



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I875712 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：108133243

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 16 日

(51)Int. Cl.: A61K47/64 (2017.01) C07K2/00 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01) A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/09/14 世界智慧財產權組織 PCT/CN2018/105703

2018/12/04 世界智慧財產權組織 PCT/CN2018/119072

(71)申請人：大陸商江陰貝瑞森製藥有限公司(中國大陸)JIANGYIN USUN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：山謬森 班傑特 英格瑪 SAMUELSSON, BENGT INGEMAR (SE)；顧銘 GU, MING (CN)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

TW 200740441A

期刊 Goksel Sener Leukotriene receptor blocker montelukast protects against burn-induced oxidative injury of the skin and remote organs
Burns 31 2005 587-596

審查人員：徐永任

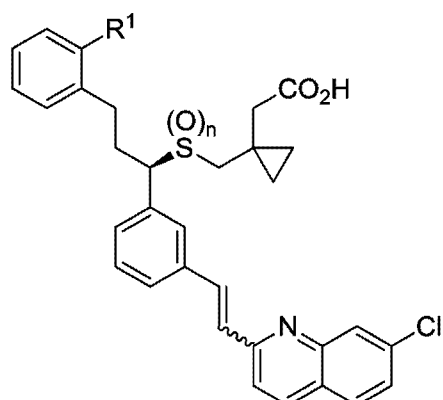
申請專利範圍項數：114 項 圖式數：17 共 110 頁

(54)名稱

孟魯司特與肽的新共軛物

(57)摘要

提供了一種含肽化合物，其包含肽組分，所述肽組分是從 2 至 45 個（例如，從 6 至 15 個）胺基酸的胺基酸序列，所述肽組分與一個或多個式 I 的化合物共價鍵合：



I

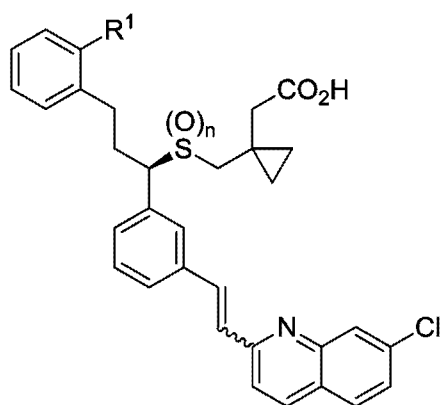
其中：

R¹ 選自由-C(CH₃)₂OH、-COCH₃、-C(CH₃)=CH₂ 和-C(CH₃)₂H 所組成的群組；並且

n 是 0、1 或 2，

以及所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、以及藥學上或化妝品可接受的鹽。所述式 I 的化合物較佳為孟魯司特、孟魯司特苯乙烯或氫化孟魯司特苯乙烯。所述含肽化合物特別可用於治療以炎症為特徵的病症，所述病症包括傷口、痔瘡、燒傷、牛皮癬、痤瘡、異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性阻塞性肺病、炎症腸病（諸如潰瘍性結腸炎）。本發明的化合物還可用於治療特發性肺纖維化。

There is provided a peptide-containing compound that comprises a peptide component which is an amino acid sequence of from 2 to 45 (e.g. from 6 to 15) amino acids, which peptide component is covalently bonded to one or more compounds of the formula I:



wherein:

R¹ is selected from the group consisting of -C(CH₃)₂OH, -COCH₃, -C(CH₃)=CH₂ and -C(CH₃)₂H; and n is 0, 1 or 2,

as well as regioisomers, stereoisomers, and pharmaceutically- or cosmetically-acceptable salts of said peptide-containing compound. The compound of formula I is preferably montelukast, montelukast styrene or hydrogenated montelukast styrene. The peptide-containing compound is particularly useful in the treatment of conditions characterised by inflammation, including wounds, hemorrhoids, burns, psoriasis, acne, atopic dermatitis, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory bowel disease (such as. ulcerative colitis). Compounds of the invention are also useful in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis..

指定代表圖：

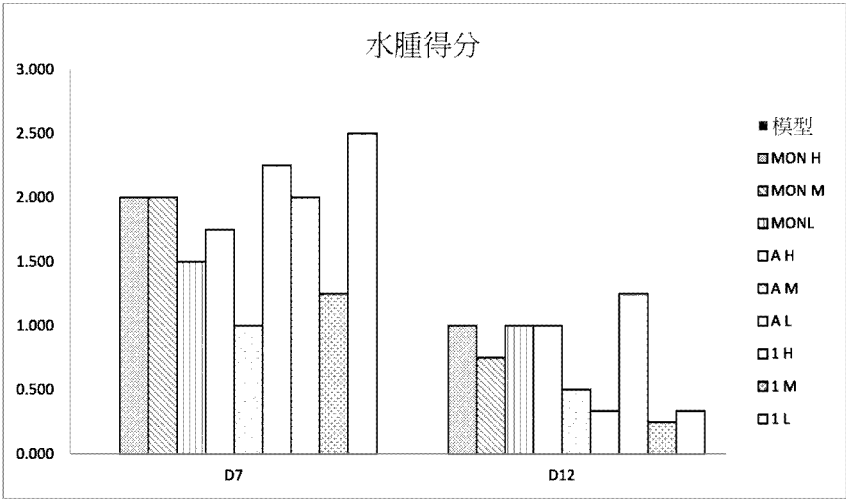
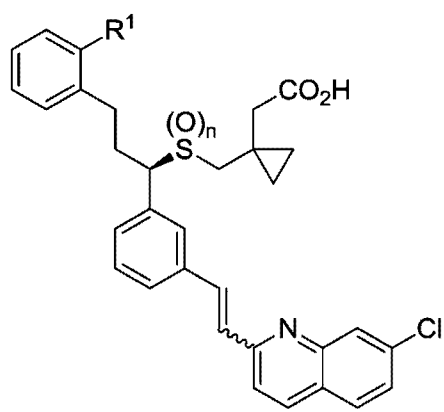


圖 12

特徵化學式：





I875712

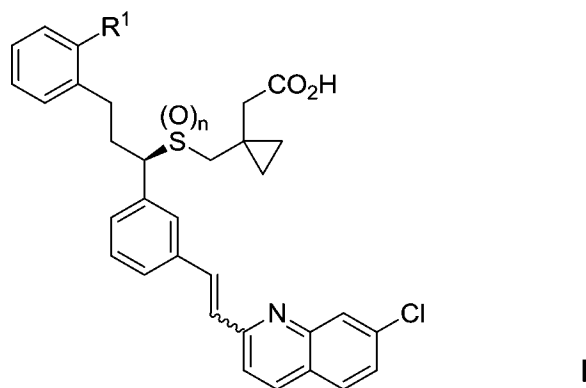
【發明摘要】

【中文發明名稱】 孟魯司特與肽的新共軛物

【英文發明名稱】 NEW CONJUGATES OF MONTELUKAST AND
PEPTIDES

【中文】

提供了一種含肽化合物，其包含肽組分，所述肽組分是從2至45個（例如，從6至15個）胺基酸的胺基酸序列，所述肽組分與一個或多個式I的化合物共價鍵合：



其中：

R^1 選自由- $C(CH_3)_2OH$ 、- $COCH_3$ 、- $C(CH_3)=CH_2$ 和- $C(CH_3)_2H$ 所組成的群組；

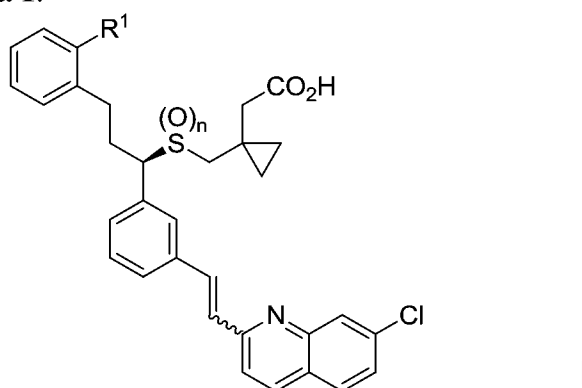
並且

n 是0、1或2，

以及所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、以及藥學上或化妝品可接受的鹽。所述式I的化合物較佳為孟魯司特、孟魯司特苯乙烯或氫化孟魯司特苯乙烯。所述含肽化合物特別可用於治療以炎症為特徵的病症，所述病症包括傷口、痔瘡、燒傷、牛皮癬、痤瘡、異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性阻塞性肺病、炎性腸病（諸如潰瘍性結腸炎）。本發明的化合物還可用於治療特發性肺纖維化。

【英文】

There is provided a peptide-containing compound that comprises a peptide component which is an amino acid sequence of from 2 to 45 (e.g. from 6 to 15) amino acids, which peptide component is covalently bonded to one or more compounds of the formula I:



wherein:

R^1 is selected from the group consisting of $-C(CH_3)_2OH$, $-COCH_3$, $-C(CH_3)=CH_2$ and $-C(CH_3)_2H$; and

n is 0, 1 or 2,

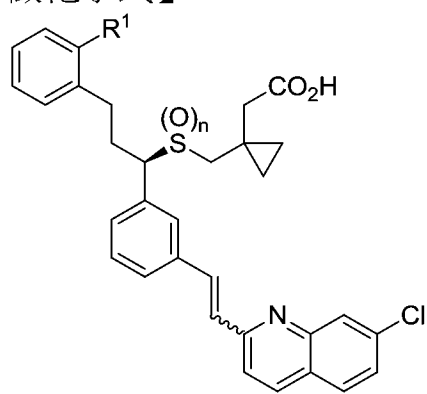
as well as regioisomers, stereoisomers, and pharmaceutically- or cosmetically-acceptable salts of said peptide-containing compound. The compound of formula I is preferably montelukast, montelukast styrene or hydrogenated montelukast styrene. The peptide-containing compound is particularly useful in the treatment of conditions characterised by inflammation, including wounds, hemorrhoids, burns, psoriasis, acne, atopic dermatitis, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory bowel disease (such as. ulcerative colitis). Compounds of the invention are also useful in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis..

【指定代表圖】 圖12

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】 孟魯司特與肽的新共軛物

【英文發明名稱】 NEW CONJUGATES OF MONTELUKAST AND
PEPTIDES

【技術領域】

【0001】 本發明涉及與特定肽序列共價連接的已知抗炎化合物的新共軛物、此類新共軛物在人類藥中的用途、以及包含它們的藥物組合物。具體地，本發明涉及這些共軛物和組合物在治療炎症中的用途。

【先前技術】

【0002】 炎症典型地被定性為對例如微生物、某些抗原、受損害的細胞或物理和/或化學因子的入侵的局部組織反應。炎症反應通常是一種保護機制，所述保護機制用於破壞、稀釋或隔離有害劑和受損傷的組織二者，以及用於引發組織治癒。

【0003】 炎症可能是由物理創傷、感染、一些慢性疾病（例如，牛皮癬和自身免疫性疾病，諸如類風濕性關節炎）和/或對外部刺激的化學和/或生理反應（例如，作為過敏反應的一部分）導致的。可能涉及一系列複雜事件，其中炎症介質增加局部血管的血流量和擴張，導致發紅和發熱、體液滲出（exudation of fluids），通常導致局部腫脹、白血球遷移到發炎區域中、和疼痛。

【0004】 許多病症/病狀以異常的、組織損害性的炎症為特徵和/或由其引起。此類病症典型地以活化免疫防禦機制為特徵，導致對宿主的危害大於益處的作用，並且通常與不同程度的組織發紅或充血、腫脹、體溫過高、疼痛、瘙癢、細胞死亡、組織破壞、細胞增殖和/或功能喪失相關。例子包括炎症腸病、

類風濕關節炎、多發性硬化症、牛皮癬、腎小球腎炎和移植排斥。

【0005】 典型地，一系列複雜事件會導致炎性變化，諸如通過局部血管擴張導致的血流量增加，從而導致發紅和發熱、白血球和血漿的外滲，通常導致局部腫脹、感覺神經的活化（導致一些組織疼痛）和功能喪失。這些炎性變化是由一連串細胞事件和生化事件觸發的，所述事件涉及像嗜中性白血球、單核球、巨噬細胞和淋巴球的細胞，以及諸如血管活性胺、細胞介素、補體因子和活性含氧物的炎症介質。

【0006】 除其他事項外，炎症在傷口治癒過程中起關鍵作用。因此，傷口和燒傷可歸類為與炎症相關的病症。本領域的傳統觀念是抗炎藥不應被直接施用於開放性傷口，因為這將不利於傷口治癒的進展。

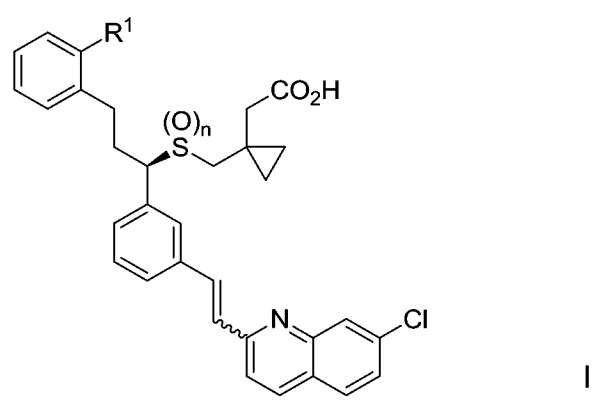
【0007】 孟魯司特是口服活性非類固醇類免疫調節化合物，其經口給予至胃腸道，用於維持治療和預防季節性過敏症狀（參見例如Hon 等人, *Drug Design, Development and Therapy*, **8**, 839 (2014)）。它主要通過阻斷白三烯D4（以及白三烯C4和E4）對氣道中半胱胺醛（cysteinyl）白三烯受體CysLT1的作用而起作用。

【0008】 國際專利申請WO 02/34237和WO 2003/020200公開了與多肽、更特別是天然存在的胺基酸和/或合成胺基酸的均聚物和雜聚物共價附接的活性劑。

【0009】 我們以前已出乎意料地發現，在局部（例如，外用（topical））給予例如皮膚時，孟魯司特顯示出抗炎作用（參見未公開的國際專利申請PCT/CN 2018/094441）。我們現已發現，與某些胺基酸序列共價偶合的孟魯司特產生新化合物，所述新化合物在各種病症中有潛在的用途，包括外用治療諸如炎症和傷口的皮膚病症。

【發明內容】

【0010】 根據本發明的第一方面，提供了一種含肽化合物，其包含肽組分，所述肽組分是從2至45個胺基酸的胺基酸序列，所述肽組分與一個或多個式I的化合物共價鍵合：



其中：

R¹選自由-C(CH₃)₂OH、-COCH₃、-C(CH₃)=CH₂和-C(CH₃)₂H所組成的群組；
並且
n是0、1或2，

以及所述含肽化合物的區域異構體（regioisomer）、立體異構體、以及藥學上或化妝品可接受的鹽，

所述含肽化合物、區域異構體、立體異構體和鹽在下文中統稱為“本發明化合物”。

【0011】 本發明化合物含有至少一個一級醯胺鍵，所述一個或多個式I的化合物通過所述一級醯胺鍵與所述肽組分偶合。所述醯胺鍵通過使所述一個或多個式I的化合物中的羧酸基團與所述肽組分中的一個或多個游離-NH₂基團反應形成。所述醯胺鍵可以在N-末端-NH₂基團處和/或通過存在於肽序列中的胺基酸中的一個或多個其他游離-NH₂基團形成。

【0012】 因此，較佳的是，本發明化合物中的肽組分中的至少一個胺基酸包含不是N-末端的帶正電荷的基團（即，游離-NH₂基團）。本發明化合物的肽組分中的胺基酸可以是天然存在的（但不一定是蛋白原的（proteinogenic））胺基

酸和/或合成胺基酸。較佳地，所述肽組分中的胺基酸是天然存在的胺基酸。

【0013】 例如，不在肽組分的N-末端處存在的至少一個胺基酸可以包括天冬醯胺（Asn）、更佳精胺酸（Arg）、並且甚至更佳離胺酸（Lys）。

【0014】 在這方面，較佳的是存在於肽組分中的胺基酸中的至少約5%、更佳至少約10%，諸如至少約15%，包括至少約20%（按數量計和/或按重量計）包括此類胺基酸（即，Asn、Arg和/或Lys）。

【0015】 本發明化合物的肽組分可以是胺基酸的均聚物。可替代地，本發明化合物的肽組分可以是兩種或更多種不同胺基酸的雜聚物。較佳地，本發明化合物的肽組分是兩種或更多種不同的天然存在的胺基酸（例如，至少三種不同胺基酸、較佳四種不同胺基酸、最佳至少五種不同胺基酸）的雜聚物。

【0016】 可與式I的化合物偶合的肽組分包括具有已知抗微生物和/或抗炎特性的肽、或其片段或次要變體（minor variant）。

【0017】 此類肽的片段包括全胺基酸序列的可顯示出此類抗微生物和/或抗炎特性的“一部分”。

【0018】 還包括此類全胺基酸序列的（例如，次要）變體或其片段的胺基酸序列，其可以通過化學方法和/或生物學方法（例如，天然存在的肽的化學修飾或通過直接合成）合成。我們將“全胺基酸序列的（例如，次要）變體或其片段”意指為這些相應序列的變化，其在可測量的程度上不負面影響相關全肽或其片段的必要特性。

【0019】 在這方面可提及的抗微生物肽包括天蠶素（cecropin），諸如天蠶素A：

H-Lys-Trp-Lys-Leu-Phe-Lys-Lys-Ile-Glu-Lys-Val-Gly-Gln-Asn-Ile-Arg-Asp-Gly-Ile-Ile-Lys-Ala-Gly-Pro-Ala-Val-Ala-Val-Val-Gly-Gln-Ala-Thr-Gln-Ile-Ala-Lys-NH₂ (SEQ ID No: 1)；

天蠶素B：

H-Lys-Trp-Lys-Val-Phe-Lys-Lys-Ile-Glu-Lys-Met-Gly-Arg-Asn-Ile-Arg-Asn-Gly-Ile-Val-Lys-Ala-Gly-Pro-Ala-Ile-Ala-Val-Leu-Gly-Glu-Ala-Lys-Ala-Leu-NH₂
(SEQ ID No: 2) 和/或

LL-37：

H-Leu-Leu-Gly-Asp-Phe-Phe-Arg-Lys-Ser-Lys-Glu-Lys-Ile-Gly-Lys-Glu-Phe-Lys-Arg-Ile-Val-Gln-Arg-Ile-Lys-Asp-Phe-Leu-Arg-Asn-Leu-Val-Pro-Arg-Thr-Glu-Ser-NH₂ (SEQ ID No: 3)。

【0020】 可提及的抗炎肽包括貽貝黏附蛋白 (MAP) (也稱為紫貽貝 (*Mytilus edulis*) 足蛋白 (mefp)) 的片段的胺基酸序列，所述貽貝黏附蛋白是由諸如紫貽貝、厚殼貽貝 (*Mytilus coruscus*) 和翡翠貽貝 (*Perna viridis*) 的海洋貝類物種分泌的蛋白質，包括來源於貽貝的11種已鑒定的獨立黏附蛋白亞型，包括膠原蛋白pre-COL-P、pre-COL-D和pre-COL-NG；貽貝足基質蛋白PTMP (近端絲基質蛋白) 和DTMP (遠端絲基質蛋白)；以及mfp蛋白mfp-2 (有時稱為“mefp-2”，下文可互換使用)、mfp-3/mefp-3、mfp-4/mefp-4、mfp-5/mefp-5、mfp-6/mefp-6、以及最佳mfp-1/mefp-1 (參見例如Zhu 等人, *Advances in Marine Science*, **32**, 560 (2014) 和Gao 等人, *Journal of Anhui Agr. Sci.*, **39**, 19860 (2011))。

【0021】 mefp-1的重要部分由70至90個串聯的以下十肽重複組成：Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (SEQ ID No: 4；參見Waite, *Int. J. Adhesion and Adhesives*, **7**, 9 (1987))。這種十肽序列可以作為天然存在的MAP的低分子量衍生物被分離，或者可以是合成的，例如，如Yamamoto在*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 613 (1987)中所述。還參見Dalsin 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4253 (2003)。

【0022】 在這方面，可用於本發明化合物的肽組分包含一個至四個 (較佳

三個，並且更佳兩個）上述十肽序列重複單元、或最佳一個上述十肽序列、或這些選項中的任何一項的變體（如上文所定義）。

【0023】 還提供了如上文所定義的含肽化合物，其中肽組分中的胺基酸中的至少約5%、諸如至少約10%（按數量計）含有芳族基團，諸如酪胺酸和/或3,4-二羥基苯丙胺酸（DOPA）。可替代地，肽鏈中的胺基酸均不含芳族基團，即，所述胺基酸均不是酪胺酸和/或DOPA。

【0024】 進一步較佳的是，本發明化合物內的肽組分在胺基酸序列中包含在5與30之間個胺基酸，諸如在6與20之間個胺基酸，包括在7與15之間個（例如，多至12個，諸如10個）胺基酸。

【0025】 在這方面可提及的本發明化合物包括其中肽組分具有以下胺基酸序列的那些：

X-Pro-Y-Z (SEQ ID No: 5)，

其中：

X代表1至2個胺基酸殘基的鏈，所述胺基酸殘基各自獨立地選自由Ala和Lys所組成的群組；

Y選自由Ser和pSer所組成的群組；

Z代表1（例如2，諸如3）至7個胺基酸殘基的鏈，所述胺基酸殘基各自獨立地選自由Tyr、pTyr、Hyp（即，3Hyp或4Hyp）、Thr、pThr、DOPA和Lys所組成的群組；並且

所述Ala和/或Lys殘基中的至少一個與一個或多個式I的化合物鍵合，如上文所定義。

【0026】 可提及的特定胺基酸序列是Ala-Pro-Ser-Hyp-Hyp-Thr (SEQ ID No: 6)。

【0027】 可提及的本發明的較佳化合物包括其中肽組分具有以下胺基酸

序列的那些：

G^1 -Lys-Pro- G^2 -T-Hyp- G^3 -Lys (SEQ ID No: 7) ,

其中：

G^1 不存在或代表Ala；

G^2 選自由Ser和pSer所組成的群組；

T選自由DOPA，或更佳Tyr和pTyr所組成的群組；

Hyp選自由3Hyp和4Hyp所組成的群組；

G^3 代表1至4（例如，1至3）個胺基酸殘基的鏈，所述胺基酸殘基各自獨立地選自由Tyr、pTyr、3Hyp、4Hyp、Thr、pThr和DOPA所組成的群組；並且

所述Lys殘基中的至少一個和/或當存在時所述Ala殘基與一個或多個如上文所定義的式I的化合物鍵合。

【0028】 可提及的肽組分包括具有以下胺基酸序列的那些：

Lys-Pro- G^2 -T-Hyp- G^3 -Lys (SEQ ID No: 8) ,

其中 G^2 、T、Hyp和 G^3 是上面定義的，其中 G^2 更佳為Ser並且 G^3 更佳為Tyr或尤其是DOPA。

【0029】 然而，進一步較佳的是：

G^1 代表Ala；

G^2 代表Ser；

T代表Tyr；

G^3 代表1至4（例如，1至3）個胺基酸殘基，所述胺基酸殘基各自獨立地選自由Tyr、3Hyp、4Hyp和Thr所組成的群組，例如，胺基酸鏈由- V^1 -Thr-Tyr- V^2 -表示，其中 V^1 與Hyp鍵合並且 V^2 與Lys鍵合，並且 V^1 和 V^2 獨立地不存在或代表一個或兩個Hyp基團。

【0030】 在這方面，序列- V^1 -Thr-Tyr- V^2 可以以遞增的優先順序由以下部

分序列表示：

-Hyp-Thr-Tyr-

-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-或

-Thr-Tyr-Hyp-。

【0031】 因此，較佳的肽組分包括具有以下胺基酸序列的那些：

Ala-Lys-Pro-G²-T-Hyp-Hyp-Thr-G⁴-Lys (SEQ ID No: 9)，

其中G²、T和Hyp是上面定義的，並且G⁴選自由Tyr、pTyr、3Hyp、4Hyp、Thr、pThr和DOPA所組成的群組，其中G²更佳為Ser，T更佳為Tyr，並且G⁴更佳Tyr或DOPA。

【0032】 較佳的肽組分還包括具有以下胺基酸序列的那些：

Ala-Lys-Pro-G²-T-Hyp-Thr-G⁴-Hyp-Lys (SEQ ID No: 10)，

其中G²、T、Hyp和G⁴是上面定義的，其中G⁴更佳為DOPA或尤其是Tyr。

【0033】 較佳的肽組分包括具有以下胺基酸序列的那些：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (SEQ ID No: 4)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (SEQ ID No: 11)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (SEQ ID No: 12)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (SEQ ID No: 13)；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-DOPA-Lys (SEQ ID No: 14)；和

Lys-Pro-Ser-pTyr-Hyp-DOPA-Lys (SEQ ID No: 15)。

【0034】 在以上胺基酸序列列表中，

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (SEQ ID No: 12) 是最佳的。

【0035】 進一步較佳的肽組分包括具有以下胺基酸序列的那些：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-pThr-DOPA-Lys (SEQ ID No: 16) 和

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-pThr-Tyr-Lys (SEQ ID No: 17)。

【0036】 進一步較佳的肽組分包括具有以下胺基酸序列的那些：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No: 18)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No: 19)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 20)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 21)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No: 22)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No: 23)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 24)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 25)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-pThr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No: 26)；和

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-pThr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 27)。

【0037】 在 以 上 胺 基 酸 序 列 列 表 中 ，

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 24) 是最佳的。

【0038】 進一步較佳的肽組分包括具有以下胺基酸序列的那些：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (SEQ ID No: 28)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA (SEQ ID No: 29)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (SEQ ID No: 30)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr (SEQ ID No: 31)；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-DOPA (SEQ ID No: 32)；

Lys-Pro-Ser-pTyr-Hyp-DOPA (SEQ ID No: 33)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-pThr-DOPA (SEQ ID No: 34)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-pThr-Tyr (SEQ ID No: 35)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp (SEQ ID No: 36)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp (SEQ ID No: 37)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp (SEQ ID No: 38) ;

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp (SEQ ID No: 39) ;

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp (SEQ ID No: 40) ;

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp (SEQ ID No: 41) ;

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp (SEQ ID No: 42) ;

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp (SEQ ID No: 43) ;

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-pThr-DOPA-Hyp (SEQ ID No: 44) ;

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-pThr-Tyr-Hyp (SEQ ID No: 45) ;

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp (SEQ ID No: 46) ; 和

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp (SEQ ID No: 47) 。

【0039】 技術人員應意識到，可在給予後形成的本發明化合物的代謝物包括在本發明的範圍內。

【0040】 具體地，包含具有胺基酸序列SEQ ID No: 28至SEQ ID No: 47的肽組分的本發明化合物可以形成為在C-末端處包含相關胺基酸的本發明的相應化合物的代謝物，所述代謝物可以是在給予後從本發明的其他化合物上裂解的。

【0041】 例如，包含具有胺基酸序列SEQ ID No: 30、SEQ ID No: 46和SEQ ID No: 47的肽組分的本發明化合物可以形成為包含具有胺基酸序列SEQ ID No: 12的肽組分的本發明化合物的代謝物。類似地，包含具有胺基酸序列SEQ ID No: 42和SEQ ID No: 47的肽組分的本發明化合物可以形成為包含具有胺基酸序列SEQ ID No: 24的肽組分的本發明化合物的代謝物。

【0042】 然而，包含具有胺基酸序列SEQ ID No: 28至SEQ ID No: 47的肽組分的本發明化合物本身也是本發明化合物，並且可以與本文所述和/或以下例示的其他本發明化合物完全相同的方式製造、配製和給予患者。

【0043】 為避免疑義，如本文所用，Pro代表脯胺酸，Ala代表丙胺酸，Ser

代表絲胺酸，並且pSer代表磷酸絲胺酸，Tyr代表酪胺酸，pTyr代表磷酸酪胺酸，Hyp代表羥基脯胺酸（3Hyp代表3-羥基脯胺酸，並且4Hyp代表4-羥基脯胺酸）。Thr代表蘇胺酸，pThr代表磷酸蘇胺酸（或磷醯基蘇胺酸）。並且Lys、Ala和DOPA是如上文所定義的。包含游離羥基的胺基酸（例如，Ser、Tyr和Thr）的磷酸化衍生物包含-OP(=O)(OH)₂基團而不是-OH。

