



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104334156 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 04

(21) 申请号 201380026309. 1

(22) 申请日 2013. 04. 12

(30) 优先权数据

12382146. 4 2012. 04. 13 EP

61/652, 655 2012. 05. 29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 11. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/057658 2013. 04. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/153192 EN 2013. 10. 17

(71) 申请人 路博润高级材料公司

地址 美国俄亥俄

(72) 发明人 A · 菲尔勒蒙蒂埃尔

G · 费尔南德兹巴勒斯特尔

J · M · 加西亚安东

C · 卡雷诺塞尔莱马

N · 阿尔米尼亚纳多梅内奇

R · 德尔加多冈萨雷斯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51) Int. Cl.

A61K 8/64 (2006. 01)

C07K 7/06 (2006. 01)

权利要求书6页 说明书58页
序列表28页

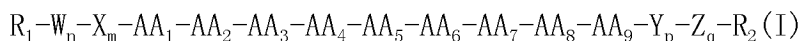
(54) 发明名称

抑制神经元胞吐的化合物 (III)

(57) 摘要

通式 (I) 化合物 : $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-AA_9-Y_p-Z_q-R_2$ (I) 它们的立体异构体, 其混合物和 / 或它们的化妆上或药学上可接受的盐, 它们的制备过程, 含有它们的化妆品组合物或药物组合物和它们在医药中的用途, 特别是在治疗和 / 或预防疼痛、炎症、瘙痒、神经的、强迫的和 / 或神经精神的疾病和 / 或障碍中的用途和治疗和 / 或护理皮肤, 毛发和 / 或由神经元胞吐介导的粘膜的过程中的用途。

1. 通式 (I) 化合物：



其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐，其特征在于：

AA₁ 选自下述形成的组：-Arg-，-His-，-Lys-，-Gln-，-Asn-，-Glu- 和 -Asp-；

AA₂ 选自下述形成的组：-Arg-，-His-，-Lys-，-Gln-，-Asn-，-Glu- 和 -Asp-；

AA₃ 选自下述形成的组：-Leu-，-Ile-，-Val-，-Met-，-MetO-，-MetO₂-，-Glu-，-Asp-，-Phe-，-Trp- 和 -Tyr-；

AA₄ 选自下述形成的组：-Lys-，-His-，-Glu- 和 -Asp-；

AA₅ 选自下述形成的组：-Arg-，-His-，-Lys-，-Gln-，-Asn-，-Glu- 和 -Asp-；

AA₆ 选自下述形成的组：-Met-，-MetO-，-MetO₂-，-Ile-，-Leu-，-Val-，-His-，-Lys- 和 -Arg-；

AA₇ 选自下述形成的组：-Met-，-MetO- 和 -MetO₂-；

AA₈ 选自下述形成的组：-Glu-，-Asp-，-Gly-，-Ala- 和 -Pro-；

AA₉ 选自下述形成的组：-Gln-，-Asn- 或键；

W、X、Y、Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的；

n、m、p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值；

n+m+p+q 小于或等于 2；

条件是如果 AA₁ 是 -Arg-，AA₂ 是 -Gln-，AA₃ 是 -Leu-，AA₄ 是 -Glu-，AA₅ 是 -His-，AA₆ 是 -Val- 和 AA₉ 是键，那么 AA₈ 选自下述形成的组：-Glu-，-Gly-，-Ala- 和 -Pro-；

和条件是如果 AA₁ 是 -Lys-，AA₂ 是 -Arg-，AA₃ 是 -Phe-，AA₄ 是 -His-，AA₅ 是 -Asn-，AA₆ 是 -Ile-，AA₈ 是 -Gly- 和 AA₉ 是键，那么 n+m+p+q 等于 0；

R₁ 选自由下述形成的组：H，衍生自聚乙二醇的聚合物，非环状取代的或未经取代的脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基和 R₅-CO-，其中 R₅ 选自下述形成的组：H，非环状取代的或未经取代的脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基，取代的或未经取代的杂环基和取代的或未经取代的杂芳基烷基；

R₂ 选自由下述形成的组：-NR₃R₄，-OR₃ 和 -SR₃，其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自下述形成的组：H，衍生自聚乙二醇的聚合物，非环状取代的或未经取代的脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，和取代的或未经取代的芳烷基；和

R₁ 和 R₂ 不是 α-氨基酸。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 AA₁ 选自下述形成的组：-Arg-，-His-，-Lys-，-Gln-，-Asn-，-Glu- 和 -Asp-，AA₂ 选自下述形成的组：-Arg-，-His-，-Lys-，-Gln-，-Asn- 和 -Asp-，AA₃ 选自下述形成的组：-Leu-，-Met-，-MetO-，-MetO₂-，-Glu- 和 -Phe-，AA₄ 选自下述形成的组：-His- 和 -Glu-，AA₅ 选自下述形成的组：-Arg-，-His-，-Lys-，-Gln-，-Asn- 和 -Asp-，AA₆ 选自下述形成的组：-Ile-，-Lys- 和 -Arg-，AA₇ 选自下述形成的组：-Met-，-MetO- 和 -MetO₂-，AA₈ 选自下述形成的组：-Asp-，-Gly- 和 -Ala-，AA₉ 选自下述形成的组：-Gln-，-Asn- 或键，并且条件是如果 AA₁ 是 -Lys-，AA₂ 是 -Arg-，AA₃ 是 -Phe-，AA₄

是 -His-, AA₅ 是 -Asn-, AA₆ 是 -Ile-, AA₈ 是 -Gly- 和 AA₉ 是键, 那么 $n+m+p+q$ 等于 0。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 AA₁ 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-, AA₂ 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- 和 -Asp-, AA₃ 选自下述形成的组: -Glu- 和 -Phe-, AA₄ 是 -His-, AA₅ 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- 和 -Asn-, AA₆ 是 -Lys-, AA₇ 选自下述形成的组: -Met-, -MetO- 和 -MetO₂-, AA₈ 是 -Asp- 和 AA₉ 是键。

4. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 AA₁ 选自下述形成的组: -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-, AA₂ 选自下述形成的组: -Gln-, -Asn- 和 -Asp-, AA₃ 选自下述形成的组: -Leu- 和 -Glu-, AA₄ 是 -Glu-, AA₅ 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- 和 -Asn-, AA₆ 是 -Ile-, AA₇ 选自下述形成的组: -Met-, -MetO- 和 -MetO₂-, AA₈ 是 -Asp- 和 AA₉ 选自下述形成的组: -Gln- 和 -Asn-。

5. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 R₁ 选自下述形成的组: H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基和棕榈酰基, AA₁ 选自下述形成的组: -L-Asn-, -L-Gln-, -L-His- 和 -L-Asp-, AA₂ 选自下述形成的组: -L-His-, -L-Gln- 和 -L-Asn-, AA₃ 选自下述形成的组: -L-Glu-, -L-Leu- 和 -L-Phe-, AA₄ 选自下述形成的组: -L-His- 和 -L-Glu-, AA₅ 选自下述形成的组: -L-Arg-, -L-Gln-, -L-Asn- 和 -L-His-, AA₆ 选自下述形成的组: -L-Ile- 和 -L-Lys-, AA₇ 选自下述形成的组: -L-Met-, -L-MetO- 和 -L-MetO₂-, AA₈ 是 -L-Asp-, AA₉ 选自下述形成的组: -L-Gln-, -L-Asn- 或键, 和 R₂ 选自下述形成的组: -NR₃R₄ 和 -OR₃, 其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自 H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基。

6. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 R₁ 选自下述形成的组: H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基或棕榈酰基, AA₁ 是 -L-His-, AA₂ 是 -L-Gln-, AA₃ 是 -L-Glu-, AA₄ 是 -L-His-, AA₅ 是 -L-Arg-, AA₆ 是 -L-Lys-, AA₇ 是 -L-Met-, -L-MetO- 或 -L-MetO₂-, AA₈ 是 -L-Asp-, AA₉ 是键和 R₂ 是 -NR₃R₄ 或 -OR₃, 其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自 H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基。

7. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 R₁ 选自下述形成的组: H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基或棕榈酰基, AA₁ 是 -L-Asp-, AA₂ 是 -L-Gln-, AA₃ 是 -L-Glu-, AA₄ 是 -L-His-, AA₅ 是 -L-Gln-, AA₆ 是 -L-Lys-, AA₇ 是 -L-Met-, -L-MetO- 或 -L-MetO₂-, AA₈ 是 -L-Asp-, AA₉ 是键和 R₂ 是 -NR₃R₄ 或 -OR₃, 其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自 H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基。

8. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 R₁ 选自下述形成的组: H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基或棕榈酰基, AA₁ 是 -L-Gln-, AA₂ 是 -L-His-, AA₃ 是 -L-Phe-, AA₄ 是 -L-His-, AA₅ 是 -L-Gln-, AA₆ 是 -L-Lys-, AA₇ 是 -L-Met-, -L-MetO- 或 -L-MetO₂-, AA₈ 是 -L-Asp-, AA₉ 是键和 R₂ 是 -NR₃R₄ 或 -OR₃, 其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自 H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基。

9. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 R₁ 选自下述形成的组: H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基或棕榈酰基, AA₁ 是 -L-Asn-, AA₂ 是 -L-Asn-, AA₃ 是 -L-Leu-, AA₄ 是 -L-Glu-, AA₅ 是 -L-Asn-, AA₆ 是 -L-Ile-, AA₇ 是 -L-Met-, -L-MetO- 或 -L-MetO₂-, AA₈ 是 -L-Asp-, AA₉ 是 -L-Gln- 或 -L-Asn- 和 R₂ 是 -NR₃R₄ 或 OR₃, 其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自 H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基。

10. 根据权利要求 5 的化合物,其中 R_1 选自下述形成的组: H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基或棕榈酰基, AA_1 是 $-L-Gln-$, AA_2 是 $-L-Gln-$, AA_3 是 $-L-Leu-$, AA_4 是 $-L-Glu-$, AA_5 是 $-L-Asn-$, AA_6 是 $-L-Ile-$, AA_7 是 $-L-Met-$, $-L-MetO-$ 或 $-L-MetO_2-$, AA_8 是 $-L-Asp-$, AA_9 是 $-L-Asn-$ 和 R_2 是 $-NR_3R_4$ 或 OR_3 , 其中 R_3 和 R_4 独立地选自 H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基。

11. 根据权利要求 5 的化合物,其中 R_1 选自下述形成的组: H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基或棕榈酰基, AA_1 是 $-L-Gln-$, AA_2 是 $-L-Asn-$, AA_3 是 $-L-Leu-$, AA_4 是 $-L-Glu-$, AA_5 是 $-L-His-$, AA_6 是 $-L-Ile-$, AA_7 是 $-L-Met-$, $-L-MetO-$ 或 $-L-MetO_2-$, AA_8 是 $-L-Asp-$, AA_9 是 $-L-Gln-$ 和 R_2 是 $-NR_3R_4$ 或 OR_3 , 其中 R_3 和 R_4 独立地选自 H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基。

12. 化妆品组合物或药物组合物,其包含根据权利要求 1 至 11 中任一项的至少一种通式 (I) 化合物、其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐,以及至少一种化妆上或药学上可接受的赋形剂或助剂。

13. 根据权利要求 12 的组合物,其中将所述通式 (I) 化合物、其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐掺入选自下述形成的组的化妆上或药学上可接受的递送系统或持续释放系统: 脂质体、混合脂质体、油质体、泡囊、短链醇类的磷脂脂质体、毫米颗粒、微粒、纳米粒子、固体脂质纳米粒子、纳米结构的脂质载体、海绵、环糊精、囊泡、胶束、表面活性剂的混合胶束、表面活性剂-磷脂混合胶束、毫米球、微球、纳米球、脂质球、毫米胶囊、微胶囊、纳米胶囊、微乳剂和纳米乳液,或者吸附在选自下述形成的组的固体有机聚合物或固体矿物载体上: 滑石、皂粘土、二氧化硅、淀粉和麦芽糊精。

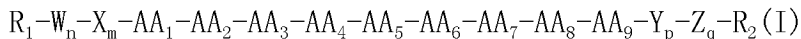
14. 根据权利要求 12 或 13 中任一项的组合物,其中所述组合物存在于选自下述形成的组的配制剂中: 霜剂,复合型乳液,无水组合物,含水分散液,油,奶,香脂,泡沫剂,洗剂,凝胶,霜剂凝胶,含水醇溶液,含水二醇溶液,水凝胶,搽剂,浆液,皂,香波,调理剂,精华素,多糖膜,软膏剂,摩丝,润发油,粉末,化妆棒,化妆笔,喷雾剂,气雾剂,胶囊,明胶胶囊,软胶囊,硬胶囊,片剂,糖包衣片剂,丸剂,粉末,颗粒剂,口香糖,溶液,悬浮液,乳液,糖浆剂,酞剂,胶冻和明胶。

15. 根据权利要求 12 至 14 中任一项的组合物,其中所述组合物也包含选自下述形成的组的至少一种化妆上或药学上可接受的助剂: 抑制神经元胞吐的试剂,抗胆碱能剂,抑制肌肉收缩的试剂,抗老化剂,抗皱纹剂,止汗剂,抗炎剂和 / 或镇痛剂,抗瘙痒剂,镇静剂,麻醉剂,乙酰胆碱-受体团聚抑制剂,抑制乙酰胆碱酯酶的试剂,皮肤松弛剂,黑色素合成刺激剂或抑制剂,增白剂或脱色剂,促色素形成剂,自鞣剂,NO-合成酶抑制剂,5 α -还原酶抑制剂,赖氨酰和 / 或脯氨酰羟化酶抑制剂,抗氧化剂,自由基捕获剂和 / 或对抗大气污染的试剂,反应性羰基种类捕获剂,抗糖基化剂,抗组胺剂,抗病毒剂,抗生物剂,乳化剂,软化剂,有机溶剂,液体推进剂,皮肤调理剂,保湿剂,保留水分的物质, α 羟基酸, β 羟基酸,增湿剂,表皮水解酶,维生素,氨基酸,蛋白,色素,着色剂,染料,生物聚合物,胶凝化聚合物,增稠剂,表面活性剂,柔化剂,乳化剂,粘合剂,防腐剂,能够减少或治疗眼袋的试剂,剥离剂,角质层分离剂,剥落剂,抗微生物剂,抗真菌剂,制霉剂,杀菌剂,抑菌剂,刺激皮肤或表皮大分子合成和 / 或能够抑制或预防它们降解的试剂,胶原合成刺激剂,弹性蛋白合成刺激剂,核心蛋白聚糖合成刺激剂,层粘连蛋白合成刺激剂,防御素合成刺激剂,陪伴分子合

成刺激剂, cAMP 合成刺激剂, AQP-3 调节剂, 水通道蛋白合成调节剂, 来自水通道蛋白家族的蛋白, 透明质酸合成刺激剂, 糖胺聚糖合成刺激剂, 纤连蛋白合成刺激剂, sirtuin 合成刺激剂, sirtuin 活化剂, 热休克蛋白, 热休克蛋白质合成刺激剂, 刺激脂质和角质层组分合成的试剂, 神经酰胺, 脂肪酸, 抑制胶原降解的试剂, 基质金属蛋白酶抑制剂, 抑制弹性蛋白降解的试剂, 抑制丝氨酸蛋白酶的试剂, 刺激纤维母细胞增殖的试剂, 刺激角质形成细胞增殖的试剂, 刺激脂肪细胞增殖的试剂, 刺激黑素细胞增殖的试剂, 刺激角质形成细胞分化的试剂, 刺激或延缓脂肪细胞分化的试剂, 抗角化过度剂, 减少毛囊堵塞剂, 抗牛皮癣剂, DNA 修复剂, DNA 保护剂, 稳定剂, 用于治疗 and / 或护理敏感皮肤的试剂, 凝固剂, 抗妊娠纹剂, 粘合剂, 调节皮脂产生的试剂, 脂解试剂或刺激脂解的试剂, 生脂剂, 调节 PGC-1 α 表达的试剂, 调节 PPAR γ 的试剂, 增加或减少脂肪细胞甘油三酯含量的试剂, 抗蜂窝组织剂, 抑制 PAR-2 活性的试剂, 刺激治愈的试剂, 共助治愈剂, 刺激表皮细胞再生的试剂, 共助表皮细胞再生剂, 细胞因子生长因子类, 作用于毛细血管循环和 / 或微循环的试剂, 刺激血管生成的试剂, 抑制血管渗透性的试剂, 静脉紧张剂, 作用于细胞代谢的试剂, 改善皮肤表皮接合的试剂, 诱导毛发生长的试剂, 毛发生长抑制剂或阻滞剂, 脱发阻滞剂, 防腐剂, 香料, 化妆品和 / 或吸收剂和 / 或体味掩蔽除臭剂, 螯合剂, 植物提取物, 精油, 海洋提取物, 得自生物技术方法的试剂, 矿盐类, 细胞提取物, 防晒剂和对紫外 A 和 / 或 B 射线和 / 或红外 A 射线活性的有机或无机光防护剂, 或其混合物。

16. 如权利要求 1 至 11 中任一项所定义的通式 (I) 化合物, 其立体异构体, 其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐, 用于其在医药中的用途。

17. 通式 (I) 化合物,



其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐, 其特征在于:

AA₁ 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-;

AA₂ 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-;

AA₃ 选自下述形成的组: -Leu-, -Ile-, -Val-, -Met-, -MetO-, -MetO₂-, -Glu-, -Asp-, -Phe-, -Trp- 和 -Tyr-;

AA₄ 选自下述形成的组: -Lys-, -His-, -Glu- 和 -Asp-;

AA₅ 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-;

AA₆ 选自下述形成的组: -Met-, -MetO-, -MetO₂-, -Ile-, -Leu-, -Val-, -His-, -Lys- 和 -Arg-;

AA₇ 选自下述形成的组: -Met-, -MetO- 和 -MetO₂-;

AA₈ 选自下述形成的组: -Glu-, -Asp-, -Gly-, -Ala- 和 -Pro-;

AA₉ 选自下述形成的组: -Gln-, -Asn- 或键;

W、X、Y、Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的;

n、m、p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值;

n+m+p+q 小于或等于 2;

R₁ 选自由下述形成的组: H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 非环状取代的或未经取代的脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代的杂芳基烷基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基和 R₅-CO-, 其中 R₅ 选自下

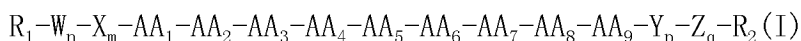
述形成的组：H，非环状取代的或未经取代的脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基，取代的或未经取代的杂环基和取代的或未经取代的杂芳基烷基；

R_2 选自由下述形成的组： $-NR_3R_4$ ， $-OR_3$ 和 $-SR_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自下述形成的组：H，衍生自聚乙二醇的聚合物，非环状取代的或未经取代的脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，和取代的或未经取代的芳烷基；和

R_1 和 R_2 不是 α -氨基酸，

用于其在治疗和 / 或预防疼痛、炎症、瘙痒、多汗和 / 或通过神经元胞吐的抑制得以改善的神经的、强迫的和 / 或神经精神的疾病和 / 或障碍中的用途，所述疾病和 / 或障碍选自下述形成的组：肌肉痉挛状态，张力障碍，局限性肌张力障碍，眼睑痉挛，扭转张力障碍，颈肌张力障碍或斜颈，喉张力障碍或痉挛性发音困难，口下颌张力障碍，肢端张力障碍，书写痉挛，音乐家痉挛，足张力障碍，磨牙症，面部脊柱侧凸，半面痉挛，抽搐，斜视，分节性张力障碍，Meige 综合征，多病灶张力障碍，偏侧肌张力障碍，多巴胺反应性张力障碍，Segawa 张力障碍，震颤，帕金森病，紧张冲击，阿尔茨海默病和 Tourette 综合征。

18. 通式 (I) 化合物，



其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐在用于皮肤、毛发和 / 或粘膜的化妆上的、非治疗的处理和 / 或护理中的用途，

其特征在于：

AA_1 选自下述形成的组： $-Arg-$ ， $-His-$ ， $-Lys-$ ， $-Gln-$ ， $-Asn-$ ， $-Glu-$ 和 $-Asp-$ ；

AA_2 选自下述形成的组： $-Arg-$ ， $-His-$ ， $-Lys-$ ， $-Gln-$ ， $-Asn-$ ， $-Glu-$ 和 $-Asp-$ ；

AA_3 选自下述形成的组： $-Leu-$ ， $-Ile-$ ， $-Val-$ ， $-Met-$ ， $-MetO-$ ， $-MetO_2-$ ， $-Glu-$ ， $-Asp-$ ， $-Phe-$ ， $-Trp-$ 和 $-Tyr-$ ；

AA_4 选自下述形成的组： $-Lys-$ ， $-His-$ ， $-Glu-$ 和 $-Asp-$ ；

AA_5 选自下述形成的组： $-Arg-$ ， $-His-$ ， $-Lys-$ ， $-Gln-$ ， $-Asn-$ ， $-Glu-$ 和 $-Asp-$ ；

AA_6 选自下述形成的组： $-Met-$ ， $-MetO-$ ， $-MetO_2-$ ， $-Ile-$ ， $-Leu-$ ， $-Val-$ ， $-His-$ ， $-Lys-$ 和 $-Arg-$ ；

AA_7 选自下述形成的组： $-Met-$ ， $-MetO-$ 和 $-MetO_2-$ ；

AA_8 选自下述形成的组： $-Glu-$ ， $-Asp-$ ， $-Gly-$ ， $-Ala-$ 和 $-Pro-$ ；

AA_9 选自下述形成的组： $-Gln-$ ， $-Asn-$ 或键；

W、X、Y、Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的；

n、m、p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值；

$n+m+p+q$ 小于或等于 2；

R_1 选自由下述形成的组：H，衍生自聚乙二醇的聚合物，非环状取代的或未经取代的脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基和 R_5-CO- ，其中 R_5 选自下述形成的组：H，非环状取代的或未经取代的脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基，取代的或未经取代的杂环基和取代的或

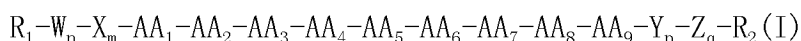
未经取代的杂芳基烷基；

R_2 选自由下述形成的组： $-\text{NR}_3\text{R}_4$ ， $-\text{OR}_3$ 和 $-\text{SR}_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自下述形成的组： H ，衍生自聚乙二醇的聚合物，非环状取代的或未经取代的脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，和取代的或未经取代的芳烷基；和

R_1 和 R_2 不是 α -氨基酸。

19. 根据权利要求 18 的用途，其中皮肤、毛发和 / 或粘膜的化妆上的、非治疗的处理和 / 或护理是老化 and / 或光老化的处理和 / 或预防，皱纹和 / 或表情皱纹的处理和 / 或预防，出汗的处理和 / 或预防，选自胼胝、疣形成的组的皮肤障碍的处理和 / 或护理，刺激毛发生长的处理和 / 或预防脱发。

20. 通式 (I) 化合物，



其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐，其特征在于：

AA_1 选自下述形成的组： $-\text{Arg}-$ ， $-\text{His}-$ ， $-\text{Lys}-$ ， $-\text{Gln}-$ ， $-\text{Asn}-$ ， $-\text{Glu}-$ 和 $-\text{Asp}-$ ；

AA_2 选自下述形成的组： $-\text{Arg}-$ ， $-\text{His}-$ ， $-\text{Lys}-$ ， $-\text{Gln}-$ ， $-\text{Asn}-$ ， $-\text{Glu}-$ 和 $-\text{Asp}-$ ；

AA_3 选自下述形成的组： $-\text{Leu}-$ ， $-\text{Ile}-$ ， $-\text{Val}-$ ， $-\text{Met}-$ ， $-\text{MetO}-$ ， $-\text{MetO}_2-$ ， $-\text{Glu}-$ ， $-\text{Asp}-$ ， $-\text{Phe}-$ ， $-\text{Trp}-$ 和 $-\text{Tyr}-$ ；

AA_4 选自下述形成的组： $-\text{Lys}-$ ， $-\text{His}-$ ， $-\text{Glu}-$ 和 $-\text{Asp}-$ ；

AA_5 选自下述形成的组： $-\text{Arg}-$ ， $-\text{His}-$ ， $-\text{Lys}-$ ， $-\text{Gln}-$ ， $-\text{Asn}-$ ， $-\text{Glu}-$ 和 $-\text{Asp}-$ ；

AA_6 选自下述形成的组： $-\text{Met}-$ ， $-\text{MetO}-$ ， $-\text{MetO}_2-$ ， $-\text{Ile}-$ ， $-\text{Leu}-$ ， $-\text{Val}-$ ， $-\text{His}-$ ， $-\text{Lys}-$ 和 $-\text{Arg}-$ ；

AA_7 选自下述形成的组： $-\text{Met}-$ ， $-\text{MetO}-$ 和 $-\text{MetO}_2-$ ；

AA_8 选自下述形成的组： $-\text{Glu}-$ ， $-\text{Asp}-$ ， $-\text{Gly}-$ ， $-\text{Ala}-$ 和 $-\text{Pro}-$ ；

AA_9 选自下述形成的组： $-\text{Gln}-$ ， $-\text{Asn}-$ 或键；

W 、 X 、 Y 、 Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的；

n 、 m 、 p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值；

$n+m+p+q$ 小于或等于 2；

R_1 选自由下述形成的组： H ，衍生自聚乙二醇的聚合物，非环状取代的或未经取代的脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基和 $\text{R}_5-\text{CO}-$ ，其中 R_5 选自下述形成的组： H ，非环状取代的或未经取代的脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基，取代的或未经取代的杂环基和取代的或未经取代的杂芳基烷基；

R_2 选自由下述形成的组： $-\text{NR}_3\text{R}_4$ ， $-\text{OR}_3$ 和 $-\text{SR}_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自下述形成的组： H ，衍生自聚乙二醇的聚合物，非环状取代的或未经取代的脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，和取代的或未经取代的芳烷基；和

R_1 和 R_2 不是 α -氨基酸，

用于其在神经元胞吐的抑制中的用途。

抑制神经元胞吐的化合物 (III)

发明领域

[0001] 本发明涉及能够抑制神经元胞吐的化合物和含有这些化合物的化妆品组合物或药物组合物,用于治疗需要抑制神经元胞吐的那些病症、障碍和 / 或疾病,比如肌肉痉挛状态、疼痛、炎症、出汗、面部不对称和 / 或面部皱纹,优选表情皱纹。

[0002] 发明背景

[0003] 肉毒杆菌毒素 (也称为肉毒杆菌神经毒素) 是革兰氏阳性细菌肉毒杆菌 (*Clostridium botulinum*) 产生的神经毒素。它们如下起效:通过抑制神经肌肉接点的突触前轴突末端中的乙酰胆碱释放 (突触传播) 导致肌肉瘫痪,从而防治神经传播和肌肉收缩。肉毒杆菌毒素的肌肉麻痹效果已用于治疗目的以及化妆效果。肉毒杆菌毒素的受控给药已用于治疗宽范围的病症、障碍和疾病,比如尿道膀胱障碍和疾病 (EP 2273976 A2), 早泄 (US 2011/052636 A1), 阴茎异常勃起 (US 6776991 B2), 溃疡和胃食管返流 (US 7238357 B2), 与甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退有关的障碍和疾病 (US 6740321 B2), 原发性甲状旁腺机能亢进障碍和疾病 (US 6974793 B2), 出汗和多汗 (US 6974578 B2 和 US 6683049 B2), 炎性眼障碍和疾病 (US 7465458 B2 和 US 7220422 B2), 斜视 (US 6841156), 耳障碍和疾病 (US 6265379 B2 和 US 6358926 B2), 耳垢过度分泌 (US 2010/028385), 神经精神障碍和疾病比如阿尔茨海默氏、焦虑、精神分裂症、躁狂症、抑郁 (US 7811587 B2), 各种强迫障碍和疾病比如强迫观念、强迫撕皮、Tourette 综合征、拔毛癖 (US 7393537 B2), 大脑瘫痪 (US 6939852 B2), 促性腺激素相关的障碍和疾病 (WO 02/074327), 各种癌 (US 6139845 B2, US7838007 B2), 瘤 (US 7709440 B2), 各种类型的疼痛包括头痛、偏头痛、纤维肌痛、关节炎或神经性疼痛等 (US 2010/266638, US 7811586 B2, US 7704524 B2, US 7704511 B2, US 7468189 B2, US 7255866 B2, US 7091176 B2, US 6887476 B2, US 6869610 B2, US 6838434 B2, US 6641820 B2, US 6623742 B2, US 6565870 B1, US 6500436 B1, US 6458365 B1, US 6423319 B1, US 6113915 A 和 US 5714468 A), 神经原性炎症 (US 6063768 B2), 各种自主神经系统的障碍和疾病比如耳炎和窦状隙障碍 (US 5766605 A), 平滑肌的障碍和疾病 (US 5437291 A), 神经冲击 (US 2003/0224019), 癫痫 (US 7357934 B2), 张力障碍 (US 6872397 B2), 震颤 (US 6861058 B2), 帕金森病 (US 6620415 B2), 头晕 (US 7270287 B2), 骨质疏松症 (WO 2011/038015), 各种皮肤的障碍和疾病比如胼胝、疣、溃疡和皮肤损伤 (US 8048423 B2, US 2011/206731), 牛皮癣和皮炎 (US 5670484 A), 血管高反应性和酒渣鼻 (WO 2010/114828), 痤疮 (WO 03/011333), 毛发生长和保持 (US 6299893 B1), 面部皱纹 (US 7255865 B2), 眉和前额下垂 (US 2011/280978) 或嘴角下垂 (US 6358917 B1) 等。

[0004] 然而, 肉毒杆菌毒素中的固有毒性导致其在宽范围剂量内的给药引起不希望的副作用比如免疫原性应答, 头痛, 恶心, 瘫痪或肌无力, 呼吸衰竭, 且在更极端情况下甚至接受处理的受试者死亡 [FDA News, February 8, 2008, "FDA Notifies Public of Adverse Reactions Linked to Botox Use"; Coté, T.R. et al. "Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases" J. Amer. Acad. Derm. 2005, 53(3), 407-415]。治疗的这

