



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119119190 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 13

(21) 申请号 202411273113.9

A61K 38/08 (2019.01)

(22) 申请日 2006.07.10

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 39/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

60/697,779 2005.07.08 US

60/748,850 2005.12.09 US

(62) 分案原申请数据

200680032423.5 2006.07.10

(71) 申请人 益普生制药股份有限公司

地址 法国

(72) 发明人 董正欣 J-P·莫罗

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 胡志君 黄革生

(51) Int. Cl.

C07K 7/06 (2006.01)

权利要求书3页 说明书90页

序列表(电子公布) 附图8页

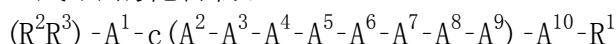
(54) 发明名称

黑皮质素受体配体

(57) 摘要

本发明涉及根据式 $(R^2R^3) - A^1 - c (A^2 - A^3 - A^4 - A^5 - A^6 - A^7 - A^8 - A^9) - A^{10} - R^1$ 的化合物, 和其可药用盐, 其作为一种或多种黑皮质素受体的配体, 涉及使用此类化合物治疗哺乳动物的方法和包含所述化合物的药物组合物。

1. 式 (I) 的化合物:



其中:

A^1 是 Acc、HN- $(CH_2)_m$ -C(O)、L-或D-氨基酸,或缺失;

A^2 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp,或Glu;

A^3 是 Gly、Ala、 β -Ala、Gaba、Aib、D-氨基酸,或缺失;

A^4 是 His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi,或 $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$ Phe;

A^5 是 D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D- $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$ Phe、L-Phe或D-(Et) Tyr;

A^6 是 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn,或HN-CH $((CH_2)_n$ -N(R^4R^5))-C(O);

A^7 是 Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Bal或D-Bip;

A^8 是 Gly、D-Ala、Acc、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN- $(CH_2)_s$ -C(O),或缺失;

A^9 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn,或Lys;

A^{10} 是 Acc、HN- $(CH_2)_t$ -C(O)、L-或D-氨基酸,或缺失;

R^1 是 -OH或-NH₂;

R^2 和 R^3 在每种情况下独立地为H、 (C_1-C_{30}) 烷基、 (C_1-C_{30}) 杂烷基、 (C_1-C_{30}) 酰基、 (C_2-C_{30}) 烯基、 (C_2-C_{30}) 炔基、芳基 (C_1-C_{30}) 烷基、芳基 (C_1-C_{30}) 酰基、被取代的 (C_1-C_{30}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{30}) 杂烷基、被取代的 (C_1-C_{30}) 酰基、被取代的 (C_2-C_{30}) 烯基、被取代的 (C_2-C_{30}) 炔基、被取代的芳基 (C_1-C_{30}) 烷基、或被取代的芳基 (C_1-C_{30}) 酰基;

R^4 和 R^5 在每种情况下是H、 (C_1-C_{40}) 烷基、 (C_1-C_{40}) 杂烷基、 (C_1-C_{40}) 酰基、 (C_2-C_{40}) 烯基、 (C_2-C_{40}) 炔基、芳基 (C_1-C_{40}) 烷基、芳基 (C_1-C_{40}) 酰基、被取代的 (C_1-C_{40}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{40}) 杂烷基、被取代的 (C_1-C_{40}) 酰基、被取代的 (C_2-C_{40}) 烯基、被取代的 (C_2-C_{40}) 炔基、被取代的芳基 (C_1-C_{40}) 烷基、被取代的芳基 (C_1-C_{40}) 酰基、 (C_1-C_{40}) 烷基磺酰基或-C(NH)-NH₂;

m 在每种情况下独立地是1、2、3、4、5、6或7;

n 在每种情况下独立地是1、2、3、4或5;

s 在每种情况下独立地是1、2、3、4、5、6,或7;

t 在每种情况下独立地是1、2、3、4、5、6,或7;

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 各自在每种情况下独立地是H、F、Cl、Br、I、 (C_{1-10}) 烷基、被取代的 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{2-10}) 烯基、被取代的 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-10}) 炔基、被取代的 (C_{2-10}) 炔基、芳基、被取代的芳基、OH、NH₂、NO₂,或CN;

条件是

(I). 当 R^4 是 (C_1-C_{40}) 酰基、芳基 (C_1-C_{40}) 酰基、被取代的 (C_1-C_{40}) 酰基、被取代的芳基 (C_1-C_{40}) 酰基、 (C_1-C_{40}) 烷基磺酰基、或-C(NH)-NH₂时,那么 R^5 是H、 (C_1-C_{40}) 烷基、 (C_1-C_{40}) 杂烷基、 (C_2-C_{40}) 烯基、 (C_2-C_{40}) 炔基、芳基 (C_1-C_{40}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{40}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{40}) 杂烷基、被取代的 (C_2-C_{40}) 烯基、被取代的 (C_2-C_{40}) 炔基,或被取代的芳基 (C_1-C_{40}) 烷基;

(II). 当 R^2 为 (C_1-C_{30}) 酰基、芳基 (C_1-C_{30}) 酰基、被取代的 (C_1-C_{30}) 酰基、或被取代的芳基 (C_1-C_{30}) 酰基时, R^3 是H、 (C_1-C_{30}) 烷基、 (C_1-C_{30}) 杂烷基、 (C_2-C_{30}) 烯基、 (C_2-C_{30}) 炔基、芳基 (C_1-C_{30}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{30}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{30}) 杂烷基、被取代的 (C_2-C_{30}) 烯基、被取代的 (C_2-C_{30}) 炔基、或被取代的芳基 (C_1-C_{30}) 烷基;

(III). A^3 或 A^8 或两者必须存在于所述化合物中;

(IV). 当 A^2 是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、或D-Pen时, A^9 是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、或D-Pen;

(V). 当 A^2 是Asp或Glu时, A^9 是Dab、Dap、Orn、或Lys;

(VI). 当 A^8 是Ala或Gly时, A^1 不是Nle;

(VII). 当 A^1 缺失时, R^2 和 R^3 不能都是H;

或其可药用盐。

2. 药物组合物, 其包含治疗有效量的权利要求1的化合物, 或其可药用盐, 和可药用载体或稀释剂。

3. 治疗有效量的根据权利要求1的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途, 用于生产用于在需要这种治疗的受试者中抑制饮酒的药物。

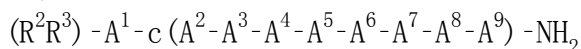
4. 治疗有效量的根据权利要求1的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途, 用于生产用于在需要这种治疗的受试者中减少饮酒的药物。

5. 治疗有效量的根据权利要求1的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途, 用于生产用于在需要这种治疗的受试者中治疗酒精中毒的药物。

6. 治疗有效量的根据权利要求1的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途, 用于生产用于在需要这种治疗的受试者中治疗酒精滥用的药物。

7. 在需要其的受试者中从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果的方法, 其包括对所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1的化合物或其可药用盐。

8. 根据式II的化合物:



其中:

A^1 是Nle或缺失;

A^2 是Cys或Asp;

A^3 是Glu或D-Ala;

A^4 是His;

A^5 是D-Phe;

A^6 是Arg;

A^7 是Trp、2-Nal或Bal;

A^8 是Gly、Ala、D-Ala、 β -Ala、Gaba或Apn;

A^9 是Cys或Lys;

R^2 和 R^3 各自独立地选自H或 $(C_1 - C_6)$ 酰基;

条件是

(I). 当 R^2 是 $(C_1 - C_6)$ 酰基时, R^3 是H; 并且

(II). 当 A^2 是Cys时, A^9 是Cys,

或其可药用盐。

9. 药物组合物, 其包含治疗有效量的根据权利要求8的化合物, 或其可药用盐, 和可药用载体或稀释剂。

10. 治疗有效量的根据权利要求8的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途, 用于

生产在需要此类治疗的受试者中抑制饮酒的药物。

黑皮质素受体配体

[0001] 本申请是申请日为2006年7月10日、发明名称为“黑皮质素受体配体”的中国专利申请201610168908.2的分案申请,其中中国专利申请201610168908.2是发明名称为“黑皮质素受体配体”的中国专利申请201310495024.4的分案申请,其中中国专利申请201310495024.4是发明名称为“黑皮质素受体配体”的中国专利申请200910174061.9的分案申请,其中中国专利申请200910174061.9是发明名称为“黑皮质素受体配体”的中国专利申请200680032423.5(国际申请号PCT/US2006/026586)的分案申请。

发明背景

[0003] 本发明涉及肽,其是一种或多种黑皮质素受体(MC-R)的配体,涉及所述肽的可药用盐,涉及使用此类肽治疗哺乳动物的方法,还涉及包含所述肽的有用的药物组合物。

[0004] 黑皮质素属于调节肽家族,其通过激素原阿片皮质素原(POMC;131个氨基酸长)的翻译后加工形成。POMC被加工成三类激素:黑皮质素、促肾上腺皮质激素,和多种内啡肽(例如,促脂解素)(Cone,等人,Recent Prog.Horm.Res.,51:287-317,(1996);Cone等人,Ann.N.Y.Acad.Sci.,31:342-363,(1993))。

[0005] 已经在多种正常化人组织中发现了黑皮质素,所述组织包括脑、肾上腺、皮肤、睾丸、脾脏、肾、卵巢、肺、甲状腺、肝脏、结肠、小肠和胰腺(Tatro,J.B.等人,Endocrinol.121:1900-1907(1987);Mountjoy,K.G.等人,Science 257:1248-1251(1992);Chhajlani,V.等人,FEBS Lett.309:417-420(1992);Gantz,I.等人J.Biol.Chem.268:8246-8250(1993)和Gantz,I.等人,J.Biol.Chem.268:15174-15179(1993))。

[0006] 已经表明黑皮质素肽显示出多种生理活性,包括行为和记忆的控制、影响神经营养和解热性质,以及影响免疫系统的调节。除了它们对肾上腺皮质功能(促肾上腺皮质激素,ACTH)和黑素细胞(促黑激素,MSH)的公知的作用外,还已经表明黑皮质素控制心血管系统、镇痛、温度调节和释放其他神经元介质物质,包括催乳素、促黄体素和生物胺类(De Wied,D.等人,Methods Achiev.Exp.Pathol.15:167-199(1991);De Wied,D.等人,Physiol.Rev.62:977-1059(1982);Guber,K.A.等人,Am.J.Physiol.257:R681-R694(1989);Walker J.M.等人,Science 210:1247-1249(1980);Murphy,M.T.等人,Science 221:192-193(1983);Ellerkmann,E.等人,Endocrinol.130:133-138(1992)和Versteeg,D.H.G.等人,Life Sci.38:835-840(1986))。

[0007] 还已经表明黑皮质素的结合位点分布在许多不同的组织类型中,包括泪腺和下颌下腺、胰腺、脂肪、膀胱、十二指肠、脾脏、脑和性腺组织以及恶性黑素瘤肿瘤中。迄今已经表征了五种黑皮质素受体(MC-R)。这些包括黑素细胞特异性受体(MC 1-R)、肾上腺皮质特异性ACTH受体(MC2-R)、黑皮质素-3(MC3-R)、黑皮质素-4(MC4-R)和黑皮质素-5受体(MC5-R)。所有的黑皮质素受体都应答肽激素类别的促黑激素(MSH)(Cone,R.D.等人,Ann.N.Y.Acad.Sci.,680:342-363(1993);Cone,R.D.等人,Recent Prog.Horm.Res.,51:287-318(1996))。

[0008] 在本领域中称作黑素细胞刺激激素受体(MSH-R)、促黑素细胞激素受体或者黑皮

质素-1受体的MC1-R是315个氨基酸的跨膜蛋白,其属于G-蛋白偶联受体家族。MC1-R是MSH和ACTH的受体。MC1-R的活性由G-蛋白介导,其激活腺苷酸环化酶。在黑素细胞和肾上腺皮质组织以及多种其他组织中发现MC1-R受体,所述其他组织如肾上腺、白细胞、肺、淋巴结、卵巢、睾丸、垂体、胎盘、脾脏和子宫。MC2-R也称作促肾上腺皮质素受体 (ACTH-R),是在黑素细胞和肾上腺皮质组织中发现的297个氨基酸的跨膜蛋白。MC2-R介导ACTH的促肾上腺皮质效果。在人类中,MC3-R是在脑组织中发现的360AA蛋白质;在小鼠和大鼠中,MC3-R是323AA蛋白质。MC4-R是332个氨基酸的跨膜蛋白,其也在脑以及胎盘和肠组织中表达。MC5-R是在肾上腺、胃、肺和脾脏中表达的325个氨基酸的跨膜蛋白并且在脑中以极低水平表达。MC5-R也在三层肾上腺皮质中,主要在产生醛固酮的球状带细胞中表达。

[0009] 然而,这五种已知的黑皮质素受体的功能不同。例如,MC1-R是G蛋白偶联的受体,其调节应答 α -MSH(MC1-R的强烈激动剂)的色素形成。MC1-R受体的激动导致刺激黑素细胞,其引起真黑色素和增加皮肤癌症的危险。MC1-R的激动还具有神经学作用。MC2-R活性的刺激可以导致肾上腺组织癌。最近的药理学证明已经确定重要的MC4-R受体是分别为黑皮质素激动剂和拮抗剂报道的减食欲和促进食欲作用的主要介体。MC3-R和MC5-R的激动作用还未知。

[0010] 对黑皮质素(MC-R)受体作为设计用于治疗体重紊乱如肥胖和恶病质的新的治疗剂的靶标存在极大的兴趣。遗传学和药理学证据将主要的MC4-R受体指向为主要靶标(Giraud, S.Q.等人,Brain Res., 809:302-306(1998);Farooqi, I.S.等人,NE J Med., 348:1085-1095(2003);MacNeil, D.J.等人,Eu. J. Pharm., 44:141-157(2002);MacNeil, D.J.等人,Eu. J. Pharm., 450:93-109(2002);Kask, A.等人,NeuroReport, 10:707-711(1999))。当前使用受体选择性激动剂和拮抗剂的进展证明黑皮质素受体激活,尤其是MC4-R的治疗潜力。

[0011] 激活一种或多种黑皮质素受体的激动剂、拮抗剂或者其他配体化合物将可以用于治疗需要其或者处于其危险中的多种适应症,包括急性和慢性炎症性疾病,如全身炎症(美国专利号6,613,874;Catania, A.等人,Pharm. Rev., 56:1-29(2004)), 炎性肠病(美国专利号6,713,487;Catania, A.等人,Pharm. Rev., 56:1-29(2004)), 脑炎症(Catania, A.等人,Pharm. Rev., 56:1-29(2004)), 脓毒症(美国专利号6,613,874;美国专利号6,713,487;Catania, A.等人,Pharm. Rev., 56:1-29(2004)) 和脓毒性休克(美国专利号6,613,874;Catania, A.等人,Pharm. Rev., 56:1-29(2004));具有自身免疫组分的疾病如类风湿性关节炎(美国专利号6,713,487;Catania, A.等人,Pharm. Rev., 56:1-29(2004)), 痛风性关节炎(Catania, A.等人,Pharm. Rev., 56:1-29(2004)), Getting, S.J.等人,Curr. Opin. Investig. Drugs, 2:1064-1069(2001)), 和多发性硬化((美国专利号6,713,487);伴随着体重增长的代谢疾病和医学状况如肥胖症(美国专利号6,613,874;美国专利号6,600,015;Fehm, H.L等人,J. Clin. Endo. & Metab., 86:1144-1148(2001);Hansen, M.J.等人,Brain Res., 1039:137-145(2005);Ye, Z.等人,Peptides, 26:2017-2025(2005);Farooqi, I.S.等人,NE J Med., 348:1085-1095(2003);MacNeil, D.J.等人,Eu. J. Pharm., 44:141-157(2002);MacNeil, D.J.等人,Eu. J. Pharm., 450:93-109(2002);Kask, A.等人,NeuroReport, 10:707-711(1999);Schwartz, M.W., J. Clin. Invest., 108:963-964(2001), Gura, T., Science, 287:1738-1740(2000), Raffin-Sanson, M.L, Eu. J. Endo., 144:207-208

(2001), Hamilton, B.S. 等人, *Obesity Res.* 10:182-187 (2002)), 进食障碍 (美国专利号 6, 720, 324; Fehm, H.L 等人, *J. Clin. Endo. & Metab.*, 86:1144-1148 (2001); Pontillo, J. 等人, *Bioorganic & Med. Chem. Ltrs.*, 15:2541-2546 (2005)) 和普-威综合征 (GE, Y. 等人, *Brain Research*, 957:42-45 (2002)); 伴随着体重减轻的代谢疾病和医学状况, 如厌食症 (美国专利号 6, 613, 874; Wisse, B.R. 等人, *Endo.*, 142:3292-3301 (2001)), 贪食症 (美国专利号 6, 720, 324), 艾滋病消瘦 (Marsilje, T.H. 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3721-3725 (2004); Markison, S. 等人, *Endocrinology*, 146:2766-2773 (2005)), 恶病质 (美国专利号 6, 613, 874; Lechan, R.M. 等人, *Endo.*, 142:3288-3291 (2001); Pontillo, J. 等人, *Bioorganic & Med. Chem. Ltrs.*, 15:2541-2546 (2005)), 癌恶病质 (美国专利号 6, 639, 123) 和虚弱老人消瘦 (美国专利号 6, 639, 123); 糖尿病 (美国专利号 6, 713, 487) 和糖尿病相关的疾病和糖尿病的并发症, 如视网膜病 (美国专利号 6, 525, 019); 瘤性增生 (美国专利号 6, 713, 487) 如皮肤癌 (Sturm, R.A., *Melanoma Res.*, 12:405-416 (2002); Bastiens, M.T. 等人, *Am. J. Hum. Genet.*, 68:884-894 (2001)), 和前列腺癌 (Luscombe, C.J. 等人, *British J. Cancer*, 85:1504-1509 (2001)); 生殖或性医学状况, 如子宫内膜异位症 (美国专利号 6, 713, 487) 和女性中子宫出血 (美国专利号 6, 613, 874), 性功能障碍 (美国专利号 6, 720, 324; Van der Ploeg, L.H.T. 等人, *PNAS*, 99:11381-11386 (2002), Molinoff, P.B. 等人, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 994:96-102 (2003), Hopps, C.V. 等人, *BJU International*, 92:534-538 (2003)), 勃起功能障碍 ((美国专利号 6, 613, 874; Diamond, L.E. 等人, *Urology*, 65:755-759 (2005), Wessells, H. 等人, *Int. J. Impotence Res.*, 12:S74-S79 (2000), Andersson, K-E. 等人, *Int. J. Impotence Res.*, 14:S82-S92 (2002), Bertolini, A. et al., *Sexual Behavior: Pharmacology and Biochemistry*, Raven Press, NY, p 247-257 (1975); Wessells, H. 等人, *Neuroscience*, 118:755-762 (2003), Wessells, H. 等人, *Urology*, 56:641-646 (2000), Shadiack, A.M. 等人, *Society for Neuroscience Abstract*, (2003); Wessells, H. 等人, *J. Urology*, 160:389-393 (1998), Rosen, R.C. 等人, *Int. J. Impotence Res.*, 16:135-142 (2004), Wessells, H. 等人, *Peptides*, 26:1972-1977 (2005)) 和女性中降低的性反应 (美国专利号 6, 713, 487; Fourcroy, J.L., *Drugs*, 63:1445-1457 (2003)); 治疗或者损伤器官引起的疾病或病症如器官移植排斥 (美国专利号 6, 713, 487; Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29 (2004)), 缺血和再灌注损伤 (Mioni, C. 等人, *Eu. J. Pharm.*, 477:227-234 (2003); Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29 (2004)), 脊髓损伤治疗和加速伤口愈合 (Sharma H.S. 等人, *Acta. Neurochir. Suppl.*, 86:399-405 (2003); Sharma H.S., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1053:407-421 (2005); 美国专利号 6, 525, 019), 以及化学疗法、放射疗法、暂时或者永久固定术 (Harris, R.B. 等人, *Physiol. Behav.*, 73:599-608 (2001)) 或透析引起的体重减轻; 心血管病或者病症, 如出血性休克 (Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29 (2004)), 心源性休克 (美国专利号 6, 613, 874), 低血容量性休克 (美国专利号 6, 613, 874), 心血管病症 (美国专利号 6, 613, 874) 和心性恶液质 (Markison, S. 等人, *Endocrinology*, 146:2766-2773 (2005); 肺部疾病或病症, 如急性呼吸窘迫综合征 (美国专利号 6, 350, 430; Catania, A. 等人, *Pharm. Rev.*, 56:1-29 (2004)), 慢性阻塞性肺病 (美国专利号 6, 713, 487), 哮喘 (美国专利号 6, 713, 487) 和肺纤维化; 增强免疫耐受 (Luger, T.A. 等人, *Pathobiology*, 67:318-321 (1999)) 和抵抗对免疫系统的攻击, 如与某些变应原相关的

攻击(美国专利号6,713,487)或器官移植排斥(美国专利号6,713,487;Catania,A.等人, Pharm.Rev.,56:1-29(2004));皮肤病和状况如银屑病的治疗(美国专利号6,713,487),皮肤色素沉着衰竭(美国专利号6,713,487;Ye,Z.等人,Peptides,26:2017-2025(2005)),痤疮(Hatta,N.等人,J.Invest.Dermatol.,116:564-570(2001);Bohm,M.等人,J.Invest.Dermatol.,118:533-539(2002)),瘢痕疙瘩形成(美国专利号6,525,019)和皮肤癌(Sturm,R.A.,Melanoma Res.,12:405-416(2002);Bastiens,M.T.等人, Am.J.Hum.Genet.,68:884-894(2001));行为、中枢神经系统或者神经元状况和病症,如焦虑(美国专利号6,720,324;Pontillo,J.等人,Bioorganic&Med.Chem.Ltrs.,15:2541-2546(2005)),抑郁症(Chaki,S.等人,Peptides,26:1952-1964(2005),Bednarek,M.A.等人, Expert Opinion Ther.Patents,14:327-336(2004);美国专利号6,720,324),记忆和记忆功能障碍(美国专利号6,613,874;Voisey,J.等人,Curr.DrugTargets,4:586-597(2003)),调节疼痛感觉(美国专利号6,613,874;Bertolini,A.等人,J.Endocrinol.Invest.,4:241-251(1981);Vrinten,D.等人,J.Neuroscience,20:8131-8137(2000))和治疗神经性疼痛(Pontillo,J.等人,Bioorganic&Med.Chem.Ltrs.,15:2541-2546(2005));与饮酒、酒精滥用和/或酒精中毒有关的病症和疾病(WO 05/060985;Navarro,M.等人,Alcohol Clin.Exp.Res.,29:949-957(2005));和肾病症或疾病,如肾病性恶病质的治疗(Markison,S.等人,Endocrinology,146:2766-2773(2005))或钠尿排泄(美国专利号6,613,874)。

