。可含於芳環中之適合的雜原子之非限制性實例包括氧、硫及氮。雜芳

環之非限制性實例包括本文「雜環基」之定義中列舉之所有彼等，包括吡啶基、吡咯基、噁唑基、吲哚基、異吲哚基、呋喃基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、咔唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、嘌嗪基、嘧啶基、吡唑基及類似者(其中之每一者可經取代或未經取代)。

【0113】「碳環」或「碳環基」係指作為單環具有3至7個碳原子，作為雙環具有7至12個碳原子及作為多環具有至多約20個碳原子之飽和、部分不飽和或芳環。單環碳環具有3至7個環原子，更通常具有5或6個環原子。雙環環烷基可具有7至12個環原子且可為稠環系統、螺環系統或橋接環系統。在例示性環烷基中，原子安排於雙環[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系統中。單環環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基(其中之每一者可經取代或未經取代)。

【0114】「醯基」係指-C(=O)-烷基、-C(=O)-碳環(其經取代或未經取代)及-C(=O)-雜環(其經取代或未經取代)，其中烷基、碳環或雜環部分如本文所定義。「醯基」之非限制性實例包括-C(=O)CH_3、-C(=O)CH_2CH_3、-C(=O)$CH(CH_3)_2$、-C(=O)$C(CH_3)_3$、-C(=O)-苯基(其經取代或未經取代)、-C(=O)-環丙基(其經取代或未經取代)、-C(=O)-環丁基(其經取代或未經取代)、-C(=O)-環戊基(其經取代或未經取代)、-C(=O)-環己基(其經取代或未經取代)及-C(=O)-吡啶基(其經取代或未經取代)。

【0115】「芳基雜烷基」係指如本文所定義之雜烷基，其中氫原子(其可連接至碳原子或雜原子)經如本文所定義之芳基置換。若所得基團為化學穩定的，則芳基可連接至雜烷基之碳原子或雜烷基之雜原子。舉例而

言，芳基雜烷基可具有以下式子：-伸烷基-O-芳基、-伸烷基-O-伸烷基-芳基、-伸烷基-NH-芳基、-伸烷基-NH-伸烷基-芳基、-伸烷基-S-芳基、-伸烷基-S-伸烷基-芳基或類似者。另外，以上式中之任何伸烷基部分可進一步經本文中定義或例示之取代基中之任一者取代。

【0116】「雜芳基烷基」係指如本文所定義之烷基，其中氫原子經如本文所定義之雜芳基置換。雜芳基烷基之非限制性實例包括-CH_2-吡啶基、-CH_2-吡咯基、-CH_2-噁唑基、-CH_2-吲哚基、-CH_2-異吲哚基、-CH_2-呋喃基、-CH_2-噻吩基、-CH_2-苯并呋喃基、-CH_2-苯并噻吩基、-CH_2-咔唑基、-CH_2-咪唑基、-CH_2-噻唑基、-CH_2-異噁唑基、-CH_2-吡唑基、-CH_2-異噻唑基、-CH_2-喹啉基、-CH_2-異喹啉基、-CH_2-噠嗪基、-CH_2-嘧啶基、-CH_2-吡唑基、-$CH(CH_3)$-吡啶基、-$CH(CH_3)$-吡咯基、-$CH(CH_3)$-噁唑基、-$CH(CH_3)$-吲哚基、-$CH(CH_3)$-異吲哚基、-$CH(CH_3)$-呋喃基、-$CH(CH_3)$-噻吩基、-$CH(CH_3)$-苯并呋喃基、-$CH(CH_3)$-苯并噻吩基、-$CH(CH_3)$-咔唑基、-$CH(CH_3)$-咪唑基、-$CH(CH_3)$-噻唑基、-$CH(CH_3)$-異噁唑基、-$CH(CH_3)$-吡唑基、-$CH(CH_3)$-異噻唑基、-$CH(CH_3)$-喹啉基、-$CH(CH_3)$-異喹啉基、-$CH(CH_3)$-噠嗪基、-$CH(CH_3)$-嘧啶基、-$CH(CH_3)$-吡唑基及類似者。

【0117】「矽烷氧基」係指基團-O-SiR_3，其中各R獨立地為烷基、芳基(其經取代或未經取代)或雜芳基(其經取代或未經取代)。矽烷氧基之非限制性實例包括-O-$Si(CH_3)_3$、-O-$Si(CH_3)_2tBu$、-O-$Si(tBu)_2CH_3$、-O-$Si(tBu)_3$、-O-$Si(CH_3)_2Ph$、-O-$Si(Ph)_2CH_3$及-O-$Si(Ph)_3$。

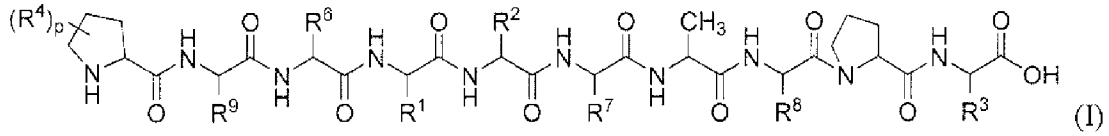
【0118】術語「視情況經取代」係指視情況具有一個、兩個或更多個取代基之式I化合物的特定部分(例如，視情況經取代之芳基)。

【0119】術語「其酯」係指化合物之任何酯，其中分子之任何-COOH官能基經修飾為-COOR官能基或分子之任何-OH官能基經修飾為-OC(=O)R。此處，酯之R部分可為形成穩定酯部分之任何含碳基團，其包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基及其經取代衍生物。酯之實例亦可包括如下文所描述之「互變異構烯醇」的酯(諸如上文描述之彼等)。

【0120】

本發明之化合物

在某些實施例中，本發明提供由式(I)表示之化合物之鹽：



(I)

其中：

R^1、R^2及R^3各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

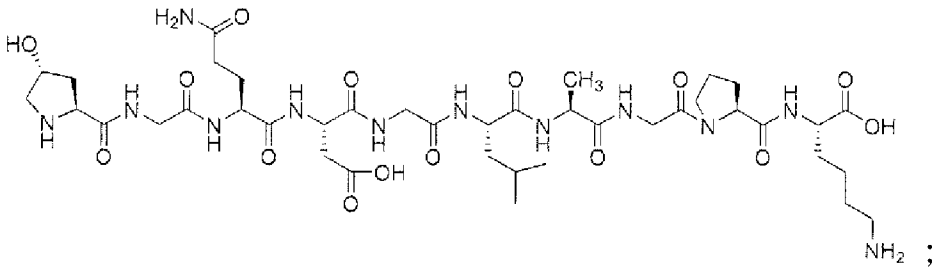
R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；及

R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基；

其中化合物不為：



較佳地其中化合物包含至少一個D-胺基酸殘基。

【0121】 在某些實施例中，R^1、R^2及R^3各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、側氧基、羥基、$-OR^b$、羥基烷基、$-CH_2OR^b$及鹵基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；及

R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基。

【0122】 在一些實施例中，其中指示之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基未經取代或經選自以下之一或多個取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、$-CN$、$-NO_2$、$=N-OH$、$-N_3$、$-R^a$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$=NR^a$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-S(=O)_2R^c$、$-OS(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)_2$、$-S(=O)R^c$、$-OP(=O)(OR^a)_2$、-(伸烷基)$-C(=O)R^c$、$-C(=S)R^c$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)$-C(=O)OR^a$、$-C(=S)OR^a$、$-C(=O)SR^a$、$-C(=S)SR^a$、-(伸烷基)$-C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=S)N(R^a)_2$及$-C(-NR^a)N(R^a)_2$；

R^a在每次出現時獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；及

R^c在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷

基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

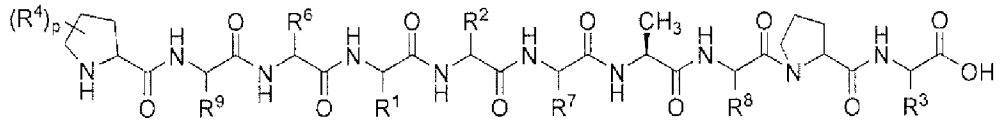
【0123】 在更特定實施例中，其中指示之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基未經取代或經選自以下之一或多個取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、$-R^a$、$-OR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)OR^a$及-(伸烷基)-$C(=O)N(R^a)_2$；

R^a在每次出現時獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；及

R^c在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

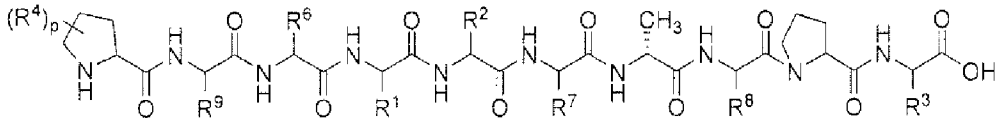
【0124】 在某些此類實施例中，R^a在每次出現時獨立地為氫、烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基；及R^c在每次出現時獨立地為烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基。

【0125】 在某些實施例中，化合物具有式(I-10L)之結構：



(I-10L)。

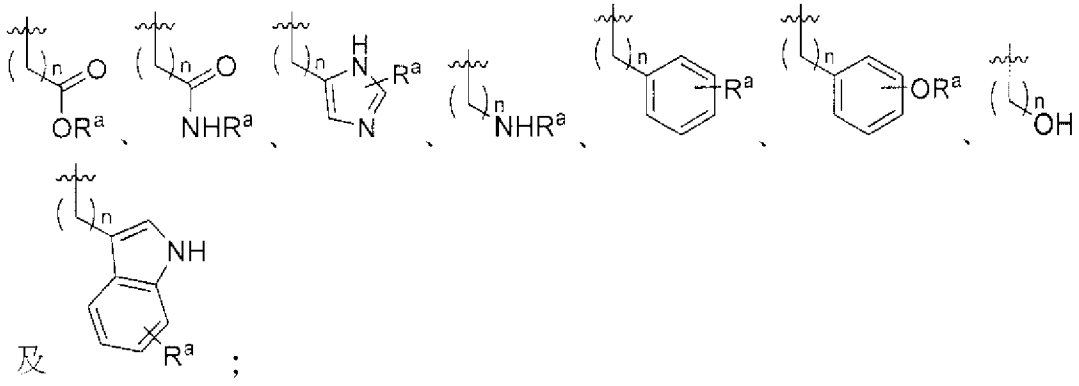
【0126】 可替代地，化合物可具有式(I-10D)之結構：



(I-10D)。

【0127】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基。

【0128】 更特定言之，R^1可選自經取代或未經取代之烷基、

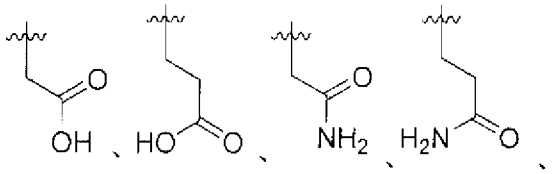


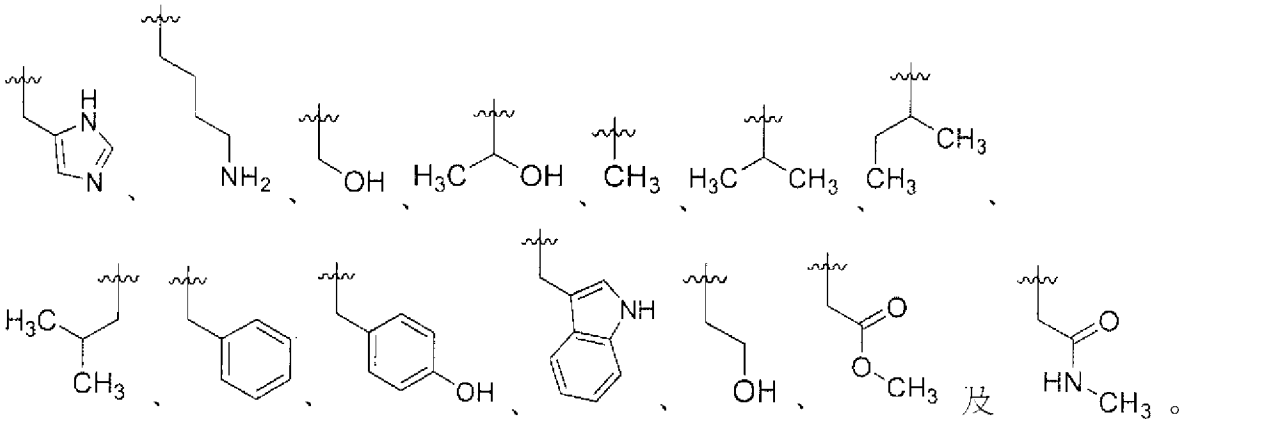
及 ；

R^a為氫或烷基；及

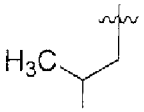
n為1至10，較佳地1-5，更佳地1-3之整數。

【0129】例示性R^1基團包括



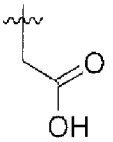


及



。

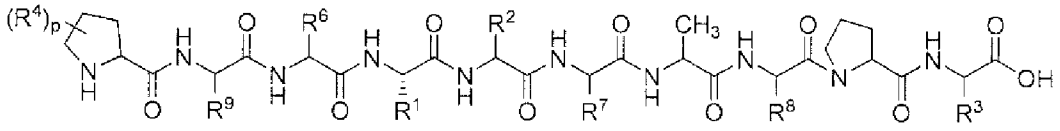
【0130】在一些較佳實施例中，R^1為



。在替代性較佳實施例中，R^1為

。

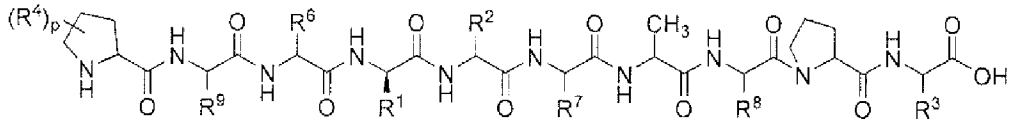
【0131】在某些實施例中，化合物具有式(I-1L)之結構：



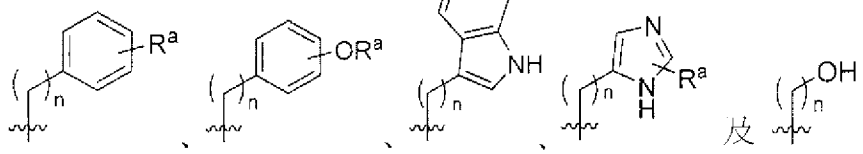
(I-1L)

。

【0132】可替代地，化合物可具有式(I-1D)之結構

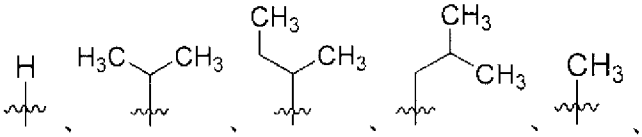
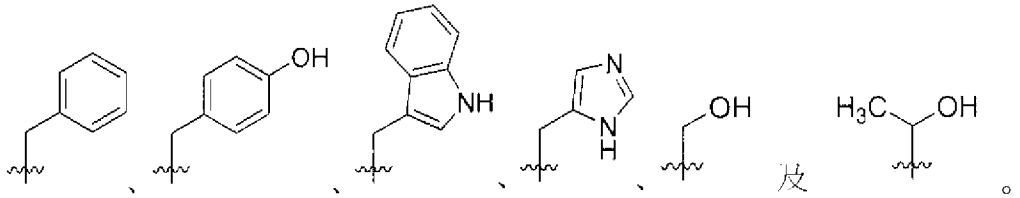

(I-1D)。

【0133】在某些實施例中，R^2為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基。

【0134】在一些實施例中，R^2係選自氫、經取代或未經取代之烷基、  及；

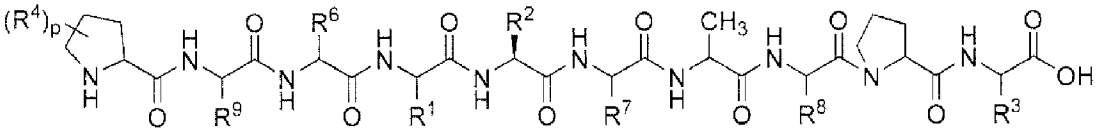
R^a為氫或烷基；及

n為1至10，較佳地1-5，更佳地1-3之整數。

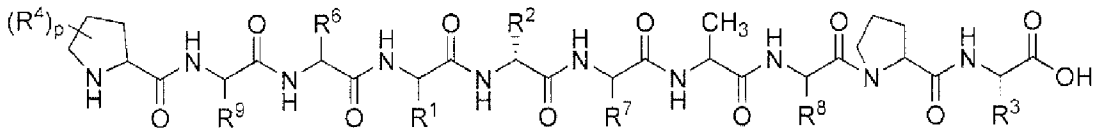
【0135】例示性R^2基團包括  、  及。

【0136】較佳地，R^2為氫。

【0137】在某些實施例中，化合物具有式(I-2L)之結構：

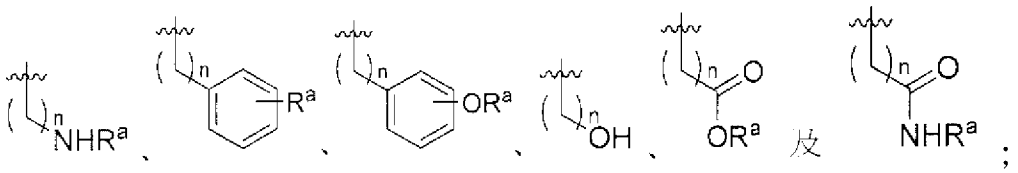

(I-2L)。

【0138】可替代地，化合物可具有式(I-2D)之結構：


(I-2D)。

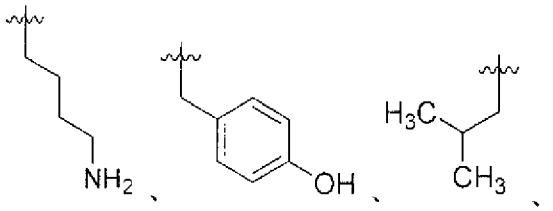
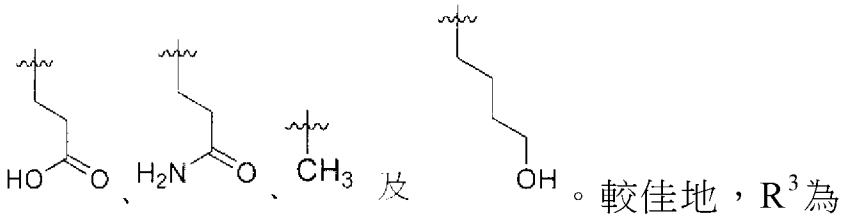
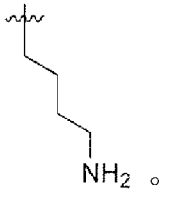
【0139】在某些實施例中，R^3為經取代或未經取代之烷基或芳基烷

基。

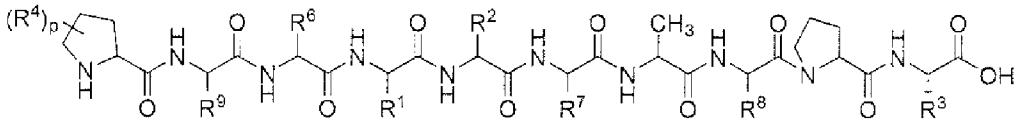
【0140】在一些實施例中，R^3係選自經取代或未經取代之烷基、  ；

R^a為氫或烷基；及

n為1至10，較佳地1-5，更佳地1-3之整數。

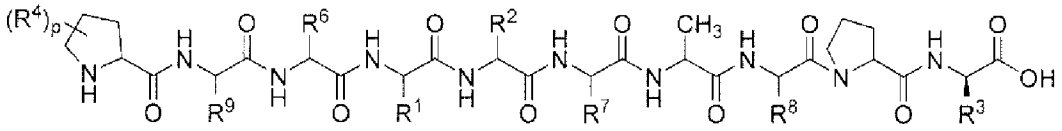
【0141】例示性R^3基團包括  、  。較佳地，R^3為  。

【0142】在某些實施例中，化合物具有式(I-3L)之結構：



(I-3L)。

【0143】可替代地，化合物可具有式(I-3D)之結構：



(I-3D)。

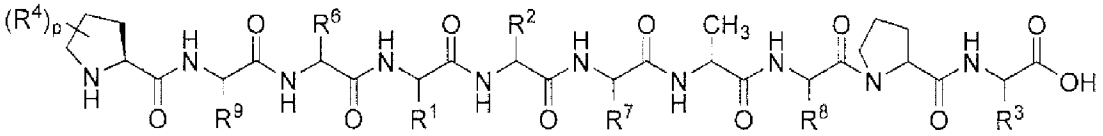
【0144】在某些實施例中，p為1或2；及R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基。

【0145】在某些實施例中，p為1或2；及R^4在每次出現時獨立地選自$-CH_3$、鹵基、羥基及羥基烷基。

【0146】 在某些較佳實施例中，R^4為羥基。在替代性較佳實施例中，R^4為-CH_3。

【0147】 在以上實施例中之任一者中，p可為1。

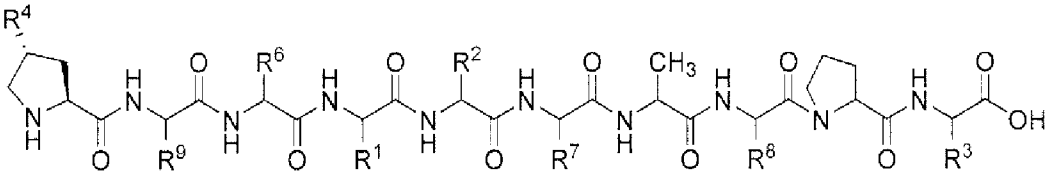
【0148】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4Lg)之結構：



(I-4Lg)

。

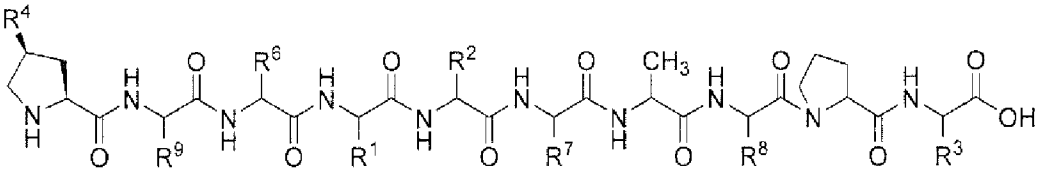
【0149】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4La)之結構：



(I-4La)

。

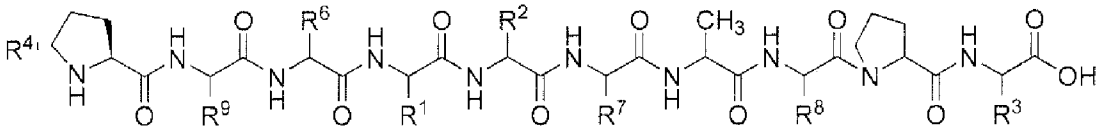
【0150】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4Lb)之結構：



(I-4Lb)

。

【0151】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4Lc)之結構：

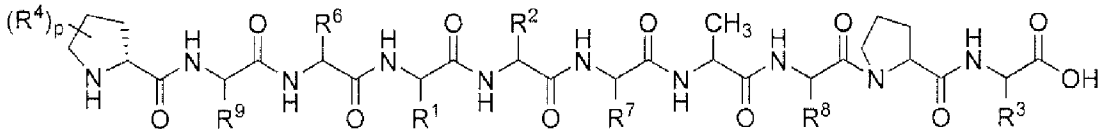


(I-4Lc)

；

其限制條件為R^4不為羥基。

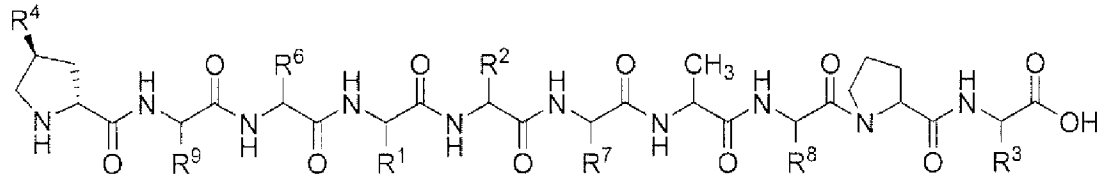
【0152】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4Dg)之結構：



(I-4Dg)

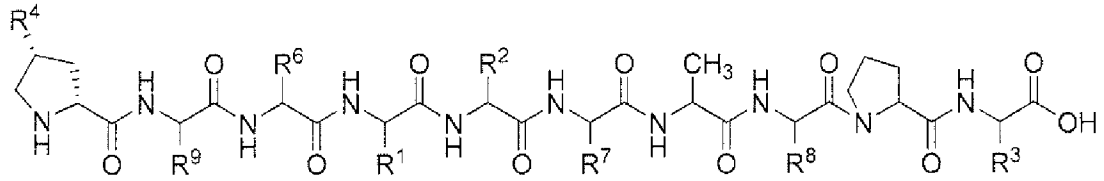
。

【0153】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4Da)之結構：



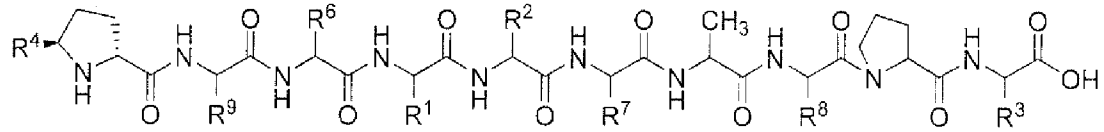
(I-4Da)。

【0154】在某些實施例中，化合物具有式(I-4Db)之結構：



(I-4Db)。

【0155】在某些實施例中，化合物具有式(I-4Dc)之結構：

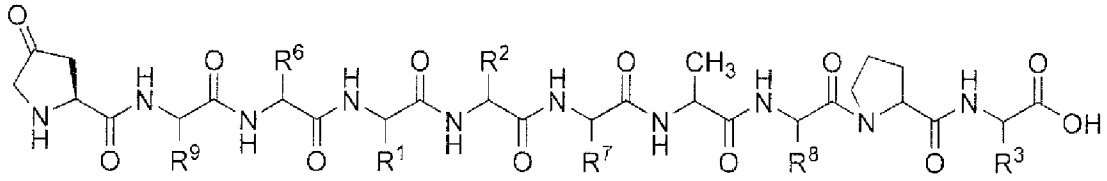


(I-4Dc)；

其限制條件為R^4不為羥基。

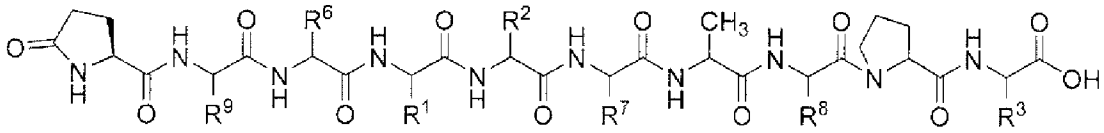
【0156】在某些實施例中，R^4為側氧基。

【0157】在某些實施例中，化合物具有式(I-4Ld)之結構：



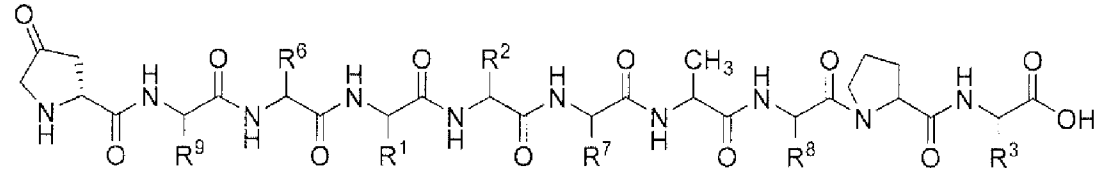
(I-4Ld)。

【0158】在某些實施例中，化合物具有式(I-4Le)之結構：



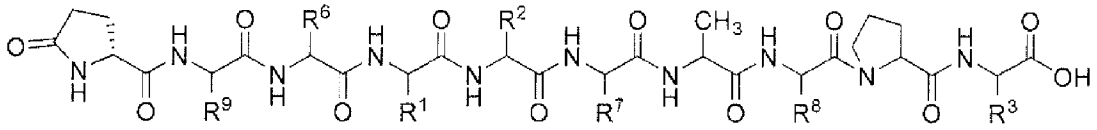
(I-4Le)。

【0159】在某些實施例中，化合物具有式(I-4Dd)之結構：



(I-4Dd)。

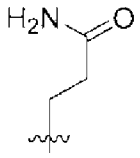
【0160】在某些實施例中，化合物具有式(I-4De)之結構：



(I-4De)

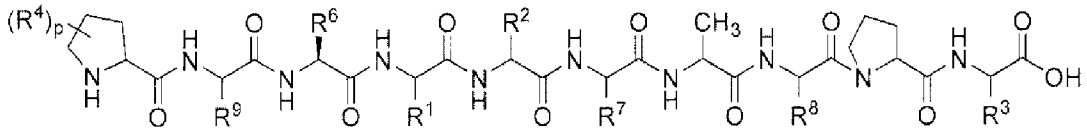
。

【0161】在某些實施例中，R^6為氫或烷基，其中烷基視情況經一次出現之-C(=O)NH_2取代。在某些實施例中，其中R^6為視情況經一次出現之-C(=O)NH_2取代之烷基。舉例而言，R^6可為-CH_3。可替代地，R^6可為



。

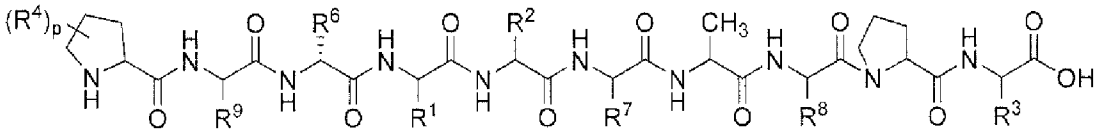
【0162】在某些實施例中，化合物具有式(I-6L)之結構：



(I-6L)

。

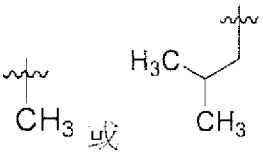
【0163】可替代地，化合物可具有式(I-6D)之結構：



(I-6D)

。

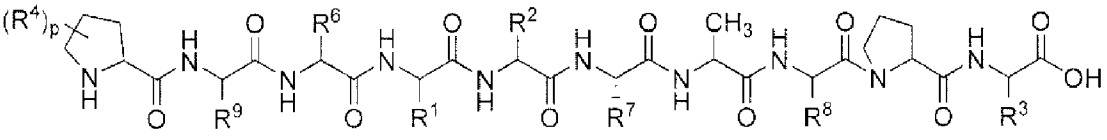
【0164】在某些實施例中，R^7為(C_1-C_{10})烷基，較佳為



或

。

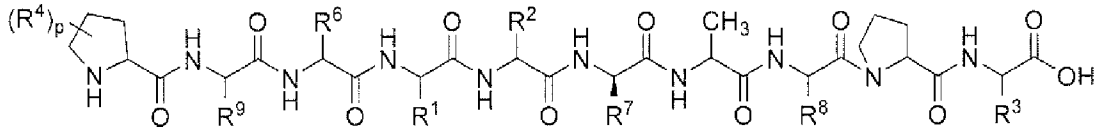
【0165】在某些實施例中，化合物具有式(I-7L)之結構：



(I-7L)

。

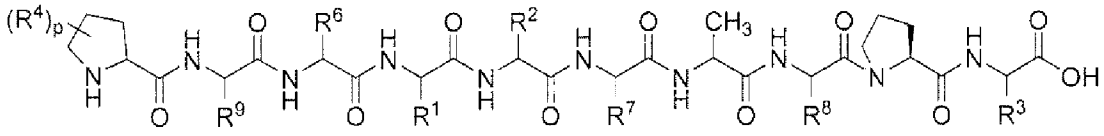
【0166】可替代地，化合物可具有式(I-7D)之結構：



(I-7D)

。

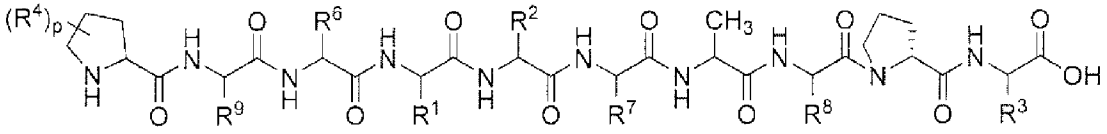
【0167】 在某些實施例中，化合物具有式(I-11L)之結構：



(I-11L)

。

【0168】 可替代地，化合物可具有式(I-11D)之結構：



(I-11D)

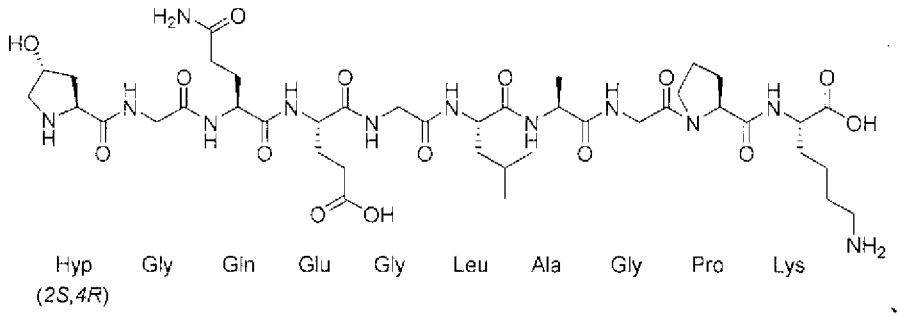
。

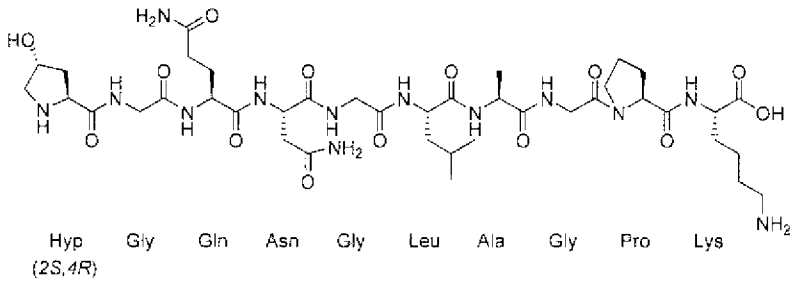
【0169】 在某些實施例中，R^8為-CH_3或-H，較佳為-H。

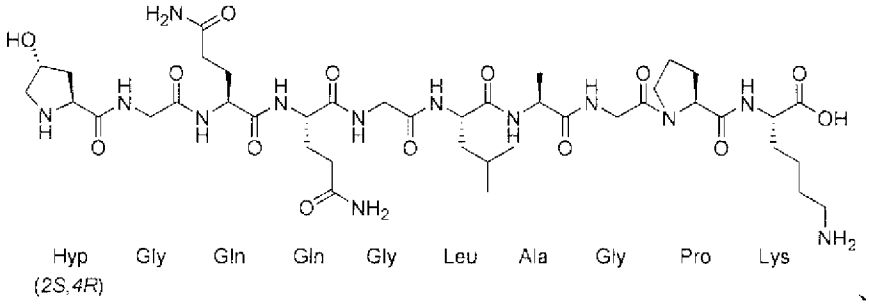
【0170】 在某些實施例中，R^9為-CH_3或-H，較佳為-H。

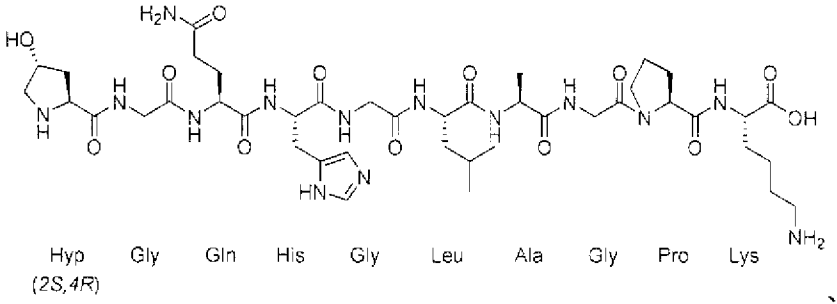
【0171】 在某些實施例中，化合物包含至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或至少八個D-胺基酸殘基。

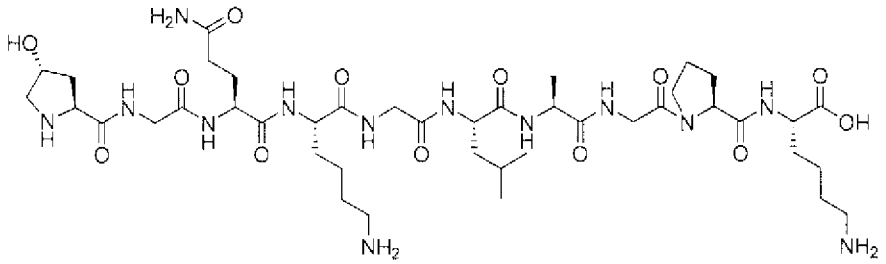
【0172】 在某些實施例中，本發明提供式(I)化合物之鹽，其中化合物係選自以下各者：


Hyp Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

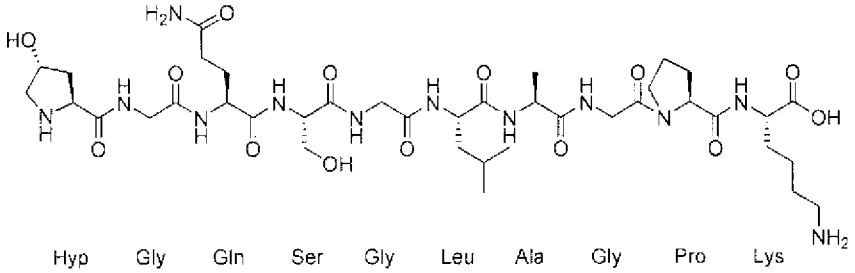

Hyp Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)


Hyp Gly Gln Gln Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

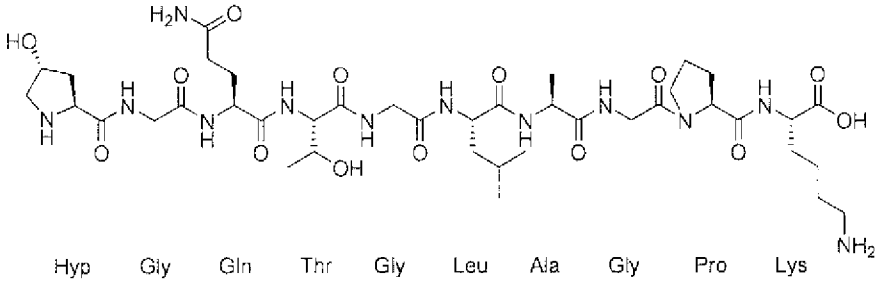

Hyp Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



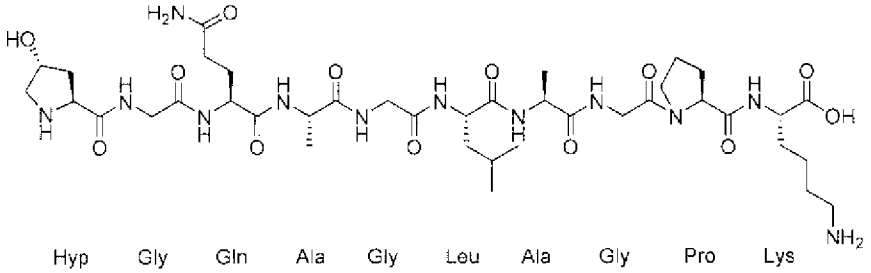
Hyp Gly Gln Lys Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



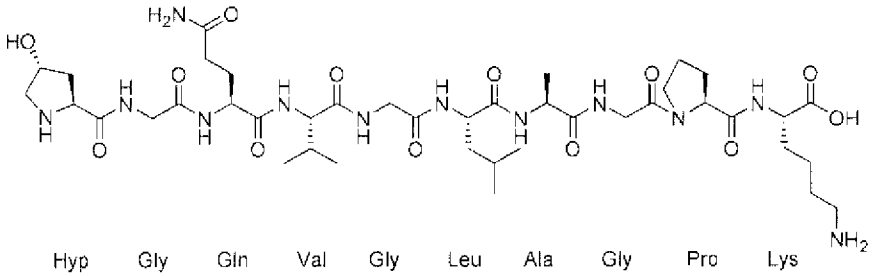
Hyp Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



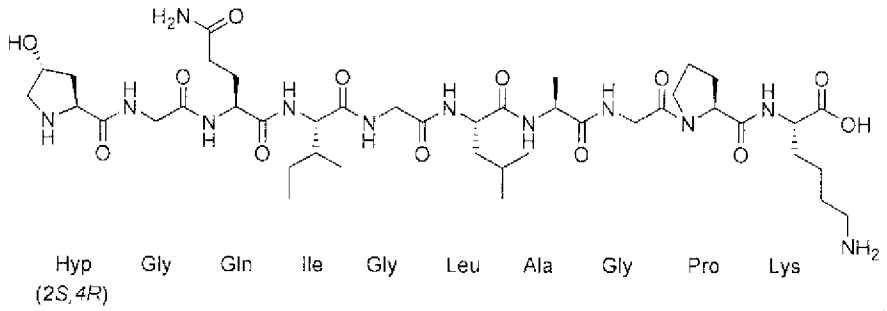
Hyp Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



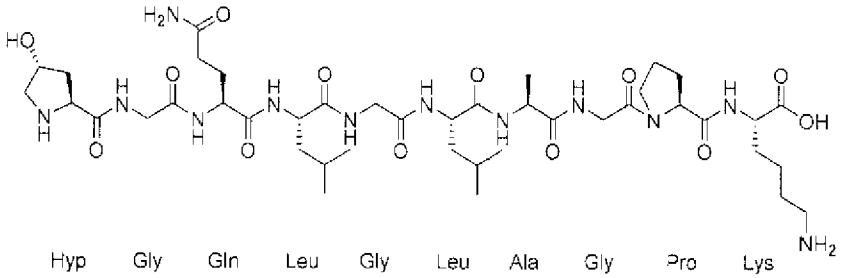
Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



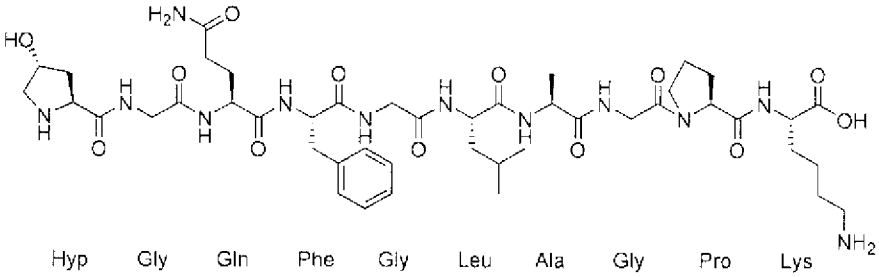
Hyp Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



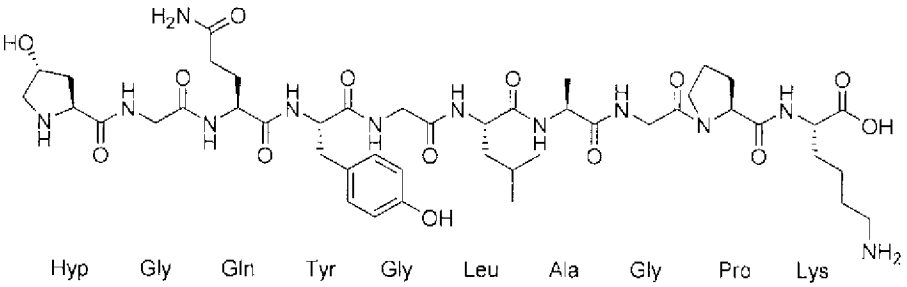
Hyp Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



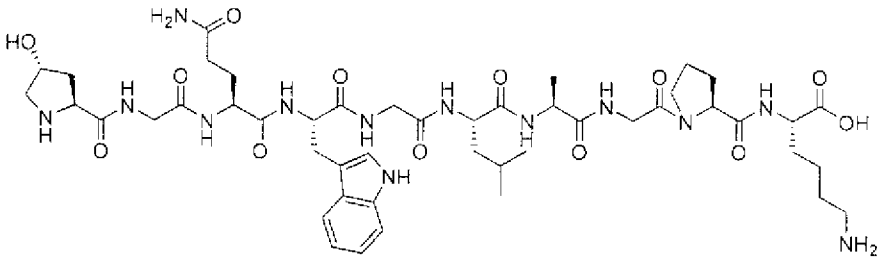
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



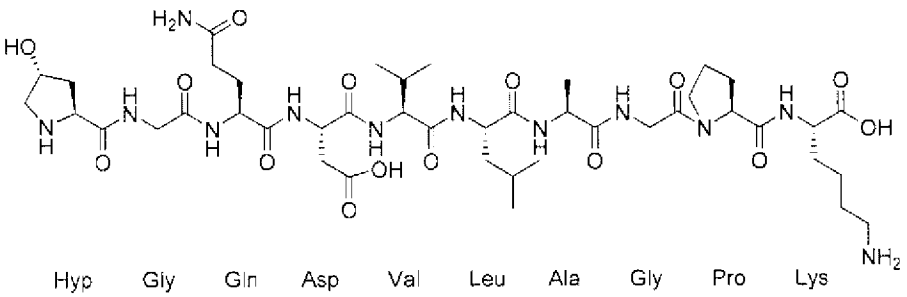
Hyp Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



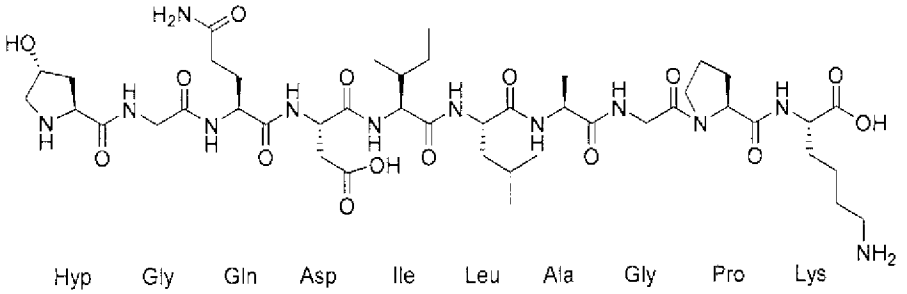
Hyp Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



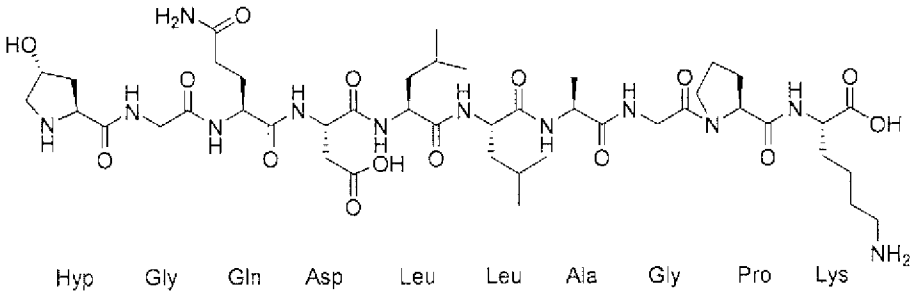
Hyp Gly Gln Trp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



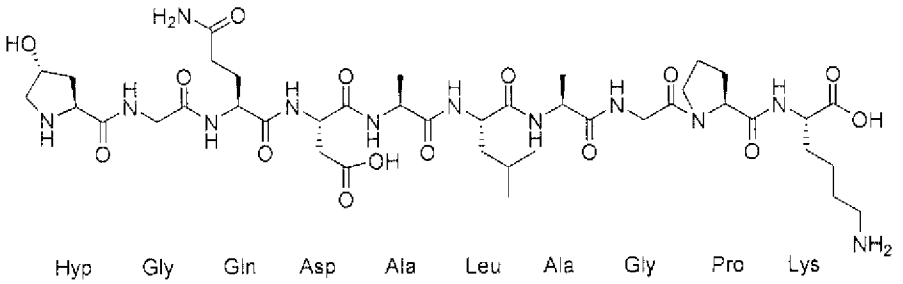
Hyp Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



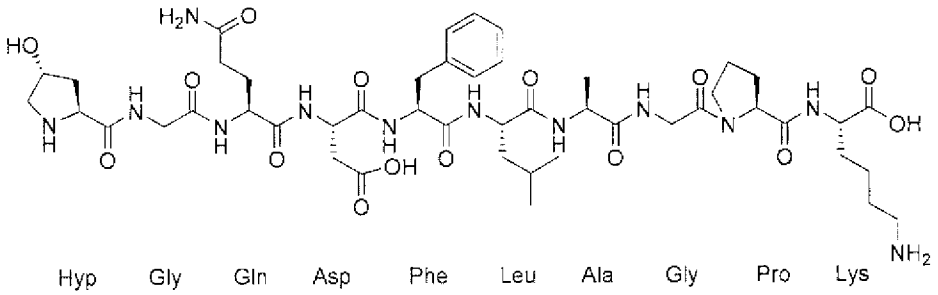
Hyp Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



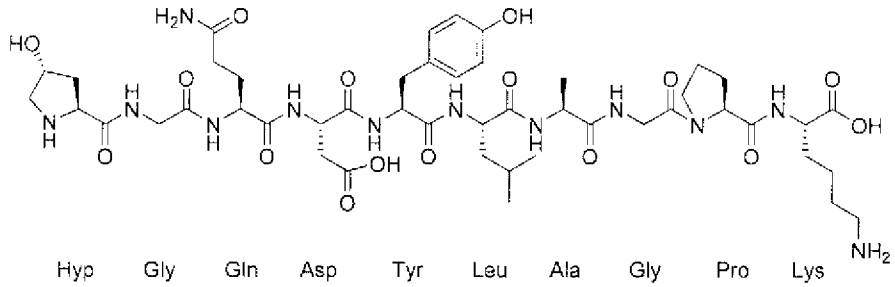
Hyp Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



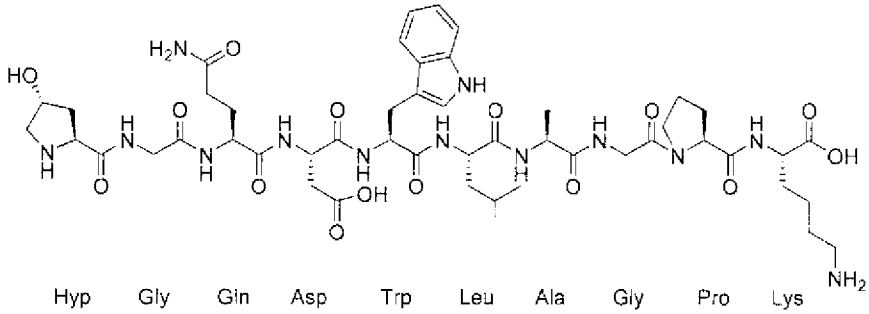
Hyp Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



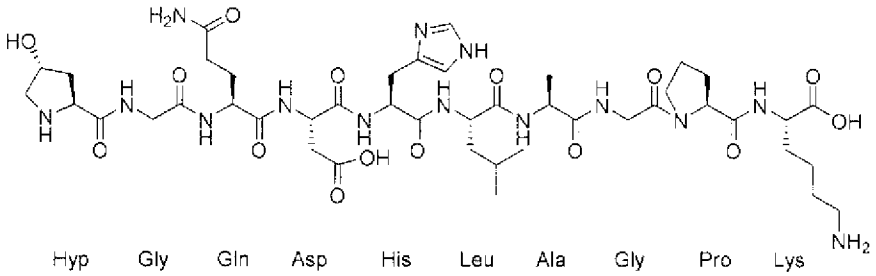
Hyp Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



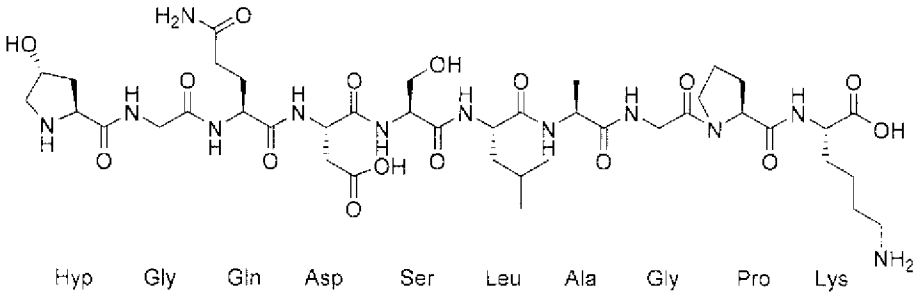
Hyp Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



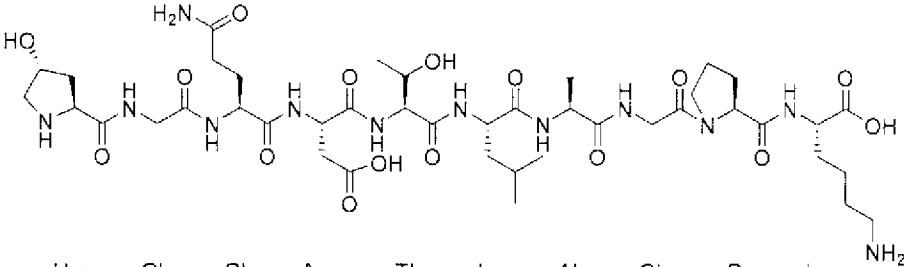
Hyp Gly Gln Asp Trp Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



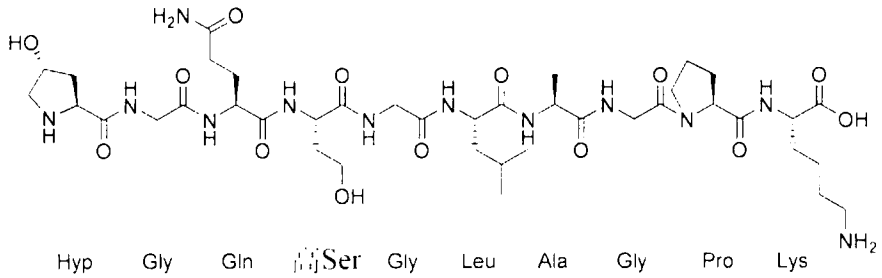
Hyp Gly Gln Asp His Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



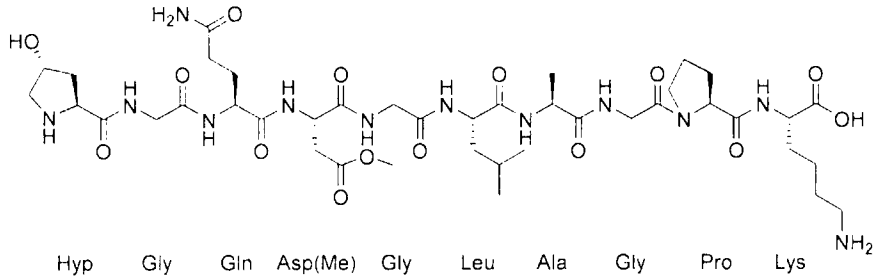
Hyp Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



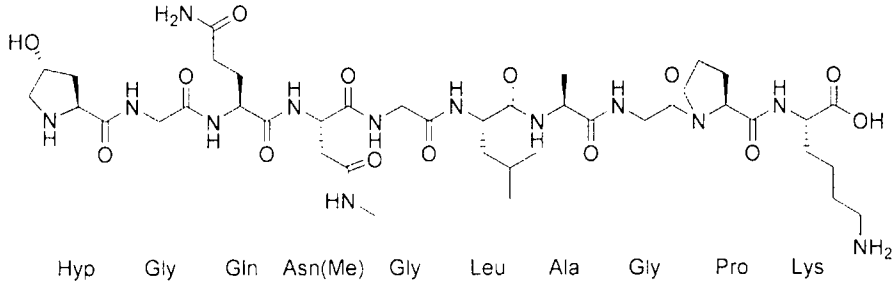
Hyp Gly Gln Asp Thr Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



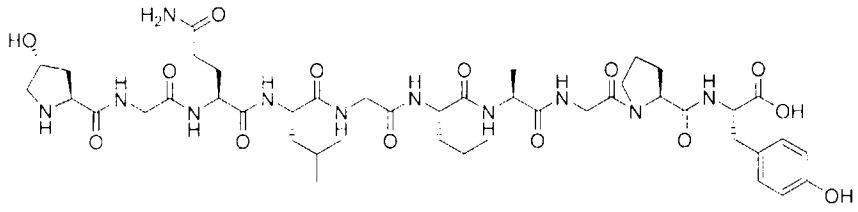
Hyp Gly Gln [illegible]Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



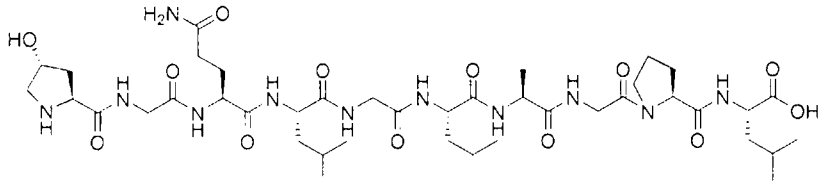
Hyp Gly Gln Asp(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



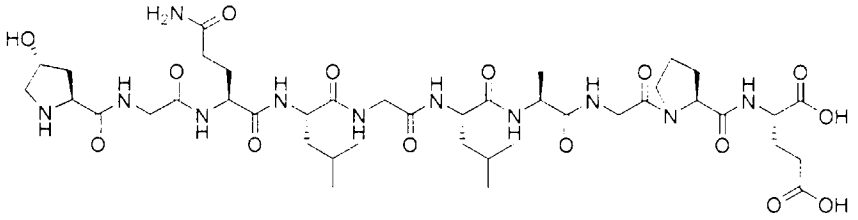
Hyp Gly Gln Asn(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



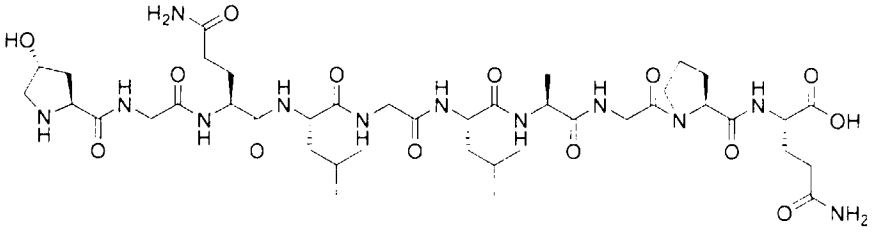
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr
(2S,4R)



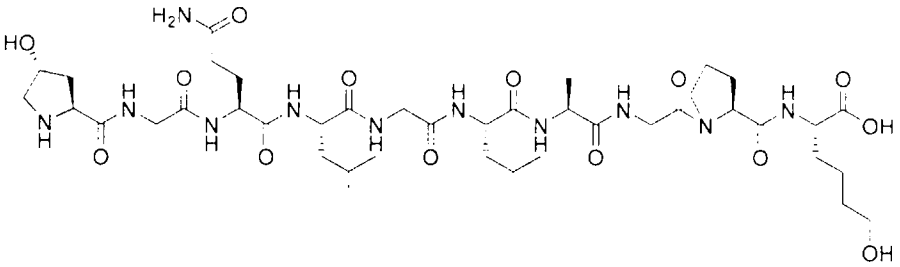
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu
(2S,4R)



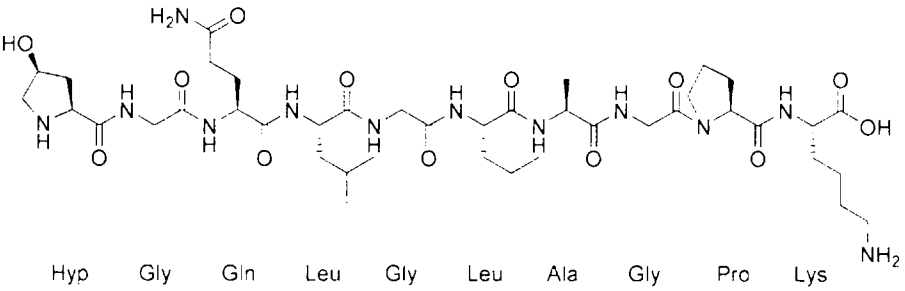
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu
(2S,4R)



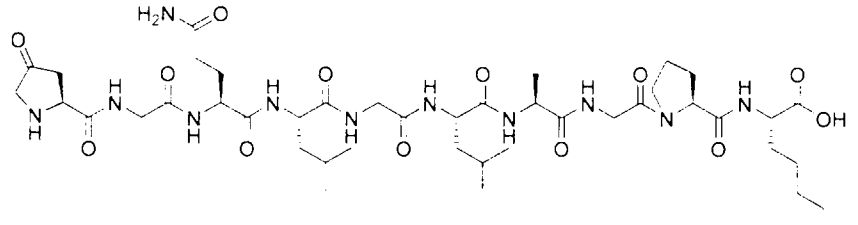
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln
(2S,4R)



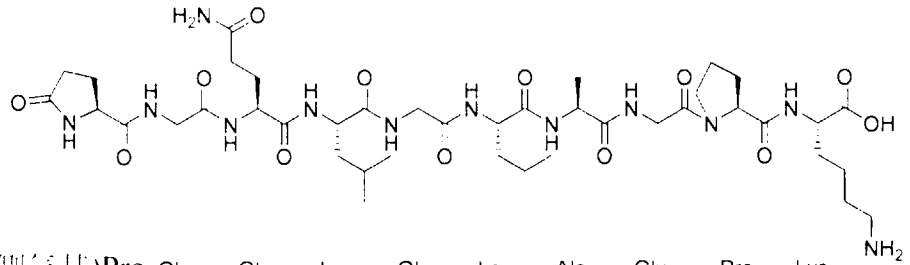
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Nle(6-OH)
(2S,4R)



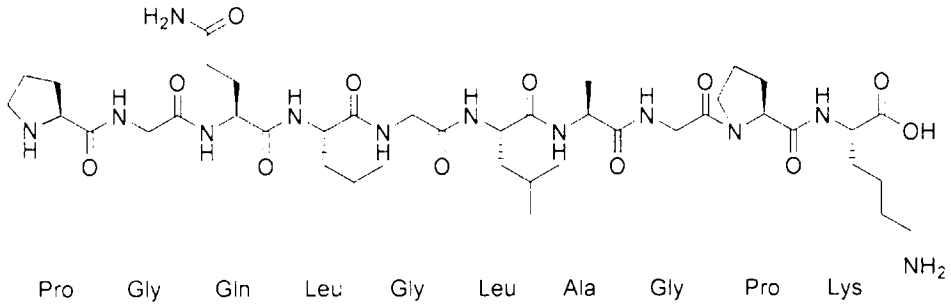
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4S)



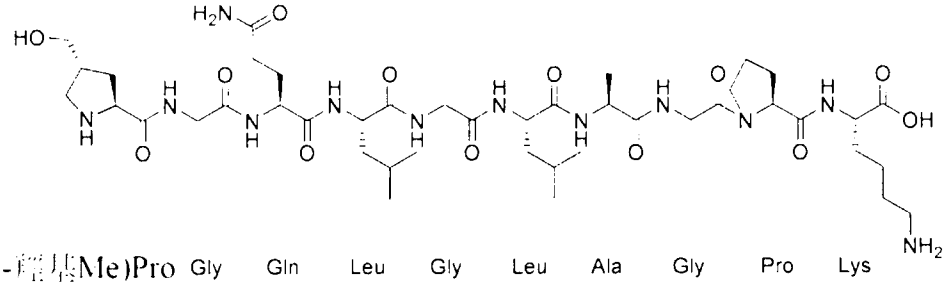
(4-側氧基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



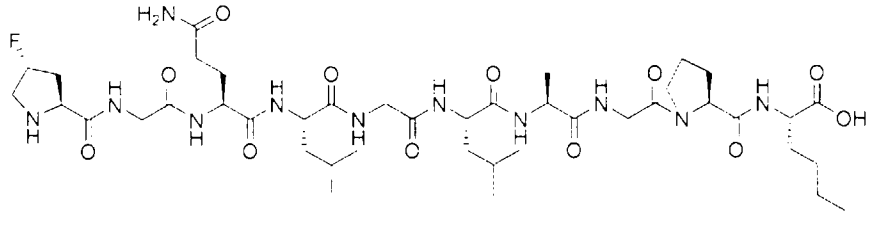
(5-側氧基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



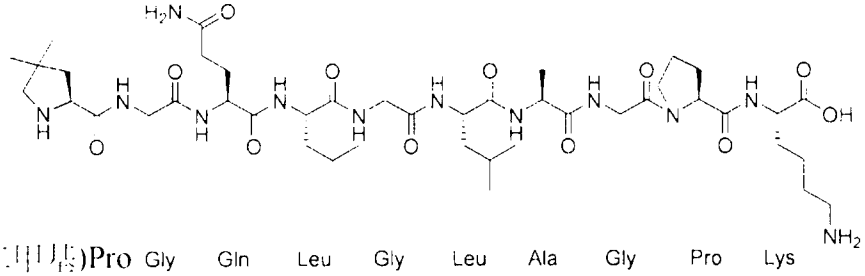
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



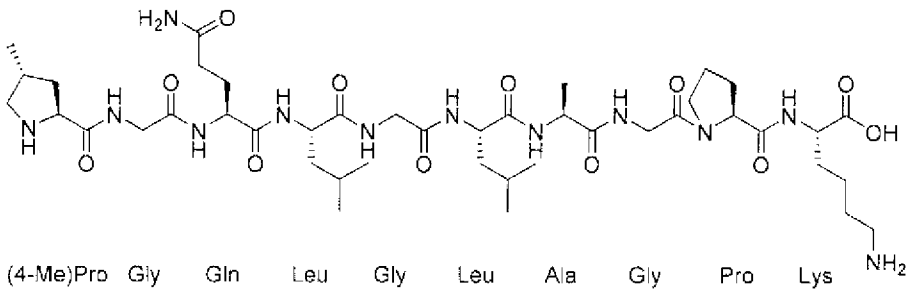
(4-羥基Me)Pro (4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



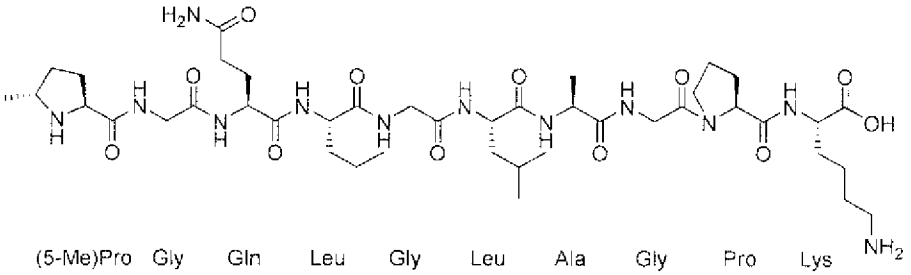
(4-氟)Pro (4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



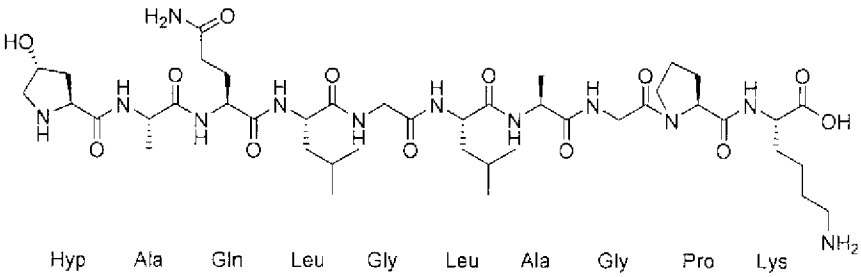
(4- 甲基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



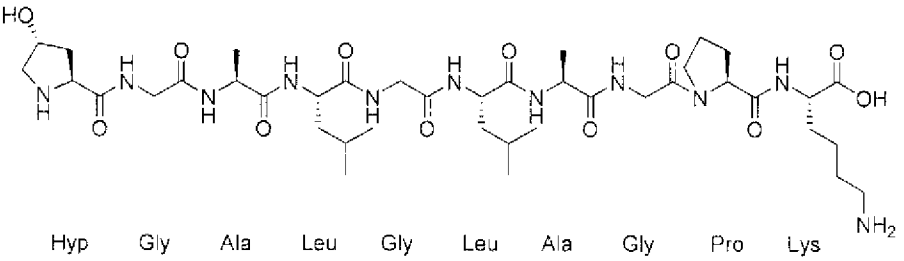
(4-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(*4R*)



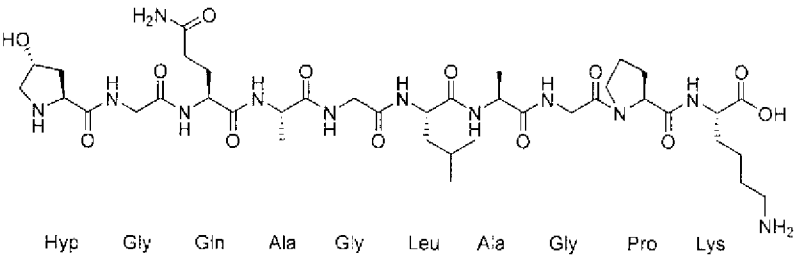
(5-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(*5R*)



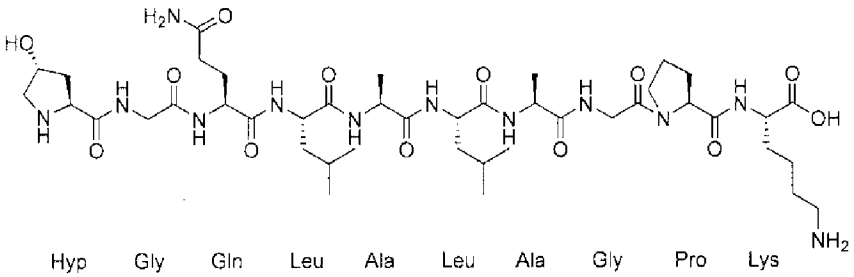
Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(*2S,4R*)



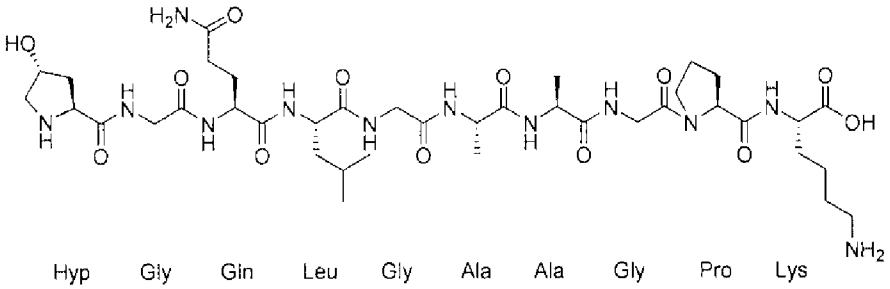
Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(*2S,4R*)



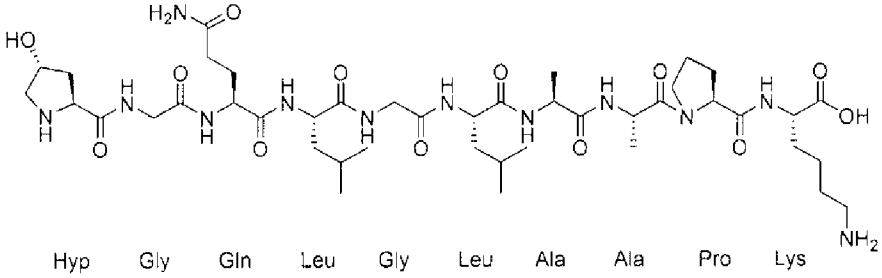
Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(*2S,4R*)



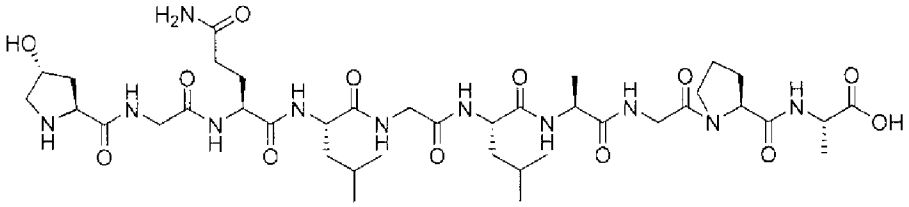
Hyp Gly Gln Leu Ala Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



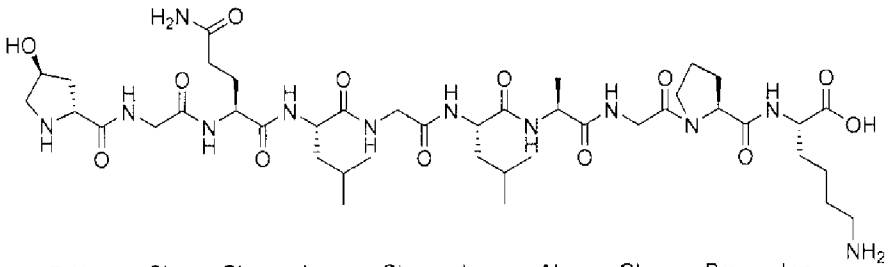
Hyp Gly Gln Leu Gly Ala Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



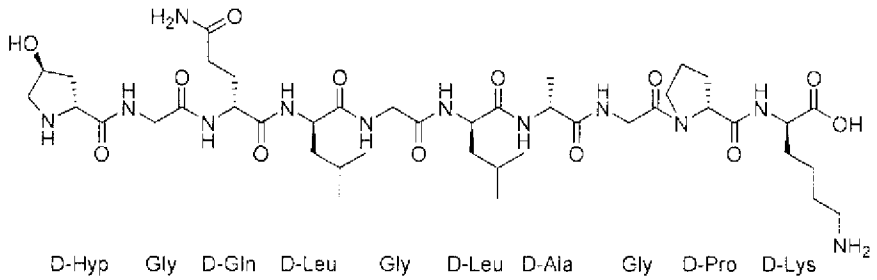
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys
(2S,4R)



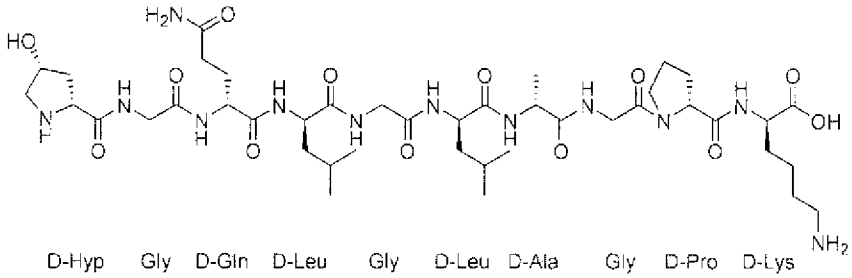
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2S,4R)



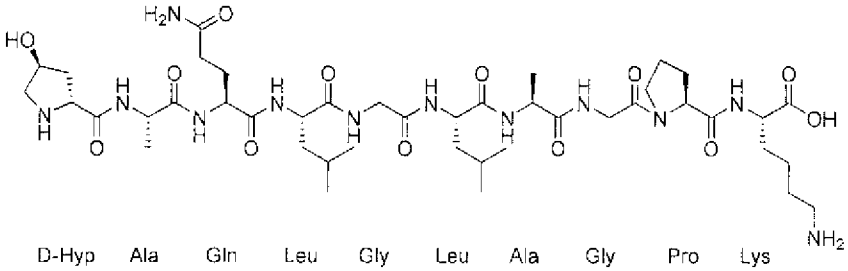
D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2R,4S)



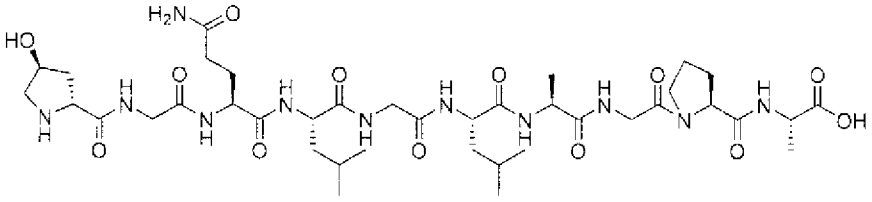
D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys
(2*R*,4*S*)



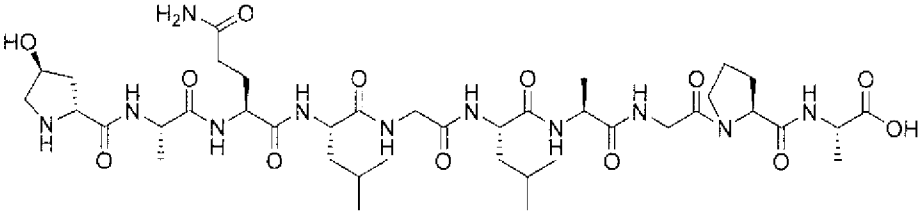
D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys
(2*R*,4*R*)



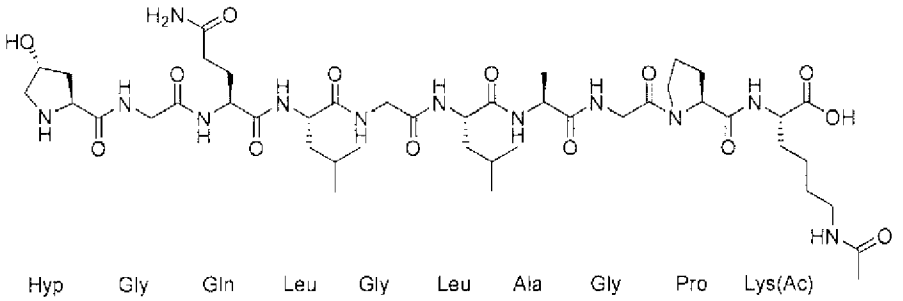
D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2*R*,4*S*)



D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2*R*,4*S*)

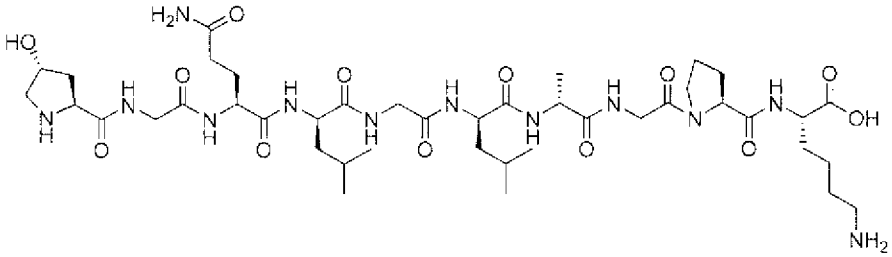


D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2*R*,4*S*)



Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys(Ac)

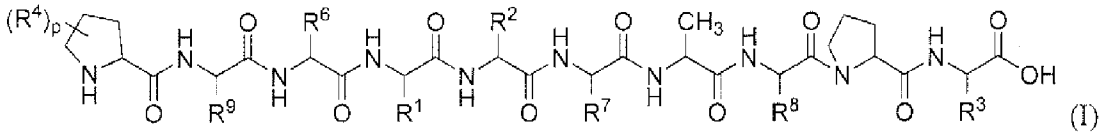
及



Hyp (2S,4R) Gly Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly Pro Lys

。

【0173】本發明亦提供由式(I)表示之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1、R^2及R^3各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；及

R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基；

其中以下中之至少一者：

(a) R^1、R^2及R^3中之至少一者為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基；

(b) 烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基中之至少一者經選自以下之一或多個取代基取代：$-R^a$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$=NR^a$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-S(=O)_2R^c$、$-OS(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)_2$、$-S(=O)R^c$、$-OP(=O)(OR^a)_2$、-(伸烷基)$-C(=O)R^c$、$-C(=S)R^c$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)$-C(=O)OR^a$、$-C(=S)OR^a$、$-C(=O)SR^a$、$-C(=S)SR^a$、-(伸烷基)$-C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=S)N(R^a)_2$及$-C(-NR^a)N(R^a)_2$；及

至少一次出現之R^a或R^c為雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；

(c) 化合物包含至少一個D-胺基酸殘基；或

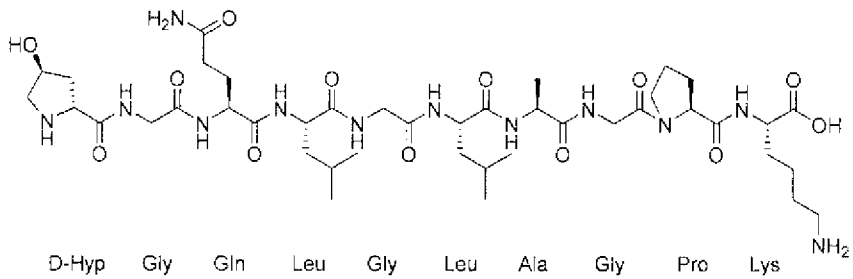
(d) 至少兩次出現之R^a；

至少兩次出現之R^c；或

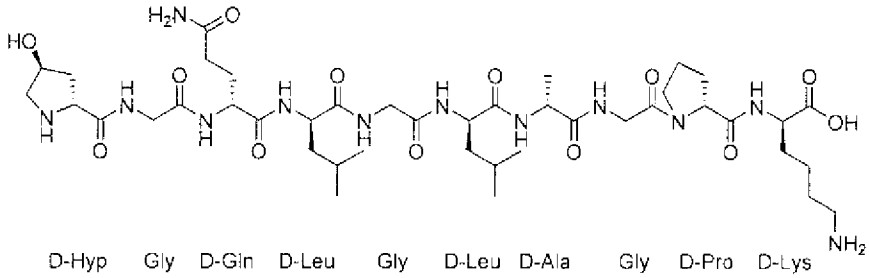
至少一次出現之R^a及至少一次出現之R^c；及

至少一次出現之R^a及/或R^c不同於其他出現；及

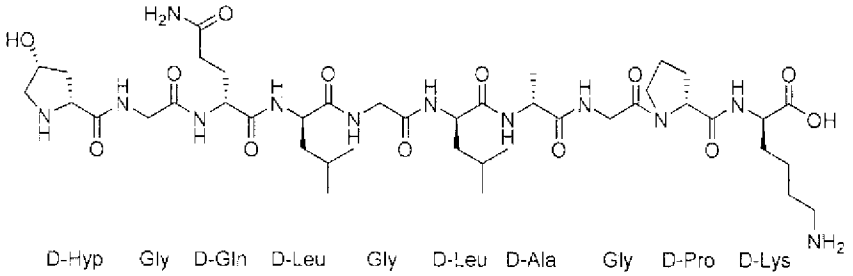
其中化合物不為：



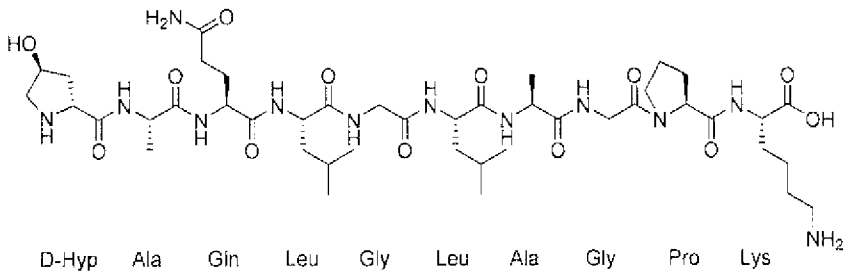
D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2R,4S)



