



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113563423 A

(43) 申请公布日 2021.10.29

(21) 申请号 202110848583.3

C07K 7/02 (2006.01)

(22) 申请日 2015.07.15

C07K 7/50 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/025,899 2014.07.17 US

C07K 7/64 (2006.01)

62/119,688 2015.02.23 US

A61K 38/10 (2006.01)

62/119,685 2015.02.23 US

A61K 38/12 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201580047898.0 2015.07.15

A61P 1/00 (2006.01)

(71) 申请人 领导医疗有限公司

A61P 1/04 (2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

A61P 1/12 (2006.01)

(72) 发明人 格雷戈里·伯恩

A61P 1/18 (2006.01)

艾少克·伯翰德瑞 程晓力

A61P 35/00 (2006.01)

布莱恩·特洛伊·弗莱德里克

A61P 3/10 (2006.01)

张婕 迪奈施·V·帕特尔

A61P 15/14 (2006.01)

刘永鸿

A61P 1/16 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

A61P 11/00 (2006.01)

有限责任公司 11204

A61P 11/02 (2006.01)

代理人 王达佐 洪欣

A61P 11/06 (2006.01)

(51) Int.Cl.

A61P 11/08 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

权利要求书13页 说明书166页

序列表（电子公布） 附图13页

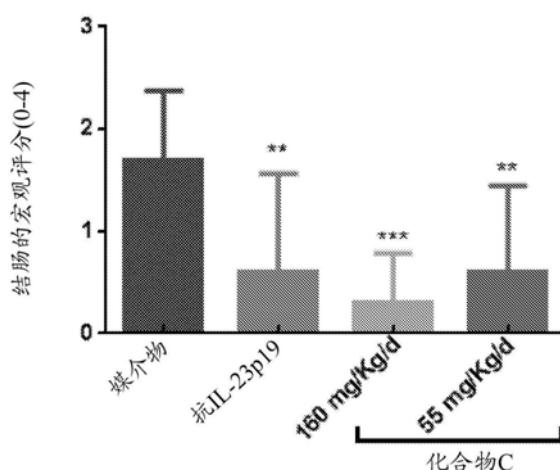
(54) 发明名称

白细胞介素-23受体的口服肽抑制剂以及其治疗炎症性肠病的用途

(57) 摘要

本发明提供白细胞介素-23受体的新型肽抑制剂和相关的组合物以及使用这些肽抑制剂来治疗或预防各种疾病和病症，包括炎症性肠病的方法。在第一方面，本发明提供白细胞介素-23受体的肽抑制剂或者其药学可接受的盐或溶剂化物，其中所述肽抑制剂包含式(Xa)的氨基酸序列。在另一方面，本发明包括包含本发明的肽抑制剂或肽二聚体抑制剂和药学可接受的载体的药物组合物。

CN 113563423 A



1. 白细胞介素-23受体的肽抑制剂或者其药学可接受的盐或溶剂化物,其中所述肽抑制剂包含式(Xa)的氨基酸序列:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20
(Xa)

其中

X1为任意氨基酸或者不存在;

X2为任意氨基酸或者不存在;

X3为任意氨基酸或者不存在;

X4为能够与X9形成键的任意氨基酸或者化学部分;

X5为任意氨基酸;

X6为任意氨基酸;

X7为任意氨基酸;

X8为任意氨基酸;

X9为能够与X4形成键的任意氨基酸或者化学部分;

X10为任意氨基酸;

X11为任意氨基酸;

X12为任意氨基酸;

X13为任意氨基酸;

X14为任意氨基酸;

X15为任意氨基酸,

X16为任意氨基酸或者不存在;

X17为任意氨基酸或者不存在;

X18为任意氨基酸或者不存在;

X19为任意氨基酸或者不存在;以及

X20为任意氨基酸或者不存在,

其中所述肽抑制剂经由X4和X9之间的键环化,并且

其中所述肽抑制剂抑制白细胞介素-23(IL-23)与IL-23受体的结合。

2. 如权利要求1所述的肽抑制剂,其中:

X1不存在;

X2不存在;

X3不存在;

X4为Cys、Abu或Pen;

X5为Ala、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap(Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn、Gln、Arg、Ser或Thr;

X6为Asp或Thr;

X7为Trp或6-氯-Trp;

X8为Glu、Gln或Val;

X9为Cys、Abu或Pen;

X10为2-Nal、Phe类似物、Tyr或Tyr类似物;

X11为1-Na1、2-Na1、Phe (3,4-二甲氧基)、5-羟基Trp、Phe (3,4-C1₂)、Trp或Tyr (3-tBu)；

X12为3-Pal、Acpc、Acbc、Acvc、Achc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -MeLeu、 α -Me0rn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cav、Cha、Cit、Cpa、D-Asn、Glu、His、hLeu、hArg、Lys、Leu、Octgly、0rn、4-氨基-4-羧基-哌啶、Arg、Ser、Thr或THP；

X13为Cit、Asp、Dab、Dap、Phe、His、Dap (Peg2-Ac)、Dap (焦戊二酸)、Glu、HArg、Lys、Lys (Ac)、Lys (苯甲酸)、Lys (戊二酸)、Lys (IVA)、Lys (Peg4-异Glu-Palm)、Lys (焦戊二酸)、Lys (琥珀酸)、Asn、0rn、Gln、Arg、Thr或Val；

X14为Asp、Dab (Ac)、Dap (Ac)、Phe、His、Lys (Ac)、Met、Asn (异丁基)、Gln、Arg、Tyr或Asp (1,4-二氨基丁烷)；以及

X15为Ala、 β Ala、Glu、Gly、Asn、Gln、Arg或Ser。

3. 如权利要求1所述的肽抑制剂，其中：

X1不存在；

X2不存在；

X3不存在；

X4为Cys、Abu或Pen；

X5为Ala、 α -Me0rn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、0rn、Gln、Arg、Ser或Thr；

X6为Asp或Thr；

X7为Trp或6-氯-Trp；

X8为Gln或Val；

X9为Cys、Abu或Pen；

X10为2-Na1、Phe类似物、Tyr或Tyr类似物；

X11为1-Na1、2-Na1、Phe (3,4-二甲氧基)、5-羟基Trp、Phe (3,4-C1₂)、Trp或Tyr (3-tBu)；

X12为3-Pal、Acpc、Acbc、Acvc、Achc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -MeLeu、 α -Me0rn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cav、Cha、Cit、Cpa、D-Asn、His、hLeu、hArg、Lys、Leu、Octgly、0rn、4-氨基-4-羧基-哌啶或THP；

X13为Cit、Asp、Dab、Dap、Phe、His、Dap (Peg2-Ac)、Dap (焦戊二酸)、Glu、HArg、Lys、Lys (Ac)、Lys (苯甲酸)、Lys (戊二酸)、Lys (IVA)、Lys (Peg4-异Glu-Palm)、Lys (焦戊二酸)、Lys (琥珀酸)、Asn、0rn、Gln、Arg、Thr或Val；

X14为Dab (Ac)、Dap (Ac)、Phe、His、Lys (Ac)、Met、Asn、Gln、Arg或Tyr；以及

X15为Ala、 β Ala、Gly、Asn、Gln或Ser。

4. 如权利要求1所述的肽抑制剂，其中：

X1不存在；

X2不存在；

X3不存在；

X4为Cys、Abu或Pen；

X5为Dap、Dap (Ac)、Gly、Lys、Gln、Arg、Ser、Thr或Asn；

X6为Thr；

X7为Trp或6-氯-Trp；

X8为Gln；

X9为Cys、Abu或Pen；

X10为2-Nal、Phe类似物、Tyr或Tyr类似物；

X11为1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-二甲氧基)、Phe (3,4-Cl₂) 或Trp；

X12为Acpc、Acbc、Acvc、Achc、Aib、 α -MeGly (二乙基)、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -MeLeu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、高Leu、Lys、Leu、Arg或THP；

X13为Cit、Asp、Dap、Dap (Peg2-Ac)、Dap (焦戊二酸)、Glu、HArg、Lys、Lys (Ac)、Lys (苯甲酸)、Lys (戊二酸)、Lys (IVA)、Lys (Peg4-异Glu-Palm)、Lys (焦戊二酸)、Lys-琥珀酸、Asn、Orn、Gln、Arg或Val；

X14为Dab (Ac)、Dap (Ac)、His、Lys (Ac)、Asn、Gln或Tyr；以及

X15为Ala、 β Ala、Gly、Asn、Gln或Ser。

5. 如权利要求1所述的肽抑制剂，其中：

X1不存在；

X2不存在；

X3不存在；

X4为Cys、Abu或Pen；

X5为Dap、Dap (Ac)、Gln、Ser、Thr或Asn；

X6为Thr；

X7为Trp；

X8为Gln；

X9为Cys、Abu或Pen；

X10为Phe类似物、Tyr或Tyr类似物；

X11为2-Nal或Trp；

X12为Acpc、Acbc、Acvc、Achc、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -MeLeu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、hLeu、Leu、或THP；

X13为Cit、Asp、Glu、Lys、Lys (Ac)、Asn或Gln；

X14为Dab (Ac)、Asn或His；以及

X15为Ala、 β Ala、Gly、Asn或Gln。

6. 如权利要求1所述的肽抑制剂，其中

X4为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Met、Glu、Asp、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Sec、2-氯甲基苯甲酸、巯基丙酸、巯基丁酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸、3-氯-异丁酸、Abu、 β -叠氮基-Ala-OH、炔丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸、2-(5'-己烯基)甘氨酸或Abu；

X7为Trp、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或OctGly或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X9为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Glu、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Asp、Leu、Val、Phe或Ser、Sec、Abu、 β -叠氮基-Ala-OH、炔丙基甘氨酸、2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸、Ala、hCys、Abu、Met、

MeCys、(D) Tyr或2- (5' -己烯基) 甘氨酸；

X10为Tyr、Phe (4-OMe) 、1-Nal、2-Nal、Aic、 α -MePhe、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、His、hPhe (3,4-二甲氧基) 、hTyr、N-Me-Tyr、Trp、Phe (4-CONH₂) 、Phe (4-苯氧基) 、Thr、Tic、Tyr (3-tBu) 、Phe (4-tBu) 、Phe (4-CN) 、Phe (4-Br) 、Phe (4-NH₂) 、Phe (4-F) 、Phe (3,5-F₂) 、Phe (4-CH₂CO₂H) 、Phe (5-F) 、Phe (3,4-Cl₂) 、Phe (4-CF₃) 、Phe (4-OCH₃) 、Bip、Cha、4-吡啶基丙氨酸、 β hTyr、OctGly、Phe (4-N₃) 、Phe (4-Br) 、Phe [4- (2-氨基乙氧基)]或Phe、Phe类似物、Tyr类似物或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X11为2-Nal、1-Nal、2,4-二甲基Phe、Bip、Phe (3,4-Cl₂) 、Phe (3,4-F₂) 、Phe (4-CO₂H) 、 β hPhe (4-F) 、 α -Me-Trp、4-苯基环己基、Phe (4-CF₃) 、 α -MePhe、 β hNal、 β hPhe、 β hTyr、 β hTrp、Nva (5-苯基) 、Phe、His、hPhe、Tic、Tqa、Trp、Tyr、Phe (4-OMe) 、Phe (4-Me) 、Trp (2,5,7-三-叔丁基) 、Phe (4-0烯丙基) 、Tyr (3-tBu) 、Phe (4-tBu) 、Phe (4-胍基) 、Phe (4-OBz1) 、Octgly、Glu (Bz1) 、4-苯基苄基丙氨酸、Phe [4- (2-氨基乙氧基)]、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe (4-CONH₂) 、Phe (3,4-二甲氧基) 、Phe (2,3-Cl₂) 、Phe (2,3-F₂) 、Phe (4-F) 、4-苯基环己基丙氨酸、Bip或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac) 、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Aib、D-Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Tyr、Aib、 α -MeLeu、 α -MeOrn、 β -Aib、 β -Ala、 β hAla、 β hArg、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Glu、hArg、Ile、Lys、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Ser、Thr、Tle、叔丁基-Gly或任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Arg、Orn、Val、 β hAla、Lys (Ac) 、(D) Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、 α -MeLeu、Aib、 β -Ala、 β -Glu、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、hLeu、Asn、Ogl、Pro、Gln、Ser、 β -螺-pip、Thr、Tba、Tle或Aib、Cit、hArg、Lys、Asn、Orn、Gln或任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X14为Phe、Tyr、Glu、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic β hPhe、Arg、Lys (Ac) 、His；Dap (Ac) 、Dab (Ac) 、Asp或任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Aea、Asp、Asn、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Arg、 β -Ala、Sarc或任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba、Gly、Ser、Pro、Asn、Thr或不存在或者为任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；以及

X17为Leu、Lys、Arg、Glu、Ser、Gly、Gln或不存在或者为任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式。

7. 如权利要求1或权利要求6所述的肽抑制剂，其中X4和X9之间的键为二硫键、硫醚键、内酰胺键、三唑环、硒醚键、二硒键或烯烃键。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的肽抑制剂，其中X4为Cys，X9为Cys，并且所述键为二硫键。

9. 如权利要求1-7中任一项所述的肽抑制剂，其中X4为Pen，X9为Pen，并且所述键为二硫键。

10. 如权利要求8或权利要求9所述的肽抑制剂,其中

X7为Trp;

X10为Phe、Tyr、Phe类似物或Tyr类似物;

X11为Trp、1-Na1或2-Na1;以及

X12为Aib、 α -Me-Lys、 α -Me-Val、 α -Me-Leu;Achc、Acvc、Acpc、Acpc或THP。

11. 如权利要求10所述的肽抑制剂,其中所述肽抑制剂包含下述氨基酸序列中的任一种:

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Na1]-[α -Me-Lys]-ENG-NH₂;

Ac-[Pen]-N-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂;

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[α -MeLeu]-QNN-NH₂;

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-ENA-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[α -MeLeu]-QNN-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[Aib]-ENN-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-Aib-[Lys(Ac)]-NN-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[α -MeLeu]-QNN-NH₂;

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH₂;

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂;

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂;

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH₂;或者

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Na1]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH₂,

其中所述肽抑制剂包含两个Pen氨基酸之间的二硫键。

12. 如权利要求1或权利要求6所述的肽抑制剂,其中

X4为具有能够与X9形成硫醚结合的碳侧链的氨基酸、脂肪酸、脂环酸或修饰的2-甲基芳香酸;

X9为能够与X4形成硫醚键的含硫氨基酸,

并且X4和X9之间的键为硫醚键。

13. 如权利要求12所述的肽抑制剂,其中

X4为Abu、2-氯甲基苯甲酸、巯基丙酸、巯基丁酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸、3-氯-异丁酸;以及

X9为Abu、Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys或D-hCys。

14. 如权利要求13所述的肽抑制剂,其中

(a) X4为Abu,以及X9为Cys;或者

(b) X4为Cys,以及X9为Abu,

其中所述肽抑制剂经由X4和X9之间的硫醚键环化。

15. 如权利要求13或权利要求14所述的肽抑制剂,其中

X7为Trp;

X10为Phe、Tyr、Phe类似物或Tyr类似物;

X11为Trp、1-Na1或2-Na1;以及

X12为 α -Me-Lys、 α -Me-Leu、 α -Me-Ser、 α -Me-Val、Achc、Acvc、Acpc、Acbc或4-氨基-4-羧基-四氢吡喃。

16. 如权利要求15所述的肽抑制剂,其中所述肽抑制剂包含下述氨基酸序列中的任一种:

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe (4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-E-N-G;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe (4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeOrn]-ENG-NH₂;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe (4-CO₂H)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys (Ac)]-NG-NH₂;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe (4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys (Ac)]-NG-NH₂;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe (4-CONH₂)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys (Ac)]-NG-NH₂;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe (4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys (Ac)]-NA-NH₂;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe (4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys (Ac)]-NAE-NH₂;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe [4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLys]-ENG-NH₂;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe (4-(2-氨基乙氧基))] -W-[α -MeLys]-E-N-G;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe [4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLys]-DNG-NH₂;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe [4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys (琥珀酸)]-NG-NH₂;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe [4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys (戊二酸)]-NG-NH₂;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe [4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys (焦谷氨酸)]-NG-NH₂;

Ac-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe [4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys (异戊

酸)] - NG - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys] - [Lys (Ac)] - NG - [(D) Lys] - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys] - [Lys (Ac)] - NG - [AEA] - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [Aib] - QNG - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [Aib] - [Lys (Ac)] - NA - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [Aib] - KNG - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys] - [Lys (Ac)] - NG - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - (乙酰 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys (Ac)] - [Lys (Ac)] - NG - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - (乙酰 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys (Ac)] - ENG - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [4 - 氨基 - 4 - 羧基 - 四氢吡喃] - ENN - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys] - ENQ - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys] - ENN - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeVal] - [Lys (Ac)] - NG - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [hLeu] - [Lys (Ac)] - N - [βAla] - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - (乙酰 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys (Ac)] - ENQ - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - (乙酰 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys (Ac)] - ENN - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLeu] - ENN - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLeu] - [Cit] - NN - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLeu] - [Lys (Ac)] - NN - NH₂;

Ac - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [Aib] - [Lys (Ac)] - NG - NH₂;

Ac - E - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys] - ENN - NH₂;

Ac - (D) Glu - [环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys] - ENN - NH₂];

Ac - Arg - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys] - ENN - NH₂;

Ac - [(D) Arg - 环 - [[Abu] - QTWQC] - [Phe[4 - (2 - 氨基乙氧基)]] - [2 - Na1] - [α - MeLys] -

ENN-NH₂;
 Ac-F-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLys]-ENN-NH₂;
 Ac-[(D)Phe]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLys]-ENN-NH₂;
 Ac-[2-Na1]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLys]-ENN-NH₂;
 Ac-Leu-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLys]-ENN-NH₂;
 Ac-[(D)Q1n]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLys]-ENN-NH₂;
 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLeu]-ENG-NH₂;
 Ac-T-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLys]-ENN-NH₂;
 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeLeu]-QN-[β Ala]-NH₂;
 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[Acbc]-ENN-NH₂;
 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[Achc]-ENN-NH₂;
 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[Acvc]-ENN-NH₂;
 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[4-氨基-4-羧基-哌啶]-ENN-NH₂;或者
 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-ENN-NH₂,

其中所述肽抑制剂包含在Abu和C之间的硫醚键。

17. 如权利要求1所述的肽抑制剂，

其中

X4为Pen、Cys或高Cys；

X5为任意氨基酸；

X6为任意氨基酸；

X7为Trp、Bip、Gln、His、Glu(Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Tic、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe(3,4-Cl₂)、Phe(4-OMe)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -Me-Trp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe(4-CO₂H)、Phe(4-CONH₂)、Phe(3,4-二甲氧基)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-tBu)、 $\beta\beta$ -二PheAla、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或Octgly或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X8为任意氨基酸；

X9为Pen、Cys或hCys；

X10为1-Na1、2-Na1、Aic、Bip、(D)Cys、Cha、DMT、(D)Tyr、Glu、Phe、His、Trp、Thr、Tic、Tyr、4-吡啶基Ala、Octgly、Phe类似物或Tyr类似物(任选地、Phe(3,4-F₂)、Phe(3,4-Cl₂)、F(3-Me)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]、Phe(4-Br)、Phe(4-CONH₂)、Phe(4-C1)、Phe(4-CN)、Phe(4-胍基)、Phe(4-Me)、Phe(4-NH₂)、Phe(4-N₃)、Phe(4-OMe)或Phe(4-OBz1))或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X11为2-Na1、1-Na1、2,4-二甲基Phe、Bip、Phe(3,4-Cl₂)、Phe(3,4-F₂)、Phe(4-CO₂H)、 β

hPhe (4-F)、 α -Me-Trp、4-苯基环己基、Phe (4-CF₃)、 α -MePhe、 β hNa1、 β hPhe、 β hTyr、 β hTrp、Nva (5-苯基)、Phe、His、hPhe、Tic、Tqa、Trp、Tyr、Phe (4-0Me)、Phe (4-Me)、Trp (2,5,7-三-叔丁基)、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (4-0Bzl)、Octgly、Glu (Bzl)、4-苯基苄基丙氨酸、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-0Me₂)、Phe (2,3-C1₂)、Phe (2,3-F₂)、Phe (4-F)、4-苯基环己基丙氨酸或Bip或任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X12为 α -MeLys、 α -MeOrn、 α -MeLeu、 α -MeVal、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、MeLeu、Aib、(D) Ala、(D) Asn、(D) Leu、(D) Asp、(D) Phe、(D) Thr、3-Pal、Aib、 β -Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、hArg、hLeu、Ile、Lys、Leu、Asn、N-MeLeu、N-MeArg、0gl、0rn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr或T1e或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X13为Lys (Ac)、(D) Asn、(D) Leu、(D) Thr、(D) Phe、Ala、Aib、 α -MeLeu、 β -Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Lys、Arg、0rn、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、Lys、Leu、Asn、0gl、Pro、Gln、Asp、Arg、Ser、螺-pip、Thr、Tba、Tlc、Val或Tyr或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X14为Asn、Glu、Phe、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic或Tyr、Lys (Ac)、0rn或任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X15为Gly、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、Asn、Ser、AEA、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Gln、Arg或Ser、 β -Ala、Arg或任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X16不存在，为Gly、Ala、Asp、Ser、Pro、Asn或Thr或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X17不存在，为Glu、Ser、Gly或Gln或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X18不存在或者为任意氨基酸；

X19不存在或者为任意氨基酸；以及

X20不存在或者为任意氨基酸。

18. 如权利要求17所述的肽抑制剂，其中X4和X9之间的键为二硫键。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的肽抑制剂，其中X1、X2和X3中的一个或多个不存在。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的肽抑制剂，其中X17、X19和X20中的一个或多个不存在。

21. 如权利要求17-20中任一项所述的肽抑制剂，其中X4或X9之一或二者为Pen。

22. 如权利要求21所述的肽抑制剂，其中X4和X9均为Pen。

23. 如权利要求17-22中任一项所述的肽抑制剂，其中X18为(D)-Lys。

24. 如权利要求17-23中任一项所述的肽抑制剂，其包含以下的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者四个：

X5为Arg、Asn、Gln、Dap、0rn；

X6为Thr或Ser；

X7为Trp、2-Nal、1-Nal、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe

(Bz1) 或Phe (4-Me) 、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp或1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满;以及

X8为Gln、Val、Phe、Glu、Lys。

25. 如权利要求17-24中任一项所述的肽抑制剂,其包含以下的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个或者七个:

X10为Tyr、Phe (4-OBz1) 、Phe (4-OMe) 、Phe (4-CONH₂) 、Phe (3,4-Cl₂) 、Phe (4-tBu) 、Phe (4-NH₂) 、Phe (4-Br) 、Phe (4-CN) 、Phe (4-CO₂H) 、Phe (4-(2氨基乙氧基)) 或Phe (4-胍基) ;

X11为Trp、2-Na1、1-Na1、Phe (4-0烯丙基) 、Tyr (3-tBu) 、Phe (4-tBu) 、Phe (4-胍基) 、Phe (Bz1) 或Phe (4-Me) 、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp或1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满;

X12为Arg、 α -MeLys、 α -MeLeu、Aib或 α -Me0rn;

X13为Lys、Glu或Lys (Ac) ;

X14为Phe或Asn;

X15为Asn、Gly、Ser、 β Ala或Ala;以及

X16不存在或者为AEA。

26. 如权利要求25所述的肽抑制剂,其中X4和X9为Pen;X5为Gln;X6为Thr;X7为Trp;X8为Gln;X10为Tyr、Phe (4-OMe) 或2-Na1;X11为Trp、2-Na1或1-Na1;X12为Arg、 α -MeLys或 α -Me0rn;X13为Lys、Glu或Lys (Ac) ;X14为Phe或Asn;X15为Gly;以及X16不存在。

27. 如权利要求26所述的肽抑制剂,其中X1、X2和X3中的一个或多个不存在;以及X17、X18、X19和X20中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者四个不存在。

28. 如权利要求1所述的肽抑制剂,

其中

X4为Abu、Pen或Cys;

X7为Trp、Bip、Gln、His、Glu (Bz1) 、4-苯基苄基丙氨酸、Tic、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe (3,4-Cl₂) 、Phe (4-OMe) 、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe (4-CO₂H) 、Phe (4-CONH₂) 、Phe (3,4-二甲氧基) 、Phe (4-CF₃) 、 $\beta\beta$ -二PheAla、Phe (4-tBu) 、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或Octgly或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式;

X9为Abu、Pen或Cys;

X10为1-Na1、2-Na1、Aic、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、Phe、His、Trp、Thr、Tic、Tyr、4-吡啶基Ala、Octgly、Phe类似物或Tyr类似物或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式;

X11为2-Na1、1-Na1、2,4-二甲基Phe、Bip、4-苯基环己基、Glu (Bz1) 、4-苯基苄基丙氨酸、Tic、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe (3,4-Cl₂) 、Phe (3,4-F₂) 、 β hPhe (4-F) 、Phe (4-OMe) 、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe (4-CO₂H) 、Phe (4-CONH₂) 、Phe (3,4-二甲氧基) 、Phe (4-CF₃) 、Phe (2,3-Cl₂) 、Phe (2,3-F₂) 、Phe (4-F) 、4-苯基环己基丙氨酸、 α -MePhe、 β hNa1、 β hPhe、 β hTyr、 β hTrp、Bip、Nva (5-苯基) 、Phe、His、hPhe、Tqa、Trp、Tyr、Phe (4-Me) 、Trp (2,5,7-三-叔丁基) 、Phe (4-0烯丙基) 、Tyr (3-tBu) 、Phe (4-tBu) 、Phe (4-胍基) 、Phe (4-OBz1) 或Octgly或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式;