[0012] 激活一种或多种黑皮质素受体的配体化合物将可以用于调节需要其的受试者中的多种正常化或者内稳态活性,包括甲状腺素释放(美国专利号6,613,874),醛固酮合成和释放(美国专利号6,613,874),体温(美国专利号6,613,874),血压(美国专利号6,613,874),心率(美国专利号6,613,874),血管紧张度(美国专利号6,613,874),脑血流(美国专利号6,613,874),血糖水平(美国专利号6,613,874),骨代谢、骨形成或发育(Dumont,L.M.等人,Peptides,26:1929-1935(2005)),卵巢重量(美国专利号6,613,874),胎盘发育(美国专利号6,613,874),催乳素和FSH分泌(美国专利号6,613,874),子宫内胎儿生长(美国专利号6,613,874),分娩(美国专利号6,613,874),精子发生(美国专利号6,613,874),皮脂和外激素分泌(美国专利号6,613,874),神经保护(美国专利号6,639,123)和神经生长(美国专利号6,613,874)以及调节运动(美国专利号6,613,874),学习(美国专利号6,613,874)和其他行为(美国专利号6,613,874)。

[0013] 因此,本发明的一个目的是提供黑皮质素受体的配体,其显示出比天然的黑皮质素受体配体更大的稳定性和对黑皮质素受体的选择性。

发明概述

[0015] 一方面,本发明涉及根据式(I)的化合物:

[0016] $(R^2R^3)-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-R^1$

[0017] 其中:

[0018] A^1 是Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L-或D-氨基酸,或缺失;

[0019] A^2 是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp,或Glu;

[0020] A^3 是Gly、Ala、β-Ala、Gaba、Aib、D-氨基酸,或缺失;

[0021] A^4 是His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi,或(X¹,X²,X³,X⁴,X⁵)Phe;

- [0022] A^5 是D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D- $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$ Phe、L-Phe或D-(Et) Tyr;
- [0023] A^6 是Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn, 或 $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}^4\text{R}^5))\text{-C(O)}$;
- [0024] A^7 是Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Bal或D-Bip;
- [0025] A^8 是Gly、D-Ala、Acc、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、 $\text{HN-}(\text{CH}_2)_s\text{-C(O)}$, 或缺失;
- [0026] A^9 是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn, 或Lys;
- [0027] A^{10} 是Acc、 $\text{HN-}(\text{CH}_2)_t\text{-C(O)}$ 、L-或D-氨基酸, 或缺失;
- [0028] R^1 是-OH, 或 -NH_2 ;
- [0029] R^2 和 R^3 各自在每种情况下独立地选自H、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 杂烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 酰基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 酰基、被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 杂烷基、被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 酰基、被取代的 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 烯基、被取代的 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 炔基、被取代的芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、和被取代的芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 酰基;
- [0030] R^4 和 R^5 各自在每种情况下是H、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 杂烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 酰基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 酰基、被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 杂烷基、被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 酰基、被取代的 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 烯基、被取代的 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 炔基、被取代的芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、被取代的芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 酰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基磺酰基, 或 -C(NH)-NH_2 ;
- [0031] m在每种情况下独立地是1、2、3、4、5、6或7;
- [0032] n在每种情况下独立地是1、2、3、4或5;
- [0033] s在每种情况下独立地是1、2、3、4、5、6, 或7;
- [0034] t在每种情况下独立地是1、2、3、4、5、6, 或7;
- [0035] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 各自在每种情况下独立地是H、F、Cl、Br、I、 (C_{1-10}) 烷基、被取代的 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{2-10}) 烯基、被取代的 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-10}) 炔基、被取代的 (C_{2-10}) 炔基、芳基、被取代的芳基、OH、 NH_2 、 NO_2 , 或CN;
- [0036] 条件是
- [0037] (I). 当 R^4 是 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 酰基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 酰基、被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 酰基、被取代的芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 酰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基磺酰基、或 -C(NH)-NH_2 时, 那么 R^5 是H或 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 杂烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 杂烷基、被取代的 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 烯基、被取代的 $(\text{C}_2\text{-C}_{40})$ 炔基, 或被取代的芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{40})$ 烷基;
- [0038] (II). 当 R^2 为 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 酰基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 酰基、被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 酰基、或被取代的芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 酰基时, R^3 是H、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 杂烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 炔基、芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 杂烷基、被取代的 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 烯基、被取代的 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 炔基、或被取代的芳基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基;
- [0039] (III). A^3 或 A^8 或两者必须存在于所述化合物中;
- [0040] (IV). 当 A^2 是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、或D-Pen时, A^9 是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、或D-Pen;
- [0041] (V). 当 A^2 是Asp或Glu时, A^9 是Dab、Dap、Orn, 或Lys;
- [0042] (VI). 当 A^8 是Ala或Gly时, A^1 不是Nle;

- [0043] (VII). 当 A^1 缺失时, R^2 和 R^3 不能都是H;
- [0044] 或其可药用盐。
- [0045] 前面通式的一组优选的化合物是其中 A^1 是A6c、Gaba、Nle、Met、Phe、D-Phe、D-2-Nal、hPhe、Chg、D-Chg、Cha、hCha、hPro、hLeu、Nip、 β -hMet或Oic;
- [0046] A^2 是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp或Glu;
- [0047] A^3 是Gly、Ala、D-Ala、D-Glu、 β -Ala、Gaba、Aib,或缺失;
- [0048] A^4 是His;
- [0049] A^5 是D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal,或D-(Et)Tyr;
- [0050] A^6 是Arg,或hArg;
- [0051] A^7 是Trp、Bip、D-Trp、1-Nal,或2-Nal;
- [0052] A^8 是A6c、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn,或Ahx;
- [0053] A^9 是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen,或Lys;
- [0054] A^{10} 是Thr,或缺失,
- [0055] 或其可药用盐。
- [0056] 前面组化合物的一组优选的化合物是其中 R^2 和 R^3 各自独立地为H、酰基、正丙酰基或正丁酰基或其可药用盐。
- [0057] 式(I)的更优选的化合物是其中所述化合物为如下式:
- [0058] A^1 是Acc、Arg、D-Arg、Cha、D-Cha、hCha、Chg、D-Chg、Gaba、Ile、Leu、hLeu、 β -hMet、2-Nal、D-2-Nal、Nip、Nle、Oic、Phe、D-Phe、hPhe、hPro、Val或缺失;
- [0059] A^2 是Cys、D-Cys、Pen或Asp;
- [0060] A^3 是Gly、Ala、 β -Ala、Gaba、Aib、D-Ala、D-Abu、D-Cha、D-Ile、D-Leu、D-Tle、D-Val或缺失;
- [0061] A^4 是His或3-Pal;
- [0062] A^5 是D-Phe、D-2-Nal或D-(Et)Tyr;
- [0063] A^6 是Arg或hArg;
- [0064] A^7 是Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip或D-Trp;
- [0065] A^8 是Gly、D-Ala、Acc、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha或缺失;
- [0066] A^9 是Cys、D-Cys、Pen或Lys;
- [0067] A^{10} 是Thr或缺失;
- [0068] 其中 A^3 或 A^8 的至少一个但不是两者缺失,
- [0069] 或其可药用盐。
- [0070] 前面组的更优选的化合物是其中所述化合物为下式:
- [0071] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:1
- [0072] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:1
- [0073] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:2
- [0074] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0075] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0076] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0077] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:2

- [0078] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:4
- [0079] Ac-A6c-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:5
- [0080] Ac-D-2-Nal-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:6
- [0081] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:6
- [0082] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:6
- [0083] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0084] Ac-Nle-c (Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0085] Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0086] Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0087] Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0088] Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0089] Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0090] Ac-Nle-c (D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0091] Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0092] Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0093] Ac-Nle-c (D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0094] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0095] Ac-Nle-c (Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0096] Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0097] Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0098] Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0099] Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0100] Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0101] Ac-Nle-c (D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0102] Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0103] Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0104] Ac-Oic-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0105] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0106] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0107] Ac-D-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0108] Ac-Nip-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0109] Ac-hPrO-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0110] Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0111] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0112] Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0113] Ac-D-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0114] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0115] 正丁酰基-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:12
- [0116] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11

- [0117] Ac- β -hMet-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0118] Ac-Gaba-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0119] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0120] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0121] Ac-Leu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0122] Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0123] Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0124] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0125] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0126] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0127] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0128] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0129] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0130] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0131] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0132] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0133] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0134] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [0135] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [0136] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [0137] 正丁酰基-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:17
- [0138] 正丁酰基-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:17
- [0139] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:18
- [0140] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:18
- [0141] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:18
- [0142] Ac-Nle-c (Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:61
- [0143] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:19
- [0144] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:20
- [0145] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:21
- [0146] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:22
- [0147] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:22
- [0148] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ IDNO:23
- [0149] D-Phe-c (Cys-His-D- (Et) Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ IDNO:24
- [0150] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Bip- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ IDNO:25
- [0151] D-Phe-c (Cys-His-D- (Et) Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:24
- [0152] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:26
- [0153] D-Phe-c (Cys-His-D- (Et) Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:26
- [0154] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:27
- [0155] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:28

- [0156] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:28
- [0157] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -OH;SEQ ID NO:29
- [0158] Ac-Nle-c (Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0159] Ac-Nle-c (Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0160] Ac-Nle-c (Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0161] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0162] Ac-Nle-c (Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0163] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0164] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:31
- [0165] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:32
- [0166] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:32
- [0167] Ac-Leu-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0168] Ac-Cha-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0169] Ac-Ile-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0170] Ac-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0171] Ac-Val-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0172] Ac-2-Nal-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0173] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:34
- [0174] Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:34
- [0175] Ac-Nle-c (Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:35
- [0176] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:36
- [0177] Ac-Nle-c (Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:37
- [0178] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:38
- [0179] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:38
- [0180] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:39
- [0181] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:39
- [0182] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:40
- [0183] Ac-Cha-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:40
- [0184] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys) -OH;SEQ ID NO:41
- [0185] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys) -OH;SEQ ID NO:42
- [0186] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys) -Thr-OH;SEQ ID NO:43
- [0187] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys) -Thr-OH;SEQ ID NO:43
- [0188] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys) -Thr-OH;SEQ ID NO:43
- [0189] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) -OH;SEQ ID NO:42
- [0190] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys) -OH;SEQ ID NO:41
- [0191] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0192] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0193] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:29
- [0194] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44

- [0195] Ac-D-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0196] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0197] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0198] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0199] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -OH;SEQ ID NO:45
- [0200] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) -OH;SEQ ID NO:45
- [0201] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys) -OH;SEQ ID NO:45
- [0202] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys) -OH;SEQ ID NO:45
- [0203] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:46
- [0204] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys) -OH;SEQ ID NO:46
- [0205] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys) -OH;SEQ ID NO:46
- [0206] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys) -OH;SEQ ID NO:46
- [0207] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:47
- [0208] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -OH;SEQ ID NO:29
- [0209] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -OH;SEQ ID NO:48或Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:49或
- [0210] 或其可药用盐。
- [0211] 前面组化合物更优选的是下式化合物:
- [0212] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0213] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:22
- [0214] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:32
- [0215] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:29
- [0216] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -OH;SEQ ID NO:29或Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -OH;SEQ ID NO:48
- [0217] 或其可药用盐。
- [0218] 式(I)的更优选的化合物是其中所述化合物为下式:
- [0219] A¹是Arg、D-Arg、Cha、hCha、Chg、D-Chg、Ile、Leu、2-Nal、Nle、Phe、D-Phe、hPhe、Val或缺失;
- [0220] A²是Cys、Pen或Asp;
- [0221] A³是D-Ala、D-Abu、D-Cha、D-Ile、D-Leu、D-Tle、D-Val或缺失;
- [0222] A⁴是His或3-Pal;
- [0223] A⁵是D-Phe、D-2-Nal或D-(Et)Tyr;
- [0224] A⁶是Arg或hArg;
- [0225] A⁷是Trp、2-Nal、Bal、Bip或D-Trp;
- [0226] A⁸是Gly、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn、Ahx,或缺失;
- [0227] A⁹是Cys、D-Cys、Pen或Lys;
- [0228] A¹⁰是Thr或缺失;
- [0229] R²和R³各自独立地选自H或酰基;
- [0230] 或其可药用盐。

- [0231] 前面一组化合物的更优选的是下式化合物:
- [0232] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:50
- [0233] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:50
- [0234] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:51
- [0235] Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:52
- [0236] Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:52
- [0237] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:51
- [0238] Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:53
- [0239] Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:53
- [0240] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:7
- [0241] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:24
- [0242] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:27
- [0243] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:32
- [0244] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:34
- [0245] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:1
- [0246] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:2
- [0247] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0248] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0249] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:2
- [0250] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:4
- [0251] Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:6
- [0252] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:6
- [0253] Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:11
- [0254] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:11
- [0255] Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:11
- [0256] Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:11
- [0257] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:15
- [0258] Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:21
- [0259] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:22
- [0260] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:23
- [0261] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:25
- [0262] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:24
- [0263] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:26
- [0264] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:26
- [0265] Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:28
- [0266] Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:28
- [0267] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH;SEQ ID NO:29
- [0268] Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:30
- [0269] Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:30

- [0270] Ac-Nle-c (Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0271] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0272] Ac-Nle-c (Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0273] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0274] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:31
- [0275] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:32
- [0276] Ac-Leu-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0277] Ac-Cha-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0278] Ac-Ile-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0279] Ac-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0280] Ac-Val-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0281] Ac-2-Nal-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0282] Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:34
- [0283] Ac-Nle-c (Cys-3Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:35
- [0284] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:36
- [0285] Ac-Nle-c (Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:37
- [0286] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [0287] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [0288] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:20
- [0289] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:38
- [0290] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:38
- [0291] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:39
- [0292] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:39
- [0293] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:40
- [0294] Ac-Cha-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:40或
- [0295] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:49
- [0296] 或其可药用盐。
- [0297] 式(I)的更优选的化合物是其中所述化合物为下式:
- [0298] A¹是Arg、D-Arg、hArg或D-hArg;
- [0299] 或其可药用盐。
- [0300] 前面组化合物的更优选的化合物是其中所述化合物为下式:
- [0301] A²是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp,或Glu;
- [0302] A³是Gly、Ala、D-Ala、D-Glu、β-Ala、Gaba、Aib,或缺失;
- [0303] A⁴是His;
- [0304] A⁵是D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal,或D-(Et)Tyr;
- [0305] A⁶是Arg,或hArg;
- [0306] A⁷是Trp、Bip、D-Trp、1-Nal,或2-Nal;
- [0307] A⁸是A6c、Ala、β-Ala、Gaba、Apn,或Ahx;
- [0308] A⁹是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen,或Lys;

- [0309] A¹⁰是Thr,或缺失;
- [0310] 或其可药用盐。
- [0311] 前面组化合物的更优选的化合物是其中R²和R³各自独立地为H,酰基,正丙酰基,或正丁酰基或其可药用盐。
- [0312] 前面组化合物的更优选的化合物是其中所述化合物是下式化合物:
- [0313] A²是Cys或Asp;
- [0314] A³是D-Ala或缺失;
- [0315] A⁴是His;
- [0316] A⁵是D-Phe或D-2-Nal;
- [0317] A⁶是Arg;
- [0318] A⁷是Trp;
- [0319] A⁸是Ala,Gaba或缺失;
- [0320] A⁹是Cys,Pen或Lys;
- [0321] A¹⁰缺失;
- [0322] 或其可药用盐。
- [0323] 前面组化合物的更优选的化合物是其中R²和R³各自独立地为H或酰基;或其可药用盐。
- [0324] 前面组化合物的更优选是下式化合物:
- [0325] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:50
- [0326] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:50
- [0327] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:51
- [0328] Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:52
- [0329] Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:52
- [0330] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:51
- [0331] Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:53
- [0332] Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:53或
- [0333] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:49
- [0334] 或其可药用盐。
- [0335] 前面组化合物更优选的是下式化合物:
- [0336] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:50
- [0337] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:51或
- [0338] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:49
- [0339] 或其可药用盐。
- [0340] 前面组化合物更优选的是下式化合物:
- [0341] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:50
- [0342] 或其可药用盐。
- [0343] 前面组化合物更优选的是下式化合物:
- [0344] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:51
- [0345] 或其可药用盐。

- [0346] 前面组化合物更优选的是下式化合物:
- [0347] $\text{Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:49
- [0348] 或其可药用盐。
- [0349] 一方面,本发明涉及根据式(II)的化合物:
- [0350] $(\text{R}^2\text{R}^3, -\text{A}^1-\text{c}(\text{A}^2-\text{A}^3-\text{A}^4-\text{A}^5-\text{A}^6-\text{A}^7-\text{A}^8-\text{A}^9)-\text{NH}_2$
- [0351] 其中:
- [0352] A^1 是Nle或缺失;
- [0353] A^2 是Cys或Asp;
- [0354] A^3 是Glu或D-Ala;
- [0355] A^4 是His;
- [0356] A^5 是D-Phe;
- [0357] A^6 是Arg;
- [0358] A^7 是Trp、2-Nal或Bal;
- [0359] A^8 是Gly、Ala、D-Ala、 β -Ala、Gaba或Apn;
- [0360] A^9 是Cys或Lys;
- [0361] R^2 和 R^3 各自独立地选自H或 (C_1-C_6) 酰基;
- [0362] 条件是
- [0363] (I). 当 R^2 是 (C_1-C_6) 酰基时, R^3 是H;
- [0364] (II). 当 A^2 是Cys时, A^9 是Cys,
- [0365] 或其可药用盐。
- [0366] 前面组化合物更优选的是下式化合物:
- [0367] $\text{Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:54
- [0368] $\text{Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:54
- [0369] $\text{Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-}\beta\text{-Ala-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:54
- [0370] $\text{Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:54
- [0371] $\text{Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:54
- [0372] $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:55
- [0373] $\text{Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:55
- [0374] $\text{Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:56
- [0375] $\text{Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:56
- [0376] $\text{Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:57
- [0377] $\text{Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-}\beta\text{-Ala-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:57
- [0378] $\text{Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH}_2$; SEQ ID NO:57或
- [0379] $\text{Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH}_2$; SEQ ID NO:58
- [0380] 或其可药用盐。
- [0381] 式(I)或式(II)的另一更优选的化合物是在本公开下面的实施例章节中特别列举的每种化合物,或其可药用盐。
- [0382] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐和可药用载体或稀释剂。

[0383] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,其中所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[0384] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,其中所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体的选择性高至少15倍。

[0385] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,其中所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少17倍、通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少90倍、通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少200倍、或通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少3000倍。

[0386] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗急性或慢性炎性疾病或医学病症,如全身炎症、炎性肠病、脑炎症、脓毒症和脓毒性休克。

[0387] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗具有自身免疫组分的疾病或医学病症,如类风湿性关节炎、痛风性关节炎和多发性硬化。

[0388] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗伴随着体重增加的代谢疾病或医学病症,如肥胖症、进食障碍和普-威综合征。在另一方面,所治疗的疾病或病症是肥胖症。在再一方面,所治疗的疾病或病症是进食障碍。

[0389] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于减少食物摄入、减轻体重或其组合。在优选实施方案中,本发明提供了包含有效量的如上文定义的式(I)的化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于减少食物摄入、减轻体重或其组合,其中所述活性成分是下面化合物的一种或多种:Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:32、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:51、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:7、D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ SEQ ID NO:24、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:22或Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:49。在再一个优选实施方案中,本发明提供了包含有效量的如上文定义的式(I)的化合物或其可药用盐以及可药用载体或稀释剂的药物组合物,用于减少食物摄入、减轻体重或其组合,其中所述活性成分是Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:50。在再一个优选实施方案中,本发明提供了包含有效量的如上文定义的式(I)的化合物或其可药用盐,以及可药用

载体或稀释剂的药物组合物,用于减少食物摄入、减轻体重或其组合,其中所述活性成分是Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:51。在再一个优选实施方案中,本发明提供了包含有效量的如上文定义的式(I)的化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂的药物组合物,用于减少食物摄入、减轻体重或其组合,其中所述活性成分是Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:49。

[0390] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于降低食欲而不损害体重。另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于减少食物消耗而增加体重。

[0391] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗伴随着体重减轻的代谢疾病或医学病症,如厌食症、贪食症、艾滋病消瘦、恶病质、癌症恶病质和虚弱老人消瘦。在另一方面,所治疗的疾病或病症是厌食症。在另一方面,所治疗的疾病或病症是贪食症。在另一方面,所治疗的疾病或病症是艾滋病消瘦或虚弱老人消瘦。在另一方面,所治疗的疾病或病症是恶病质或癌症恶病质。

[0392] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗肿瘤性疾病或医学病症,如皮肤癌和癌症恶病质。

[0393] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗生殖或性医学病症,如子宫内膜异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍和女性中降低的性反应。

[0394] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗生物体治疗或损伤引起的疾病或医学病症,如器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、创伤和脊髓损伤,和由于选自化学疗法、放射疗法、暂时或永久固定术和透析的医学操作引起的体重减轻。

[0395] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗心血管病或者医学病症,如出血性休克、心源性休克、低血容量性休克、心血管病症和心性恶液质。

[0396] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗肺疾病或者医学病症,如急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病和哮喘。

[0397] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于增强免疫耐受性和治疗变态反应。

[0398] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗皮肤病或医学病症,如银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮和瘢痕疙瘩形成。

[0399] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗行为或中枢神经系统或神

神经元疾病或医学病症,如焦虑、抑郁症、记忆功能障碍和神经性疼痛。

[0400] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于治疗肾脏病或医学病症,如肾病性恶病质和钠尿排泄。

[0401] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于调节卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH分泌、子宫内胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平、皮脂分泌、外激素分泌、动机、学习和行为、疼痛感觉、神经保护和神经生长。

[0402] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于调节骨代谢、骨形成和骨发育。

[0403] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,以及可药用载体或稀释剂,用于抑制饮酒、减少饮酒、治疗酒精中毒或者治疗酒精滥用。另一方面,用于抑制饮酒、减少饮酒、治疗酒精中毒或者治疗酒精滥用的组合物的化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。在再一方面,用于抑制饮酒的组合物的化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体高至少15倍。在再一方面,用于抑制饮酒的组合物的化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少17倍,通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少90倍,通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少200倍,或通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少3000倍。

[0404] 另一方面,本发明提供了治疗有效量的如上文定义的式(I)或式(II)的黑皮质素4受体激动剂化合物或其可药用盐的用途,用于生产用于在需要此类治疗的受试者中抑制饮酒、减少饮酒、治疗酒精中毒或者治疗酒精滥用的药物。

[0405] 再一方面,本发明提供了在需要其的受试者中从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果的方法,其包括对所述受试者施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐。

[0406] 再一方面,本发明提供了在需要其的受试者中的黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果的方法,其包括对所述受试者施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,其中所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[0407] 另一方面,本发明提供了在需要其的受试者中的黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果的方法,其包括对所述受试者施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐,其中所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体高至少15倍。

[0408] 另一方面,本发明提供了在需要其的受试者中的黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果的方法,其包括对所述受试者施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或

其可药用盐,其中所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过EC₅₀表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少17倍,通过EC₅₀表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少90倍,通过EC₅₀表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少200倍,或通过EC₅₀表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少3000倍。

[0409] 另一方面,本发明提供了治疗急性或慢性炎症性疾病或医学病症,如全身炎症、炎性肠病、脑炎症、脓毒症和脓毒性休克的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0410] 另一方面,本发明提供了治疗具有自身免疫组分的疾病或医学病症,如类风湿性关节炎、痛风性关节炎和多发性硬化的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0411] 另一方面,本发明提供了治疗伴随着体重增加的代谢疾病或医学病症,如肥胖症、进食障碍和普-威综合征的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。在前面方法的另一方面,所治疗的疾病或病症是肥胖症。在前面方法的再一方面,所治疗的疾病或病症是进食障碍。