D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys
(2R,4S)

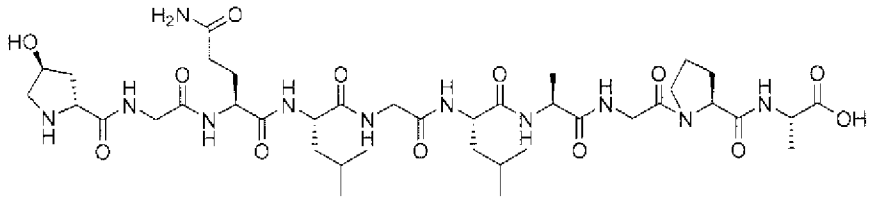


D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys
(2R,4R)



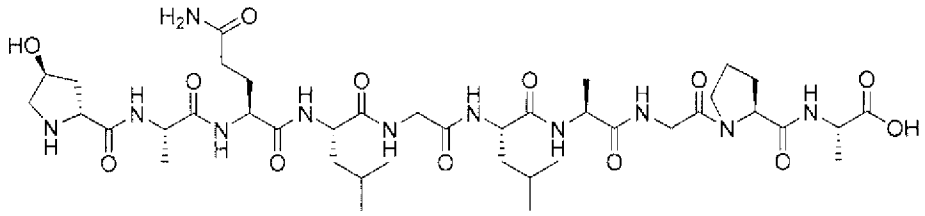
D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2R,4S)

、



D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2R,4S)

或



D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2R,4S)

。

【0174】 在某些實施例中，R^1、R^2及R^3中之至少一者為經取代或未經取代之$(C_2\text{-}C_{10})$鹵烷基。

【0175】 在某些實施例中，烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基中之至少一者經選自以下之一或多個取代基取代：$-R^a$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$=NR^a$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-S(=O)_2R^c$、$-OS(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)_2$、$-S(=O)R^c$、$-OP(=O)(OR^a)_2$、-(伸烷基)$-C(=O)R^c$、$-C(=S)R^c$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)$-C(=O)OR^a$、$-C(=S)OR^a$、$-C(=O)SR^a$、$-C(=S)SR^a$、-(伸烷基)$-C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=S)N(R^a)_2$及$-C(=NR^a)N(R^a)_2$；及至少一次出現之R^a或R^c為雜環基烷基、環烷基或(環烷基)

烷基。

【0176】 在某些實施例中，化合物包含至少一個D-胺基酸殘基。

【0177】 在某些實施例中，化合物具有：

至少兩次出現之R^a；

至少兩次出現之R^c；或

至少一次出現之R^a及至少一次出現之R^c；及

至少一次出現之R^a及/或R^c不同於其他出現。

【0178】 在某些實施例中：

R^1、R^2及R^3各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、側氧基、羥基、$-OR^b$、羥基烷基、$-CH_2OR^b$及鹵基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；及

R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基。

【0179】 在一些實施例中，其中指示之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基未經取代或經選自以下之一或多個取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、-CN、$-NO_2$、=N-OH、$-N_3$、$-R^a$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$=NR^a$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-S(=O)_2R^c$、$-OS(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2OR^a$、$-S(=O)_2N(R^a)_2$、$-S(=O)R^c$、$-OP(=O)(OR^a)_2$、-(伸烷基)$-C(=O)R^c$、$-C(=S)R^c$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)$-C(=O)OR^a$、$-C(=S)OR^a$、$-C(=O)SR^a$、$-C(=S)SR^a$、-(伸烷基)-

$C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=S)N(R^a)_2$及$-C(-NR^a)N(R^a)_2$；

R^a在每次出現時獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；及

R^c在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

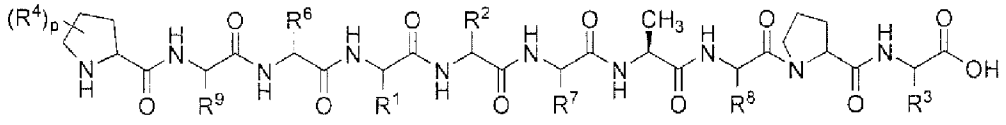
【0180】 在更特定實施例中，其中指示之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基未經取代或經選自以下之一或多個取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、$-R^a$、$-OR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=O)OR^a$、-(伸 烷 基)-$C(=O)OR^a$及-(伸 烷基)-$C(=O)N(R^a)_2$；

R^a在每次出現時獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；及

R^c在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

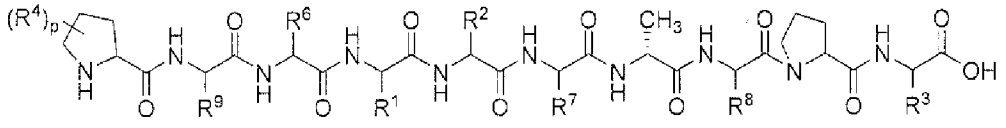
【0181】 在某些此類實施例中，R^a在每次出現時獨立地為氫、烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基；及R^c在每次出現時獨立地為烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基。

【0182】 在某些實施例中，化合物具有式(I-10L)之結構：



(I-10L)。

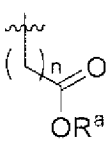
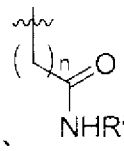
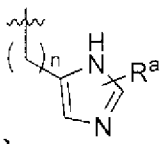
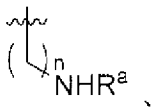
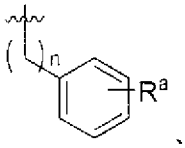
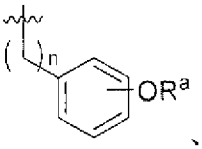
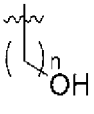
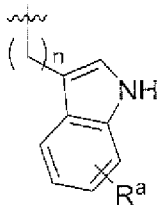
【0183】 可替代地，化合物可具有式(I-10D)之結構：



(I-10D)。

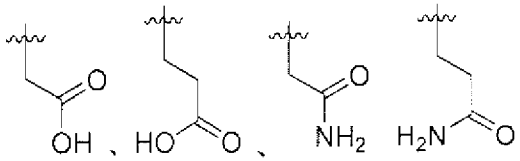
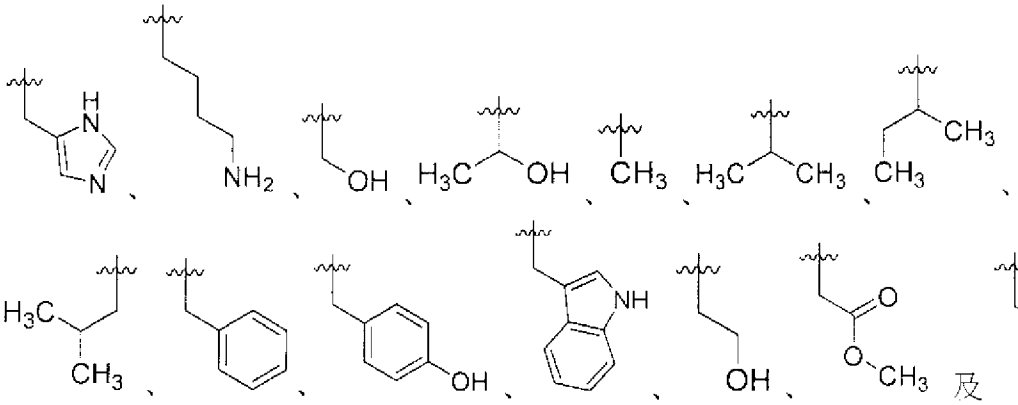
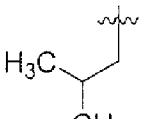
【0184】在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基。

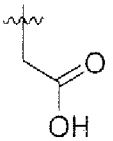
【0185】在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基。

【0186】更特定言之，R^1可選自經取代或未經取代之烷基、  、  、  、  、  、  、  、  及；

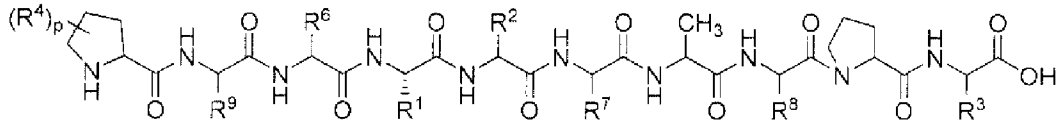
R^a為氫或烷基；及

n為1至10，較佳地1-5，更佳地1-3之整數。

【0187】例示性R^1基團包括  、  及  。

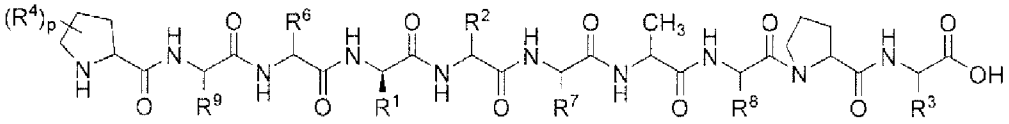
【0188】在一些較佳實施例中，R^1為。在替代性較佳實施例中，R^1為  。

【0189】在某些實施例中，化合物具有式(I-1L)之結構：



(I-1L)。

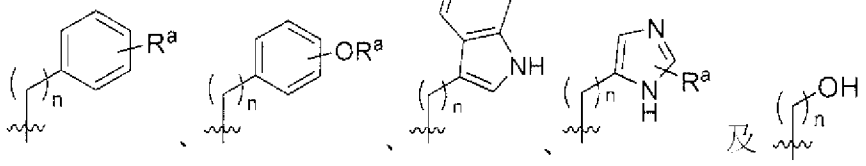
【0190】可替代地，化合物可具有式(I-1D)之結構



(I-1D)。

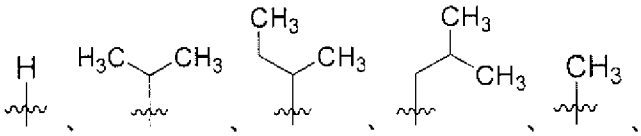
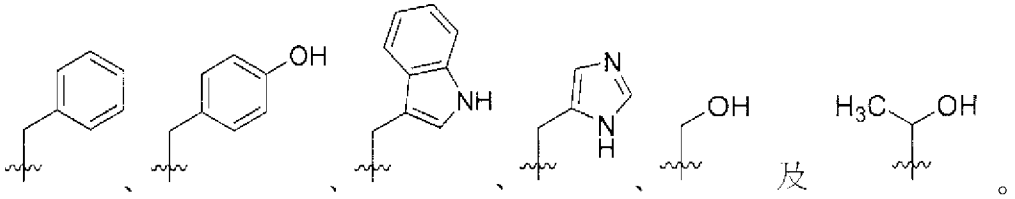
【0191】在某些實施例中，R^2為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基。

【0192】在某些實施例中，R^2為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基。

【0193】在一些實施例中，R^2係選自氫、經取代或未經取代之烷基、  及；

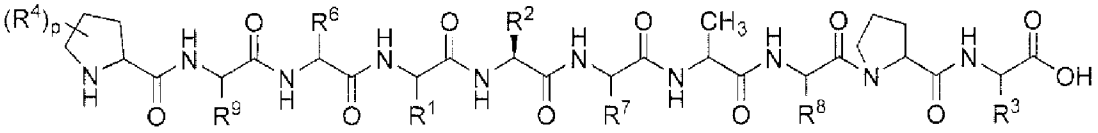
R^a為氫或烷基；及

n為1至10，較佳地1-5，更佳地1-3之整數。

【0194】例示性R^2基團包括  、  及。

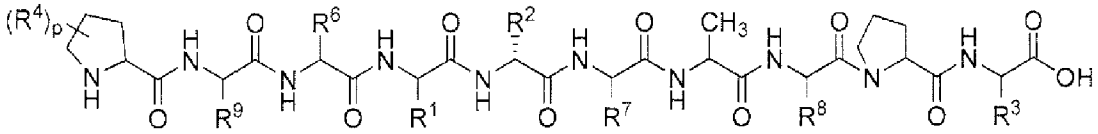
【0195】較佳地，R^2為氫。

【0196】在某些實施例中，化合物具有式(I-2L)之結構：



(I-2L)。

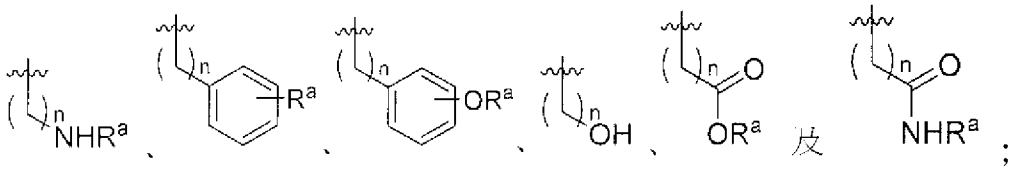
【0197】可替代地，化合物可具有式(I-2D)之結構：



(I-2D)。

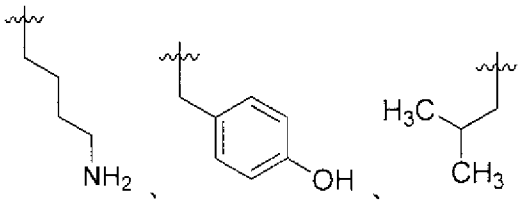
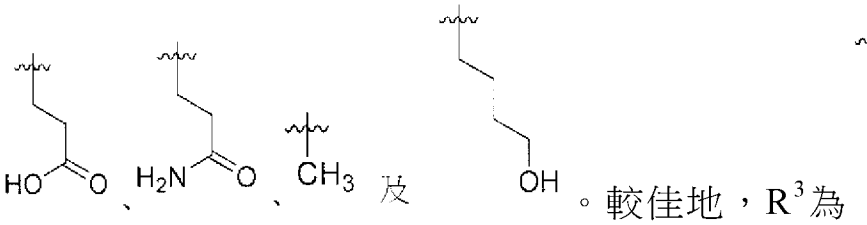
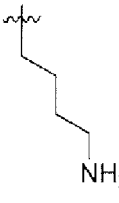
【0198】在某些實施例中，R^3為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基。

【0199】在某些實施例中，R^3為經取代或未經取代之烷基或芳基烷基。

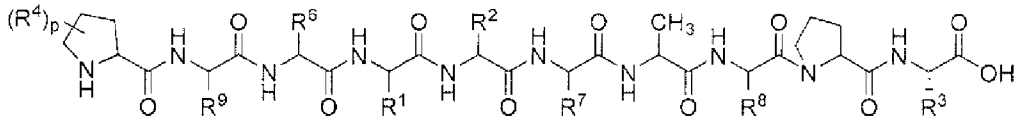
【0200】在一些實施例中，R^3係選自經取代或未經取代之烷基、  ；

R^a為氫或烷基；及

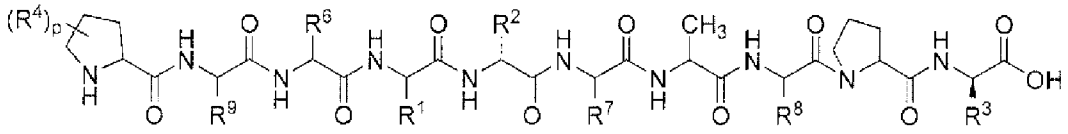
n為1至10，較佳地1-5，更佳地1-3之整數。

【0201】例示性R^3基團包括  、  。較佳地，R^3為  。

【0202】在某些實施例中，化合物具有式(I-3L)之結構：


(I-3L)。

【0203】 可替代地，化合物可具有式(I-3D)之結構：


(I-3D)。

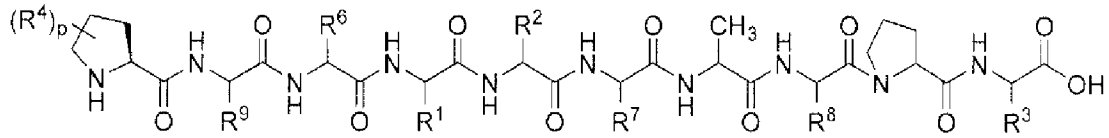
【0204】 在某些實施例中，p為1或2；及R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基。

【0205】 在某些實施例中，p為1或2；及R^4在每次出現時獨立地選自$-CH_3$、鹵基、羥基及羥基烷基。

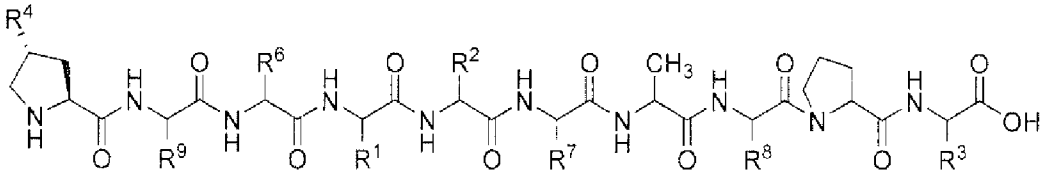
【0206】 在某些較佳實施例中，R^4為羥基。在替代性較佳實施例中，R^4為$-CH_3$。

【0207】 在以上實施例中之任一者中，p可為1。

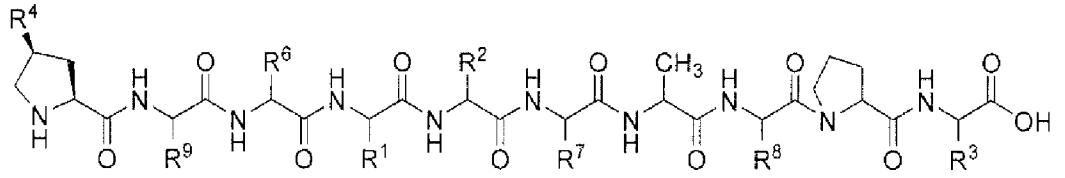
【0208】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4Lg)之結構：


(I-4Lg)。

【0209】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4La)之結構：

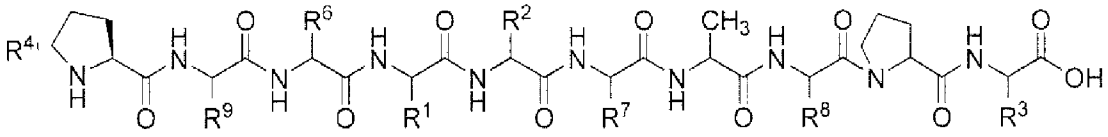

(I-4La)。

【0210】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4Lb)之結構：



(I-4Lb)。

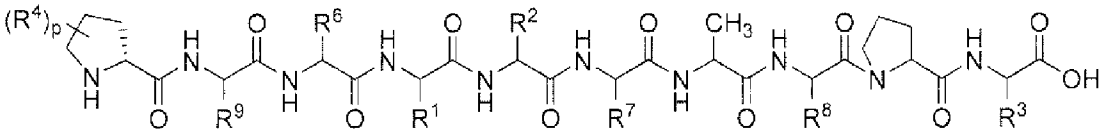
【0211】在某些實施例中，化合物具有式(I-4Lc)之結構：



(I-4Lc)；

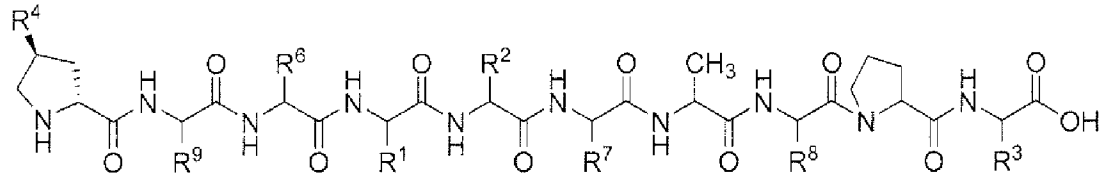
其限制條件為R^4不為羥基。

【0212】在某些實施例中，化合物具有式(I-4Dg)之結構：



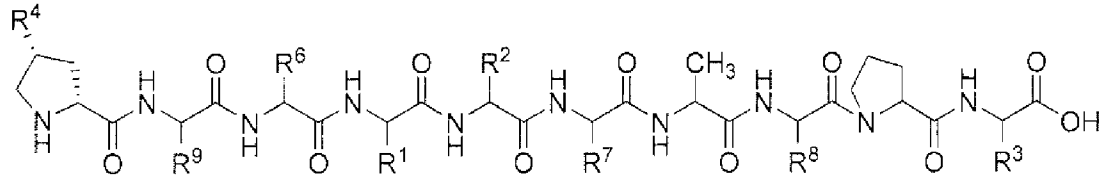
(I-4Dg)。

【0213】在某些實施例中，化合物具有式(I-4Da)之結構：



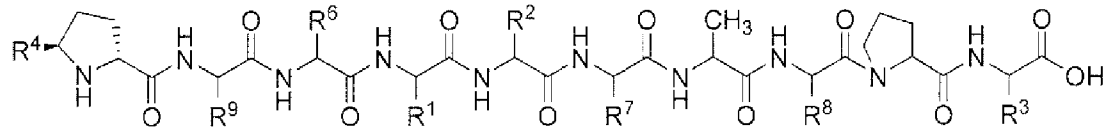
(I-4Da)。

【0214】在某些實施例中，化合物具有式(I-4Db)之結構：



(I-4Db)。

【0215】在某些實施例中，化合物具有式(I-4Dc)之結構：

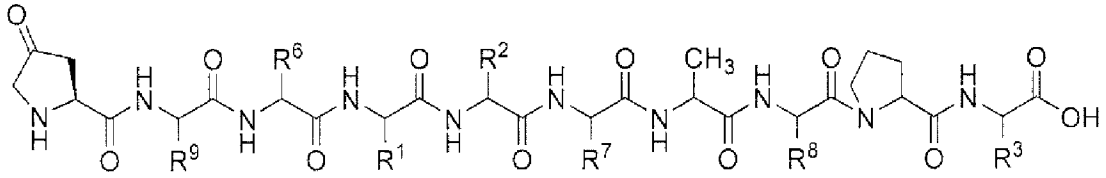


(I-4Dc)；

其限制條件為R^4不為羥基。

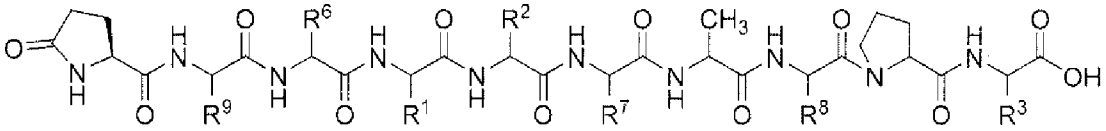
【0216】 在某些實施例中，R^4為側氧基。

【0217】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4Ld)之結構：



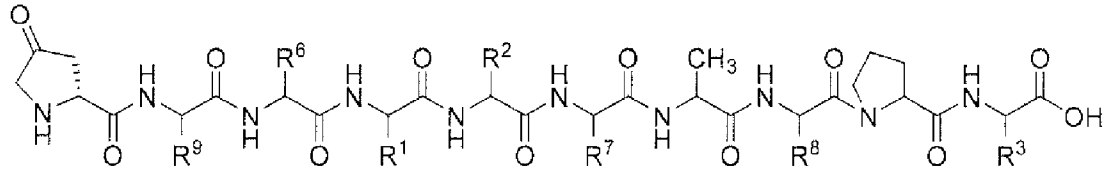
(I-4Ld)。

【0218】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4Le)之結構：



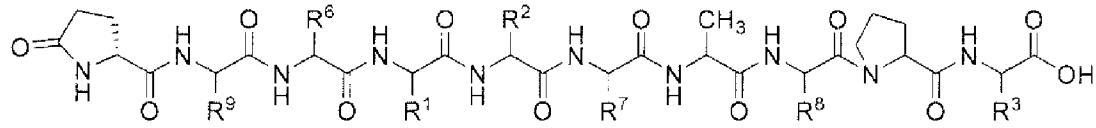
(I-4Le)。

【0219】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4Dd)之結構：



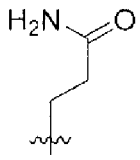
(I-4Dd)。

【0220】 在某些實施例中，化合物具有式(I-4De)之結構：



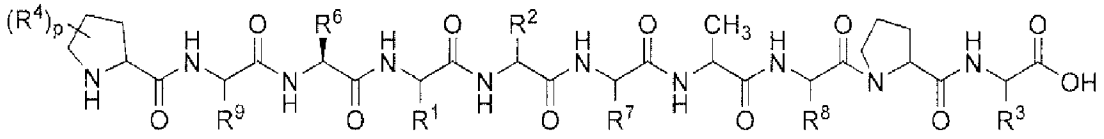
(I-4De)。

【0221】 在某些實施例中，R^6為氫或烷基，其中烷基視情況經一次出現之-C(=O)NH_2取代。在某些實施例中，其中R^6為視情況經一次出現之-C(=O)NH_2取代之烷基。舉例而言，R^6可為-CH_3。可替代地，R^6可為



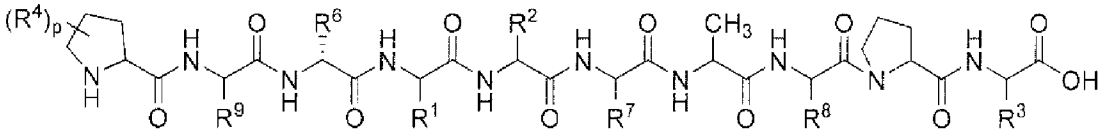
。

【0222】 在某些實施例中，化合物具有式(I-6L)之結構：



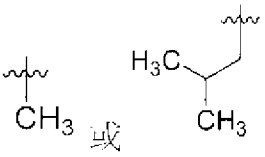
(I-6L)。

【0223】 可替代地，化合物可具有式(I-6D)之結構：



(I-6D)。

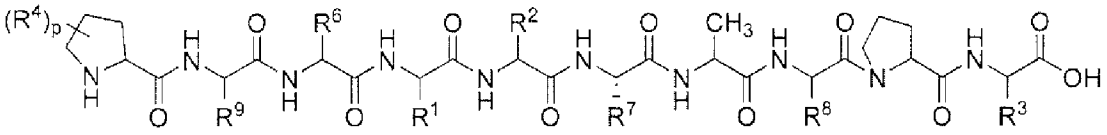
【0224】 在某些實施例中，R^7為(C_1-C_{10})烷基，較佳為



或

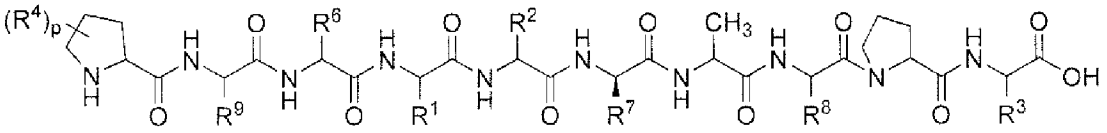
。

【0225】 在某些實施例中，化合物具有式(I-7L)之結構：



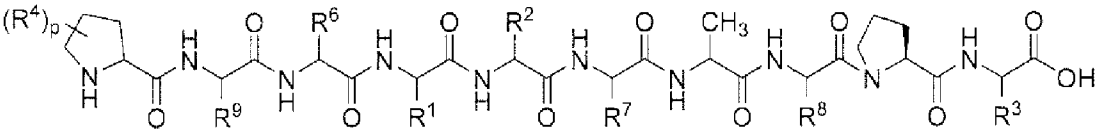
(I-7L)。

【0226】 可替代地，化合物可具有式(I-7D)之結構：



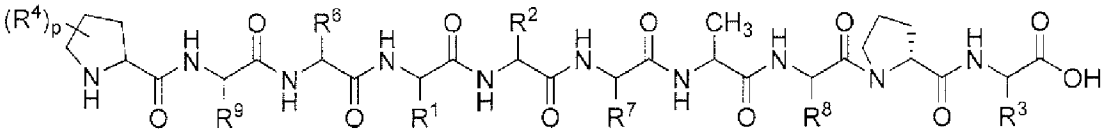
(I-7D)。

【0227】 在某些實施例中，化合物具有式(I-11L)之結構：



(I-11L)。

【0228】 可替代地，化合物可具有式(I-11D)之結構：

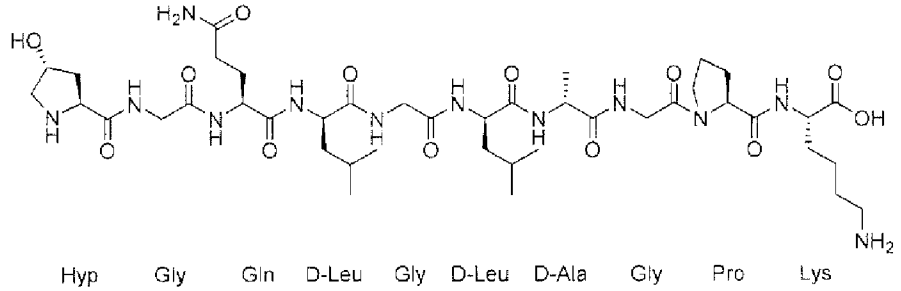


(I-11D)。

【0229】 在某些實施例中，R^8為-CH_3或-H，較佳為-H。

【0230】在某些實施例中，R^9為-CH_3或-H，較佳為-H。

【0231】在某些實施例中，化合物為



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0232】在某些實施例中，化合物為具有由HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys (SEQ ID NO: 108)表示之胺基酸序列之肽；

或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體；

其中Xaa係選自Glu、Asn、Gln、His、Lys、Ser、Thr、Ala、Val、Ile、Leu、Phe、Tyr、Trp、高Ser、Asp(Me)及Asn(Me)；及

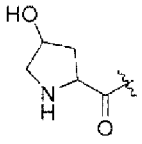
肽中之至少一個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

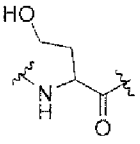
【0233】在某些此類實施例中，肽中之至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個或至少七個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

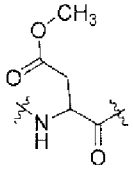
【0234】肽可為II型膠原蛋白α1衍生肽之變體。II型膠原蛋白α1可分離自來源於動物軟骨細胞之細胞外基質。

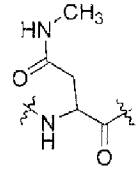
【0235】本發明中使用之術語「肽」係指兩個或多於兩個胺基酸藉由肽鍵連接之化合物。此外，根據組成胺基酸之數目將其分類為二肽、三肽、四肽及其類似物。寡肽具有約10個或更少個肽鍵，及多肽具有複數個肽鍵。另外，本發明中之肽包括其胺基酸殘基經取代之突變肽。

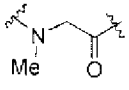
【0236】本發明中使用之術語「HyP」係指稱為羥脯胺酸之胺基酸，其中羥基(-OH)鍵結至脯胺酸之4位置的碳原子。HyP具有$C_5H_9NO_3$之

結構且可描繪如下：  。HyP可包括所有異構體。另外，除非另外規定，否則HyP可為由「2S,4R」之立體化學表示之異構體。

【0237】 本發明中使用之術語「高Ser」稱為高絲胺酸且係指在側鏈中具有羥基之α-胺基酸。高Ser為存在於微生物及植物中蘇胺酸及甲硫胺酸之生物合成的中間體。高Ser可描繪如下：  。

【0238】 本發明中使用之術語「Asp(Me)」指示鍵結至天冬胺酸之4位置之碳原子的羥基(OH)之氫原子經甲基(CH_3)取代之胺基酸。Asp(Me)可描繪如下：  。

【0239】 本發明中使用之術語「Asn(Me)」指示鍵結至天冬醯胺酸之4位置之碳原子的胺基(NH_2)之氫原子經甲基(CH_3)取代之胺基酸。Asn(Me)可描繪如下：  。

【0240】 本發明中使用之術語「(N-Me)Gly」指示其中鍵結至甘胺酸2位處之碳原子的胺基(NH_2)之氫原子經甲基(CH_3)置換之胺基酸。(N-Me)Gly可描繪如下：  。

【0241】 在某些實施例中，化合物為具有由HyP-Gly-Gln-Asp-Xaa-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys (SEQ ID NO: 109)表示之胺基酸序列之肽；

或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體；

其中Xaa係選自Val、Ile、Leu、Ala、Phe、Tyr、Trp、Ser、Thr及(N-Me)Gly；及

肽中之至少一個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

【0242】 在某些此類實施例中，肽中之至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個或至少七個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

【0243】 在某些實施例中，化合物為具有由HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xaa (SEQ ID NO: 110)表示之胺基酸序列之肽；

或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體；

其中Xaa係選自Tyr、Leu、Glu、Gln、Ala及Nle(6-OH)；及

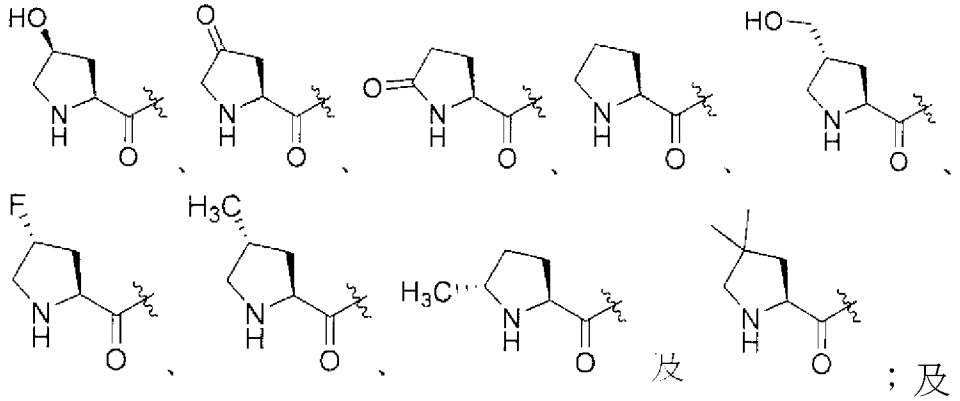
肽中之至少一個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

【0244】 在某些此類實施例中，肽中之至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個或至少七個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

【0245】 在某些實施例中，化合物為具有由Xaa-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys (SEQ ID NO: 111)表示之胺基酸序列之肽；

或其醫藥學上可接受之鹽及/或立體異構體；

其中Xaa係選自：

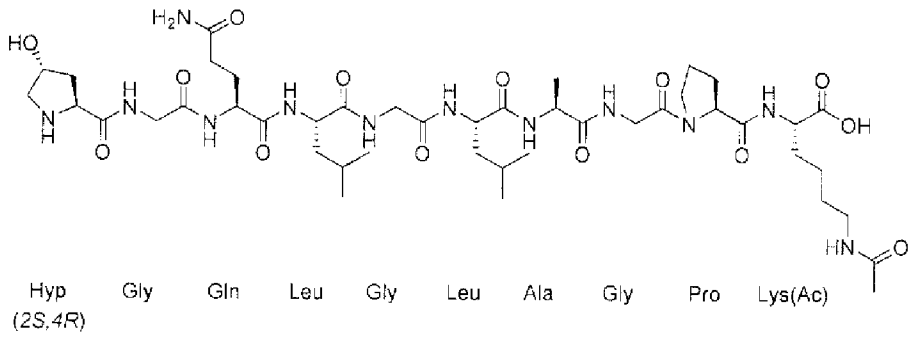


；及

肽中之至少一個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

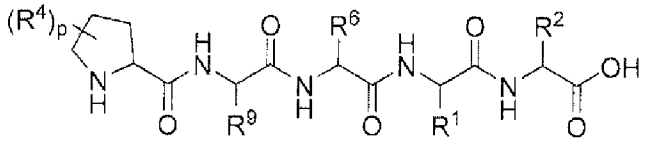
【0246】 在某些此類實施例中，肽中之至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個或至少七個胺基酸殘基為D-胺基酸殘基。

【0247】 在某些實施例中，本發明提供具有以下結構之化合物：



；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0248】 在某些實施例中，本發明提供由式(V)表示之化合物：



(V)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

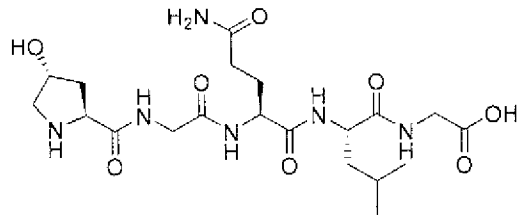
R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；及

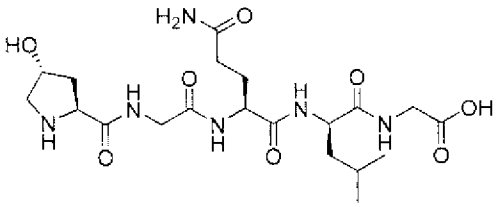
R^9為氫或烷基；

其中化合物不為：



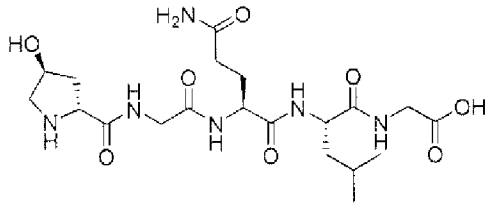
Hyp Gly Gln Leu Gly
(2S,4R)

；



Hyp Gly Gln D-Leu Gly
(2S,4R)

或



D-Hyp Gly Gln Leu Gly
(2R,4S)

。

【0249】 在某些實施例中，R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基；

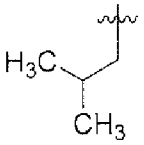
R^4在每次出現時為羥基；

p為1；

R^6為視情況經一次出現之$-C(=O)NH_2$取代之烷基；及

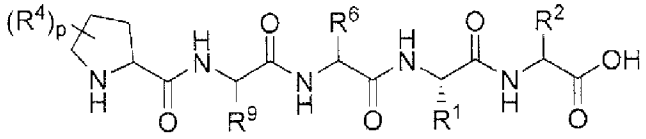
R^9為氫。

【0250】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之烷基，諸如



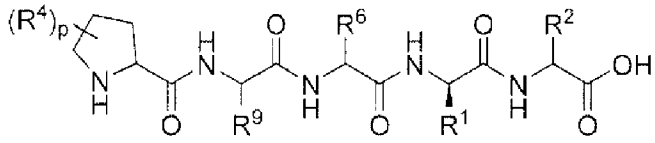
。

【0251】 在某些實施例中，化合物具有式(V-1L)之結構：



(V-1L)。

【0252】 可替代地，化合物可具有式(V-1D)之結構：

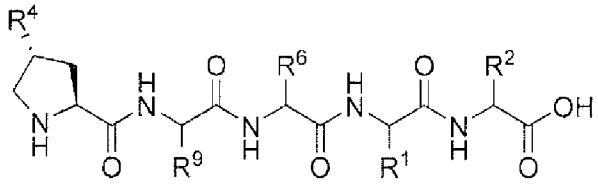


(V-1D)。

【0253】 在某些實施例中，R^2為H。

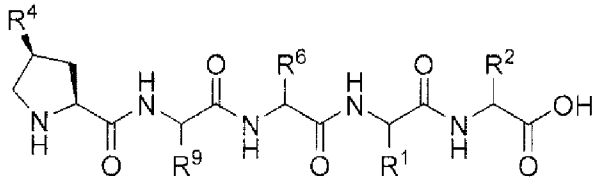
【0254】 在某些實施例中，p為1且R^4為羥基。

【0255】 在某些實施例中，化合物具有式(V-4La)之結構：



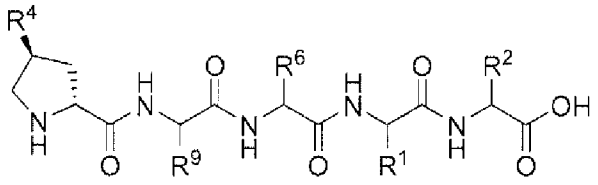
(V-4La)。

【0256】 在某些實施例中，化合物具有式(V-4Lb)之結構：



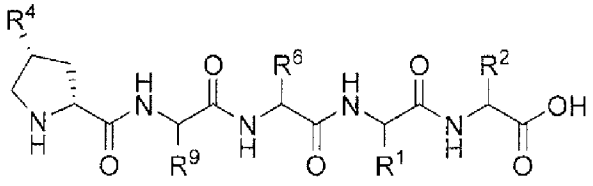
(V-4Lb)。

【0257】 在某些實施例中，化合物具有式(V-4Da)之結構：

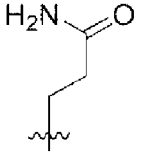


(V-4Da)。

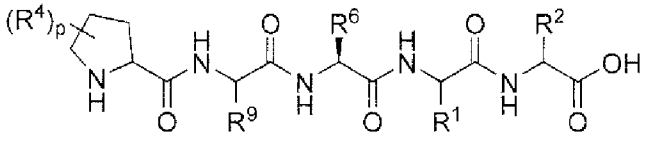
【0258】 在某些實施例中，化合物具有式(V-4Db)之結構：



(V-4Db)。

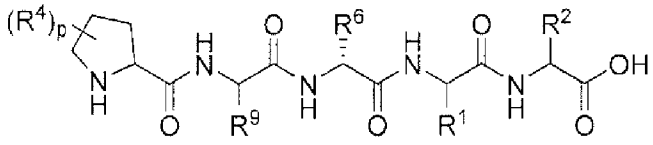
【0259】 在某些實施例中，R^6為經一次出現之-C(=O)NH_2取代之烷基，諸如  。

【0260】 在某些實施例中，化合物具有式(V-6L)之結構：



(V-6L)。

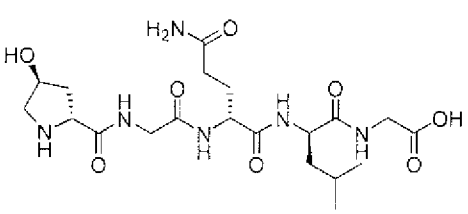
【0261】 可替代地，化合物可具有式(V-6D)之結構：



(V-6D)。

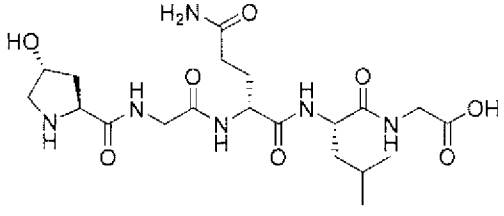
【0262】在某些實施例中，R^9為-H。

【0263】在某些實施例中，化合物係選自以下各者：



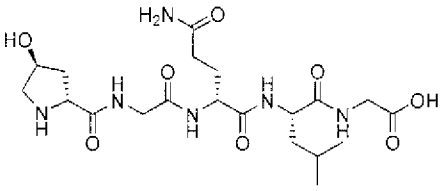
D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly
(2R,4S)

；



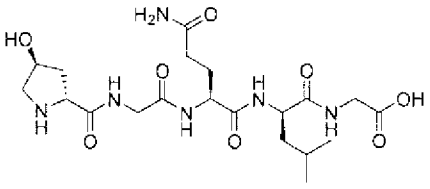
Hyp Gly D-Gln Leu Gly
(2S,4R)

；



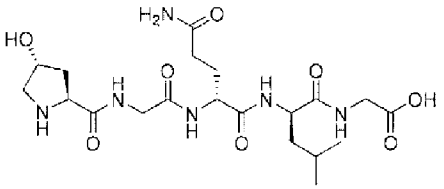
D-Hyp Gly D-Gln Leu Gly
(2R,4S)

；



D-Hyp Gly Gln D-Leu Gly
(2R,4S)

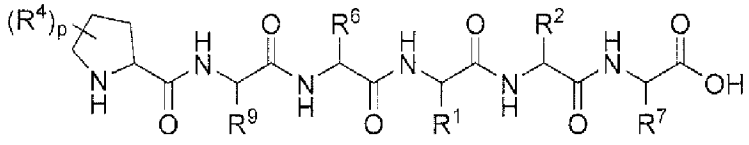
及



Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly
(2S,4R)

，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0264】在某些實施例中，本發明提供由式(VI)表示之化合物：



(VI)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基

烷基、雜環基、側氧基、-OR^b、-CH_2OR^b、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

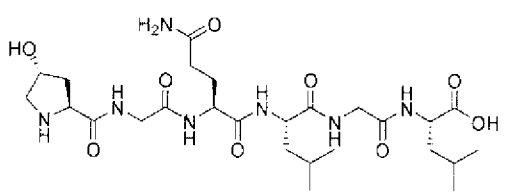
p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7為氫或烷基；及

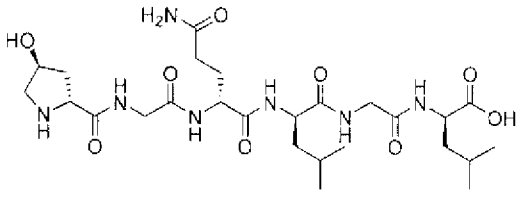
R^9為氫或烷基；

其中化合物不為：



Hyp Gly Gln Leu Gly Leu
(2S,4R)

或



D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu
(2R,4S)

。

【0265】 在某些實施例中：

R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基；

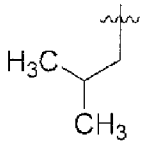
R^4在每次出現時為羥基；

p為1；

R^6為視情況經一次出現之-C(=O)NH_2取代之烷基；及

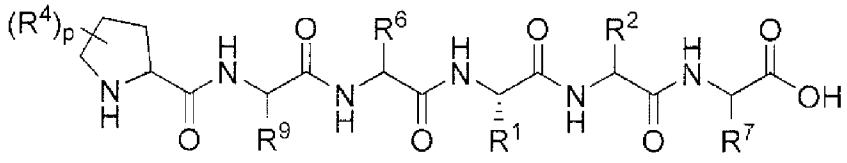
R^9為氫。

【0266】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之烷基，諸如



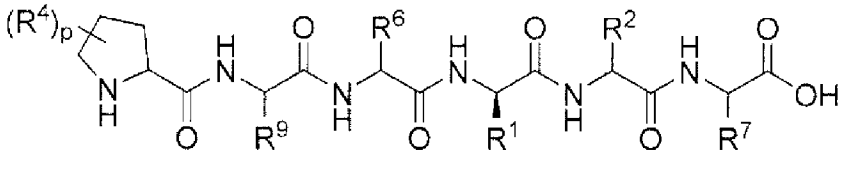
。

【0267】 在某些實施例中，化合物具有式(VI-1L)之結構：



(VI-1L)。

【0268】 可替代地，化合物可具有式(VI-1D)之結構：

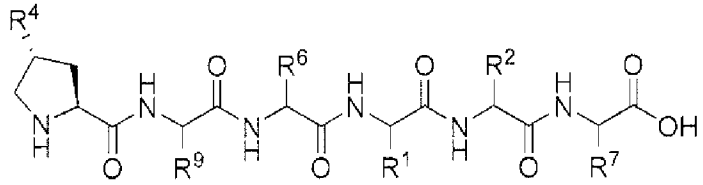


(VI-1D)。

【0269】 在某些實施例中，R^2為H。

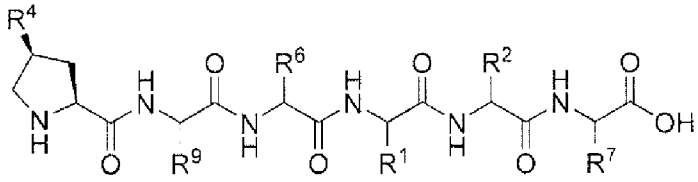
【0270】 在某些實施例中，p為1且R^4為羥基。

【0271】 在某些實施例中，化合物具有式(VI-4La)之結構：



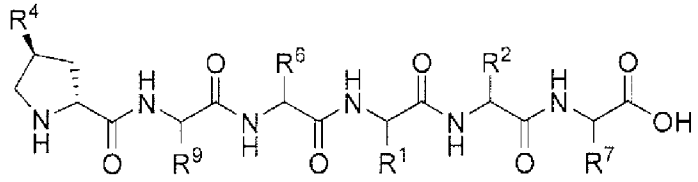
(VI-4La)。

【0272】 在某些實施例中，化合物具有式(VI-4Lb)之結構：



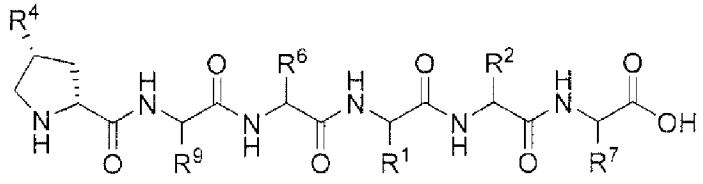
(VI-4Lb)。

【0273】 在某些實施例中，化合物具有式(VI-4Da)之結構：

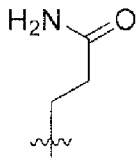


(VI-4Da)。

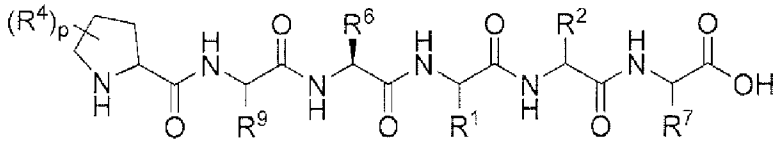
【0274】 在某些實施例中，化合物具有式(VI-4Db)之結構：



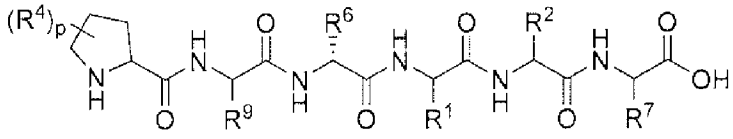
(VI-4Db)。

【0275】 在某些實施例中，R^6為經一次出現之-C(=O)NH_2取代之烷基，諸如  。

【0276】 在某些實施例中，化合物具有式(VI-6L)之結構：

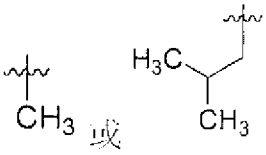

(VI-6L)。

【0277】可替代地，化合物可具有式(VI-6D)之結構：


(VI-6D)。

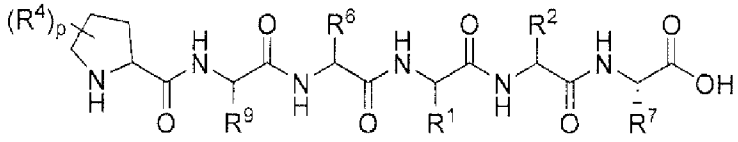
【0278】在某些實施例中，R^9為-H。

【0279】在某些實施例中，R^7為(C_1-C_{10})烷基，諸如

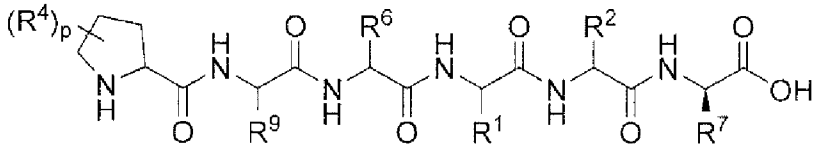

或

。

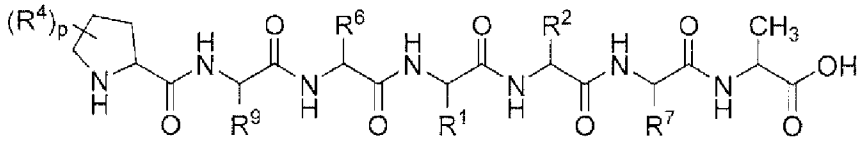
【0280】在某些實施例中，化合物具有式(VI-7L)之結構：


(VI-7L)。

【0281】可替代地，化合物可具有式(VI-7D)之結構：


(VI-7D)。

【0282】在某些實施例中，本發明提供由式(VII)表示之化合物：


(VII)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

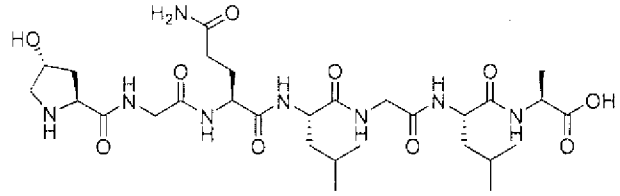
p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7為氫或烷基；及

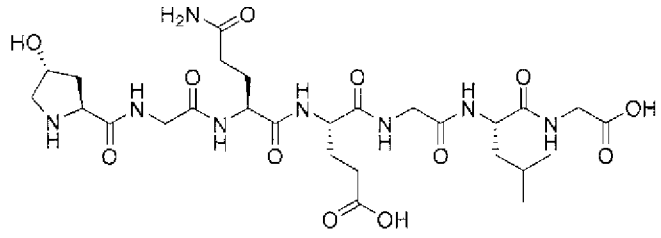
R^9為氫或烷基；

其中化合物不為：



Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala
(2S,4R)

或



Hyp Gly Gln Glu Gly Leu Gly
(2S,4R)

。

【0283】 在某些實施例中：

R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基；

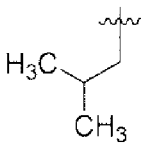
R^4在每次出現時為羥基；

p為1；

R^6為視情況經一次出現之$-C(=O)NH_2$取代之烷基；及

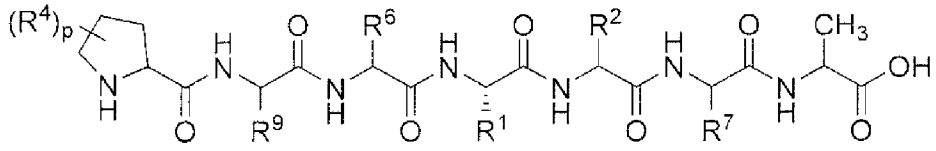
R^9為氫。

【0284】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之烷基，諸如



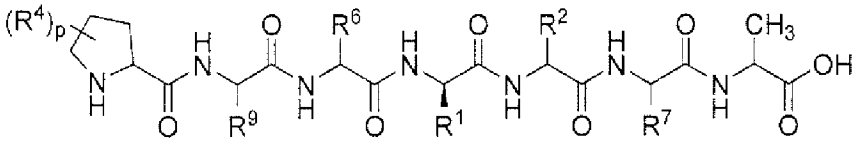
。

【0285】 在某些實施例中，化合物具有式(VII-1L)之結構：



(VII-1IL) 。

【0286】 可替代地，化合物可具有式(VII-1D)之結構：

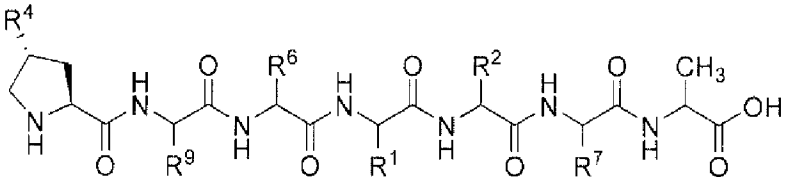


(VII-1D) 。

【0287】 在某些實施例中，R^2為H。

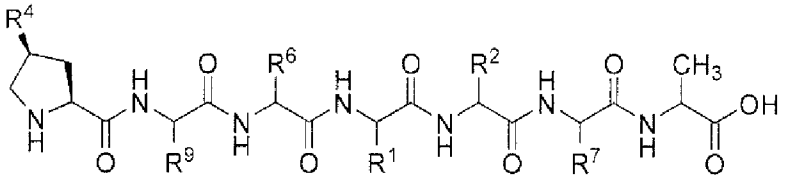
【0288】 在某些實施例中，p為1且R^4為羥基。

【0289】 在某些實施例中，化合物具有式(VII-4La)之結構：



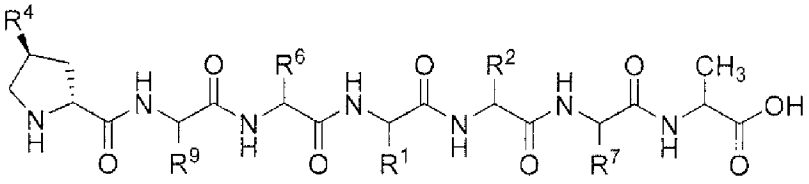
(VII-4La) 。

【0290】 在某些實施例中，化合物具有式(VII-4Lb)之結構：



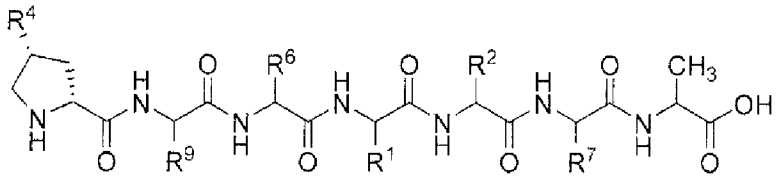
(VII-4Lb) 。

【0291】 在某些實施例中，化合物具有式(VII-4Da)之結構：

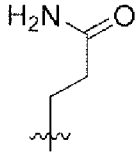


(VII-4Da) 。

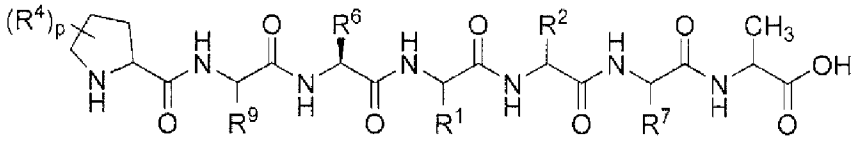
【0292】 在某些實施例中，化合物具有式(VII-4Db)之結構：



(VII-4Db)。

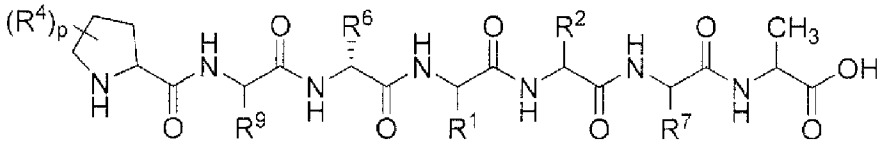
【0293】在某些實施例中，R^6為經一次出現之-C(=O)NH_2取代之烷基，諸如  。

【0294】在某些實施例中，化合物具有式(VII-6L)之結構：



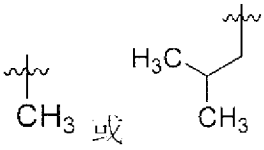
(VII-6L)。

【0295】可替代地，化合物可具有式(VII-6D)之結構：

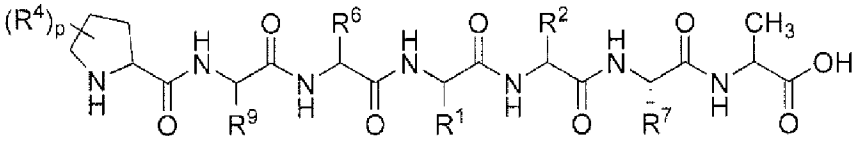


(VII-6D)。

【0296】在某些實施例中，R^9為-H。

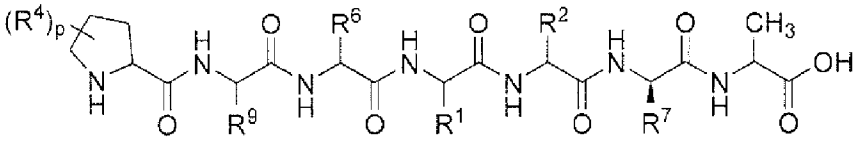
【0297】在某些實施例中，R^7為(C_1-C_{10})烷基，諸如  或 。

【0298】在某些實施例中，化合物具有式(VII-7L)之結構：



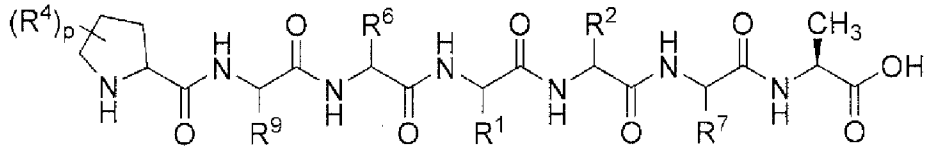
(VII-7L)。

【0299】可替代地，化合物可具有式(VII-7D)之結構：



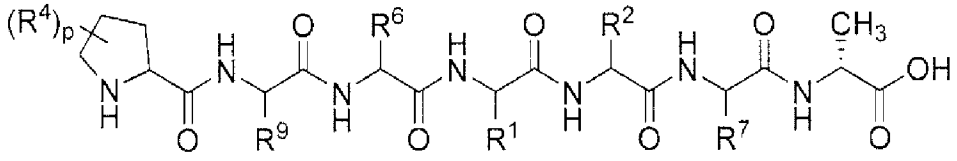
(VII-7D)。

【0300】在某些實施例中，化合物具有式(VII-10L)之結構：



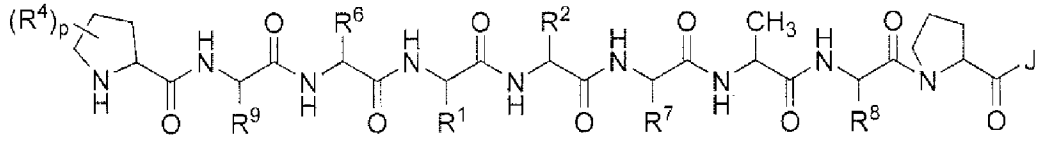
(VII-10L)。

【0301】 可替代地，化合物可具有式(VII-10D)之結構：



(VII-10D)。

【0302】 本發明亦提供由式(IX)表示之化合物：



(IX)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基；

J為OH或$-NR^xR^y$；及

R^x及R^y各自獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基烷基，或R^x及R^y與介入氮原子一起形成環。

【0303】 例示性式(IX)化合物包括YDE-100至YDE-107。

【0304】 在式(IX)化合物之某些實施例中：

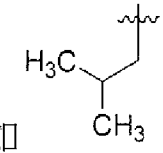
R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基；

R^4在每次出現時為羥基；

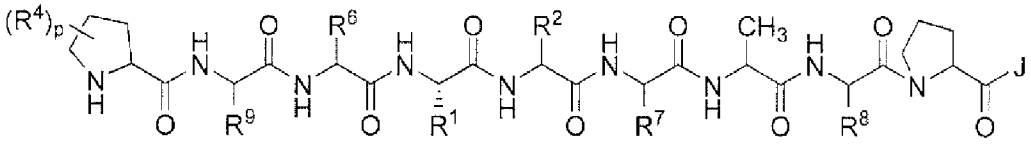
p為1；

R^6為視情況經一次出現之$-C(=O)NH_2$取代之烷基；及

R^9為氫。

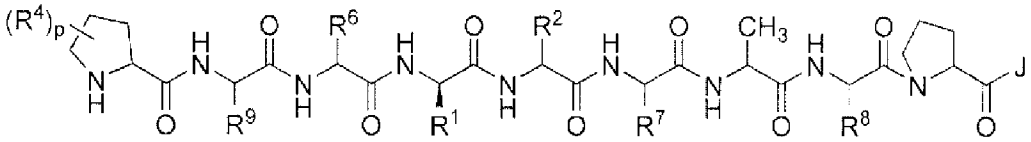
【0305】 在式(IX)化合物之某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之烷基，例如  。

【0306】 在某些實施例中，化合物具有式(IX-IL)之結構：



(IX-1L)。

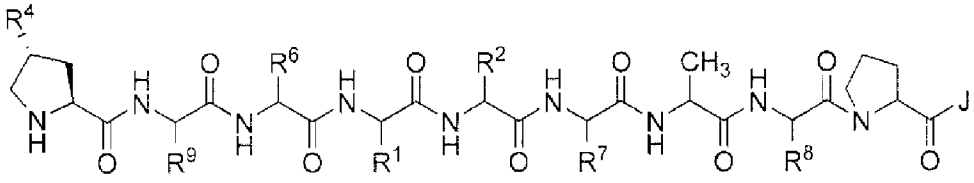
【0307】 可替代地，在某些實施例中，化合物具有式(IX-1D)之結構：



(IX-1D)。

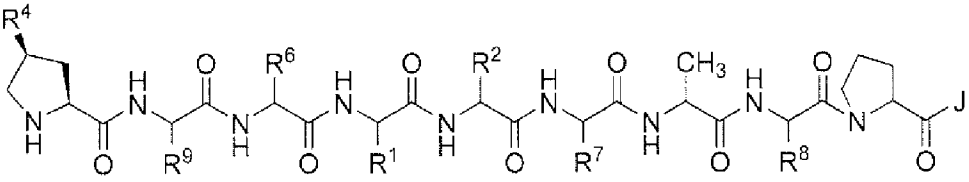
【0308】 在某些實施例中，R^2為H。

【0309】 在某些實施例中，p為1且R^4為羥基。在某些實施例中，化合物具有式(IX-4La)之結構：



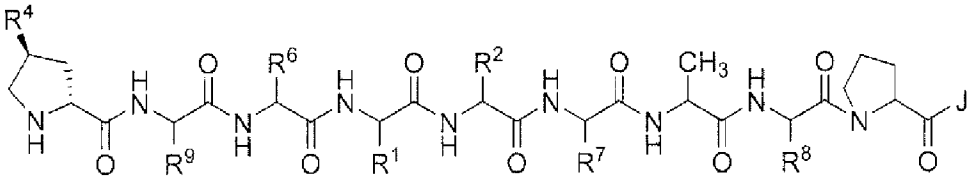
(IX-4La)。

【0310】在某些實施例中，化合物具有式(IX-4Lb)之結構：



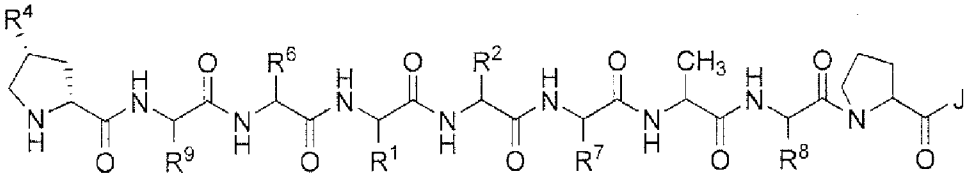
(IX-4Lb)。

【0311】在某些實施例中，化合物具有式(IX-4Da)之結構：

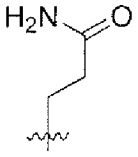


(IX-4Da)。

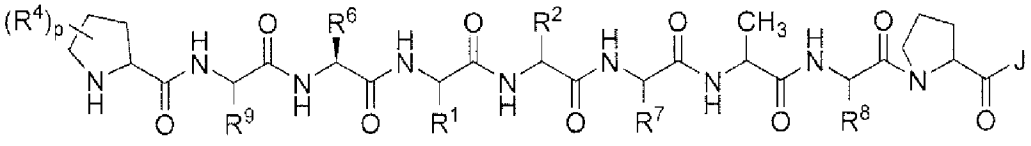
【0312】在某些實施例中，化合物具有式(IX-4Db)之結構：



(IX-4Db)。

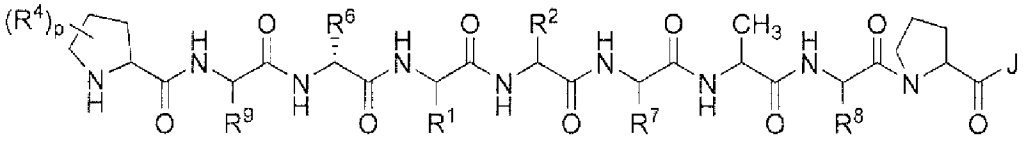
【0313】在某些實施例中，R^6為經一次出現之-C(=O)NH_2取代之烷基，例如，R^6可為  。

【0314】在某些實施例中，化合物具有式(IX-6L)之結構：



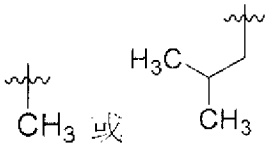
(IX-6L)。

【0315】在某些實施例中，化合物具有式(IX-6D)之結構：

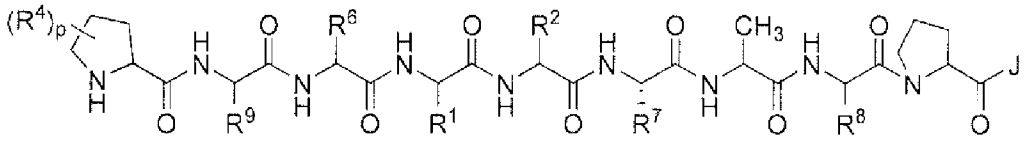


(IX-6D)。

【0316】 在某些實施例中，R^9為-H。

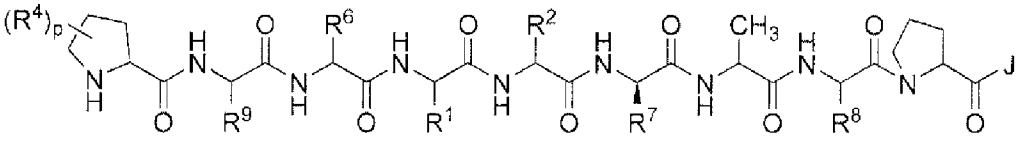
【0317】 在某些實施例中，R^7為(C_1-C_{10})烷基。舉例而言，R^7可為  或 。

【0318】 在某些實施例中，化合物具有式(IX-7L)之結構：



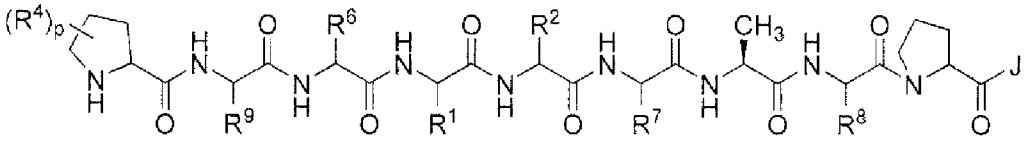
(IX-7L)。

【0319】 在某些實施例中，化合物具有式(IX-7D)之結構：



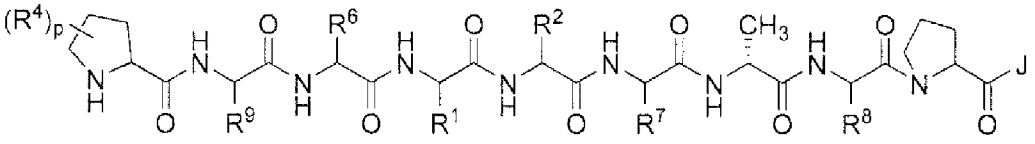
(IX-7D)。

【0320】 在某些實施例中，化合物具有式(IX-10L)之結構：



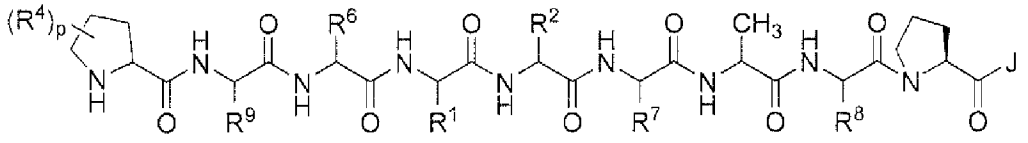
(IX-10L)。

【0321】 在某些實施例中，化合物具有式(IX-10D)之結構：



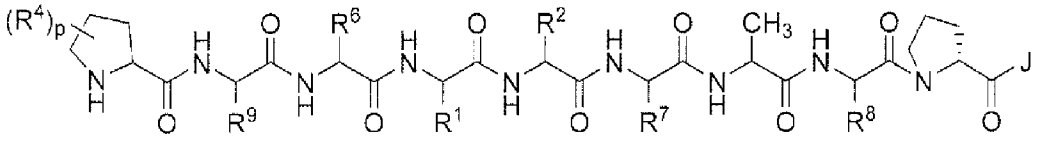
(IX-10D)。

【0322】 在某些實施例中，化合物具有式(IX-11L)之結構：



(IX-11L)。

【0323】 在某些實施例中，化合物具有式(IX-11D)之結構：

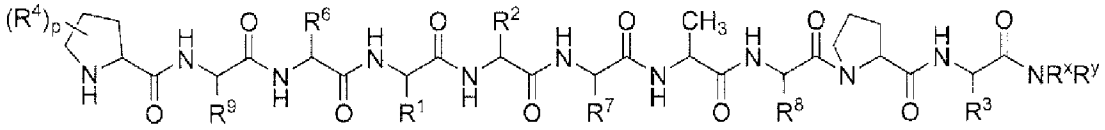


(IX-11D)。

【0324】 在某些實施例中，R^8為-CH_3或-H，較佳為-H。

【0325】 在某些實施例中，J為OH。可替代地，在其他實施例中，J為-NR^xR^y。在某些此類實施例中，R^x及R^y各自獨立地為烷基。可替代地，R^x及R^y可與介入氮原子一起形成環。

【0326】 在其他實施例中，本發明亦提供由式(X-am)表示之化合物：



(X-am)；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^1、R^2及R^3各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基、-OR^b、-CH_2OR^b、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；

R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基；

J為OH或-NR^xR^y；及

R^x及R^y各自獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基烷基，或R^x及R^y與介入氮原子一起形成環。

【0327】 例示性式(X-am)化合物包括YDE-93及YDE-96。

【0328】 在式(X-am)化合物之某些實施例中：

R^1、R^2及R^3各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、側氧基、羥基、-OR^b、羥基烷基、-CH_2OR^b及鹵基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；及

R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基。

【0329】 在某些實施例中，其中指示之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基未經取代或經選自以下之一或多個取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、-CN、-NO_2、=N-OH、-N_3、-R^a、-OR^a、-SR^a、-$N(R^a)_2$、-$N(R^a)_3^+$、=NR^a、-$NHC(=O)R^c$、-$C(=O)R^c$、-$C(=O)N(R^a)_2$、-$S(=O)_2R^c$、-$OS(=O)_2OR^a$、-$S(=O)_2OR^a$、-$S(=O)_2N(R^a)_2$、-$S(=O)R^c$、-$OP(=O)(OR^a)_2$、-(伸烷基)-$C(=O)R^c$、-$C(=S)R^c$、-$C(=O)OR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)OR^a$、-$C(=S)OR^a$、-$C(=O)SR^a$、-$C(=S)SR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)N(R^a)_2$、-$C(=S)N(R^a)_2$及-$C(-NR^a)N(R^a)_2$；及

R^a在每次出現時獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；及

R^c在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

【0330】 在其他實施例中，其中指示之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基未經取代或經選自以下之一或多個取代基取代：鹵基、鹵烷基、側氧基、$-R^a$、$-OR^a$、$-N(R^a)_2$、$-N(R^a)_3^+$、$-NHC(=O)R^c$、$-C(=O)R^c$、$-C(=O)N(R^a)_2$、$-C(=O)OR^a$、-(伸烷基)-$C(=O)OR^a$及-(伸烷基)-$C(=O)N(R^a)_2$；及

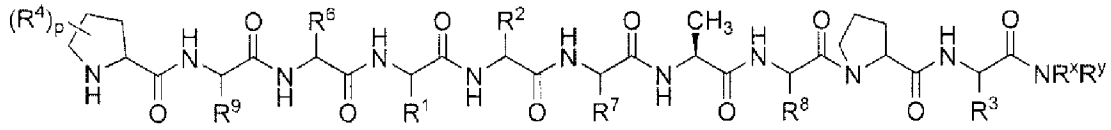
R^a在每次出現時獨立地為氫或經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基；及

R^c在每次出現時獨立地為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基、環烷基或(環烷基)烷基。

【0331】 在另外其他實施例中，R^a在每次出現時獨立地為氫、烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基；及

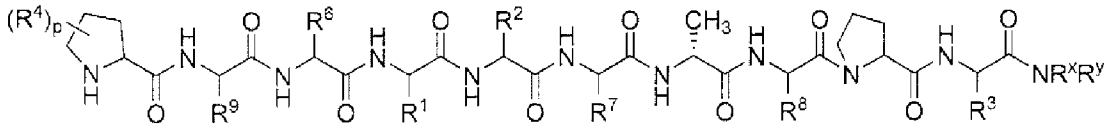
R^c在每次出現時獨立地為烷基、芳基、芳基烷基、雜環基或雜環基烷基。

【0332】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-10L)之結構：



(X-am-10L)。

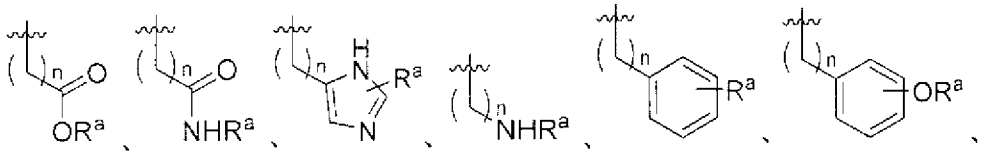
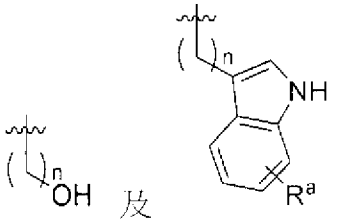
【0333】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-10D)之結構：



(X-am-10D)。

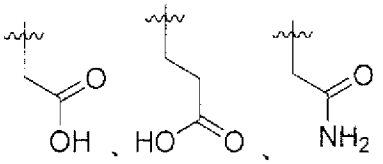
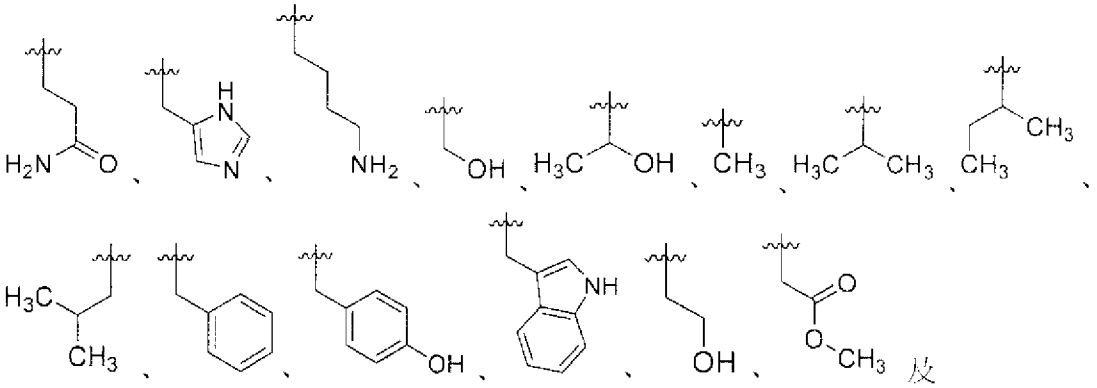
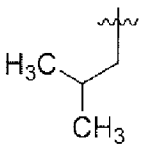
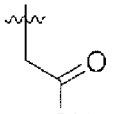
【0334】 在某些實施例中，R^1為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷

基。可替代地，R^1可為經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基。

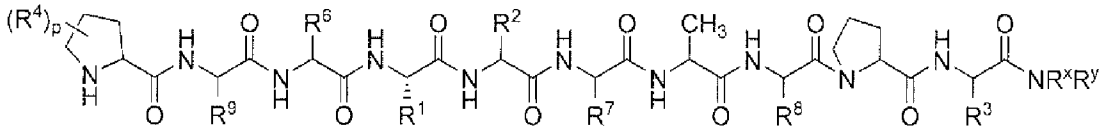
【0335】在另外其他實施例中，R^1係選自經取代或未經取代之烷基  、  ；

R^a為氫或烷基；及

n為1至10，較佳地1-5，更佳地1-3之整數。

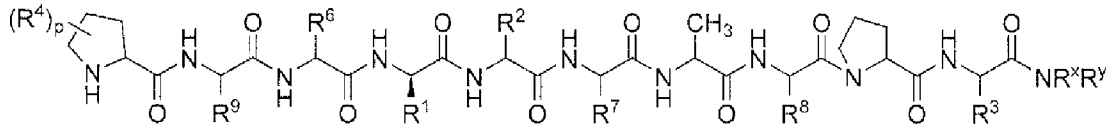
【0336】在另外其他實施例中，R^1係選自  、  。較佳地，R^1為  或R^1為  。

【0337】在某些實施例中，化合物具有式(X-am-1L)之結構：



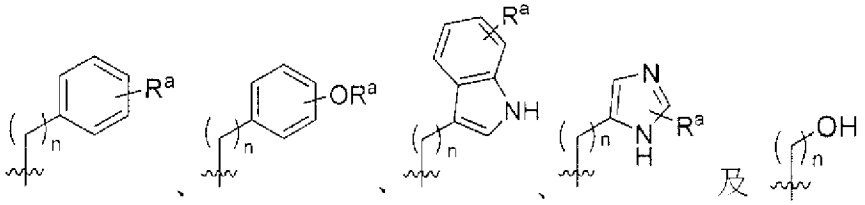
(X-am-1L)。

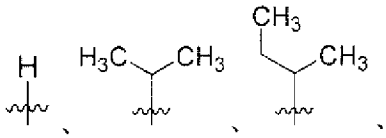
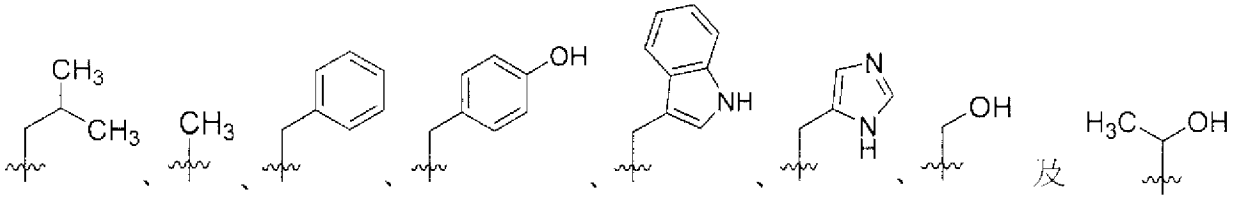
【0338】在某些實施例中，化合物具有式(X-am-1D)之結構：



(X-am-1D)。

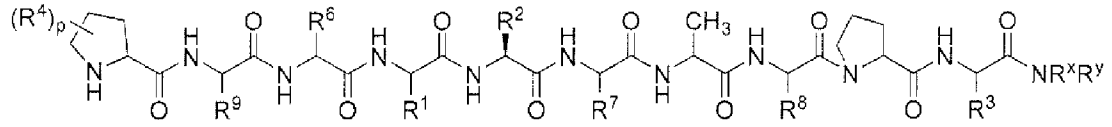
【0339】在某些實施例中，R^2為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基。可替代地，R^2可為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基或雜環基烷基。