些严重副作用和高成本严重地限制肉毒杆菌毒素在治疗或化妆品方面的应用,其被降级为慢性施用和/或不存在适宜治疗的疾病。因此,存在迫切需求以开发模仿肉毒杆菌毒素麻痹效果但具有显著更简单的和更稳定的分子结构的分子,其不诱导免疫反应并且生产成本是可承受的。肽特性的分子符合这些特性。

[0005] 在分子水平,肉毒杆菌毒素是蛋白酶,其降解牵涉于钙离子活化的胞吐机理中的神经元蛋白 [Schiavo G. et al. "Bases Moleculares del tétanos y del botulismo" Investigación y Ciencia 1996, 234, 46-55; Montecucco C. and Schiavo G. "Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins" Mol. Microbiol. 1994, 13, 1-8; Schiavo G. et al. "Tetanus and botulinum neurotoxins are zinc proteases specific for components of the neuroexocytosis apparatus" Ann. NY Acad. Sci. 1994, 710, 65-75]。例如,由于消除面部皱纹和面部不对称的应用,诊所最一般用于痉挛性疾病症状的治疗中和化妆品中的肉毒杆菌毒素 A, 分解神经元蛋白质 SNAP-25。该蛋白质 SNAP-25 在神经分泌中发挥关键作用,原因是其牵涉于蛋白质复合物形成中(已知名为 SNARE 或融合复合物),其管理和控制囊泡中蓄积的乙酰胆碱的释放。该融合复合物的核心由下述构成:蛋白 SNAP-25 和定位于突触前质膜的突触融合蛋白,和定位于囊状质膜的 VAMP 蛋白家族的小突触泡蛋白 [Calakos N. and Scheller R. H. "Synaptic vesicle biogenesis, docking and fusion: a molecular description" Physiol. Rev. 1996, 76, 1-29; Sutton R. B. et al. "Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at **2.4Å** resolution" Nature 1998, 395, 347-353]。融合复合物的主要功能是使得加载神经递质(乙酰胆碱)的囊泡更接近并将其置于与突触前质膜接触 [Calakos N. and Scheller R. H. "Synaptic vesicle biogenesis, docking and fusion: a molecular description" Physiol. Rev. 1996, 76, 1-29; Sutton R. B. et al. "Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at **2.4Å** resolution" Nature 1998, 395, 347-353]。这样一来,应答于钙浓度的增加,两种质膜的融合是有利的,从而产生神经递质的释放。因此,该囊泡对接和融合蛋白质 SNARE 复合物构成控制神经分泌的关键靶标。构成融合复合物的蛋白中任一种的截短均阻止其组装,因此抑制囊泡释放且抑制神经元胞吐。

[0006] 现有技术已知的是,衍生自形成 SNARE 复合物的蛋白质序列的某些肽能够抑制神经元胞吐,比如衍生自蛋白质 SNAP-25 氨基和羧基末端区域的肽 [Apland J. P. et al. "Peptides that mimic the carboxy-terminal domain of SNAP-25 block acetylcholine release at an aplysia synapse" J. Appl. Toxicol. 1999, 19, Suppl. 1: S23-S26; Mehta P. P. et al. "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca^{2+} -dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, 10471-10476; Ferrer-Montiel A. V. et al. "The 26-mer peptide released from cleavage by botulinum neurotoxin E inhibits vesicle docking" FEBS Lett. 1998, 435, 84-88; Gutierrez L. M. et al. "A peptide that mimics the carboxy-terminal domain of SNAP-25 blocks Ca^{2+} -dependent exocytosis in chromaffin cells" FEBS Lett. 1995, 372, 39-43; Gutierrez L. M. et al. "A

peptide that mimics the C-terminal sequence of SNAP-25 inhibits secretory vesicle docking in chromaffin cells" J. Biol. Chem. 1997, 272, 2634-2639 ; Blanes-Mira C et al. "Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP-25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis" J. Neurochem. 2004, 88, 124-135], 衍生自突触融合蛋白氨基酸序列的肽 [Martin F. et al. "Inhibition of insulin release by synthetic peptides show that the H3 region at the C-terminal domain of syntaxin-1 is crucial for Ca^{2+} -but not for guanosine 5'-[gamma-thio] triphosphate-induced secretion" Biochem. J. 1996, 320, 201-205], 衍生自小突触泡蛋白的肽 [Cornille F. "Inhibition of neurotransmitter release by synthetic proline-rich peptides shows that the N-terminal domain of vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin is critical for neuro-exocytosis" J. Biol. Chem. 1995, 270, 16826-16830], 衍生自突触结合蛋白的肽 [Mehta P. P. et al. "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca^{2+} -dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, 10471-10476] 和 衍生自蛋白质 snapin 的肽 [Ilardi J. M. et al. "Snapin: A SNARE associated protein implicated in synaptic transmission" Nat. Neurosci. 1999, 2, 119-124]。类似地, 通过合理设计或通过搜寻合成文库获得的能够通过干扰 SNARE 复合物形成抑制神经元胞吐的合成肽也已有描述 [Blanes-Mira C. et al. "Identification of SNARE complex modulators that inhibit exocytosis form an α -helix constrained combinatorial library" Biochem J. 2003, 375, 159-166]。

[0007] 该类化合物的工业应用已受到限制。文献 EP 2318033 A2 描述衍生自 SNAP-25 的肽用于治疗疼痛和炎症的用途, 而文献 EP 1856139 A2 描述衍生自 SNAP-25 的经化学修饰以增加生物利用度的肽用于治疗用肉毒杆菌毒素处理已显示有效性的各种疾病、尤其是治疗多汗的用途。类似地, 化妆品行业已进行了大量努力来开发模仿肉毒杆菌毒素作用的化合物, 其用于治疗 and 预防表情皱纹的形成 [Blanes-Mira C. et al. "A synthetic hexapeptide (**Argireline**[®]) with anti-wrinkle activity" Int. J. Cosmetic Sci. 2002, 24, 303-310]。尤其是, 具有抗皱纹效果的衍生自蛋白质 SNAP-25 氨基末端片段的肽描述于文献 EP 1180524 A1 和 EP 2123673 A1, 国际申请 WO 97/34620 也描述衍生自蛋白质 SNAP-25 氨基酸序列、尤其是衍生自其羧基末端区域, 或者衍生自小突触泡蛋白或突触融合蛋白的肽能够抑制神经元胞吐, 和国际申请 WO 2011/048443 描述衍生自 V-ATP 酶的膜组分亚单位 c 的肽能够通过结合小突触泡蛋白抑制神经元胞吐及其作为抗皱纹治疗的有效应用。

[0008] 因此, 本发明提供现有需要的备选手段, 并且包括发现能够抑制神经元胞吐的并不衍生自蛋白质 SNAP-25 的肽序列。

[0009] 发明详述

[0010] 本发明提供上述问题的替代手段。令人惊讶地, 本发明作者已发现神经元胞吐能够通过并非衍生自蛋白质 SNAP-25 的某些化合物得到抑制, 并且所述化合物是现有技术现有化合物的替代。这些化合物可用于治疗和 / 或护理通过神经元胞吐的抑制而得到改善或

预防的病症、障碍和 / 或疾病。

[0011] 定义

[0012] 为了使得便于理解本发明, 本发明上下文中所用的一些术语和措辞的含义包括于此。

[0013] 在本发明的上下文中, “皮肤” 理解为是从最上层或角质层至最低层或皮下组织 (均包括端点) 构成的层。这些层由不同类型的细胞比如角质形成细胞, 纤维母细胞, 黑素细胞, 肥大细胞, 神经元和 / 或脂肪细胞等构成。术语 “皮肤” 也包含头皮。

[0014] 术语 “治疗” 如在本说明书上下文中所用, 在不加限定 “化妆上的、非治疗的” 的情况下, 意指给予本发明化合物来减轻或消除疾病或障碍或减少或消除与该疾病或障碍有关的一种或多种症状。术语 “治疗” 也涵盖减轻或消除疾病或障碍的生理学后果的能力。

[0015] 在术语 “处理” 加上限定 “化妆上的、非治疗的” 的情况下, 它们是指将化合物应用至皮肤、毛发和 / 或粘膜, 尤其是目的是改善皮肤、毛发和 / 或粘膜在化妆上的品质比如且不限于它们的水化水平、弹性、紧致性、光泽、色调或质地等。术语 “护理” 在本发明中是指保持皮肤、毛发和 / 或粘膜的品质。这些品质从属于通过对健康受试者以及患有皮肤和 / 或粘膜的疾病和 / 或障碍比如且不限于溃疡和皮肤损伤、牛皮癣、皮炎、痤疮或酒渣鼻等的受试者的皮肤、毛发和 / 或粘膜进行化妆上的处理和 / 或护理加以改善和保持。

[0016] 术语 “预防” 如本发明所用是指本发明化合物在疾病或障碍出现之前预防、延缓或阻碍所述疾病或障碍的出现或发展的能力。

[0017] 在本发明的上下文中, 术语 “老化” 是指皮肤随年龄经历的变化 (时间老化) 或通过暴露于日晒 (光老化) 或暴露于冷或风的极端气候条件、化学污染物或污物的变化, 并且包括全部外部可视的和 / 或通过触摸可察觉的变化, 例如且不限于, 皮肤上不连续性的发展比如皱纹、细线、表情线, 妊娠纹, 皱纹, 不规则或粗糙, 孔径增大, 水化损失, 弹性损失, 紧实性损失, 平滑度损失, 从变形恢复的能力损失, 回弹力损失, 皮肤松垂比如松垂的脸颊、眼袋出现或双下巴出现等, 肤色变化比如斑点, 变红, 眼袋 (bags) 或色素沉着过度区域出现比如年龄斑或雀斑, 异常分化, 角化过度, 弹性组织变性, 角化病, 脱发, 橙皮皮肤, 胶原结构损失和角质层、真皮、表皮、血管系统的其它组织学变化 (例如蜘蛛静脉出现或毛细血管扩张病) 或接近皮肤的那些组织的其它组织学变化等。术语 “光老化” 将由于皮肤延长暴露至紫外辐射引起皮肤过早衰老的一组过程归纳在一起, 并且其呈现如老化的相同身体特征, 比如和不限于松弛、松垂、颜色变化或色素沉着不规则、异常和 / 或过度的角质化。数种环境因素比如暴露于烟草烟雾, 暴露于污染, 和气候条件比如冷和 / 或风的组合也促进皮肤老化。

[0018] 在本说明书中, 用于氨基酸的缩写遵循 1983 IUPAC-IUB Commission of Biochemical Nomenclature specified in Eur. J. Biochem., (1984), 138, 937 的推荐。

[0019] 从而, 例如, Phe 代表 $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_5\text{H}_6)\text{-COOH}$, Phe- 代表 $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_5\text{H}_6)\text{-CO-}$, -Phe 代表 $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_5\text{H}_6)\text{-COOH}$ 和 -Phe- 代表 $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_5\text{H}_6)\text{-CO-}$ 。因此, 代表肽键的连字符在位于符号右边时消除氨基酸 1- 羧基基团的 OH (文中展示为常规非离子化形式), 而在位于符号左边时消除氨基酸 2- 氨基基团的 H; 两种修饰均能够施加给相同符号 (参见表 1)。

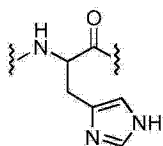
[0020]

表 1.氨基酸残基的结构和它们一字母和三字母编码命名

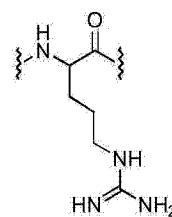
名称	残基	符号	残基
天冬酰胺酰基 -Asn- N		谷氨酰胺酰基 -Gln- Q	

[0021]

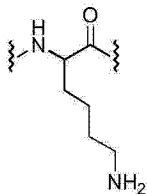
组氨酰基
-His-
H



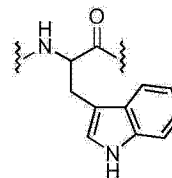
精氨酰基
-Arg-
R



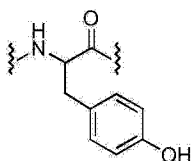
赖氨酰基
-Lys-
K



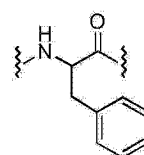
色氨酰基
-Trp-
W



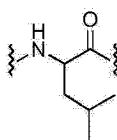
酪氨酰基
-Tyr-
Y



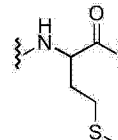
苯基丙氨酰基
-Phe-
F



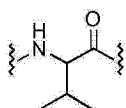
亮氨酰基
-Leu-
L



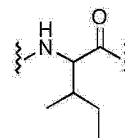
甲硫氨酰基
-Met-
M



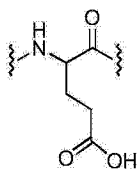
缬氨酰基
-Val-
V



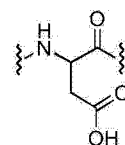
异亮氨酰基
-Ile-
I



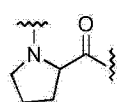
谷氨酰基
-Glu-
E



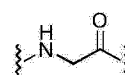
天冬氨酰基
-Asp-
D



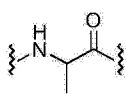
脯氨酰基
-Pro-
P



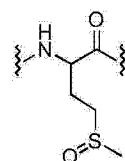
甘氨酰基
-Gly-
G



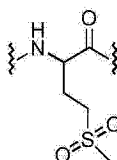
丙氨酰基
-Ala-
A



甲硫氨酰基
(亚砜)
-MetO-



甲硫氨酰基
(砜)
-MetO2-



[0022] 表 1

[0023] 缩写“-MetO-”如本发明所用是指氨基酸残基甲硫氨酰基(亚砜)。氨基酸残基甲硫氨酰基(亚砜)能够用商业氨基酸甲硫氨酸(亚砜)并入本发明化合物,或者能够通过氧化甲硫氨酰基残基而在本发明化合物中原位获得。

[0024] 缩写“-MetO2-”如本发明所用是指氨基酸残基甲硫氨酰基(砜)。氨基酸残基甲

硫氨酰基（砒）能够用商业氨基酸甲硫氨酸（砒）并入本发明化合物，或者能够通过氧化甲硫氨酰基残基或甲硫氨酰基（亚砒）残基而在本发明化合物中原位获得。

[0025] 缩写“Ac-”如本说明书所用是指乙酰基基团（ $\text{CH}_3\text{-CO-}$ ），缩写“Palm-”用来指定棕榈酰基基团（ $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-}$ ）和缩写“Myr-”用来指定肉豆蔻酰基基团（ $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-CO-}$ ）。

[0026] 术语“非环状脂族基团”如本发明所用涵盖线性或支化的烷基，烯基和炔基基团。

[0027] 术语“烷基”是指线性或支化的饱和基团，其具有 1 至 24，优选 1 至 16，更优选 1 至 14，甚至更优选 1 至 12，还更优选 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子和通过简单键结合至分子其余部分，包括例如且不限于，甲基，乙基，异丙基，异丁基，叔丁基，庚基，辛基，癸基，十二烷基，月桂基，十六烷基，十八烷基，戊基，2-乙基己基，2-甲基丁基，5-甲基己基等。

[0028] 术语“烯基基团”是指线性或支化的基团，其具有 2 至 24，优选 2 至 16，更优选 2 至 14，甚至更优选 2 至 12，还更优选 2、3、4、5 或 6 个碳原子，具有一个或多个碳-碳双键，优选具有 1、2 或 3 个碳-碳双键，键是共轭或不共轭的，其通过简单键结合至分子其余部分，包括例如且不限于乙烯基（ $\text{-CH}_2\text{=CH}_2$ ），烯丙基（ $\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ），油烯基，亚油烯基等基团。

[0029] 术语“炔基基团”是指线性或支化的基团，其具有 2 至 24，优选 2 至 16，更优选 2 至 14，甚至更优选 2 至 12，还更优选 2、3、4、5 或 6 个碳原子，具有一个或多个碳-碳三键，优选 1、2 或 3 个碳-碳三键，键是共轭或不共轭的，其通过简单键结合至分子其余部分，包括例如且不限于乙炔基基团，1-丙炔基，2-丙炔基，1-丁基，2-丁基，3-丁基，戊基，比如 1-戊基，等。炔基基团还能够含有一个或多个碳-碳双键，包括例如且不限于基团丁-1-烯-3-炔基，戊-4-烯-1-炔基等。

[0030] 术语“脂环基基团”在本发明中用于涵盖例如且不限于环烷基或环烯基或环炔基基团。

[0031] 术语“环烷基”是指饱和的单环或多环脂族基团，其具有 3 至 24，优选 3 至 16，更优选 3 至 14，甚至更优选 3 至 12，还更优选 3、4、5 或 6 个碳原子并且通过简单键结合至分子其余部分，包括例如且不限于，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，甲基环己基，二甲基环己基，八氢茚，十氢萘，十二氢非那烯等。

[0032] 术语“环烯基”是指非芳族单环或多环脂族基团，其具有 5 至 24，优选 5 至 16，更优选 5 至 14，甚至更优选 5 至 12，还更优选 5 或 6 个碳原子，具有一个或多个碳-碳双键，优选 1、2 或 3 个碳-碳双键，键是共轭或不共轭的，其通过简单键结合至分子其余部分，包括例如且不限于环戊-1-烯-1-基基团等。

[0033] 术语“环炔基”是指非芳族单环或多环脂族基团，其具有 8 至 24，优选 8 至 16，更优选 8 至 14，甚至更优选 8 至 12，还更优选 8 或 9 个碳原子，具有一个或多个碳-碳三键，优选 1、2 或 3 个碳-碳三键，键是共轭或不共轭的，其通过简单键结合至分子其余部分，包括例如且不限于环辛-2-炔-1-基基团等。环炔基基团还能够含有一个或多个碳-碳双键，包括例如且不限于环辛-4-烯-2-炔基基团等。

[0034] 术语“芳基基团”是指芳族基团，其具有 6 至 30，优选 6 至 18，更优选 6 至 10，还更优选 6 或 10 个碳原子，其包含 1、2、3 或 4 个芳族环，通过碳-碳键结合或稠合，包括例如且不限于苯基，萘基，二苯基，茚基，菲基或蒽基等；或者芳烷基基团。

[0035] 术语“芳烷基”是指被芳族基团取代的烷基，具有 7 至 24 个碳原子和包括例如且不限于 $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-}$ 苯基， $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-(1-萘基)}$ ， $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-(2-萘基)}$ ， $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-CH(苯基)}_2$ 以

及类似物。

[0036] 术语“杂环基基团”是指 3-10 元的烃化的环,其中环中原子的一个或多个,优选环中原子的 1、2 或 3 个是不同于碳的元素比如氮、氧或硫,并且可以是饱和或不饱和的。出于本发明意图,杂环能够是单环、双环或三环系统,其可以包括稠环系统;和残基杂环中的氮、碳或硫原子可以被任选地氧化;氮原子可以被任选地季铵化;和残基杂环基可以是部分或完全饱和的或是芳族的。术语杂环基最优选是指 5 或 6 元环。饱和的杂环基基团的实例是二噁烷,哌啶,哌嗪,吡咯烷,吗啉和硫吗啉。芳族杂环基基团,也称为杂芳族基团的实例是吡啶,吡咯,呋喃,噻吩,苯并呋喃,咪唑啉,对苯二酚,喹啉,哒嗪和萘啶。

[0037] 术语“杂芳基烷基基团”是指被取代的或未经取代的芳族杂环基基团取代的烷基,烷基具有 1 至 6 个碳原子和芳族杂环基基团具有 2 至 24 个碳原子和 1 至 3 个非碳的原子,并且包括例如且不限于 $-(CH_2)_{1-6}-$ 咪唑基, $-(CH_2)_{1-6}-$ 三唑基, $-(CH_2)_{1-6}-$ 噻吩基, $-(CH_2)_{1-6}-$ 呋喃基, $-(CH_2)_{1-6}-$ 吡咯烷基等。

[0038] 如本技术领域所理解,前述基团可以存在一定取代度。因此,在本发明基团的任意中可以存在具体描述的取代。本文中提及本发明基团中的取代的基团处是指指定的残基能够在一个或多个可能位置被一个或多个取代基取代,优选在 1、2 或 3 位,更优选在 1 或 2 位,还更优选在 1 位。这些取代基包括烷基 C_1-C_4 ;羟基;烷氧基 C_1-C_4 ;氨基;氨基烷基 C_1-C_4 ;羰氧基 C_1-C_4 ;氧基羰基 C_1-C_4 ;卤素比如氟化物,氯,溴和碘;氰基;硝基;叠氮化物;烷基磺酰基 C_1-C_4 ;硫醇;烷硫基 C_1-C_4 ;芳氧基比如苯氧基; $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$;其中 R_b 和 R_c 独立地选自下述形成的组:H,烷基 C_1-C_4 ,烯基 C_2-C_4 ,炔基 C_2-C_4 ,环烷基 C_3-C_{10} ,芳基 C_6-C_{18} ,芳烷基 C_7-C_{17} ,3-10 元的杂环基或氨基的保护性基团。

[0039] 本发明中的化合物

[0040] 本发明的第一方面是指通式 (I) 化合物:

[0041] $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-AA_9-Y_p-Z_q-R_2$ (I)

[0042] 其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐,其特征在于:

[0043] AA_1 选自下述形成的组: $-Arg-$, $-His-$, $-Lys-$, $-Gln-$, $-Asn-$, $-Glu-$ 和 $-Asp-$;

[0044] AA_2 选自下述形成的组: $-Arg-$, $-His-$, $-Lys-$, $-Gln-$, $-Asn-$, $-Glu-$ 和 $-Asp-$;

[0045] AA_3 选自下述形成的组: $-Leu-$, $-Ile-$, $-Val-$, $-Met-$, $-MetO-$, $-MetO_2-$, $-Glu-$, $-Asp-$, $-Phe-$, $-Trp-$ 和 $-Tyr-$;

[0046] AA_4 选自下述形成的组: $-Lys-$, $-His-$, $-Glu-$ 和 $-Asp-$;

[0047] AA_5 选自下述形成的组: $-Arg-$, $-His-$, $-Lys-$, $-Gln-$, $-Asn-$, $-Glu-$ 和 $-Asp-$;

[0048] AA_6 选自下述形成的组: $-Met-$, $-MetO-$, $-MetO_2-$, $-Ile-$, $-Leu-$, $-Val-$, $-His-$, $-Lys-$ 和 $-Arg-$;

[0049] AA_7 选自下述形成的组: $-Met-$, $-MetO-$ 和 $-MetO_2-$;

[0050] AA_8 选自下述形成的组: $-Glu-$, $-Asp-$, $-Gly-$, $-Ala-$ 和 $-Pro-$;

[0051] AA_9 选自下述形成的组: $-Gln-$, $-Asn-$ 或键;

[0052] W、X、Y、Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的;

[0053] n、m、p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值;

[0054] $n+m+p+q$ 小于或等于 2;

[0055] 条件是如果 AA_1 是 $-Arg-$, AA_2 是 $-Gln-$, AA_3 是 $-Leu-$, AA_4 是 $-Glu-$, AA_5 是 $-His-$,

AA₆ 是 -Val- 和 AA₉ 是键,那么 AA₈ 选自下述形成的组 : -Glu-, -Gly-, -Ala- 和 -Pro- ;

[0056] 和条件是如果 X 是 -Asn-, AA₁ 是 -Lys-, AA₂ 是 -Arg-, AA₃ 是 -Phe-, AA₄ 是 -His-, AA₅ 是 -Asn-, AA₆ 是 -Ile-, AA₈ 是 -Gly- 和 AA₉ 是键, n 是 0, 那么 Y 或 Z 不是 -Arg- ;

[0057] R₁ 选自由下述形成的组 :H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 非环状取代的或未经取代的脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代的杂芳基烷基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基和 R₅-CO-, 其中 R₅ 选自下述形成的组 :H, 非环状取代的或未经取代的脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基, 取代的或未经取代的杂环基和取代的或未经取代的杂芳基烷基 ;

[0058] R₂ 选自由下述形成的组 : -NR₃R₄, -OR₃ 和 -SR₃, 其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自下述形成的组 :H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 非环状取代的或未经取代的脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代的杂芳基烷基, 取代的或未经取代的芳基, 和取代的或未经取代的芳烷基 ; 和

[0059] R₁ 和 R₂ 不是 α-氨基酸。

[0060] 基团 R₁ 和 R₂ 分别结合至肽序列的氨基-末端 (N-末端) 和羧基-末端 (C-末端)。

[0061] 根据本发明的优选实施方式, R₁ 选自下述形成的组 :H, 衍生自聚乙二醇的聚合物和 R₅-CO-, 其中 R₅ 选自下述形成的组 :取代的或未经取代的烷基残基 C₁-C₂₄, 取代的或未经取代的烯基 C₂-C₂₄, 取代的或未经取代的炔基 C₂-C₂₄, 取代的或未经取代的环烷基 C₃-C₂₄, 取代的或未经取代的环烯基 C₅-C₂₄, 取代的或未经取代的环炔基 C₈-C₂₄, 取代的或未经取代的芳基 C₆-C₃₀, 取代的或未经取代的芳烷基 C₇-C₂₄, 取代的或未经取代的 3-10 元杂环基环, 和取代的或未经取代的 2 至 24 个碳原子和 1 至 3 个非碳的原子和 1 至 6 个碳原子的烷基链的杂芳基烷基, 和 R₅-CO- 不是 α-氨基酸。更优选, R₁ 选自下述形成的组 :H, 具有 200 至 35000 道尔顿分子量的衍生自聚乙二醇的聚合物, 乙酰基, 叔丁酰基, 异戊二烯基, 己酰基, 2-甲基己酰基, 环己烷羧基, 辛酰基, 癸酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基, 棕榈酰基, 硬脂酰基, 油酰基和亚油酰基。甚至更优选, R₁ 是 H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基或棕榈酰基。在甚至更优选的实施方式中, R₁ 是乙酰基或棕榈酰基。

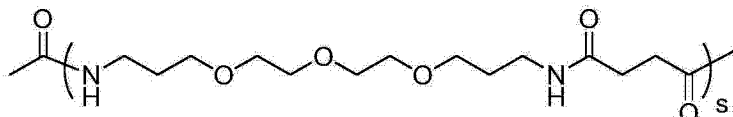
[0062] 根据又一优选的实施方式, R₂ 选自下述形成的组 : -NR₃R₄, -OR₃, -SR₃, 其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自下述形成的组 :H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 取代的或未经取代的烷基 C₁-C₂₄, 取代的或未经取代的烯基 C₂-C₂₄, 取代的或未经取代的炔基 C₂-C₂₄, 取代的或未经取代的环烷基 C₃-C₂₄, 取代的或未经取代的环烯基 C₅-C₂₄, 取代的或未经取代的环炔基 C₈-C₂₄, 取代的或未经取代的芳基 C₆-C₃₀, 取代的或未经取代的芳烷基 C₇-C₂₄, 取代的或未经取代的 3-10 元杂环基环, 和取代的或未经取代的 2 至 24 个碳原子和 1 至 3 个非碳的原子的杂芳基烷基, 其中该烷基链是 1 至 6 个碳原子的, 和 -NR₃R₄ 不是 α-氨基酸。任选地, R₃ 和 R₄ 能够通过饱和或不饱和碳-碳键结合, 形成具有氮原子的环。更优选 R₂ 是 -NR₃R₄ 或 -OR₃。更优选, R₃ 和 R₄ 独立地选自下述形成的组 :H, 具有 200 至 35000 道尔顿分子量的衍生自聚乙二醇的聚合物, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基或十六烷基。甚至更优选, R₃ 和 R₄ 独立地选自 H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基, 并且还更优选 R₃ 是 H 和 R₄ 选自下述形成的组 :H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基, 和十六烷基。根据甚至更优选的实施方式中, R₂ 选自 -OH 和 -NH₂。

[0063] 根据本发明的又一实施方式, R₁ 选自下述形成的组 :H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻

酰基或棕榈酰基, 优选 R_1 选自下述形成的组: H, 乙酰基和棕榈酰基和 R_2 选自下述形成的组: -OH 和 -NH₂。

[0064] 根据又一特别的实施方式, 衍生自聚乙二醇的聚合物的最优选结构基团 $(-CH_2-CH_2-O)_r-H$, 其中 r 是 4 至 795 的数, 而基团

[0065]



[0066] 其中 s 是 1 至 125 的数。

[0067] 根据本发明又一实施方式, n 、 m 、 p 和 q 是 0。

[0068] 按照本发明的又一实施方式, AA_1 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-, AA_2 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- 和 -Asp-, AA_3 选自下述形成的组: -Leu-, -Met-, -MetO-, -MetO₂-, -Glu- 和 -Phe-, AA_4 选自下述形成的组: -His- 和 -Glu-, AA_5 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- 和 -Asp-, AA_6 选自下述形成的组: -Ile-, -Lys- 和 -Arg-, AA_7 选自下述形成的组: -Met-, -MetO- 和 -MetO₂-, AA_8 选自下述形成的组: -Asp-, -Gly- 和 -Ala-, AA_9 选自下述形成的组: -Gln-, -Asn- 或键, 条件是如果 AA_1 是 -Lys-, AA_2 是 -Arg-, AA_3 是 -Phe-, AA_4 是 -His-, AA_5 是 -Asn-, AA_6 是 -Ile-, AA_8 是 -Gly- 和 AA_9 是键, 那么 $n+m+p+q$ 等于 0。

[0069] 按照本发明的又一实施方式, AA_1 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-, AA_2 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- 和 -Asp-, AA_3 选自下述形成的组: -Leu-, -Glu- 和 -Phe-, AA_4 选自下述形成的组: -His- 和 -Glu-, AA_5 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- 和 -Asn-, AA_6 选自下述形成的组: -Ile- 和 -Lys-, AA_7 选自下述形成的组: -Met-, -MetO- 和 -MetO₂-, AA_8 是 -Asp- 和 AA_9 选自下述形成的组: -Gln-, -Asn- 或键。在优选的实施方式中, n 、 m 、 p 和 q 是 0。

[0070] 按照优选的实施方式, AA_1 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-, AA_2 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn- 和 -Asp-, AA_3 选自下述形成的组: -Glu- 和 -Phe-, AA_4 是 -His-, AA_5 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- 和 -Asn-, AA_6 是 -Lys-, AA_7 选自下述形成的组: -Met-, -MetO- 和 -MetO₂-, AA_8 是 -Asp- 和 AA_9 是键。更优选, n 、 m 、 p 和 q 是 0。