[0412] 另一方面,本发明提供了减少食物摄入、减轻体重或其组合的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。在优选实施方案中,本发明提供了减少食物摄入、减轻体重或其组合的方法,其包括通过施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果,其中所述化合物是Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂SEQ ID NO:32、Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂SEQ ID NO:51、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:7、D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂SEQ ID NO:24、Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂SEQ ID NO:22,或Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:49。在另一优选实施方案中,本发明提供了减少食物摄入、减轻体重或其组合的方法,其包括通过施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果,其中所述化合物是Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:50。在另一优选实施方案中,本发明提供了减少食物摄入、减轻体重或其组合的方法,其包括通过施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果,其中所述化合物是Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂SEQ ID NO:51。在另一优选实施方案中,本发明提供了减少食物摄入、减轻体重或其组合的方法,其包括通过施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果,其中所述化合物是Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:49。

[0413] 另一方面,本发明提供了减少食欲而不损害体重的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐。另一方面,本发明提供了减少食物消耗而增加体重的方法,其包括施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐。

[0414] 另一方面,本发明提供了治疗伴随着体重减轻的代谢疾病或医学病症,如厌食症、贪食症、艾滋病消瘦、恶病质、癌症恶病质和虚弱老人消瘦的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。另一方面,前述方法用于治疗厌食症。另一方面,前述方法用于治疗贪食症。另一方面,前述方法用于治疗艾滋病消瘦或虚弱老人消瘦。另一方面,前述方法用于治疗恶病质或癌症恶病质。

[0415] 另一方面,本发明提供了治疗肿瘤性疾病或医学病症,如皮肤癌和癌症恶病质的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0416] 另一方面,本发明提供了治疗生殖或性医学病症,如子宫内膜异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍和女性中降低的性反应的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0417] 另一方面,本发明提供了治疗生物体治疗或损伤引起的疾病或医学病症,如器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、创伤和脊髓损伤,和由于选自化学疗法、放射疗法、暂时或永久固定术和透析的医学操作引起的体重减轻的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0418] 另一方面,本发明提供了治疗心血管病或者医学病症,如出血性休克、心源性休克、低血容量性休克、心血管病症和心性恶液质的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0419] 另一方面,本发明提供了治疗肺疾病或者医学病症,如急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病和哮喘的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0420] 另一方面,本发明提供了增强免疫耐受性或治疗变态反应的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0421] 另一方面,本发明提供了治疗皮肤病或医学病症,如银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮和瘢痕疙瘩形成的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0422] 另一方面,本发明提供了治疗行为或中枢神经系统或神经元疾病或医学病症,如焦虑、抑郁症、记忆功能障碍和神经性疼痛的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0423] 另一方面,本发明提供了治疗肾脏病或医学病症,如肾病性恶病质和钠尿排泄的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0424] 另一方面,本发明提供了调节正常化或者内稳态活性如卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH分泌、子宫内胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平、皮脂分泌、外激素分泌、动机、学习和行为、疼痛感觉、神经保护和神经生长的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0425] 另一方面,本发明提供了调节正常化或者内稳态活性如骨代谢、骨形成和骨发育的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。

[0426] 另一方面,本发明提供了抑制饮酒、减少饮酒、治疗酒精中毒或者治疗酒精滥用的方法,其包括通过施用有效量的如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果。在前述方法的另一方面,所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。在前述方法的另一方面,用于抑制饮酒的组合物的化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,或其可药用盐,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体高至少15倍。在前述方法的另一方面,用于抑制饮酒的组合物的化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少17倍,通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少90倍,通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少200倍,或通过 EC_{50} 表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少3000倍。

[0427] 另一方面,一发明提供了治疗有效量的黑皮质素4受体激动剂或拮抗剂:如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐的用途,用于生产用于治疗疾病和/或医学病症的药物,所述疾病和/或医学病症选自:急性和慢性炎性疾病,如全身炎症、炎性肠病、脑炎症、脓毒症和脓毒性休克;具有自身免疫组分的疾病,如类风湿性关节炎、痛风性关节炎和多发性硬化;伴随着体重增加的代谢疾病和医学病症,如肥胖、进食障碍和普-威综合征;伴随着体重减轻的代谢疾病和医学病症,如厌食症、贪食症、艾滋病消瘦、恶病质、癌症恶病质和虚弱老人消瘦;糖尿病、糖尿病相关的病症和糖尿病并发症,如视网膜病;瘤性增生,如皮肤癌和前列腺癌;生殖或性医学病症,如妇女子宫内异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍和女性中降低的性反应;生物体治疗或损伤引起的疾病或病症,如器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、脊髓损伤和创伤,和化学疗法、放射疗法、暂时或永久固定术或透析引起的体重减轻;心血管病或者病症,如出血性休克、心源性休克、低血容量性休克、心血管病症和心性恶液质;肺疾病或者病症,如急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病、哮喘和肺纤维化;增强免疫耐受性和抗击对免疫系统的攻击,如与某些变态反应或器官移植排斥相关的那些;治疗皮肤病和病症,如银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮、瘢痕疙瘩形成和皮肤癌;行为、中枢神经系统和神经元病症,如焦虑、抑郁症、记忆功能障碍和神经性疼痛;肾脏病症或疾病,如肾病性恶病质和钠尿排泄的治疗。

[0428] 另一方面,本发明提供了治疗有效量的黑皮质素4受体激动剂或拮抗剂:如上文定义的式(I)或式(II)化合物或其可药用盐的用途,用于生产调节正常化或内稳态活性如卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH分泌、子宫内胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平、皮脂分泌、外激素分泌、动机、学习和行为、疼痛感觉、神经保护、神经生长、骨代谢、骨形成和骨发育的药物。

[0429] 将理解还设想利用黑皮质素受体的治疗干预,其处理正常的生理和病理生理过程。

[0430] 根据下面的描述和所附权利要求,结合附图,本发明的额外目的、优点和特征将变

得显而易见。

[0431] 式(I)或(II)的化合物是至少一种黑皮质素受体(MC1-R、MC2-R、MC3-R、MC4-R和MC5-R)的配体并且对其一组化合物测试它们在下述体外测定法中作为配体的能力。

附图简述

[0433] 图1A.施用100nmole/Kg所选化合物后6小时,在禁食大鼠中消耗的食物与载体相比的平均差异。

[0434] 图1B.施用500nmole/Kg所选化合物后6小时,在禁食大鼠中消耗的食物与载体相比的平均差异。

[0435] 图2A.施用不同浓度化合物A后,在大鼠中平均食物摄入与载体相比的累积差异。

[0436] 图2B.施用不同浓度化合物A后,在大鼠中与载体相比的累积平均体重差异。

[0437] 图3A.施用所选化合物后,在大鼠中与载体相比的平均食物摄入的累积差异。

[0438] 图3B.施用所选化合物后,在大鼠中与载体相比的累积平均体重差异。

[0439] 图4A.施用所选化合物后,在大鼠中与载体相比的平均食物摄入的累积差异。

[0440] 图4B.施用所选化合物后,在大鼠中与载体相比的累积平均体重差异。

发明详述

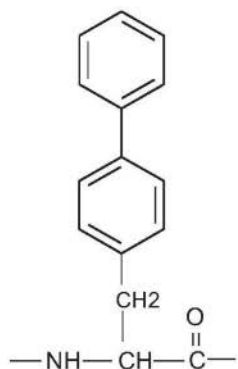
[0442] 用于定义肽的术语是通常用于本领域的术语,其中N-末端氨基出现在左边,C-末端羧基出现在右边。当氨基酸具有异构形式时,除非明确指出相反,它是所代表氨基酸的L形式。除非另外定义,本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员通常理解的相同的含义。而且,本文提到的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献都被引入作为参考。

[0443] 术语和缩写

符号	含义
----	----

[0444]

Abu	α -氨基丁酸
Ac	酰基
Acc	1-氨基-1-环(C ₃ -C ₉)烷基羧酸
A3c	1-氨基-1-环丙烷羧酸
A4c	1-氨基-1-环丁烷羧酸
A5c	1-氨基-1-环戊烷羧酸
A6c	1-氨基-1-环己烷羧酸
Aha	7-氨基庚酸
Ahx	6-氨基己酸
Aib	α -氨基异丁酸
Ala 或 A	丙氨酸
β -Ala	β -丙氨酸
Apn	5-氨基戊酸(HN-(CH ₂) ₄ -C(O))
Arg 或 R	精氨酸
hArg	高精氨酸
Asn 或 N	天冬酰胺
Asp 或 D	天冬氨酸
Bal	3-苯并噻吩基丙氨酸
Bip	4,4'-联苯基丙氨酸, 由下面的结构表示



Bpa 4-苯甲酰基苯丙氨酸

4-Br-Phe 4-溴-苯丙氨酸

Cha β -环己基丙氨酸

hCha 高-环己基丙氨酸

Chg 环己基甘氨酸

Cys 或 C 半胱氨酸

hCys 高半胱氨酸

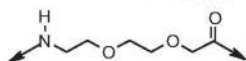
[0445]

Dab 2,4-二氨基丁酸

Dap 2,3-二氨基丙酸

Dip β,β -二苯基丙氨酸

Doc 8-氨基-3,6-二氧杂辛酸, 具有结构:



2-Fua β -(2-呋喃基)-丙氨酸

Gaba 4-氨基丁酸

Gln 或 Q 谷氨酰胺

Glu 或 E 谷氨酸

Gly 或 G 甘氨酸

His 或 H 组氨酸

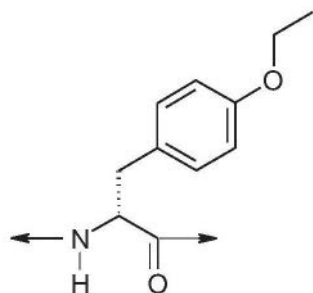
3-Hyp 反式-3-羟基-L-脯氨酸, 即, (2S, 3S)-3-羟基吡咯烷-2-羧酸

4-Hyp 4-羟基脯氨酸, 即, (2S, 4R)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸

Ile 或 I 异亮氨酸

Leu 或 L	亮氨酸
hLeu	高亮氨酸
Lys 或 K	赖氨酸
Met 或 M	甲硫氨酸
β -hMet	β -高甲硫氨酸
1-Nal	β -(1-萘基)丙氨酸:
2-Nal	β -(2-萘基)丙氨酸
Nip	3-哌啶甲酸
Nle	正亮氨酸
Oic	八氢吲哚-2-羧酸
Orn	鸟氨酸
2-Pal	β -(2-吡啶基)丙氨酸
3-Pal	β -(3-吡啶基)丙氨酸
4-Pal	β -(4-吡啶基)丙氨酸
[0446] Pen	青霉胺
Phe 或 F	苯丙氨酸
hPhe	高苯丙氨酸
Pro 或 P	脯氨酸
hPro	高脯氨酸
Ser 或 S	丝氨酸
Tle	叔-亮氨酸
Taz	β -(4-噻唑基)丙氨酸
2-Thi	β -(2-噻吩基)丙氨酸
3-Thi	β -(3-噻吩基)丙氨酸
Thr 或 T	苏氨酸
Trp 或 W	色氨酸
Tyr 或 Y	酪氨酸
D-(Et)Tyr	具有结构:

[0447]

**Val 或 V 缬氨酸**

[0448] 本文中使用的某些其他缩写如下定义:

[0449] Boc:叔丁氧基羰基

[0450] Bzl:苯甲基

[0451] DCM:二氯甲烷

[0452] DIC:N,N-二异丙基碳二亚胺

[0453] DIEA:二异丙基乙胺

[0454] Dmab:4- {N- (1- (4,4-二甲基-2,6-二氧代环亚己基) -3-甲基丁基) -氨基} 苯甲基

[0455] DMAP:4- (二甲基氨基) 吡啶

[0456] DMF二甲基甲酰胺

[0457] DNP:2,4-二硝基苯基

[0458] Fm:苄基甲基

[0459] Fmoc:苄基甲氧基羰基

[0460] For:甲酰基

[0461] HBTU:六氟磷酸2- (1H-苯并三唑-1-基) -1,1,3,3-四甲基脒~~鎓~~

[0462] cHex环己基

[0463] HOAT:六氟磷酸O- (7-氮杂苯并三唑-1-基) -1,1,3,3-四甲基脒~~鎓~~

[0464] HOBt:1-羟基-苯并三唑

[0465] MBHA 4-甲基二苯甲基胺

[0466] Mmt:4-甲氧基三苯甲基

[0467] NMP:N-甲基吡咯烷酮

[0468] O-tBu 叔丁氧基

[0469] Pbf:2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基

[0470] PyBroP 溴-三-吡咯烷-~~鎓~~六氟磷酸盐

[0471] tBu:叔丁基

[0472] TIS:三异丙基甲硅烷

[0473] TOS:甲苯磺酰基

[0474] Trt三苯甲基

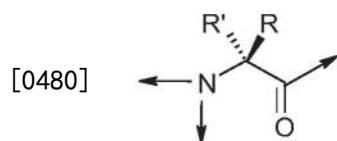
[0475] TFA:三氟乙酸

[0476] TFFH:四甲基氟代甲亚胺酸酰胺~~鎓~~六氟磷酸盐

[0477] Z:苯甲氧基羰基

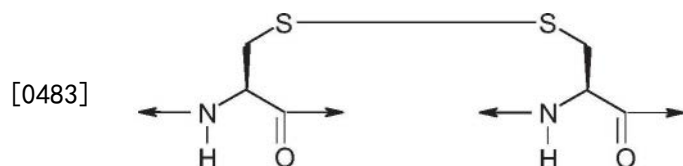
[0478] 除非指出相反,除了N-末端氨基酸外,本公开中氨基酸的所有缩写(例如Ala)都代表-NH-C(R)(R')-CO-的结构,其中R和R'各自独立地为氢或者氨基酸的侧链(例如,对于丙氨酸,R=CH₃且R'=H),或者R和R'可以结合形成环体系。

[0479] 对于N-末端氨基酸,该缩写代表结构:

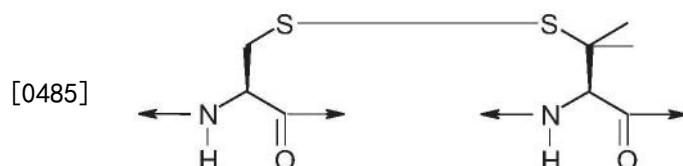


[0481] 在例如Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂'中的名称"NH₂'"表示该肽的N-末端被酰胺化。Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys),或备选地Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH表示C-末端是游离酸。

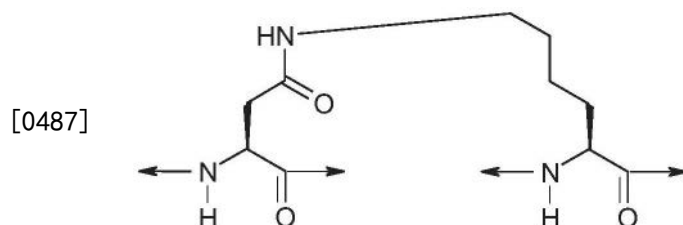
[0482] "-c(Cys-Cys)-"或"-环(Cys-Cys)-"表示结构:



[0484] "-c(Cys-Pen)-"或"-环(Cys-Pen)-"表示结构:



[0486] "-c(Asp-Lys)-"或"-环(Asp-Lys)-"表示结构:



[0488] "酰基"指R-C(O)-,其中R是H、烷基、被取代的烷基、杂烷基、被取代的杂烷基、烯基、被取代的烯基、芳基、烷基芳基,或被取代的烷基芳基,并且在具体实施方案的通式中表示为"Ac"。

[0489] "烷基"指含有一个或多个碳原子的烃基,其中多个碳原子(如果存在)通过单键连接。烷基烃基可以是直链或者含有一个或多个支链或者环状基团。

[0490] "羟基烷基"指烷基,其中烃基的一个或多个氢原子被一个或多个羟基取代,如羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基、羟基戊基、羟基己基等等。

[0491] "被取代的烷基"指烷基,其中烃基的一个或多个氢原子被选自卤素(即,氟、氯、溴和碘)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NHCH₃、-NO₂和-C₁₋₂₀烷基的一个或多个取代基取代,其中所述-C₁₋₂₀烷基任选可以被在每种情况下独立地选自卤素、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃和-(CH₂)₀₋₂₀-COOH的一个或多个取代基取代。在不同的实施方案中,存在1、2、3或4个取代基。-(CH₂)₀₋₂₀-COOH的存在导致产生烷基酸。含有或者组成为-(CH₂)₀₋₂₀-COOH的烷基酸的非限制性实例包括2-降冰片烷乙酸、叔丁酸、3-环戊基丙酸,等等。

[0492] 术语“卤”包括氟、氯、溴和碘。

[0493] “杂烷基”指烷基,其中烃基中的一个或多个碳原子被选自下面基团:氨基、酰氨基、-O-、-S-或羰基的一个或多个取代。在不同实施方案中,存在1或2个杂原子。

[0494] “被取代的杂烷基”指杂烷基,其中烃基的一个或多个氢原子被选自卤素(即,氟、氯、溴和碘)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NHCH₃、-NO₂和-C₁₋₂₀烷基的一个或多个取代基取代,其中所述-C₁₋₂₀烷基任选可以被在每种情况下独立地选自卤素、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃和-(CH₂)₀₋₂₀-COOH的一个或多个取代基取代。在不同实施方案中,存在1、2、3或4个取代基。

[0495] “烯基”指由两个或多个碳组成的烃基,其中存在一个或多个碳-碳双键。烯基烃基可以是直链或含有一个或多个支链或者环状基团。

[0496] “被取代的烯基”指烯基,其中一个或多个氢被选自卤素(即,氟、氯、溴和碘)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NHCH₃、-NO₂和-C₁₋₂₀烷基的一个或多个取代基取代,其中所述-C₁₋₂₀烷基任选可以被在每种情况下独立地选自卤素、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃和-(CH₂)₀₋₂₀-COOH的一个或多个取代基取代。在不同实施方案中,存在1、2、3或4个取代基。

[0497] “芳基”指具有至少一个环的任选被取代的芳族基团,所述环具有共轭 π 电子体系,其含有高达三个共轭或稠合的环体系。芳基包括碳环芳基、杂环芳基和联芳基基团。优选地,芳基是5-或6元环。杂环芳基的优选原子是一个或多个硫、氧和/或氮。芳基的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、吲哚、喹啉、2-咪唑、9-蒽,等等。芳基取代基选自-C₁₋₂₀烷基、-C₁₋₂₀烷氧基、卤素(即,氟、氯、溴和碘)、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NO₂、被卤素取代的-C₁₋₂₀烷基、-CF₃、-OCF₃和-(CH₂)₀₋₂₀-COOH。在不同实施方案中,芳基含有0、1、2、3或4个取代基。

[0498] “烷基芳基”指连接“芳基”的“烷基”。

[0499] 术语“(C₁-C₁₂) 烃部分”包括烷基、烯基和炔基,并且在烯基和炔基的情况下,存在C₂-C₁₂。

[0500] 如本文所用的术语“正常化”功能或活性指那些类型的功能,可以认为其涉及生物的正常化的身体功能或内稳态。此类功能包括但不限于影响体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平等等的活性和功能。

[0501] 如本文所用的,认为对特定黑皮质素受体“选择”的化合物是这样的化合物,其通过EC₅₀表征的功能活性对任一黑皮质素受体的选择性与任何其他黑皮质素受体相比为至少约2倍、至少约5倍、至少约10倍、至少约15倍、至少约17倍、至少约90倍、至少约200倍、至少约3000倍或至少约10,000倍或甚至更大。例如,本发明的选择性黑皮质素4受体激动剂显示出通过EC₅₀表征的功能活性为对人黑皮质素4受体比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体的选择性高至少约15倍。而且例如,发明的选择性黑皮质素4受体激动剂显示出通过EC₅₀表征的功能活性为对人黑皮质素4受体比对人黑皮质素3受体的选择性高至少17倍。

[0502] 合成

[0503] 可以通过标准固相合成肽制备本发明的肽。见例如,Stewart,J.M.,等人,Solid Phase Synthesis(Pierce Chemical Co.,2d ed.1984)。上述通式的取代基R²和R³可以通过本领域已知的标准方法连接到N-末端氨基酸的游离胺。例如,使用还原烷基化可以连接烷基,如(C₁-C₃₀) 烷基。使用还原烷基化可以连接羟基烷基,如(C₁-C₃₀) 羟基烷基,其中用叔丁基酯保护游离羟基。通过将游离酸,例如,E¹COOH偶联到N-末端氨基酸的自由胺可以连接酰

基,例如,COE¹,通过将完成的树脂与3摩尔当量的游离酸和二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷中混合1小时实现所述偶联。如果游离酸含有自由羟基,例如,对-羟基苯基丙酸,那么用额外的3摩尔当量的HOBt进行所述偶联。

[0504] 当R¹是-NH₂时,肽的合成用Fmoc-氨基酸开始,该氨基酸偶联到Rink Amide MBHA树脂。如果R¹是-OH,那么肽的合成用偶联到Wang树脂的Fmoc-氨基酸开始。

[0505] 在含有A6c和/或Aib的本发明肽的合成中,对于这些残基和紧随它们之后的残基,偶联时间为2小时。

[0506] 下面的实施例描述了制备本发明肽的合成方法,所述方法是本领域技术人员公知的。其他方法也是本领域技术人员已知的。提供这些实施例用于阐明的目的并且不意在以任何方式限制本发明范围。

实施例

[0507] 实施例1:Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂SEQ ID NO:7

[0508] 在Advanced ChemTech**396**[®]型多种肽合成仪(Louisville,KY 40228)上使用茱基甲氧基羰基(Fmoc)化学方法合成标题肽。使用具有0.58mmol/g取代的Rink Amide 4-甲基二苯甲基胺(MBHA)树脂(**Novabiochem**[®],San Diego,CA)。使用的Fmoc氨基酸(**Novabiochem**[®],CA和Chem-**Impex**[®],IL)为Fmoc-Nle-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-D-Ala-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-D-Phe-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH和Fmoc-Trp(Boc)-OH。以0.035mmol规模进行合成。通过用N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的25%哌啶处理30分钟除去Fmoc基团。在每个偶联步骤中,将Fmoc氨基酸(10eq,0.35mmol)、N,N-二异丙基碳二亚胺(DIC)(10eq,0.35mmol),和1-羟基-苯并三唑(HOBt)(10eq,0.35mmol)用于DMF(1.4mL)。用DMF洗涤后,在DMF(1.26mL)中使用Fmoc-氨基酸(10eq,0.35mmol)、六氟磷酸2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,2,3-四甲基脲(HBTU)(8eq,0.28mmol)、HOBt(10eq,0.35mmol),和二异丙基乙胺(DIEA)(20eq,0.7mmol)进行双偶联。对ACT**396**[®]多种肽合成仪编程以进行下面的反应循环:(1)用DMF洗涤,(2)用DMF中的25%哌啶处理30分钟除去Fmoc保护基,(3)用DMF洗涤,(4)在DIC和HOBt存在下用Fmoc氨基酸偶联1小时,(5)用DMF洗涤,(6)在HBTU、HOBt和DIEA存在下用步骤4中相同的Fmoc氨基酸双偶联1小时。根据标题肽的序列成功偶联树脂。肽链装配并除去最后的Fmoc-保护基后,通过使用DMF和二氯甲烷(DCM)充分洗涤树脂。