X12为 α -MeLys、 α -MeOrn、 α -MeLeu、MeLeu、Aib、Achc、Acvc、Acpc、Acpc、THP、(D) Ala、(D) Asn、(D) Leu、(D) Asp、(D) Phe、(D) Thr、3-Pal、Aib、 β -Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、hArg、hLeu、Ile、Lys、Leu、Asn、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr或Tle或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X13为Lys (Ac) 、(D) Asn、(D) Leu、(D) Thr、(D) Phe、Ala、Aib、 α -MeLeu、 β Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Arg、Orn、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、Lys、Leu、Asn、Ogl、Pro、Gln、Asp、Arg、Ser、螺-pip、Thr、Tba、Tlc、Val或Tyr或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X14为Asn、Glu、Phe、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic或Tyr或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X15为Gly、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、AEA、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Gln、Arg或Ser或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

X16不存在,为Gly、Ala、Asp、Ser、Pro、Asn或Thr或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式;以及

X17不存在,为Glu、Ser、Gly或Gln或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式。

29. 如权利要求28所述的肽抑制剂,其中所述肽抑制剂经由X4和X9之间的分子内键环化。

30. 如权利要求28或权利要求29所述的肽抑制剂,其中X1、X2和X3中的一个或多个不存在。

31. 如权利要求28-30中任一项所述的肽抑制剂,其中X17、X19和X20中的一个或多个不存在。

32. 如权利要求28-31中任一项所述的肽抑制剂,其中X4或X9之一为Abu,以及X4或X9中的另一个不为Abu。

33. 如权利要求28-32中任一项所述的肽抑制剂,其包含以下的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者四个:

X5为Arg、Gln、Dap或Orn;

X6为Thr或Ser;

X7为Trp、2-Nal、1-Nal、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (4-OBz1)、Phe (4-Me)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、或 α -MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满;以及

X8为Gln、Val、Phe、Glu或Lys。

34. 如权利要求28-33中任一项所述的肽抑制剂,其包含以下的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个或者七个:

X10为Tyr、Phe (4-OBz1)、Phe (4-OMe)、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-C1₂)、Phe (4-tBu)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-Br)、Phe (4-CN)、Phe (4-CO₂H)、Phe (4-(2氨基乙氧基))或Phe (4-胍基);

X11为Trp、2-Nal、1-Nal、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (Bz1)或Phe (4-Me)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp或1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满;

X12为Arg、hLeu、(D) Asn、Aib、 α -MeLys、 α -MeLeu、 α -Me-Val、 α -MeOrn、Achc、Acvc、Acpc、Acpc或THP；

X13为Lys、Glu或Lys (Ac)；

X14为Phe或Asn；

X15为Gly、Ser、Asn、 β Ala或Ala；以及

X16不存在或者为AEA。

35. 如权利要求1-34中任一项所述的肽抑制剂或者其药学可接受的盐或溶剂化物，其中所述肽抑制剂包含式I的结构：

R^1-X-R^2 (I)

其中

R^1 为键、氢、C1-C6烷基、C6-C12芳基、C6-C12芳基、C1-C6烷基、C1-C20烷酰基，并且包括任何前述的单独的聚乙二醇化形式或任何前述的作为间隔子的聚乙二醇化形式；X为氨基酸序列；以及

R^2 为OH或NH₂。

36. 白细胞介素-23受体的肽二聚体抑制剂，其中所述肽二聚体抑制剂包含经由一个或多个接头部分连接的两个肽单体亚基，其中各个肽单体亚基具有权利要求1-35中任一项所示的序列或结构。

37. 如权利要求36所述的肽二聚体抑制剂，其中一个或两个肽单体亚基经由X4和X9之间的分子内键环化。

38. 如权利要求37所述的肽二聚体抑制剂，其中一个或两个分子内键为二硫键、硫醚键、内酰胺键、硒醚键、二硒键或烯烃键。

39. 如权利要求36-38中任一项所述的肽二聚体抑制剂，其中所述接头部分为二乙二醇接头、亚氨基二乙酸(IDA)接头、 β -Ala-亚氨基二乙酸(β -Ala-IDA)接头或PEG接头。

40. 如权利要求36-39中任一项所述的肽二聚体抑制剂，其中各个肽单体亚基的N-端通过所述接头部分连接，或者其中各个肽单体亚基的C-端通过所述接头部分连接。

41. 如权利要求36所述的肽二聚体抑制剂，其中所述肽二聚体抑制剂包含下述氨基酸序列之一：

[Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe (4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-ENG-NH2]₂DIG；

[Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe (4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeVal]-[Lys (Ac)]-NN-[D] Lys]₂DIG；

[Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe [4-(2-乙酰氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeVal]-[Lys (Ac)]-NN-[D] Lys]₂DIG；

[Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe [4-(2-乙酰氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[α -MeVal]-KNN-NH₂]₂DIG；

[Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe [4-(2-乙酰氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-K-[Lys (Ac)]-NN-NH₂]₂DIG；

[Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe (4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys (Ac)]-NN-NH₂]₂DIG；

[Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe (4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-ENG-NH2]₂DIG；或

[Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe (4-CONH₂)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys (Ac)]-NN-NH₂]₂DIG；

₂DIG。

42. 多核苷酸,其包含编码权利要求1-35中任一项所述的肽抑制剂或者权利要求36-41中任一项所述的肽二聚体抑制剂的一个或两个肽单体亚基的序列。

43. 载体,其包含权利要求42所述的多核苷酸。

44. 药物组合物,其包含权利要求1-35中任一项所述的肽抑制剂或者权利要求36-41中任一项所述的肽二聚体抑制剂,以及药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

45. 如权利要求44所述的药物组合物,其还包含肠溶包衣。

46. 如权利要求45所述的药物组合物,其中所述肠溶包衣保护所述药物组合物并且使其释放于对象的下胃肠道系统内。

47. 方法,其用于治疗对象中的炎症性肠病 (IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩病、乳糜泻(非热带性口炎性腹泻)、与血清反应阴性关节病相关的肠病、显微镜下结肠炎、胶原性结肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、与放疗或化疗相关的结肠炎、与如白细胞粘附缺陷症1型的先天免疫病症相关的结肠炎、慢性肉芽肿病、糖原贮积病1b型、Hermansky-Pudlak综合征、Chediak-Higashi综合征和Wiskott-Aldrich综合征、直肠结肠切除术和回肠肛管吻合术后导致的结肠袋炎、胃肠癌、胰腺炎、胰岛素依赖型糖尿病、乳腺炎、胆囊炎、胆管炎、胆管周炎、慢性支气管炎、慢性窦炎、哮喘、银屑病、银屑病性关节炎或移植物抗宿主病,其包括向所述对象提供有效量的权利要求44-46中任一项所述的药物组合物。

48. 如权利要求47所述的方法,其中通过口服施用途径、肠胃外施用途径、静脉内施用途径、腹膜施用途径、皮内施用途径、皮下施用途径、肌肉内施用途径、鞘内施用途径、吸入施用途径、汽化施用途径、雾化施用途径、舌下施用途径、口腔施用途径、肠胃外施用途径、直肠施用途径、眼内施用途径、吸入施用途径、局部施用途径、阴道施用途径或局部施用途径向所述对象提供所述药物组合物。

49. 如权利要求47所述的方法,其用于治疗炎症性肠病 (IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩病,其中经口服向所述对象提供药物组合物。

50. 如权利要求47所述的方法,其用于治疗银屑病,其中经口服、局部、肠胃外、静脉内、皮下、腹膜或静脉内向所述对象提供药物组合物。

51. 如权利要求47-50中任一项所述的方法,其中所述肽抑制剂或所述肽二聚体抑制剂抑制白细胞介素-23 (IL-23) 与白细胞介素-23受体 (IL-23R) 的结合。

52. 评估候选化合物抑制或减轻炎症性疾病或病症的能力的方法,其包括:

(a) 向大鼠提供足以诱导炎症性肠病 (IBD) 的量的葡聚糖硫酸钠 (DSS) 或2,4,6-三硝基苯磺酸 (TNBS) ;

(b) 向所述大鼠提供一定量的候选化合物;以及

(c) 测量在提供所述DSS和所述候选化合物之后的所述大鼠中存在的IBD症状的量;

其中如果 (c) 中测量的IBD症状的量显著低于被提供所述量的DSS或TNBS和一定量的对照化合物或无肽(例如,媒介物对照)的对照大鼠中测量的量,则所述候选化合物抑制或减轻所述炎症性疾病或病症。

53. 如权利要求52所述的方法,其中将抗IL-23p19抗体用作阳性对照。

54. 如权利要求52所述的方法,其中所述候选化合物抑制或减轻人体中的炎症性疾病或病症。

白细胞介素-23受体的口服肽抑制剂以及其治疗炎症性肠病的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2014年7月17日提交的美国临时申请第62/025,899号,于2015年2月23日提交的美国临时申请第62/119,685号,以及于2015年2月23日提交的美国临时申请第62/119,688号的优先权,将其各自通过引用整体并入本文。

[0003] 关于序列表

[0004] 基于PCT申请文件和相关文件,以PDF/txt格式提供了完整的序列表,并由此通过引用并入本说明书。该序列表文本与本次修改的权利要求书和说明书一同电子提交。

发明领域

[0005] 本发明涉及白细胞介素-23受体的新型肽抑制剂,以及其治疗或预防多种疾病和病症的用途,所述疾病和病症包括炎症性肠病、克罗恩病和银屑病。

[0006] 背景

[0007] 白细胞介素-23(IL-23)细胞因子已被认为在诸如多发性硬化、哮喘、类风湿性关节炎、银屑病和炎症性肠病(IBD),例如,溃疡性结肠炎和克罗恩病的自身免疫性炎症及相关疾病和病症的发病机理中发挥决定性作用。在IBD的急性和慢性小鼠模型中的研究揭示了IL-23R和下游效应细胞因子在疾病发病机理中的重要作用。IL-23R在多种适应性免疫细胞和固有免疫细胞上表达,所述细胞包括Th17细胞、 γ δT细胞、自然杀伤(NK)细胞、树突细胞、巨噬细胞和固有淋巴细胞,这些细胞在肠中大量存在。在肠粘膜表面,发现IL-23R的基因表达和蛋白水平在IBD患者中升高。认为IL-23通过促进产生IL-6、IL-17和肿瘤坏死因子(TNF)的致病性CD4⁺T细胞群体的发展来介导该作用。

[0008] 产生的IL-23在肠中富集,认为,其通过对辅助性T细胞1(Th1)和Th17相关细胞因子的作用,以及抑制肠中的调节性T细胞应答(其利于炎症),通过T细胞依赖性和T细胞非依赖性的肠炎通路在调节耐受性和免疫性之间的平衡中发挥关键作用。此外,IL-23受体(IL-23R)的多态性与对IBD的易感性相关,进一步确立了IL-23通路在肠稳态中的关键作用。

[0009] 已表明银屑病(影响约2%-3%的总人口的慢性皮肤病)由体内的T细胞炎症性应答机制来介导。IL-23是数种白细胞介素之一,被认为是银屑病的发病机理的关键角色,据称其经由诱导白细胞介素-17、调节记忆T细胞,以及活化巨噬细胞来维持慢性自身免疫性炎症。已表明IL-23和IL-23R的表达在患有银屑病的患者组织中增加,并且中和IL-23的抗体显示银屑病的动物模型中银屑病发展的IL-23依赖性抑制。

[0010] IL-23是由独特的p19亚基和IL-12的p40亚基组成的异二聚体,其是参与干扰素- γ (IFN- γ)的辅助性T细胞1(T_H1)的发展的细胞因子。尽管IL-23和IL-12均含有p40亚基,但是它们具有不同的表型特性。例如,IL-12缺陷型动物易患炎症性自身免疫性疾病,而IL-23缺陷型动物具有抗性,据推测是因为IL-23缺陷型动物的CNS中产IL-6、IL-17和TNF的CD4⁺T细胞数减少。IL-23与IL-23R结合,所述IL-23R是由IL-12R β 1和IL-23R亚基组成的异二聚体受体。IL-23与IL-23R的结合激活Jak-stat信号转导分子Jak2、Tyk2以及Stat1、Stat

3、Stat 4和Stat 5，尽管Stat4的激活实质上较弱，并且在对IL-23应答时，相比于IL-12，形成不同的DNA结合Stat复合物。IL-23R与Jak2组成性地结合，并且以配体依赖的方式与Stat3结合。相比于主要作用于初始CD4(+)T细胞的IL-12，IL-23优先作用于记忆性CD4(+)T细胞。

[0011] 在鉴定抑制IL-23通路的治疗性部分，用于治疗IL-23相关的疾病和病症方面已做出了努力。已鉴定了与IL-23或IL-23R结合的大量抗体，包括已被批准用于治疗银屑病的优特克单抗(ustekinumab) (结合IL-23的人源化抗体)。最近，已经鉴定了与IL-23R结合并抑制IL-23与IL-23R结合的多肽抑制剂(参见，例如，美国专利申请公开第US2013/0029907号)。用优特克单抗和布雷奴单抗(briakinumab) (其靶向常见的p40亚基)以及tildrakizumab、guselkumab、MEDI2070和BI-655066(其靶向IL-23的独特p19亚基)进行的克罗恩病或银屑病的临床试验突出了IL-23信号转导的阻断在治疗人炎症性疾病中的潜能。虽然这些发现是有前景的，但是关于鉴定优先靶向肠中的IL-23通路的稳定且选择性药剂仍具有挑战性，所述药剂可以用于治疗肠炎，如肠病，包括克罗恩病、溃疡性结肠炎和相关病症。

[0012] 清楚地是，本领域仍然需要靶向IL-23通路的新疗法，其可以用来治疗和预防IL-23相关的疾病，包括与肠道中的自身免疫性炎症相关的疾病。此外，特异性靶向来自肠腔侧的IL-23R的化合物和方法可以为患有局部肠组织炎症的IBD患者提供治疗益处。本发明通过提供结合IL-23R以抑制IL-23的结合和信号转导并适于口服施用的新型肽抑制剂来解决这些需求。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明尤其提供IL-23R的新型肽抑制剂以及相关的使用方法。

[0015] 在第一方面，本发明提供白细胞介素-23受体的肽抑制剂或者其药学可接受的盐或溶剂化物，其中所述肽抑制剂包含式(Xa)的氨基酸序列：

[0016] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (Xa) ,

[0017] 其中：

[0018] X1、X2和X3为任意氨基酸或者不存在；

[0019] X4为能够与X9形成键的任意氨基酸或者化学部分；

[0020] X5、X6、X7和X8为任意氨基酸；

[0021] X9为能够与X4形成键的任意氨基酸或者化学部分；

[0022] X10、X11、X12、X13、X14和X15为任意氨基酸；以及

[0023] X16、X17、X18、X19和X20为任意氨基酸或者不存在；

[0024] 其中所述肽抑制剂经由X4和X9之间的键环化，并且

[0025] 其中所述肽抑制剂抑制白细胞介素-23(IL-23)与IL-23受体的结合。

[0026] 在Xa的某些实施方案中：

[0027] X1不存在；X2不存在；X3不存在；X4为Cys、Abu或Pen；X5为Ala、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap(Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn、Gln、Arg、Ser或Thr；X6为Asp或Thr；X7为Trp或6-氯-Trp；X8为Glu、Gln或Val；X9为Cys、Abu或Pen；X10为2-Nal、Phe类似物、Tyr或Tyr类似物；X11为1-Nal、2-Nal、Phe(3,4-二甲氧基)、5-羟基Trp、Phe(3,4-Cl₂)、

Trp或Tyr(3-tBu);X12为3-Pal、Acpc、Acbc、Acvc、Achc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys(Ac)、 α -MeLeu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cav、Cha、Cit、Cpa、D-Asn、Glu、His、hLeu、hArg、Lys、Leu、Octgly、Orn、4-氨基-4-羧基-哌啶、Arg、Ser、Thr或THP;X13为Cit、Asp、Dab、Dap、Phe、His、Dap(Peg2-Ac)、Dap(焦戊二酸)、Glu、高Arg、Lys、Lys(Ac)、Lys(苯甲酸)、Lys(戊二酸)、Lys(IVA)、Lys(Peg4-异Glu-Palm)、Lys(焦戊二酸)、Lys(琥珀酸)、Asn、Orn、Gln、Arg、Thr或Val;X14为Asp、Dab(Ac)、Dap(Ac)、Phe、His、Lys(Ac)、Met、Asn(异丁基)、Gln、Arg、Tyr或Asp(1,4-二氨基丁烷);以及X15为Ala、 β Ala、Glu、Gly、Asn、Gln、Arg或Ser。

[0028] 在Xa的某些实施方案中:X1不存在;X2不存在;X3不存在;X4为Cys、Abu或Pen;X5为Ala、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap(Ac)、Gly、Lys、Asn、Orn、Gln、Arg、Ser或Thr;X6为Asp或Thr;X7为Trp或6-氯-Trp;X8为Gln或Val;X9为Cys、Abu或Pen;X10为2-Nal、Phe类似物、Tyr或Tyr类似物;X11为1-Nal、2-Nal、Phe(3,4-二甲氧基)、5-羟基Trp、Phe(3,4-Cl₂)、Trp或Tyr(3-tBu);X12为3-Pal、Acpc、Acbc、Acvc、Achc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys(Ac)、 α -MeLeu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cav、Cha、Cit、Cpa、D-Asn、His、hLeu、hArg、Lys、Leu、Octgly、Orn、4-氨基-4-羧基-哌啶或THP;X13为Cit、Asp、Dab、Dap、Phe、His、Dap(Peg2-Ac)、Dap(焦戊二酸)、Glu、hArg、Lys、Lys(Ac)、Lys(苯甲酸)、Lys(戊二酸)、Lys(IVA)、Lys(Peg4-异Glu-Palm)、Lys(焦戊二酸)、Lys-(琥珀酸)、Asn、Orn、Gln、Arg、Thr或Val;X14为Dab(Ac)、Dap(Ac)、Phe、His、Lys(Ac)、Met、Asn、Gln、Arg或Tyr;以及X15为Ala、 β Ala、Gly、Asn、Gln或Ser。

[0029] 在Xa的某些实施方案中:X1不存在;X2不存在;X3不存在;X4为Cys、Abu或Pen;X5为Dap、Dap(Ac)、Gly、Lys、Gln、Arg、Ser、Thr或Asn;X6为Thr;X7为Trp或6-氯-Trp;X8为Gln;X9为Cys、Abu或Pen;X10为2-Nal、Phe类似物、Tyr或Tyr类似物;X11为1-Nal、2-Nal、Phe(3,4-二甲氧基)、Phe(3,4-Cl₂)或Trp;X12为Acpc、Acbc、Acvc、Achc、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys(Ac)、 α -MeLeu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、hLeu、Lys、Leu、Arg或THP;X13为Cit、Asp、Dap、Dap(Peg2-Ac)、Dap(焦戊二酸)、Glu、hArg、Lys、Lys(Ac)、Lys(苯甲酸)、Lys(戊二酸)、Lys(IVA)、Lys(Peg4-异Glu-Palm)、Lys(焦戊二酸)、Lys-(琥珀酸)、Asn、Orn、Gln、Arg或Val;X14为Dab(Ac)、Dap(Ac)、His、Lys(Ac)、Asn、Gln或Tyr;以及X15为Ala、 β Ala、Gly、Asn、Gln或Ser。

[0030] 在Xa的某些实施方案中:X1不存在;X2不存在;X3不存在;X4为Cys、Abu或Pen;X5为Dap、Dap(Ac)、Gln、Ser、Thr或Asn;X6为Thr;X7为Trp;X8为Gln;X9为Cys、Abu或Pen;X10为Phe类似物、Tyr或Tyr类似物;X11为2-Nal或Trp;X12为Acpc、Acbc、Acvc、Achc、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys(Ac)、 α -MeLeu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、hLeu、Leu或THP;X13为Cit、Asp、Glu、Lys、Lys(Ac)、Asn或Gln;X14为Dab(Ac)、Asn或His;以及X15为Ala、 β Ala、Gly、Asn或Gln。

[0031] 在Xa的某些实施方案中:X4为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Met、Glu、Asp、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Sec、2-氯甲基苯甲酸、巯基丙酸、巯基丁酸、2-氯-乙酸、3-氯丙酸、4-氯丁酸、3-氯异丁酸、Abu、 β -叠氮基-Ala-OH、炔丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸、2-(5'-己烯基)甘氨酸或Abu;X7为Trp、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或OctGly或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式;X9为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Glu、Lys、Orn、

Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Asp、Leu、Val、Phe或Ser、Sec、Abu、 β -叠氮基-Ala-0H、炔丙基甘氨酸、2-2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸、Ala、hCys、Abu、Met、MeCys、(D) Tyr或2-(5'-己烯基)甘氨酸；X10为Tyr、Phe(4-0Me)、1-Nal、2-Nal、Aic、 α -MePhe、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、His、hPhe(3,4-二甲氧基)、hTyr、N-Me-Tyr、Trp、Phe(4-CONH₂)、Phe(4-苯氧基)、Thr、Tic、Tyr(3-tBu)、Phe(4-tBu)、Phe(4-CN)、Phe(4-Br)、Phe(4-NH₂)、Phe(4-F)、Phe(3,5-F₂)、Phe(4-CH₂CO₂H)、Phe(5-F)、Phe(3,4-C1₂)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-0CH₃)、Bip、Cha、4-吡啶基丙氨酸、 β hTyr、OctGly、Phe(4-N₃)、Phe(4-Br)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]或Phe、Phe类似物、Tyr类似物或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X11为2-Nal、1-Nal、2,4-二甲基Phe、Bip、Phe(3,4-C1₂)、Phe(3,4-F₂)、Phe(4-CO₂H)、 β hPhe(4-F)、 α -Me-Trp、4-苯基环己基、Phe(4-CF₃)、 α -MePhe、 β hNal、 β hPhe、 β hTyr、 β hTrp、Nva(5-苯基)、Phe、His、hPhe、Tic、Tqa、Trp、Tyr、Phe(4-0Me)、Phe(4-Me)、Trp(2,5,7-三-叔丁基)、Phe(4-0烯丙基)、Tyr(3-tBu)、Phe(4-tBu)、Phe(4-胍基)、Phe(4-0Bz1)、Octgly、Glu(Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满(norharman)、Phe(4-CONH₂)、Phe(3,4-二甲氧基)、Phe(2,3-C1₂)、Phe(2,3-F₂)、Phe(4-F)、4-苯基环己基丙氨酸、Bip或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acvc、Acbc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys(Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Aib、D-Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Tyr、Aib、 α -MeLeu、 α -MeOrn、 β -Aib、 β -Ala、 β hAla、 β hArg、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Glu、hArg、Ile、Lys、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Ser、Thr、Tle、叔丁基-Gly或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Arg、Orn、Val、 β hAla、Lys(Ac)、(D) Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、 α -MeLeu、Aib、 β -Ala、 β -Glu、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、hLeu、Asn、Ogl、Pro、Gln、Ser、 β -螺-pip、Thr、Tba、Tle或Aib、Cit、hArg、Lys、Asn、Orn、Gln或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X14为Phe、Tyr、Glu、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic β hPhe、Arg、Lys(Ac)、His；Dap(Ac)、Dab(Ac)、Asp或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Aea、Asp、Asn、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Arg、 β -Ala、Sarc或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba、Gly、Ser、Pro、Asn、Thr或者不存在，或者为任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；以及X17为Leu、Lys、Arg、Glu、Ser、Gly、Gln或者不存在，或者为任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式。

[0032] 在Xa的肽抑制剂的某些实施方案中，键为二硫键、硫醚键、内酰胺键、三唑环、硒醚键、二硒键或烯烃键。

[0033] 在Xa的肽抑制剂的具体实施方案中，X4为Cys，以及X9为Cys，并且所述键为二硫键。在具体实施方案中，X4为Pen，以及X9为Pen，并且所述键为二硫键。在某些实施方案中：X7为Trp；X10为Phe、Tyr、Phe类似物或Tyr类似物；X11为Trp、1-Nal或2-Nal；以及X12为Aib、 α -Me-Lys、 α -Me-Leu、Achc、Acvc、Acpc、Acbc或THP。在某些实施方案中：X7为Trp；X10为Phe、Tyr、Phe类似物或Tyr类似物；X11为Trp、1-Nal或2-Nal；以及X12为Aib、 α -Me-Lys或 α -Me-Leu。在具体实施方案中，肽抑制剂包含下述氨基酸序列中的任一种：Pen-Q-T-W-Q-Pen-

[Phe (4-OMe)]-[2-Na1]-[α -Me-Lys]-E-N-G (SEQ ID NO:254); Pen-N-T-W-Q-[Pen]-[Phe [4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[Aib]-[Lys (Ac)]-N-N (SEQ ID NO:255); Pen-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe [4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]-[α -MeLeu]-[Lys (Ac)]-N-N (SEQ ID NO:256); 或Pen-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe (4-CONH₂)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys (Ac)]-N-N (SEQ ID NO:257), 其中肽抑制剂包含在两个Pen氨基酸之间的二硫键。

[0034] 在Xa的肽抑制剂的具体实施方案中, X4为具有能够与X9形成硫醚结合的碳侧链的氨基酸、脂肪酸、脂环酸或修饰的2-甲基芳香酸; X9为能够与X4形成硫醚键的含硫氨基酸, 并且X4和X9之间的键为硫醚键。在某些实施方案中, X4为Abu、2-氯甲基苯甲酸、巯基丙酸、巯基丁酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸、3-氯-异丁酸; 以及X9为Abu、Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys或D-hCys。在某些实施方案中, X4为Abu; 以及X9为Cys。在某些实施方案中, X7为Trp; X10为Phe、Tyr、Phe类似物或Tyr类似物; X11为Trp、1-Na1或2-Na1; 以及X12为 α -Me-Lys、 α -Me-Leu、 α -Me-Ser、 α -Me-Val、Achc、Acvc、Acpc、Acbc或[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]。在某些实施方案中, X7为Trp; X10为Phe、Tyr、Phe类似物或Tyr类似物; X11为Trp、1-Na1或2-Na1; 以及X12为 α -Me-Lys或[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]。在具体实施方案中, 肽抑制剂包含下述氨基酸序列中的任一种: [Abu]-Q-T-W-Q-C-[Phe (4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-E-N-G (SEQ ID NO:258); [Abu]-Q-T-W-Q-C-[Phe (4-(2-氨基乙氧基))] -W-[α -MeLys]-E-N-G (SEQ ID NO:259); 或[Abu]-Q-T-W-Q-C-[Phe [4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Na1]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-E-N-N (SEQ ID NO:260), 其中肽抑制剂包含在Abu和C之间的硫醚键。