[0071] 按照优选的实施方式, AA_1 选自下述形成的组: -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-, AA_2 选自下述形成的组: -Gln-, -Asn- 和 -Asp-, AA_3 选自下述形成的组: -Leu- 和 -Glu-, AA_4 是 -Glu-, AA_5 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln- 和 -Asn-, AA_6 是 -Ile-, AA_7 选自下述形成的组: -Met-, -MetO- 和 -MetO₂-, AA_8 是 -Asp- 和 AA_9 选自下述形成的组: -Gln- 和 -Asn-。更优选, AA_3 是 -Leu-。甚至更优选, n 、 m 、 p 和 q 是 0。

[0072] 按照本发明的又一实施方式, R_1 选自下述形成的组: H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基和棕榈酰基, AA_1 选自下述形成的组: -L-Asn-, -L-Gln-, -L-His- 和 -L-Asp-, AA_2 选自下述形成的组: -L-His-, -L-Gln- 和 -L-Asn-, AA_3 选自下述形成的组: -L-Glu-, -L-Leu- 和 -L-Phe-, AA_4 选自下述形成的组: -L-His- 和 -L-Glu-, AA_5 选自下述形成的组: -L-Arg-, -L-Gln-, -L-Asn- 和 -L-His-, AA_6 选自下述形成的

组： $-L-Ile-$ 和 $-L-Lys-$ ， AA_7 选自下述形成的组： $-L-Met-$ ， $-L-MetO-$ 和 $-L-MetO_2-$ ， AA_8 是 $-L-Asp-$ ， AA_9 选自下述形成的组： $-L-Gln-$ ， $-L-Asn-$ 或键，和 R_2 选自下述形成的组： $-NR_3R_4$ 和 $-OR_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自H，甲基，乙基，己基，十二烷基和十六烷基。更优选， R_1 是乙酰基或棕榈酰基而 R_2 是 $-NH_2$ 。甚至更优选， n 、 m 、 p 和 q 是0。

[0073] 按照本发明的又一实施方式， R_1 选自下述形成的组：H，乙酰基，月桂酰基，肉豆蔻酰基和棕榈酰基， AA_1 选自下述形成的组： $-L-Asn-$ ， $-L-Gln-$ ， $-L-Arg-$ ， $-L-Lys-$ ， $-L-His-$ ， $-L-Glu-$ 和 $-L-Asp-$ ， AA_2 选自下述形成的组： $-L-Asn-$ ， $-L-Gln-$ ， $-L-Arg-$ ， $-L-Lys-$ ， $-L-His-$ 和 $-L-Asp-$ ， AA_3 选自下述形成的组： $-L-Glu-$ 和 $-L-Phe-$ ， AA_4 是 $-L-His-$ ， AA_5 选自下述形成的组： $-L-Asn-$ ， $-L-Gln-$ ， $-L-Arg-$ ， $-L-Lys-$ 和 $-L-His-$ ， AA_6 是 $-L-Lys-$ ， AA_7 选自下述形成的组： $-L-Met-$ ， $-L-MetO-$ 和 $-L-MetO_2-$ ， AA_8 是 $-L-Asp-$ ， AA_9 是键，和 R_2 选自下述形成的组： $-NR_3R_4$ 和 $-OR_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自H，甲基，乙基，己基，十二烷基和十六烷基。更优选， R_1 是乙酰基或棕榈酰基而 R_2 是 $-NH_2$ 。甚至更优选， n 、 m 、 p 和 q 是0。

[0074] 按照本发明的又一实施方式， R_1 选自下述形成的组：H，乙酰基，月桂酰基，肉豆蔻酰基和棕榈酰基， AA_1 选自下述形成的组： $-L-Asn-$ ， $-L-Gln-$ ， $-L-Glu-$ 和 $-L-Asp-$ ， AA_2 选自下述形成的组： $-L-Gln-$ ， $-L-Asn-$ 和 $-L-Asp-$ ， AA_3 选自下述形成的组： $-L-Glu-$ 和 $-L-Leu-$ ， AA_4 是 $-L-Glu-$ ， AA_5 选自下述形成的组： $-L-Asn-$ ， $-L-Gln-$ ， $-L-Arg-$ ， $-L-Lys-$ 和 $-L-His-$ ， AA_6 是 $-L-Ile-$ ， AA_7 选自下述形成的组： $-L-Met-$ ， $-L-MetO-$ 和 $-L-MetO_2-$ ， AA_8 是 $-L-Asp-$ ， AA_9 选自下述形成的组： $-L-Gln-$ 和 $-L-Asn-$ ，和 R_2 选自下述形成的组： $-NR_3R_4$ 和 $-OR_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自H，甲基，乙基，己基，十二烷基和十六烷基。更优选， AA_3 是 $-L-Leu-$ 。更优选， R_1 是乙酰基或棕榈酰基而 R_2 是 $-NH_2$ 。甚至更优选， n 、 m 、 p 和 q 是0。

[0075] 按照本发明的又一实施方式， R_1 选自下述形成的组：H，乙酰基，月桂酰基，肉豆蔻酰基或棕榈酰基， AA_1 是 $-L-His-$ ， AA_2 是 $-L-Gln-$ ， AA_3 是 $-L-Glu-$ ， AA_4 是 $-L-His-$ ， AA_5 是 $-L-Arg-$ ， AA_6 是 $-L-Lys-$ ， AA_7 是 $-L-Met-$ ， $-L-MetO-$ 或 $-L-MetO_2-$ ， AA_8 是 $-L-Asp-$ ， AA_9 是键和 R_2 是 $-NR_3R_4$ 或 $-OR_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自H，甲基，乙基，己基，十二烷基和十六烷基，优选 R_2 是 $-OH$ 或 $-NH_2$ 。更优选， R_1 是乙酰基或棕榈酰基而 R_2 是 $-NH_2$ 。甚至更优选， n 、 m 、 p 和 q 是0。

[0076] 按照本发明的又一实施方式， R_1 选自下述形成的组：H，乙酰基，月桂酰基，肉豆蔻酰基或棕榈酰基， AA_1 是 $-L-Asp-$ ， AA_2 是 $-L-Gln-$ ， AA_3 是 $-L-Glu-$ ， AA_4 是 $-L-His-$ ， AA_5 是 $-L-Gln-$ ， AA_6 是 $-L-Lys-$ ， AA_7 是 $-L-Met-$ ， $-L-MetO-$ 或 $-L-MetO_2-$ ， AA_8 是 $-L-Asp-$ ， AA_9 是键和 R_2 是 $-NR_3R_4$ 或 $-OR_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自H，甲基，乙基，己基，十二烷基和十六烷基，优选 R_2 是 $-OH$ 或 $-NH_2$ 。更优选， R_1 是乙酰基或棕榈酰基而 R_2 是 $-NH_2$ 。甚至更优选， n 、 m 、 p 和 q 是0。

[0077] 按照本发明的又一实施方式， R_1 选自下述形成的组：H，乙酰基，月桂酰基，肉豆蔻酰基或棕榈酰基， AA_1 是 $-L-Gln-$ ， AA_2 是 $-L-His-$ ， AA_3 是 $-L-Phe-$ ， AA_4 是 $-L-His-$ ， AA_5 是 $-L-Gln-$ ， AA_6 是 $-L-Lys-$ ， AA_7 是 $-L-Met-$ ， $-L-MetO-$ 或 $-L-MetO_2-$ ， AA_8 是 $-L-Asp-$ ， AA_9 是键和 R_2 是 $-NR_3R_4$ 或 $-OR_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自H，甲基，乙基，己基，十二烷基和十六烷基，优选 R_2 是 $-OH$ 或 $-NH_2$ 。更优选， R_1 是乙酰基或棕榈酰基而 R_2 是 $-NH_2$ 。甚至更优选， n 、 m 、 p 和 q 是0。

[0078] 按照本发明的又一实施方式， R_1 选自下述形成的组：H，乙酰基，月桂酰基，肉豆

蔻酰基或棕榈酰基, AA₁ 是 -L-Asn-, AA₂ 是 -L-Asn-, AA₃ 是 -L-Leu-, AA₄ 是 -L-Glu-, AA₅ 是 -L-Asn-, AA₆ 是 -L-Ile-, AA₇ 是 -L-Met-, -L-MetO- 或 -L-MetO₂-, AA₈ 是 -L-Asp-, AA₉ 是 -L-Gln- 或 -L-Asn- 和 R₂ 是 -NR₃R₄ 或 -OR₃, 其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自 H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基, 优选 R₂ 是 -OH 或 -NH₂。更优选, R₁ 是乙酰基或棕榈酰基而 R₂ 是 -NH₂。甚至更优选, n、m、p 和 q 是 0。

[0079] 按照本发明的又一实施方式, R₁ 选自下述形成的组: H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基或棕榈酰基, AA₁ 是 -L-Gln-, AA₂ 是 -L-Gln-, AA₃ 是 -L-Leu-, AA₄ 是 -L-Glu-, AA₅ 是 -L-Asn-, AA₆ 是 -L-Ile-, AA₇ 是 -L-Met-, -L-MetO- 或 -L-MetO₂-, AA₈ 是 -L-Asp-, AA₉ 是 -L-Asn- 和 R₂ 是 -NR₃R₄ 或 -OR₃, 其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自 H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基, 优选 R₂ 是 -OH 或 -NH₂。更优选, R₁ 是乙酰基或棕榈酰基而 R₂ 是 -NH₂。甚至更优选, n、m、p 和 q 是 0。

[0080] 按照本发明的又一实施方式, R₁ 选自下述形成的组: H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基或棕榈酰基, AA₁ 是 -L-Gln-, AA₂ 是 -L-Asn-, AA₃ 是 -L-Leu-, AA₄ 是 -L-Glu-, AA₅ 是 -L-His-, AA₆ 是 -L-Ile-, AA₇ 是 -L-Met-, -L-MetO- 或 -L-MetO₂-, AA₈ 是 -L-Asp-, AA₉ 是 -L-Gln- 和 R₂ 是 -NR₃R₄ 或 -OR₃, 其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自 H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基, 优选 R₂ 是 -OH 或 -NH₂。更优选, R₁ 是乙酰基或棕榈酰基而 R₂ 是 -NH₂。甚至更优选, n、m、p 和 q 是 0。

[0081] 尤其是, 抑制神经元胞吐的根据式 (I) 的本发明化合物选自表 2 中所示的肽序列的组, 其中详述了它们的序列标识符:

[0082]

序列	标识符
QREHRKMD	SEQ ID NO: 1
KQEHHKMD	SEQ ID NO: 2
KNEHRKMD	SEQ ID NO: 3
KQEHRKMD	SEQ ID NO: 4
HQEHRKMD	SEQ ID NO: 5
EQEHRKMD	SEQ ID NO: 6
DKEHRKMD	SEQ ID NO: 7
NREHRKMD	SEQ ID NO: 8
HEEHRMMD	SEQ ID NO: 9
HQYDEVMD	SEQ ID NO: 10
DQEHQKMD	SEQ ID NO: 11

[0083]

DKEHNKMD	SEQ ID NO: 12
ENEHDKMD	SEQ ID NO: 13
DQEHRKMD	SEQ ID NO: 14
NQEHRKMD	SEQ ID NO: 15
DQEEQIMD	SEQ ID NO: 16
DQDKQHMD	SEQ ID NO: 17
ENEHRKMD	SEQ ID NO: 18
EHEHRKMD	SEQ ID NO: 19
QNEHHKMD	SEQ ID NO: 20
KKEHQKMD	SEQ ID NO: 21
HREHQKMD	SEQ ID NO: 22
DHEHRKMD	SEQ ID NO: 23
EREHRKMD	SEQ ID NO: 24
HREHKKMD	SEQ ID NO: 25
RDFHRKMD	SEQ ID NO: 26
QHFHQKMD	SEQ ID NO: 27
RDFHQKMD	SEQ ID NO: 28
EKMHQIMG	SEQ ID NO: 29
DQMHDIMG	SEQ ID NO: 30
EQMHNIMG	SEQ ID NO: 31
HRLHDRMD	SEQ ID NO: 32
QKLHRRMD	SEQ ID NO: 33
QDFHDIMA	SEQ ID NO: 34
HDFHDIMA	SEQ ID NO: 35
EQLEKRMD	SEQ ID NO: 36
QHVHEKMD	SEQ ID NO: 37
QHDHQLMD	SEQ ID NO: 38
REWDHVMP	SEQ ID NO: 39
His-Gln-Glu-His-Arg-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO: 40
Asp-Gln-Glu-His-Gln-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO: 41
Glu-Asn-Glu-His-Arg-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO: 42
Gln-His-Phe-His-Gln-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO: 43
His-Gln-Glu-His-Arg-Lys-MetO ₂ -Asp	SEQ ID NO: 44
Asp-Gln-Glu-His-Gln-Lys-MetO ₂ -Asp	SEQ ID NO: 45
Gln-His-Phe-His-Gln-Lys-MetO ₂ -Asp	SEQ ID NO: 46
DNLEKIMDQ	SEQ ID NO: 47
NNLENIMDN	SEQ ID NO: 48
NNIENIMPN	SEQ ID NO: 49
ENLEKIMDQ	SEQ ID NO: 50
QQLLENIMDN	SEQ ID NO: 51

[0084]

QNLERIMDQ	SEQ ID NO: 52
QNLEKIMDQ	SEQ ID NO: 53
QQLENKMEN	SEQ ID NO: 54
QELENIMDN	SEQ ID NO: 55
QQLEKIMDQ	SEQ ID NO: 56
QQLEHIMDQ	SEQ ID NO: 57
EQLEKIMDQ	SEQ ID NO: 58
NNLENIMDQ	SEQ ID NO: 59
NELENHMDQ	SEQ ID NO: 60
NNYENIMDN	SEQ ID NO: 61
QNLEHIMDQ	SEQ ID NO: 62
QNWEHLMDQ	SEQ ID NO: 63
NDIKHMMEQ	SEQ ID NO: 64
EHQEHRKMD	SEQ ID NO: 65
HQEHRKMDN	SEQ ID NO: 66
EDQEHQKMD	SEQ ID NO: 67
DQEHQKMDN	SEQ ID NO: 68
EQHFHQKMD	SEQ ID NO: 69
QHFHQKMDN	SEQ ID NO: 70
DENEHRKMD	SEQ ID NO: 71
ENEHRKMDQ	SEQ ID NO: 72
Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Asn	SEQ ID NO: 73
Gln-Gln-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Asn	SEQ ID NO: 74
Gln-Gln-Leu-Glu-Lys-Ile-MetO-Asp-Gln	SEQ ID NO: 75
Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Gln	SEQ ID NO: 76
Gln-Asn-Leu-Glu-His-Ile-MetO-Asp-Gln	SEQ ID NO: 77
Glu-His-Gln-Glu-His-Arg-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO: 78
Asp-Gln-Glu-His-Gln-Lys-MetO-Asp-Asn	SEQ ID NO: 79
Gln-His-Phe-His-Gln-Lys-MetO-Asp-Asn	SEQ ID NO: 80
Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO ₂ -Asp-Asn	SEQ ID NO: 81
Gln-Gln-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO ₂ -Asp-Asn	SEQ ID NO: 82
Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO ₂ -Asp-Glu	SEQ ID NO: 83
Gln-Asn-Leu-Glu-His-Ile-MetO ₂ -Asp-Gln	SEQ ID NO: 84
Glu-His-Gln-Glu-His-Arg-Lys-MetO ₂ -Asp	SEQ ID NO: 85
DEHQEHRKMD	SEQ ID NO: 86
HQEHRKMDNR	SEQ ID NO: 87
HEDQEHQKMD	SEQ ID NO: 88
DQEHQKMDNK	SEQ ID NO: 89
NEQHFHQKMD	SEQ ID NO: 90
QHFHQKMDNK	SEQ ID NO: 91

[0085]

HNNLENIMDN	SEQ ID NO: 92
NNLENIMDNQ	SEQ ID NO: 93
DQQLLENIMDN	SEQ ID NO: 94
QQLLENIMDNK	SEQ ID NO: 95
HNNLENIMDQ	SEQ ID NO: 96
NNLENIMDQQ	SEQ ID NO: 97
KQNLEHIMDQ	SEQ ID NO: 98
QNLEHIMDQR	SEQ ID NO: 99
EQQLEHIMDQ	SEQ ID NO: 100
QQLEHIMDQR	SEQ ID NO: 101
Asp-Glu-His-Gln-Glu-His-Arg-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO: 102
Asp-Gln-Glu-His-Gln-Lys-MetO-Asp-Asn-Lys	SEQ ID NO: 103
Asn-Glu-Gln-His-Phe-His-Gln-Lys-MetO-Asp	SEQ ID NO: 104
His-Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Asn	SEQ ID NO: 105
Gln-Gln-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Asn-Lys	SEQ ID NO: 106
Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Gln-Gln	SEQ ID NO: 107
Lys-Gln-Asn-Leu-Glu-His-Ile-MetO-Asp-Gln	SEQ ID NO: 108
Glu-Gln-Gln-Leu-Glu-His-Ile-MetO-Asp-Gln	SEQ ID NO: 109
Asp-Glu-His-Gln-Glu-His-Arg-Lys-MetO ₂ -Asp	SEQ ID NO: 110
His-Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO ₂ -Asp-Asn	SEQ ID NO: 111
Gln-Gln-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO ₂ -Asp-Asn-Lys	SEQ ID NO: 112
Lys-Gln-Asn-Leu-Glu-His-Ile-MetO ₂ -Asp-Gln	SEQ ID NO: 113
HNNLENIMDNR	SEQ ID NO: 114
NNLENIMDNQQ	SEQ ID NO: 115
DQQLLENIMDNR	SEQ ID NO: 116
QQLLENIMDNKH	SEQ ID NO: 117
HNNLENIMDQR	SEQ ID NO: 118
NNLENIMDQQR	SEQ ID NO: 119
AKQNLEHIMDQ	SEQ ID NO: 120
QNLEHIMDQRK	SEQ ID NO: 121
EQQLEHIMDQR	SEQ ID NO: 122
QQLEHIMDQRK	SEQ ID NO: 123

[0086]

His-Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Asn-Arg	SEQ ID NO: 124
Gln-Gln-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Asn-Lys-His	SEQ ID NO: 125
Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO-Asp-Gln-Gln-Arg	SEQ ID NO: 126
Ala-Lys-Gln-Asn-Leu-Glu-His-Ile-MetO-Asp-Gln	SEQ ID NO: 127
Glu-Gln-Gln-Leu-Glu-His-Ile-MetO-Asp-Gln-Arg	SEQ ID NO: 128
His-Asn-Asn-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO₂-Asp-Asn-Arg	SEQ ID NO: 129
Gln-Gln-Leu-Glu-Asn-Ile-MetO₂-Asp-Asn-Lys-His	SEQ ID NO: 130
Ala-Lys-Gln-Asn-Leu-Glu-His-Ile-MetO₂-Asp-Gln	SEQ ID NO: 131

[0087] 表 2

[0088] 它们的立体异构体、其混合物和 / 或它们的化妆上或药学上可接受的盐。

[0089] 本发明化合物能够作为立体异构体或立体异构体的混合物存在 ;例如,构成它们的氨基酸能够相互独立地具有构型 L-、D- 或外消旋。因此,可能的是,获得异构混合物以及外消旋混合物或非对映体的混合物,或纯的非对映体或对映体,取决于不对称碳的数目和异构体或异构混合物所存在的不对称碳。本发明化合物的优选结构纯异构体,也即对映体或非对映体。

[0090] 例如,在描述 AA₁ 能够是 -Lys- 的情况下,应理解 AA₁ 选自 -L-Lys-, -D-Lys- 或两者的混合物,是外消旋或非外消旋的。描述于该文献的制备程序使得本领域技术人员可以通过选择正确构型的氨基酸获得本发明化合物各自的立体异构体。

[0091] 在本发明的上下文中,术语“氨基酸”包括遗传密码编码的氨基酸以及非编码的氨基酸,无论它们是否是天然的。非编码的氨基酸的实例尤其是但并不限于瓜氨酸,鸟氨酸,肌氨酸,锁链素,正缬氨酸,4-氨基丁酸,2-氨基丁酸,2-氨基异丁酸,6-氨基己酸,1-萘基丙氨酸,2-萘基丙氨酸,2-氨基苯甲酸,4-氨基苯甲酸,4-氯苯丙氨酸,2,3-二氨基丙氨酸,2,4-二氨基丁酸,环丝氨酸,卡尼汀,胱氨酸,青霉胺,焦谷氨酸,噻吩基丙氨酸,羟脯氨酸,阿洛-异亮氨酸,阿洛-苏氨酸,异哌啶酸,异丝氨酸,苯基甘氨酸,抑制素,β-丙氨酸,正亮氨酸,N-甲基氨基酸,α-氨基酸和β-氨基酸,以及它们的衍生物。非天然氨基酸的列表可以参见文章“Unusual amino acids in peptide synthesis”by D.C.Roberts and F.Vellaccio, in The Peptides, Vol. 5(1983), Chapter VI, Gross E. and Meienhofer J., Eds., Academic Press, New York, USA 或本领域专业公司的商品目录。

[0092] 在本发明的上下文中,在 n、m、p 或 q 不是 0 时,应清楚地理解 W、X、Y 和 / 或 Z 的性质不阻碍本发明化合物的活性,但是有助于神经元胞吐的抑制或对其没有效果。

[0093] 本发明肽的化妆上和药学上可接受的盐也属于本发明的领域之内。术语“化妆上或药学上可接受的盐”意指其在动物中和更特别地在人类中的用途得到承认的盐,并且包括用以形成碱加成盐的盐,无论它们是无机盐还是有机盐,无机盐比如且不限于锂、钠、钾、钙、镁、锰、铜、锌或铝等,或有机盐比如且不限于乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、精氨酸、赖氨酸、组氨酸或哌嗪等;或者酸加成盐,无论它们是有机盐还是无机盐,有机盐比

如且不限于乙酸盐,柠檬酸盐,乳酸盐,丙二酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,富马酸盐,苯甲酸,天冬氨酸盐,谷氨酸盐,琥珀酸盐,油酸酯,三氟乙酸盐,草酸盐,双羟萘酸盐或葡糖酸盐等,或无机盐比如且不限于氯化物,硫酸盐,硼酸盐或碳酸盐等。盐的性质不是关键,条件是它是化妆上或药学上可接受的。本发明肽的化妆上或药学上可接受的盐能够通过现有技术中熟知的常规方法获得 [Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", (1977), J. Pharm. Sci., 66, 119]。

[0094] 本发明化合物的制备程序

[0095] 本发明化合物,它们的立体异构体,其混合物和 / 或它们的化妆上或药学上可接受的盐的合成能够根据现有技术已知的常规方法进行,比如用固相肽合成方法 [Stewart J.M. y Young J.D., "Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition", (1984), Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois ; Bodanzsky M. y Bodanzsky A., "The practice of Peptide Synthesis", (1994), Springer Verlag, Berlin ; Lloyd Williams P. et al., "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins", (1997), CRC, Boca Raton, FL, USA], 溶液中的合成、酶促合成 [Kullmann W. "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides", (1980), J. Biol. Chem., 255(17), 8234-8238] 或其任意组合。化合物还能够通过经过目的在于产生所希望序列的基因工程修饰的或未修饰的细菌菌株的发酵来获得,或者通过动物、真菌或优选植物来源的蛋白的游离含有至少所希望序列的肽段的受控水解来获得。

[0096] 例如,获得本发明化合物 (I)、它们的立体异构体和其混合物的方法包括下述阶段:

[0097] ~将与 N-末端保护的和 C-末端游离的氨基酸与 N-末端游离的和 C-末端保护或结合至固体载体的氨基酸偶联;

[0098] ~消除保护 N-末端的基团;

[0099] ~重复偶联程序并且消除保护 N-末端的基团直至获得所希望的肽序列;

[0100] ~消除保护 C-末端的基团或裂解固体载体。

[0101] 优选, C-末端结合至固体载体并且该过程在固相中进行,因此包括将 N-末端保护的和 C-末端游离的氨基酸与 N-末端游离的和 C-末端结合至聚合物载体的氨基酸偶联;消除保护 N-末端的基团;和按必要次数重复该程序以获得所希望长度的化合物,最终随后从最初的聚合物载体的裂解合成的化合物。

[0102] 在整个合成当中,氨基酸侧链的官能团保持用暂时或永久保护性基团方便地保护,并且能够与从聚合物载体裂解肽的过程同时地或正交地脱保护。

[0103] 另选地,固相合成能够用会聚策略进行:将肽与聚合物载体偶联或者与预先结合至聚合物载体的肽或氨基酸偶联。会聚合成策略是本领域技术人员广泛已知的并且描述于 Lloyd-Williams P. et al., "Convergent Solid-Phase Peptide Synthesis", (1993), Tetrahedron, 49(48), 11065-11133。

[0104] 在采用现有技术已知的标准程序和条件的情况下,本发明过程能够以无差别顺序包括额外的 N-末端和 C-末端脱保护和 / 或从聚合物载体裂解肽的阶段;在此之后这些末端官能团能够加以修饰。在式 (I) 肽固定至聚合物载体时或一旦肽已从聚合物载体分开,则能够进行 N-末端和 C-末端的任选修饰。

[0105] 任选地, R_1 能够这样引入:在适当碱和溶剂存在下,通过亲核取代反应,将本发明化合物 N- 末端与 R_1 -X 化合物反应,其中 R_1 具有前述含义和 X 是离去基团比如且不限于甲磺酰基基团、甲磺酰基基团和卤素基团等;其中具有并不牵涉于 N-C 键形成中的官能团的片段用暂时或永久保护性基团加以适宜保护。

[0106] 任选地和 / 或额外地, R_2 残基能够这样引入:在适当溶剂和碱比如 N, N- 二异丙基乙胺 (DIEA) 或三乙胺或添加剂比如 1- 羟基苯并三唑 (HOBt) 或 1- 羟基氮杂苯并三唑 (HOAt) 和脱水剂比如碳二亚胺、脲鎓盐、磷盐或脒鎓盐等存在下,将化合物 HR_2 , 其中 R_2 是 $-OR_3$ 、 $-NR_3R_4$ 或 $-SR_3$, 与互补片段反应相应于式 (I) 化合物,其中 R_2 是 $-OH$, 或者通过与例如亚硫酸氯预先形成酰卤,和由此获得通式 (I) 的根据本发明的肽,其中片段具有并不牵涉于 N-C 键形成中官能团用暂时或永久保护性基团加以适宜保护;或者另选地其它 R_2 残基可以通过同时掺入肽从聚合物载体裂解的过程来引入。

[0107] 本领域技术人员会容易地理解 C- 末端和 N- 末端的脱保护 / 裂解步骤和它们随后的衍生化能够根据现有技术已知的过程以不同顺序进行。

[0108] 术语“保护性基团”涉及阻塞有机官能团的和能够在受控条件下除去的基团。保护性基团、它们的相对反应性和它们保持惰性的条件是本领域技术人员已知的。

[0109] 氨基基团的代表性保护性基团的实例尤其是酰胺比如酰胺乙酸酯,酰胺苯甲酸,酰胺特戊酸酯;氨基甲酸酯类比如苄氧基羰基 (Cbz 或 Z), 2- 氯苄基 (ClZ), 对 - 硝基苄氧基羰基 (pNZ), 叔丁氧基羰基 (Boc), 2, 2, 2- 三氯乙氧基羰基 (Troc), 2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基羰基 (Teoc), 9- 芴基甲氧基羰基 (Fmoc) 或烯丙基氧基羰基 (Alloc), 三苯甲基 (Trt), 甲氧基三苯甲基 (Mtt), 2, 4- 二硝基苯基 (Dnp), N-1- (4, 4- 二甲基 -2, 6- 二氧代环己 -1- 亚基) 乙基 (Dde), 1- (4, 4- 二甲基 -2, 6- 二氧代 - 亚环己基) -3- 甲基丁基 (ivDde), 1- (1- 金刚烷基) -1- 甲基乙氧基羰基 (Adpoc), 优选 Boc 或 Fmoc。

[0110] 羧基基团代表性保护性基团的实例是酯,比如叔丁基酯 (tBu), 烯丙基酯 (Al1), 三苯基甲基酯 (Trt 酯), 环己基酯 (cHx), 苄基酯 (Bzl), 邻 - 硝基苄基酯, 对 - 硝基苄基酯, 对 - 甲氧基苄基酯, 三甲基甲硅烷基乙基酯, 2- 苯基异丙基酯, 芴基甲基酯 (Fm), 4- (N- [1- (4, 4- 二甲基 -2, 6- 二氧代亚环己基) -3- 甲基丁基] 氨基) 苄基酯 (Dmab), 尤其;本发明的优选保护性基团是 Al1, tBu, cHx, Bzl 和 Trt 酯。

[0111] 三官能氨基酸的侧链能够在合成过程期间用与 N- 末端和 C- 末端保护性基团正交的暂时或永久保护性基团加以保护。

[0112] 酪氨酸侧链的羟基基团能够用 2- 溴苄氧基羰基基团 (2-BrZ), tBu, Al1, Bzl 或 2, 6- 二氯苄基 (2, 6-diClZ) 等来保护。组氨酸侧链能够用选自下述形成的组的保护性基团来保护:Tos, Dnp, 甲基 (Me), Boc, 苄氧基甲基 (Bom), Bzl, Fmoc, Mts, Trt 和 Mtt。谷氨酰胺和天冬酰胺侧链的酰胺基团能够通过 Trt 基团或咕吨基基团 (Xan) 保护或者能够不加未保护地使用。为了保护天冬氨酸和谷氨酸侧链的羧基基团能够使用酯比如 tBu 酯, Al1 酯, 三苯基甲基酯 (Trt 酯), cHx 酯, Bzl 酯, 邻 - 硝基苄基酯, 对 - 硝基苄基酯, 对 - 甲氧基苄基酯, 三甲基甲硅烷基乙基酯, 2- 苯基异丙基酯, Fm 酯或 Dmab 酯等。精氨酸侧链可以通过选自下述形成的组的保护性基团保护:Tos, 4- 甲氧基 -2, 3, 6- 三甲基苯磺酰基 (Mtr), Alloc, 硝基, 2, 2, 4, 6, 7- 五甲基二氢苯并呋喃 -5- 磺酰基 (Pbf) 和 2, 2, 5, 7, 8- 五甲基色满 -6- 磺酰基 (Pmc)。色氨酸侧链的吲哚基团能够通过甲酰基基团 (For), Boc, Mts 保护或者能够不加