[0509] 为了切割标题肽,将树脂用TFA、H₂O和三异丙基甲硅烷(TIS)(v/v/v:90/6.2/3.8)的溶液(1.5mL)在室温下处理2小时。滤过树脂并将滤液倒入30mL醚中。通过离心收集沉淀物。将该粗产物溶解在水(~7mL)中并通过加入2N NH₄HCO₃调节水溶液的pH至~7.5。在室温下将溶液打开接触空气72小时。在反相制备HPLC系统上用C₁₈ DYNAMAX-**100**[®]A0柱(4x43cm)(**Varian**[®],Walnut Creek,CA)纯化所得的粗产物。使用85%A:15%B到30%A:70%B的线性梯度洗脱柱子约1小时,其中A为0.1%TFA水溶液,B为0.1%TFA乙腈溶液。通过分析HPLC检测级分并且合并含有纯产物的那些级分并冻干得到10.3mg(27%产率)白色固体。使用HPLC分析纯度并且发现为约88%。电喷射离子化质谱(ESI-MS)分析得到1073.6的分子量

(与1074.3的理论分子量一致)。

[0510] 实施例2:Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂SEQ ID NO:6

[0511] 在Applied **Biosystems**[®] (Foster City, CA) 430A型肽合成仪上合成标题肽,所述合成仪经改进用于加速Boc化学固相肽合成。见Schnolzer,等人,Int.J.Peptide Protein Res., 40:180 (1992)。使用具有0.91mmol/g取代的4-甲基二苯甲基胺 (MBHA) 树脂 (**Peninsula**[®], Belmont, CA)。使用的Boc氨基酸 (**Novabiochem**[®], San Diego, CA and Chem-**Impex**[®], Wood Dale, IL) 为:Boc-Cha-OH、Boc-Asp (OFm) -OH、Boc-His (DNP) -OH、Boc-D-Phe-OH、Boc-Arg (Tos) -OH、Boc-Trp (For) -OH、Boc-Gaba-OH, 和Boc-Lys (Fmoc) -OH。以0.20mmol规模进行合成。通过用100% TFA处理2x 1分钟除去Boc基团。将Boc氨基酸 (2.5mmol) 用HBTU (2.0mmol) 和DIEA (1.0mL) 在4mL DMF中预活化并偶联,不事先中和肽-树脂TFA盐。偶联时间为5分钟。

[0512] 在

[0513] Boc-Asp (OFm) -His (DNP) -D-Phe-Arg (ToS) -Trp (For) -Gaba-Lys (Fmoc) -MB HA装配结束时,将肽-树脂转移到摇动器上的反应容器中。每个期间将树脂用DMF中的25%哌啶处理15分钟,用DMF洗涤,并用DMF (2mL) 中的六氟磷酸溴-三-吡咯烷-~~磷~~ (PyBrOP) (6eq, 0.3mmol)、DIEA (1mL), 和4- (二甲基氨基) 吡啶 (DMAP) (24mg) 摇动12小时。用DMF洗涤后,将树脂用100% TFA洗涤两次,每次处理2小时,用DMF和DCM洗涤,然后减压干燥。1/4的肽-树脂 (0.05mmol) 用于下次在DMF中的HBTU (9eq, 0.45mmol) 和DIEA (0.25mL) 存在下用Boc-Cha-OH (10eq, 0.5mmol) 偶联10分钟。用100% TFA去保护两次,每次约2分钟,然后用DMF洗涤肽-树脂。通过用DMF中的乙酸酐 (40eq, 2.0mmol) 和DIEA (20eq, 1.0mmol) 摇动树脂1小时进行最后的封端步骤。用DMF洗涤后,将树脂用DMF中的20%巯基乙醇/10% DIEA溶液处理,每次处理持续约30分钟,以除去组氨酸侧链上的DNP基团。通过用15%乙醇胺/15%水/70% DMF溶液摇动两次,每次摇动30分钟,除去色氨酸的侧链上的甲酰基。将肽-树脂用DMF和DCM洗涤并减压干燥。通过在含有1mL苯甲醚和二硫苏糖醇 (30mg) 的10mL HF中0℃下搅拌肽-树脂75分钟进行最后的裂解。通过氮气流除去HF。用乙醚 (6x 10mL) 洗涤树脂并用4N HOAc (6x 10mL) 萃取。

[0514] 在反相制备性高压液相层析 (HPLC) 上使用反相**VYDAC**[®] C₁₈柱 (Nest **Group**[®], Southborough, MA) 纯化水性萃取物中的肽混合物。用线性梯度 (40分钟内10%到50%的溶液B) 以10mL/分钟的流速洗脱柱子 (溶液A=含有0.1% TFA的水;溶液B=含有0.1% TFA的乙腈)。收集级分并通过分析HPLC检查。合并含有纯产物的级分并冻干。得到5.1mg白色固体。产率为8.9%。基于分析性HPLC分析的纯度为94.5%。电喷射质谱仪 (MS (ES)) S分析得到分子量为1148.5 (与1148.3的理论分子量相一致)。

[0515] 本领域技术人员使用类似于上述一般性公开和/或在前面实施例中具体公开的的合成步骤,可以制备本发明的其他肽,如表1A和1B中描述的化合物。

[0516] 本领域技术人员使用类似于上述一般性公开和/或在前面实施例中具体公开的的合成步骤,可以制备本发明的其他肽,如表1A和1B中描述的化合物。

[0517] 根据上述合适的步骤可以得到下面的实例:

- [0518] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:1
- [0519] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:1
- [0520] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:2
- [0521] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0522] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0523] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0524] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:2
- [0525] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:4
- [0526] Ac-A6c-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:5
- [0527] Ac-D-2-Nal-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:6
- [0528] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:6
- [0529] Ac-Nle-c (Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0530] Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0531] Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0532] Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0533] Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0534] Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0535] Ac-Nle-c (D-Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0536] Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0537] Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0538] Ac-Nle-c (D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0539] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0540] Ac-Nle-c (Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0541] Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0542] Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0543] Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0544] Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0545] Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0546] Ac-Nle-c (D-Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0547] Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0548] Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0549] Ac-Oic-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0550] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0551] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0552] Ac-D-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0553] Ac-Nip-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0554] Ac-hPrO-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0555] Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0556] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11

- [0557] Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0558] Ac-D-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0559] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0560] 正丁酰基-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:12
- [0561] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0562] Ac-β-hMet-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0563] Ac-Gaba-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0564] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0565] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0566] Ac-Leu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0567] Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0568] Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0569] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0570] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0571] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0572] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0573] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0574] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0575] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0576] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0577] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0578] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0579] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [0580] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [0581] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [0582] 正丁酰基-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:17
- [0583] 正丁酰基-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:17
- [0584] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:18
- [0585] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:18
- [0586] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:18
- [0587] Ac-Nle-c (Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:61
- [0588] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:19
- [0589] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:20
- [0590] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:21
- [0591] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:22
- [0592] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:22
- [0593] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:23
- [0594] D-Phe-c (Cys-His-D- (Et) Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:24
- [0595] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:25

- [0596] D-Phe-c (Cys-His-D- (Et) Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQID NO:24
- [0597] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ IDNO:26
- [0598] D-Phe-c (Cys-His-D- (Et) Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQID NO:26
- [0599] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:54
- [0600] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:54
- [0601] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:54
- [0602] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:54
- [0603] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:54
- [0604] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:27
- [0605] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:28
- [0606] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:28
- [0607] Ac-c (Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:55
- [0608] Ac-c (Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:55
- [0609] Ac-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:56
- [0610] Ac-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:56
- [0611] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:57
- [0612] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:57
- [0613] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:57
- [0614] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -OH;SEQ ID NO:29
- [0615] Ac-Nle-c (Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0616] Ac-Nle-c (Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0617] Ac-Nle-c (Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0618] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0619] Ac-Nle-c (Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0620] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0621] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:31
- [0622] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:32
- [0623] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:32
- [0624] Ac-Leu-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0625] Ac-Cha-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0626] Ac-Ile-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0627] Ac-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0628] Ac-Val-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0629] Ac-2-Nal-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0630] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:34
- [0631] Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:34
- [0632] Ac-Nle-c (Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:35
- [0633] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:36
- [0634] Ac-Nle-c (Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:37

- [0635] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys) -NH₂;SEQ IDNO:58
- [0636] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:38
- [0637] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:38
- [0638] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:39
- [0639] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:39
- [0640] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:40
- [0641] Ac-Cha-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:40
- [0642] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys) -OH;SEQ ID NO:41
- [0643] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys) -OH;SEQ ID NO:42
- [0644] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys) -Thr-OH;SEQ IDNO:43
- [0645] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys) -Thr-OH;SEQ ID NO:43
- [0646] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys) -Thr-OH;SEQ ID NO:43
- [0647] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) -OH;SEQ ID NO:42
- [0648] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys) -OH;SEQ ID NO:41
- [0649] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0650] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0651] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:29
- [0652] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0653] Ac-D-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0654] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0655] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0656] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0657] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -OH;SEQ ID NO:45
- [0658] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) -OH;SEQ ID NO:45
- [0659] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys) -OH;SEQ ID NO:45
- [0660] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys) -OH;SEQ ID NO:45
- [0661] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:46
- [0662] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys) -OH;SEQ ID NO:46
- [0663] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys) -OH;SEQ ID NO:46
- [0664] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys) -OH;SEQ ID NO:46
- [0665] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:47
- [0666] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -OH;SEQ ID NO:29
- [0667] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:50
- [0668] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:50
- [0669] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:51
- [0670] Ac-D-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:52
- [0671] Ac-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:52
- [0672] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:51
- [0673] Ac-D-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:53

[0674] Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:53

[0675] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:49和

[0676] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH SEQ ID NO:48.

[0677] 本领域技术人员使用类似于上述一般性公开和/或在前面实施例中具体公开的的合成步骤,可以制备本发明的其他肽,如表1A和1B中描述的化合物。

[0678] 表1A和1B-所选实施方案的分子量和纯度

[0679] 表1A

化合物	理论 分子 量	实验 分子 量	纯度	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	1095.27	1095.2	96.4	SEQ ID NO:1
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH ₂	1149.36	1149.05	96	SEQ ID NO:1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	1116.38	1115.8	98	SEQ ID NO:2
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1167.38	1167.3	99	SEQ ID NO:3
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1167.38	1167.5	93	SEQ ID NO:3
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂	1181.41	1181.9	99	SEQ ID NO:3
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1102.35	1103	99	SEQ ID NO:2
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	1123.32	1123.9	99	SEQ ID NO:4
Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1121.31	1121.2	93	SEQ ID NO:5

[0680]

[0681]

Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1193.37	1193.2	92.6	SEQ ID NO:6
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;	1149.36	1149.4	94.5	SEQ ID NO:6
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1109.3	1109.2	91.5	SEQ ID NO:6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1074.3	1074.6	98.3	SEQ ID NO:7
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1074.3	1074.4	91	SEQ ID NO:7
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1088.32	1088.4	93	SEQ ID NO:7
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1088.32	1088.4	80	SEQ ID NO:7
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1060.27	1060.4	90	SEQ ID NO:7
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1074.3	1074.4	93	SEQ ID NO:8
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1074.3	1074.4	81	SEQ ID NO:8

[0682]

Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.4	92	SEQ ID NO:8
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	94	SEQ ID NO:8
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	91	SEQ ID NO:8
Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1060.27	1060.4	96	SEQ ID NO:8
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.4	66	SEQ ID NO:9
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.2	94	SEQ ID NO:9
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.2	93	SEQ ID NO:9
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1088.32	1088.4	90	SEQ ID NO:9
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1060.27	1060.4	91	SEQ ID NO:9
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH ₂	1074.3	1074.4	65	SEQ ID NO:10

[0683]

Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂	1074.3	1074.2	93	SEQ ID NO:1 0
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂	1074.3	1074.4	92	SEQ ID NO:1 0
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂	1088.32	1088.4	90	SEQ ID NO:1 0
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂	1088.32	1088	95	SEQ ID NO:1 0
Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1147.35	1147.4	97.5	SEQ ID NO:1 1
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1135.33	1135.1	99	SEQ ID NO:1 1
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1163.39	1163.4	99	SEQ ID NO:1 1
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1149.36	1149.2	99	SEQ ID NO:1 1

[0684]

Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1107.28	1107	98.9	SEQ ID NO:11
Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1107.28	1107.4	99	SEQ ID NO:11
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1123.32	1123.2	99	SEQ ID NO:11
Ac-D-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1163.39	1163.6	94	SEQ ID NO:59
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1143.31	1143.3	96.9	SEQ ID NO:11
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1143.31	1143.3	96.5	SEQ ID NO:11
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1135.33	1135.4	99	SEQ ID NO:11
n-Butyryl-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1177.41	1177.5	88.6	SEQ ID NO:60

[0685]

Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1157.34	1157.2	70	SEQ ID NO:11
Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1141.36	1141.2	89	SEQ ID NO:11
Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1081.24	1080.9	92.5	SEQ ID NO:11
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1135.33	1135.2	85	SEQ ID NO:13
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1149.36	1149.1	87	SEQ ID NO:13
Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1095.27	1095.4	98.6	SEQ ID NO:13
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1109.3	1109.2	93.8	SEQ ID NO:13
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1129.29	1129.2	81.9	SEQ ID NO:13

[0686]

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂	1095.27	1095.3	97	SEQ ID NO:14
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂	1095.27	1095.3	82	SEQ ID NO:14
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1109.3	1109.1	99	SEQ ID NO:14
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂	1137.35	1137.4	98	SEQ ID NO:14
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂	1123.32	1123.3	97.3	SEQ ID NO:14
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂	1102.35	1102	99	SEQ ID NO:15
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1088.32	1087.8	97	SEQ ID NO:15
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂	1116.38	1116.2	99	SEQ ID NO:15

[0687]

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys)-NH ₂	1074.3	1073.8	99.9	SEQ ID NO:15
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	1074.3	1073.8	99.9	SEQ ID NO:15
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1124.36	1123.6	96.1	SEQ ID NO:16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	1135.38	1134.5	99.1	SEQ ID NO:16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	1135.38	1134.6	94.8	SEQ ID NO:16
nButanoyl-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	1113.37	1112.6	95.7	SEQ ID NO:17
nButanoyl-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1102.35	1101.5	99.9	SEQ ID NO:17
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	1085.32	1084.4	97.7	SEQ ID NO:18

[0688]

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂	1085.32	1084.5	96.6	SEQ ID NO:18
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂	1091.35	1090.4	96.2	SEQ ID NO:18
Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1132.33	1131.5	99.9	SEQ ID NO:61
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂	1095.27	1094.6	99.9	SEQ ID NO:19
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂	1141.41	1140.5	95.6	SEQ ID NO:20
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1102.35	1101.6	99.9	SEQ ID NO:21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂	1102.35	1101.6	99.9	SEQ ID NO:22
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂	1130.4	1129.6	99.9	SEQ ID NO:22

[0689]

D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂	1181.41	1181.7	96.9	SEQ ID NO:2 3
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂	1211.43	1211.7	97.1	SEQ ID NO:2 4
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂	1204.44	1204.6	99	SEQ ID NO:2 5
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂	1225.46	1225.7	97	SEQ ID NO:2 4
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂	1218.47	1218.8	99	SEQ ID NO:2 6
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂	1262.52	1263	99	SEQ ID NO:2 6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂	1131.35	1131.2	96.8	SEQ ID NO:5 4
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂	1145.37	1145.3	96.4	SEQ ID NO:5 4

[0690]

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂	1145.37	1145.2	98.2	SEQ ID NO:5 4
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1159.4	1159.2	95.1	SEQ ID NO:5 4
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂	1173.43	1173.3	96.8	SEQ ID NO:5 4
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂	1060.31	1060.3	98.5	SEQ ID NO:2 7
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂	1095.27	1094.7	96.2	SEQ ID NO:2 8
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂	1112.32	1111.7	96.5	SEQ ID NO:2 8
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂	1090.25	1089.6	99.9	SEQ ID NO:5 5
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂	1101.27	1100.6	98.3	SEQ ID NO:5 5

[0691]

Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂	1032.22	1031.5	95.2	SEQ ID NO:56
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂	1043.24	1042.5	95.6	SEQ ID NO:56
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂	1144.39	1144.6	95.3	SEQ ID NO:57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂	1145.37	1144.6	97.3	SEQ ID NO:57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1158.41	1158.6	96.5	SEQ ID NO:57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	1103.33	1103	99.9	SEQ ID NO:29
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1088.32	1087.6	99.9	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1102.35	1101.7	99.9	SEQ ID NO:30

[0692]

Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1116.38	1115.7	99.9	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1116.38	1115.8	97.4	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1116.38	1115.5	96.5	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1156.44	1155.6	96.4	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1116.38	1115.7	95	SEQ ID NO:31
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂	1116.38	1115.5	99.9	SEQ ID NO:32
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂	1144.43	1144	99.9	SEQ ID NO:32
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1088.32	1088	96.7	SEQ ID NO:33

[0693]

Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1128.39	1128.4	95.8	SEQ ID NO:33
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1088.32	1088.4	95	SEQ ID NO:33
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1122.34	1122	95.2	SEQ ID NO:33
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1074.3	1074.6	95.4	SEQ ID NO:33
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1172.4	1172.2	95.2	SEQ ID NO:33
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1046.29	1046.4	97.6	SEQ ID NO:34
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1080.3	1080	95.8	SEQ ID NO:34
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1099.35	1099.6	96.6	SEQ ID NO:35

[0694]

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	1075.28	1075.2	99.9	SEQ ID NO:36
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1088.32	1088	95.8	SEQ ID NO:37
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂	1183.4	1182.85	99.9	SEQ ID NO:58
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1145.33	1145	99.99	SEQ ID NO:38
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-βAla-Lys)-NH₂	1145.33	1145	99.99	SEQ ID NO:38
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂	1138.38	1137.8	99.99	SEQ ID NO:39
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂	1166.44	1166	99	SEQ ID NO:39
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1207.4	1206.9	99	SEQ ID NO:40

[0695]

Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂	1199.42	1198.8	100	SEQ ID NO:40
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1117.3	1116.9	95.10	SEQ ID NO:50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1117.33	1116.8	99.2	SEQ ID NO:50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂	1145.38	1144.9	96.4	SEQ ID NO:51
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂	1159.41	1158.9	99.9	SEQ ID NO:52
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂	1159.41	1159.1	99	SEQ ID NO:52
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂	1145.38	1145.1	99	SEQ ID NO:51
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1138.3	1138.0	98.0	SEQ ID NO:53

[0696]

Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂	1138.3	1138.1	99.0	SEQ ID NO:53
---	---------------	---------------	-------------	---------------------

[0697] 表1B

	化合物	理论 分子 量	实验 分子 量	纯 度	SEQ ID NO:
[0698]	Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂	1167 .39	1167 .40	99.9	SEQ ID NO:49

[0699] 实施例3:体外研究

[0700] 可以根据下面的方法测试本发明的化合物作为一种或多种黑皮质素受体的配体的活性。本领域技术人员将知道类似于本文所述的步骤可以用于测定本发明的化合物与黑皮质素受体分子的结合活性。

[0701] 放射性配体结合测定

[0702] 从稳定表达hMC-R受体亚型1、3、4或5的转基因CHO-K1细胞得到用于体外受体结合测定的细胞膜。将表达目的hMC-R受体类型的CHO-K1细胞在冰预冷的50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中超声处理 (**Branson**[®] 设置7, 约30秒) 然后在约4℃下以39,000g离心10分钟。将沉淀物重悬浮在相同的缓冲液中并在约4℃下以50,000g离心10分钟。经洗涤的含有细胞膜的沉淀物保存在约-80℃。

[0703] 在聚丙烯96孔板中进行 [¹²⁵I] (Tyr²) - (Nle⁴-D-Phe⁷) α-MSH ([¹²⁵I] -NDP-α-MSH, Amersham **Biosciences**[®]) 结合的竞争性抑制。将如上述制备的细胞膜 (1-10μg蛋白质/孔) 在含有0.2%牛血清白蛋白 (BSA)、5mM MgCl₂、1mM CaCl₂和0.1mg/mL杆菌肽与增加浓度的受试化合物和0.1-0.3nM [¹²⁵I] -NDP-α-MSH的50mM Tris-HCl (pH 7.4) 中在约37℃温育约90-120分钟。使用Packard **Filtermate**[®] 采集器, 通过预浸0.1% (w/v) 聚乙烯亚胺 (PEI) 的GF/C玻璃纤维滤板 (**Unifilter**[®]; Packard) 过滤分离结合的 [¹²⁵I] -NDP-α-MSH配体与游离的 [¹²⁵I] -NDP-α-MSH。在约0-4℃的温度下用50mM Tris-HCl (pH 7.4) 洗涤滤器三次, 然后使用Packard **Topcount**[®] 闪烁计数器测定放射性。通过计算机辅助的非线性回归分析 (XL拟合; IDBS) 分析结合数据。

[0704] 使用上述测定法测试一组优选实施方案并且在表2A、2B和2C中报告结合常数 (K_i, 以nM表示)。

[0705] 表2A、2B和2C-所选化合物的放射性配体结合测定数据

[0706] 表2A

[0707]

化合物	Ki hMC1- R	Ki hMC3- R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1- R/ MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3.87	10.1	2.09	430	1.9	SEQ ID NO:50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.01	12.1	1.76	352	2.3	SEQ ID NO:50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	8.29	13.3	2.78	816	3.0	SEQ ID NO:51
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	3.93	172	11.0	538	0.36	SEQ ID NO:52

[0708]

化合物	Ki hMC1- R	Ki hMC3- R	Ki hMC4-R	Ki hMC5-R	Ki hMC1- R/ MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1.81	20.5	4.57	502	0.4	SEQ ID NO:52
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	9.67	22.0	4.2	1900	2.3	SEQ ID NO:51
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.79	45.5	1.21	493	0.6	SEQ ID NO:53
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.68	20.7	1.01	783	0.7	SEQ ID NO:53

[0709]

表2B

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	114	63.9	3.07	165 7	37.1	SEQ ID NO:16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11	26	7.6	180 0	1.4	SEQ ID NO:7

[0710]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.05	9.3	1.1	2.9	0.0	SEQ ID NO:24
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.07	4.1	0.85	8.8	0.1	SEQ ID NO:27
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.12	10	0.43	0.42	0.3	SEQ ID NO:32
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.05	1.3	0.47	0.2	0.1	SEQ ID NO:34
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.099 6	931 8	0.617	10.9	0.16	SEQ ID NO:1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	.0132	16.1	1.23	0.35 9	0.11	SEQ ID NO:2
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.207	43.2	2.58	344	0.08	SEQ ID NO:3
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.420	106	4.75	126 0	0.09	SEQ ID NO:3
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.095 1	9.33	0.894	13.4	0.11	SEQ ID NO:2