[0035] 在Xa的肽抑制剂的某些实施方案中: X4为Pen、Cys或hCys; X5为任意氨基酸; X6为任意氨基酸; X7为Trp、Bip、Gln、His、Glu (Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Tic、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (4-OMe)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -Me-Trp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe (4-CO₂H)、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-二甲氧基)、Phe (4-CF₃)、Phe (4-tBu)、 $\beta\beta$ -二PheAla、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或Octgly或任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式; X8为任意氨基酸; X9为Pen、Cys或hCys; X10为1-Na1、2-Na1、Aic、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、Phe、His、Trp、Thr、Tic、Tyr、4-吡啶基Ala、Octgly、Phe类似物或Tyr类似物(任选地, Phe (3,4-F₂)、Phe (3,4-Cl₂)、F (3-Me)、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe [4-(2-乙酰-氨基乙氧基)]、Phe (4-Br)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-Cl)、Phe (4-CN)、Phe (4-胍基)、Phe (4-Me)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-N₃)、Phe (4-OMe)或Phe (4-OBz1))或任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式; X11为2-Na1、1-Na1、2,4-二甲基Phe、Bip、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (3,4-F₂)、Phe (4-CO₂H)、 β hPhe (4-F)、 α -Me-Trp、4-苯基环己基、Phe (4-CF₃)、 α -MePhe、 β hNa1、 β hPhe、 β hTyr、 β hTrp、Nva (5-苯基)、Phe、His、hPhe、Tic、Tqa、Trp、Tyr、Phe (4-OMe)、Phe (4-Me)、Trp (2,5,7-三-叔丁基)、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (4-OBz1)、Octgly、Glu (Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-OMe₂)、Phe (2,3-Cl₂)、Phe (2,3-F₂)、Phe (4-F)、4-苯基环己基丙氨酸或Bip或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式; X12为 α -MeLys、 α -MeOrn、 α -MeLeu、 α -MeVal、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、MeLeu、Aib、(D) Ala、(D) Asn、(D) Leu、(D) Asp、(D) Phe、(D) Thr、3-Pal、Aib、 β -Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、hArg、hLeu、Ile、Lys、Leu、Asn、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr或Tle或者任何

前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X13为Lys (Ac)、(D) Asn、(D) Leu、(D) Thr、(D) Phe、Ala、Aib、 α -MeLeu、 β -Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Lys、Arg、0rn、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、Lys、Leu、Asn、0gl、Pro、Gln、Asp、Arg、Ser、螺-pip、Thr、Tba、Tlc、Val或Tyr或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X14为Asn、Glu、Phe、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic或Tyr、Lys (Ac)、0rn或任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X15为Gly、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、AEA、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Gln、Arg或Ser、 β -Ala、Arg或任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X16不存在、为Gly、Ala、Asp、Ser、Pro、Asn或Thr或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X17不存在、为Glu、Ser、Gly或Gln或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X18不存在或者为任意氨基酸；X19不存在或者为任意氨基酸；以及X20不存在或者为任意氨基酸。在具体实施方案中，X4和X9之间的键为二硫键。在某些实施方案中、X1、X2和X3不存在。在某些实施方案中，X17、X19和X20不存在。在某些实施方案中，X4或X9之一或二者均为Pen。在某些实施方案中，X4和X9均为Pen。在具体实施方案中，X18为(D)-Lys。在某些实施方案中，肽抑制剂包含下述中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者四个：X5为Arg、Asn、Gln、Dap、0rn；X6为Thr或Ser；X7为Trp、2-Na1、1-Na1、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (Bz1) 或Phe (4-Me)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp或1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满；以及X8为Gln、Val、Phe、Glu、Lys。在某些实施方案中，肽抑制剂包含下述中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个或者七个：X10为Tyr、Phe (4-OBz1)、Phe (4-OMe)、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (4-tBu)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-Br)、Phe (4-CN)、Phe (4-CO₂H)、Phe (4-(2氨基乙氧基))或Phe (4-胍基)；X11为Trp、2-Na1、1-Na1、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (Bz1) 或Phe (4-Me)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp或1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满；X12为Arg、 α -MeLys、 α -MeLeu、Aib或 α -Me0rn；X13为Lys、Glu或Lys (Ac)；X14为Phe或Asn；X15为Gly、Sr或Ala；以及X16不存在或为AEA。在某些实施方案中，X4和X9为Pen；X5为Gln；X6为Thr；X7为Trp；X8为Gln；X10为Tyr、Phe (4-OMe) 或2-Na1；X11为Trp、2-Na1或1-Na1；X12为Arg、 α MeLys或 α -Me0rn；X13为Lys、Glu或Lys (Ac)；X14为Phe或Asn；X15为Gly；以及X16不存在。在某些实施方案中，X1、X2和X3中的一个或多个不存在；以及X17、X18、X19和X20中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者四个不存在。

[0036] 在Xa的肽抑制剂的某些实施方案中：X4为Abu、Pen或Cys；X7为Trp、Bip、Gln、His、Glu (Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Tic、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (4-OMe)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe (4-CO₂H)、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-二甲氧基)、Phe (4-CF₃)、 $\beta\beta$ -二PheAla、Phe (4-tBu)、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或Octgly或任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X9为Abu、Pen或Cys；X10为1-Na1、2-Na1、Aic、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、Phe、His、Trp、Thr、Tic、Tyr、4-吡啶基Ala、Octgly、Phe类似物或Tyr类似物或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X11为2-Na1、1-Na1、2,4-二甲基Phe、Bip、4-苯基环己基、Glu (Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Tic、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (3,4-F₂)、 β hPhe (4-F)、Phe (4-OMe)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe (4-CO₂H)、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-二甲氧基)、Phe (4-CF₃)、Phe (2,3-Cl₂)、Phe (2,3-F₂)、Phe (4-F)、4-苯基环己基丙氨酸、 α -

MePhe、 β hNal、 β hPhe、 β hTyr、 β hTrp、Bip、Nva (5-苯基)、Phe、His、hPhe、Tqa、Trp、Tyr、Phe (4-Me)、Trp (2,5,7-三-叔丁基)、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (4-OBz1) 或 Octgly 或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X12 为 α -MeLys、 α -MeOrn、 α -MeLeu、MeLeu、Aib、(D) Ala、(D) Asn、(D) Leu、(D) Asp、(D) Phe、(D) Thr、3-Pal、Aib、 β -Ala、 β -hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、hArg、hLeu、Ile、Lys、Leu、Asn、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr 或 Tle 或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X13 为 Lys (Ac)、(D) Asn、(D) Leu、(D) Thr、(D) Phe、Ala、Aib、 α -MeLeu、 β Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Arg、Orn、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、Lys、Leu、Asn、Ogl、Pro、Gln、Asp、Arg、Ser、螺-pip、Thr、Tba、Tlc、Val 或 Tyr 或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X14 为 Asn、Glu、Phe、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic 或 Tyr 或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X15 为 Gly、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、AEA、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Gln、Arg 或 Ser 或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式，或者 X15 为 Gly、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、Asn、Ser、AEA、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Gln、Arg 或 Ser 或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X16 不存在、为 Gly、Ala、Asp、Ser、Pro、Asn 或 Thr 或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式；以及 X17 不存在、为 Glu、Ser、Gly 或 Gln 或者任何前述对应的 α -甲基氨基酸形式。在具体实施方案中，肽抑制剂经由 X4 和 X9 之间的分子内键环化。在某些实施方案中，X1、X2 和 X3 中的一个或多个不存在。在某些实施方案中，X17、X19 和 X20 中的一个或多个不存在。在某些实施方案中，X4 或 X9 之一为 Abu，以及 X4 或 X9 中的另一个不为 Abu。在某些实施方案中，肽抑制剂包含下述中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者四个：X5 为 Arg、Gln、Dap 或 Orn；X6 为 Thr 或 Ser；X7 为 Trp、2-Nal、1-Nal、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (4-OBz1)、Phe (4-Me)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp 或 α -MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满；以及 X8 为 Gln、Val、Phe、Glu 或 Lys。在某些实施方案中，肽抑制剂包含下述中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个或者七个：X10 为 Tyr、Phe (4-OBz1)、Phe (4-0Me)、Phe (4-CO₂H₂)、Phe (3,4-C₂H₂)、Phe (4-tBu)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-Br)、Phe (4-CN)、Phe (4-CO₂H)、Phe (4-(2氨基乙氧基)) 或 Phe (4-胍基)；X11 为 Trp、2-Nal、1-Nal、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (Bz1) 或 Phe (4-Me)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp 或 1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满；X12 为 Arg、hLeu、(D) Asn、Aib、 α -MeLys、 α -MeLeu 或 α -MeOrn；X13 为 Lys、Glu 或 Lys (Ac)；X14 为 Phe 或 Asn；X15 为 Gly、Ser 或 Ala，或者 X15 为 Asn、Gly、Ser、 β Ala 或 Ala；以及 X16 不存在或为 AEA。

[0037] 在另一方面，本发明包括包含式 I 结构的肽抑制剂或者其药学可接受的盐或溶剂化物：

[0038] R¹-X-R² (I)

[0039] 其中

[0040] R¹ 为键、氢、C1-C6烷基、C6-C12芳基、C6-C12芳基、C1-C6烷基、C1-C20烷酰基，并且包括任何前述的单独的聚乙二醇化形式或任何前述的作为间隔子的聚乙二醇化形式；

[0041] R² 为键、OH 或 NH₂；以及

[0042] X 为本文所描述的任意肽序列，例如，Xa、Ia、Ib、Ic、Id、Ie。

[0043] 在相关的方面,本发明包括白细胞介素-23受体的肽二聚体抑制剂,其中所述肽二聚体抑制剂包含经由一个或多个接头部分连接的两个肽单体亚基,其中各个肽单体亚基具有本文所示的序列或结构。在某些实施方案中,一个或两个肽单体亚基经由X4和X9之间的分子内键环化。在某些实施方案中,一个或两个分子内键为二硫键、硫醚键、内酰胺键、硒醚键、二硒键或烯烃键。在某些实施方案中,接头为表2中所示的任意接头。在某些实施方案中,接头部分为二乙二醇接头、亚氨基二乙酸(IDA)接头、 β -Ala-亚氨基二乙酸(β -Ala-IDA)接头或PEG接头。在具体实施方案中,各个肽单体亚基的N-端通过接头部分连接。在具体实施方案中,各个肽单体亚基的C-端通过接头部分连接。在某些实施方案中,接头将至少一个肽单体亚基中的内部氨基酸残基与其它肽单体亚基的N-端、C-端或内部氨基酸残基连接。

[0044] 在其它相关的方面中,本发明包括含有编码本发明的肽抑制剂或本发明的肽二聚体抑制剂的一个或两个肽单体亚基的序列的多核苷酸。本发明还包括含有所述多核苷酸的载体。

[0045] 在另一方面,本发明包括含有本发明的肽抑制剂或肽二聚体抑制剂和药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在具体实施方案中,药物组合物包含肠溶包衣。在某些实施方案中,肠溶包衣保护所述药物组合物并将其释放于对象的下胃肠道系统内。

[0046] 在另一方面,本发明包括治疗或预防对象中的与IL-23信号转导相关的疾病的方法,其包括向所述对象提供有效量的本发明的药物组合物,所述疾病包括但不限于炎症性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩病、乳糜泻(非热带性口炎性腹泻)、与血清反应阴性关节病相关的肠病、显微镜下结肠炎、胶原性结肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎、与放疗或化疗相关的结肠炎、与先天免疫病症相关的结肠炎(如白细胞粘附缺陷症1型)、慢性肉芽肿病、糖原贮积病1b型、Hermansky-Pudlak综合征、Chediak-Higashi综合征和Wiskott-Aldrich综合征、直肠结肠切除术和回肠肛管吻合术后导致的结肠袋炎、胃肠癌、胰腺炎、胰岛素依赖型糖尿病、乳腺炎、胆囊炎、胆管炎、胆管周炎、慢性支气管炎、慢性窦炎、哮喘、银屑病或移植植物抗宿主病。在某些实施方案中,所述炎症性肠病为溃疡性结肠炎或克罗恩病。在具体实施方案中,所述肽抑制剂或肽二聚体抑制剂抑制白细胞介素-23(IL-23)与白细胞介素-23受体(IL-23R)的结合。在某些实施方案中,通过口服施用途径、静脉内施用途径、腹膜施用途径、皮内施用途径、皮下施用途径、肌肉内施用途径、鞘内施用途径、吸入施用途径、汽化施用途径、雾化施用途径、舌下施用途径、口腔施用途径、肠胃外施用途径、直肠施用途径、眼内施用途径、吸入施用途径、阴道施用途径或局部施用途径向对象提供药物组合物。在具体实施方案中,经口服提供药物组合物,用于治疗炎症性肠病(IBD)、溃疡性结肠炎、克罗恩病。在某些实施方案中,经局部、肠胃外、静脉内、皮下、腹膜或静脉内向所述对象提供药物组合物,用于治疗银屑病。

[0047] 附图简述

[0048] 图1提供如通过大鼠脾细胞分析中IL-17A的水平所测量的大鼠IL-23剂量应答曲线的实例。

[0049] 图2为示出来自用指定量的化合物A或化合物B处理的人PBMC的IFN γ 的IL-12依赖性产生的图。

[0050] 图3示出来自第7天的DAI值的结果。使用学生t-检验(GraphPad Prism)测定统计学的显著性分析。差异被记录为显著的,*p<0.05,**p<0.01,***p<0.001,****p<0.0001。

[0051] 图4示出人IL23R (SEQ ID NO:760)、小鼠IL-23R (SEQ ID NO:761)、大鼠IL23R (SEQ ID NO:762)、黑猩猩IL-23R (SEQ ID NO:763)、犬IL-23R (SEQ ID NO:764) 和牛IL-23R (SEQ ID NO:765) 的氨基酸序列的比对,高度保守的氨基酸残基加阴影。示出在所示的其它物种IL-23R中没有的小鼠IL-23R的区域,以及可以被本发明的某些肽抑制剂结合的IL23R区域通过虚线表示。

[0052] 图5为概述用于TNBS诱导的大鼠结肠炎的研究设计的表。

[0053] 图6A -6D为示出结肠重量/长度的图 (图6A),结肠壁厚度的图 (表6B),结肠的宏观评分 (表6C) 或者在假手术处理、媒介物处理或用指定量的抗IL23p19抗体或化合物C处理后,通过ELISA定量的近端结肠提取物中的髓过氧化物酶 (MPO) 丰度。值被显示为平均值+SD。通过单因素ANOVA评估统计学显著性:*<0.05;**<0.01;***p<0.001;****p<0.0001;ns,不显著。

[0054] 图7提供在假手术处理 (左上图)、媒介物处理 (右上图) 后存在于动物中的结肠损伤的显微图 (显示透壁炎症、存在坏死组织以及没有粘膜的隐窝),抗IL23p19抗体处理 (左下图) 或160mg/kg/d化合物C处理 (右下图) 后存在于动物中的结肠损伤的显微图 (显示限于粘膜的损伤)。

[0055] 图8A -8E为示出在媒介物处理、用抗IL23p19抗体处理或用指定量的化合物C处理后的炎症的图 (图8A),粘膜坏死的图 (图8B),腺体损耗的图 (图8C),结肠壁厚度的图 (图8D) 和组织学得分的图 (图8E)。

[0056] 图9示出最后P0剂量后一小时测定的血浆和近端结肠中的化合物C的浓度 (左图),以及如通过大鼠脾细胞分析 (中间图) 和大鼠IL23R ELISA分析 (右图) 所测定的大于其活性的IC75的倍数。

[0057] 图10提供描述某些肽抑制剂的结构并阐明X4和X9之间的键的代表性类型的示意图。

[0058] 发明详述

[0059] 除非本文另有定义,在本申请中使用的科学和技术术语应具有本领域普通技术人员通常理解的含义。通常,结合本文所描述的化学、分子生物学、细胞和癌症生物学、免疫学、微生物学、药理学以及蛋白质和核酸化学使用的命名法,以及化学、分子生物学、细胞和癌症生物学、免疫学、微生物学、药理学以及蛋白质和核酸化学的技术是本领域熟知且常用的。

[0060] 如本文所使用的,下述术语具有赋予它们的含义,除非另有说明。

[0061] 在整个说明书中,词语“包含 (comprise)”或其变体如“包含 (comprises)”或“包含 (comprising)”应被理解为意指包含所述的整数 (或组分) 或者整数 (或组分) 组,但是不排除任何其它整数 (或组分) 或者整数 (或组分) 组。

[0062] 单数形式“一个/一种 (a)”、“一个/一种 (an)”和“所述 (the)”包括复数,除非上下文另有明确指示。

[0063] 术语“包括”用来意指“包括但不限于”。“包括”和“包括但不限于”可互换使用。

[0064] 术语“患者”、“对象”和“个体”可互换使用,并且指人或非人动物。这些术语包括哺乳动物,如人、灵长类、家畜动物 (例如,牛科动物、猪科动物)、伴生动物 (例如,犬科动物、猫科动物) 和啮齿动物 (例如,小鼠和大鼠)。

[0065] 本文使用的术语“肽”广义上是指两个或更多个氨基酸通过肽键连接在一起的序列。应理解该术语既不暗示特定长度的氨基酸聚合物，也不旨在暗示或区分多肽是否是使用重组技术、化学合成或酶合成产生的或是否为天然存在的。

[0066] 本文使用的表述“序列同一性”、“同一性百分比”、“同源性百分比”或例如包含“与…50%同一的序列”是指比较窗口上基于核苷酸与核苷酸或氨基酸与氨基酸的序列相同程度。因此，“序列同一性百分比”可以通过如下方式计算：在比较窗口上比较两个最佳比对的序列，测定在两个序列中出现的相同核酸碱基（例如，A、T、C、G、I）或相同氨基酸残基（例如，Ala、Pro、Ser、Thr、Gly、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys和Met）的位置数目以得到匹配的位置数目，用匹配的位置数目除以比较窗口的总位置数（即窗口大小），将该结果再乘以100以获得序列同一性百分比。可以如下进行序列之间的序列相似性或序列同一性（所述术语在本文可互换使用）的计算。为了测定两个氨基酸序列或两个核酸序列的同一性百分比，可将所述序列进行比对用于最佳比较目的（例如，为了最佳对齐，可将空位引入至第一和第二氨基酸或核酸序列中的一个或两者中；而对于比较目的，可忽视非同源的序列）。在某些实施方案中，出于比较目的而进行比对的参照序列的长度为所述参照序列长度的至少30%，优选至少40%，更优选至少50%、60%，以及甚至更优选至少70%、80%、90%、100%。然后比较在相应氨基酸位置或核苷酸位置的氨基酸残基或核苷酸。当在第一序列中的位置被与在第二序列的相应位置的相同氨基酸残基或核苷酸占据时，则分子在该位置是相同的。

[0067] 两个序列之间的同一性百分比是序列共有的相同位置数目（将为了两个序列的最佳对齐而必须引入的空位的数目和每个空位的长度考虑在内）的函数。

[0068] 可以使用数学算法完成两个序列之间的序列比较和同一性百分比的测定。在一些实施方案中，使用已被并入至GCG软件包中的GAP程序中的Needleman和Wunsch算法（1970, J. Mol. Biol. 48:444-453），使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵，以及16、14、12、10、8、6或4的空位权重和1、2、3、4、5或6的长度权重，来测定两个氨基酸序列之间的同一性百分比。而在另一优选实施方案中，使用GCG软件包中的GAP程序，使用NWSgapdna.CMP矩阵以及40、50、60、70或80的空位权重和1、2、3、4、5或6的长度权重，来测定两个核苷酸序列之间的同一性百分比。另一示例性的参数设置包括Blossum 62得分矩阵，空位罚分为12，空位延伸罚分为4，以及移码空位罚分为5。还可以使用已被并入ALIGN程序（2.0版）的E. Meyers和W. Miller算法（1989, CABIOS, 4:11-17），使用PAM120权重残基表，空位长度罚分12，以及空位罚分4，来测定两个氨基酸或核苷酸序列之间的同一性百分比。本文所描述的肽序列可以用作“查询序列”来对公共数据库进行搜索，例如，以鉴定其它家族成员或相关序列。可以使用Altschul等人（1990, J. Mol. Biol. 215:403-10）的NBLAST和XBLAST程序（2.0版）进行此类搜索。可以使用NBLAST程序，得分=100，字长=12进行BLAST核苷酸搜索以获得与本发明的核酸分子同源的核苷酸序列。可以使用XBLAST程序，得分=50，字长=3进行BLAST蛋白搜索以获得与本发明的蛋白分子同源的氨基酸序列。为了获得用于比较目的的空位比对，可以采用如Altschul等人（Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997）中所述的Gapped BLAST。当采用BLAST和Gapped BLAST程序时，可以使用各自程序（例如，XBLAST和NBLAST）的缺省参数。本文使用的术语“保守性取代”表示一个或多个氨基酸被另一生物学类似残基替换。实例包括具有类似特性的氨基酸残基的取代，例如，小氨基酸、酸性氨基酸、极性氨基酸、碱性

氨基酸、疏水性氨基酸和芳香族氨基酸。参见,例如,下表。在本发明的一些实施方案中,一个或多个Met残基被正亮氨酸(N1e)取代,所述正亮氨酸为Met的生物电子等排体,但是与Met相反,不易被氧化。用通常不存在于内源性的哺乳动物肽和蛋白质中的残基进行保守性取代的另一实例是用例如,鸟氨酸、刀豆氨酸、氨乙基半胱氨酸或另一碱性氨基酸保守性取代Arg或Lys。在一些实施方案中,本发明的肽类似物中的一个或多个半胱氨酸可以被另一残基如丝氨酸取代。关于肽和蛋白质中的表型沉默取代的其它信息,参见,例如,Bowie等人.Science 247,1306-1310,1990。在下文的方案中,通过物理化学特性对氨基酸的保守性取代进行分组。I:中性的,亲水性的,II:酸和酰胺,III:碱性的,IV:疏水性的,V:芳香族的体积大的氨基酸。

[0069]

| I | II | III | IV | V |
|---|----|-----|----|---|
| A | N | H | M | F |
| S | D | R | L | Y |
| T | E | K | I | W |
| P | Q | | V | |
| G | | | C | |

[0070] 在下文的方案中,通过物理化学特性对氨基酸的保守性取代进行分组。VI:中性的或疏水性的,VII:酸性的,VIII:碱性的,IX:极性的,X:芳香族的。

[0071]

| VI | VII | VIII | IX | X |
|----|-----|------|----|---|
| A | E | H | M | F |
| L | D | R | S | Y |
| I | | K | T | W |
| P | | | C | |
| G | | | N | |
| V | | | Q | |

[0072] 本文使用的术语“氨基酸”或“任意氨基酸”指任意且所有氨基酸,包括天然存在的氨基酸(例如,a-氨基酸)、非自然氨基酸、修饰的氨基酸和非天然氨基酸。其包括D-氨基酸和L-氨基酸。天然氨基酸包括天然存在的那些氨基酸,如,例如,组合为肽链以形成大量蛋白质的结构单元的23种氨基酸。这些氨基酸主要是L立体异构体,尽管少数D-氨基酸存在于细菌包膜和一些抗生素中。在上文的表中列出了20种“标准的”天然氨基酸。“不标准的”天然氨基酸为吡咯赖氨酸(存在于产甲烷的生物体和其它真核生物中)、硒代半胱氨酸(存在于许多非真核生物以及大多数真核生物中)和N-甲酰甲硫氨酸(由细菌、线粒体和叶绿体中的起始密码子AUG编码)。“非自然的(Unnatural)”或“非天然的(non-natural)”氨基酸是非蛋白原氨基酸(即,不是天然编码的或者不存在于遗传密码子中的那些),其为自然发生的或是化学合成的。超过140种非自然氨基酸是已知的,并且成千上万种更多的组合是可能的。“非自然”氨基酸的实例包括 β -氨基酸(β^3 和 β^2)、高氨基酸、脯氨酸和丙酮酸衍生物、3-取代的丙氨酸衍生物、甘氨酸衍生物、环-取代的苯丙氨酸和酪氨酸衍生物、线性核心氨基酸、二氨基酸、D-氨基酸、 α -甲基氨基酸和N-甲基氨基酸。非自然或非天然氨基酸还包括修饰的氨基酸。“修饰的”氨基酸包括已被化学修饰以包含天然不存在于氨基酸上的基团或化学部分的氨基酸(例如,天然氨基酸)。根据某些实施方案,肽抑制剂包含存在于所述肽抑制剂中

的两个氨基酸残基之间的分子内键。应理解,与未彼此键合时相比,当彼此键合时,形成所述键的氨基酸残基稍微改变。提及的具体氨基酸意指包括其非键合和键合状态的所述氨基酸。例如,当非键合形式的氨基酸残基高丝氨酸(hSer)或高丝氨酸(C1)参与根据本发明所述的分子内键时,可以采用2-氨基丁酸(Abu)的形式。本发明包括在X4和X9之间含有交联的肽抑制剂,以及在X4和X9之间不含有交联的肽抑制剂,例如,在交联形成之前。因此,名称hSer和Abu意图表示同一氨基酸并且可互换使用。

[0073] 大多数情况下,本文所使用的天然存在的和非天然存在的氨酰基残基的名称遵循由IUPAC有机化学命名委员会和IUPAC-IUB生物化学命名委员会提议的命名惯例,如“ α -氨基酸的命名(Nomenclature of α -Amino Acids) (Recommendations, 1974)" Biochemistry, 14 (2), (1975) 中所述的。如果在本说明书和所附权利要求中使用的氨基酸和氨酰基残基的名称和缩写程度与所表明的不同,则将会对读者解释清楚。用于描述本发明的一些缩写定义于下文的表1A中。