【0340】在其他實施例中，R^2係選自氫、經取代或未經取代之烷基、  及；其中R^a為氫或烷基；及n為1至10，較佳地1-5，更佳地1-3之整數。

【0341】在其他實施例中，R^2可選自  、  及。

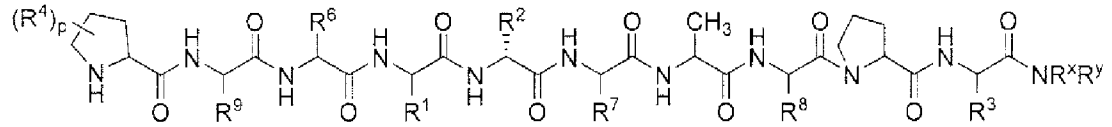
在一些較佳實施例中，R^2為氫。

【0342】在某些實施例中，化合物具有式(X-am-2L)之結構：



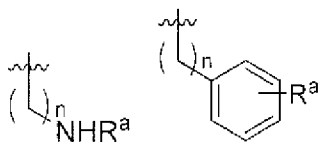
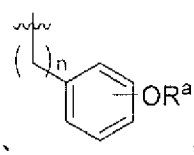
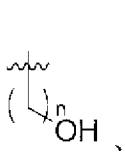
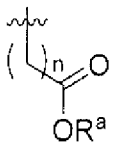
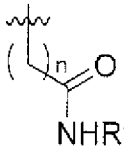
(X-am-2L)。

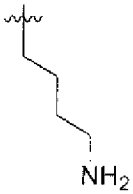
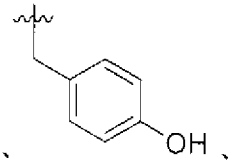
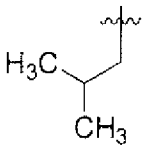
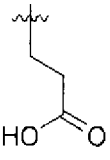
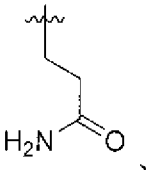
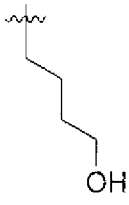
【0343】在某些實施例中，化合物具有式(X-am-2D)之結構：



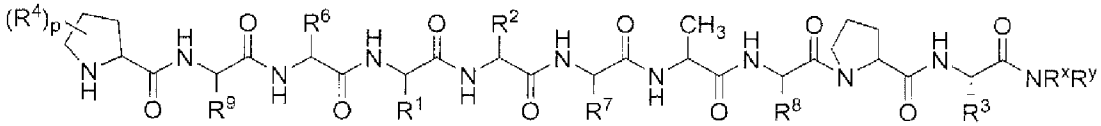
(X-am-2D)。

【0344】在某些實施例中，R^3為經取代或未經取代之(C_2-C_{10})鹵烷基。可替代地，R^3可為經取代或未經取代之烷基或芳基烷基。

【0345】在某些實施例中，R^3係選自經取代或未經取代之烷基、  、、  、  、  及  ；R^a為氫或烷基；及n為1至10，較佳地1-5，更佳地1-3之整數。

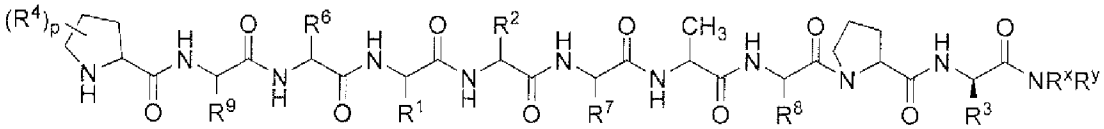
【0346】在其他實施例中，R^3係選自  、  、  、  、  、  及  ；較佳地R^3為  。

【0347】在某些實施例中，化合物具有式(X-am-3L)之結構：



(X-am-3L)。

【0348】在某些實施例中，化合物具有式(X-am-3D)之結構：



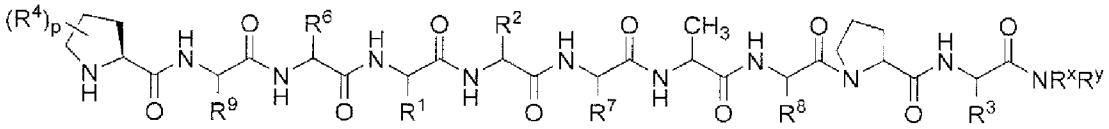
(X-am-3D)。

【0349】在某些實施例中，p為1或2；及R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、-OR^b、-CH_2OR^b、鹵基、羥基及羥基烷基。

【0350】在其他實施例中，p為1或2；及R^4在每次出現時獨立地選自-CH_3、鹵基、羥基及羥基烷基。較佳地，R^4為羥基或R^4為-CH_3。

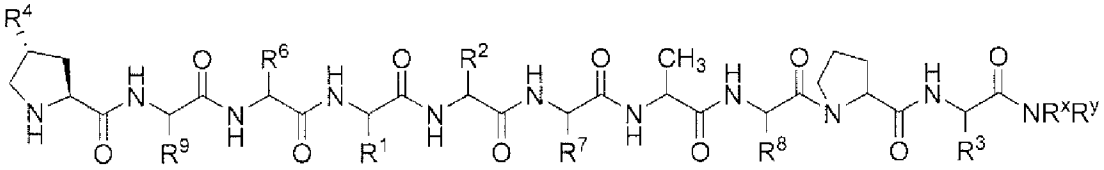
【0351】 在某些實施例中，p為1。

【0352】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-4Lg)之結構：



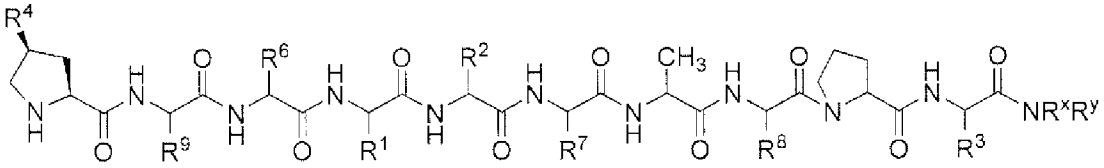
(X-am-4Lg)。

【0353】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-4La)之結構：



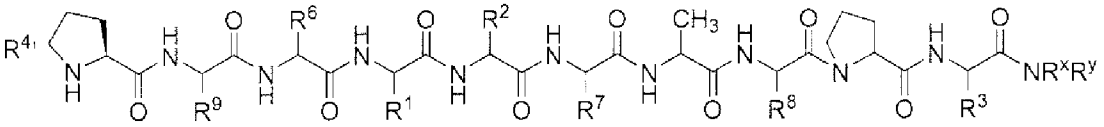
(X-am-4La)。

【0354】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-4Lb)之結構：



(X-am-4Lb)。

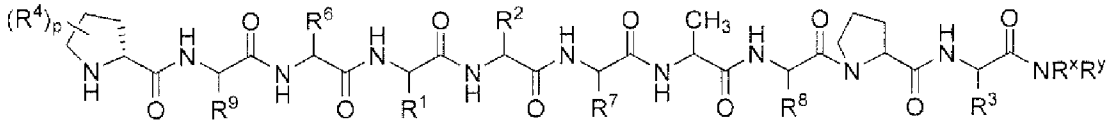
【0355】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-4Lc)之結構：



(X-am-4Lc)；

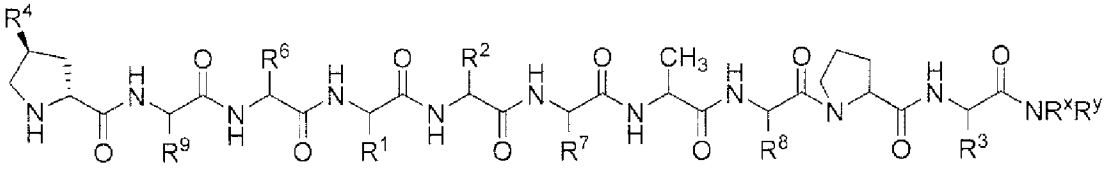
其限制條件為R^4不為羥基。

【0356】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-4Dg)之結構：



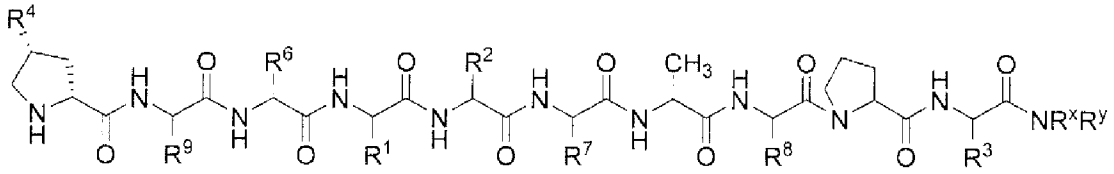
(X-am-4Dg)。

【0357】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-4Da)之結構：



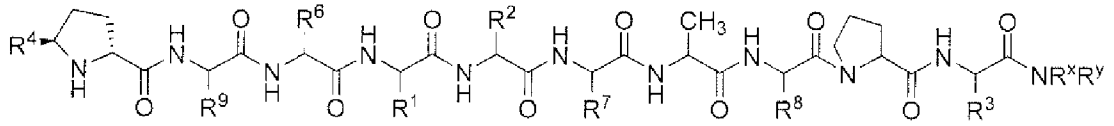
(X-am-4Da)。

【0358】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-4Db)之結構：



(X-am-4Db)。

【0359】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-4Dc)之結構：

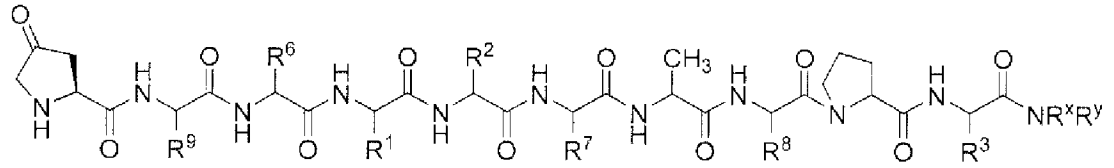


(X-am-4Dc)；

其限制條件為R^4不為羥基。

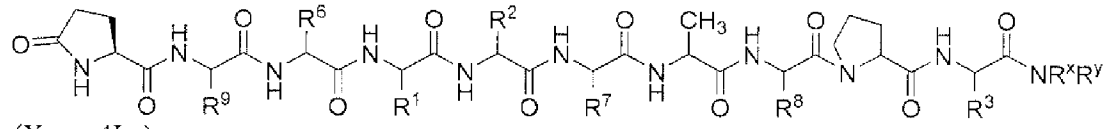
【0360】 在某些實施例中，R^4為側氧基。

【0361】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-4Ld)之結構：



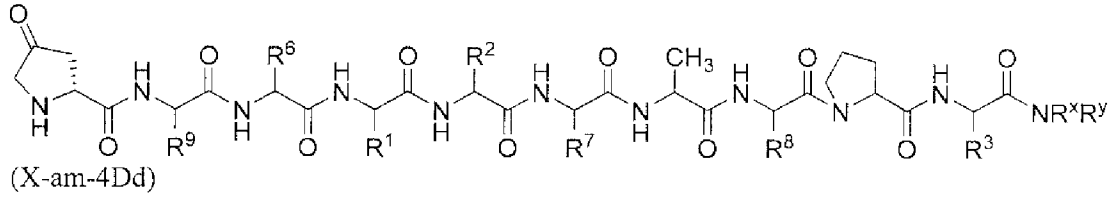
(X-am-4Ld)。

【0362】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-4Le)之結構：



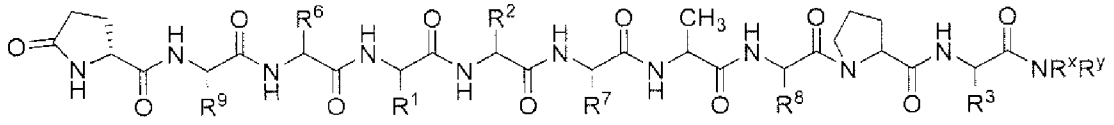
(X-am-4Le)。

【0363】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-4Dd)之結構：



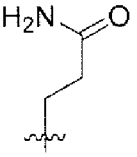
(X-am-4Dd)。

【0364】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-4De)之結構：

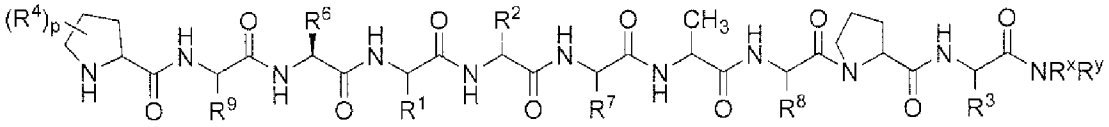


(X-am-4De)。

【0365】 在某些實施例中，R^6為氫或烷基，其中烷基視情況經一次

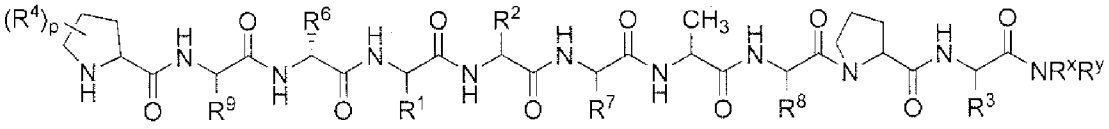
出現之-C(=O)NH_2取代；較佳地R^6為視情況經一次出現之-C(=O)NH_2取代的烷基。舉例而言，R^6可為-CH_3或R^6可為  。

【0366】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-6L)之結構：

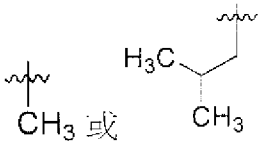


(X-am-6L)。

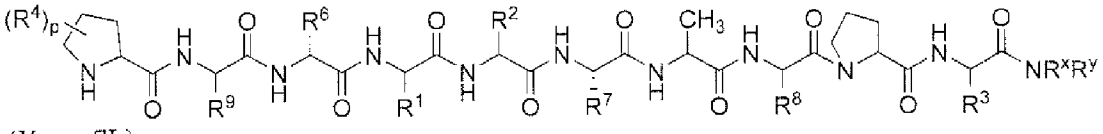
【0367】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-6D)之結構：



(X-am-6D)。

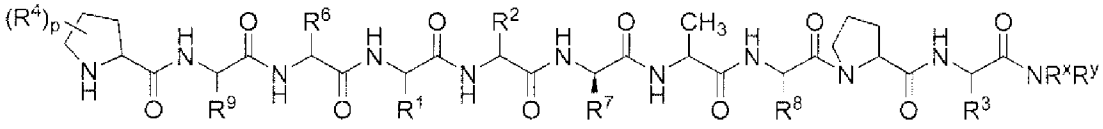
【0368】 在某些實施例中，R^7為(C_1-C_{10})烷基。舉例而言，R^7可為  或 。

【0369】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-7L)之結構：



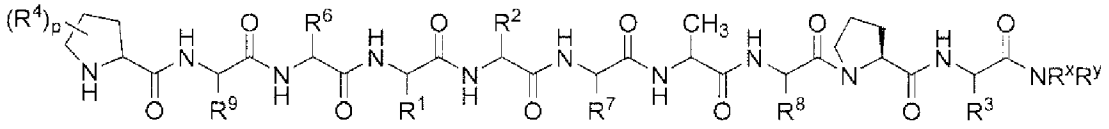
(X-am-7L)。

【0370】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-7D)之結構：



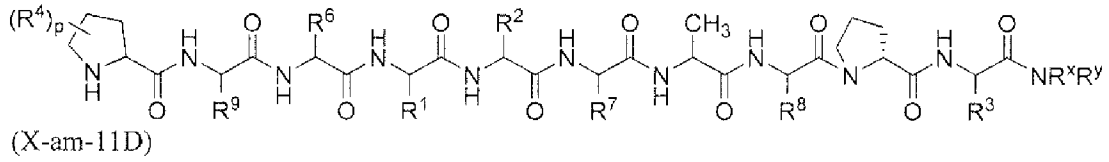
(X-am-7D)。

【0371】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-11L)之結構：



(X-am-11L)。

【0372】 在某些實施例中，化合物具有式(X-am-11D)之結構：



(X-am-11D)

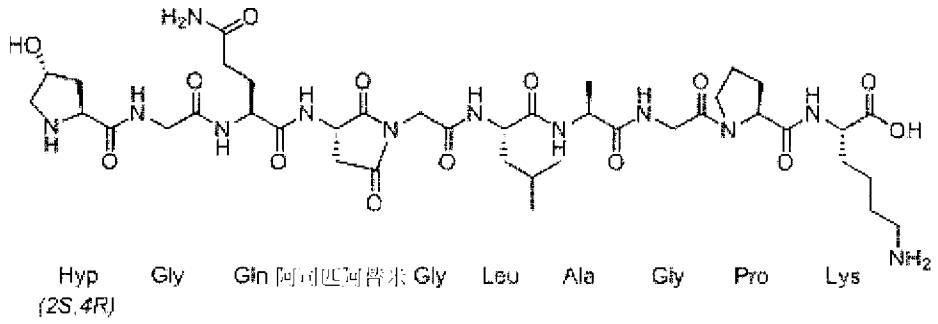
。

【0373】 在某些實施例中，R^8為-CH_3或-H，較佳為-H。

【0374】 在某些實施例中，R^9為-CH_3或-H，較佳為-H。

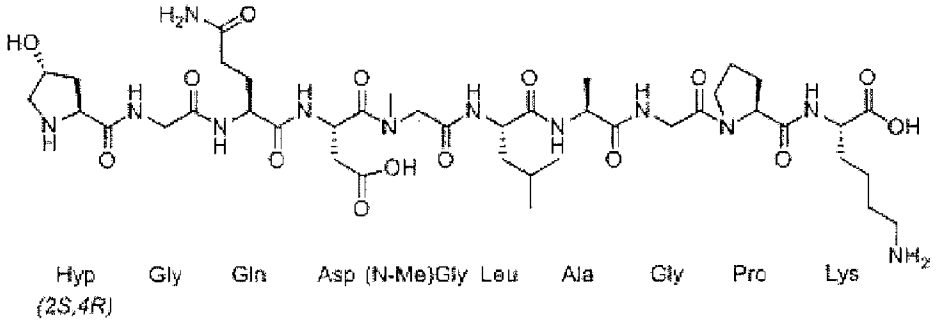
【0375】 在某些實施例中，R^x及R^y各自獨立地為視情況經取代之烷基。在替代性實施例中，R^x及R^y各自獨立地為視情況經取代之烷氧基烷基。在其他替代性實施例中，R^x及R^y與介入氮原子一起形成環。

【0376】 本發明亦提供由式8表示之化合物之鹽：



[式8] (SEQ ID NO: 102)；及

由式10表示之化合物之鹽：



[式10] (SEQ ID NO: 112)。

【0377】 在某些實施例中，化合物可為前藥，例如，其中母體化合物中之羥基呈現為酯或碳酸鹽，存在於母體化合物中之羧酸呈現為酯，或胺基呈現為醯胺。在某些此類實施例中，前藥在活體內代謝為活性母體化合物(例如，酯經水解為對應的羥基或羧酸)。

【0378】 在某些實施例中，本發明之化合物可為外消旋的。在某些

實施例中，本發明之化合物可增濃一種對映異構體。舉例而言，本發明之化合物可具有大於30% ee、40% ee、50% ee、60% ee、70% ee、80% ee、90% ee或甚至95%或更大ee。

【0379】 本發明之化合物具有超過一個立體異構中心。因此，本發明之化合物可增濃一或多種非對映異構體。舉例而言，本發明之化合物可具有大於30% de、40% de、50% de、60% de、70% de、80% de、90% de或甚至95%或更大de。在某些實施例中，本發明之化合物在一或多種立體對稱中心處實質上具有一個異構組態且在剩餘立體對稱中心處具有多種異構組態。

【0380】 在某些實施例中，化合物中給定立體異構中心之對映異構過量為至少40% ee、50% ee、60% ee、70% ee、80% ee、90% ee、92% ee、94% ee、95% ee、96% ee、98% ee或大於ee。

【0381】 如本文所使用，繪製之無立體化學之單鍵不指示化合物之立體化學。式(I)化合物提供指示無立體化學之化合物之實例。

【0382】 如本文所使用，散列或加粗楔形鍵指示絕對立體化學組態。

【0383】 在某些實施例中，可增濃本發明之化合物之治療學製劑以顯著提供化合物之一種對映異構體。對映異構性增濃混合物可包含例如至少60莫耳%的一種對映異構體，或更佳至少75、90、95或甚至99莫耳%。在某些實施例中，增濃一種對映異構體之化合物實質上不含另一對映異構體，其中實質上不含意謂與例如組合物或化合物混合物中之另一對映異構體的量相比，所討論之物質佔小於10%、或小於5%、或小於4%、或小於3%、或小於2%、或小於1%。舉例而言，若組合物或化合物混合物含有

98公克第一對映異構體及2公克第二對映異構體，則其將稱為含有98莫耳%第一對映異構體及僅2%第二對映異構體。

【0384】 在某些實施例中，可增濃治療學製劑以顯著提供本發明之化合物之一種對映異構體。非對映異構性增濃混合物可包含例如至少60莫耳%的一種對映異構體，或更佳至少75、90、95或甚至99莫耳%。

【0385】

醫藥組合物

在某些實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明之鹽或化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；及醫藥學上可接受之載劑。

【0386】 在某些實施例中，醫藥組合物經調配用於向眼睛局部投與，例如，作為滴眼劑。

【0387】 在某些實施例中，至少50%、60%、70%、80%或90%之化合物以鹽之形式存在。較佳地，至少95%之化合物以鹽之形式存在。甚至更佳地，至少99%之化合物以鹽之形式存在。

【0388】 在某些實施例中，本發明提供適用於人類患者之醫藥製劑，其包含本發明之任何鹽或化合物，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。在某些實施例中，醫藥製劑可用於治療或預防如本文所描述之病況或疾病。在某些實施例中，醫藥製劑之熱原質活性足夠低以適用於人類患者。

【0389】 本發明之一個實施例提供醫藥套組，其包含本發明之鹽或化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，及視情況關於如何投與化合物的說明。

【0390】 本發明之組合物及方法可用於治療有需要之個體。在某些

實施例中，個體為哺乳動物，諸如人類，或非人類哺乳動物。當向動物(諸如人類)投與時，組合物或化合物較佳以包含(例如)本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式投與。醫藥學上可接受之載劑為此項技術中所熟知，且包括例如水溶液(諸如水或生理學緩衝生理鹽水)，或其他溶劑或媒劑，諸如二醇、甘油、油(諸如橄欖油)或可注射有機酯。在某些較佳實施例中，當此類醫藥組合物用於人類投與、尤其用於侵入性投與途徑(亦即，避開經由上皮障壁傳輸或擴散之途徑，諸如注射或植入)時，水溶液為無熱原質的，或實質上為無熱原質的。可選擇賦形劑(例如)以實現試劑之延遲釋放或選擇性地靶向一或多種細胞、組織或器官。醫藥組合物可為單位劑型，諸如錠劑、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、顆粒、復原用凍乾物、散劑、溶液、糖漿、栓劑、注射劑或其類似物。組合物亦可存在於經皮遞送系統(例如，皮膚貼片)中。組合物亦可存在於適用於局部投與之溶液(諸如滴眼劑)中。

【0391】 醫藥學上可接受之載劑可含有生理學上可接受之試劑，其用於(例如)穩定化合物(諸如本發明之化合物)、提高其溶解性或提高其吸收。此類生理學上可接受之試劑包括(例如)碳水化合物，諸如葡萄糖、蔗糖或聚葡萄糖；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或麩胱甘肽；螯合劑，低分子量蛋白質或其他穩定劑或賦形劑。醫藥學上可接受之載劑(包括生理學上可接受之試劑)的選擇例如視組合物之投與途徑而定。製劑或醫藥組合物可為自乳化藥物遞送系統或自微乳化藥物遞送系統。醫藥組合物(製劑)亦可為脂質體或其他聚合物基質，其中可併入(例如)本發明之化合物。脂質體(例如，其包含磷脂或其他脂質)為生理學上可接受且可代謝之無毒載劑，其可相對簡單地製備及投與。

【0392】片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相稱的該等化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0393】如本文所使用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封物質。各載劑必須為「可接受的」，其意為與調配物之其他成分相容且對患者無害。可用作醫藥學上可接受之載劑的物質之一些實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及醋酸纖維素；(4)粉末狀黃蓍；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯類，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無熱原水；(17)等張生理鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；及(21)醫藥調配物中採用之其他無毒相容物質。

【0394】可藉由多種投與途徑中之任一者向個體投與醫藥組合物(製劑)，該等投與途徑包括例如經口(例如呈水性或非水性溶液或懸浮液之藥水(drenches)、錠劑、膠囊(包括分散型膠囊(sprinkle capsules)及明膠膠囊)、大丸劑(boluses)、散劑、顆粒、施用於舌頭之糊劑(pastes))；經由口腔黏膜吸收(例如舌下)；經肛門、經直腸或經陰道(例如子宮托、乳膏

或泡沫形式)；非經腸(包括例如以無菌溶液或懸浮液形式經肌肉內、經靜脈內、經皮下或經鞘內)；經鼻；經腹膜內；皮下；經皮(例如施用於皮膚之貼片形式)；及經局部(例如施用於皮膚之乳膏、軟膏或噴霧形式，或滴眼劑形式)。化合物亦可經調配用於吸入。在某些實施例中，化合物可簡單地溶解或懸浮於無菌水中。適當投與途徑及適用於其之組合物的細節可見於例如美國專利第6,110,973號、第5,763,493號、第5,731,000號、第5,541,231號、第5,427,798號、第5,358,970號及第4,172,896號以及其中所引用之專利中。

【0395】 調配物宜可以單位劑型呈現且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法製備。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分的量將視所治療之主體、特定投與模式而定。可與載劑物質組合以製備單一劑型之活性成分的量一般將為產生治療作用之化合物的量。一般而言，此量(以百分比計)將在約1%至約百分之九十九活性成分，較佳約5%至約70%，最佳約10%至約30%之範圍內。

【0396】 製備此等調配物或組合物之方法包括使活性化合物(諸如本發明之化合物)與載劑及視情況一或多種附屬成分締合之步驟。一般而言，藉由使本發明之化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或二者均勻且緊密地締合且必要時接著使產物成形來製備調配物。

【0397】 適用於經口投與之本發明之調配物可呈膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味基礎，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍)、凍乾物、散劑、顆粒劑之形式，或呈水性或非水性液體中之溶液或懸浮液的形式，或呈水包油或油包水液體乳液的形式，或呈酏劑或糖漿的形式，或呈片劑(使用惰性基質，諸如明膠及丙三醇，

或蔗糖及阿拉伯膠)的形式及/或呈口腔洗液及其類似形式，每一者含有作為活性成分之預定量的本發明之化合物。組合物或化合物亦可呈藥團、舐劑或糊劑之形式投與。

【0398】 為製備用於經口投與之固體劑型(膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似形式)，將活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)，及/或以下中之任一者混合：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧基甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液阻滯劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如第四銨化合物；(7)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯；(8)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；(10)複合劑，諸如經改性及未經改性之環糊精；及(11)著色劑。在膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。亦可使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑將類似類型之固體組合物用作軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑。

【0399】 錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製得。壓縮錠劑可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、界面活性劑或分散劑來製備。模製錠劑可藉由使經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物在適合機器中模製來製得。

【0400】 醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊(包括分散型膠囊及明膠膠囊)、丸劑及顆粒)可視情況刻痕或使用包衣及外殼(諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知的其他包衣)製備。其亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所要釋放特徵、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾，或藉由併入呈臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式之滅菌劑來滅菌。此等組合物亦可視情況含有乳濁劑且可為視情況以延遲方式僅僅或優先將活性成分釋放於胃腸道某一部分中之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可呈(適當時)與一或多種上述賦形劑一起之微囊封形式。

【0401】 適用於經口投與之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、用於復原之凍乾物、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成分之外，液體劑型亦可含有此項技術中常常使用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、環糊精及其衍生物；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油(例如，麥胚芽)、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃基醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

【0402】 除惰性稀釋劑之外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0403】 除了活性化合物之外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂基醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫

氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃著以及其混合物。

【0404】 用於經直腸、經陰道或經尿道投與之醫藥組合物的調配物可以栓劑形式呈現，其可藉由將一或多種活性化合物與一或多種包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯之適合無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，且其在室溫下為固體，但在體溫下為液體，且因此將熔融於直腸或陰道腔中且釋放活性化合物。

【0405】 用於投與口腔之醫藥組合物之調配物可以漱口劑或經口噴霧或經口軟膏形式呈現。

【0406】 可替代地或另外，組合物可經調配成經由導管、支架、導線或其他管腔內器件遞送。經由此類器件之遞送可尤其適用於遞送至膀胱、尿道、尿管、直腸或腸。

【0407】 適用於經陰道投與之調配物亦包括含有諸如此項技術中已知為適當之載劑的子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物。

【0408】 用於局部或經皮投與之劑型包括散劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0409】 除活性化合物之外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃著、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

【0410】 除活性化合物之外，散劑及噴霧可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺散劑或此等物質之混合物。

噴霧可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

【0411】 經皮貼片具有提供控制本發明化合物向身體之遞送的額外優勢。可藉由將活性化合物溶解或分散於適當介質中來製造此類劑型。亦可使用吸收增強劑來增加化合物之透皮量。此通量之速率可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0412】 眼用調配物、眼膏、散劑、溶液及其類似物亦涵蓋於本發明之範疇內。例示性眼用調配物描述於美國公開案第2005/0080056號、第2005/0059744號、第2005/0031697號及第2005/004074號以及美國專利第6,583,124號中，該等公開案及專利之內容以引用之方式併入本文中。需要時，液體眼用調配物具有類似於淚液、水性液或玻璃液之特性或與此類流體相容。較佳投與途徑為局部投與(例如表面投與，諸如滴眼劑，或經由植入物投與)。

【0413】 如本文所使用，片語「非經腸投與(parenteral administration/administered parenterally)」意謂除腸內及局部投與以外，通常藉由注射進行之投與模式，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。

【0414】 適合於非經腸投與之醫藥組合物包含一或多種活性化合物以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液，或可僅在即將使用之前復原成無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、溶質(其用預期接受者之血液使調配物等張)或懸浮劑或增稠劑。

【0415】 可用於本發明之醫藥組合物中之適合水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。適當流動性可例如藉由使用包衣材料(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。

【0416】 此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。微生物作用之預防可藉由包括各種抗細菌及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物來確保。亦可能需要在組合物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收之藥劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

【0417】 在一些情況下，為延長藥物之效果，需要減緩藥物自皮下或肌肉內注射之吸收。此可藉由使用水溶性較差之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。可替代地，非經腸投與之藥物形式之延遲吸收係藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現。

【0418】 可注射積存形式係藉由以諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物形成目標化合物之微囊封基質而製得。視藥物與聚合物之比及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射積存調配物亦藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0419】 為供本發明之方法使用，活性化合物可以本身或以含有例如0.1%至99.5% (更佳地，0.5%至90%)之活性成分以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物之形式投與。

【0420】 亦可藉由可再裝填或可生物降解器件提供引入方法。近年來已研發及活體內測試用於控制藥物(包括蛋白質生物藥品)遞送之多種緩慢釋放聚合器件。包括可生物降解及不可降解聚合物兩者之多種生物相容性聚合物(包括水凝膠)可用於形成在特定目標位點處持續釋放化合物的植入物。

【0421】 醫藥組合物中活性成分之實際劑量水準可變化以獲得有效達成針對特定患者、組合物及投與模式之所需治療反應而對患者無毒性的活性成分量。

【0422】 所選劑量水準將視多種因素而定，其包括所用特定化合物或化合物組合或其酯、鹽或醯胺之活性、投與途徑、投與時間、所用特定化合物之排泄速率、治療持續時間、與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、所治療患者之年齡、性別、體重、病況、一般健康及先前病史，以及醫學技術中熟知之類似因素。

【0423】 一般熟習此項技術之醫師或獸醫可容易確定及規定所需醫藥組合物之治療有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於達成所要治療效果所需之水準開始醫藥組合物或化合物給藥，且逐漸增加劑量直至達成所要效果。「治療有效量」意謂足以引起所要治療效果之化合物濃度。一般理解，化合物之有效量將根據個體之體重、性別、年齡及病史而變化。影響有效量之其他因素可包括(但不限於)患者病況之嚴重程度、所治療之病症、化合物之穩定性，且必要時與本發明之化合物一起投與的另一類型之治療劑。可藉由多次投與試劑來遞送較大總劑量。確定功效及劑量之方法為熟習此項技術者已知(Isselbacher等人(1996) Harrison's Principles of Internal Medicine第13版, 1814-1882，以引用之方式併入本文中)。

【0424】 一般而言，本發明之組合物及方法中所使用之活性化合物之適合日劑量將為有效產生治療效果之最低劑量的化合物量。此有效劑量將一般視上文所描述之因素而定。

【0425】 需要時，活性化合物之有效日劑量可視情況以單位劑型作為全天以適當時間間隔分開投與之一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個子劑量投與。在本發明之某些實施例中，活性化合物可每日投與兩次或三次。在較佳實施例中，將每日一次投與活性化合物。

【0426】 接受此治療之患者為任何有需要之動物，包括靈長類，尤其人類，及其他哺乳動物，諸如馬、牛、豬及綿羊；且一般為家禽及寵物。

【0427】 在某些實施例中，本發明之化合物可單獨使用或與另一類型之治療劑聯合投與。如本文所使用，片語「聯合投與」係指兩種或多於兩種不同治療性化合物之任何投與形式，使得在事先投與之治療性化合物在體內仍有效時投與第二化合物(例如，兩種化合物在患者中同時生效，其可包括兩種化合物之協同效應)。舉例而言，不同治療性化合物可以相同調配物或以單獨調配物同時或連續地投與。在某些實施例中，不同治療性化合物彼此可在一小時、12小時、24小時、36小時、48小時、72小時或一週內投與。因此，接受此類治療之個體可受益於不同治療性化合物的組合作用。

【0428】 在某些實施例中，本發明之化合物與一或多種額外治療劑之聯合投與提供相對於本發明之化合物(例如式I、V、VI或VII化合物)或一或多種額外治療劑的各單獨投與有所提高的功效。在某些此類實施例中，聯合投與提供累加功效，其中累加功效係指單獨投與本發明之化合物

及一或多種額外治療劑的各功效之總和。

【0429】 本發明包括本發明之化合物的醫藥學上可接受之鹽在本發明之組合物及方法中的用途。如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」包括自無機酸或有機酸衍生之鹽，該等酸包括(例如)氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、乳酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、乙醇酸、水楊酸、檸檬酸、甲磺酸、苯磺酸、苯甲酸、丙二酸、三氟乙酸、三氯乙酸、萘-2-磺酸、草酸、杏仁酸及其他酸。醫藥學上可接受之鹽形式可包括其中構成鹽之分子比率不為1:1的形式。舉例而言，鹽可每個鹼分子包含大於一個無機酸或有機酸分子，諸如每個式I、V、VI或VII化合物分子兩個氫氯酸分子。作為另一實例，鹽可包含每個鹼分子少於一個無機酸或有機酸分子，諸如每個酒石酸分子兩個式I、V、VI或VII化合物分子。

【0430】 在其他實施例中，本發明之預期鹽包括(但不限於)烷基、二烷基、三烷基或四烷基銨鹽。在某些實施例中，本發明之涵蓋鹽包括(但不限於) L-精胺酸、苄苯乙胺、苯乍生(benzathine)、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙胺)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海卓胺(hydrabamine)、1H-咪唑、鋰、L-離胺酸、鎂、4-(2-羥基乙基)嗎啉、哌嗪、鉀、1-(2-羥基乙基)吡咯啶、鈉、三乙醇胺、緩血酸胺及鋅鹽。在某些實施例中，本發明之預期鹽包括(但不限於) Na、Ca、K、Mg、Zn或其他金屬鹽類。

【0431】 醫藥學上可接受之酸加成鹽亦可以諸如與水、甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺及其類似物的各種溶劑合物之形式存在。亦可製備此類溶劑合物之混合物。此類溶劑合物之來源可來自結晶之溶劑，其為製備或

結晶之溶劑中所固有的或外加於此類溶劑中的。

【0432】 濕潤劑、乳化劑及潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)以及著色劑、脫模劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

【0433】 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0434】

治療方法

本發明亦提供治療眼睛疾病之方法，其包含向有需要之個體投與本發明之鹽、本發明之化合物或包含本發明之鹽或化合物的醫藥組合物。

【0435】 特定言之，眼睛疾病可選自視網膜病、角膜炎、乾黃斑變性、濕黃斑變性、乾眼症候群、角膜結膜上皮病、增生性玻璃體視網膜病變、色素性視網膜病、糖尿病性視網膜病變、早產兒視網膜病、不成熟性視網膜病、增生性視網膜病、缺血性視網膜病、流行性角膜結膜炎、異位性角膜炎、上邊緣角膜炎、翼狀胬肉乾性角膜炎、泡性角膜結膜炎、鞏膜炎、角膜移植排斥、脈絡膜新生血管、新生血管性青光眼、缺血性視神經病、晶狀體後纖維組織增生、糖尿病性黃斑、新生血管性虹膜疾病、造紅血球組織增殖症、近視、逢希伯-林道症候群(Von Hippel-Lindau syndrome)、眼組織漿菌病、視網膜中央靜脈阻塞、休格連氏症候群

(Sjogren syndrome)及史蒂芬-強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)。較佳地，眼睛疾病可選自視網膜病、角膜炎、黃斑變性、乾眼症候群及角膜結膜上皮病。

【0436】 在某些較佳實施例中眼睛疾病係選自視網膜病、角膜炎、乾黃斑變性、濕黃斑變性、乾眼症候群、乾性角膜結膜炎及角膜結膜上皮病。

【0437】 包含本發明之鹽或化合物作為有效藥劑成分之用於治療眼睛疾病之醫藥組合物可進一步包含至少一種選自由以下組成之群的添加劑：載劑、賦形劑、崩解劑、甜味劑、塗佈劑、膨潤劑、潤滑劑、滑爽劑、調味劑、抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、稀釋劑、分散劑、界面活性劑及黏合劑。特定言之，用於非經腸投與之調配物可為除菌水溶液、非水性溶液、懸浮液、乳液、凍乾製劑、栓劑或其類似物。

【0438】 向個體投與之本發明之鹽或化合物的劑量可根據各種因素而調節，諸如疾病之種類、疾病之嚴重程度、醫藥組合物中含有之有效藥劑成分及其他成分之種類及量、調配物的類型、患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食、投與之時間及途徑、治療持續時間及同時使用之藥物。

【0439】 然而，為了所要效應，醫藥組合物中含有之鹽或化合物的有效量可為0.0001微克/天至100微克/天。在此類情況中，投與可一天進行一次或分成若干劑量。特定言之，醫藥組合物中含有之鹽或化合物的濃度可為1000 μM至0.001 μM。此外，醫藥組合物中含有之鹽或化合物的濃度可為100 μM至0.005 μM或50 μM至0.02 μM。

【0440】 另外，必要時，醫藥組合物中含有之鹽或化合物的濃度可

為30 μM至1 μM。此外，醫藥組合物中含有之化合物或肽的濃度可為0.01 μM至1 μM。

【0441】 另外，個體可為哺乳動物，特定言之人類。藉由熟習此項技術者考慮到投與方法、體液之體積及黏度及類似者可適當選擇投與途徑。特定言之，投與可經由選自由以下組成之群的任一個途徑進行：塗覆、靜脈內、動脈內、腹膜內、肌內、胸骨內、經皮、鼻內、吸入、局部、經直腸、經口、眼內及皮內。較佳地，投與包含向個體之眼睛局部投與。

【0442】 特定言之，其可較佳地施用於眼睛，用作滴眼劑。

【0443】 現已大體描述本發明，本發明將參考以下實例更容易地理解，該等實例僅出於說明本發明之某些態樣及實施例的目的而包括，且不意欲限制本發明。

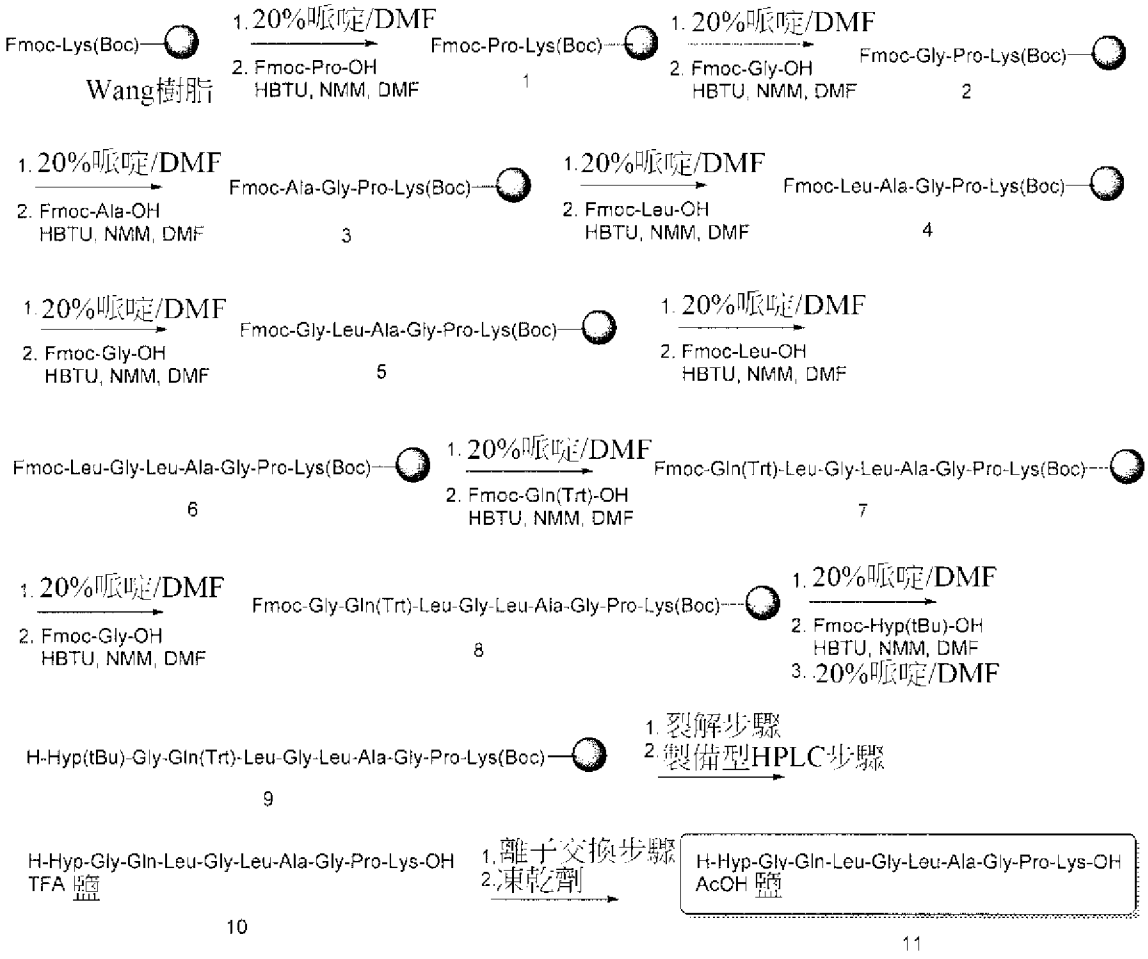
【0444】

實例

實例1：YDE衍生物之製備

【0445】 源自動物軟骨細胞之細胞外基質之蛋白質分析在貝克生物醫學質譜中心組(Baek's group of Center of Biomedical Mass Spectrometry)中進行(Diatech Korea Co., Ltd., Seoul, Korea)。為II型膠原蛋白α1蛋白之胺基酸序列的一部分之脯胺酸-GQDGLAGPK (P-GQDGLAGPK) (SEQ ID NO: 123)經由上述蛋白質分析獲得。

【0446】 以下為YDE-011之例示性蛋白質合成(依出現順序分別為SEQ ID NO: 124-131及131)。本發明之其他化合物(例如，YDE-001-YDE-086)經由類似步驟製得，例如藉由在所要步驟中用不同胺基酸建構嵌段試劑代入。



【0447】

YDE-011之例示性步驟

固相合成

【0448】

Fmoc-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(1)

向裝有過濾膜之固相合成反應器中添加含Fmoc-Lys(Boc)-Wang樹脂(1.75 g，1毫莫耳)之DCM (30 mL)，隨後溶脹30 min，隨後對樹脂進行排液。向樹脂中添加哌啶(10 mL)於DMF (40mL)中之溶液且攪拌5分鐘，隨後對樹脂進行排液。用DMF (50 mL)洗滌樹脂6次。向樹脂中分別添加Fmoc-Pro-OH (3.37 g，10毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液及HBTU (3.8g，10毫莫耳)及N-甲基嗎啉(2.0g，20毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶

液。將反應混合物攪拌1 h且對樹脂進行排液。樹脂未經進一步純化即用於下一步驟。

【0449】

Fmoc-Gly-Pro-Lys(Boc)- Wang樹脂(2)

向Fmoc-Pro-Lys(Boc)-Wang樹 脂(1)中 添 加 哌 啶(10 mL)於DMF (40mL)中之溶液且攪拌5分鐘，隨後對樹脂進行排液。用DMF (50 mL)洗滌樹脂6次。向樹脂中分別添加Fmoc-Gly-OH (3.0g，10毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液及HBTU (3.8g，10毫莫耳)及N-甲基嗎啉(2.0g，20毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液。將反應混合物攪拌1 h且對樹脂進行排液。樹脂未經進一步純化即用於下一步驟。

【0450】

Fmoc-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(3) (SEQ ID NO: 124)

向Fmoc-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(2)中添加哌啶(10 mL)於DMF (40mL)中之溶液且攪拌5分鐘，隨後對樹脂進行排液。用DMF (50 mL)洗滌樹脂6次。向樹脂中分別添加Fmoc-Ala-OH (3.1g，10毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液及HBTU (3.8g，10毫莫耳)及N-甲基嗎啉(2.0g，20毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液。將反應混合物攪拌1 h且對樹脂進行排液。樹脂未經進一步純化即用於下一步驟。

【0451】

Fmoc-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(4) (SEQ ID NO: 125)

向Fmoc-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(3)中添加哌啶(10 mL)於DMF (40mL)中之溶液且攪拌5分鐘，隨後對樹脂進行排液。用DMF (50 mL)洗滌樹脂6次。向樹脂中分別添加Fmoc-Leu-OH (3.5g，10毫莫耳)於

DMF (25mL)中之溶液及HBTU (3.8g，10毫莫耳)及N-甲基嗎啉(2.0g，20毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液。將反應混合物攪拌1 h且對樹脂進行排液。樹脂未經進一步純化即用於下一步驟。

【0452】

Fmoc-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(5) (SEQ ID NO: 126)

向Fmoc-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(4)中添加含10 mL哌啶之DMF (40 mL)且攪拌5分鐘，隨後對樹脂進行排液。用DMF (50 mL)洗滌樹脂6次。向樹脂中分別添加Fmoc-Gly-OH (3.0g，10毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液及HBTU (3.8g，10毫莫耳)及N-甲基嗎啉(2.0g，20毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液。將反應混合物攪拌1 h且對樹脂進行排液。樹脂未經進一步純化即用於下一步驟。

【0453】

Fmoc-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(6) (SEQ ID NO: 127)

向Fmoc-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(5)中添加哌啶(10 mL)於DMF (40mL)中之溶液且攪拌5分鐘，隨後對樹脂進行排液。用DMF (50 mL)洗滌樹脂6次。向樹脂中分別添加Fmoc-Leu-OH (3.5g，10毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液及HBTU (3.8g，10毫莫耳)及N-甲基嗎啉(2.0g，20毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液。將反應混合物攪拌1 h且對樹脂進行排液。樹脂未經進一步純化即用於下一步驟。

【0454】

Fmoc-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(7) (SEQ ID NO: 128)

向Fmoc-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(6)中添加哌啶(10 mL)於DMF (40mL)中之溶液且攪拌5分鐘，接著對樹脂進行排液。

用DMF (50 mL)洗滌樹脂6次。向樹脂中分別添加Fmoc-Gln(Trt)-OH (6.1g，10毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液及HBTU (3.8g，10毫莫耳)及N-甲基嗎啉(2.0g，20毫莫耳)於DMF (25mL，10eq)中之溶液。將反應混合物攪拌1 h且對樹脂進行排液。樹脂未經進一步純化即用於下一步驟。

【0455】

Fmoc-Gly-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(8) (SEQ ID NO: 129)

向Fmoc-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(7)中添加哌啶(10 mL)於DMF (40mL)中之溶液且攪拌5分鐘，隨後對樹脂進行排液。用DMF (50 mL)洗滌樹脂6次。向樹脂中分別添加Fmoc-Gly-OH (3.0g，10毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液及HBTU (3.8g，10毫莫耳)及N-甲基嗎啉(2.0g，20毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液。將反應混合物攪拌1 h且對樹脂進行排液。樹脂未經進一步純化即用於下一步驟。

【0456】

H-Hyp(tBu)-Gly-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(9) (SEQ ID NO: 130)

向Fmoc-Gly-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(8)中添加哌啶(10 mL)於DMF (40mL)中之溶液且攪拌5分鐘，隨後對樹脂進行排液。用DMF (50 mL)洗滌樹脂6次。向樹脂中添加Fmoc-Hyp(tBu)-OH (4.2g，10毫莫耳)於DMF (25 mL)中之溶液及HBTU (3.8g，10毫莫耳)及N-甲基嗎啉(2.0g，20毫莫耳)於DMF (25mL)中之溶液且將反應混合物攪拌1 h，且對樹脂進行排液。向Fmoc-Hyp(tBu)-Gly-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(SEQ ID NO: 142)中添加哌啶(10 mL)於DMF (40mL)中之溶液。將反應混合物攪拌5分

鐘，隨後對樹脂進行排液。用DMF (50 mL)洗滌樹脂6次。

【0457】

移除樹脂

H-Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-OH TFA鹽(10) (SEQ ID NO: 131)

向1毫 莫 耳H-Hyp(tBu)-Gly-Gln(Trt)-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys(Boc)-Wang樹脂(9)中添加30 mL混合物溶液(87.5% TFA/2.5% 1,2-乙二硫醇/2.5% H_2O/5.0% 硫代苯甲醚)且將反應混合物攪拌2 h，且藉由HPLC監測反應混合物。向經過濾溶液中添加冷乙醚(500 mL)以沈澱粗肽。經沈澱之肽經由過濾裝置過濾且用500 mL乙醚洗滌。將粗肽在真空下乾燥以得到105% (1g)。

【0458】

純化步驟

H-Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-OH TFA鹽(10)

粗化合物藉由製備型HPLC系統純化

【0459】

鹽交換步驟

H-Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys-OH AcOH鹽(11)

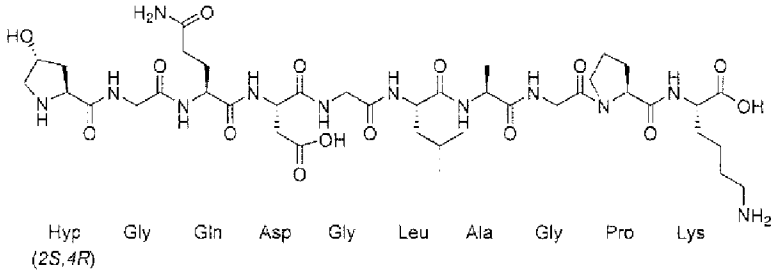
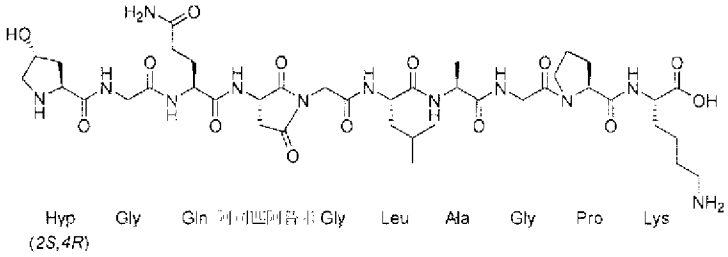
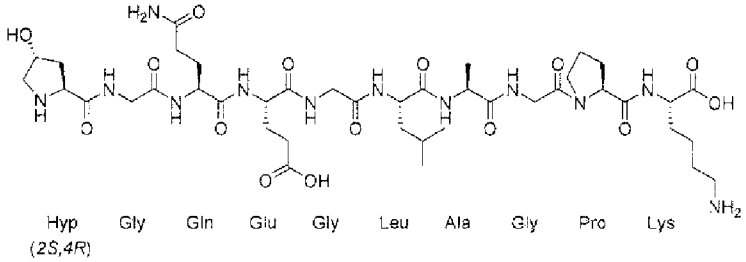
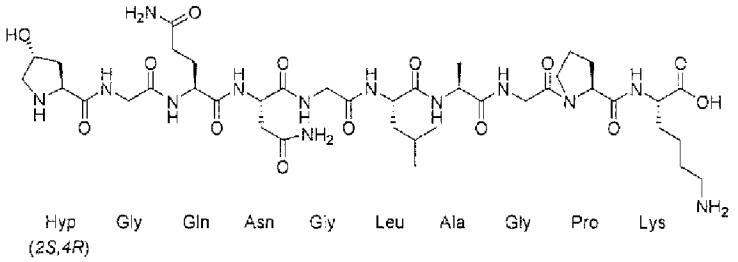
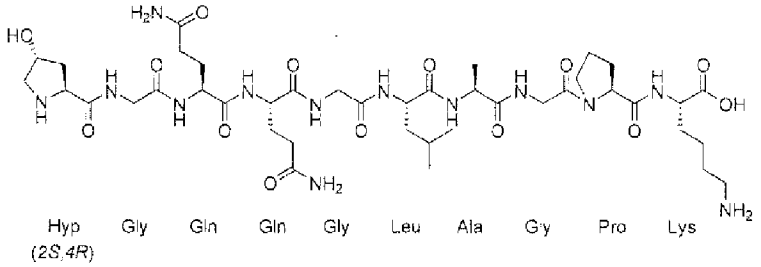
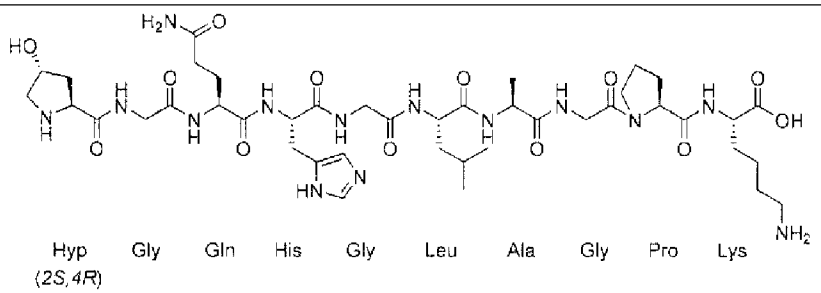
藉由離子交換樹脂將經純化化合物自TFA鹽交換成AcOH鹽。藉由凍乾器乾燥離子交換肽。

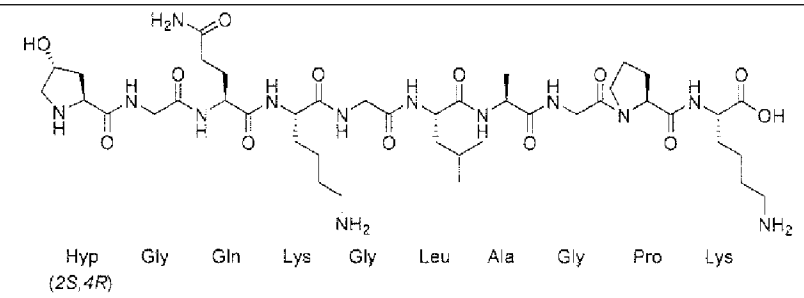
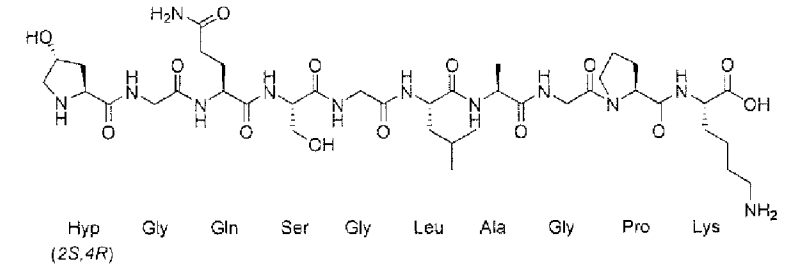
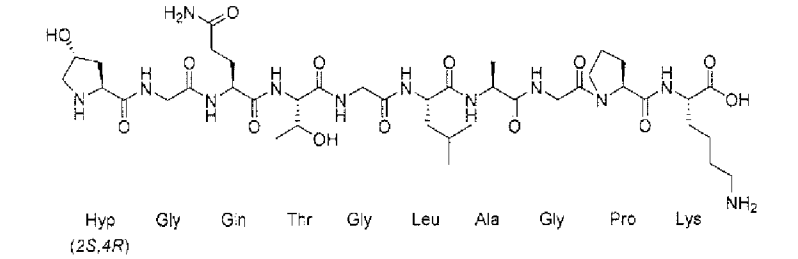
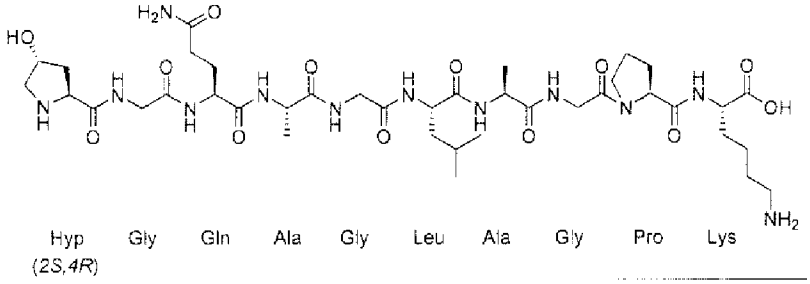
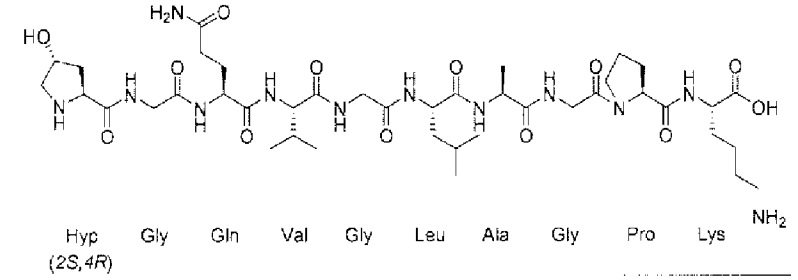
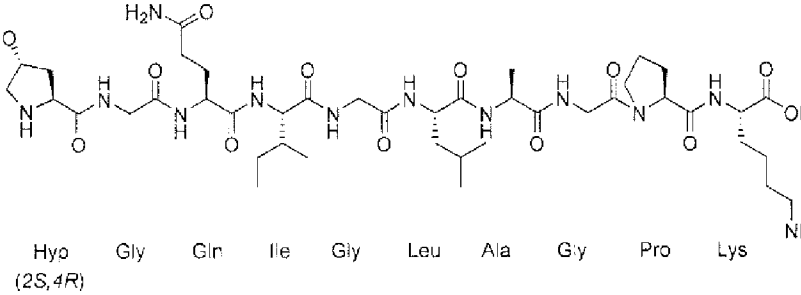
【0460】 YDE-001至YDE-092肽藉由ANYGEN (Gwangju, Korea)以類似於上文展示之例示性步驟的方式，藉由將一或多個不同胺基酸殘基代入至肽脯胺酸-GQDGLAGPK (SEQ ID NO: 123)中(圖1及表1)來合成。

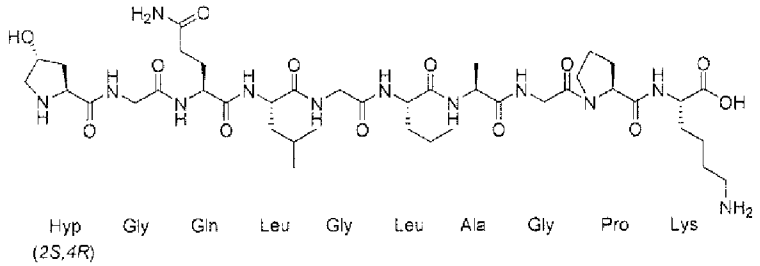
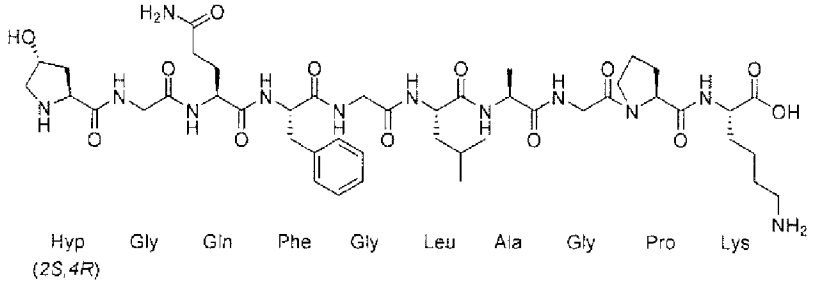
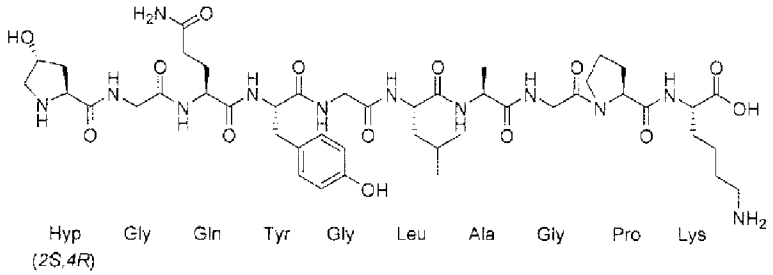
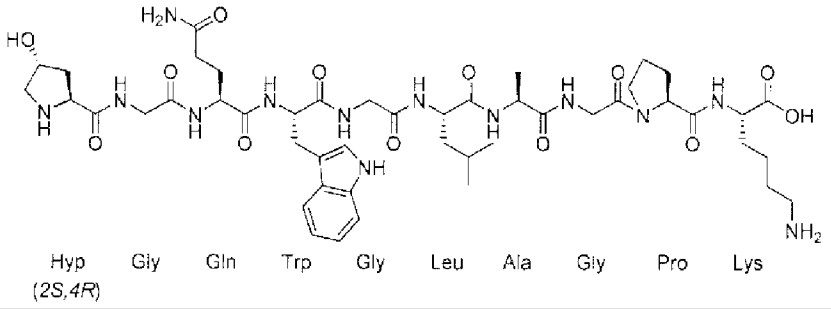
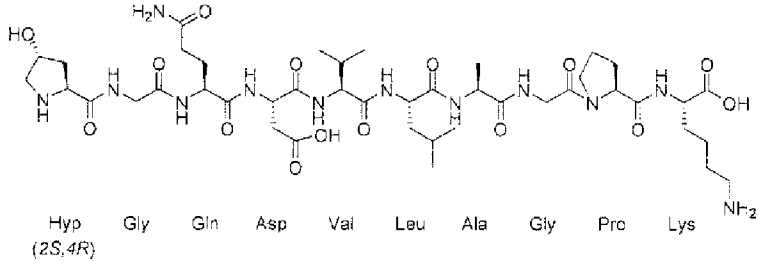
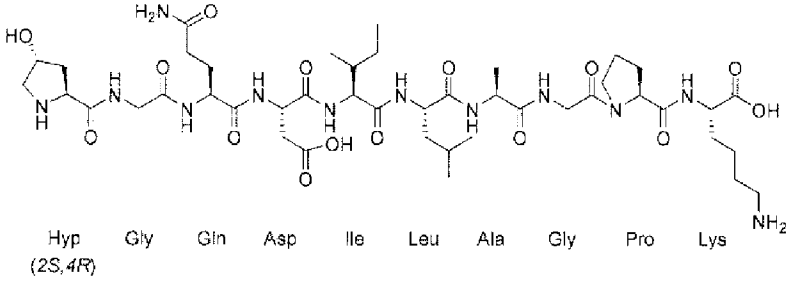
【0461】 圖2及3中描繪藉由ANYGEN進行之將YDE-001合成為

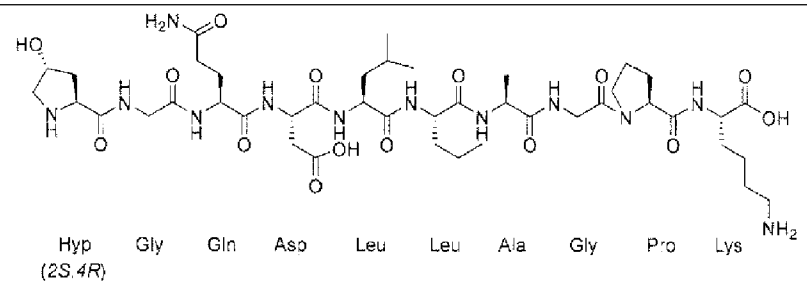
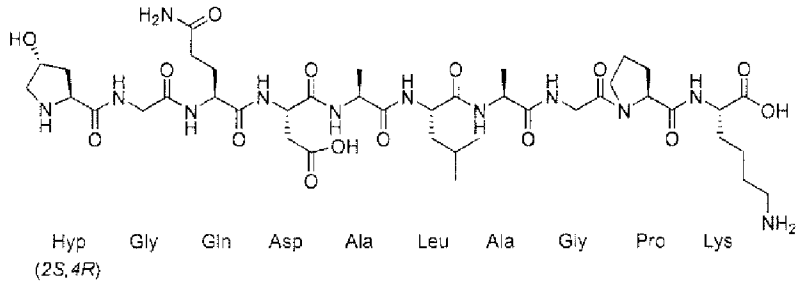
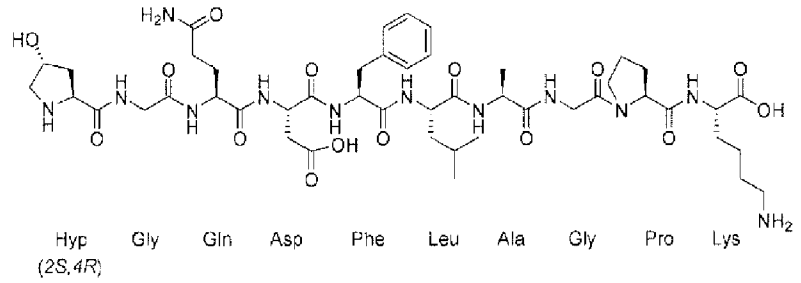
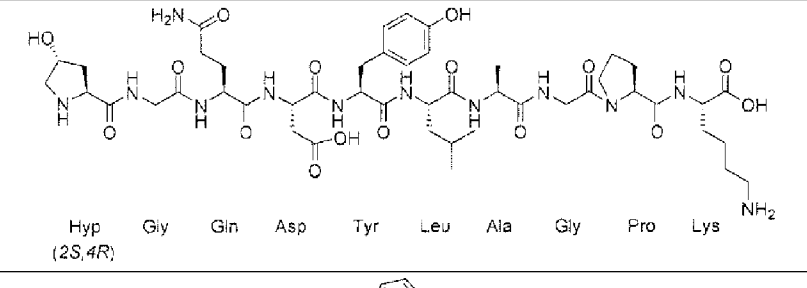
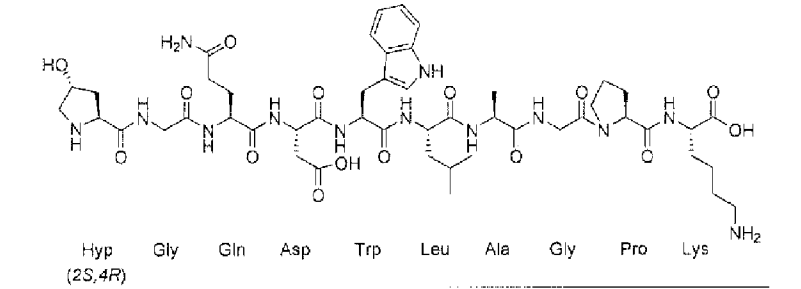
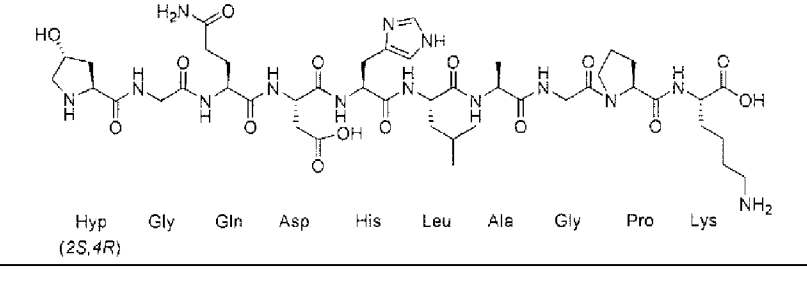
YDE-075肽之方法及其純化步驟。

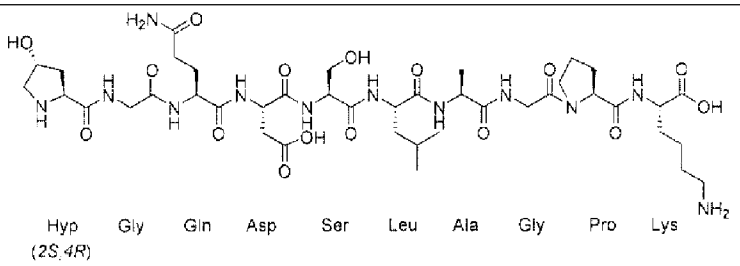
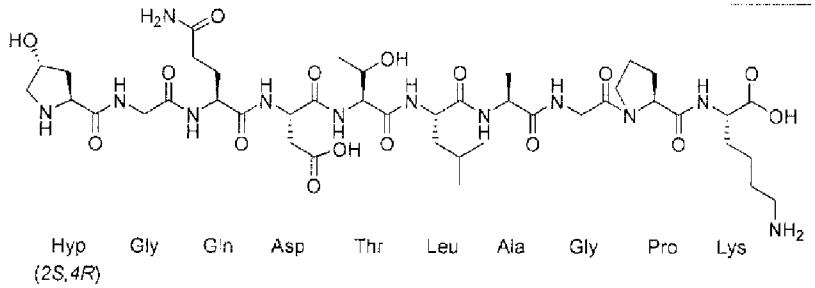
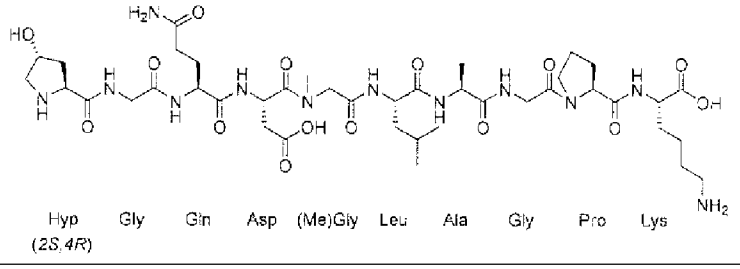
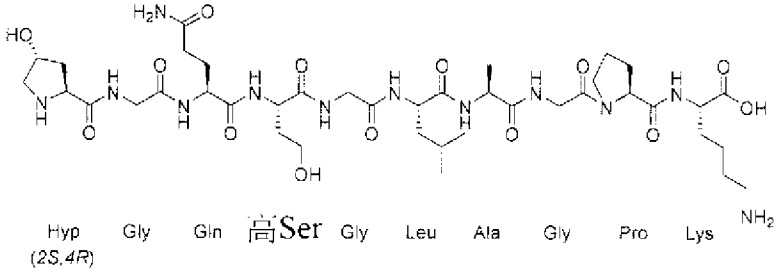
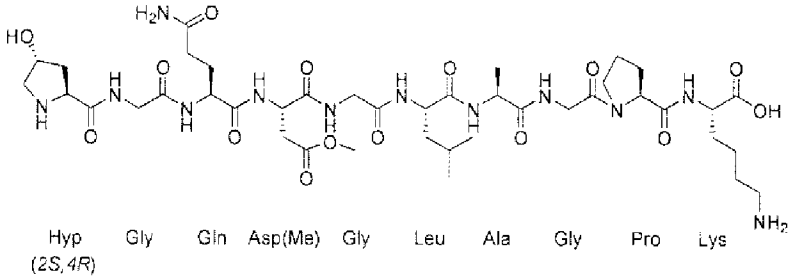
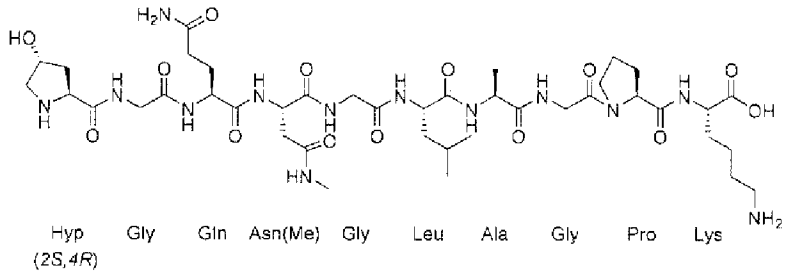
[表1]

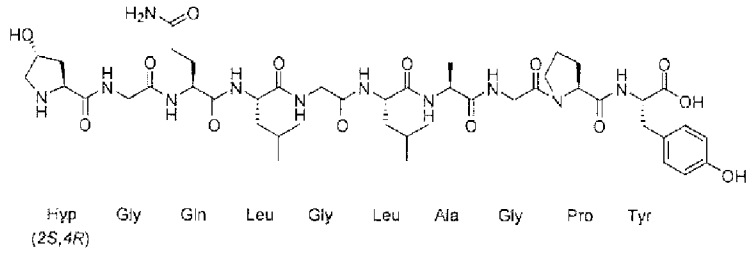
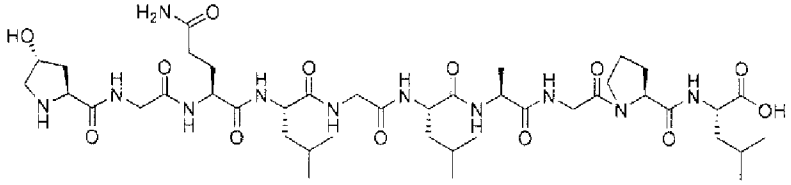
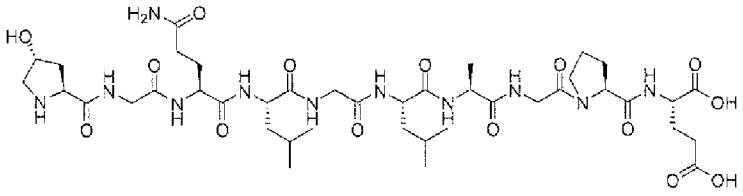
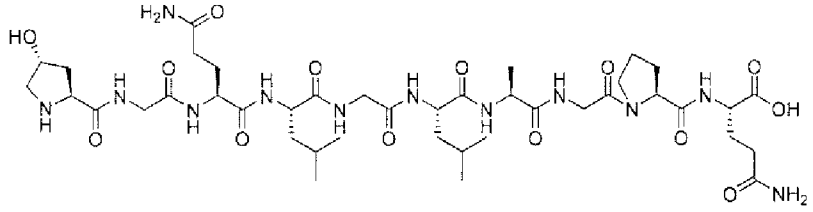
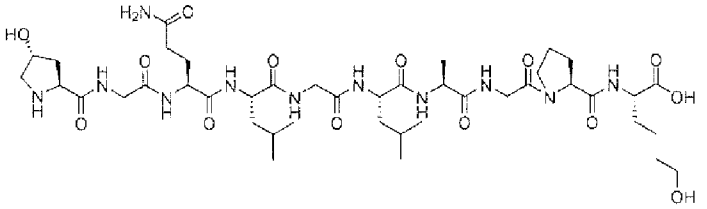
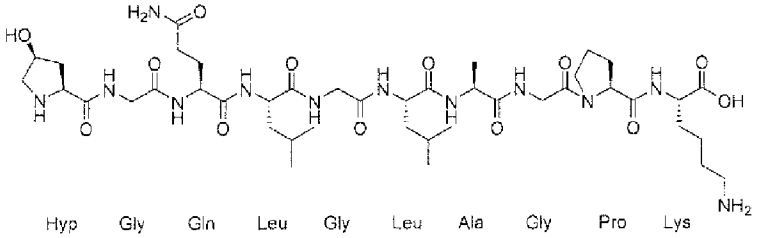
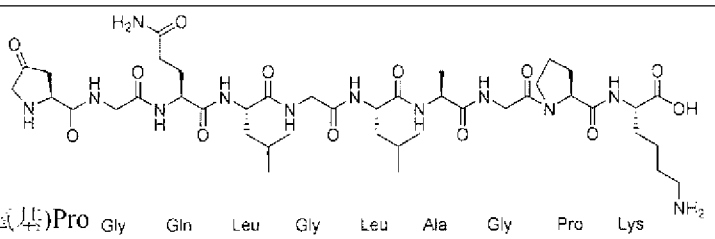
編號	化學結構	SEQ ID NO.
YY-101		SEQ ID NO: 101
YY-102		SEQ ID NO: 102
YDE-001		SEQ ID NO: 1
YDE-002		SEQ ID NO: 2
YDE-003		SEQ ID NO: 3
YDE-004		SEQ ID NO: 4

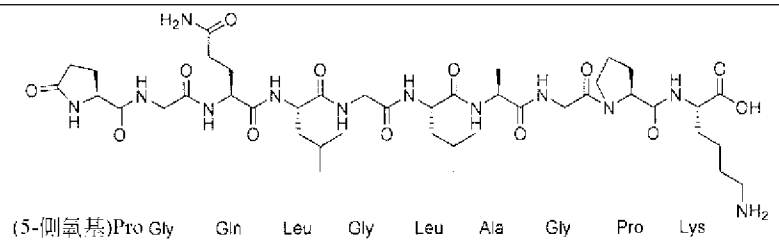
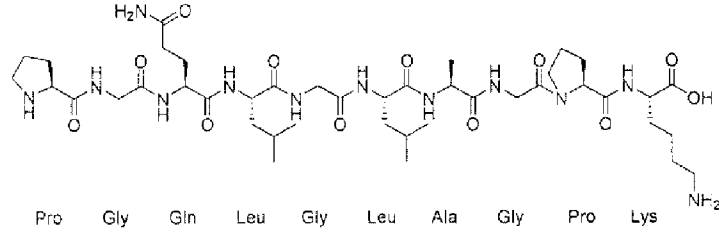
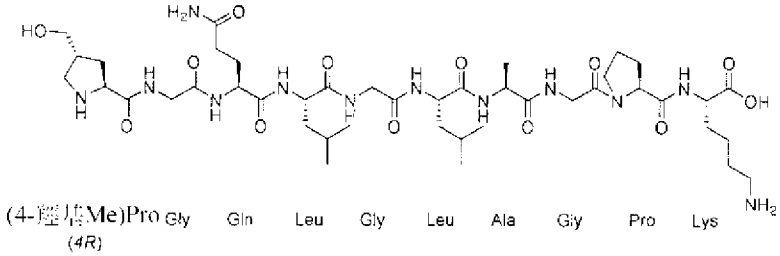
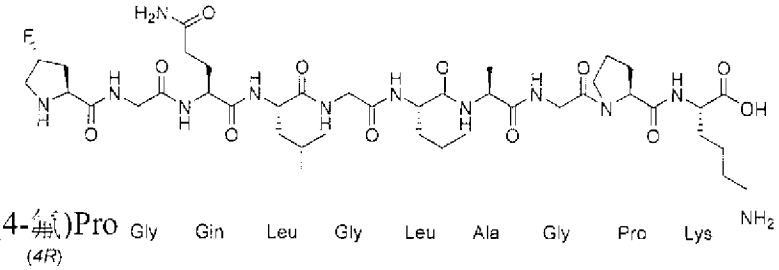
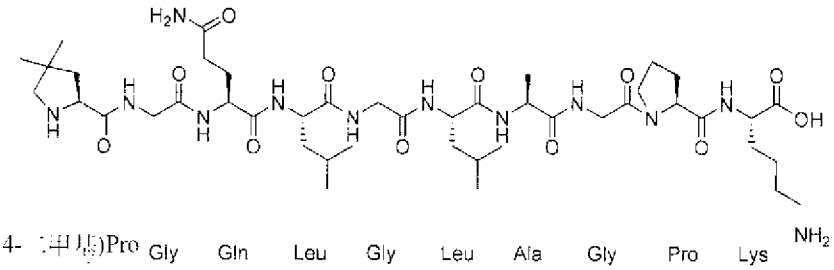
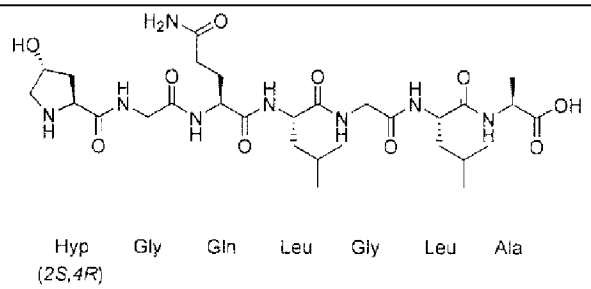
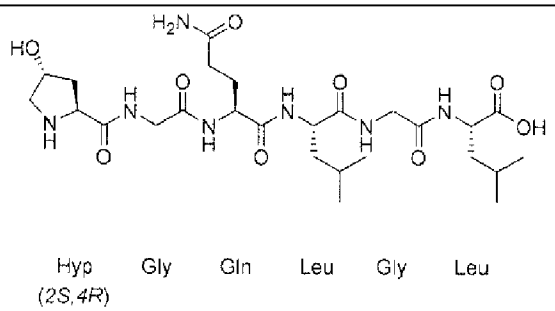
YDE-005		SEQ ID NO: 5
YDE-006		SEQ ID NO: 6
YDE-007		SEQ ID NO: 7
YDE-008		SEQ ID NO: 8
YDE-009		SEQ ID NO: 9
YDE-010		SEQ ID NO: 10