[0711]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg- -Trp-Apn-Lys)-NH ₂	0.999	300	11.1	431	0.09	SEQ ID NO:4
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.106	11.8	1.49	110	0.07	SEQ ID NO:6
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.050 6	9.89	1.04	16.3	0.05	SEQ ID NO:6
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.884	223	22.5	609	0.04	SEQ ID NO:11
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.721	93.5	56.0	747	0.01	SEQ ID NO:11
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.227	14.5	2.99	164	0.08	SEQ ID NO:11
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.277	25.2	3.37	203	0.08	SEQ ID NO:11
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -D-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	0.323	14.1	1.96	24.0	0.16	SEQ ID NO:15
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe- -Arg-Trp-Cys)-NH ₂	34.1	118	17.0	556 0	2.01	SEQ ID NO:21

[0712]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	29.1	22.8	3.84	2550	7.58	SEQ ID NO:22
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.442	123	10.3	521	0.04	SEQ ID NO:23
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	5.80	3370	583	1130	0.01	SEQ ID NO:25
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.0567	31.4	14.7	9.27	0	SEQ ID NO:24
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1.68	1260	172	1220	0.01	SEQ ID NO:26
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.128	85.6	36.9	38.0	0	SEQ ID NO:26
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH ₂	0.352	149	3.01	339	0.12	SEQ ID NO:54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	3.93	876	48.0	4940	0.08	SEQ ID NO:54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	0.995	287	4.80	766	0.21	SEQ ID NO:54

[0713]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.848	184	3.76	956	0.23	SEQ ID NO:54
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1.10	228	7.58	859	0.15	SEQ ID NO:54
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	0.659	98.9	2.55	4.19	0.26	SEQ ID NO:28
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	4.12	445	50.6	430 0	0.08	SEQ ID NO:28
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	111	171 0	47.7	694	2.33	SEQ ID NO:55
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	262	250 0	96.4	146 0	2.72	SEQ ID NO:55
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	199	599 0	96.7	> 100 00	2.06	SEQ ID NO:56
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	132	456 0	40.7	881 0	3.24	SEQ ID NO:56
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	9.12	113 0	22.1	286 0	0.41	SEQ ID NO:57

[0714]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1.00	227	5.55	496	0.18	SEQ ID NO:57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.536	169	3.12	358	0.17	SEQ ID NO:57
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	32.1	330	17.4	165	1.84	SEQ ID NO:29
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	10.6	41.1	7.69	54.9	1.38	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	13.0	104	10.1	40	1.29	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.28	38.5	9.0	12.5	0.48	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1.60	6.82	4.13	5.57	0.39	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	12.0	85.8	11.2	40	1.07	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0.353	2.08	1.41	0.85 7	0.25	SEQ ID NO:30

[0715]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.537	86.1	5.89	2.56	0.09	SEQ ID NO:31
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.744	178	3.51	2.69	0.21	SEQ ID NO:32
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.216	17.4	0.995	0.48 6	0.22	SEQ ID NO:33
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.107	9.11	0.884	0.35 4	0.12	SEQ ID NO:33
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.148	13.9	1.06	0.42 3	0.14	SEQ ID NO:33
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.254	18.5	2.13	0.71 4	0.12	SEQ ID NO:33
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.256	29.9	1.98	0.86 4	0.13	SEQ ID NO:33
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg- -Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.560	39.2	2.94	2.73	0.19	SEQ ID NO:33
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- -Gaba-Cys)-NH ₂	0.186	15.2	4.93	0.53 7	0.04	SEQ ID NO:34

[0716]

化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	21.1	151	10.4	92.6	2.03	SEQ ID NO:35
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	30.7	152	15.6	114	1.97	SEQ ID NO:36
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	5.20	150	138	20.3	0.04	SEQ ID NO:37
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH ₂	4.89	290	21.3	11.1	0.23	SEQ ID NO:58
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	25.5	3.82	7.61	102	3.35	SEQ ID NO:16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	32.5	5.85	2.53	94.6	12.85	SEQ ID NO:16
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	22.2	12.7	16.6	125	1.34	SEQ ID NO:20
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.17	1.56	0.277	3.24	4.22	SEQ ID NO:38
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.648	2.78	0.329	1.4	1.97	SEQ ID NO:38

[0717]	化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
	Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.393	1.86	0.375	1.11	1.05	SEQ ID NO:39
	Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0.333	2.91	0.998	0.36 6	0.33	SEQ ID NO:39
	Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.461	2.45	0.931	1.37	0.50	SEQ ID NO:40
	Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.576	3.98	2.82	3.91	0.20	SEQ ID NO:40

[0718] 表2C

[0719]	化合物	Ki hMC 1-R	Ki hM C3- R	Ki hMC 4-R	Ki hM C5- R	Ki hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
	Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.9	1.68	0.256	23.4	69.9	SEQ ID NO:49

[0720] 环AMP生物测定

[0721] 通过电化学发光 (ECL) 测定法 (Meso Scale **Discovery**[®], Gaithersburg, MD; 下文中称作 MSD) 测定细胞内环AMP (cAMP) 水平。将稳定表达hMC受体亚型的CHO-K1细胞悬浮在RMPI **1640**[®]测定缓冲液中 (RMPI 1640缓冲液含有0.5mM异丁基甲基黄嘌呤 (IBMX), 和0.2%蛋白质混合物 (MSD阻断剂A))。将稳定表达hMC受体亚型1、3、4或5的转基因CHO-K1细胞以约7,000个细胞/孔的密度分配在384-孔Multi-**Array**[®]平板 (MSD) 中, 该平板含有集成的碳电极并且用抗-cAMP抗体包被。加入增加浓度的受试化合物并将细胞在约37℃温育约40分钟。该温育后, 加入含有0.2%蛋白质混合物和2.5nM TAG[™]标记的cAMP (MSD) 的裂

解缓冲液(含有MgCl₂和Triton X-**100**[®]的HEPES缓冲的盐溶液,pH 7.3)并将细胞在室温下温育约90分钟。第二次温育期结束时,加入读数缓冲液(含有ECL共反应剂和Triton X-100的Tris缓冲液,pH 7.8)并用Sector Imager 6000 **reader**[®] (MSD)通过ECL检测立即测定细胞裂解物中的cAMP水平。使用计算机辅助的非线性回归分析(XL拟合;IDBS)分析数据并报告为EC₅₀值或Kb值。

[0722] EC₅₀代表得到50%的最大反应应答,例如,如使用上述测定法测定的cAMP的50%最大水平所需的激动剂化合物浓度。Kb值反映了拮抗剂的潜能并且通过Schild分析测定。简言之,在增加浓度的拮抗剂存在下进行激动剂的浓度反应曲线。Kb值是在激动剂的浓度反应曲线中将产生两倍偏移的拮抗剂浓度。通过将Schild曲线上的线外推到y轴上的0计算Kb。

[0723] 使用上述测定法测试一组化合物并且结果在表3A、3B、3C和3D中报告。

[0724] 表3A、3B、3C和3D-所选化合物的cAMP生物测定数据表3A

化合物	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	SEQ ID NO:
	hMC 1-R	hMC 3-R	hMC 4-R	hMC 5-R	hMC1 -R /MC4- R	
[0725]						

[0726]

化合物	EC ₅₀ hMC 1-R	EC ₅₀ hMC 3-R	EC ₅₀ hMC 4-R	EC ₅₀ hMC 5-R	EC ₅₀ hMC1 -R /MC4- R	SEQ ID NO:
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	5.79	5.25	0.313	1630	18.0	SEQ ID NO:50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6.17	5.6	0.397	1020	16.0	SEQ ID NO:50
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	26.5	10.5	0.493	2440	54.0	SEQ ID NO:51
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	8.43	32.4	0.959	2140	9.0	SEQ ID NO:52
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	4.23	8.09	0.719	23.2	6.0	SEQ ID NO:52
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	48.3	13.3	0.79	10000	61.0	SEQ ID NO:51
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.48	5.76	0.078	297	19.0	SEQ ID NO:53
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.39	2.89	0.055	467	25.0	SEQ ID NO:53

[0727] ND=未测定

[0728] 表3B

化合物	EC ₅₀ hMC1-R	EC ₅₀ hMC3-R	EC ₅₀ hMC4-R	EC ₅₀ hMC5-R	EC ₅₀ hMC1-R/MC4-R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	2.4	0.33	0.078	420	31	SEQ ID NO:7
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.35	1.1	0.11	0.37	3	SEQ ID NO:24
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.31	0.27	0.018	3.1	17	SEQ ID NO:27
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.28	0.24	0.028	3.9	10	SEQ ID NO:32
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.37	0.1	0.021	1.7	18	SEQ ID NO:34
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.834	0.145	0.128	2.79	6.52	SEQ ID NO:1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.76	0.199	0.0492	1.73	15.45	SEQ ID NO:2
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	3.26	0.189	0.0949	30.2	34.35	SEQ ID NO:6

[0729]

化合物	EC ₅₀ hMC1-R	EC ₅₀ hMC3-R	EC ₅₀ hMC4-R	EC ₅₀ hMC5-R	EC ₅₀ hMC1-R/MC4-R	SEQ ID NO:
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1.37	0.628	0.131	3.48	10.46	SEQ ID NO:6
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	2.27	3.32	7.24	415	0.31	SEQ ID NO:11
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	ND	1.89	0.531	ND	ND	SEQ ID NO:21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	14.3	2.03	0.183	2240	78.14	SEQ ID NO:22
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.345	2.71	5376	2.38	0.06	SEQ ID NO:24
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.685	81.8	86.9	31.8	0.01	SEQ ID NO:26
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	0.931	3.22	1.65	>10000	0.56	SEQ ID NO:28
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3.24	0.465	0.0915	78.5	35.41	SEQ ID NO:30
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0.819	0.541	0.453	45.3	1.81	SEQ ID NO:30

[0730] ND=未测定

[0731] 表3C

化合物	EC ₅₀ hMC 1-R	Kb hMC 3-R	Kb MC4 -R	EC ₅₀ hMC 5-R	<u>SEQ ID</u> <u>NO:</u>
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.6	12.4	38.8	11.8	<u>SEQ ID</u> <u>NO:16</u>
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.619	2.98	0.109	0.189	<u>SEQ ID</u> <u>NO:38</u>
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.913	0.536	0.346	0.489	<u>SEQ ID</u> <u>NO:38</u>
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.231	18.4	0.782	0.153	<u>SEQ ID</u> <u>NO:39</u>
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0.581	10.8	0.967	0.126	<u>SEQ ID</u> <u>NO:39</u>
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.413	9.32	0.824	0.307	<u>SEQ ID</u> <u>NO:40</u>
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1.27	3.02	0.442	0.736	<u>SEQ ID</u> <u>NO:40</u>
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	383	61.5	53.6	2842	<u>SEQ ID</u> <u>NO:16</u>

[0732] 表3D

化合物	EC ₅₀ hMC 1-R	Kb hMC 3-R	Kb MC4 -R	EC ₅₀ hMC 5-R	<u>SEQ ID</u> <u>NO:</u>
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	193	5.72	1.58	1111	<u>SEQ ID</u> <u>NO:49</u>

[0733] 实施例4: 体内研究

[0734] 可以根据下面的方法测试本发明的化合物对食物摄取和/或体重的影响。本领域技术人员将理解与本文所述的相似的步骤可以用于测定本发明的化合物对食物摄取和/或体重的影响。

[0735] 在体内研究中测试的激活黑皮质素受体的配体化合物如下(表4): 表4

[0736]

配体代码	结构
化合物 A	Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ SEQ ID NO:7
化合物 B	Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ SEQ ID NO:22
化合物 C	Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂ SEQ ID NO:32
化合物 D	D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂ SEQ ID NO:24
化合物 E	Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ SEQ ID NO:50
化合物 F	Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ SEQ ID NO:50
化合物 G	Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂ SEQ ID NO:51

[0737] 急性喂饲实验 (禁食)

[0738] 将雄性Sprague Dawley大鼠 (250g) 放在单独的笼子中并在12:12小时光:暗条件下维持。在开始实验前将大鼠禁食18小时,可以无限制地获得水。在时间0时,将大鼠用所选化合物以500或100nmole/kg的剂量或者用载体皮下(sc)注射,并提供食物。注射后约1、2、3、4、5和6小时测量个体食物消耗。在图1A和1B中报告本发明的所选化合物的数据。

[0739] 急性喂饲实验 (非禁食)

[0740] 将雄性Sprague Dawley大鼠 (250g) 放在单独的笼子中并在12:12小时光:暗条件下维持。在整个实验中无限制地获得食物和水。在时间0时,将大鼠用化合物以500或100nmole/kg的剂量或者用载体皮下注射。注射后约1、2、3、4、5和6小时测量个体食物消耗。

[0741] 慢性喂饲实验

[0742] 将雄性Sprague Dawley大鼠 (250g) 放在单独的笼子中并在12:12小时光:暗条件下维持,无限制地获得食物和水。用不同剂量的化合物或用载体皮下注射大鼠7天,每天三次(约0800小时,1200小时和1600小时)。每天测量个体体重和食物消耗。在图2A和2B、图3A和3B,和图4A和4B中报告所选的本发明化合物的数据。

[0743] 施用和用途

[0744] 本发明的肽可以以可药用盐的形式提供。此类盐的实例包括,但不限于,用有机酸(例如,乙酸、乳酸、马来酸、柠檬酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、苯甲酸、甲磺酸、甲苯磺酸或扑姆酸)、无机酸(例如,盐酸、硫酸或磷酸)和聚合酸(如鞣酸、羧甲基纤维素、聚乳酸、聚乙醇酸或聚乳酸-乙醇酸共聚物)形成的盐。制备本发明肽的盐的典型方法是本领域公知的并且可以通过盐交换的标准方法完成。因此,通过将本发明的肽溶解在少量0.25N乙酸水溶液中,可以将本发明肽的TFA盐(通过使用制备HPLC用含有TFA的缓冲液洗脱纯化所述肽得到

的TFA盐)转化成另一种盐,如乙酸盐。将所得的溶液应用于半制备HPLC柱(Zorbax[®], 300SB,C-8)。将柱子用:(1)0.1N乙酸铵水溶液洗脱0.5小时;(2)0.25N乙酸水溶液洗脱0.5小时;和(3)线性梯度(30分钟内20%到100%溶液B)以4ml/分钟的流速洗脱(溶液A是0.25N乙酸水溶液;溶液B是乙腈/水(80:20)中的0.25N乙酸)。收集含有所述肽的级分并冻干。

[0745] 如本领域技术人员公知的,具有黑皮质素受体(MC-R)激动剂或拮抗剂活性的肽的已知的和潜在用途是不同的和多样的,从而为了引起激动剂效果的目的,施用本发明的化合物可以具有与黑皮质素自身相同的效果和用途。

[0746] 因此,本发明在其范围内包括药物组合物,其包含作为活性成分的至少一种式(I)的化合物与可药用载体。

[0747] 本发明组合物中的活性成分的剂量可以改变;然而,活性成分的量必须使得得到合适的剂型。所选的剂量依赖于所希望的治疗效果、施用途径、和治疗持续时间。通常,本发明活性的有效剂量为 1×10^{-7} 到200mg/kg/天,优选 1×10^{-4} 到100mg/kg/天,其可以作为单次剂量或者分成多次剂量施用。

[0748] 本发明的化合物可以通过经口、肠胃外(例如,肌内、腹膜内、静脉内或皮下注射或植入)、经鼻、阴道、直肠、舌下或者局部施用途径施用并且可以与可药用载体配制以提供适于每种施用途径的剂型。

[0749] 用于经口施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和粒剂。在此类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的可药用载体如蔗糖、乳糖或者淀粉混合。如此类剂型可以还包括(如常规实践)除了此类惰性稀释剂之外的额外物质,如润滑剂,如硬脂酸镁。对于胶囊剂、片剂和丸剂的情况,剂型还可以包含缓冲剂。可以额外用肠包衣制备片剂和丸剂。

[0750] 用于经口施用的液体剂型包括可药用乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、酏剂,其含有本领域常用的惰性稀释剂,如水。除了此类惰性稀释剂外,组合物可以还包括辅剂,如增湿剂、乳化和混悬剂,和增甜剂、调味剂和芳香剂。

[0751] 用于肠胃外施用的根据本发明的制剂包括无菌水性或非水性溶液剂、混悬剂或乳剂。非水性溶剂或载体的实例是丙二醇、聚乙二醇、植物油,如橄榄油和玉米油、明胶和可注射的有机酯,如油酸乙酯。此类剂型还可以含有辅剂,如防腐剂、增湿剂、乳化剂和分散剂。通过例如经阻止细菌的滤器过滤、通过向组合物中掺入消毒剂,通过辐射组合物,或者通过加热组合物,可以对制剂消毒。也可以以无菌固体组合物的形式生产制剂,所述组合物可以临用前溶解在无菌水或者一些其他无菌可注射介质中。

[0752] 用于直肠或阴道施用的组合物优选是栓剂,其除了活性物质外还可以含有赋形剂,如可可脂或栓剂蜡。

[0753] 也可以用本领域公知的标准赋形剂制备用于经鼻或舌下施用的组合物。

[0754] 此外,可以以如下面专利和专利申请中描述的那些持续释放组合物施用本发明的化合物。美国专利号5,672,659教导了包含生物活性剂和聚酯的持续释放组合物。美国专利号5,595,760教导了可胶化形式的包含生物活性剂的持续释放组合物。美国专利号5,821,221教导了包含生物活性剂和壳聚糖的聚合的持续释放组合物。美国专利号5,916,883教导了包含生物活性剂和环糊精的持续释放组合物。将前面专利和申请的教导引入本文作为参考。

[0755] 本发明的实施方案:

[0756] 1. 式 (I) 的化合物:

[0757] $(R^2R^3) - A^1 - c(A^2 - A^3 - A^4 - A^5 - A^6 - A^7 - A^8 - A^9) - A^{10} - R^1$

[0758] 其中:

[0759] A^1 是 Acc、HN- $(CH_2)_m$ -C(O)、L-或D-氨基酸,或缺失;

[0760] A^2 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp,或Glu;

[0761] A^3 是 Gly、Ala、 β -Ala、Gaba、Aib、D-氨基酸,或缺失;

[0762] A^4 是 His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi,或 $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$ Phe;

[0763] A^5 是 D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D- $(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)$ Phe、L-Phe或D-(Et) Tyr;

[0764] A^6 是 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn,或HN-CH $((CH_2)_n$ -N(R^4R^5))-C(O);

[0765] A^7 是 Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Bal或D-Bip;

[0766] A^8 是 Gly、D-Ala、Acc、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN- $(CH_2)_s$ -C(O),或缺失;

[0767] A^9 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn,或Lys;

[0768] A^{10} 是 Acc、HN- $(CH_2)_t$ -C(O)、L-或D-氨基酸,或缺失;

[0769] R^1 是 -OH或-NH₂;

[0770] R^2 和 R^3 在每种情况下独立地为H、 (C_1-C_{30}) 烷基、 (C_1-C_{30}) 杂烷基、 (C_1-C_{30}) 酰基、 (C_2-C_{30}) 烯基、 (C_2-C_{30}) 炔基、芳基 (C_1-C_{30}) 烷基、芳基 (C_1-C_{30}) 酰基、被取代的 (C_1-C_{30}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{30}) 杂烷基、被取代的 (C_1-C_{30}) 酰基、被取代的 (C_2-C_{30}) 烯基、被取代的 (C_2-C_{30}) 炔基、被取代的芳基 (C_1-C_{30}) 烷基、或被取代的芳基 (C_1-C_{30}) 酰基;

[0771] R^4 和 R^5 在每种情况下是H、 (C_1-C_{40}) 烷基、 (C_1-C_{40}) 杂烷基、 (C_1-C_{40}) 酰基、 (C_2-C_{40}) 烯基、 (C_2-C_{40}) 炔基、芳基 (C_1-C_{40}) 烷基、芳基 (C_1-C_{40}) 酰基、被取代的 (C_1-C_{40}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{40}) 杂烷基、被取代的 (C_1-C_{40}) 酰基、被取代的 (C_2-C_{40}) 烯基、被取代的 (C_2-C_{40}) 炔基、被取代的芳基 (C_1-C_{40}) 烷基、被取代的芳基 (C_1-C_{40}) 酰基、 (C_1-C_{40}) 烷基磺酰基,或-C(NH)-NH₂;

[0772] m在每种情况下独立地是1、2、3、4、5、6或7;

[0773] n在每种情况下独立地是1、2、3、4或5;

[0774] s在每种情况下独立地是1、2、3、4、5、6,或7;

[0775] t在每种情况下独立地是1、2、3、4、5、6,或7;

[0776] X^1, X^2, X^3, X^4 和 X^5 各自在每种情况下独立地是H、F、Cl、Br、I、 (C_1-10) 烷基、被取代的 (C_1-10) 烷基、 (C_2-10) 烯基、被取代的 (C_2-10) 烯基、 (C_2-10) 炔基、被取代的 (C_2-10) 炔基、芳基、被取代的芳基、OH、NH₂、NO₂,或CN;

[0777] 条件是

[0778] (I). 当 R^4 是 (C_1-C_{40}) 酰基、芳基 (C_1-C_{40}) 酰基、被取代的 (C_1-C_{40}) 酰基、被取代的芳基 (C_1-C_{40}) 酰基、 (C_1-C_{40}) 烷基磺酰基、或-C(NH)-NH₂时,那么 R^5 是H、 (C_1-C_{40}) 烷基、 (C_1-C_{40}) 杂烷基、 (C_2-C_{40}) 烯基、 (C_2-C_{40}) 炔基、芳基 (C_1-C_{40}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{40}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{40}) 杂烷基、被取代的 (C_2-C_{40}) 烯基、被取代的 (C_2-C_{40}) 炔基,或被取代的芳基 (C_1-C_{40}) 烷基;

[0779] (II). 当 R^2 为 (C_1-C_{30}) 酰基、芳基 (C_1-C_{30}) 酰基、被取代的 (C_1-C_{30}) 酰基、或被取代的芳基 (C_1-C_{30}) 酰基时, R^3 是H、 (C_1-C_{30}) 烷基、 (C_1-C_{30}) 杂烷基、 (C_2-C_{30}) 烯基、 (C_2-C_{30}) 炔基、芳基 (C_1-C_{30}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{30}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{30}) 杂烷基、被取代的 (C_2-C_{30}) 烯基、被取代的 (C_2-C_{30}) 炔基、或被取代的芳基 (C_1-C_{30}) 烷基;