【0044】 一個或多個式I的化合物可以通過一個或多個例如Ala或Lys部分（包括通過N-末端Ala或Lys部分和/或C-末端Lys部分）與上述肽組分連接。

【0045】 在本發明化合物中，三個式I的化合物、較佳兩個式I的化合物、並且更佳一個式I的化合物可以與上述肽組分共價鍵合。

【0046】 有利的是，本發明化合物的肽組分包含至少一個胺基酸殘基，所述至少一個胺基酸殘基含有至少一個游離-NH₂基團。含有至少一個游離-NH₂基團的具體胺基酸殘基包括Asn、Gln、較佳Arg、以及最佳Lys。例如，當肽組分是G¹-Lys-Pro-G²-T-Hyp-G³-Lys (SEQ ID No: 7) 序列時，所述Lys殘基中的至少一個具有游離-NH₂基團（即，所述Lys殘基中的至少一個不與式I的化合物基團共價鍵合）。

【0047】 在其中兩個或更多個（例如，三個、較佳兩個）式I的化合物與肽組分共價鍵合的本發明化合物的例子中，較佳的是，所述肽組分包含至少一個胺基酸殘基，所述至少一個胺基酸殘基包含至少一個游離-NH₂基團。例如，肽組分包含至少一個不與式I的化合物共價鍵合的Lys殘基。

【0048】 不希望受理論束縛，據信肽組分中存在游離-NH₂基團（例如，當可存在的一個或多個Lys殘基不與式I的化合物共價鍵合時）對本發明化合物的溶解度（例如，水溶解度）是有益的。

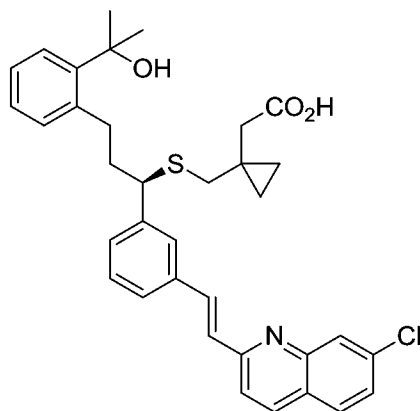
【0049】 式I的化合物含有雙鍵，並且因此可以以圍繞所述雙鍵的*E*（反式（*entgegen*））和*Z*（順式（*zusammen*））幾何異構體存在。所有此類異構體及其

混合物包括在本發明的範圍內。為避免疑義，式I的化合物中的 $\sim$ 指示，7-氯喹啉環可以順式（作為 Z 幾何異構體）或反式（作為 E 幾何異構體）跨越雙鍵定位至中心1,3-二取代的苯環。較佳地，所述7-氯喹啉環反式跨越雙鍵定位至中心1,3-二取代的苯環上，即， E 幾何異構體。

【0050】 可提及的具體的式I的化合物包括其中 R^1 選自由 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-COCH_3$ 和 $-C(CH_3)=CH_2$ 所組成的群組的那些。

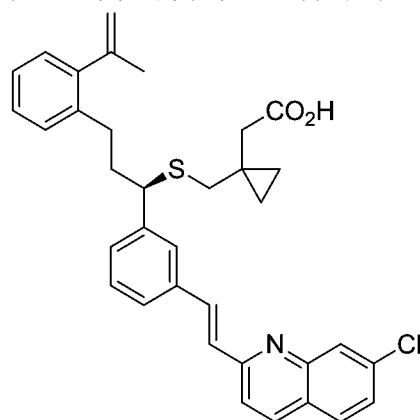
【0051】 較佳的式I的化合物包括其中 R^1 為 $-C(CH_3)_2OH$ 和/或 n 為0的那些（例如，孟魯司特）。

【0052】 為避免疑義，孟魯司特具有以下化學結構：



【0053】 式I的其他化合物包括其中 R^1 為 $-C(CH_3)=CH_2$ 和/或 n 為0的那些（例如，孟魯司特苯乙炔）。

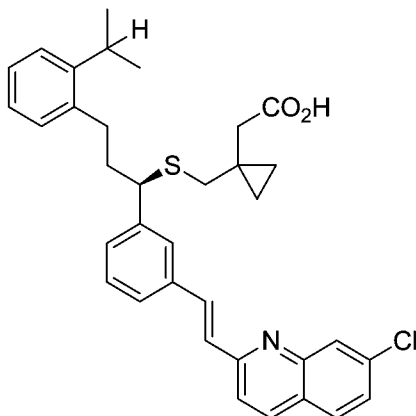
【0054】 為避免疑義，孟魯司特苯乙炔具有以下化學結構：



【0055】 可提及的其他式I的化合物包括其中 R^1 為 $-C(CH_3)_2H$ 和/或 n 為0的

那些（例如，氫化孟魯司特苯乙炔）。

【0056】 為避免疑義，氫化孟魯司特苯乙炔具有以下化學結構：



【0057】 本發明化合物，無論是呈鹽的形式還是其他形式，包括在肽組分的胺基酸（例如，**Hyp**和**Tyr**部分）內的區域異構體，以及此類區域異構體的混合物。例如，**Tyr**的定義中不僅包括酪胺酸（4-羥基苯丙胺酸），而且還包括2-和3-羥基苯丙胺酸，並且**Hyp**的定義中包括4-羥基脯胺酸（4**Hyp**）、3-羥基脯胺酸（3**Hyp**）和5-羥基脯胺酸（5**Hyp**）。更佳的是，**Hyp**殘基為4-羥基脯胺酸。

【0058】 另外，除了本發明化合物的肽組分中的胺基酸的標準中心碳原子（通常但非排他性地呈L-構型）之外，序列中的某些胺基酸還包含另外的手性碳原子。所有此類立體異構體及其混合物（包括外消旋混合物）包括在本發明的範圍內。就此而言，**Hyp**的定義內包括反式-4-羥基-L-脯胺酸、順式-4-羥基-L-脯胺酸、反式-3-羥基-L-脯胺酸、順式-3-羥基-L-脯胺酸、反式-5-羥基-L-脯胺酸和順式-5-羥基-L-脯胺酸，但是我們較佳的是，用於本發明化合物的**Hyp**是4-羥基-L-脯胺酸。類似地，可形成本發明化合物的一部分的式I的化合物的個別對映體包括在本發明的範圍內。

【0059】 本發明化合物可以呈鹽的形式。可提及的鹽包括藥學上可接受的和/或化妝品可接受的鹽，諸如藥學上和/或化妝品可接受的酸加成鹽和鹼加成鹽。此類鹽可以通過常規方式形成，例如通過以下方式形成：使本發明化合物與一或多當量的適當的酸或鹼視需要地在溶劑中或在鹽不溶的介質中反應，接

著使用標準技術（例如，在真空中，通過冷凍乾燥或通過過濾）除去所述溶劑或所述介質。鹽也可以通過例如使用合適的離子交換樹脂將呈鹽形式的活性成分的相對離子與另一種相對離子交換來製備。

【0060】 較佳的鹽包括例如乙酸鹽、鹽酸鹽、硫酸氫鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、鹼土金屬鹽（諸如鈣和鎂）、或鹼金屬鹽（諸如鈉和鉀鹽）。最佳地，本發明化合物可以呈乙酸鹽的形式。

【0061】 本發明化合物可以通過常規技術製備。例如，本發明化合物可以通過將一個或多個式I的化合物與肽組分偶合來製造，例如如下文所述。本發明化合物（及其肽組分）可以使用適當的試劑和反應條件由可用的起始材料來合成。在這方面，技術人員尤其可以參考“*Comprehensive Organic Synthesis*”, B. M. Trost 和 I. Fleming, Pergamon Press, 1991。可使用的其他參考文獻包括“*Heterocyclic Chemistry*”, J. A. Joule, K. Mills和G. F. Smith, 第3版, 由Chapman & Hall出版, “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*”, A. R. Katritzky, C. W. Rees和E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996以及“*Science of Synthesis*”, 第9-17卷 (Heteroarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006。

【0062】 如果需要，本發明的組分的肽組分可以通過標準肽合成技術使用標準胺基酸偶合技術以及標準偶合試劑和溶劑來製造，例如如下文所述。

【0063】 技術人員應理解，可以在以上所述用於製備本發明化合物的方法之後或期間，通過本領域技術人員熟知的方法將如本文所定義的取代基及其上的取代基修飾一次或多次。此類方法的例子包括取代、還原、氧化、脫氫、烷基化、脫烷基化、醯化、水解、酯化、醚化、鹵化和硝化。在反應順序期間中的任何時間，前體基團可以被改變為不同的此類基團，或本發明化合物中定義的基團。技術人員還可以參考“*Comprehensive Organic Functional Group Transformations*”, A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn和C. W. Rees, Pergamon Press,

1995 和/或 “*Comprehensive Organic Transformations*”, R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999。

【0064】 本發明化合物可以從其反應混合物中分離出，並且如果需要，可以使用如本領域技術人員已知的常規技術進行純化。因此，如本文所述的用於製備本發明化合物的方法可以包括分離並且視需要地純化本發明化合物（作為最終步驟）。

【0065】 本領域技術人員應意識到，在上文和下文所述方法中，可能需要通過保護基團來保護中間體化合物的官能基團。官能基團的保護和脫保護可以在上述方案中的反應之前或之後進行。

【0066】 可以根據本領域技術人員熟知的和如下文所述的技術來施加和除去保護基團。例如，可以使用標準脫保護技術將本文所述的受保護的化合物/中間體化學地轉化為未受保護的化合物。所涉及的化學類型將決定保護基團的需要和類型，以及實現合成的順序。保護基團的使用完整地描述於“*Protective Groups in Organic Synthesis*”，第 3 版，T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999)，將其內容通過引用併入本文。

【0067】 本發明化合物是有用的，因為它們具有藥理活性。因此，本發明化合物可用作人類藥和動物藥。因此，儘管它們也可以用作化妝品和/或用作醫療裝置的一部分，但是它們被指示作為藥物（和/或在獸醫科學中）。

【0068】 儘管本發明化合物本身可以具有藥理活性，但是可以存在或可以製備本發明化合物的某些藥學上可接受的（例如，“受保護的”）衍生物，所述衍生物可不具有此類活性，但是所述衍生物可以被給予並且之後被代謝或化學地轉化以形成本發明化合物。此類化合物（其可具有一些藥理活性，前提是此類活性明顯低於其代謝/轉化的活性化合物的活性）因此可以被描述為本發明化合物的“前藥”。

【0069】 如本文所用，對前藥的提及將包括在給予後預定時間內以實驗上可檢測的量形成本發明化合物的化合物。本發明化合物的所有前藥都包括在本發明的範圍內。

【0070】 本發明化合物特別可用於治療炎症。

【0071】 “炎症的治療”包括對身體的任何器官（包括軟組織、關節、神經、血管系統、內臟器官、尤其是黏膜表面、以及特別是皮膚）中的炎症（無關原因）的治療，並且還包括所有此類炎性病狀或病症，和/或以炎症為特徵（例如，作為症狀）的病狀或病症。

【0072】 炎性病可以（並且典型地）以免疫防禦機制的活化為特徵，所述活化產生對宿主的危害大於益處的作用。此類病症通常與不同程度的組織發紅或充血、腫脹、水腫、體溫過高、疼痛（包括隱痛（aching））、體液滲出、瘙癢（瘙癢症）、細胞死亡和組織破壞、細胞增殖、和/或功能喪失有關。

【0073】 可提及的炎症包括動脈炎、糖尿病、代謝症候群、酒渣、氣喘和過敏、僵直性脊柱炎、慢性阻塞性肺病、痛風性關節炎、炎性腸病（諸如克羅恩氏病和潰瘍性結腸炎）、多發性硬化症、骨關節炎、胰腺炎、前列腺炎、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、肌腱炎、黏液囊炎、休格倫氏症候群（Sjogren's syndrome）、全身性紅斑狼瘡、眼色素層炎、蕁麻疹、血管炎、肥大細胞增多症（mastocytosis）、糖尿病性血管併發症、偏頭痛、動脈粥樣硬化和相關的心血管病狀。可提及的以炎症為特徵的疾病狀態是慢性阻塞性肺病（COPD）。可提及的另外的以炎症為特徵的疾病狀態是炎性腸病，包括克羅恩氏病以及尤其是潰瘍性結腸炎。

【0074】 可更尤其提及的炎性病包括皮膚或黏膜（包括口腔黏膜、鼻黏膜、眼黏膜、陰道黏膜、子宮頸黏膜和/或肛門直腸黏膜，更特別是口腔黏膜或鼻黏膜）的炎症，諸如由感染（諸如病毒感染和/或細菌感染）引起的炎症，或

過敏性/異位性病症（諸如鼻炎（例如，過敏性鼻炎）、咽炎、牙周炎、牙齦炎、乾眼症、結膜炎（例如，過敏性結膜炎）、皮炎、蕁麻疹（urticaria）（蕁麻疹（hives））和食物過敏）；以及其他炎性病症，諸如皰疹、藥疹、多形性日光疹、曬傷、皮膚癌的早期表現（紅斑樣皮膚病變）、病理性脫髮（包括在皮膚移植後）、化療皮疹、牛皮癬、多形性紅斑、毛囊炎、濕疹和外耳炎。可提及的疾病狀態是多形性日光疹。

【0075】 更特別地，化合物可用於治療以炎症為特徵和/或與炎症相關的某些病症。此類病症可以包括傷口（包括擦傷（抓傷）、切口（包括手術切口）、撕裂、穿刺、撕除、瘀傷和結疤）和燒傷（包括在燒傷後由外科手術（諸如皮膚移植）引起的炎症）和其他病症，諸如痔瘡。傷口可以是急性的或慢性的，和/或可以由如本文所定義的一種或多種炎性病狀引起。

【0076】 皮膚或黏膜的傷口可能是由對膜表面的內部或外部物理損傷引起的，或者可能是由潛在的生理病狀引起的（即，是其症狀）。

【0077】 物理性（例如“開放性”）傷口可能是由以下者引起的：鋒利的物體（割口、切口、穿刺）或鈍的物體/機械力（撕裂、擦傷、撕除）、物理打擊（瘀傷）、熱或化學物（燒傷和水疱）、紫外線（曬傷）、寒冷（凍瘡或凍傷）。傷口可以是淺表的（僅損害表皮和/或真皮），或者可以是完整厚度的傷口（在表皮和/或真皮下方的損害）。在嚴重的情況下，可能損害皮下和/或黏膜下組織，諸如肌肉、骨、關節、以及甚至內臟器官。

【0078】 本發明化合物可用於緩解與炎症和/或傷口相關的疼痛（包括隱痛）。具體地，本發明化合物可用於緩解操作性疼痛和/或非操作性疼痛。技術人員應理解，術語“操作性疼痛”（即，手術疼痛）是指與出於醫療保健目的而進行的醫學偵查和治療相關的急性疼痛。術語“非操作性”是指與炎症和/或傷口相關的一般性疼痛（例如，與牙潰瘍、燒傷和/或疤痕相關的疼痛），並且不是特定醫

學干預的結果。

【0079】 本發明化合物不僅可用於治療與傷口本身和治癒過程相關的炎症、疼痛（包括隱痛）和/或瘙癢症（瘙癢），它們還可用於預防體液從傷口滲出、感染風險、以及還有對由炎症和/或傷口治癒過程引起的生理反應（諸如結疤和黑色素沉著）的預防。

【0080】 結疤是炎症和/或傷口治癒的結果，並且是作為此類炎症/治癒的結果的纖維組織形成的通用術語。

【0081】 本發明化合物還可用於抑制黑色素沉著的產生，所述黑色素沉著的產生可能是或可能不是由炎症和/或傷口治癒引起的。本發明化合物還可用於抑制與黑色素沉著相關的病狀，諸如黃褐斑、雀斑、黑變病、面頰皮疹和其他色素沉著症，伴有黑素瘤的皮膚癌，以及由暴露於陽光或皮膚疾病（像痤瘡）引起的色素沉著症。

【0082】 傷口也可能作為（例如，炎性）疾病或病狀的結果而產生。此類傷口可以包括皮膚和黏膜的水疱和/或潰瘍。這些是通常長期持續且難以治療的常見病症。皮膚組織可能經常被損害，去除，液化，感染和/或壞死。潰瘍可能對健康導致繼發性結果（特別是如果它們變成受感染的話），難以治癒並且治療昂貴。它們還可能對患者造成顯著的心理壓力和經濟損失，從而影響總體幸福感和生活品質二者。

【0083】 在替代方案中，其中發現本發明化合物特別有用的炎性皮膚病症或疾病包括牛皮癬、痤瘡、濕疹和皮炎，尤其是過敏性皮炎/異位性皮炎，以及在如以例如鼻炎（尤其是過敏性鼻炎）、痔瘡、慢性阻塞性肺病和潰瘍性結腸炎為特徵的黏膜炎症的治療中。

【0084】 牛皮癬是一種慢性炎性皮膚疾病，具有復發的趨勢（一些患者終其一生中都無法治癒）。牛皮癬的臨床表現主要包括紅斑和鱗屑。它可以在全身

發生，但更常在頭皮和四肢上被觀察到。

【0085】 痤瘡是一種濾泡性（毛囊皮脂單位）慢性炎性皮膚疾病，其發生與像皮脂分泌過多、毛囊皮脂管道阻塞（包括封閉性粉刺和開放性粉刺）、細菌感染和炎性反應的主要因素密切相關，其傾向於在青年時期發生，以在面部的多形性皮膚病變為特徵。因此，術語痤瘡包括普通痤瘡和酒渣（即，酒渣鼻(copper nose)）。

【0086】 濕疹是由多種內部和外部因素引起的具有強烈瘙癢的皮膚炎性反應。它具有三個階段：急性、亞急性和慢性。在急性階段，有滲出物產生的趨勢，而慢性階段包括浸潤和肥大。皮膚病變通常瘙癢並且容易復發。

【0087】 皮炎是一種常見的皮膚疾病，所述皮膚疾病以粗糙、發紅、瘙癢、濕疹和乾燥為特徵。如果不迅速治療，由皮炎引起的小塊、頑固性潰瘍和色素沉著斑可能發展為基底細胞癌、鱗狀細胞癌和惡性黑色素瘤。皮炎可能是由各種內部和外部感染或非感染因素引起的，所述因素包括物質（接觸性皮炎）或過敏（過敏性/異位性皮炎）。還包括脂溢性皮炎（脂溢性濕疹）和所有形式的類固醇依賴性皮炎（包括光敏感性脂溢疹（seborrheid）、口周皮炎、酒渣樣皮炎、類固醇-酒渣、類固醇誘導的酒渣、醫源性酒渣（iatrosacea）、類似類固醇性皮炎的酒渣、外用皮質類固醇誘導的酒渣樣皮炎、以及更特別是面部皮質類固醇癮性皮炎（FCAD）或面部皮質類固醇依賴性皮炎（FCDD），如以在長期用（包括不受控制的使用、濫用或誤用）外用皮質類固醇治療後在面部區域的潮紅、紅斑、毛細血管擴張、萎縮、丘疹和/或膿疱為特徵；參見例如Xiao等人, *J. Dermatol.*, **42**, 697 (2015)和Lu等人, *Clin. Exp. Dermatol.*, **35**, 618 (2009)）。

【0088】 鼻炎是在鼻內部的黏膜的刺激和炎症。鼻炎的常見症狀包括鼻塞、流鼻涕、打噴嚏和鼻後滴漏。最常見的一種鼻炎是由過敏原引起的過敏性鼻炎，所述過敏原諸如花粉、灰塵、黴菌、或某些動物的皮膚剝屑（flakes of skin）。

已出人意料地發現，即使當本發明化合物被經鼻（即，至鼻黏膜）給予時，用本發明化合物治療的患有過敏性鼻炎的患者也會經歷眼部瘙癢的緩解。

【0089】 痔瘡是由在直腸和肛門內部或周圍存在的痔瘡血管的炎症引起的腫脹。症狀包括大便通過後出血（即，受傷），痔瘡脫垂，黏液排出以及在肛門區域中的瘙癢、痛、發紅和腫脹。痔瘡被認為是腹部壓力升高的結果，例如，作為便秘或腹瀉的結果。

【0090】 慢性阻塞性肺病（COPD）是一組導致呼吸困難的肺病症的名稱，所述肺病症包括肺氣腫（對肺泡的損害）和慢性支氣管炎（長期的氣道炎症）。當肺發炎、受損害和變窄時，發生COPD。對肺的損害通常是不可逆的並且導致進出肺的空氣流動的傷害。COPD的症狀包括呼吸急促、痰性咳嗽、頻繁的胸部感染和持續喘息。儘管其他危險因素包括高程度的空氣污染和職業性暴露於粉塵、化學物和煙霧，所述疾病的最常見原因是吸煙。

【0091】 本發明化合物可在減輕由包括本文一般和具體提及的那些在內的各種病症引起的紅斑、發紅和腫脹、水腫、水疱和大皰性類天皰瘡方面具有正面作用，並且可抑制皮下組織液的滲出，並且抑制由此類炎性病症引起的瘙癢和疼痛。

【0092】 可提及的其他炎性病症包括：

(a) 黏膜炎症，諸如口腔黏膜炎、口瘡潰瘍、中耳炎、喉炎、氣管炎、食道炎、胃炎、腸炎和小腸結腸炎（包括桿菌痢疾、慢性阿米巴痢疾、血吸蟲病、非特異性潰瘍性結腸炎和局限性腸炎）、子宮頸炎和子宮頸內膜炎、子宮內膜炎、由吸入性損傷等引起的炎症、以及與癌症和感染（例如，病毒感染，諸如普通感冒或流感）相關的黏膜炎症，它們影響黏膜表面，諸如在口腔、鼻咽、耳、喉嚨、氣管、胃腸道、子宮頸等中的那些。

(b) 與例如骨折相關的整形外科炎症，骨和關節的化膿性感染，由風濕性骨

病引起的炎症，以及化膿性骨髓炎（急性、慢性、局部、硬化性、創傷後）、化膿性關節炎；骨腫瘤（骨瘤、骨樣骨瘤、軟骨瘤）、骨囊腫、破骨細胞瘤、原發性骨肉瘤（骨肉瘤、軟骨肉瘤、骨纖維肉瘤、尤因氏（Ewing's）肉瘤、非霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、脊索瘤）、轉移性骨腫瘤、骨的腫瘤樣病變（骨囊腫、動脈瘤性骨囊腫、嗜酸性球性肉芽腫、纖維發育不良）；以及風濕性關節炎。

(c) 神經炎症，諸如周圍性多發性神經炎、面部神經炎、周圍性神經炎、皮下神經炎、尺神經炎、肋間神經炎等。

(d) 皮下和黏膜下軟組織炎症，諸如肌炎，韌帶炎，肌腱炎，脂膜炎囊炎，淋巴腺炎，腹股溝淋巴腺炎（bubonadenitis），扁桃體炎，滑膜炎，筋膜炎，以及由肌肉、韌帶、筋膜、肌腱、滑膜、脂肪、關節囊和淋巴組織的損傷、挫傷或撕裂引起的軟組織炎症。

(e) 血管炎症，諸如過敏性白血球破碎性血管炎、過敏性皮膚血管炎、結節性多動脈炎、血栓性血管炎、肉芽腫性血管炎、淋巴細胞性血管炎、血液組成異常的血管炎、和風濕性血管炎，以及與由過敏性白血球破碎性血管炎、結節性多動脈炎、血栓性血管炎、肉芽腫性血管炎、淋巴細胞性血管炎、血液組成異常的血管炎、和風濕性血管炎引起的血管癌相關的血管炎症。

(f) 諸如心臟、胃、腸、肺、肝、脾、腎、胰腺、膀胱、卵巢和前列腺的內臟的炎症，包括但不限於心包炎、心肌炎、心內膜炎、肺炎、肝炎、脾炎、腎炎、胰腺炎、膀胱炎、卵巢炎、前列腺炎和對胃潰瘍的治療。

(g) 眼和周圍區域的炎症，諸如結膜炎、角膜炎（例如，急性上皮角膜炎、硬幣狀角膜炎、間質性角膜炎、盤狀角膜炎、神經營養性角膜炎、黏膜斑性角膜炎、單純皰疹角膜炎、帶狀皰疹角膜炎、細菌性角膜炎、真菌性角膜炎、棘阿米巴性角膜炎（*acanthamoebic keratitis*）、盤尾絲蟲性角膜炎（*onchocercal keratitis*）、淺層點狀角膜炎、潰瘍性角膜炎、暴露性角膜炎、光性角膜炎和隱形

眼鏡急性紅眼)、視神經炎等。

(h) 牙齦和口腔的炎症, 諸如牙周炎、牙齦炎、牙潰瘍等。

(i) 與風濕病相關的炎症, 諸如風濕性血管炎、類風濕性關節炎、風濕性骨病、僵直性脊柱炎、滑囊炎、克羅恩氏病、痛風、感染性關節炎、幼年特發性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、風濕性多肌痛、多肌炎、牛皮癬性關節炎、硬皮病、休格倫氏症候群、脊椎關節病、全身性紅斑狼瘡、肌腱炎等。

【0093】 本發明化合物還可用於治療呼吸系統的某些特定疾病, 諸如肺囊性纖維化、普通型間質性肺炎、過敏性肺炎、石棉沉著症、肺氣腫、肺源性心臟病、肺栓塞等。在特發性肺纖維化中可提及的特定疾病狀態。

【0094】 特發性肺纖維化是一種彌漫性且致命性的肺間質疾病, 其病理特徵包括肺泡上皮損害、肺纖維母細胞的大量增殖、細胞外基質的過度沉積, 最終導致不可逆的肺組織損害。在所述疾病的後期, 患有特發性肺纖維化的受試者經歷呼吸衰竭和死亡。已發現, 本發明化合物可用於治療特發性肺纖維化和/或減輕與所述疾病相關的症狀。

【0095】 本發明化合物特別可用於治療以下肺和/或纖維化病症(無論是否在本文中其他方面提及): 肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、矽肺、急性支氣管炎、慢性支氣管炎、氣管支氣管炎、支氣管氣喘、氣喘持續狀態(status asthmatics)、支氣管擴張、上呼吸道感染(包括普通感冒和流感)、過敏性氣道炎症、細菌性肺炎、病毒性肺炎、黴漿菌肺炎、立克次氏體(reckettsia)、放射性肺炎、肺炎球菌(包括葡萄球菌、鏈球菌和革蘭氏陰性桿菌)肺炎、肺念珠菌病(包括麴黴菌病、白黴菌病、組織胞漿菌病、放線菌病和諾卡氏菌病(nocardiosis))、肺黴菌病(pulmonary mycosis)、隱球菌病、肺膿腫、過敏性肺炎(呂弗琉症候群(Leoffer's syndrome))、外源性過敏性肺泡炎、嗜酸性球增多症(pulmonary eosinophilia)(嗜酸性球增多(eosinophilia))、阻塞性肺氣腫、

肺水腫、肺結核、呼吸性鹼毒症（酸毒症）、急性肺損傷、間質性肺病、積膿症、肺纖維瘤和肺性心臟病。

【0096】 其中發現本發明化合物有用的具體黏膜病狀和疾病例如包括肛門直腸疾病，諸如腹瀉、痔瘡、膿腫、癰管、裂痕、肛門瘙癢、肛竇炎、疣和直腸脫垂；炎性腸病，包括克羅恩氏病以及特別是潰瘍性結腸炎；婦科疾病，諸如子宮頸炎、陰道炎、骨盆疼痛和病狀；以及牙病，諸如牙周炎。

【0097】 通過增加SOD（超氧化物歧化酶）的產生並且降低脂質氧化，本發明化合物可以進一步具有抗氧化作用。因此可以認為本發明化合物具有抗氧化特性。

【0098】 本發明化合物還可以具有退熱特性，所述退熱特性允許治療發燒和/或減輕其症狀；例如，通過降低受試者的體溫，這導致發燒降低。因此，本發明化合物和包含它們的調配物可以被認為是退熱藥。

【0099】 根據本發明的另外方面，提供了一種治療炎症、炎性病狀、和/或以炎症為特徵（例如，作為症狀）的病狀/病症的方法，所述方法包括向需要這種治療的患者給予本發明化合物。

【0100】 為避免疑義，在本發明的上下文中，術語“治療”、“療法”和“治療方法”包括對有需要的患者進行的治療性或姑息性治療以及對易患炎症和/或炎性病狀的患者進行的預防性治療和/或診斷。

【0101】 本發明化合物可以進一步具有抗病毒特性，如與任何病毒感染或疾病的任何症狀（諸如疼痛和/或炎症）的治療相反，所述抗病毒特性允許在本質上治療病毒感染，即，通過干擾病毒在宿主內的複製來治療病毒感染或病毒性疾病。此類抗病毒特性還可允許預防此類感染或疾病的發作、保護宿主中的細胞免受（例如，進一步）病毒感染、預防或停止病毒感染或疾病的傳播（在單個宿主內，或從一個宿主到新宿主）、或預防病毒在宿主中潛伏後的重新活化。