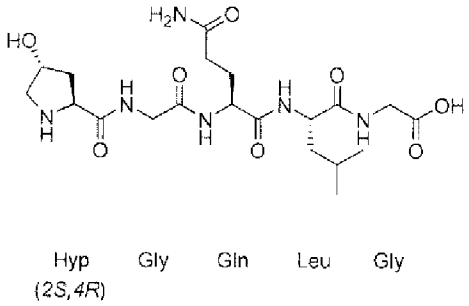
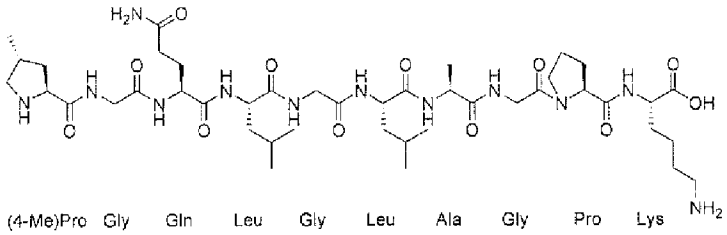
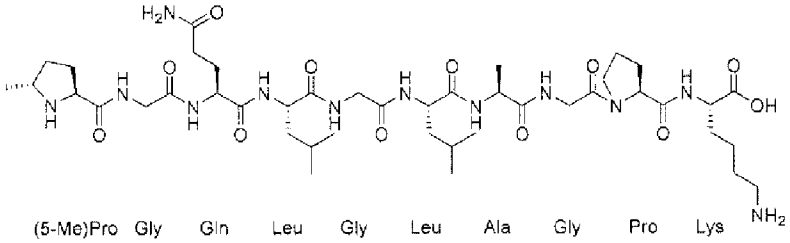
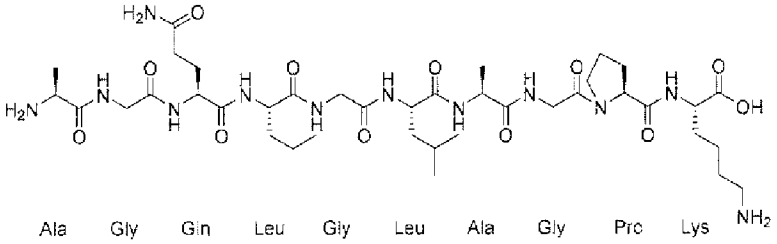
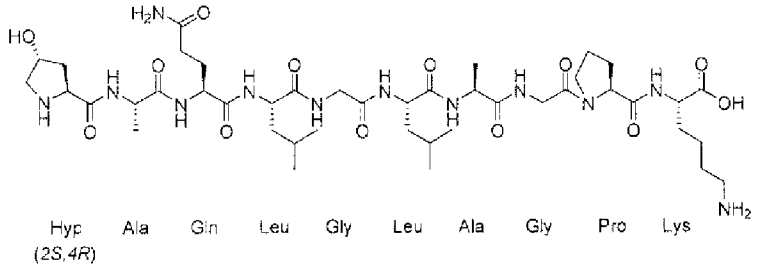
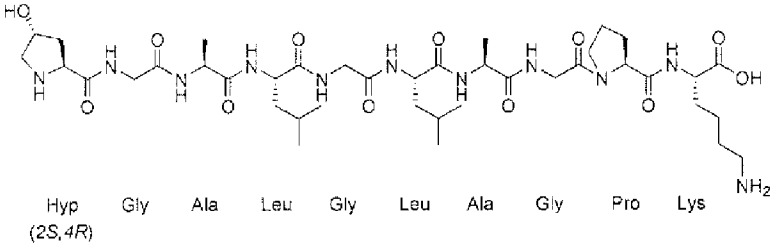
YDE-011		SEQ ID NO: 11
YDE-012		SEQ ID NO: 12
YDE-013		SEQ ID NO: 13
YDE-014		SEQ ID NO: 14
YDE-015		SEQ ID NO: 15
YDE-016		SEQ ID NO: 16

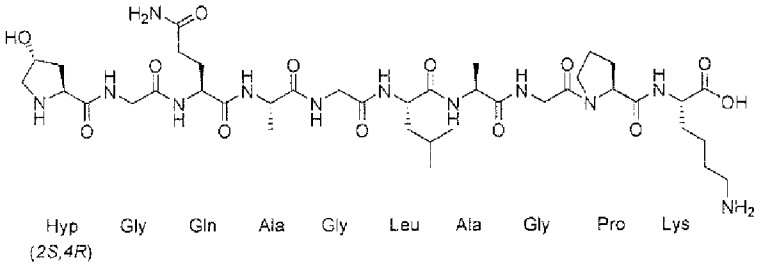
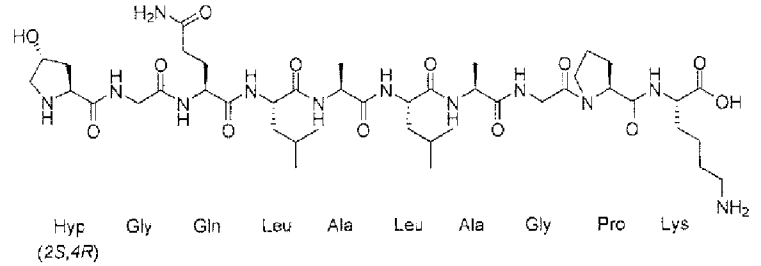
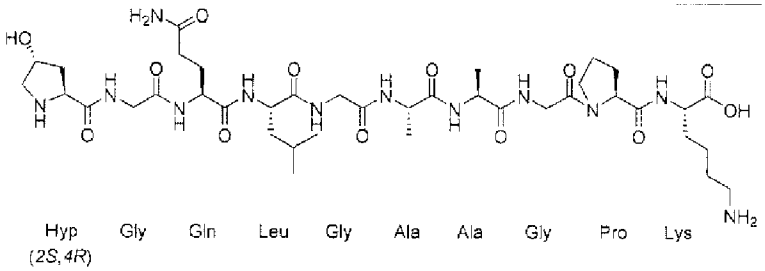
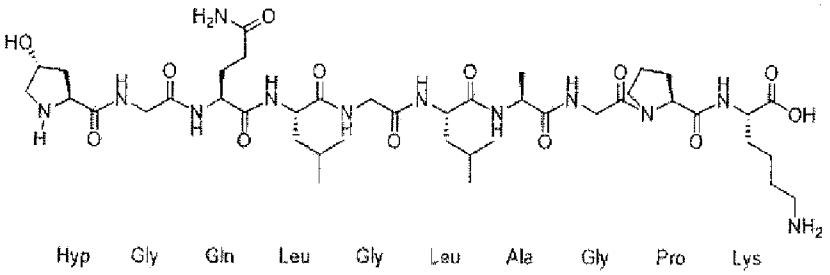
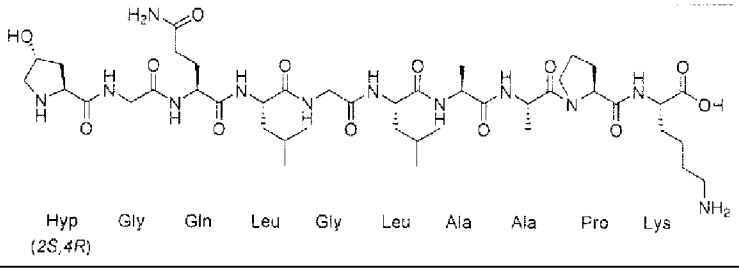
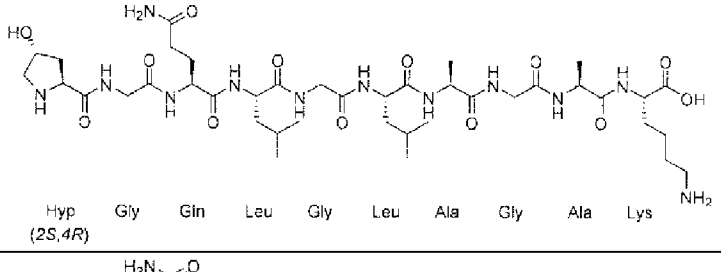
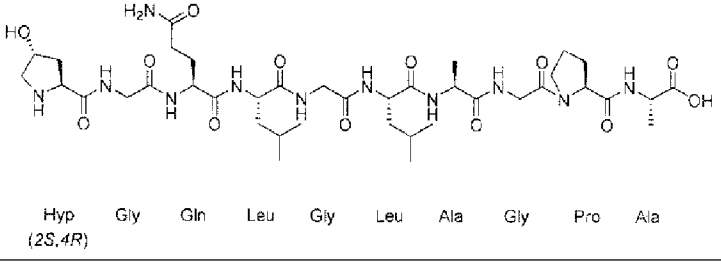
YDE-017		SEQ ID NO: 17
YDE-018		SEQ ID NO: 18
YDE-019		SEQ ID NO: 19
YDE-020		SEQ ID NO: 20
YDE-021		SEQ ID NO: 21
YDE-022		SEQ ID NO: 22

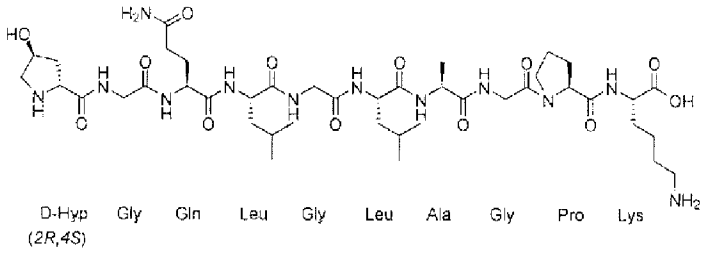
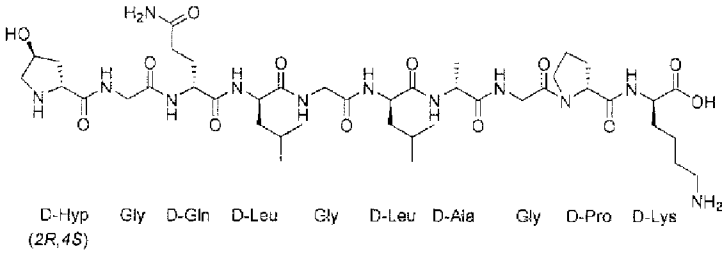
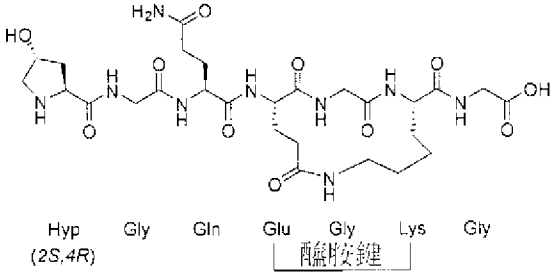
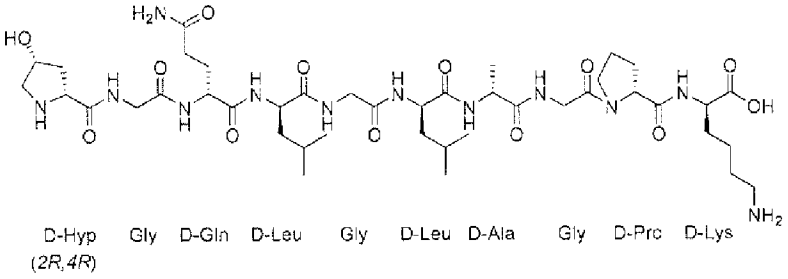
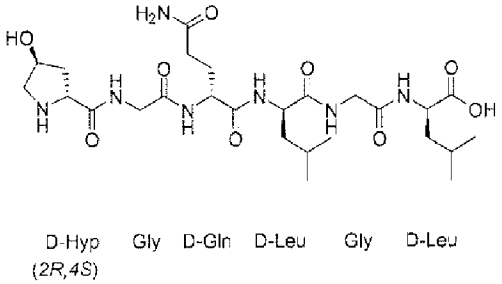
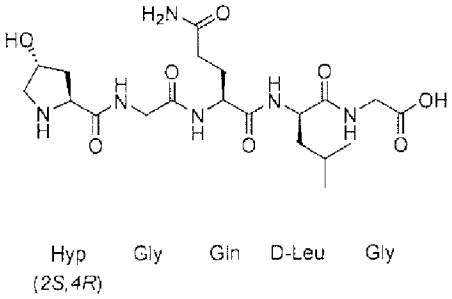
YDE-023		SEQ ID NO: 23
YDE-024		SEQ ID NO: 24
YDE-025		SEQ ID NO: 25
YDE-026		SEQ ID NO: 26
YDE-027		SEQ ID NO: 27
YDE-028		SEQ ID NO: 28

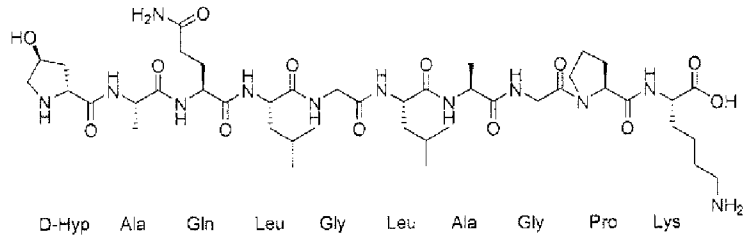
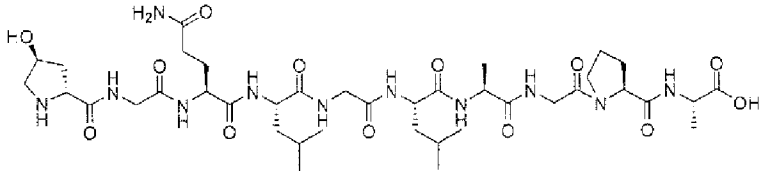
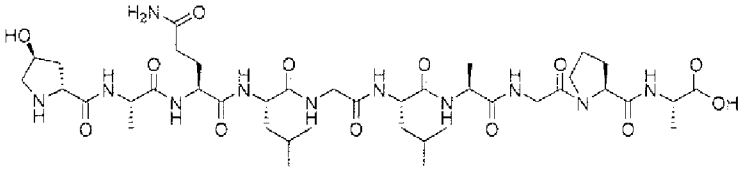
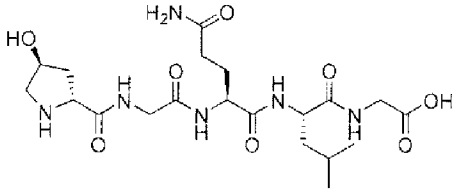
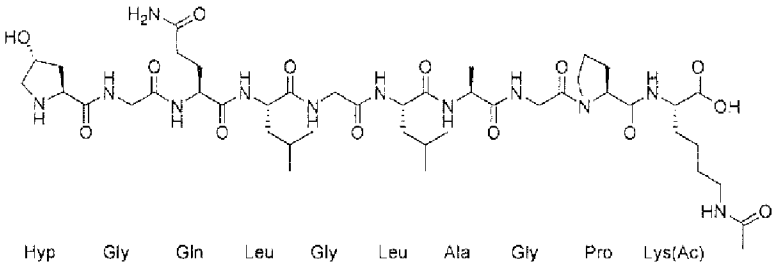
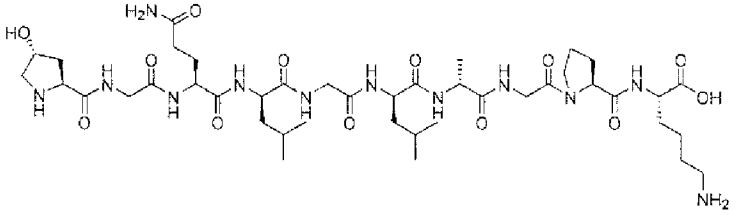
YDE-029	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr	SEQ ID NO: 29
YDE-030	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu	SEQ ID NO: 30
YDE-031	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu	SEQ ID NO: 31
YDE-032	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln	SEQ ID NO: 32
YDE-033	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Nle(6-OH)	SEQ ID NO: 33
YDE-034	 Hyp (2S,4S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 34
YDE-035	 (4-側氧基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 35

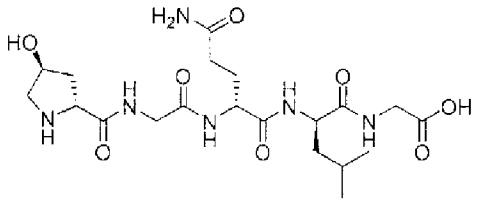
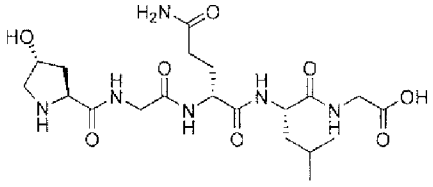
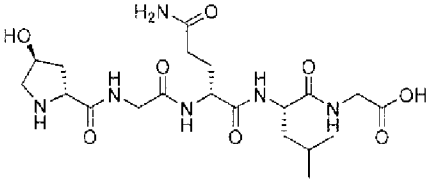
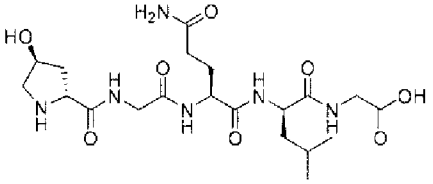
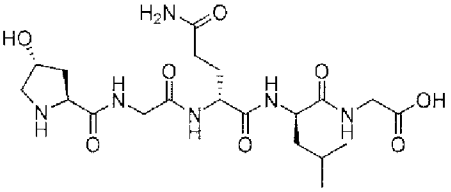
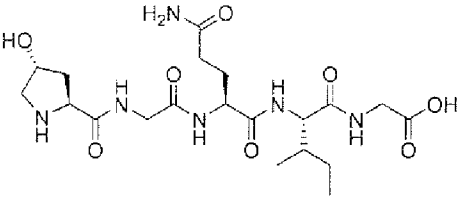
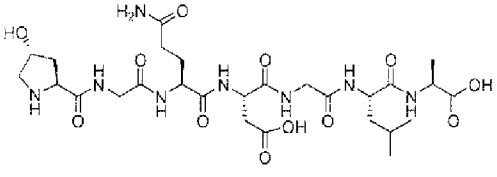
YDE-036		SEQ ID NO: 36
YDE-037		SEQ ID NO: 37
YDE-038		SEQ ID NO: 38
YDE-039		SEQ ID NO: 39
YDE-040		SEQ ID NO: 40
YDE-041		SEQ ID NO: 41
YDE-042		SEQ ID NO: 42

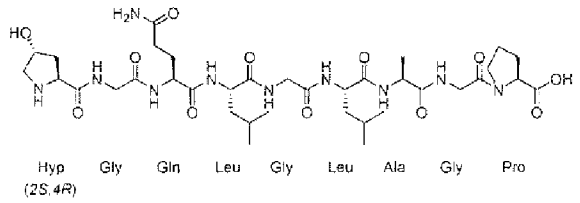
YDE-043		SEQ ID NO: 43
YDE-044		SEQ ID NO: 44
YDE-045		SEQ ID NO: 45
YDE-047		SEQ ID NO: 47
YDE-048		SEQ ID NO: 48
YDE-049		SEQ ID NO: 49

YDE-050		SEQ ID NO: 8
YDE-051		SEQ ID NO: 51
YDE-052		SEQ ID NO: 52
YDE-053		SEQ ID NO: 11
YDE-054		SEQ ID NO: 54
YDE-055		SEQ ID NO: 55
YDE-056		SEQ ID NO: 56

YDE-057		SEQ ID NO: 57
YDE-058		SEQ ID NO: 58
YDE-059		SEQ ID NO: 59
YDE-060		SEQ ID NO: 60
YDE-064		SEQ ID NO: 64
YDE-066		SEQ ID NO: 66

YDE-072	 D-Hyp (2*R*,4*S*) Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 72
YDE-073	 D-Hyp (2*R*,4*S*) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala	SEQ ID NO: 73
YDE-074	 D-Hyp (2*R*,4*S*) Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala	SEQ ID NO: 74
YDE-075	 D-Hyp (2*R*,4*S*) Gly Gln Leu Gly	SEQ ID NO: 75
YDE-078	 Hyp (2*S*,4*R*) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys(Ac)	SEQ ID NO: 78
YDE-080	 Hyp (2*S*,4*R*) Gly Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly Pro Lys	SEQ ID NO: 80

YDE-081	 D-Hyp (2*R*,4*S*) Gly D-Gln D-Leu Gly	SEQ ID NO: 81
YDE-083	 Hyp (2*S*,4*R*) Gly D-Gln Leu Gly	SEQ ID NO: 83
YDE-084	 D-Hyp (2*R*,4*S*) Gly D-Gln Leu Gly	SEQ ID NO: 84
YDE-085	 D-Hyp (2*R*,4*S*) Gly Gln D-Leu Gly	SEQ ID NO: 85
YDE-086	 Hyp (2*S*,4*R*) Gly D-Gln D-Leu Gly	SEQ ID NO: 86
YDE-092	 Hyp (2*S*,4*R*) Gly Gln Ile Gly	SEQ ID NO: 92
YDE-094	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Gly Leu Ala	SEQ ID NO: 94

YDE-100		SEQ ID NO: 100

【0462】

YDE衍生物之分析

藉由HPLC分析實例1中製備之YDE衍生物。其結果證實合成之YDE-001、YDE-002、YDE-003、YDE-004、YDE-005、YDE-006、YDE-007、YDE-008、YDE-009、YDE-010、YDE-011、YDE-012、YDE-013、YDE-014、YDE-015、YDE-016、YDE-017、YDE-018、YDE-019、YDE-020、YDE-021、YDE-022、YDE-023、YDE-024、YDE-025、YDE-026、YDE-027、YDE-028、YDE-029、YDE-030、YDE-031、YDE-032、YDE-033、YDE-034、YDE-035、YDE-036、YDE-037、YDE-038、YDE-039、YDE-040、YDE-041、YDE-042、YDE-043、YDE-044、YDE-045、YDE-047、YDE-048、YDE-049、YDE-050、YDE-051、YDE-052、YDE-053、YDE-054、YDE-055、YDE-056、YDE-057、YDE-058、YDE-059、YDE-060、YDE-064、YDE-066、YDE-072、YDE-073、YDE-074、YDE-075、YDE-078、YDE-080、YDE-081、YDE-083、YDE-084、YDE-085、YDE-086、YDE-092、YDE-094及YDE-100之純度分別為98.3%、98.9%、98.7%、98.5%、99.1%、99.4%、98.0%、99.6%、99.6%、99.2%、98.1%、98.3%、96.1%、98.9%、95.1%、98.6%、96.9%、99.5%、98.0%、98.1%、98.8%、98.2%、97.2%、98.6%、98.8%、98.7%、99.2%、98.7%、98.1%、97.5%、96.5%、97.4%、98.7%、97.8%、95.5%、97.5%、97.2%、96.9%、99.3%、98.0%、99.4%、96.4%、95.1%、

98.6%、97.4%、98.8%、97.4%、95.8%、98.9%、96.9%、98.8%、97.7%、95.0%、97.9%、96.3%、97.8%、99.2%、98.6%、95.9%、99.2%、99.0%、95.1%、95.0%、97.4%及98.7%。

【0463】另外，藉由離子-質量分析實例1中製備之YDE衍生物。其結果證實合成之YDE-001、YDE-002、YDE-003、YDE-004、YDE-005、YDE-006、YDE-007、YDE-008、YDE-009、YDE-010、YDE-011、YDE-012、YDE-013、YDE-014、YDE-015、YDE-016、YDE-017、YDE-018、YDE-019、YDE-020、YDE-021、YDE-022、YDE-023、YDE-024、YDE-025、YDE-026、YDE-027、YDE-028、YDE-029、YDE-030、YDE-031、YDE-032、YDE-033、YDE-034、YDE-035、YDE-036、YDE-037、YDE-038、YDE-039、YDE-040、YDE-041、YDE-042、YDE-043、YDE-044、YDE-045、YDE-047、YDE-048、YDE-049、YDE-050、YDE-051、YDE-052、YDE-053、YDE-054、YDE-055、YDE-056、YDE-057、YDE-058、YDE-059、YDE-060、YDE-064、YDE-066、YDE-072、YDE-073、YDE-074、YDE-075、YDE-078、YDE-080、YDE-081、YDE-083、YDE-084、YDE-085、YDE-086、YDE-092、YDE-094及YDE-100之分子量分別為969.6、954.8、967.7、977.1、968.1、926.9、941.1、910.7、939.7、953.0、953.7、987.8、1003.8、1025.9、996.7、1011.0、1011.4、968.7、1044.4、1061.4、1084.5、1035.0、984.9、999.1、969.7、942.0、937.6、967.3、988.1、960.6、954.2、991.1、954.4、990.7、950.9、937.6、968.1、955.4、966.0、709.3、622.2、486.8、951.3、951.3、911.4、967.5、896.5、911.0、967.3、911.2、953.2、967.2、

927.4、896.4、952.8、953.4、670.1、953.3、599.7、486.5、966.1、895.8、909.1、486.4、995.1、953.1、486.5、486.5、486.5、486.5、486.5、486.5、673.2及823.9。

【0464】

實例2：具有經修飾C端之YDE衍生物之製備

YDE肽之製備

【0465】 YDE肽(YDE-093、YDE-096及YDE-101至YDE-107)、YDE-011之胺基酸序列之衍生物經由諸如YDE-011之YDE肽的C端修飾來獲得。

【0466】 為了製備C端經修飾肽，基於WO 2018/225961中描述之標準步驟進行Fmoc固相肽合成(SPPS)且進一步進行C端醯胺化反應。

【0467】 本發明之肽經由類似步驟製得，例如，藉由在所要步驟中用不同胺基酸建構嵌段試劑代入。

【0468】

YDE-093之例示性製備

為製備C端醯胺化肽YDE-093，如下文**流程A**中所描繪進行合成過程。Fmoc保護之10-聚體肽(Fmoc-Hyp-H-Gly-Gln-Leu-Gly-Ala-Leu-Gly-Pro-Lys(Dde)-OH) (SEQ ID NO: 133)係根據WO 2018/225961中描述之步驟製備。

【0469】 基於所選擇之胺基酸序列，以如下此次序進行鏈反應：

1) Fmoc-Lys(Dde)-OH

2) Fmoc-Pro-OH

3) Fmoc-Gly-OH

4) Fmoc-Ala-OH

5) Fmoc-Leu-OH

6) Fmoc-Gly-OH

7) Fmoc-Leu-OH

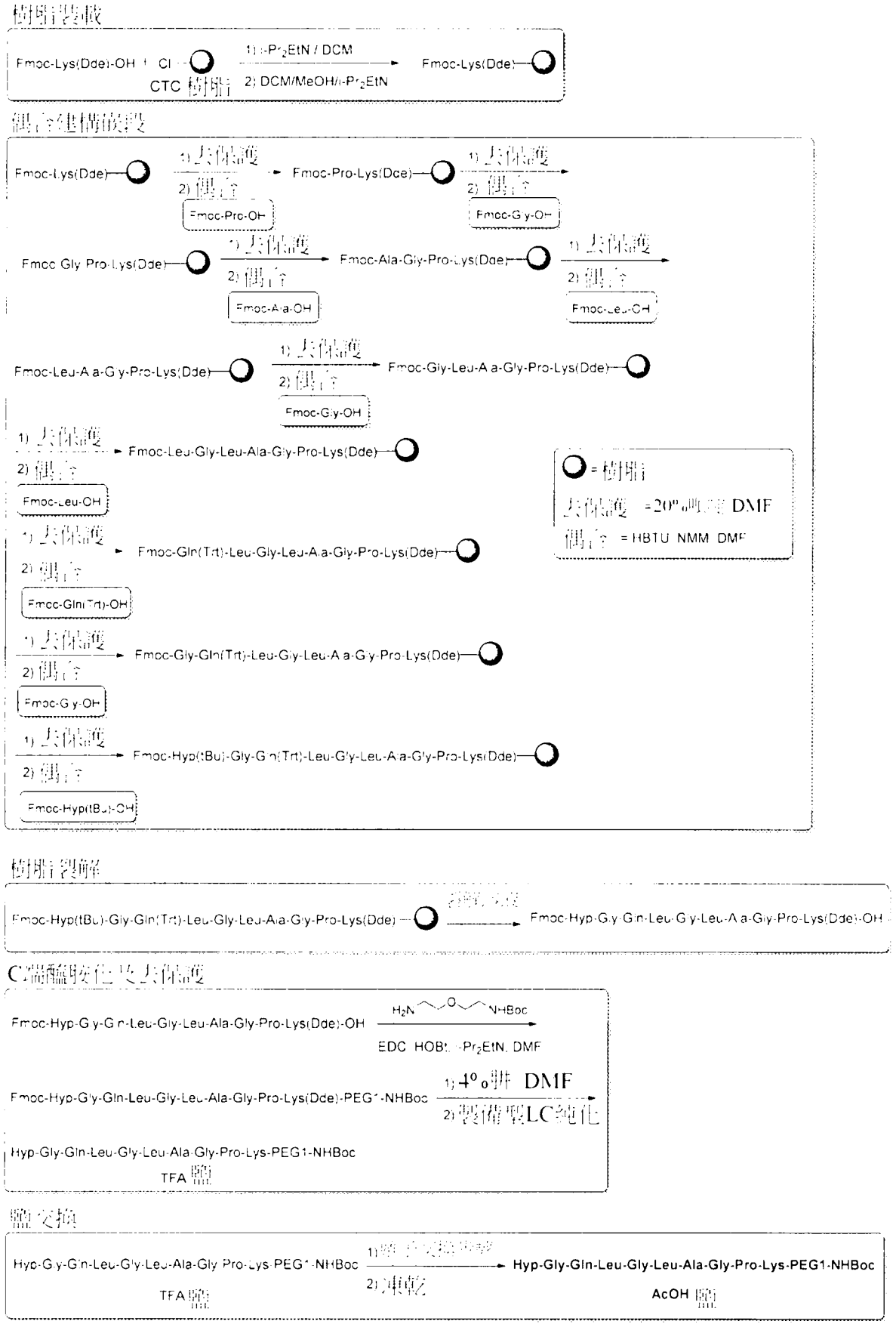
8) Fmoc-Gln(Trt)-OH

9) Fmoc-Gly-OH

10) Fmoc-Hyp(tBu)-OH

【0470】

流程A (依出現順序，流程A分別揭示SEQ ID NO: 134-140、140-141、141、113-114、114及114)：



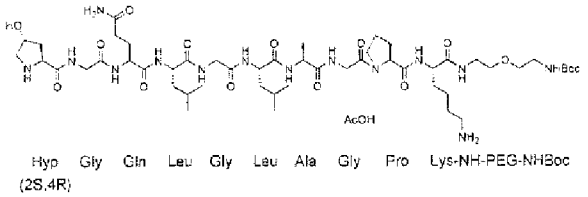
【0471】 在0℃下向Fmoc-Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Ala-Leu-Gly-Pro-

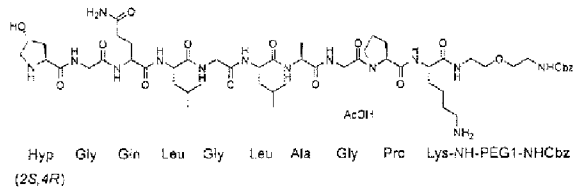
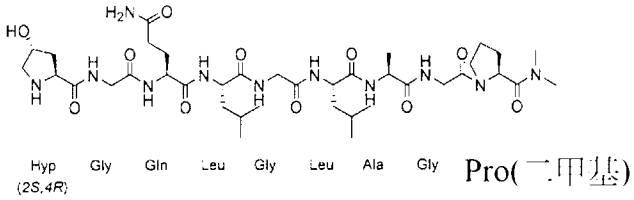
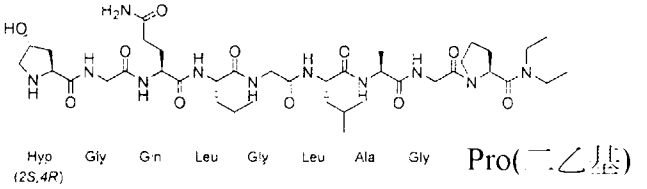
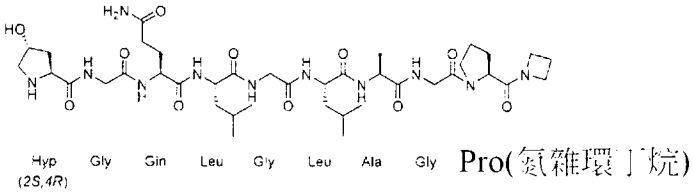
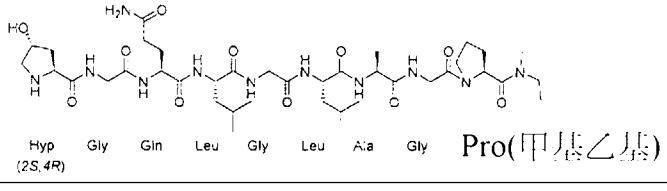
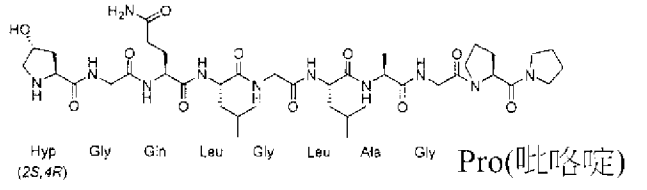
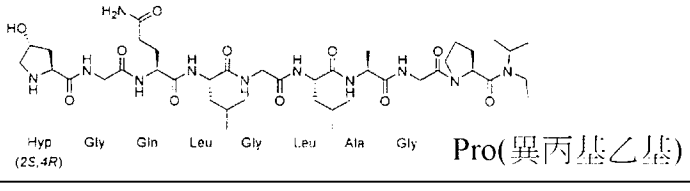
Lys(Dde)-OH (SEQ ID NO: 133) (500 mg，0.37 mmol)及(2-(2-胺基乙氧基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(91 mg，0.44 mmol)於DMF (10mL)中之溶液中添加HOBt (76 mg，0.56 mmol)、EDCI (107 mg，0.56 mmol)及i-Pr_2EtN (24 μL，0.136 mmol)且在同一溫度下攪拌1小時。在1小時之後，將反應混合物升溫至室溫且攪拌16小時。反應完成後，將反應混合物倒入水(20mL)中且用DCM (20mL × 2)萃取。合併之有機層進一步用水(20mL × 2)洗滌且在真空中濃縮。殘餘物自乙醚沈澱以得到所要呈白色固體狀之Fmoc-保護肽(400 mg，71%)。

【0472】 將Fmoc-Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Ala-Leu-Gly-Pro-Lys(Dde)-PEG1-NHBoc (SEQ ID NO: 115) (400 mg，0.26 mmol)放入反應容器中且添加含4%肼之DMF溶液(10 mL)並攪拌30 min，隨後添加乙醚(40 mL)以誘導沈澱。其後，藉由過濾收集沈澱物，隨後用過量的醚洗滌兩次以得到呈白色固體狀之粗肽YDE-093 (定量產率)。藉由製備型HPLC系統純化粗YDE-093。藉由離子交換樹脂將經純化肽自TFA鹽交換成AcOH鹽。藉由凍乾器乾燥離子交換肽。

【0473】 YDE-093、YDE-096及YDE-101至YDE-107描繪於下表1A中。

表1A：

編號	化學結構	SEQ ID NO.
YDE-093		SEQ ID NO: 93

YDE-096		SEQ ID NO: 96
YDE-101		SEQ ID NO: 116
YDE-102		SEQ ID NO: 132
YDE-103		SEQ ID NO: 103
YDE-105		SEQ ID NO: 105
YDE-106		SEQ ID NO: 106
YDE-107		SEQ ID NO: 107

【0474】

YDE肽之分析

藉由HPLC分析實例2中製備之YDE肽。其結果證實合成之YDE-093、YDE-096、YDE-101、YDE-102、YDE-103、YDE-105、YDE-106及YDE-107之純度分別為99.1%、95.4%、96.7%、97.2%、97.9%、97.4%、97.2%及98.2%。

【0475】 另外，藉由離子-質量分析實例2中製備之YDE衍生物。其結果證實合成之YDE-093、YDE-096、YDE-101、YDE-102、YDE-103、YDE-105、YDE-106及YDE-107之分子量分別為1139.0、1173.6、851.9、880.1、864.5、866.1、878.4及894.3。

【0476】

實例3：藉由YDE衍生物對乾眼症候群之眼睛保護作用之評估

患有乾眼症候群之大鼠之製備

【0477】 為了評估實例1中製備之YDE-001至YDE-028對乾眼症候群之眼睛保護作用，使總共320隻史泊格-多利型(Sprague-Dawley-type)雄性大鼠(OrientBio, Seungnam, Korea)適應7天。其後，經由眼眶外淚液腺體切除(下文中稱為ELGE)在264隻測試大鼠中誘發乾眼症候群。作為對照組，對8隻無眼睛異常之測試大鼠進行假手術。

【0478】 藉由吸入2%至3%之異氟醚(Hana Pharm. Co., Hwasung, Korea)、70%之N_2O及28.6%之O_2的混合氣體，使用嚙齒動物麻醉機器(Surgivet, Waukesha, Wis., USA)及呼吸器(型號687, Harvard Apparatus, Cambridge, UK)對大鼠進行全身性麻醉。其後，位於嚼肌上方及視神經下方之皮下區域中之眼眶外淚液腺體經由左耳耳屏前部10 mm大小之橫向切口切除。皮膚藉由通用方法縫合。各大鼠之ELGE手術時間不超出5分鐘。在ELGE手術6天後，藉由量測淚液分泌的量經由希曼測試來檢查是否誘發乾眼症候群。同時，經由皮膚切口檢查假手術對照組之各大鼠眼眶外淚液腺體之存在及位置，且接著縫合皮膚而不切除該眼眶外淚液腺體(圖4)。

【0479】 ELGE手術前量測之ELGE測試組之平均重量為241.59 ±

13.56 g，且ELGE手術6天後量測之平均重量為297.38 ± 34.02 g。假手術前量測之對照組之平均重量為240.13±25.63 g，且假手術6天後量測之平均重量為297.38±34.02 g (圖5)。

【0480】 對照組之淚液分泌之平均量為8.34 ± 0.73 mm^3，且ELGE測試組之淚液分泌之平均量為3.55 ± 0.70 mm^3。基於淚液分泌之平均量選擇每組8隻大鼠及總共32組。

【0481】 作為參考藥物，使用當前市場上之3%地誇磷索鈉(Santen, Tokyo, Japan；下文稱為，DS)。

【0482】 本動物測試係在韓國大邱韓醫大學之動物實驗倫理委員會(the Animal Experimental Ethics Committee of Daegu Haany University)之事先批准下進行(批准第DHU2017-003號，2017年1月12日)。所有測試動物在ELGE手術及最終處死之前禁食18小時，除了餵食水以外。

【0483】 32組概括於表2中。

[表2]

組分類	總共32組；每組8隻大鼠
假對照組	在假手術之後用生理鹽水投與之組
ELGE對照組	在ELGE手術之後用生理鹽水投與之組
參考	在ELGE手術之後用DS投與之組
YY-102	在ELGE手術之後用0.3% YY-102溶液投與之組
YDE系列	用0.3% YDE-01至YDE-28溶液中之任一者投與之組(總共28組)

【0484】 另外，為了評估實例1中製備之YDE-029至YDE-043對乾眼症候群之眼睛保護作用，使總共200隻史泊格-多利型雄性大鼠(OrientBio, Seungnam, Korea)適應7天。經由ELGE在165隻測試大鼠中誘發乾眼症候群。作為對照組，對8隻無眼睛異常之測試大鼠進行假手術。ELGE如上文所描述進行。

【0485】 ELGE手術前量測之ELGE測試組之平均重量為264.09±11.53 g，且ELGE手術6天後量測之平均重量為316.13±15.77 g。假手術前量測之對照組之平均重量為263.50±9.24 g，且假手術6天後量測之平均重量為315.25±10.85 g (圖6)。

【0486】 對照組之淚液分泌之平均量為10.90±1.69 mm^3，且ELGE測試組之淚液分泌之平均量為4.83±0.99 mm^3。基於淚液分泌之平均量選擇每組8隻大鼠及總共20組。

【0487】 作為參考藥物，使用當前市場上之3% DS。

【0488】 本動物測試係在韓國大邱韓醫大學之動物實驗倫理委員會之事先批准下進行(批准第DHU2017-050號，2017年6月08日)。所有測試動物在ELGE手術及最終處死之前禁食18小時，除了餵食水以外。

【0489】 20組概括於表3中。

[表3]

組分類	總共20組；每組8隻大鼠
假對照組	在假手術之後用生理鹽水投與之組
ELGE對照組	在ELGE手術之後用生理鹽水投與之組
參考	在ELGE手術之後用DS投與之組
YY-101	在ELGE手術之後用0.3% YY-101溶液投與之組
YY-102	在ELGE手術之後用0.3% YY-102溶液投與之組
YDE系列	用0.3% YDE-01至YDE-28溶液中之任一者投與之組(總共15組)

【0490】

YDE衍生物之投與

對於YDE-001至YDE-028，將YY-102及28個YDE系列各溶解於濃度為3 mg/ml之生理鹽水中，且在ELGE手術7天後每天上午9:30及下午3:30以5 μl/眼睛之劑量進行投與，持續14天，總共28次。將DS溶液溶解於濃

度為30 mg/ml之生理鹽水中且在ELGE手術7天後以5 μl/眼睛之劑量一天投與兩次，持續14天，總共28次。對於假對照組及ELGE對照組，施加與投與相同之刺激。為了防止過度眼乾，以相同方式施加相同體積之生理鹽水來代替測試物質。

【0491】 此外，對於YDE-029至YDE-043，將YY-102及15個YDE系列各溶解於濃度為3 mg/ml之生理鹽水中，且在ELGE手術7天後每天上午9:30及下午3:30以5 μl/眼睛之劑量進行投與，持續14天，總共28次。將DS溶液溶解於濃度為30 mg/ml之生理鹽水中且在ELGE手術7天後以5 μl/眼睛之劑量一天投與兩次，持續14天，總共28次。對於假對照組及ELGE對照組，施加與投與相同之刺激。為了防止過度眼乾，以相同方式施加相同體積之生理鹽水來代替試驗物質(圖7)。

【0492】

YDE衍生物對淚液分泌量變化之確認

在ELGE手術6天後，在YDE-001至YDE-043之投與後的第7天及第14天量測淚液分泌量之變化。淚液分泌量係藉由1 × 15 mm大小之氯化鈷紙(Toyo Roshi Kaisha, Japan)吸收之淚液的移動距離之減小來量測。

【0493】 氯化鈷紙置放於大鼠之外眼角60秒以吸收淚液(圖9)。用電子數位測徑規(Mytutoyo, Tokyo, Japan)量測氯化鈷紙之邊角吸收之區域長度(圖8)。

【0494】 圖9展示測試之結果，其中A為假對照組，B為ELGE對照組，C為DS參考組，D為YY-102投與組及E至AF為YDE-001至YDE-028按順序投與之組。

【0495】 其結果證實，與假對照組相比，在ELGE對照組施加生理

鹽水之後第7天及第14天，ELGE手術6天後淚液分泌量降低。在用YDE衍生物治療之組及DS參考組中，與ELGE對照組相比，淚液分泌量增加，除了 用YDE-9、YDE-10、YDE-17、YDE-19、YDE-20、YDE-21、YDE-22、YDE-25、YDE-27及YDE-28之3%溶液治療之組以外，該等組在其投與14天之後未展示淚液分泌量之任何顯著變化。尤其，與DS參考組相比 ， 在 用YDE-15、YDE-11、YDE-08、YDE-26、YDE-16、YDE-01、YDE-23及YY-102之3%溶液治療之組中，淚液分泌量增加超過20%。

【0496】 淚液分泌之具體量展示於圖10及表4中。

[表4]

編號	淚液體積(mm^3)	
	第7天	第14天
YY-101	7.66±0.61	6.00±0.69
YY-102	4.59±1.43	5.77±1.99
YDE-001	4.88±1.62	5.92±2.19
YDE-002	3.84±1.16	5.01±1.67
YDE-003	4.13±1.76	4.88±1.57
YDE-004	3.42±1.06	5.19±1.84
YDE-005	3.85±0.93	5.08±1.91
YDE-006	3.44±1.69	5.35±1.68
YDE-007	3.91±1.28	5.45±1.26
YDE-008	4.57±1.25	6.10±2.36
YDE-009	3.76±1.21	4.54±1.11
YDE-010	3.42±1.31	4.35±1.36
YDE-011	4.22±1.45	6.16±2.16
YDE-012	3.68±0.99	5.67±1.86
YDE-013	5.27±1.50	5.49±1.92
YDE-014	3.81±1.21	5.62±1.85
YDE-015	4.03±2.19	6.65±2.13
YDE-016	4.59±1.13	5.98±2.27
YDE-017	4.00±1.22	4.89±1.50
YDE-018	3.75±1.54	4.99±1.60
YDE-019	4.84±1.39	4.52±1.07
YDE-020	3.41±1.47	4.20±1.35
YDE-021	4.08±1.33	4.90±1.13
YDE-022	3.19±0.67	4.10±0.95
YDE-023	5.32±2.30	5.78±2.23
YDE-024	3.85±1.30	5.72±1.36
YDE-025	3.21±0.72	4.72±2.19
YDE-026	4.32±1.47	6.01±1.83

YDE-027	2.82±0.86	3.95±1.52
YDE-028	4.04±0.99	4.73±1.18

【0497】 圖11展示測試之結果，其中A為假對照組，B為ELGE對照組，C為DS參考組，D為YY-102投與組及E至S為YDE-029至YDE-043按順序投與之組。

【0498】 其結果證實，與假對照組相比，在ELGE對照組施加生理鹽水之後第7天及第14天，ELGE手術6天後淚液分泌量降低。在用YDE衍生物治療之組及DS參考組中，與ELGE對照組相比，淚液分泌量增加，除了 用YDE-029、YDE-030、YDE-032、YDE-033、YDE-034、YDE-036及YDE-41之3%溶液治療之組以外，該等組在其投與14天之後未展示淚液分泌量之任何顯著變化。尤其，與DS參考組相比，在用YDE-040、YDE-043及YDE-042之3%溶液按順序治療之組中淚液分泌量增加超過20%。

【0499】 淚液分泌之具體量展示於圖12及表5中。

[表5]

編號	淚液體積(mm^3)	
	第7天	第14天
YY-101	5.36±0.68	6.25±0.68
YY-102	5.77±1.01	6.60±0.64
YDE-029	5.33±1.43	6.03±1.71
YDE-030	5.69±1.79	6.65±2.17
YDE-031	5.63±1.97	5.91±0.85
YDE-032	5.58±0.80	5.03±0.93
YDE-033	4.99±1.20	4.54±1.16
YDE-034	6.16±1.01	6.43±1.86
YDE-035	4.96±0.96	6.25±0.79
YDE-036	4.95±1.05	5.13±1.03
YDE-037	4.98±0.66	5.80±0.90
YDE-039	6.04±1.01	6.44±1.96
YDE-040	5.77±1.05	8.63±1.53
YDE-041	5.01±1.26	6.25±2.15
YDE-042	6.30±1.08	7.97±1.48
YDE-043	5.90±1.06	8.16±1.42

【0500】

YDE衍生物對角膜損傷變化之確認

在將YDE-001至YDE-028各自投與眼睛14次之後，檢查角膜滲透率之變化。

【0501】 為了量測角膜滲透率，以25 mg/kg之劑量腹膜內注射動物麻醉劑Zolethyl 50^{TM} (Virbac Lab., Carros, France)。其後，將含有1% (v/v)螢光溶液(螢光素鈉鹽，Tokyo Kasei Kogyo Co., Tokyo, Japan)之鹽水以5 μl/眼睛之劑量施加至眼睛。因此治療之眼睛經閉合且用布帶固定。在1小時之後，使用棉簽移除剩餘的螢光溶液(圖12)。在12小時至24小時之後，使用藍光鎢燈及眼用裂隙燈檯式生物顯微鏡(型號SM-70N；Takaci Seiko Co., Nakano, Japan)來量測角膜滲透率(圖13)。

【0502】 圖14展示測試之結果，其中A為假對照組，B為ELGE對照組，C為DS參考組，D為YY-102投與之組及E至AF為YDE-001至YDE-028按順序投與之組。

【0503】 因此，與假對照組相比，ELGE對照組中螢光染料之滲透率增加。在投與之後第14天，與ELGE對照組相比，用YDE-10、YDE-20、YDE-22、YDE-25、YDE-27及YDE-28之3%溶液治療之組中螢光染料之滲透率未降低。在用YDE衍生物治療之組及DS參考組中，與ELGE對照組相比，螢光染料之角膜滲透率降低，除了用YDE-10、YDE-20、YDE-22、YDE-25、YDE-27及YDE-28之3%溶液治療之組以外。尤其，與DS參考組相比，在用YDE-15、YDE-11、YDE-08、YDE-26、YDE-16、YDE-01、YDE-23及YY-102之3%溶液治療之組中螢光染料之滲透率降低超過20%。

【0504】 螢光染料之具體滲透率展示於圖15及表6中。

[表6]

編號	螢光染料之滲透率(%)
YY-101	27.53±5.62
YY-102	27.48±14.37
YDE-001	25.49±11.62
YDE-002	38.26±11.25
YDE-003	40.45±6.46
YDE-004	35.05±11.74
YDE-005	37.98±11.53
YDE-006	33.23±13.26
YDE-007	32.79±10.77
YDE-008	20.32±11.87
YDE-009	41.50±7.86
YDE-010	49.29±12.06
YDE-011	18.11±11.61
YDE-012	31.01±11.38
YDE-013	32.24±7.84
YDE-014	31.15±10.87
YDE-015	15.95±6.48
YDE-016	24.57±10.34
YDE-017	39.76±7.42
YDE-018	38.19±10.96
YDE-019	40.39±12.57
YDE-020	47.84±13.47
YDE-021	37.00±10.49
YDE-022	47.82±10.01
YDE-023	26.51±8.18
YDE-024	30.63±10.41
YDE-025	47.10±11.45
YDE-026	22.63±11.23
YDE-027	50.24±11.94
YDE-028	41.17±10.25

【0505】 另外，將YDE-029至YDE-043各自投與眼睛14次，且接著檢查角膜滲透率之變化。角膜滲透率之量測以與上文所描述相同之方式進行(圖16)。

【0506】 因此，與假對照組相比，ELGE對照組中螢光染料之滲透率增加。在投與之後第14天，與ELGE對照組相比，用YDE-29、YDE-32、YDE-33、YDE-36及YDE-41之3%溶液治療之組中螢光染料之滲透率未降低。在用YDE衍生物治療之組及DS參考組中，與ELGE對照組相

比，螢光染料之角膜滲透率降低，除了用YDE-29、YDE-32、YDE-33、YDE-36及YDE-41之3%溶液治療之組以外。尤其，與DS參考組相比，在用YDE-40、YDE-43及YDE-42之3%溶液治療之組中螢光染料之滲透率降低超過20%。

【0507】 螢光染料之具體滲透率展示於圖17及表7中。

[表7]

編號	螢光染料之滲透率(%)
YY-101	33.80±11.11
YY-102	27.89±7.10
YDE-029	63.45±11.57
YDE-030	30.60±13.61
YDE-031	33.35±11.01
YDE-032	58.90±19.81
YDE-033	60.55±21.22
YDE-034	32.17±12.94
YDE-035	27.62±6.51
YDE-036	57.87±22.91
YDE-037	36.30±9.75
YDE-039	29.94±11.40
YDE-040	18.33±9.41
YDE-041	46.38±26.65
YDE-042	20.72±11.37
YDE-043	19.04±7.36

【0508】

實例4：YDE衍生物之穩定性之評估

為了確認各測試物質在水溶液中之穩定性，將10 mg之各樣品溶解於1 ml水中至濃度為1 mg/ml，接著將其裝入玻璃瓶，用橡膠帽塞住，用鋁帽密封且在長期儲存條件(25℃，75% RH)下儲存。藉由量測在長期儲存條件下一週、兩週、四週、八週及十二週時之相關物質的量來評估測試物質之穩定性。

【0509】 因此，在兩週之後，YY-101產生66.5%之相關物質。相比之下，在12週之後，YDE-001至YDE-028產生1.1%至30.6%之相關物質。具體量展示於表8中。

[表8]

編號	相關物質的量 (%；在12週之後)
YY-101	66.51 (在2週之後)
YDE-001	3.92
YDE-002	4.93
YDE-003	6.86
YDE-004	2.11
YDE-005	2.97
YDE-006	3.67
YDE-007	3.76
YDE-008	4.42
YDE-009	4.71
YDE-010	4.39
YDE-011	3.83
YDE-012	3.57
YDE-013	5.92
YDE-014	6.72
YDE-015	13.05
YDE-016	11.33
YDE-017	11.88
YDE-018	25.39
YDE-019	13.43
YDE-020	21.54
YDE-021	21.33
YDE-022	19.23
YDE-023	30.66
YDE-024	20.59
YDE-025	5.17
YDE-026	10.15
YDE-027	12.74
YDE-028	1.15
YDE-029	2.77
YDE-030	2.74
YDE-031	34.82
YDE-032	6.16
YDE-033	5.6
YDE-034	1.25
YDE-035	3.89
YDE-036	8.77
YDE-037	2.88
YDE-039	2.19
YDE-040	3.58
YDE-041	3.04
YDE-042	3.98
YDE-043	3.43

【0510】

實例5：藉由YDE衍生物對角膜損傷之恢復之評估

為了確認YDE衍生物是否可恢復角膜損傷，檢測人類原代角膜上皮細胞之細胞增長率。

【0511】 特定言之，將原代角膜上皮細胞(ATCC，ATCC PCS-700-010)以每孔5×10^3個細胞之量接種於含有角膜上皮細胞生長套組(ATCC，ATCC PCS-700-040)中之角膜上皮細胞基底培養基(ATCC，ATCC PCS-700-030)的96孔培養盤(Perkin Elmer，6005680)上，隨後在37℃及5% CO_2之條件下培養24小時。

【0512】 將YDE-001至YDE-075各自溶解於100% DMSO (Sigma，D2660)中至濃度為10 mM，隨後用100% DMSO稀釋至化合物濃度為6、1.9、0.6、0.2、0.06、0.02、0.006及0.002 mM。將20 μl稀釋之YDE衍生物添加至含有380 μl角膜上皮細胞基底培養基之96孔微量盤(Greiner Bio-One，651201)中，使得DMSO之濃度稀釋至5%。

【0513】 在24小時之後，將在96孔微量盤中稀釋之YDE衍生物中之每一者的20 μl添加至含有細胞之96孔培養盤中。作為對照組，hEGF (Sigma，E9644)以與YDE衍生物相同的濃度處理。用YDE-衍生物或hEGF處理之細胞在37℃及5% CO_2之條件下培養48小時及72小時(圖18至25)。

【0514】 根據製造商之說明書用CellTiter-Glo發光試劑(Promega，G7573)處理經培養細胞且在室溫下反應30分鐘。其後，使用Envision 2014多標記盤讀取器檢查螢光信號(或發光信號)。使用媒劑對照(100%增殖細胞)將量測值標準化。

【0515】因此，在YY-101、YY-102、YDE-011、YDE-038、YDE-042、YDE-043、YDE-044、YDE-045、YDE-049、YDE-054、YDE-057、YDE-058、YDE-059及YDE-060中觀察到濃度為0.3 μM或更低之細胞增殖。尤其，高細胞增殖速率展示於YY-102、YDE-011、YDE-045、YDE-057及YDE-060中(圖26至43)。

【0516】

以引用方式之併入

本文提及之所有公開案及專利均以全文引用之方式併入本文中，如同各個別公開案或專利具體地且獨立地以引用之方式併入本文中一般。在有衝突的情況下，以本申請案(包括本文中之任何定義)為準。

【0517】

等效物

雖然本發明之特定實施例已加以論述，但以上說明書具說明性而非限制性。熟習此項技術者在審閱本說明書及下文申請專利範圍後，將顯而易知本發明之諸多變化形式。本發明之完整範疇以及其等效物之完整範疇，及說明書，以及此類變化形式，應參照申請專利範圍確定。

【補充序列表】

<110> 南韓商柳柳製藥股份有限公司(YUYU PHARMA, INC.)

<120> 治療眼睛疾病之肽及醫藥組合物

<140> TW 108141290
<141> 2019-11-13

<150> 62/767,180
<151> 2018-11-14

<160> 142

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 1
Pro Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 2
Pro Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 3
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 3
Pro Gly Gln Gln Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 4
Pro Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 5
Pro Gly Gln Lys Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 6
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 6
Pro Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 7
Pro Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 8
Pro Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 9
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 9
Pro Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

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

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 10
Pro Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 11
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 12
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 12
Pro Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 13
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 13
Pro Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 14
Pro Gly Gln Trp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 15
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 15
Pro Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 16
Pro Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 17
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 17
Pro Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 18
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 18
Pro Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 19
Pro Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 20
Pro Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 21
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 21
Pro Gly Gln Asp Trp Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 22
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 22
Pro Gly Gln Asp His Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 23
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 23
Pro Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 24
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 24
Pro Gly Gln Asp Thr Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 25
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> (Me)Gly

<400> 25
Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)

<223> 高Ser

<400> 26
Pro Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asp(Me)

<400> 27
Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asn(Me)

<400> 28
Pro Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 29
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 29
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr
1 5 10

<210> 30
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 30
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu
1 5 10

<210> 31
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 31
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu
1 5 10

<210> 32
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 32
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln
1 5 10

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle(6-OH)

<400> 33
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu
1 5 10

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4S)

<400> 34
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (4-側氧基)Pro

<400> 35
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 36
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (5-側氧基)Pro

<400> 36
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<400> 37
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 38
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (4-羥基Me)Pro(4R)

<400> 38
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 39
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (4-氟)Pro(4R)

<400> 39
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (4-二甲基)Pro

<400> 40
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 41
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 41
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala
1 5

<210> 42
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 42
Pro Gly Gln Leu Gly Leu
1 5

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 43
Pro Gly Gln Leu Gly
1 5

<210> 44
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (4-Me)Pro(4R)

<400> 44
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 45
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (5-Me)Pro(5R)

<400> 45
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 46

<400> 46
000

<210> 47
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<400> 47
Ala Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 48
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 48
Pro Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 49
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 49
Pro Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 50

<400> 50
000

<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 51
Pro Gly Gln Leu Ala Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 52
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 52
Pro Gly Gln Leu Gly Ala Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 53

<400> 53
000

<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 54
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys
1 5 10

<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 55
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Ala Lys
1 5 10

<210> 56
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 56
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
1 5 10

<210> 57
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Hyp(2R,4S)

<400> 57
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 58
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Hyp(2R,4S)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> D-Ala

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

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

<400> 58
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(6)
<223> 醯胺鍵

<400> 59
Pro Gly Gln Glu Gly Lys Gly
1 5

<210> 60
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Hyp(2R,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> D-Ala

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

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

<400> 60
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 61

<400> 61
000

<210> 62

<400> 62
000

<210> 63

<400> 63
000

<210> 64
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Hyp(2R,4S)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Leu

<400> 64
Pro Gly Gln Leu Gly Leu
1 5

<210> 65

<400> 65
000

<210> 66

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Leu

<400> 66
Pro Gly Gln Leu Gly
1 5

<210> 67

<400> 67
000

<210> 68

<400> 68
000

<210> 69

<400> 69
000

<210> 70

<400> 70
000

<210> 71

<400> 71
000

<210> 72
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Hyp(2R,4S)

<400> 72
Pro Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Hyp(2R,4S)

<400> 73
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
1 5 10

<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Hyp(2R,4S)

<400> 74
Pro Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
1 5 10

<210> 75
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Hyp(2R,4S)

<400> 75
Pro Gly Gln Leu Gly
1 5

<210> 76

<400> 76
000

<210> 77

<400> 77
000

<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

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

<400> 78
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 79

<400> 79
000

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> D-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> D-Ala

<400> 80
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 81
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Hyp(2R,4S)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Leu

<400> 81
Pro Gly Gln Leu Gly
1 5

<210> 82

<400> 82
000

<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Gln

<400> 83
Pro Gly Gln Leu Gly
1 5

<210> 84
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Hyp(2R,4S)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Gln

<400> 84
Pro Gly Gln Leu Gly

1 5

<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> D-Hyp(2R,4S)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Leu

<400> 85
Pro Gly Gln Leu Gly
1 5

<210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> D-Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Leu

<400> 86
Pro Gly Gln Leu Gly
1 5

<210> 87

<400> 87
000

<210> 88

<400> 88
000

<210> 89

<400> 89
000

<210> 90

<400> 90
000

<210> 91

<400> 91
000

<210> 92
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 92
Pro Gly Gln Ile Gly
1 5

<210> 93
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Lys-NH-PEG-NHBoc

<400> 93
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 94
Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala
1 5

<210> 95

<400> 95
000

<210> 96
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)

<223> Lys-NH-PEG1-NHCbz

<400> 96
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 97

<400> 97
000

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 100
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro
1 5

<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<400> 101
Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 天冬醯胺

<400> 102
Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Pro(氮雜環丁烷)

<400> 103
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro
1 5

<210> 104

<400> 104

000

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Pro(甲基乙基)

<400> 105
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Pro(吡咯啶)

<400> 106
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Pro(異丙基乙基)

<400> 107
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro
1 5

<210> 108
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Glu, Asn, Gln, His, Lys, Ser, Thr, Ala, Val, Ile, Leu,
Phe, Tyr, Trp, 高Ser, Asp(Me) or Asn(Me)

<220>
<223> 取代及較佳實施例之詳細描述參見申請時所呈之說明書

<400> 108
Pro Gly Gln Xaa Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 109
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> Hyp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Val, Ile, Leu, Ala, Phe, Tyr, Trp, Ser,
Thr or (NMe)Gly

<220>
<223> 取代及較佳實施例之詳細描述參見申請時所呈之說明書

<400> 109
Pro Gly Gln Asp Xaa Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Tyr, Leu, Glu, Gln, Ala or Nle(6OH)

<220>
<223> 取代及較佳實施例之詳細描述參見申請時所呈之說明書

<400> 110
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Xaa
1 5 10

<210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 經修飾Pro

<220>
<223> 取代及較佳實施例之詳細描述參見申請時所呈之說明書

<400> 111
Xaa Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 112
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> (N-Me)Gly

<400> 112
Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Lys(Dde)-PEG1-NHBoc

<400> 113
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

1 5 10

<210> 114
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Lys-PEG1-NHBoc

<400> 114
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Lys(Dde)-PEG1-NHBoc

<400> 115
Pro Gly Gln Leu Gly Ala Leu Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 116
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Pro(二甲基)

<400> 116
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro
1 5

<210> 117

<400> 117
000

<210> 118

<400> 118
000

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120

<400> 120
000

<210> 121

<400> 121
000

<210> 122

<400> 122
000

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<400> 123
Pro Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 124
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Lys(boc)

<400> 124
Ala Gly Pro Lys
1

<210> 125
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Lys(boc)

<400> 125
Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 126

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Lys(boc)

<400> 126
Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys(boc)

<400> 127
Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 128
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> Gln(trt)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Lys(boc)

<400> 128
Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Gln(trt)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys(boc)

<400> 129
Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 130
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(tBu)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Gln(trt)

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

<400> 130
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 131
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term H

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

<220>
<223> C-term OH

<400> 131
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(2S,4R)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)

<223> Pro(二乙基)

<400> 132
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro
1 5

<210> 133
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

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

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

<220>
<223> C-term OH

<400> 133
Pro Gly Gln Leu Gly Ala Leu Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 134
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Lys(Dde)

<400> 134
Ala Gly Pro Lys
1

<210> 135
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Lys(Dde)

<400> 135
Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 136
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Lys(Dde)

<400> 136
Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 137
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys(Dde)

<400> 137
Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 138
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gln(trt)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Lys(Dde)

<400> 138
Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Gln(trt)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)
<223> Lys(Dde)

<400> 139
Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5

<210> 140
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(tBu)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Gln(trt)

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

<400> 140
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

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

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

<220>
<223> C-term OH

<400> 141
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

<210> 142
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述:合成胜肽

<220>
<223> N-term Fmoc

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Hyp(tBu)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Gln(trt)

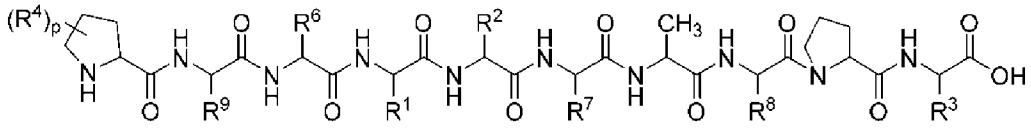
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Lys(boc)

<400> 142
Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
1 5 10

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種由式(I)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，



(I)

其中：

R^1、R^2及R^3各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、側氧基(oxo)、$-OR^b$、$-CH_2OR^b$、鹵基、羥基及羥基烷基；

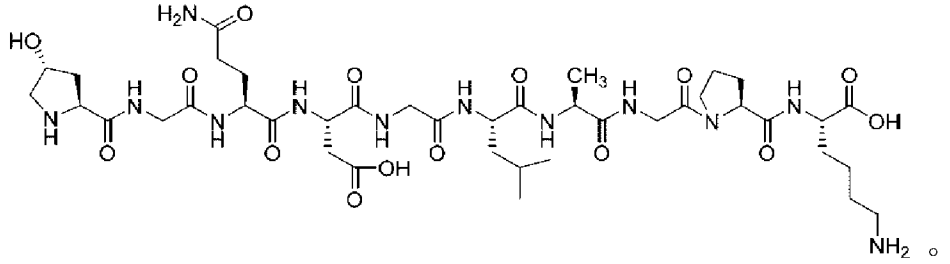
R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；及

R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基；

其中該化合物不為：



。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中：

R^1、R^2及R^3各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、芳基烷基

或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、側氧基、羥基、-OR^b、羥基烷基、-CH_2OR^b及鹵基；

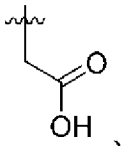
R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

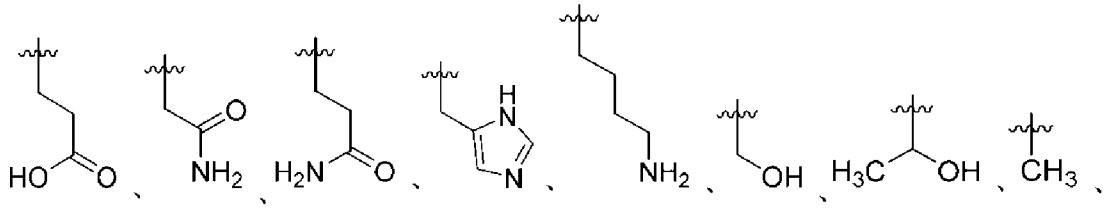
R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；及

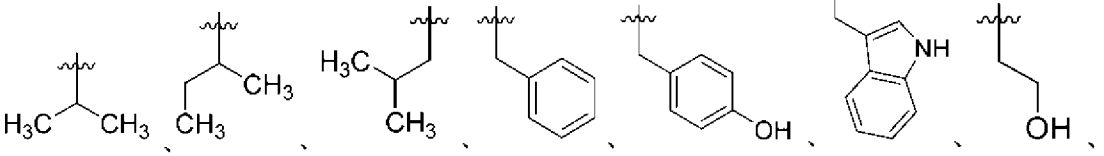
R^7、R^8及R^9各自獨立地為氫或烷基。

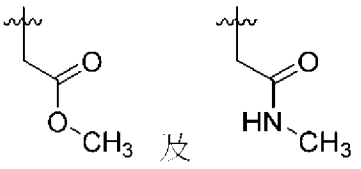
【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中R^1係選自

 、





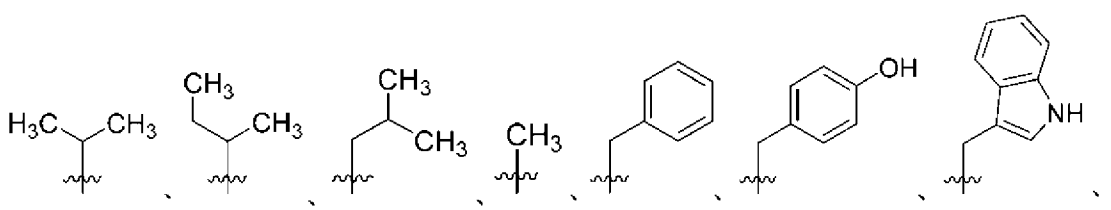
 及

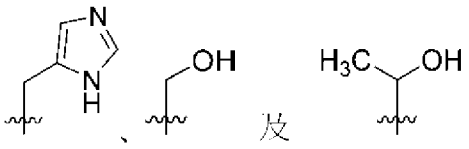
。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中R^2係選自

 、



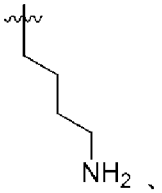
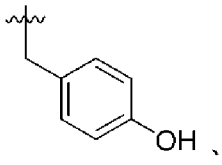
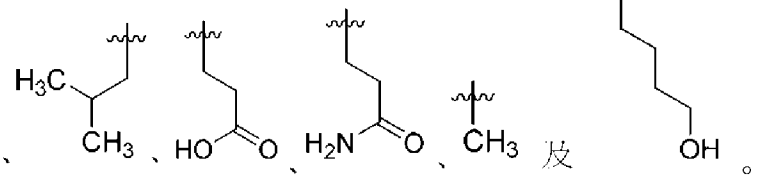
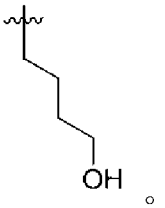

、及。

【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中R^2為氫。

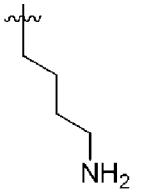
【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中R^3係選自


、 

及  。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中R^3為

 。

【請求項8】

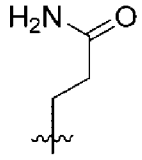
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中p為1或2；及

R^4在每次出現時獨立地選自-CH_3、鹵基、羥基及羥基烷基。

【請求項9】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中R^4為側氧基。

【請求項10】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中R^6為$-CH_3$或  。

【請求項11】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中R^7為(C_1-C_{10})烷基。

【請求項12】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中R^8及R^9各者獨立地為$-CH_3$或-H。

【請求項13】

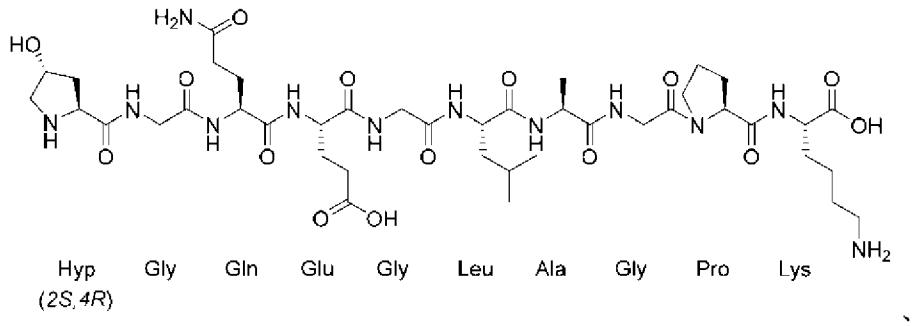
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中該化合物包含至少一個D-胺基酸殘基。

【請求項14】

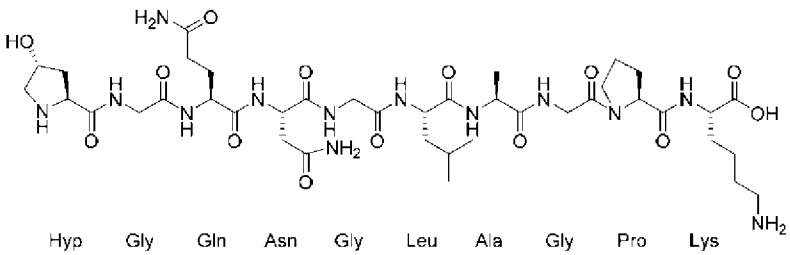
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中該化合物包含至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個或至少八個D-胺基酸殘基。

【請求項15】

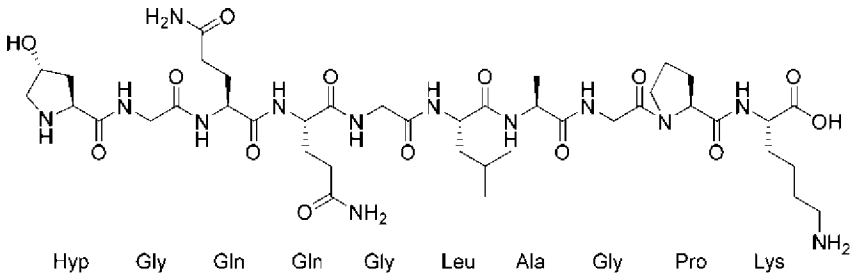
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中該化合物係選自以下：



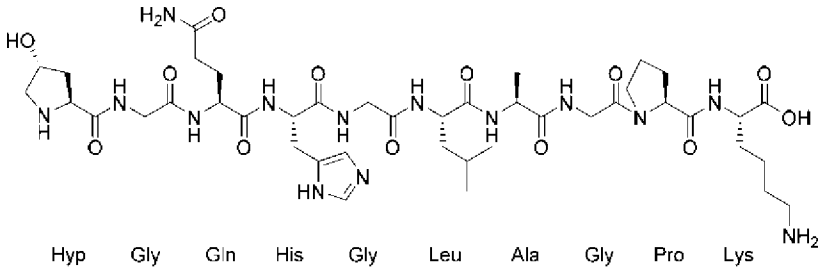
、



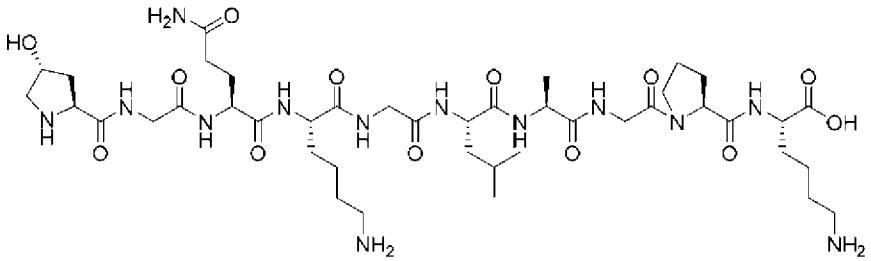
Hyp Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro **Lys**
(*2S,4R*)



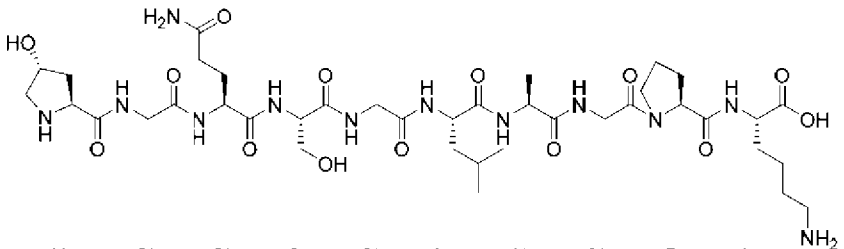
Hyp Gly Gln Gln Gly **Leu** Ala Gly Pro Lys
(*2S,4R*)



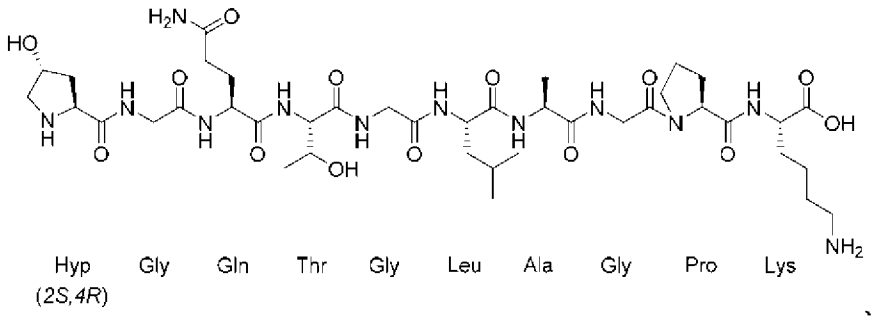
Hyp Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(*2S,4R*)

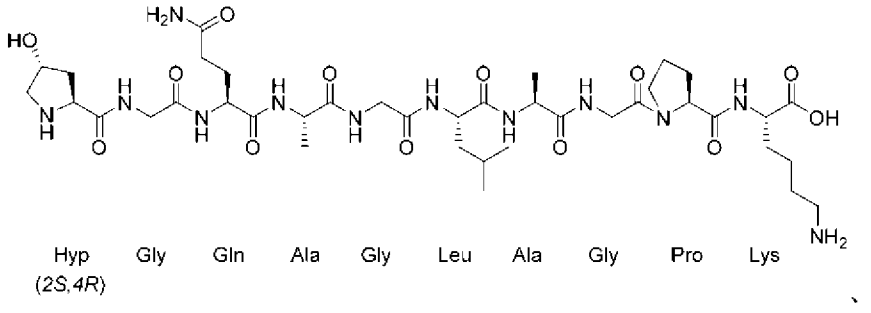


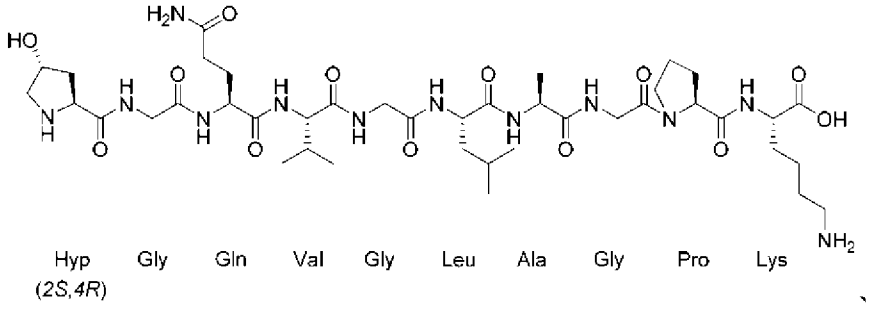
Hyp Gly Gln Lys Gly **Leu** Ala Gly Pro Lys
(*2S,4R*)

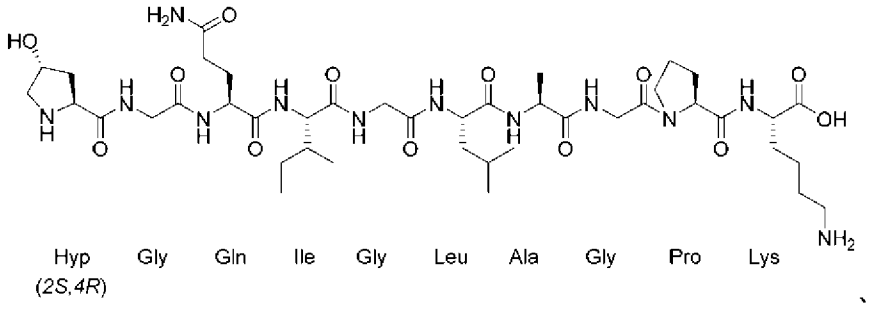


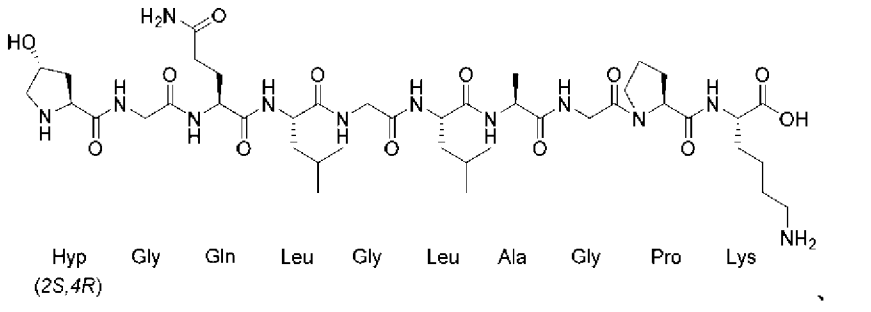
Hyp Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(*2S,4R*)

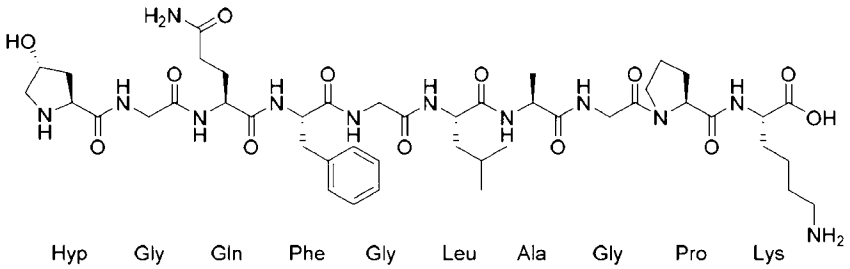

Hyp Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)


Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

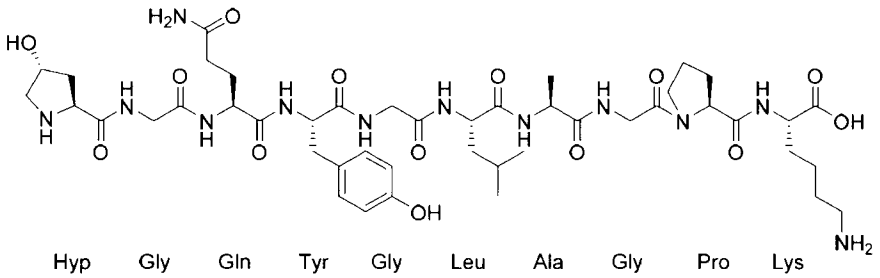

Hyp Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)


Hyp Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

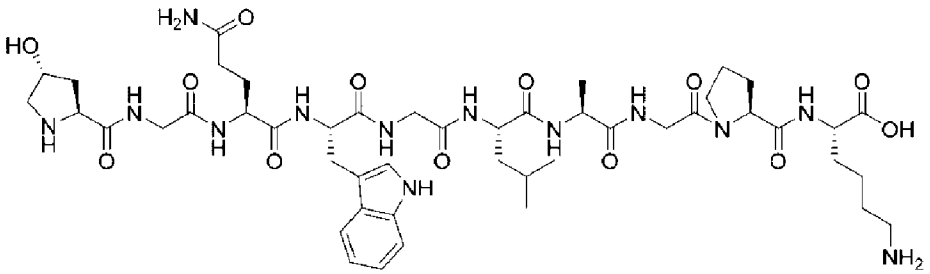

Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



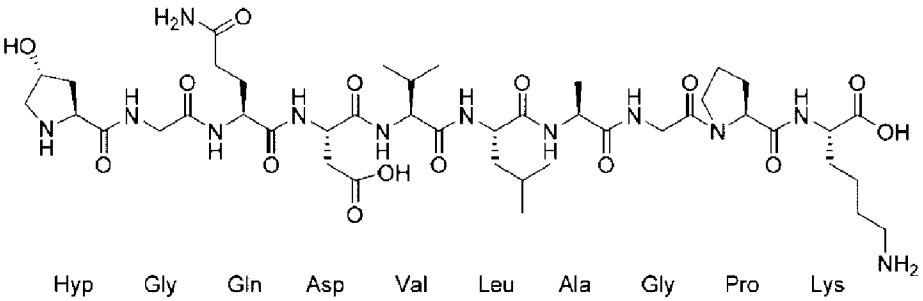
Hyp Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



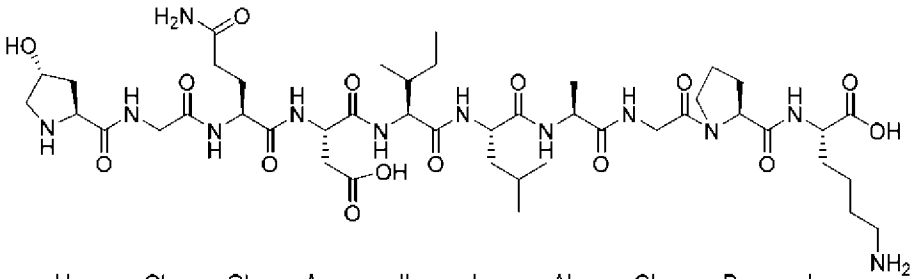
Hyp Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