保护地使用。为了保护赖氨酸侧链的氨基基团能够使用酰胺,比如乙酸酰胺,苯甲酸酰胺,特戊酸酰胺;氨基甲酸酯类比如 Cbz 或 Z, ClZ, pNZ, Boc, Troc, Teoc, Fmoc 或 Alloc, Trt, Mtt, Dnp, Dde, ivDde, Adpoc 等。甲硫氨酸侧链能够以亚砷形式、以砷形式保护或不加保护地使用。甲硫氨酰基(亚砷)和甲硫氨酰基(砷)侧链是未加保护的。

[0113] 在优选实施方式中,所用的保护性基团策略是如下的策略:氨基基团通过 Boc 保护,羧基基团通过 Bzl、cHx 或 All 保护,酪氨酸侧链通过 2-BrZ 或 Bzl 保护,组氨酸侧链通过 Tos 或 Bom 基团保护,天冬氨酸和谷氨酸侧链通过 Bzl、cHx 或 All 保护,谷氨酰胺和天冬酰胺未加侧链保护地使用,甲硫氨酸未加侧链保护地使用,精氨酸侧链通过 Tos 保护,色氨酸侧链通过 For 或 Mts 保护并且赖氨酸侧链通过 ClZ、Fmoc 或 Alloc 保护。

[0114] 在又一优选的实施方式中,所用的保护性基团策略是如下的策略:氨基基团通过 Fmoc 保护,羧基基团通过 tBu、All 或 Trt 酯保护,酪氨酸侧链通过 tBu 保护,组氨酸侧链通过 Trt 或 Mtt 基团保护,天冬氨酸和谷氨酸侧链通过 tBu 或 All 保护,谷氨酰胺和天冬酰胺通过侧链 Trt 基团保护,甲硫氨酸未加侧链保护地使用,精氨酸侧链通过 Pmc 或 Pbf 保护,色氨酸侧链通过 Boc 保护或未加保护地使用,并且赖氨酸侧链通过 Boc、Trt 或 Alloc 保护。

[0115] 这些和其它保护性基团的实例,它们的引入和除去,能够参考文献[Atherton B. and Sheppard R. C., "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach", (1989), IRL Oxford University Press]。术语“保护性基团”也包括固相合成中的聚合物载体。

[0116] 在合成完全或部分发生在固相中的情况下,用于本发明过程中的可能固体载体牵涉聚苯乙烯载体,接枝至聚苯乙烯的聚乙二醇等,比如且不限于对-甲基二苯甲基胺树脂(MBHA)[Matsueda G. R. et al., "A p-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides", (1981), Peptides, 2, 4550], 2-氯三苯甲基树脂[Barlos K. et al., "Darstellung geschützter Peptidfragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethylharze", (1989), Tetrahedron Lett., 30, 39433946; Barlos K. et al., "Veresterung von partiell geschützten Peptidfragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotritylchlorid zur Synthese von Leu1Gastrin I", (1989), Tetrahedron Lett., 30, 39473951], **TentaGel®** 树脂(Rapp Polymere GmbH), **ChemMatrix®** 树脂(Matrix Innovation, Inc)等,其可以或可以不包括不稳定连接体比如 5-(4-氨基甲基-3,5-二甲氧基苯氧基)戊酸(PAL)[Albericio F. et al., "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)aminomethyl-3,5-dimethoxy-phenoxy)valeric acid(PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions", (1990), J. Org. Chem., 55, 37303743], 2-[4-氨基甲基-(2,4-二甲氧基苯基)]苯氧基乙酸(AM)[Rink H., "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin", (1987), Tetrahedron Lett., 28, 3787-3790], Wang[Wang S. S., "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments", (1973), J. Am. Chem. Soc., 95, 1328-1333]等,其使得可以同时脱保护和从聚合

物载体裂解肽。

[0117] 本发明的化妆品组合物或药物组合物

[0118] 本发明化合物能够通过导致在化合物与在哺乳动物、优选人类体内作用位点之间接触的任何手段给予以抑制神经元胞吐,并且其形式是含有它们的组合物。

[0119] 就此而言,本发明又一方面是化妆品组合物或药物组合物,其包含至少一种通式(I)化合物、其立体异构体、其混合物和/或其化妆上或药学上可接受的盐和至少一种化妆上或药学上可接受的助剂。这些组合物能够这样制备:本领域技术人员已知的常规手段[“Harry’s Cosmetology”, Seventh edition, (1982), Wilkinson J. B., Moore R. J., ed. Longman House, Essex, GB]。

[0120] 本发明化合物具有可变的水溶解度,取决于它们的氨基酸序列或N-末端和/或C-末端的任意可能修饰的性质。因此,本发明化合物能够通过水溶液掺入组合物,而不可溶于水的那些能够溶于在化妆上或药学上可接受的常规溶剂比如和不限于乙醇、丙醇、异丙醇、丙二醇、甘油、丁二醇或聚乙二醇或其任意组合。

[0121] 应给予的化妆上或药学上有效量的本发明化合物以及它们的剂量将取决于许多因素,包括年龄,患者状态,待治疗和/或护理的病症、障碍或疾病的性质或严重性,给药的途径和频率和待使用化合物的特殊性质。

[0122] “化妆上和药学上有效量”理解为意指提供所希望效果的非毒性但是足够量的一种或多种本发明化合物。本发明化合物以化妆上或药学上有效的浓度用于本发明化妆品组合物或药物组合物以实现所希望的效果;以优选形式相对组合物总重量为0.00000001%(重量)至20%(重量);优选0.000001%(重量)至15%(重量),更优选0.0001%(重量)至10%(重量)和甚至更优选0.0001%(重量)至5%(重量)。

[0123] 通式(I)化合物,它们的立体异构体、其混合物和/或它们的化妆品或药学上可接受的盐还能够掺入化妆品递送系统或药物递送系统和/或持续释放系统中。

[0124] 术语“递送系统”涉及与本发明化合物一起给予的稀释剂、助剂、赋形剂或载体。这些化妆品或药物载体可以是液体比如水、油或表面活性剂,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,比如且不限于花生油,大豆油,矿物油,芝麻油,蓖麻油,聚山梨酸酯,脱水山梨糖醇酯,醚硫酸酯,硫酸盐/酯,内铵盐,糖苷,麦芽糖苷,脂肪醇,壬基酚聚醚,泊洛沙姆,聚氧乙烯类,聚乙二醇,葡萄糖,甘油,毛地黄皂苷等。本领域技术人员知晓稀释剂、助剂或赋形剂能够用于不同递送系统中,本发明化合物可以在所述递送系统中给予。

[0125] 术语“持续释放”以一般意义使用,涉及化合物递送系统,其在一定时间段期间提供该化合物的逐渐释放,并且优选、但不一定在长时间期间内具有相对恒定的化合物释放水平。

[0126] 递送或持续释放系统的实例包括并不限于脂质体,混合脂质体,油质体,泡囊(niosomes),短链醇类的磷脂脂质体,毫米颗粒(milliparticles),微粒,纳米粒子和固体脂质纳米粒子,纳米结构的脂质载体,海绵,环糊精,囊泡,胶束,表面活性剂的混合胶束,表面活性剂-磷脂混合胶束,毫米球(millispheres),微球和纳米球,脂质球,毫米胶囊(millicapsules),微胶囊和纳米胶囊,以及在能够加入以实现活性物质的更高穿透性和/或改善其药代动力学和药效学特性的微乳剂和纳米乳液当中。优选的递送或持续释放系统是脂质体,表面活性剂-磷脂混合胶束,微乳剂,更优选具有反胶束内部结构的油包水微乳

剂和含有的纳米胶囊微乳剂。

[0127] 持续释放系统能够通过现有技术中的已知方法制备,而含有它们的组合物能够通过例如局部或经皮给药给予,包括粘性贴剂、非粘性贴剂、闭合贴剂和微电贴剂,或通过全身性给药给予,例如且不限于口服或肠胃外途径,包括鼻、直肠或皮下植入或注射,或者直接植入或注射入特定身体部分,并且优选应释放相对恒定量的本发明肽。包含于持续释放系统中的化合物的量取决于例如待给予组合物的位置,本发明化合物释放的动力学和持续时间,以及待处理和 / 或护理的病症、障碍和 / 或疾病的性质。

[0128] 本发明化合物还能够吸附在固体有机聚合物或固体矿物载体上,比如且不限于滑石、皂粘土、二氧化硅、淀粉或麦芽糊精等。

[0129] 含有通式 (I) 化合物、它们的立体异构体、其混合物和 / 或它们的化妆上或药学上可接受的盐的组合物还能够掺入与皮肤直接接触的织物、无纺织物和医学设备,从而通过与织物、无纺织物或医学设备的结合系统的生物降解,或者通过在它们与身体之间的摩擦由于身体水分、皮肤 pH 或体温而释放本发明化合物。另外,本发明化合物能够掺入用来制造与身体直接接触类服装的织物和无纺织物中。优选,将含有本发明化合物的织物、无纺织物和医学装置用于治疗 and / 或护理通过神经元胞吐的抑制而得以改善或预防的病症、障碍和 / 或疾病。

[0130] 用于将化合物固定至它们的织物、无纺织物、服装、医学设备和手段尤其是上文所述的递送系统和 / 或持续释放系统的实例能够参见文献并且是现有技术中已知的 [Schaab C. K. (1986) HAPPI May 1986; Nelson G., "Application of microencapsulation in textiles", Int. J. Pharm., (2002), 242(1-2), 55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) Curr. Probl. Dermatol. v. 33, Hipler U. C. and Elsner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcolm R. K. et al., "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial", (2004) J. Cont. Release, 97(2), 313-320]。优选的织物、无纺织物、服装和医学设备是绷带,纱布, T 恤,短袜,紧身衣,内衣,腰带,手套,尿布,清洁餐巾,敷料,床单,擦拭布,粘性贴剂,非粘性贴剂,闭合贴剂,微电贴剂和 / 或面罩。

[0131] 含有本发明化合物、它们的立体异构体、其混合物和 / 或它们的化妆上或药学上可接受的盐的化妆品组合物或药物组合物能够用于不同类型的局部或透皮施用组合物,其任选地包括制剂所希望给药形式所必需的化妆上或药学上可接受的赋形剂。本领域技术人员知晓能够用于含有本发明化合物的化妆品组合物或药物组合物中的不同赋形剂。

[0132] 局部或透皮施用组合物能够在任何固体、液体或半固体配制剂中制备,比如且不限于霜剂,复合型乳液 (multiple emulsions), 比如且不限于水包油和 / 或有机硅乳液,油和 / 或有机硅包水乳液,水 / 油 / 水或水 / 有机硅 / 水类型乳液和油 / 水 / 油或有机硅 / 水 / 有机硅类型乳液,无水组合物,含水分散液,油,乳,香脂,泡沫,洗剂,凝胶,霜剂凝胶,含水醇溶液,含水二醇溶液,水凝胶,搽剂,浆液,皂,香波,调理剂,精华素,多糖膜,软膏剂,摩丝,润发油,粉剂,化妆棒 (bars), 化妆笔和喷雾剂或气雾剂 (喷雾剂), 包括余留型 (leave-on) 和冲洗型 (rinse-off) 配制剂。这些局部或透皮施用配制剂能够用本领域技术人员已知的技术掺入不同类型的固体配件,比如且不限于绷带、纱布、T 恤、短袜、紧身衣、内衣、腰带、手套、尿布、清洁餐巾、敷料、床单、擦拭布、粘性贴剂、非粘性贴剂、闭合贴剂、微

电贴剂或面罩,或者它们能够掺入不同的化妆品比如粉底,比如流体粉底和密实粉底、卸妆剂、卸妆乳、眼部遮瑕霜、眼影、唇膏、护唇膏、润唇膏和粉末等。

[0133] 本发明化妆品组合物或药物组合物可以包括增加本发明化合物经皮吸收的试剂,比如且不限于二甲亚砜,二甲基乙酰胺,二甲基甲酰胺,表面活性剂,氮酮(1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮),乙醇,尿素,乙氧基二甘醇,丙酮,丙二醇或聚乙二醇等。另外,本发明化妆品组合物或药物组合物能够施用至待通过电离子透入、超声促渗、电穿孔、微电贴剂、机械压力、渗透压力梯度、闭塞愈合、通过压力微注射或无针注射比如通过氧压力注射、或其任意组合处理的局部区域,以实现本发明化合物的更高穿透。施用面积取决于待处理和/或护理的病症、障碍和/或疾病的性质。

[0134] 另外,含有通式(I)化合物、它们的立体异构体、其混合物和/或它们的化妆上或药学上可接受的盐的化妆品组合物能够用于不同类型的口服给药配制剂,优选呈口服化妆品或药物形式,比如且不限于胶囊,包括明胶胶囊、软胶囊、硬胶囊,片剂,包括糖包衣片剂,丸剂,粉剂,颗粒剂,口香糖,溶液,悬浮液,乳液,糖浆剂,酏剂,多糖膜,胶冻或明胶,和本领域技术人员已知的任何其它形式。在特别的实施方式中,本发明化合物能被掺入任何形式的功能食品或强化食品,比如且不限于膳食棒或密实或非密实的粉末。这些粉末能够溶于水,苏打,乳品,大豆衍生物或能够掺入膳食棒。本发明化合物能够采用用于口服组合物或食品补充剂的普通赋形剂和助剂来配制,比如且不限于食品工业中常用的脂肪组分,含水组分,保湿剂,防腐剂,调质剂(texturizing agents),调味剂,香料,抗氧化剂和着色剂。

[0135] 含有通式(I)化合物、它们的立体异构体、其混合物和/或它们的化妆上或药学上可接受的盐的化妆品组合物或药物组合物除局部或透皮途径外还能够通过任何其它适当途径比如口服或肠胃外途径给予,为此它们将包括所希望给药形式配制剂所必需的药学上可接受的赋形剂。在本发明的上下文中,术语“肠胃外”包括鼻、耳、眼、直肠、尿道、阴道、皮下、真皮内,血管内注射比如静脉内、肌内、眼内、玻璃体内,角膜内、脊柱内、髓内、颅内、子宫颈内,大脑内、脑膜内、关节内、肝内、胸内、气管内、鞘内和腹腔内,和任何其它相似的注射或输注技术。本领域技术人员知晓含有本发明化合物的化妆品组合物或药物组合物能够通过其给予的不同手段。

[0136] 包含于本发明描述的化妆品组合物或药物组合物中的化妆上或药学上可接受的赋形剂和/或助剂是一般用于化妆品组合物或药物组合物中的额外成分,比如且不限于,其它抑制神经元胞吐的试剂,其它抗胆碱能剂,其它抑制肌肉收缩的试剂,其它抗老化剂,其它抗皱纹剂,其它止汗剂,其它抗炎剂和/或镇痛剂,其它抗瘙痒剂,镇静剂,麻醉剂,乙酰胆碱-受体团聚抑制剂,抑制乙酰胆碱酯酶的试剂,皮肤松弛剂,黑色素合成刺激剂或抑制剂,增白剂或脱色剂,促色素形成剂,自鞣剂,NO-合成酶抑制剂,5 α -还原酶抑制剂,赖氨酸和/或脯氨酸羟化酶抑制剂,抗氧化剂,自由基捕获剂和/或对抗大气污染的试剂,反应性羰基种类捕获剂,抗糖基化剂,抗组胺剂,抗病毒剂,抗寄生物剂,乳化剂,软化剂,有机溶剂,液体推进剂,皮肤调理剂,保湿剂,保留水分的物质, α 羟基酸, β 羟基酸,增湿剂,表皮水解酶,维生素,氨基酸,蛋白,色素或着色剂,染料,生物聚合物,胶凝化聚合物,增稠剂,表面活性剂,柔化剂,乳化剂,粘合剂,防腐剂,能够减少或治疗眼袋的试剂,剥离剂,角质层分离剂,剥落剂,抗微生物剂,抗真菌剂,制霉剂,杀菌剂,抑菌剂,刺激皮肤或表皮大分子合成和/或能够抑制或预防它们降解的试剂,胶原合成刺激剂,弹性蛋白合成刺激

剂,核心蛋白聚糖合成刺激剂,层粘连蛋白合成刺激剂,防御素合成刺激剂,陪伴分子合成刺激剂,cAMP合成刺激剂,AQP-3调节剂,水通道蛋白合成调节剂,来自水通道蛋白家族的蛋白,透明质酸合成刺激剂,糖胺聚糖合成刺激剂,纤连蛋白合成刺激剂,sirtuin合成刺激剂,sirtuin活化剂,热休克蛋白,热休克蛋白质合成刺激剂,刺激脂质和角质层组分合成的试剂,神经酰胺,脂肪酸,抑制胶原降解的试剂,基质金属蛋白酶抑制剂,抑制弹性蛋白降解的试剂,抑制丝氨酸蛋白酶的试剂比如激肽释放酶,白细胞弹性酶或组织蛋白酶G,刺激纤维母细胞增殖的试剂,刺激角质形成细胞增殖的试剂,刺激脂肪细胞增殖的试剂,刺激黑素细胞增殖的试剂,刺激角质形成细胞分化的试剂,刺激或延缓脂肪细胞分化的试剂,抗角化过度剂,减少毛囊堵塞剂,抗牛皮癣剂,DNA修复剂,DNA保护剂,稳定剂,用于治疗 and / 或护理敏感皮肤的试剂,凝固剂,抗妊娠纹剂,粘合剂,调节皮脂产生的试剂,脂解试剂或刺激脂解的试剂,生脂剂,调节PGC-1 α 表达的试剂,调节PPAR γ 活性的试剂,增加或减少脂肪细胞甘油三酯含量的试剂,抗蜂窝组织剂,抑制PAR-2活性的试剂,刺激治愈的试剂,共助治愈剂,刺激表皮细胞再生的试剂,共助表皮细胞再生剂,细胞因子生长因子类,作用于毛细血管循环和 / 或微循环的试剂,刺激血管生成的试剂,抑制血管渗透性的试剂,静脉紧张剂,作用于细胞代谢的试剂,改善皮肤表皮接合的试剂,诱导毛发生长的试剂,毛发生长抑制剂或阻滞剂,脱发阻滞剂,防腐剂,香料,化妆品和 / 或吸收剂和 / 或体味掩蔽除臭剂,螯合剂,植物提取物,精油,海洋提取物,得自生物技术方法的试剂,矿盐类,细胞提取物,防晒剂和对紫外A和 / 或B射线和 / 或红外A射线活性的有机或无机光防护剂,或其混合物,条件是它们物理上和化学上与组合物中的其余组分和特别是与本发明化合物相容。类似地,这些额外成分的性质不应无法接受地改变本发明化合物的益处。这些额外成分的性质可以是合成或天然的,比如植物提取物,或来自生物技术程序或来自合成程序和生物技术程序的组合。额外的实例可以参见CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary&Handbook, 12th Edition(2008)。在本发明的上下文中,生物技术程序应理解为在有机体中或在其部分中产生活性成分的任何程序或其部分。

[0137] 本发明的额外方面是指化妆品组合物或药物组合物,其包含化妆上或药学上有效量的至少一种通式(I)化合物、其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐,以及化妆上或药学上有效量的作为抗皱纹剂和 / 或抗衰老剂的至少一种提取物、合成化合物或生物技术来源的产品,其是例如且不限于:葡萄(*Vitis vinifera*),狗牙蔷薇(*Rosa canina*),姜黄(*Curcuma longa*),可可(*Theobroma cacao*),银杏(*Ginkgo biloba*),高山火绒草(*Leontopodium alpinum*)或盐生杜氏藻(*Dunaliella salina*)的提取物或水解提取物等;由Sederma/Croda市售的**Matrixyl**[®] [INCI:棕榈酰五肽-4], **Matrixyl 3000**[®] [INCI:棕榈酰四肽-7,棕榈酰寡肽], **Matrixyl**[®] Synthe' 6[™] [INCI:甘油,水,羟丙基环糊精,棕榈酰三肽-38], **Essenskin**[™] [INCI:羟基甲硫氨酸钙], **Renovage** [INCI:替普瑞酮], **Resistem**[™] [INCI:心叶球花(*Globularia cordifolia*) 醇素] 或 **Dermaxyl**[®] [INCI:棕榈酰寡肽], 由Pentapharm/DSM市售的**Vialox**[®] [INCI:五肽-3], **Syn[®] Ake[®]** [INCI:二肽二氨基丁酰基苄基酰胺双乙酸盐], **Syn[®]-Coll** [INCI:

棕榈酰三肽-5], Phytaluronate[INCI:长角豆 (*Ceratonia siliqua*) 胶] 或 **Preregen**[®] [INCI:大豆 (*Glycine soja*) 蛋白质,氧化还原酶],由 Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF 市售的 Myoxinol[™][INCI:水解咖啡黄葵 (*Hibiscus esculentus*) 提取物], Syniorage[™][INCI:乙酰基四肽-11], Dermican[™][INCI:乙酰基四肽-9] 或 DN AGE[™]LS[INCI:翅荚决明 (*Cassia alata*) 叶提取物],由 Exsymol 市售的 Algisum **C**[®] [INCI:甲基硅烷醇甘露糖醛酸酯] 或 Hydroxyprolisilane **CN**[®] [INCI:甲基硅烷醇羟脯氨酸酯天冬氨酸酯],由 Lipotec 市售的 **Argireline**[®] [INCI:乙酰基六肽-8], SNAP-7[INCI:乙酰基七肽-4], SNAP-8[INCI:乙酰基八肽-3], **Leuphasyl**[®] [INCI:五肽-18], Inyline[™][INCI:乙酰基六肽-30], **Aldenine**[®] [INCI:水解小麦蛋白质,水解大豆蛋白质,三肽-1], Preventhelia[™][INCI:二氨基丙酰基三肽-33], **Decorinyl**[®] [INCI:三肽-10 瓜氨酸], **Decorinol**[®] [INCI:三肽-9 瓜氨酸], **Trylagen**[®] [INCI:假交替单胞菌发酵产物提取物,水解小麦蛋白,水解大豆蛋白,三肽-10 瓜氨酸,三肽-1], **Eyeseryl**[®] [INCI:乙酰基四肽-5], 肽 AC29[INCI:乙酰基三肽-30 瓜氨酸], Relistase[™][INCI:乙酰基精氨酸色氨酸二苯基甘氨酸], **Thermostressine**[®] [INCI:乙酰基四肽-22], Lipochroman[™][INCI:二甲基甲氧基苯并二氢吡喃醇], Chromabright[™][INCI:二甲基甲氧基色满基棕榈酸酯], **Antarcticine**[®] [INCI:假交替单胞菌发酵产物提取物], dGlyage[™][INCI:赖氨酸HCl,卵磷脂,三肽-9 瓜氨酸], Vilastene[™][INCI:赖氨酸HCl,卵磷脂,三肽-10 瓜氨酸], Hyadisine[™][INCI:假交替单胞菌发酵产物提取物], Hyanify[™][建议 INCI:糖类同分异构体], Diffuporine[™][INCI:乙酰基六肽-37], Silusyne[™][INCI:大豆 (*Glycine soja*) 油,倍半油酸山梨坦,异十六烷,透明质酸钠,月桂基二甲基铵羟基丙基水解大豆蛋白质,乙酰基六肽-39] 或 Adifyline[™][INCI:乙酰基六肽-38],由 Institut Europeen de Biologie Cellulaire 市售的 **Kollaren**[®] [INCI:三肽-1,右旋糖酐],由 Vincience/ISP/Ashland 市售的 **Collaxyl**[®] IS[INCI:六肽-9], Laminixyl IS[™][INCI:七肽], Orsirtine[™]GL[INCI:稻 (*Oryza sativa*) (Rice) 提取物], D' Orientine[™]IS[INCI:海枣 (*Phoenix dactylifera*) 籽提取物], Phytoquintescine[™][INCI:单粒小麦 (一粒小麦 (*Triticum monococcum*)) 提取物] 或 Quintescine[™]IS[INCI:二肽-4],由 Infinitec Activos 市售的 BONT-L-肽 [INCI:棕榈酰六肽-19],由 Seppic 市售的 Deepaline[™]PVB[INCI:棕榈酰水解小麦蛋白] 或 **Sepilift**[®] DPHP[INCI:二棕榈酰羟脯氨酸],由 Gattefossé 市售的 **Gatuline**[®] Expression[INCI:千日菊 (印度金钮扣 (*Acmella oleracea*)) 提取物], **Gatuline**[®] In-Tense[INCI:金钮扣花提取物] 或 **Gatuline**[®] Age Defense 2[INCI:胡桃 (*Juglans regia*) 籽提取物],由 Biotechmarine

市售的 Thalassine™[INCI:藻提取物],由 Atrium/Unipex Innovations 市售的 ChroNoline™[INCI:乙酰基四肽-3]或 Thymulen-4[INCI:乙酰基四肽-2],由 Coletica/Engelhard/BASF 市售的 EquiStat[INCI:苹果 (*Pyrus malus*) 果提取物,大豆 (*Glycine soja*) 籽提取物]或 Juvenesce[INCI:乙氧基二甘醇和辛酸甘油三酯,维生素 A,熊果酸,维生素 K1,伊洛马司他],由 Mibelle 生物化学市售的 Ameliox[INCI:肌肤,生育酚,水飞蓟 (*Silybum marianum*) 果提取物]或 PhytoCellTec 苹果 (*Malus domestica*) [INCI:苹果 (*Malus domestica*) 水果细胞培养物],由 Silab 市售的 Bioxilift[INCI:茴芹 (*Pimpinella anisum*) 提取物]或 SMS **Anti-Wrinkle**® [INCI:番荔枝 (*Annona squamosa*) 籽提取物], Ca^{2+} 通道拮抗剂,例如且不限于阿尔维林,锰盐或镁盐,某些仲胺或叔胺,维生素 A 及其衍生物,艾地苯醌及其衍生物,辅酶 Q10 及其衍生物,乳香脂酸及其衍生物,GHK 及其衍生物和/或盐,肌肤及其衍生物,DNA 修复酶,例如且不限于光裂合酶或 T4 内切核酸酶 V,或氯阴离子通道激动剂等,和/或其混合物。

[0138] 本发明的额外方面是指化妆品组合物或药物组合物,其包含化妆上或药学上有效量的至少一种通式 (I) 化合物、其立体异构体、其混合物和/或其化妆上或药学上可接受的盐,以及化妆上或药学上有效量的作为抗瘙痒剂的至少一种天然提取物或精油,例如且不限于,咖啡黄葵 (*Abelmoschus esculentus*),白果类叶升麻 (*Actaea alba*),米仔兰 (*Aglaia odorata*),紫朱牛舌草 (*Alkanna tinctoria*),药蜀葵 (*Althaea officinalis*),细青皮 (*Altingia excelsa*),扫帚草 (*Andropogon virginicus*),裸茎楤木 (*Aralia nudicaulis*),北美楤木 (*Aralia racemosa*),薊罂粟 (*Argemone mexicana*),黄花假杜鹃 (*Barleria prionitis*),茶 (*Camelia sinensis*),肉荑云实 (*Caesalpinia digyna*),凌霄花 (*Campsis grandiflora*),密假虎刺 (*Carissa congesta*),尖刺红花 (*Carthamus oxyacantha*),小决明 (*Cassia tora*),野菊 (*Chrysanthemum indicum*),总状升麻 (*Cimicifuga racemosa*),樟树 (*Cinnamomum camphora*),葡萄叶铁线莲 (*Clematis vitalba*),云南菟丝子 (*Cuscuta reflexa*),乌木 (*Diospyros peregrina*),*Enicostema axillare*,北美金缕梅 (*Hammamelis virginiana*),珊瑚花 (*Jatropha multifida*),薰衣草 (*Lavandula officinalis*),宽叶薰衣草 (*Lavandula latifolia*),苏合香 (*Liquidambar orientalis*),白果紫草 (*Lithospermum officinale*),长叶紫荆木 (紫荆木 *Madhuca longifolia*),角胡麻 (*Martynia annua*),紫苜蓿 (*Medicago sativa*),黄兰 (*Michelia champaca*),团集假泽兰 (*Mikania glomerata*),含羞草 (*Mimosa pudica*),稻 (*Oryza sativa*),菜豆 (*Phaseolus vulgaris*),叶下珠 (*Phyllanthus urinaria*),黄珠子草 (*Phyllanthus virgatus*),阿月浑子 (*Pistacia vera*),辣蓼 (*Polygonum hydropiper*),石栎 (*Quercus ilex*),卡弗萝芙木 (*Rauvolfia caffra*),蓖麻 (*Ricinus communis*),覆盆子 (*Rubus idaeus*),慈姑 (*Sagittaria sagittifolia*),印度山道楝 (*Sandoricum koetjape*),无患子 (*Sapindus mukorossi*),杣树 (*Schleichera oleosa*),大花田菁 (*Sesbania grandiflora*),甜槟榔青 (*Spondias dulcis*),椴树属 (*Tilia* sp.),红椿 (*Toona ciliata*),*Tragia involucrata*,五角栝楼 (*Trichosanthes quinqueangulata*),麦蓝菜 (*Vaccaria pyramidata*),印度翼核果 (*Ventilago madraspatana*),藜芦 (*Veratrum album*) 或欧洲苍耳 (*Xanthium strumarium*) 等的提取物;或者也作为抗瘙痒剂的至少一种合成化合物或生物技术来源的产品,例如且不限于,美吡拉敏 (吡拉明),安他唑啉,苯海拉明,卡比沙明,多西拉敏,氯马斯汀,茶苯海