- [0780] (III). A^3 或 A^8 或两者必须存在于所述化合物中;
- [0781] (IV). 当 A^2 是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、或D-Pen时, A^9 是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、或D-Pen;
- [0782] (V). 当 A^2 是Asp或Glu时, A^9 是Dab、Dap、Orn、或Lys;
- [0783] (VI). 当 A^8 是Ala或Gly时, A^1 不是Nle;
- [0784] (VII). 当 A^1 缺失时, R^2 和 R^3 不能都是H;
- [0785] 或其可药用盐。
- [0786] 2. 根据实施方案1的化合物, 其中:
- [0787] A^1 是A6c、Gaba、Nle、Met、Phe、D-Phe、D-2-Nal、hPhe、Chg、D-Chg、Cha、hCha、hPro、hLeu、Nip、 β -hMet或Oic;
- [0788] A^2 是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp或Glu;
- [0789] A^3 是Gly、Ala、D-Ala、D-Glu、 β -Ala、Gaba、Aib或缺失;
- [0790] A^4 是His;
- [0791] A^5 是D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal或D-(Et)Tyr;
- [0792] A^6 是Arg或hArg;
- [0793] A^7 是Trp、Bip、D-Trp、1-Nal或2-Nal;
- [0794] A^8 是A6c、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn或Ahx;
- [0795] A^9 是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen或Lys;
- [0796] A^{10} 是Thr或缺失;
- [0797] 或其可药用盐。
- [0798] 3. 根据实施方案2的化合物, 其中:
- [0799] R^2 和 R^3 在每种情况下独立地为H、酰基、正丙酰基或正丁酰基;
- [0800] 或其可药用盐。
- [0801] 4. 根据实施方案1的化合物, 其中:
- [0802] A^1 是Acc、Arg、D-Arg、Cha、D-Cha、hCha、Chg、D-Chg、Gaba、Ile、Leu、hLeu、 β -hMet、2-Nal、D-2-Nal、Nip、Nle、Oic、Phe、D-Phe、hPhe、hPro、Val或缺失;
- [0803] A^2 是Cys、D-Cys、Pen或Asp;
- [0804] A^3 是Gly、Ala、 β -Ala、Gaba、Aib、D-Ala、D-Abu、D-Cha、D-Ile、D-Leu、D-Tle、D-Val或缺失;
- [0805] A^4 是His或3-Pal;
- [0806] A^5 是D-Phe、D-2-Nal或D-(Et)Tyr;
- [0807] A^6 是Arg或hArg;
- [0808] A^7 是Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip或D-Trp;
- [0809] A^8 是Gly、D-Ala、Acc、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha或缺失;
- [0810] A^9 是Cys、D-Cys、Pen或Lys;
- [0811] A^{10} 是Thr或缺失;
- [0812] 条件是 A^3 或 A^8 之一但不是两者缺失;
- [0813] 或其可药用盐。
- [0814] 5. 根据实施方案4的化合物, 其中所述化合物是:

- [0815] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:1
- [0816] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:1
- [0817] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:2
- [0818] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0819] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0820] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0821] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:2
- [0822] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:4
- [0823] Ac-A6c-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:5
- [0824] Ac-D-2-Nal-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:6
- [0825] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:6
- [0826] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:6
- [0827] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0828] Ac-Nle-c (Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0829] Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0830] Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0831] Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0832] Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0833] Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0834] Ac-Nle-c (D-Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0835] Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0836] Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0837] Ac-Nle-c (D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:8
- [0838] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0839] Ac-Nle-c (Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0840] Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0841] Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0842] Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:9
- [0843] Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0844] Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0845] Ac-Nle-c (D-Cys- β -Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0846] Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0847] Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:10
- [0848] Ac-Oic-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0849] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0850] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0851] Ac-D-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0852] Ac-Nip-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0853] Ac-hPrO-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11

- [0854] Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0855] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0856] Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0857] Ac-D-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0858] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0859] 正丁酰基-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:12
- [0860] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0861] Ac-β-hMet-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0862] Ac-Gaba-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:11
- [0863] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0864] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0865] Ac-Leu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0866] Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0867] Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:13
- [0868] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0869] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0870] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0871] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0872] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:14
- [0873] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0874] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0875] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0876] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0877] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:15
- [0878] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [0879] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [0880] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [0881] 正丁酰基-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:17
- [0882] 正丁酰基-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:17
- [0883] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:18
- [0884] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:18
- [0885] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:18
- [0886] Ac-Nle-c (Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:61
- [0887] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:19
- [0888] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:20
- [0889] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:21
- [0890] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:22
- [0891] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:22
- [0892] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:23

- [0893] D-Phe-c (Cys-His-D- (Et) Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:24
- [0894] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Bip- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:25
- [0895] D-Phe-c (Cys-His-D (Et) Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:24
- [0896] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:26
- [0897] D-Phe-c (Cys-His-D- (Et) Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:26
- [0898] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:27
- [0899] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:28
- [0900] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:28
- [0901] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -OH;SEQ ID NO:29
- [0902] Ac-Nle-c (Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0903] Ac-Nle-c (Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0904] Ac-Nle-c (Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0905] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0906] Ac-Nle-c (Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0907] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [0908] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:31
- [0909] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:32
- [0910] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:32
- [0911] Ac-Leu-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0912] Ac-Cha-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0913] Ac-Ile-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0914] Ac-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0915] Ac-Val-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0916] Ac-2-Nal-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [0917] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:34
- [0918] Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:34
- [0919] Ac-Nle-c (Cys—3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:35
- [0920] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:36
- [0921] Ac-Nle-c (Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:37
- [0922] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:38
- [0923] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp- β -Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:38
- [0924] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:39
- [0925] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:39
- [0926] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:40
- [0927] Ac-Cha-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:40
- [0928] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys) -OH;SEQ ID NO:41
- [0929] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys) -OH;SEQ ID NO:42
- [0930] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys) -Thr-OH;SEQ ID NO:43
- [0931] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) -Thr-OH;SEQ ID NO:43

- [0932] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys) -Thr-OH;SEQ ID NO:43
- [0933] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) -OH;SEQ ID NO:42
- [0934] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys) -OH;SEQ ID NO:41
- [0935] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0936] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0937] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:29
- [0938] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0939] Ac-D-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0940] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0941] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0942] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH;SEQ ID NO:44
- [0943] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -OH;SEQ ID NO:45
- [0944] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) -OH;SEQ ID NO:45
- [0945] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys) -OH;SEQ ID NO:45
- [0946] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys) -OH;SEQ ID NO:45
- [0947] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:46
- [0948] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys) -OH;SEQ ID NO:46
- [0949] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys) -OH;SEQ ID NO:46
- [0950] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys) -OH;SEQ ID NO:46
- [0951] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:47
- [0952] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -OH;SEQ ID NO:29
- [0953] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -OH;SEQ ID NO:48或Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:49
- [0954] 或其可药用盐。
- [0955] 6. 根据实施方案5的化合物,其中所述化合物是:
- [0956] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:7
- [0957] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:22
- [0958] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:32
- [0959] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:29
- [0960] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -OH;SEQ ID NO:29或Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -OH;SEQ ID NO:48
- [0961] 或其可药用盐。
- [0962] 7. 根据实施方案1的化合物,其中:
- [0963] A¹是Arg、D-Arg、Cha、hCha、Chg、D-Chg、Ile、Leu、2-Nal、Nle、Phe、D-Phe、hPhe、Val或缺失;
- [0964] A²是Cys、Pen或Asp;
- [0965] A³是D-Ala、D-Abu、D-Cha、D-Ile、D-Leu、D-Tle、D-Val或缺失;
- [0966] A⁴是His或3-Pal;
- [0967] A⁵是D-Phe、D-2-Nal或D-(Et)Tyr;

- [0968] A⁶是Arg或hArg;
- [0969] A⁷是Trp、2-Nal、Bal、Bip或D-Trp;
- [0970] A⁸是Gly、Ala、β-Ala、Gaba、Apn、Ahx或缺失;
- [0971] A⁹是Cys、D-Cys、Pen或Lys;
- [0972] A¹⁰是Thr或缺失;
- [0973] R²和R³在每种情况下独立地是H或酰基;
- [0974] 或其可药用盐。
- [0975] 8. 根据实施方案7的化合物,其中所述化合物是:
- [0976] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:50
- [0977] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:50
- [0978] Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:51
- [0979] Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:52
- [0980] Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:52
- [0981] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:51
- [0982] Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:53
- [0983] Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:53
- [0984] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:7
- [0985] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:24
- [0986] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:27
- [0987] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:32
- [0988] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:34
- [0989] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:1
- [0990] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:2
- [0991] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0992] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:3
- [0993] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:2
- [0994] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:4
- [0995] Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:6
- [0996] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:6
- [0997] Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:11
- [0998] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:11
- [0999] Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:11
- [1000] Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂;SEQ ID NO:11
- [1001] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:15
- [1002] Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;SEQ ID NO:21
- [1003] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂;SEQ ID NO:22
- [1004] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:23
- [1005] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:25
- [1006] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;SEQ ID NO:24

- [1007] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:26
- [1008] D-Phe-c (Cys-His-D- (Et) Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys) -Thr-NH₂;SEQ ID NO:26
- [1009] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:28
- [1010] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:28
- [1011] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -OH;SEQ ID NO:29
- [1012] Ac-Nle-c (Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [1013] Ac-Nle-c (Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [1014] Ac-Nle-c (Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [1015] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [1016] Ac-Nle-c (Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [1017] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:30
- [1018] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:31
- [1019] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:32
- [1020] Ac-Leu-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [1021] Ac-Cha-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [1022] Ac-Ile-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [1023] Ac-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [1024] Ac-Val-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [1025] Ac-2-Nal-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:33
- [1026] Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:34
- [1027] Ac-Nle-c (Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:35
- [1028] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH;SEQ ID NO:36
- [1029] Ac-Nle-c (Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:37
- [1030] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [1031] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:16
- [1032] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:20
- [1033] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:38
- [1034] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp- β -Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:38
- [1035] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:39
- [1036] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:39
- [1037] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:40
- [1038] Ac-Cha-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:40或
- [1039] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:49或其可药用盐。
- [1040] 9. 根据实施方案1的化合物,其中:
- [1041] A¹是Arg、D-Arg、hArg或D-hArg;
- [1042] 或其可药用盐。
- [1043] 10. 根据实施方案9的化合物,其中
- [1044] A²是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp或Glu;

- [1045] A³是Gly、Ala、D-Ala、D-Glu、β-Ala、Gaba、Aib或缺失；
- [1046] A⁴是His；
- [1047] A⁵是D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal或D-(Et)Tyr；
- [1048] A⁶是Arg或hArg；
- [1049] A⁷是Trp、Bip、D-Trp、1-Nal或2-Nal；
- [1050] A⁸是A6c、Ala、β-Ala、Gaba、Apn或Ahx；
- [1051] A⁹是Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen或Lys；
- [1052] A¹⁰是Thr或缺失；
- [1053] 或其可药用盐。
- [1054] 11. 根据实施方案10的化合物，其中：
- [1055] R²和R³在每种情况下独立地是H、酰基、正丙酰基或正丁酰基；或其可药用盐。
- [1056] 12. 根据实施方案11的化合物，其中
- [1057] A²是Cys或Asp；
- [1058] A³是D-Ala或缺失；
- [1059] A⁴是His；
- [1060] A⁵是D-Phe或D-2-Nal；
- [1061] A⁶是Arg；
- [1062] A⁷是Trp；
- [1063] A⁸是Ala、Gaba或缺失；
- [1064] A⁹是Cys、Pen或Lys；
- [1065] A¹⁰缺失；
- [1066] 或其可药用盐。
- [1067] 13. 根据实施方案12的化合物，其中：
- [1068] R²和R³在每种情况下独立地是H或酰基；
- [1069] 或其可药用盐。
- [1070] 14. 根据实施方案13的化合物，其中所述化合物是：
- [1071] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂；SEQ ID NO:50
- [1072] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂；SEQ ID NO:50
- [1073] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂；SEQ ID NO:51
- [1074] Ac-D-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂；SEQ ID NO:52
- [1075] Ac-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂；SEQ ID NO:52
- [1076] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂；SEQ ID NO:51
- [1077] Ac-D-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys) -NH₂；SEQ ID NO:53
- [1078] Ac-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys) -NH₂；SEQ ID NO:53或
- [1079] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂；SEQ ID NO:49
- [1080] 或其可药用盐。
- [1081] 15. 根据实施方案14的化合物，其中所述化合物是：
- [1082] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂；SEQ ID NO:50
- [1083] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂；SEQ ID NO:51或

- [1084] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ IDNO:49
- [1085] 或其可药用盐。
- [1086] 16. 根据实施方案15的化合物,其中所述化合物是:
- [1087] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:50
- [1088] 或其可药用盐。
- [1089] 17. 根据实施方案15的化合物,其中所述化合物是:
- [1090] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂;SEQ ID NO:51或其可药用盐。
- [1091] 18. 根据实施方案15的化合物,其中所述化合物是:
- [1092] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:49
- [1093] 或其可药用盐。
- [1094] 19. 药物组合物,其包含治疗有效量的实施方案1到18任一项的化合物,或其可药用盐,和可药用载体或稀释剂。
- [1095] 20. 根据实施方案19的药物组合物,其中所述化合物是选择性黑皮质素-4受体激动剂或其可药用盐。
- [1096] 21. 根据实施方案20的药物组合物,其中所述化合物是选择性黑皮质素-4受体激动剂或其可药用盐,其通过EC₅₀表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体的高至少15倍。
- [1097] 22. 根据实施方案21的药物组合物,其中所述黑皮质素4受体激动剂的通过EC₅₀表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少17倍。
- [1098] 23. 根据实施方案21的药物组合物,其中所述黑皮质素4受体激动剂的通过EC₅₀表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少90倍。
- [1099] 24. 根据实施方案21的药物组合物,其中所述黑皮质素4受体激动剂的通过EC₅₀表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少200倍。
- [1100] 25. 根据实施方案21的药物组合物,其中所述黑皮质素4受体激动剂的通过EC₅₀表征的功能活性对人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少3000倍。
- [1101] 26. 根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗急性或慢性炎症性疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自全身炎症、炎性肠病、脑炎症、脓毒症和脓毒性休克。
- [1102] 27. 根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗具有自身免疫组分的疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自类风湿性关节炎、痛风性关节炎和多发性硬化。
- [1103] 28. 根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗伴随着体重增加的代谢疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自肥胖症、进食障碍和普-威综合征。
- [1104] 29. 根据实施方案28的药物组合物,其中所述肥胖症被治疗。
- [1105] 30. 根据实施方案28的药物组合物,其中所述进食障碍被治疗。
- [1106] 31. 根据实施方案19的药物组合物,其用于减少食物摄入。
- [1107] 32. 根据实施方案19的药物组合物,其用于减轻体重。
- [1108] 33. 根据实施方案19的药物组合物,其用于减少食物摄入和减轻体重。
- [1109] 34. 根据实施方案31的药物组合物,其用于减少食物摄入,其中所述化合物选自 Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:32、Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-

His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:51、Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:7、D-Phe-c (Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ SEQ ID NO:24、Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:22和Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:49,或其可药用盐。

[1110] 35. 根据实施方案34的药物组合物,其用于减少食物摄入,其中所述化合物是Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:50,或其可药用盐。

[1111] 36. 根据实施方案34的药物组合物,其用于减少食物摄入,其中所述化合物是Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:49,或其可药用盐。

[1112] 37. 根据实施方案34的药物组合物,其用于减少食物摄入,其中所述化合物是Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:51,或其可药用盐。

[1113] 38. 根据实施方案32的药物组合物,其用于减轻体重,其中所述化合物选自Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:32、Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:51、Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:7、D-Phe-c (Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ SEQ ID NO:24、Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:22和Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:49,或其可药用盐。

[1114] 39. 根据实施方案38的药物组合物,其用于减少食物摄入,其中所述化合物是Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:50,或其可药用盐。

[1115] 40. 根据实施方案38的药物组合物,其用于减少食物摄入,其中所述化合物是Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:49,或其可药用盐。

[1116] 41. 根据实施方案38的药物组合物,其用于减少食物摄入,其中所述化合物是Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:51,或其可药用盐。

[1117] 42. 根据实施方案33的药物组合物,其用于减少食物摄入和减轻体重,其中所述化合物选自Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:32、Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:51、Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:7、D-Phe-c (Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ SEQ ID NO:24、Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ SEQ ID NO:22和Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:49,或其可药用盐。

[1118] 43. 根据实施方案42的药物组合物,其用于减少食物摄入,其中所述化合物是Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:50,或其可药用盐。

[1119] 44. 根据实施方案42的药物组合物,其用于减少食物摄入,其中所述化合物是Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ SEQ ID NO:49,或其可药用盐。

[1120] 45. 根据实施方案42的药物组合物,其用于减少食物摄入,其中所述化合物是Ac-

D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:51,或其可药用盐。

[1121] 46.根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗伴随着体重减轻的代谢疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自厌食症、贪食症、艾滋病消瘦、恶病质、癌症恶病质和虚弱老人消瘦。

[1122] 47.根据实施方案46的药物组合物,其用于治疗厌食症。

[1123] 48.根据实施方案46的药物组合物,其用于治疗贪食症。

[1124] 49.根据实施方案46的药物组合物,其用于治疗艾滋病消瘦或虚弱老人消瘦。

[1125] 50.根据实施方案46的药物组合物,其用于治疗恶病质或癌症恶病质。

[1126] 51.根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗肿瘤性疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自皮肤癌和癌症恶病质。

[1127] 52.根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗生殖或性医学病症,其中所述疾病或病症选自子宫内膜异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍和女性中降低的性反应。

[1128] 53.根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗生物体治疗或损伤引起的疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、创伤和脊髓损伤,和由于选自化学疗法、放射疗法、暂时或永久固定术和透析的医学操作引起的体重减轻。

[1129] 54.根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗心血管病或者医学病症,其中所述疾病或病症选自出血性休克、心源性休克、低血容量性休克、心血管病症和心性恶液质。

[1130] 55.根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗肺疾病或者医学病症,其中所述疾病或病症选自急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病和哮喘。

[1131] 56.根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗疾病或者医学病症,其中所述疾病或病症选自增强的免疫耐受性和变态反应。

[1132] 57.根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗皮肤病或医学病症,其中所述疾病或病症选自银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮和瘢痕疙瘩形成。

[1133] 58.根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗行为或中枢神经系统或神经元疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自焦虑症、抑郁症、记忆功能障碍和神经性疼痛。

[1134] 59.根据实施方案19的药物组合物,其用于治疗肾脏病或医学病症,其中所述疾病或病症选自肾病性恶病质和钠尿排泄。

[1135] 60.根据实施方案19的药物组合物,其用于调节卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH分泌、子宫内胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平、皮脂分泌、外激素分泌、动机、学习和行为、疼痛感觉、神经保护和神经生长。

[1136] 61.根据实施方案19的药物组合物,其用于调节骨代谢、骨形成和骨发育。

[1137] 62.根据实施方案19的药物组合物,其用于抑制饮酒、减少饮酒、治疗酒精中毒或者治疗酒精滥用。

[1138] 63.根据实施方案62的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1139] 64.根据实施方案62的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1140] 65. 根据实施方案62的药物组合物,其用于治疗酒精中毒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1141] 66. 根据实施方案62的药物组合物,其用于治疗酒精滥用,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1142] 67. 根据实施方案63的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体的高至少15倍。

[1143] 68. 根据实施方案67的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少17倍。

[1144] 69. 根据实施方案67的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少90倍。

[1145] 70. 根据实施方案67的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少200倍。

[1146] 71. 根据实施方案67的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少3000倍。

[1147] 72. 治疗有效量的根据实施方案1到18任一项的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途,用于生产用于在需要这种治疗的受试者中抑制饮酒的药物。

[1148] 73. 治疗有效量的根据实施方案1到18任一项的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途,用于生产用于在需要这种治疗的受试者中减少饮酒的药物。

[1149] 74. 治疗有效量的根据实施方案1到18任一项的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途,用于生产用于在需要这种治疗的受试者中治疗酒精中毒的药物。

[1150] 75. 治疗有效量的根据实施方案1到18任一项的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途,用于生产用于在需要这种治疗的受试者中治疗酒精滥用的药物。

[1151] 76. 在需要其的受试者中从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果的方法,其包括对所述受试者施用治疗有效量的根据实施方案1到18任一项的化合物或其可药用盐。

[1152] 77. 根据实施方案76的方法,其中所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1153] 78. 根据实施方案77的方法,其中所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体高至少15倍。

[1154] 79. 根据实施方案78的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂的功能活性通过 EC_{50} 表征,其对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少17倍。

[1155] 80. 根据实施方案78的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂的功能活性通过 EC_{50} 表征,其对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少90倍。

[1156] 81. 根据实施方案78的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂的功能活性通过 EC_{50} 表征,其对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少200倍。

[1157] 82. 根据实施方案78的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂的功能活性通过EC₅₀表征,其对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少3000倍。

[1158] 83. 通过从根据实施方案76的黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗急性或慢性炎症疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自全身炎症、炎性肠病、脑炎症、脓毒症和脓毒性休克。

[1159] 84. 通过从根据实施方案76的黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗具有自身免疫组分的疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自类风湿性关节炎、痛风性关节炎和多发性硬化。

[1160] 85. 通过从根据实施方案76的黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗伴随着体重增加的代谢疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自肥胖症、进食障碍和普-威综合征。

[1161] 86. 根据实施方案85的方法,其中所述肥胖症被治疗。

[1162] 87. 根据实施方案85的方法,其中所述进食障碍被治疗。

[1163] 88. 根据实施方案76的减少食物摄入的方法。

[1164] 89. 根据实施方案76的减轻体重的方法。

[1165] 90. 根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果减少食物摄入和减轻体重的方法。

[1166] 91. 根据实施方案88的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果减少食物摄入的方法,其中所述化合物是Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:32、Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:51、Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:7、D-Phe-c (Cys-His-D- (Et) Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys) -Thr-NH₂ SEQ ID NO:24、Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:22或Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:49,或其可药用盐。

[1167] 92. 根据实施方案91的方法,其中所述化合物是Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:50,或其可药用盐。

[1168] 93. 根据实施方案91的方法,其中所述化合物是Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:49,或其可药用盐。

[1169] 94. 根据实施方案91的方法,其中所述化合物是Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:51,或其可药用盐。

[1170] 95. 根据实施方案89的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果减轻体重的方法,其中所述化合物是Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:32、Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:51、Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:7、D-Phe-c (Cys-His-D- (Et) Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys) -Thr-NH₂ SEQ ID NO:24、Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:22或Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:49,或其可药用盐。

[1171] 96.根据实施方案95的方法,其中所述化合物是Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:50,或其可药用盐。

[1172] 97.根据实施方案95的方法,其中所述化合物是Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:49,或其可药用盐。

[1173] 98.根据实施方案95的方法,其中所述化合物是Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:51,或其可药用盐。

[1174] 99.根据实施方案90的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果减少食物摄入和减轻体重的方法,其中所述化合物是Ac-Nle-C (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:32、Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:50、Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:51、Ac-Nle-C (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:7、D-Phe-c (Cys-His-D- (Et) Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys) -Thr-NH₂ SEQ ID NO:24、Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:22,或Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:49,或其可药用盐。

[1175] 100.根据实施方案99的方法,其中所述化合物是22493Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:50,或其可药用盐。

[1176] 101.根据实施方案99的方法,其中所述化合物是Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂ SEQ ID NO:49,或其可药用盐。

[1177] 102.根据实施方案99的方法,其中所述化合物是Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂ SEQ ID NO:51,或其可药用盐。

[1178] 103.根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗伴随着体重减轻的代谢疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自厌食症、贪食症、艾滋病消瘦、恶病质、癌症恶病质和虚弱老人消瘦。

[1179] 104.根据实施方案103的方法,其中厌食症被治疗。

[1180] 105.根据实施方案103的方法,其中贪食症被治疗。

[1181] 106.根据实施方案103的方法,其中艾滋病消瘦或虚弱老人消瘦被治疗。

[1182] 107.根据实施方案103的方法,其中恶病质或癌症恶病质被治疗。

[1183] 108.根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗肿瘤性疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或医学病症选自皮肤癌和癌症恶病质。