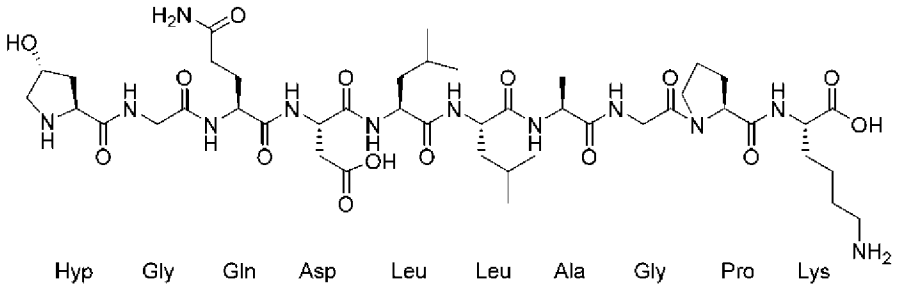
Hyp Gly Gln Trp Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



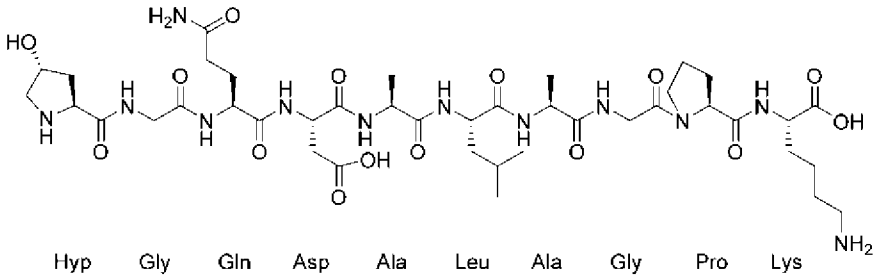
Hyp Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



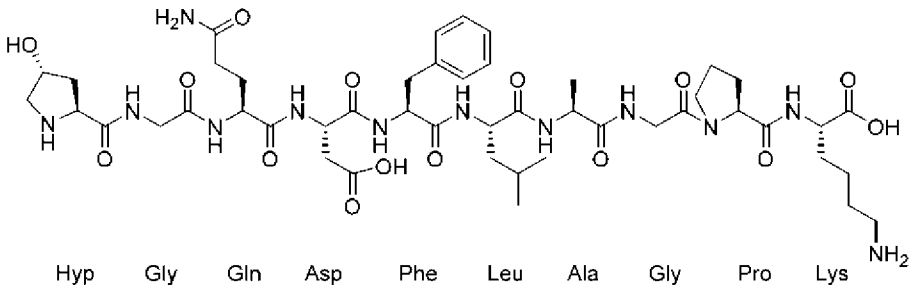
Hyp Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



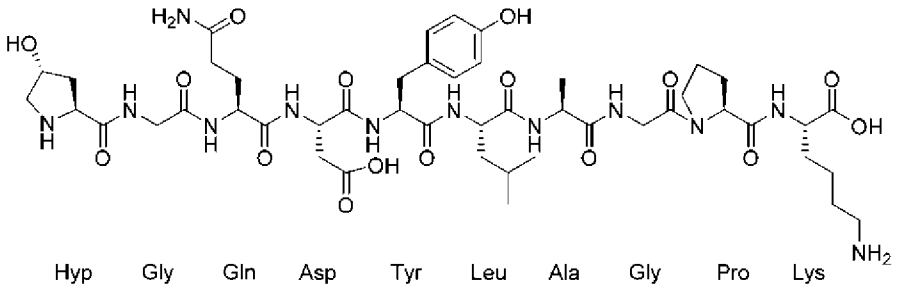
Hyp Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



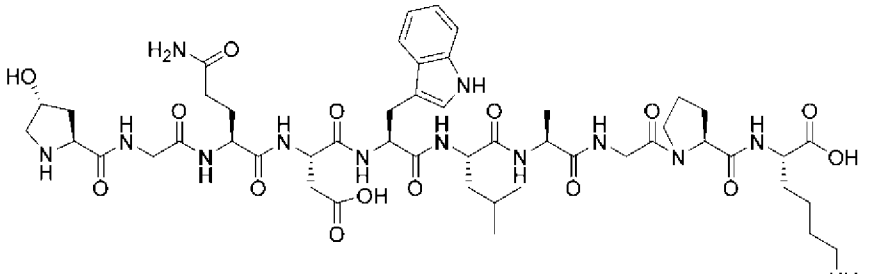
Hyp Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



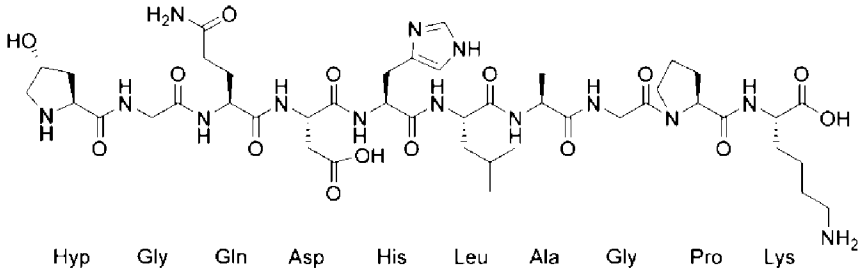
Hyp Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



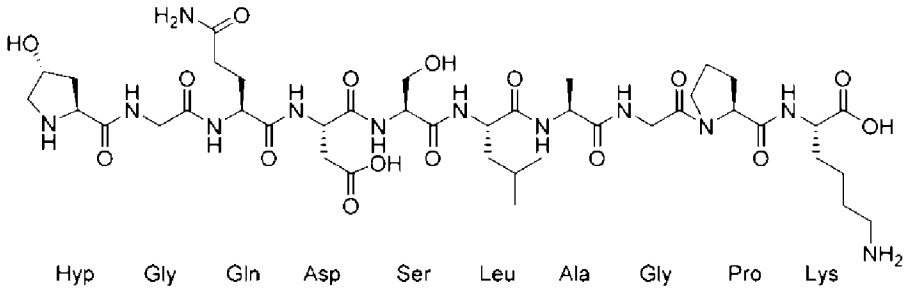
Hyp Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



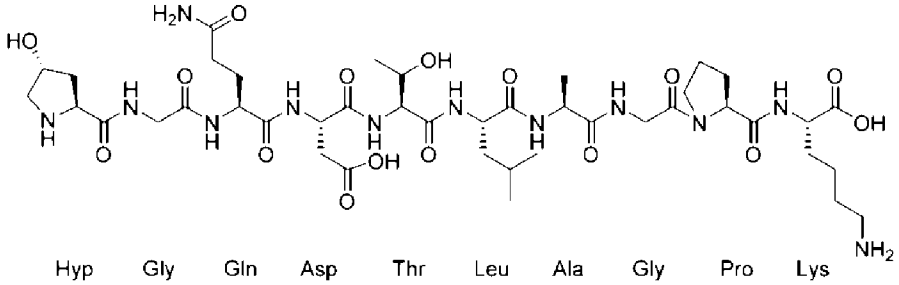
Hyp Gly Gln Asp Trp Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



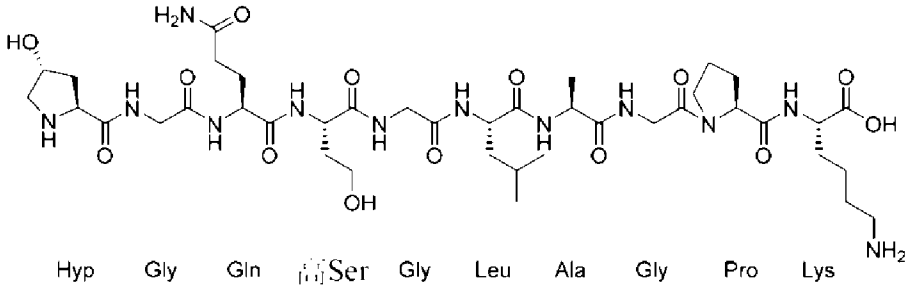
Hyp Gly Gln Asp His Leu Ala Gly Pro Lys
(2S.4R)



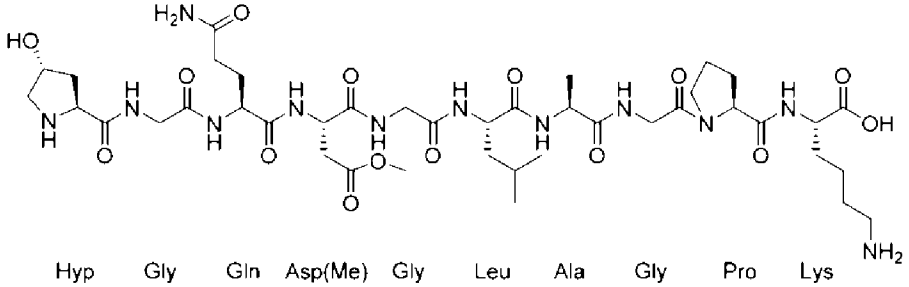
Hyp Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys
(2S.4R)



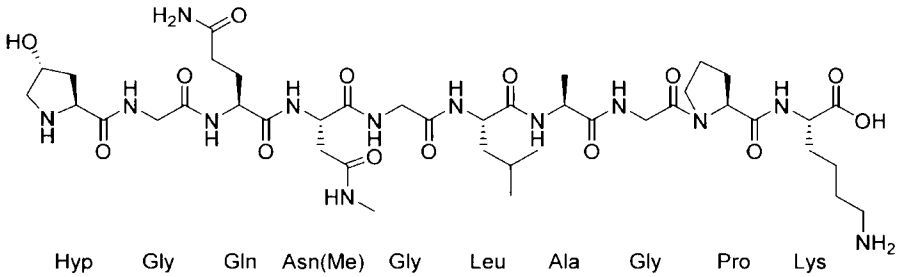
Hyp Gly Gln Asp Thr Leu Ala Gly Pro Lys
(2S.4R)



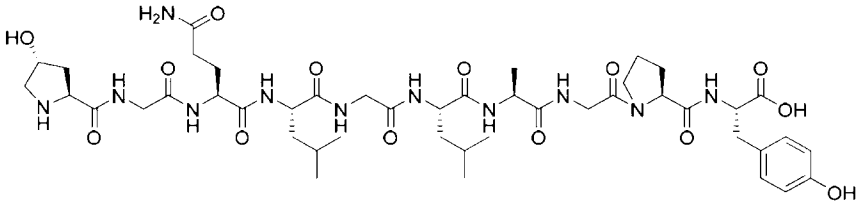
Hyp Gly Gln [illegible]Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S.4R)



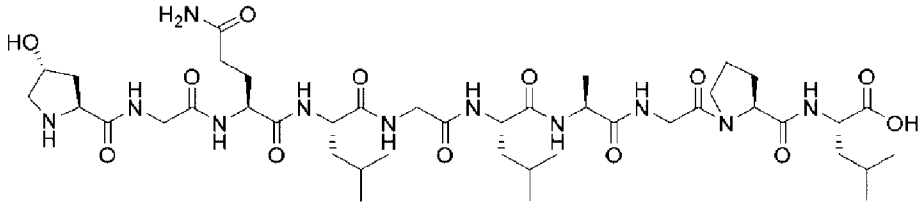
Hyp Gly Gln Asp(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S.4R)



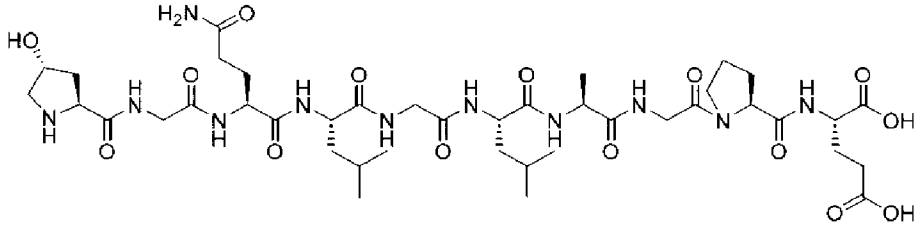
Hyp Gly Gln Asn(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



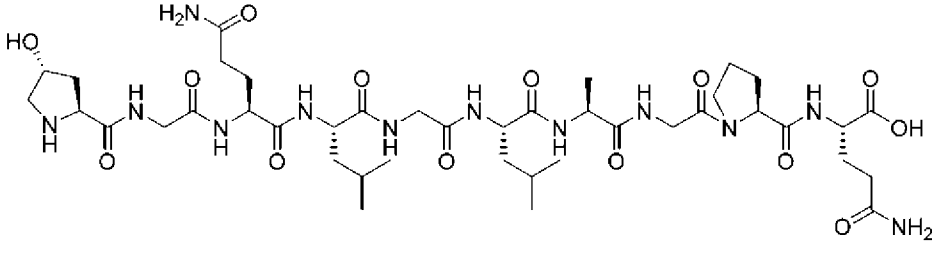
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr
(2S,4R)



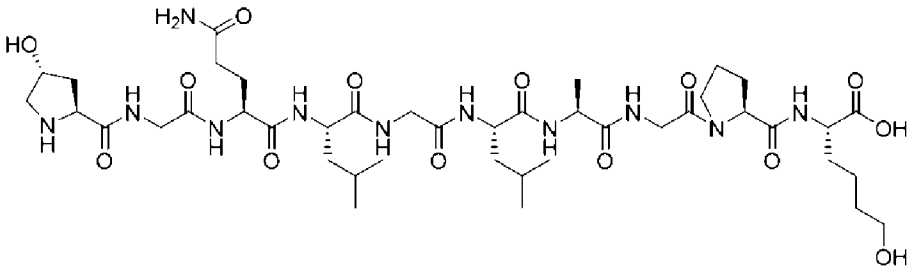
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu
(2S,4R)



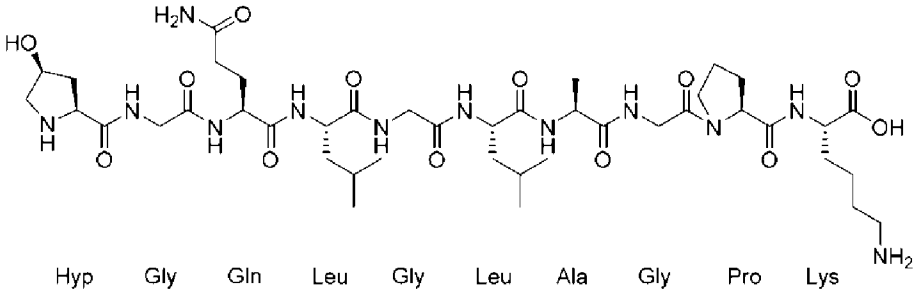
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu
(2S,4R)



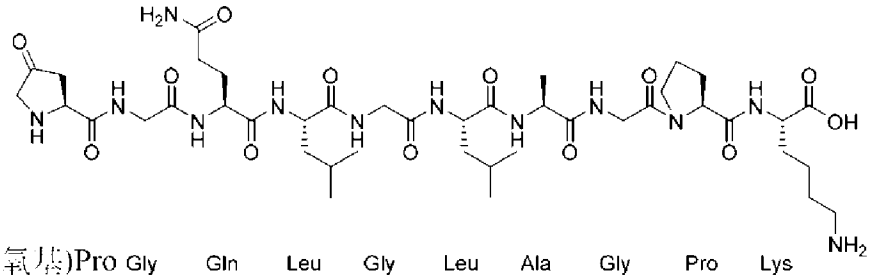
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln
(2S,4R)



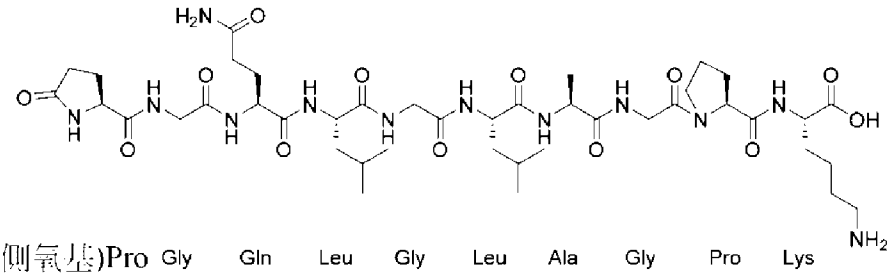
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Nle(6-OH)
(2S,4R)



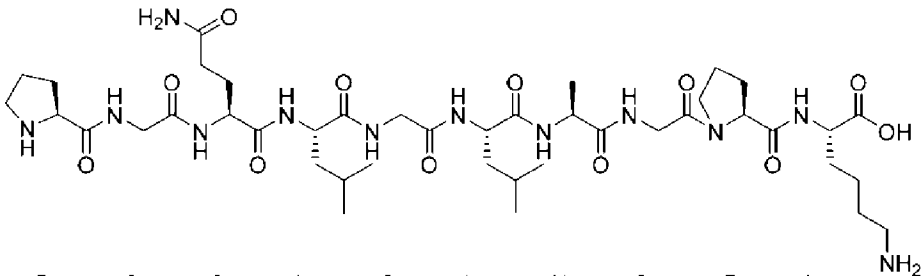
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4S)



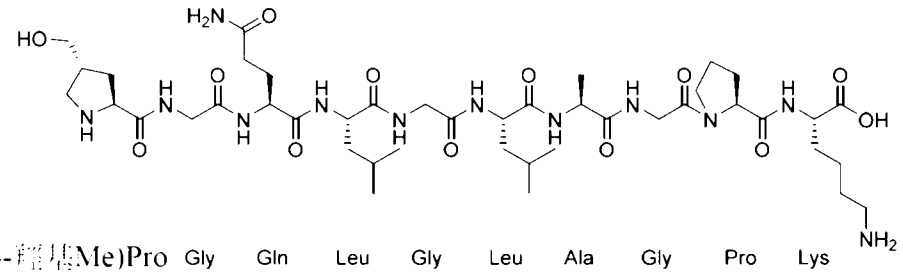
(4-側氧基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



(5-側氧基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

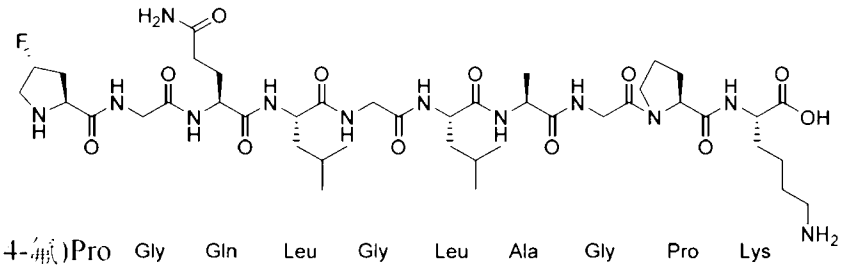


Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



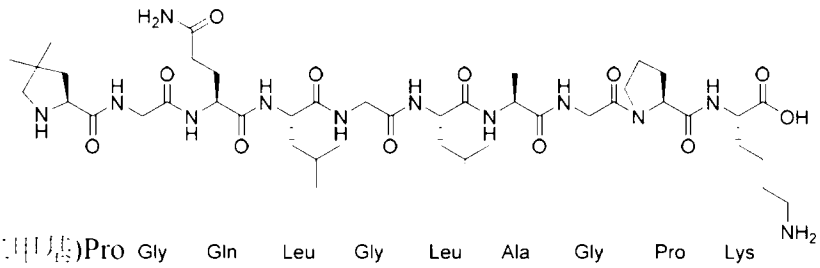
(4-羥基Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

(4R)

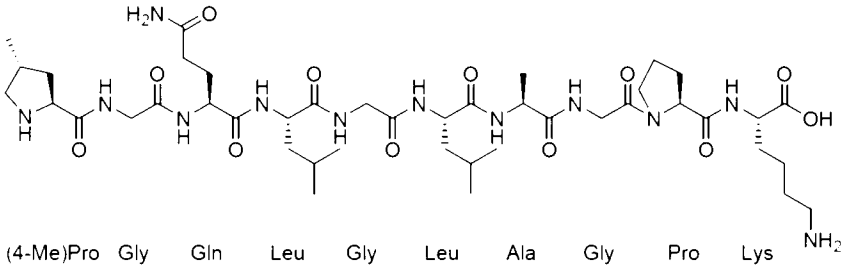


(4-氟)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

(4R)

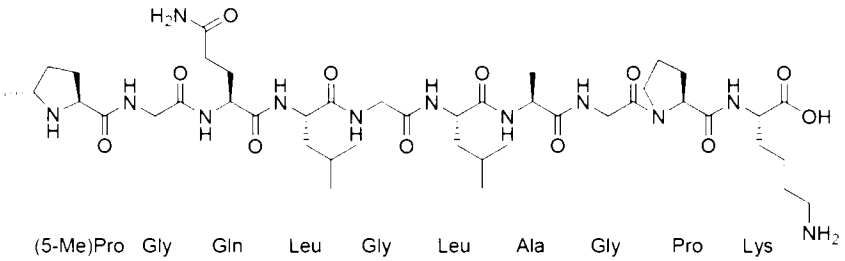


(4-二甲基)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys



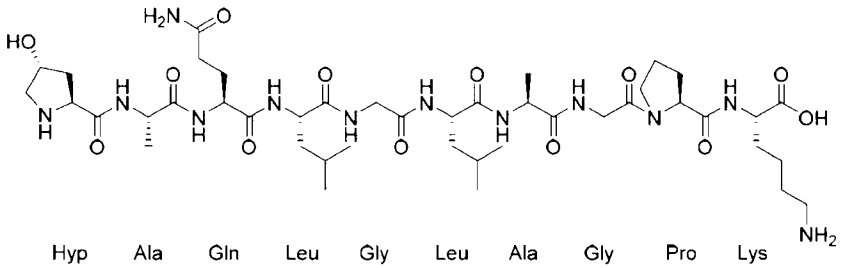
(4-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

(4R)

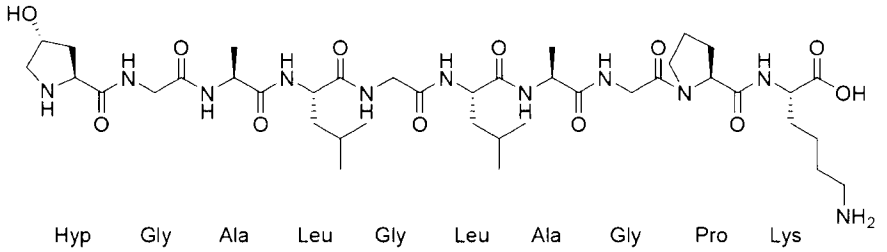


(5-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys

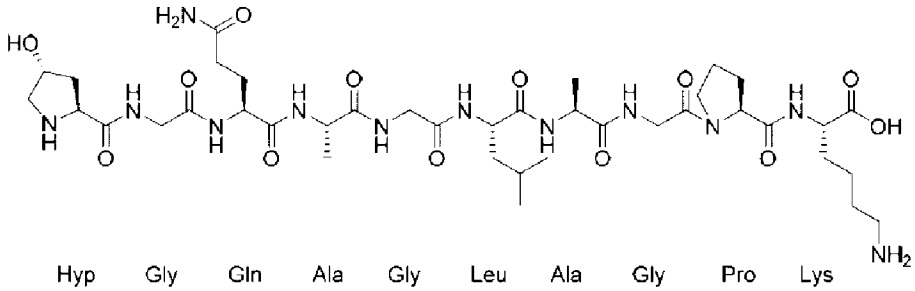
(5R)



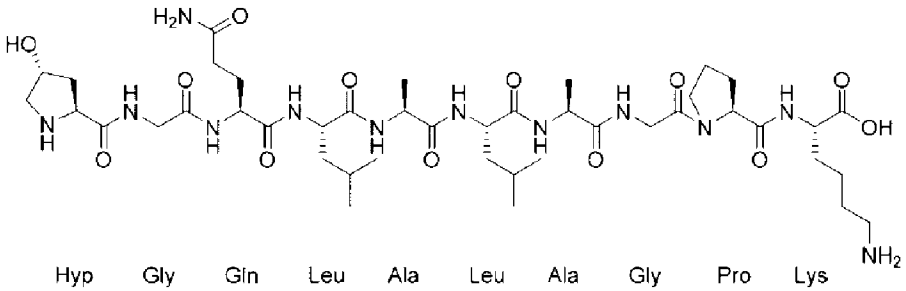
Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



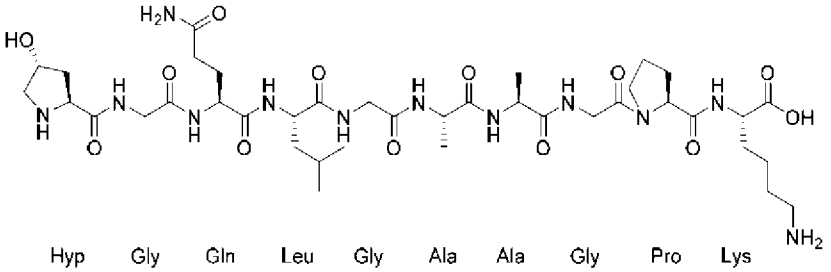
Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



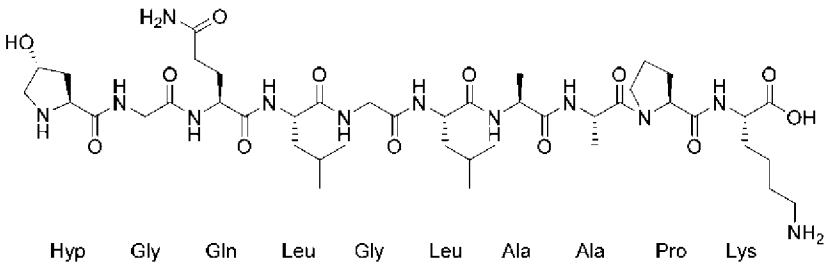
Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



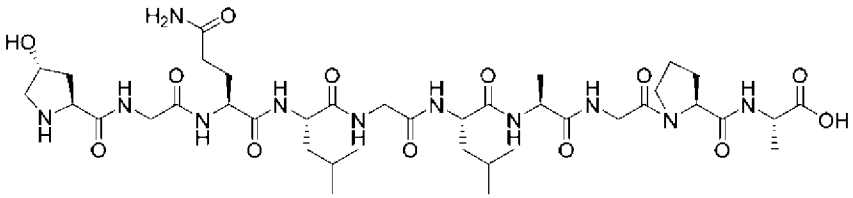
Hyp Gly Gln Leu Ala Leu Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



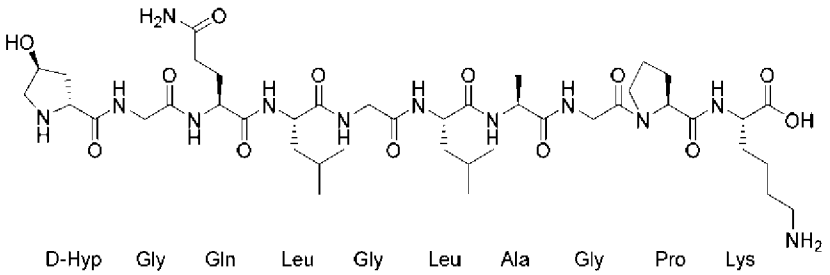
Hyp Gly Gln Leu Gly Ala Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)



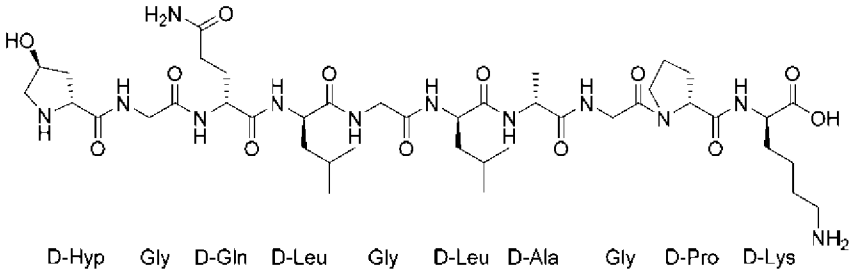
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys
(2S,4R)



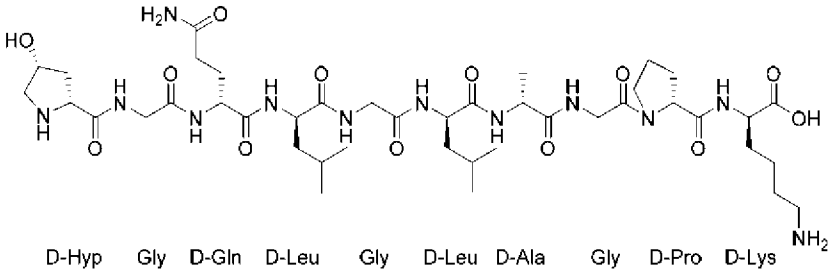
Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2S,4R)



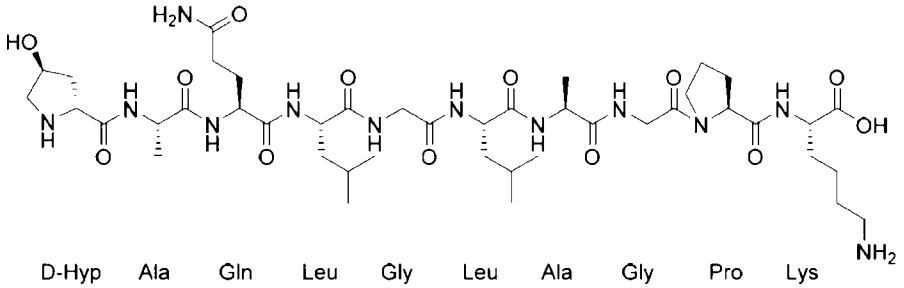
D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2R,4S)



D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys
(2R,4S)

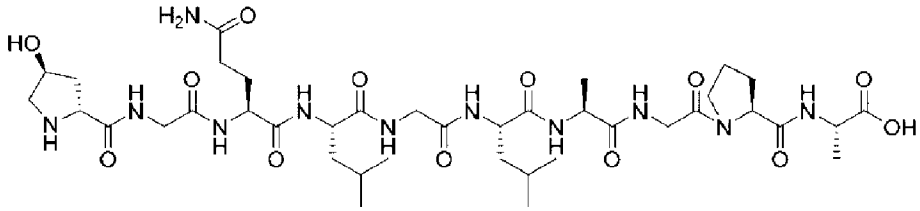


D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys
(2R,4R)



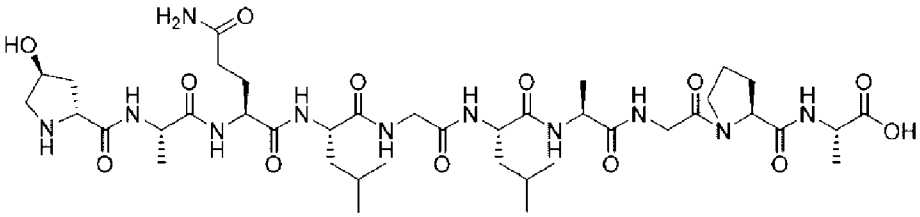
D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
(2R,4S)

、



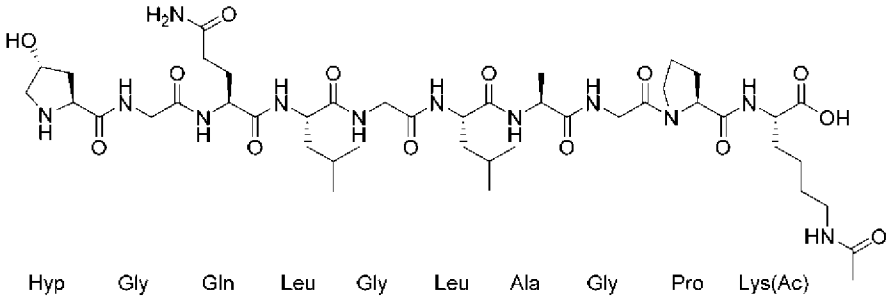
D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2R,4S)

、



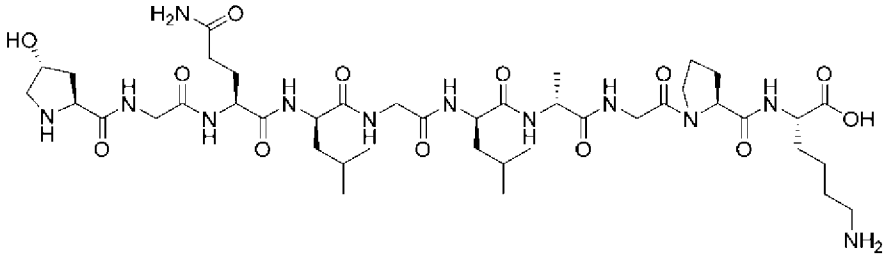
D-Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
(2R,4S)

、



Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys(Ac)
(2S,4R)

及

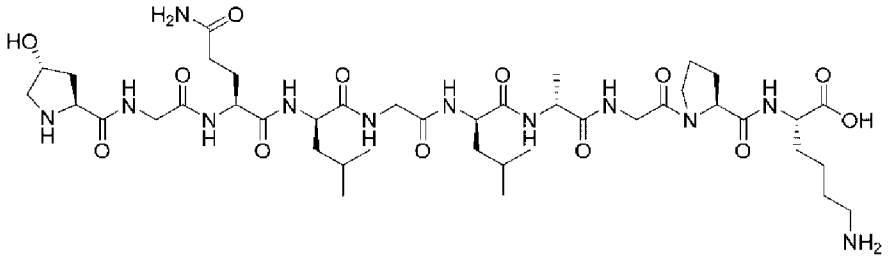


Hyp Gly Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly Pro Lys
(2S,4R)

。

【請求項16】

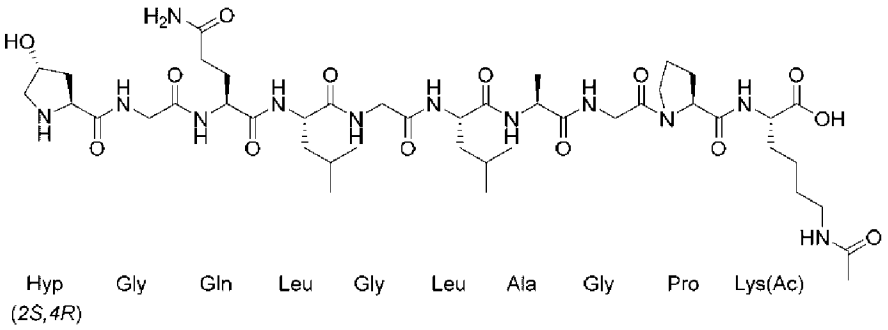
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中該化合物為：



。

【請求項17】

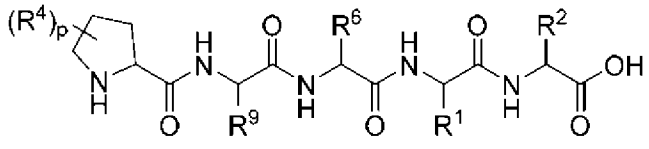
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中該化合物為：



。

【請求項18】

一種由式(V)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，



(V)

其中：

R^1及R^2各自獨立地為H或經取代或未經取代之烷基、烷氧基、鹵烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜烷基、環烷基、雜環基或雜環基烷基；

R^4在每次出現時獨立地選自經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基

烷基、雜環基、側氧基、-OR^b、-CH_2OR^b、鹵基、羥基及羥基烷基；

R^b為經取代或未經取代之烷基、芳基、芳基烷基或雜環基；

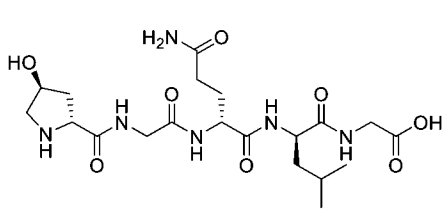
p為0、1或2；

R^6為氫或經取代或未經取代之烷基；及

R^9為氫或烷基。

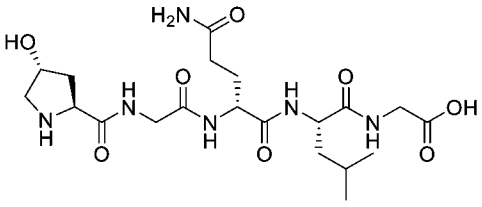
【請求項19】

如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其中該化合物係選自以下：



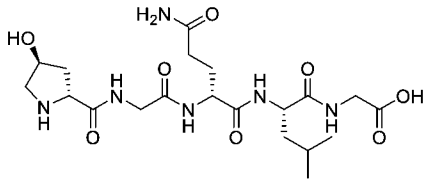
D-Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly
(2R,4S)

；



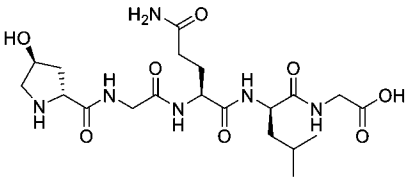
Hyp Gly D-Gln Leu Gly
(2S,4R)

；



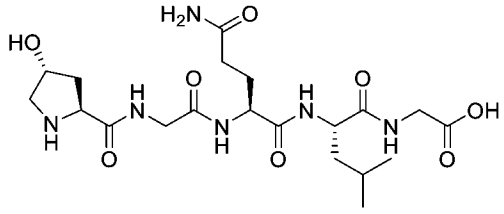
D-Hyp Gly D-Gln Leu Gly
(2R,4S)

；



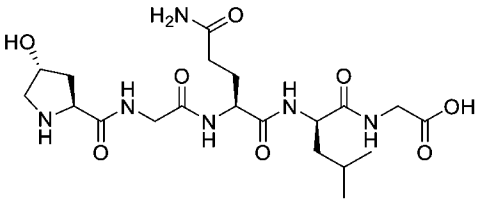
D-Hyp Gly Gln D-Leu Gly
(2R,4S)

；



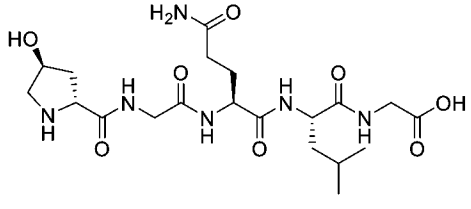
Hyp Gly Gln Leu Gly
(2S,4R)

；



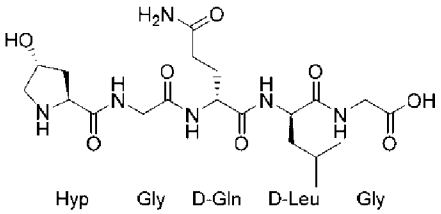
Hyp Gly Gln D-Leu Gly
(2S,4R)

；



D-Hyp Gly Gln Leu Gly
(2R,4S)

及



Hyp Gly D-Gln D-Leu Gly
(2S,4R)

。

【請求項20】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯，以及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項21】

如請求項20之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於局部投與至眼睛。

【請求項22】

如請求項21之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係用作為滴眼劑。

【請求項23】

如請求項21之醫藥組合物，其包含該醫藥學上可接受之鹽，其中至少50%、60%、70%、80%或90%之該化合物以鹽存在。

【請求項24】

一種如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯用於製備醫藥品之用途，其中該醫藥品係用於治療眼睛疾病。

【請求項25】

如請求項24之用途，其中該眼睛疾病係選自視網膜病、角膜炎、乾黃斑變性、濕黃斑變性、乾眼症候群、乾性角膜結膜炎(keratoconjunctivitis sicca)及角膜結膜上皮病。

【請求項26】

一種組合物，其包含如請求項1至19中任一項所定義之化合物之醫藥學上可接受之鹽，其中至少90%之該化合物以鹽存在。

【請求項27】

一種如請求項26之組合物用於製備醫藥品之用途，其中該醫藥品係

用於治療眼睛疾病。

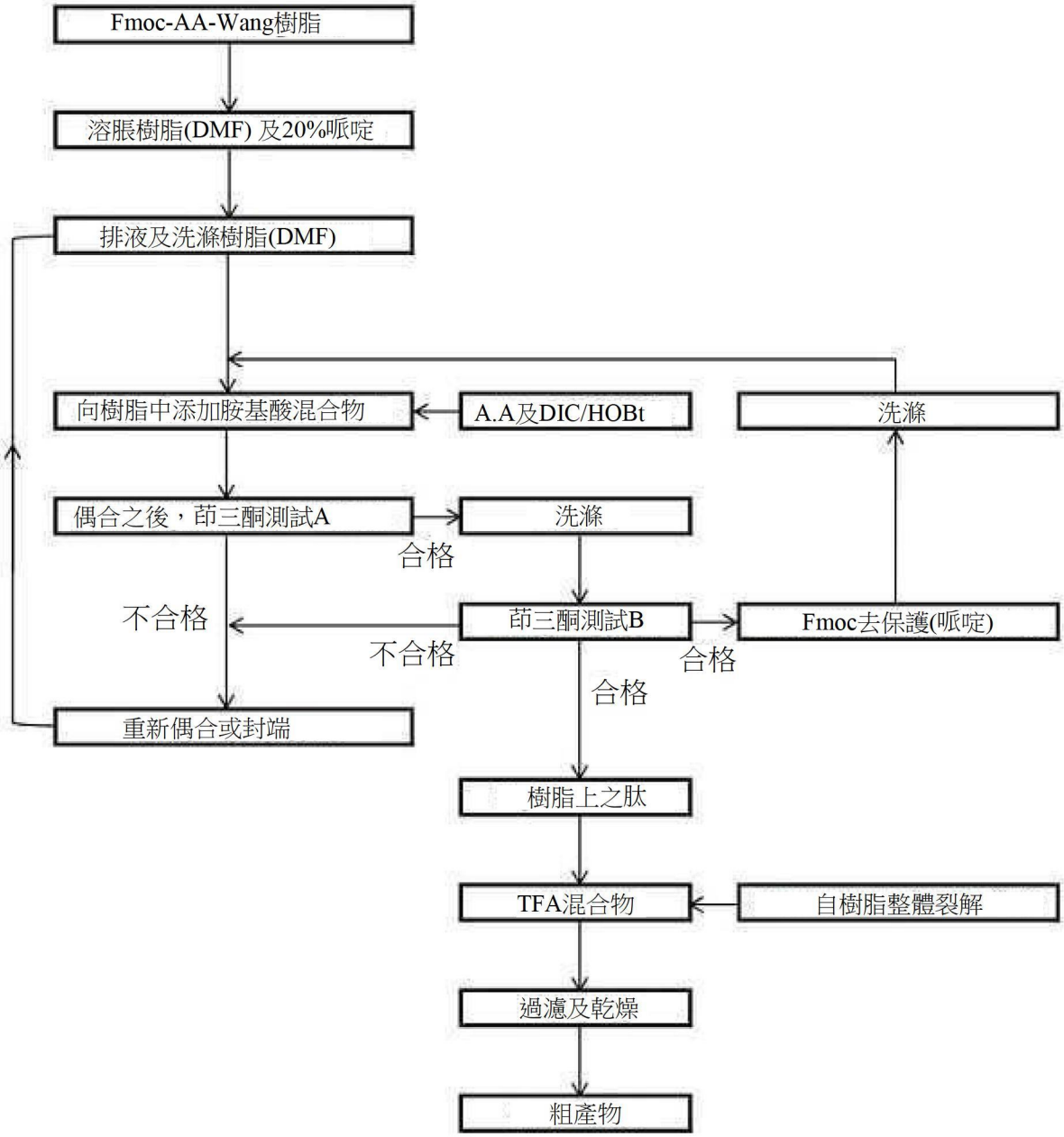
【請求項28】

如請求項27之用途，其中該眼睛疾病係選自視網膜病、角膜炎、乾黃斑變性、濕黃斑變性、乾眼症候群、乾性角膜結膜炎(keratoconjunctivitis sicca)及角膜結膜上皮病。

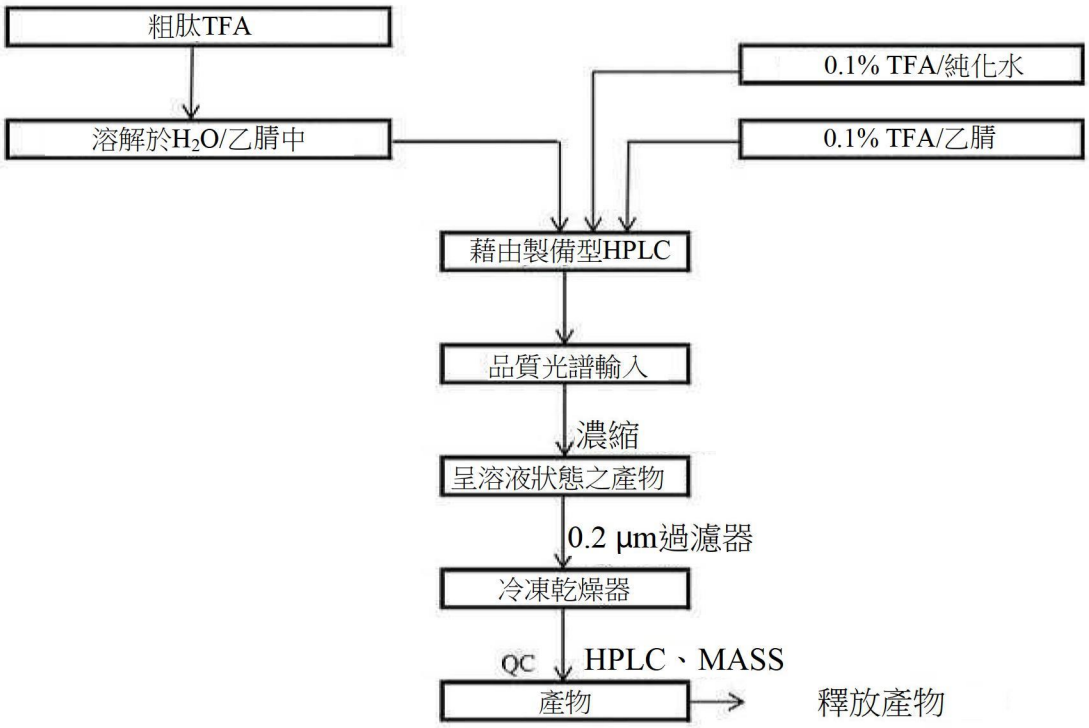
【發明圖式】

編號	批次號	肽名稱	序列	分子量	純度(%)	量(mg)	溶解度(0.5mg/ml)
1	K161389	YDE-001	OGQEGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	969.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	水
2	K161390	YDE-002	OGQNGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	954.0	>99.7%	5.0mg 10.0mg	水
3	K161391	YDE-003	OGQQGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	968.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	水
4	K161392	YDE-004	OGQHGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	977.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	水
5	K161393	YDE-005	OGQKGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	968.1	>99.5%	5.0mg 10.0mg	水
6	K161394	YDE-006	OGQSGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	927.0	>98.9%	5.0mg 10.0mg	水
7	K161395	YDE-007	OGQTGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	941.0	>98.o%	5.0mg 10.0mg	水
8	K161396	YDE-008	OGQAGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	911.0	>98.8%	5.0mg 10.0mg	水
9	K161397	YDE-009	OGQVGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	939.1	>98.1%	5.0mg 10.0mg	水
10	K161398	YDE-010	OGQIGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	953.1	>99.0%	5.0mg 10.0mg	水
11	K161399	YDE-011	OGQLGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	953.1	>98.3%	5.0mg 10.0mg	水
12	K161400	YDE-012	OGQFGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	987.1	>98.9%	5.0mg 10.0mg	水
13	K161401	YDE-013	OGQYGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1003.1	>98.7%	5.0mg 10.0mg	水
14	K161402	YDE-014	OGQWGLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1026.2	>98.5%	5.0mg 10.0mg	水
15	K161403	YDE-015	OGQDVLAGPK (O：羥基脯胺酸)	997.1	>99.1%	5.0mg 10.0mg	水
16	K161404	YDE-016	OGQDILAGPK (O：羥基脯胺酸)	1011.1	>99.4%	5.0mg 10.0mg	水
17	K161405	YDE-017	OGQDLLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1011.1	>98.0%	5.0mg 10.0mg	水
18	K161406	YDE-018	OGQDALAGPK (O：羥基脯胺酸)	969.1	>99.6%	5.0mg 10.0mg	水
19	K161407	YDE-019	OGQDFLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1045.2	>99.6%	5.0mg 10.0mg	水
20	K161408	YDE-020	OGQDYLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1061.2	>99.2%	5.0mg 10.0mg	水
21	K161409	YDE-021	OGQDWLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1084.2	>98.1%	5.0mg 10.0mg	水
22	K161410	YDE-022	OGQDHLAGPK (O：羥基脯胺酸)	1035.1	>98.3%	5.0mg 10.0mg	水
23	K161411	YDE-023	OGQDSLAGPK (O：羥基脯胺酸)	985.1	>96.1%	5.0mg 10.0mg	水
24	K161412	YDE-024	OGQDTLAGPK (O：羥基脯胺酸)	999.1	>98.9%	5.0mg 10.0mg	水
25	K161413	YDE-025	OGQD-Sar-LAGPK (Sar：me-Gly) (O：羥基脯胺酸)	969.1	>95%	5.0mg 10.0mg	水
26	K161414	YDE-026	OGQS*GLAGPK (S*：高ser (O：羥基脯胺酸)	941.1	>95%	5.0mg 10.0mg	水
27	K161415	YDE-027	OGQD*GLAGPK (D*：D(OMe)) (O：羥基脯胺酸)	969.1	>95%	5.0mg 10.0mg	水
28	K161416	YDE-028	OGQN*GLAGPK (N*：N(NMe) (O：羥基脯胺酸)	968.1	>95%	5.0mg 10.0mg	水

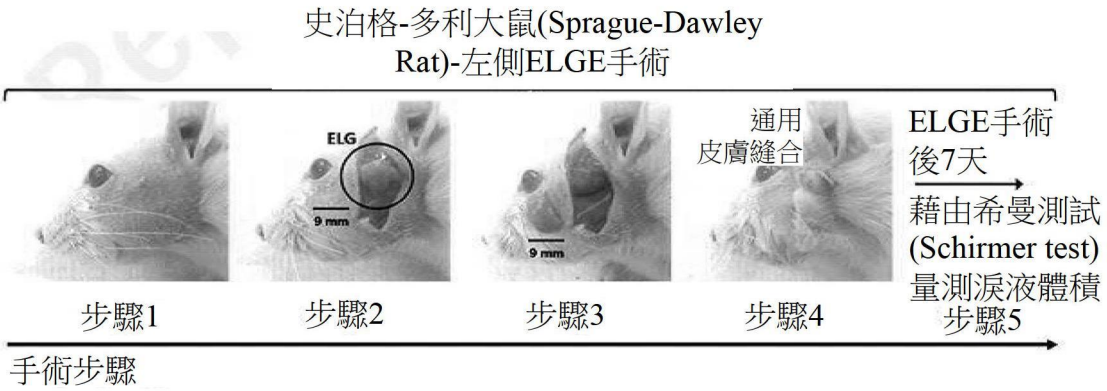
【圖1】


Fmoc-AA-Wang樹脂
溶脹樹脂(DMF) 及20%哌啶
排液及洗滌樹脂(DMF)
向樹脂中添加胺基酸混合物
A.A及DIC/HOBt
洗滌
偶合之後，茚三酮測試A
洗滌
合格
不合格
茚三酮測試B
Fmoc去保護(哌啶)
不合格
合格
合格
重新偶合或封端
樹脂上之肽
TFA混合物
自樹脂整體裂解
過濾及乾燥
粗產物

【圖2】


粗肽TFA
溶解於H_2O/乙腈中
0.1% TFA/純化水
0.1% TFA/乙腈
藉由製備型HPLC
品質光譜輸入
濃縮
呈溶液狀態之產物
0.2 μm過濾器
冷凍乾燥器
QC
HPLC、MASS
產物
釋放產物

【圖3】


史泊格-多利大鼠(Sprague-Dawley Rat)-左側ELGE手術
ELG
9 mm
9 mm
通用皮膚縫合
ELGE手術後7天
藉由希曼測試(Schirmer test)量測淚液體積
步驟1
步驟2
步驟3
步驟4
步驟5
手術步驟

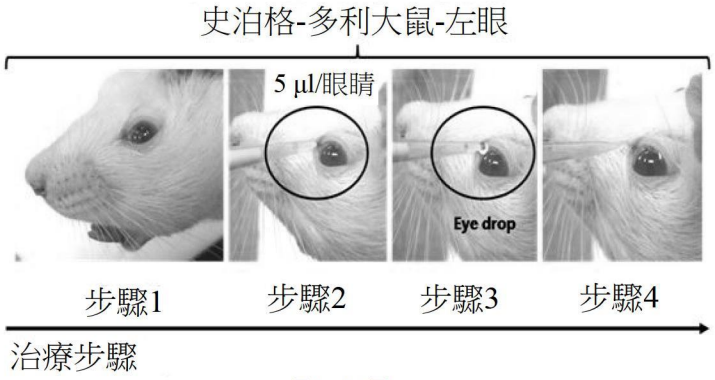
【圖4】

組 \ 項目	在以下時候之體重 ELGE手術*	第一測試材料局部滴眼[A]	最後一次治療後24小時[B]*	體重增加 [B-A]
對照				
假	213.63±21.04	305.50±33.53	340.50±38.46	35.00±11.19
ELGE	215.50±16.10	302.63±20.42	339.13±20.01	36.50±9.97
參考				
DS	220.50±8.70	304.50±13.11	340.63±10.20	36.13±5.38
測試材料(0.3%溶液)				
YY-102	211.88±12.89	302.00±20.70	337.75±25.95	35.75±6.84
YDE-01	212.63±11.30	302.25±24.57	341.00±24.98	38.75±9.50
YDE-02	210.38±10.89	302.00±15.96	338.00±22.39	36.00±12.29
YDE-03	212.50±14.84	301.00±20.63	339.38±22.93	38.38±7.74
YDE-04	217.50±16.25	302.50±19.66	338.50±21.44	36.00±10.97
YDE-05	212.50±16.75	303.50±17.77	341.50±17.53	38.00±3.12
YDE-06	212.38±19.00	306.38±25.21	345.13±21.06	38.75±6.14
YDE-07	219.13±4.73	310.50±9.99	349.88±12.28	39.38±4.53
YDE-08	213.38±13.99	307.00±13.73	345.63±17.87	38.63±7.01
YDE-09	215.63±13.69	304.25±18.58	341.38±25.47	37.13±10.34
YDE-10	216.00±12.99	305.25±13.82	343.63±16.36	38.38±6.44
YDE-11	219.88±13.42	309.13±20.36	347.00±27.91	37.88±13.66
YDE-12	222.13±9.98	311.00±15.57	349.88±21.70	38.88±9.08
YDE-13	217.63±4.69	305.13±7.66	343.25±11.44	38.13±7.20
YDE-14	216.75±15.53	301.25±20.11	339.75±26.99	38.50±9.94
YDE-15	214.88±14.74	302.13±16.57	340.00±16.44	37.88±12.69
YDE-16	213.50±18.31	299.50±16.42	337.38±20.50	37.88±7.57
YDE-17	214.63±11.81	306.63±17.54	346.25±19.26	39.63±10.51
YDE-18	213.88±13.24	307.88±13.27	347.38±23.02	39.50±14.68
YDE-19	218.88±11.29	307.25±12.85	345.38±21.71	38.13±9.83
YDE-20	217.88±9.61	300.75±16.79	339.25±15.68	38.50±5.71
YDE-21	216.38±15.31	301.38±20.89	340.13±21.53	38.75±8.14
YDE-22	219.38±10.85	304.13±14.56	343.50±21.37	39.38±9.30
YDE-23	219.00±12.54	308.25±15.64	346.00±15.26	37.75±6.94
YDE-24	212.13±18.41	298.38±25.85	334.00±31.75	35.63±10.29
YDE-25	213.13±13.39	303.63±21.87	342.50±19.82	38.88±5.84
YDE-26	213.63±14.71	305.75±23.07	343.25±29.09	37.50±9.38
YDE-27	214.75±13.73	306.63±25.44	345.38±26.40	38.75±10.02
YDE-28	212.75±13.36	297.63±21.12	336.38±22.02	38.75±7.63

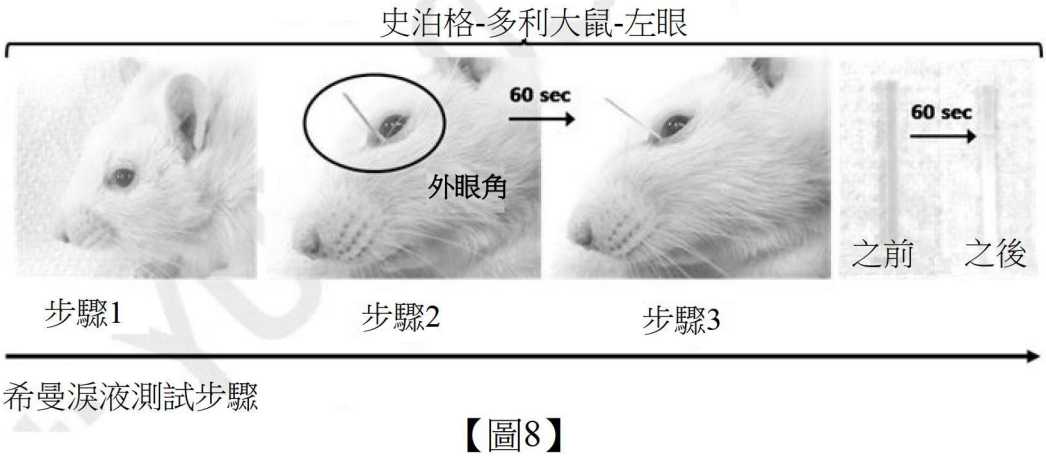
【圖5】

組 \ 項目	在以下時候之體重 ELGE手術*	第一測試材料局部滴眼[A]	最後一次治療後24小時[B]*	體重增加 [B-A]
對照				
假	242.38±7.73	320.25±9.91	363.38±27.21	43.13±19.71
ELGE	243.88±3.83	329.25±18.90	367.50±19.89	38.25±11.40
參考				
DS	246.63±15.68	330.50±23.33	369.63±37.46	39.13±25.56
YY-101	241.25±4.37	318.88±10.91	356.25±18.16	37.38±7.82
YY-102	242.38±11.46	318.75±15.20	361.25±23.56	42.50±9.41
測試材料(0.3%溶液)				
YDE-029	242.25±16.63	327.38±18.75	373.75±28.50	46.38±12.49
YDE-030	243.25±10.26	315.88±14.96	355.50±29.68	39.63±16.61
YDE-031	241.00±15.82	316.75±27.58	359.00±39.87	42.25±14.96
YDE-032	242.75±9.32	324.25±14.59	365.38±16.16	41.13±10.12
YDE-033	243.50±11.96	327.50±17.57	377.13±26.59	49.63±16.27
YDE-034	243.88±8.68	322.63±17.15	361.63±19.08	39.00±4.99
YDE-035	240.88±11.29	321.00±22.17	358.50±29.18	37.50±20.36
YDE-036	242.25±14.01	329.38±21.07	378.38±24.20	49.00±10.81
YDE-037	244.50±10.94	324.88±17.36	369.13±21.43	44.25±8.83
YDE-039	242.88±7.14	325.25±15.51	363.25±28.35	38.00±15.41
YDE-040	241.13±13.39	319.25±14.10	357.00±27.93	37.75±19.37
YDE-041	244.75±14.49	322.88±22.47	366.13±37.43	43.25±16.97
YDE-042	239.13±8.29	323.38±8.28	372.38±19.46	49.00±13.54
YDE-043	246.25±7.92	324.00±14.31	361.25±19.20	37.25±13.63

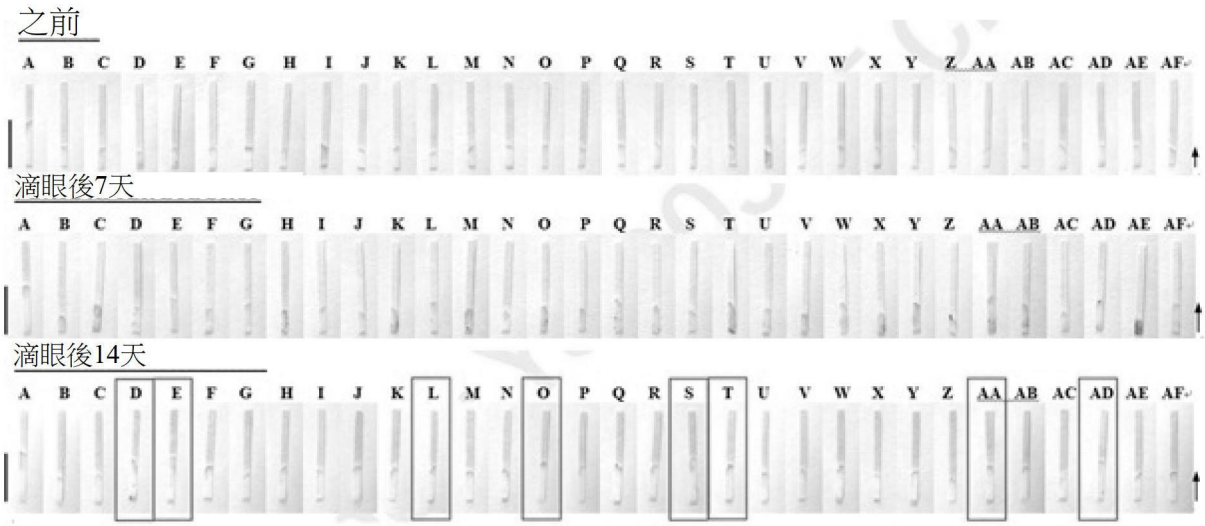
【圖6】



【圖7】


史泊格-多利大鼠-左眼
60 sec
外眼角
60 sec
之前
之後
步驟1
步驟2
步驟3
希曼淚液測試步驟

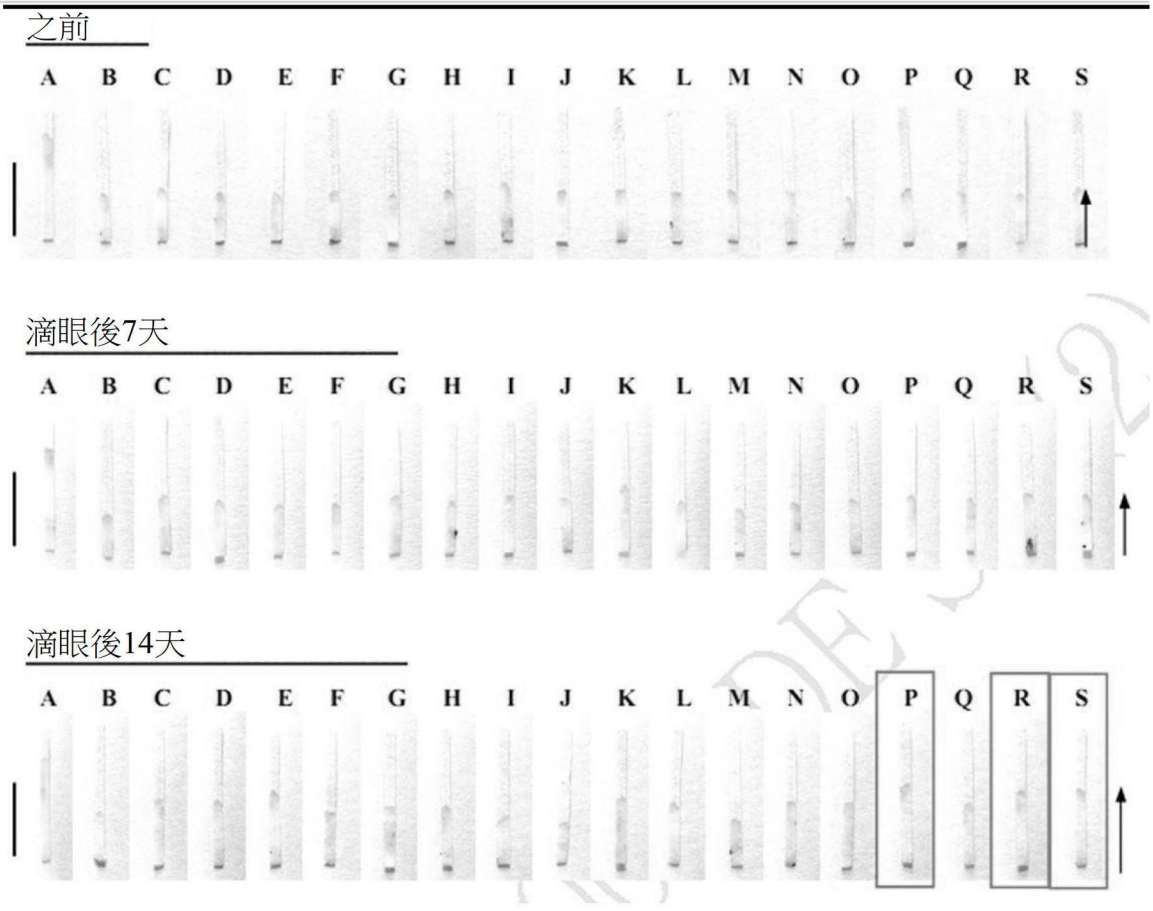
【圖8】


之前
A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z AA AB AC AD AE AF
滴眼後7天
A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z AA AB AC AD AE AF
滴眼後14天
A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z AA AB AC AD AE AF

【圖9】

組 \ 項目	測試材料局部滴眼後的淚液體積(mm)		
	-1天	7天	14天
對照			
假	8.34±0.73	8.56±0.76	8.63±0.93
ELGE	3.54±0.78[a]	2.65±0.85[a]	3.27±1.06[a]
參考			
DS	3.53±0.66[a]	4.10±1.07[ad]	4.80±0.94[ad]
測試材料(0.3%溶液)			
YY-102	3.58±0.93[a]	4.59±1.43[ac]	5.77±1.99[ac]
YDE-01	3.55±0.93[a]	4.88±1.62[ac]	5.92±2.19[ac]
YDE-02	3.59±0.75[a]	3.84±1.16[a]	5.01±1.67[ad]
YDE-03	3.56±0.74[a]	4.13±1.76[ad]	4.88±1.57[ad]
YDE-04	3.57±0.55[a]	3.42±1.06[a]	5.19±1.84[ad]
YDE-05	3.56±0.86[a]	3.85±0.93[a]	5.08±1.91[ad]
YDE-06	3.56±0.65[a]	3.44±1.69[a]	5.35±1.68[ad]
YDE-07	3.53±0.68[a]	3.91±1.28[a]	5.45±1.26[ad]
YDE-08	3.54±0.82[a]	4.57±1.25[ac]	6.10±2.36[ac]
YDE-09	3.56±0.78[a]	3.76±1.21[a]	4.54±1.11[a]
YDE-10	3.52±0.61[a]	3.42±1.31[a]	4.35±1.36[a]
YDE-11	3.56±0.88[a]	4.22±1.45[ad]	6.16±2.16[ac]
YDE-12	3.55±0.71[a]	3.68±0.99[a]	5.67±1.86[ac]
YDE-13	3.55±0.49[a]	5.27±1.50[ac]	5.49±1.92[ac]
YDE-14	3.55±0.66[a]	3.81±1.21[a]	5.62±1.85[ac]
YDE-15	3.54±0.73[a]	4.03±2.19[ad]	6.65±2.13[bc]
YDE-16	3.56±0.93[a]	4.59±1.13[ac]	5.98±2.27[ac]
YDE-17	3.54±0.91[a]	4.00±1.22[ad]	4.89±1.50[a]
YDE-18	3.58±0.68[a]	3.75±1.54[a]	4.99±1.60[ad]
YDE-19	3.58±0.63[a]	4.84±1.39[ac]	4.52±1.07[a]
YDE-20	3.56±0.86[a]	3.41±1.47[a]	4.20±1.35[a]
YDE-21	3.55±0.72[a]	4.08±1.33[ad]	4.90±1.13[a]
YDE-22	3.50±0.75[a]	3.19±0.67[a]	4.10±0.95[a]
YDE-23	3.51±0.72[a]	5.32±2.30[ac]	5.78±2.23[ac]
YDE-24	3.53±0.63[a]	3.85±1.30[a]	5.72±1.36[ac]
YDE-25	3.56±0.75[a]	3.21±0.72[a]	4.72±2.19[a]
YDE-26	3.57±0.57[a]	4.32±1.47[ad]	6.01±1.83[ac]
YDE-27	3.57±0.64[a]	2.82±0.86[a]	3.95±1.52[a]
YDE-28	3.56±0.91[a]	4.04±0.99[ad]	4.73±1.18[a]

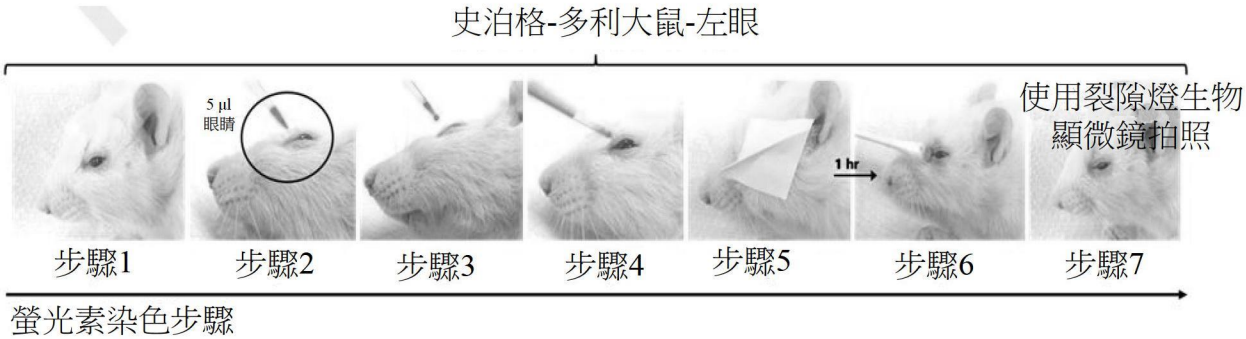
【圖10】


之前
A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S
滴眼後7天
A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S
滴眼後14天
A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S

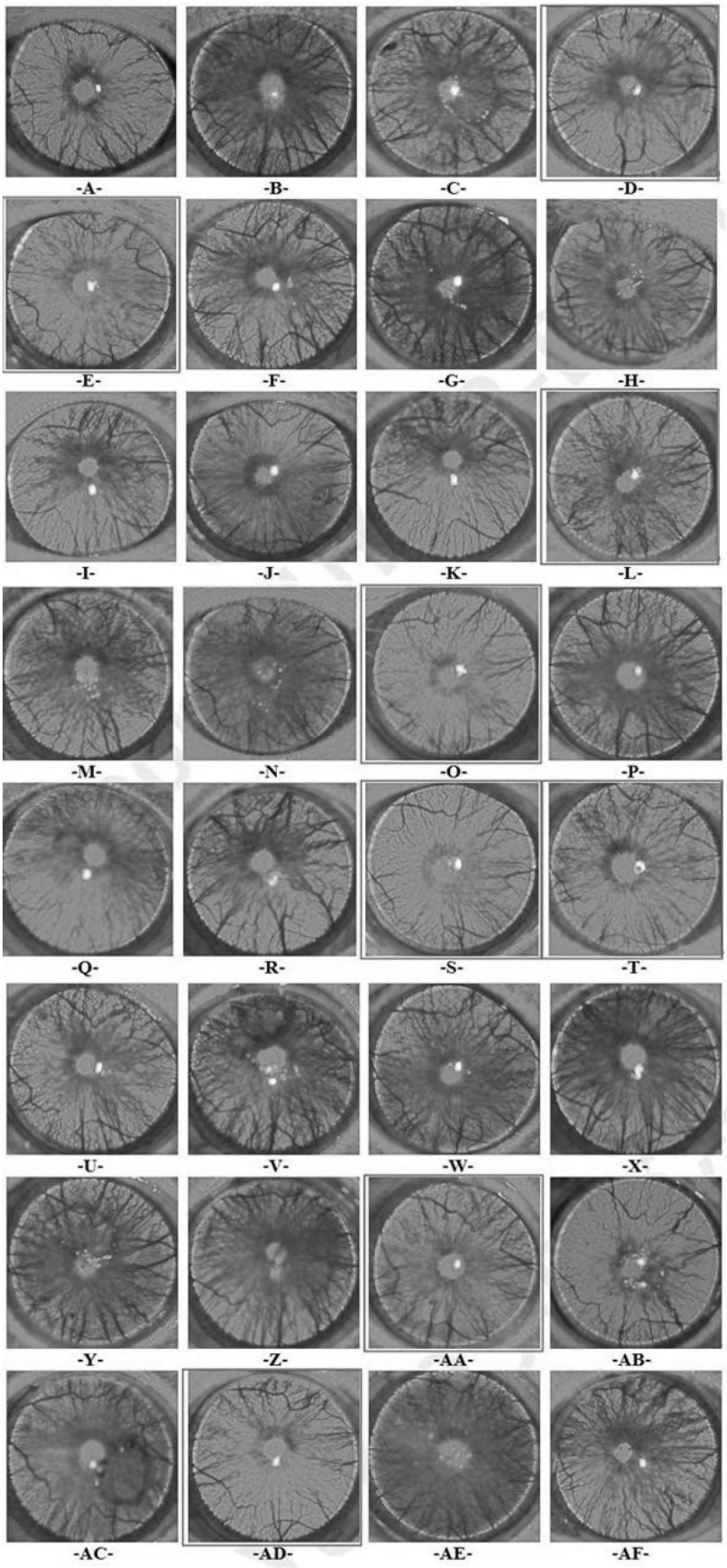
【圖11】

項目	測試材料局部滴眼後的淚液體積		
組	-1天	7天	14天
對照			
假	10.90±1.69	10.38±1.08	10.28±0.69
ELGE	4.81±1.09^{a}	4.37±0.83^{b}	4.70±0.65^{b}
參考			
DS	4.74±1.30^{a}	5.72±1.28^{be}	6.56±1.15^{bd}
YY-101	4.86±1.08^{a}	5.36±0.68^{be}	6.25±0.68^{bd}
YY-102	4.94±0.71^{a}	5.77±1.01^{be}	6.60±0.64^{bd}
測試材料(0.3%溶液)			
YDE-029	4.72±1.05^{a}	5.33±1.43^{b}	6.03±1.71^{b}
YDE-030	4.93±1.15^{a}	5.69±1.79^{b}	6.65±2.17^{b}
YDE-031	4.70±0.69^{a}	5.63±1.97^{b}	5.91±0.85^{be}
YDE-032	4.94±1.04^{a}	5.58±0.80^{be}	5.03±0.93^{b}
YDE-033	4.77±1.32^{a}	4.99±1.20^{b}	4.54±1.16^{b}
YDE-034	4.88±1.07^{a}	6.16±1.01^{bd}	6.43±1.86^{b}
YDE-035	4.92±1.18^{a}	4.96±0.96^{b}	6.25±0.79^{bd}
YDE-036	4.83±1.07^{a}	4.95±1.05^{b}	5.13±1.03^{b}
YDE-037	4.68±0.83^{a}	4.98±0.66^{b}	5.80±0.96^{be}
YDE-039	4.81±1.27^{a}	6.04±1.01^{bd}	6.44±1.96^{be}
YDE-040	4.77±0.91^{a}	5.77±1.05^{be}	8.63±1.53^{cd}
YDE-041	4.87±1.19^{a}	5.01±1.26^{b}	6.25±2.15^{b}
YDE-042	4.83±0.84^{a}	6.30±1.08^{bd}	7.97±1.48^{bd}
YDE-043	4.86±0.81^{a}	5.90±1.06^{bd}	8.16±1.42^{bd}

【圖12】



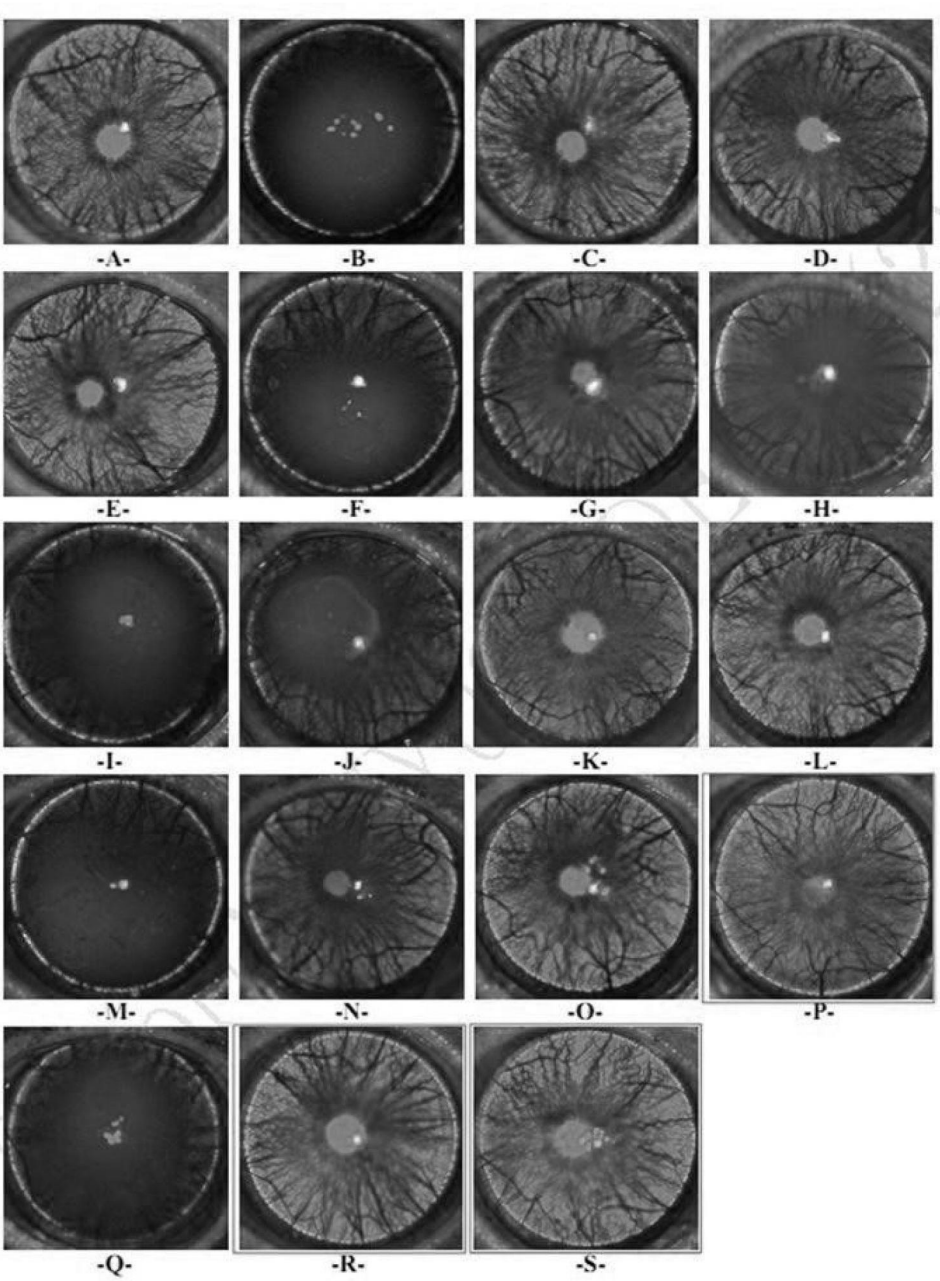
【圖13】



【圖14】

組 \ 項目	經螢光染色之角膜面積(%)
對照	
假	2.62±1.71
ELGE	57.34±12.83[a]
參考	
DS	35.40±13.32[a]
測試材料(0.3%溶液)	
YY-102	27.48±14.37[ac]
YDE-01	25.49±11.62[ac]
YDE-02	38.26±11.25[ac]
YDE-03	40.45±6.46[ac]
YDE-04	35.05±11.74[ac]
YDE-05	37.98±11.53[ac]
YDE-06	33.23±13.26[ac]
YDE-07	32.79±10.77[ac]
YDE-08	20.32±11.87[ac]
YDE-09	41.50±7.86[ac]
YDE-10	49.29±12.06[a]
YDE-11	18.11±11.61[ac]
YDE-12	31.01±11.38[ac]
YDE-13	32.24±7.84[ac]
YDE-14	31.15±10.87[ac]
YDE-15	15.95±6.48[bc]
YDE-16	24.57±10.34[ac]
YDE-17	39.76±7.42[ac]
YDE-18	38.19±10.96[ac]
YDE-19	40.39±12.57[ac]
YDE-20	47.84±13.47[a]
YDE-21	37.00±10.49[ac]
YDE-22	47.82±10.01[a]
YDE-23	26.51±8.18[ac]
YDE-24	30.63±10.41[ac]
YDE-25	47.10±11.45[a]
YDE-26	22.63±11.23[ac]
YDE-27	50.24±11.94[a]
YDE-28	41.17±10.25[ac]