【0102】 根據本發明的另外方面，提供了一種治療病毒感染的方法，所述方法包括向需要這種治療的患者給予本發明化合物或其鹽。

【0103】 可提及的病毒感染包括以下科中的病毒引起的那些：腺病毒科（例如，腺病毒）、乳頭瘤病毒科（例如，人乳頭瘤病毒）、多瘤病毒科（例如，BK病毒；JC病毒）、疱疹病毒科（例如，1型單純疱疹；2型單純疱疹；水痘帶狀疱疹病毒；埃-巴二氏病毒（Epstein-Barr virus）；人巨細胞病毒；8型人疱疹病毒）、痘病毒科（例如，天花）、肝DNA病毒科（例如，B型肝炎病毒）、細小病毒科（例如，細小病毒B19）、星狀病毒科（例如，人星狀病毒）、杯狀病毒科（例如，諾瓦克病毒（norovirus）；諾沃克病毒（Norwalk virus））、小RNA病毒科（例如，柯薩奇病毒（coxsackievirus）、A型肝炎病毒；脊髓灰質炎病毒；鼻病毒）、冠狀病毒科（例如，嚴重急性呼吸道症候群病毒）、黃病毒科（例如，C型肝炎病毒；黃熱病病毒；登革熱病毒；西尼羅河病毒；蜱傳腦炎病毒）、逆轉錄病毒科（例如，人免疫缺乏病毒；HIV）、披膜病毒科（例如，風疹病毒）、沙粒病毒科（例如，拉沙病毒（Lassa virus））、布尼亞病毒科（bunyaviridae）（例如，漢他病毒（hantavirus）；克裡米亞-剛果出血熱病毒；漢坦病毒（Hantaan virus））、絲狀病毒科（例如，伊波拉病毒；瑪律堡病毒（Marburg virus）；拉夫病毒（Ravn virus））、正黏病毒科（例如，流感病毒，包括A型流感病毒（例如，H1N1和H3N2病毒）、B型流感病毒或C型流感病毒）、副黏病毒科（例如，麻疹病毒；腮腺炎病毒；副流感病毒、呼吸道融合細胞病毒）、彈狀病毒科（rhabdoviridae）（例如，狂犬病病毒）、肝炎病毒科（例如，E型肝炎病毒）、呼腸孤病毒科（例如，輪狀病毒；環狀病毒；科羅拉多蜱傳熱病毒（coltivirus）；班納病毒（Banna virus））、以及未指定科的病毒，諸如D型肝炎病毒。

【0104】 可更特別提及的病毒包括1型單純疱疹和2型單純疱疹病毒、人乳頭瘤病毒、流感病毒和副流感病毒。

【0105】 本發明化合物可以進一步具有抗細菌和/或細菌抑制特性，如與任何細菌感染或疾病的任何症狀（諸如疼痛和/或炎症）的治療相反，所述特性可允許在本質上治療細菌感染，即，通過干擾細菌在宿主中的生長或增殖來治療細菌感染或細菌性疾病。因此，本發明化合物可以被認為是殺細菌劑和/或較佳地為細菌抑制劑。

【0106】 此類抗細菌特性還可允許預防此類感染或疾病的發作、保護宿主中的細胞免受（例如，進一步）細菌感染、預防或停止細菌感染或疾病的傳播（在單個宿主內，或從一個宿主到新宿主）、或預防細菌在宿主中潛伏後的重新活化。

【0107】 根據本發明的另外方面，提供了一種治療細菌感染的方法，所述方法包括向需要這種治療的患者給予本發明化合物或其鹽。

【0108】 如本文所公開的，本發明化合物可以進一步具有抗癌特性，如與癌症的任何症狀（諸如疼痛和/或炎症）的治療相反，所述抗癌特性可允許在本質上治療癌症，即，與通過干擾癌症來治療癌症。此類抗癌特性還可以包括預防此類疾病的發作，例如通過治療炎症並且從而預防此類發作。

【0109】 根據本發明的另一方面，提供了一種治療癌症的方法，所述方法包括向需要這種治療的患者給予本發明化合物或其鹽。

【0110】 可提及的具體癌症包括由口腔黏膜炎、鼻炎、中耳炎、結膜炎、咽炎、喉炎、氣管炎、食道炎、胃炎、小腸結腸炎、子宮頸炎、子宮內膜炎、紅斑樣皮膚病變等引起的口腔癌、鼻咽癌、中耳癌、結膜癌、喉嚨癌、氣管癌、食道癌、胃癌、腸癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、皮膚癌等。可提及的具體皮膚癌是基底細胞癌。

【0111】 “患者”包括爬蟲類患者、鳥類患者以及較佳哺乳動物（特別是人類）患者。

【0112】 根據本發明，本發明化合物較佳以呈一種或多種藥學上可接受的劑型的包含一種或多種化合物的藥物製劑的形式局部地或全身地，例如口服、靜脈內或動脈內（包括通過血管內和其他血管周圍裝置/劑型（例如，支架）、肌內、皮膚、皮下、透黏膜（例如，舌下或經頰）、經直腸、陰道內、透皮、經鼻、經肺（例如，經氣管或經支氣管），較佳外用地，或通過任何其他腸胃外途徑給予。

【0113】 當待治療的病症是鼻炎或由氣道的病毒感染（例如上呼吸道感染，諸如普通感冒和流感）引起的炎症時，通過吸入（例如，經鼻）給予是特別有用的。

【0114】 當待治療的病症是COPD或IPF時，經肺給予是特別有用的。外用給藥形式可以通過產生包含活性成分的噴霧劑來增強，例如通過使用粉末氣霧劑或通過水霧（aqueous mist）的方式使用適當的霧化技術或設備（諸如噴霧器）來增強。

【0115】 當待治療的病症是痔瘡或潰瘍性結腸炎時，經肛門直腸給予是特別有用的，使用適當的遞送手段，諸如待注射的泡沫溶液或栓劑。

【0116】 還可以借助本領域技術人員已知的標準延遲或延長釋放包衣技術，通過腸胃外並且特別是通過經口遞送來實現至下胃腸道的給予。具體地，可以靶向上腸或下腸的不同部分。例如，也可以通過最初經口或腸胃外給予的靶向結腸的藥物遞送裝置來實現結腸給予。

【0117】 本發明化合物的較佳遞送方式包括以適合於施用至皮膚和/或適當的黏膜表面的適當的（例如，藥學上可接受的和外用可接受的）媒劑和/或可商購的調配物外用至炎症部位（例如，黏膜（包括口腔黏膜和/或鼻黏膜、肺、肛門直腸區域和/或結腸），或更佳皮膚），但還可以包括口服、靜脈內、皮膚或皮下、經鼻、肌內、腹膜內或經肺遞送。

【0118】 本發明化合物通常將以一種或多種例如與（例如，藥學上可接受的）佐劑、稀釋劑或載體混合的藥物調配物的形式給予，所述形式可以適當考慮預期的給予途徑（例如，外用至相關黏膜（包括肺）或較佳皮膚）和標準藥用或其他（例如，美容）實踐來選擇。此類藥學上可接受的載體可以是對活性化合物化學惰性的，並且在使用條件下可以無有害副作用或毒性。此類藥學上可接受的載體還可以賦予活性成分的立即釋放或調節釋放。

【0119】 合適的藥物調配物可以是可商購的，或者在其他方面根據文獻中描述的技術來製備，所述文獻例如 *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 第22版、Pharmaceutical Press (2012) and *Martindale – The Complete Drug Reference*, 第38版、Pharmaceutical Press (2014) 及其中提及的檔案，將所有所述檔案的相關公開內容合併通過引用特此併入。在其他方面，技術人員可以使用常規技術非進步性地實現包含本發明化合物的合適調配物的製備。

【0120】 本發明化合物可以呈諸如乳液、懸浮液和/或溶液的水性調配物（例如，（視需要）緩衝的水性調配物（例如，溶液），諸如含生理鹽水的調配物（例如，溶液）、含磷酸鹽的調配物（例如，溶液）、含乙酸鹽的調配物（例如，溶液）或含硼酸鹽的調配物（例如，溶液））或凍乾粉末的形式。

【0121】 可以將活性成分進一步和/或在替代方案中與適當的賦形劑組合以製備：

- 凝膠調配物（對於所述凝膠調配物，合適的凝膠基質材料包括纖維素衍生物、卡波姆（carbomer）和海藻酸鹽、西黃蓍膠（gummi tragacanthae）、明膠、果膠、角叉菜膠、結蘭膠（gellan gum）、澱粉、黃原膠、陽離子瓜爾膠、瓊脂、非纖維素多糖、糖類（諸如葡萄糖）、甘油、丙二醇、乙烯基聚合物、丙烯酸樹脂、聚乙烯醇、羧乙烯基聚合物、以及特別是透明質酸）；
- 洗劑（對於所述洗劑，合適的基質材料包括纖維素衍生物、甘油、非纖

維素多糖、不同分子量的聚乙二醇、和丙二醇)；

- 糊劑或軟膏（對於所述糊劑或軟膏，合適的糊劑基質材料包括甘油、凡士林、石蠟、不同分子量的聚乙二醇等）；

- 乳膏或泡沫（對於所述乳膏或泡沫，合適的賦形劑（例如，發泡劑）包括羥丙基甲基纖維素、明膠、不同分子量的聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉、脂肪醇聚氧乙烯醚磺酸鈉、玉米麩質粉和丙烯醯胺）；

- 粉末氣霧劑（對於所述粉末氣霧劑，合適的賦形劑包括甘露醇、甘胺酸、糊精、右旋糖、蔗糖、乳糖、山梨糖醇和聚山梨酸酯，例如，乾粉吸入劑）；和/或

- 液體，例如用於口服使用或用於吸入的水（氣霧劑）噴霧劑（對於所述液體，合適的賦形劑包括黏度調節劑，諸如透明質酸、糖類（諸如葡萄糖和乳糖）、乳化劑、緩衝劑、醇、水、防腐劑、甜味劑、調味劑等）；

- 可注射溶液或懸浮液（所述可注射溶液或懸浮液可以是水性的或是其他方面的，並且對於所述可注射溶液或懸浮液，合適的賦形劑包括溶劑和共溶劑、增溶劑、潤濕劑、懸浮劑、乳化劑、增稠劑、螯合劑、抗氧化劑、還原劑、抗微生物防腐劑、緩衝劑和/或pH調節劑、填充劑、保護劑和張力調節劑）。

【0122】 適當時，此類調配物還可以包含保濕劑，諸如丙三醇、甘油、聚乙二醇、海藻糖、丙三醇、礦脂、石蠟油、矽油、透明質酸及其鹽（例如，鈉鹽和鉀鹽）、辛酸（octanoic/caprylic）甘油三酯等；和/或抗氧化劑，諸如維生素和麩胱甘肽；和/或pH調節劑，諸如酸、鹼和pH緩衝劑。此外，可以包含表面活性劑/乳化劑，諸如十六烷醇（鯨蠟醇）、脂肪酸（例如，硬脂酸）、十二烷基硫酸鈉（月桂基硫酸鈉）、脫水山梨糖醇酯（例如，脫水山梨糖醇硬脂酸酯、脫水山梨糖醇油酸酯等）、單醯基甘油酯（諸如單硬脂酸甘油酯）聚乙氧基化醇、聚乙烯醇、多元醇酯、聚氧乙烯烷基醚（例如，聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯）、聚

氧乙萵麻油衍生物、乙氧基化脂肪酸酯、聚氧甘油酯、月桂基二甲基氧化胺、膽鹽（例如，去氧膽酸鈉、膽酸鈉）、磷脂、N,N-二甲基十二烷基胺-N-氧化物、十六烷基三甲基溴化銨、泊洛沙姆、卵磷脂、固醇（例如，膽固醇）、糖酯、聚山梨酸酯等；防腐劑，諸如苯氧基乙醇、乙基己基甘油等；以及增稠劑，諸如丙烯醯基二甲基牛磺酸酯/VP共聚物。具體地，特別是在乳膏調配物中，可以包含硬脂酸、單硬脂酸甘油酯、十六烷醇、脫水山梨糖醇硬脂酸酯、鯨蠟醇、辛酸/癸酸甘油酯等。

【0123】 本發明化合物以及包含它們的（例如，藥物）調配物（例如，如上所述的水溶液、凝膠、乳膏、軟膏、洗劑、泡沫、糊劑和/或乾粉）可以進一步與適當的基質材料組合以製備用於施用在生物表面（諸如皮膚或黏膜表面）上的敷料或治療性貼劑。因此，可以使用此類調配物浸漬基質材料，諸如紗布、非織造布或絲質紙（silk paper）。可替代地，治療性貼劑可以是例如OK繃、面膜、眼膜、手膜、腳膜等。

【0124】 凡士林可用於將此類敷料施用至傷口，但我們還已發現，可以將基於PEG（例如，PEG 400）的軟膏與基質材料組合以製備敷料，而無需使用凡士林。

【0125】 本發明化合物可以通過懸浮液、乾粉或溶液的方式吸入給予。合適的吸入裝置包括加壓計量劑量吸入器（pressurized metered-dose inhaler, pMDI）（所述加壓計量劑量吸入器可以是手動致動的或呼吸致動的，並且可以用或不用標準間隔器裝置來進行使用）、乾粉吸入器（DPI）（所述乾粉吸入器可以是單劑量的、多劑量的和動力輔助的）、以及軟霧吸入器（SMI）或噴霧器（其中以使用例如pMDI遞送的噴霧劑慢的速度遞送在細霧中的氣霧劑藥物）。

【0126】 在pMDI中，本發明化合物可以作為分佈在推進劑（例如，與賦形劑一起的HFA，所述賦形劑諸如甘露醇、乳糖、山梨糖醇等）中的微粒化顆

粒的加壓懸浮液或作為乙醇溶液被給予以便每次致動遞送一個或多個在約20 μL 與約100 μL 之間的計量劑量。可以通過手動（例如，按壓）或通過吸入（呼吸致動）來進行致動，其中涉及由彈簧驅動的流量觸發系統。

【0127】 在DPI中，本發明化合物可以以在膠囊內的微粒化藥物顆粒（尺寸在約1 μm 與約5 μm 之間）（單獨地或與較大顆粒尺寸的無活性賦形劑（例如，甘露醇）共混）的形式給予，所述膠囊可以預裝載或手動裝載到裝置中。從DPI吸入可以解聚藥物顆粒並且將其在氣道內分散。

【0128】 在SMI中，本發明化合物可以作為溶液儲存在裝載到裝置中的盒內。彈簧可以將劑量釋放到微型泵中，使得當按鈕被按壓時釋放所述劑量，從而釋放出藥物溶液的噴射流。

【0129】 也可以使用各種噴霧器來給予呈氣霧化溶液的細霧的形式の本發明化合物。噴霧器可以包括呼吸增強型射流噴霧器（其中，在壓縮機的輔助下，空氣流移動經過射流（jet），使藥物溶液被氣霧化）；呼吸致動型射流噴霧器（其中，在患者吸入後，在壓縮機的輔助下，空氣流移動經過管，使藥物溶液被氣霧化）；超聲噴霧器（其中壓電晶體振動，通過加熱導致氣霧化，從而導致噴霧）；振動網噴霧器（其中壓電晶體使網板振動，導致氣霧化以給出非常細的液滴，而在噴霧過程中溶液的溫度不顯著變化）。

【0130】 根據本發明的另外方面，提供了一種用於製備如本文所定義的藥物組合物/調配物的方法，所述方法包括使如上文所定義的本發明化合物與如上文所定義的一種或多種藥學上可接受的賦形劑關聯。

【0131】 還可以在治療中使本發明化合物與一種或多種生長因子組合，所述生長因子選自血小板型生長因子（包括血小板衍生的生長因子，PDGF）；骨肉瘤衍生的生長因子（ODGF）、表皮生長因子（EGF）、轉形生長因子（TGF α 和TGF β ）、纖維母細胞生長因子（ α FGF、 β FGF）、胰島素樣生長因子（IGF-I、

IGF-II)、神經生長因子 (NGF)、介白素型生長因子 (IL-1、IL-1、IL-3)、促紅血球生成素 (EPO)、和群落刺激因子 (CSF)。

【0132】 根據本發明的另外方面，提供了一種 (例如，藥物) 組合物，其包含本發明化合物和一種或多種藥學上可接受的賦形劑，諸如佐劑、稀釋劑或載體。較佳的調配物適合於局部施用至例如黏膜 (包括口腔黏膜和/或鼻黏膜、肺、肛門直腸區域和/或結腸) 或更佳皮膚，並且因此包含外用可接受的佐劑、稀釋劑或載體。

【0133】 因此，進一步提供了適用於、調適於和/或包裝並且呈現為外用給藥 (例如，至黏膜，包括口腔黏膜和/或鼻黏膜、肺、肛門直腸區域和/或結腸，或較佳至皮膚) 的包含本發明化合物的藥物組合物，以及此類調配物在通過將所述調配物直接外用給藥 (例如，至黏膜，包括口腔黏膜和/或鼻黏膜、肺、肛門直腸區域和/或結腸，或較佳至皮膚) 的方式治療包含炎症的病狀、炎性病狀和/或以炎症為特徵 (例如，作為症狀) 的病症中的用途。

【0134】 關於本發明的這個方面，為避免疑義，包含本發明化合物的外用調配物可用於本文所述任何和所有病症，包括 (如上文提及、定義或描述的) 在任何和所有炎性病狀的治療中和/或在任何和所有的以炎症為特徵的病狀的治療中治療炎症。類似地，可提及的包含本發明化合物的外用調配物包括本文提及、定義或描述的那些中的任何和全部。將本文相關公開內容的任何和全部通過與本發明的此方面結合的方式引用特此併入。

【0135】 包含本發明化合物的外用 (例如，基於液體或基於 (例如，水性) 溶液的調配物可以特別用於傷口恢復，並且可以減輕與傷口本身和傷口治癒過程相關的疼痛 (包括隱痛) 以及特別是瘙癢症/瘙癢。包含本發明化合物的此類外用調配物可以特別用於預防和/或抑制體液從傷口滲出，特別是在急性炎症階段，例如在遭受燒傷或傷口後的最初48小時內。這可以預防感染和其他生理反

應的風險。包含本發明化合物的此類外用調配物還可以特別用於預防和/或抑制結疤和黑色素沉著（見上），無論是否與傷口或其他方面相關。

【0136】 活性成分的給予可以是連續的或間歇的。給予方式還可以通過給予的時機和頻率來確定，但是在炎症的治療性治療的情況下還取決於病症的嚴重程度。

【0137】 取決於待治療的病狀和患者以及給予途徑，可以以不同的治療有效劑量向有此需要的患者給予本發明化合物。

【0138】 類似地，調配物中活性成分的量將取決於待治療的病症的嚴重程度以及患者，但是可以由技術人員確定。

【0139】 在任何情況下，醫療從業者或其他技術人員將能夠常規確定實際劑量，所述實際劑量將是最適合於個體患者的，這將取決於病症的嚴重程度和給予途徑。本文提及的劑量是平均情況的例示；當然可存在其中較高或較低的劑量範圍是理所當然的單獨情況並且它們在本發明的範圍內。

【0140】 可以在每天一次與四次之間（例如，三次）給予劑量。

【0141】 在所有情況下以游離（非鹽）化合物計算，本發明化合物在水溶液產品中的適當濃度可以為約0.01 mg/mL（例如，約0.1 mg/mL）至約15.0 mg/mL。

【0142】 在所有情況下以游離（非鹽）化合物計算，本發明化合物的適當外用劑量在約0.05 μg 至約50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 處理面積，諸如約0.1 μg （例如，約0.5 μg ）至約20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 處理面積，包括約1 μg 至約10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 處理面積，諸如約5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 處理面積的範圍內。

【0143】 用於經鼻給予（例如，通過吸入）的本發明化合物的適當劑量在約0.01 μg 至約2000 mg，例如在約0.1 μg 至約500 mg之間或在1 μg 至約100 mg之間的範圍內。可提及的用於經鼻給予的具體劑量包括在約10 μg 至約1 mg之間，特別是約0.1 mg（即，約100 μg ）的劑量。已經發現在與鼻通道和黏膜的炎症相

關的病症（諸如鼻炎（例如，過敏性鼻炎））的治療中，每天經鼻給予約0.1 mg 本發明化合物是特別有效的。

【0144】 用於經肺給予（例如，通過吸入）的本發明化合物的適當劑量在約0.01 µg至約2000 mg，例如在約0.1 µg至約500 mg之間或在1 µg至約100 mg之間的範圍內。可提及的用於經肺給予的具體劑量包括在約10 µg至約10 mg之間，特別是約0.6 mg（即，60 µg）至6 mg的劑量（例如用於治療COPD或特發性肺纖維化）。

【0145】 我們優選的是，包含本發明化合物的調配物的pH值在約1.0至約9.0（例如，約3.0至約8.0）的範圍內。

【0146】 在任何情況下，在本發明的上下文中，給予哺乳動物，特別是人的劑量應足以在合理的時間範圍內在哺乳動物中產生治療反應（如上文所述）。本領域技術人員會認識到，確切劑量和組成以及最適當的遞送方案的選擇也將尤其受以下者影響：調配物的藥理特性，所治療病症的性質和嚴重程度，和接受者的身體狀況和精神敏銳度，以及待治療的患者的年齡、狀況、體重、性別和反應，和疾病的階段/嚴重程度，以及患者之間的遺傳差異。

【0147】 在本文所述用途和方法中，本發明化合物還可與一種或多種可用於治療炎症和/或炎性病狀的活性成分（其他抗炎劑）組合。因此，此類患者也可能（和/或已經）正在接受基於給予一種或多種此類其他活性成分的療法，我們將所述療法意指為在用本發明化合物治療之前、同時和/或之後接受處方劑量的一種或多種本文提及的那些活性成分。

【0148】 可在炎症的治療中與本發明化合物組合使用的此類抗炎劑包括可用於治療炎症和/或以炎症作為其症狀之一為特徵的疾病的治療劑。取決於待治療的病症，此類抗炎劑可以包括NSAID、白三烯受體拮抗劑（例如，孟魯司特本身）、皮質類固醇、止痛劑和某些酶（諸如胰蛋白酶），例如如下文所述。

也可以將本發明化合物與白三烯B4 (LTB4) 組合。

【0149】 在此上下文中，本發明化合物還可以與一種或多種貽貝黏附蛋白 (MAP) 組合用於治療炎症，所述貽貝黏附蛋白包括可能來源於自貽貝物種 (諸如紫貽貝 (*Mytilus edulis*) (藍貽貝)) 的任何黏附蛋白，包括來源於或可能來源於貽貝的全長蛋白質，包括所有亞型，諸如膠原蛋白pre-COL-P、pre-COL-D和pre-COL-NG、貽貝足基質蛋白PTMP和DTMP，以及更佳mfps或mefps (諸如mefp-2、mefp-3、mefp-4、mefp-5、mefp-6，以及尤其mefp-1)，並且包括這些蛋白質 (諸如mefps) 中的任何的混合物或組合。天然存在的MAP可以例如通過混合吸附色譜法 (參見中國專利號ZL200710179491.0)、通過羧甲基離子交換色譜法 (參見中國專利號ZL200710179492.5) 和/或通過鹽析和透析 (中國專利號ZL200910087567.6) 來製備。MAP的商業來源包括USUN Bio Co. (中國；作為MAP MedicalDevice®出售)、BD Biosciences (美國)、Kollodis (韓國) 和Biopolymer (瑞典)。可替代地，可以使用已知的重組DNA方法來生產MAP。

【0150】 MAP的衍生物 (例如，藥學上可接受的衍生物) 也可以與本發明化合物組合，並且包括分子量例如在約500 Da至約2,000 Da的範圍內 (例如，約1,500 Da，諸如約1,200 Da，包括約800 Da) 的化合物。此類衍生物還可以包括包含與在天然存在的MAP中已鑒定的序列相同的或作為其 (例如，次要) 變體 (如上文所定義) 的胺基酸序列的其他化合物，並且所述其他化合物可以通過化學方法和/或生物學方法 (例如，天然存在的MAP的化學修飾或直接合成) 來合成。

【0151】 例如，如上文所討論，分離的具有以下序列的十肽化合物：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (mefp-1 十肽，SEQ ID No: 4)；

和

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (SEQ ID No: 12)

是可與本發明化合物組合的藥學上可接受的低分子量MAP衍生物。

【0152】 可與本發明化合物組合的其他較佳試劑包括LTB₄（用於治療傷口和燒傷）、孟魯司特（通常用於治療炎症）和胰蛋白酶（用於治療與例如病毒感染相關的黏膜炎症）。

【0153】 本發明化合物還可以與其他治療劑組合，所述其他治療劑在被給予時已知會產生作為副作用的炎症。

【0154】 當本發明化合物可以以這種方式與其他治療劑“組合”時，可以在相同調配物中一起給予或者在不同調配物中分開（同時或順序地）給予活性成分。

【0155】 此類組合產品提供用於本發明化合物與其他治療劑的組合給予，並且因此可以呈現為分開的調配物，其中這些調配物中的至少一種包含本發明化合物並且至少一種包含其他治療劑，或者可以呈現（即，調配）為組合製劑（即，呈現為包含本發明化合物和其他治療劑的單一調配物）。

【0156】 因此，進一步提供了：

(1) 一種藥物調配物，其包含本發明化合物；另一種抗炎劑，或已知會產生作為副作用的炎症的藥劑；以及藥學上可接受的賦形劑（例如，佐劑、稀釋劑或載體），所述調配物在下文中被稱為“組合製劑”；和

(2) 一種組件套組（kit of parts），其包括以下組分：

(A) 包含與藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載體混合的本發明化合物的藥物調配物；和

(B) 包含與藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載體混合的另一種抗炎劑或已知會產生作為副作用的炎症的藥劑的藥物調配物，

所述組分 (A) 和 (B) 各自以適合於和彼此組合給予的形式提供。

【0157】 在本發明的另外方面，提供了一種用於製備如上文所定義的組合

製劑的方法，所述方法包括使本發明化合物、其他抗炎劑或已知會產生作為副作用的炎症的藥劑、和至少一種（例如，藥學上可接受的）賦形劑關聯。

【0158】 在本發明的另外方面，提供了一種用於製備如上文所定義的組件套組的方法，所述方法包括使組分 (A) 和 (B) 關聯。如本文所用，對關聯的提及將意指使兩種組分適合於和彼此組合給予。

【0159】 因此，關於通過使兩種組分彼此“關聯”的如上文所定義的用於製備組件套組的方法，我們包括，所述組件套組的兩種組分可以：

(i) 作為分開的調配物（即，彼此獨立）來提供，所述分開的調配物隨後被放在一起以用於在組合療法中彼此組合使用；或者

(ii) 一起包裝並且呈現為“組合包”的分開組分以用於在組合療法中彼此組合使用。

【0160】 因此，進一步提供了一種組件套組，其包括：

(I) 本文所定義的組分 (A) 和 (B) 之一；以及

(II) 將所述組分與這兩種組分中的另一種組合使用的說明。

【0161】 為了提供重複給藥，本文所述組件套組可以包括多於一種包含適當量/劑量的本發明化合物的調配物，和/或多於一種包含適當量/劑量的另一種抗炎劑的調配物。如果存在多於一種調配物（包含任一種活性化合物），則此類調配物在化合物的劑量、一種或多種化學組成和/或一種或多種物理形式的方面可以相同或者也可以不同。

【0162】 關於如本文所述組件套組，我們將“與.....組合給予”意指為，在相關病症的治療過程中順序地、分開地和/或同時地給予包含本發明化合物和其他抗炎劑的相應調配物。

【0163】 因此，關於根據本發明的組合產品，術語“與.....組合給予”包括，組合產品的兩種組分（本發明化合物和其他抗炎劑）被一起或在時間上足夠接

近地給予（視需要重複地），以使患者在相關病症的治療過程中能夠受到有益作用，所述有益作用大於在如果在相同治療過程中在不存在另一種組分的情況下單獨給予（視需要重複地）包含本發明化合物的調配物或包含另一種藥劑的調配物的情況。對組合是否提供關於具體病症以及在其治療過程中的更大有益作用的確定將取決於待治療或預防的病症，但是可以由技術人員常規地實現。

【0164】 此外，在根據本發明的組件套組的上下文中，術語“與.....組合”包括，兩種調配物之一可以在給予另一種組分之前、之後和/或同時被給予（視需要重複地）。當在此上下文中使用時，術語“同時給予”和“與.....同時給予”包括，個別劑量的本發明的相關化合物和其他抗炎劑在彼此的48小時（例如，24小時）內被給予。

【0165】 無論在本文何處（例如，在諸如活性成分的濃度和/或劑量、分子量或pH的量的上下文中）使用詞語“約”時，應意識到，此類變數是近似的並且因此可以相對於本文指定的數字變化 $\pm 10\%$ ，例如 $\pm 5\%$ 並且較佳 $\pm 2\%$ （例如， $\pm 1\%$ ）。在這方面，術語“約10%”意指例如關於數字10的 $\pm 10\%$ ，即，在9%與11%之間。