[1184] 109.根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗生殖或性医学病症的方法,其中所述疾病或医学病症选自子宫内膜异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍和女性中降低的性反应。

[1185] 110.根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗生物体治疗或损伤引起的疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或医学病症选自器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、创伤和脊髓损伤,和由于选自化学疗法、放射疗法、暂时或永久固定术和透析的医学操作引起的体重减轻。

[1186] 111.根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗心血管病或者医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自出血性休克、心源性休克、低血容量性

休克、心血管病症和心性恶液质。

[1187] 112. 根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗肺疾病或者医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病和哮喘。

[1188] 113. 根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自增强的免疫耐受性和变态反应。

[1189] 114. 根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗皮肤病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮和瘢痕疙瘩形成。

[1190] 115. 根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗行为或中枢神经系统或神经元疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自焦虑症、抑郁症、记忆功能障碍和神经性疼痛。

[1191] 116. 根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗肾脏病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自肾病性恶病质和钠尿排泄。

[1192] 117. 根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果调节卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH分泌、子宫内胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平、皮脂分泌、外激素分泌、动机、学习和行为、疼痛感觉、神经保护和神经生长的方法。

[1193] 118. 根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果调节骨代谢、骨形成和骨发育的方法。

[1194] 119. 根据实施方案76的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果抑制饮酒、减少饮酒、治疗酒精中毒或者治疗酒精滥用的方法。

[1195] 120. 根据实施方案119的抑制饮酒的方法,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1196] 121. 根据实施方案119的减少饮酒的方法,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1197] 122. 根据实施方案119的治疗酒精中毒的方法,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1198] 123. 根据实施方案119的治疗酒精滥用的方法,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1199] 124. 根据实施方案120的抑制饮酒的方法,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体的高至少15倍。

[1200] 125. 根据实施方案124的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂的通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少17倍。

[1201] 126. 根据实施方案124的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂的通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少90倍。

[1202] 127. 根据实施方案124的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂的通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少200倍。

[1203] 128. 根据实施方案124的方法, 其中所述黑皮质素4受体激动剂的通过EC₅₀表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少3000倍。

[1204] 129. 治疗有效量的根据实施方案1-19任一项的黑皮质素4受体激动剂或拮抗剂或其可药用盐的用途, 用于生产治疗选自全身炎症、炎性肠病、脑炎症、脓毒症、脓毒性休克、类风湿性关节炎、痛风性关节炎、多发性硬化、伴随体重增加的代谢疾病或医学病症、肥胖、进食障碍、普-威综合征、伴随体重减轻的代谢疾病或医学病症、厌食症、贪食症、艾滋病消瘦、恶病质、癌症恶病质、虚弱老人消瘦、皮肤癌、子宫内膜异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍、女性中降低的性反应、器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、创伤和脊髓损伤、由于选自化学疗法、放射疗法、暂时或永久固定术和透析的医学操作引起的体重减轻、出血性休克、心源性休克、低血容量性休克、心血管病症、心性恶液质、急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、增强的免疫耐受性、变态反应、银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮、瘢痕疙瘩形成、焦虑症、抑郁症、记忆功能障碍、神经性疼痛、肾病性恶病质和钠尿排泄的疾病或病症的药物。

[1205] 130. 治疗有效量的根据实施方案1-18任一项的黑皮质素4受体激动剂或拮抗剂或其可药用盐的用途, 用于生产调节卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH分泌、子宫内胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平、皮脂分泌、外激素分泌、动机、学习和行为、疼痛感觉、神经保护、神经生长、骨代谢、骨形成和骨发育的药物。

[1206] 131. 根据式II的化合物:

[1207] $(R^2R^3) - A^1 - c(A^2 - A^3 - A^4 - A^5 - A^6 - A^7 - A^8 - A^9) - NH_2$

[1208] 其中:

[1209] A¹是Nle或缺失;

[1210] A²是Cys或Asp;

[1211] A³是Glu或D-Ala;

[1212] A⁴是His;

[1213] A⁵是D-Phe;

[1214] A⁶是Arg;

[1215] A⁷是Trp、2-Nal或Bal;

[1216] A⁸是Gly、Ala、D-Ala、β-Ala、Gaba或Apn;

[1217] A⁹是Cys或Lys;

[1218] R²和R³各自独立地选自H或(C₁-C₆)酰基;

[1219] 条件是

[1220] (I). 当R²是(C₁-C₆)酰基时, R³是H; 并且

[1221] (II). 当A²是Cys时, A⁹是Cys,

[1222] 或其可药用盐。

[1223] 132. 根据实施方案131的化合物, 其中所述化合物是:

[1224] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂; SEQ ID NO: 54

[1225] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO: 54

[1226] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂; SEQ ID NO: 54

- [1227] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:54
- [1228] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:54
- [1229] Ac-c (Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:55
- [1230] Ac-c (Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:55
- [1231] Ac-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:56
- [1232] Ac-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:56
- [1233] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:57
- [1234] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:57
- [1235] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂;SEQ ID NO:57或
- [1236] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys) -NH₂;SEQ ID NO:58或
- [1237] 其可药用盐。
- [1238] 133. 药物组合物,其包含治疗有效量的根据实施方案131或132任一项的化合物,或其可药用盐,和可药用载体或稀释剂。
- [1239] 134. 根据实施方案133的药物组合物,其中所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,或其可药用盐。
- [1240] 135. 根据实施方案134的药物组合物,其中所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,或其可药用盐,其通过EC₅₀表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体高至少15倍。
- [1241] 136. 根据实施方案135的药物组合物,其中所述黑皮质素4受体激动剂通过EC₅₀表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少17倍。
- [1242] 137. 根据实施方案135的药物组合物,其中所述黑皮质素4受体激动剂通过EC₅₀表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少90倍。
- [1243] 138. 根据实施方案135的药物组合物,其中所述黑皮质素4受体激动剂通过EC₅₀表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少200倍。
- [1244] 139. 根据实施方案135的药物组合物,其中所述黑皮质素4受体激动剂通过EC₅₀表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少3000倍。
- [1245] 140. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗急性或慢性炎症性疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自全身炎症、炎性肠病、脑炎症、脓毒症和脓毒性休克。
- [1246] 141. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗具有自身免疫组分的疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自类风湿性关节炎、痛风性关节炎和多发性硬化。
- [1247] 142. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗伴随着体重增加的代谢疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自肥胖症、进食障碍和普-威综合征。
- [1248] 143. 根据实施方案142的药物组合物,其中所述肥胖症被治疗。
- [1249] 144. 根据实施方案142的药物组合物,其中所述进食障碍被治疗。
- [1250] 145. 根据实施方案133的药物组合物,其用于减少食物摄入。
- [1251] 146. 根据实施方案133的药物组合物,其用于减轻体重。
- [1252] 147. 根据实施方案133的药物组合物,其用于减少食物摄入和减轻体重。
- [1253] 148. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗伴随着体重减轻的代谢疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自厌食症、贪食症、艾滋病消瘦、恶病质、癌症恶病质和虚

弱老人消瘦。

[1254] 149. 根据实施方案148的药物组合物,其用于治疗厌食症。

[1255] 150. 根据实施方案148的药物组合物,其用于治疗贪食症。

[1256] 151. 根据实施方案148的药物组合物,其用于治疗艾滋病消瘦或虚弱老人消瘦。

[1257] 152. 根据实施方案148的药物组合物,其用于治疗恶病质或癌症恶病质。

[1258] 153. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗肿瘤性疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自皮肤癌和癌症恶病质。

[1259] 154. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗生殖或性医学病症,其中所述疾病或病症选自子宫内膜异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍和女性中降低的性反应。

[1260] 155. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗生物体治疗或损伤引起的疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、创伤和脊髓损伤,和由于选自化学疗法、放射疗法、暂时或永久固定术和透析的医学操作引起的体重减轻。

[1261] 156. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗心血管病或者医学病症,其中所述疾病或病症选自出血性休克、心源性休克、低血容量性休克、心血管病症和心性恶液质。

[1262] 157. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗肺疾病或者医学病症,其中所述疾病或病症选自急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病和哮喘。

[1263] 158. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗疾病或者医学病症,其中所述疾病或病症选自增强的免疫耐受性和变态反应。

[1264] 159. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗皮肤病或医学病症,其中所述疾病或病症选自银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮和瘢痕疙瘩形成。

[1265] 160. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗行为或中枢神经系统或神经元疾病或医学病症,其中所述疾病或病症选自焦虑症、抑郁症、记忆功能障碍和神经性疼痛。

[1266] 161. 根据实施方案133的药物组合物,其用于治疗肾脏病或医学病症,其中所述疾病或病症选自肾病性恶病质和钠尿排泄。

[1267] 162. 根据实施方案133的药物组合物,其用于调节卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH分泌、子宫内胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平、皮脂分泌、外激素分泌、动机、学习和行为、疼痛感觉、神经保护和神经生长。

[1268] 163. 根据实施方案133的药物组合物,其用于调节骨代谢、骨形成和骨发育。

[1269] 164. 根据实施方案133的药物组合物,其用于抑制饮酒、减少饮酒、治疗酒精中毒或者治疗酒精滥用。

[1270] 165. 根据实施方案164的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1271] 166. 根据实施方案164的药物组合物,其用于减少饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1272] 167. 根据实施方案164的药物组合物,其用于治疗酒精中毒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1273] 168. 根据实施方案164的药物组合物,其用于治疗酒精滥用,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1274] 169. 根据实施方案165的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体的高至少15倍。

[1275] 170. 根据实施方案169的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少17倍。

[1276] 171. 根据实施方案169的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少90倍。

[1277] 172. 根据实施方案169的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少200倍。

[1278] 173. 根据实施方案169的药物组合物,其用于抑制饮酒,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少3000倍。

[1279] 174. 治疗有效量的根据实施方案131或132任一项的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途,用于生产在需要此类治疗的受试者中抑制饮酒的药物。

[1280] 175. 治疗有效量的根据实施方案131或132任一项的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途,用于生产用于在需要这种治疗的受试者中减少饮酒的药物。

[1281] 176. 治疗有效量的根据实施方案131或132任一项的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途,用于生产用于在需要这种治疗的受试者中治疗酒精中毒的药物。

[1282] 177. 治疗有效量的根据实施方案131或132任一项的黑皮质素4受体激动剂或其可药用盐的用途,用于生产用于在需要这种治疗的受试者中治疗酒精滥用的药物。

[1283] 178. 在需要其的受试者中从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果的方法,其包括对所述受试者施用治疗有效量的根据实施方案131或132任一项的化合物或其可药用盐。

[1284] 179. 根据实施方案178的方法,其中所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1285] 180. 根据实施方案179的方法,其中所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体的高至少15倍。

[1286] 181. 根据实施方案180的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少17倍。

[1287] 182. 根据实施方案180的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少90倍。

[1288] 183. 根据实施方案180的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少200倍。

[1289] 184. 根据实施方案180的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少3000倍。

[1290] 185. 根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗急性或慢性炎症性疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自全身炎症、炎性肠病、脑炎症、脓毒症和脓毒性休克。

[1291] 186. 根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗具有自身免疫组分的疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自类风湿性关节炎、痛风性关节炎和多发性硬化。

[1292] 187. 根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗伴随着体重增加的代谢疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自肥胖症、进食障碍和普-威综合征。

[1293] 188. 根据实施方案187的方法,其中所述肥胖症被治疗。

[1294] 189. 根据实施方案187的方法,其中所述进食障碍被治疗。

[1295] 190. 根据实施方案178的减少食物摄入的方法。

[1296] 191. 根据实施方案178的减轻体重的方法。

[1297] 192. 根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果减少食物摄入和减轻体重的方法。

[1298] 193. 根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗伴随着体重减轻的代谢疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自厌食症、贪食症、艾滋病消瘦、恶病质、癌症恶病质和虚弱老人消瘦。

[1299] 194. 根据实施方案193的方法,其中厌食症被治疗。

[1300] 195. 根据实施方案193的方法,其中贪食症被治疗。

[1301] 196. 根据实施方案193的方法,其中艾滋病消瘦或虚弱老人消瘦被治疗。

[1302] 197. 根据实施方案193的方法,其中恶病质或癌症恶病质被治疗。

[1303] 198. 根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗肿瘤性疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自皮肤癌和癌症恶病质。

[1304] 199. 根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗生殖或性医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自子宫内膜异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍和女性中降低的性反应。

[1305] 200. 根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗生物体治疗或损伤引起的疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、创伤和脊髓损伤,和由于选自化学疗法、放射疗法、暂时或永久固定术和透析的医学操作引起的体重减轻。

[1306] 201. 根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗心血管病或者医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自出血性休克、心源性休克、低血容量性休克、心血管病症和心性恶液质。

[1307] 202. 根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗肺疾病或者医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病和哮喘。

[1308] 203. 根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自增强的免疫耐受性和变态反应。

[1309] 204.根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗皮肤病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮和瘢痕疙瘩形成。

[1310] 205.根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗行为或中枢神经系统或神经元疾病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自焦虑症、抑郁症、记忆功能障碍和神经性疼痛。

[1311] 206.根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果治疗肾脏病或医学病症的方法,其中所述疾病或病症选自肾病性恶病质和钠尿排泄。

[1312] 207.根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果调节卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH分泌、子宫内胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平、皮脂分泌、外激素分泌、动机、学习和行为、疼痛感觉、神经保护和神经生长的方法。

[1313] 208.根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果调节骨代谢、骨形成和骨发育的方法。

[1314] 209.根据实施方案178的通过从黑皮质素受体引起激动剂或拮抗剂效果抑制饮酒、减少饮酒、治疗酒精中毒或者治疗酒精滥用的方法。

[1315] 210.根据实施方案209的抑制饮酒的方法,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1316] 211.根据实施方案209的减少饮酒的方法,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1317] 212.根据实施方案209的治疗酒精中毒的方法,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1318] 213.根据实施方案209的治疗酒精滥用的方法,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂。

[1319] 214.根据实施方案210的抑制饮酒的方法,其中所述药物组合物的所述化合物是选择性黑皮质素4受体激动剂,其通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素1受体、人黑皮质素3受体和人黑皮质素5受体的高至少15倍。

[1320] 215.根据实施方案214的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂的通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少17倍。

[1321] 216.根据实施方案214的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂的通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素3受体的高至少90倍。

[1322] 217.根据实施方案214的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂的通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少200倍。

[1323] 218.根据实施方案214的方法,其中所述黑皮质素4受体激动剂的通过 EC_{50} 表征的功能活性对于人黑皮质素4受体的选择性比对人黑皮质素5受体的高至少3000倍。

[1324] 219.治疗有效量的根据实施方案131或132任一项的黑皮质素4受体激动剂或拮抗剂或其可药用盐的用途,用于生产用于治疗疾病或病症的药物,所述疾病或病症选自:全身炎症、炎性肠病、脑炎症、脓毒症、脓毒性休克、类风湿性关节炎、痛风性关节炎、多发性硬化、伴随体重增加的代谢疾病或医学病症、肥胖、进食障碍、普-威综合征、伴随体重减轻的

代谢疾病或医学病症、厌食症、贪食症、艾滋病消瘦、恶病质、癌症恶病质、虚弱老人消瘦、皮肤癌、子宫内膜异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍、女性中降低的性反应、器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、创伤和脊髓损伤、由于选自化学疗法、放射疗法、暂时或永久固定术和透析的医学操作引起的体重减轻、出血性休克、心源性休克、低血容量性休克、心血管病症、心性恶液质、急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、增强的免疫耐受性、变态反应、银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮、瘢痕疙瘩形成、焦虑症、抑郁症、记忆功能障碍、神经性疼痛、肾病性恶病质和钠尿排泄。

[1325] 220. 治疗有效量根据实施方案131或132任一项的黑皮质素4受体激动剂或拮抗剂或其可药用盐的用途,用于生产用于调节卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH分泌、子宫内胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血糖水平、皮脂分泌、外激素分泌、动机、学习和行为、疼痛感觉、神经保护、神经生长、骨代谢、骨形成和骨发育的药物。