[0074] 表1A. 非天然氨基酸和化学部分的缩写(对于氨基酸衍生物,全部为L,除非有规定)

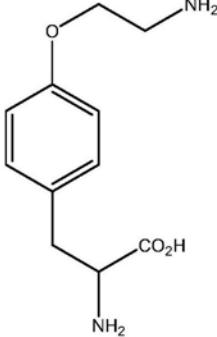
| 缩写 | 定义 |
|------------------|--------------------|
| Ac- | 乙酰基 |
| Hy | 氢(游离的 N-端) |
| Dap | L-二氨基丙酸 |
| Dab | L-二氨基丁酸 |
| Orn | L-鸟氨酸 |
| Pen | L-青霉胺 |
| Sarc | 肌氨酸 |
| Cit | L-瓜氨酸 |
| Cav | L-刀豆氨酸 |
| Phe-(4-胍基) | 4-胍-L-苯丙氨酸 |
| N-MeArg | N-甲基-L-精氨酸 |
| N-MeTrp | N-甲基-L-色氨酸 |
| N-MeGln | N-甲基-L-谷氨酰胺 |
| N-MeAla | N-甲基-L-丙氨酸 |
| N-MeLys | N-甲基-赖氨酸 |
| N-MeAsn | N-甲基-L-天冬酰胺 |
| 6-氯 Trp | 6-氯-L-色氨酸 |
| 5-羟基 Trp | 5-羟基-L-色氨酸 |
| 1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满 | L-1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满 |

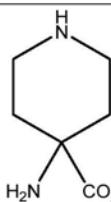
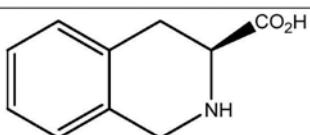
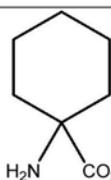
[0075]

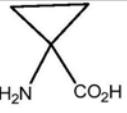
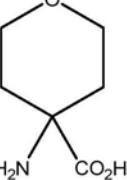
[0076]

| | |
|-----------------------|------------------------------|
| 2-Nal (也被称为 2-Nap) | L-2-萘基丙氨酸 |
| 1-Nal (也被称为 1-Nap) | L-1-萘基丙氨酸 |
| Phe(4-OMe) | 4-甲氧基-L-苯丙氨酸 |
| Abu | 2-氨基丁酸 |
| Bip | L-4,4'-联苯丙氨酸 |
| βAla | β-丙氨酸 |
| βhTyr | β 高-L-酪氨酸 |
| βhTrp | β 高-L-色氨酸 |
| βhAla | β 高-L-丙氨酸 |
| βhLeu | β 高-L-亮氨酸 |
| βhVal | β 高-L-缬氨酸 |
| Aib | 2-氨基异丁酸 |
| Azt | L-氮杂环丁烷-2-羧酸 |
| Tic | (3S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羟基-3-羧酸 |
| Phe(4-OMe) | 4-甲氧基-L-苯丙氨酸 |
| N-Me-Lys | N-甲基-L-赖氨酸 |
| N-Me-Lys(Ac) | N-ε-乙酰基-D-赖氨酸 |
| CONH ₂ | 甲酰胺 |
| COOH | 酸 |
| 3-Pal | L-3-吡啶基丙氨酸 |
| Phe(4-F) | 4-氟-L-苯丙氨酸 |
| DMT | 2,6-二甲基酪氨酸 |
| Phe(4-OMe) | 4-甲氧基苯丙氨酸 |
| hLeu | L-高亮氨酸 |

| | | |
|--------|-------------------------|--------------------------|
| | hArg | L-高精氨酸 |
| | α -MeLys | α -甲基-L-赖氨酸 |
| | α -MeOrn | α -甲基-L-鸟氨酸 |
| | α -MeLeu | α -甲基-L-亮氨酸 |
| | α -MeTrp | α -甲基-L-色氨酸 |
| | α -MePhe | α -甲基-L-苯丙氨酸 |
| | α -MeTyr | α -甲基-L-酪氨酸 |
| | α -二乙基 Gly | α -二乙基甘氨酸 |
| | Lys(Ac) | N- ϵ -乙酰基-L-赖氨酸 |
| [0077] | DTT | 二硫苏糖醇 |
| | Nle | L-正亮氨酸 |
| | β hTrp | L- β -高色氨酸 |
| | β hPhe | L- β -高苯丙氨酸 |
| | β hPro | L- β -高脯氨酸 |
| | Phe(4-CF ₃) | 4-三氟甲基-L-苯丙氨酸 |
| | β -Glu | L- β -谷氨酸 |
| | β hGlu | L- β -高谷氨酸 |
| | 2-2-茚满 | 2-氨基茚满-2-羧酸 |
| | 1-1-茚满 | 1-氨基茚满-1-羧酸 |
| | hCha | L-高环己基丙氨酸 |
| | 环丁基 | L-环丁基丙氨酸 |
| | β hPhe | L- β -高-苯丙氨酸 |
| | Gla | γ -羧基-L-谷氨酸 |

| | | |
|--------|---------------------------|--|
| | Cpa | 环戊基-L-丙氨酸 |
| | Cha | 环己基-L-丙氨酸 |
| | Octgly | L-辛基甘氨酸 |
| | 叔丁基-Ala | 3-(叔丁基)-L-Ala-OH |
| | 叔丁基-Gly | 叔丁基-甘氨酸 |
| | AEP | 3-(2-氨基乙氧基)丙酸 |
| | AEA | (2-氨基乙氧基)乙酸 |
| | Phe(4-苯氧基)] | 4-苯氧基-L-苯丙氨酸 |
| [0078] | Phe(4-OBzl) | O-苄基-L-酪氨酸 |
| | Phe(4-CONH ₂) | 4-氨基甲酰基-L-苯丙氨酸 |
| | Phe(4-CO ₂ H) | 4-羧基-L-苯丙氨酸 |
| | Phe(3,4-Cl ₂) | 3,4 二氯-L-苯丙氨酸 |
| | Tyr(3-t-Bu) | 3-叔丁基-L-酪氨酸 |
| | Phe(t-Bu) | 叔丁基-L-苯丙氨酸 |
| | Phe[4-(2-氨基乙氧基)] |  4-(2-氨基乙氧基)-L-苯丙氨酸 |
| | Phe(4-CN) | 4-氰基-L-苯丙氨酸 |
| | Phe(4-Br) | 4-溴-L-苯丙氨酸 |
| | Phe(4-NH ₂) | 4-氨基-L-苯丙氨酸 |
| | Phe(4-Me) | 4-甲基-L-苯丙氨酸 |

| | | |
|--------|----------------|--|
| | 4-吡啶基丙氨酸 | 4-L-吡啶基丙氨酸 |
| | 4-氨基-4-羧基-哌啶 |  |
| | 4-氨基-4-羧基-哌啶 | |
| | hPhe(3,4-二甲氧基) | 3,4-二甲氧基-L-高苯丙氨酸 |
| | Phe(2,4-Me2) | 2,4-二甲基-L-苯丙氨酸 |
| | Phe(3,5-F2) | 3,5-二氟-L-苯丙氨酸 |
| | Phe(5-F) | 五氟-L-苯丙氨酸 |
| | 2,5,7-叔丁基 Trp | 2,5,7-三-叔丁基-L-色氨酸 |
| [0079] | Tic |  |
| | | L-1,2,3,4,-四氢-异喹啉-3-甲酸 |
| | Phe(4-O 烯丙基) | O-烯丙基-L-酪氨酸 |
| | Phe(4-N3) | 4-叠氮基苯丙氨酸 |
| Achc | |  |
| | | 1-氨基环己烷甲酸 |
| Acvc | |  |
| | | 1-氨基环戊烷甲酸 |

| | |
|------------------------------|--|
| Acbc |  1-氨基环丁烷甲酸 |
| [0080] Acpc |  1-氨基环丙基甲酸 |
| 4-氨基-4-羧基-四氢吡喃 (也被称为 THP) |  4-氨基-4-羧基-四氢吡喃 |

[0081] 在整个说明书中,除非天然存在的氨基酸通过它们的全称来提及(例如丙氨酸、精氨酸等),否则它们由常规的三字母或单字母缩写来指定(例如对于丙氨酸,为Ala或A;对于精氨酸,为Arg或R,等等)。除非另有说明,否则氨基酸的三字母和单字母缩写指讨论中的氨基酸的L-同分异构形式。本文使用的术语“L-氨基酸”指肽的“L”同分异构形式,相反地,术语“D-氨基酸”指肽的“D”同分异构形式(例如,Dasp、(D) Asp或D-Asp;Dphe、(D) Phe或D-Phe)。D同分异构形式的氨基酸残基可取代任意L-氨基酸残基,只要所述肽保留期望的功能。当使用单字母缩写提及时,D-氨基酸可以按惯例用小写字母表示。

[0082] 在不常见氨基酸或非天然存在的氨基酸的情况下,除非它们通过其全称来提及(例如肌氨酸、鸟氨酸等),否则对于其残基,使用常用的三字符代码或四字符代码,包括,Sar或Sarc(肌氨酸、即N-甲基甘氨酸)、Aib(α -氨基异丁酸)、Dab(2,4-二氨基丁酸)、Dapa(2,3-二氨基丙酸)、 γ -Glu(γ -谷氨酸)、Gaba(γ -氨基丁酸)、 β -Pro(吡咯烷-3-羧酸)和8Ado(8-氨基-3,6-二氧杂辛酸)、Abu(2-氨基丁酸)、 β hPro(β -高脯氨酸)、 β hPhe(β -高苯丙氨酸)和Bip(β , β 二苯基丙氨酸)以及Ida(亚氨基二乙酸)。

[0083] 技术人员清楚的是,本文公开的肽序列从左至右进行显示,其中序列的左端为肽的N-端,序列的右端为肽的C-端。本文公开的序列为在序列的氨基端(N-端)掺入“Hy-”部分以及在序列的羧基端(C-端)掺入“-OH”部分或“-NH₂”部分的序列。在此类情况下,并且除非另有说明,否则讨论中的序列的N-端的“Hy-”部分表示氢原子,对应于N-端游离的伯氨基或仲氨基的存在,而序列的C-端的“-OH”或“-NH₂”部分分别表示羟基或氨基,对应于C-端的酰氨基(CONH₂)的存在。在本发明的各序列中,C-端“-OH”部分可取代C-端“-NH₂”部分,反之亦然。

[0084] 本文使用的术语“DRP”指富含二硫化物的肽。

[0085] 本文使用的术语“二聚体”广义上是指包含两个或更多个单体亚基的肽。某些二聚

体包含两个DRP。本发明的二聚体包括同源二聚体和异源二聚体。二聚体的单体亚基可以在其C-端或N-端处连接,或者其可以经由内部氨基酸残基连接。二聚体的各单体亚基可以通过同一位点连接,或者各自可以通过不同位点(例如,C-端、N-端或内部位点)连接。

[0086] 本文使用的术语“NH₂”指存在于多肽的氨基端的游离氨基。本文使用的术语“OH”指存在于肽的羧基端的游离羧基。另外,本文使用的术语“Ac”指通过多肽的C-端或N-端的酰化形成的乙酰基保护。

[0087] 本文使用的术语“羧基”指-CO₂H。

[0088] 本文使用的术语“等排体替代物”指具有与指定氨基酸类似的化学和/或结构特性的任意氨基酸或其它类似物部分。

[0089] 本文使用的术语“环化”指这样的反应:其中多肽分子的一部分与所述多肽分子的另一部分连接形成闭合环,如通过形成二硫桥或其它类似键。

[0090] 本文使用的术语“亚基”指被结合以形成二聚体肽组合物的一对多肽单体之一。

[0091] 本文使用的术语“接头部分”广义上是指能够将两个肽单体亚基连接或结合在一起以形成二聚体的化学结构。

[0092] 本文使用的术语“药学可接受的盐”表示本发明的肽或化合物的盐或两性离子形式,其为水溶性或油溶性或可分散的,其适合于疾病的治疗,而无过分的毒性、刺激性和过敏反应;其与合理的益处/风险比相称,并且其对于它们的预期用途是有效的。所述盐可以在化合物的最终分离和纯化期间制备,或者通过使氨基与合适的酸反应单独制备。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、双葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐(羟乙基磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(naphthalenesulfonate)、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯-乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。并且,本发明的化合物中的氨基可以用以下季铵化:甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸酯;癸基、十二烷基、十四烷基和甾醇基的氯化物、溴化物和碘化物;以及苄基和苯乙基的溴化物。可以用来形成治疗可接受的加成盐的酸的实例包括诸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸的无机酸,以及诸如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸的有机酸。药学可接受的盐可以适当地为例如在酸加成盐和碱式盐中选择的盐。酸加成盐的实例包括氯化物盐、柠檬酸盐和乙酸盐。碱式盐的实例包括这样的盐:其中阳离子选自诸如钠离子或钾离子的碱金属阳离子、诸如钙离子或镁离子的碱土金属阳离子、以及取代的铵离子,如N(R1)(R2)(R3)(R4)+类型的离子,其中R1、R2、R3和R4通常独立地指定为氢、任选取代的C1-6-烷基或任选取代的C2-6-烯基。相关的C1-6-烷基的实例包括甲基、乙基、1-丙基和2-丙基。可能相关的C2-6-烯基的实例包括乙烯基、1-丙烯基和2-丙烯基。药学可接受的盐的其它实例描述于“雷明顿药物科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)”,第17版,Alfonso R.Gennaro(Ed.),Mark Publishing Company,Easton,PA,USA,1985(及其较新版本),描述于“医药技术百科全书(Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology)”,第3版,James Swarbrick(Ed.),Informa Healthcare USA(Inc.),NY,USA,2007,以及描述于J.Pharm.Sci.66:2(1977)中。

并且,关于合适的盐的综述,参见由Stahl和Wermuth编著的Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection, and Use (Wiley-VCH,2002)。其它合适的碱盐由碱制成,其形成无毒盐。代表性实例包括铝盐、精氨酸盐、苄星青霉素盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐和锌盐。也可以形成酸和碱的半盐,例如,半硫酸盐和半钙盐。本文使用的术语“N(α)甲基化”描述了氨基酸的α胺的甲基化,也通常被叫做N-甲基化。

[0093] 本文使用的术语“对称甲基化”或“Arg-Me-sym”描述了精氨酸的胍基的两个氮的对称甲基化。另外,术语“不对称甲基化”或“Arg-Me-asym”描述了精氨酸的胍基的单个氮的甲基化。

[0094] 本文使用的术语“酰化有机化合物”指具有羧酸官能团的各种化合物,其用来使氨基酸或者单体或二聚体(例如,形成C-端二聚体之前的单体亚基)的N-端酰化。酰化有机化合物的非限制性实例包括环丙乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯乙酸、3-苯丙酸、琥珀酸、戊二酸、环戊烷羧酸、3,3,3-三氟丙酸、3-氟甲基丁酸、四氢-2H-吡喃-4-羧酸。

[0095] 术语“烷基”包括含有1至24个碳原子的直链或支链、非环状或环状的饱和脂族烃。代表性的饱和直链烃基包括但不限于,甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基等,而饱和的支链烃基包括但不限于,异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基等。代表性的饱和环烃基包括但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基等,而不饱和环烃基包括但不限于,环戊烯基、环己烯基等。

[0096] 术语“哺乳动物”指任何哺乳类物种,如人、小鼠、大鼠、犬、猫、仓鼠、豚鼠、兔、家畜等。

[0097] 如本文所使用的,本发明的肽抑制剂的“治疗有效量”意在描述治疗IL-23/IL-23R相关疾病(例如,以减少与IBD相关的炎症)的肽抑制剂的足够量,所述疾病包括但不限于本文所描述的任意疾病和病症。在具体实施方案中,治疗有效量将实现适用于任何医学治疗的期望益处/风险比。

[0098] 氨基酸的“类似物”,例如,“Phe类似物”或“Tyr类似物”,意指提及的氨基酸的类似物。多种氨基酸类似物是本领域已知且可获得的,包括Phe和Tyr类似物。在某些实施方案中,氨基酸类似物,例如,Phe类似物或Tyr类似物相对于Phe或Tyr分别包含一个、两个、三个、四个或五个取代。在某些实施方案中,取代存在于氨基酸的侧链中。在某些实施方案中,Phe类似物具有结构Phe (R²),其中R²为Hy、OH、CH₃、CO₂H、CONH₂、CONH₂OCH₂CH₂NH₂、t-Bu、OCH₂CH₂NH₂、苯氧基、OCH₃、O烯丙基、Br、C1、F、NH₂、N3或胍基。在某些实施方案中,R²为CONH₂OCH₂CH₂NH₂、OCH₃、CONH₂、OCH₃或CO₂H。Phe类似物的实例包括但不限于:hPhe、Phe (4-OMe)、α-Me-Phe、hPhe (3,4-二甲氧基)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-苯氧基)、Phe (4-胍基)、Phe (4-tBu)、Phe (4-CN)、Phe (4-Br)、Phe (4-OBz)、Phe (4-NH₂)、BhPhe (4-F)、Phe (4-F)、Phe (3,5DiF)、Phe (CH₂CO₂H)、Phe (5-F)、Phe (3,4-C1₂)、Phe (3,4-F₂)、Phe (4-CF₃)、ββ-二PheAla、Phe (4-N₃)、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、4-苯基苄基丙氨酸、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-二甲氧基)、Phe (4-CF₃)、Phe (2,3-C1₂) 和Phe (2,3-F₂)。Tyr类似物的实例包括但不限于:hTyr、N-Me-Tyr、Tyr (3-tBu)、Tyr (4-N₃) 和βhTyr。

[0099] IL-23R的肽抑制剂

[0100] 全基因组关联研究(GWAS)已证明IL-23受体(IL-23R)基因与炎症性肠病(IBD)的

重要关联,表明IL-23信号转导的扰动可能与所述疾病的发病机理有关。本发明提供通过肽的口服治疗选择性拮抗IL-23R来调节IL-23通路的组合物和方法,所述肽是稳定的并且局限于胃肠(GI)组织。鉴定了在模拟GI环境的多个区室的多种分析中独特地耐氧化/还原条件和蛋白水解降解的新型抑制肽。功能上,这些肽在转化的人细胞系和人原代细胞中有效地中和IL-23介导的信号转导。与IL-23R的结合是选择性的,因为所述肽不阻断IL-6与IL-6R之间的相互作用或者拮抗IL-12信号转导通路。而且,这些经口服递送的肽在减弱2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的急性IBD的大鼠模型中的结肠炎中是有效的,如通过结肠的重量与长度比、结肠的宏观评分、嗜中性粒细胞浸润和组织病理学的显著减少所显示的,其与对照抗IL-23p19 mAb相当。

[0101] 本发明通常涉及具有IL-23R拮抗剂活性的肽,其包括肽单体和肽二聚体。在某些实施方案中,本发明证明了通过口服递送IL-23的拮抗剂治疗IBD和其它疾病和病症的新范式。IBD表示肠组织的局部炎症;因此,当与全身的方法相比时,有益的治疗剂将从肠腔侧开始作用,从而在病变组织中产生高的药物浓度,使全身的可用性最小化并且导致改善的功效和安全性。本发明的化合物的口服施用预期使病变的肠组织中的药物水平最大化,同时限制循环中的药物浓度,从而为IBD以及其它疾病和病症的终身治疗提供有效、安全和持久的递送。

[0102] 在某些实施方案中,本发明涉及通过二硫键或其它键形成环化结构的各种肽或者包含异源单体或同源单体亚基的肽二聚体。在某些实施方案中,二硫键或其它键是分子内键。已显示肽单体抑制剂和肽二聚体抑制剂的单体亚基的环化结构增加肽抑制剂的效力和选择性。在某些实施方案中,肽二聚体抑制剂可以包含在肽二聚体抑制剂内连接两个单体肽亚基的一个或多个分子间键,例如,两个半胱氨酸残基(各个肽单体亚基中有一个半胱氨酸残基)之间的分子间桥。

[0103] 本发明提供与IL-23R结合的肽抑制剂,其可以为单体或二聚体。在具体实施方案中,肽抑制剂抑制IL-23与IL-23R的结合。在某些实施方案中,IL-23R为人IL-23R,以及IL-23为人IL-23。在某些实施方案中,与阴性对照肽相比,本发明的肽抑制剂将IL-23与IL-23R的结合减少至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。测定结合的方法是本领域已知的,并且包括ELISA分析,如在所附实施例中所描述的。

[0104] 在某些实施方案中,例如,对于抑制IL-23与IL-23R(例如,人IL-23和人IL-23R)的结合,本发明的肽抑制剂的IC₅₀为>1mM、<1mM、500nM至1000nM、<500nM、<250nM、<100nM、<50nM、<25nM、<10nM或<5nM。测定活性的方法是本领域已知的,并且包括所附实施例中描述的那些方法中的任一种。

[0105] 在某些实施方案中,本发明的肽抑制剂相对于对照肽具有增加的稳定性、增加的胃肠稳定性或者在人工肠液(SIF)或人工胃液(SGF)中和/或在氧化还原条件(例如,DTT)下增加的稳定性。在某些实施方案中,对照肽是相同或类似长度的无关肽。在具体实施方案中,对照肽是与肽抑制剂具有相同或高度相关氨基酸序列(例如,>90%的序列同一性)的肽。在具体实施方案中,对照肽是与肽抑制剂具有相同或高度相关氨基酸序列(例如,>90%的序列同一性)的肽,但是其不具有例如通过其内的两个氨基酸残基之间的分子内键形成的环化结构,或者其不是二聚体化的,或者其不包含用于稳定化的缀合物。在具体实施方案

中,肽抑制剂和对照肽之间的唯一差别是所述肽抑制剂包含一个或多个氨基酸的取代,所述取代将一个或多个氨基酸残基引入肽抑制剂中,其中引入的氨基残基与肽抑制剂中的另一氨基酸残基形成硫化物内的二硫键或硫醚键。肽二聚体抑制剂的对照的一个实例是与存在于肽二聚体抑制剂中的单体亚基之一具有相同序列的单体。包含缀合物的肽抑制剂的对照的一个实例是具有相同序列但不包含缀合部分的肽。在某些实施方案中,对照肽是对应于与IL-23R结合的IL-23区域的肽(例如,天然存在的肽)。

[0106] 测定肽的稳定性的方法是本领域已知的。在某些实施方案中,使用SIF分析测定肽抑制剂的稳定性,例如,如实施例3中所述的。在某些实施方案中,使用SGF分析测定肽抑制剂的稳定性,例如,如实施例3中所述的。在具体实施方案中,当肽抑制剂暴露于SIF或SGF或DTT时,其在给定的一组条件(例如,温度)下具有大于1分钟、大于10分钟、大于20分钟、大于30分钟、大于60分钟、大于90分钟、大于120分钟、大于3小时或大于4小时的半衰期(例如,在SIF或SGF或DTT中)。在某些实施方案中,温度为约25°C、约4°C或约37°C,以及pH为生理pH,或者pH为约7.4。

[0107] 在一些实施方案中,使用本领域已知的任何合适的方法,在体外测量半衰期,例如,在一些实施方案中,本发明的肽的稳定性通过将所述肽与预热的人血清(Sigma)于37°C孵育来测定。在不同的时间点取样,通常直至24小时,并且通过将肽或肽二聚体与血清蛋白分离,然后使用LC-MS分析目的肽或肽二聚体的存在来分析样本的稳定性。

[0108] 在一些实施方案中,与对照肽相比,本发明的肽抑制剂呈现改善的溶解性或改善的聚集特性。溶解性可以经由本领域已知的任何合适的方法来测定。在一些实施方案中,本领域已知的测定溶解性的合适方法包括将肽在多种缓冲液(乙酸盐pH4.0、乙酸盐pH5.0、磷酸盐/柠檬酸盐pH5.0、磷酸盐柠檬酸盐pH6.0、磷酸盐pH 6.0、磷酸盐pH 7.0、磷酸盐pH7.5、强PBS pH 7.5、Tris pH7.5、Tris pH 8.0、甘氨酸pH 9.0)、水、乙酸(pH 5.0和本领域已知的其它)中孵育并且使用标准技术测试聚集性或溶解性。这些标准技术包括但不限于例如可视化沉淀、动态光散射、圆二色性和荧光染料以测量表面疏水性,并检测聚集性或原纤维化。在一些实施方案中,改善的溶解性意指与对照肽相比,所述肽在给定液体中更可溶。在一些实施方案中,改善的聚集性意指在给定的一组条件下,与对照肽相比,所述肽在给定液体中具有较少的聚集性。

[0109] 在某些实施方案中,当口服递送时,本发明的肽抑制剂在胃肠(GI)环境中是稳定的,有利于在肠组织中实现高的化合物浓度。GI道中的蛋白水解代谢由酶(包括胃蛋白酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、弹性蛋白酶、氨肽酶和羧肽酶A/B)驱使,所述酶从胰腺分泌到内腔或者作为刷状缘酶产生。蛋白酶通常切割处于伸展构象的肽和蛋白质。在肠液的还原环境下,二硫键可以被破坏,产生线性肽和快速的蛋白酶解。主要通过Cys/CySS氧化还原循环来确定该腔的氧化还原环境。在肠细胞中,相关的活动涉及许多消化酶,如CYP450和UDP-葡萄糖醛酸基-转移酶。最后,以10¹⁰-10¹²CFU/ml的浓度存在于大肠中的细菌组成另一代谢屏障。在某些实施方案中,肽抑制剂对多种pH是稳定的,所述pH的范围为胃中的强酸性(pH 1.5-1.9),小肠中的趋于碱性(pH 6-7.5),以及结肠中的弱酸性(pH 5-7)。此类肽抑制剂在其经过多个GI区室期间(据估计在肠中耗费3-4小时以及在结肠中耗费6-48小时的过程)是稳定的。