【0166】 本發明化合物具有以下優點：它們可用於多種以炎症為特徵的病症，無論所述病症是器官炎性疾病本身或者是與炎症相關的或以炎症為特徵的（例如，傷口、燒傷或病毒感染）。

【0167】 本文所述用途和方法還可以具有以下優點：在上文提及的病症的治療中，相比於無論用於治療炎症、炎性病狀或以炎症作為症狀為特徵的病狀（包括傷口）或者其他方面的在先前技術中已知的類似化合物或方法（治療），它們可以對於醫師和/或患者而言更方便，更大功效，更低毒性，具有更廣泛的活性範圍，更有效力，產生更少副作用，或者它/它們可具有其他有用的藥理特性。

【圖式簡單說明】

【0168】 通過以下實施例說明本發明，其中，對於包括本發明化合物在內的各種化合物，圖1示出了在小鼠耳腫脹模型中的腫脹率；圖2示出了Hyp含量（並且因此示出了恢復程度），並且圖3示出了在急性傷口小鼠模型中，傷口組織中的血管內皮生長因子和轉形生長因子- $\beta 1$ 的水平；圖4示出了未治癒傷口率，圖5示出了皮膚再生，並且圖6示出了在糖尿病傷口小鼠模型中的纖維母細胞增殖得分；圖7示出了剩餘傷口面積相比於初始傷口的比率，圖8至圖11示出了在各種傷口治癒標記（分別為皮膚再生、纖維母細胞增殖、炎症和Masson染色）方面的組織病理分析結果，並且圖12示出了在另外的糖尿病傷口模型中不同組中的水腫程度；圖13和圖17二者示出了本發明化合物對在另外的小鼠耳腫脹模型中由急性炎症引起的水腫的作用；圖14示出了在另外的急性傷口小鼠模型中的未治癒傷口率；圖15示出了在小鼠耳腫脹模型中本發明化合物與已知抗炎類固醇之間的比較；並且圖16示出了在小鼠肺損傷模型中，對於本發明的不同化合物，肺組織中的圖1 IL-1 β 含量。

【實施方式】**實施例****實施例1**

孟魯司特苯乙炔-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（即，在N-末端處與胺基酸SEQ ID No: 12共價鍵合的孟魯司特苯乙炔）的合成

【0169】 為了合成3 mmol肽SEQ ID No: 12，遵循以下程序。

【0170】 將Fmoc-Lys-Boc-Wang樹脂（9.15 g，GLS180322-41301，GL Biochem，中國上海）裝載到玻璃反應管柱中。

【0171】 將二氯甲烷 (DCM, 200 mL; Shandong Jinling Chemical Industry Co Ltd, 中國山東) 添加到所述管柱中並且允許將樹脂浸泡約半小時。然後通過真空過濾除去DCM。

【0172】 將樹脂用*N,N*-二甲基甲醯胺 (DMF, 200 mL; Shandong Shitaifeng Fertilizer Industry Co Ltd, 中國山東) 洗滌3次。

【0173】 將在DMF中的20%哌啶溶液 (200 mL; Shandong Shitaifeng Fertilizer Industry Co Ltd, 中國山東) 作為脫保護溶液添加並且反應20分鐘。然後通過真空過濾除去溶液並且將管柱用DMF洗滌六次。

【0174】 將Fmoc-Tyr(tBu)-OH (4.14 g; GLS170916-36901, GL Biochem, 中國上海) 和2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基胺鎢四氟硼酸鹽 (TBTU, 2.89 g; GLS170805-00705, GL Biochem, 中國上海) 添加到樹脂中。將DMF (150 mL) 添加到反應管柱中, 接著添加*N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA, 2.33 g; Suzhou Highfine Biotech Co. Ltd, 中國江蘇)。30分鐘後在樹脂中檢測到顏色反應, 表明反應完成。通過真空過濾除去溶劑。

【0175】 重複上述偶合步驟以偶合相同量 (按莫耳計) 的剩餘胺基酸: Fmoc-Thr(tBu)-OH 、 Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH 、 Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH 、 Fmoc-Tyr(tBu)-OH 、 Fmoc-Ser(tBu)-OH 、 Fmoc-Pro-OH 、 Fmoc-Lys(Boc)-OH 和 Fmoc-Ala-OH。

【0176】 最後, 將孟魯司特 (5.47 g; MedChemExpress, MCE中國, 中國上海) 添加到樹脂中。然後在15分鐘後排乾液體並且用DMF、DCM和甲醇各分別洗滌管柱3次。

【0177】 添加91.5 mL (即, 10 mL/克樹脂) 裂解劑以浸沒與樹脂結合的含肽化合物, 所述裂解劑由95%三氟乙酸 (TFA)、2.5%水和2.5%三異丙基矽烷 (Tis) 構成。在裂解過程中, 側鏈也被脫保護。裂解後, 通過過濾除去固體支

持物並且在減壓下濃縮濾液。用乙醚沉澱裂解的肽並且凍乾以產生600 mg粗標題化合物。

【0178】 將1 mg粗產物溶解於1 mL乙腈和水的混合物（1：3）中，並且使用P3000A HPLC泵和LC3000半製備設備（製備管柱型號：GS-120-10-C18-AP 30 mm；Beijing Chuangxintongheng Science & Technology Co., Ltd.，中國北京）進行檢測。計算適當的洗脫梯度並且使用LCMS（分析管柱型號：GS-120-5-C18-BIO，4.6*250 mm；檢測：在220 nm處的UV；溶劑A：在MeCN中的0.1% TFA，溶劑A：在水中的0.1% TFA；流速：1.0 mL/min；體積：10 μ L）在11.035處檢測目標峰。

【0179】 將粗化合物使用陰離子交換樹脂脫鹽，進行分析並且冷凍乾燥。純化後獲得大約50 mg純化的肽，將其重新測試以進行確認。

【0180】 *MS: m/z 866.90 [$M+2H$]²⁺。*

【0181】 基於可用的和本文呈現的特徵資料，應理解，通過本實施例製備的化合物是以上鑒定為標題化合物的化合物。另外，實施例1中製備的化合物是本發明化合物，其中在式I的化合物中，*n*為0並且式I的化合物在N-末端處與胺基酸SEQ ID No: 12共價鍵合。在任何情況下，實施例1的化合物在下文稱為“化合物A”。

實施例2

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys(孟魯司特苯乙炔)(即，在C-末端Lys上與胺基酸SEQ ID No: 4共價鍵合的孟魯司特苯乙炔)的合成

【0182】 在Wang樹脂上從Fmoc-Lys(Dde)-OH（CAS號：150629-67-7）開始，使用與上面實施例1中所述程序類似的程序。

【0183】 添加在DMF中的25%哌啶溶液（200 mL；Shandong Shitaifeng

Fertilizer Industry Co Ltd，中國山東）以除去保護性Fmoc基團。

【0184】 添加第二受保護的胺基酸Fmoc-DOPA(縮丙酮化合物)-OH，以及TBTU和DIPEA，直至反應完成。

【0185】 重複上述偶合步驟以偶合相同量（按莫耳計）的剩餘胺基酸：Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH和Fmoc-Ala-OH。

【0186】 將肽基-樹脂放置於燒瓶中並且用在DMF中的2%脒一水合物（25 mL/g）處理。塞住燒瓶並且將混合物在室溫下靜置3分鐘。然後用DMF洗滌樹脂。將孟魯司特（5.47 g；MedChemExpress，MCE中國，中國上海）與TBTU和DIPEA一起添加到樹脂中並且使混合物反應1小時。

【0187】 將受保護的肽基-樹脂用91.5 mL裂解劑（95% TFA、2.5%水和2.5% Tis的混合物）處理1小時。裂解後，通過過濾除去固體支持物並且在減壓下濃縮濾液。用乙醚沉澱裂解的肽並且凍乾以產生大約600 mg粗標題化合物。

【0188】 純化後，獲得50 mg純產物。

【0189】 *MS: m/z 875.75 $[M+2H]^{2+}$ 。*

【0190】 基於可用的和本文呈現的特徵資料，應理解，通過本實施例製備的化合物是以上鑒定為標題化合物的化合物。另外，實施例2中製備的化合物是本發明化合物，其中在式I的化合物中，*n*為0並且式I的化合物在C-末端Lys上與胺基酸SEQ ID No: 4共價鍵合。在任何情況下，實施例2的化合物在下文稱為“化合物B”。

實施例3

孟魯司特苯乙烯-Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（即，在N-末端處與

胺基酸SEQ ID No: 13共價鍵合的孟魯司特苯乙炔)的合成

【0191】 在Wang樹脂上從Fmoc-Lys(Dde)-OH (CAS號: 150629-67-7)開始, 使用與下面實施例4中所述程序類似的程序。

【0192】 添加在DMF中的25%哌啶溶液 (200 mL; Shandong Shitaifeng Fertilizer Industry Co Ltd, 中國山東) 以除去保護性Fmoc基團。

【0193】 添加第二受保護的胺基酸 Fmoc-Tyr(tBu)-OH (GLS170916-36901, GL Biochem, 中國上海), 以及ByBOP和DIPEA, 直至反應完成。

【0194】 重複上述偶合步驟以偶合相同量 (按莫耳計) 的剩餘胺基酸: Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-pSer(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH和Fmoc-Ala-OH。

【0195】 將肽基-樹脂放置於燒瓶中並且用在DMF中的2%胍一水合物 (25 mL/g) 處理。塞住燒瓶並且將混合物在室溫下靜置3分鐘。然後用DMF洗滌樹脂。將孟魯司特 (1.8 g; MedChemExpress, MCE中國, 中國上海) 與TBTU和DIPEA一起添加到樹脂中並且使混合物反應1小時。

【0196】 添加裂解劑 (10 mL/克樹脂) 以浸沒與樹脂結合的含肽化合物, 所述裂解劑由95%三氟乙酸 (TFA)、2.5%水和2.5%三異丙基矽烷 (Tis) 構成。在裂解過程中, 側鏈也被脫保護。裂解後, 通過過濾除去固體支持物並且在減壓下濃縮濾液。用乙醚沉澱裂解的肽並且凍乾以產生1.4 g粗肽。

【0197】 將1 mg粗產物溶解於1 mL乙腈和水的混合物 (1:3) 中, 並且使用P3000A HPLC泵和LC3000半製備設備 (製備管柱型號: GS-120-10-C18-AP 30 mm; Beijing Chuangxintongheng Science & Technology Co., Ltd., 中國北京) 進行檢測。計算適當的洗脫梯度並且用LCMS (分析管柱型號: GS-120-5-C18-BIO,

4.6*250 mm) 檢測目標峰。

【0198】 將粗化合物使用陰離子交換樹脂脫鹽，進行分析並且冷凍乾燥，將其重新測試以進行確認。

【0199】 純化後，獲得98 mg純產物（從粗產物中產率為大約7%）。

【0200】 *MS: m/z 907.3 [M+2H]²⁺。*

【0201】 基於可用的和本文呈現的特徵資料，應理解，通過本實施例製備的化合物是以上鑒定為標題化合物的化合物。另外，實施例3中製備的化合物是本發明化合物，其中在式I的化合物中，*n*為0並且式I的化合物在N-末端處與胺基酸SEQ ID No: 13共價鍵合。在任何情況下，實施例3的化合物在下文稱為“化合物C”。

實施例4

Ala-Lys(孟魯司特苯乙炔)-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys(孟魯司特苯乙炔)（即，經由Lys殘基與胺基酸SEQ ID No: 12共價鍵合的兩個孟魯司特苯乙炔分子）的合成

【0202】 為了合成1 mmol肽SEQ ID No: 12，遵循以下程序。

【0203】 將在Wang樹脂上的Fmoc-Lys(Dde)-OH（CAS號：150629-67-7）（3 g，GL Biochem，中國上海）裝載到玻璃反應管柱中。

【0204】 將二氯甲烷(DCM, 60 mL; Shandong Jinling Chemical Industry Co Ltd，中國山東)添加到所述管柱中並且允許將樹脂浸泡約半小時。然後通過真空過濾除去DCM。

【0205】 將樹脂用*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF, 60 mL; Shandong Shitaifeng Fertilizer Industry Co Ltd，中國山東)洗滌3次。

【0206】 將在DMF中的20%哌啶溶液（30 mL; Shandong Shitaifeng

Fertilizer Industry Co Ltd，中國山東）作為脫保護溶液添加並且反應20分鐘。然後通過真空過濾除去溶液並且將管柱用DMF洗滌六次。

【0207】 將Fmoc-Tyr(tBu)-OH（1.4 g；GLS170916-36901，GL Biochem，中國上海）和苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶基磷六氟磷酸鹽（ByBOP，1.56 g；Suzhou Highfine Biotech Co. Ltd，中國江蘇）添加到樹脂上，接著添加DIPEA（1 mL；Suzhou Highfine Biotech Co. Ltd，中國江蘇）。30分鐘後在樹脂中檢測到顏色反應，表明反應完成。通過真空過濾除去溶劑。

【0208】 重複上述偶合步驟以偶合相同量（按莫耳計）的剩餘胺基酸：Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Lys(Dde)-OH和Boc-Ala-OH。

【0209】 將肽基-樹脂放置於燒瓶中並且用在DMF中的2%胍一水合物（25 mL/g）處理。塞住燒瓶並且將混合物在室溫下靜置3分鐘。然後用DMF洗滌樹脂。將孟魯司特（3.6 g；MedChemExpress，MCE中國，中國上海）與TBTU和DIPEA一起添加到樹脂中並且使混合物反應1小時。

【0210】 添加裂解劑（30 mL；10 mL/克樹脂）以浸沒與樹脂結合的含肽化合物，所述裂解劑由95%三氟乙酸（TFA）、2.5%水和2.5%三異丙基矽烷（Tis）構成。在裂解過程中，側鏈也被脫保護。裂解後，通過過濾除去固體支持物並且在減壓下濃縮濾液。用乙醚沉澱裂解的肽並且凍乾以產生1.6 g粗肽。

【0211】 將1 mg粗產物溶解於1 mL乙腈和水的混合物（1：3）中，並且使用P3000A HPLC泵和LC3000半製備設備（製備管柱型號：GS-120-10-C18-AP 30 mm；Beijing Chuangxintongheng Science & Technology Co., Ltd.，中國北京）進行檢測。計算適當的洗脫梯度並且用LCMS（分析管柱型號：GS-120-5-C18-BIO，4.6*250 mm）檢測目標峰。

【0212】 將粗化合物使用陰離子交換樹脂脫鹽，進行分析並且冷凍乾燥，將其重新測試以進行確認。從1.6 g粗肽中獲得20 mg純化的肽（純度為90%至95%）。

【0213】 *MS: m/z 762.2 $[M+3H]^{3+}$ 。*

【0214】 基於可用的和本文呈現的特徵資料，應理解，通過本實施例製備的化合物是以上鑒定為標題化合物的化合物。另外，實施例4中製備的化合物是本發明化合物，其中在式I的化合物中， n 為0並且式I的化合物經由Lys殘基與胺基酸SEQ ID No: 12共價鍵合。在任何情況下，實施例4的化合物在下文稱為“化合物D”。

實施例5

小鼠耳腫脹模型I

【0215】 將由Changzhou Cvens Experimental Animal Co. Ltd.提供的35隻6-8周齡並且平均體重為18-25 g的健康雄性BALB/c小鼠圈養並且護理約1周，然後進行實驗。圈養溫度為25°C-27°C，其中濕度為74%，12小時週期的光照與黑暗交替，並且自由獲取食物和水。將小鼠隨機分為7組，如下表1所述，其中每組5隻小鼠。

【0216】 每隻小鼠的左耳用作自體對照。將每隻小鼠的右耳通過各種不同的處理進行處理，如下表1所概述。將20 μ L二甲苯（Shanghai Aladdin Bio-Chem Technology Co., Ltd.，中國上海）施用於每隻小鼠的右耳的內側和外側二者。在約4分鐘內，耳開始腫脹。然後，將0.08 g每種研究治療劑或媒劑施用於每組的右耳。將小鼠放回它們的籠中。

【0217】 製造基於孟魯司特鈉的乳膏（Mon），所述乳膏由以下組分組成：孟魯司特鈉（200 mg；Arromax Pharmatech Co., Ltd，中國蘇州）、硬脂酸（2 g）、

單硬脂酸甘油酯 (2 g)、十六烷醇 (2 g)、甘油 (5 g) 和氫氧化鈉 (0.25 g) (均來自Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd, 中國上海); 丙烯醯基二甲基牛磺酸銨/VP共聚物 (0.13 g; Clariant Chemical (Guangzhou) Co., Ltd., 中國廣州); 苯氧基乙醇 (0.3 g) 和乙基己基甘油 (0.1 g) (二者均來自Shanghai Rayson Chemicals Co.,Ltd., 中國上海); 和純化水 (88.42 g)。

【0218】 將硬脂酸、單硬脂酸甘油酯和十六烷醇混合並且在攪拌下加熱至85°C直至混合物完全熔化。將丙烯醯基二甲基牛磺酸銨/VP共聚物、純化水和氫氧化鈉在85°C攪拌下混合以形成均勻的膠體懸浮液。然後在攪拌下將孟魯司特鈉、甘油、苯氧基乙醇和乙基己基甘油合併直至孟魯司特完全溶解。

【0219】 將共聚物/水混合物添加到含硬脂酸的混合物中，通過使用乳化設備快速攪拌五分鐘使其乳化。將所得乳液冷卻至55°C，在混合下添加含孟魯司特的混合物。允許將所得混合物冷卻至室溫以獲得成品。

【0220】 使用相同程序製造地塞米松乳膏(DEX)，不同之處在於用0.4 mg地塞米松 (Shanghai Aladdin Bio-Chem Technology Co., LTD, 中國上海) 替代孟魯司特。

【0221】 製造包含化合物A的凝膠 (“A凝膠”)，所述凝膠由以下組分組成：0.5 g化合物A粉末 (獲得自GL Biochem, 中國上海; 如上面實施例1中所述製備)、甲基纖維素 (2.2 g; Shandong Guangda Technology Development Co., Ltd., 中國山東)、甘油 (11 g) 和丙二醇11 g (二者均來自Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd.)、和純化水 (75.3 g)。

【0222】 將甲基纖維素和水混合在一起並且攪拌直至形成均勻的膠體懸浮液。然後，將化合物A粉末、甘油和丙二醇添加到甲基纖維素/水混合物中，並且將所得混合物快速攪拌5分鐘以獲得成品。

【0223】 通過與如上針對化合物A所述相同的方法製造基於

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys的凝膠（化合物1 (SEQ ID No: 12)；1.5 g；作為粉末獲得自中國上海GL Biochem並且是通過與上面實施例1中所述方法基本相同的方法製造的，其中在末端不偶合孟魯司特）（“1凝膠”）。

【0224】 下表1中的媒劑-1是不含活性成分的乳膏基體。下表1中的媒劑-2是不含活性成分的凝膠基體。二者均使用如上所述相同程序製造，其中不添加活性成分。

表1

組	藥物濃度	在右耳上給予藥物	藥物總量（μg/隻小鼠）
模型	/	二甲苯	/
媒劑-1	/	二甲苯+乳膏 不含API	/
媒劑-2	/	二甲苯+凝膠，不含API	/
DEX	10 μg/μL	二甲苯+Dex乳膏	400
Mon	5 mg/g	二甲苯+Mon乳膏	500
1凝膠	1.5 mg/g	二甲苯+化合物1凝膠	120
A凝膠	0.5 mg/g	二甲苯+化合物A凝膠	40

【0225】 40分鐘後通過頸脫位處死小鼠。切下左耳和右耳。使用直徑為8 mm的皮袋（Electron Microscopy Sciences，美國賓夕法尼亞州哈特菲爾德）從兩耳的相同部位取下耳碎片。記錄重量並且如下計算腫脹率：

腫脹率 = (右耳重量 - 左耳重量)/左耳重量 × 100%

並且結果在下表2和圖1中示出。

表2

模型	媒劑1	媒劑2	Dex乳膏	Mon乳膏	化合物1	化合物A
97.4	95%	97%	45%	38%	61.5%	55%
0.03	0.2	0.35	0.19	0.25	0.17	0.06

【0226】 以上結果顯示，兩種測試化合物均降低了二甲苯誘導的腫脹。

實施例6

急性傷口模型I

【0227】 由Changzhou Cvens Experimental Animal Co. Ltd提供6-8周齡雄性C57BL/6小鼠。在進行任何實驗之前，將小鼠在標準條件下（在恒定溫度或 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下，12小時週期的光照與黑暗交替）圈養並且用標準小鼠飲食與水飼餵持續約一周。

【0228】 使用腹膜內3%水合氯醛（Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.；1 mL/10 g體重）誘導全身麻醉。用嬰兒剃毛器剃除背部毛髮並且用乳膏脫毛。擦拭皮膚區域並且用75%醇滅菌兩次。

【0229】 使用直徑為18 mm的EMS皮膚活組織檢查打孔器（Electron Microscopy Sciences，郵政信箱550，賓夕法尼亞州哈特菲爾德工業路（Industry Road）1560號，PA 19440）在背部中線上製造圓形傷口。去除全厚度的皮膚並且深度到達筋膜。將傷口在不縫合的情況下敞開。

【0230】 從第0天到第7天每天一次，以50 μL /傷口外用給藥不同的藥物。給予模型組相同量的生理鹽水。本實驗中有7個組，包括56隻小鼠，如下表3所示。

【0231】 購買重組人表皮生長因子（rhEGF，Shanghai Haohai Biological Technology Co. Ltd，中國上海）並且根據製造商的說明進行製備。將凍乾的rhEGF粉末（100000 IU/小瓶）溶解於20 mL生理鹽水中以製造濃度為5000 IU/mL的溶液。本實驗中rhEGF的工作劑量為1285 IU/傷口。

【0232】 從GL Biochem獲得作為粉末的化合物B，並且如上面實施例2中所述製備。從GL Biochem獲得作為粉末的Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（化合物2；SEQ ID No: 4），並且基本上如上面實施例2中所述製備，但是在末端不偶合孟魯司特。將粉末在 -20°C 下儲存並且以下表3所指示的濃度溶解於鹽水中（L和H分別指示低劑量和高劑量）。

表3

組	含義	數量	劑量/傷口/天
對照	無傷口的C57小鼠	/	/
模型	具有傷口/生理鹽水的C57小鼠	8	生理鹽水
rhEGF	具有傷口/EGF的C57小鼠	8	1285 IU
2 H	具有傷口/高劑量化合物2的C57小鼠	8	77.15 µg
2 L	具有傷口/低劑量化合物2的C57小鼠	8	3.09 µg
B H	具有傷口/高劑量化合物B的C57小鼠	8	112.53 µg
B L	具有傷口/低劑量化合物B的C57小鼠	8	4.50 µg

【0233】 羥基脯胺酸（Hyp）是一種非蛋白原的胺基酸，存在於膠原蛋白中，膠原蛋白含有按質量計大約12%-14%的Hyp。因此，組織水解物中的Hyp含量是存在的膠原蛋白的量的直接量度，並且傷口組織中存在的Hyp含量直接指示恢復程度。在開始處理後第4天和第7天各組的Hyp含量在圖2中示出。

【0234】 結果顯示，測試化合物改善了所有處理組的Hyp含量。較低劑量的化合物2和化合物B二者均在早期（第4天（D4））顯示出作用。在第7天（D7），較高劑量的兩種測試化合物也顯示出對Hyp產生的加速作用。

【0235】 血管內皮生長因子（VEGF）和轉形生長因子-β1（TGF-β1）在傷口治癒過程中起重要作用。VEGF和TGF-β1通常在其中發生血管生成的組織中共表現。還檢測到傷口組織中這兩種因子的含量並且在圖3中示出。

【0236】 結果顯示，兩種肽可以刺激VEGF和TGF-β1的產生。

實施例7

糖尿病傷口模型I

【0237】 對體重為 35-45 g/隻小鼠的 8 至 12 周齡雄性 db/db 小鼠（C57BL/KsJ-db/db）（Changzhou Cvens Experimental Animal Co. Ltd.）進行採用

與上面實施例6中所述方案基本相同的方案的類似實驗。

【0238】 使用直徑為18 mm的EMS皮膚活組織檢查打孔器來製造傷口。

【0239】 從第0天到第12天每天一次，以50 μL/傷口外用給藥不同的藥物。給予模型組相同量的生理鹽水。本實驗中有7個組，包括52隻小鼠，下表4中示出。

表4

組	含義	劑量/天	濃度
對照	無傷口的小鼠	/	/
模型	用生理鹽水處理傷口的小鼠	生理鹽水	/
rhEGF	用rhEGF處理傷口的小鼠	1285 IU	25.7 IU/μL
1 L	用化合物1（低劑量）處理傷口的小鼠	3.05 μg	0.061 μg/μL
A M	用化合物A（中等劑量）處理傷口的小鼠	22.3 μg	0.446 μg/μL
Mon L	用孟魯司特（低劑量）處理傷口的小鼠	40 μg	0.8 μg/μL
1 + Mon	用半劑量的化合物1和半劑量的孟魯司特處理傷口的小鼠	1.525 μg + 20 μg	25 μg/μL + 25 μg/μL

【0240】 從第0天起，每隔一天拍攝各傷口的照片。將照片掃描到電腦中並且使用ImageJ圖像分析軟體(National Institute of Health，美國)計算傷口面積。

【0241】 未治癒傷口面積表示為占原始傷口面積的百分比：

$$A_t/A_0 \times 100\% ,$$

其中A₀和A_t分別是指在第0天的初始面積和在測量日期(時間t)的傷口面積。

【0242】 未治癒傷口率在圖4中示出。結果顯示，化合物A對改善傷口恢復具有最佳作用並且好於化合物1與孟魯司特的組合的作用。

【0243】 分析組織學樣本，並且如下估計皮膚再生得分、纖維母細胞增殖得分、膠原蛋白再生得分（Masson得分）和炎症得分。

【0244】 在光學顯微鏡下觀察HE和Masson染色的切片並且根據以下標準評分（1、2或3分）。當新生皮膚覆蓋面積不大於傷口面積的三分之一時，皮膚再生得分為1分；當新生皮膚覆蓋面積大於傷口面積的三分之一但小於三分之二時，得分為2分；並且當新生皮膚覆蓋面積為傷口面積的至少三分之二時，得分

為3分。

【0245】 皮膚再生得分在圖5中示出。

【0246】 按以下標準對纖維母細胞增殖進行評分，並且呈現於圖6中。

纖維母細胞增殖得分	
膠原蛋白纖維增生	得分
肌纖維母細胞增殖	1
纖維組織增殖	2
纖維組織之間出現膠原蛋白	3

【0247】 病理分析結果顯示，化合物A和化合物1可促進皮膚再生和纖維母細胞增殖。共軛物化合物A略好，特別是在纖維母細胞增殖得分方面。

實施例8

糖尿病傷口模型II

【0248】 對體重為 35-45 g/隻小鼠的 8 至 12 周齡雄性 db/db 小鼠（C57BL/KsJ-db/db）（Changzhou Cvens Experimental Animal Co. Ltd.）進行採用與上面實施例7中所述方案基本相同的方案的類似實驗。

【0249】 以與上面實施例6和7中所述實質上相同的方式製備不同濃度的化合物A和化合物1（如在下表5中分別指示為“A”和“1”）。將中等劑量和低劑量的孟魯司特鈉（下表5中為“Mon”；MedChemExpress，MCE中國，中國上海）溶解於超純水中以獲得如下表5所述濃度的溶液（L、M和H分別指示低劑量、中等劑量和高劑量）。鑒於孟魯司特在水中的低溶解度，通過將孟魯司特溶解於100%乙醇中並且然後添加超純水以形成在20%乙醇中濃度為20 μg/μL的溶液來製備高劑量孟魯司特測試樣品。

【0250】 從第0天到第12天每天一次，以50 μL/傷口外用給藥不同的藥物，如下表5所示。對照組沒有遭受傷口。

表5

組	含義	劑量/天 (μg)	藥物濃度 (μg/μL)
對照	無傷口	/	/
模型	生理鹽水	生理鹽水	/
1 H	化合物1，高5x的劑量	76.25	1.525
1 M	化合物1，中等劑量	15.25	0.305
1 L	化合物1，低5x的劑量	3.05	0.061
A H	化合物A，高5x的劑量	111.51	2.2302
A M	化合物A，中等劑量	22.3	0.446
A L	化合物A，低5x的劑量	4.46	0.0892
Mon H	Mon，高5x的劑量	1000	20 (20%乙醇)
Mon M	Mon，中等劑量	200	4
Mon L	Mon，低5x的劑量	40	0.8