明,非尼拉敏,扑尔敏(氯苯那敏),右氯苯那敏,溴苯那敏,曲普利啶,赛克力嗪,氯环力嗪,羟嗪,美克洛嗪,西替利嗪,左西替利嗪,异丙嗪,噻苯吡胺,阿利马嗪(三甲波拉嗪),赛庚啶, azatidine, 酮替芬,阿伐斯汀,阿司咪唑,西替利嗪,氯雷他定,地氯雷他定,咪唑斯汀,特非那定,非索非那定,氮䓬斯汀,左卡巴斯汀,奥洛他定,皮质类固醇比如可的松、氢化可的松、地塞米松、泼尼松;由 Atrium/Unipex Innovations 市售的 Neutrazen™[INCI:水,丁二醇,右旋糖酐,棕榈酰三肽-8],由 Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations 市售的 **Meliprene**® [INCI:右旋糖酐,乙酰基七肽-1],由 Lipotec 市售的 Delisens™[建议 INCI:乙酰基六肽-46],由 Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF 市售的 Skinasensyl™[INCI:乙酰基四肽-15],由 Symrise 市售的 **SymSitive**® 1609[INCI:4-叔丁基环己醇],由 BASF 市售的 Symbiocell™[INCI:来自夜香树(*Cestrum latifolium*)的提取物],由 Gattefossé 市售的 **Gatuline**® Derma-Sensitive[INCI:辛基十二醇肉豆蔻酸酯,刺山柑(*Capparis spinosa*)果提取物]或由 Mibelle 生物化学市售的 MAXnolia[INCI:厚朴(*Magnolia officinalis*)树皮提取物,葡萄(*Vitis vinifera*)/葡萄(*Vitis vinifera*)籽提取物,生育酚]等或其混合物。

[0139] 本发明的额外方面是指化妆品组合物或药物组合物,其包含化妆上或药学上有效量的至少一种通式(I)化合物、其立体异构体、其混合物和/或其化妆上或药学上可接受的盐,以及化妆上或药学上有效量的至少一种抗炎剂和/或镇痛剂,选自例如但不限于下述形成的组:羟基积雪草甙的提取物,紫锥花属的提取物,苋菜红籽油,檀香木油,桃树叶提取物,芦荟(*Aloe vera*),山金车(*Arnica montana*),北艾(*Artemisia vulgaris*),大花细辛(*Asarum maximum*),金盏花(*Calendula officinalis*),辣椒属(*Capsicum*),石胡荽(*Centipeda cunninghamii*),母菊(*Chamomilla recutita*),文殊兰(*Crinum asiaticum*),北美金缕梅(*Hamamelis virginiana*),南非钩麻(*Harpagophytum procumbens*),贯叶金丝桃(*Hypericum perforatum*),白花百合(*Lilium candidum*),欧锦葵(*Malva sylvestris*),互生叶白千层(*Melaleuca alternifolia*),甘牛至(*Origanum majorana*),牛至(*Origanum vulgare*),桂樱(*Prunus laurocerasus*),迷迭香(*Rosmarinus officinalis*),白柳(*Salix alba*),水飞蓟(*Silybum marianum*),短舌匹菊(*Tanacetum parthenium*),麝香草(*Thymus vulgaris*),圭亚那钩藤(*Uncaria guianensis*)或欧洲越橘(*Vaccinium myrtillus*)的提取物,糠酸莫米松,泼尼松龙,非甾族消炎药包括环加氧酶或脂氧合酶抑制剂,苧达明,乙酰水杨酸,迷迭香酸,熊果酸,甘草酸盐衍生物, α -红没药醇,萹和类似物,葡萄糖四羟基齐墩果烯酸酯,螺可吉宁(ruscogenin),七叶树皂苷,氯化木兰花碱,芦丁和类似物,氢化可的松,氯倍他索,地塞米松,卤倍他索,二氟拉松,醋酸氟轻松,安西奈德,曲安西龙,氟替卡松,氟轻松,氟氢缩松,泼尼卡酯,泼尼松,对乙酰氨基酚, amoxiprin, 贝诺酯,水杨酸胆碱, faislamine, 水杨酸甲酯,水杨酸镁,双水杨酯,双氯芬酸,醋氯芬酸,阿西美辛,溴芬酸,依托度酸,吲哚美辛, oxamethacin, 丙谷美辛,舒林酸,托美丁,布洛芬,右布洛芬,卡洛芬,芬布芬,非诺洛芬,氟比洛芬,酮洛芬,右酮洛芬,酮咯酸,洛索洛芬,萘普生,咪洛芬,奥沙普秦,普拉洛芬,噻洛芬酸,舒洛芬,甲芬那酸,甲氯芬那酸盐,甲氯芬那酸,氟芬那酸,托芬那酸,萘丁美酮,保泰松,阿扎丙宗,氯非宗,凯布宗,安乃近,莫非布宗,羟布宗,安替比林,磺

吡酮,吡罗昔康,氯诺昔康,美洛昔康,替诺昔康,塞来考昔,依托考昔 (etoricoxib),罗美昔布 (lumiracoxib),帕瑞考昔,罗非考昔,伐地考昔,尼美舒利, naproxcinod, 氟丙噻宗或利考非隆, ω -3 和 ω -6 脂肪酸,吗啡,可待因,羟考酮,氢可酮,二醋吗啡,哌替啶,曲马多,丁丙诺啡,苯佐卡因,利多卡因,氯普鲁卡因,丁卡因,普鲁卡因,阿米替林,卡马西平,加巴喷丁,普加巴林,红没药醇,由 Atrium/Unipex Innovations 市售的 Neutrazen™[INCI : 水,丁二醇,右旋糖酐,棕榈酰三肽 -8],由 Lipotec 市售的 Delisens™[建议 INCI :乙酰基六肽 -46],由 Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations 市售的 **Meliprene**® [INCI :右旋糖酐,乙酰基七肽 -1],由 Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF 市售的 Skinasensyl™[INCI : 乙酰基四肽 -15] 或 Anasensyl™[INCI : 甘露醇,甘草酸铵,咖啡因,马栗树 (马栗子) 提取物],由 Sederma/Croda 市售的 Calmosensine™[INCI :乙酰基二肽 -1],辅酶 Q10 或烷基甘油醚等,或其混合物。

[0140] 本发明的又一额外方面涉及化妆品组合物或药物组合物,含有化妆上或药学上有效量的至少一种通式 (I) 化合物、其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐,以及还有化妆上或药学上有效量的至少一种抑制神经元胞吐的试剂,抗胆碱能剂,乙酰胆碱 - 受体团聚抑制剂和 / 或肌肉收缩抑制剂,选自例如且不限于下述形成的组:颠茄 (*Atropa belladonna*),莨菪 (*Hyoscyamus niger*),药用茄参 (*Mandragora officinarum*),南美防己 (*Chondodendron tomentosum*),曼陀罗木属 (*Brugmansias*) 植物或曼陀罗属 (*Daturas*) 植物的提取物,肉毒杆菌 (*Clostridium botulinum*) 毒素,衍生自蛋白质 SNAP-25 的肽,衍生自蛋白质突触结合蛋白的肽,衍生自蛋白质突触融合蛋白的肽,衍生自蛋白质小突触泡蛋白的肽,衍生自蛋白质 snapin 的肽,巴氯芬,卡比多巴,左旋多巴,溴隐亭,氯苯甘醚,氯唑沙宗,多奈哌齐,美芬诺酮,利舍平,丁苯那嗪,丹曲林,硫秋水仙苷,替扎尼定,可乐定 (chlonidine),丙环定,格隆溴铵,阿托品,莨菪碱,苯扎托品,东莨菪碱,普鲁米近,苯海拉明,茶苯海明,双环维林,环苯扎林,奥芬那君,黄酮哌酯,环喷托酯,异丙托铵,奥昔布宁,哌仑西平,噻托溴铵,苯海索,托特罗定,托吡卡胺,索利非那星,达非那新,美贝维林,咪噻芬,阿曲库铵,顺式阿曲库铵,多沙氯铵,法札溴铵,碘甲筒箭毒 (metocurine),美维库铵 (mivacurium),泮库溴铵 (pancuronium),哌库溴铵 (pipecuronium),rapacurionium,筒箭毒碱,二甲基筒箭毒碱,罗库溴铵 (rocuronium),维库溴铵 (vecuronium),琥珀胆碱,18- 甲氧基狗牙花碱,卡立普多,非巴氯酯,甲丙氨酯,美索巴莫,苯丙氨酯,羟戊丁氨酯,抗惊厥剂比如左乙拉西坦,司替戊醇,苯巴比妥,甲苯比妥,戊巴比妥,metarbital,巴比沙隆,扑米酮,卡马西平,奥卡西平,苯二氮䓬类,例如且不限于,氯硝西洋,氯噁唑仑,氯氮䓬,地西洋,氟托西洋,劳拉西洋,咪达唑仑,硝西洋,尼美西洋,芬纳西洋 (fenazepam),替马西洋,四氢西洋,氯巴占, Lipotec 市售的 **Argireline**® [INCI :乙酰基六肽 -8], SNAP-7[INCI :乙酰基七肽 -4], SNAP-8[INCI :乙酰基八肽 -3], **Leuphasyl**® [INCI :五肽 -18] 或 Inyline™[INCI :乙酰基六肽 -30], Infinitec Activos 市售的 BONT-L- 肽 [INCI :棕榈酰六肽 -19],和 Pentapharm/DSM 市售的 **Vialox**® [INCI :五肽 -3] 或 **Syn® Ake**® [INCI :二肽二氨基丁酰基苄基酰胺双乙酸盐],等,或其混合物。

[0141] 本发明的又一额外方面涉及化妆品组合物或药物组合物, 含有化妆上或药学上有效量的至少一种通式 (I) 化合物、其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐, 以及还有化妆上或药学上有效量的至少一种化妆品和 / 或吸收剂和 / 或体味掩蔽除臭剂和 / 或止汗剂, 香料和 / 或香料油, 选自例如且不限于下述形成的组: 衍生自非生物酸的蓖麻油酸的复合物锌盐, 鼠尾草精华素, 春黄菊精华素, 康乃馨精华素, 柠檬粉饼霜, 薄荷精华素, 肉桂叶精华素, 椴树花精华素, 杜松精华素, 香根草精华素, 乳香精华素, 古蓬香胶精华素, 劳丹脂精华素, 薰衣草精华素, 胡椒薄荷精华素, 安息香 / 二苯乙醇酮, 佛手柑, 二氢月桂烯醇, lilial, lyral, 香茅醇, 柠檬精华素, 柑精华素, 橙精华素, 薰衣草精华素, 麝香葡萄酒, 老鹳草波旁精华素, 茴香籽, 芫荽叶, 桔茗, 刺柏, 鸢尾提取物, 百合, 玫瑰, 茉莉, 橙花油; 乙酸苄酯, 对 - 叔丁基环己基乙酸酯, 乙酸芳樟酯, 苯基乙酸乙酯, 乙基甲基苯基甘氨酸酯, 苯甲酸芳樟酯, 甲酸苄酯, 烯丙基环己基丙酸酯, 丙酸苏合香酯, 水杨酸苄酯, 苄基乙基醚, 具有 8 至 18 个碳原子的线性烷烃, 柠檬醛, 蓖麻油酸, 香茅醛, 香茅基氧基乙醛, 仙客来醛, 羟基香茅醛, 波洁红醛 (bourgeonal), 紫罗兰酮, 甲基柏木基酮, 茴香脑, 丁香酚, 异丁香酚, 香叶醇, 芳樟醇, 萜品醇, 苯基乙醇, α - 己基肉桂醛, 香叶醇, 苄基丙酮, 兔耳草醛, 龙涎呋喃, 吡啶, 二氢茉莉酮酸甲酯 (hedione), sandelice, cyclovertal, β - 突厥酮, 烯丙基戊基羧乙酸, 二氢月桂烯醇, 苯氧基乙基异丁酸酯, 水杨酸环己酯, 苯乙酸, 乙酸香叶酯, romilate, irotyl, floramate, 铝盐比如明矾、氯化铝、氯化羟铝、二氯化羟铝、倍半氯化羟铝、羟基尿囊素铝、氯酒石酸铝、铝和锆三氯水合物、铝和锆四氯水合物、铝和锆五氯水合物和 / 或其混合物, Lipotec 市售的 **Leuphasyl**[®] [INCI: 五肽 -18], SNAP-7 [INCI: 乙酰基七肽 -4], SNAP-8 [INCI: 乙酰基八肽 -3], **Argireline**[®] [INCI: 乙酰基六肽 -8] 或 Inyline[™] [INCI: 乙酰基六肽 -30], Pentapharm/DSM 市售的 **Vialox**[®] [INCI: 五肽 3] 或 **Syn[®]Ake[®]** [INCI: 二肽二氨基丁酰基苄基酰胺双乙酸盐] 和 Infinitec Activos 市售的 BONT-L- 肽 [INCI: 棕榈酰六肽 -19], 等, 或其混合物。

[0142] 应用

[0143] 在又一方面, 本发明是指通式 (I) 化合物:

[0144] $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-AA_9-Y_p-Z_q-R_2$ (I)

[0145] 其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐, 其特征在于:

[0146] AA_1 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-;

[0147] AA_2 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-;

[0148] AA_3 选自下述形成的组: -Leu-, -Ile-, -Val-, -Met-, -MetO-, -MetO₂-, -Glu-, -Asp-, -Phe-, -Trp- 和 -Tyr-;

[0149] AA_4 选自下述形成的组: -Lys-, -His-, -Glu- 和 -Asp-;

[0150] AA_5 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-;

[0151] AA_6 选自下述形成的组: -Met-, -MetO-, -MetO₂-, -Ile-, -Leu-, -Val-, -His-, -Lys- 和 -Arg-;

[0152] AA_7 选自下述形成的组: -Met-, -MetO- 和 -MetO₂-;

[0153] AA_8 选自下述形成的组: -Glu-, -Asp-, -Gly-, -Ala- 和 -Pro-;

- [0154] AA₉ 选自下述形成的组：-Gln-, -Asn- 或键；
- [0155] W、X、Y、Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的；
- [0156] n、m、p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值；
- [0157] n+m+p+q 小于或等于 2；
- [0158] 条件是如果 AA₁ 是 -Arg-, AA₂ 是 -Gln-, AA₃ 是 -Leu-, AA₄ 是 -Glu-, AA₅ 是 -His-, AA₆ 是 -Val- 和 AA₉ 是键, 那么 AA₈ 选自下述形成的组：-Glu-, -Gly-, -Ala- 和 -Pro-；
- [0159] 和条件是如果 X 是 -Asn-, AA₁ 是 -Lys-, AA₂ 是 -Arg-, AA₃ 是 -Phe-, AA₄ 是 -His-, AA₅ 是 -Asn-, AA₆ 是 -Ile-, AA₈ 是 -Gly- 和 AA₉ 是键, n 是 0, 那么 Y 或 Z 不是 -Arg-；
- [0160] R₁ 选自由下述形成的组：H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代的杂芳基烷基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基和 R₅-CO-, 其中 R₅ 选自下述形成的组：H, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基, 取代的或未经取代的杂环基和取代的或未经取代的杂芳基烷基；
- [0161] R₂ 选自由下述形成的组：-NR₃R₄-, -OR₃ 和 -SR₃, 其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自下述形成的组：H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代的杂芳基烷基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基；和
- [0162] R₁ 和 R₂ 不是 α-氨基酸,
- [0163] 用于其在医学中的用途。
- [0164] 在又一方面, 本发明是指通式 (I) 化合物：
- [0165] R₁-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-AA₉-Y_p-Z_q-R₂ (I)
- [0166] 其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐, 其特征在于：
- [0167] AA₁ 选自下述形成的组：-Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-；
- [0168] AA₂ 选自下述形成的组：-Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-；
- [0169] AA₃ 选自下述形成的组：-Leu-, -Ile-, -Val-, -Met-, -MetO-, -MetO₂-, -Glu-, -Asp-, -Phe-, -Trp- 和 -Tyr-；
- [0170] AA₄ 选自下述形成的组：-Lys-, -His-, -Glu- 和 -Asp-；
- [0171] AA₅ 选自下述形成的组：-Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-；
- [0172] AA₆ 选自下述形成的组：-Met-, -MetO-, MetO₂-, -Ile-, -Leu-, -Val-, -His-, -Lys- 和 -Arg-；
- [0173] AA₇ 选自下述形成的组：-Met-, -MetO- 和 -MetO₂-；
- [0174] AA₈ 选自下述形成的组：-Glu-, -Asp-, -Gly-, -Ala- 和 -Pro-；
- [0175] AA₉ 选自下述形成的组：-Gln-, -Asn- 或键；
- [0176] W、X、Y、Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的；
- [0177] n、m、p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值；
- [0178] n+m+p+q 小于或等于 2；
- [0179] R₁ 选自由下述形成的组：H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代

的杂芳基烷基,取代的或未经取代的芳基,取代的或未经取代的芳烷基和 R_5-CO- , 其中 R_5 选自下述形成的组: H, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基, 取代的或未经取代的杂环基和取代的或未经取代的杂芳基烷基;

[0180] R_2 选自由下述形成的组: $-NR_3R_4$, $-OR_3$ 和 $-SR_3$, 其中 R_3 和 R_4 独立地选自下述形成的组: H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代的杂芳基烷基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基; 和

[0181] R_1 和 R_2 不是 α -氨基酸,

[0182] 用于其在疼痛、炎症、瘙痒、多汗和 / 或选自下述形成的组的通过神经元胞吐的抑制得以改善的神经的、强迫的和 / 或神经精神疾病和 / 或障碍的治疗和 / 或预防中的用途: 肌肉痉挛状态, 张力障碍, 局限性肌张力障碍, 眼睑痉挛, 扭转张力障碍, 颈肌张力障碍或斜颈, 喉张力障碍或痉挛性发音困难, 口下颌张力障碍, 肢端张力障碍, 书写痉挛, 音乐家痉挛, 足张力障碍, 磨牙症, 面部脊柱侧凸, 半面痉挛, 抽搐, 斜视, 分节性张力障碍, Meige 综合征, 多病灶张力障碍, 偏侧肌张力障碍, 多巴胺反应性张力障碍, Segawa 张力障碍, 震颤, 帕金森病, 神经冲击, 阿尔茨海默病和 Tourette 综合征。

[0183] 在又一方面, 本发明是指通式 (I) 化合物:

[0184] $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-AA_9-Y_p-Z_q-R_2$ (I)

[0185] 其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐, 其特征在于:

[0186] AA_1 选自下述形成的组: $-Arg-$, $-His-$, $-Lys-$, $-Gln-$, $-Asn-$, $-Glu-$ 和 $-Asp-$;

[0187] AA_2 选自下述形成的组: $-Arg-$, $-His-$, $-Lys-$, $-Gln-$, $-Asn-$, $-Glu-$ 和 $-Asp-$;

[0188] AA_3 选自下述形成的组: $-Leu-$, $-Ile-$, $-Val-$, $-Met-$, $-MetO-$, $-MetO_2-$, $-Glu-$, $-Asp-$, $-Phe-$, $-Trp-$ 和 $Tyr-$;

[0189] AA_4 选自下述形成的组: $-Lys-$, $-His-$, $-Glu-$ 和 $-Asp-$;

[0190] AA_5 选自下述形成的组: $-Arg-$, $-His-$, $-Lys-$, $-Gln-$, $-Asn-$, $-Glu-$ 和 $-Asp-$;

[0191] AA_6 选自下述形成的组: $-Met-$, $-MetO-$, $MetO_2-$, $-Ile-$, $-Leu-$, $-Val-$, $-His-$, $-Lys-$ 和 $-Arg-$;

[0192] AA_7 选自下述形成的组: $-Met-$, $-MetO-$ 和 $-MetO_2-$;

[0193] AA_8 选自下述形成的组: $-Glu-$, $-Asp-$, $-Gly-$, $-Ala-$ 和 $-Pro-$;

[0194] AA_9 选自下述形成的组: $-Gln-$, $-Asn-$ 或键;

[0195] W、X、Y、Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的;

[0196] n、m、p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值;

[0197] $n+m+p+q$ 小于或等于 2;

[0198] R_1 选自由下述形成的组: H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代的杂芳基烷基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基和 R_5-CO- , 其中 R_5 选自下述形成的组: H, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基, 取代的或未经取代的杂环基和取代的或未经取代的杂芳基烷基;

[0199] R_2 选自由下述形成的组： $-\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 $-\text{OR}_3$ 和 $-\text{SR}_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自下述形成的组： H ，衍生自聚乙二醇的聚合物，取代的或未经取代的非环状脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基；和

[0200] R_1 和 R_2 不是 α -氨基酸，

[0201] 用于其在皮肤、毛发和 / 或粘膜的治疗中的用途。

[0202] 在又一方面，本发明是指通式 (I) 化合物：

[0203] $\text{R}_1-\text{W}_n-\text{X}_m-\text{AA}_1-\text{AA}_2-\text{AA}_3-\text{AA}_4-\text{AA}_5-\text{AA}_6-\text{AA}_7-\text{AA}_8-\text{AA}_9-\text{Y}_p-\text{Z}_q-\text{R}_2$ (I)

[0204] 其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐，其特征在于：

[0205] AA_1 选自下述形成的组： $-\text{Arg-}$ ， $-\text{His-}$ ， $-\text{Lys-}$ ， $-\text{Gln-}$ ， $-\text{Asn-}$ ， $-\text{Glu-}$ 和 $-\text{Asp-}$ ；

[0206] AA_2 选自下述形成的组： $-\text{Arg-}$ ， $-\text{His-}$ ， $-\text{Lys-}$ ， $-\text{Gln-}$ ， $-\text{Asn-}$ ， $-\text{Glu-}$ 和 $-\text{Asp-}$ ；

[0207] AA_3 选自下述形成的组： $-\text{Leu-}$ ， $-\text{Ile-}$ ， $-\text{Val-}$ ， $-\text{Met-}$ ， $-\text{MetO-}$ ， $-\text{MetO}_2-$ ， $-\text{Glu-}$ ， $-\text{Asp-}$ ， $-\text{Phe-}$ ， $-\text{Trp-}$ 和 $-\text{Tyr-}$ ；

[0208] AA_4 选自下述形成的组： $-\text{Lys-}$ ， $-\text{His-}$ ， $-\text{Glu-}$ 和 $-\text{Asp-}$ ；

[0209] AA_5 选自下述形成的组： $-\text{Arg-}$ ， $-\text{His-}$ ， $-\text{Lys-}$ ， $-\text{Gln-}$ ， $-\text{Asn-}$ ， $-\text{Glu-}$ 和 $-\text{Asp-}$ ；

[0210] AA_6 选自下述形成的组： $-\text{Met-}$ ， $-\text{MetO-}$ ， $-\text{MetO}_2-$ ， $-\text{Ile-}$ ， $-\text{Leu-}$ ， $-\text{Val-}$ ， $-\text{His-}$ ， $-\text{Lys-}$ 和 $-\text{Arg-}$ ；

[0211] AA_7 选自下述形成的组： $-\text{Met-}$ ， $-\text{MetO-}$ 和 $-\text{MetO}_2-$ ；

[0212] AA_8 选自下述形成的组： $-\text{Glu-}$ ， $-\text{Asp-}$ ， $-\text{Gly-}$ ， $-\text{Ala-}$ 和 $-\text{Pro-}$ ；

[0213] AA_9 选自下述形成的组： $-\text{Gln-}$ ， $-\text{Asn-}$ 或键；

[0214] W 、 X 、 Y 、 Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的；

[0215] n 、 m 、 p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值；

[0216] $n+m+p+q$ 小于或等于 2；

[0217] R_1 选自由下述形成的组： H ，衍生自聚乙二醇的聚合物，取代的或未经取代的非环状脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基和 $\text{R}_5-\text{CO-}$ ，其中 R_5 选自下述形成的组： H ，取代的或未经取代的非环状脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基，取代的或未经取代的杂环基和取代的或未经取代的杂芳基烷基；

[0218] R_2 选自由下述形成的组： $-\text{NR}_3\text{R}_4$ ， $-\text{OR}_3$ 和 $-\text{SR}_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自下述形成的组： H ，衍生自聚乙二醇的聚合物，取代的或未经取代的非环状脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基；和

[0219] R_1 和 R_2 不是 α -氨基酸，

[0220] 用于皮肤、毛发和 / 或粘膜的化妆上的、非治疗的处理和 / 或护理，尤其是用于预防皮肤、毛发和 / 或粘膜的老化和 / 或光老化，处理和 / 或预防皱纹和 / 或表情皱纹，处理和 / 或预防出汗，处理和 / 或护理选自胼胝、疣形成的组的皮肤障碍，处理刺激毛发生长和 / 或预防脱发。

[0221] 在又一方面，本发明涉及通式 (I) 化合物：

[0222] $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-AA_9-Y_p-Z_q-R_2$ (I)

[0223] 其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐, 其特征在于:

[0224] AA_1 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-;

[0225] AA_2 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-;

[0226] AA_3 选自下述形成的组: -Leu-, -Ile-, -Val-, -Met-, -MetO-, -MetO₂-, -Glu-, -Asp-, -Phe-, -Trp- 和 -Tyr-;

[0227] AA_4 选自下述形成的组: -Lys-, -His-, -Glu- 和 -Asp-;

[0228] AA_5 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-;

[0229] AA_6 选自下述形成的组: -Met-, -MetO-, -MetO₂-, -Ile-, -Leu-, -Val-, -His-, -Lys- 和 -Arg-;

[0230] AA_7 选自下述形成的组: -Met-, -MetO- 和 -MetO₂-;

[0231] AA_8 选自下述形成的组: -Glu-, -Asp-, -Gly-, -Ala- 和 -Pro-;

[0232] AA_9 选自下述形成的组: -Gln-, -Asn- 或键;

[0233] W、X、Y、Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的;

[0234] n、m、p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值;

[0235] $n+m+p+q$ 小于或等于 2;

[0236] R_1 选自由下述形成的组: H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代的杂芳基烷基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基和 R_5-CO- , 其中 R_5 选自下述形成的组: H, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基, 取代的或未经取代的杂环基和取代的或未经取代的杂芳基烷基;

[0237] R_2 选自由下述形成的组: $-NR_3R_4$, $-OR_3$ 和 $-SR_3$, 其中 R_3 和 R_4 独立地选自下述形成的组: H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代的杂芳基烷基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基; 和

[0238] R_1 和 R_2 不是 α -氨基酸,

[0239] 用于其在神经元胞吐的抑制中的用途。

[0240] 另选地, 在又一方面, 本发明涉及治疗和 / 或预防疼痛、炎症、瘙痒、多汗和 / 或选自下述形成的组的通过神经元胞吐的抑制得以改善的神经的、强迫的和 / 或神经精神疾病和 / 或障碍的方法: 肌肉痉挛状态, 张力障碍, 局限性肌张力障碍, 眼睑痉挛, 扭转张力障碍, 颈肌张力障碍或斜颈, 喉张力障碍或痉挛性发音困难, 口下颌张力障碍, 肢端张力障碍, 书写痉挛, 音乐家痉挛, 足张力障碍, 磨牙症, 面部脊柱侧凸 (facial scoliosis), 半面痉挛, 抽搐, 斜视, 分节性张力障碍, Meige 综合征, 多病灶张力障碍, 偏侧肌张力障碍, 多巴胺反应性张力障碍, Segawa 张力障碍, 震颤, 帕金森病, 神经冲击, 阿尔茨海默病和 Tourette 综合征, 其包括给予化妆上或药学上有效量的至少一种通式 (I) 化合物:

[0241] $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-AA_9-Y_p-Z_q-R_2$ (I)

[0242] 其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐, 其特征在于:

[0243] AA_1 选自下述形成的组: -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp-;

- [0244] AA₂ 选自下述形成的组 : -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp- ;
- [0245] AA₃ 选自下述形成的组 : -Leu-, -Ile-, -Val-, -Met-, -MetO-, -MetO₂-, -Glu-, -Asp-, -Phe-, -Trp- 和 -Tyr- ;
- [0246] AA₄ 选自下述形成的组 : -Lys-, -His-, -Glu- 和 -Asp- ;
- [0247] AA₅ 选自下述形成的组 : -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp- ;
- [0248] AA₆ 选自下述形成的组 : -Met-, -MetO-, -MetO₂-, -Ile-, -Leu-, -Val-, -His-, -Lys- 和 -Arg- ;
- [0249] AA₇ 选自下述形成的组 : -Met-, -MetO- 和 -MetO₂- ;
- [0250] AA₈ 选自下述形成的组 : -Glu-, -Asp-, -Gly-, -Ala- 和 -Pro- ;
- [0251] AA₉ 选自下述形成的组 : -Gln-, -Asn- 或键 ;
- [0252] W、X、Y、Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的 ;
- [0253] n、m、p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值 ;
- [0254] n+m+p+q 小于或等于 2 ;
- [0255] R₁ 选自由下述形成的组 : H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代的杂芳基烷基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基和 R₅-CO-, 其中 R₅ 选自下述形成的组 : H, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基, 取代的或未经取代的杂环基和取代的或未经取代的杂芳基烷基 ;
- [0256] R₂ 选自由下述形成的组 : -NR₃R₄-, -OR₃- 和 -SR₃-, 其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自下述形成的组 : H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代的杂芳基烷基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基 ; 和
- [0257] R₁ 和 R₂ 不是 α-氨基酸。
- [0258] 在又一方面, 本发明涉及治疗和 / 或护理皮肤、毛发和 / 或粘膜的方法, 其包括给予化妆上或药学上有效量的至少一种通式 (I) 化合物 :
- [0259] R₁-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-AA₉-Y_p-Z_q-R₂ (I)
- [0260] 其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐, 其特征在于 :
- [0261] AA₁ 选自下述形成的组 : -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp- ;
- [0262] AA₂ 选自下述形成的组 : -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp- ;
- [0263] AA₃ 选自下述形成的组 : -Leu-, -Ile-, -Val-, -Met-, -MetO-, -MetO₂-, -Glu-, -Asp-, -Phe-, -Trp- 和 -Tyr- ;
- [0264] AA₄ 选自下述形成的组 : -Lys-, -His-, -Glu- 和 -Asp- ;
- [0265] AA₅ 选自下述形成的组 : -Arg-, -His-, -Lys-, -Gln-, -Asn-, -Glu- 和 -Asp- ;
- [0266] AA₆ 选自下述形成的组 : -Met-, -MetO-, -MetO₂-, -Ile-, -Leu-, -Val-, -His-, -Lys- 和 -Arg- ;
- [0267] AA₇ 选自下述形成的组 : -Met-, -MetO- 和 -MetO₂- ;
- [0268] AA₈ 选自下述形成的组 : -Glu-, -Asp-, -Gly-, -Ala- 和 -Pro- ;
- [0269] AA₉ 选自下述形成的组 : -Gln-, -Asn- 或键 ;