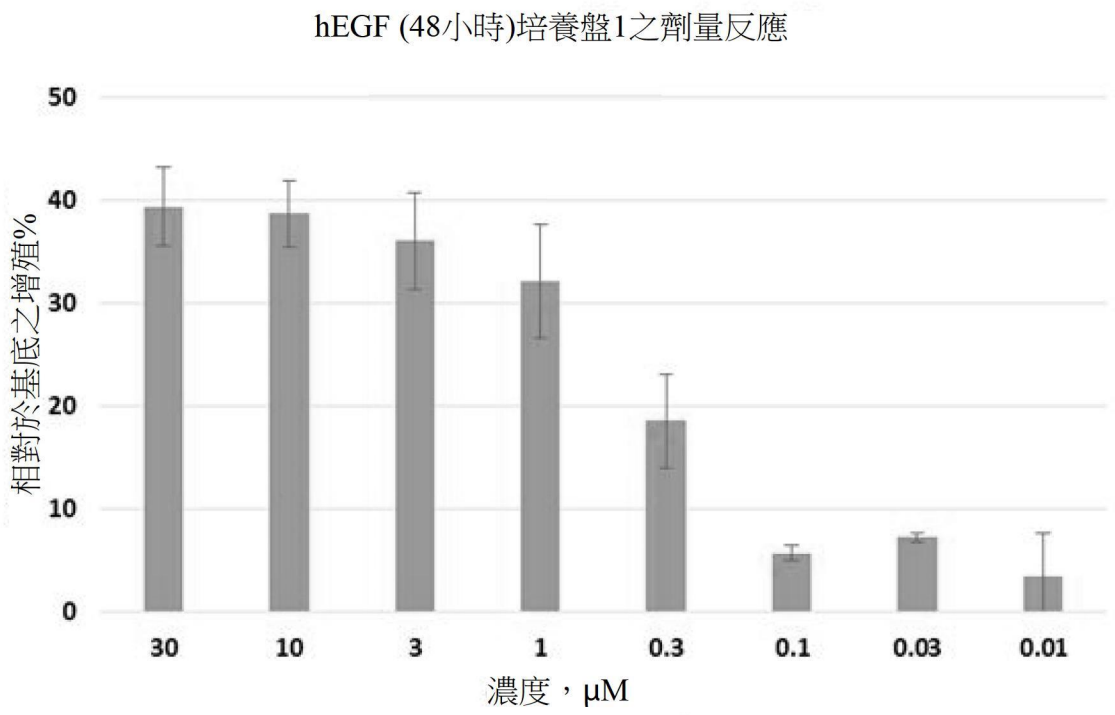
【圖15】



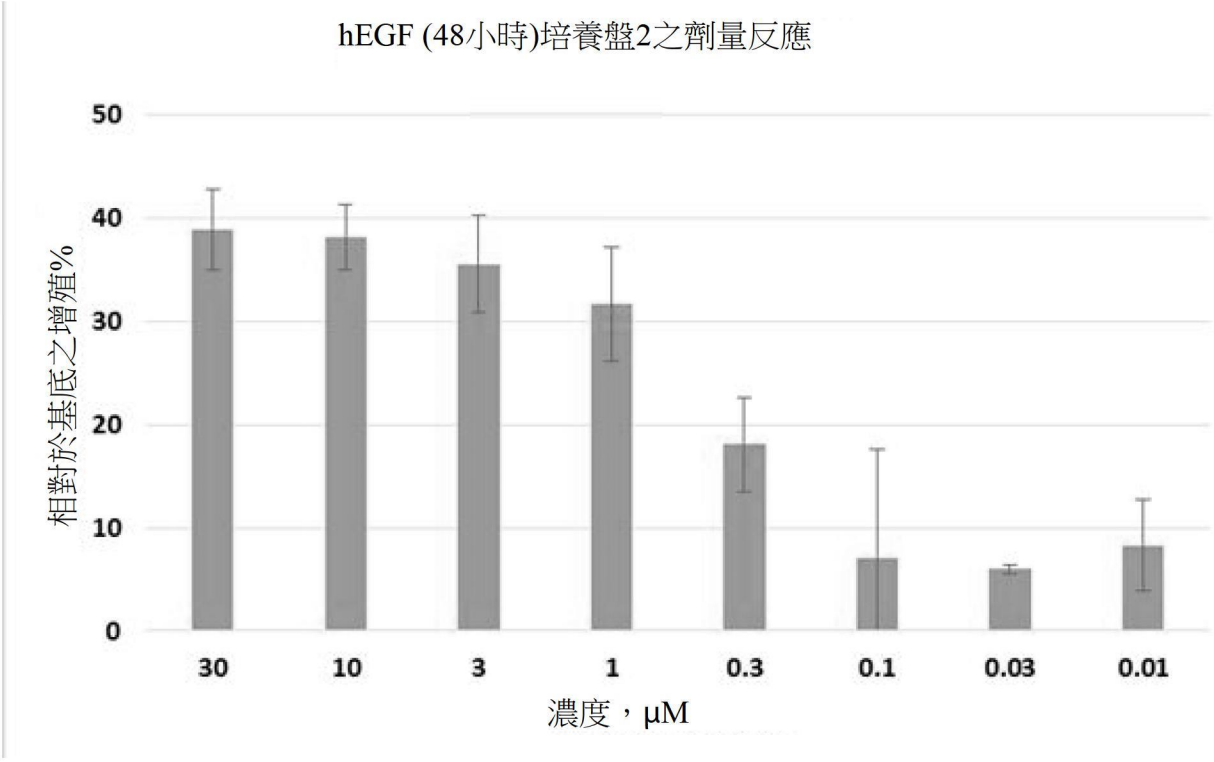
【圖16】

組	項目	經螢光染色之角膜面積(%)
對照		
	假	1.53±0.65
	ELGE	66.71±10.02[b]
參考		
	DS	30.03±10.97[bd]
	YY-101	33.80±11.11[bd]
	YY-102	27.89±7.10[bd]
測試材料(0.3%溶液)		
	YDE-029	63.45±11.57[b]
	YDE-030	30.60±13.61[bd]
	YDE-031	33.35±11.01[bd]
	YDE-032	58.90±19.81[b]
	YDE-033	60.55±21.22[b]
	YDE-034	32.17±12.94[bd]
	YDE-035	27.62±6.51[bd]
	YDE-036	57.87±22.91[b]
	YDE-037	36.30±9.75[bd]
	YDE-039	29.94±11.40[bd]
	YDE-040	18.33±9.41[bd]
	YDE-041	46.38±26.65[b]
	YDE-042	20.72±11.37[bd]
	YDE-043	19.04±7.36[bd]

【圖17】

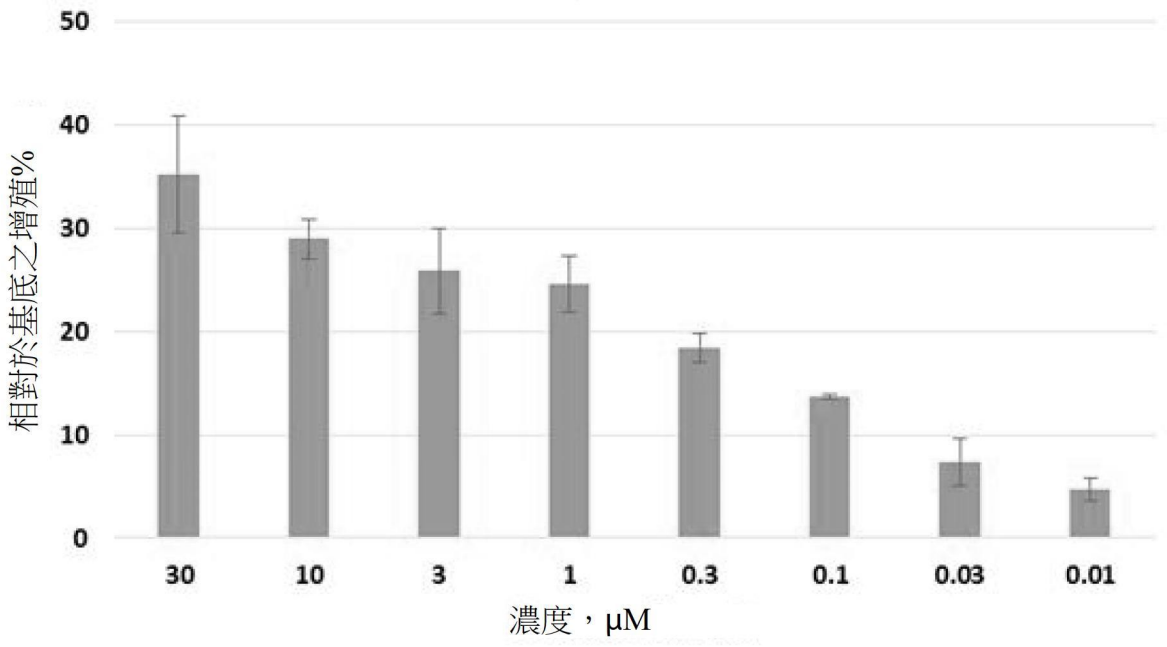

hEGF (48小時)培養盤1之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

【圖18】


hEGF (48小時)培養盤2之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

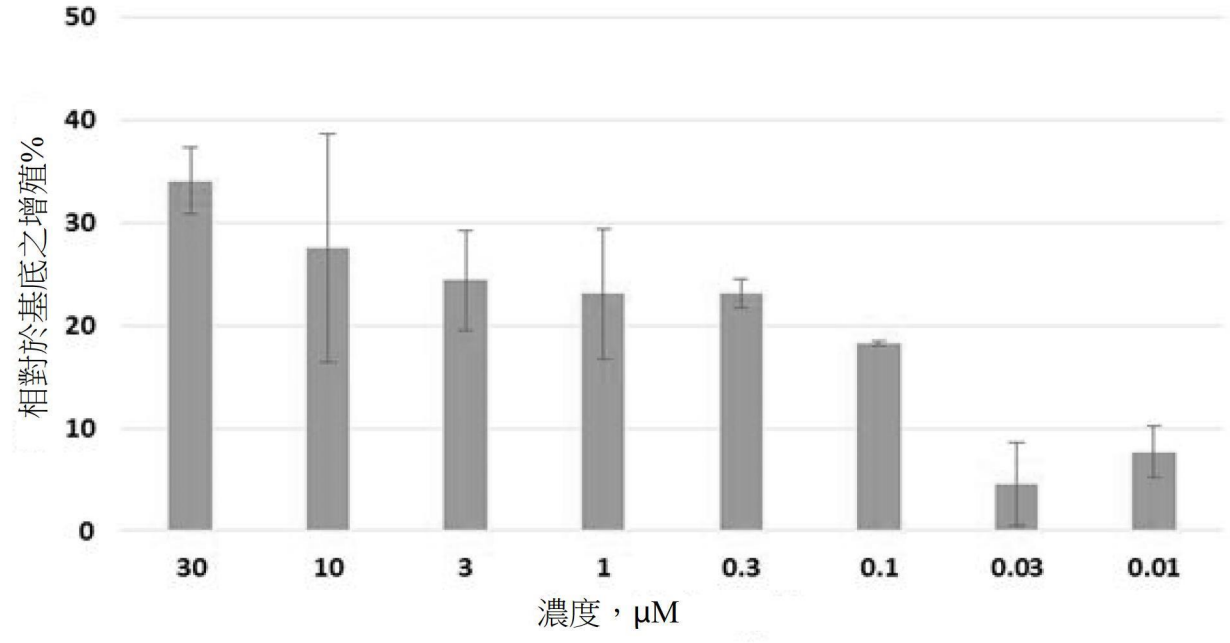
【圖19】

hEGF (48小時)培養盤3之劑量反應

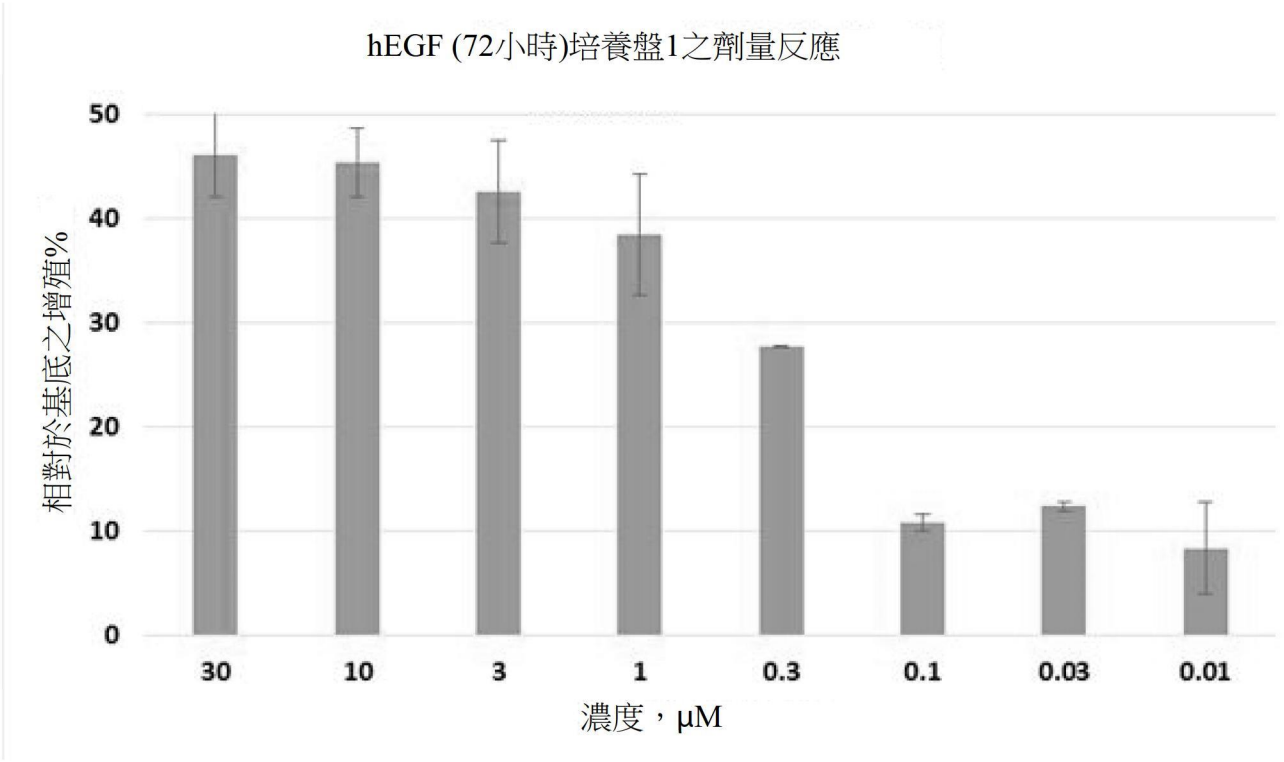


【圖20】

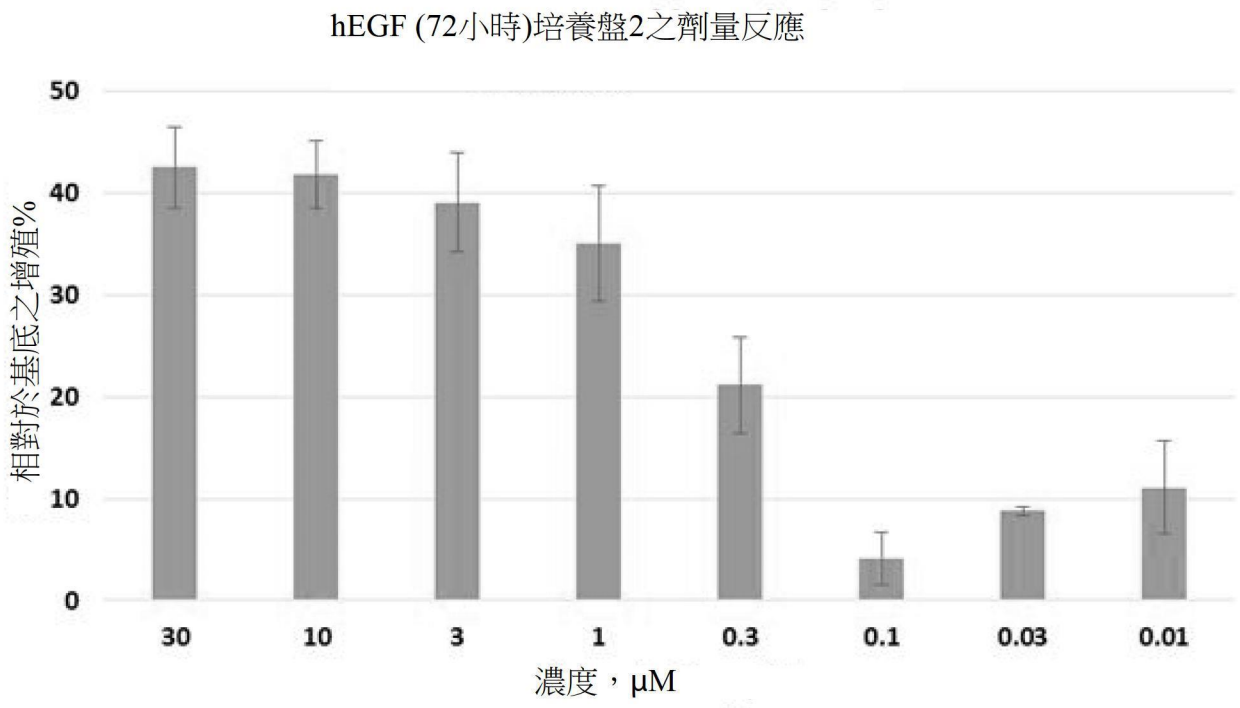
hEGF (48小時)培養盤4之劑量反應



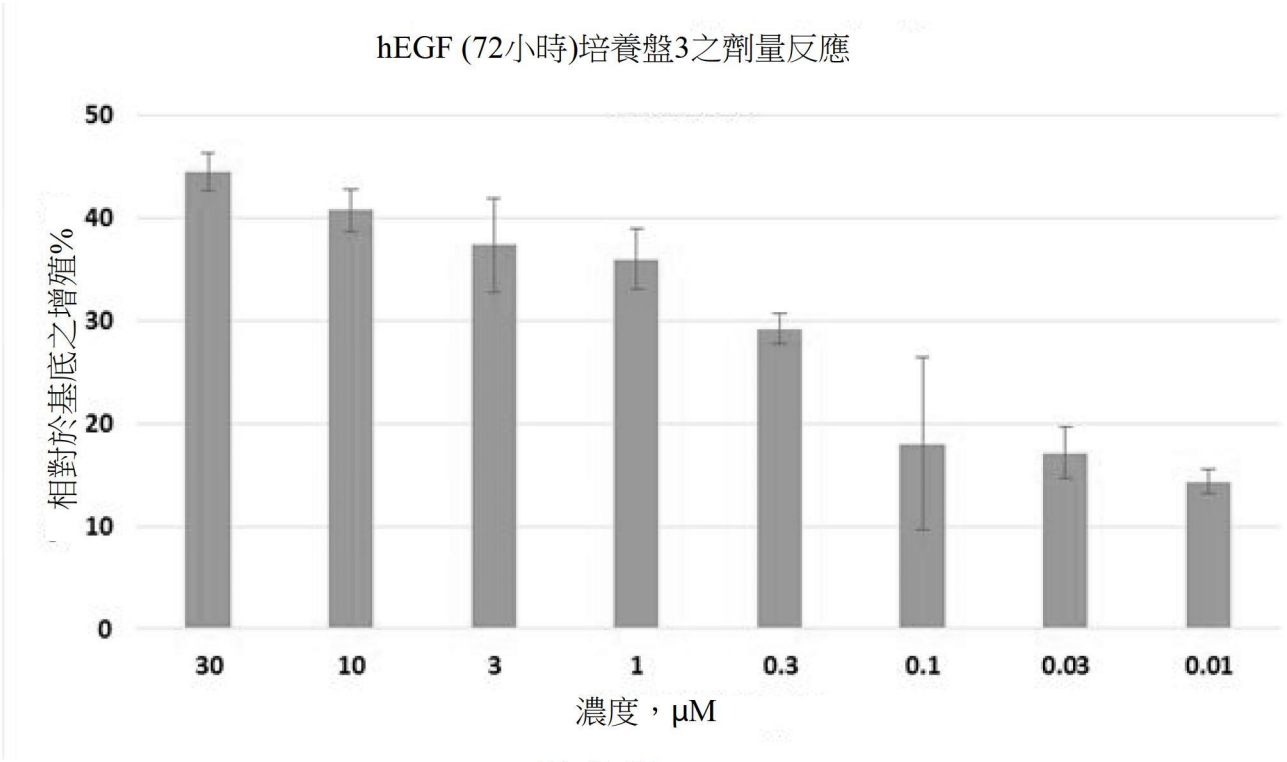
【圖21】


hEGF (72小時)培養盤1之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

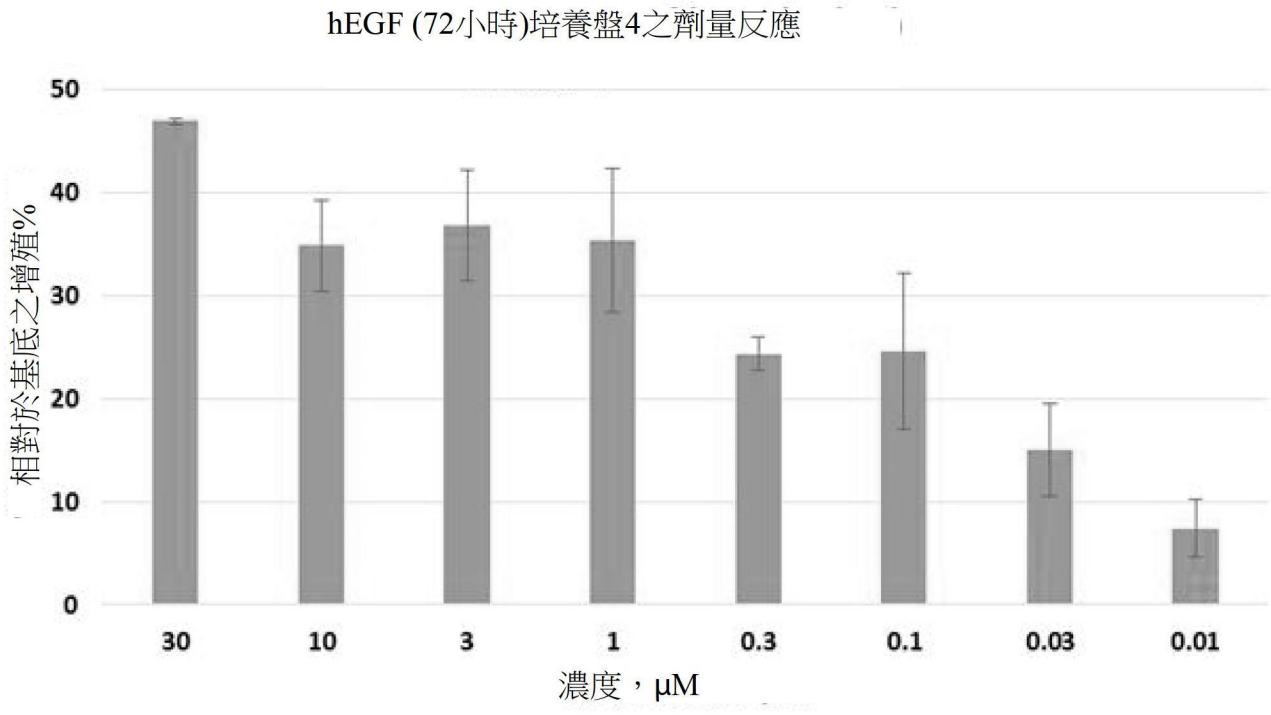
【圖22】


hEGF (72小時)培養盤2之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

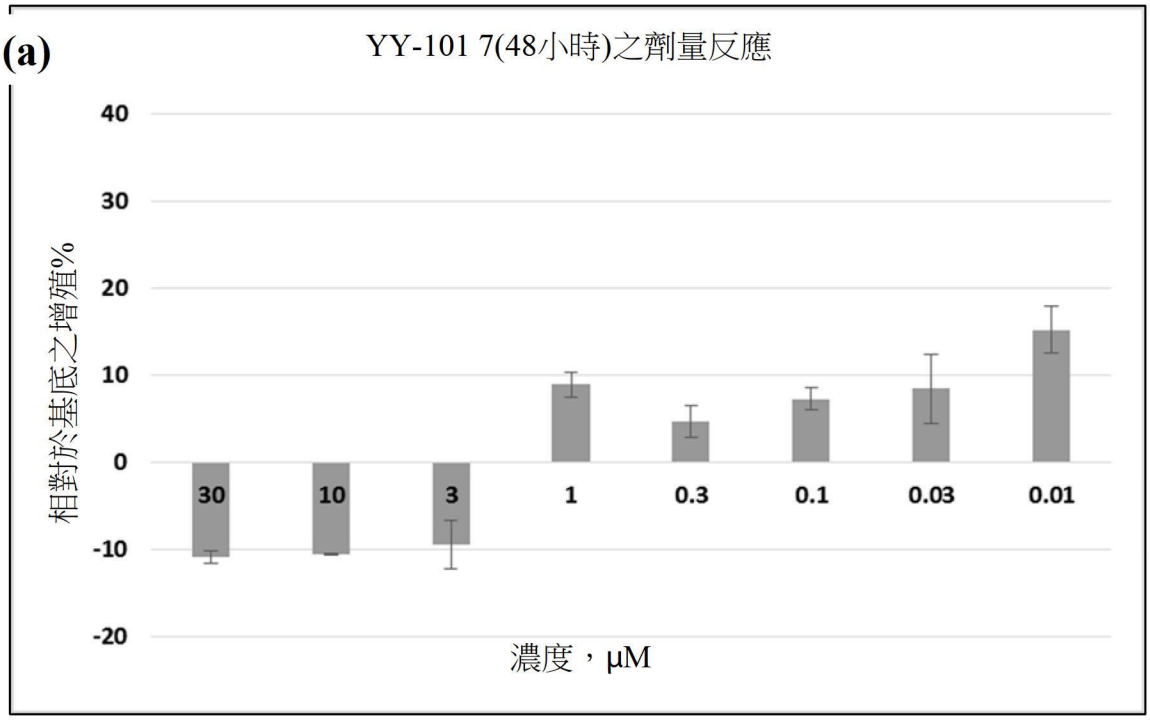
【圖23】

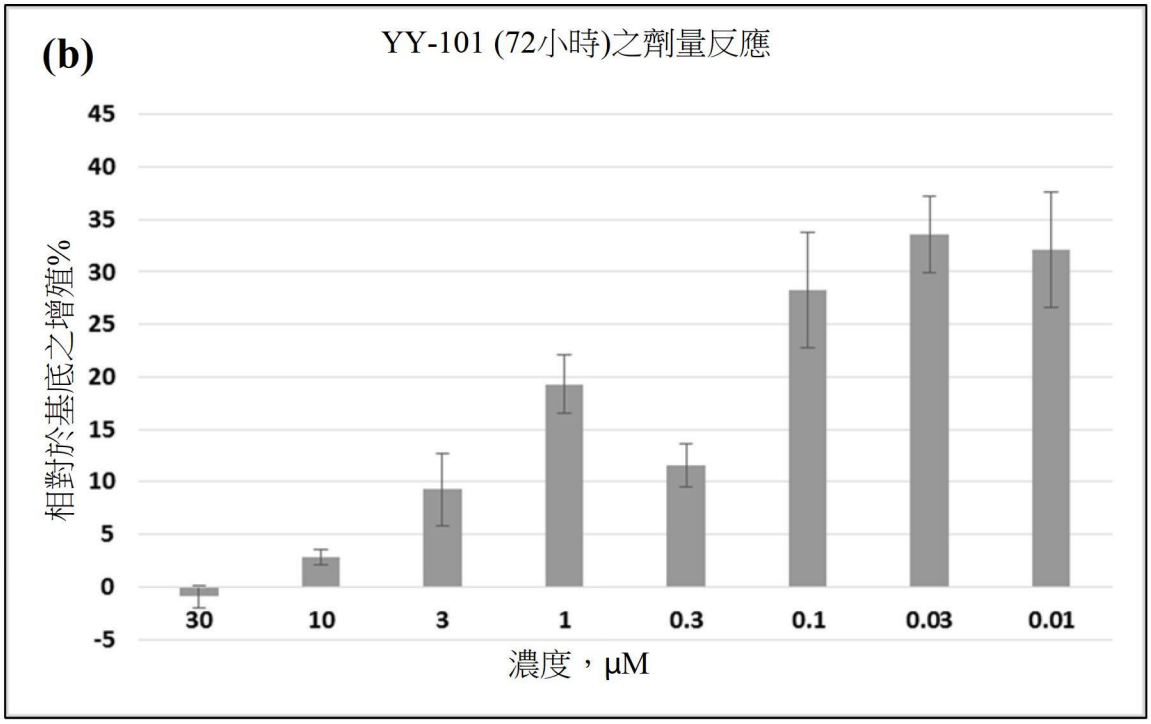

hEGF (72小時)培養盤3之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

【圖24】

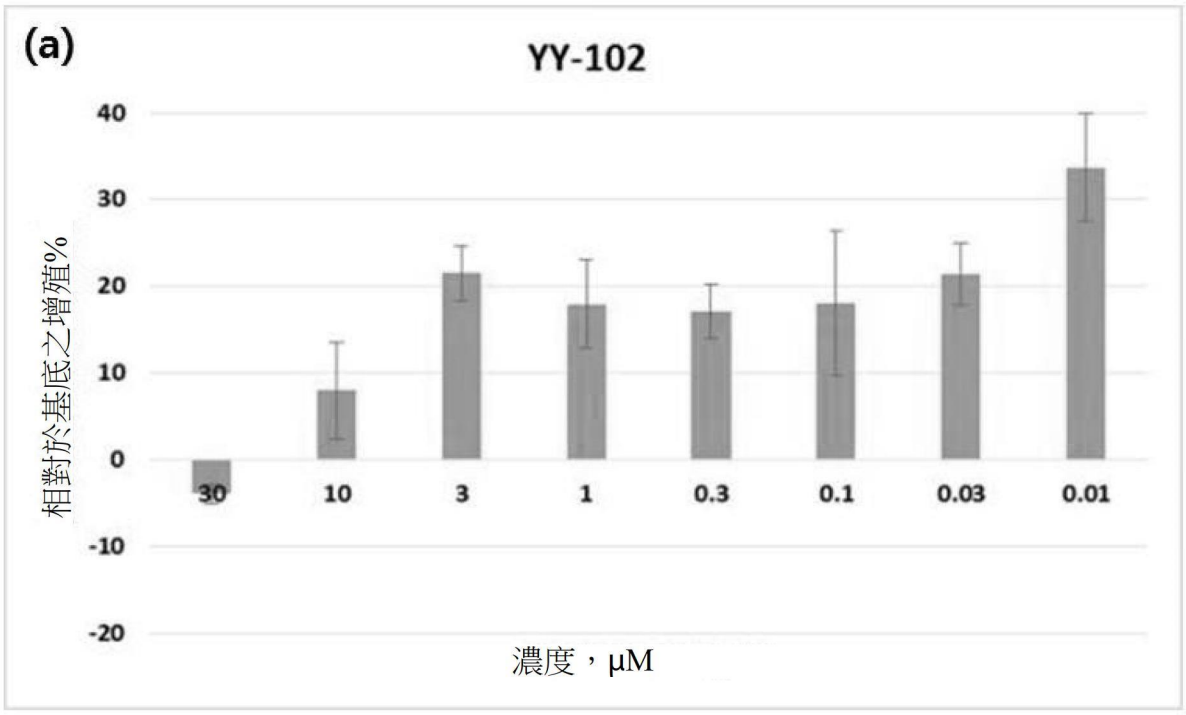

hEGF (72小時)培養盤4之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

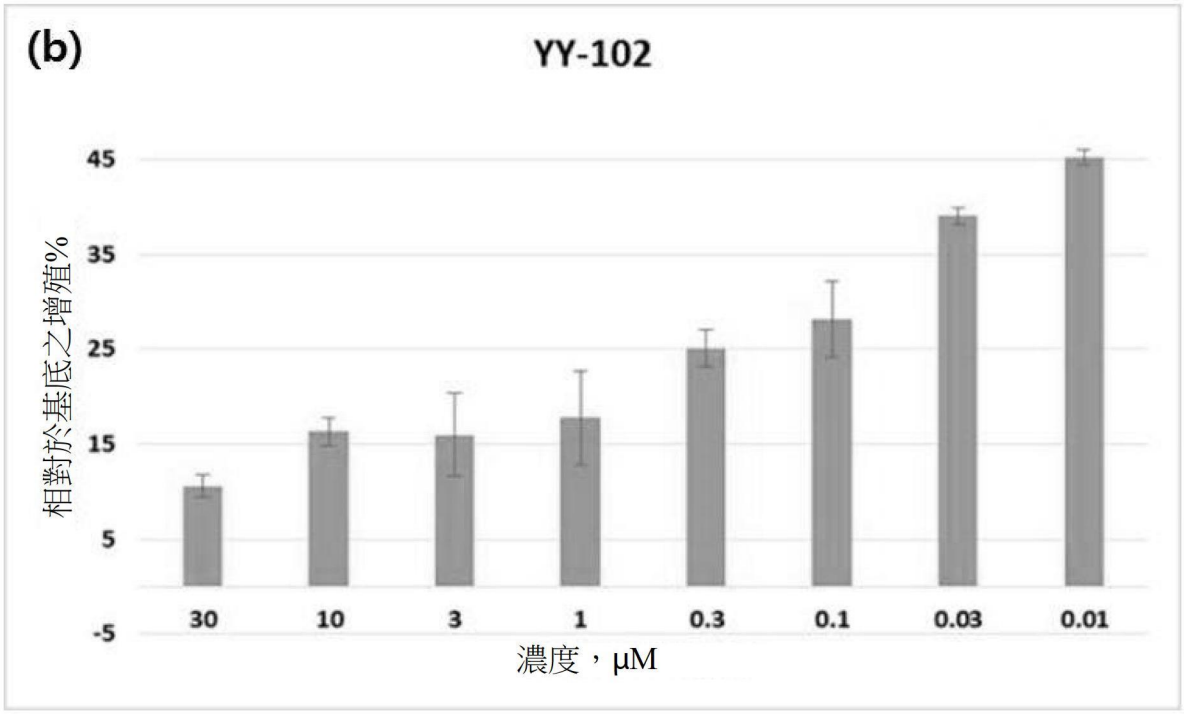
【圖25】


(a)
YY-101 7(48小時)之劑量反應
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

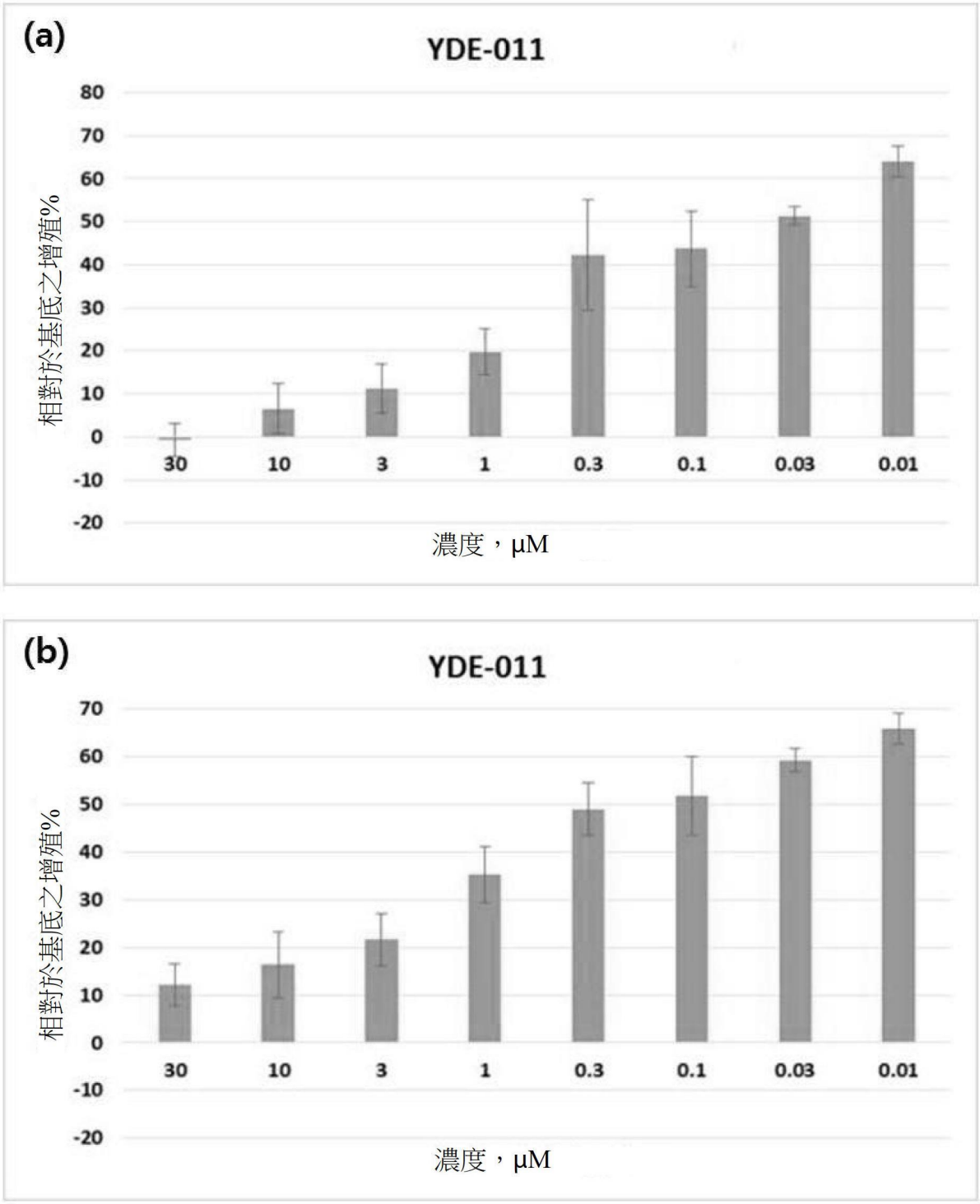

(b)
YY-101 (72小時)之劑量反應
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

【圖26】

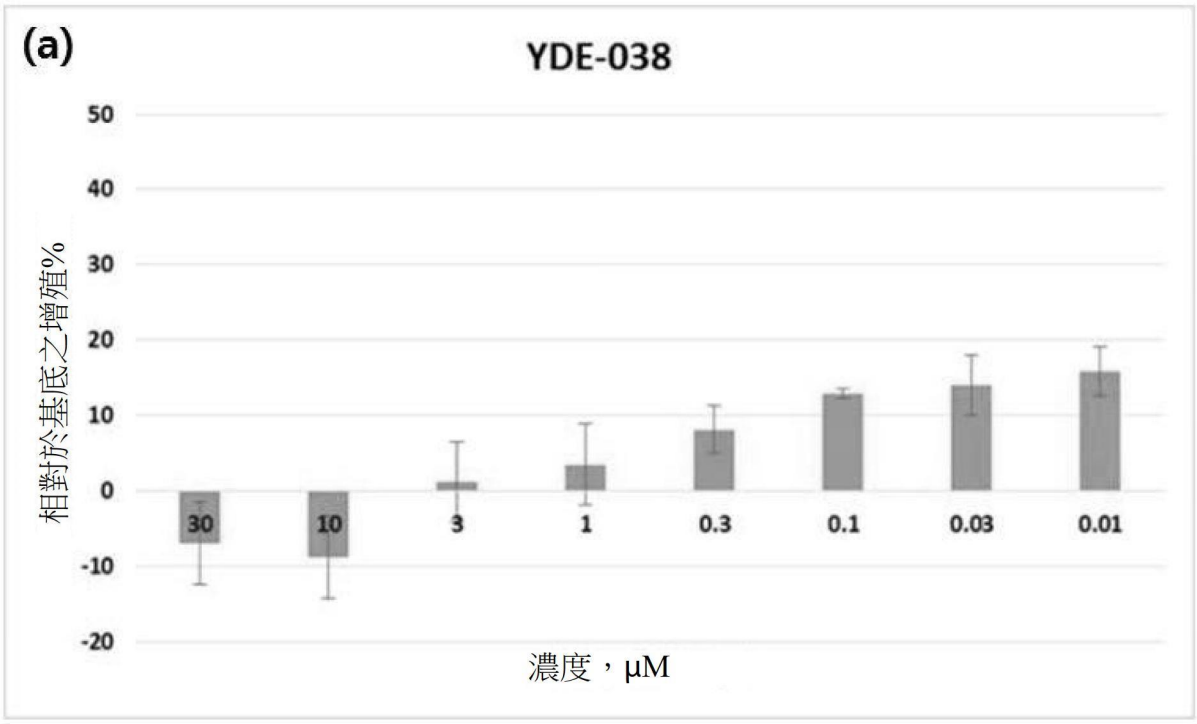

(a)
YY-102
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

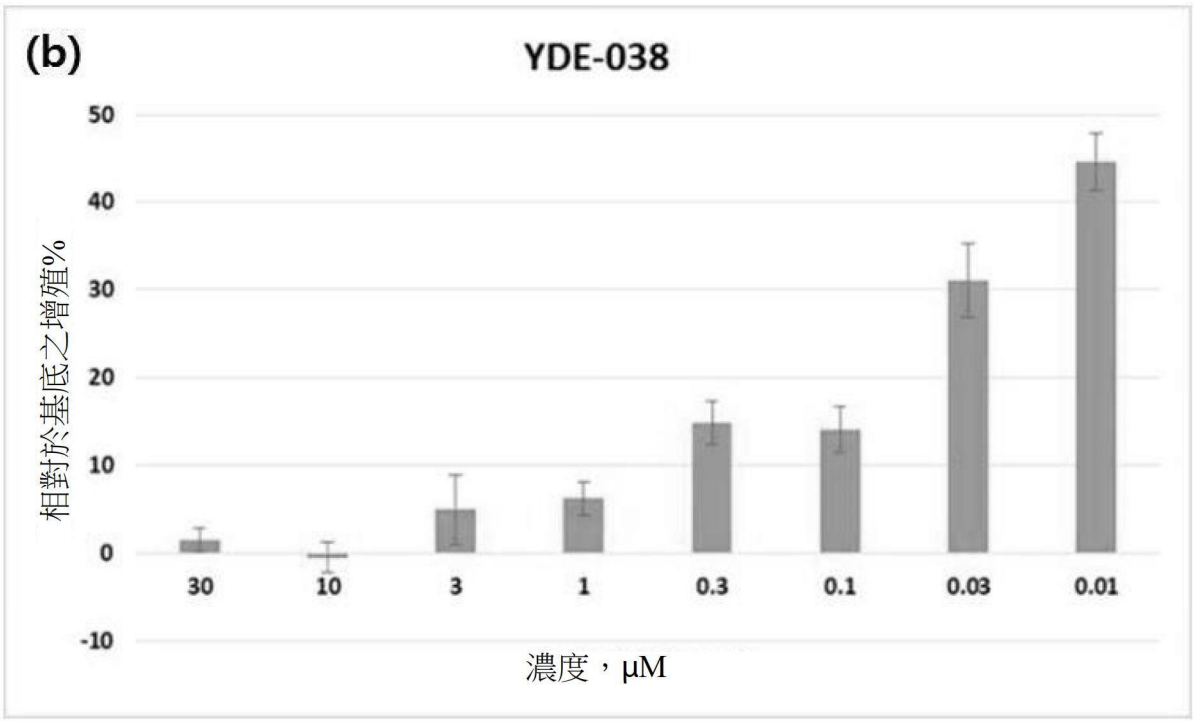

(b)
YY-102
45
35
25
15
5
-5
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

【圖27】

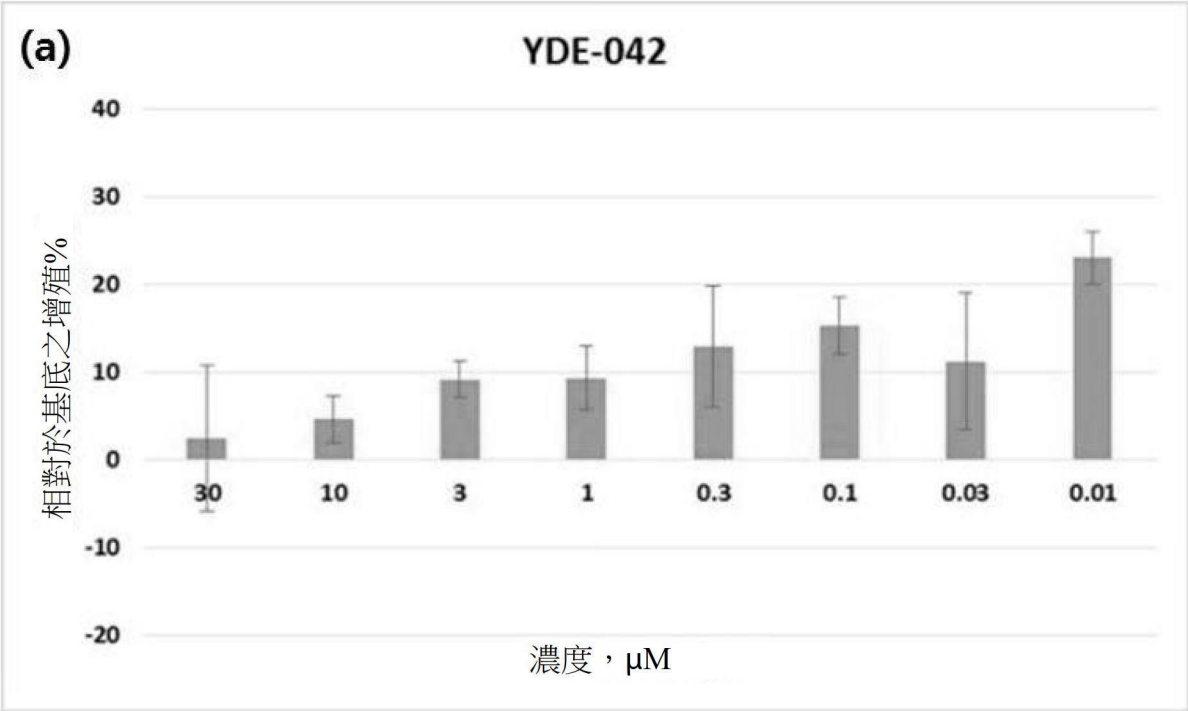

(a)
YDE-011
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM
(b)
YDE-011
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

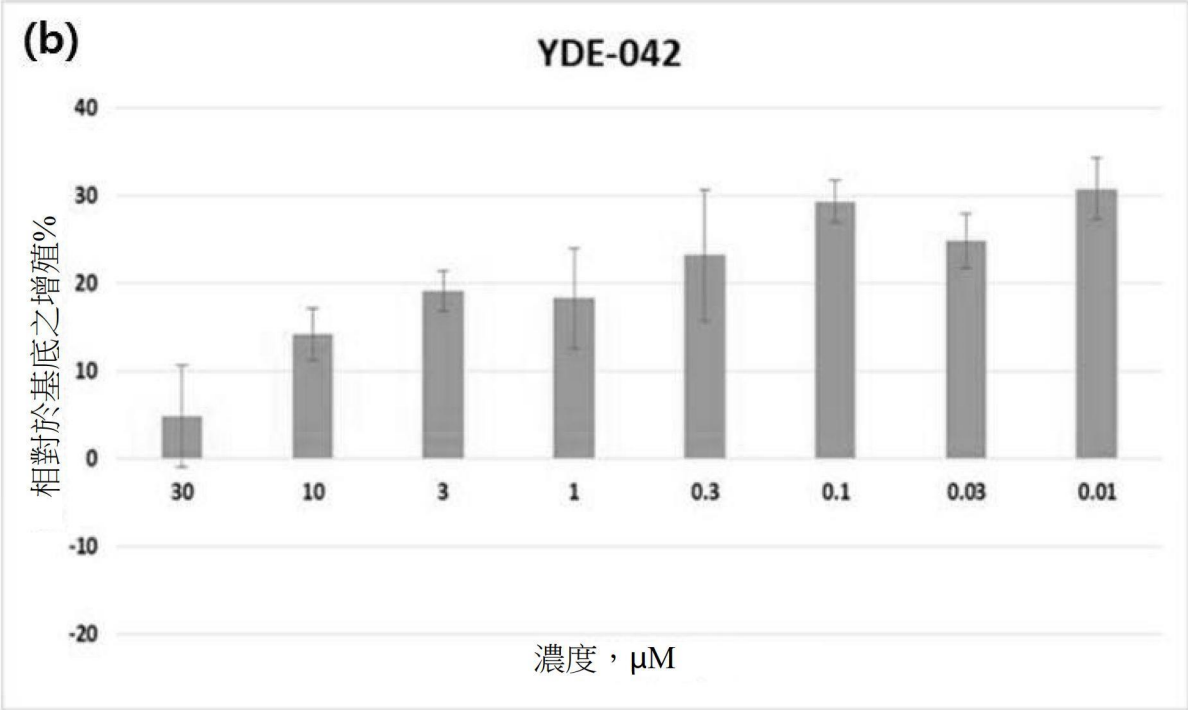
【圖28】


(a)
YDE-038
50
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

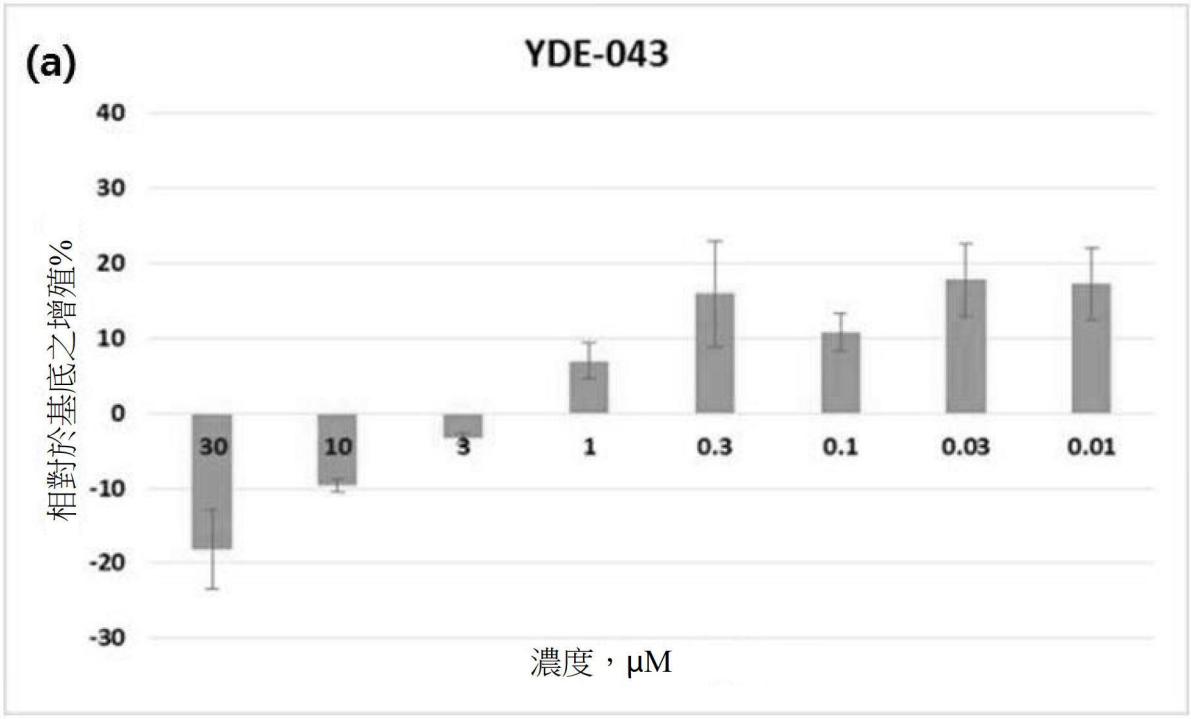

(b)
YDE-038
50
40
30
20
10
0
-10
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

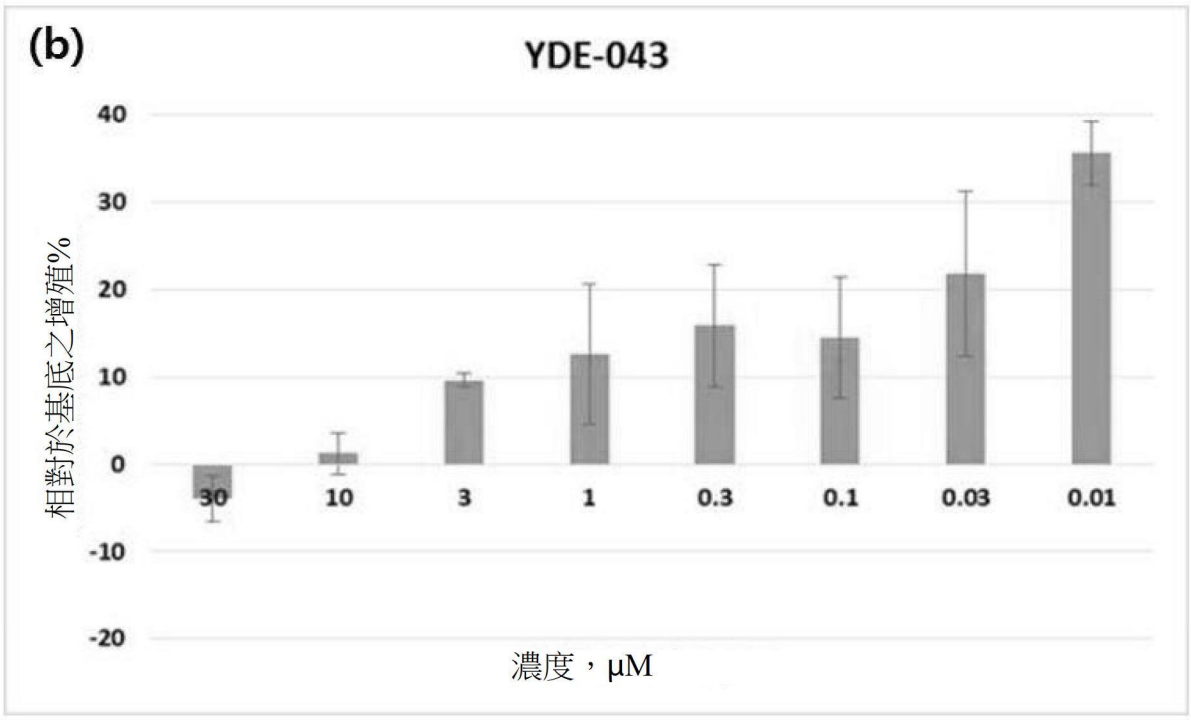
【圖29】


(a)
YDE-042
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

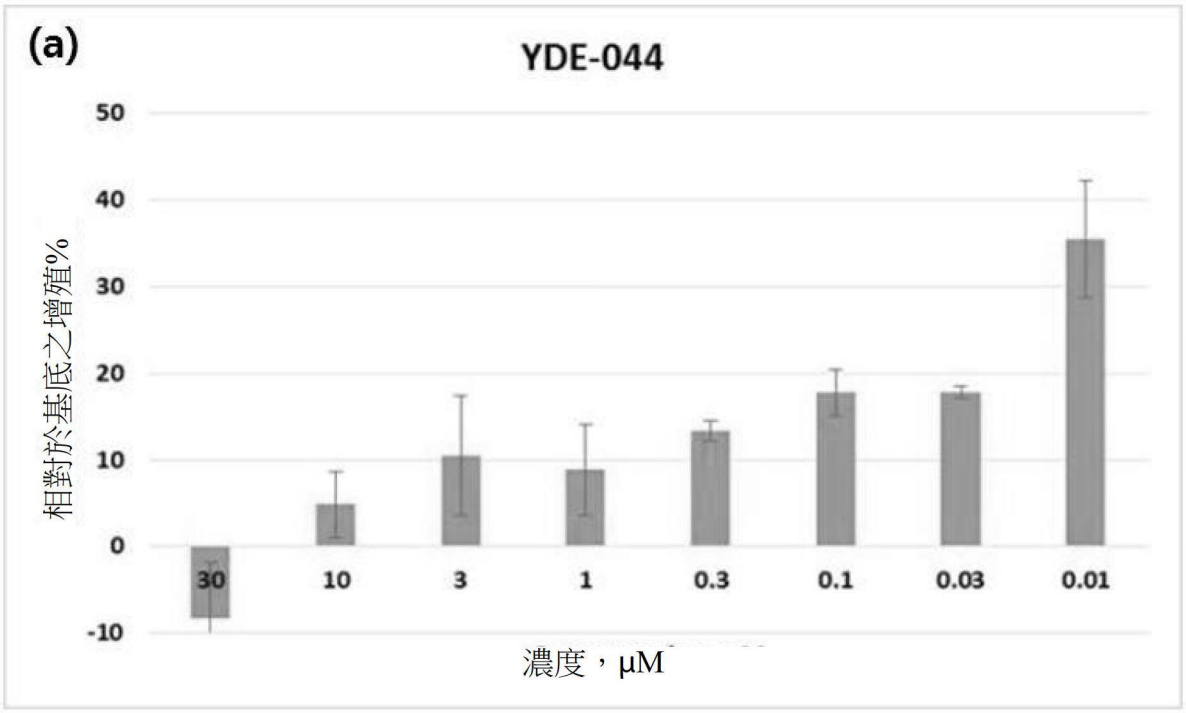

(b)
YDE-042
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

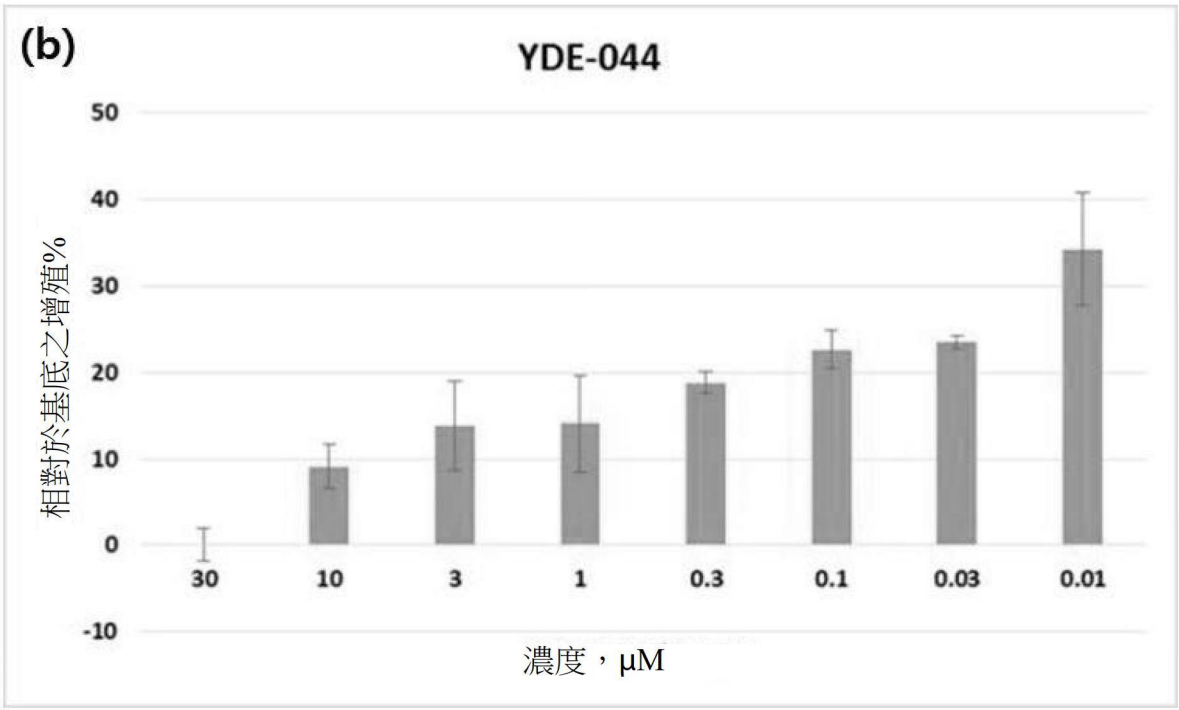
【圖30】


(a)
YDE-043
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

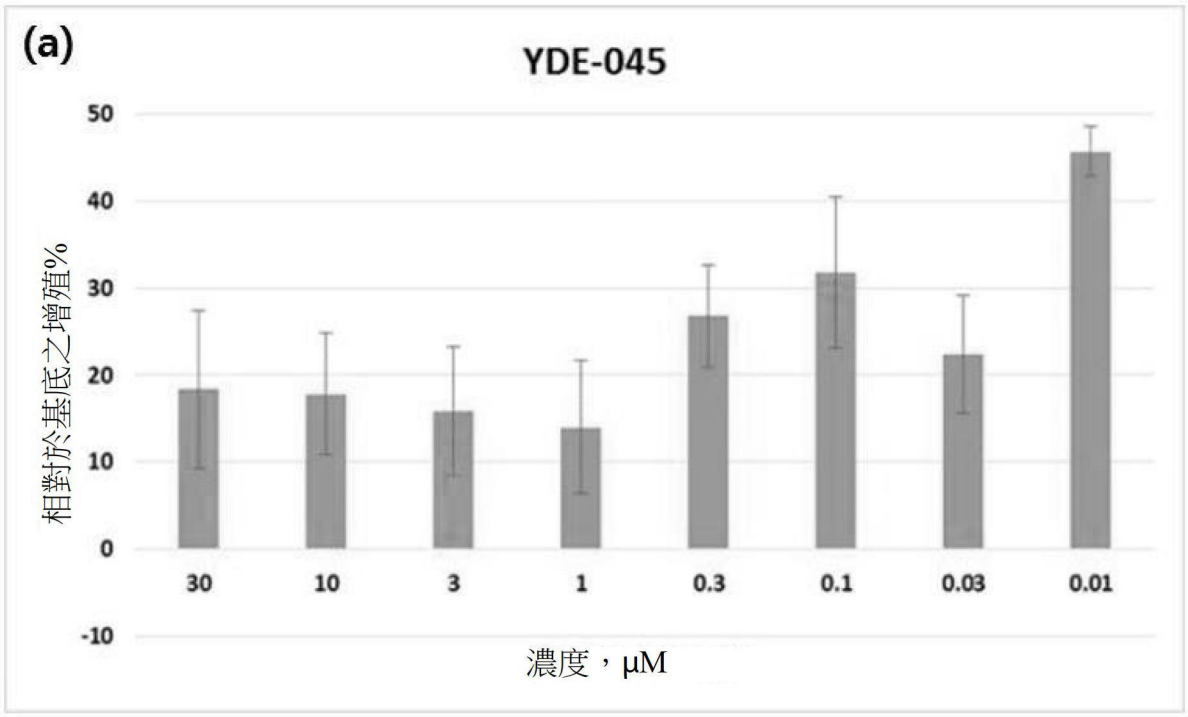

(b)
YDE-043
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

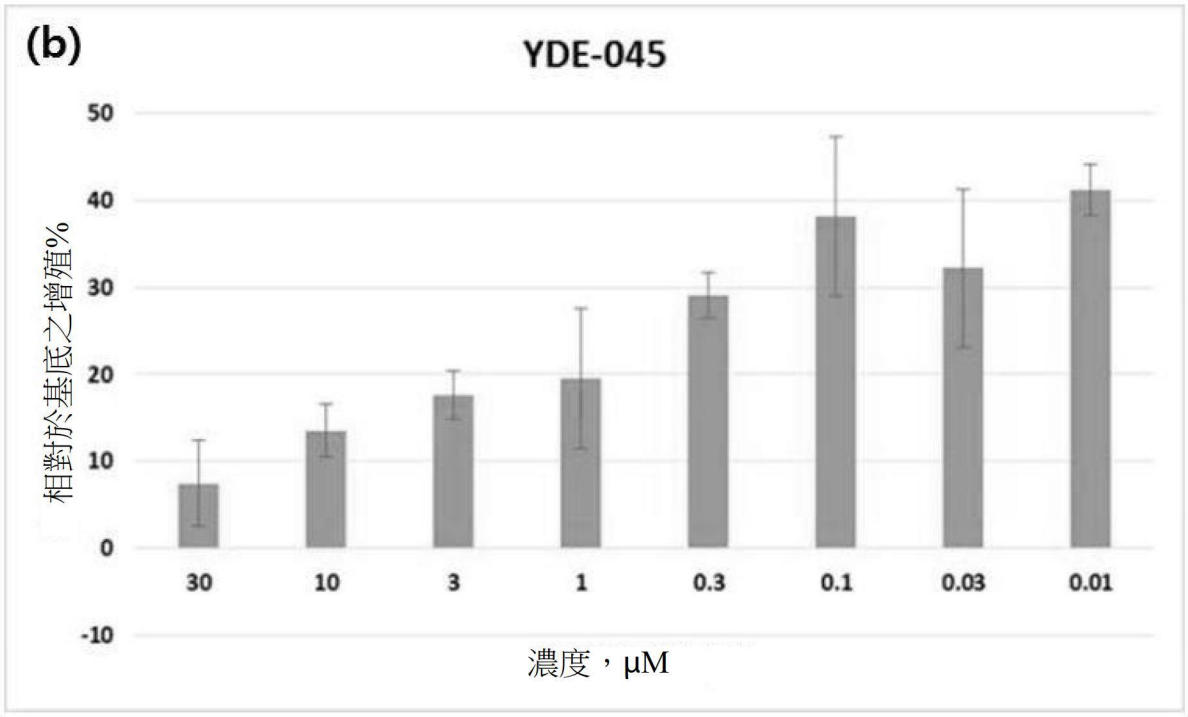
【圖31】


(a)
YDE-044
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

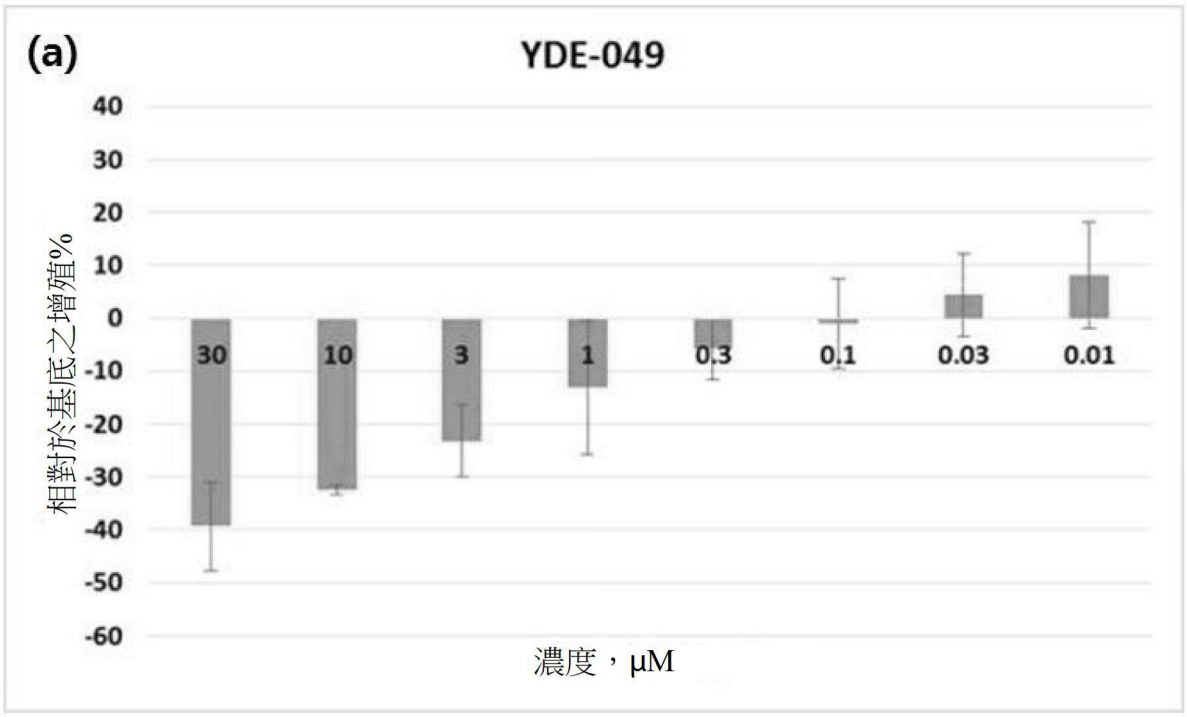

(b)
YDE-044
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

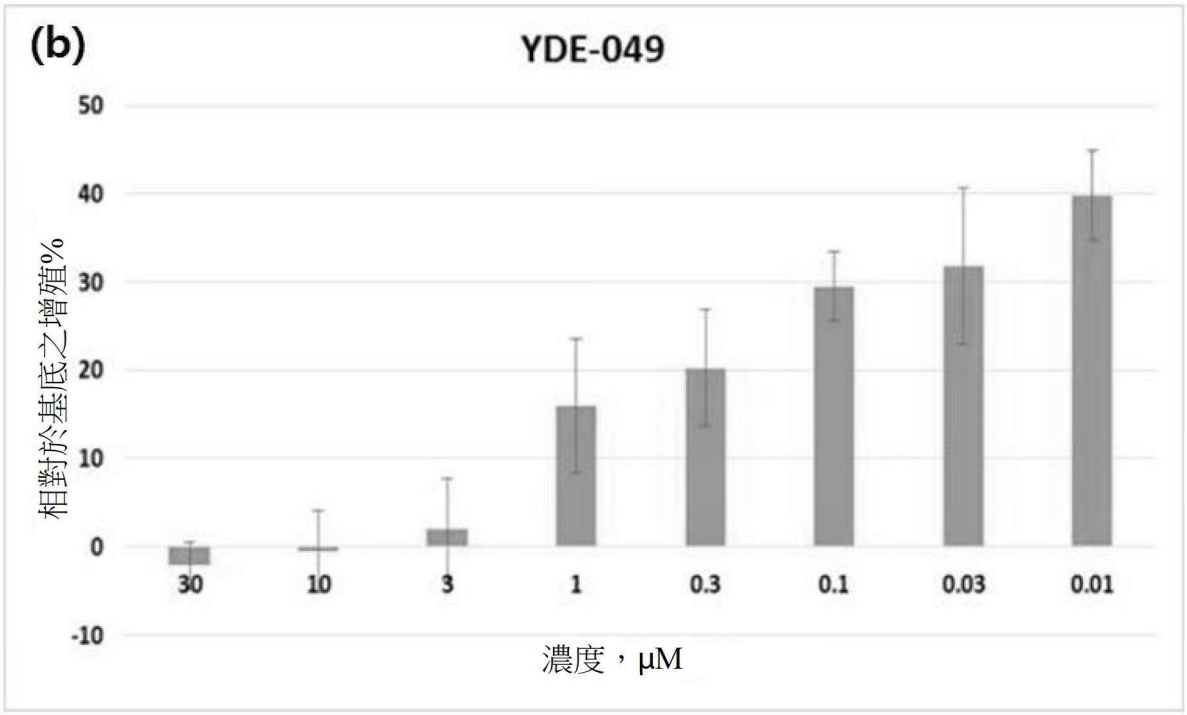
【圖32】


(a)
YDE-045
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

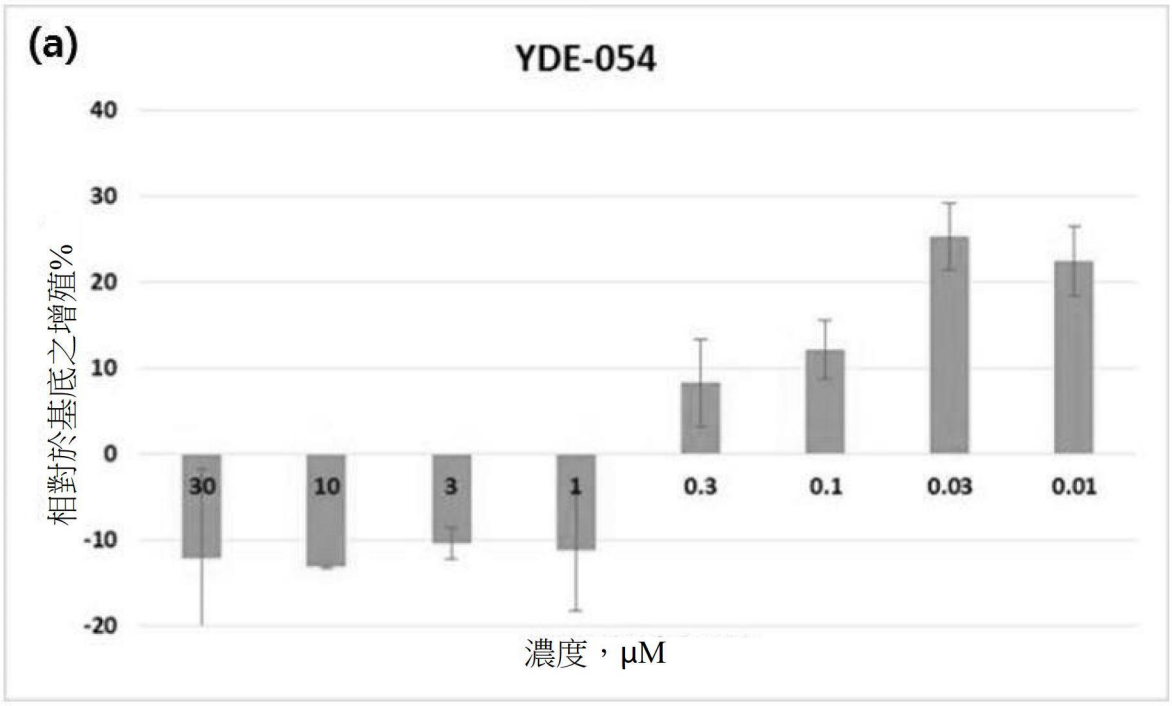

(b)
YDE-045
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

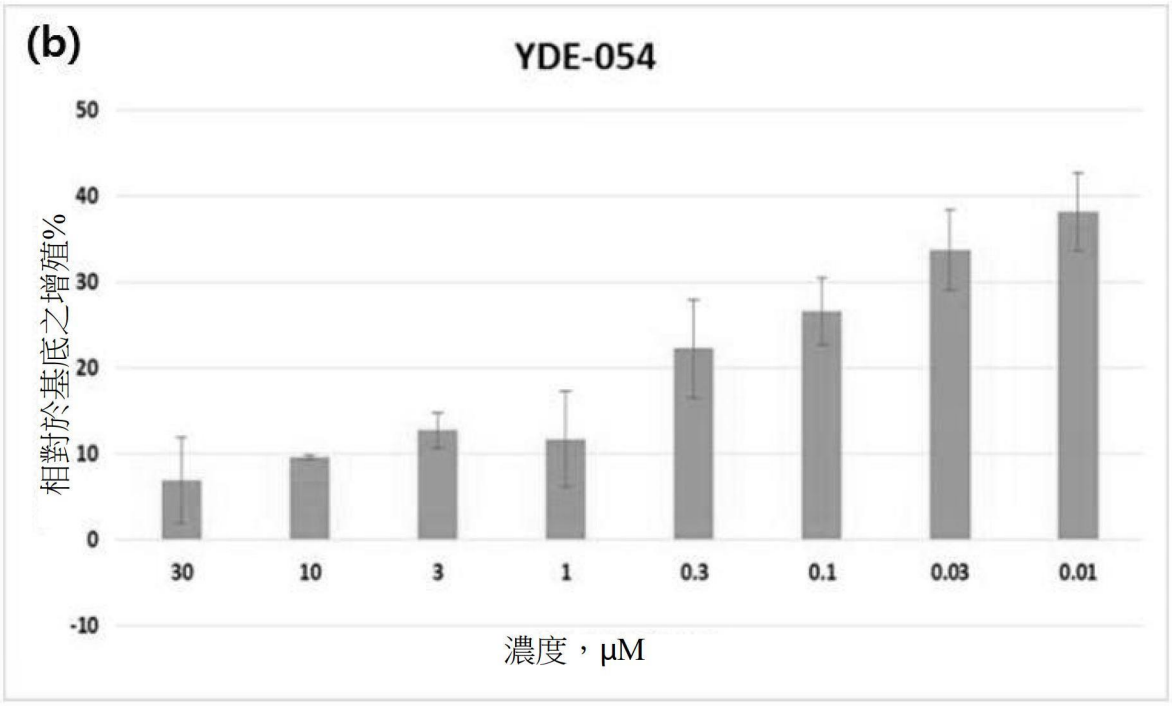
【圖33】


(a)
YDE-049
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

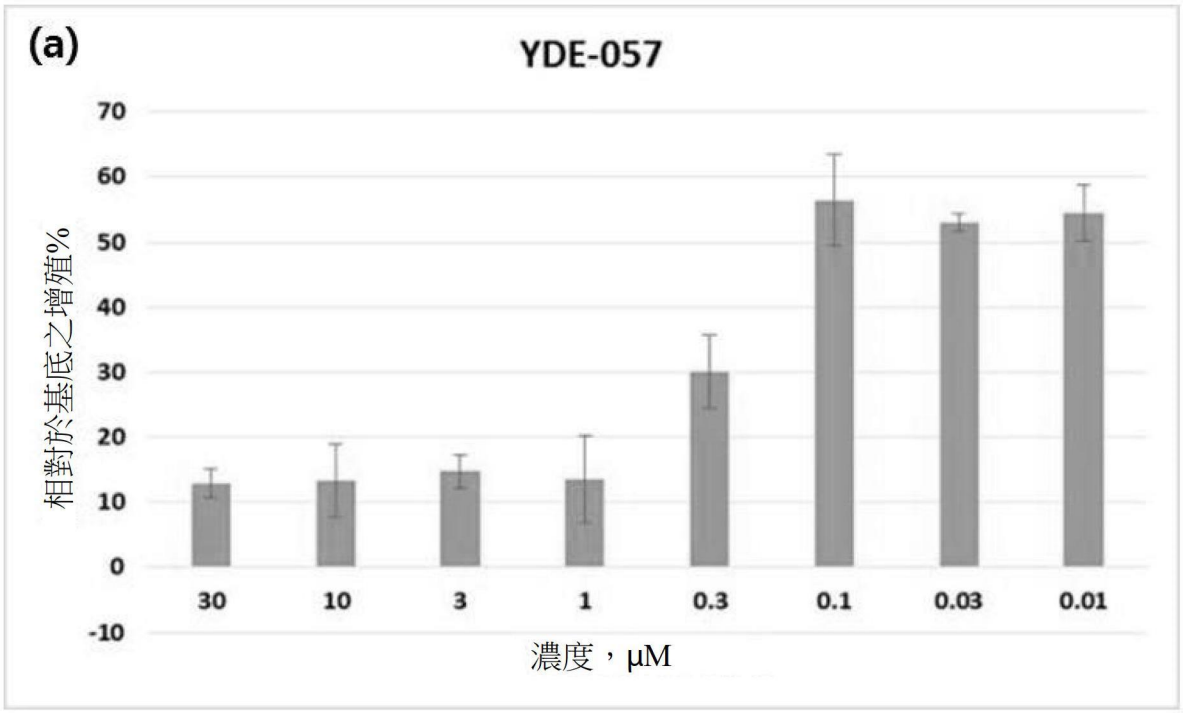

(b)
YDE-049
50
40
30
20
10
0
-10
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

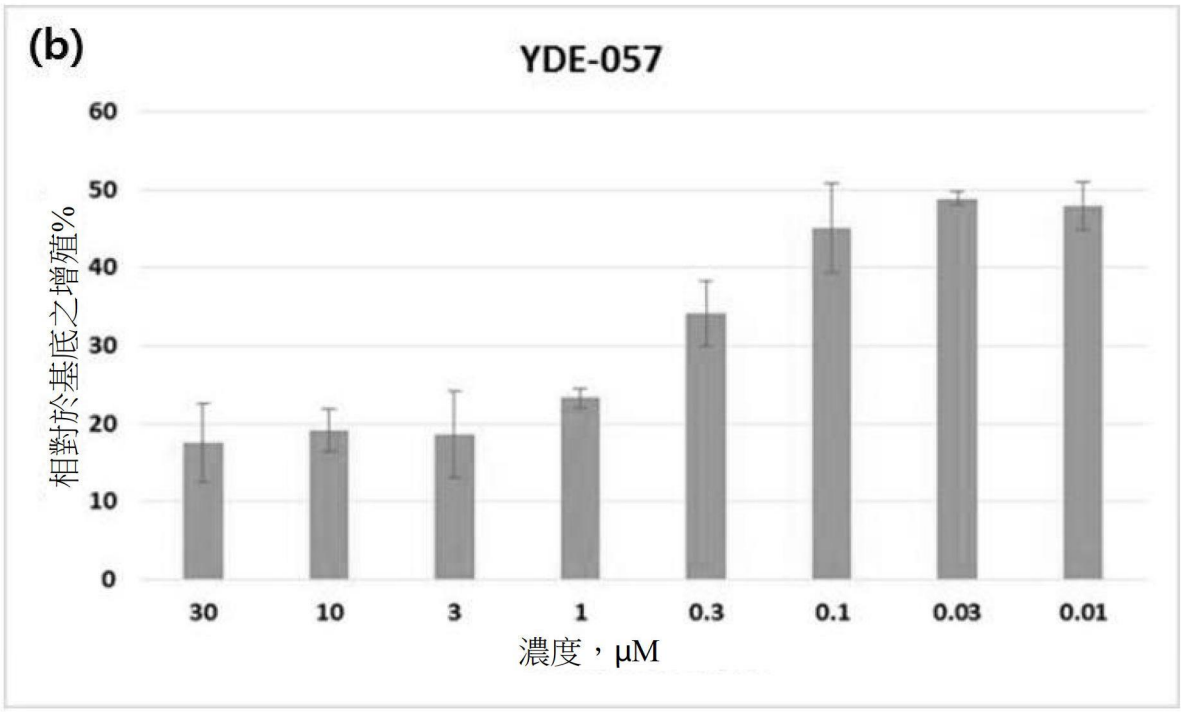
【圖34】


(a)
YDE-054
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

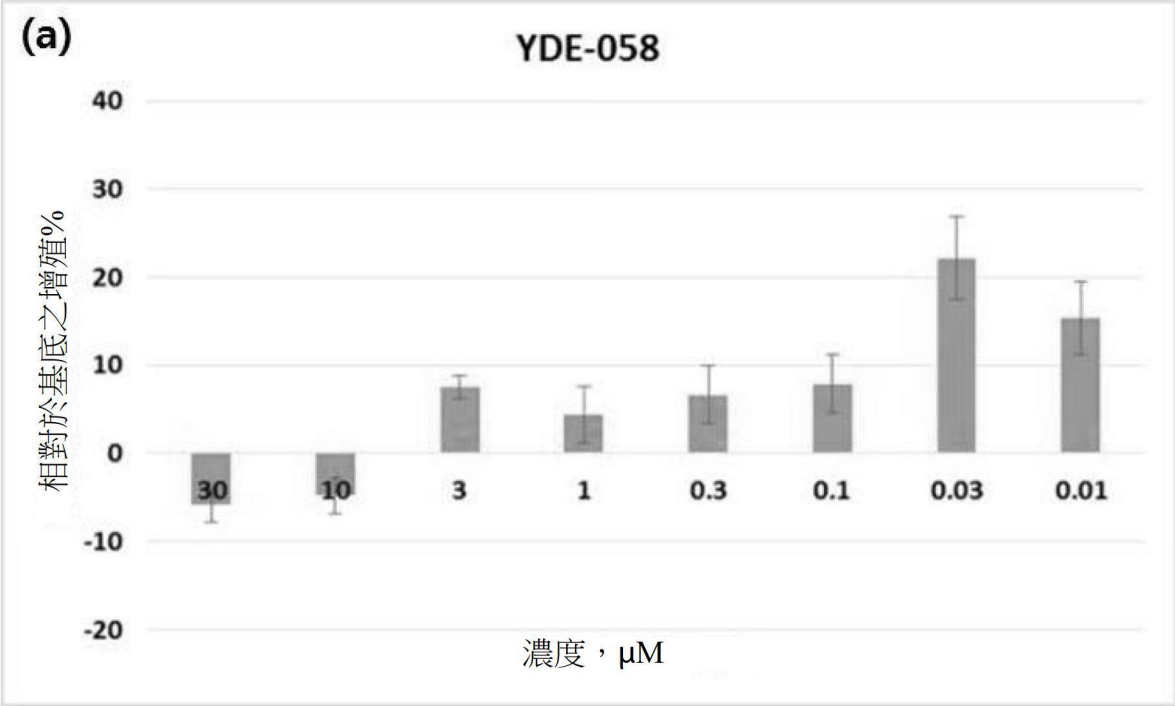

(b)
YDE-054
50
40
30
20
10
0
-10
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