【0251】 給予模型組相同量的生理鹽水。每組中是8隻小鼠。對照組中是4隻小鼠。對於對照組，在第7天，使用在傷口產生過程中取下的皮膚碎片作為樣品。

【0252】 在前12天中藥物對傷口治癒的作用在下表6和圖7中示出，其中顯示了不同組中剩餘傷口面積占初始傷口的比率（±SD，在表6的情況下）。

表6

		模型	Mon H	Mon M	Mon L	A H	A M	A L	1 H	1 M	1 L
平均	D1	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	D2	0.982	0.938	0.956	0.919	0.884	0.971	1.058	1.051	0.991	0.860
	D4	0.958	0.845	0.891	0.802	0.829	0.952	0.864	0.821	0.895	0.753
	D6	0.867	0.707	0.734	0.623	0.692	0.690	0.773	0.718	0.786	0.593
	D8	0.614	0.508	0.543	0.449	0.508	0.479	0.527	0.486	0.552	0.467
	D10	0.547	0.401	0.432	0.409	0.447	0.386	0.471	0.478	0.490	0.433
	D12	0.429	0.277	0.359	0.292	0.361	0.238	0.368	0.368	0.344	0.306

【0253】 資料顯示，低劑量的化合物1在遭受傷口後的較早階段引起傷口治癒並且中等劑量的化合物A在較晚階段引起較好的作用。

【0254】 如上面實施例7中所述分析組織學樣品，不同之處在於對Masson染色樣品的膠原蛋白沉積評分標準如下。與正常組織進行比較。無清晰藍色染色給0分；以分散狀圖案出現的藍色纖維評分為1分；如果出現更多藍色纖維，則將其評分為2分，並且擴散的藍色給3分。

【0255】 組織病理分析結果顯示在圖8至圖11中，並且顯示所有處理組均加速傷口治癒，尤其是中等劑量的化合物A，其對膠原蛋白沉積顯示出顯著的促進作用。

【0256】 還通過組織病理分析評估不同組中的水腫程度並且結果在圖12中示出。資料顯示，中等劑量的化合物A給出最佳作用。

實施例9

小鼠耳腫脹模型II

【0257】 在35隻健康雄性BALB/c小鼠上進行採用與上面實施例5中所述方案基本相同的方案的類似實驗。將小鼠隨機分為7組，如下表7所述，其中每組5隻小鼠。

【0258】 化合物A、B、C和D均從GL Biochem Ltd.獲得。

【0259】 在下表7中，製備了化合物A、B、C和D的水凝膠，其由所述量的活性成分，以及甲基纖維素（2.5%）、丙二醇（11%）、甘油（11%）、乙酸（pH調節劑；0至0.5 g）組成。所有賦形劑均從Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd.獲得。凝膠用注射用水製成。

【0260】 使用醋酸地塞米松乳膏（在10 g乳膏中的5 mg DEX，Fuyuan Pharmaceutical Co. Ltd.，中國安徽）作為陽性對照。

【0261】 將40 µL各種處理藥物施用至每組的右耳。

表7

組	藥物濃度	在右耳上給予藥物	藥物總量（µg/隻小鼠）
模型	/	二甲苯	/
Dex乳膏	10 µg/µL	二甲苯+地塞米松乳膏	400
A凝膠	0.5 mg/g	二甲苯+化合物A凝膠	20
B凝膠	0.39 mg/g	二甲苯+化合物B凝膠	16
C凝膠	0.52 mg/g	二甲苯+化合物C凝膠	20.8
D凝膠	0.66 mg/g	二甲苯+化合物D凝膠	26.4

【0262】 結果在圖13中示出。所述共軛物在消除由急性炎症引起的水腫方面均具有非常好的作用。

實施例10
急性傷口模型II

【0263】 對6至8周齡雄性C57BL/6小鼠進行採用與上面實施例6所述方案基本相同的方案的類似實驗，

【0264】 使用直徑為12 mm的EMS皮膚活組織檢查打孔器在背部中線上製造兩個圓形傷口。這兩個圓彼此相切，並且沿上切線和下切線切開所述圓之間的皮膚。使用剪刀修剪傷口。傷口是橢圓形的。

【0265】 從第0天到第7天每天一次，以50 µL/傷口外用給藥不同的藥物。給予模型組相同量的生理鹽水。本實驗中有10個組，包括80隻小鼠，下表8中示出。

表8

組	含義	數量	劑量（/傷口/天）
對照	無傷口的C57小鼠	/	/
模型	具有傷口/生理鹽水的C57小鼠	8	生理鹽水
rhEGF	具有傷口/EGF的C57小鼠	8	1285 IU
A	具有傷口/化合物A的C57小鼠	8	25 µg
B	具有傷口/化合物B的C57小鼠	8	19.64 µg
C	具有傷口/化合物C的C57小鼠	8	26.15 µg
D	具有傷口/化合物D的C57小鼠	8	32.93 µg
I	具有傷口/化合物I的C57小鼠	8	17 µg
Mon	具有傷口/孟魯司特的C57小鼠	8	8.5 µg
I + mon	具有傷口/化合物I和孟魯司特的C57小鼠	8	17 µg + 8.5 µg

【0266】 從第0天起每隔一天拍攝各傷口的照片，並且如上面實施例6中所述表示未治癒傷口區域。

【0267】 未治癒傷口率在圖14中示出。結果顯示，與其他組相比，所有四種共軛物（A、B、C和D）在促進傷口治癒方面均具有可比較的效果。

實施例11

乳膏調配物

【0268】 將山梨糖醇硬脂酸酯 (0.6 g)、聚山梨酸酯-80 (1 g)、十六醇 (2 g)、辛酸/癸酸甘油酯 (5 g)、液體石蠟 (4 g)、單硬脂酸甘油酯 (2 g) 和凡士林 (5 g) (均來自Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd.) 混合在一起，同時攪拌並且加熱至85°C直至混合物完全熔化。

【0269】 將甲基纖維素 (0.5 g)、甘油 (4 g)、海藻糖 (0.5 g)、聚乙二醇 200 (4 g)、苯氧基乙醇 (0.3 g) 和乙基己基甘油 (0.1 g) (均來自Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd.) 與純化水 (69.45 g) 一起混合，同時攪拌並且加熱至85°C以給出均勻的膠體懸浮液。

【0270】 使用乳化設備在快速攪拌下將以上獲得的兩種混合物與矽油 (0.5 g) 一起混合5分鐘。將所得乳液冷卻至55°C。

【0271】 將化合物A (50 mg；參見上面實施例1) 溶解於純化水 (1 g) 中，並且然後在攪拌下與乳液混合物合併直至其均勻。允許將所得混合物冷卻至室溫以獲得成品。

實施例12

噴霧劑調配物I

【0272】 將羥丙基甲基纖維素 (HPMC；0.1 g)、羥乙基纖維素 (0.1 g)、葡萄糖 (5 g)、苯氧基醇 (0.5 g) (均來自Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.) 和純化水 (93.25 g) 一起攪拌，同時加熱至85°C以提供均勻的膠體懸浮液。然後將混合物冷卻至室溫。

【0273】 將化合物A (50 mg；參見上面實施例1) 溶解於1 g純化水中。將

此溶液添加到膠體混合物中。均勻混合給出成品。

實施例13

噴霧劑調配物II

【0274】 使用與上面實施例12中所述程序實質上相同的程序通過將相同的化合物A水溶液添加到由稍多的HPMC和羥乙基纖維素（各0.2 g）以及相同量的其他組分和94.05 g純化水製成的膠體混合物中來製備第二噴霧劑。

實施例14

凝膠調配物I

【0275】 使用與上面實施例12和13中所述程序基本相同的程序通過將相同的化合物A水溶液添加到由各1 g的HPMC和羥乙基纖維素以及相同量的其他組分和91.45 g純化水製成的膠體混合物中來獲得此調配物。

實施例15

凝膠調配物II

【0276】 使用與上面實施例12至14中所述程序基本相同的程序通過將相同的化合物A水溶液添加到由0.5 g HPMC和1.5 g羥乙基纖維素以及相同量的其他組分和91.45 g純化水製成的膠體混合物中來獲得第二凝膠。

實施例16

凝膠調配物III

【0277】 使用與上面實施例12至15中所述程序實質上相同的程序獲得第三凝膠。首先將甲基纖維素（2.2 g）和11 g丙二醇（均來自Sinopharm Chemical

Reagent Co., Ltd.) 和甘油 (11 g) 與74.75 g純化水混合。將相同的化合物A水溶液添加到所得膠體混合物中提供成品。

實施例17

臨床實施例I - 過敏性鼻炎患者

【0278】 一名患有過敏性鼻炎的45歲女性患者具有週期性流鼻水和鼻阻塞。

【0279】 將裝在鼻噴霧劑瓶中的噴霧劑調配物I (參見上面實施例12) 分別給予每個鼻孔，每天2至3次，持續5天。

【0280】 指示患者從第一劑噴霧劑調配物開始不要使用她現有的藥物(口服孟魯司特鈉和布地奈德)。

【0281】 從第二次給予開始，流鼻水和鼻阻塞明顯得到緩解。患者發現在給予新調配物過程中，她感覺不需要口服孟魯司特鈉。已發現布地奈德在使用兩個月內失去了功效。

實施例18

臨床實施例II - 燒傷患者症狀緩解

【0282】 一名男性患者在從VAS為4至5的嚴重二度燒傷中恢復的過程中在他的上臂內側有嚴重瘙癢感。

【0283】 向傷口給予噴霧劑調配物I (參見上面實施例12) 並且瘙癢在一分鐘內得到緩解。

實施例19

臨床實施例III - 受傷患者症狀緩解

【0284】 一名患者接受手術並且之後因手術切口感到嚴重疼痛。

【0285】 向切口給予噴霧劑調配物I（參見上面實施例12）並且疼痛在一分鐘內得到緩解。

實施例20

臨床實施例IV - 過敏性鼻炎患者

【0286】 38名患有季節性和/或持續性過敏性鼻炎的受試者參加了本研究。大多數受試者患有疾病多年並且嘗試了用包括類固醇在內的若干種藥物的治療。指示受試者從第一劑噴霧劑調配物開始不要使用他們現有的藥物。

【0287】 將裝在鼻噴霧劑瓶中的噴霧劑調配物I（參見上面實施例12）分別給予每個鼻孔，每天2次，持續7天。

【0288】 4名受試者未完成所述研究。從其餘34名受試者收集的回饋資訊在下表9中示出。

【0289】 症狀發生率等於具有特定症狀的受試者的數量除以受試者總數量。有效率等於其症狀得到緩解的受試者的數量除以具有特定症狀的受試者的總數量。

表9

症狀	症狀發生率（%）	有效率（%）	功效開始時間	功效持續時間
鼻塞	88.23 (30/34)	66.57(20/30)	10分鐘內	2-5小時
流鼻涕	100 (34/34)	67.65 (23/34)	30分鐘內	2-4小時
鼻癢	82.35 (28/34)	60.71(17/28)	1分鐘內	半天
噴嚏	94.12(32/34)	62.5 (20/30)	1分鐘內	半天
眼睛瘙癢	73.53 (25/34)	68 (17/25)	10分鐘內	2-4小時

【0290】 患者發現噴霧劑調配物易於給予並且不產生刺激。鼻壅塞連同持續打噴嚏和眼睛瘙癢得到迅速緩解。使用噴霧劑7天後，由臨床醫生檢查16名受試者。50%的患者顯示出更小鼻甲腫脹，68.75%具有更少鼻腔分泌物，並且43%

表現出降低的黏膜水腫。沒有副作用的報告。

實施例21

臨床實施例V - 通過霧化吸入緩解喉嚨痛

【0291】 一名80歲白種人男性具有與普通感冒的發作相關的感覺。症狀包括喉嚨瘙癢和隱痛，以及鼻壅塞。將5 mL噴霧劑調配物I（參見上面實施例12）裝載到可攜式噴霧器（Feellife Medical INC，中國深圳）中。將噴霧器的吸嘴放置到嘴中並且然後打開裝置。持續處理大約10分鐘。吸入僅進行一次。在第二天早上，所有感冒症狀消失。

實施例22

臨床實施例VI - 燒傷患者的手術疼痛緩解

【0292】 一名大的深度二度燒傷覆蓋其全部背部的患者住院在北京積水潭醫院（Beijing Jishuitan Hospital）燒傷科。他受到針對嚴重燒傷的處理並且在每次更換其敷料時都遭受被他描述為無法忍受的手術疼痛的疼痛，其中VAS為7至9。

【0293】 將裝在噴霧劑瓶中的噴霧劑調配物I（參見上面實施例12）直接噴霧到燒傷傷口的表面上。5分鐘後，移除敷料並且換上新敷料。根據臨床醫生的評估，在使用噴霧劑後，手術疼痛減輕約三分之二。

實施例23

臨床實施例VII - 雷射外科手術患者的手術疼痛緩解

【0294】 在本研究中測試兩名受試者。受試者接受了通過點陣雷射處理進行的皮膚色素沉著去除外科手術。

【0295】 將裝在噴霧劑瓶中的噴霧劑調配物I（參見上面實施例12）噴霧到手術區域的表面上。10分鐘後，開始雷射手術。根據臨床醫生的評估，在使用噴霧劑後，手術疼痛減輕約三分之一。

【0296】 對於接受此類雷射外科手術的受試者，在處理後經歷大約30分鐘的灼痛也是正常的。然而，在本研究中，受試者之後沒有感到任何灼痛。

實施例24

臨床實施例VIII - 發燒和咳嗽緩解

【0297】 一名5歲男孩得了感冒並且發展為厲害的咳嗽。他的體溫在夜間達到38°C並且他抱怨有喉嚨痛。

【0298】 將裝在噴霧劑瓶中的噴霧劑調配物I（參見上面實施例12）作為口服噴霧劑每天給予4次。發燒和喉嚨痛的症狀在第二天消失。3天後咳嗽消失。

實施例25

臨床實施例IX - 接觸性皮炎緩解

【0299】 一名53歲女性在其脖子上具有接觸性皮炎。在佩戴金屬項鍊時出現皮疹和瘙癢。

【0300】 將裝在噴霧劑瓶中的噴霧劑調配物I（參見上面實施例12）噴霧到患處。5分鐘內瘙癢感得到緩解。服用2劑後（晚上一劑並且第二天早晨一劑），所有症狀均消失。

實施例26

臨床實施例X - 感冒緩解

【0301】 患者是42歲女性和她的10歲兒子。他們都得了感冒，遭受喉嚨痛

和流鼻涕。

【0302】 裝在噴霧劑瓶中的噴霧劑調配物I（參見上面實施例12）作為口服噴霧劑給予。服用2劑後（晚上一劑並且第二天早晨一劑），所有症狀都消失。

實施例27

臨床實施例XI - 過敏性皮膚病狀

【0303】 一名具有敏感性皮膚的27歲女性患有痤瘡樣過敏性皮膚病狀，並且她的面部有輕微瘙癢。她還具有在其面部的發紅和腫脹的斑塊。

【0304】 將裝在噴霧劑瓶中的噴霧劑調配物I（參見上面實施例12）直接施用到面部患處，一次2次噴霧，每天3次。30分鐘內瘙癢感得到緩解。兩周後病變完全消失。

實施例28

動物模型I - 特發性肺纖維化（IPF）

【0305】 實驗動物和分組：在經過7天的適應性飼餵後，將72隻成年雄性Sprague Dawley大鼠分為6組：假手術（無感染並且無治療）組、IPF模型組（無治療）、高藥物劑量測試組、中等藥物劑量測試組、低藥物劑量測試組和陽性對照組。

【0306】 將化合物A（實施例1）的劑量設定為0.5 mg/mL、0.1 mg/mL和0.02 mg/mL，分別作為高劑量、中等劑量和低劑量。以30 mg/kg單推注劑量口服給予吡非尼酮（Etuary®，Beijing Continent Pharmaceutical Co., Ltd.，中國北京）用作陽性對照藥物。

【0307】 建模和給予：通過氣管內滴注博萊黴素建立肺纖維化模型。將大鼠麻醉並且以仰臥姿勢放置在手術檯上以暴露出氣管。通過氣管軟骨環之間的

間隙將博萊黴素（5 mg/kg）鹽水溶液注入氣管。給予假手術組等體積的生理鹽水。給予後迅速地將大鼠豎直提起並且旋轉以均勻分散藥物。一旦大鼠恢復，在大約5天後，根據模型計畫連續28天給予它們不同的藥物。實驗計畫在下表10中示出。

表10

組	處理	劑量
假手術	鹽水	50 µl
IPF模型組	鹽水	50 µl
陽性對照	吡非尼酮	250 mg/kg
化合物A，高	化合物A	975 µg/隻大鼠
化合物A，中等	化合物A	195 µg/隻大鼠
化合物A，低	化合物A	39 µg/隻大鼠

【0308】 研究以下觀察指標。

- 1) 每天對大鼠的活動、對外界刺激的敏感性、皮毛光澤、毛髮顏色、嘴、嘴唇、鼻、重量、飲食、呼吸和死亡率進行總體觀察。
- 2) 確定大鼠的肺器官係數和肺乾濕重量比率（即，動物的肺器官重量與動物的體重的比率，即，內臟與體重的比率）。
- 3) 在肺纖維化形成的過程中，測量生長因子（TGF-β）、腫瘤壞死因子-α（TNF-α）和與纖維化發作有關的其他細胞介素的表現。使用標準ELISA方法檢測肺組織中TGF-β、TNF-α、IL-1β、丙二醛（MDA）的含量以及超氧化物歧化酶（SOD）的活性。
- 4) 檢測肺中膠原蛋白和纖維蛋白代謝物（羥基脯胺酸）的含量，作為評估肺纖維化程度的特定指標。
- 5) 檢測肺組織的組織病理變化，所述組織病理變化是最重要且最客觀的用於評估肺纖維化的指標。

【0309】 結果顯示，化合物A抑制TGF-β和炎性細胞介素的過度產生。結果還顯示，測試藥物具有抗氧化作用，通過增加SOD產生以及降低脂質氧化。

實施例29

動物模型II - 止咳實驗：小鼠氨誘導咳嗽方法。

【0310】 將60隻小鼠根據其體重隨機分為5組：CMC-Na陰性對照組，氫溴酸右美沙芬陽性對照組，以及高劑量、中等劑量和低劑量（化合物A，實施例1）組。每組含有12隻小鼠，6隻雄性和6隻雌性。

【0311】 通過霧化吸入（0.15 mL/min）1分鐘給予測試藥物，每天一次，持續5天。給予陽性對照藥物，以10 mg/kg通過胃內給予，每天一次，持續5天。

【0312】 在最後一次藥物給予（化合物A或陽性對照藥物）後1、2和4小時，將小鼠放置在倒置的燒杯中。將1 mL氨水（25.0%至28.0%）放置在沸水浴的頂部並且蒸發到燒杯中。通過氨蒸氣刺激小鼠持續63.1、50.1、39.8、31.6、25.1、20.0、15.9或12.6秒的預定時間。兩個相鄰刺激時間的對數的差設定為0.1，並且分別為1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2和1.1。然後將小鼠迅速移到鐘形罩中。用聽診器檢測1分鐘內的咳嗽次數。在一分鐘內發生三次或更多次典型咳嗽稱為‘咳嗽’，並且在一分鐘內發生少於三次典型咳嗽稱為‘無咳嗽’。

【0313】 根據順序方法的原則確定下一隻小鼠的氨刺激時間，即，如果第一隻小鼠‘咳嗽’，則對下一隻小鼠刺激較短時間段。相反，如果第一隻小鼠‘無咳嗽’，則對下一隻小鼠刺激較長時間段。

【0314】 EDT₅₀被定義為半數小鼠出現“咳嗽”的氨刺激時間並且通過以下等式計算：

$$\text{EDT}_{50} = \lg^{-1} c/n$$

（c等於r與x的和，r是每個刺激時間組中的動物數量，x是刺激時間的對數，並且n是每組的動物數量）。結果在下表11中示出。

表11

		給予後1 h		給予後2 h		給予後4 h	
組	劑量	EDT ₅₀ /s	R1/%	EDT ₅₀ /s	R1/%	EDT ₅₀ /s	R1/%
對照		20.7		21.5		22.4	
陽性	10 mg/kg	50.1	241.7	44.7	207.3	41.4	184.8
化合物A，高	39 µg/隻小鼠	28.2	135.9	29.3	135.9	26.1	116.6
化合物A，中等	195 µg/隻小鼠	34.1	164.7	39.8	184.8	39.8	177.8
化合物A，低	975 µg/隻小鼠	43.0	207.3	46.4	215.4	43.0	192.0

其中R1 = (處理組的EDT₅₀/對照組的EDT₅₀)×100%，R > 130%指示止咳作用。R > 150%指示強的止咳作用。

結果顯示，化合物A對咳嗽緩解具有積極作用。

實施例30

動物模型III - 祛痰實驗 - 小鼠酚紅排泄方法。

【0315】 將50隻小鼠根據體重隨機分為5組：生理鹽水陰性對照組，氯化銨陽性對照組，以及高劑量、中等劑量和低劑量的測試藥物（上面的化合物A或下面的化合物E）。每組10隻小鼠，5隻雄性和5隻雌性。

【0316】 通過霧化吸入（0.15 mL/min）1分鐘給予化合物A，每天一次，持續5天，並且給予陽性對照藥物，通過胃內給予持續5天。

【0317】 在最後一次給予化合物A後半小時，將5%酚紅溶液注入腹腔。另外半小時後處死小鼠。去除頸部皮膚，並且分離出從甲狀腺軟骨至分叉處的氣管，將其浸泡在5%碳酸氫鈉溶液中同時不斷搖動。使用碳酸氫鈉溶液檢測酚紅含量。

【0318】 通過分光光度法（721G分光光度計，Shanghai Jingke，中國上海）檢測在558 nm處的吸光度。通過參照酚紅標準曲線，使用光密度值計算氣管中的酚紅含量。對各組和陰性對照組的結果進行顯著性t檢驗的測試。祛痰實驗的

結果在下表12中示出。

表12

組	處理	劑量	酚紅濃度 (µg/ ml)
陰性對照	生理鹽水		6.970 ± 0.339
陽性對照	NH ₄ Cl	0.15 g/kg	10.335 ± 0.337**
高	化合物A	39 µg/隻小鼠	9.001 ± 0.637
中等	化合物A	195 µg/隻小鼠	10.480 ± 0.550***
低	化合物A	975 µg/隻小鼠	10.489 ± 0.610***

與陰性對照比較：**P* < 0.05、***P* < 0.01、****P* < 0.001

結果顯示，化合物A降低了黏液的產生並且因此減少了痰液。

實施例31

化合物A對II型人單純皰疹病毒（HSV-II）活性的作用

【0319】 使用RPMI1640粉末（1000 mL劑量；Thermo Fisher Scientific China）、L-麩醯胺酸（0.29 g；Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd，中國上海）、碳酸氫鈉（2.2 g；Sinopharm Chemical Reagent Co.）、HEPES（2.39 g；Thermo Fisher Scientific China）和去離子水（1000 mL）製備無血清1640培養基。

【0320】 混合試劑直至它們溶解，並且然後通過過濾將溶液滅菌。在使用前通過添加10%新生牛血清將混合物配製成含10%血清的完全培養基，或者通過添加2%新生牛血清將混合物配製成維持液。

【0321】 將20 mg化合物A（實施例1）溶解於1 ml 0.9%氯化鈉水溶液中以製備20 µg/µL的儲備溶液。將0.05 mL儲備溶液添加到1.95 mL完全（10%）培養基中以配製500 µg/mL的藥物溶液。在下面3號和4號抗病毒測試中，使用維持液（2%）代替完全培養基。

【0322】 通過兩倍稀釋製備濃度為250 µg/mL、125 µg/mL、62.5 µg/mL、31.25 µg/mL、15.625 µg/mL、7.8125 µg/mL、3.9063 µg/mL、1.9531 µg/mL和0.9766 µg/mL的使用溶液。

【0323】 將20.34 mg月桂基磺酸鈉(SDS;由美國俄亥俄州索倫AMRESCO LLC製造並且由中國合肥市Biosharp Company包裝;純度:99%)溶解於10.17 mL完全培養基中以產生2000 µg/mL儲備溶液。使用用於抗病毒測試的維持液,也以相同的方式製備類似儲備溶液。然後通過兩倍稀釋製備具有如上所述濃度的使用溶液。

【0324】 將2.25 mg阿昔洛韋(ACV; Zhiyuan Pharmaceutical Co., Ltd, 中國無錫;純度:99.3%)溶解於2.25 mL完全培養基中以形成1000 g/mL的儲備溶液。使用用於抗病毒測試的維持液,也以相同的方式製備類似儲備溶液。將0.8 mL每種儲備溶液進行兩倍稀釋以提供濃度為500 µg/mL、250 µg/mL和125 µg/mL的使用溶液。將0.2 mL每種儲備溶液添加到1.95 mL完全培養基中以提供100 µg/mL的濃度,然後將其稀釋以提供濃度為50 µg/mL、25 µg/mL和12.5 µg/mL的溶液。

1. HSV-2病毒毒性測試

【0325】 將0.5 mL II型人單純疱疹病毒(HSV-2; SAV株; Shanghai Institute of Cell Biology)的懸浮液接種到Vero細胞(Shanghai Institute of Cell Biology)的單層培養物中,並且在吸附1小時後除去病毒懸浮液。

【0326】 添加維持液並且在5% CO₂下在37°C下培養直至在顯微鏡(帶有成像系統的Nikon ECLIPSE TS100倒置相差顯微鏡(inverted phase control microscope))下多於95%的細胞顯示出明顯的病理變化。收穫細胞,重複地冷凍和解凍(3個循環),並且然後在400C型醫用低速離心機(Beijing Baiyang Centrifuge Co., Ltd.)中以3000 rpm離心10分鐘。收集上清液作為病毒溶液。

【0327】 將密度為 2×10^5 (細胞數)的Vero細胞懸浮液以0.1 mL/孔接種到96孔培養盤(Costar, Corning Inc., 美國紐約奧尼昂塔)中,並且在Thermo Scientific CO₂培養箱中在5% CO₂下在37°C下培養18小時直至在顯微鏡下可見單層。將上面收集的病毒以各0.1 mL/孔接種到在維持液中稀釋10倍的單層Vero細胞中。補

充維持液並且在5% CO₂下在37°C下培養。培養24小時後，在顯微鏡下觀察細胞的病理變化。每種稀釋度在3個孔中重複。使用正常細胞作為實驗對照。重複3次病毒毒力測試。

【0328】 每個孔觀察三個視野。確定視野中病理細胞(P)的平均百分比。

【0329】 根據 Reed 和 Muench 常規方法計算病毒的半數感染劑量 (TCID₅₀，病毒的50%組織培養感染劑量)，即TCID₅₀，它是顯示出緊臨地高於50%死亡率的稀釋度的對數 - (對數差 × 稀釋因數對數)。通常，使用下式計算“對數差”(對數差也稱為“比例距離 (proportionate distance)”或“內插值”)：對數差 = [(緊臨地高於50%的稀釋度的死亡率) - 50%]/[(緊臨地高於50%的死亡率) - (緊臨地低於50%的死亡率)]。

2. 化合物A和對照藥物的細胞毒性

【0330】 將Vero細胞接種在96孔培養盤上並且生長成單層。將0.2 mL化合物A溶液（實施例1）或對照藥物（20.34 mg月桂基磺酸鈉或2.25 mg阿昔洛韋，如上所述）添加至每個孔中，每個孔含有不同濃度的完全培養基正確（如上所述）。對於每種濃度，將其重複在3個孔中。

【0331】 使用溶劑和正常細胞培養物作為陰性對照。將細胞在5% CO₂下在37°C下培養並且在顯微鏡下觀察細胞的生長和形態變化持續2天。對於每個孔，在顯微鏡下選擇三個視野，計數病理細胞的百分比，並且計算平均值。將測試的評估時間點設定為24小時，並且計算半數中毒濃度 (TC₅₀) 和最大無毒濃度 (TC₀)。實驗重複3次。

【0332】 如上所述接種細胞。使用溶劑和正常細胞培養物作為陰性對照。在添加化合物A或對照藥物後24小時，引入5 mg/mL的在PBS中的3-(4,5-二甲基-2-噻唑基)-2,5-二苯基-2-H-四唑鎘溴化物 (MTT, Sigma-Aldrich (中國), 中國上海) (稀釋自10x儲備溶液, Sigma-Aldrich (中國)) (20 μL/孔)，並且繼續培

養4小時。然後棄去每個孔中的上清液並且添加150 μL 二甲基亞砷（DMSO；Sigma-Aldrich（中國）），接著在室溫下在黑暗中搖動10分鐘。

【0333】 通過酶聯免疫吸附儀（Multiskan Spectrum；Thermo Scientific，中國上海）測量在550 nm處的光吸收值（ OD_{550} ）。