[0270] W、X、Y、Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的；

[0271] n、m、p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值；

[0272] $n+m+p+q$ 小于或等于 2；

[0273] R_1 选自由下述形成的组：H，衍生自聚乙二醇的聚合物，取代的或未经取代的非环状脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基和 R_5-CO- ，其中 R_5 选自下述形成的组：H，取代的或未经取代的非环状脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基，取代的或未经取代的杂环基和取代的或未经取代的杂芳基烷基；

[0274] R_2 选自由下述形成的组： $-NR_3R_4$ ， $-OR_3$ 和 $-SR_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自下述形成的组：H，衍生自聚乙二醇的聚合物，取代的或未经取代的非环状脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基；和

[0275] R_1 和 R_2 不是 α -氨基酸。

[0276] 在又一方面，本发明涉及抑制神经元胞吐的方法，其包括给予化妆上或药学上有效量的至少通式 (I) 化合物：

[0277] $R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-AA_9-Y_p-Z_q-R_2$ (I)

[0278] 其立体异构体、其混合物和 / 或其化妆上或药学上可接受的盐，其特征在于：

[0279] AA_1 选自下述形成的组： $-Arg-$ ， $-His-$ ， $-Lys-$ ， $-Gln-$ ， $-Asn-$ ， $-Glu-$ 和 $-Asp-$ ；

[0280] AA_2 选自下述形成的组： $-Arg-$ ， $-His-$ ， $-Lys-$ ， $-Gln-$ ， $-Asn-$ ， $-Glu-$ 和 $-Asp-$ ；

[0281] AA_3 选自下述形成的组： $-Leu-$ ， $-Ile-$ ， $-Val-$ ， $-Met-$ ， $-MetO-$ ， $-MetO_2-$ ， $-Glu-$ ， $-Asp-$ ， $-Phe-$ ， $-Trp-$ 和 $-Tyr-$ ；

[0282] AA_4 选自下述形成的组： $-Lys-$ ， $-His-$ ， $-Glu-$ 和 $-Asp-$ ；

[0283] AA_5 选自下述形成的组： $-Arg-$ ， $-His-$ ， $-Lys-$ ， $-Gln-$ ， $-Asn-$ ， $-Glu-$ 和 $-Asp-$ ；

[0284] AA_6 选自下述形成的组： $-Met-$ ， $-MetO-$ ， $-MetO_2-$ ， $-Ile-$ ， $-Leu-$ ， $-Val-$ ， $-His-$ ， $-Lys-$ 和 $-Arg-$ ；

[0285] AA_7 选自下述形成的组： $-Met-$ ， $-MetO-$ 和 $-MetO_2-$ ；

[0286] AA_8 选自下述形成的组： $-Glu-$ ， $-Asp-$ ， $-Gly-$ ， $-Ala-$ 和 $-Pro-$ ；

[0287] AA_9 选自下述形成的组： $-Gln-$ ， $-Asn-$ 或键；

[0288] W、X、Y、Z 是氨基酸并且在它们自身之间是独立地选择的；

[0289] n、m、p 和 q 在它们自身之间是独立地选择的并且具有 0 或 1 的值；

[0290] $n+m+p+q$ 小于或等于 2；

[0291] R_1 选自由下述形成的组：H，衍生自聚乙二醇的聚合物，取代的或未经取代的非环状脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的杂环基，取代的或未经取代的杂芳基烷基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基和 R_5-CO- ，其中 R_5 选自下述形成的组：H，取代的或未经取代的非环状脂族基团，取代的或未经取代的脂环基，取代的或未经取代的芳基，取代的或未经取代的芳烷基，取代的或未经取代的杂环基和取代的或未经取代的杂芳基烷基；

[0292] R_2 选自由下述形成的组： $-NR_3R_4$ ， $-OR_3$ 和 $-SR_3$ ，其中 R_3 和 R_4 独立地选自下述形成的

组 :H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 取代的或未经取代的非环状脂族基团, 取代的或未经取代的脂环基, 取代的或未经取代的杂环基, 取代的或未经取代的杂芳基烷基, 取代的或未经取代的芳基, 取代的或未经取代的芳烷基 ; 和

[0293] R_1 和 R_2 不是 α -氨基酸。

[0294] 根据优选的实施方式, R_1 选自下述形成的组 :H, 衍生自聚乙二醇的聚合物和 R_5 -CO-, 其中 R_5 选自下述形成的组 :取代的或未经取代的烷基残基 C_1 - C_{24} , 取代的或未经取代的烯基 C_2 - C_{24} , 取代的或未经取代的炔基 C_2 - C_{24} , 取代的或未经取代的环烷基 C_3 - C_{24} , 取代的或未经取代的环烯基 C_5 - C_{24} , 取代的或未经取代的环炔基 C_8 - C_{24} , 取代的或未经取代的芳基 C_6 - C_{30} , 取代的或未经取代的芳烷基 C_7 - C_{24} , 取代的或未经取代的 3-10 元杂环基环, 和取代的或未经取代的 2 至 24 个碳原子和 1 至 3 个非碳的原子和 1 至 6 个碳原子的烷基链的杂芳基烷基, 和 R_5 -CO- 不是 α -氨基酸。更优选, R_1 选自下述形成的组 :H, 具有 200 至 35000 道尔顿分子量的衍生自聚乙二醇的聚合物, 乙酰基, 叔丁酰基, 异戊二烯基, 己酰基, 2-甲基己酰基, 环己烷羧基, 辛酰基, 癸酰基, 月桂酰基肉豆蔻酰基, 棕榈酰基, 硬脂酰基, 油酰基和亚油酰基。甚至更优选, R_1 是 H, 乙酰基, 月桂酰基, 肉豆蔻酰基或棕榈酰基。在甚至更优选的实施方式中, R_1 是乙酰基或棕榈酰基。

[0295] 根据又一优选的实施方式, R_2 选自下述形成的组 : $-NR_3R_4$, $-OR_3$, $-SR_3$, 其中 R_3 和 R_4 独立地选自下述形成的组 :H, 衍生自聚乙二醇的聚合物, 取代的或未经取代的烷基 C_1 - C_{24} , 取代的或未经取代的烯基 C_2 - C_{24} , 取代的或未经取代的炔基 C_2 - C_{24} , 取代的或未经取代的环烷基 C_3 - C_{24} , 取代的或未经取代的环烯基 C_5 - C_{24} , 取代的或未经取代的环炔基 C_8 - C_{24} , 取代的或未经取代的芳基 C_6 - C_{30} , 取代的或未经取代的芳烷基 C_7 - C_{24} , 取代的或未经取代的 3-10 元杂环基环, 和取代的或未经取代的 2 至 24 个碳原子和 1 至 3 个非碳的原子和 1 至 6 个碳原子的烷基链, 其中该烷基链是 1 至 6 个碳原子的, 和 $-NR_3R_4$ 不是 α -氨基酸。任选地, R_3 和 R_4 能够通过饱和或不饱和碳-碳键结合, 形成具有氮原子的环。更优选 R_2 是 $-NR_3R_4$ 或 $-OR_3$ 。更优选, R_3 和 R_4 选自下述形成的组 :H, 具有 200 至 35000 道尔顿分子量的衍生自聚乙二醇的聚合物, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基。甚至更优选, R_3 是 H 而 R_4 选自下述形成的组 :H, 甲基, 乙基, 己基, 十二烷基和十六烷基。根据甚至更优选的实施方式中, R_2 选自 $-OH$ 和 $-NH_2$ 。

[0296] 根据又一优选实施方式, AA_1 选自下述形成的组 : $-Arg$ -, $-His$ -, $-Lys$ -, $-Gln$ -, $-Asn$ -, $-Glu$ - 和 $-Asp$ -, AA_2 选自下述形成的组 : $-Arg$ -, $-His$ -, $-Lys$ -, $-Gln$ -, $-Asn$ - 和 $-Asp$ -, AA_3 选自下述形成的组 : $-Leu$ -, $-Met$ -, $-MetO$ -, $-MetO_2$ -, $-Glu$ - 和 $-Phe$ -, AA_4 选自下述形成的组 : $-His$ - 和 $-Glu$ -, AA_5 选自下述形成的组 : $-Arg$ -, $-His$ -, $-Lys$ -, $-Gln$ -, $-Asn$ - 和 $-Asp$ -, AA_6 选自下述形成的组 : $-Ile$ -, $-Lys$ - 和 $-Arg$ -, AA_7 选自下述形成的组 : $-Met$ -, $-MetO$ - 和 $-MetO_2$ -, AA_8 选自下述形成的组 : $-Asp$ -, $-Gly$ - 和 $-Ala$ -, AA_9 选自下述形成的组 : $-Gln$ -, $-Asn$ - 或键, 条件是如果 AA_1 是 $-Lys$ -, AA_2 是 $-Arg$ -, AA_3 是 $-Phe$ -, AA_4 是 $-His$ -, AA_5 是 $-Asn$ -, AA_6 是 $-Ile$ -, AA_8 是 $-Gly$ - 和 AA_9 是键, 那么 $n+m+p+q$ 等于 0。

[0297] 按照本发明的又一实施方式, AA_1 选自下述形成的组 : $-Arg$ -, $-His$ -, $-Lys$ -, $-Gln$ -, $-Asn$ -, $-Glu$ - 和 $-Asp$ -, AA_2 选自下述形成的组 : $-Arg$ -, $-His$ -, $-Lys$ -, $-Gln$ -, $-Asn$ - 和 $-Asp$ -, AA_3 选自下述形成的组 : $-Leu$ -, $-Glu$ - 和 $-Phe$ -, AA_4 选自下述形成的组 : $-His$ - 和 $-Glu$ -, AA_5 选自下述形成的组 : $-Arg$ -, $-His$ -, $-Lys$ -, $-Gln$ - 和 $-Asn$ -, AA_6 选自下述形成的组 : $-Ile$ - 和 $-Lys$ -, AA_7 选自下述形成的组 : $-Met$ -, $-MetO$ - 和 $-MetO_2$ -, AA_8 是 $-Asp$ - 和 AA_9

选自下述形成的组：-Gln-，-Asn- 或键。在优选的实施方式中，n、m、p 和 q 是 0。

[0298] 按照优选的实施方式，AA₁ 选自下述形成的组：-Arg-，-His-，-Lys-，-Gln-，-Asn-，-Glu- 和 -Asp-，AA₂ 选自下述形成的组：-Arg-，-His-，-Lys-，-Gln-，-Asn- 和 -Asp-，AA₃ 选自下述形成的组：-Glu- 和 -Phe-，AA₄ 是 -His-，AA₅ 选自下述形成的组：-Arg-，-His-，-Lys-，-Gln- 和 -Asn-，AA₆ 是 -Lys-，AA₇ 选自下述形成的组：-Met-，-MetO- 和 -MetO₂-，AA₈ 是 -Asp- 和 AA₉ 是键。更优选，n、m、p 和 q 是 0。

[0299] 按照优选的实施方式，AA₁ 选自下述形成的组：-Gln-，-Asn-，-Glu- 和 -Asp-，AA₂ 选自下述形成的组：-Gln-，-Asn- 和 -Asp-，AA₃ 选自下述形成的组：-Leu- 和 -Glu-，AA₄ 是 -Glu-，AA₅ 选自下述形成的组：-Arg-，-His-，-Lys-，-Gln- 和 -Asn-，AA₆ 是 -Ile-，AA₇ 选自下述形成的组：-Met-，-MetO- 和 -MetO₂-，AA₈ 是 -Asp- 和 AA₉ 选自下述形成的组：-Gln- 和 -Asn-。更优选，AA₃ 是 -Leu-。甚至更优选，n、m、p 和 q 是 0。

[0300] 根据又一甚至更优选的实施方式，R₁ 选自下述形成的组：H，乙酰基，月桂酰基，肉豆蔻酰基和棕榈酰基，AA₁ 选自下述形成的组：-L-Asn-，-L-Gln-，-L-His- 和 -L-Asp-，AA₂ 选自下述形成的组：-L-His-，-L-Gln- 和 -L-Asn-，AA₃ 选自下述形成的组：-L-Glu-，-L-Leu- 和 -L-Phe-，AA₄ 选自下述形成的组：-L-His- 和 -L-Glu-，AA₅ 选自下述形成的组：-L-Arg-，-L-Gln-，-L-Asn- 和 -L-His-，AA₆ 选自下述形成的组：-L-Ile- 和 -L-Lys-，AA₇ 选自下述形成的组：-L-Met-，-L-MetO- 和 -L-MetO₂-，AA₈ 是 -L-Asp-，AA₉ 选自下述形成的组：-L-Gln-，-L-Asn- 或键，和 R₂ 选自下述形成的组：-NR₃R₄ 和 -OR₃，其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自 H，甲基，乙基，己基，十二烷基和十六烷基。更优选，R₁ 是乙酰基或棕榈酰基而 R₂ 是 -NH₂。甚至更优选，n、m、p 和 q 是 0。

[0301] 按照本发明的又一实施方式，R₁ 选自下述形成的组：H，乙酰基，月桂酰基，肉豆蔻酰基和棕榈酰基，AA₁ 选自下述形成的组：-L-Asn-，-L-Gln-，-L-Arg-，-L-Lys-，-L-His-，-L-Glu- 和 -L-Asp-，AA₂ 选自下述形成的组：-L-Asn-，-L-Gln-，-L-Arg-，-L-Lys-，-L-His- 和 -L-Asp-，AA₃ 选自下述形成的组：-L-Glu- 和 -L-Phe-，AA₄ 是 -L-His-，AA₅ 选自下述形成的组：-L-Asn-，-L-Gln-，-L-Arg-，-L-Lys- 和 -L-His-，AA₆ 是 -L-Lys-，AA₇ 选自下述形成的组：-L-Met-，-L-MetO- 和 -L-MetO₂-，AA₈ 是 -L-Asp-，AA₉ 是键，和 R₂ 选自下述形成的组：-NR₃R₄ 和 -OR₃，其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自 H，甲基，乙基，己基，十二烷基和十六烷基。更优选，R₁ 是乙酰基或棕榈酰基而 R₂ 是 -NH₂。甚至更优选，n、m、p 和 q 是 0。

[0302] 按照本发明的又一实施方式，R₁ 选自下述形成的组：H，乙酰基，月桂酰基，肉豆蔻酰基和棕榈酰基，AA₁ 选自下述形成的组：-L-Asn-，-L-Gln-，-L-Glu- 和 -L-Asp-，AA₂ 选自下述形成的组：-L-Gln-，-L-Asn- 和 -L-Asp-，AA₃ 选自下述形成的组：-L-Glu- 和 -L-Leu-，AA₄ 是 -L-Glu-，AA₅ 选自下述形成的组：-L-Asn-，-L-Gln-，-L-Arg-，-L-Lys- 和 -L-His-，AA₆ 是 -L-Ile-，AA₇ 选自下述形成的组：-L-Met-，-L-MetO- 和 -L-MetO₂-，AA₈ 是 -L-Asp-，AA₉ 选自下述形成的组：-L-Gln- 和 -L-Asn-，和 R₂ 选自下述形成的组：-NR₃R₄ 和 -OR₃，其中 R₃ 和 R₄ 独立地选自 H，甲基，乙基，己基，十二烷基和十六烷基。更优选，AA₃ 是 -L-Leu-。更优选，R₁ 是乙酰基或棕榈酰基而 R₂ 是 -NH₂。甚至更优选，n、m、p 和 q 是 0。

[0303] 在优选的实施方式中，瘙痒选自与下述病症、疾病和 / 或障碍有关的瘙痒：例如但不限于，皮炎，特应性皮炎，接触性皮炎，尿布皮炎，疱疹样皮炎，光照性皮肤病，光敏性，涉及怀孕的皮肤病，涉及绝经的皮肤病，湿疹，敏感皮肤，牛皮癣，水痘，疱疹，带状疱疹，

Netherton 综合征,皮肤剥脱综合征,扁平苔癣,痤疮,头皮屑,皮脂溢,脂溢性皮炎,脱发,足癣,念珠菌病,痔,阴道瘙痒,肛周瘙痒,肛门生殖器瘙痒,晒斑,荨麻疹,耳痒,眼痒,老年瘙痒症,水原性瘙痒症,结节性痒疹,扁平痒疹 (prurigo planus),玫瑰糠疹,干燥病和干燥皮肤;或者与透析有关的瘙痒症,人免疫缺陷病毒感染,恶性肿瘤,霍奇金病,白血病,骨髓瘤,淋巴瘤,实体肿瘤,腺癌,肺癌,肝病,黄疸,胆汁淤积,肝衰竭,肝硬化,红细胞增多症,嗜酸性细胞增多综合征,原发性血小板增多症,骨髓增生异常综合征,缺铁性贫血,全身性红斑狼疮,内分泌疾病,甲状腺性疾病,甲状腺功能亢进,甲状腺功能减退,副甲状腺病,糖尿病,肾病,肾衰竭,尿毒症,寄生虫病,疥疮,虱,肠虫,变态反应,对药物的变态反应,食品变态反应,对化学品的变态反应,暴露于有毒植物,暴露于昆虫叮咬,化学疗法,应激和焦虑等。

[0304] 在又一特别实施方式中,疼痛选自例如且不限于下述形成的组:急性痛,慢性痛,伤害感受疼痛,神经性疼痛,炎性疼痛,内脏疼痛,腹痛,消化系统疼痛,呼吸系统疼痛,泌尿生殖系统疼痛,内分泌系统疼痛,心脏痛,胰痛,肝痛,由于胆石、胆汁淤积的疼痛,肠痛,胃痛,由于十二指肠溃疡的疼痛,由于食管炎的疼痛,由于胃食管返流的疼痛,脾痛,血管痛,丘脑疼痛综合征,肠易激综合征,与克罗恩病有关的疼痛,与溃疡性结肠炎有关的疼痛,憩室炎,胃肠道粘膜炎,头痛,紧张型头痛,鼻窦炎关联的头痛,偏头痛,眼痛,干眼综合征,手术后疼痛,由于外科切口的手术后疼痛,由于植骨的手术后疼痛,由于骨置换的手术后疼痛,由于感染的手术后疼痛,由于截肢的手术后疼痛,由于骨折的疼痛,由于癌症的疼痛,由于骨癌的疼痛,与良性骨肿瘤有关的疼痛,与骨样骨瘤有关的疼痛,与成骨细胞瘤有关的疼痛,由于癌症治疗的疼痛,由于化疗的疼痛,由于呕吐的疼痛,由于作为化疗结果的呕吐的疼痛,肌肉骨骼痛,痉挛肌肉痛,纤维肌痛,复合区域疼痛综合征,精神性疼痛,神经痛性疼痛,由于脱髓鞘疾病的疼痛,与颈肌张力障碍的有关的颈痛,背痛,腰背痛,坐骨神经痛,神经原性炎症,神经炎,灼痛,触碰敏感性,冷敏感性,热敏感性,皮肤刺激,毛发除去后的皮肤刺激,皮肤修剃后的刺激,牛皮癣,敏感皮肤,皮炎,特应性皮炎,接触性皮炎,尿布皮炎,脂溢性皮炎,湿疹,扁平苔癣,灼烧,晒斑,关节炎,类风湿性关节炎,骨关节炎,牛皮癣性关节炎,葡萄膜炎,由于神经损伤的疼痛,神经痛,带状疱疹后神经痛,神经病,外周神经病,幻觉痛,异常性疼痛,痛觉增敏,冷痛觉增敏,由于腕管综合征的疼痛,灼痛, Grierson-Gopalan 综合征 (更佳地称为灼热足综合征),口灼伤综合征,感觉异常, Fabry 疾病,面痛,三叉神经痛,由于糖尿病的神经过疼痛,由于 AIDS 的神经过疼痛,口面痛,牙痛,由于拔牙的疼痛,由于拔智齿的疼痛,牙的冷敏感性,牙的热敏感性,口部粘膜炎,颞下颌关节疼痛,由痛风引起的关节疼痛,与纹身或除纹身过程有关的疼痛,由于拇囊炎的疼痛,睾丸痛,肌筋膜痛,尿道膀胱痛,尿道疼痛,膀胱炎,由于肾石的疼痛,肾绞痛,外阴痛,阴道痛,生产后疼痛,月经痛,阴囊痛,会阴痛,骨盆痛或超敏感性,在手术之后、在强脉冲光治疗 (IPL) 之后、在用单色脉冲光 (激光) 处理之后、在用化学剥落剂处理之后或在过度暴露于外部攻击性物质之后的皮肤疼痛或刺激,和由于慢性酒精中毒的疼痛,等。

[0305] 在又一特别的实施方式中,炎症选自例如且不限于下述形成的组:神经原性炎,关节炎,肌腱炎,肌肉炎,脓毒症,血管炎,呼吸系统炎,慢性阻塞性肺疾病,鼻炎,变应性鼻炎,哮喘,耳炎,肠炎,克罗恩病,胰腺炎,肝炎,涉及慢性炎症的病症,涉及急性炎症的病症,肾炎,系统性红斑狼疮,关节炎,类风湿性关节炎,成年和幼年型类风湿关节炎, Still 疾病,牛皮癣性关节炎,骨关节炎,由痛风引起的关节炎,风湿样脊柱炎,肾小球肾炎,神经炎,神

经组织的炎症,多发性硬化,免疫学系统障碍,斯耶格伦氏综合征,动脉粥样硬化,心肌炎,心包炎,脉管炎,炎性皮肤病,牛皮癣,敏感皮肤,皮炎,特应性皮炎,接触性皮炎,尿布皮炎,脂溢性皮炎,湿疹,酒渣鼻,痤疮,过增殖皮肤病,灼烧,晒斑,在手术之后、在强脉冲光治疗(IPL)之后、在用单色脉冲光(激光)处理之后、在用化学剥落剂处理之后或在过度暴露于外部攻击性物质之后的皮肤炎症,阴道粘膜的炎症,外阴痛,阴道炎,口部粘膜的炎症,龈炎,牙周炎,炎性眼病,葡萄膜炎,眼和春季结膜炎,肉瘤样病,消化性溃疡,荨麻疹,大疱性类天疱疮,硬皮病,纤维化,血管性水肿,过敏反应,脱发,肝硬化,再狭窄,风湿性多肌痛,血清反应阴性的脊椎关节病,包括强直性脊柱炎和赖特疾病,皮肤肌炎,包涵体肌炎,多肌炎和淋巴管平滑肌瘤病,等。

[0306] 在又一特别的实施方式中,通过神经元胞吐的抑制得以改善的神经、强迫和神经精神疾病和/或障碍选自例如且不限于下述形成的组:肌肉痉挛状态,张力障碍,和更特别的局限性肌张力障碍比如眼睑痉挛,扭转张力障碍,颈肌张力障碍或斜颈,喉张力障碍或痉挛性发音困难,口下颌张力障碍,肢端张力障碍比如书写痉挛、音乐家痉挛或足张力障碍,磨牙症,面部脊柱侧凸,半面痉挛,抽搐和/或斜视;分节性张力障碍,Meige综合征,多病灶张力障碍,偏侧肌张力障碍,多巴胺反应性张力障碍,Segawa张力障碍,震颤,帕金森病,神经冲击,阿尔茨海默病和Tourette综合征,等。

[0307] 在又一特别的实施方式中,皮肤的化妆上的、非治疗的处理和/或护理是老化和/或光老化的处理和/或预防,皱纹和/或表情皱纹的处理和/或预防,出汗的处理和/或预防,选自例如且不限于胼胝和疣形成的组的皮肤障碍的处理和/或护理,等。在更特别的实施方式中,是处理和/或护理面部皮肤。

[0308] 在又一特别的实施方式中,治疗和/或护理毛发是毛发生长刺激和/或脱发预防治疗。

[0309] 在又一特别的实施方式中,出汗的治疗和/或预防和多汗的治疗和/或预防是出汗或腋窝、面部、生殖器、掌或足底多汗的治疗和/或预防。

[0310] 在又一方面,本发明化合物能够通过导致在化合物与在哺乳动物体内优选人类体内的作用位点之间接触的任意手段给予,并且呈含有它们的组合物形式。局部、经皮、经口或经肠胃外进行本发明化合物的给予。在更特别的方面,局部或透皮施用通过电离子透入,超声促渗,电穿孔,机械压力,渗透压力梯度,闭塞愈合,微注射,通过压力无针注射,通过微电贴剂,面罩或其任意组合进行。

[0311] 取决于各受试者的需要施用频率能够大范围地变化,推荐施用的范围是1次/月至10次/天,优选从1次/周至4次/天,更优选三次/周至两次/天,甚至更优选1次/天。

[0312] 给药实例

[0313] 本文提供的下述特定实施例说明本发明的特性。这些实施例仅出于示例性意图被包括,并且不应解释为限制本文所要求保护的发明。

[0314] 一般方法

[0315] 缩写

[0316] 用于氨基酸的缩写按照Eur. J. Biochem., (1984) 138, 9-37描述的1983 IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature recommendations。

[0317] ®, 树脂; 2,6-diClZ, 2,6-二氯苄基; 2-BrZ, 2-溴苄氧基羰基; **2-ClTrt-®**, 2-氯三苯甲基树脂; Ac, 乙酰基; Adpoc, 1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙氧基-羰基; Ala, 丙氨酸; All, 烯丙基; Alloc, 烯丙基氧基羰基; AM, 2-[4-氨基甲基-(2,4-二甲氧基苯基)]苯氧基乙酸; Arg, 精氨酸; Asn, 天冬酰胺; Asp, 天冬氨酸; Boc, 叔丁氧基羰基; Bom, 苄氧基甲基; Brz, 溴苄氧基羰基; BSA, 牛血清白蛋白; Bzl, 苄基; Cbz, 苄氧基羰基; cHx, 环己基; ClZ, 2-氯苄基; Cys, 半胱氨酸; C-末端, 羧基-末端; DCM, 二氯甲烷, 二氯甲烷; Dde, N-[1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)乙基]; DIEA, N,N'-二异丙基乙胺; DIPCDI, N,N'-二异丙基碳二亚胺; Dmab, 4-(N-[1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基)-3-甲基丁基]氨基)苄基; DMF, N,N-二甲基甲酰胺; Dnp, 2,4-二硝基苯基; EDTA, 乙二胺四乙酸; equiv, 当量; ESI-MS, 电喷雾离子化质谱; Fm, 苄基甲基; Fmoc, 9-苄基甲基氧基羰基; For, 甲酰基; Gln, 谷氨酰胺; Glu, 谷氨酸; Gly, 甘氨酸; GST, 谷胱甘肽 S-转移酶; His, 组氨酸; HOAt, 1-羟基氮杂苯并三唑; HOBt, 1-羟基苯并三唑; HPLC, 高效液相色谱; Ile, 异亮氨酸; INCI, 化妆品成分国际命名; IPL, 强脉冲光; ivDde, 1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基)-3-甲基-丁基; LDMA-25, 月桂基二甲基铵水解蛋白质; Leu, 亮氨酸; Lys, 赖氨酸; MBHA, 对-甲基二苯甲基胺; Me, 甲基; MeCN, 乙腈; MeOH, 甲醇; Met, 甲硫氨酸; MetO, 甲硫氨酸(亚砷); MetO₂, 甲硫氨酸(砷); MLV, 多层囊泡; Mtr, 4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺酰基; Mts, 均三甲苯磺酰基; Mtt, 甲氧基三苯甲基或甲基三苯甲基; Myr, 肉豆蔻酰基; MW, 分子量; N-末端, 氨基末端; PAL, 5-(4-氨基甲基-3,5-二甲氧基苯氧基)戊酸; Palm, 棕榈酰基; Pbf, 2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基; PEG, 聚乙二醇; Phe, 苯丙氨酸; Pmc, 2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰基; pNZ, 对-硝基苄氧基羰基; Pro, 脯氨酸; q. s., 足量; q. s. p., 足够用于...的数量; SEM, 平均值的标准误差; Ser, 丝氨酸; SNAP-25, 突触体关联的蛋白质 25; SNARE, 可溶的 NSF 连接蛋白质受体; tBu, 叔丁基; Teoc, 2-(三甲基甲硅烷基)乙基氧基羰基; TFA, 三氟乙酸; THF, 四氢呋喃; Thr, 苏氨酸; TIS, 三异丙基硅烷; Tos, 甲苯磺酰基或对-甲苯磺酰基; TPA, 12-O-十四碳酰基佛波醇-13-乙酸酯; Troc, 2,2,2-三氯乙氧基羰基; Trp, 色氨酸; Trt, 三苯基甲基或三苯甲基; Tyr, 酪氨酸; IUPAC, 纯粹和应用化学国际联合会 (International Union of Pure and Applied Chemistry); IUB, 生物化学国际联合 (International Union of Biochemistry); ULV, 单层囊泡; UVA, 紫外辐射 A; UVB, 紫外辐射 B; Val, 缬氨酸; VAMP, 囊泡关联的膜蛋白; Xan, 咕吨基; Z, 苄氧基羰基。

[0318] 化学合成

[0319] 在配有多孔聚乙烯盘的聚丙烯注射器中进行全部合成过程。全部试剂和溶剂为合成品质并且不加任意额外处理的使用。抽吸除去溶剂和可溶试剂。用哌啶-DMF (2:8, v/v) 除去 Fmoc 基团 (1x 1 分钟, 1x 5 分钟; 5mL/g 树脂) [LloydWilliams P. et al. "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" (1997), CRC, Boca Raton (FL, USA)]。脱保护、偶联和再次脱保护阶段之间的洗涤用 DMF (3x 1 分钟) 进行, 每次用 10mL 溶剂/g 树脂。用 3mL 溶剂/g 树脂进行偶联反应。偶联的控制通过茚三酮试验来进行 [Kaiser E. et al., "Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides", (1970), Anal. Biochem., 34(2), 595-598] 或者氯醌试验来进行 [Christensen T., "A Qualitative Test for Monitoring Coupling Completeness in Solid Phase Peptide Synthesis Using Chloranil", (1979), Acta