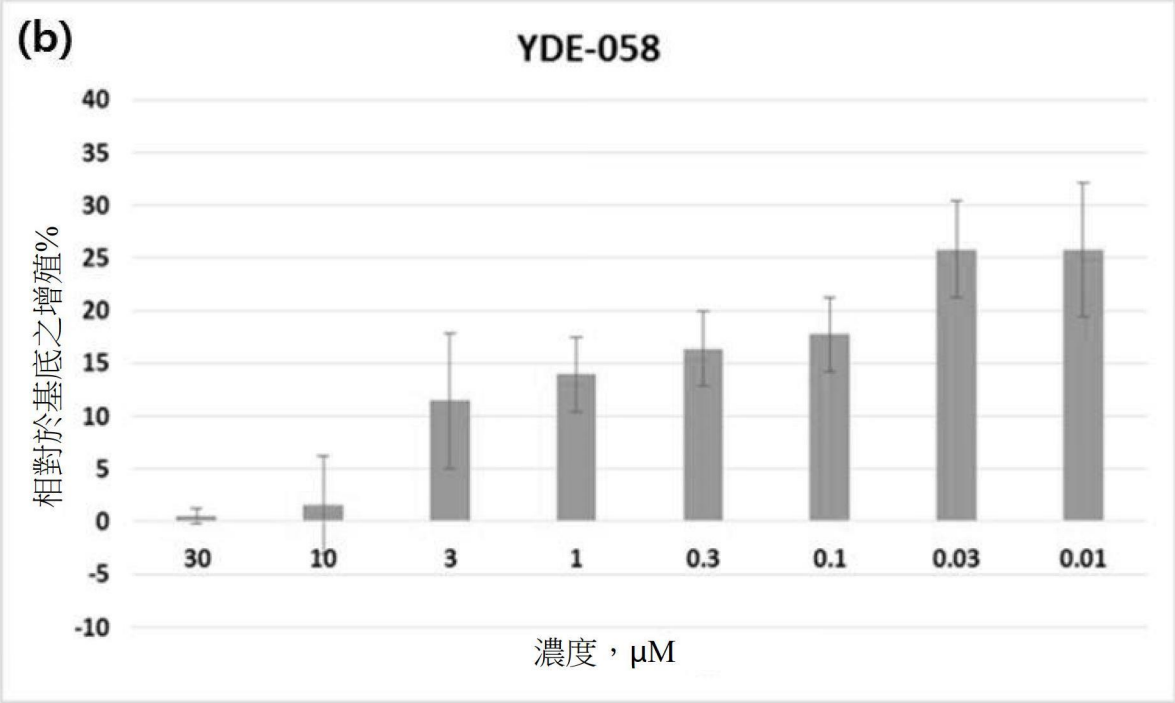
【圖35】


(a)
YDE-057
相對於基底之增殖%
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

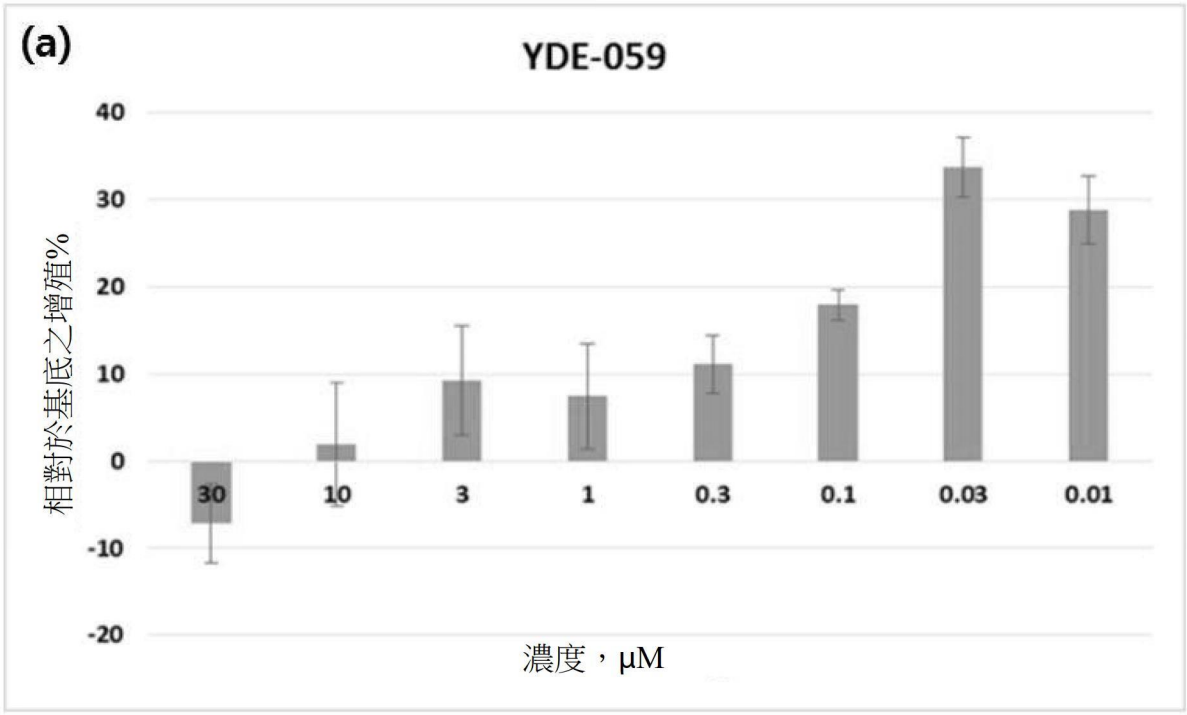

(b)
YDE-057
相對於基底之增殖%
60
50
40
30
20
10
0
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

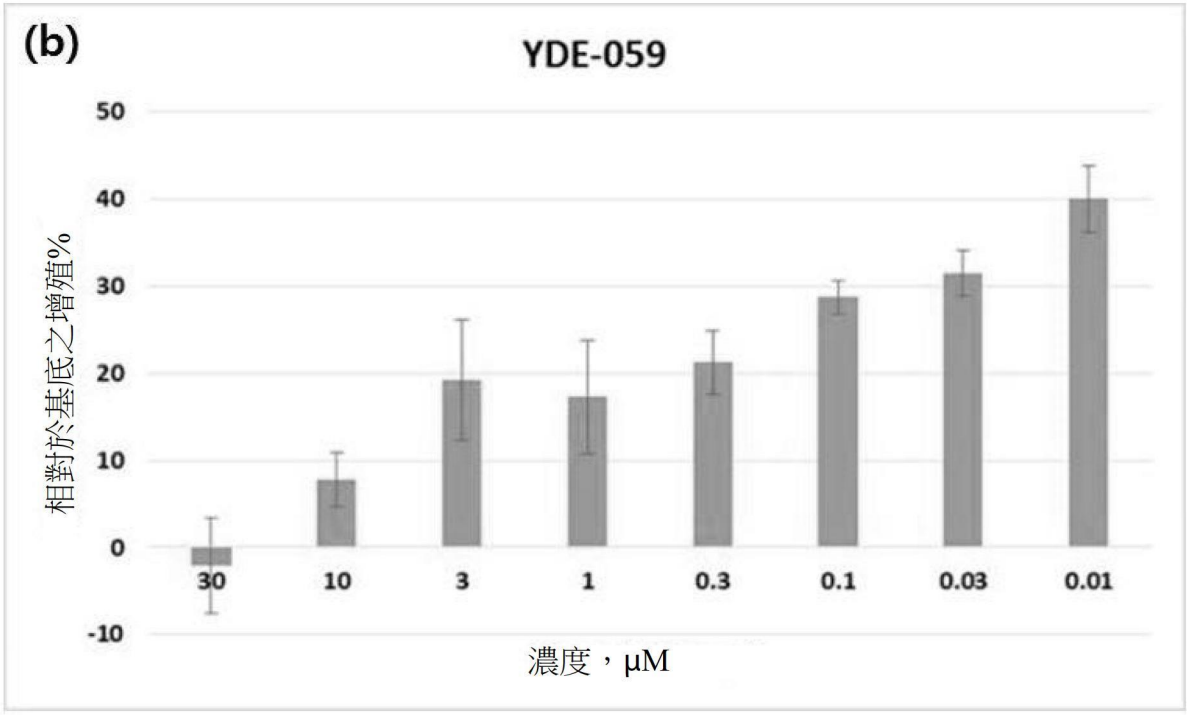
【圖36】


(a)
YDE-058
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

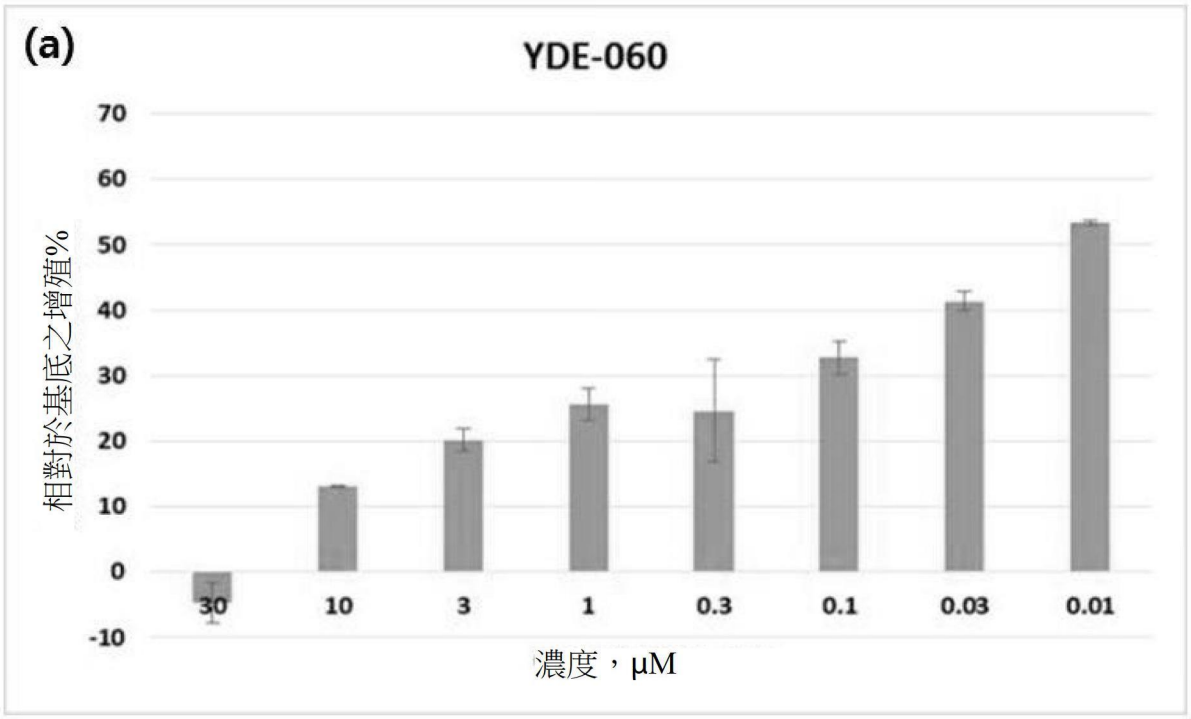

(b)
YDE-058
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
-10
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

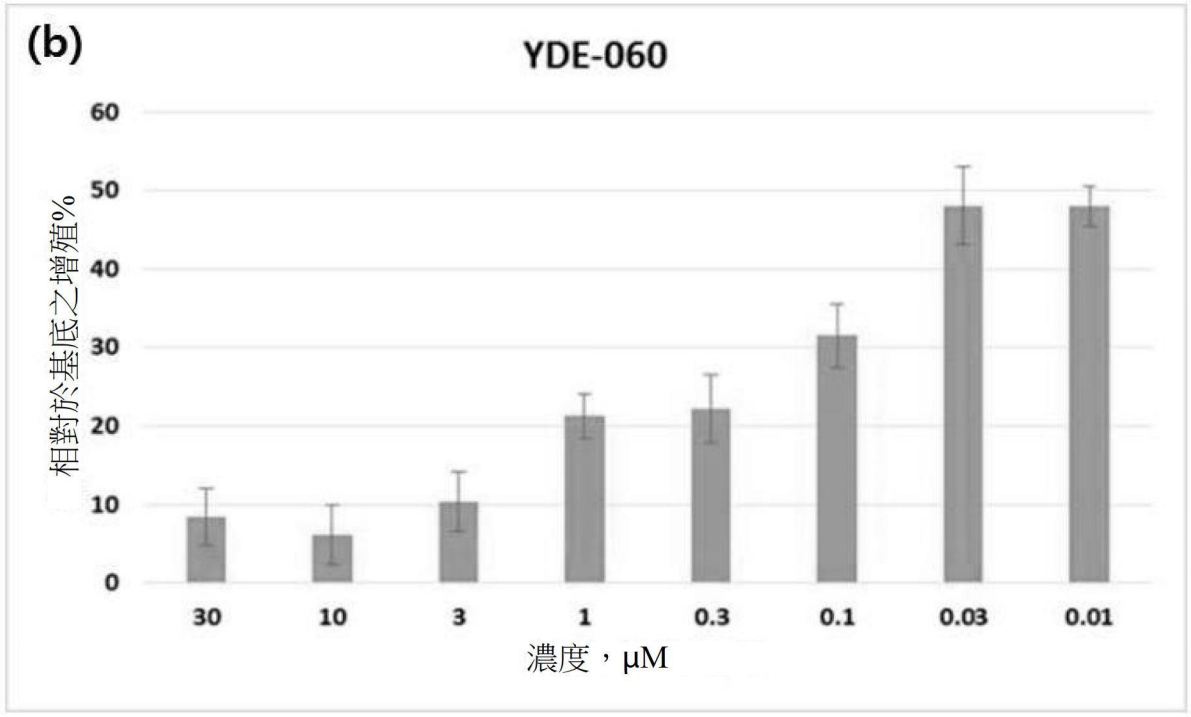
【圖37】


(a)
YDE-059
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

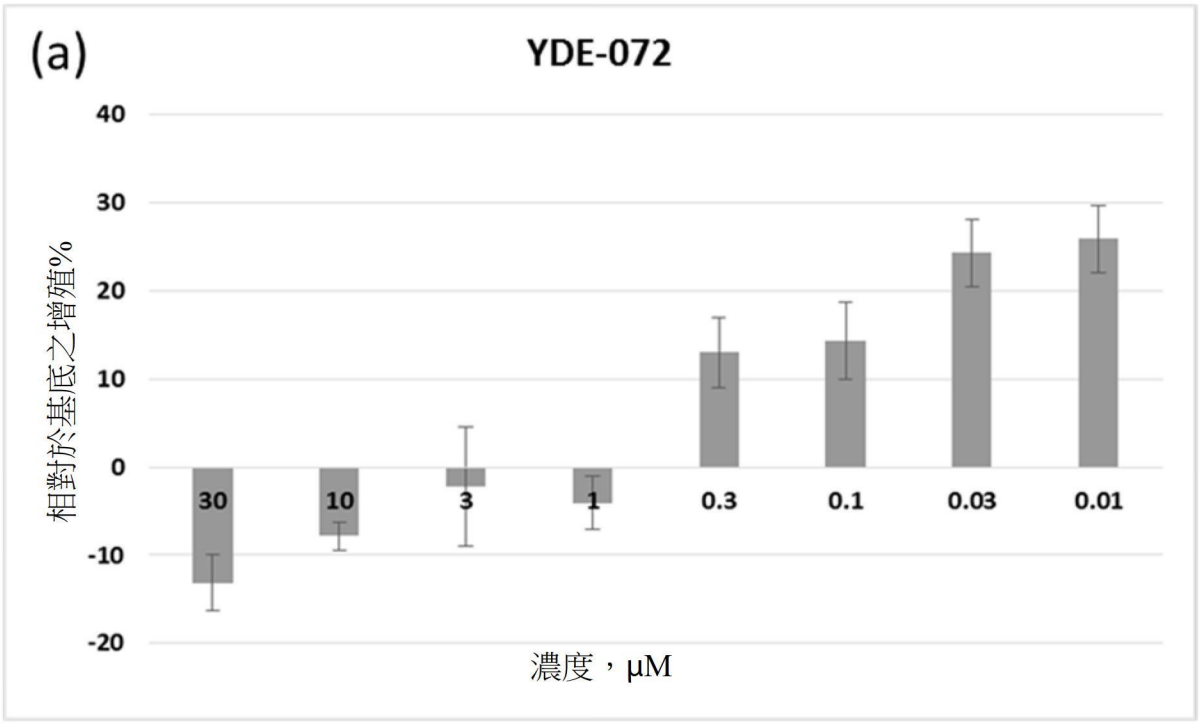

(b)
YDE-059
50
40
30
20
10
0
-10
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

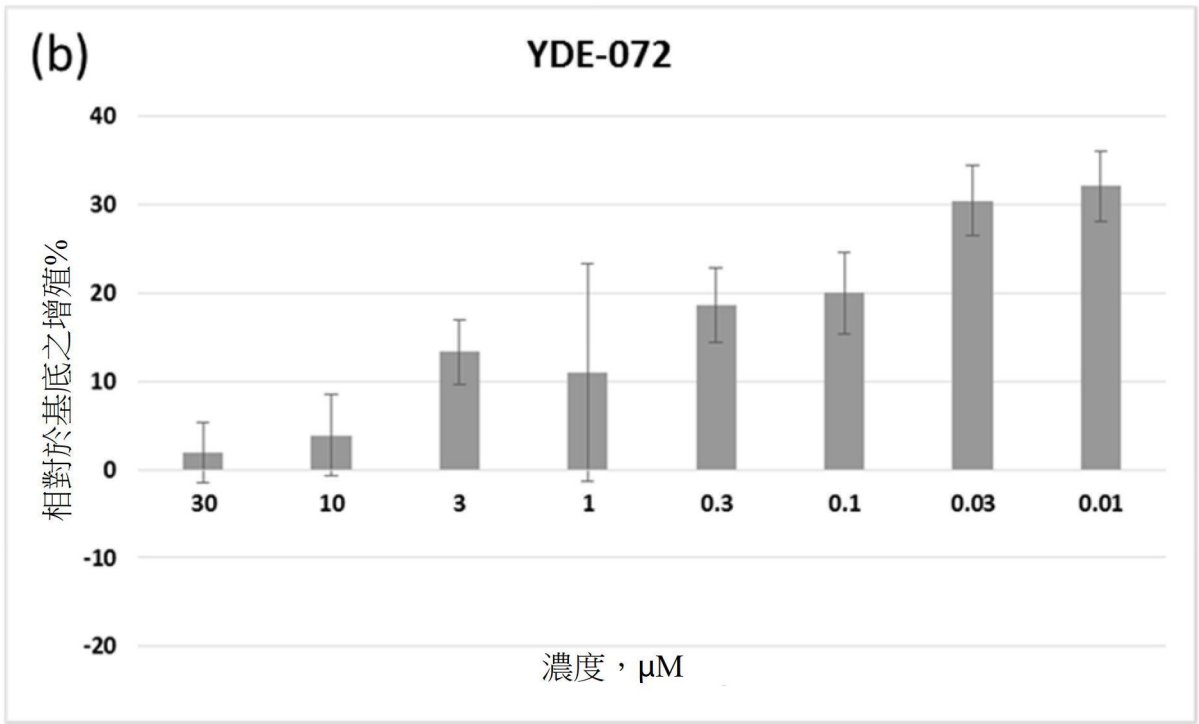
【圖38】


(a)
YDE-060
相對於基底之增殖%
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

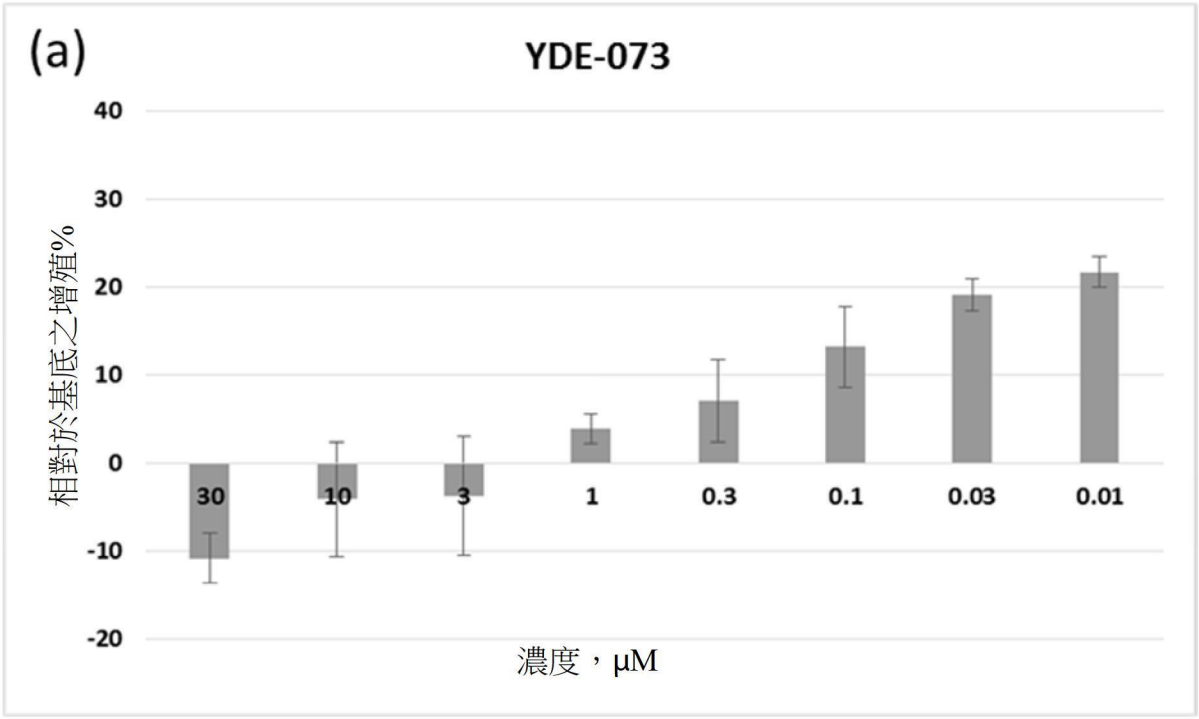

(b)
YDE-060
相對於基底之增殖%
60
50
40
30
20
10
0
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

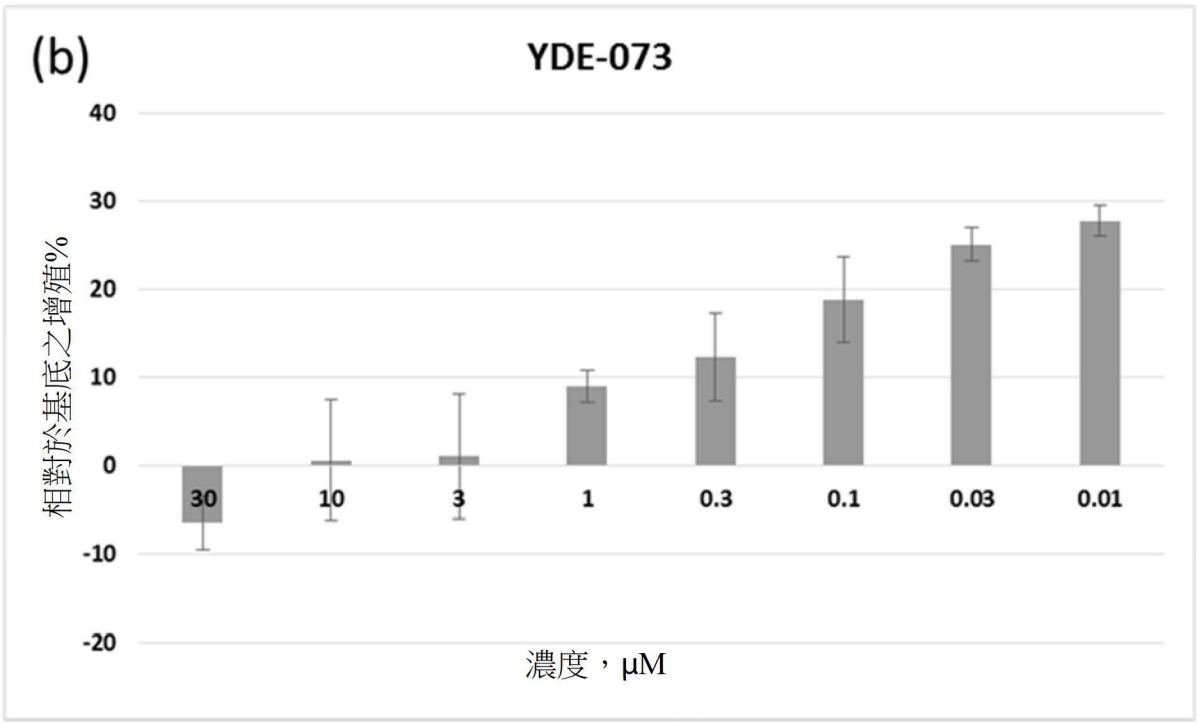
【圖39】


(a)
YDE-072
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

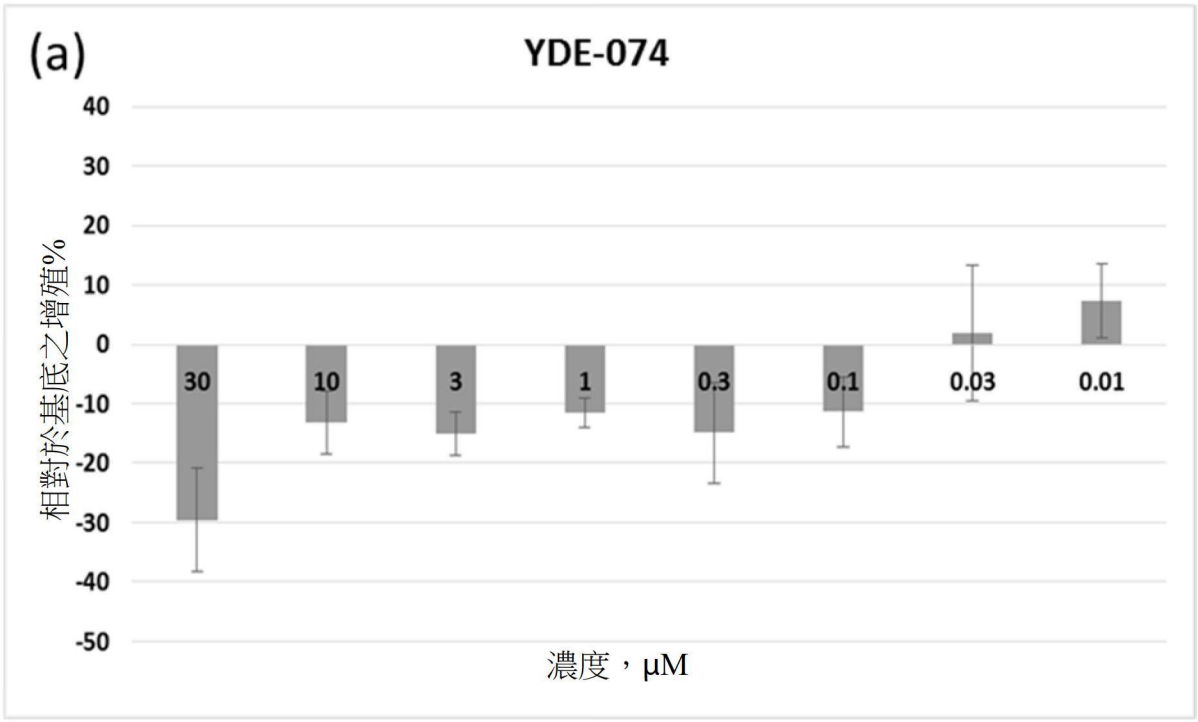

(b)
YDE-072
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

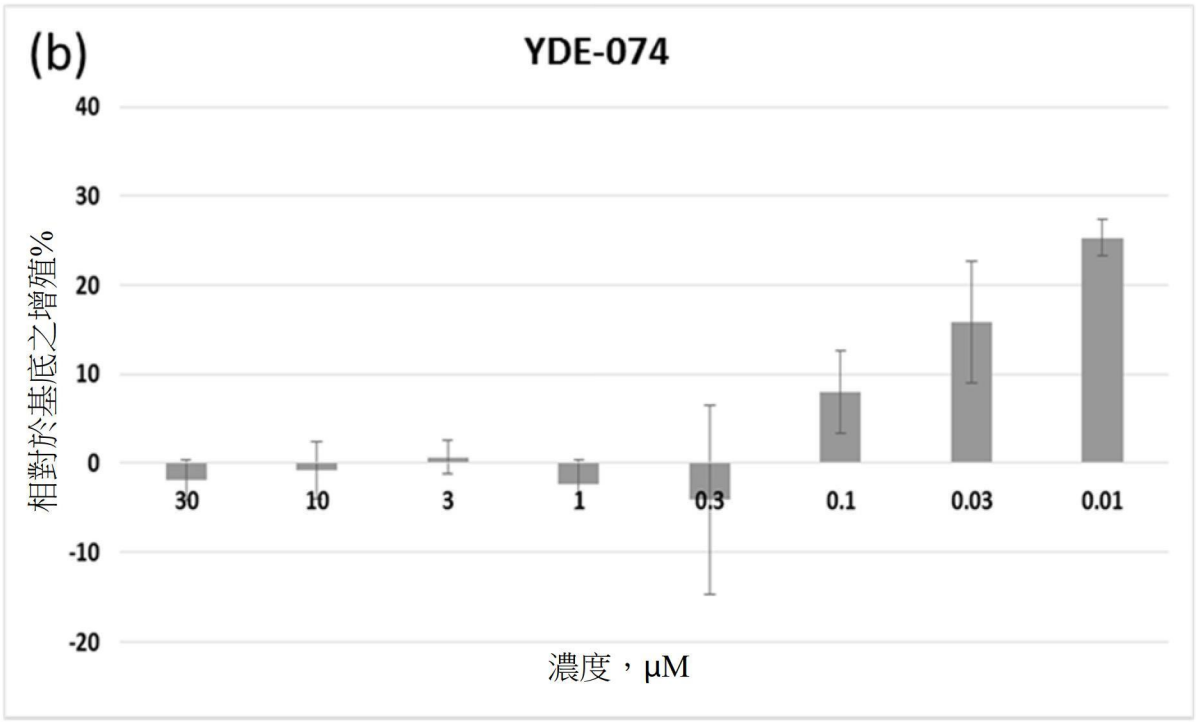
【圖40】


(a)
YDE-073
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

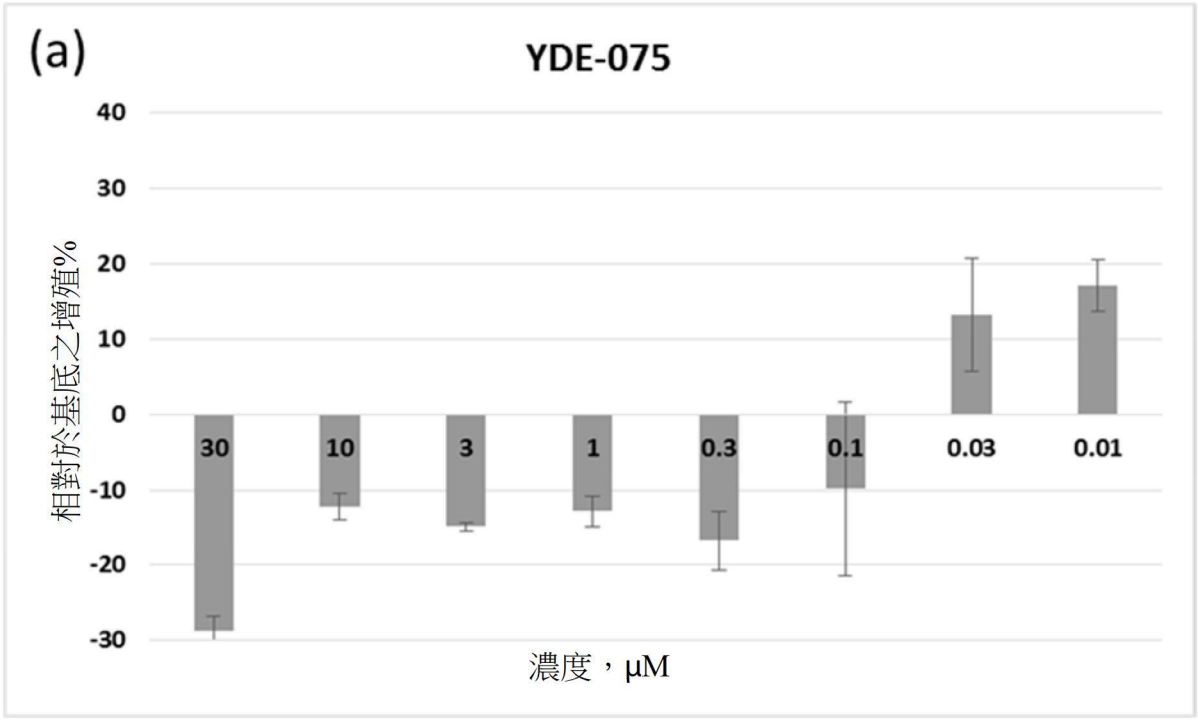

(b)
YDE-073
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

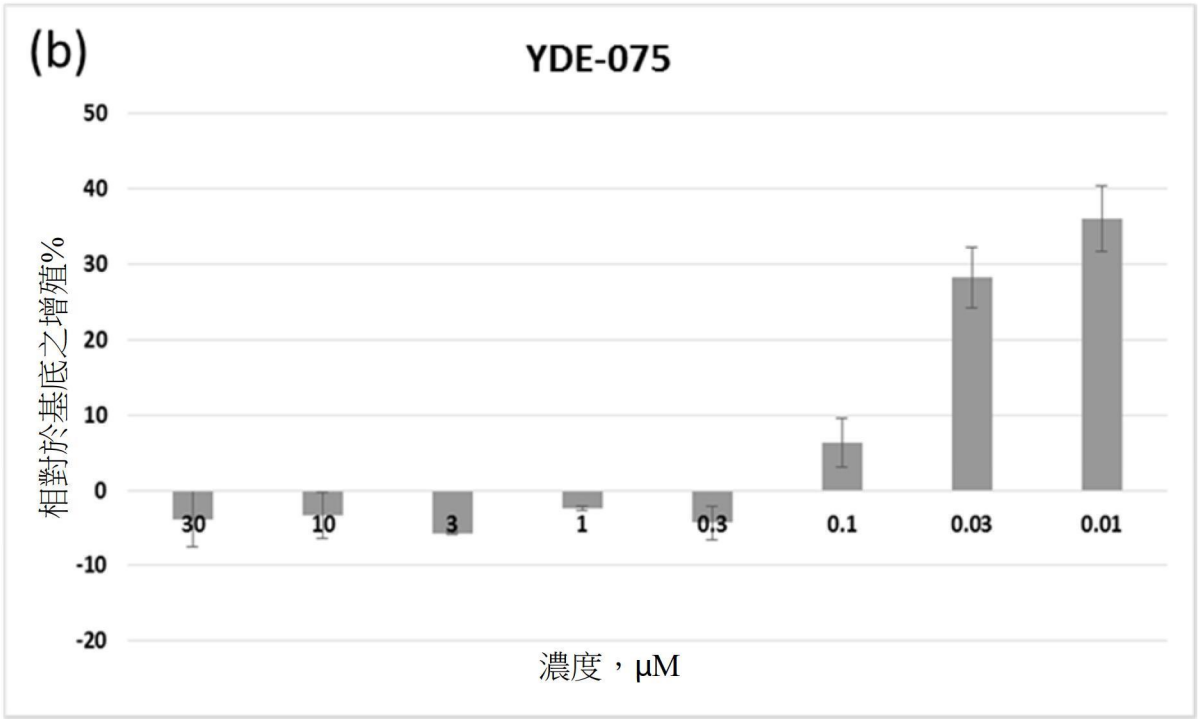
【圖41】


(a)
YDE-074
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

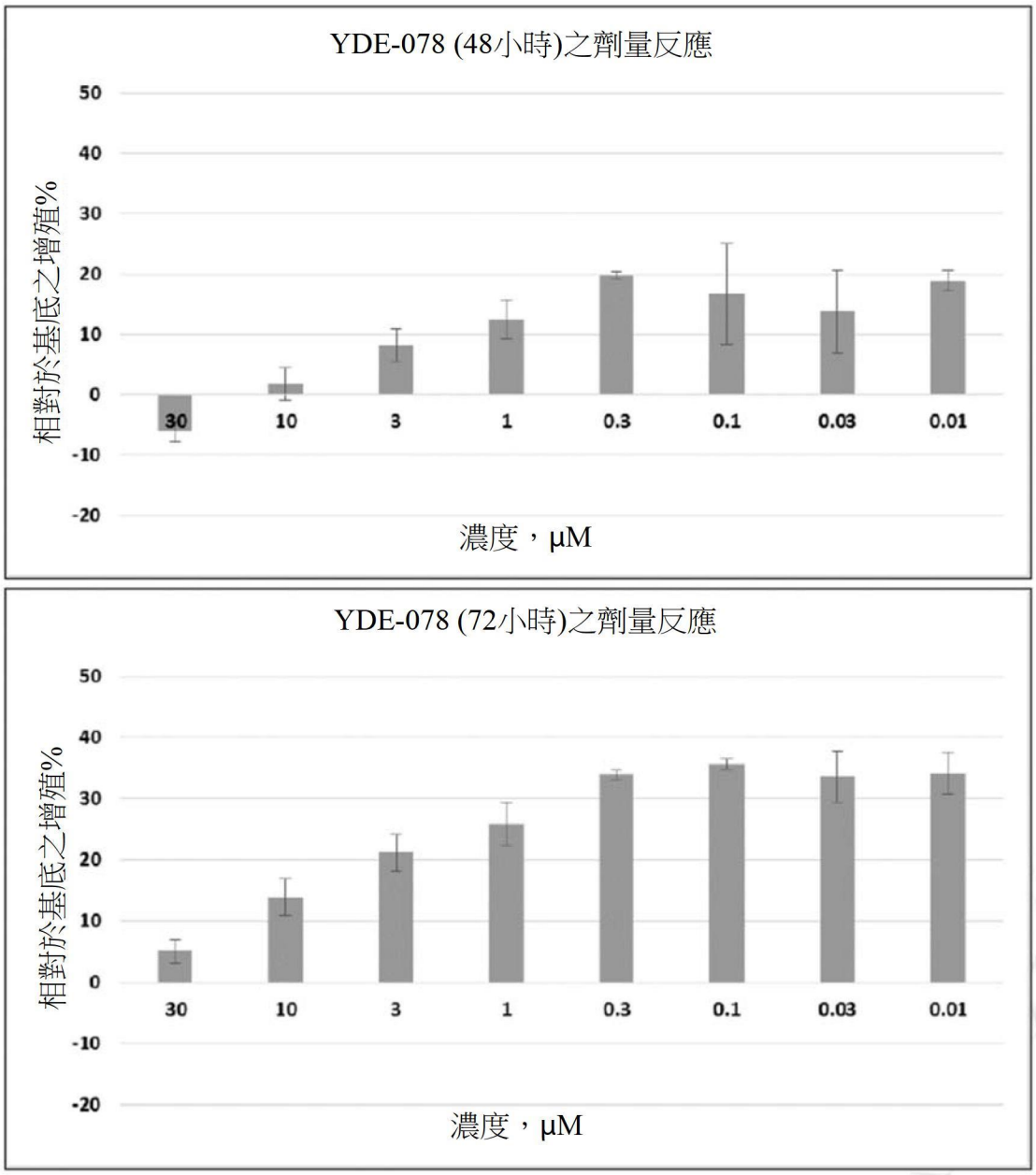

(b)
YDE-074
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

【圖42】

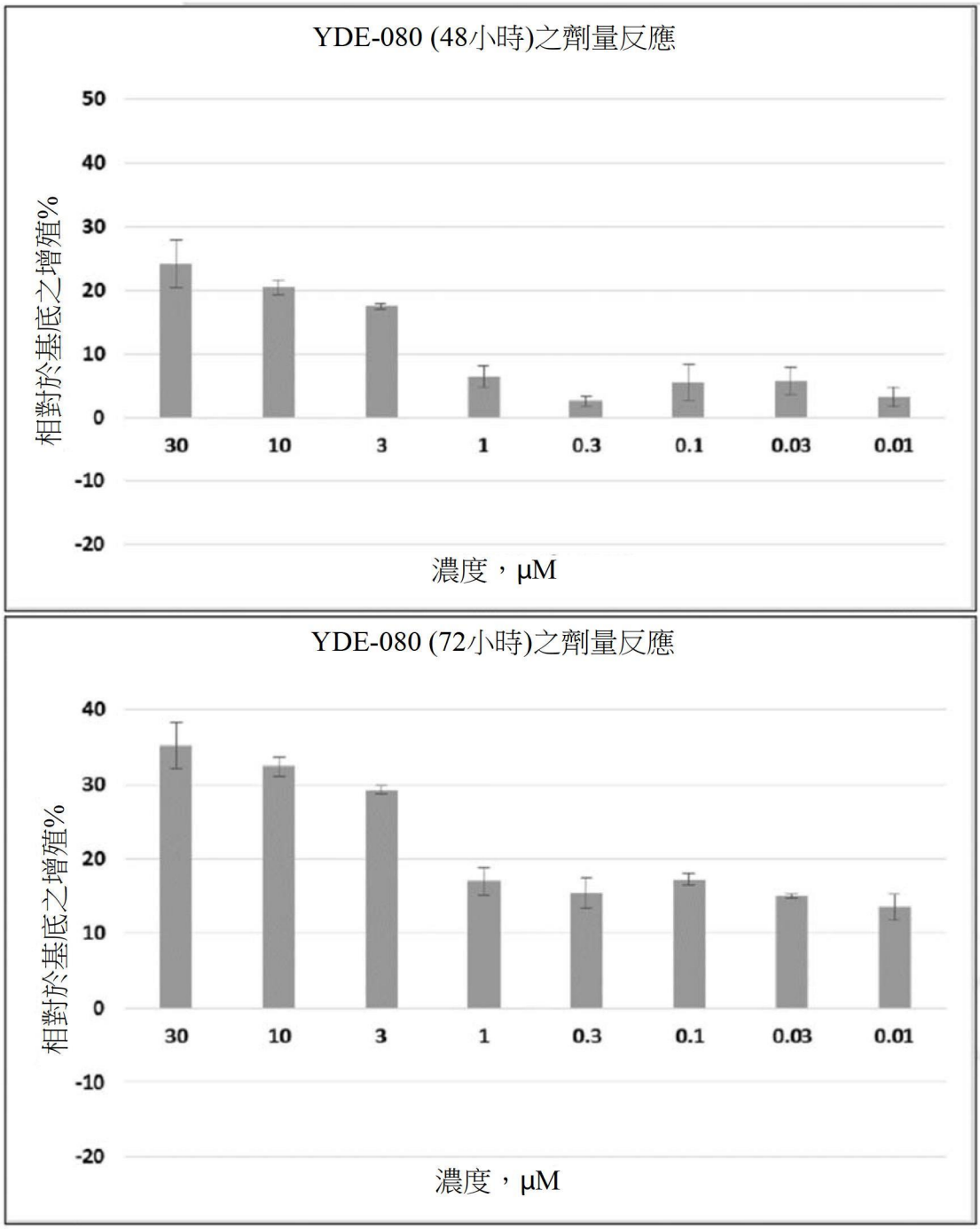

(a)
YDE-075
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM


(b)
YDE-075
50
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

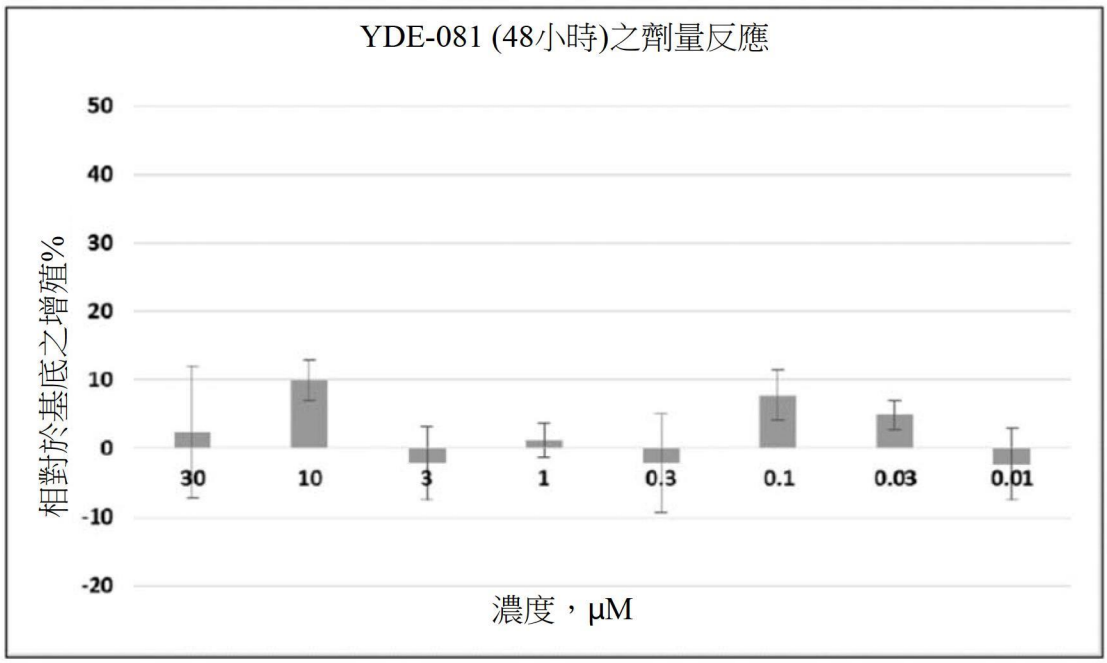
【圖43】

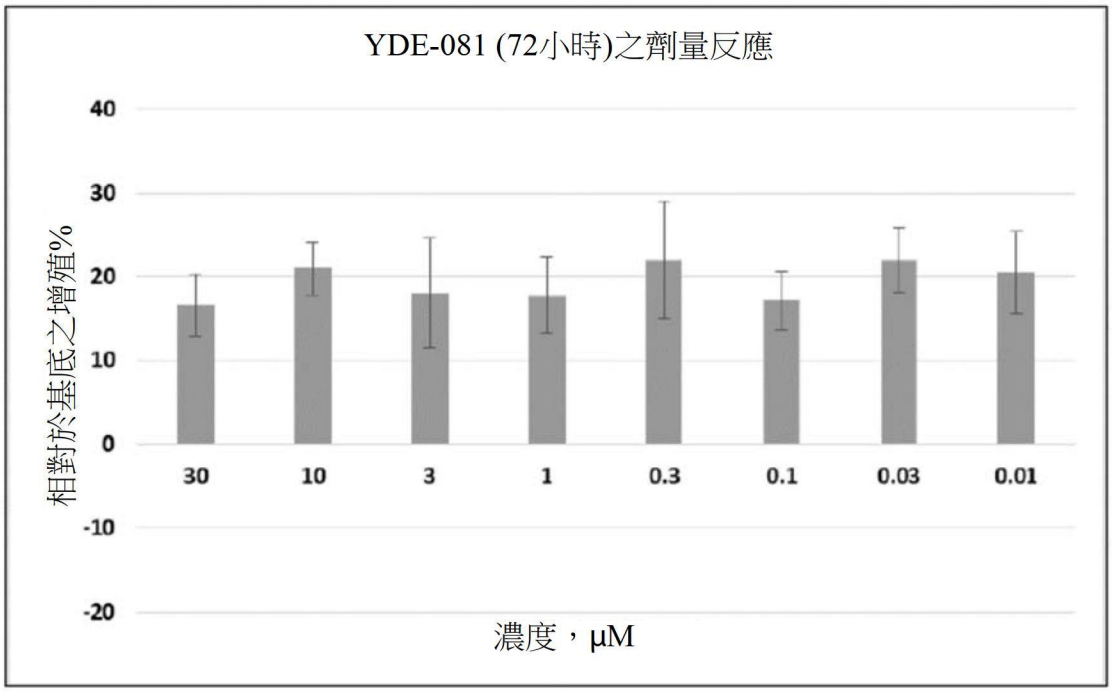

YDE-078 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM
YDE-078 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

【圖44】

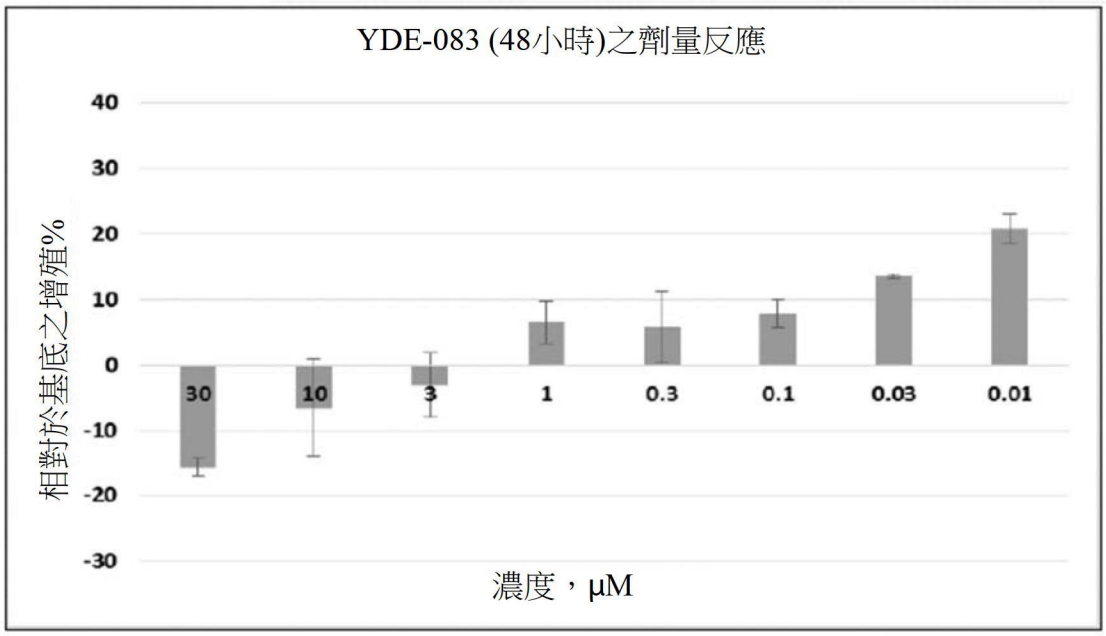

YDE-080 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM
YDE-080 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

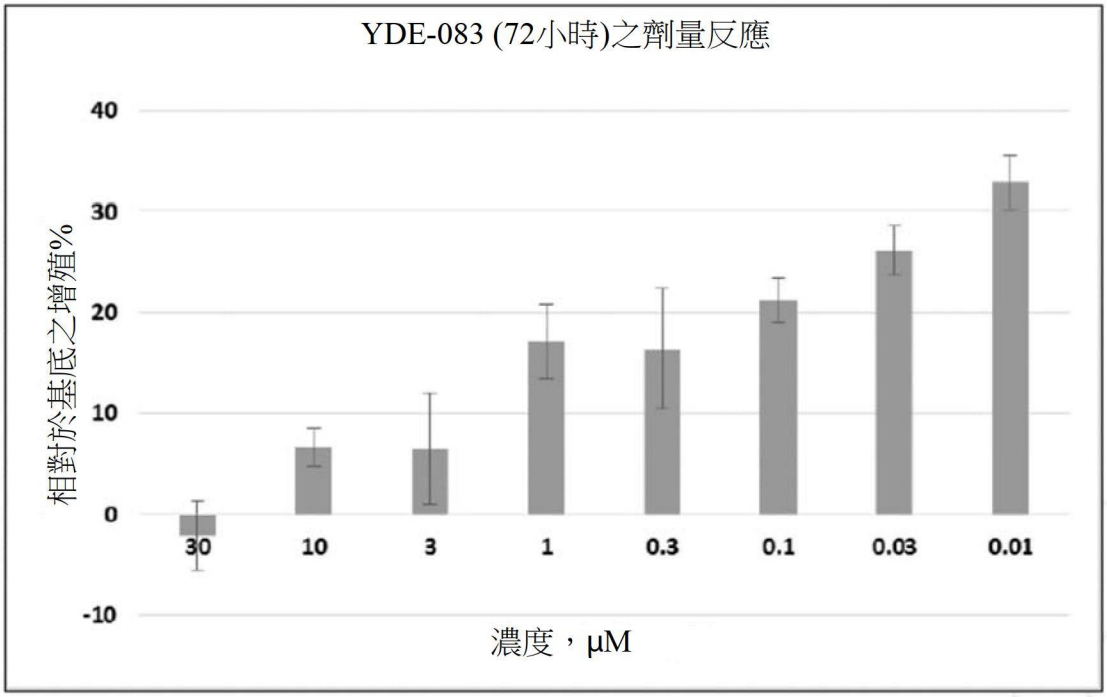
【圖45】


YDE-081 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

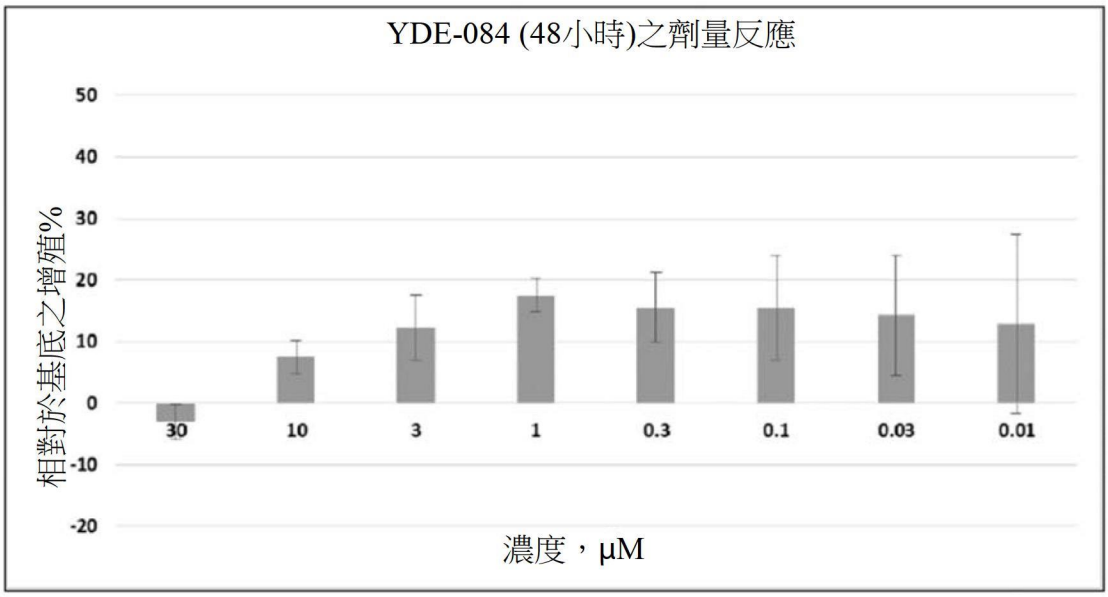

YDE-081 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

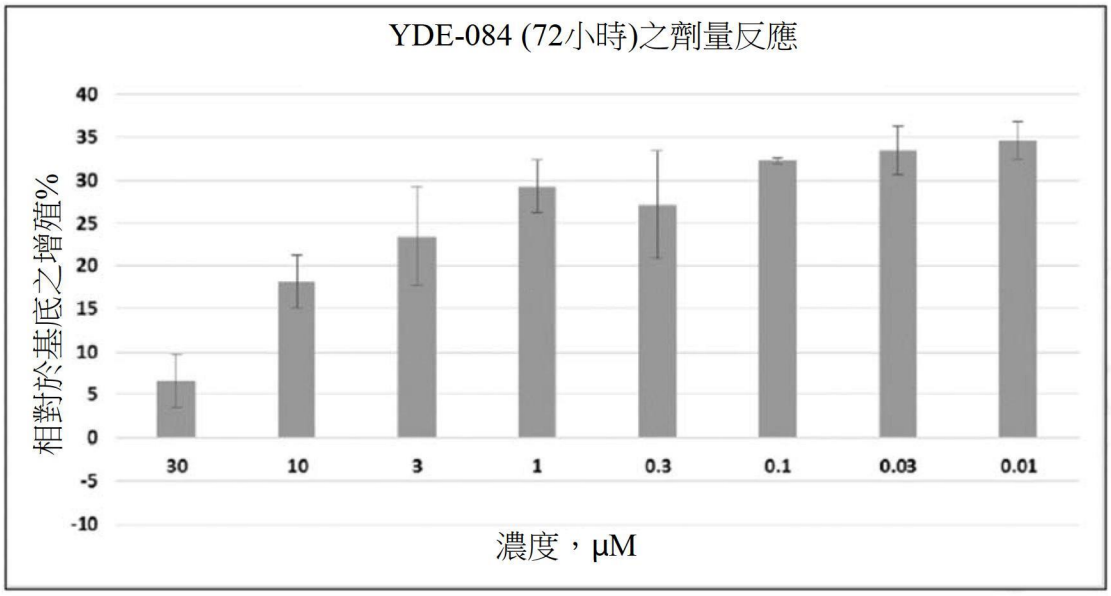
【圖46】


YDE-083 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

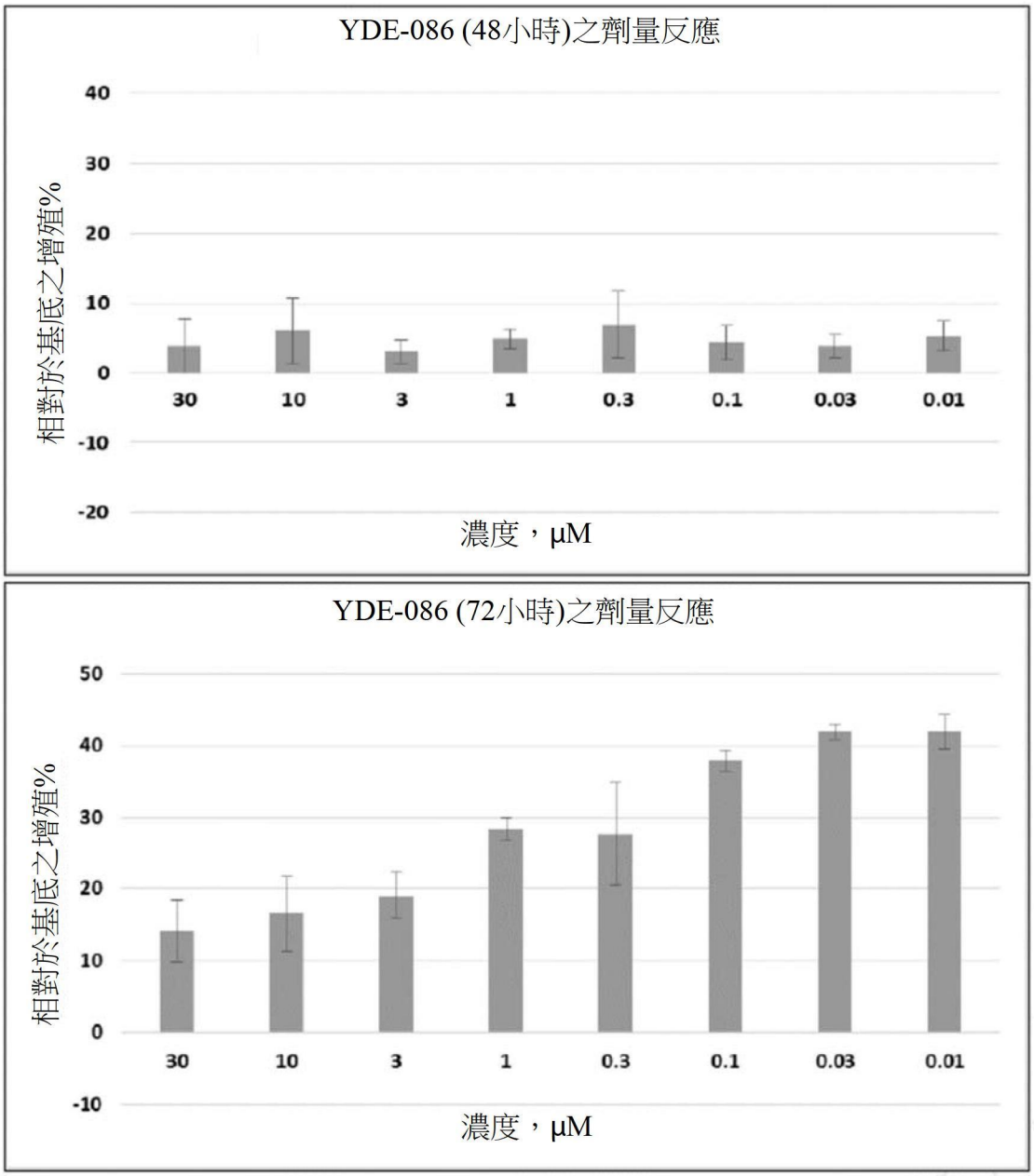

YDE-083 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

【圖47】

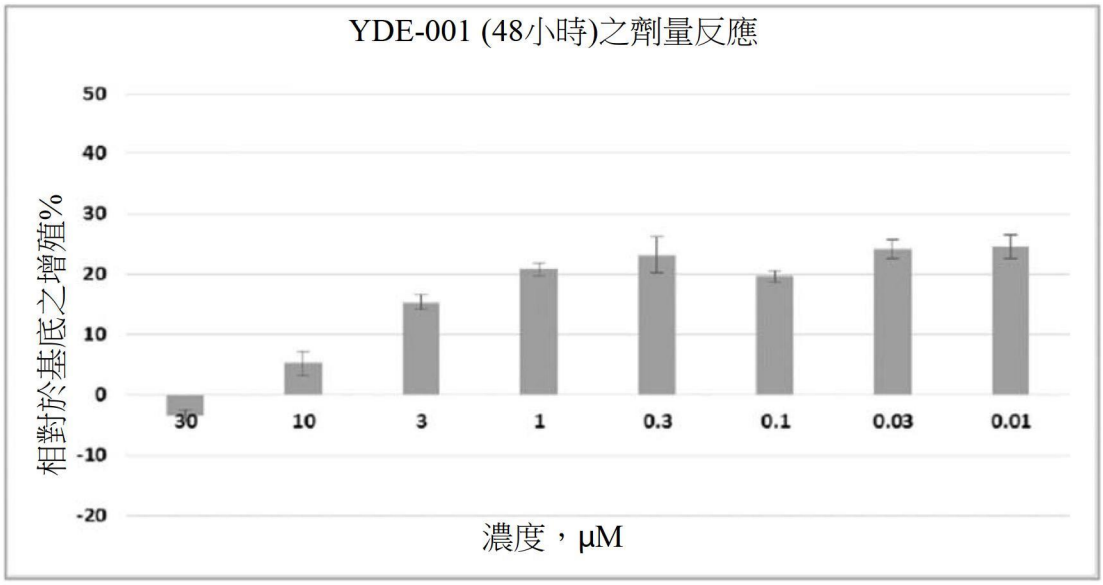

YDE-084 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

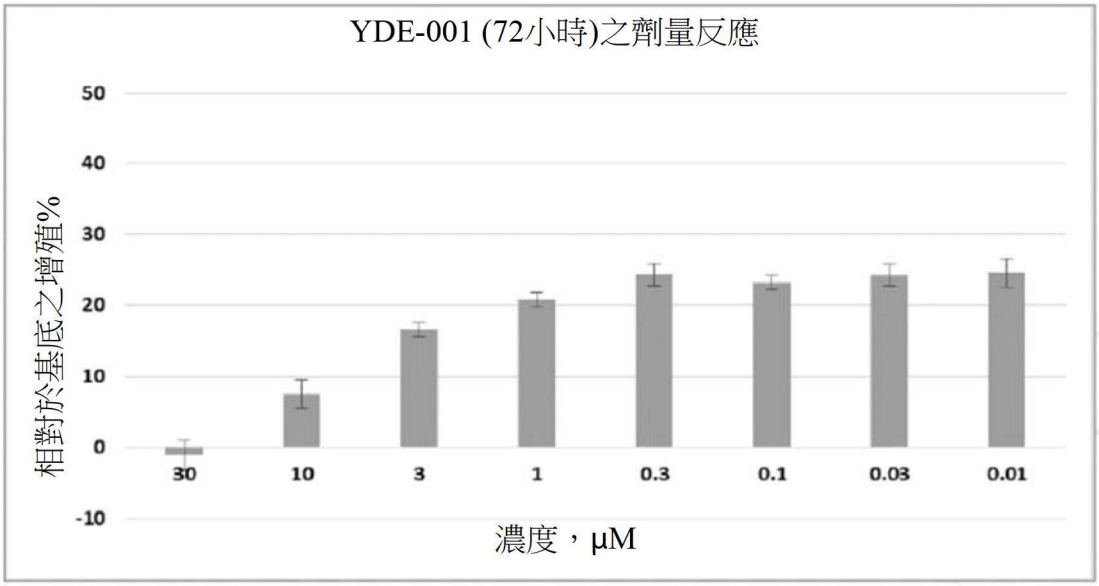

YDE-084 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

【圖48】

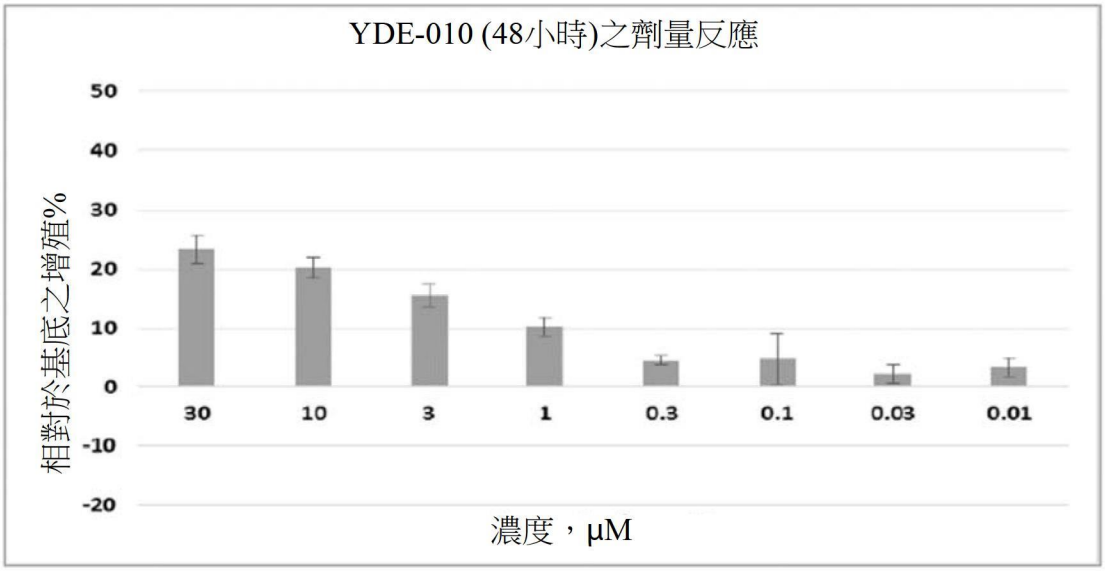

YDE-086 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM
YDE-086 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

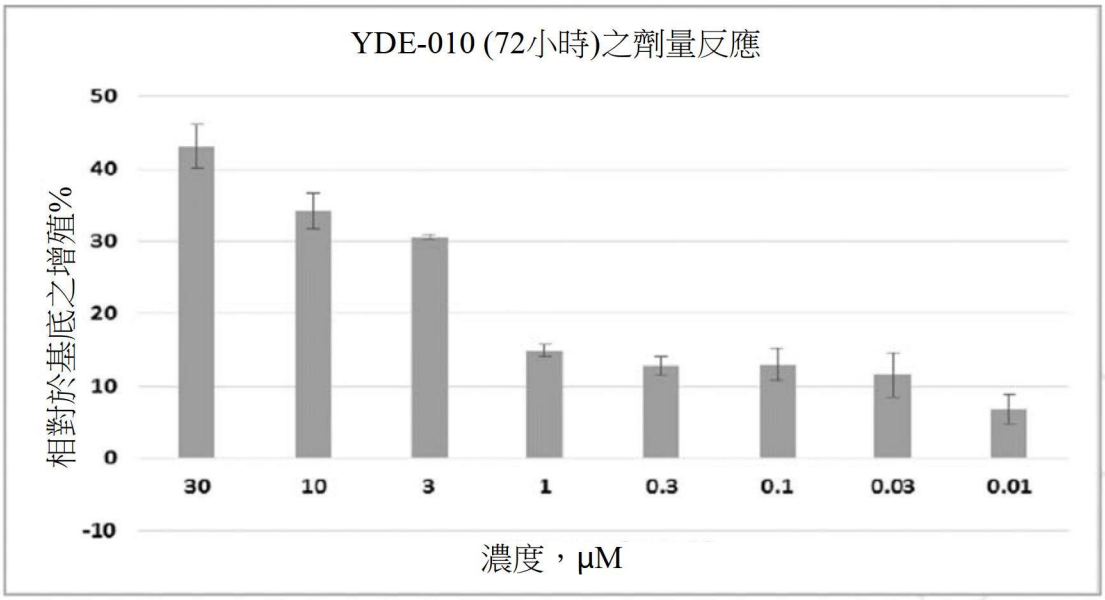
【圖49】


YDE-001 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

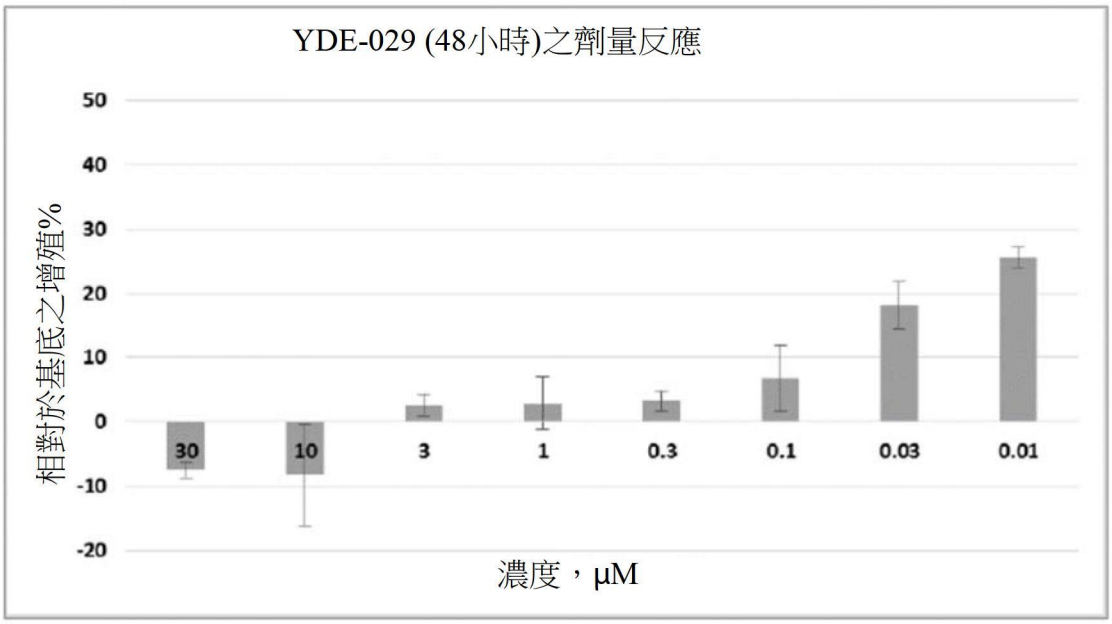

YDE-001 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

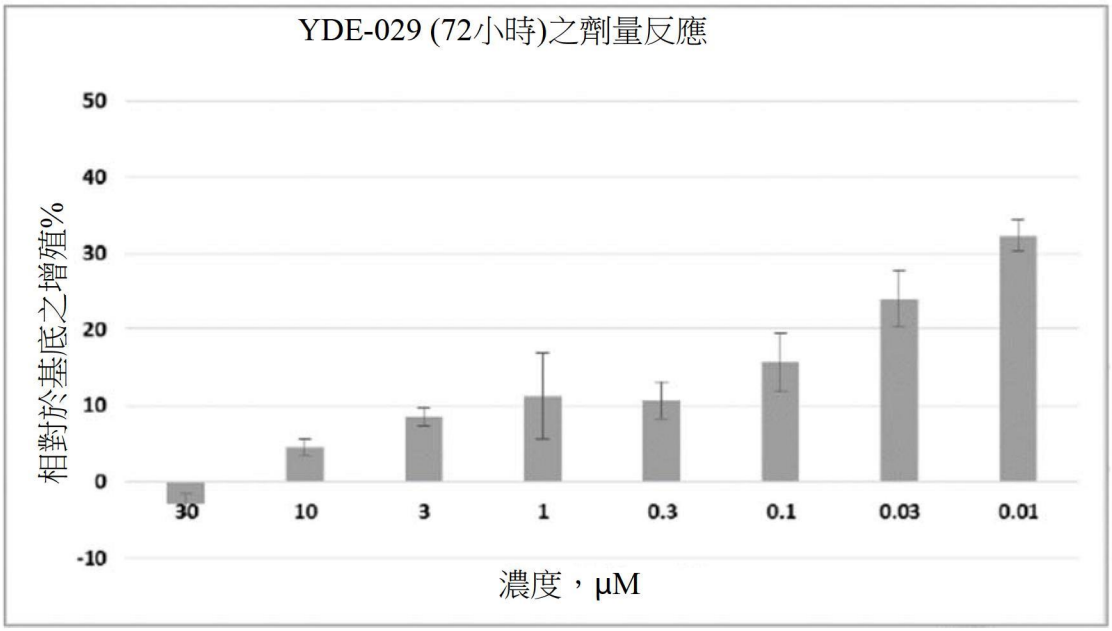
【圖50】


YDE-010 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

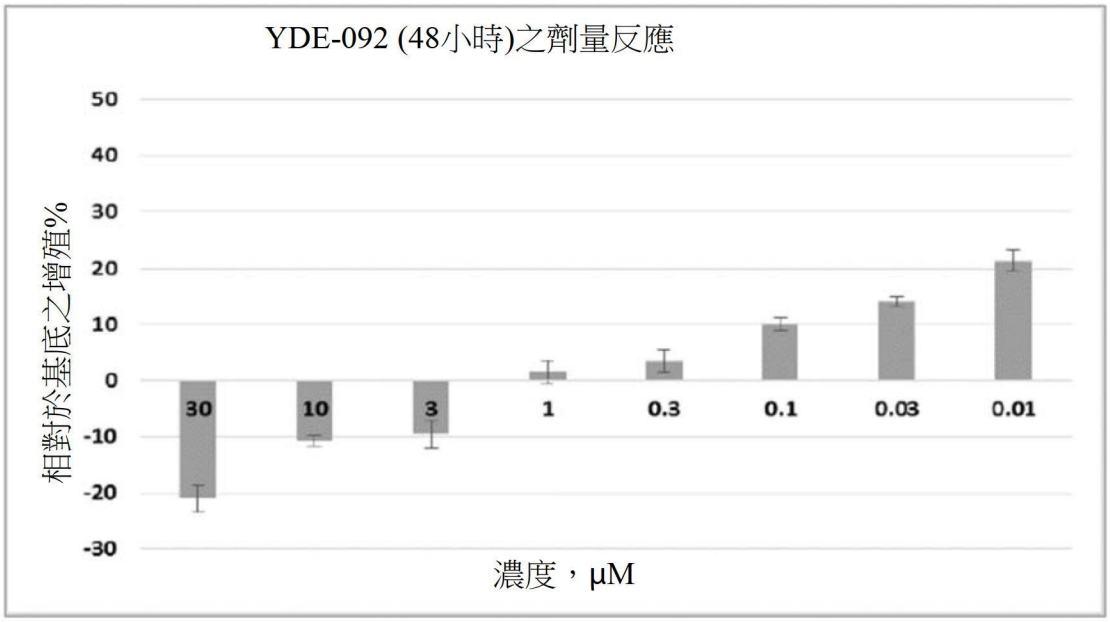

YDE-010 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

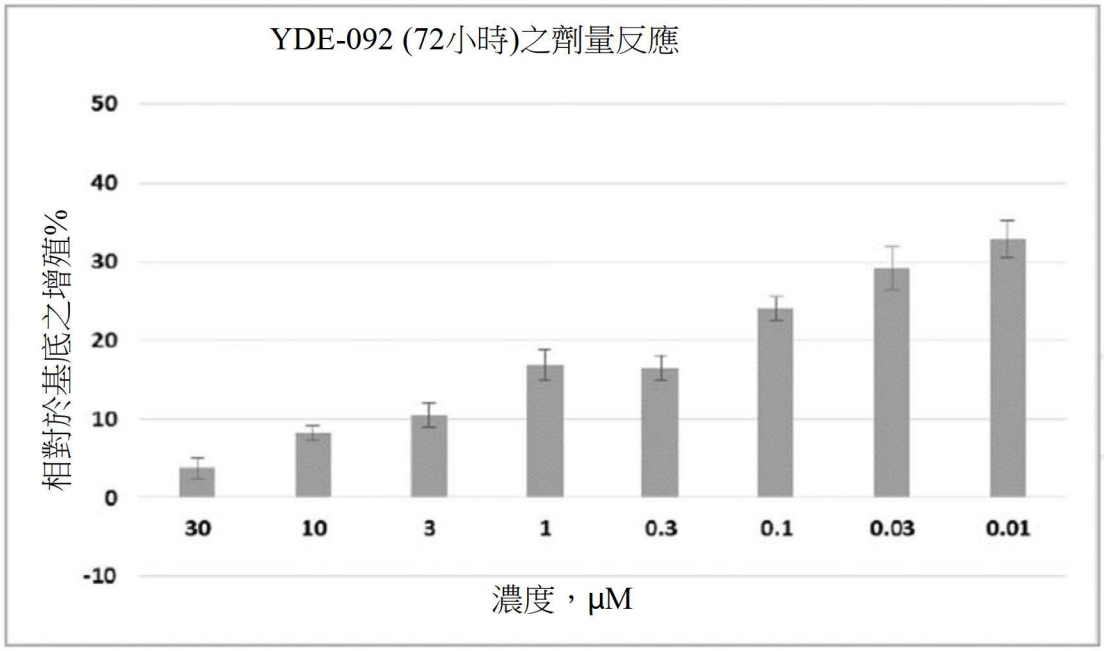
【圖51】


YDE-029 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

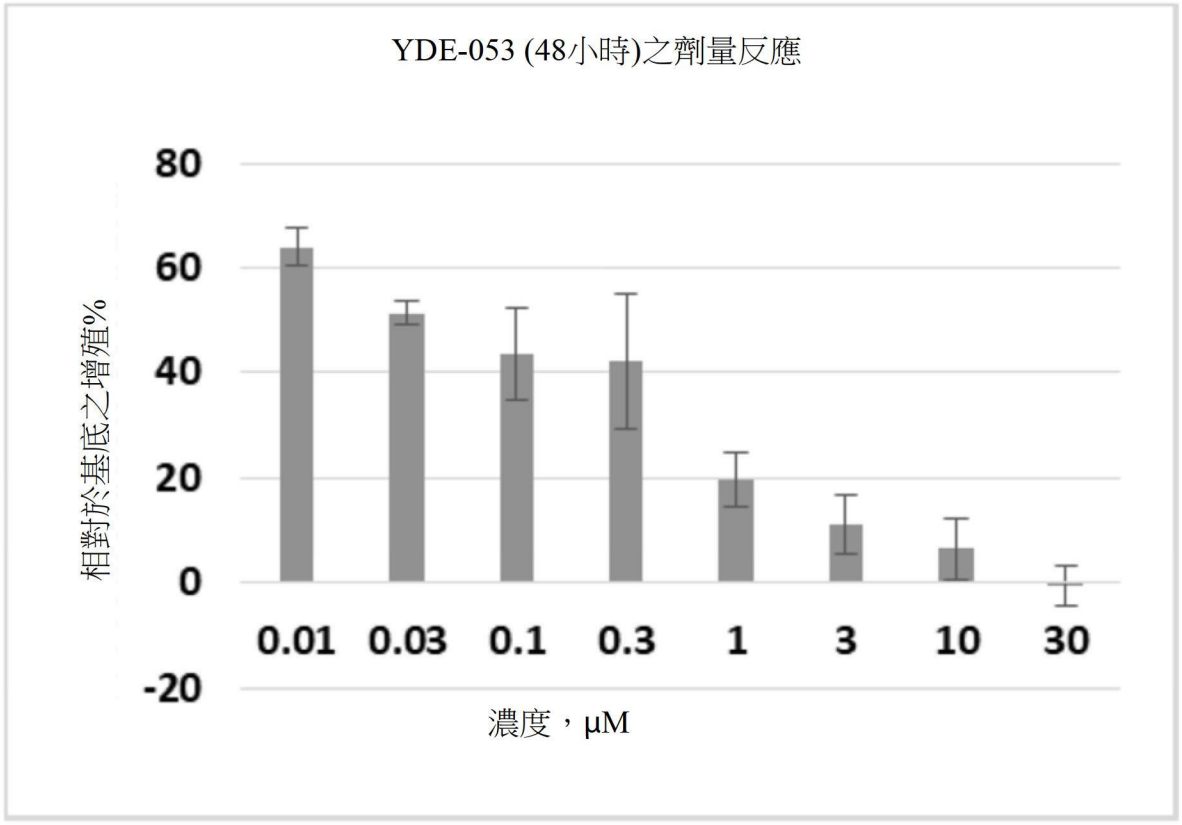

YDE-029 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

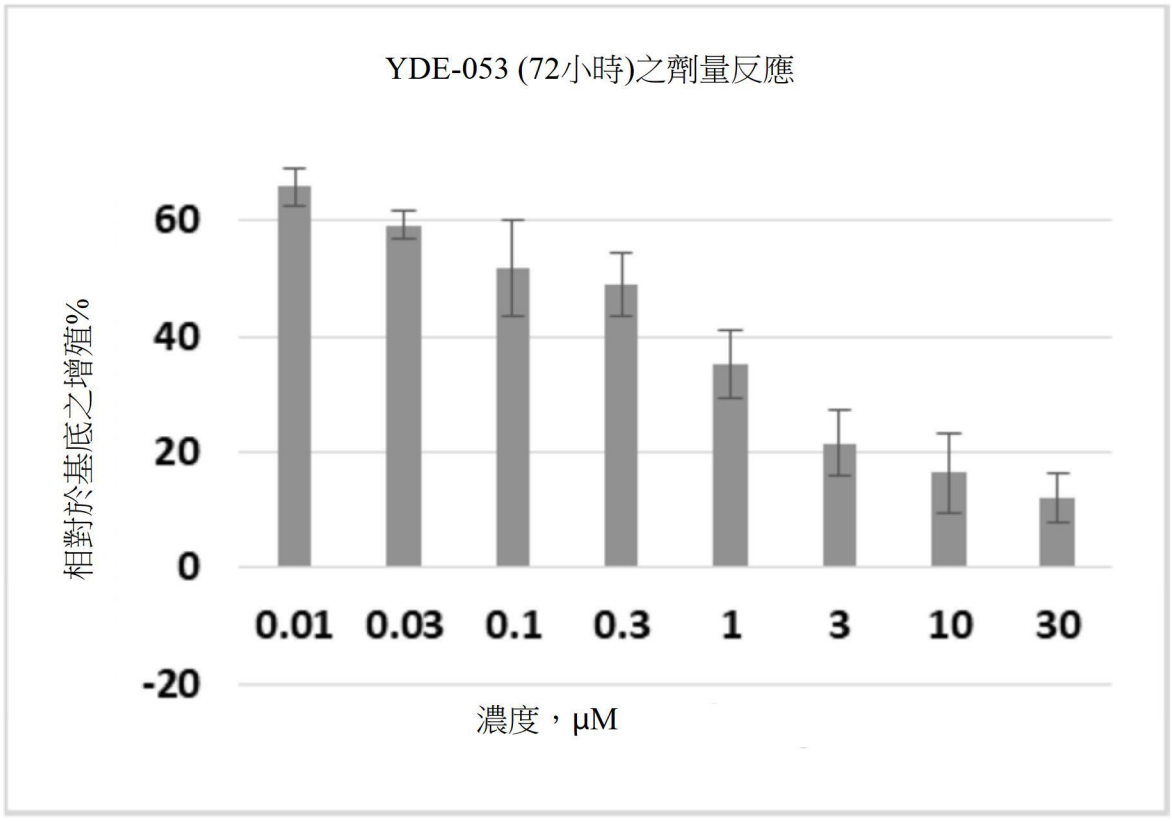
【圖52】


YDE-092 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

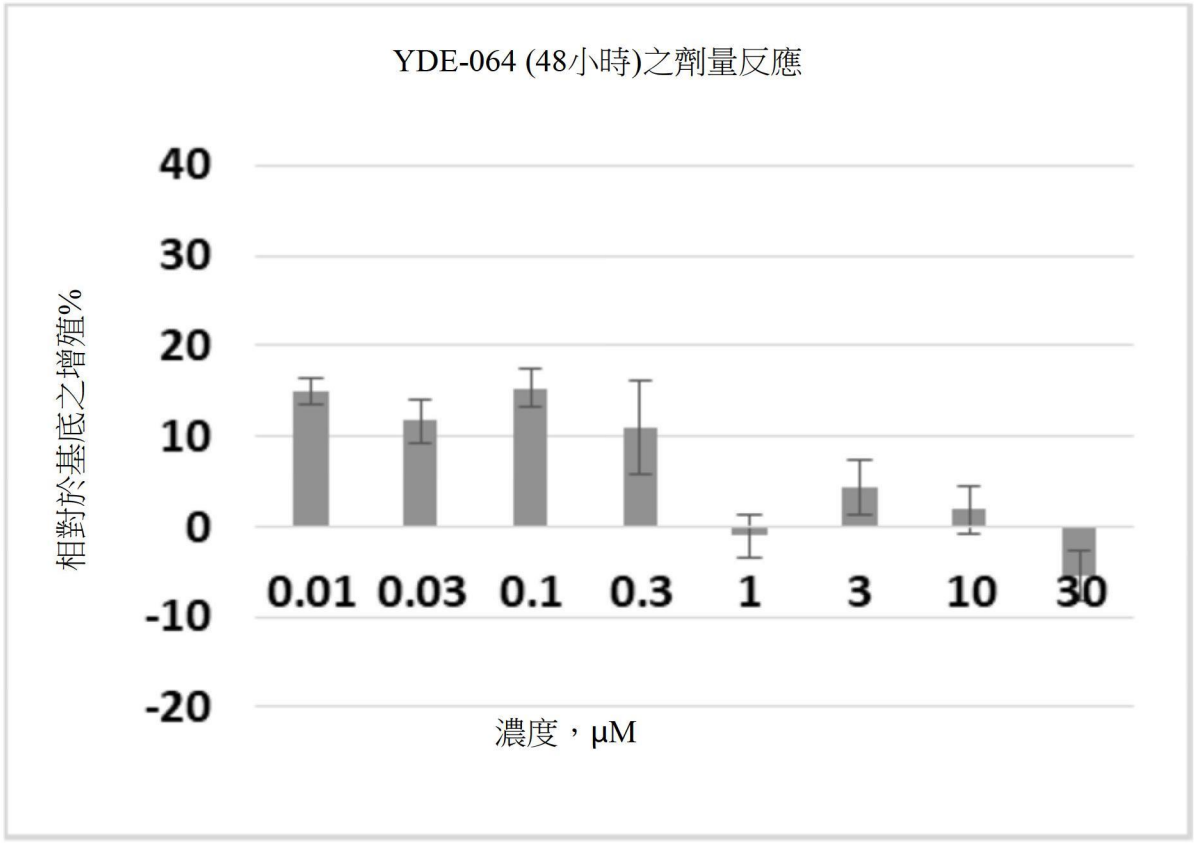

YDE-092 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
30
10
3
1
0.3
0.1
0.03
0.01
濃度，μM