3.測試藥物和SDS在直接作用於HSV-2後對病毒的細胞病變效應的作用

【0334】 將保存在 -80°C （在Haier DW-86L486超低溫冰箱中）的具有確定的 TCID_{50} 的HSV-2病毒以確定的滴定量稀釋至200 TCID_{50} （每次在最初確定 TCID_{50} 值，允許確定200 TCID_{50} ）。將200 TCID_{50} 溶液與等體積的病毒滴定量為100 TCID_{50} 的化合物A或SDS液體混合。將混合溶液在水浴（DK-8B恒溫電熱水浴；Shanghai Jinghong Biotech Co., Ltd.）中在 37°C 下培育1小時，並且然後接種在含單層Vero細胞的96孔培養盤中。向每個孔中添加0.1 mL混合溶液。

【0335】 吸附1小時後，棄去含病毒和藥物的上清液。然後將單層Vero細胞用維持液洗滌兩次。最後，將0.2 mL維持液添加到每個孔中。將所得混合物在5% CO_2 下在 37°C 下連續培養直至不含藥物的培養物的細胞病變率在顯微鏡下達到95%。將測試的評估時間點設定為24小時。

【0336】 除了實驗組外，還平行測試了三個對照組：溶劑、無藥物對照（病毒對照）和正常細胞對照。每個組由3個孔構成並且實驗重複4次。

【0337】 將病毒培養物稀釋至0.1、1、10、100和1000 TCID_{50} ，並且然後接種到單層細胞培養物中。每種稀釋度進行一式三份。觀察每個孔的細胞病變率。在0.1 TCID_{50} 下不應有細胞病變效應，而在100 TCID_{50} 下應看到細胞病變效應；否則不建立中和測試。

【0338】 評價指標與病毒毒性測試中的評價指標相同。對於每個孔，在顯微鏡下觀察三個視野。確定視野中病理細胞（P）的平均百分比並且根據Reed和Muenc1方法（如上所述）計算病毒的半數感染劑量（ TCID_{50} ）。

【0339】 通過細胞形態學方法確定對Vero細胞的藥物毒性，同時在無毒濃度下進行抗病毒測試。在用不同濃度的測試藥物和SDS培育1小時後，將100 TCID₅₀ HSV-2（SAV株）接種到單層Vero細胞培養物中。

【0340】 結果顯示，由病毒感染引起的細胞的細胞病變效應在不同程度上受到抑制，表明化合物A對病毒HSV-2具有抑制作用。

4.測試藥物和ACV對HSV-2的作用（直接方法）

【0341】 將病毒稀釋至100 TCID₅₀並且在每個孔中以0.1 mL接種到單層Vero細胞培養物中。吸附1小時後棄去上清液並且將培養物用維持液洗滌2次。然後以0.2 mL/孔添加具有不同濃度的化合物A或對照藥物（阿昔洛韋）的溶液。將培養物在5% CO₂下在37°C下連續培養。每種濃度重複一式三份。

【0342】 除了實驗組外，還平行測試了三個對照組：溶劑、無藥物對照（病毒對照）和正常細胞對照。

【0343】 在培養期間，在顯微鏡下觀察病理變化，並且當病毒對照的細胞病變率達到> 95%時終止測試。測試的評估時間點是24小時並且實驗重複3次。

【0344】 判斷標準與病毒毒性測試中所用的那些相同，即，選擇三個視野用於每個孔的顯微鏡檢查，確定視野中病理細胞（P）的平均百分比，取三個視野的平均值。

【0345】 根據對於每個試劑濃度組的細胞病變效應百分比相對於藥物濃度計算線性回歸方程。計算IC₅₀值並且還計算相關係數的顯著性檢驗。

【0346】 結果顯示化合物A具有抗病毒作用。

實施例32

孟魯司特-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（即，在N-末端處與胺基酸SEQ ID No: 12共價鍵合的孟魯司特）的合成

【0347】 重複如實施例1中所述程序。通過LCMS（分析管柱型號：GS-120-5-C18-BIO，4.6*250 mm；檢測：在220 nm處的UV；溶劑A：在MeCN中的0.1% TFA，溶劑A：在水中的0.1% TFA；流速：1.0 mL/min；體積：10 μL）在5.813分鐘處檢測第二產物峰並且所述化合物。

【0348】 *MS: m/z 875.90 $[M+2H]^{2+}$ 。*

【0349】 基於可用的和本文呈現的特徵資料，應理解，通過本實施例分離的化合物是以上鑒定為標題化合物的化合物。實施例32的化合物在下文稱為“化合物E”。

【0350】 化合物E與化合物A的產率比為1 : 9。

實施例33

氫化孟魯司特苯乙烯-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（即，在N-末端處與胺基酸SEQ ID No: 12共價鍵合的氫化孟魯司特苯乙烯）的合成

【0351】 上述化合物的合成與如實施例1中所述的用於化合物A的程序完全相同，不同之處在於使用孟魯司特苯乙烯代替孟魯司特作為試劑。

【0352】 *MS: m/z 867.91 $[M+2H]^{2+}$ 。*

【0353】 基於可用的和本文呈現的特徵資料，應理解，通過本實施例製備的化合物是以上鑒定為標題化合物的化合物。另外，實施例33中製備的化合物是本發明化合物，其中在式I的化合物中，並且n為0並且式I的化合物在N-末端處與胺基酸SEQ ID No: 12共價鍵合。在任何情況下，實施例33的化合物在下文稱為“化合物F”。

實施例34

臨床實施例XII - 發燒緩解

【0354】 一名11歲男孩表現出發燒症狀，其中在2100點鐘時的溫度為39°C。所述受試者還間歇性咳嗽並且有流鼻涕。

【0355】 在2200點鐘時，經5分鐘的時間段通過霧化（裝置：掌上型噴霧器，Lifetrons Beaute NS-400）向每個鼻孔給予作為霧的化合物E（2 mg；參見上面實施例32）在生理鹽水（5 mL）中的噴霧劑調配物。

【0356】 在2215點鐘時，受試者入睡。大約午夜，受試者開始流汗並且他的溫度略有下降。在0030時，以相同方式給予在生理鹽水溶液（2.5 mL）中的第二劑化合物E（1 mg）。

【0357】 到0330時，受試者的溫度降至37.0°C。到0800時，受試者具有正常溫度。因此，在前一天2215點鐘與第二天0800點鐘之間，半分鐘總共只觀察到一次咳嗽。當晚睡眠過程中，沒有可觀察到的鼻阻塞。在早晨，儘管又出現流鼻涕，但與之前11個小時相比，它已有顯著改善。

【0358】 在同一早晨0830點鐘時，受試者接受第三劑在生理鹽水（2.5 mL）中的化合物E（1 mg），所述第三劑量以相同的方式給予。兩個小時後，他的鼻已停止流涕。此後並且直至同一天的1500點鐘，受試者沒有發燒、咳嗽或流鼻涕。

【0359】 在第二天1530點鐘時，受試者通過霧化（設備：Yuyue，空氣壓縮噴霧器，403 M）接受第四劑在生理鹽水溶液（10 mL）中的化合物E（1 mg）。在2045點鐘時，受試者具有37.1°C的溫度。在2100點鐘時，受試者通過霧化接受第五劑在生理鹽水溶液（10 mL）中的化合物E（1 mg）。到2215點鐘時，受試者的溫度是36.8°C。

實施例35

在小鼠耳腫脹模型 (III) 中化合物A和E的比較

【0360】 在30隻健康雄性BALB/c小鼠上進行採用與上面實施例5中所述方案基本相同的方案的類似實驗。將小鼠隨機分為6組，如下表13所述，其中每組5隻小鼠。

表13

組	藥物濃度	在右耳上給予藥物	藥物總量
模型	/	二甲苯	/
地塞米松乳膏	5 mg/g	二甲苯+地塞米松乳膏	0.8 g
布地奈德鼻噴霧劑	0.64 mg/ml	二甲苯+布地奈德鼻噴霧劑	40 µl
氟替卡松丙酸酯鼻噴霧劑	50 µg/100 ml	二甲苯+氟替卡松丙酸酯鼻噴霧劑	40 µl
化合物A	0.5 mg/ml	二甲苯+化合物A	40 µl
化合物E	0.5 mg/ml	二甲苯+化合物E	40 µl

【0361】 化合物A和E獲得自GL Biochem Ltd並且分別如實施例1和32所述合成。通過將0.5 mg粉末溶解於1 mL生理鹽水（0.9% w/v NaCl溶液）中來製備化合物A和E的水溶液。將40 µL製備的溶液施用至每組的右耳。

【0362】 使用醋酸地塞米松乳膏（在10 g乳膏中的5 mg DEX，Fuyuan Pharmaceutical Co. Ltd.，中國安徽）、布地奈德鼻噴霧劑（32 µg/次噴霧 × 120次噴霧，0.64 mg/ml，AstraZeneca AB，SE-151 85，瑞典索德塔爾傑（Södertälje））和氟替卡松丙酸酯鼻噴霧劑（50 mcg/次噴霧，0.05% w/w，Glaxo Wellcome, S.A.，埃斯特雷馬杜拉大街n°3-09400，西班牙布林戈斯的杜羅河畔阿蘭達（Aranda de Duero））作為陽性對照。將乳膏放入1 mL注射器中以基於重量和體積的校準來測量劑量。打開噴霧劑瓶並且用移液器吸取40 µL液體並且施用至每組的右耳。

【0363】 結果在圖15中示出。

【0364】 所述共軛物在消除由急性炎症引起的水腫方面均具有非常好的作用。化合物A和E的抗炎作用是等效的。

實施例36

孟魯司特-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（即，在N-末端處與胺基酸SEQ ID No: 22共價鍵合的孟魯司特）和孟魯司特苯乙烯-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（即，在N-末端處與胺基酸SEQ ID No: 22共價鍵合的孟魯司特苯乙烯）的合成

【0365】 使用與上面實施例1中所述程序基本相同的程序（但其中偶合步驟的順序被調整以提供根據上面的胺基酸序列）以合成具有SEQ ID No: 22的修飾的肽。

【0366】 此後，將孟魯司特偶合到Ala的N-末端上。分離出這兩種標題化合物並且從而以與上面實施例32中所述方式類似的方式通過LCMS純化。所述化合物在下文分別稱為化合物G（包含孟魯司特）和化合物H（包含孟魯司特苯乙烯）。

【0367】 化合物G : H的產率比率為1 : 7

【0368】 MS（化合物G）： m/z 876.6 $[M+2H]^{2+}$

【0369】 MS（化合物H）： m/z 867.6 $[M+2H]^{2+}$

實施例37

體外CysLTR1 FLIPR拮抗測試

【0370】 使用Fluo-4 Direct™鈣測定套組 [目錄號F10471，Thermo Fisher Scientific] 測量化合物A和E（分別參見上面實施例1和32）對CYSLTR1細胞株的體外拮抗作用。作為比較，還測試孟魯司特鈉和孟魯司特苯乙烯並且使用普魯司特（pranlukast）作為陽性對照。對於每種化合物，一式兩份地測試10種不同濃度。

【0371】 使用CYSLTR1/HEK293細胞株。製備細胞並且將20 μ L細胞懸浮液添加到384孔盤（20 K/孔；聚-D-離胺酸蛋白包被盤，Greiner # 781946）中。

將盤放置在5% CO₂培養箱中在37°C下過夜。

【0372】 由相關的起始包（starter pack）（目錄號F10471）製備在FLIPR測定緩衝液中的丙磺舒：通過向含有丙磺舒的77 mg小瓶（目錄號F10471的組分B）中添加1 mL Fluo-4 Direct™鈣測定緩衝液來製備250 mM水溶性丙磺舒儲備溶液。將10 mL Fluo-4 Direct™鈣測定緩衝液和200 µL的250 mM丙磺舒儲備溶液添加到一瓶Fluo-4 Direct™鈣試劑（組分A）中。此2 x Fluo-4 Direct™鈣試劑上樣溶液足夠用於兩個微孔盤。允許將溶液渦旋靜置5分鐘（避光）以確保試劑完全溶解。試劑每天新鮮配製。

【0373】 將所有化合物溶解並且連續稀釋在Fluo-4 Direct™鈣測定緩衝液（不含丙磺舒）中。從培養箱中取出細胞盤並且輕輕地傾析出培養基。將20 µL化合物轉移到細胞盤中，並且添加20 µL的2 x Fluo-4 Direct™免洗上樣緩衝液。每種化合物的終濃度為100 µM、30 µM、10 µM、3 µM、1 µM、0.3 µM、0.1 µM和0.03 µM。將盤在5% CO₂培養箱中在37°C下培育50分鐘，在室溫下培育10分鐘。使用適於在494 nm激發和在516 nm發射的儀器設置測量螢光。

【0374】 使用Prism（GraphPad Software，美國）分析資料並且計算每種化合物的IC₅₀。結果在下表14中示出。

表14

化合物ID	IC ₅₀ （nM）	最大劑量（nM）
化合物A	474.7	100000
孟魯司特苯乙炔	158.5	100000
化合物E	90.55	100000
孟魯司特鈉	13.74	100000
普魯司特	0.2178	1000

【0375】 結果顯示，孟魯司特對CysLTR1的親和力是孟魯司特苯乙炔的11倍。因此，化合物E的親和力比化合物A的親和力高5倍，並且所測試的化合物對CysLTR1的親和力很大程度上取決於式I的化合物的結構。

實施例38

體外CysLTR1 FLIPR拮抗測試

【0376】 對化合物G（參見上面實施例36）重複上面實施例37中所述測定程序，並且進一步對化合物E（參見上面實施例32）進行，作為比較。結果在表15中示出。

表15

化合物ID	IC50（nM）	最大劑量（nM）
化合物G	99.55	50000
化合物E	140.5	50000
孟魯司特鈉	7.300	50000
普魯司特	0.2496	4000

【0377】 結果顯示，化合物G和H對CysLTR1具有相同程度的親和力，這指示肽的胺基酸序列的變化對共軛物的親和力影響很小。

實施例38

脂多糖誘導的小鼠肺損傷

【0378】 將36隻體重在20 g至22 g之間的BALB/c雄性小鼠圈養在動物設施中，所述動物設施處在22°C至26°C之間，並且相對濕度在55%與75%之間並且12/12小時晝/夜循環，其中隨意獲取食物和水。

【0379】 將小鼠隨機分為6組，如下表16所指示。

表16

組	劑量	給予
對照	/	/
模型	鹽水	吸入
化合物A	2 mg/kg	吸入
化合物G（高劑量）	10 mg/kg	吸入
化合物G（中等劑量）	2 mg/kg	吸入
化合物G（低劑量）	0.4 mg/kg	吸入

【0380】 與上面實施例1中所述程序類似地製備化合物A，並且與上面實

施例36中所述程序類似地製備化合物G。

【0381】 通過腹膜內注射3%水合氯醛（0.1 mL/10 g）將小鼠麻醉。用鑷子將舌頭拉到一邊。通過用移液器移至咽的後壁來給予脂多糖（LPS，1 mg/mL，50 μ L）。釋放舌頭並且立即捏住鼻持續30秒鐘。然後，將扣留的小鼠釋放並且放回籠中，自然甦醒。將對照組的小鼠用相同體積的生理鹽水處理。

【0382】 在LPS誘導後，經由霧化/吸入30分鐘給予測試化合物。24小時後，處死小鼠。

【0383】 迅速打開胸腔並且剝離全肺。準確稱重肺組織碎片，並且以9 mL 鹽水比1 g肺組織的比率添加鹽水。然後，將組織均質化並且以3000 rpm離心10分鐘。使用ELISA套組（Beijing 4A Biotech Co., Ltd，中國），使用均質物檢測TGF- β 1，並且結果在圖16中示出。

【0384】 結果顯示，本發明的兩種化合物均降低了肺組織中的炎性細胞介素。化合物A組的肺組織中的IL-1 β 濃度水平與化合物G低劑量組的相同。化合物G在減少炎性細胞介素方面也顯示出劑量依賴性功效。

【0385】 因此，儘管已顯示本發明的兩種化合物在治療LPS誘導的小鼠急性肺損傷方面是有功效的，但是化合物G的效力比化合物A的效力高約5倍。

實施例39

大鼠特發性肺纖維化（IPF）模型

【0386】 從中國Zhejiang Experimental Animal Center購買60隻成年SD大鼠（30隻雄性，30隻雌性）。在21°C與26°C之間下並且在40%與70%之間的相對濕度下圈養動物，其中自由獲取食物和水。

【0387】 適應性飼餵7天後，將大鼠隨機分為6組，如下表17所示。

表17

組	藥物	劑量	給予方法
假手術	/	/	吸入
模型	生理鹽水	0.15 mL	吸入
吡非尼酮	吡非尼酮	240 mg/kg	管飼
化合物A	化合物A	2 mg/kg	吸入
化合物E	化合物E	2 mg/kg	吸入
化合物H	化合物H	2 mg/kg	吸入

【0388】 將大鼠麻醉並且以仰臥姿勢放置在手術檯上以暴露出氣管。通過氣管軟骨環之間的間隙將博萊黴素（5 mg/kg，注射用鹽酸博萊黴素，Haizheng Pfizer Pharmaceutical Co., Ltd.）和鹽溶液注入氣管。

【0389】 給予假手術組等體積的生理鹽水代替博萊黴素。在給予後立即將大鼠豎直提起並且旋轉以允許博萊黴素均勻分散。

【0390】 一旦大鼠恢復，在大約7天後，根據模型計畫給予它們不同的藥物。將6.5 mg呈粉末形式的本發明測試化合物準確地溶解於5 mL鹽水中以製造1.3 mg/mL溶液。將0.15 mL溶液霧化並且被每隻大鼠吸入。吸入每天進行一次。

【0391】 對於吡非尼酮組，將12個吡非尼酮膠囊（Beijing Contini Pharmaceutical Co., Ltd.，中國北京；100 mg）打開，並且將內容物完全懸浮於25 mL的0.5% CMC-Na溶液中以獲得48 mg/mL的懸浮液。吡非尼酮的劑量為在大鼠中1.0 mL/200 g，即，240 mg/kg，並且通過口服管飼給予。

【0392】 給予28天後，通過腹膜內注射水合氯醛將大鼠麻醉並且然後處死。迅速打開胸腔並且取出全肺組織。稱量肺濕重，並且計算肺係數（肺濕重/大鼠重量 × 1000），並且在下表18中示出。

表18

組	肺係數（%）
假手術	6.272 ± 0.496
模型	13.484 ± 1.395
化合物A	8.771 ± 0.897
化合物E	9.462 ± 1.123
化合物H	9.825 ± 0.647
吡非尼酮	10.218 ± 0.984

【0393】 結果顯示，化合物A、E和H降低了由博萊黴素誘導引起的肺水腫。

【0394】 將右支氣管結紮，並且體外用福馬林溶液灌注左肺。將左肺切開並且固定在福馬林溶液中以進行病理檢查。將剩餘的組織儲存在-80°C冰箱中，以備後用。

【0395】 將固定的肺組織包埋在石蠟中，並且將連續的4 μm切片用蘇木精-伊紅（HE）和改進的Masson三色染色法進行染色。通過半定量參數在形態學上評價纖維化肺損傷。根據損害的嚴重程度對所有形態變化進行評分。給出得分，根據輕度、低度（mild）、中度和重度分別為1-4分。無病變評分為0。通過HE染色切片的評估是纖維化程度和炎症程度的總和。通過Masson染色切片的評估是肺間質中膠原蛋白沉積的程度。結果在下表19中示出。

表19

組	HE評估		Masson評估	
	平均	SD	平均	SD
假手術	1.78	1.20	0.22	0.44
模型	5.50	0.84	2.67	0.52
吡非尼酮	5.50	0.52	2.50	0.5
化合物A	4.00	0.45	2.25	0.4
化合物E	4.29	0.29	1.86	0.37
化合物H	4.00	0.14	1.88	0.13

【0396】 結果顯示，與假手術組相比，模型組的肺纖維化和支氣管肺炎更嚴重。與模型組相比，藥物處理組的病理變化相似，並且病理變化的程度較小。病理變化的順序如下：模型、吡非尼酮 > 化合物E > 化合物A > 化合物H > 假手術。這些結果指示，化合物A、E和H預防博萊黴素誘導的小鼠肺纖維化，並

且其功效比吡非尼酮的功效更強。

實施例40

孟魯司特-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（即，在N-末端處與胺基酸SEQ ID No: 20共價鍵合的孟魯司特苯乙烯）的合成

【0397】 使用與上面實施例1中所述程序基本相同的程序（但其中偶合步驟的順序被調整以提供根據上面的胺基酸序列）以合成具有SEQ ID No: 20的修飾的肽。

【0398】 此後，將孟魯司特偶合到Ala的N-末端上。以與上面實施例32中所述方式類似的方式，通過LCMS純化所述化合物。標題化合物在下文中稱為化合物J。

【0399】 MS: m/z 924.15 [M+2H]²⁺

實施例41

小鼠耳腫脹模型IV

【0400】 使用化合物J（參見上面實施例40）作為測試化合物，對15隻健康雄性BALB/c小鼠進行與上面實施例5中所述方案基本相同的方案。將小鼠隨機分為3組，如下表20所述，其中每組5隻小鼠。

【0401】 製備化合物J的水凝膠，其包含0.5 mg/g的活性成分和甲基纖維素（2.5%）、丙二醇（11%）、甘油（11%）、乙酸（pH調節劑；0至0.5 g）。所有賦形劑均從Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd.獲得。凝膠用注射用水製成。

【0402】 使用醋酸地塞米松乳膏（DEX乳膏；在10 g乳膏中的5 mg地塞米松；Fuyuan Pharmaceutical Co. Ltd.，中國安徽）作為陽性對照。將40 µL各種處理藥物施用至每組的右耳。

表20

組	藥物濃度	在右耳上給予藥物	藥物總量 (µg/隻小鼠)
模型	/	二甲苯	/
Dex乳膏	10 µg/µL	二甲苯+地塞米松乳膏	400
化合物J	0.5 mg/g	二甲苯+化合物J凝膠	20

【0403】 結果在圖17中示出。化合物J在消除由急性炎症引起的水腫方面顯示出非常好的作用。

實施例42

臨床實施例 - 過敏性結膜炎

【0404】 一名52歲女性患者被診斷為過敏性結膜炎並且經歷眼瞼腫脹、瘙癢和鼻漏。

【0405】 將0.5 mg/mL在鹽水溶液中的化合物G裝在噴霧劑瓶中。向每隻眼睛給予噴霧劑，每天2至3次，持續7天。

【0406】 在一次處理後，患者感到眼睛瘙癢得到緩解。在處理的第二天，她的眼瞼腫脹較小。一周內所有症狀完全恢復。

實施例43

臨床實施例 - 潰瘍性結腸炎

【0407】 患有潰瘍性結腸炎的住院患者遭受嚴重的症狀，包括嚴重的腹痛和痙攣、頻繁腹瀉（每天多於20次），並且對非處方藥沒有反應。患者經歷直腸出血、大便伴有少量血、排便緊迫感和發燒。

【0408】 製備化合物G的水凝膠，其由0.5 mg/g的活性成分、甲基纖維素（2.5%）、丙二醇（11%）、甘油（11%）、乙酸（pH調節劑；0至0.5 g）組成。所有賦形劑均從Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd.獲得。凝膠用注射用水製成。

【0409】 向患者給予2 g上述凝膠，通過肛門給予，每天一次。在給予後

第二天，腹瀉減少至每天僅5-6次，伴有較少出血。

【0410】 為了確定長期功效，患者繼續使用所述凝膠。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體（regioisomer）、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述含肽化合物包含肽組分，所述肽組分包含以下胺基酸序列或由以下胺基酸序列組成：



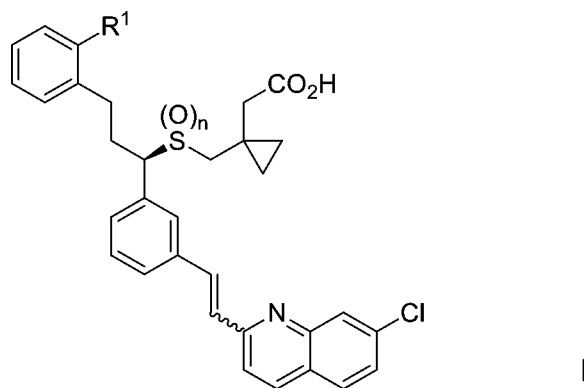
其中：

X代表1至2個胺基酸殘基的鏈，所述胺基酸殘基各自獨立地選自由Ala和Lys所組成的群組；

Y選自由Ser和pSer所組成的群組；

Z代表1至7個胺基酸殘基的鏈，所述胺基酸殘基各自獨立地選自由Tyr、pTyr、3Hyp或4Hyp、Thr、pThr、DOPA和Lys所組成的群組；

其中所述Ala和/或Lys殘基中的至少一個與一個或多個式I的化合物共價鍵合：



其中：

R¹選自由-C(CH₃)₂OH、-COCH₃、-C(CH₃)=CH₂和-C(CH₃)₂H所組成的群組；
並且

n是0、1或2。

【請求項2】根據請求項1所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述肽組分通過在所述

肽組分的N-末端處形成的一級醯胺鍵與至少一個式I的化合物偶合。

【請求項3】根據請求項1或請求項2所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述肽組分通過一級醯胺鍵與至少一個式I的化合物偶合，所述一級醯胺鍵通過在所述序列中不是N-末端胺基酸的一個或多個胺基酸中的至少一個游離-NH₂基團形成。

【請求項4】根據請求項1或請求項2所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述肽組分中的至少一個胺基酸是離胺酸。

【請求項5】根據請求項4所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述胺基酸中的至少約5%是離胺酸，或所述胺基酸中的至少約20%是離胺酸。

【請求項6】根據請求項1或請求項2所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述肽組分是抗微生物肽和/或抗炎肽，或者是此類肽的片段和/或次要變體。

【請求項7】根據請求項1或請求項2所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述肽組分的胺基酸中的至少約5%含有芳族基團。

【請求項8】根據請求項7所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述胺基酸中的至少約10%含有芳族基團。

【請求項9】根據請求項7所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述含芳族基團的胺基酸選自由酪胺酸和3,4-二羥基苯丙胺酸所組成的群組。

【請求項10】根據請求項1或請求項2所述的含肽化合物或所述含肽化合物

的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述肽組分包含以下胺基酸序列或由其組成：

G^1 -Lys-Pro- G^2 -T-Hyp- G^3 -Lys (SEQ ID No: 7)，

其中

G^1 不存在或代表Ala；

G^2 選自由Ser和pSer所組成的群組；

T選自由DOPA、Tyr和pTyr所組成的群組；

Hyp選自由3Hyp和4Hyp所組成的群組；

G^3 代表1至3個或1至4個胺基酸殘基的鏈，所述胺基酸殘基各自獨立地選自由Tyr、pTyr、3Hyp、4Hyp、Thr、pThr和DOPA所組成的群組；並且

所述Lys殘基中的至少一個和/或當存在時所述Ala殘基與至少一個根據請求項1所定義的式I的化合物鍵合。

【請求項11】根據請求項10所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述肽組分包含以下胺基酸序列或由其組成：

Lys-Pro- G^2 -T-Hyp- G^3 -Lys (SEQ ID No: 8)，

其中 G^2 、T、Hyp和 G^3 是請求項10中定義的。

【請求項12】根據請求項10所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中 G^1 代表Ala。

【請求項13】根據請求項10所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述肽組分包含以下胺基酸序列或由其組成：

Ala-Lys-Pro- G^2 -T-Hyp-Hyp-Thr- G^4 -Lys (SEQ ID No: 9)，

其中 G^2 、T和Hyp是根據請求項10所定義的，並且 G^4 選自由Tyr、pTyr、3Hyp、

4Hyp、Thr、pThr和DOPA所組成的群組。

【請求項14】根據請求項10所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中G²代表Ser。

【請求項15】根據請求項10所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中T代表Tyr。

【請求項16】根據請求項10所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中G³代表Tyr或DOPA。

【請求項17】根據請求項13所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中G⁴代表Tyr或DOPA。

【請求項18】根據請求項16所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述肽組分包含以下胺基酸序列或由其組成：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (SEQ ID No: 4)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (SEQ ID No: 11)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (SEQ ID No: 12)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (SEQ ID No: 13)；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-DOPA-Lys (SEQ ID No: 14)；和

Lys-Pro-Ser-pTyr-Hyp-DOPA-Lys (SEQ ID No: 15)。

【請求項19】根據請求項18所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述肽組分包含以下胺基酸序列或由其組成：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys (SEQ ID No: 12)。

【請求項20】根據請求項10所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中G³代表-V¹-Thr-Tyr-V²-，