Chem. Scand., 33B, 763-766]。全部合成反应和洗涤在 25℃ 进行。

[0320] HPLC 色谱分析进行如下:用 Shimadzu 设备 (Kyoto, Japan), 用反相柱, 在 30℃ 恒温 (250x 4.0mm, Kromasil C₈, 5 μm, Akzo Nobel, Sweden)。洗脱用乙腈 (+0.07% TFA)/ 水 (+0.1% TFA) 梯度进行, 流速 1mL/min, 于 220nm 进行检测。电喷雾离子化质谱在 WATERS Alliance ZQ 2000 检测器进行, 用 MeCN:H₂O 4:1 (+0.1% TFA) 的混合物作为流动相, 流速 0.2mL/min。

[0321] 实施例 1

[0322] 获得

Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-AA₉-Y_p-Z_q-AM-M BHA-®, 其中 AA₁ 是 -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- 或 -L-Asp-; AA₂ 是 -L-Gln-, -L-Asn- 或 -L-Glu-; AA₃ 是 -L-Leu-; AA₄ 是 -L-Glu-; AA₅ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys- 或 -L-Asn-; AA₆ 是 -L-Ile-,; AA₇ 是 -L-Met- 或 -L-MetO-; AA₈ 是 -L-Asp-; AA₉ 是 -L-Gln- 或 -L-Asn-; 和 n、m、p 和 q 是 0

[0323] 根据所述一般方案, 将具有 0.73mmol/g 官能化的 5mmol (1 当量) 的 Fmoc-AM-MBHA 树脂用哌啶-DMF 处理, 以除去 Fmoc 基团。在 2.5 当量 DIPCDI 和 2.5 当量 HOBt 存在下, 将 2.5 当量 Fmoc-L-Gln(Trt)-OH 或 Fmoc-L-Asn(Trt)-OH 掺至脱保护的树脂上, 用 DMF 作溶剂, 持续 1 小时。

[0324] 然后如一般方法的描述洗涤树脂, 和重复 Fmoc 基团的脱保护处理偶联下一个氨基酸。Fmoc N-端基按一般方法的描述脱保护和将 2.5 当量 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Met-OH 或 Fmoc-L-MetO-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Ile-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH 或 Fmoc-L-Asn(Trt)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Leu-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH 或 Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH 和最终 2.5 当量 Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH 或 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH 依次偶联至肽基树脂上, 持续 1 小时, 各自在 2.5 当量 HOBt 和 2.5 当量 DIPCDI 存在下偶联和用 DMF 作溶剂。

[0325] 在合成之后, 肽基树脂用 DCM 洗涤 (5x 3 分钟), 在氮气流下干燥。

[0326] 实施例 2

[0327] 预测性合成

Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-AA₉-Y_p-Z_q-O-2-Cl Trt-®, 其中 AA₁ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- 或 -L-Asp-; AA₂ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- 或 -L-Asp-; AA₃ 是 -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Val-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂-, -L-Glu-, -L-Asp-, -L-Phe-, -L-Trp- 或 -L-Tyr-; AA₄ 是 -L-Lys-, -L-His-, -L-Glu- 或 -L-Asp-; AA₅ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- 或 -L-Asp-; AA₆ 是 -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂-, -L-Ile-, -L-Leu-, -L-Val-, -L-His-, -L-Lys- 或 -L-Arg-; AA₇ 是 -L-Met-, -L-MetO- 或 -L-MetO₂-; AA₈ 是 -L-Glu-, -L-Asp-, -Gly-, -L-Ala- 或 -L-Pro-; AA₉ 是 -L-Gln- 或 -L-Asn-; 和 n、m、p 和 q 是 0。

[0328] 将溶于加入 0.86 当量 DIEA 的 55mL 的 DCM 中的 8.8mmol (1 当量) Fmoc-L-Gln(Trt)-OH 或 Fmoc-L-Asn(Trt)-OH 偶联至无水 2-氯三苯甲基树脂 (5.5g;

8.8mmol)。将其搅拌 5 分钟,此后加入 1.66 当量的 DIEA。让混合物反应 40 分钟。用 4.4mL 的 MeOH 处理阻断剩余的氯化物基团。

[0329] N-末端 Fmoc 基团按一般方法的描述脱保护和在 2.5 当量 DIPCDI 和 2.5 当量 HOBt 存在下,将 2.5 当量 Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-L-Ala-OH 或 Fmoc-L-Pro-OH 偶联至肽基树脂上,用 DMF 作溶剂,持续 1 小时。然后如一般方法的描述洗涤树脂,和重复 Fmoc 基团的脱保护处理,偶联下一个氨基酸。按照所描述的方案,在 2.5 当量 HOBt 和 2.5 当量 DIPCDI 存在下,在各偶联中将 2.5 当量 Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH 或 Fmoc-L-MetO₂-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH, Fmoc-L-MetO₂-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Val-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH 或 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH 或 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH 或 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Val-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH, Fmoc-L-MetO₂-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH 或 Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH 或 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH 和最终 2.5 当量 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH 或 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH 依次偶联。

[0330] 在合成之后,肽基树脂用 DCM 洗涤 (5x 3 分钟),通过氮气流干燥。

[0331] 实施例 3

[0332] 获得

Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-Y_p-Z_q-AM-MBHA-®,

AA₁ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- 或 -L-Asp-; AA₂ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn- 或 -L-Asp-; AA₃ 是 -L-Leu-, -L-Met-, -L-Glu-, -L-Asp- 或 -L-Phe-; AA₄ 是 -L-His- 或 -L-Glu-; AA₅ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn- 或 -L-Asp-; AA₆ 是 -L-Ile-, -L-Lys- 或 -L-Arg-; AA₇ 是 -L-Met- 或 -L-MetO-; AA₈ 是 -L-Asp-, -Gly- 或 -L-Ala-; AA₉ 是键; 和 n、m、p 和 q 是 0。

[0333] 根据所述一般方案,将具有 0.73mmol/g 官能化的 5mmol (1 当量) 的 Fmoc-AM-MBHA 树脂用哌啶-DMF 处理,以除去 Fmoc 基团。在 2.5 当量 DIPCDI 和 2.5 当量 HOBt 存在下,将 2.5 当量 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH 或 Fmoc-L-Ala-OH 掺至脱保护的树脂上,用 DMF 作溶剂,持续 1 小时。

[0334] 然后如一般方法的描述洗涤树脂,和重复 Fmoc 基团的脱保护处理偶联下一个氨基酸。Fmoc N-端基按一般方法的描述脱保护,和将 2.5 当量 Fmoc-L-Met-OH 或 Fmoc-L-MetO-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH 或 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, 或 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-His(Trt)-OH 或 Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Leu-OH,

Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Phe-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH 或 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH 和最终 2.5 当量 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH 或 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH 依次偶联至肽基树脂上,持续 1 小时,各偶联在 2.5 当量 HOBt 和 2.5 当量 DIPCDI 存在下进行,和用 DMF 作溶剂。

[0335] 在合成之后,肽基树脂用 DCM 洗涤 (5x 3 分钟),在氮气流下干燥。

[0336] 实施例 4

[0337] 预测性合成获得

Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-AA₉-Y_p-Z_q-O-2-Cl

Trt-®, 其中 AA₁ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- 或 -L-Asp-; AA₂ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- 或 -L-Asp-; AA₃ 是 -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Val-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂-, -L-Glu-, -L-Asp-, -L-Phe-, -L-Trp- 或 -L-Tyr-; AA₄ 是 -L-Lys-, -L-His-, -L-Glu- 或 -L-Asp-; AA₅ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- 或 -L-Asp-; AA₆ 是 -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂-, -L-Ile-, -L-Leu-, -L-Val-, -L-His-, -L-Lys- 或 -L-Arg-; AA₇ 是 -L-Met-, -L-MetO- 或 -L-MetO₂-; AA₈ 是 -L-Glu-, -L-Asp-, -Gly-, -L-Ala- 或 -L-Pro-; AA₉ 是键;和 n、m、p 和 q 是 0。

[0338] 将溶于 55mL DCM 和 0.86 当量 DIEA 的 8.8mmol (1 当量) Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-L-Ala-OH 或 Fmoc-L-Pro-OH 加至无水 2-氯三苯甲基树脂 (5.5g; 8.8mmol)。将其搅拌 5 分钟,此后加入 1.66 当量的 DIEA。让混合物反应 40 分钟。用 4.4mL 的 MeOH 处理阻断剩余的氯化物基团。

[0339] N-末端 Fmoc 基团按一般方法的描述脱保护和在 2.5 当量 DIPCDI 和 2.5 当量 HOBt 存在下将 2.5 当量 Fmoc-L-MetOH, Fmoc-L-MetO-OH 或 Fmoc-L-MetO₂-OH 偶联至肽基树脂上,用 DMF 作溶剂,持续 1 小时。然后如一般方法的描述洗涤树脂,和重复 Fmoc 基团的脱保护处理,偶联下一个氨基酸。按照所描述的方案,将 2.5 当量 Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH, Fmoc-L-MetO₂-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Val-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH 或 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH 或 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH 或 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Val-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-MetO-OH, Fmoc-L-MetO₂-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH 或 Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH; 2.5 当量 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH 或 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH 和最终 2.5 当量 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH 或 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH 依次偶联,各偶联在 2.5 当量 HOBt 和 2.5 当量 DIPCDI 存在下进行。

[0340] 在合成之后,肽基树脂用 DCM 洗涤 (5x 3 分钟),通过氮气流干燥。

[0341] 实施例 5

[0342] 裂解 Fmoc N- 末端保护性基团的一般过程。

[0343] 实施例 1 和 3 中获得的肽基树脂的 N- 末端 Fmoc 基团如一般方法的描述脱保护 (20% 哌啶 /DMF, 1x 5 分钟 +1x 20 分钟)。该肽基树脂用 DMF (5x 1 分钟), DCM (4x 1 分钟), 二乙醚 (4x 1 分钟) 洗涤, 和真空干燥。

[0344] 预言性地, 采用相同方案, 将在实施例 2 和 4 中获得的肽基树脂的 N- 末端 Fmoc 基团脱保护、洗涤和干燥。

[0345] 实施例 6

[0346] 将 R₁ 棕榈酰基引入实施例 5 中获得的 SEQ ID NO :51 肽基树脂的方法。

[0347] 在 10 当量 HOBt 和 10 当量 DIPCDI 存在下, 将预先溶于 DMF (1mL) 的 10 当量棕榈酸加至 1mmol (1 当量) 实施例 5 获得的 SEQ ID NO :51 肽基树脂。让它们反应 15 小时, 此后树脂用 THF (5x 1 分钟), DCM (5x 1 分钟), DMF (5x 1 分钟), MeOH (5x 1 分钟), DMF (5x 1 分钟) THF (5x 1 分钟), DMF (5x 1 分钟), DCM (4x 1 分钟), 乙醚 (3x 1 分钟) 洗涤, 和真空干燥。

[0348] 预言性地, 按照相同方案, 在按照描述于实施例 5 的方案脱保护 N- 末端之后, 将 R₁ 棕榈酰基引入实施例 1 至 4 中获得的其它肽基树脂。

[0349] 实施例 7

[0350] 用于将 R₁ 乙酰基基团引至实施例 5 中获得的肽基树脂上的过程。

[0351] 在 25 当量的 DIEA 存在下, 用 5mL 的 DMF 作溶剂, 将在实施例 5 中获得的 1mmol (1 当量) 的肽基树脂用 25 当量的乙酸酐处理。让它们反应 30 分钟, 此后肽树脂用 DMF (5x 1 分钟), DCM (4x 1 分钟), 二乙醚 (4x 1 分钟) 洗涤, 和真空干燥。

[0352] 预言性地, 按照相同方案, 将 R₁ 乙酰基基团引至在实施例 5 中预言性获得的肽基树脂上。

[0353] 实施例 8

[0354] 实施例 6 和 7 中获得的肽基树脂从聚合物载体的裂解过程。

[0355] 在室温下在搅拌下, 将在实施例 6 和 7 中获得的 200mg 干燥肽基树脂用 5mL 的 TFA : TIS : H₂O (90:5:5) 处理 2 小时。将滤液收集至 50mL 冷二乙醚上, 过滤通过配有多孔聚乙烯盘的聚丙烯注射器, 用 50mL 二乙醚洗涤 5 次。真空干燥最终沉淀。

[0356] 在全部情况中, 获得的肽在 MeCN (+0.07% TFA) /H₂O (+0.1% TFA) 梯度中 HPLC 分析显示超过 80% 的纯度。获得的肽的鉴别由 ESI-MS 确认。

[0357] 预言性地, 按照相同方案进行在实施例 5 至 7 中预言性获得的其它肽基树脂从聚合物载体的裂解。

[0358] 实施例 9

[0359] 从聚合物载体的预测性裂解过程和用 R₂ 取代的胺官能化: 获得 Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-AA₉-Y_p-Z_q-NH-(CH₂)₁₅-CH₃, 其中 AA₁ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- 或 -L-Asp-; AA₂ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- 或 -L-Asp-; AA₃ 是 -L-Leu-, -L-Ile-, -L-Val-, -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂-, -L-Glu-, -L-Asp-, -L-Phe-, -L-Trp- 或 -L-Tyr-; AA₄ 是 -L-Lys-, -L-His-, -L-Glu- 或 -L-A

sp-;AA₅ 是 -L-Arg-, -L-His-, -L-Lys-, -L-Gln-, -L-Asn-, -L-Glu- 或 -L-Asp-;AA₆ 是 -L-Met-, -L-MetO-, -L-MetO₂-, -L-Ile-, -L-Leu-, -L-Val-, -L-His-, -L-Lys- 或 -L-Arg-;AA₇ 是 -L-Met-, -L-MetO- 或 -L-MetO₂-;AA₈ 是 -L-Glu-, -L-Asp-, -Gly-, -L-Ala- 或 -L-Pro-;AA₉ 是 -L-Gln-, -L-Asn- 或键;和 n、m、p 和 q 是 0。

[0360] 如下获得具有完全保护侧链的化合物 Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-AA₉-Y_p-Z_q-OH:用 3mL 的 3% TFA/DCM 溶液,处理在 KOH 存在下真空预先干燥的实施例 7 的 150mg 预言性肽基树脂

Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-AA₉-Y_p-Z_q-O-2ClTrt-

®5 分钟。将滤液收集至 50mL 的冷二乙醚上,重复处理三次。在降低的压力和室温将醚溶液蒸发至干,沉淀再溶于 50% 的 MeCN/H₂O,将其冻干。在烧瓶中称量 10mg 获得的粗制肽,加入 3 当量的十六烷基胺和 25mL 的无水的 DMF。加入 2 当量 DIPCDI,让其在磁力搅拌下于 47℃ 反应。反应通过 HPLC 监测直至初始产品消失。溶剂蒸发至干,与 DCM 共蒸两次。将获得的残基 [具有完全保护侧链的 Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-AA₉-Y_p-Z_q-NH-(CH₂)₁₅-CH₃] 再次溶于 25mL 的 TFA-DCM-茴香醚 (49:49:2) 混合物,让其在室温下反应 30 分钟。加入 250mL 的冷二乙醚,减压蒸发溶剂,与乙醚进行两次额外共蒸发。残余物溶于 50% MeCN/H₂O 混合物,冻干。

[0361] 所获得的肽的纯度通过 HPLC 分析测定,梯度是 MeCN(+0.07% TFA)/H₂O(+0.1% TFA)。获得的肽的鉴别由 ESI-MS 确认。

[0362] 实施例 10

[0363] 按照描述于实施例 1 至 9 的方案,常规地改变试剂特性和肽序列,也获得包括在本发明范围内的下述化合物。

[0364]

标识符	平均 MW	实验 MW
Ac-SEQ ID NO: 1-NH ₂	1140.29	1140.43 ± 0.25
Ac-SEQ ID NO: 2-NH ₂	1093.23	1093.86 ± 0.77
Ac-SEQ ID NO: 3-NH ₂	1098.25	1099.08 ± 1.06
Ac-SEQ ID NO: 4-NH ₂	1112.28	1112.26 ± 0.36
Ac-SEQ ID NO: 5-NH ₂	1121.25	1121.25 ± 0.17
Ac-SEQ ID NO: 6-NH ₂	1113.22	1113.37 ± 0.20
Ac-SEQ ID NO: 7-NH ₂	1099.24	1099.43 ± 0.27
Ac-SEQ ID NO: 8-NH ₂	1126.27	1126.31 ± 0.17
Ac-SEQ ID NO: 11-NH ₂	1071.14	1070.67 ± 0.88
Ac-SEQ ID NO: 12-NH ₂	1057.15	1057.16 ± 0.04
Ac-SEQ ID NO: 13-NH ₂	1058.09	1057.50 ± 0.86
Ac-SEQ ID NO: 14-NH ₂	1099.19	1099.77 ± 0.67
Ac-SEQ ID NO: 15-NH ₂	1098.21	1099.42 ± 1.44
Ac-SEQ ID NO: 18-NH ₂	1099.19	1101.01 ± 2.46
Ac-SEQ ID NO: 19-NH ₂	1122.23	1123.35 ± 1.58
Ac-SEQ ID NO: 20-NH ₂	1079.16	1078.73 ± 1.18
Ac-SEQ ID NO: 21-NH ₂	1084.27	1083.73 ± 1.84
Ac-SEQ ID NO: 22-NH ₂	1121.25	1121.49 ± 0.52
Ac-SEQ ID NO: 23-NH ₂	1108.20	1108.17 ± 0.54
Ac-SEQ ID NO: 24-NH ₂	1141.28	1142.17 ± 1.48
Ac-SEQ ID NO: 25-NH ₂	1121.29	1121.91 ± 0.67
Ac-SEQ ID NO: 26-NH ₂	1145.31	1145.00 ± 1.70
Ac-SEQ ID NO: 27-NH ₂	1111.25	1112.40 ± 1.29
Ac-SEQ ID NO: 28-NH ₂	1117.25	1116.62 ± 1.85
Ac-SEQ ID NO: 29-NH ₂	1014.24	1014.20 ± 0.13
Ac-SEQ ID NO: 30-NH ₂	987.13	987.11 ± 0.09
Ac-SEQ ID NO: 31-NH ₂	1000.17	1000.13 ± 0.14
Ac-SEQ ID NO: 32-NH ₂	1120.26	1120.41 ± 0.29
Ac-SEQ ID NO: 33-NH ₂	1124.34	1124.63 ± 0.31
Ac-SEQ ID NO: 34-NH ₂	1017.13	1017.46 ± 0.39
Ac-SEQ ID NO: 35-NH ₂	1026.14	1026.18 ± 0.17
Ac-SEQ ID NO: 36-NH ₂	1089.24	1089.06 ± 0.75
Ac-SEQ ID NO: 40-NH ₂	1137.25	1137.79 ± 0.58

[0365]

Ac-SEQ ID NO: 41-NH₂	1087.14	1087.24 ± 0.19
Ac-SEQ ID NO: 43-NH₂	1127.25	1127.96 ± 1.70
Ac-SEQ ID NO: 47-NH₂	1146.29	1146.39 ± 0.10
Ac-SEQ ID NO: 48-NH₂	1117.21	1115.38 ± 2.51
Ac-SEQ ID NO: 50-NH₂	1160.31	1160.16 ± 0.75
Ac-SEQ ID NO: 51-NH₂	1145.26	1145.27 ± 2.60
Palm-SEQ ID NO: 51-NH₂	1341.64	1342.87 ± 1.95
Ac-SEQ ID NO: 52-NH₂	1187.34	1186.80 ± 1.38
Ac-SEQ ID NO: 53-NH₂	1159.33	1159.53 ± 0.76
Ac-SEQ ID NO: 56-NH₂	1173.36	1173.32 ± 2.23
Ac-SEQ ID NO: 57-NH₂	1182.32	1182.04 ± 1.25
Ac-SEQ ID NO: 58-NH₂	1174.34	1175.64 ± 1.62
Ac-SEQ ID NO: 59-NH₂	1131.23	1130.82 ± 0.66
Ac-SEQ ID NO: 62-NH₂	1168.30	1168.28 ± 0.33
Ac-SEQ ID NO: 73-NH₂	1133.2	1133.47 ± 2.18
Ac-SEQ ID NO: 74-NH₂	1161.26	1161.19 ± 0.67
Ac-SEQ ID NO: 76-NH₂	1147.22	1148.26 ± 1.83
Ac-SEQ ID NO: 77-NH₂	1184.30	1184.34 ± 0.13

[0366] 表 3

[0367] 实施例 11

[0368] 通过 ELISA 检测复合物来研究 SNARE 复合物形成的抑制

[0369] 为了确定本发明化合物抑制 SNARE 复合物形成的能力, 针对该复合物的形式研究了化合物与 SNAP-25 相比的竞争性抑制。形成的 SNARE 复合物的比例通过 ELISA 技术确定, 用来自复合物的蛋白之一结合至 GST。在 96-孔板中, 固定化 VAMP (用 0.037 μ M 溶液) 和随后用 BSA (3%) 阻断自由空间。与该过程平行地, 将结合至 GST 的 SNAP-25 (0.0185 μ M), 突触融合蛋白 (0.037 μ M) 和本发明化合物 (2.5mM 和 0.5mM 化合物) 温育持续 1 小时。在温育之后, 将样品转移至固定化 VAMP 的板上, 并温育持续 1 小时以使得 SNARE 复合物形成。然后洗涤板, 复合物通过一级抗体抗 -GST (抗体抗 -GST 表位 TAG, Fisher 目录号: PA1-982A) 检测。在波长 490nm 于 TECAN GENios 分光光度读板器中进行读数。

[0370] 表 4 展示本发明化合物对 SNAP-25 的 SNARE 复合物形成的竞争性抑制的结果。复合物形成的抑制百分比与分光光度法检测的 SNARE 复合物的量成反比。

[0371]

化合物	SNARE 复合物形成的%抑制	
	化合物浓度	
	2.5 mM	0.5 mM
Ac-SEQ ID NO: 1-NH ₂	58	28
Ac-SEQ ID NO: 2-NH ₂	51	19
Ac-SEQ ID NO: 3-NH ₂	51	16
Ac-SEQ ID NO: 4-NH ₂	64	30
Ac-SEQ ID NO: 5-NH ₂	73	35
Ac-SEQ ID NO: 6-NH ₂	68	23
Ac-SEQ ID NO: 7-NH ₂	63	20
Ac-SEQ ID NO: 8-NH ₂	56	18
Ac-SEQ ID NO: 11-NH ₂	75	32
Ac-SEQ ID NO: 12-NH ₂	47	25
Ac-SEQ ID NO: 14-NH ₂	52	12
Ac-SEQ ID NO: 15-NH ₂	52	13
Ac-SEQ ID NO: 18-NH ₂	75	30
Ac-SEQ ID NO: 19-NH ₂	68	19
Ac-SEQ ID NO: 20-NH ₂	57	25
Ac-SEQ ID NO: 21-NH ₂	56	22
Ac-SEQ ID NO: 23-NH ₂	55	未研究
Ac-SEQ ID NO: 25-NH ₂	56	17
Ac-SEQ ID NO: 26-NH ₂	61	2
Ac-SEQ ID NO: 27-NH ₂	69	34
Ac-SEQ ID NO: 28-NH ₂	60	18
Ac-SEQ ID NO: 29-NH ₂	60	21
Ac-SEQ ID NO: 33-NH ₂	49	5
Ac-SEQ ID NO: 34-NH ₂	68	26
Ac-SEQ ID NO: 35-NH ₂	65	15
Ac-SEQ ID NO: 36-NH ₂	64	6
Ac-SEQ ID NO: 40-NH ₂	未研究	42
Ac-SEQ ID NO: 47-NH ₂	53	未研究
Ac-SEQ ID NO: 48-NH ₂	83	43
Ac-SEQ ID NO: 50-NH ₂	57	15
Ac-SEQ ID NO: 51-NH ₂	90	63
Ac-SEQ ID NO: 52-NH ₂	64	11
Ac-SEQ ID NO: 53-NH ₂	67	21
Ac-SEQ ID NO: 56-NH ₂	65	31
Ac-SEQ ID NO: 57-NH ₂	68	31
Ac-SEQ ID NO: 58-NH ₂	68	26
Ac-SEQ ID NO: 59-NH ₂	65	56
Ac-SEQ ID NO: 62-NH ₂	62	37
Ac-SEQ ID NO: 74-NH ₂	未研究	34

[0372] 表 4

[0373] 实施例 12

[0374] 通过电泳检测复合物来研究 SNARE 复合物形成的抑制

[0375] 将 VAMP (6 μ M), 突触融合蛋白 (6 μ M) 和本发明化合物 (5mM 或 1mM 化合物) 温育 3 小时。随后, 将 SNAP-25 (0.6 μ M) 加入, 将混合物温育额外 15 小时, 使得 SNARE 复合物形成。在温育之后, 加入载量缓冲剂 (Laemli 简单缓冲剂), 通过凝胶中的 10% 丙烯酰胺 SDS-PAGE 分析混合物。复合物的量通过 MediaCybernetics 图像分析软件 Image-Pro Plus 确定。

[0376] 表 5 显示 SNARE 复合物形成的抑制的结果。复合物形成的抑制百分比与检得的 SNARE 复合物的量成反比。

[0377]

化合物	SNARE 复合物形成的%抑制	
	化合物浓度	
	5 mM	1 mM
Ac-SEQ ID NO: 5-NH ₂	100	100
Ac-SEQ ID NO: 11-NH ₂	100	76
Ac-SEQ ID NO: 27-NH ₂	100	78
Ac-SEQ ID NO: 48-NH ₂	100	4
Ac-SEQ ID NO: 51-NH ₂	100	41
Ac-SEQ ID NO: 59-NH ₂	82	16
Ac-SEQ ID NO: 62-NH ₂	80	72

[0378] 表 5

[0379] 实施例 13

[0380] 通过 ELISA 定量在成神经细胞瘤细胞系中通过 TPA/ 离子霉素诱导的去甲肾上腺素释放

[0381] 用 TPA(12-0- 十四碳酰基佛波醇 -13- 乙酸酯)/ 离子霉素 (Ionomycin) 诱导的去甲肾上腺素释放使得可以直接测量神经元胞吐。为了研究本发明化合物对去甲肾上腺素释放的抑制性效果,将人类成神经细胞瘤细胞系的细胞与本发明化合物 (1 μ M, 10 μ M, 100 μ M, 500 μ M 或 1mM 化合物) 预温育 (1x10⁶ 细胞 / 孔) 60 分钟,然后诱导去甲肾上腺素释放。去甲肾上腺素神经递质释放的诱导如下进行:用 12-0- 十四碳酰基佛波醇 -13- 乙酸酯 (TPA) 100nM 溶液预处理 8 分钟,这动员含有神经递质的细胞内囊泡;随后与 TPA/ 离子霉素 (100nM/10 μ M) 温育 5 分钟,这诱导包含在这些囊泡中的神经递质释放。释放入生长培养基的神经递质的量在测试中通过 ELISA(去甲肾上腺素 ELISA 试剂盒, IBL International 号 RE59261) 定量,所述测试由对去甲肾上腺素特异性的抗体介导和通过基于碱性磷酸酯酶反应的酶促反应完成,其引起可量化的颜色指示。为此,于 405nm 在 Thermo Scientific Multiskan Ascent 设备中测量吸光度。

[0382] SNARE 复合物被本发明化合物阻断导致神经元胞吐的抑制,因此所释放的去甲肾上腺素的水平降低(表 6)。

[0383]

处理	DOSE	去甲肾上腺素释放的%	
		平均值	SEM
TPA/ION		100.00	3.11
Ac-SEQ ID NO : 5-NH ₂	10μM	85.68	8.81
	100μM	81.50	3.94
	1000μM	51.45	0.35
Ac-SEQ ID NO : 51-NH ₂	10μM	81.13	11.13
	100μM	101.40	9.38
	1000μM	35.37	1.84
Ac-SEQ ID NO : 62-NH ₂	10μM	77.76	8.74
	100μM	82.72	5.58
	1000μM	63.99	3.61

[0384] 表 6

[0385] 实施例 14

[0386] 预测性制备含有 Ac-SEQ ID NO :5-NH₂ 的化妆品面部组合物。

[0387] 在适宜容器中,溶解相 A 的组分。随后,在搅拌下缓慢加入卡波姆 (INCI :卡波姆) (相 A1) 直至其完全溶解。加热混合物至 70-75℃。

[0388] 在又一容器中,一起混合相 B 的组分,将混合物加热至 70-75℃。

[0389] 随后,将相 B 的混合物加至相 A+A1 的水溶液,涡轮搅拌以形成乳液。

[0390] 在 40℃,在搅拌下将化合物 Ac-SEQ ID NO :5-NH₂, **ALDENINE[®] C** (INCI :水 (AQUA),水解大豆蛋白质,水解小麦蛋白,黄原胶,三肽 -1), **LEUPHASYL[®]** 水溶液 (INCI :水 (AQUA),甘油,五肽 -18,辛甘醇), SILICONE DC 200 (INCI :二甲硅油) 和 SILICONE DC 245 (INCI :环五聚二甲基硅氧烷) (相 C) 分步加入先前的乳液直至匀化。随后,在搅拌下缓慢加入香料 (INCI :芳香剂 (PARFUM)) (相 D) 直至匀化。

[0391] 最终,用 20%氢氧化钠水溶液将混合物 pH 调节至 5.5-7.0。

[0392]

化妆品面部组合物		
相	成分	%重量
A	水(AQUA)	q.s.p. 100
A	EDTA 二钠	0.30
A	PHENONIP®(INCI: 苯氧乙醇, 羟苯甲酯, 羟苯乙酯, 羟苯丁酯, 羟苯丙酯, 羟苯异丁酯):	
	苯氧乙醇	0.610
	羟苯甲酯	0.130
	羟苯乙酯	0.033
	羟苯丁酯	0.033
	羟苯丙酯	0.017
	羟苯异丁酯	0.017
A	咪唑烷基脲	0.20
A	甘油	3.00
A1	卡波姆	0.60
B	矿物油(液体石蜡)	7.00
B	BHT	0.05
B	鲸蜡醇	0.80
B	蜂蜡(白蜂蜡)	0.50
B	硬脂醇	1.50
B	LIPOMULSE®165 (INCI: 甘油硬脂酸酯, PEG-100 硬脂酸酯):	
	甘油硬脂酸酯	1.25
	PEG-100 硬脂酸酯	1.25
B	二甲基甲氧基苯并二氢吡喃醇	0.01
B	二苯酮-3	0.20
B	甲氧基肉桂酸乙基己酯	0.90
B	鲸蜡硬脂醇	1.00
C	Ac-SEQ ID NO: 5-NH ₂	0.10
C	ALDENINE®C (INCI: 水(AQUA), 水解大豆蛋白质, 水解小麦蛋白, 黄原胶, 三肽-1):	
	水(AQUA)	1.195
	水解大豆蛋白质	0.500
	水解小麦蛋白	0.300
	黄原胶	0.003
	三肽-1	0.002
C	LEUPHASYL®溶液(INCI: 水(AQUA), 甘油, 五肽-18, 辛甘醇):	
	水(AQUA)	4.473
	甘油	0.500
	五肽-18	0.003
	辛甘醇	0.024
C	二甲硅油	0.10
C	环五聚二甲基硅氧烷	1.00
D	芳香剂(PARFUM)	0.05
E	20%氢氧化钠	q.s.p. pH 5.5 - 7