[0110] 在一些实施方案中,与对照肽相比,本发明的肽抑制剂例如在一段时间内具有较

少的降解(即, 较大的降解稳定性), 例如, 大于或约10%的较少降解、大于或约20%的较少降解、大于或约30%的较少降解、大于或约40%的较少降解、或者大于或约50%的较少降解。在一些实施方案中, 降解稳定性经由本领域已知的任何合适的方法来测定。在一些实施方案中, 降解是酶促降解。例如, 在某些实施方案中, 肽抑制剂对胰蛋白酶、糜蛋白酶或弹性蛋白酶的降解的敏感性降低。在一些实施方案中, 本领域已知的用于测定降解稳定性的合适方法包括于Hawe等人, *J Pharm Sci*, VOL.101, No.3, 2012, p 895-913中所描述的方法, 将其整体并入本文。在一些实施方案中, 此类方法用来选择具有增强的半衰期的有效肽序列。在具体实施方案中, 使用如本文所描述的SIF分析或SGF分析测定肽的稳定性。

[0111] 在某些实施方案中, 本发明的肽抑制剂抑制或减少IL-23介导的炎症。在相关的实施方案中, 本发明的肽抑制剂例如通过与细胞表面上的IL-23R结合, 由此抑制IL-23与细胞的结合, 来抑制或减少IL-23介导的一种或多种细胞因子的分泌。在具体实施方案中, 本发明的肽抑制剂抑制或减少IL-23介导的Jak2、Tyk2、Stat1、Stat3、Stat4或Stat5的激活。测定细胞因子分泌的抑制和信号转导分子的抑制的方法是本领域已知的。例如, 可以通过测量细胞裂解物中的磷酸化-Stat3水平的抑制, 来测定IL-23/IL-23R信号转导的抑制, 如在所附的实施例(包括实施例2)中所述的。

[0112] 在某些实施方案中, 本发明的肽抑制剂抑制或减少IL-23介导的炎症。在相关的实施方案中, 本发明的肽抑制剂例如通过与细胞表面上的IL-23R结合, 由此抑制IL-23与细胞的结合, 来抑制或减少IL-23介导的一种或多种细胞因子的分泌。在具体实施方案中, 本发明的肽抑制剂抑制或减少IL-23介导的Jak2、Tyk2、Stat1、Stat3、Stat4或Stat5的激活。测定细胞因子分泌的抑制和信号转导分子的抑制的方法是本领域已知的。例如, 可以通过测量细胞裂解物中的磷酸化-Stat3水平的抑制, 来测定IL-23/IL-23R信号转导的抑制, 如在所附的实施例(包括实施例2)中所述的。

[0113] 在某些实施方案中, 与对照肽相比, 肽抑制剂的氧化还原稳定性增加。可用来测定氧化还原稳定性的各种分析是本领域已知且可获得的。这些中的任一种可以用来测定本发明的肽抑制剂的氧化还原稳定性。

[0114] 在某些实施方案中, 本发明提供多种在体外或体内与IL-23R结合或缔合以破坏或阻断IL-23和IL-23R之间的结合的肽抑制剂。在某些实施方案中, 肽抑制剂结合和/或抑制人IL-23R。在某些实施方案中, 肽抑制剂结合和/或抑制人和啮齿类的IL-23R。在某些实施方案中, 肽抑制剂结合和/或抑制人和大鼠的IL-23R。在具体实施方案中, 肽抑制剂将大鼠的IL-23R抑制至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%, 以及它们结合或抑制人IL-23R, 例如, 如通过本文所描述的分析所测定的。在某些实施方案中, 与小鼠IL-23R相比, 肽抑制剂优先结合和/或抑制人和/或大鼠IL-23R。在具体实施方案中, 与小鼠IL-23R相比, 肽抑制剂优先与大鼠IL-23R结合。在具体实施方案中, 与小鼠IL-23R相比, 肽抑制剂优先与人IL-23R结合。在某些实施方案中, 肽抑制剂与小鼠IL-23R的结合小于75%的、小于50%的、小于40%的、小于30%的、小于20%的或小于10%的同一肽抑制剂与人IL-23R和/或大鼠IL-23R结合。在与小鼠IL-23R相比优先结合和/或抑制人IL-23R和/或大鼠IL-23R的肽抑制剂的某些实施方案中, 肽抑制剂与被存在于小鼠IL-23R但不存在于人IL-23R或大鼠IL-23的另外氨基酸的存在破坏的IL-23R区域结合。在一个实施方案中, 存在于小鼠IL-23R中的另外氨基酸处于对应于小鼠IL23R蛋白的约氨基酸残基315至约氨基酸残

基340的区域中,例如,氨基酸区域NWQPWSSPFVHQTSQETGKR (SEQ ID NO:261)。在具体实施方案中,肽抑制剂与约氨基酸230至约氨基酸残基370的人IL-23R的区域结合。

[0115] 在某些实施方案中,肽抑制剂在口服施用后显示GI限制性定位。在具体实施方案中,大于50%、大于60%、大于70%、大于80%或大于90%的经口服施用的肽抑制剂被定位至胃肠器官和组织。在具体实施方案中,经口服施用的肽抑制剂的血浆水平小于20%的、小于10%的、小于5%的、小于2%的、小于1%的或小于0.5%的存在于小肠粘膜、结肠粘膜或近侧结肠中的肽抑制剂水平。

[0116] 本发明的各种肽抑制剂可以仅由天然氨基酸构成。可选地,肽抑制剂可以包含非天然氨基酸,所述非天然氨基酸包括但不限于修饰的氨基酸。在某些实施方案中,修饰的氨基酸包括经化学修饰以包含未天然存在于氨基酸上的基团或化学部分的天然氨基酸。本发明的肽抑制剂可以另外包含一个或多个D-氨基酸。更进一步,本发明的肽抑制剂可以包含氨基酸类似物。

[0117] 在某些实施方案中,本发明的肽抑制剂包含一个或多个修饰的或非自然的氨基酸。例如,在某些实施方案中,肽抑制剂包含以下的一个或多个:Dab、Dap、Pen、Sarc、Cit、Cav、hLeu、2-Nal、D-1-Nal、D-2-Nal、Phe (4-OMe)、 β hTrp、 α -MePhe、 α -MeTyr、 α -MeTrp、 β -Hphe、Phe (4-CF₃)、2-2-茚满、1-1-茚满、环丁基、 β -hPhe、Gla、Phe (4-NH₂)、hPhe、1-Nal、Nle、高氨基酸、D-氨基酸、4,4' - 联苯丙氨酸(Bip)、环丁基-Ala、hCha、 β hPhe、 β Glu、Phe (4-胍基)、Phe [4- (2-氨基乙氧基)]、Phe [4- (2-乙酰氨基乙氧基)]、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-Me)、Tyr (Bz1) 或Tyr (Me)、Phe (3,4-二F₂)、Phe (3,4-C1₂)、Phe (3-Me)、Phe [4- (2-氨基乙氧基)]、Phe [4- (2-乙酰氨基乙氧基)]、Phe (Br)、Phe (4-CONH₂)、Phe (C1)、Phe (4-CN)、Phe (4-胍基)、Phe (4-Me)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-N3)、Tyr、Tyr (Bz1) 或Tyr (Me)、Phe (3,4-二甲氧基)、5-羟基Trp、Phe (3,4-C1₂)、Tyr (3-tBu)、以及各种N-甲基化氨基酸和 α -甲基氨基酸。在本发明的一些实施方案中,肽抑制剂包含表1A中所示的一个或多个非天然氨基酸。本领域技术人员理解另外修饰的或非自然的氨基酸,以及用修饰的或非自然的氨基酸对天然氨基酸进行的多个其它取代可以实现类似的期望结果,并且此类取代在本发明的教导和精神内。在某些实施方案中,本发明的肽抑制剂包括本文所描述的那些肽抑制剂中的任一种,其包括但不限于包含本文的任一表中所示的氨基酸序列或肽抑制剂结构的肽抑制剂中的任一种,所述表包括表3A - 3H、表4A、表4B、表5A - 5C、表6或表7-18或者附图,其中一个或多个残基被修饰的或非自然的氨基酸取代。

[0118] 本发明还包括处于游离或盐形式的本文所描述的任意肽抑制剂。因此,本文所描述的任意肽抑制剂的实施方案(及其用途的相关方法)包括肽抑制剂的药学可接受的盐。

[0119] 本发明还包括本文所描述的任意肽抑制剂的变体,其包括但不限于包含在表3A - 3H、表4A、表4B、表5A - 5C、表6或表7-18中的任一个中所示的序列的那些中的任一种,其中一个或多个L-氨基酸残基被所述氨基酸残基的D同分异构形式取代,例如,L-Ala被D-Ala取代。

[0120] 在本文所描述的肽抑制剂的具体实施方案中,它们包含一个或多个非自然或非天然氨基酸残基。

[0121] 本发明还包括连接接头部分的本文所描述的任意肽单体抑制剂,所述接头部分包括本文所描述的任意特异性接头部分。在具体实施方案中,接头与N-端或C-端氨基酸连接,

而在其它实施方案中,接头与内部氨基酸连接。在具体实施方案中,接头与两个内部氨基酸连接,例如,形成二聚体的两个单体亚基的每个中的内部氨基酸。在本发明的一些实施方案中,肽抑制剂与表2A或2B中所示的一个或多个接头部分连接。

[0122] 本发明还包括包含与本文所描述的肽抑制剂具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的序列同一性的肽单体亚基的肽。

[0123] 在某些实施方案中,本发明的肽抑制剂或肽抑制剂的单体亚基包含以下、基本上由以下组成或由以下组成:7至35个氨基酸残基、8至35个氨基酸残基、9至35个氨基酸残基、10至35个氨基酸残基、7至25个氨基酸残基、8至25个氨基酸残基、9至25个氨基酸残基、10至25个氨基酸残基、7至20个氨基酸残基、8至20个氨基酸残基、9至20个氨基酸残基、10至20个氨基酸残基、7至18个氨基酸残基、8至18个氨基酸残基、9至18个氨基酸残基或10至18个氨基酸残基、以及任选地,一个或多个另外的非氨基酸部分,如缀合的化学部分,例如,PEG或接头部分。在具体实施方案中,本发明的肽抑制剂(或其单体亚基)(包括但不限于式I、式II、式III、式IV、式V或式VI的任何实施方案中的那些)大于10个氨基酸、大于12个氨基酸、大于15个氨基酸、大于20个氨基酸、大于25个氨基酸、大于30个氨基酸或大于35个氨基酸,例如,为35至50个氨基酸。在某些实施方案中,肽抑制剂(或其单体亚基)小于50个氨基酸、小于35个氨基酸、小于30个氨基酸、小于25个氨基酸、小于20个氨基酸、小于15个氨基酸、小于12个氨基酸或小于10个氨基酸。在具体实施方案中,肽抑制剂(或肽单体抑制剂)的单体亚基包含以下或由以下组成:7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个或35个氨基酸残基。在具体实施方案中,本发明的肽抑制剂的单体亚基包含以下或由以下组成:10至18个氨基酸残基以及,任选地,一个或多个另外的非氨基酸部分,如缀合的化学部分,例如,PEG或接头部分。在不同的实施方案中,单体亚基包含以下或由以下组成:7至35个氨基酸残基、7至20个氨基酸残基、8至20个氨基酸残基、9至20个氨基酸残基、10至20个氨基酸残基、8至18个氨基酸残基、8至19个氨基酸残基、8至18个氨基酸残基、9至18个氨基酸残基或10至18个氨基酸残基。在本文所描述的各式中任一者的具体实施方案中,X包含以下或由以下组成:7至35个氨基酸残基、8至35个氨基酸残基、9至35个氨基酸残基、10至35个氨基酸残基、7至25个氨基酸残基、8至25个氨基酸残基、9至25个氨基酸残基、10至25个氨基酸残基、7至18个氨基酸残基、8至18个氨基酸残基、9至18个氨基酸残基或10至18个氨基酸残基。

[0124] 本文所描述的某些示例性肽抑制剂包含12个或更多个氨基酸残基。然而,本发明还包括包含本文所描述的任意肽序列的片段的肽抑制剂,其包括具有7个、8个、9个、10个或11个氨基酸残基的肽抑制剂。例如,本发明的肽抑制剂包括包含以下或由以下组成的肽:X4-X9、X4-X10、X4-X11、X4-X12、X4-X13、X4-X14、X4-X15或X4-X16。在具体实施方案中,本发明包括具有本文所描述的任意序列的肽抑制剂,其包括但不限于在Ix、Ia-It、IIa-IIId、IIIa-IIIe、Iva、IVb、V或VI或者本文所提供的任意表中所示的那些,其中X10、X11、X12、X13、X14、X15或X16中的一个或多个不存在。在具体实施方案中,X13、X14、X15或X16中的一个或多个不存在。

[0125] 在本发明的具体实施方案中,肽抑制剂或其X区不存在于抗体中。在具体实施方案中,肽抑制剂或其X区不存在于抗体的V_H或V_L区内。

[0126] 在本文所描述的肽抑制剂的具体实施方案中,它们包含一个或多个非自然或非天然氨基酸残基。

[0127] 在具体实施方案中,本发明的肽抑制剂经由环酰胺键、二硫键或硫醚键环化。在具体实施方案中,所述键是肽抑制剂或其单体亚基内的两个氨基酸残基之间的分子内键。

[0128] 肽抑制剂

[0129] 本发明的肽抑制剂包括具有本文所描述的任何氨基酸序列的肽、具有本文所描述的任何结构的化合物(包括包含本文所描述的任何肽序列的化合物),以及任何这样的肽和化合物的二聚体。本发明的肽抑制剂包括在X4和X9之间不具有键的肽以及在X4和X9之间具有键的肽,例如,在X4和X9之间引入交联之前和之后。本发明的示例性肽包含任何附表、实施例和附图中所描述的氨基酸序列或结构。

[0130] 在某些实施方案中,本发明包括白细胞介素-23受体的肽抑制剂或者其药学可接受的盐或溶剂化物,其中肽抑制剂包含式(Xa)的氨基酸序列:

[0131] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (Xa)

[0132] 其中

[0133] X1为任意氨基酸或者不存在;

[0134] X2为任意氨基酸或者不存在;

[0135] X3为任意氨基酸或者不存在;

[0136] X4为能够与X9形成键的任意氨基酸或者化学部分;

[0137] X5为任意氨基酸;

[0138] X6为任意氨基酸;

[0139] X7为任意氨基酸;

[0140] X8为任意氨基酸;

[0141] X9为能够与X4形成键的任意氨基酸或者化学部分;

[0142] X10为任意氨基酸;

[0143] X11为任意氨基酸;

[0144] X12为任意氨基酸;

[0145] X13为任意氨基酸;

[0146] X14为任意氨基酸;

[0147] X15为任意氨基酸,

[0148] X16为任意氨基酸或者不存在;

[0149] X17为任意氨基酸或者不存在;

[0150] X18为任意氨基酸或者不存在;

[0151] X19为任意氨基酸或者不存在;以及

[0152] X20为任意氨基酸或者不存在,

[0153] 其中X4和X9能够彼此形成键。在具体实施方案中,所述键为二硫键、硫醚键、内酰胺键、三唑环、硒醚键、二硒键或烯烃键。在某些实施方案中,肽抑制剂经由X4和X9之间的键环化。在某些实施方案中,肽抑制剂抑制白细胞介素-23(IL-23)与IL-23受体的结合。在具体实施方案中,当X4不为氨基酸时,则X1、X2和X3不存在。

- [0154] 在式Xa的肽抑制剂的一个实施方案中，
- [0155] X1不存在；
- [0156] X2不存在；
- [0157] X3为Glu、D-Glu、Arg、(D) Arg、Phe、(D) Phe、2-Nal、Thr、Leu、(D) Gln或者不存在；
- [0158] X4为Cys、Abu或Pen；
- [0159] X5为Ala、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac) 、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn、Gln、Arg、Ser或Thr；
- [0160] X6为Asp或Thr；
- [0161] X7为Trp或6-氯-Trp；
- [0162] X8为Glu、Gln或Val；
- [0163] X9为Cys、Abu或Pen；
- [0164] X10为2-Nal、Phe类似物、Tyr或Tyr类似物，其中在具体实施方案中，X10为2-Nal、Phe (3,4-二F₂) 、Phe (3,4-Cl₂) 、Phe (3-Me) 、Phe [4- (2-氨基乙氧基)] 、Phe [4- (2-乙酰氨基乙氧基)] 、Phe (Br) 、Phe (4-COH₂) 、Phe (Cl) 、Phe (4-CN) 、Phe (4-胍基) 、Phe (4-Me) 、Phe (4-NH₂) 、Phe (4-N3) 、Tyr、Tyr (Bz1) 或Tyr (Me) ；
- [0165] X11为1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-二甲氧基) 、5-羟基Trp、Phe (3,4-Cl₂) 、Trp或Tyr (3-tBu) ；
- [0166] X12为3-Pal、Acpc、Acbc、Acvc、Achc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac) 、 α -MeLeu、 α - α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cav、Cha、Cit、Cpa、D-Asn、Glu、His、hLeu、hArg、Lys、Leu、Octgly、Orn、哌啶、Arg、Ser、Thr或THP；
- [0167] X13为Cit、Asp、Dab、Dap、Phe、His、Dap (Peg2-Ac) 、Dap (焦戊二酸) 、Glu、hArg、Lys、Lys (Ac) 、Lys (苯甲酸) 、Lys (戊二酸) 、Lys (IVA) 、Lys (Peg4-异Glu-Palm) 、Lys (焦戊二酸) 、Lys-琥珀酸、Asn、Orn、Gln、Arg、Thr或Val；
- [0168] X14为Asp、Dab (Ac) 、Dap (Ac) 、Phe、His、Lys (Ac) 、Met、Asn (异丁基) 、Gln、Arg、Tyr或Asp (1,4-二氨基丁烷) ；
- [0169] X15为Ala、 β Ala、Glu、Gly、Asn、Gln、Arg或Ser，
- [0170] X16为任意氨基酸或者不存在；
- [0171] X17为任意氨基酸或者不存在；
- [0172] X18为任意氨基酸或者不存在；
- [0173] X19为任意氨基酸或者不存在；以及
- [0174] X20为任意氨基酸或者不存在。
- [0175] 在某些实施方案中，X3不存在。在具体实施方案中，X16、X17、X18、X19和X20不存在。在具体实施方案中，X4和X9均为Cys，并且X4和X9经由二硫键连接。在具体实施方案中，X4为Abu，以及X9为Pen，并且X4和X9经由硫醚键连接。在具体实施方案中，X4为Abu，以及X9为Cys，并且X4和X9经由硫醚键连接。
- [0176] 在式Xa的肽抑制剂的另一实施方案中，
- [0177] X1不存在；
- [0178] X2不存在；
- [0179] X3为Glu、D-Glu、Arg、(D) Arg、Phe、(D) Phe、2-Nal、Thr、Leu、(D) Gln或者不存在；

- [0180] X4为Cys、Abu或Pen；
- [0181] X5为Ala、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac) 、Gly、Lys、Asn、Orn、Gln、Arg、Ser或Thr；
- [0182] X6为Asp或Thr；
- [0183] X7为Trp或6-氯-Trp；
- [0184] X8为Gln或Val；
- [0185] X9为Cys、Abu或Pen；
- [0186] X10为2-Nal、Phe类似物、Tyr或Tyr类似物，其中在具体实施方案中，X10为2-Nal、Phe (3,4-二F₂) 、Phe (3-Me) 、Phe [4- (2-氨基乙氧基)] 、Phe [4- (2-乙酰氨基乙氧基)] 、Phe (Br) 、Phe (4-CONH₂) 、Phe (4-Cl) 、Phe (4-CN) 、Phe (4-胍基) 、Phe (4-Me) 、Phe (4-NH₂) 、Phe (4-N₃) 、Tyr、Tyr (Bz1) 或Tyr (Me) ；
- [0187] X11为1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-二甲氧基) 、5-羟基Trp、Phe (3,4-Cl₂) 、Trp或Tyr (3-tBu) ；
- [0188] X12为3-Pal、Acpc、Acbc、Acvc、Achc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac) 、 α -MeLeu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cav、Cha、Cit、Cpa、D-Asn、His、hLeu、hArg、Lys、Leu、Octgly、Orn、4-氨基-4-羧基-哌啶或THP；
- [0189] X13为Cit、Asp、Dab、Dap、Phe、His、Dap (Peg2-Ac) 、Dap (焦戊二酸) 、Glu、hArg、Lys、Lys (Ac) 、Lys (苯甲酸) 、Lys (戊二酸) 、Lys (IVA) 、Lys (Peg4-异Glu-Palm) 、Lys (焦戊二酸) 、Lys-琥珀酸、Asn、Orn、Gln、Arg、Thr或Val；
- [0190] X14为Dab (Ac) 、Dap (Ac) 、Phe、His、Lys (Ac) 、Met、Asn、Gln、Arg或Tyr；
- [0191] X15为Ala、 β Ala、Gly、Asn、Gln或Ser，
- [0192] X16为任意氨基酸或者不存在；
- [0193] X17为任意氨基酸或者不存在；
- [0194] X18为任意氨基酸或者不存在；
- [0195] X19为任意氨基酸或者不存在；以及
- [0196] X20为任意氨基酸或者不存在。
- [0197] 在一些实施方案中，X3不存在。在具体实施方案中，X16、X17、X18、X19和X20不存在。在具体实施方案中，X4和X9为Cys，并且X4和X9经由二硫键连接。在具体实施方案中，X4为Abu，以及X9为Pen，并且X4和X9经由硫醚键连接。在具体实施方案中，X4为Abu，以及X9为Cys，并且X4和X9经由硫醚键连接。
- [0198] 在式Xa的肽抑制剂的另一实施方案中，
- [0199] X1不存在；
- [0200] X2不存在；
- [0201] X3为Glu、D-Glu、Arg、(D) Arg、Phe、(D) Phe、2-Nal、Thr、Leu、(D) Gln或者不存在；
- [0202] X4为Cys、Abu或Pen；
- [0203] X5为Dap、Dap (Ac) 、Gly、Lys、Gln、Arg、Ser、Thr或Asn；
- [0204] X6为Thr；
- [0205] X7为Trp或6-氯-Trp；
- [0206] X8为Gln；

- [0207] X9为Cys、Abu或Pen；
- [0208] X10为2-Nal、Phe类似物、Tyr或Tyr类似物，其中在具体实施方案中，X10为2-Nal、Phe (3-Me)、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe [4-(2-乙酰氨基乙氧基)]、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-Me)、Phe (4-NH₂)、Tyr、Tyr (Bz1) 或 Tyr (Me)；
- [0209] X11为1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-二甲氧基)、Phe (3,4-Cl₂) 或 Trp；
- [0210] X12为Acpc、Acbc、Acvc、Achc、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -MeLeu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、hLeu、Lys、Leu、Arg或THP；
- [0211] X13为Cit、Asp、Dap、Dap (Peg2-Ac)、Dap (焦戊二酸)、Glu、hArg、Lys、Lys (Ac)、Lys (苯甲酸)、Lys (戊二酸)、Lys (IVA)、Lys (Peg4-异Glu-Palm)、Lys (焦戊二酸)、Lys (琥珀酸)、Asn、Orn、Gln、Arg或Val；
- [0212] X14为Dab (Ac)、Dap (Ac)、His、Lys (Ac)、Asn、Gln或Tyr；
- [0213] X15为Ala、 β Ala、Gly、Asn、Gln或Ser，
- [0214] X16为任意氨基酸或者不存在；
- [0215] X17为任意氨基酸或者不存在；
- [0216] X18为任意氨基酸或者不存在；
- [0217] X19为任意氨基酸或者不存在；以及
- [0218] X20为任意氨基酸或者不存在。
- [0219] 在一些实施方案中，X3不存在。在具体实施方案中，X16、X17、X18、X19和X20不存在。在具体实施方案中，X4和X9均为Cys，并且X4和X9经由二硫键连接。在具体实施方案中，X4为Abu，以及X9为Pen，并且X4和X9经由硫醚键连接。在具体实施方案中，X4为Abu，以及X9为Cys，并且X4和X9经由硫醚键连接。
- [0220] 在式Xa的肽抑制剂的另一实施方案中，
- [0221] X1不存在；
- [0222] X2不存在；
- [0223] X3为Glu、D-Glu、Arg、(D) Arg、Phe、(D) Phe、2-Nal、Thr、Leu、(D) Gln或者不存在；
- [0224] X4为Cys、Abu或Pen；
- [0225] X5为Dap、Dap (Ac)、Gln、Ser、Thr或Asn；
- [0226] X6为Thr；
- [0227] X7为Trp；
- [0228] X8为Gln；
- [0229] X9为Cys、Abu或Pen；
- [0230] X10为Phe类似物、Tyr或Tyr类似物，其中在具体实施方案中，X10为Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe [4-(2-乙酰氨基乙氧基)]、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-Me)、Tyr、Tyr (Bz1) 或 Tyr (Me)；
- [0231] X11为2-Nal或Trp；
- [0232] X12为Acpc、Acbc、Acvc、Achc、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -MeLeu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、hLeu、Leu或THP；
- [0233] X13为Cit、Asp、Glu、Lys、Lys (Ac)、Asn或Gln；
- [0234] X14为Dab (Ac)、Asn或His；

[0235] X15为Ala、 β Ala、Gly、Asn或Gln；

[0236] X16为任意氨基酸或者不存在；

[0237] X17为任意氨基酸或者不存在；

[0238] X18为任意氨基酸或者不存在；

[0239] X19为任意氨基酸或者不存在；以及

[0240] X20为任意氨基酸或者不存在。

[0241] 在一些实施方案中，X3不存在。在具体实施方案中，X16、X17、X18、X19和X20不存在。在具体实施方案中，X4和X9均为Cys，并且X4和X9经由二硫键连接。在具体实施方案中，X4为Abu，以及X9为Pen，并且X4和X9经由硫醚键连接。在具体实施方案中，X4为Abu，以及X9为Cys，并且X4和X9经由硫醚键连接。

[0242] 在具体实施方案中，肽抑制剂包含本文所描述的各式中的任一个，例如，Ia-It、IIa-IIId、IIIa-IIIe或IV中所示的氨基酸序列。

[0243] 在某些实施方案中，本发明包括白细胞介素-23受体的肽抑制剂或者其药学可接受的盐或溶剂化物，其中肽抑制剂具有式I的结构：

[0244] R^1-X-R^2 (I)