其中V¹與Hyp鍵合並且V²與Lys鍵合，並且V¹和V²獨立地不存在或代表一個或兩個Hyp基團。

【請求項21】根據請求項13所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中G⁴代表-V¹-Thr-Tyr-V²-，其中V¹與Hyp鍵合並且V²與Lys鍵合，並且V¹和V²獨立地不存在或代表一個或兩個Hyp基團。

【請求項22】根據請求項20所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中-V¹-Thr-Tyr-V²-代表-Hyp-Thr-Tyr-、-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-或-Thr-Tyr-Hyp-。

【請求項23】根據請求項20所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述肽組分包含以下胺基酸序列或由其組成：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No: 18)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No: 19)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 20)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 21)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No: 22)；

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys (SEQ ID No: 23)；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 24)；和

Ala-Lys-Pro-pSer-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 25)。

【請求項24】根據請求項23所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述肽組分包含以下胺基酸序列或由其組成：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys (SEQ ID No: 24)。

【請求項25】根據請求項1或請求項2所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中一個或多個式I的化合物通過一個或多個Ala或Lys部分與所述肽組分連接。

【請求項26】根據請求項25所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中一個或多個式I的化合物通過N-末端Ala或Lys部分和/或C-末端Lys部分連接。

【請求項27】根據請求項1或請求項2所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中一個或兩個式I的化合物與所述肽組分連接。

【請求項28】根據請求項27所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中一個式I的化合物與所述肽組分連接。

【請求項29】根據請求項1或請求項2所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中在所述一個或多個式I的化合物中， R^1 選自由 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 和 $-C(CH_3)_2H$ 所組成的群組；和/或n是0。

【請求項30】根據請求項1或請求項2所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述一個或多個式I的化合物是孟魯司特、孟魯司特苯乙烯、或氫化孟魯司特苯乙烯。

【請求項31】根據請求項19所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述一個或多個式I的化合物是孟魯司特。

【請求項32】根據請求項24所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述式I的化合物是孟

魯司特，且其中所述孟魯司特與N端Ala殘基共價鍵合。

【請求項33】根據請求項1或請求項2所定義的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其係用作藥物。

【請求項34】一種藥物調配物，其包含根據請求項1至30中任一項所定義的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，以及藥學上或化妝品可接受的佐劑、稀釋劑或載體。

【請求項35】根據請求項34所述的藥物調配物，其適用於、調適於和/或包裝並且呈現為外用給藥，其中所述藥學上或化妝品可接受的佐劑、稀釋劑或載體是外用佐劑、稀釋劑或載體。

【請求項36】根據請求項34或請求項35所述的調配物，其呈凝膠、噴霧劑、乳膏、軟膏或乾粉的形式。

【請求項37】根據請求項34或請求項35所述的藥物調配物，其還包含另一種抗炎劑。

【請求項38】一種組件套組（kit of parts），其包括以下組分：

(A) 根據請求項34至36中任一項所定義的藥物調配物；以及

(B) 包含與藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載體混合的另一種抗炎劑的藥物調配物，

所述組分 (A) 和 (B) 各自以適合於與彼此組合給予的形式提供。

【請求項39】一種根據請求項1至30中任一項所定義的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽的用途，其係用於製造治療炎症、炎性病狀、和/或以炎症為特徵的病狀的藥劑。

【請求項40】一種根據請求項34至37中任一項所述的調配物的用途，其係用於製造治療炎症、炎性病狀、和/或以炎症為特徵的病狀的藥劑。

【請求項41】一種根據請求項38所述的組件套組的用途，其係用於製造治

療炎症、炎性病狀、和/或以炎症為特徵的病狀的藥劑。

【請求項42】根據請求項39至41中任一項所述的用途，其中所述炎症是潛在的生理病狀之症狀。

【請求項43】根據請求項39至41中任一項所述的用途，其中所述炎性病狀包含軟組織、關節、神經、血管系統、一或多種內臟器官、一或多個黏膜表面或皮膚之一或多者的炎症。

【請求項44】根據請求項43所述的用途，其中所述炎性病狀是口腔黏膜、鼻黏膜、眼黏膜、陰道黏膜、子宮頸黏膜和/或肛門直腸黏膜的炎性病狀。

【請求項45】根據請求項39至41中任一項所述的用途，其中所述病狀包含一或多個黏膜表面的炎症，且係選自口腔黏膜炎、口瘡潰瘍、中耳炎、喉炎、氣管炎、食道炎、胃炎、腸炎和小腸結腸炎（包括桿菌痢疾、慢性阿米巴痢疾、血吸蟲病、非特異性潰瘍性結腸炎和局限性腸炎）、子宮頸炎和子宮頸內膜炎、子宮內膜炎、由吸入性損傷引起的炎症、與癌症相關的黏膜炎症以及與感染相關的黏膜炎症。

【請求項46】根據請求項39至41中任一項所述的用途，其中所述炎性病狀包含心臟、胃、腸、肺、肝、脾、腎、胰腺、膀胱、卵巢和前列腺的內臟的炎症、心包炎、心肌炎、心內膜炎、肺炎、肝炎、脾炎、腎炎、胰腺炎、膀胱炎、卵巢炎、前列腺炎和胃潰瘍。

【請求項47】根據請求項43所述的用途，其中所述病狀選自牛皮癬、痤瘡、濕疹、皮炎、病理性脫髮、脂溢性皮炎、鼻炎、痔瘡、慢性阻塞性肺病或炎性腸病。

【請求項48】根據請求項47所述的用途，其中所述病狀是慢性阻塞性肺病、肺氣腫或慢性支氣管炎。

【請求項49】根據請求項47所述的用途，其中所述炎性腸病是潰瘍性結腸

炎。

【請求項50】根據請求項47所述的用途，其中所述病狀是氣喘、過敏性鼻炎或過敏性/異位性皮膚炎。

【請求項51】根據請求項39至41中任一項所述的用途，其中所述病狀包含眼和周圍區域的炎症。

【請求項52】根據請求項51所述的用途，其中所述病狀是結膜炎、角膜炎或視神經炎。

【請求項53】根據請求項52所述的用途，其中所述病狀係選自過敏性結膜炎、急性上皮角膜炎、硬幣狀角膜炎、間質性角膜炎、盤狀角膜炎、神經營養性角膜炎、黏膜斑性角膜炎、單純皰疹角膜炎、帶狀皰疹角膜炎、細菌性角膜炎、真菌性角膜炎、棘阿米巴性角膜炎（*acanthamoebic keratitis*）、盤尾絲蟲性角膜炎（*onchocercal keratitis*）、淺層點狀角膜炎、潰瘍性角膜炎、暴露性角膜炎、光性角膜炎和隱形眼鏡急性紅眼。

【請求項54】根據請求項39至41中任一項所述的用途，其中所述以炎症為特徵的病狀是傷口或燒傷或導致傷口或燒傷。

【請求項55】根據請求項44所述的用途，其中口腔、鼻、眼、陰道、子宮頸和/或肛門直腸黏膜的炎症是黏膜表面的傷口造成的。

【請求項56】根據請求項54所述的用途，其中所述傷口是慢性的。

【請求項57】根據請求項54所述的用途，其中所述傷口包含擦傷、抓傷、切口、撕裂、皮膚穿刺、撕除、瘀傷、疤痕或水疱。

【請求項58】根據請求項54所述的用途，其中所述傷口包含開放性傷口、急性傷口、慢性傷口、瘀傷、化學物燒傷、藥疹、多形性日光疹、化療皮疹、曬傷、凍瘡或凍傷。

【請求項59】根據請求項54所述的用途，其中所述傷口是由於包含表皮和/

或真皮的淺表損害的皮膚傷口所造成；及/或是由於包含在表皮和/或真皮下方之損害的皮膚完整厚度的傷口所造成。

【請求項60】根據請求項54所述的用途，其中所述傷口是由對膜表面的內部或外部物理損傷引起。

【請求項61】根據請求項60所述的用途，其中所述物理損傷包括在燒傷或皮膚移植後的外科手術。

【請求項62】根據請求項56所述的用途，其中所述慢性傷口為皮膚或黏膜的潰瘍。

【請求項63】根據請求項62所述的用途，其中所述潰瘍是難以治癒的皮膚潰瘍。

【請求項64】根據請求項54所述的用途，其中所述導致傷口的病狀是痔瘡、潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病。

【請求項65】根據請求項54所述的用途，其中所述治療是以下者的治療：與發炎及/或傷口相關的疼痛（包括隱痛（aching）、操作性疼痛和/或非操作性疼痛）、與傷口本身和治癒過程相關的瘙癢症（瘙癢）、體液從傷口滲出、感染風險、及/或對由炎症和/或傷口治癒過程引起的生理反應的預防，所述生理反應選自結疤和黑色素沉著之群組。

【請求項66】根據請求項65所述的用途，其中潛在的生理病狀是過敏性或異位性病症。

【請求項67】根據請求項65所述的用途，其中潛在的生理病狀係選自以下者之群組：咽炎、牙周炎、牙齦炎、乾眼症、蕁麻疹（urticaria）（蕁麻疹（hives））、食物過敏、皮膚癌的早期表現、及紅斑樣皮膚病變、病理性脫髮、皮膚移植後的病理性脫髮、多形性紅斑、毛囊炎、和外耳炎。

【請求項68】根據請求項65所述的用途，其中潛在的生理病狀係選自以下

者之群組：肺囊性纖維化、普通型間質性肺炎、過敏性肺炎、石棉沉著症、肺氣腫、肺源性心臟病、肺栓塞。

【請求項69】根據請求項65所述的用途，其中潛在的生理病狀與黑色素沉著相關。

【請求項70】根據請求項69所述的用途，其中所述與黑色素沉著相關的生理病狀包含黃褐斑、雀斑、黑變病、面頰皮疹和色素沉著症，伴有黑素瘤的皮膚癌，或由暴露於陽光或皮膚疾病引起的色素沉著症。

【請求項71】根據請求項65所述的用途，其中潛在的生理病狀是以氧化為特徵。

【請求項72】根據請求項71所述的用途，其中所述含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽增加超氧化物歧化酶產生及/或降低脂質氧化。

【請求項73】一種根據請求項1至30中任一項所定義的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽的用途，其係用於製造治療肺病症和/或纖維化病症的藥劑。

【請求項74】一種根據請求項34至36中任一項所述的調配物的用途，其係用於製造治療肺病症和/或纖維化病症的藥劑。

【請求項75】根據請求項73或74所述的用途，其中所述病症係選自肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、矽肺、急性支氣管炎、慢性支氣管炎、氣管支氣管炎、支氣管氣喘、氣喘持續狀態（status asthmatics）、支氣管擴張、上呼吸道感染（包括普通感冒和流感）、過敏性氣道炎症、細菌性肺炎、病毒性肺炎、黴漿菌肺炎、立克次氏體（*reckettsia*）、放射性肺炎、肺炎球菌（包括葡萄球菌、鏈球菌和革蘭氏陰性桿菌）肺炎、肺念珠菌病（包括麴黴菌病、白黴菌病、組織胞漿菌病、放線菌病和諾卡氏菌病（*nocardiosis*））、肺黴菌病（*pulmonary*

mycosis)、隱球菌病、肺膿腫、過敏性肺炎(呂弗琉症候群(Leoffer's syndrome))、外源性過敏性肺泡炎、嗜酸性球增多症(pulmonary eosinophilia)(嗜酸性球增多(eosinophilosis))、阻塞性肺氣腫、肺水腫、肺結核、呼吸性鹼毒症(酸毒症)、急性肺損傷、間質性肺病、積膿症、肺纖維瘤和肺性心臟病。

【請求項76】根據請求項73或74所述的用途，其中所述病症係選自特發性肺纖維化與急性肺損傷。

【請求項77】一種根據請求項1至30中任一項所定義的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽的用途，其係用於製造治療病毒感染的藥劑。

【請求項78】一種根據請求項34至37中任一項所述的調配物的用途，其係用於製造治療病毒感染的藥劑。

【請求項79】一種根據請求項38所述的組件套組的用途，其係用於製造治療病毒感染的藥劑。

【請求項80】根據請求項77至78中任一項所述的用途，其中所述病毒感染係由選自以下者之一或多種病毒造成：腺病毒、人乳頭瘤病毒、BK病毒、JC病毒、1型單純疱疹病毒、2型單純疱疹病毒、水痘帶狀疱疹病毒、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)、人巨細胞病毒；8型人疱疹病毒、天花、B型肝炎病毒、細小病毒B19、人星狀病毒、諾瓦克病毒(norovirus)、諾沃克病毒(Norwalk virus)、柯薩奇病毒(coxsackievirus)、A型肝炎病毒、脊髓灰質炎病毒、鼻病毒、冠狀病毒、C型肝炎病毒、黃熱病病毒、登革熱病毒、西尼羅河病毒、蜱傳腦炎病毒、人免疫缺乏病毒、風疹病毒、拉沙病毒(Lassa virus)、漢他病毒(hantavirus)、克裡米亞-剛果出血熱病毒、漢坦病毒(Hantaan virus)、伊波拉病毒、瑪律堡病毒(Marburg virus)、拉夫病毒(Ravn virus)、流感病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流感病毒、呼吸道融合細胞病毒、彈狀病毒科

(rhabdoviridae)、E型肝炎病毒、輪狀病毒、環狀病毒；科羅拉多蜱傳熱病毒 (coltivirus)、班納病毒 (Banna virus)、以及D型肝炎病毒。

【請求項81】根據請求項80所述的用途，其中所述病毒係選自：腺病毒、人乳頭瘤病毒、1型單純皰疹病毒、2型單純皰疹病毒、鼻病毒、冠狀病毒、包括A型流感病毒（例如，H1N1和H3N2病毒）、B型流感病毒或C型流感病毒、副流感病毒、以及呼吸道融合細胞病毒。

【請求項82】根據請求項81所述的用途，其中所述病毒可造成氣道的感染。

【請求項83】根據請求項80所述的用途，其中所述病毒是人免疫缺乏病毒。

【請求項84】根據請求項33所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽以外用調配物的形式外用給藥。

【請求項85】根據請求項84所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中通過向皮膚直接外用給藥來治療相關病症。

【請求項86】根據請求項84所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中通過向黏膜表面直接外用給藥來治療相關病症。

【請求項87】根據請求項84所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽通過口服、靜脈內、動脈內、血管內、血管周圍、肌內、皮膚、皮下、透黏膜、舌下、經頰、經直腸、陰道內、透皮、經鼻、經肺、經氣管、經支氣管、腹膜內、經肛門直腸或其他腸胃外 (parenteral) 遞送來給予。

【請求項88】根據請求項87所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述給予是通過用於霧化使用的包括粉末氣霧劑或水霧的噴霧劑經肺進行的。

【請求項89】根據請求項88所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中所述噴霧劑是包括水（氣霧劑）噴霧劑的液體，並且賦形劑可以包括黏度調節劑、糖、乳化劑、緩衝劑、醇和防腐劑中的一種或多種。

【請求項90】根據請求項88所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽，其中通過吸入裝置進行給予，所述吸入裝置選自加壓計量劑量吸入器、乾粉吸入器、軟霧吸入器或噴霧器。

【請求項91】根據請求項34或35所述的調配物，其中所述含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽以外用調配物的形式外用給藥。

【請求項92】根據請求項91所述的調配物，其中通過向皮膚直接外用給藥來治療相關病症。

【請求項93】根據請求項91所述的調配物，其中通過向黏膜表面直接外用給藥來治療相關病症。

【請求項94】根據請求項91所述的調配物，其中所述含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽通過口服、靜脈內、動脈內、血管內、血管周圍、肌內、皮膚、皮下、透黏膜、舌下、經頰、經直腸、陰道內、透皮、經鼻、經肺、經氣管、經支氣管、腹膜內、經肛門直腸或其他腸胃外遞送來給予。

【請求項95】根據請求項94所述的調配物，其中所述給予是通過用於霧化

使用的包括粉末氣霧劑或水霧的噴霧劑經肺進行的。

【請求項96】根據請求項95所述的調配物，其中所述噴霧劑是包括水（氣霧劑）噴霧劑的液體，並且賦形劑可以包括黏度調節劑、糖、乳化劑、緩衝劑、醇和防腐劑中的一種或多種。

【請求項97】根據請求項95所述的調配物，其中通過吸入裝置進行給予，所述吸入裝置選自加壓計量劑量吸入器、乾粉吸入器、軟霧吸入器或噴霧器。

【請求項98】根據請求項38所述的組件套組，其中所述含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽以外用調配物的形式外用給藥。

【請求項99】根據請求項98所述的組件套組，其中通過向皮膚直接外用給藥來治療相關病症。

【請求項100】根據請求項98所述的組件套組，其中通過向黏膜表面直接外用給藥來治療相關病症。

【請求項101】根據請求項98至100中任一項所述的組件套組，其中所述含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽通過口服、靜脈內、動脈內、血管內、血管周圍、肌肉、皮膚、皮下、透黏膜、舌下、經頰、經直腸、陰道內、透皮、經鼻、經肺、經氣管、經支氣管、腹膜內、經肛門直腸或其他腸胃外遞送來給予。

【請求項102】根據請求項101所述的組件套組，其中所述給予是通過用於霧化使用的包括粉末氣霧劑或水霧的噴霧劑經肺進行的。

【請求項103】根據請求項102所述的組件套組，其中所述噴霧劑是包括水（氣霧劑）噴霧劑的液體，並且賦形劑可以包括黏度調節劑、糖、乳化劑、緩衝劑、醇和防腐劑中的一種或多種。

【請求項104】根據請求項102所述的組件套組，其中通過吸入裝置進行給

予，所述吸入裝置選自加壓計量劑量吸入器、乾粉吸入器、軟霧吸入器或噴霧器。

【請求項105】根據請求項39至41、73至74及77至78中任一項所述的用途，其中所述含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽以外用調配物的形式外用給藥。

【請求項106】根據請求項105所述的用途，其中通過向皮膚直接外用給藥來治療相關病症。

【請求項107】根據請求項105所述的用途，其中通過向黏膜表面直接外用給藥來治療相關病症。

【請求項108】根據請求項39至41、73至74及77至78中任一項所述的用途，其中所述含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽通過口服、靜脈內、動脈內、血管內、血管周圍、肌內、皮膚、皮下、透黏膜、舌下、經頰、經直腸、陰道內、透皮、經鼻、經肺、經氣管、經支氣管、腹膜內、經肛門直腸或其他腸胃外遞送來給予。

【請求項109】根據請求項108所述的用途，其中所述給予是通過用於霧化使用的包括粉末氣霧劑或水霧的噴霧劑經肺進行的。

【請求項110】根據請求項109所述的用途，其中所述噴霧劑是包括水（氣霧劑）噴霧劑的液體，並且賦形劑可以包括黏度調節劑、糖、乳化劑、緩衝劑、醇和防腐劑中的一種或多種。

【請求項111】根據請求項109所述的用途，其中通過吸入裝置進行給予，所述吸入裝置選自加壓計量劑量吸入器、乾粉吸入器、軟霧吸入器或噴霧器。

【請求項112】一種用於製備根據請求項1至30中任一項所述的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽的方法，所述方法包括使根據請求項1所定義的式I的化合物與根據請求項1至24

中任一項所定義的肽組分反應。

【請求項113】一種用於製備根據請求項34至37中任一項所定義的藥物調配物的方法，所述方法包括使根據請求項1至30中任一項所定義的含肽化合物或所述含肽化合物的區域異構體、立體異構體、或藥學上或化妝品可接受的鹽與一種或多種藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載體關聯。