[0393] 表 7

[0394] 实施例 15

[0395] 制备含有 Ac-SEQ ID NO :51-NH₂ 的化妆品面部组合物

[0396] 在适宜容器中,溶解相 A 的组分,将混合物加热至 70-75℃。

[0397] 随后,在涡轮搅拌下将相 B 的混合物加至相 A 水溶液以形成乳液。将乳液加热至 40℃,在搅拌下将化合物 Ac-SEQ ID NO:51-NH₂, **ARGIRELINE**[®] 水溶液 (INCI:水 (AQUA), 乙酰基六肽-8) 和 **ANTARTICINE**[®] (INCI:水 (AQUA), 假交替单胞菌发酵产物提取物) (相 C) 加入。最终,加入香料 (INCI:芳香剂 (PARFUM)) (相 D)。

[0398]

化妆品面部组合物		
相	成分	%重量
A	水(AQUA)	q.s.p. 100
A	甘油	3.00
A	硫酸镁	1.00
A	PHENONIP [®] (INCI: 苯氧乙醇, 羟苯甲酯, 羟苯乙酯, 羟苯丁酯, 羟苯丙酯, 羟苯异丁酯):	
	苯氧基乙醇	0.363
	羟苯甲酯	0.077
	羟苯乙酯	0.020
	羟苯丁酯	0.020
	羟苯丙酯	0.010
	羟苯异丁酯	0.010
A	EDTA 二钠	0.15
A	咪唑烷基脲	0.1
B	矿物油(液体石蜡)	10.00
B	椰油酸乙基己酯	10.00
B	鲸蜡基 PEG/PPG-10/1 二甲硅油	2.00
B	蜂蜡(白蜂蜡)	1.50
B	氢化蓖麻油	1.00
B	生育酚乙酸酯	0.10
C	Ac-SEQ ID NO: 51-NH ₂	0.10
C	ARGIRELINE [®] 溶液 (INCI: 水(AQUA), 乙酰基六肽-8):	
	水(AQUA)	9.995
	乙酰基六肽-8	0.005
	ANTARTICINE [®] (INCI: 水(AQUA), 假交替单胞菌发酵产物提取物):	
C	水(AQUA)	3.750
	假交替单胞菌发酵产物提取物	1.250
D	芳香剂(PARFUM)	0.10

[0399] 表 8

[0400] 实施例 16

[0401] 制备含有 Ac-SEQ ID NO:11-NH₂ 的面部霜剂。

[0402] 在适宜容器中,在恒定温和搅拌下将戊二醇 [INCI:戊二醇], 苯甲醇 [INCI:苯甲醇], INYLINE[™] [INCI:乙酰基六肽-30] 和化合物 Ac-SEQ ID NO:11-NH₂ (相 A) 溶于水中。一旦匀化,则加入卡波姆 [INCI:卡波姆] (相 A1), 搅拌混合物直至完全溶解。随后,加入鲸蜡磷酸钾 [INCI:鲸蜡磷酸钾] (相 A2) 直至其分散,将整个混合物加热至 70-75℃。

[0403] 在分开的容器中,一起混合相 B 的组分,加热至 70-75℃,一旦匀化,则在恒定搅拌

下逐渐将相 B 加至相 A。

[0404] 在混合物于约 50℃时,保持搅拌缓慢加入相 C。然后加入相 D 直至匀化。

[0405] 一旦混合物匀化,则用相 E 调节 pH 至 6.0-6.5。最终,加入香料(相 F)。

[0406]

面部霜剂组合物		
相	成分	%重量
A	水(AQUA)	q.s.p. 100
A	戊二醇	5.0
A	苯甲醇	0.40
A	Ac-SEQ ID NO: 11-NH ₂	0.10
A	乙酰基六肽-30	0.05
A1	卡波姆	0.50
A2	鲸蜡磷酸钾	0.50
B	大豆(GLYCINE SOJA)油	5.00
B	PHYTOCREAM 2000 [®] (INCI: 甘油硬脂酸酯, 鲸蜡硬脂醇, 棕榈酰水解小麦蛋白钾):	
	甘油硬脂酸酯	2.050
	鲸蜡硬脂醇	2.050
	棕榈酰钾水解小麦蛋白	0.900
B	椰油酸乙基己酯	2.00
B	苯氧乙醇	0.90
C	二甲硅油	1.00
D	SEPIGEL [™] 305 (INCI: 聚丙烯酰胺, 水(AQUA), C13-14 异链烷烃, 月桂醇聚醚-7)	
	聚丙烯酰胺	0.400
	水(AQUA)	0.340
	C13-14 异链烷烃	0.200
	月桂基醚-7	0.060
E	20%氢氧化钠	q.s.p. pH 6.0 - 6.5
F	芳香剂(PARFUM)	0.20

[0407] 表 9

[0408] 实施例 17

[0409] 制备含有 Ac-SEQ ID NO :62-NH₂ 的止汗剂精华素。

[0410] 在适宜容器中,搅拌相 B 直至其溶解。在又一容器中,加热相 C 的成分直至完全溶解,在搅拌下将相 C 加至相 B。

[0411] 在分开的容器中,在搅拌下将化合物 Ac-SEQ ID NO :62-NH₂ 和 **PHENONIP[®]**

[INCI :苯氧乙醇,羟苯甲酯,羟苯乙酯,羟苯丁酯,羟苯丙酯,羟苯异丁酯](相 A) 溶于水中。

[0412] 最终,在搅拌下将相 A 加至相 B+C 的混合物直至匀化的。

[0413]

止汗剂精华素组合物		
相	成分	%重量
A	水(AQUA)	0.50
A	Ac-SEQ ID NO: 62-NH ₂	0.50
A	PHENONIP®(INCI: 苯氧乙醇, 羟苯甲酯, 羟苯乙酯, 羟苯丁酯, 羟苯丙酯, 羟苯异丁酯):	
	苯氧乙醇	0.36
	羟苯甲酯	0.08
	羟苯乙酯	0.02
	羟苯丁酯	0.02
	羟苯丙酯	0.01
	羟苯异丁酯	0.01
B	SILICONA 9040 (INCI: 环五聚二甲基硅氧烷, 二甲硅油交联聚合物):	
	环五聚二甲基硅氧烷	43.265
	二甲硅油交联聚合物	7.635
	环五聚二甲基硅氧烷	31.36
B	芳香剂(PARFUM)	0.13
C	椰油酸乙基己酯	12.43
C	C24-28 烷基二甲硅油	2.25
C	卵磷脂	1.38
C	BHT	0.05

[0414] 表 10

[0415] 实施例 18

[0416] 预测性制备含有 Palm-SEQ ID NO:48-NH₂ 的面部霜剂

[0417] 在适宜容器中,将戊二醇(PENTYLENE GLYCOL),苯甲醇(INCI:苯甲醇),甘油(INCI:甘油),尿素(INCI:尿素)和化合物 Palm-SEQ ID NO:48-NH₂(相 A)溶于水中。随后,在搅拌下缓慢加入卡波姆(INCI:卡波姆)(相 A1)直至其完全溶解。加热混合物至 70-75℃。

[0418] 在涡轮搅拌下将相 B 混合物加至相 A+A1 的水溶液以形成乳液。

[0419] 在 40℃,将香料(INCI:芳香剂(PARFUM))(相 C)加至先前的乳液。

[0420] 最终,视需要用 20%氢氧化钠水溶液将混合物 pH 调节至 6.0-6.5。

[0421]

面部霜剂组合物		
相	成分	%重量
A	水(AQUA)	q.s.p. 100
A	戊二醇	5.0
A	苯甲醇	0.40
A	甘油	1.00
A	尿素	1.00
A	Palm-SEQ ID NO: 48-NH ₂	0.10
A1	卡波姆	0.60
B	LIPOMULSE® 165 (INCI: 甘油硬脂酸酯, PEG-100 硬脂酸酯):	
	甘油硬脂酸酯	1.500
	PEG-100 硬脂酸酯	1.500
B	鲸蜡硬脂醇聚醚-25	2.00
B	乳木果油(牛油树果(BUTYROSPERMUM PARKII))	2.00
B	辛酸甘油三酯/癸酸甘油三酯	1.00
B	椰油酸乙基己酯	7.00
B	苯氧乙醇	0.90
B	二甲硅油	1.00
C	芳香剂(PARFUM)	0.20
D	20%氢氧化钠	q.s.p. pH 6.0 - 6.5

[0422] 表 11

[0423] 实施例 19

[0424] 预测性制备含有 Palm-SEQ ID NO :59-NH₂ 的脂质体

[0425] 称量二棕榈酰基磷脂酰胆碱 (DPPC), 溶于氯仿。蒸发溶剂至干直至获得磷脂的薄层, 通过在 55°C 用含希望浓度 (含有 **PHENONIP®**) 化合物的水溶液处理将该层水化, 获得 MLV 脂质体。ULV 脂质体获得如下: 在 55°C 将 MLV 脂质体浸没在超声浴中, 以 5 分钟为间隔持续 8 个 2 分钟的循环。

[0426]

成分	%重量
水(AQUA)	q.s.p. 100
二棕榈酰基磷脂酰胆碱	4.00
Palm-SEQ ID NO: 59-NH ₂	0.20
PHENONIP® (INCI: 苯氧乙醇, 羟苯甲酯, 羟苯乙酯, 羟苯丁酯, 羟苯丙酯, 羟苯异丁酯):	
羟苯异丁酯	0.01
苯氧乙醇	0.36
羟苯甲酯	0.08
羟苯乙酯	0.02
羟苯丁酯	0.02
羟苯丙酯	0.01

[0427] 表 12

[0428] 实施例 20

[0429] 制备含有 Ac-SEQ ID NO:27-NH₂ 的油包水 (w/o) 微乳剂。

[0430] 在适宜的容器中,将辛酸/癸酸甘油三酯 [INCI:辛酸/癸酸甘油三酯],油酸 [INCI:油酸],Edenor LS2M GS [INCI:硬脂酸,棕榈酸]和神经酰胺 [INCI:神经酰胺3] (相 A1 成分)一起混合,将混合物加热至 80-85℃。

[0431] 在恒定搅拌下加入 β-谷甾醇 [INCI:β-谷甾醇] (相 A2) 和糖基神经酰胺 IRB3 [INCI:卵磷脂,糖脂] (相 A3),让混合物冷却至 40℃。

[0432] 在搅拌下将月见草油 [INCI:月见草 (OENOTHERA BIENNIS) 油],琉璃苣籽油 [INCI:玻璃苣 (BORAGO OFFICINALIS) 籽油],维生素 F 甘油基酯 CLR™ [INCI:甘油亚油酸酯,甘油亚麻酸酯],和生育酚乙酸酯 [INCI:生育酚乙酸酯] (相 B 成分)一起混合,并在 40℃与相 A 混合。

[0433] 在分开的容器中,在搅拌下将异硬脂酸 [INCI:异硬脂酸]和 Perlagent GM4175 [INCI:水 (AQUA),月桂基醚硫酸钠,乙二醇硬脂酸酯,椰油酰胺 MEA,椰油酰胺 DEA,丙二醇,苯氧乙醇,苯甲酸,脱氢乙酸] (相 C 成分)一起混合,然后加入变性乙醇 [INCI:ALCOHOL DENAT], Palm-SEQ ID NO:27-NH₂ (相 C1 成分)。在恒定搅拌下将该相 C 和 C1 的混合物倾倒入相 A1、A2、A3 和相 B 的第一混合物,获得具有表 13 所示比例的化妆品组合物。

[0434]

微乳剂		
相	成分	%重量
A1	辛酸甘油三酯/癸酸甘油三酯	q.s.p. 100
A1	油酸	0.018
A1	EDENOR L2SM GS [INCI: 硬脂酸, 棕榈酸]:	
	硬脂酸	0.00225
	棕榈酸	0.00225
A1	神经酰胺 3	0.0045
A2	B 谷甾醇	0.0225
A3	糖基神经酰胺 IRB 3 [INCI: 卵磷脂, 糖脂]:	
	卵磷脂	0.0131
	糖脂	0.0004
B	月见草(OENOTHERA BIENNIS)油	9
B	玻璃苣(BORAGO OFFICINALIS)籽油	9
B	维生素 F 甘油基酯 CLR™[INCI: 甘油亚油酸酯, 甘油 亚麻酸酯]:	
	甘油亚油酸酯	4.05
	甘油亚麻酸酯	0.45
B	生育酚乙酸酯	0.45
C	异硬脂酸	7.87
C	PERLAGENT GM4175 [INCI: 水(AQUA), 月桂基醚硫 酸钠, 乙二醇硬脂酸酯, 椰油酰胺 MEA, 椰油酰胺 DEA, 丙二醇, 苯氧乙醇, 苯甲酸, 脱氢乙酸]:	
	水(AQUA)	0.8055
	月桂基醚硫酸钠	0.2433
	乙二醇硬脂酸酯	0.2433
	椰油酰胺 ME	0.0417
	椰油酰胺 DEA	0.0417
	丙二醇	0.0076
	苯氧乙醇	0.0056
	苯甲酸	0.0008
	脱氢乙酸	0.0006
C1	变性乙醇	0.745
C1	Ac-SEQ ID NO: 27-NH ₂	0.001

[0435] 表 13

[0436] 实施例 21

[0437] 制备含有化合物 Palm-SEQ ID NO :51-NH₂ 的团聚胶囊

[0438] a) 制备化合物 Palm-SEQ ID NO :51-NH₂ 的乳液

[0439] 在适宜容器中,将化合物溶于水(相 A),加热混合物至 70℃。在分开的容器中,一起混合大豆油 [INCI:大豆 (GLYCINE SOJA) 油], Abil EM 90 [INCI:鲸蜡基 PEG/PPG-10/1 二甲硅油] 和 Span 65 [INCI:三硬脂山梨坦] (相 B),加热混合物至 80℃直至 Span 65 溶解。一旦熔化,则在涡轮强烈搅拌下将相 A 缓慢地加至相 B。一旦组分混合在一起,将搅拌混合物直至其达到室温。

[0440]

相	成分	%重量
A	纯水	56.00
B	大豆(GLYCINE SOJA)油	33.00
B	鲸蜡基 PEG/PPG-10/1 二甲硅油	5.00
B	三硬脂山梨坦	4.00
A	Palm-SEQ ID NO: 51-NH ₂	2.00

[0441] 表 14

[0442] b) 制备化合物 Palm-SEQ ID NO:51-NH₂ 的微流体化的乳液

[0443] 将相 A 的组分一起混合于水中:Zemea 丙二醇 [INCI:丙二醇], 苯氧乙醇 [INCI:苯氧乙醇], Structure XL [INCI:羟基丙基淀粉磷酸酯], Amigel [INCI:菌类植物胶 (SCLEROTIUM GUM)] 和粉化透明质酸 [INCI:透明质酸钠], 在搅拌下将混合物加热至 70℃。在又一容器中, 将来自部分 a) 的乳液, 和相 B 的组分:Massocare HD [INCI:异十六烷], Arlacel 83 [INCI:倍半油酸山梨坦], LIPOCHROMAN™ [INCI:二甲基甲氧基苯并二氢吡喃醇] 一起混合, 在搅拌下将混合物加热至 80℃。

[0444] 一旦达到该温度, 在强烈涡轮搅拌下将相 B 很缓慢地加至相 A。

[0445] 不加冷却地将样品通过微流体化器循环 3 次, 入口压力为 80 巴和出口压力为 15000psi, 保持操作温度为 65 至 75℃。一旦微流体化, 则用转子搅拌乳液直至达到室温。

[0446]

相	成分	%重量
A	水(AQUA)	70.36
B	乳液部分 a)	10.95
B	异十六烷	5.48
A	丙二醇	5.48
B	倍半油酸山梨坦	4.38
A	苯氧乙醇	2.85
A	羟基丙基淀粉磷酸酯	0.33
A	菌类植物胶(SCLEROTIUM GUM)	0.11
B	二甲基甲氧基苯并二氢吡喃醇	0.05
A	透明质酸钠	0.01

[0447] 表 15

[0448] c) 获得含有化合物 Palm-SEQ ID NO:51-NH₂ 的团聚物胶囊

[0449] 在容器中, 称量来自部分 b) 的乳液 (相 A)。在又一容器中, 将 Sensomer CI 50 [INCI:水 (AQUA); 淀粉羟丙基三甲基氯化铵; 尿素; 乳酸钠; 氯化钠; 苯甲酸钠] 溶于水 (相 B)。在强烈搅拌下将相 B 加至相 A。

[0450] 在强烈搅拌下很缓慢地将 Amigel [INCI:菌类植物胶] (相 C) 加至先前的混合物。搅拌混合物 2 小时, 获得胶状物的良好水化。

[0451] 随后, 加入 Structure XL [INCI:羟基丙基淀粉磷酸酯] (相 D), 保持搅拌又一小时, 获得所加入的生物聚合物的完全水化。

[0452] 最终, 加入 Sepigel 305 [INCI:聚丙烯酰胺; 水 (AQUA); C13-14 异链烷烃; 月桂醇聚醚-7] (相 E), 保持搅拌直至获得均匀悬浮液。所得悬浮液中胶囊的平均尺寸通过动力学

激光光散射测定为大约 300nm。

[0453]

相	成分	%重量
A	乳液部分 b)	91.30
B	水(AQUA)	6.00
D	羟基丙基淀粉磷酸酯	1.50
C	菌类植物胶(SCLEROTIUM GUM)	0.75
	SEPIGEL™305 (INCI: 聚丙烯酰胺, 水(AQUA), C13-14	
E	异链烷烃, 月桂醇聚醚-7):	
	聚丙烯酰胺	0.10
	水(AQUA)	0.085
	C13-14 异链烷烃	0.05
	月桂基醚-7	0.015
	SENSOMER CI 50 [INCI : 水 (AQUA) ; 淀粉	
B	HYDROXYPROPYL 三甲基氯化铵; 尿素; 乳酸钠; 氯化钠; 苯甲酸钠]:	
	水(AQUA)	0.137
	淀粉羟丙基三甲基氯化铵	0.048
	尿素	0.006
	乳酸钠	0.004
	氯化钠	0.004
	苯甲酸钠	0.001

[0454] 表 16

[0001]

序列表

<110> LIPOTEC, S.A.
LIPOTEC, S.A.

<120> 抑制神经元胞吐的化合物 (III)

<130> P7942PC00

<150> EP 12382146.4
<151> 2012-04-13

<150> US 61/652655
<151> 2012-05-29

<160> 131

<170> PatentIn 版本3.5

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1
Gln Arg Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 2
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 2
Lys Gln Glu His His Lys Met Asp
1 5

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 3
Lys Asn Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 4
Lys Gln Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 5

[0002]

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 5

His Gln Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 6

Glu Gln Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 7

Asp Lys Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 8

Asn Arg Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 9

His Glu Glu His Arg Met Met Asp
1 5

<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

[0003]

<400> 10

His Gln Tyr Asp Glu Val Met Asp
1 5

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 11

Asp Gln Glu His Gln Lys Met Asp
1 5

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 12

Asp Lys Glu His Asn Lys Met Asp
1 5

<210> 13

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 13

Glu Asn Glu His Asp Lys Met Asp
1 5

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 14

Asp Gln Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 15

Asn Gln Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

[0004]

<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 16

Asp Gln Glu Glu Gln Ile Met Asp
1 5

<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 17

Asp Gln Asp Lys Gln His Met Asp
1 5

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 18

Glu Asn Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 19

Glu His Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 20

Gln Asn Glu His His Lys Met Asp
1 5

<210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

[0005]

<220>
<223> 合成肽

<400> 21
Lys Lys Glu His Gln Lys Met Asp
1 5

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 22
His Arg Glu His Gln Lys Met Asp
1 5

<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 23
Asp His Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 24
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 24
Glu Arg Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 25
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 25
His Arg Glu His Lys Lys Met Asp
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 26
Arg Asp Phe His Arg Lys Met Asp

[0006]

1 5

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 27
Gln His Phe His Gln Lys Met Asp
1 5

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 28
Arg Asp Phe His Gln Lys Met Asp
1 5

<210> 29
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 29
Glu Lys Met His Gln Ile Met Gly
1 5

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 30
Asp Gln Met His Asp Ile Met Gly
1 5

<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 31
Glu Gln Met His Asn Ile Met Gly
1 5

<210> 32
<211> 8
<212> PRT

[0007]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 32

His Arg Leu His Asp Arg Met Asp
1 5

<210> 33

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 33

Gln Lys Leu His Arg Arg Met Asp
1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 34

Gln Asp Phe His Asp Ile Met Ala
1 5

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 35

His Asp Phe His Asp Ile Met Ala
1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 36

Glu Gln Leu Glu Lys Arg Met Asp
1 5

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 37

[0008]

Gln His Val His Glu Lys Met Asp
1 5

<210> 38
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 38

Gln His Asp His Glu Leu Met Asp
1 5

<210> 39
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 39

Arg Glu Trp Asp His Val Met Pro
1 5

<210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC 特征
<222> (7)...(7)
<223> Xaa是Met0

<400> 40

His Gln Glu His Arg Lys Xaa Asp
1 5

<210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC 特征
<222> (7)...(7)
<223> Xaa是Met0

<400> 41

Asp Gln Glu His Glu Lys Xaa Asp
1 5

<210> 42
<211> 8
<212> PRT

[0009]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是Met0

<400> 42

Glu Asn Glu His Arg Lys Xaa Asp
1 5

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是Met0

<400> 43

Gln His Phe His Gln Lys Xaa Asp
1 5

<210> 44

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是Met02

<400> 44

His Gln Glu His Arg Lys Xaa Asp
1 5

<210> 45

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是Met02

<400> 45

Asp Gln Glu His Gln Lys Xaa Asp
1 5

[0010]

<210> 46
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met02

<400> 46

Gln His Phe His Gln Lys Xaa Asp
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 47

Asp Asn Leu Glu Lys Ile Met Asp Gln
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 48

Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 49

Asn Asn Ile Glu Asn Ile Met Pro Asn
1 5

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 50

Glu Asn Leu Glu Lys Ile Met Asp Gln
1 5

[0011]

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 51

Gln Gln Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn
1 5

<210> 52
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 52

Gln Asn Leu Glu Arg Ile Met Asp Gln
1 5

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 53

Gln Asn Leu Glu Lys Ile Met Asp Gln
1 5

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 54

Gln Gln Leu Glu Asn Lys Met Glu Asn
1 5

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 55

Gln Glu Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0012]

<220>
<223> 合成肽

<400> 56
Gln Gln Leu Glu Lys Ile Met Asp Gln
1 5

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 57
Gln Gln Leu Glu His Ile Met Asp Gln
1 5

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 58
Glu Gln Leu Glu Lys Ile Met Asp Gln
1 5

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 59
Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Gln
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 60
Asn Glu Leu Glu Asn His Met Asp Gln
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 61
Asn Asn Tyr Glu Asn Ile Met Asp Asn

[0013]

1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 62
Gln Asn Leu Glu His Ile Met Asp Gln
1 5

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 63
Gln Asn Trp Glu His Leu Met Asp Gln
1 5

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 64
Asn Asp Ile Lys His Met Met Glu Gln
1 5

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 65
Glu His Gln Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 66
His Gln Glu His Arg Lys Met Asp Asn
1 5

<210> 67
<211> 9
<212> PRT

[0014]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 67

Glu Asp Gln Glu His Gln Lys Met Asp
1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 68

Asp Gln Glu His Gln Lys Met Asp Asn
1 5

<210> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 69

Glu Gln His Phe His Gln Lys Met Asp
1 5

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 70

Gln His Phe His Gln Lys Met Asp Asn
1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 71

Asp Glu Asn Glu His Arg Lys Met Asp
1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 72

[0015]

Glu Asn Glu His Arg Lys Met Asp Gln
1 5

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met0

<400> 73

Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn
1 5

<210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met0

<400> 74

Gln Gln Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met0

<400> 75

Gln Gln Leu Glu Lys Ile Xaa Asp Gln
1 5

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征

[0016]

<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met0

<400> 76

Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Gln
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC 特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met0

<400> 77

Gln Asn Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln
1 5

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC 特征
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是Met0

<400> 78

Glu His Gln Glu His Arg Lys Xaa Asp
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC 特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met0

<400> 79

Asp Gln Glu His Gln Lys Xaa Asp Asn
1 5

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

[0017]

<220>
<221> MISC_特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met0

<400> 80

Gln His Phe His Gln Lys Xaa Asp Asn
1 5

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met02

<400> 81

Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn
1 5

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met02

<400> 82

Gln Gln Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met02

<400> 83

Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Glu
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> PRT

[0018]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是Met02

<400> 84

Gln Asn Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln
1 5

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是Met02

<400> 85

Glu His Gln Glu His Arg Lys Xaa Asp
1 5

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 86

Asp Glu His Gln Glu His Arg Lys Met Asp
1 5 10

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 87

His Gln Glu His Arg Lys Met Asp Asn Arg
1 5 10

<210> 88

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 88

His Glu Asp Gln Glu His Gln Lys Met Asp

[0019]

1	5	10
<210> 89		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成肽		
<400> 89		
Asp Gln Glu His Gln Lys Met Asp Asn Lys		
1	5	10
<210> 90		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成肽		
<400> 90		
Asn Glu Gln His Phe His Gln Lys Met Asp		
1	5	10
<210> 91		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成肽		
<400> 91		
Gln His Phe His Gln Lys Met Asp Asn Lys		
1	5	10
<210> 92		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成肽		
<400> 92		
His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn		
1	5	10
<210> 93		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成肽		
<400> 93		
Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn Gln		
1	5	10
<210> 94		
<211> 10		
<212> PRT		

[0020]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 94

Asp Gln Gln Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn
1 5 10

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 95

Gln Gln Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn Lys
1 5 10

<210> 96

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 96

His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Gln
1 5 10

<210> 97

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 97

Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Gln Gln
1 5 10

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 98

Lys Gln Asn Leu Glu His Ile Met Asp Gln
1 5 10

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 99

[0021]

Gln Asn Leu Glu His Ile Met Asp Gln Arg
1 5 10

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 100

Glu Gln Gln Leu Glu His Ile Met Asp Gln
1 5 10

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

<220>
<223> 合成肽

<400> 101

Gln Gln Leu Glu His Ile Met Asp Gln Arg
1 5 10

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

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (9)..(9)
<223> Xaa是Met0

<400> 102

Asp Glu His Gln Glu His Arg Lys Xaa Asp
1 5 10

<210> 103
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met0

<400> 103

Asp Gln Glu His Gln Lys Xaa Asp Asn Lys
1 5 10

<210> 104
<211> 10
<212> PRT

[0022]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (9)..(9)

<223> Xaa是Met0

<400> 104

Asn Glu Gln His Phe His Gln Lys Xaa Asp
1 5 10

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是Met0

<400> 105

His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn
1 5 10

<210> 106

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是Met0

<400> 106

Gln Gln Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn Lys
1 5 10

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是Met0

<400> 107

Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Gln Gln
1 5 10

[0023]

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

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是Met0

<400> 108

Lys Gln Asn Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln
1 5 10

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

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是Met0

<400> 109

Glu Gln Gln Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln
1 5 10

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

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (9)..(9)
<223> Xaa是Met02

<400> 110

Asp Glu His Gln Glu His Arg Lys Xaa Asp
1 5 10

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

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是Met02

<400> 111

[0024]

His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn
1 5 10

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

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met02

<400> 112

Gln Gln Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn Lys
1 5 10

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

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是Met02

<400> 113

Lys Gln Asn Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln
1 5 10

<210> 114
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 114

His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn Arg
1 5 10

<210> 115
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 115

Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn Gln Gln
1 5 10

<210> 116
<211> 11
<212> PRT

[0025]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 116

Asp Gln Gln Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn Arg
1 5 10

<210> 117

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 117

Gln Gln Leu Glu Asn Ile Met Asp Asn Lys His
1 5 10

<210> 118

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 118

His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Gln Arg
1 5 10

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 119

Asn Asn Leu Glu Asn Ile Met Asp Gln Gln Arg
1 5 10

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 120

Ala Lys Gln Asn Leu Glu His Ile Met Asp Gln
1 5 10

<210> 121

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 121

[0026]

Gln Asn Leu Glu His Ile Met Asp Gln Arg Lys
1 5 10

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 122

Glu Gln Gln Leu Glu His Ile Met Asp Gln Arg
1 5 10

<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 123

Gln Gln Leu Glu His Ile Met Asp Gln Arg Lys
1 5 10

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (8)..(8)
<223> Xaa是Met0

<400> 124

His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn Arg
1 5 10

<210> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met0

<400> 125

Gln Gln Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn Lys His
1 5 10

<210> 126
<211> 11
<212> PRT

[0027]

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (7)..(7)

<223> Xaa是Met0

<400> 126

Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Gln Gln Arg
1 5 10

<210> 127

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (9)..(9)

<223> Xaa是Met0

<400> 127

Ala Lys Gln Asn Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln
1 5 10

<210> 128

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是Met0

<400> 128

Glu Gln Gln Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln Arg
1 5 10

<210> 129

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_特征

<222> (8)..(8)

<223> Xaa是Met02

<400> 129

His Asn Asn Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn Arg
1 5 10

[0028]

<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (7)..(7)
<223> Xaa是Met02

<400> 130

Gln Gln Leu Glu Asn Ile Xaa Asp Asn Lys His
1 5 10

<210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_特征
<222> (9)..(9)
<223> Xaa是Met02

<400> 131

Ala Lys Gln Asn Leu Glu His Ile Xaa Asp Gln
1 5 10