[0245] 其中 R^1 为键、氢、C1-C6烷基、C6-C12芳基、C6-C12芳基C1-C6烷基、C1-C20烷酰基，并且包括任何前述的单独的聚乙二醇化形式或任何前述的作为间隔子的聚乙二醇化形式；

[0246] R^2 为键、OH或 NH_2 ；以及

[0247] X为氨基酸序列，例如，包含7至35个氨基酸残基的氨基酸。在某些实施方案中， R^2 为OH或 NH_2 。

[0248] 在某些实施方案中，X包含式Xa的序列。

[0249] 在式(I)的具体实施方案中，X包含式Ia的序列：

[0250] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (Ia)

[0251] 其中

[0252] X1为任意氨基酸或者不存在；

[0253] X2为任意氨基酸或者不存在；

[0254] X3为任意氨基酸或者不存在；

[0255] X4为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Met、Glu、Asp、Lys、0rn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Sec、2-氯甲基苯甲酸、巯基丙酸、巯基丁酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸、3-氯-异丁酸、Abu、 β -叠氮基-Ala-OH、炔丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸、2-(5'-己烯基)甘氨酸或不存在；

[0256] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、 α -Me0rn、 α -MeSer、CitDap、Dab、Dap(Ac)、Gly、Lys、Asn、N-Me-Gln、N-Me-Arg、0rn或Gln，

[0257] X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe；

[0258] X8为Val、Gln、Glu或Lys；

[0259] X9为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Glu、Lys、0rn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、

D-Asp、D-Glu、D-Lys、Asp、Leu、Val、Phe、Ser、Sec、Abu、 β -叠氮基-Ala-0H、炔丙基甘氨酸、2-2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸或2-(5'-己烯基)甘氨酸；

[0260] X10为Tyr、Phe、Phe(3,4-F₂)、Phe(3,4-Cl₂)、F(3-Me)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]、Phe(4-Br)、Phe(4-CO NH₂)、Phe(4-Cl)、Phe(4-CN)、Phe(4-胍基)、Phe(4-Me)、Phe(4-NH₂)、Phe(4-0Me)、Phe(4-OBz1)或Tyr；

[0261] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe(3,4-0Me₂)5-羟基-Trp、Phe(3,4-Cl₂)或Tyr(3-t-Bu)

[0262] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His或Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala、叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys(Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D)Asn、Glu、hArg或Lys；

[0263] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla、Aib、Lys(Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln；

[0264] X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys(Ac)、His；Dap(Ac)、Dab(Ac)或Asp；

[0265] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn；

[0266] X16为任意氨基酸或者不存在；

[0267] X17为任意氨基酸或者不存在；

[0268] X18为任意氨基酸或者不存在；

[0269] X19为任意氨基酸或者不存在；以及

[0270] X20为任意氨基酸或者不存在。

[0271] 在Ia的具体实施方案中：X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc；X10为Tyr或Phe；X11为Trp、1-Nal或2-Nal；X12为His、Phe、Arg、N-Me-His或Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla或Aib；X14为Phe、Tyr或 β hPhe；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc；X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba或不存在；以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

[0272] 在具体实施方案中，X4是存在的。

[0273] 在某些实施方案中，肽抑制剂是环化的。

[0274] 在某些实施方案中，肽抑制剂是线性的或不是环化的。

[0275] 在某些实施方案中，肽抑制剂是环化的或者在X4和X9之间含有分子内键。

[0276] 在式I的某些实施方案中，X包含式Ib的序列：

[0277] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20(Ib)，

[0278] 其中：

[0279] X1为任意氨基酸或者不存在；

[0280] X2为任意氨基酸或者不存在；

[0281] X3为任意氨基酸或者不存在；

[0282] X4为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Glu、Asp、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Sec、2-氯甲基苯甲酸、巯基丙酸、巯基丁酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸、3-氯-异丁酸、Abu、 β -叠氮基-Ala-0H、炔丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨

酸、2-2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸、2-(5'-己烯基)甘氨酸或不存在；

[0283] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、 α -MeOrn、 α -MeSer、CitDap、Dab、Dap(Ac)、Gly、Lys、Asn、N-Me-Gln、N-Me-Arg、Orn或Gln；

[0284] X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe；

[0285] X8为Val、Gln、Glu或Lys；

[0286] X9为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Glu、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Asp、Sec、Abu、 β -叠氮基-Ala-OH、炔丙基甘氨酸、2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸或2-(5'-己烯基)甘氨酸；

[0287] X10为Tyr、Phe、Phe(3,4-F₂)、Phe(3,4-Cl₂)、F(3-Me)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]、Phe(4-Br)、Phe(4-CO NH₂)、Phe(4-Cl)、Phe(4-CN)、Phe(4-胍基)、Phe(4-Me)、Phe(4-NH₂)、Phe(4-N₃)、Phe(4-OMe)、Phe(4-OBz1)或Tyr；

[0288] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe(3,4-OMe)₂5-羟基-Trp、Phe(3,4-Cl₂)、Tyr(3-t-Bu)；

[0289] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala、叔丁基-Gly4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys(Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D)Asn、Glu、hArg或Lys；

[0290] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAlaAib、Lys(Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln；

[0291] X14为Phe、Tyr或 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys(Ac)、His、Dap(Ac)、Dab(Ac)或Asp；

[0292] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn；

[0293] X16为任意氨基酸或者不存在；

[0294] X17为任意氨基酸或者不存在；

[0295] X18为任意氨基酸或者不存在；

[0296] X19为任意氨基酸或者不存在；以及

[0297] X20为任意氨基酸或者不存在。

[0298] 在Ib的具体实施方案中：X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc；X10为Tyr或Phe；X11为Trp、1-Nal或2-Nal；X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla或Aib；X14为Phe、Tyr或 β hPhe；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc；X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba或不存在；以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

[0299] 在具体实施方案中，X4是存在的。

[0300] 在某些实施方案中，肽抑制剂是环化的。

[0301] 在某些实施方案中，肽抑制剂是线性的或者不是环化的。

[0302] 在某些实施方案中，肽抑制剂是环化的或者在X4和X9之间含有分子内键。

[0303] 在式I的某些实施方案中，X包含式Ic的序列：

[0304] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-Y-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

- [0305] (Ic)
- [0306] 其中
- [0307] X1为任意氨基酸或者不存在；
- [0308] X2为任意氨基酸或者不存在；
- [0309] X3为任意氨基酸或者不存在；
- [0310] X4为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Met、Glu、Asp、Lys、0rn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Sec、2-氯甲基苯甲酸、巯基丙酸、巯基丁酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸、3-氯-异丁酸、Abu、 β -叠氮基-Ala-OH、炔丙基甘氨酸、2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸、2-(5'-己烯基)甘氨酸或不存在；
- [0311] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、 α -Me0rn、 α -MeSer、CitDap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-Me-Gln、N-Me-Arg、0rn或Gln；
- [0312] X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe；
- [0313] X8为Val、Gln、Glu或Lys；
- [0314] X9为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Glu、Lys、0rn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Asp、Sec、Abu、 β -叠氮基-Ala-OH、炔丙基甘氨酸、2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸或2-(5'-己烯基)甘氨酸；
- [0315] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-0Me₂)、5-羟基-Trp、Phe (3,4-C1₂) 或Tyr (3-t-Bu)；
- [0316] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala、叔丁基-Gly；4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -Me0rn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D) Asn、Glu、hArg或Lys；
- [0317] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla或Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、0rn或Gln；
- [0318] X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His；Dap (Ac)、Dab (Ac) 或Asp；
- [0319] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn；
- [0320] X16为任意氨基酸或者不存在；
- [0321] X17为任意氨基酸或者不存在；
- [0322] X18为任意氨基酸或者不存在；
- [0323] X19为任意氨基酸或者不存在；以及
- [0324] X20为任意氨基酸或者不存在。
- [0325] 在Ic的具体实施方案中，X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc；X11为Trp、1-Nal或2-Nal；X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla或Aib；X14为Phe、Tyr或 β hPhe；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc；X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba或不存在；以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。
- [0326] 在具体实施方案中，X4是存在的。

- [0327] 在某些实施方案中,肽抑制剂是环化的。
- [0328] 在某些实施方案中,肽抑制剂是线性的或者不是环化的。
- [0329] 在某些实施方案中,肽抑制剂是环化的或者在X4和X9之间含有分子内键。
- [0330] 在式I的某些实施方案中,X包含式Id的序列:
- [0331] X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20
- [0332] (Id)
- [0333] 其中
- [0334] X1为任意氨基酸或者不存在;
- [0335] X2为任意氨基酸或者不存在;
- [0336] X3为任意氨基酸或者不存在;
- [0337] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、 α -MeOrn、 α -MeSer、CitDap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-Me-Gln、N-Me-Arg、Orn或Gln;
- [0338] X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe;
- [0339] X8为Val、Gln、Glu或Lys;
- [0340] X10为Tyr、Phe、Phe (3,4-F₂)、Phe (3,4-C1₂)、F (3-Me)、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe [4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]、Phe (4-Br)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-C1)、Phe (4-CN)、Phe (4-胍基)、Phe (4-Me)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-N₃)、Phe (4-OMe)、Phe (4-OBzl) 或Tyr;
- [0341] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe (3,4-C1₂)、Tyr (3-t-Bu) ;
- [0342] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala、叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D) Asn、Glu、hArg或Lys;
- [0343] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln;
- [0344] X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His、Dap (Ac)、Dab (Ac) 或Asp;
- [0345] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn;
- [0346] X16为任意氨基酸或者不存在;
- [0347] X17为任意氨基酸或者不存在;
- [0348] X18为任意氨基酸或者不存在;
- [0349] X19为任意氨基酸或者不存在;以及
- [0350] X20为任意氨基酸或者不存在,
- [0351] 其中X4和X9任选地通过分子内的二硫桥连接。
- [0352] 在Id的某些实施方案中:X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc;X10为Tyr或Phe;X11为Trp、1-Nal或2-Nal;X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly;X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla或Aib;X14为Phe、Tyr或 β hPhe;X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc;X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba或

不存在；以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

[0353] 在式I的某些实施方案中，X包含式Ie的序列：

[0354] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

[0355] (Ie)

[0356] 其中

[0357] X1为任意氨基酸或者不存在；

[0358] X2为任意氨基酸或者不存在；

[0359] X3为任意氨基酸或者不存在；

[0360] X4为Pen、hCys、D-Pen、D-Cys或D-hCys；

[0361] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、 α -MeOrn、 α -MeSer、CitDap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-Me-Gln、N-Me-Arg、Orn或Gln；

[0362] X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe；

[0363] X8为Val、Gln、Glu或Lys；

[0364] X9为Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys；

[0365] X10为Tyr、Phe、Phe (3,4-F₂)、Phe (3,4-C1₂)、F (3-Me)、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe [4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]、Phe (4-Br)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-C1)、Phe (4-CN)、Phe (4-胍基)、Phe (4-Me)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-N₃)、Phe (4-OMe)、Phe (4-OBzl) 或Tyr；

[0366] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe (3,4-C1₂) 或Tyr (3-t-Bu)；

[0367] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala、叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D) Asn、Glu、hArg或Lys；

[0368] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln；

[0369] X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His；Dap (Ac)、Dab (Ac) 或Asp；

[0370] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn；

[0371] X16为任意氨基酸或者不存在；

[0372] X17为任意氨基酸或者不存在；

[0373] X18为任意氨基酸或者不存在；

[0374] X19为任意氨基酸或者不存在；以及

[0375] X20为任意氨基酸或者不存在；

[0376] 其中X4和X9任选地通过分子内二硫桥连接。

[0377] 在Ie的某些实施方案中：X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc；X10为Tyr或Phe；X11为Trp、1-Nal或2-Nal；X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla或Aib；X14为Phe、Tyr或 β hPhe；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc；X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba或

不存在;以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

[0378] 在具体实施方案中,X4是存在的。

[0379] 在某些实施方案中,肽抑制剂是环化的。

[0380] 在某些实施方案中,肽抑制剂是线性的或者不是环化的。

[0381] 在某些实施方案中,肽抑制剂是环化的或者在X4和X9之间含有分子内键。

[0382] 在具体实施方案中,X4和X9均为Pen。

[0383] 在式I的某些实施方案中,X包含式If的序列:

[0384] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

[0385] (If)

[0386] 其中

[0387] X1为任意氨基酸或者不存在;

[0388] X2为任意氨基酸或者不存在;

[0389] X3为任意氨基酸或者不存在;

[0390] X4为Glu、Lys、0rn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys或Asp;

[0391] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、 α -Me0rn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac) 、Gly、Lys、Asn、N-Me-Gln、N-Me-Arg、0rn或Gln;

[0392] X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe;

[0393] X8为Val、Gln、Glu或Lys;

[0394] X9为Glu、Lys、0rn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys或Asp;

[0395] X10为Tyr、Phe、Phe (3,4-F2) 、Phe (3,4-C12) 、F (3-Me) 、Phe [4- (2-氨基乙氧基)] 、Phe [4- (2- (乙酰-氨基乙氧基)) 、Phe (4-Br) 、Phe (4-CONH2) 、Phe (4-C1) 、Phe (4-CN) 、Phe (4-胍基) 、Phe (4-Me) 、Phe (4-NH2) 、Phe (4-N₃) 、Phe (4-0Me) 、Phe (4-0Bz1) 或Tyr;

[0396] X11为Trp、1-Na1、2-Na1、Phe (3,4-0Me₂) 、5-羟基-Trp、Phe (3,4-C1₂) 或Tyr (3-t-Bu) ;

[0397] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac) 、 α -Me-Leu、 α -Me0rn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D) Asn、Glu、hArg或Lys;

[0398] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla、Aib、Lys (Ac) 、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、0rn或Gln;

[0399] X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac) 、His;Dap (Ac) 、Dab (Ac) 或Asp;

[0400] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn;

[0401] X16为任意氨基酸或者不存在;

[0402] X17为任意氨基酸或者不存在;

[0403] X18为任意氨基酸或者不存在;

[0404] X19为任意氨基酸或者不存在;以及

[0405] X20为任意氨基酸或者不存在,

[0406] 其中X4和X9任选地通过分子内键环化。

[0407] 在If的某些实施方案中:X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc;X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe;X8为Val、Gln、Glu或Lys;X9为Glu、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys或Asp;X10为Tyr或Phe;X11为Trp、1-Nal或2-Nal;X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly;X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla或Aib;X14为Phe、Tyr或 β hPhe;X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc;X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba或不存在;以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

[0408] 在某些实施方案中,分子内键是内酰胺键。

[0409] 在式I的某些实施方案中,X包含式Ig的序列:

[0410] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

[0411] (Ig)

[0412] 其中

[0413] X1为任意氨基酸或者不存在;

[0414] X2为任意氨基酸或者不存在;

[0415] X3为任意氨基酸或者不存在;

[0416] X4为 β -叠氮基-Ala-OH或炔丙基甘氨酸;

[0417] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln;

[0418] X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe;

[0419] X8为Val、Gln、Glu或Lys;

[0420] X9为 β -叠氮基-Ala-OH或炔丙基甘氨酸;

[0421] X10为Tyr、Phe、Phe (3,4-F₂)、Phe (3,4-Cl₂)、F (3-Me)、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe [4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]、Phe (4-Br)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-Cl)、Phe (4-CN)、Phe (4-胍基)、Phe (4-Me)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-N₃)、Phe (4-OMe)、Phe (4-OBzl)或Tyr;

[0422] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe (3,4-Cl₂)或Tyr (3-t-Bu);

[0423] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D) Asn、Glu、hArg或Lys;

[0424] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln;

[0425] X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His;Dap (Ac)、Dab (Ac)或Asp;

[0426] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn;

[0427] X16为任意氨基酸或者不存在;

[0428] X17为任意氨基酸或者不存在;

[0429] X18为任意氨基酸或者不存在;

[0430] X19为任意氨基酸或者不存在;以及

[0431] X20为任意氨基酸或者不存在,

[0432] 其中X4和X9任选地通过分子内的三唑环环化。

[0433] 在Ig的具体实施方案中:X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc;X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe;X8为Val、Gln、Glu或Lys;X9为 β -叠氮基-Ala-OH或炔丙基甘氨酸;X10为Tyr或Phe;X11为Trp、1-Nal或2-Nal;X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly;X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β -hAla或Aib;X14为Phe、Tyr或 β -hPhe;X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc;X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β -hAla、Gaba或不存在;以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

[0434] 在式I的某些实施方案中,X包含式Ih的序列:

[0435] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-Y-X11-H-X13-F-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (SEQ ID NO:1111)

[0436] (Ih)

[0437] 其中

[0438] X1为任意氨基酸或者不存在;

[0439] X2为任意氨基酸或者不存在;

[0440] X3为任意氨基酸或者不存在;

[0441] X4为2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸或2-(5'-己烯基)甘氨酸;

[0442] X5为Ala、Arg、Sarc、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln;

[0443] X6为Asp、Thr或Asn;

[0444] X8为Val、Gln或Glu;

[0445] X9为2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸或2-(5'-己烯基)甘氨酸;

[0446] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe (3,4-Cl₂)或Tyr (3-t-Bu);

[0447] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β -hAla、Val、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln;

[0448] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn;

[0449] X16为任意氨基酸或者不存在;

[0450] X17为任意氨基酸或者不存在;

[0451] X18为任意氨基酸或者不存在;

[0452] X19为任意氨基酸或者不存在;以及

[0453] X20为任意氨基酸或者不存在,

[0454] 其中X4和X9任选地经由分子内的关环复分解反应(ring closing metathesis)环化以产生相应的烯烃。

[0455] 在Ih的具体实施方案中:X5为Ala、Arg或Sarc;X6为Asp、Thr或Asn;X11为Trp、1-

Nal或2-Nal;X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Val或Aib;X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc;X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba或不存在;以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

[0456] 在式I的某些实施方案中,X包含式Ii的序列:

[0457] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (Ii),

[0458] 其中:

[0459] X1为任意氨基酸或者不存在;

[0460] X2为任意氨基酸或者不存在;

[0461] X3为任意氨基酸或者不存在;

[0462] X4为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、2-氯甲基苯甲酸、巯基丙酸、巯基丁酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸或3-氯-异丁酸;

[0463] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln;

[0464] X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe;

[0465] X8为Val、Gln、Glu或Lys;

[0466] X9为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys或Abu;

[0467] X10为Tyr、Phe、Phe (3,4-F₂)、Phe (3,4-C1₂)、F (3-Me)、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe [4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]、Phe (4-Br)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-C1)、Phe (4-CN)、Phe (4-胍基)、Phe (4-Me)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-N₃)、Phe (4-OMe)、Phe (4-OBz1)或Tyr;

[0468] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe (3,4-C1₂)或Tyr (3-t-Bu);

[0469] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala、叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D) Asn、Glu、hArg或Lys;

[0470] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln;

[0471] X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His;Dap (Ac)、Dab (Ac)或Asp;

[0472] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn;

[0473] X16为任意氨基酸或者不存在;

[0474] X17为任意氨基酸或者不存在;

[0475] X18为任意氨基酸或者不存在;

[0476] X19为任意氨基酸或者不存在;以及

[0477] X20为任意氨基酸或者不存在,

[0478] 其中X4和X9任选地经由分子内硫醚键环化。

[0479] 在Ii的具体实施方案中:X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc;X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、

D-Thr、D-Asn或D-Phe；X10为Tyr或Phe；X11为Trp、1-Na1或2-Na1；X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla或Aib；X14为Phe、Tyr或 β hPhe；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc；X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba或不存在；以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

- [0480] 在式I的某些实施方案中，X包含式Ij的序列：
- [0481] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (Ij)，
- [0482] 其中：
- [0483] X1为任意氨基酸或者不存在；
- [0484] X2为任意氨基酸或者不存在；
- [0485] X3为任意氨基酸或者不存在；
- [0486] X4为Sec、2-氯甲基苯甲酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸、3-氯-异丁酸或Abu；
- [0487] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln；
- [0488] X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe；
- [0489] X8为Val、Gln、Glu或Lys；
- [0490] X9为Sec或Abu；
- [0491] X10为Tyr、Phe、Phe (3,4-F₂)、Phe (3,4-Cl₂)、F (3-Me)、Phe [4- (2-氨基乙氧基)]、Phe [4- (2-氨基乙氧基)、Phe [4- (2- (乙酰-氨基乙氧基)]、Phe (4-Br)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-Cl)、Phe (4-CN)、Phe (4-胍基)、Phe (4-Me)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-N₃)、Phe (4-OMe)、Phe (4-OBz1)或Tyr；
- [0492] X11为Trp、1-Na1、2-Na1、Phe (3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe (3,4-Cl₂)或Tyr (3-t-Bu)；
- [0493] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala、叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D) Asn、Glu、hArg或Lys；
- [0494] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln；
- [0495] X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His；Dap (Ac)、Dab (Ac)或Asp；
- [0496] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn；
- [0497] X16为任意氨基酸或者不存在；
- [0498] X17为任意氨基酸或者不存在；
- [0499] X18为任意氨基酸或者不存在；
- [0500] X19为任意氨基酸或者不存在；以及
- [0501] X20为任意氨基酸或者不存在，
- [0502] 其中X4和X9任选地经分子内的硫硒键或二硒键环化。

[0503] 在Ij的具体实施方案中:X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc;X10为Tyr或Phe;X11为Trp、1-Nal或2-Nal;X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly;X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla或Aib;X14为Phe、Tyr或 β hPhe;X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc;X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba或不存在;以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

[0504] 在式I的某些实施方案中,X包含式Ik的序列:

[0505] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20(Ik),

[0506] 其中

[0507] X1为任意氨基酸或者不存在;

[0508] X2为任意氨基酸或者不存在;

[0509] X3为任意氨基酸或者不存在;

[0510] X4为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Met、Glu、Asp、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys或者不存在;

[0511] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap(Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln;

[0512] X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe;

[0513] X8为Val、Gln、Glu或Lys;

[0514] X9为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Glu、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Asp、Leu、Val、Phe或Ser;

[0515] X10为Tyr、Phe、Phe(3,4-F₂)、Phe(3,4-Cl₂)、F(3-Me)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]、Phe(4-Br)、Phe(4-CONH₂)、Phe(4-Cl)、Phe(4-CN)、Phe(4-胍基)、Phe(4-Me)、Phe(4-NH₂)、Phe(4-N₃)、Phe(4-OMe)、Phe(4-OBz1)或Tyr;

[0516] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe(3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe(3,4-Cl₂)或Tyr(3-t-Bu);

[0517] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、D-His、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala、叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys(Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D)Asn、Glu、hArg或Lys;

[0518] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla、Aib、Lys(Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln;

[0519] X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys(Ac)、His;Dap(Ac)、Dab(Ac)或Asp或者不存在;

[0520] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn或者不存在;

[0521] X16为任意氨基酸或者不存在;

[0522] X17为任意氨基酸或者不存在;

[0523] X18为任意氨基酸或者不存在;

- [0524] X19为任意氨基酸或者不存在;以及
- [0525] X20为任意氨基酸或者不存在。
- [0526] 在Ik的具体实施方案中:X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc;X10为Tyr或Phe;X11为Trp、1-Nal或2-Nal;X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、D-His、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly;X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla、Aib或不存在;X14为Phe、Tyr、 β hPhe或不存在;X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc或不存在;X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba、Leu或不存在;以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。
- [0527] 在式I的某些实施方案中,X包含式I1的序列或由其组成:
- [0528] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20(I1),
- [0529] 其中
- [0530] X1为任意氨基酸或者不存在;
- [0531] X2为任意氨基酸或者不存在;
- [0532] X3为任意氨基酸或者不存在;
- [0533] X4为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Met、Glu、Asp、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys或不存在;
- [0534] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap(Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln;
- [0535] X6为Asp、Thr、Asn或Phe;
- [0536] X8为Val、Gln、Glu或Lys;
- [0537] X9为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Glu、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Asp、Leu、Val、Phe或Ser;
- [0538] X10为Tyr、Phe、Phe(3,4-F₂)、Phe(3,4-C1₂)、F(3-Me)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基))]、Phe(4-Br)、Phe(4-CONH₂)、Phe(4-C1)、Phe(4-CN)、Phe(4-胍基)、Phe(4-Me)、Phe(4-NH₂)、Phe(4-N₃)、Phe(4-OMe)、Phe(4-OBzl)或Tyr;
- [0539] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe(3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe(3,4-C1₂)或Tyr(3-t-Bu);
- [0540] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、D-His、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala、叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys(Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D)Asn、Glu、hArg或Lys;
- [0541] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla、Aib、Lys(Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln或者不存在;
- [0542] X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys(Ac)、His;Dap(Ac)、Dab(Ac)或Asp或者不存在;
- [0543] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn或者不存在;
- [0544] X16为任意氨基酸或者不存在;
- [0545] X17为任意氨基酸或者不存在;

[0546] X18为任意氨基酸或者不存在；

[0547] X19为任意氨基酸或者不存在；以及

[0548] X20为任意氨基酸或者不存在。

[0549] 在I1的具体实施方案中：X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib或Sarc；X10为Tyr或Phe；X11为Trp、1-Nal或2-Nal；X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、D-His、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Val、 β hAla、Aib或不存在；X14为Phe、Tyr、 β hPhe或不存在；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc或不存在；X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba、Leu或不存在；以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

[0550] 在某些实施方案中，X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln。在某些实施方案中，X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla或Aib。

[0551] 在某些实施方案中，X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His；Dap (Ac)、Dab (Ac)或Asp。在某些实施方案中，X14为Phe、Tyr或 β hPhe。

[0552] 在某些实施方案中，X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn。在某些实施方案中，X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc。

[0553] 在某些实施方案中，X12为 α 氨基酸，例如，4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Aib、 α -MeGly (二乙基)、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal。