【請求項114】一種用於製備根據請求項38所定義的組件套組的方法，所述方法包括使所述組件套組的組分 (A) 與所述組件套組的組分 (B) 關聯。

【發明圖式】

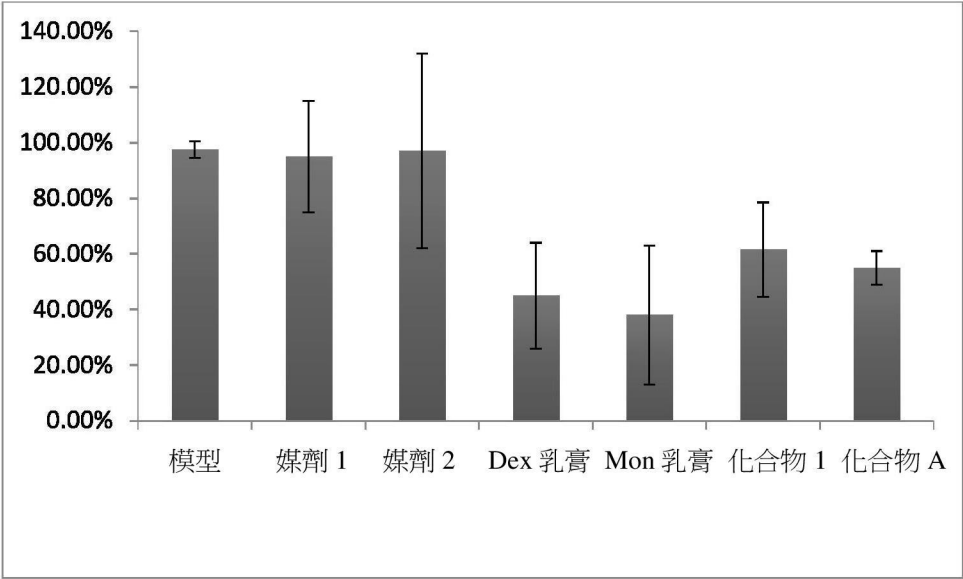


圖1

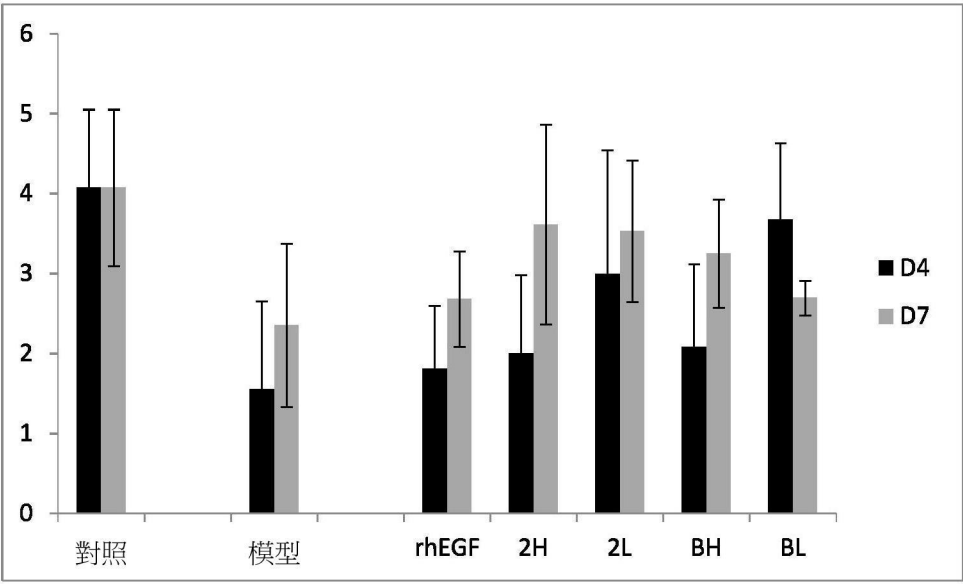


圖2

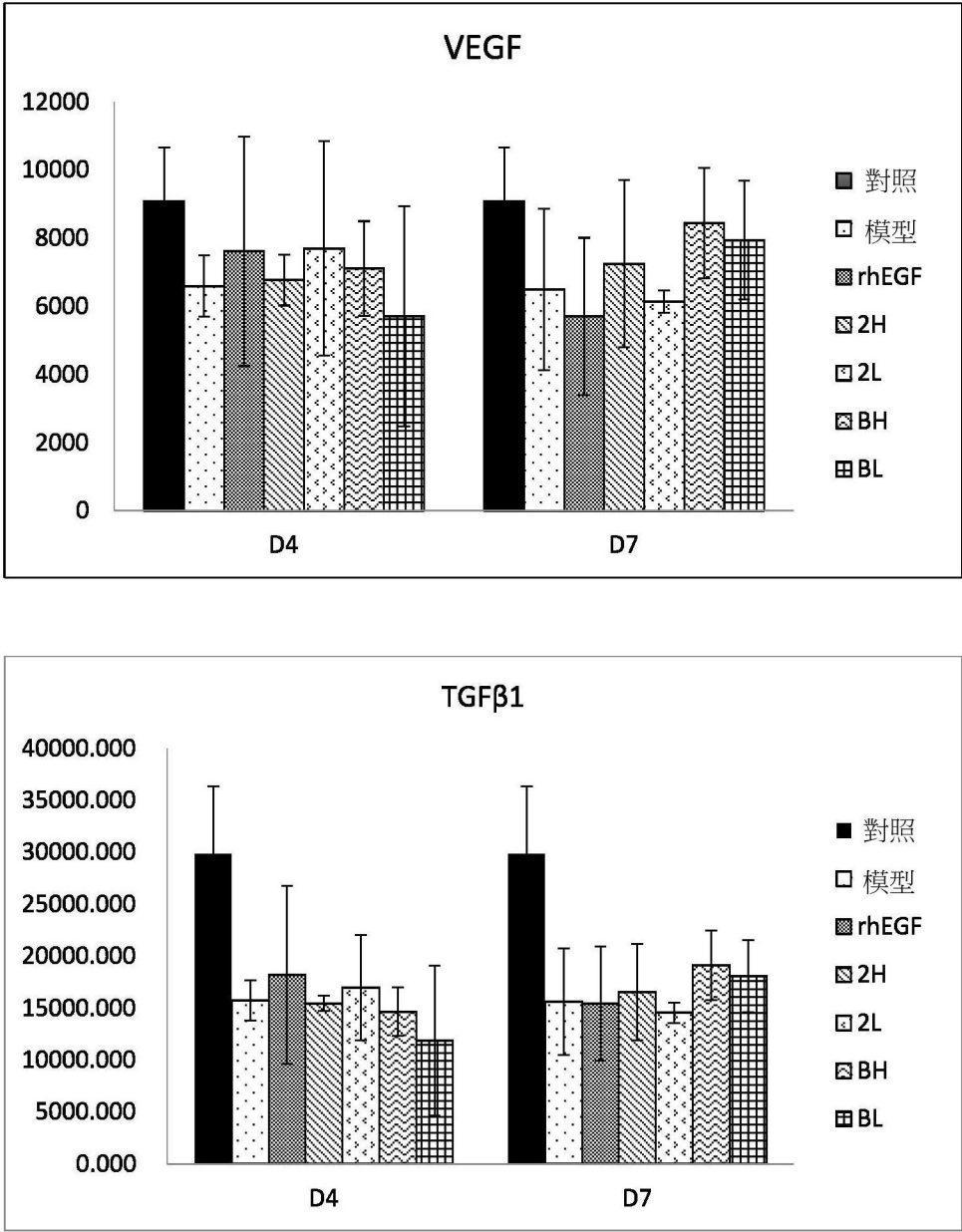


圖3

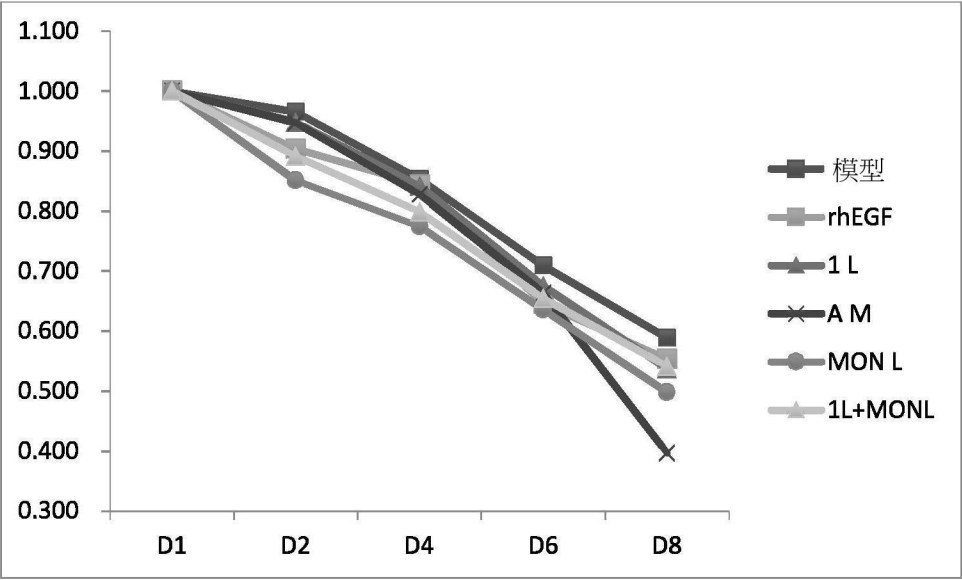


圖4

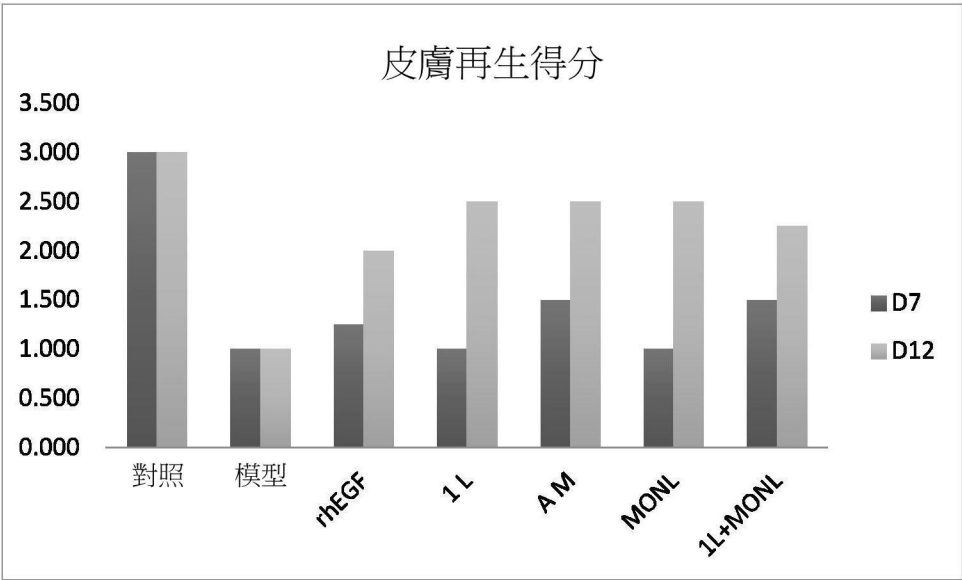


圖5

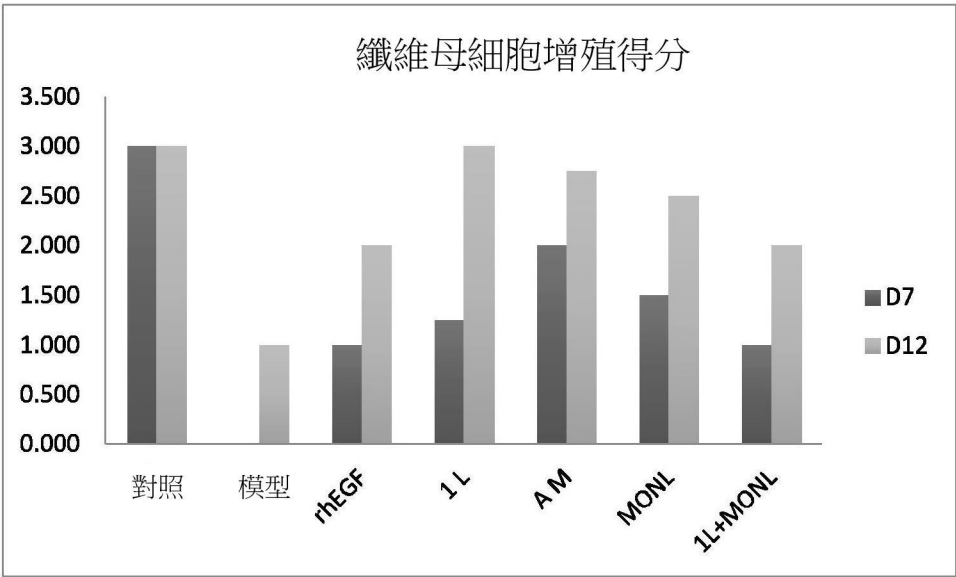


圖6

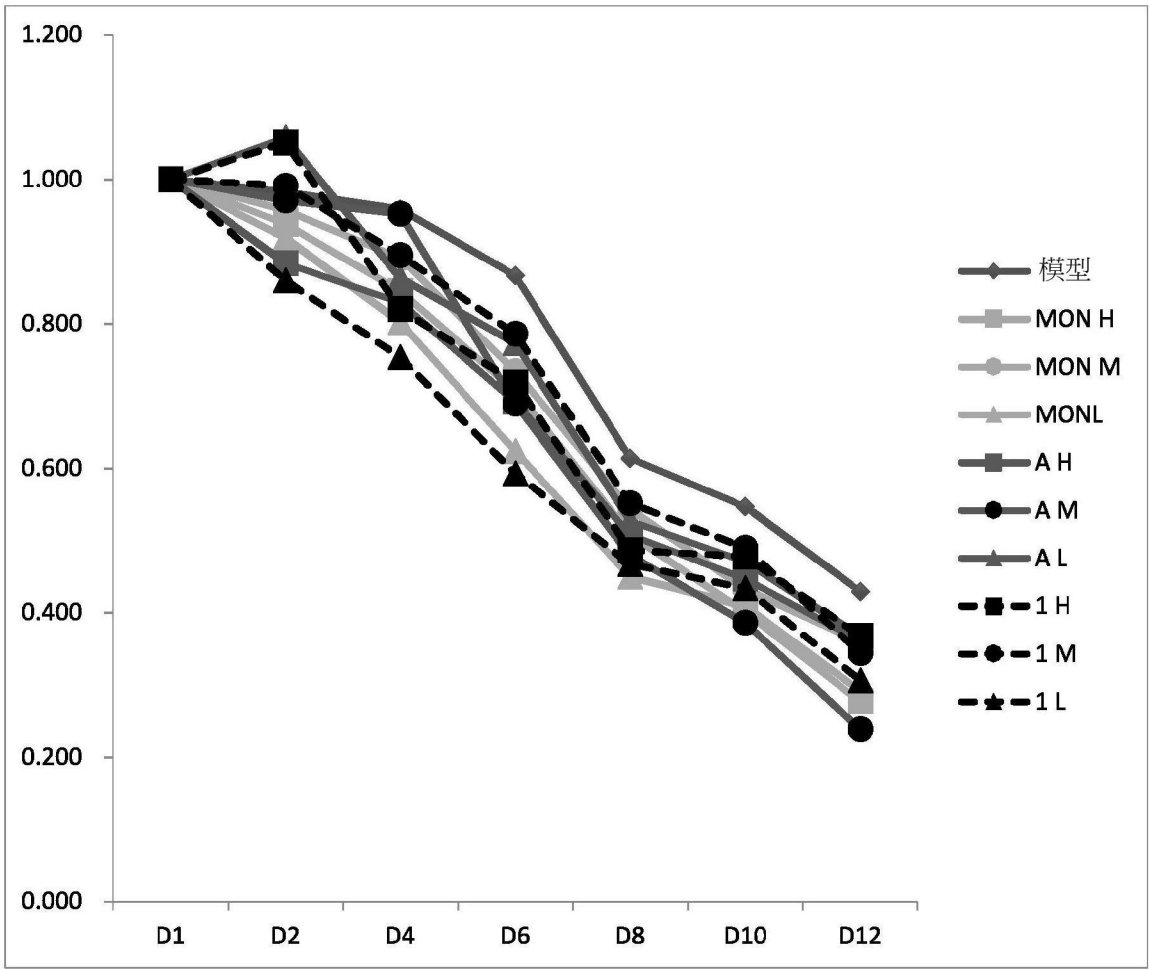


圖7

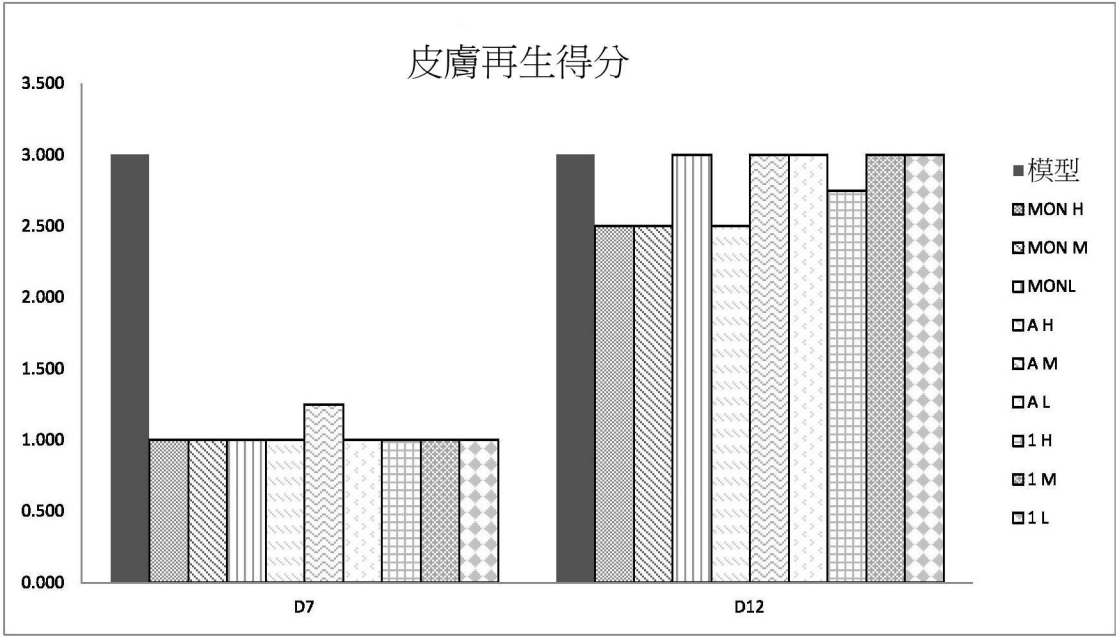


圖8

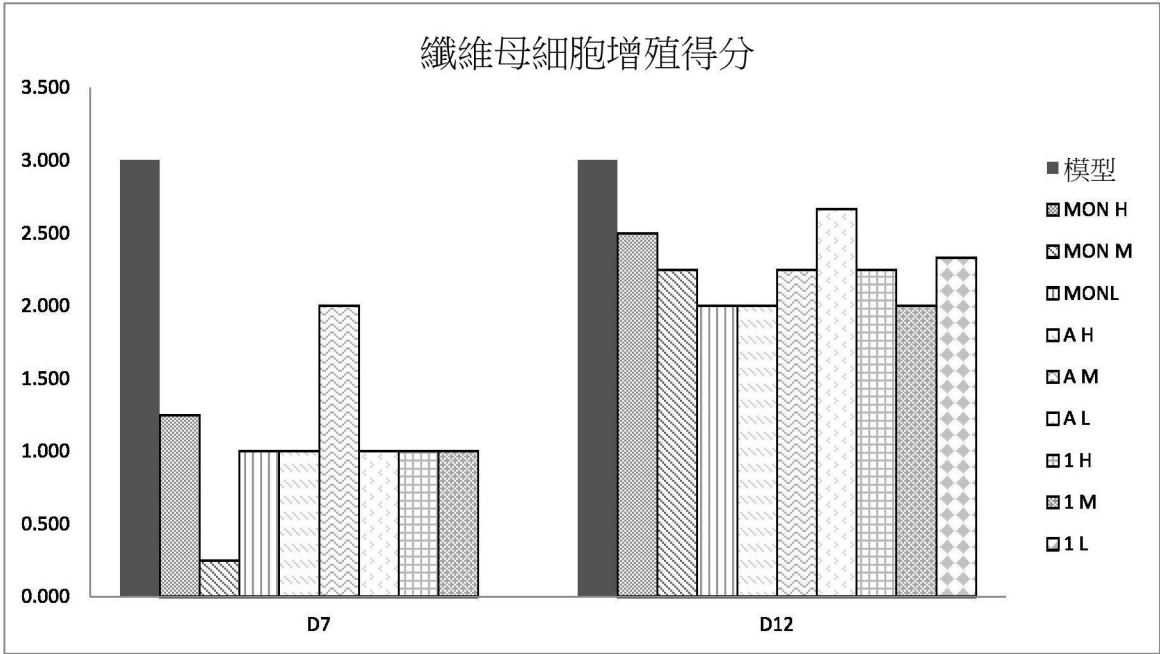


圖9

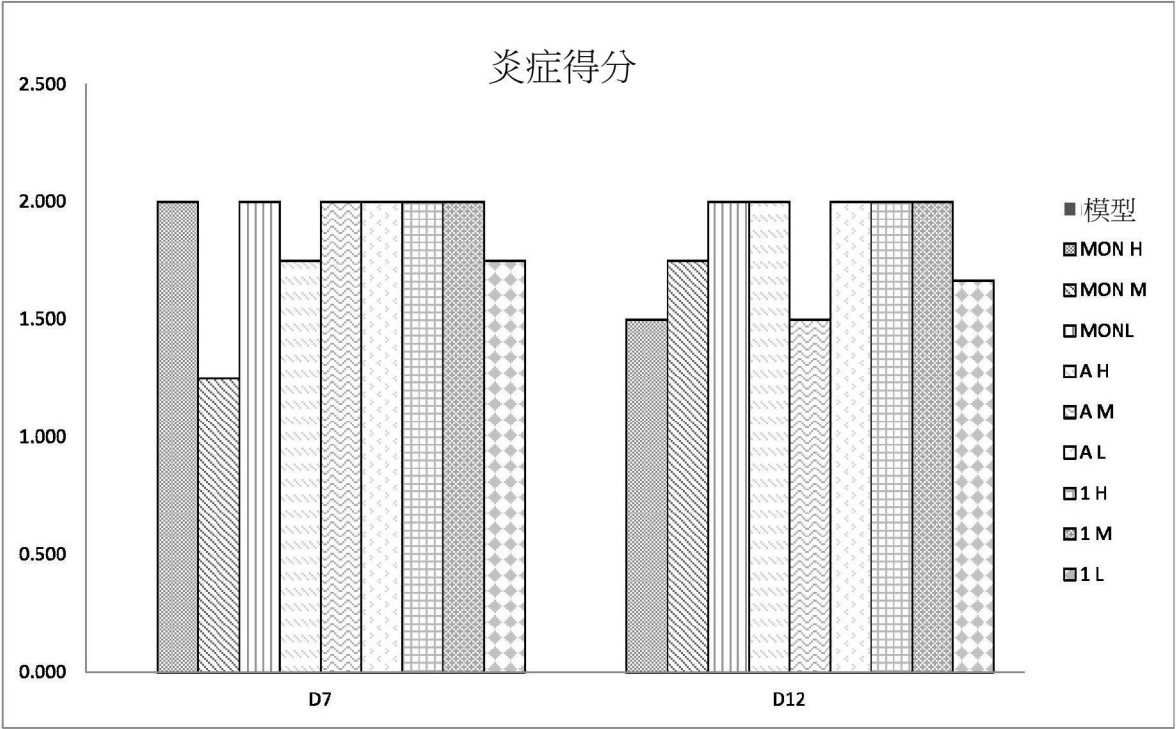


圖10

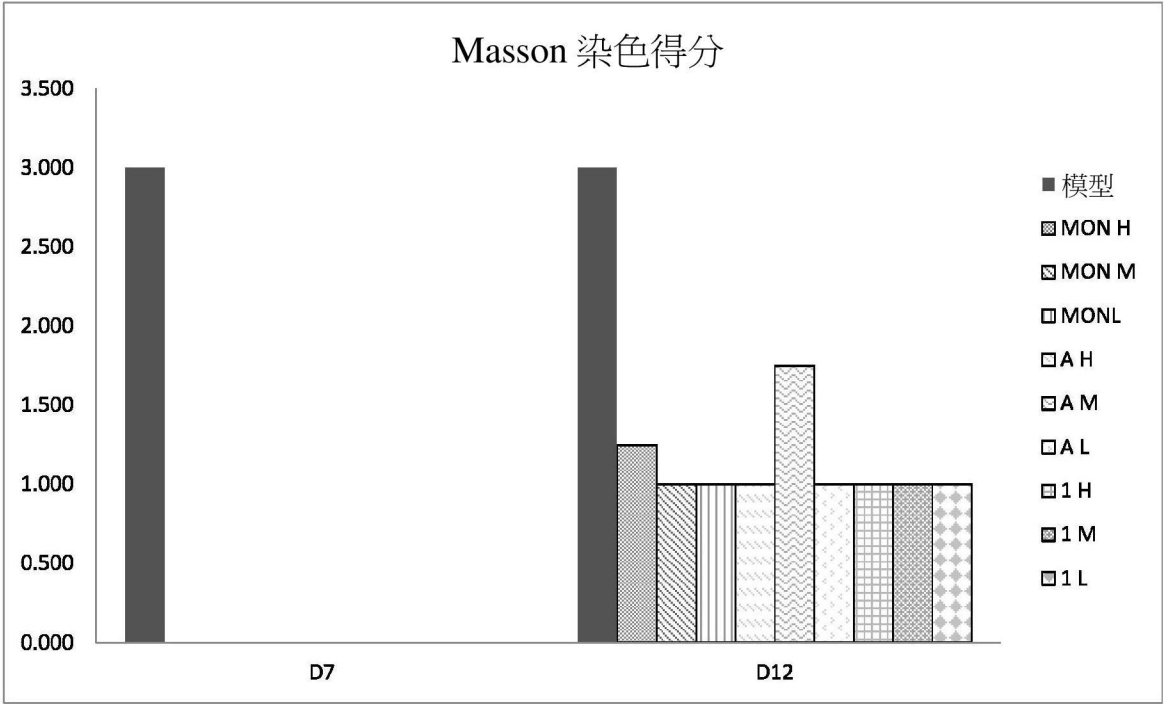


圖11

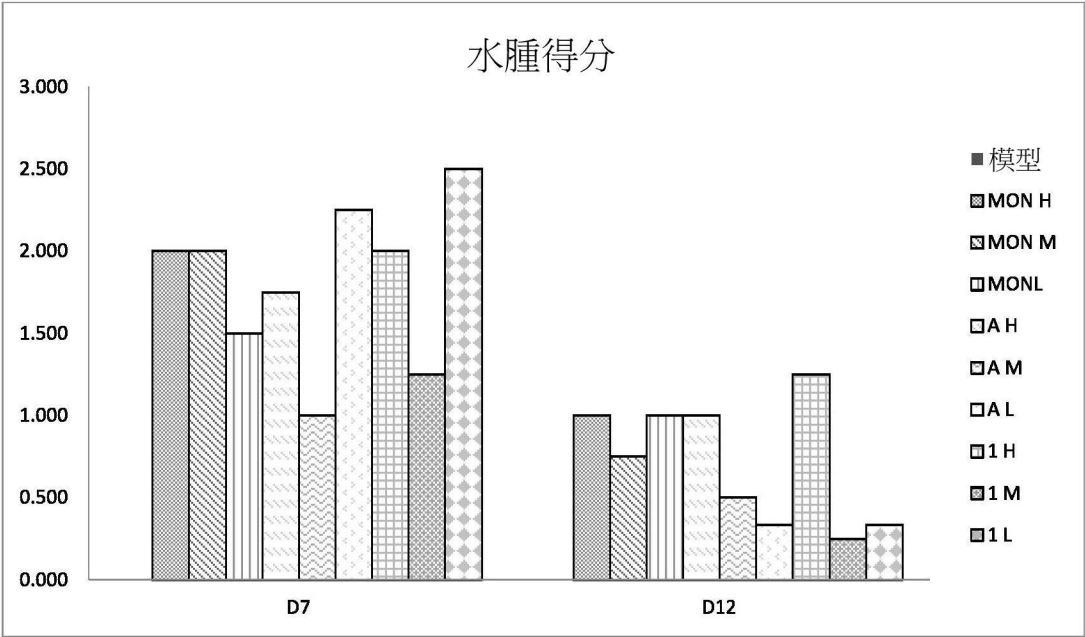


圖12

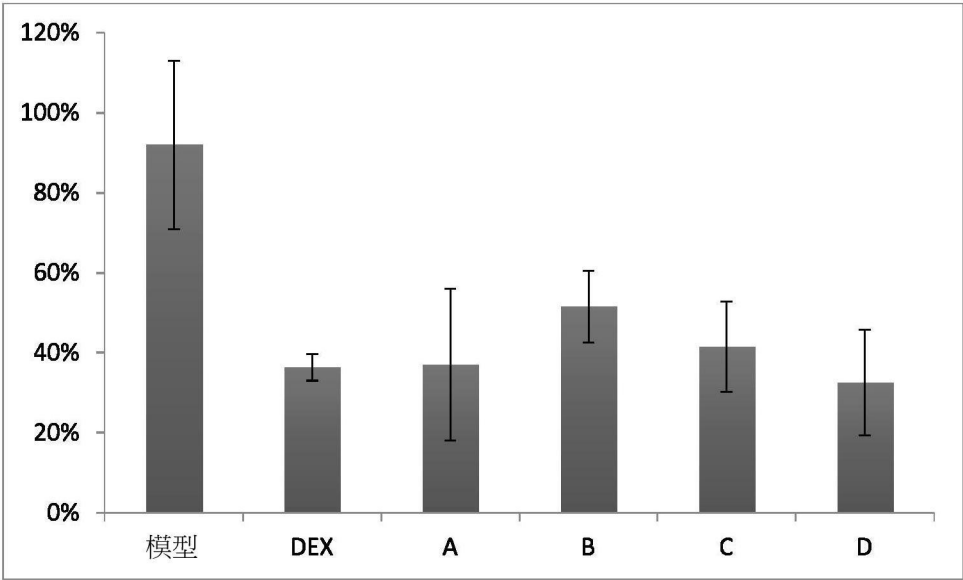


圖13

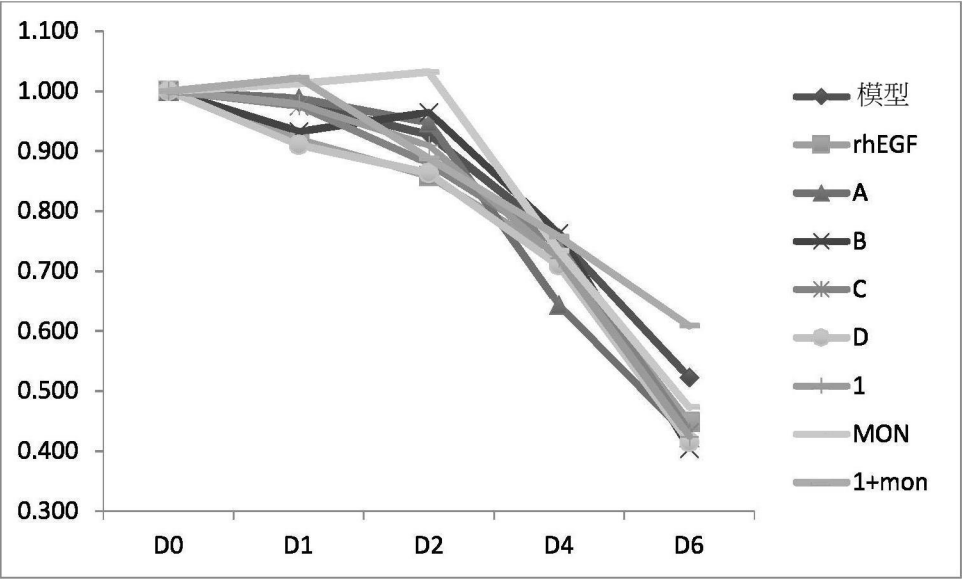


圖14

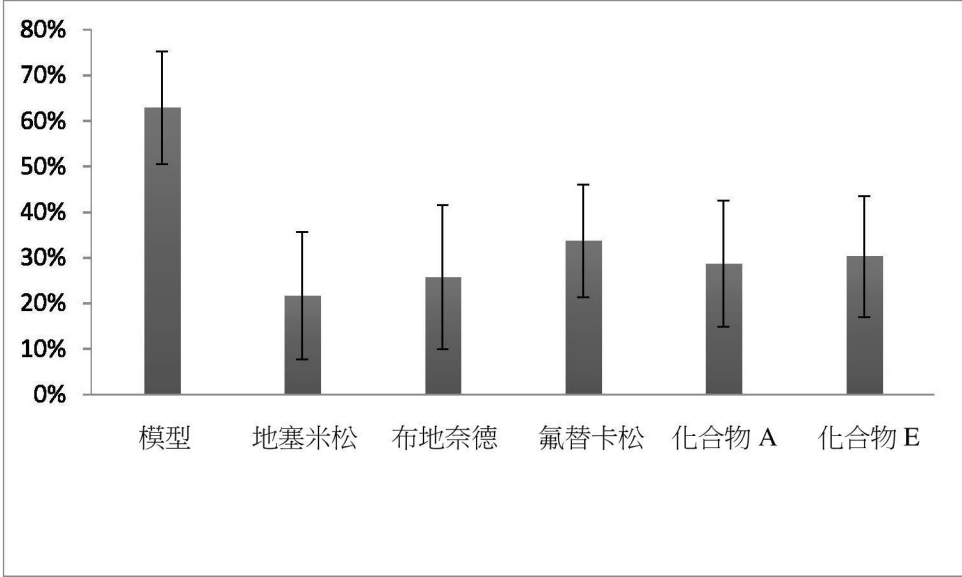


圖15

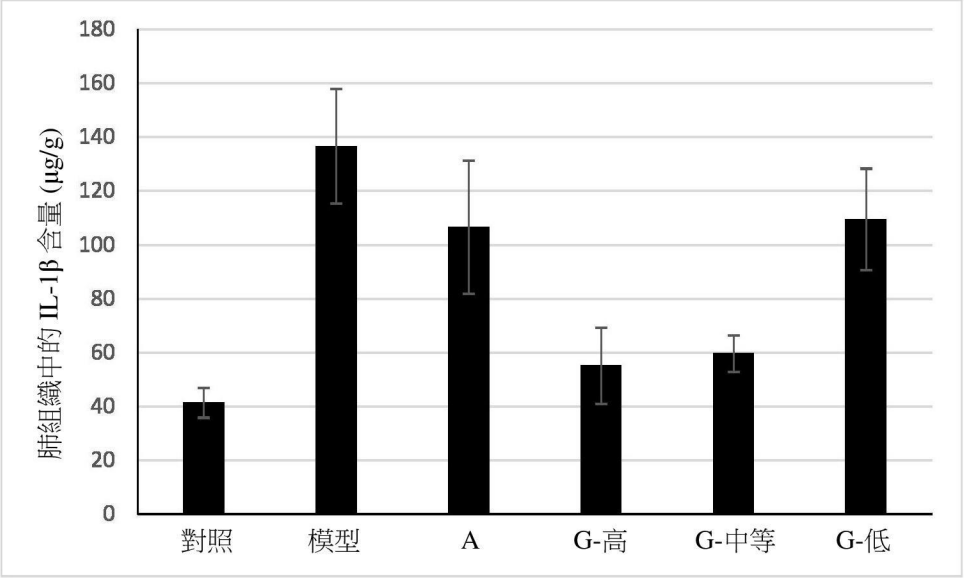


圖16

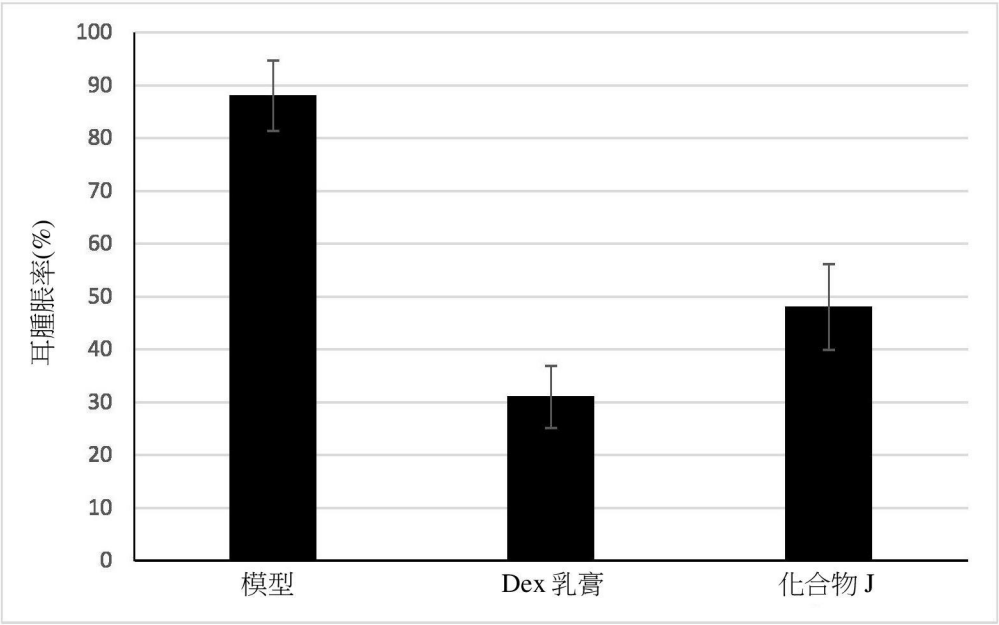


圖17