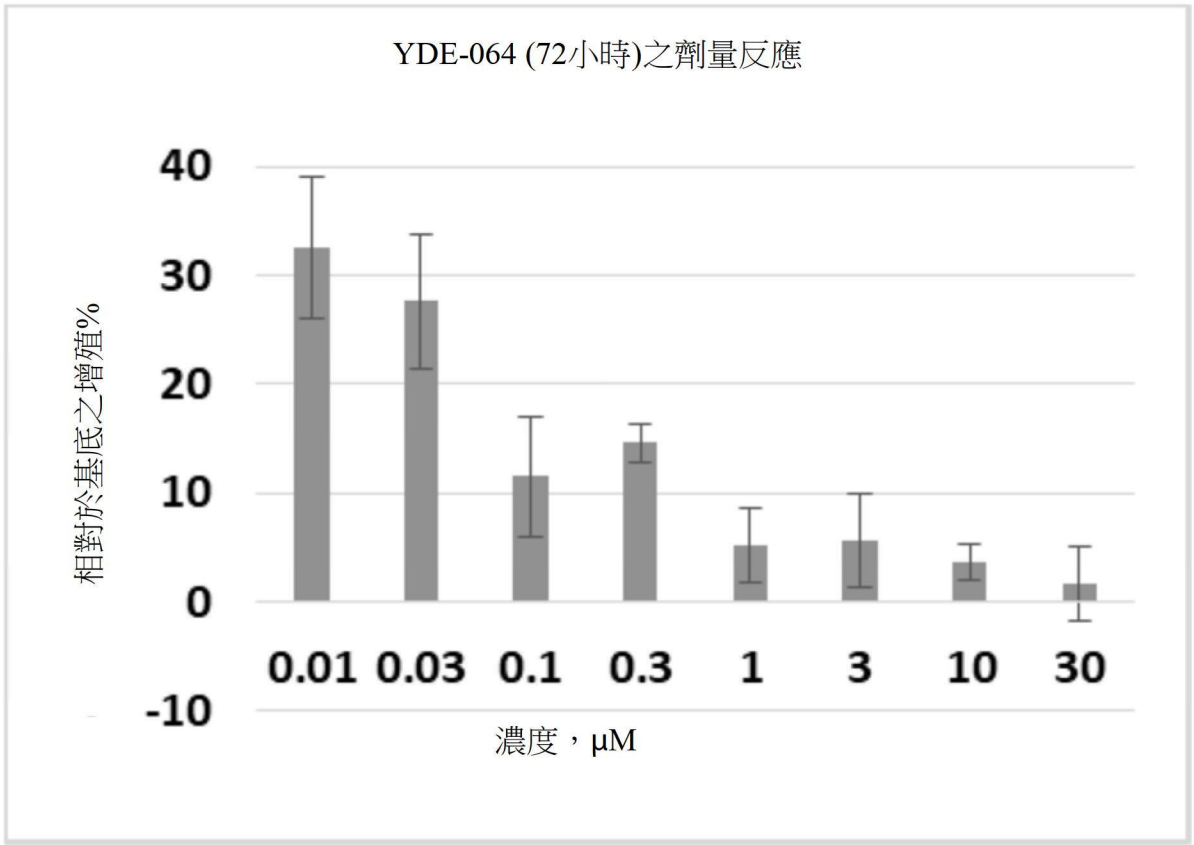
【圖53】


YDE-053 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
80
60
40
20
0
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

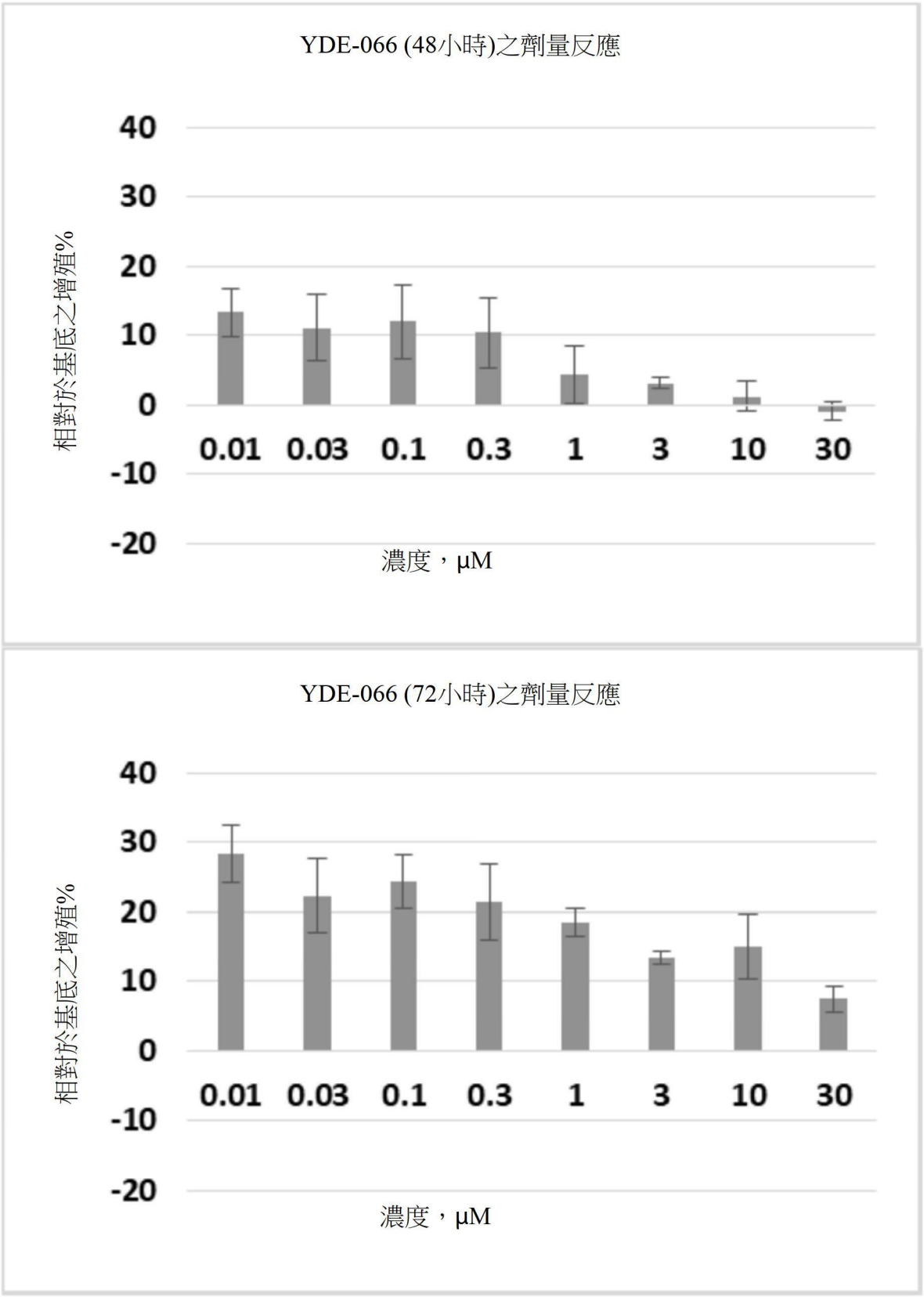

YDE-053 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
60
40
20
0
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

【圖54】

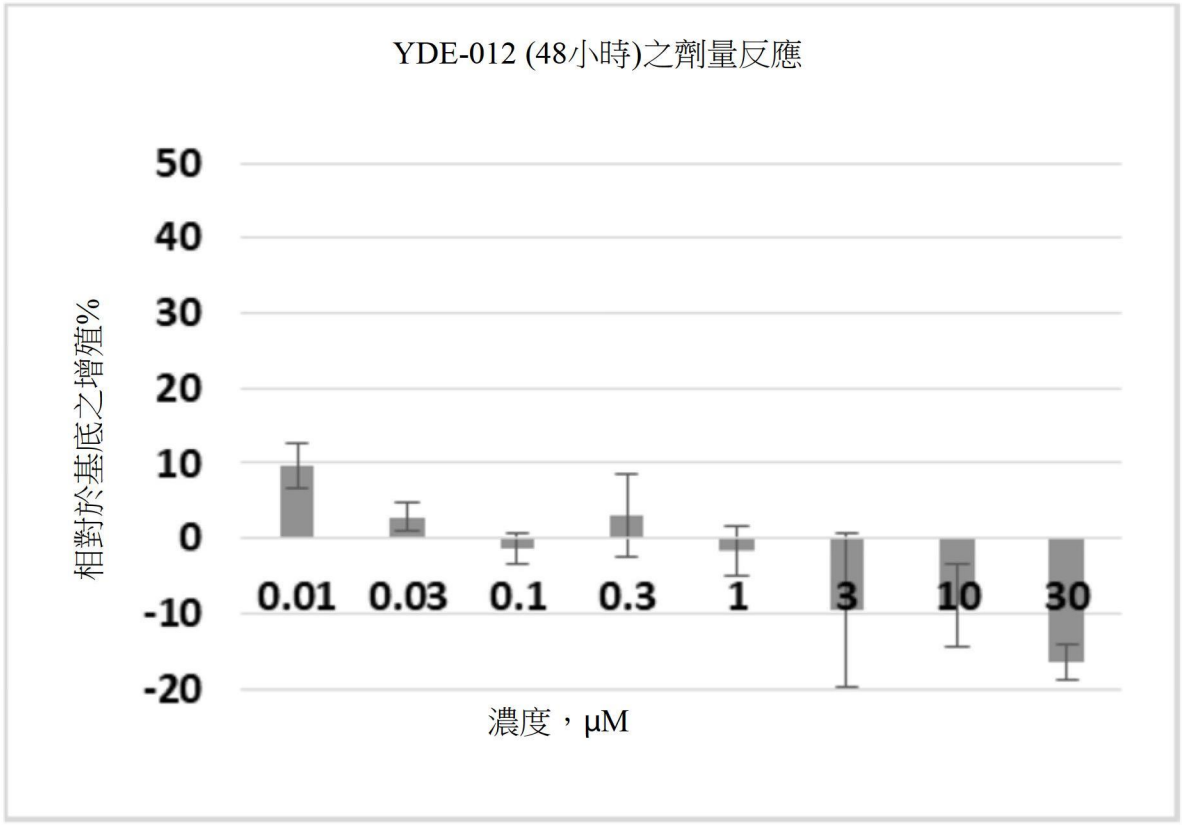

YDE-064 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

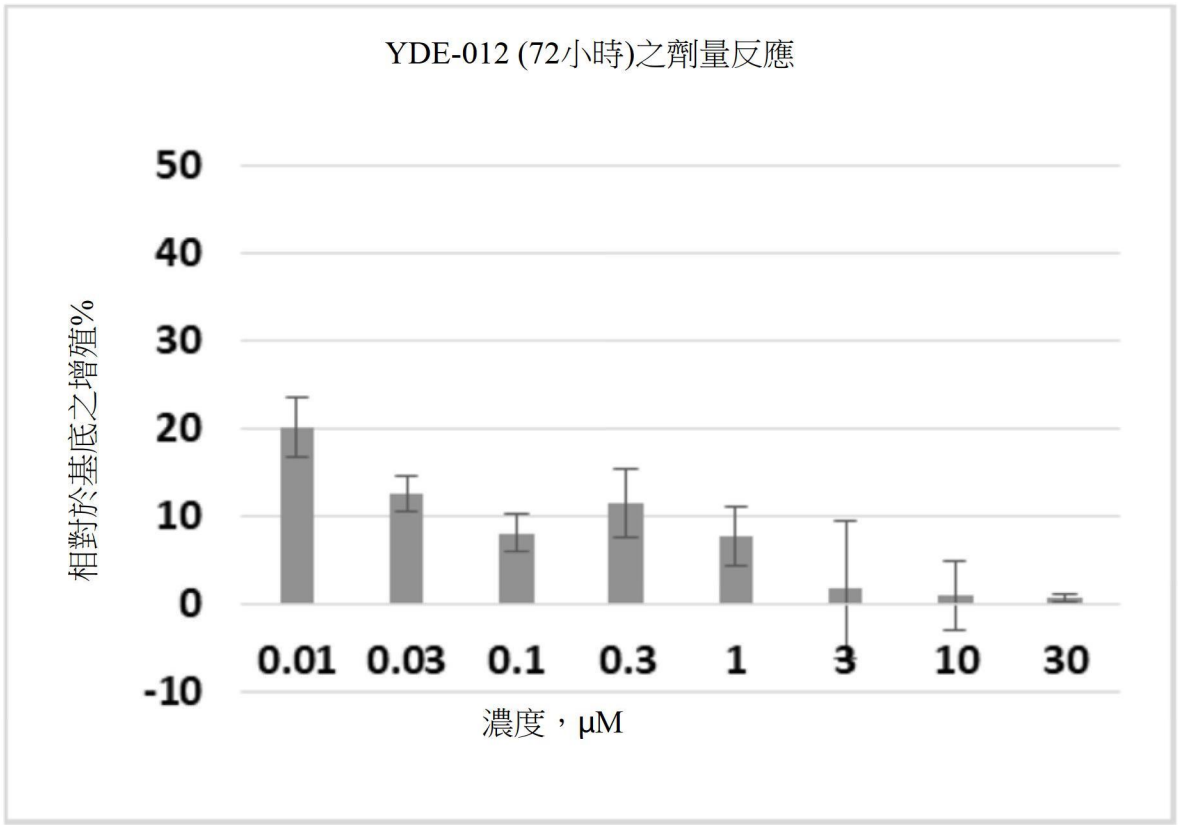

YDE-064 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

【圖55】

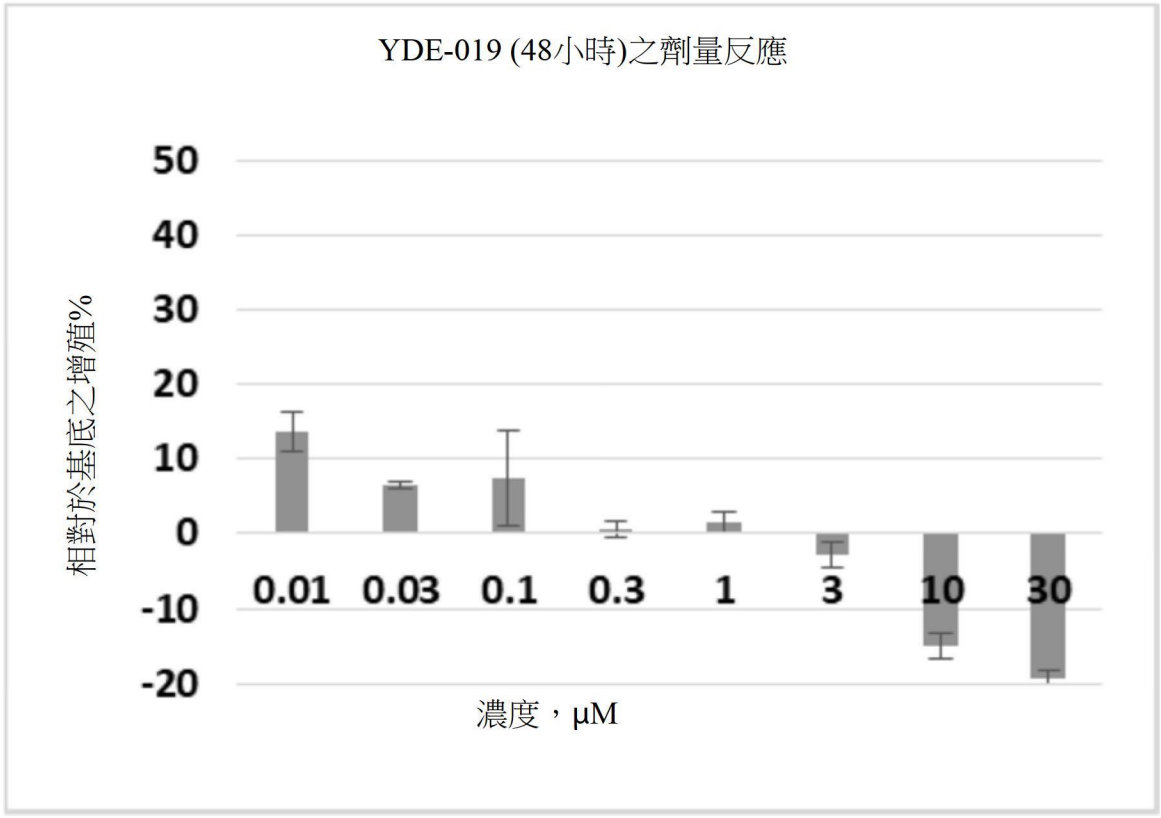

YDE-066 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM
YDE-066 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

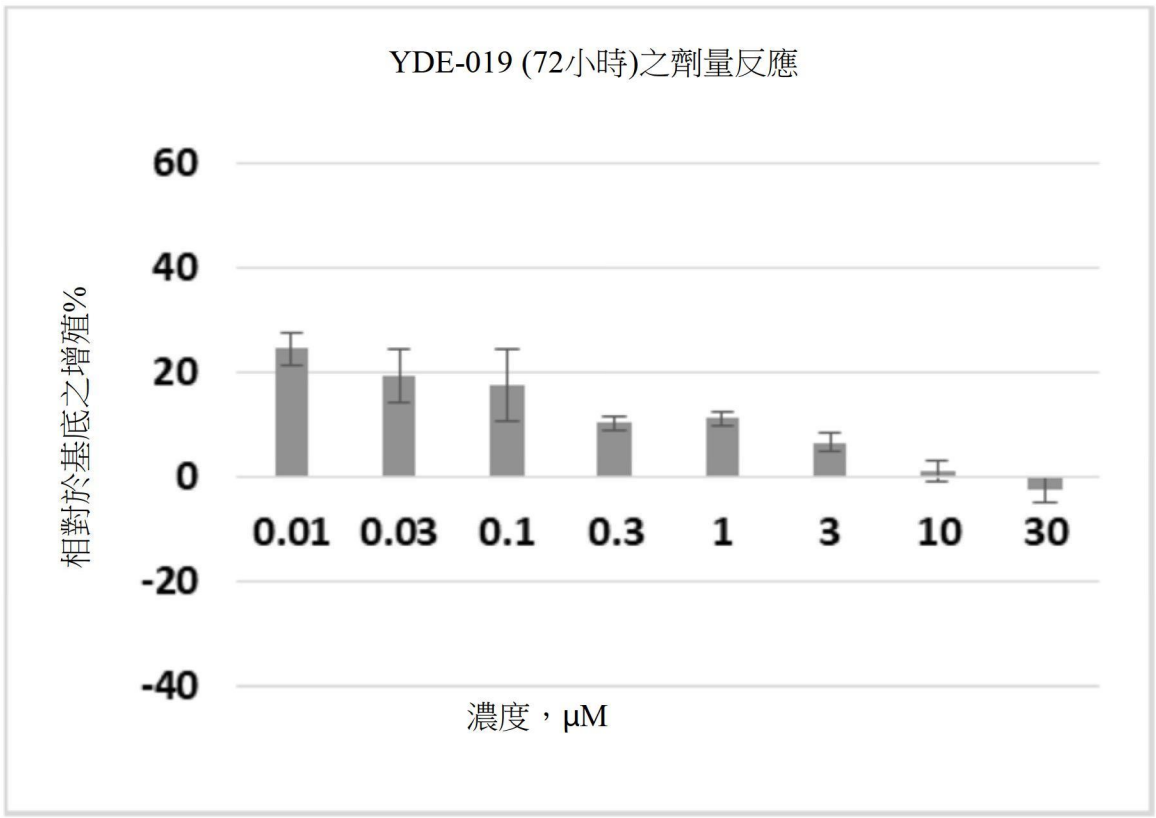
【圖56】


YDE-012 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

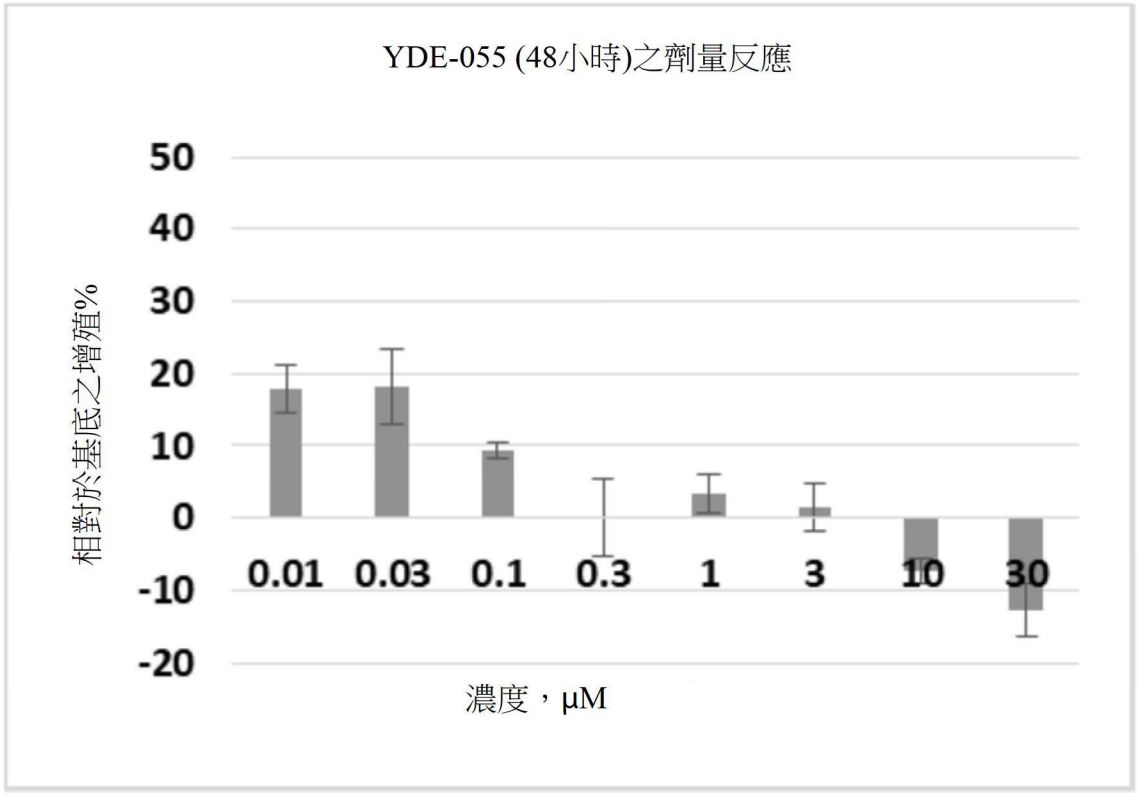

YDE-012 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

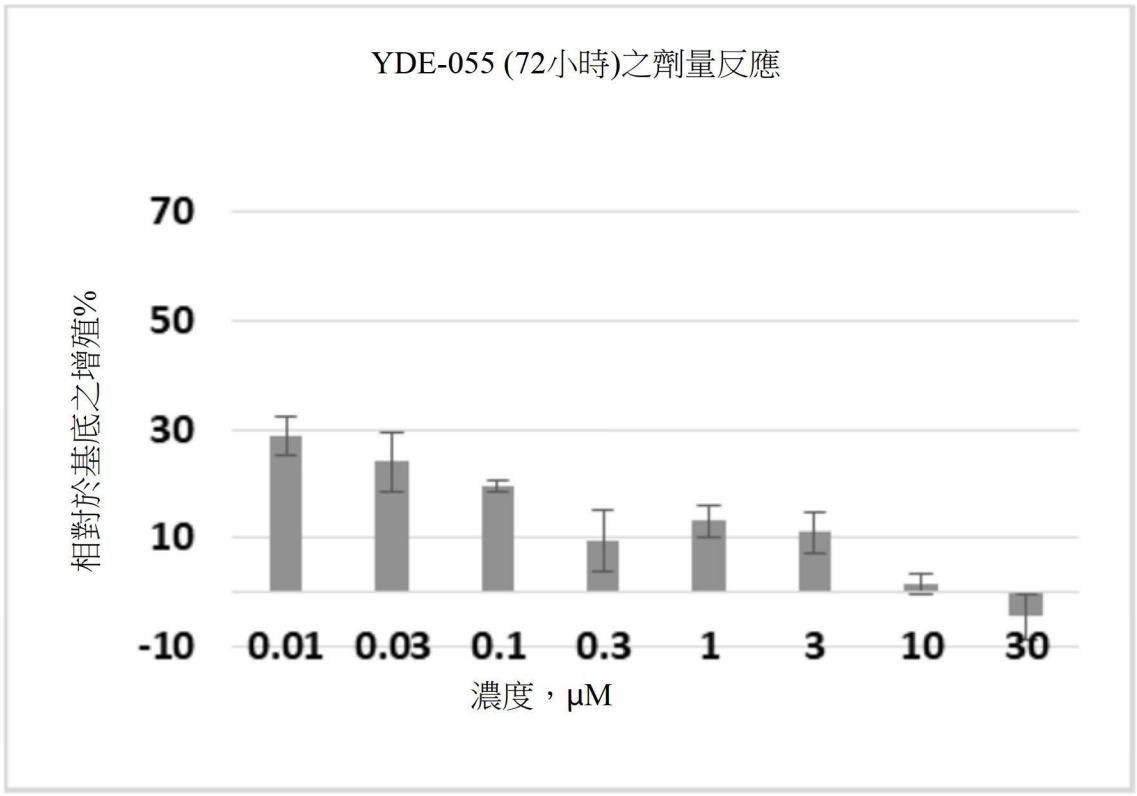
【圖57】


YDE-019 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

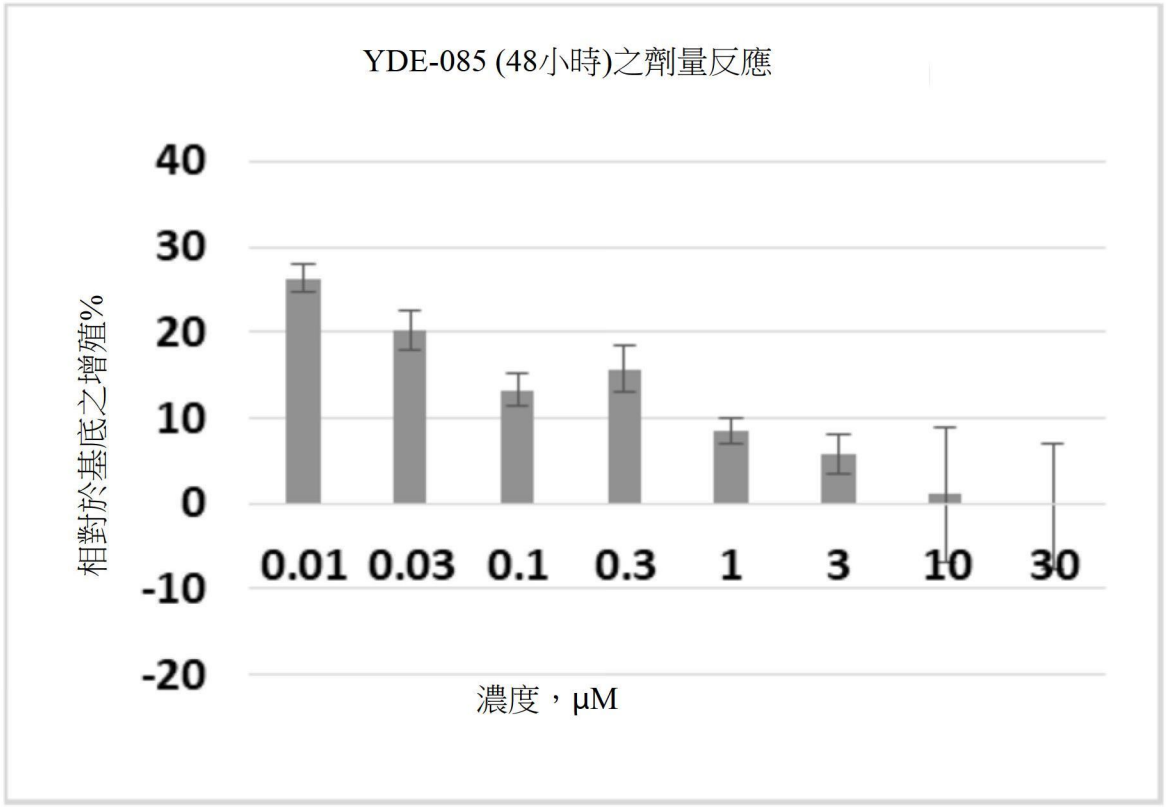

YDE-019 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
60
40
20
0
-20
-40
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

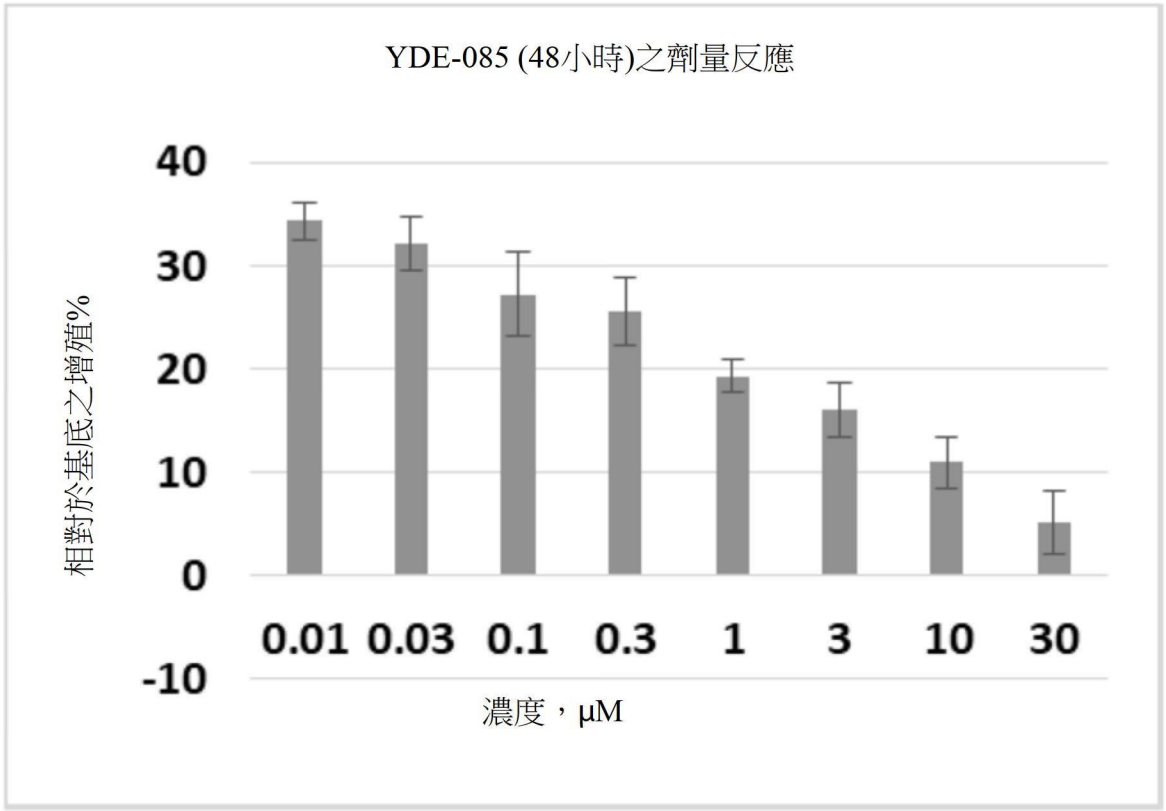
【圖58】


YDE-055 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

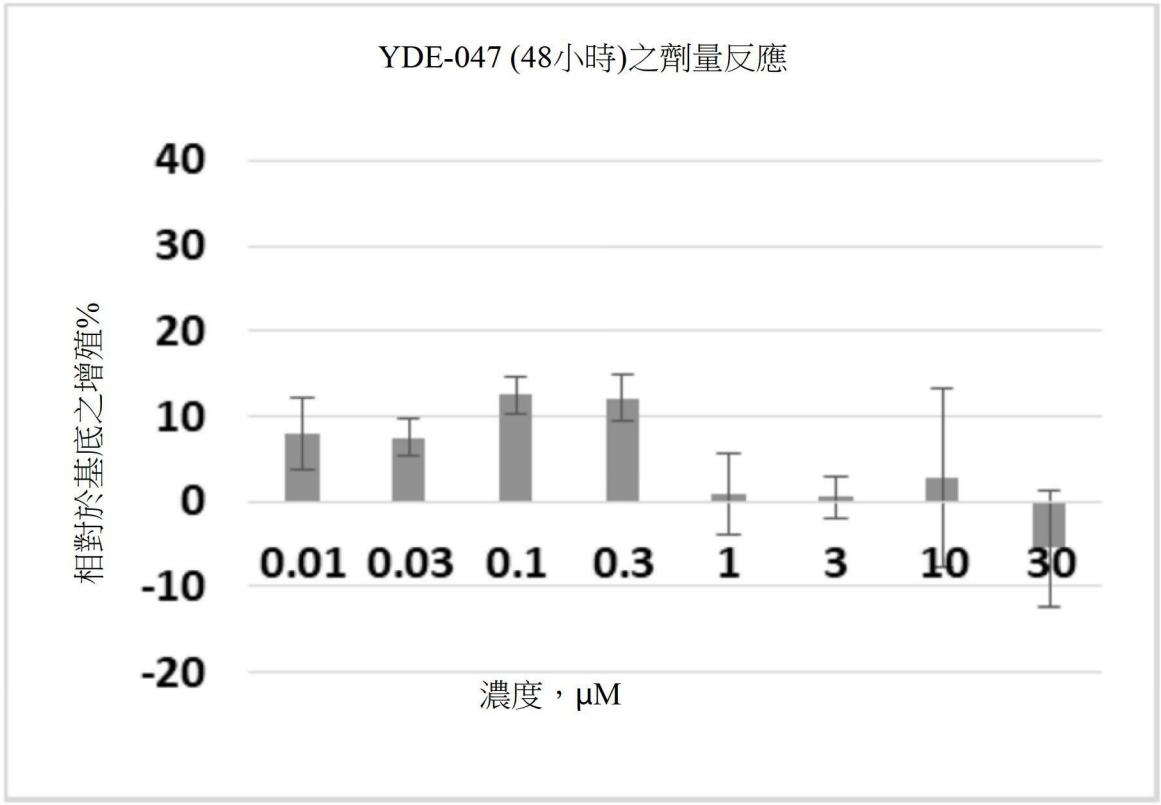

YDE-055 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
70
50
30
10
-10
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

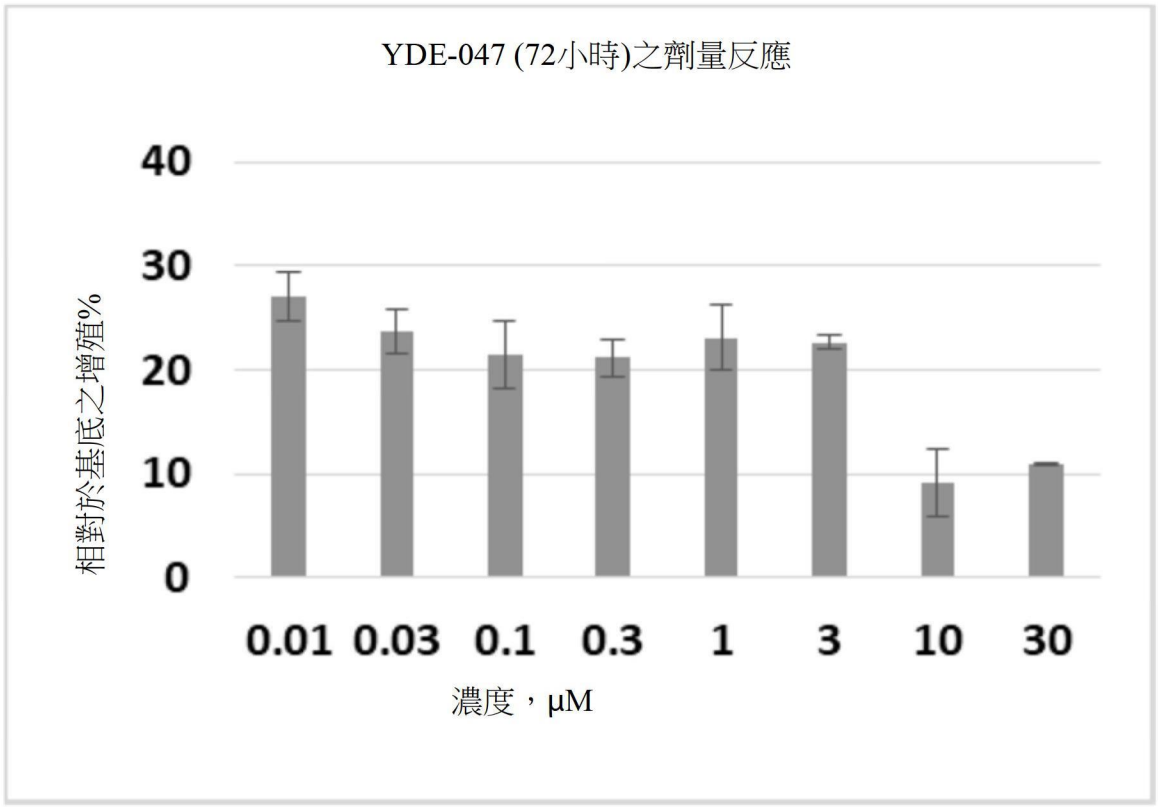
【圖59】


YDE-085 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

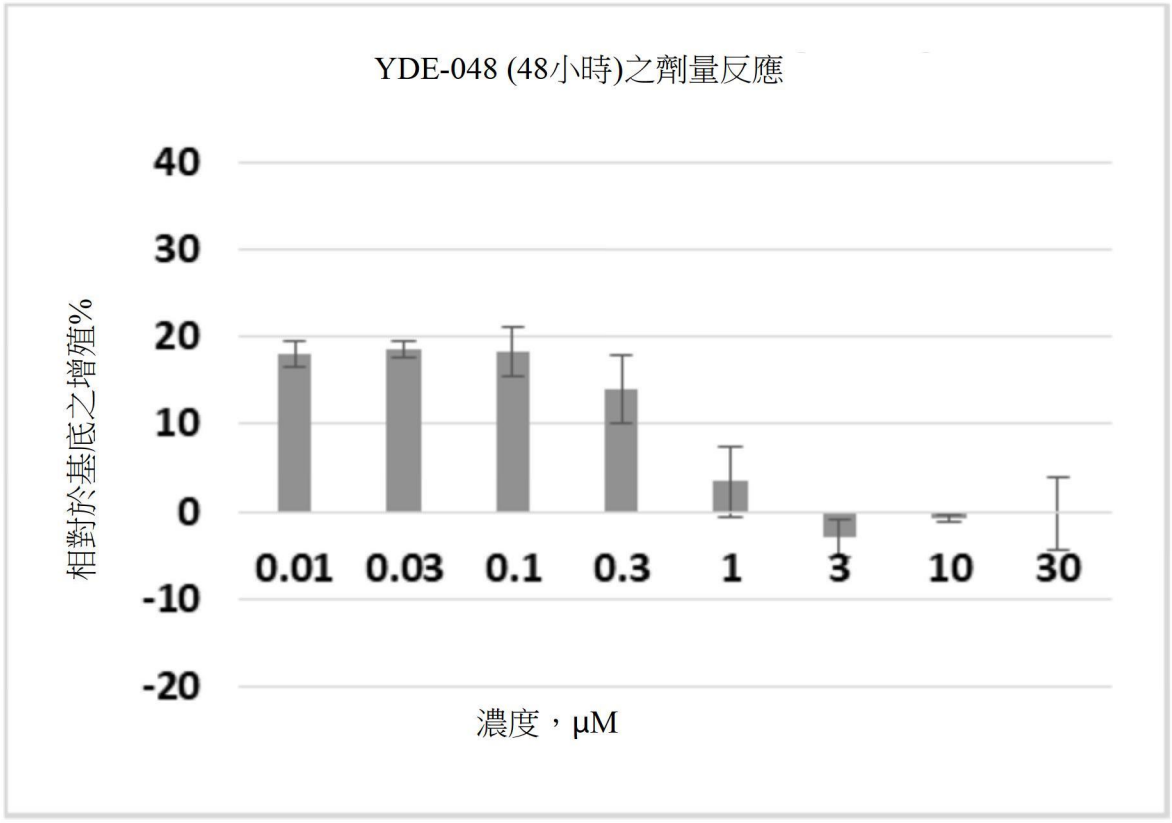

YDE-085 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

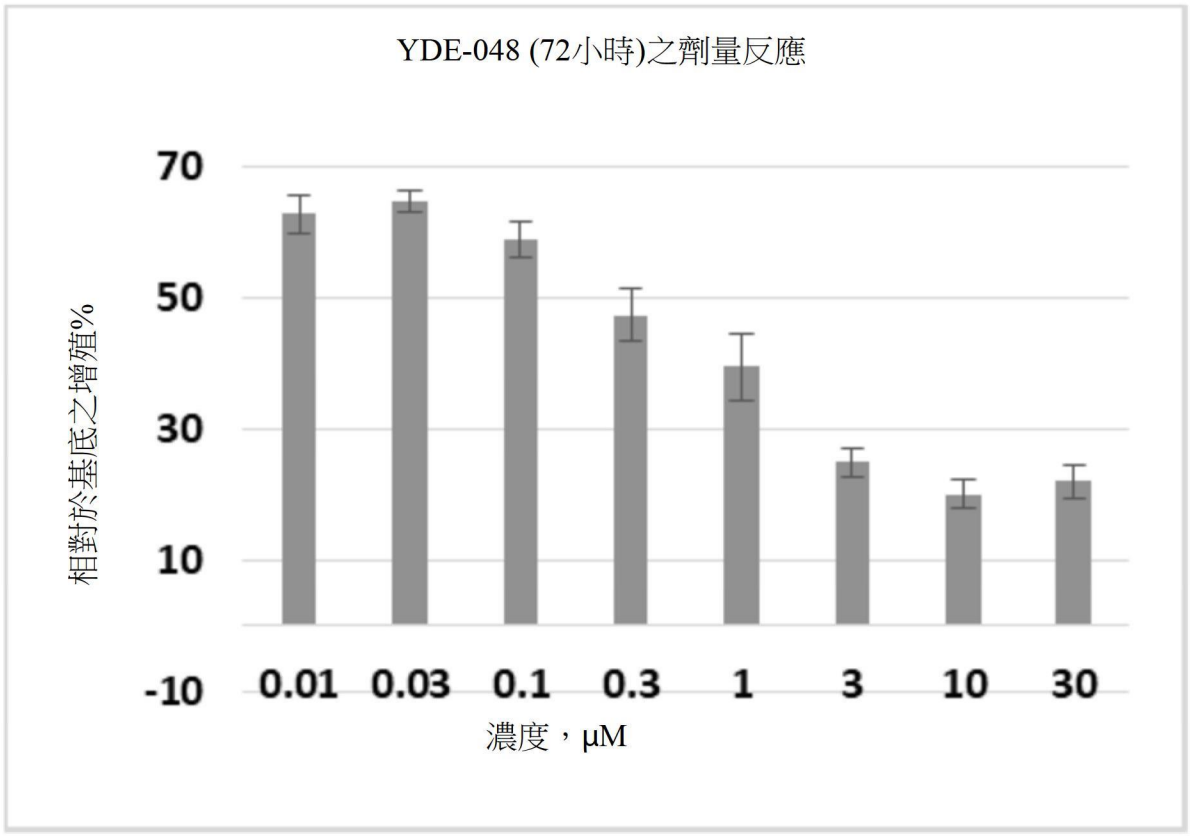
【圖60】


YDE-047 (48小時)之劑量反應
40
30
20
10
0
-10
-20
相對於基底之增殖%
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

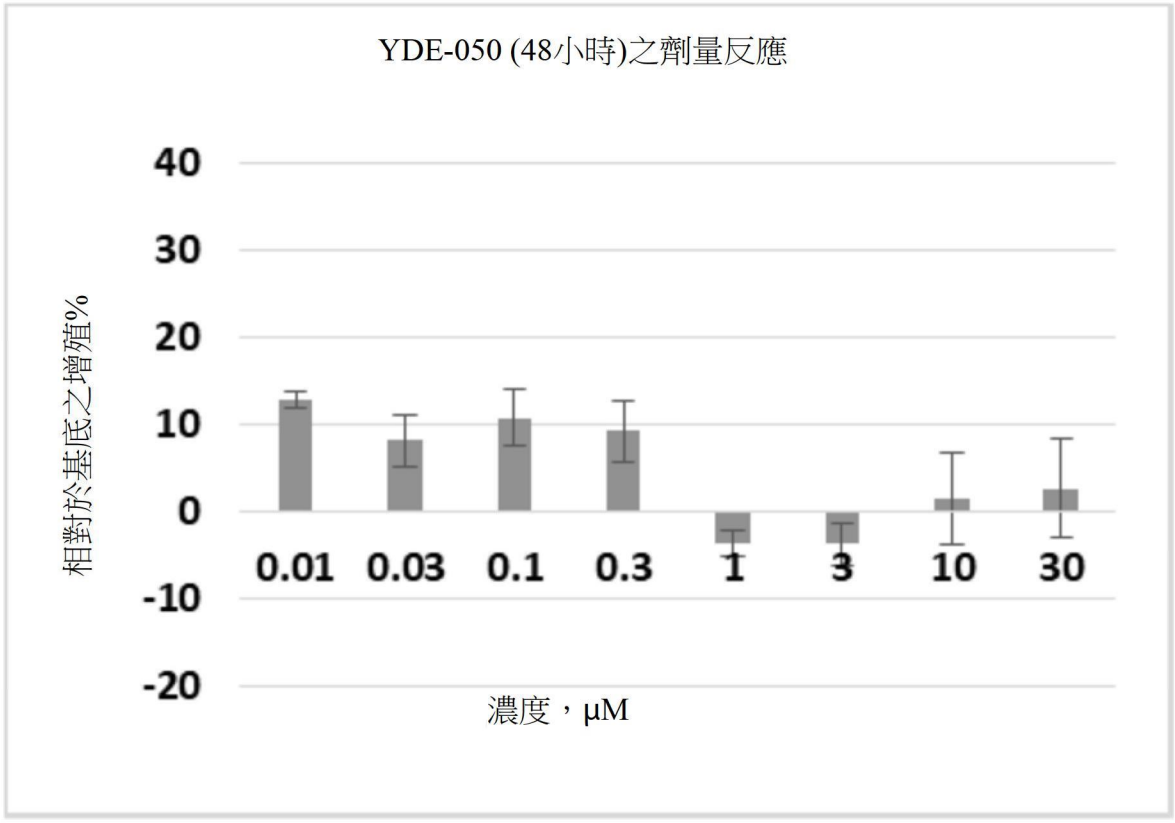

YDE-047 (72小時)之劑量反應
40
30
20
10
0
相對於基底之增殖%
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

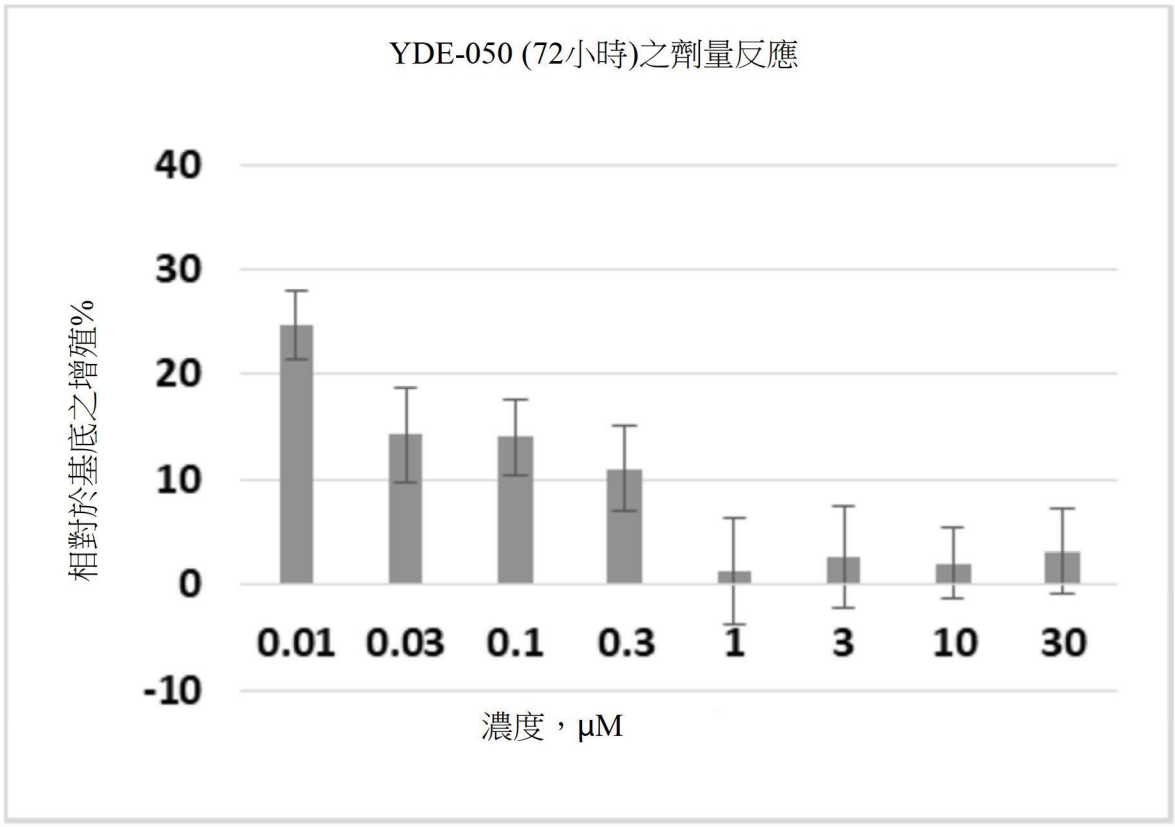
【圖61】


YDE-048 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

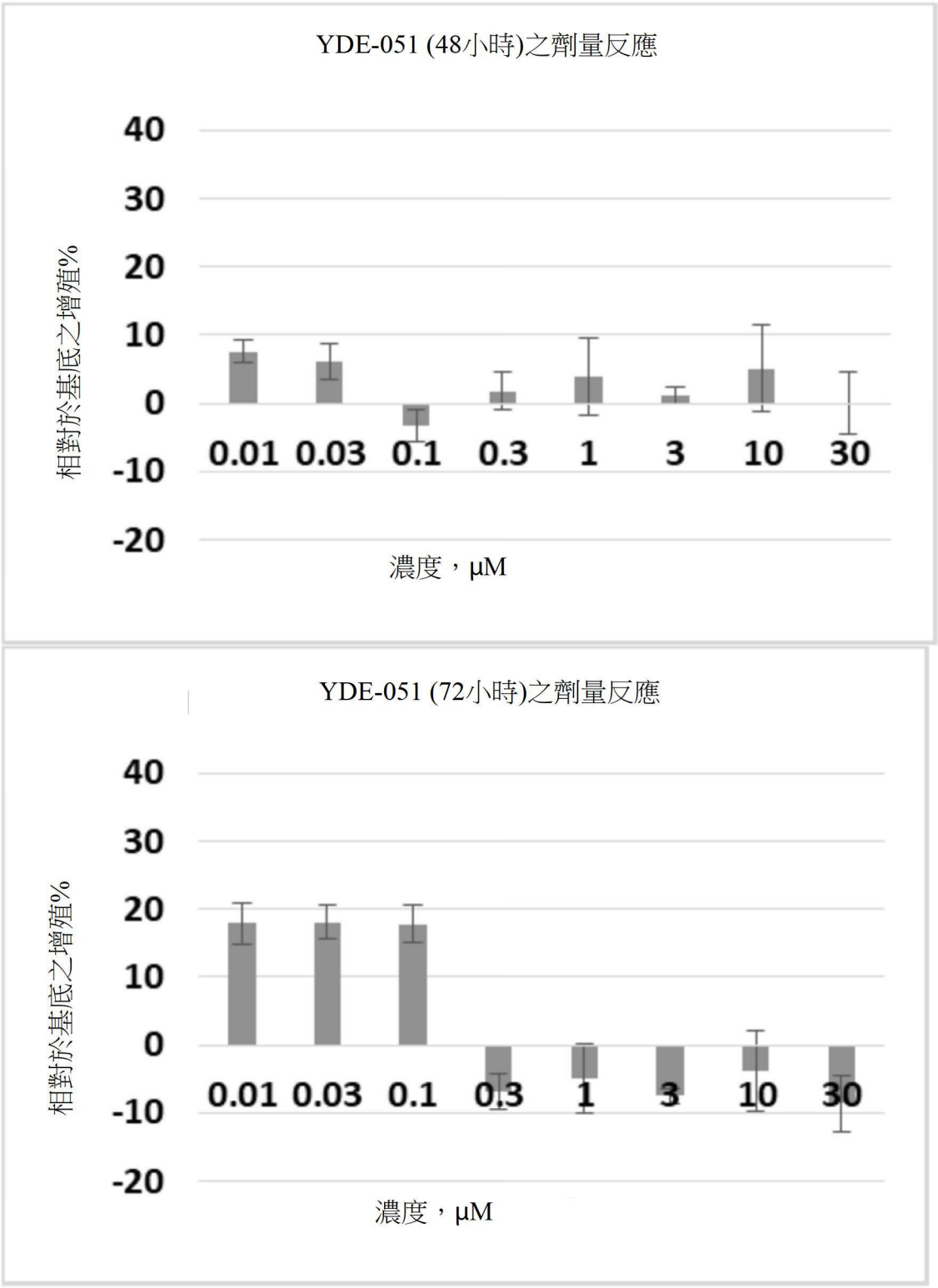

YDE-048 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
70
50
30
10
-10
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

【圖62】

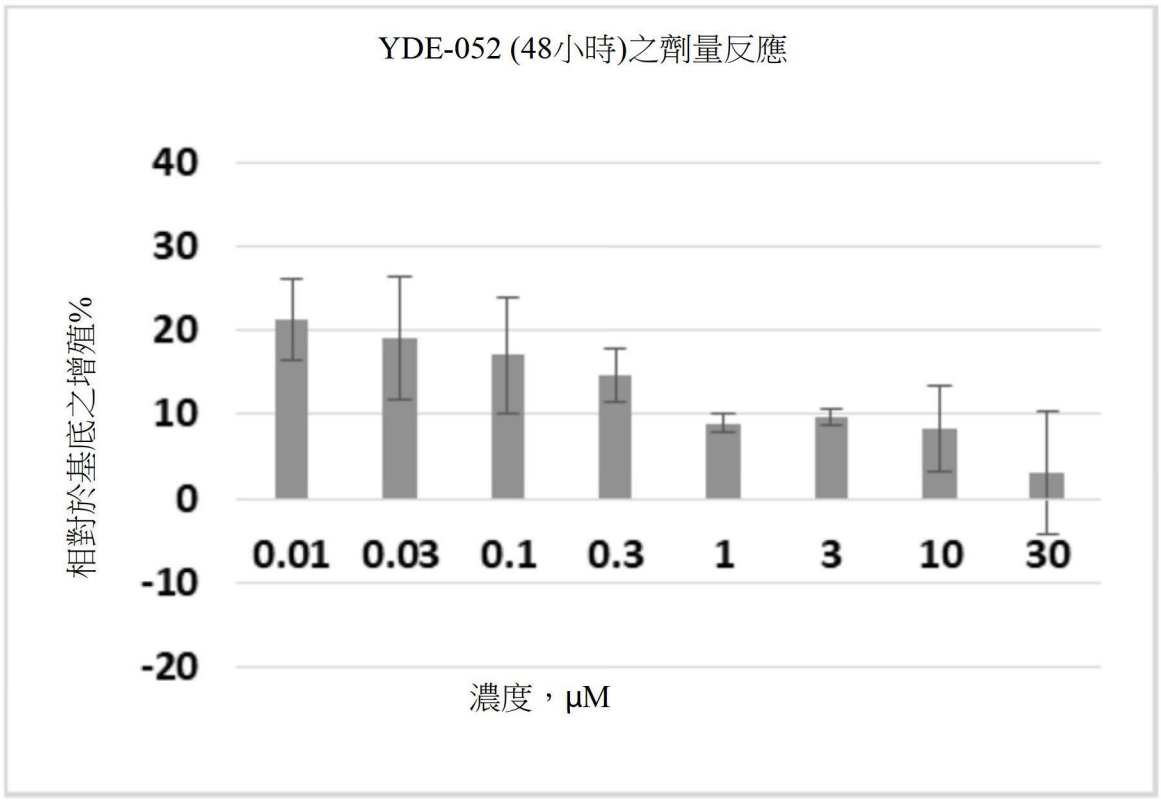

YDE-050 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

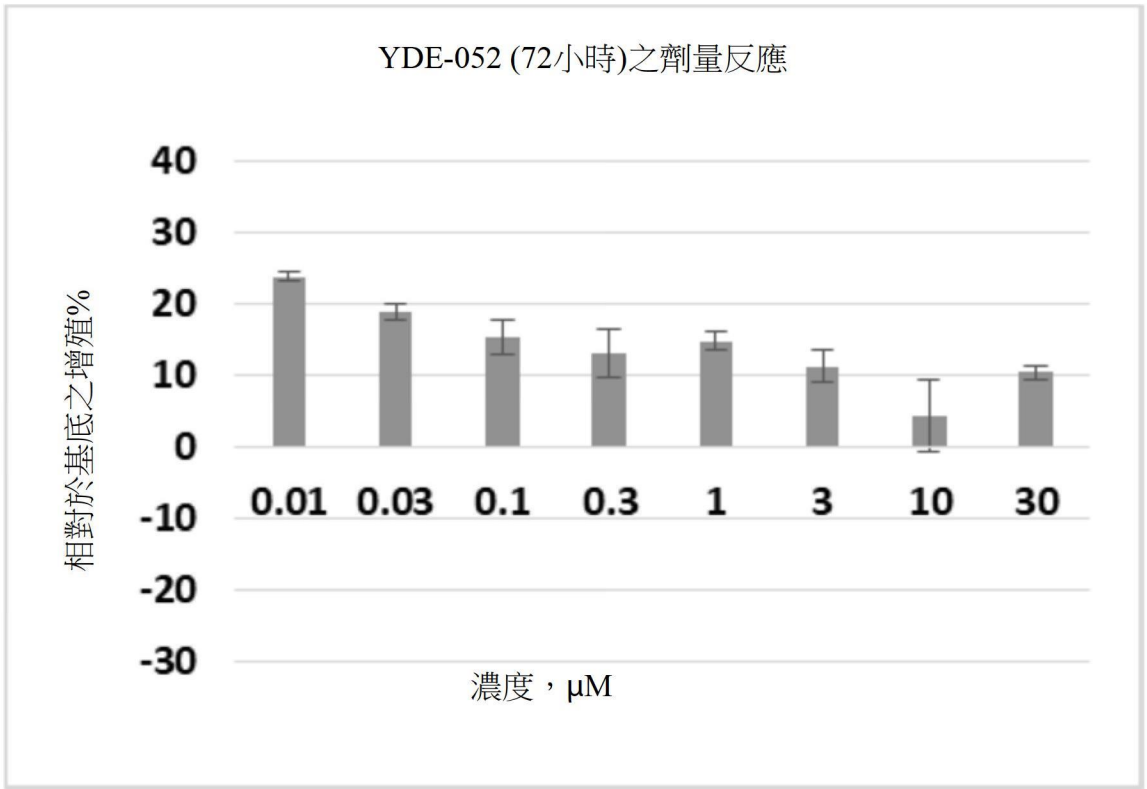

YDE-050 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

【圖63】

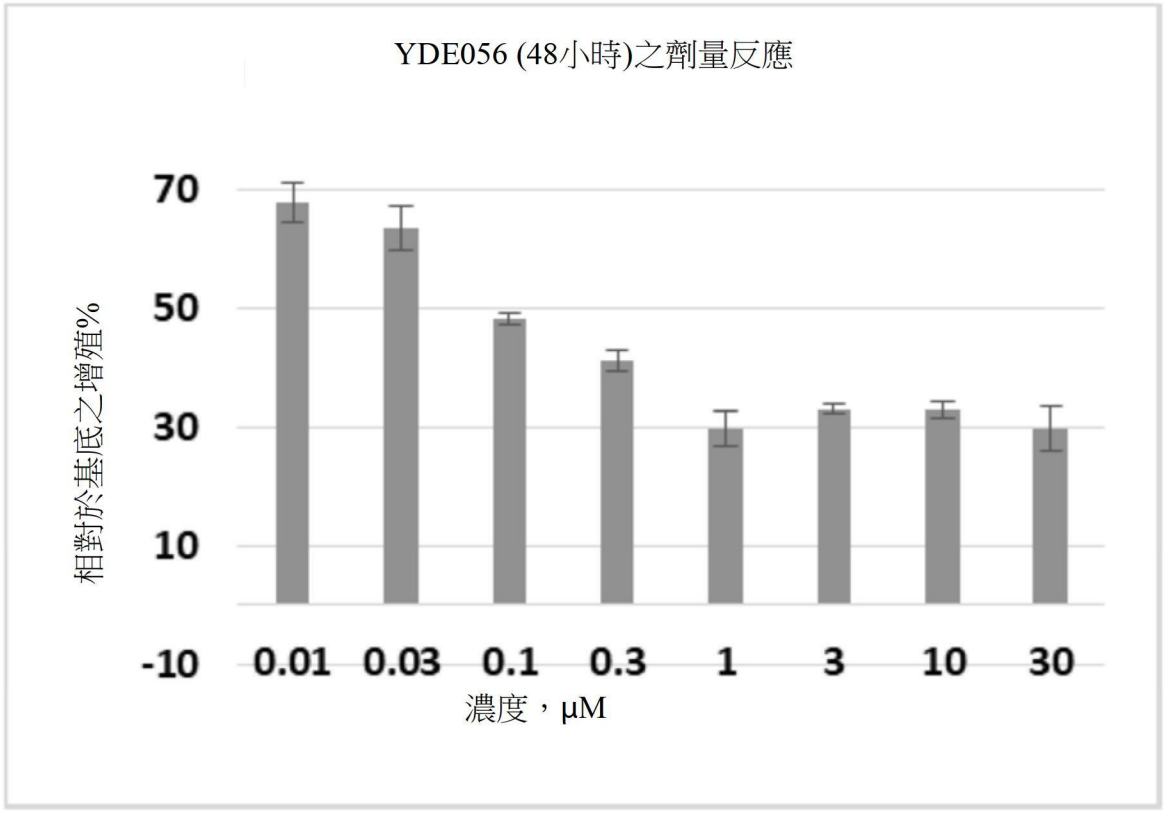

YDE-051 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM
YDE-051 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

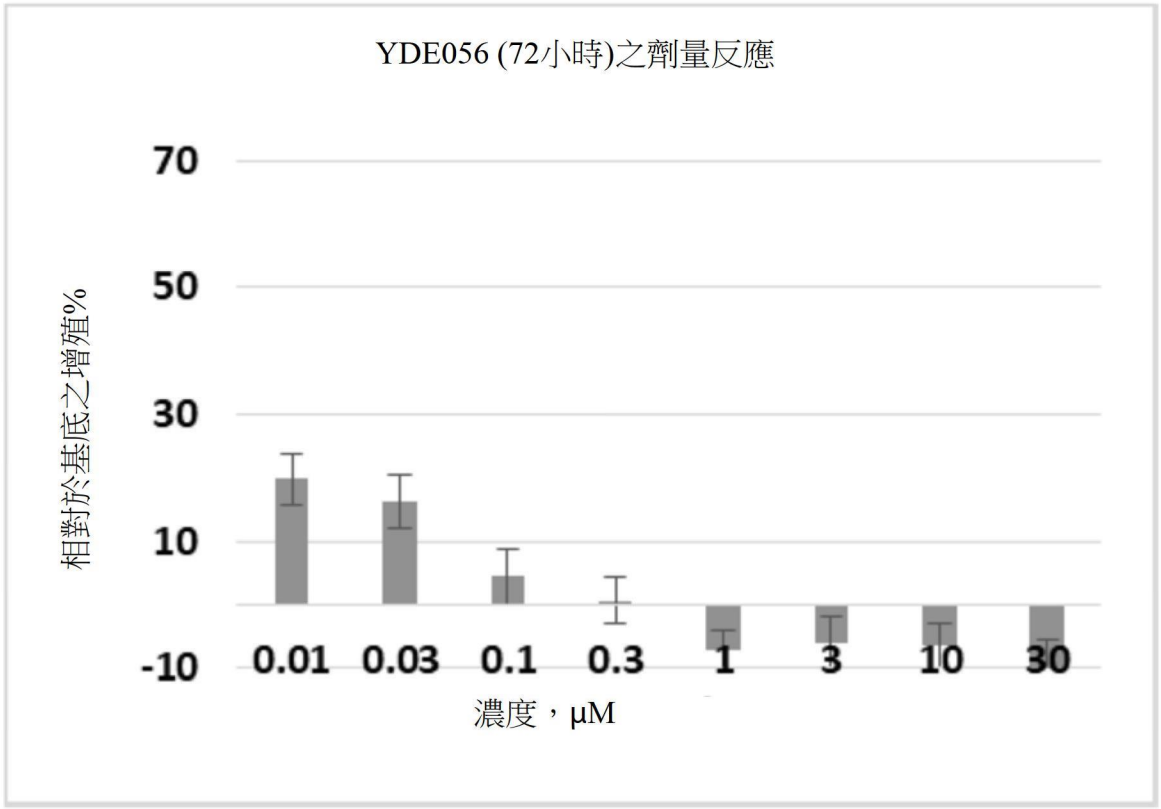
【圖64】


YDE-052 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

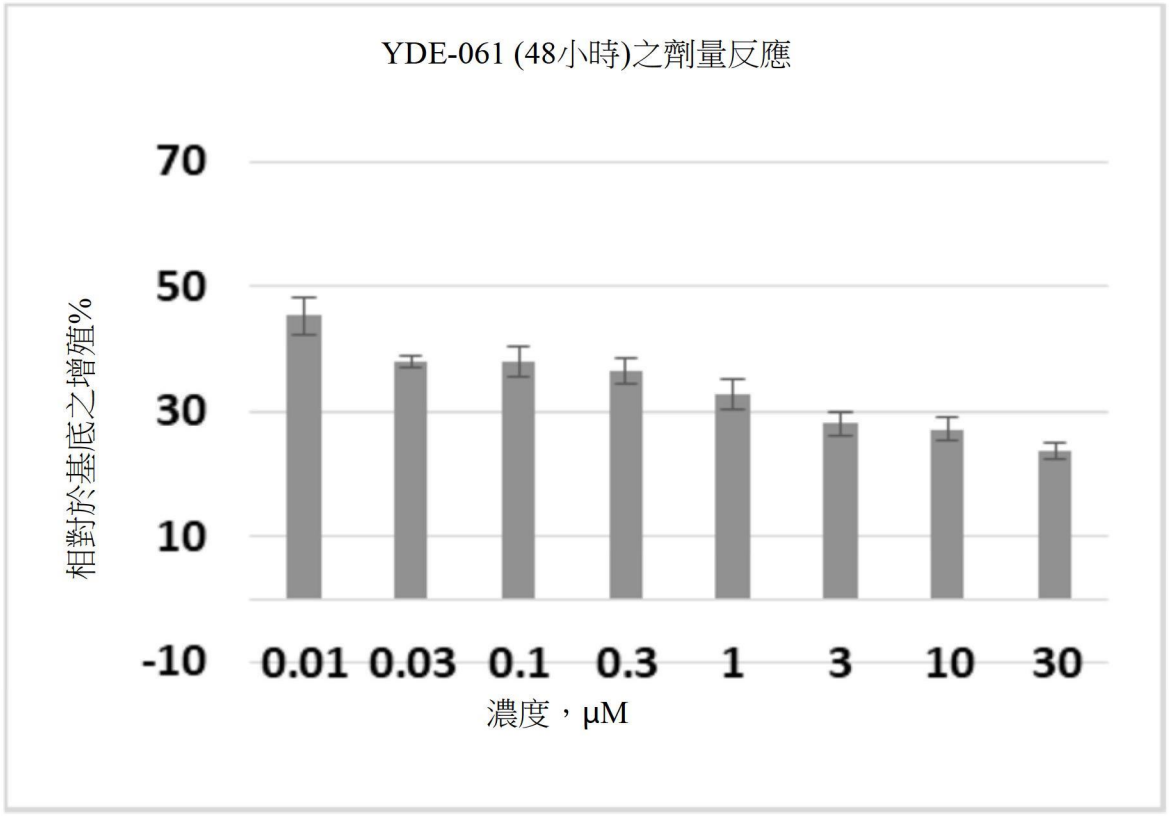

YDE-052 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

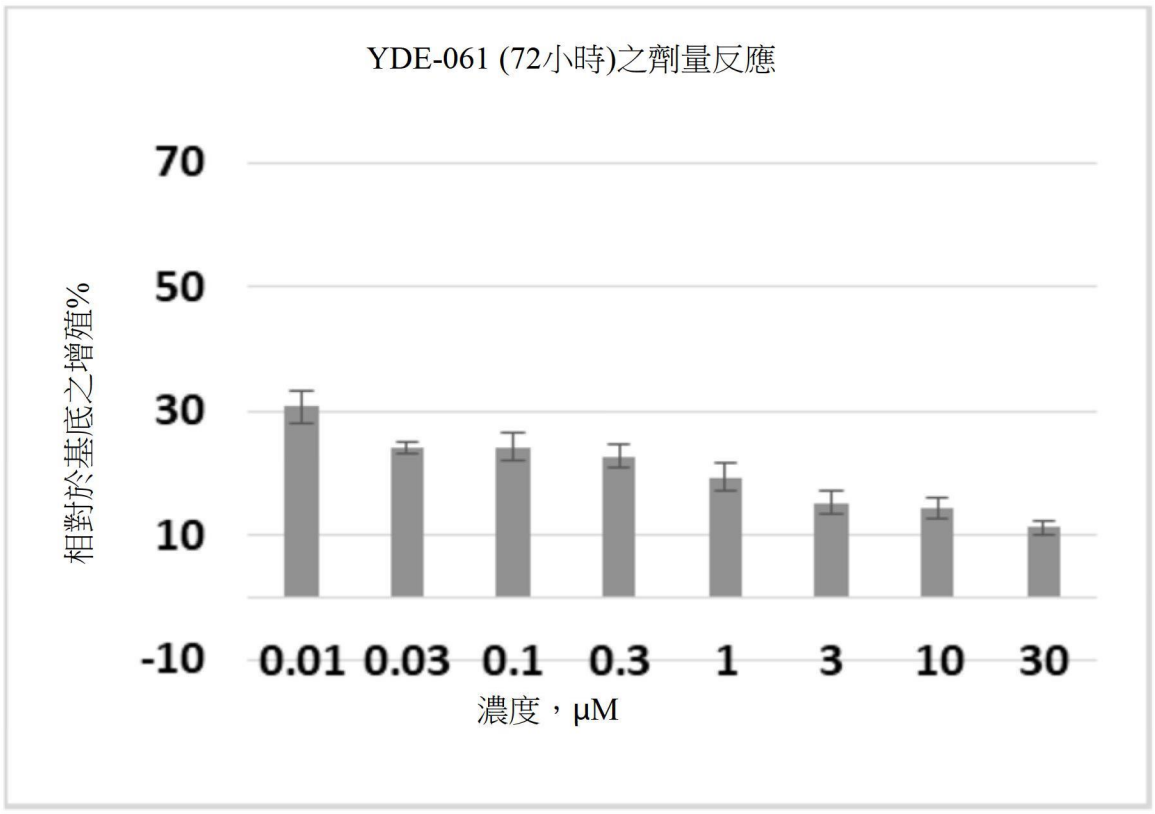
【圖65】


YDE056 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
70
50
30
10
-10
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

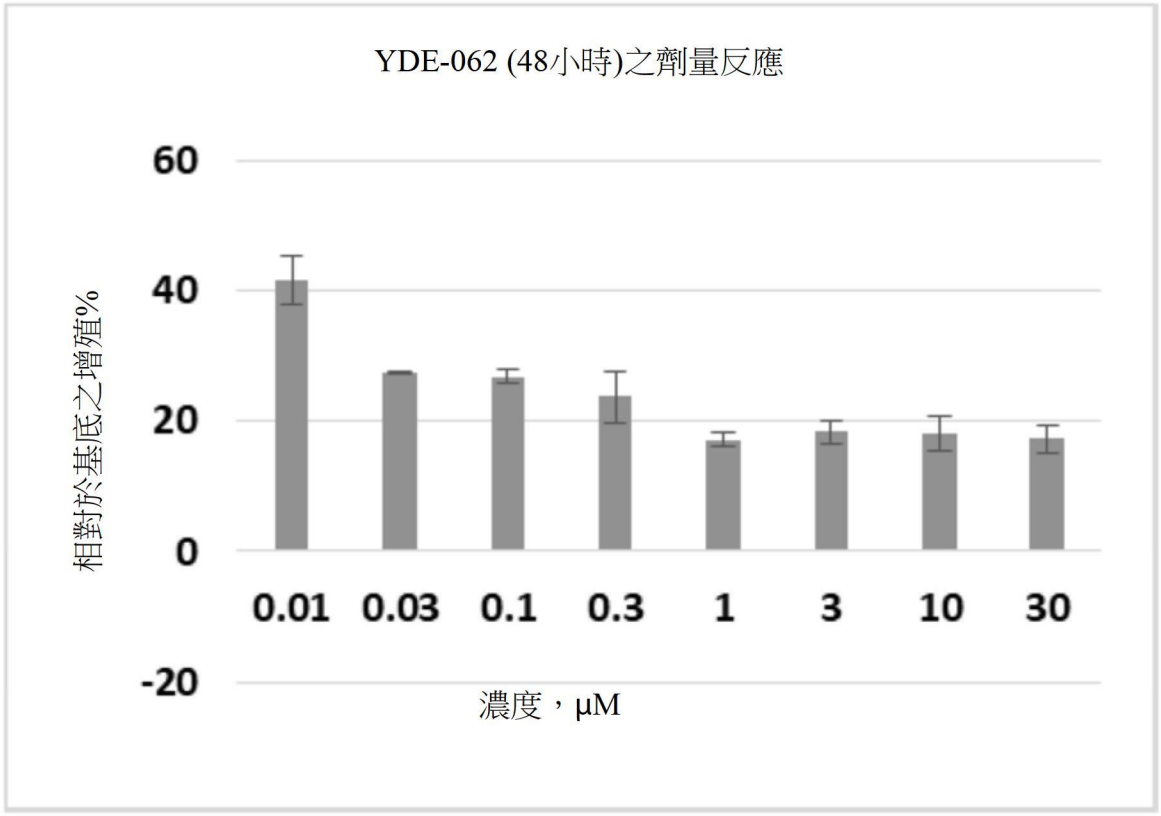

YDE056 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
70
50
30
10
-10
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

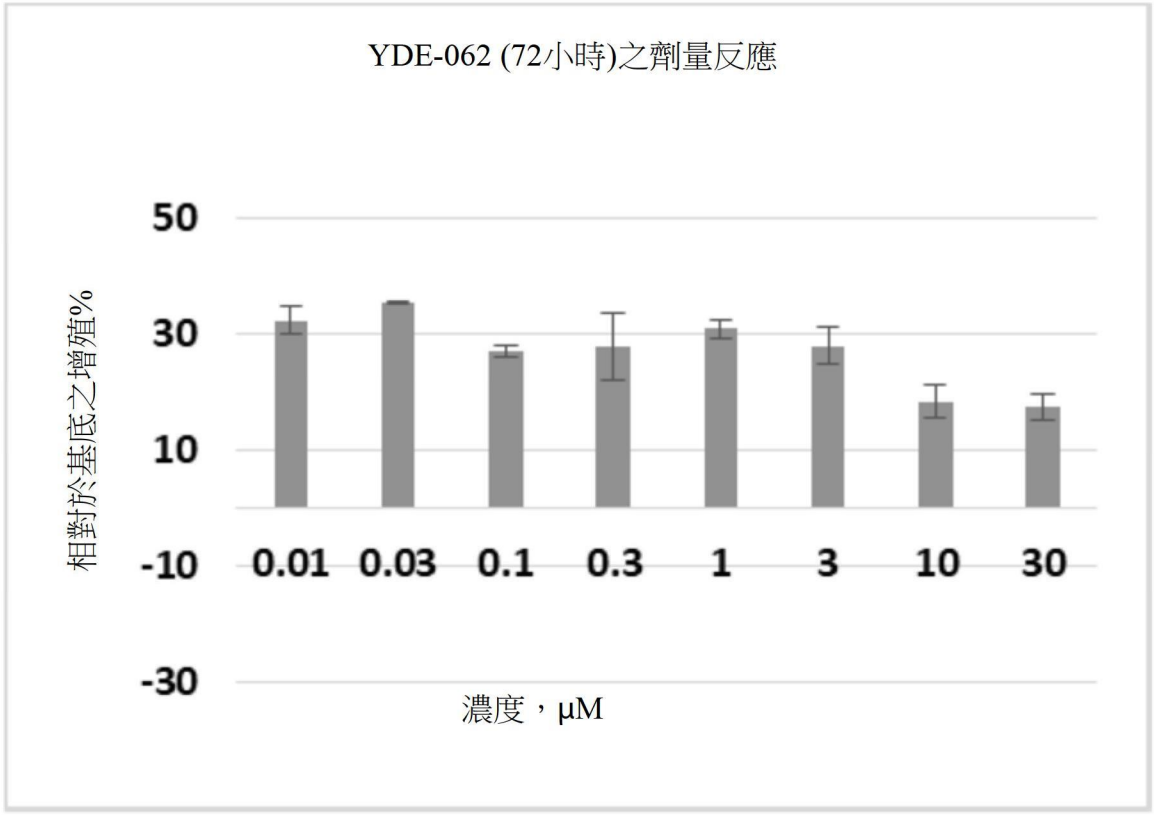
【圖66】


YDE-061 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
70
50
30
10
-10
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM


YDE-061 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
70
50
30
10
-10
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

【圖67】


YDE-062 (48小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
60
40
20
0
-20
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM


YDE-062 (72小時)之劑量反應
相對於基底之增殖%
50
30
10
-10
-30
0.01
0.03
0.1
0.3
1
3
10
30
濃度，μM

【圖68】