[0554] 在某些实施方案中，X13是存在的。

[0555] 在某些实施方案中，X13和X14是存在的。

[0556] 在某些实施方案中，X13、X14和X15是存在的。

[0557] 在具体实施方案中，X4是存在的。

[0558] 在某些实施方案中，肽抑制剂是环化的。

[0559] 在某些实施方案中，肽抑制剂是线性的或者不是环化的。

[0560] 在某些实施方案中，肽抑制剂是环化的或在X4和X9之间含有分子内键。

[0561] 在式I的肽抑制剂的某些实施方案中，X包含式Im的序列或由其组成：

[0562] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-Y-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20
(Im)，

[0563] 其中

[0564] X1为任意氨基酸或者不存在；

[0565] X2为任意氨基酸或者不存在；

[0566] X3为任意氨基酸或者不存在；

[0567] X4为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Met、Glu、Asp、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys或者不存在；

[0568] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln；

[0569] X6为Asp、Thr、Asn或Phe；

[0570] X8为Val、Gln、Glu或Lys；

- [0571] X9为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Glu、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Asp、Leu、Val、Phe或Ser；
- [0572] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-OMe₂)；5-羟基-Trp、Phe (3,4-Cl₂) 或Tyr (3-t-Bu)；
- [0573] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、α-二乙基Gly、α-MeLys、α-MeLys (Ac)、α-Me-Leu、α-MeOrn、α-MeSer、α-MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D) Asn、Glu、hArg或Lys；
- [0574] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、βhAla、Val、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln或者不存在；
- [0575] X14为Phe、Tyr、βhPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His；Dap (Ac)、Dab (Ac) 或Asp或者不存在；
- [0576] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、β-Ala、Glu、Arg或Asn或者不存在；
- [0577] X16为任意氨基酸或者不存在；
- [0578] X17为任意氨基酸或者不存在；
- [0579] X18为任意氨基酸或者不存在；
- [0580] X19为任意氨基酸或者不存在；以及
- [0581] X20为任意氨基酸或者不存在。
- [0582] 在Im的某些实施方案中：X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib或Sarc；X11为Trp、1-Nal或2-Nal；X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、βhAla、Val、Aib或不存在；X14为Phe、Tyr、βhPhe或不存在；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc或不存在；X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、βhAla、Gaba或不存在；以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。
- [0583] 在某些实施方案中，X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、βhAla或Aib。在某些实施方案中，X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、βhAla、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln。
- [0584] 在某些实施方案中，X14为Phe、Tyr、βhPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His；Dap (Ac)、Dab (Ac) 或Asp。在某些实施方案中，X14为Phe、Tyr或βhPhe。
- [0585] 在某些实施方案中，X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc、β-Ala、Glu、Arg或Asn。在某些实施方案中，X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc。
- [0586] 在某些实施方案中，X12为α氨基酸，例如，4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Aib、α-MeGly (二乙基)、α-MeLys、α-MeLys (Ac)、α-Me-Leu、α-MeOrn、α-MeSer、α-MeVal。
- [0587] 在某些实施方案中，X13是存在的。
- [0588] 在某些实施方案中，X13和X14是存在的。
- [0589] 在某些实施方案中，X13、X14和X15是存在的。
- [0590] 在具体实施方案中，X14是存在的。
- [0591] 在某些实施方案中，肽抑制剂是环化的。
- [0592] 在某些实施方案中，肽抑制剂是线性的或者不是环化的。

- [0593] 在某些实施方案中,肽抑制剂是环化的或在X4和X9之间含有分子内键。
- [0594] 在式I的肽抑制剂的某些实施方案中,X包含式In的序列或由其组成:
- [0595] X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20
(In)
- [0596] 其中
- [0597] X1为任意氨基酸或者不存在;
- [0598] X2为任意氨基酸或者不存在;
- [0599] X3为任意氨基酸或者不存在;
- [0600] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、
Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln;
- [0601] X6为Asp、Thr、Asn或Phe;
- [0602] X8为Val、Gln、Glu或Lys;
- [0603] X10为Tyr、Phe、Phe (3,4-F₂)、Phe (3,4-Cl₂)、F (3-Me)、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、
Phe [4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]、Phe (4-Br)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-Cl)、Phe (4-CN)、Phe (4-
胍基)、Phe (4-Me)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-N₃)、Phe (4-OMe)、Phe (4-OBzl) 或Tyr;
- [0604] X11为Trp、1-Na1、2-Na1、Phe (3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe (3,4-Cl₂) 或Tyr (3-t-
Bu) ;
- [0605] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或
叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -
MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D) Asn、Glu、
hArg或Lys;
- [0606] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Val、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、
Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln或者不存在;
- [0607] X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His;Dap (Ac)、Dab (Ac) 或Asp或者不
存在;
- [0608] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn或者不存在;
- [0609] X16为任意氨基酸或者不存在;
- [0610] X17为任意氨基酸或者不存在;
- [0611] X18为任意氨基酸或者不存在;
- [0612] X19为任意氨基酸或者不存在;以及
- [0613] X20为任意氨基酸或者不存在,
- [0614] 其中X4位的Cys和X9位的Cys任选地通过二硫桥连接。
- [0615] 在In的某些实施方案中:X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、 α -
MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln;X10为
Tyr、Phe、Phe (3,4-F₂)、Phe (3,4-Cl₂)、F (3-Me)、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe [4-(2-(乙酰-
氨基乙氧基)]、Phe (4-Br)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-Cl)、Phe (4-CN)、Phe (4-胍基)、Phe (4-
Me)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-N₃)、Phe (4-OMe)、Phe (4-OBzl) 或Tyr;X11为Trp、1-Na1、2-Na1、Phe
(3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe (3,4-Cl₂) 或Tyr (3-t-Bu) ;X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val、
Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、

Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D) Asn、Glu、hArg或Lys；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Val、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln或者不存在；X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His；Dap (Ac)、Dab (Ac) 或Asp或者不存在；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn或者不存在；X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba或不存在；以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

[0616] 在某些实施方案中，X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln。在某些实施方案中，X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla或Aib。

[0617] 在某些实施方案中，X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His；Dap (Ac)、Dab (Ac) 或Asp。在某些实施方案中，X14为Phe、Tyr或 β hPhe。

[0618] 在某些实施方案中，X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn。在某些实施方案中，X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc。

[0619] 在某些实施方案中，X12为 α 氨基酸，例如，4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal。

[0620] 在某些实施方案中，X13是存在的。

[0621] 在某些实施方案中，X13和X14是存在的。

[0622] 在某些实施方案中，X13、X14和X15是存在的。

[0623] 在式I的肽抑制剂的某些实施方案中，X包含式I_o的序列或由其组成：

[0624] X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-Y-X11-H-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (I_o)
(SEQ ID NO:1112)

[0625] 其中

[0626] X1为任意氨基酸或者不存在；

[0627] X2为任意氨基酸或者不存在；

[0628] X3为任意氨基酸或者不存在；

[0629] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln；

[0630] X6为Asp、Thr、Asn或Phe；

[0631] X8为Val、Gln、Glu或Lys；

[0632] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe (3,4-Cl₂) 或Tyr (3-t-Bu)；

[0633] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Val、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln或者不存在；

[0634] X14为Phe、Tyr、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His；Dap (Ac)、Dab (Ac) 或Asp或者不存在；

[0635] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn或者不存在；

[0636] X16为任意氨基酸或者不存在；

[0637] X17为任意氨基酸或者不存在；

[0638] X18为任意氨基酸或者不存在；

[0639] X19为任意氨基酸或者不存在;以及

[0640] X20为任意氨基酸或者不存在;

[0641] 其中X4位的Cys和X9位的Cys任选地通过二硫桥连接。

[0642] 在Io的某些实施方案中:X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac) 、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln;X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-OMe₂) 、5-羟基-Trp、Phe (3,4-Cl₂) 或Tyr (3-t-Bu) ;X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Val、Aib、Lys (Ac) 、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn、Gln或不存在;X14为Phe、Tyr、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac) 、His;Dap (Ac) 、Dab (Ac) 、Asp或不存在;X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn或者不存在;X16为Asp、Glu、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba或不存在;以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

[0643] 在某些实施方案中,X12为 α 氨基酸,例如,4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac) 、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal。

[0644] 在某些实施方案中,X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Aib、Lys (Ac) 、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln。在某些实施方案中,X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla或Aib。

[0645] 在某些实施方案中,X14为Phe、Tyr、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac) 、His;Dap (Ac) 、Dab (Ac) 或Asp。在某些实施方案中,X14为Phe或Tyr。

[0646] 在某些实施方案中,X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn。在某些实施方案中,X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc。

[0647] 在某些实施方案中,X13是存在的。

[0648] 在某些实施方案中,X13和X14是存在的。

[0649] 在某些实施方案中,X13、X14和X15是存在的。

[0650] 在式I的肽抑制剂的某些实施方案中,X包含式Ip的序列或由其组成:

[0651] X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-Y-X11-H-X13-F-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (Ip) (SEQ ID NO:1113)

[0652] 其中

[0653] X1为任意氨基酸或者不存在;

[0654] X2为任意氨基酸或者不存在;

[0655] X3为任意氨基酸或者不存在;

[0656] X5为Ala、Arg、Sarc、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac) 、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln;

[0657] X6为Asp、Thr或Asn;

[0658] X8为Val、Gln或Glu;

[0659] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-OMe₂) 、5-羟基-Trp、Phe (3,4-Cl₂) 或Tyr (3-t-Bu) ;

[0660] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Val、Aib、Lys (Ac) 、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn、Gln或者不存在;

[0661] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg、Asn或不存在;

- [0662] X16为任意氨基酸或者不存在；
- [0663] X17为任意氨基酸或者不存在；
- [0664] X18为任意氨基酸或者不存在；
- [0665] X19为任意氨基酸或者不存在；以及
- [0666] X20为任意氨基酸或者不存在，
- [0667] 其中X4位的Cys和X9位的Cys任选地通过二硫桥连接。
- [0668] 在Ip的某些实施方案中：X5为Ala、Arg或Sarc；X11为Trp、1-Nal或2-Nal；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Val、Aib或不存在；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc或不存在；X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba或不存在；以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。
- [0669] 在某些实施方案中，X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln。在某些实施方案中，X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla或Aib。
- [0670] 在某些实施方案中，X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn。在某些实施方案中，X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc。
- [0671] 在某些实施方案中，X13是存在的。
- [0672] 在某些实施方案中，X13和X14是存在的。
- [0673] 在某些实施方案中，X13、X14和X15是存在的。
- [0674] 在式I的肽抑制剂的某些实施方案中，X包含式Iq的序列或由其组成：
- [0675] X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (Iq)，
- [0676] 其中
- [0677] X1为任意氨基酸或者不存在；
- [0678] X2为任意氨基酸或者不存在；
- [0679] X3为任意氨基酸或者不存在；
- [0680] X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib、D-Sarc、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg、Orn或Gln；
- [0681] X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn或D-Phe；
- [0682] X8为Val、Gln、Glu或Lys；
- [0683] X10为Tyr、Phe、Phe (3,4-F₂)、Phe (3,4-Cl₂)、F (3-Me)、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe [4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]、Phe (4-Br)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-Cl)、Phe (4-CN)、Phe (4-胍基)、Phe (4-Me)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-N₃)、Phe (4-OMe)、Phe (4-OBz1)或Tyr；
- [0684] X11为Trp、1-Nal、2-Nal、Phe (3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe (3,4-Cl₂)或Tyr (3-t-Bu)；
- [0685] X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val或D-His、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala、叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D) Asn、Glu、hArg或Lys；

- [0686] X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Val、Aib、Lys (Ac) 、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn、Gln或不存在；
- [0687] X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac) 、His；Dap (Ac) 、Dab (Ac) 、Asp或不存在；
- [0688] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg、Asn或不存在；
- [0689] X16为任意氨基酸或者不存在；
- [0690] X17为任意氨基酸或者不存在；
- [0691] X18为任意氨基酸或者不存在；
- [0692] X19为任意氨基酸或者不存在；以及
- [0693] X20为任意氨基酸或者不存在，
- [0694] 其中X4位的Cys和X9位的Cys任选地连接。
- [0695] 在Iq的某些实施方案中：X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc；X10为Tyr或Phe；X11为Trp、1-Nal或2-Nal；X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val或D-His、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Val、Aib或不存在；X14为Phe、Tyr、 β hPhe或不存在；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc或不存在；X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba、Leu或不存在；以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。
- [0696] 在某些实施方案中，X12为 α 氨基酸，例如，4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac) 、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer、 α -MeVal。
- [0697] 在某些实施方案中，X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Aib、Lys (Ac) 、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn或Gln。在某些实施方案中，X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla或Aib。
- [0698] 在某些实施方案中，X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac) 、His；Dap (Ac) 、Dab (Ac) 或Asp。在某些实施方案中，X14为Phe、Tyr或 β hPhe。
- [0699] 在某些实施方案中，X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn。在某些实施方案中，X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc。
- [0700] 在某些实施方案中，X13是存在的。
- [0701] 在某些实施方案中，X13和X14是存在的。
- [0702] 在某些实施方案中，X13、X14和X15是存在的。
- [0703] 在某些实施方案中，Iq包含式Iq'的序列或由其组成：
- [0704] X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-X10-X11-X12-X13-X14-X15 (Iq')，
- [0705] 其中X1-X14具有为Iq所提供的定义，并且
- [0706] 其中X4位的Cys和X9位的Cys任选地连接。
- [0707] 在Iq'的某些实施方案中：X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib或D-Sarc；X10为Tyr或Phe；X11为Trp、1-Nal或2-Nal；X12为His、Phe、Arg、N-Me-His、Val或D-His、Cav、Cpa、Leu、Cit、hLeu、3-Pal、叔丁基-Ala或叔丁基-Gly；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Val、Aib或不存在；X14为Phe、Tyr、 β hPhe或不存在；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、Sarc或不存在；X16为Asp、

Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba、Leu或不存在；以及X17为Leu、Lys、Arg或不存在。

[0708] 在某些实施方案中，X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla、Aib、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、0rn或Gln。在某些实施方案中，X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、 β hAla或Aib。

[0709] 在某些实施方案中，X14为Phe、Tyr、 β hPhe、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His；Dap (Ac)、Dab (Ac)或Asp。在某些实施方案中，X14为Phe、Tyr或 β hPhe。

[0710] 在某些实施方案中，X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc、 β -Ala、Glu、Arg或Asn。在某些实施方案中，X14为Phe、Tyr或 β hPhe。

[0711] 在某些实施方案中，X13是存在的。

[0712] 在某些实施方案中，X13和X14是存在的。

[0713] 在某些实施方案中，X13、X14和X15是存在的。

[0714] 在式I的肽抑制剂的某些实施方案中，X包含式Ir的序列或由其组成：

[0715] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (Ir)

[0716] 其中

[0717] X1为任意氨基酸或者不存在；

[0718] X2为任意氨基酸或者不存在；

[0719] X3为任意氨基酸或者不存在；

[0720] X4为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Met、Glu、Asp、Lys、0rn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Sec、2-氯甲基苯甲酸、巯基丙酸、巯基丁酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸、3-氯-异丁酸、Abu、 β -叠氮基-Ala-0H、炔丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸、2-(5'-己烯基)甘氨酸、Abu或不存在；

[0721] X5为任意氨基酸；

[0722] X6为任意氨基酸；

[0723] X7为Trp、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或OctGly或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0724] X8为任意氨基酸；

[0725] X9为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys、D-hCys、Glu、Lys、0rn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu、D-Lys、Asp、Leu、Val、Phe或Ser、Sec、Abu、 β -叠氮基-Ala-0H、炔丙基甘氨酸、2-2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸、Ala、hCys、Abu、Met、MeCys、(D) Tyr或2-(5'-己烯基)甘氨酸；

[0726] X10为Tyr、Phe (4-OMe)、1-Nal、2-Nal、Aic、 α -MePhe、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、His、hPhe (3,4-二甲氧基)、hTyr、N-Me-Tyr、Trp、Phe (4-CO₂H)、Phe (4-苯氧基)、Thr、Tic、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-CN)、Phe (4-Br)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-F)、Phe (3,5-F₂)、Phe (4-CH₂CO₂H)、Phe (5-F)、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (4-CF₃)、Bip、Cha、4-吡啶基丙氨酸、 β hTyr、OctGly、Phe (4-N₃)、Phe (4-Br)、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]或Phe、Phe类似物、Tyr类似物或任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0727] X11为2-Nal、1-Nal、2,4-二甲基Phe、Bip、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (3,4-F₂)、Phe (4-

CO_2H)、 βhPhe (4-F)、 $\alpha\text{-Me-Trp}$ 、4-苯基环己基、 Phe (4- CF_3)、 Phe (3,4- OMe_2)、 $\alpha\text{-MePhe}$ 、 βhNa1 、 βhPhe 、 βhTyr 、 βhTrp 、 Nva (5-苯基)、 Phe 、 His 、 hPhe 、 Tic 、 Tqa 、 Trp 、 Tyr 、 Phe (4- OMe)、 Phe (4-Me)、 Trp (2,5,7-三-叔丁基)、 Phe (4-0烯丙基)、 Tyr (3-tBu)、 Phe (4-tBu)、 Phe (4-胍基)、 Phe (4-OBz1)、Octgly、 Glu (Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、 Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、5-羟基- Trp 、6-氯- Trp 、N-MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、 Phe (4-CONH₂)、 Phe (3,4-二甲氧基)、 Phe (2,3-Cl₂)、 Phe (2,3-F₂)、 Phe (4-F)、4-苯基环己基丙氨酸或Bip或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0728] X12为 His 、 Phe 、 Arg 、N-Me-His或 Val 、 Cav 、 Cpa 、 Leu 、 Cit 、 hLeu 、3-Pal、叔丁基-Ala、 $\alpha\text{-MeLys}$ 、D-Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Tyr、Aib、 $\alpha\text{-MeLeu}$ 、 $\alpha\text{-MeOrn}$ 、 $\beta\text{-Aib}$ 、 $\beta\text{-Ala}$ 、 βhAla 、 βhArg 、 βhLeu 、 βhVal 、 β -螺-pip、 Glu 、 hArg 、 Ile 、 Lys 、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Ser、Thr、Tle或叔丁基-Gly、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、 Achc 、 Acpc 、 Acbc 、 Acvc 、 Agp 、Aib、 α -二乙基Gly、 $\alpha\text{-MeLys}$ 、 $\alpha\text{-MeLys}$ (Ac)、 $\alpha\text{-Me-Leu}$ 、 $\alpha\text{-MeOrn}$ 、 $\alpha\text{-MeSer}$ 、 $\alpha\text{-MeVal}$ 、 Cha 、 Cit 、 Cpa 、(D) Asn、 Glu 、 hArg 或Lys或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0729] X13为Thr、Sarc、 Glu 、 Phe 、 Arg 、 Leu 、Asn、 Cit 、 Lys 、 Arg 、Orn、 Val 、 βhAla 、 Lys (Ac)、(D) Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、 $\alpha\text{-MeLeu}$ 、Aib、 $\beta\text{-Ala}$ 、 $\beta\text{-Glu}$ 、 βhLeu 、 βhVal 、 β -螺-pip、 Cha 、 Chg 、 Asp 、 Dab 、 Dap 、 α -二乙基Gly、 hLeu 、Asn、Ogl、Pro、Gln、Ser、 β -螺-pip、Thr、Tba、Tle或Aib或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0730] X14为 Phe 、 Tyr 、 Glu 、 Gly 、 His 、 Lys 、 Leu 、 Met 、Asn、 Lys (Ac)、 Dap (Ac)、 Asp 、 Pro 、Gln、 Arg 、 Ser 、 Thr 、 Tic 或 βhPhe 或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0731] X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Aea、 Asp 、Asn、 Glu 、 Phe 、 Gly 、 Lys 、 Leu 、 Pro 、 Arg 、 $\beta\text{-Ala}$ 或Sarc或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0732] X16为任意氨基酸或者不存在；

[0733] X17为任意氨基酸或者不存在；

[0734] X18为任意氨基酸或者不存在；

[0735] X19为任意氨基酸或者不存在；以及

[0736] X20为任意氨基酸或者不存在。

[0737] 在具体实施方案中，所述肽经由X4和X9环化。

[0738] 在具体实施方案中，X3为Glu、D-Glu、Arg、(D) Arg、 Phe 、(D) Phe、2-Na1、Thr、Leu、(D) Gln。

[0739] 在Ir的某些实施方案中：X11为2-Na1、1-Na1、2,4-二甲基Phe、Bip、 Phe (3,4-Cl₂)、 Phe (3,4-F₂)、 Phe (4-CO₂H)、 βhPhe (4-F)、 $\alpha\text{-Me-Trp}$ 、4-苯基环己基、 Phe (4- CF_3)、 $\alpha\text{-MePhe}$ 、 βhNa1 、 βhPhe 、 βhTyr 、 βhTrp 、 Nva (5-苯基)、 Phe 、 His 、 hPhe 、 Tic 、 Tqa 、 Trp 、 Tyr 、 Phe (4- OMe)、 Phe (4-Me)、 Trp (2,5,7-三-叔丁基)、 Phe (4-0烯丙基)、 Tyr (3-tBu)、 Phe (4-tBu)、 Phe (4-胍基)、 Phe (4-OBz1)、Octgly、 Glu (Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、 Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、5-羟基- Trp 、6-氯- Trp 、N-MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、 Phe (4-CONH₂)、 Phe (3,4-二甲氧基)、 Phe (2,3-Cl₂)、 Phe (2,3-F₂)、 Phe (4-F)、4-苯基环己基丙氨酸或Bip或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X12为 His 、 Phe 、 Arg 、N-Me-His或 Val 、 Cav 、 Cpa 、 Leu 、 Cit 、 hLeu 、3-Pal、叔丁基-Ala、 $\alpha\text{-MeLys}$ 、D-Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Tyr、Aib、 $\alpha\text{-MeLeu}$ 、 $\alpha\text{-MeOrn}$ 、

β -Aib、 β -Ala、 β hAla、 β hArg、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Glu、hArg、Ile、Lys、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Ser、Thr、Tle或叔丁基-Gly或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Arg、Orn、Val、 β hAla、Lys (Ac)、(D) Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、 α -MeLeu、Aib、 β -Ala、 β -Glu、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、hLeu、Asn、Ogl、Pro、Gln、Ser、 β -螺-pip、Thr、Tba、Tle或Aib或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X14为Phe、Tyr、Glu、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic或 β hPhe或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Aea、Asp、Asn、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Arg或Sarc或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X16为Asp、Glu、Ala、AEA、AEP、 β hAla、Gaba、Gly、Ser、Pro、Asn、Thr或不存在或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；以及X17为Leu、Lys、Arg、Glu、Ser、Gly、Gln或不存在或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式。

[0740] 在某些实施方案中，X4和X9均为Pen。在具体实施方案中，X4和X9经由二硫键环化。

[0741] 在某些实施方案中，X4为Abu，以及X9为Cys。在某些实施方案中，X4和X9经由硫醚键环化。

[0742] 在具体实施方案中，X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib、Cys、Cit、Asp、Dab、Dap、Gly、His、hCys、Lys、Met、Asn、N-Me-Ala、N-Me-Asn、N-Me-Lys、N-Me-Gln、Orn、Pro、Pen、Gln、Val、 α Me-Lys、 α Me-Orn或D-Sarc、 α -MeOrn、 α -MeSer、Cit、Dap、Dab、Dap (Ac)、Gly、Lys、Asn、N-MeGln、N-MeArg或Gln。在某些实施方案中，X5为Gln或Asn。在具体实施方案中，X5为Ala、Arg、Glu、Phe、Leu、Thr、Ser、Aib、Sarc、D-Ala、D-Arg、D-Glu、D-Phe、D-Leu、D-Thr、D-Ser、D-Aib、Cys、Cit、Asp、Dab、Dap、Gly、His、hCys、Lys、Met、Asn、N-Me-Ala、N-Me-Asn、N-Me-Lys、N-Me-Gln、N-Me-Arg、Orn、Pro、Pen、Gln、Val、 α Me-Lys、 α Me-Orn或D-Sarc。在某些实施方案中，X5为Gln。

[0743] 在具体实施方案中，X6为Asp、Thr、Asn、Phe、D-Asp、D-Thr、D-Asn、Glu、Arg、Ser或D-Phe。在具体实施方案中，X6为Thr。

[0744] 在具体实施方案中，X7为Trp。

[0745] 在具体实施方案中，X8为Val、Gln、Glu、Phe、Asn、Pro、Arg、Thr、Trp或Lys。在具体实施方案中，X8为Gln。

[0746] 在具体实施方案中，X1、X2和X3不存在。

[0747] 在某些实施方案中，X11为Trp类似物。

[0748] 在具体实施方案中，X10为Phe类似物。在具体实施方案中，X10为Phe (4-OMe)、Phe (4-CONH₂) 或Phe [4- (2-氨基乙氧基)] (在本文也被称为Phe [4-2ae])。在具体实施方案中，X10为Phe (4-OMe) 或Phe [4- (2-氨基乙氧基)] (在本文也被称为Phe [4-2ae])。

[0749] 在具体实施方案中，X11为2-Nal或1-Nal。在某些实施方案中，X11为2-Nal。

[0750] 在某些实施方案中，X12为 α -MeLys、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer或 α -MeVal。在某些实施方案中，X12为 α -MeLys。

[0751] 在某些实施方案中，X13为Glu或Lys (Ac)。在某些实施方案中，X13为Glu。

[0752] 在某些实施方案中，X14为Asn。

[0753] 在某些实施方案中, X15为Gly或Asn。在某些实施方案中, X15为Gly。

[0754] 在某些实施方案中, X16、X17、X18、X19和X20中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者四个或更多个不存在。在具体实施方案中, X16、X17、X18、X19和X20不存在。