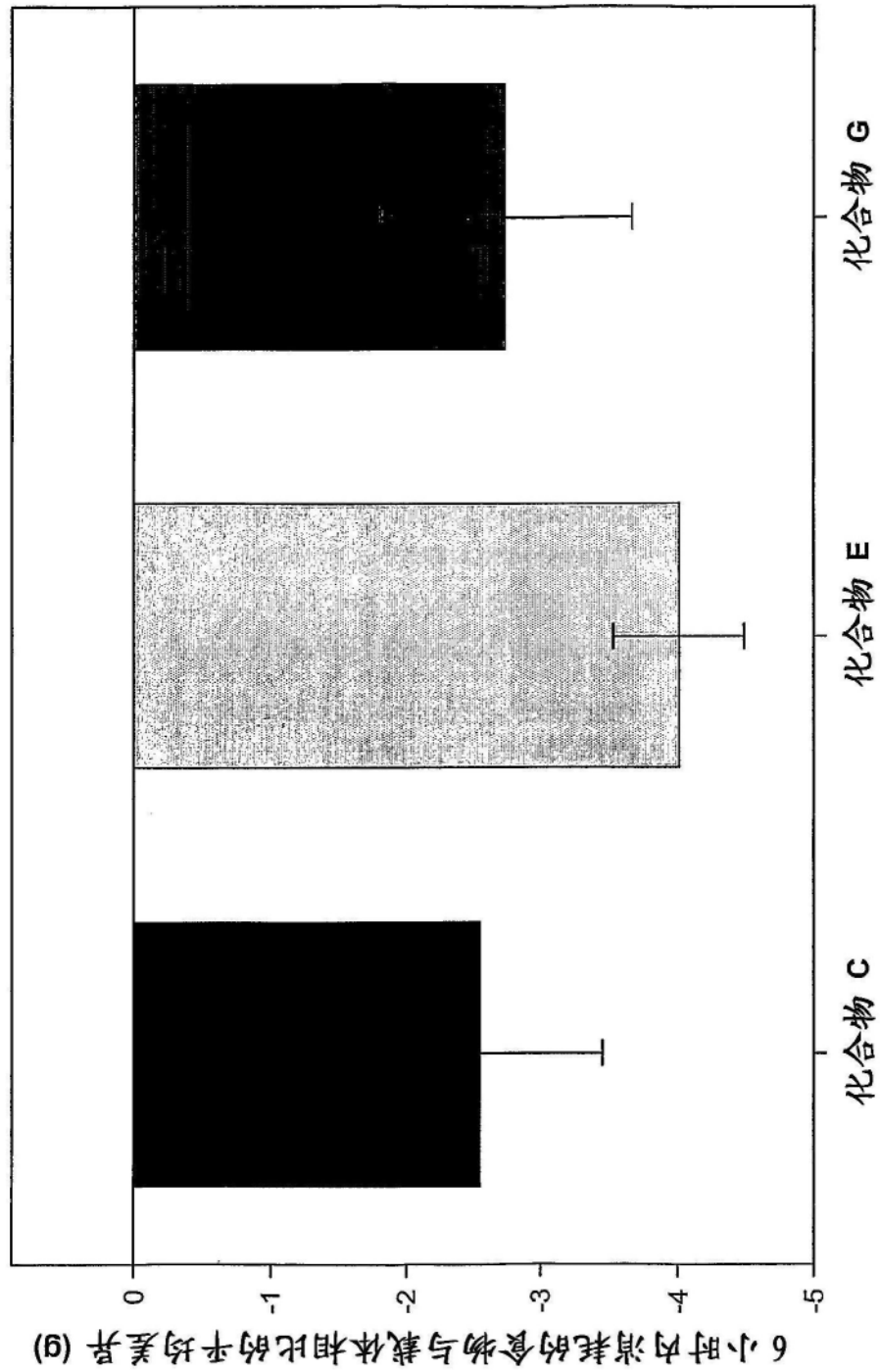


图1A

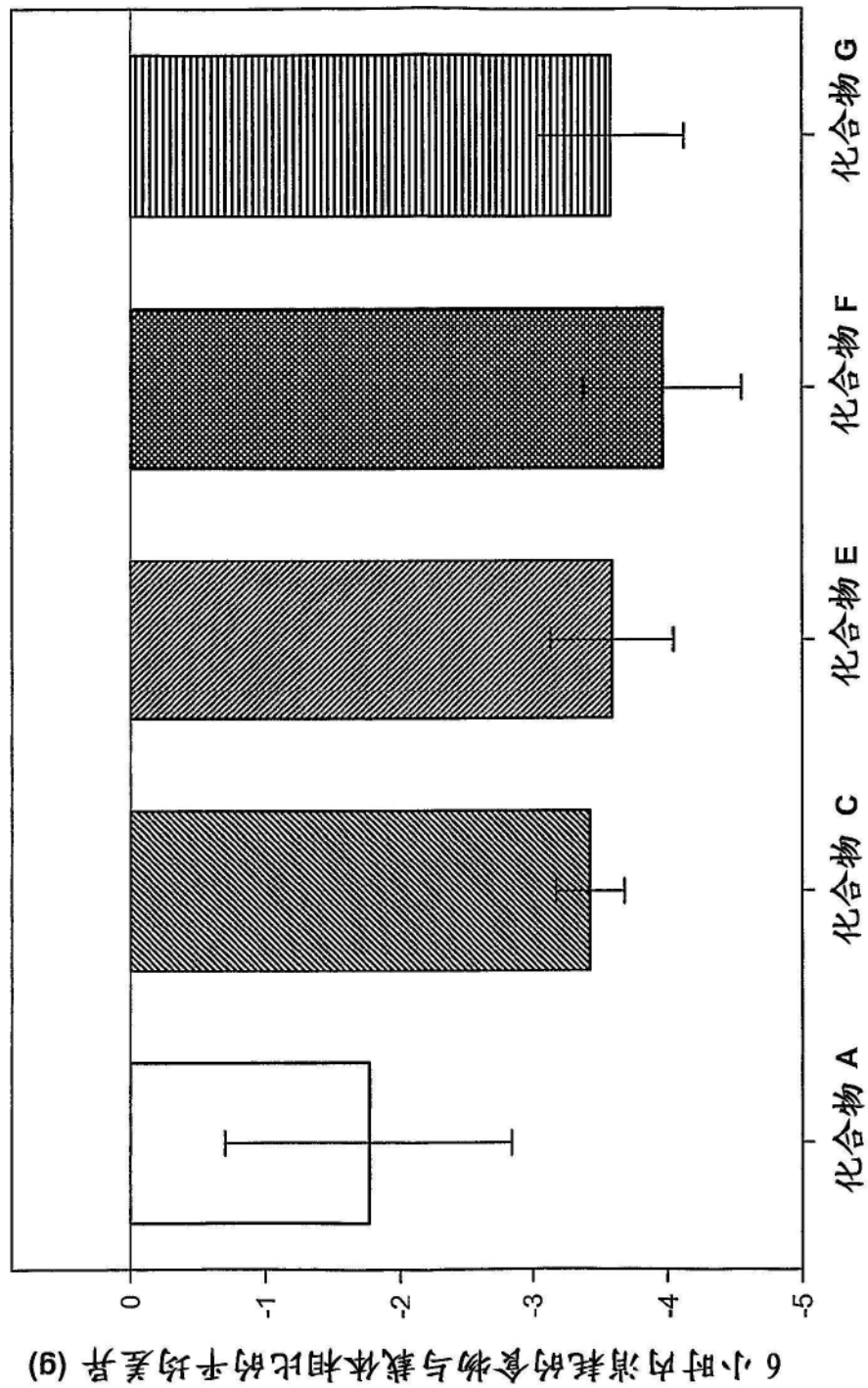


图1B

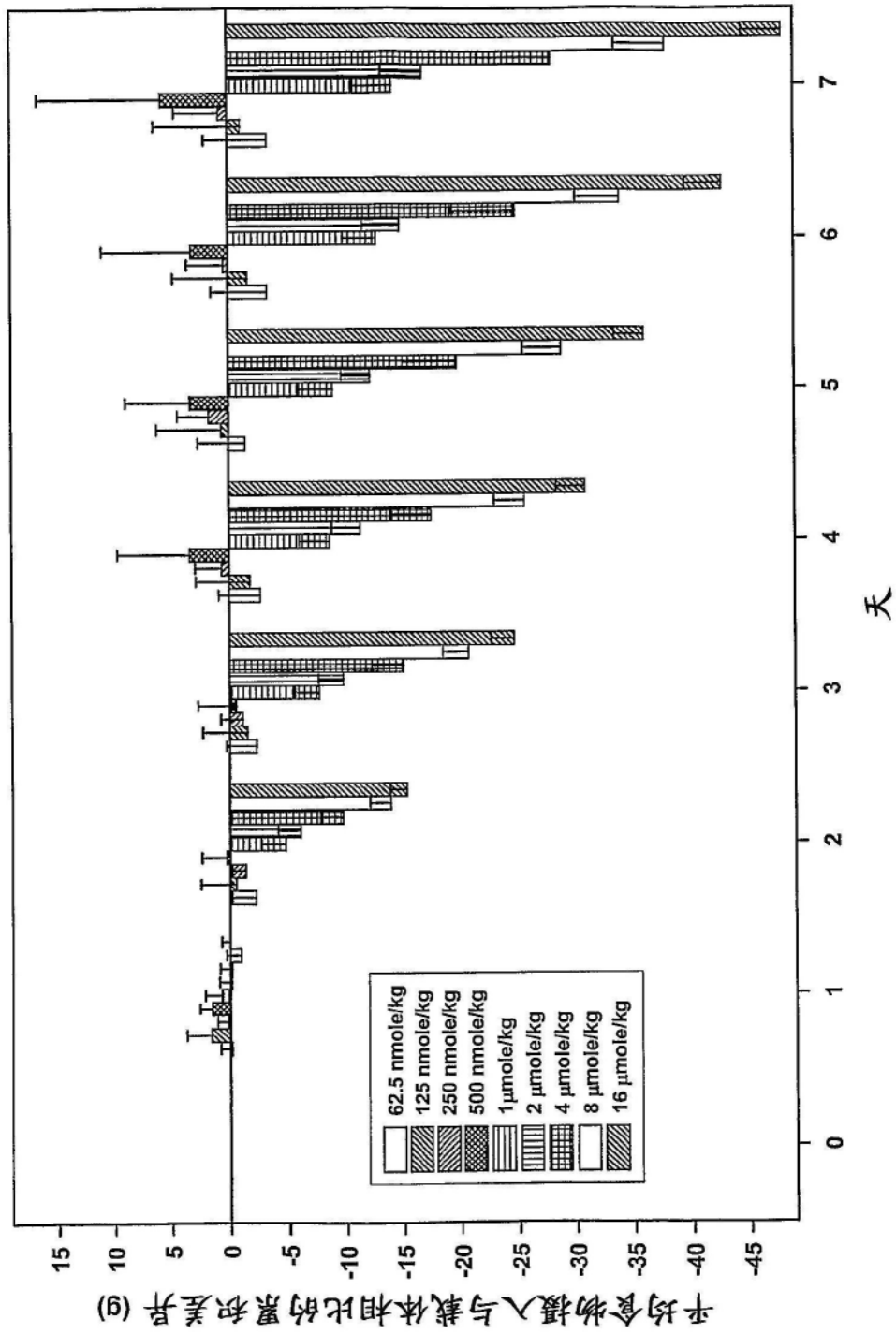


图2A

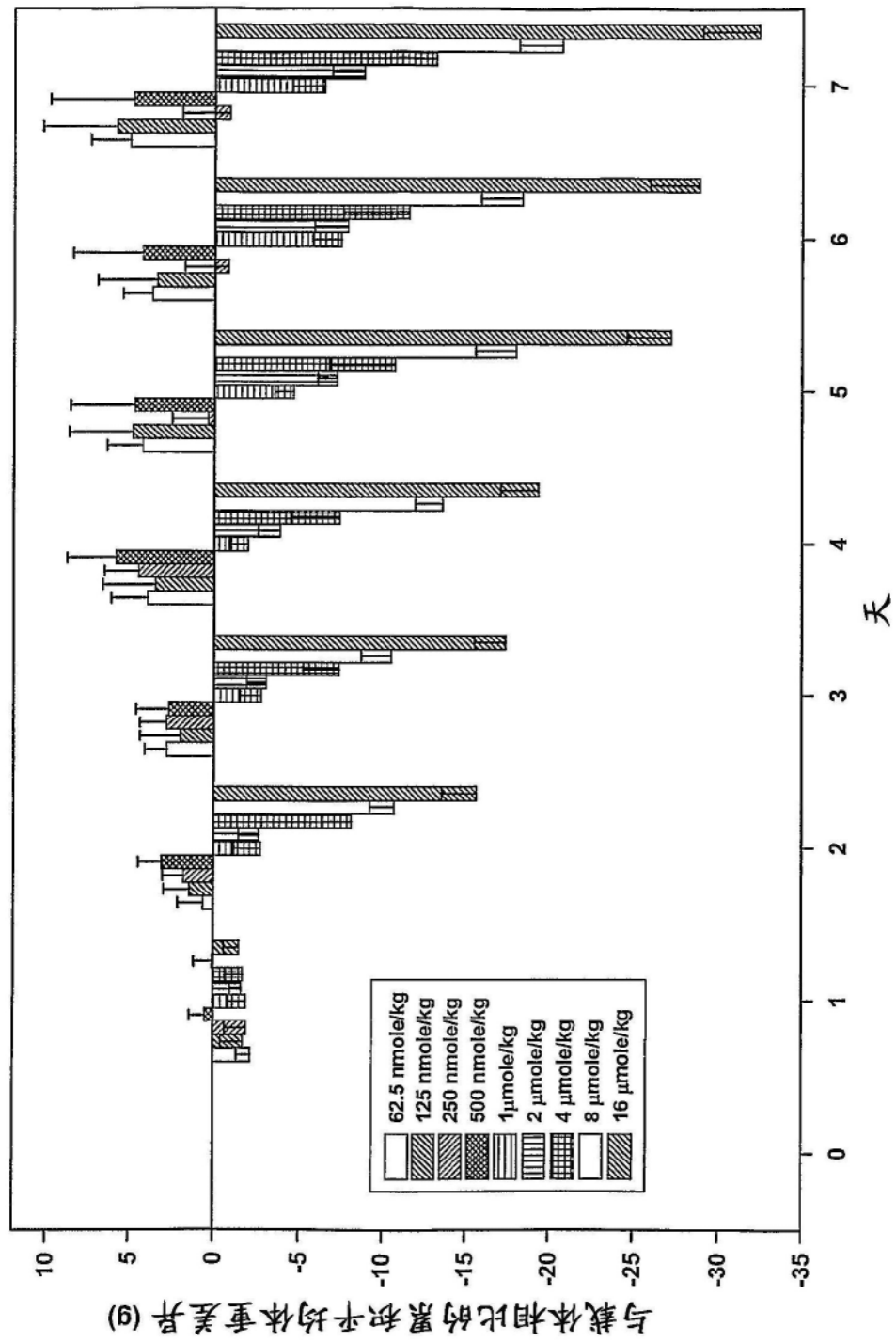


图2B

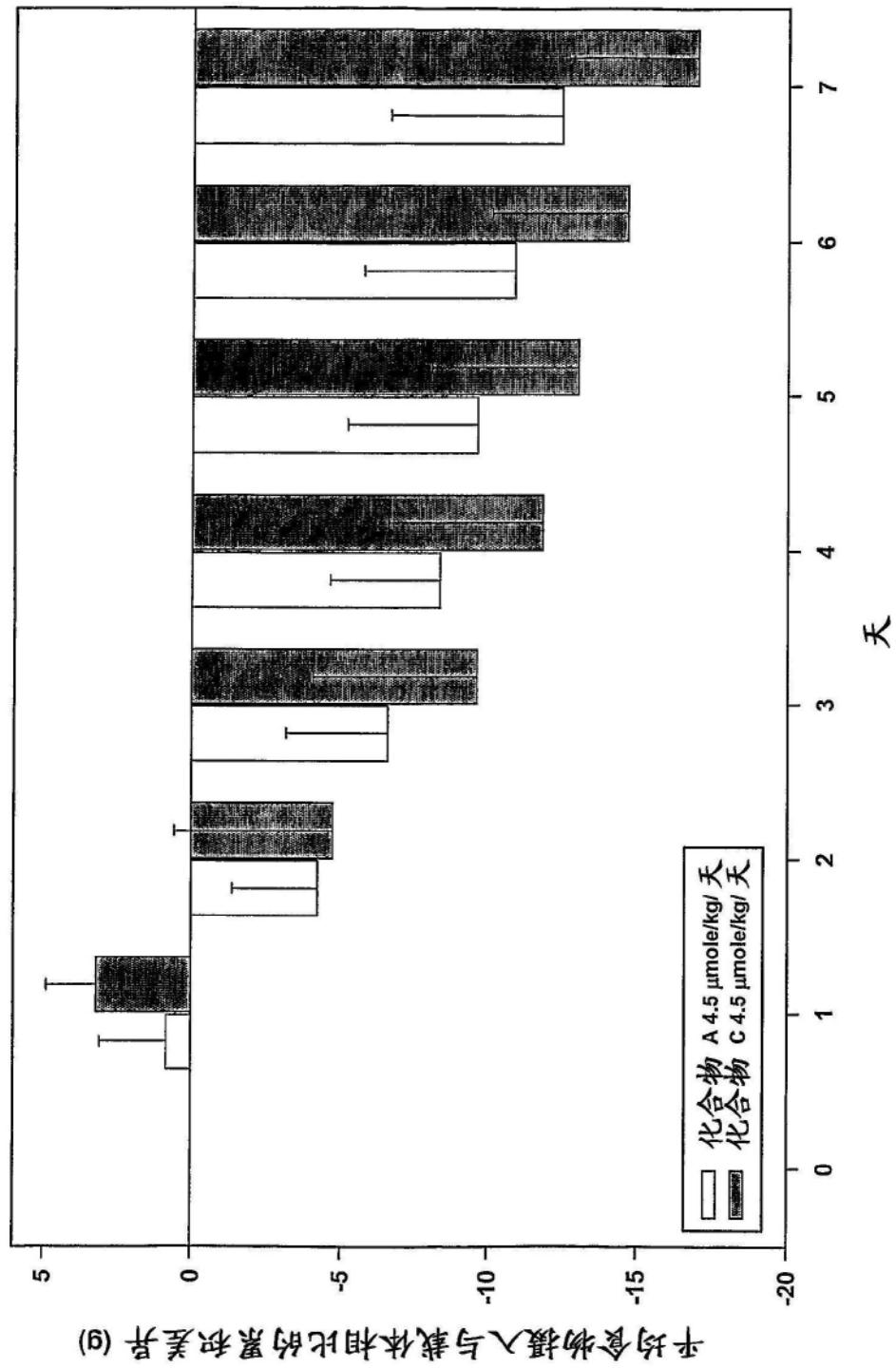


图3A

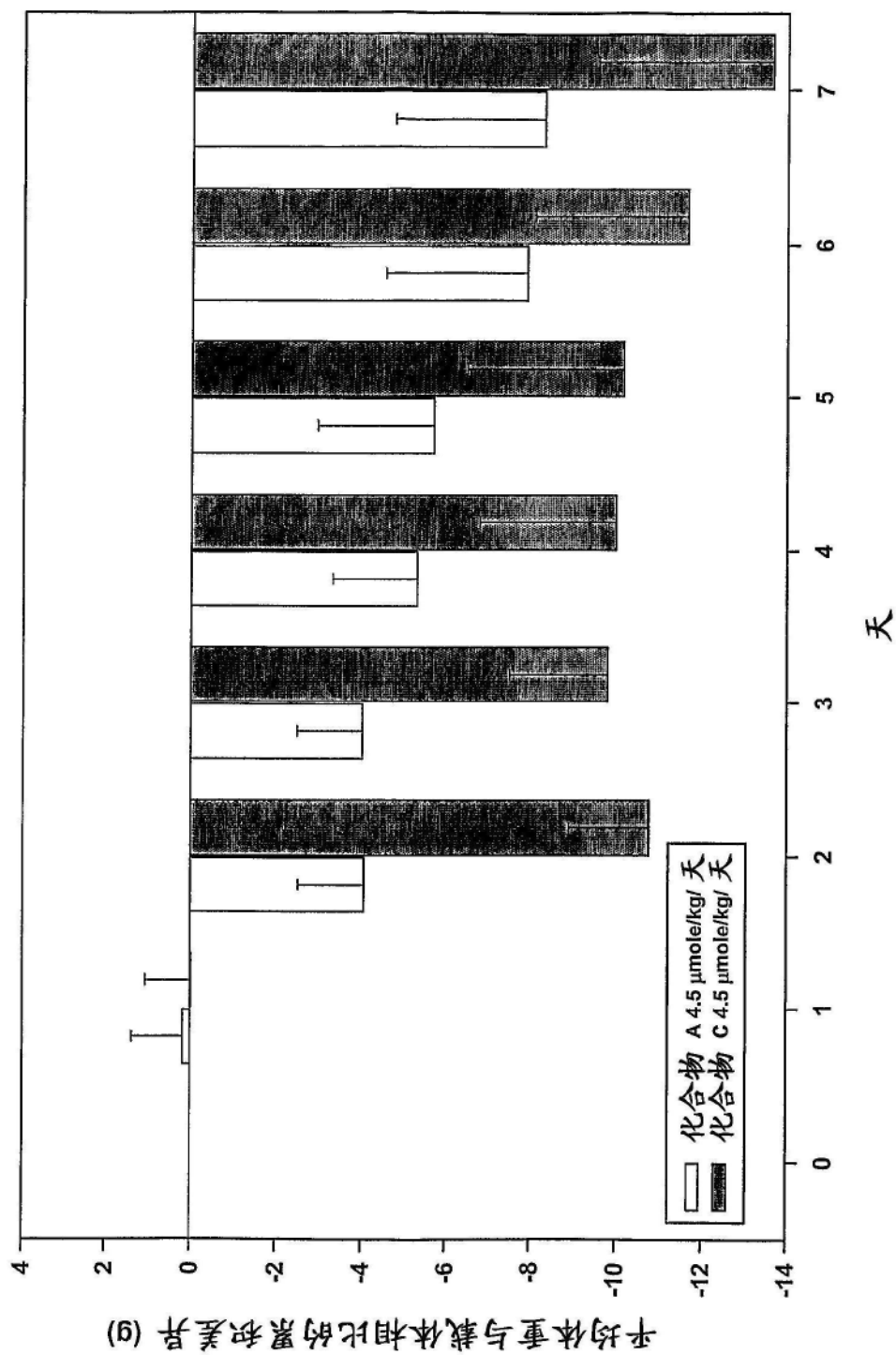


图3B

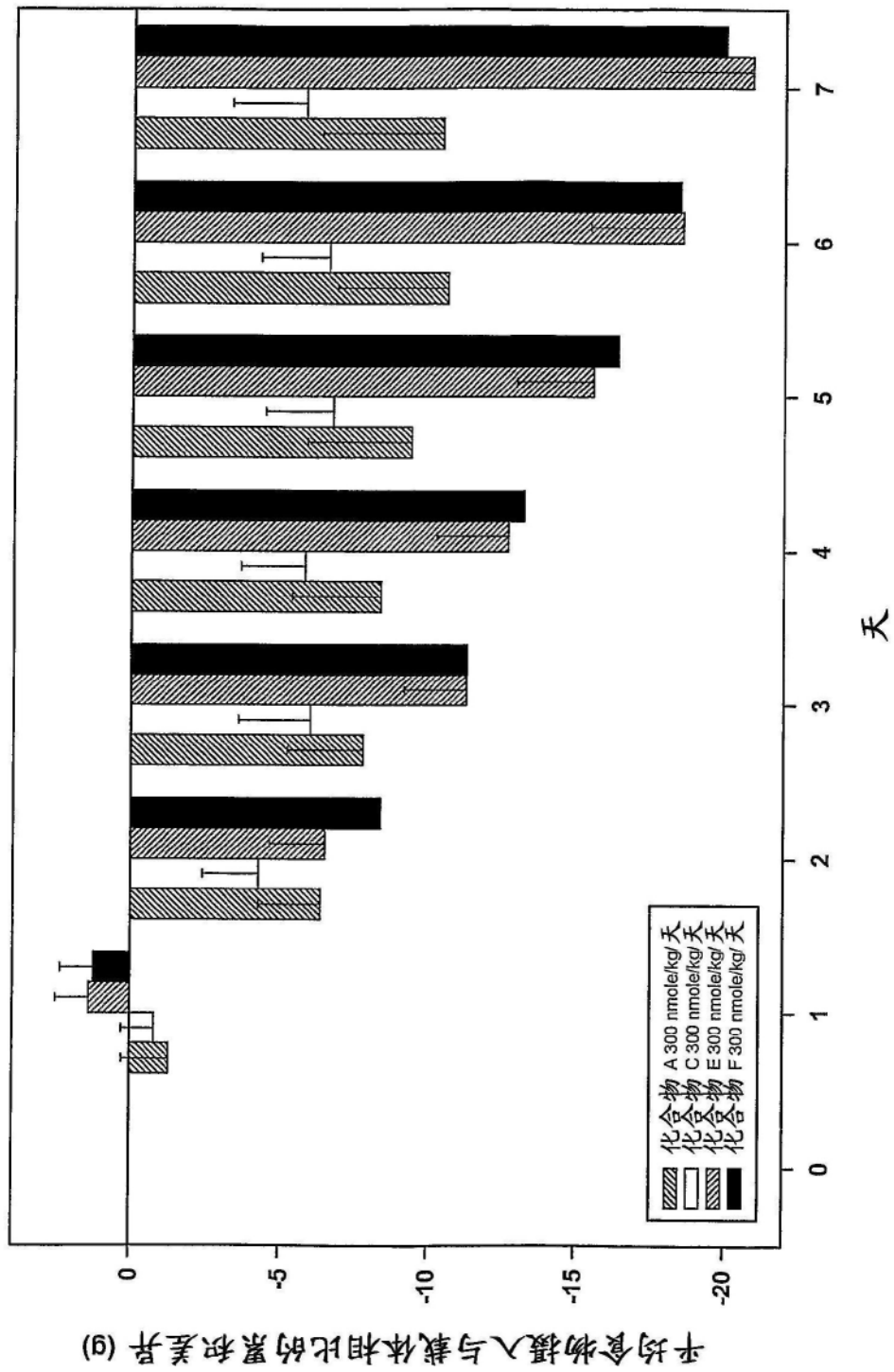


图4A

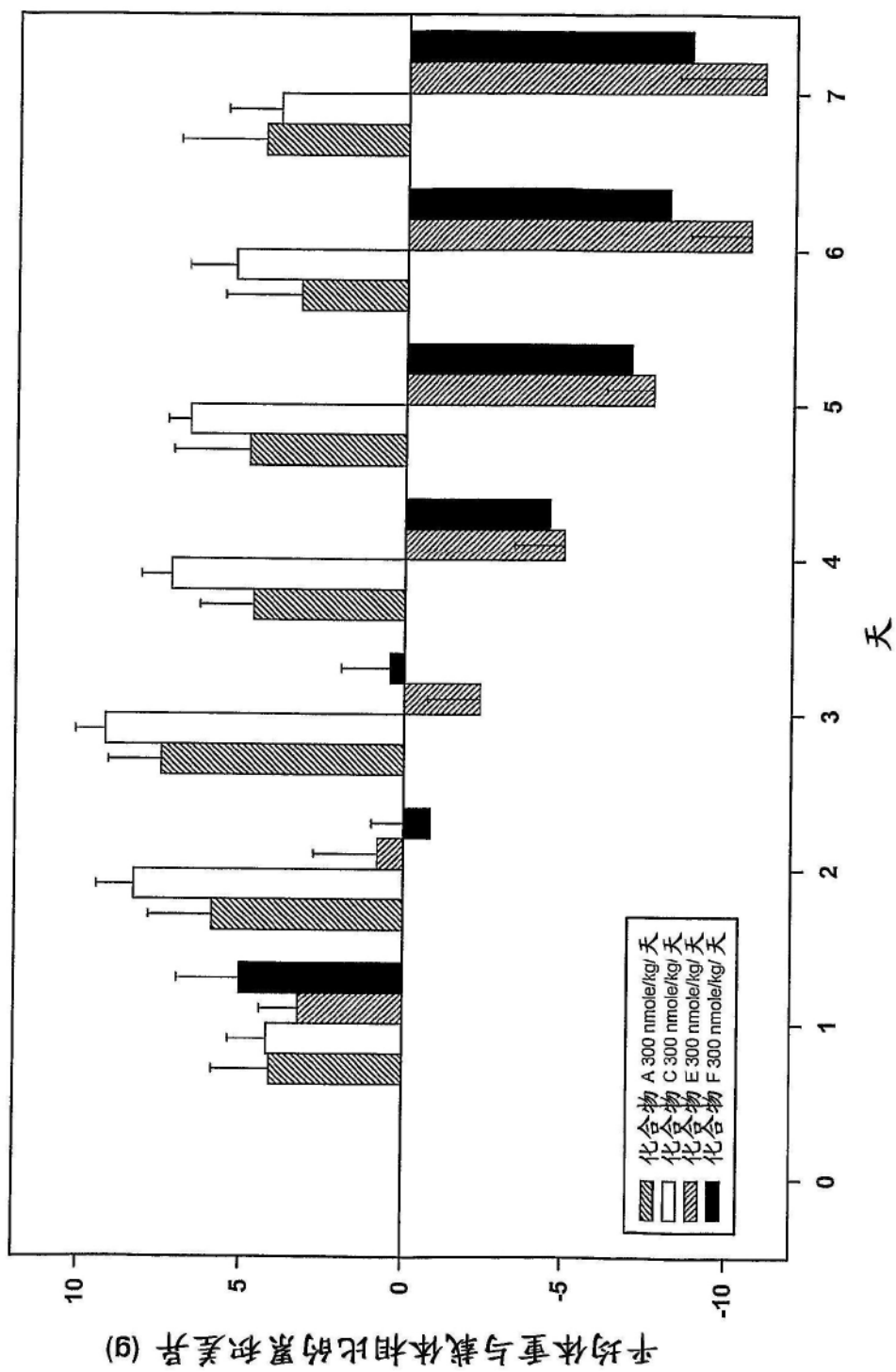


图4B