[0755] 在Ir的具体实施方案中, X4和X9为Cys, X7为Trp, 以及X18为[(D) Lys]。在Ir的具体实施方案中, X4和X9为Cys, X7为Trp, X10为Tyr, 以及X18为[(D) Lys]。在Ir的具体实施方案中, X4和X9为Cys, X7为Trp, X1、X2和X3不存在, X17不存在, X18为[(D) Lys], 以及X19和X20不存在。在Ir的具体实施方案中, X4和X9为Cys, X7和X11为Trp, X10为Tyr, 以及X18为[(D) Lys]。在某些实施方案中, X1、X2和X3不存在; 以及在某些实施方案中, X17不存在。

[0756] 在Ir的具体实施方案中, X4和X9为Pen, 以及X12为 α -MeLys。在Ir的具体实施方案中, X4和X9为Pen, X12为 α -MeLys, 以及X16、X17、X18、X19和X20不存在。在Ir的具体实施方案中, X4和X9为Pen, X12为 α -MeLys、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -Me0rn、 α -MeSer、 α -MeVal, X16、X17、X18、X19和X20不存在, 以及X7为Trp。在Ir的具体实施方案中, X4和X9为Pen, X12为 α -MeLys, X16、X17、X18、X19和X20不存在, 以及X7为Trp。在Ir的具体实施方案中, X4和X9为Pen, X7为Trp, 以及X12为 α -MeLys。在某些实施方案中, X1、X2和X3不存在。在具体实施方案中, X4和X9之间存在二硫键。

[0757] 在Ir的具体实施方案中, X4为Abu, X9为Cys, 以及X12为4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys或 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -Me0rn、 α -MeSer或 α -MeVal。在Ir的具体实施方案中, X4为Abu, X9为Cys, 以及X12为 α -MeLys。在Ir的具体实施方案中, X4为Abu, X9为Cys, X12为 α -MeLys、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys或 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -Me0rn、 α -MeSer或 α -MeVal, 以及X16、X17、X18、X19和X20不存在。在Ir的具体实施方案中, X4为Abu, X9为Cys、X12为 α -MeLys, 以及X16、X17、X18、X19和X20不存在。在Ir的具体实施方案中, X4为Abu, X9为Cys, X12为 α -MeLys、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys或 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -Me0rn、 α -MeSer或 α -MeVal, X16、X17、X18、X19和X20不存在, 以及X7为Trp。在Ir的具体实施方案中, X4为Abu, X9为Cys, X12为 α -MeLys, X16、X17、X18、X19和X20不存在, 以及X7为Trp。在Ir的具体实施方案中, X4为Abu, X9为Cys、X7为Trp, 以及X12为 α -MeLys。在某些实施方案中, X1、X2和X3不存在。在具体实施方案中, X4和X9之间存在硫醚键。

[0758] 在式I的肽抑制剂的某些实施方案中, X包含式Is的序列或由其组成:

[0759] X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-X10-X11-X12-X13-X14-G-X16-X17-X18-X19-X20 (Is)
(SEQ ID NO:1114)

[0760] 其中

[0761] X1为任意氨基酸或者不存在;

[0762] X2为任意氨基酸或者不存在;

[0763] X3为任意氨基酸或者不存在;

[0764] X5为任意氨基酸;

[0765] X6为任意氨基酸;

[0766] X8为任意氨基酸;

- [0767] X10为Tyr、1-Na1、2-Na1、Phe (3,4-F₂)、Phe (3,4-Cl₂)、F (3-Me)、Phe [4- (2-氨基乙氧基)]、Phe [4- (2- (乙酰-氨基乙氧基))]、Phe (4-Br)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-Cl)、Phe (4-CN)、Phe (4-胍基)、Phe (4-Me)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-N₃)、Phe (4-OMe)、Phe (4-OBz1) 或Tyr；
- [0768] X11为Trp、1-Na1、Phe (3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp、Phe (3,4-Cl₂) 或Tyr (3-t-Bu)；
- [0769] X12为Arg、Lys、His、hArg、Cit、Orn、1-Na1、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Asn、D-Asp、Agp、Leu、βhLeu、Aib、βhAla、βhVal、βhArg、hLeu、Dap、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、α-二乙基Gly、α-MeLys、α-MeLys (Ac)、α-Me-Leu、α-MeOrn、α-MeSer、α-MeVal、Cha、Cit、Cpa、(D) Asn、Glu、hArg或Lys；
- [0770] X13为Cha、Ogl、Aib、Leu、Val、Dab、Glu、Lys、βhLeu、βhAla、βhVal、βGlu、Lys (Ac)、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、hArg、Lys、Asn、Orn、Lys (Ac) 或Gln；
- [0771] X14为Phe、Tic、Asn、Tyr、Asn、Arg、Gln、Lys (Ac)、His；Dap (Ac)、Dab (Ac) 或Asp；
- [0772] X16为任意氨基酸；
- [0773] X17不存在；
- [0774] X18为D-Lys；
- [0775] X19为任意氨基酸或者不存在；以及
- [0776] X20为任意氨基酸或者不存在。
- [0777] 在Is的具体实施方案中：X10为Tyr、1-Na1或2-Na1；X11为Trp或1-Na1；X12为Arg、Lys、His、hArg、Cit、Orn、1-Na1、D-Ala、D-Leu、D-Phe、D-Asn、D-Asp、Agp、Leu、βhLeu、Aib、βhAla、βhVal、βhArg、hLeu或Dap；X13为Cha、Ogl、Aib、Leu、Val、Dab、Glu、Lys、βhLeu、βhAla、βhVal或βGlu；X14为Phe、Tic、Asn或Tyr；以及X16为AEA、Ala或βAla。
- [0778] 在具体实施方案中，X5为Glu、Arg、Ala、N-Me-Arg、N-Me-Ala、N-Me-Gln、Orn、N-Me-Asn、N-Me-Lys、Ser、Gln、Orn、Asn或Dap。在具体实施方案中，X5为Glu、Arg、Ala、N-Me-Arg、N-Me-Ala、N-Me-Gln、Orn、N-Me-Asn、N-Me-Lys、Ser、Asn或Dap。
- [0779] 在具体实施方案中，X6为Asp或Thr。
- [0780] 在具体实施方案中，X8为Gln或Val。
- [0781] 在具体实施方案中，Is的肽经由X4和X9之间的二硫键环化。
- [0782] 在式I的肽抑制剂的某些实施方案中，X包含式I_t的序列或由其组成：
- [0783] X1-X2-X3-C-X5-X6-W-X8-C-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (I_t)
- [0784] 其中
- [0785] X1为任意氨基酸或者不存在；
- [0786] X2为任意氨基酸或者不存在；
- [0787] X3为任意氨基酸或者不存在；
- [0788] X5为任意氨基酸；
- [0789] X6为任意氨基酸；
- [0790] X8为任意氨基酸；
- [0791] X10为Tyr、1-Na1、2-Na1、Phe [4- (2-氨基乙氧基)]、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-OMe)；
- [0792] X11为Trp、1-Na1、2-Na1、Bip、Phe (3,4-OMe₂)、5-羟基-Trp；
- [0793] X12为Arg、His、3-Pal、Leu、Thr、Gln、Asn、Glu、Ile、Phe、Ser、Lys、hLeu、α-MeLeu、

D-Leu、D-Asn、h-Leu、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac) 、 α -Me-Leu、 α -MeOrn、 α -MeSer或 α -MeVal；

[0794] X13为Thr、Glu、Tyr、Lys、Gln、Asn、Lys、Lys (Ac) 、Asp、Arg、Ala、Ser、Leu；

[0795] X14为Phe、Tyr、Asn、Gly、Ser、Met、Arg、His、Lys、Leu或Gln；

[0796] X15为Gly、Ser、Arg、Leu、Asp、Ala、 β -Ala、Glu、Arg或Asn；

[0797] X16不存在或者为任意氨基酸；

[0798] X17不存在或者为任意氨基酸；

[0799] X18为任意氨基酸或者不存在；

[0800] X19为任意氨基酸或者不存在；以及

[0801] X20为任意氨基酸或者不存在。

[0802] 在It的某些实施方案中：X10为Tyr、1-Nal或2-Nal；X11为Trp、1-Nal、2-Nal或Bip；X12为Arg、His、3-Pal、Leu、Thr、Gln、Asn、Glu、Ile、Phe、Ser、Lys、hLeu、 α -MeLeu、D-Leu、D-Asn或h-Leu；X13为Thr、Glu、Tyr、Lys、Gln、Asn、Lys、Asp、Arg、Ala、Ser、Leu；X15为Gly、Ser、Arg、Leu、Asp或Ala；X16不存在或者为Asn、Glu、Phe、Ala、Gly、Pro、Asp、Gln、Ser、Thr、D-Glu或Lys；以及X17不存在或者为Pro、Arg、Glu、Asp、Ser、Gly或Gln。

[0803] 在具体实施方案中，X5为Ser、Asp、Asn、Gln、Ala、Met、Arg、His或Gly。在具体实施方案中，X5为Ser、Asp、Gln、Ala、Met、Arg、His或Gly。

[0804] 在具体实施方案中，X6为任意的Asp、Ser或Thr。

[0805] 在具体实施方案中，X8为Gln、Glu或Thr。

[0806] 在具体实施方案中，It的肽经由X4和X9之间的二硫键环化。

[0807] 本发明的任何肽抑制剂(例如，式I的那些中的任一种(例如，Ix、Ia-It))可以，例如，如下所述被进一步限定。应理解，可以将本文所描述的进一步限定特征中的每一个应用于任何肽抑制剂，其中在特定位置指定的氨基酸允许存在进一步限定特征。

[0808] 在某些实施方案中，肽抑制剂通过二硫桥环化。

[0809] 在某些实施方案中，X10为Tyr、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe(4-COH₂)或Phe(4-OMe)。在某些实施方案中，X10为Tyr。

[0810] 在某些实施方案中，X11为2-Nal、Trp或5-羟基-Trp。在某些实施方案中，X11为Trp。

[0811] 在某些实施方案中，X10为Tyr或Phe[4-(2-氨基乙氧基)]，以及X11为Trp或2-Nal。在某些实施方案中，X10为Tyr，以及X11为Trp。

[0812] 在具体实施方案中，X4和X9均为Cys。

[0813] 在具体实施方案中，X4为Cys、Pen、hCys或不存在。

[0814] 在具体实施方案中，X7和X11不均为W。

[0815] 在具体实施方案中，X7和X11均为W。

[0816] 在具体实施方案中，X7和X11均为W，X10为Y，以及X4和X9均为Cys。

[0817] 在具体实施方案中，X15为Gly、Asn、 β -ala或Ser。在具体实施方案中，X15为Gly或Ser。

[0818] 在具体实施方案中，X16为AEA或AEP。

[0819] 在具体实施方案中，X10为Tyr、Phe或Phe[4-(2-氨基乙氧基)]。在具体实施方案中，

X10为Tyr或Phe。

- [0820] 在具体实施方案中,X11为Trp或2-Nal。在具体实施方案中,X11为Trp。
- [0821] 在具体实施方案中,X1、X2和X3不存在。
- [0822] 在具体实施方案中,X18、X19和X20不存在。
- [0823] 在具体实施方案中,X1、X2、X3、X18、X19和X20不存在。
- [0824] 在具体实施方案中,X1、X2或X3中的一个或多个是存在的。
- [0825] 在I_x、I_α-I_r任一项的具体实施方案中,X1、X2和X3之一是存在的,以及其余两个不存在。在一个实施方案中,存在的X1、X2或X3为Ala。
- [0826] 在某些实施方案中,X3是存在的。在具体实施方案中,X3为Glu、(D)Glu、Arg、(D)Arg、Phe、(D)Phe、2-Nal、Thr、Leu、(D)Gln。在某些实施方案中,X3为(D)Arg或(D)Phe。在具体实施方案中,X1和X2不存在,以及X3是存在的。
- [0827] 在具体实施方案中,X1、X2和X3中的两个是存在的,以及其余一个不存在。在某些实施方案中,存在的两个由SG、NK、DA、PE、QV或DR组成。
- [0828] 在具体实施方案中,X1、X2和X3是存在的。在某些实施方案中,X1、X2和X3由ADQ、KEN、VQE、GEE、DGF、NAD、ERN、RVG、KAN或YED组成。
- [0829] 在某些实施方案中,肽包含AEP残基。在具体实施方案中,X15、X16、X17、X18、X19或X20中的任一个为AEP。
- [0830] 在任何的肽抑制剂或肽单体亚基的某些实施方案中,X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、Lys(Ac)、βhAla或Aib。在任何的肽抑制剂或肽单体亚基的某些实施方案中,X13为Thr、Sarc、Glu、Phe、Arg、Leu、Lys、βhAla或Aib。在某些实施方案中,X14为Phe、Asn、Tyr或βhPhe。在某些实施方案中,X14为Phe、Tyr或βhPhe。在某些实施方案中,X15为Gly、Asn、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc。在某些实施方案中,X15为Gly、Ser、Thr、Gln、Ala或Sarc。在某些实施方案中,X12为α氨基酸,例如,4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Aib、α-二乙基Gly、α-MeLys、α-MeLys(Ac)、α-Me-Leu、α-MeOrn、α-MeSer或α-MeVal。
- [0831] 在某些实施方案中,X13是存在的。
- [0832] 在某些实施方案中,X13和X14是存在的。
- [0833] 在某些实施方案中,X13、X14和X15是存在的。
- [0834] 在I_a-I_t中的任一个的具体实施方案中,X16-X20中的一个或多个是存在的。在具体实施方案中,X16-X20中的两个或更多个或者三个或更多个是存在的。在具体实施方案中,X18为[(D)Lys]。在具体实施方案中,X17不存在,以及X18为[(D)Lys]。在其中X4和X9任选地为Cys的某些实施方案中,X4和X9为Cys,X7为Trp,以及X18为[(D)Lys]。在其中X4和X9任选地为Cys的具体实施方案中,X4和X9为Cys,X7为Trp,X10为Tyr或Phe[4-(2-氨基乙氧基)],以及X18为[(D)Lys]。在其中X4和X9任选地为Cys的具体实施方案中,X4和X9为Cys,X7为Trp,X10为Tyr,以及X18为[(D)Lys]。在其中X4和X9任选地为Cys的具体实施方案中,X4和X9为Cys,X7为Trp,X1、X2和X3不存在,X17不存在,X18为[(D)Lys],以及X19和X20不存在。在I_r的具体实施方案中,X4和X9为Cys,X7和X11为Trp,X10为Tyr,以及X18为[(D)Lys]。在某些实施方案中,X1、X2和X3不存在;以及在某些实施方案中,X17不存在。
- [0835] 在某些实施方案中,本文所描述的任何肽抑制剂(或单体亚基)是环化的。在具体实施方案中,肽抑制剂经由肽抑制剂的两个或更多个内部氨基酸之间的键环化。在具体实

施方案中,环化的肽抑制剂不是经由肽抑制剂的N-端和C-端氨基酸之间的键环化的。在某些实施方案中,参与使肽环化的分子内键的氨基酸残基之一是氨基端氨基酸残基。在某些实施方案中,任意的肽抑制剂经由其N-端氨基酸和其C-端氨基酸之间的肽键环化。

[0836] 在任何肽抑制剂或者其一个或两个单体亚基的某些实施方案中,肽抑制剂(或者其一个或两个单体亚基)经由X4和X9之间的分子内键或者通过三唑环环化。在具体实施方案中,分子内键是二硫键、硫醚键、内酰胺键、三唑键、硒醚键、二硒键或烯烃键中的任一者。

[0837] 在一个实施方案中,肽抑制剂(或者其一个或两个单体亚基)中的X4和X9为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys或D-hCys,以及分子内键为二硫键。在某些实施方案中,X4和X9均为Cys,或者X4和X9均为Pen,以及分子内键为二硫键。

[0838] 在一个实施方案中,肽抑制剂(或者其一个或两个单体亚基)中的X4和X9为Glu、Asp、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu或D-Lys,以及分子内键为内酰胺键。

[0839] 在一个实施方案中,X4为Abu、2-氯甲基苯甲酸、巯基丙酸、巯基丁酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸或3-氯-异丁酸;X9为Abu、Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys或D-hCys;以及分子内键为硫醚键。在某些实施方案中,X4为Abu,以及X9为Pen,以及分子内键为硫醚键。在具体实施方案中,X4为能够与X9形成硫醚键的2-甲基苯甲酰基部分,并且X9选自Cys、N-Me-Cys、D-Cys、hCys、Pen和D-Pen。在具体实施方案中,X4为Abu,以及X9为Cys,以及分子内键为硫醚键。在本文所描述的任何式和肽的肽单体、二聚体或其亚基的具体实例中,X4选自修饰的Ser、修饰的hSer(例如,高-Ser-C1)、合适的等排物和相应的D-氨基酸。在其它实例中,X4为具有一至四个碳并与X9形成硫醚键的脂肪酸。在一些实例中,X4为具有与X9形成硫醚键的修饰的2-甲基的五元或六元脂环酸。在一些实施方案中,X4为2-甲基苯甲酰基部分。在某些实施方案中,X4选自Cys、hCys、Pen和2-甲基苯甲酰基部分。在某些实施方案中,X4选自修饰的Ser、修饰的hSer、合适的等排物和相应的D-氨基酸。在一个实施方案中,X4为hSerC1(在与X9形成硫醚键由此移除C1之前)或hSer前体(例如,高Ser(0-TBDMS))。在其它实例中,X4为具有一至四个碳并与X9形成硫醚键的脂肪酸。在一些实例中,X4为具有与X9形成硫醚键的修饰的2-甲基的五元或六元脂环酸。在一些实例中,X4为2-甲基苯甲酰基部分。在其中X4不为氨基酸但为与X9结合的化学部分的某些实施方案中,X1、X2和X3不存在,以及X4与X5缀合或结合。在一些实施方案中,与X9直接羧基化的氨基酸为芳香族氨基酸。在某些实施方案中,X4为氨基酸,而在其它实施方案中,X4为能够与X9结合,例如,以形成硫醚键的另一化学部分。在具体实施方案中,X4为选自本文针对X4所描述的任何非氨基酸部分的另一化学部分。在其中X4为另一化学部分的具体实施方案中,X1、X2和X3不存在,以及所述另一化学部分与X5结合或缀合。在某些实施方案中,X4被定义为包括诸如氯化物的基团的化学部分,例如,2-氯甲基苯甲酸、2-氯-乙酸、3-氯丙酸、4-氯丁酸、3-氯异丁酸。然而,技术人员理解,一旦肽已经历关环环化以在X4和X9之间形成硫醚键,则氯化物基团不再存在。因此,包含诸如氯化物的反应物基团的X4处的化学部分的描述意指具有氯化物的基团和不具有氯化物的基团(即,在与X9形成键之后)。本发明还包括包含与本文所描述的任何其它式或表中所示相同结构的肽,但是其中硫醚键处于相反取向。在本发明的此类实施方案中,其通常可以被认为是,X4所示的氨基酸残基或其它化学部分反而存在于X9,以及X9所示的氨基酸残基反而存在于X4,即,包含所得硫醚键的硫的氨基酸残基位于X4而非X9,以及具有能够与X4形成硫醚键的碳侧链的氨基酸残基或其它部分位于X9。然而,在该相反取向中,X9位的

氨基酸或化学部分为包含游离胺的氨基酸或化学部分。例如,在具体实施方案中,位于X9的氨基酸为受保护的高丝氨酸,如,例如,高丝氨酸(OTBDMS)。因此,在本文所描述的任何式的肽抑制剂的特定相反取向的实施方案中,X9为具有含一个或两个碳的侧链,并且与X4形成硫醚键的氨基酸残基,以及X4选自Cys、N-Me-Cys、D-Cys、HCys、Pen和D-Pen。本文描述了存在于其它式和表的相应位置的氨基酸残基和其它化学部分的具体实例。

[0840] 本领域技术人员理解,当与另一分子结合时,某些氨基酸和其它化学部分被修饰。例如,当氨基酸侧链与另一氨基酸侧链形成分子内的桥时,其可以被修饰,例如,一个或多个氢可以被移除或者被键代替。此外,当hSer-C1与诸如Cys或Pen的氨基酸经由硫醚键结合时,C1部分被释放。因此,如本文所用,提及存在于本发明的肽二聚体中的氨基酸或修饰的氨基酸(如hSer-C1)(例如,在X4位或X9位)意指包括在形成分子内键之前和之后的肽中存在的这样的氨基酸或修饰的氨基酸的形式。

[0841] 在某些实施方案中,本发明的肽抑制剂(或者其一个或两个单体亚基)通过三唑环环化。在某些实施方案中,本发明的肽抑制剂(或者其一个或两个单体亚基)是线性的或者不是环化的。在本文所描述的任何肽抑制剂(包括单体肽抑制剂和二聚体肽抑制剂)的某些实施方案中,一个(或两个)肽单体亚基包含环化肽或由其组成,所述环化肽具有Ix、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik、I1、Im、In、Io、Ip、Iq、Iq'、Ir、Is或It、IIa-IIId、IIIa-IIIe、Iva或IVb中任一者所示的结构或序列。

[0842] 在任何肽抑制剂或单体亚基的某些实施方案中,X7和X11均为W。

[0843] 在任何肽抑制剂或单体亚基的某些实施方案中,X7和X11不都是W。在具体实施方案中,X7为W,以及X11不为W。

[0844] 在任何肽抑制剂或单体亚基的某些实施方案中,X4和X9为能够彼此形成分子内键的氨基酸残基,所述分子内键为硫醚键、内酰胺键、三唑键、硒醚键、二硒键或烯烃键。

[0845] 在某些实施方案中,X7和X11均为W,X10为Y、Phe[4-(2-氨基乙氧基)或Phe(CONH₂),并且X4和X9为能够彼此形成分子内键的氨基酸残基,所述分子内键为硫醚键、内酰胺键、三唑键、硒醚键、二硒键或烯烃键。在某些实施方案中,X7和X11均为W,X10为Y,并且X4和X9为能够彼此形成分子内键的氨基酸残基,所述分子内键为硫醚键、内酰胺键、三唑键、硒醚键、二硒键或烯烃键。

[0846] 在某些实施方案中,X7和X11均为W,X10为Y,以及X4和X9均为C。

[0847] 在某些实施方案中,X4和X9各自为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys或D-hCys,并且分子内键为二硫键。

[0848] 在某些实施方案中,X4和X9各自为Glu、Asp、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Dab、D-Asp、D-Glu或D-Lys,并且分子内键为内酰胺键。

[0849] 在某些实施方案中,X4和X9各自为β-叠氮基-Ala-OH或炔丙基甘氨酸,并且肽抑制剂(或单体亚基)通过三唑环环化。

[0850] 在某些实施方案中,X4和X9各自为2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸或2-(5'-己烯基)甘氨酸,并且肽抑制剂(或单体亚基)经由关环复分解反应环化以产生相应的烯烃/“订书肽(stapled peptide)”。

[0851] 在某些实施方案中,X4为2-氯甲基苯甲酸、巯基丙酸、巯基丁酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸、3-氯-异丁酸或hSer(C1);X9为hSer(C1)、Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys或

D-hCys；并且分子内键为硫醚键。在某些实施方案中，X4为2-氯甲基苯甲酸或hSer (Cl)；X9为Cys或Pen，并且分子内键为硫醚键。在某些实施方案中，X4为Abu，以及X9为Cys或Pen。

[0852] 在某些实施方案中，X4为2-氯甲基苯甲酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸、3-氯-异丁酸、Abu或Sec；X9为Abu或Sec；并且分子内键为硒醚键。

[0853] 在某些实施方案中，X4和X9之间的分子内键为二硒键。

[0854] 在本文所描述的含有通过分子内键(例如，二硫键)连接的两个氨基酸残基(例如，半胱氨酸残基)的任何肽抑制剂的某些实施方案中，参与分子内键的两个氨基酸残基不都位于肽抑制剂的N-端或C-端位置。在某些实施方案中，参与分子内键的两个氨基酸残基(例如，半胱氨酸)都不位于肽抑制剂的N-端或C-端位置。换言之，在某些实施方案中，参与分子内键的两个氨基酸残基(例如，半胱氨酸)中的至少一个或两个为肽抑制剂的内部氨基酸残基。在某些实施方案中，参与分子内键的两个氨基酸残基(例如，半胱氨酸)都不位于肽抑制剂的C-端位置。在某一实施方案中，参与分子内键的两个氨基酸残基为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys或D-hCys残基。在某些实施方案中，参与分子内键的两个氨基酸残基位于X4和X9。在一个实施方案中，X4和X9处的氨基酸残基(例如，半胱氨酸或Pen残基)之间存在二硫键。

[0855] 在本文所描述的任何肽抑制剂的具体实施方案中，存在于肽抑制剂(无论其是单体还是二聚体)中的一个或两个肽单体亚基，例如，通过存在于肽单体或肽单体亚基中的两个半胱氨酸之间的分子内键(如二硫键)成环或环化。在某些实施方案中，肽抑制剂包含两个或更多个半胱氨酸残基。在一些实施方案中，肽抑制剂经由两个半胱氨酸之间的分子内二硫键环化。在具有本文所描述的任何式的肽抑制剂的具体实施方案中，两个半胱氨酸存在于X4位和X9位。在其它实施方案中，肽抑制剂中的一个或两个肽单体亚基经由例如X4位和X9位处的两个Pen残基之间的二硫键环化。

[0856] 在一些实施方案中，肽抑制剂具有本文所描述的任何式(例如，式I和式III)的结构并且包含二硫键，例如，分子内二硫键。此类肽抑制剂的示例性实例示于表3A-3H和表4A、表4B、表9、表11或表15。此类二硫键键合的肽可以具有特定优势，其在于，所述二硫键增强结构稳定性并且可以改善许多生物活性肽的生物活性。然而，在某些情况下，这些键对还原剂不稳定。本领域技术人员理解，二硫化物适合简单的等排替换。此类替换的示例性实例包括但不限于，硫醚、二硫醚、硒醚、联硒化物、三唑、内酰胺、链烷和烯烃的基团。因此，在本文所描述的任何肽抑制剂的某些实施方案中，一个、两个或更多个半胱氨酸残基例如被硫醚、二硫醚、硒醚、联硒化物、三唑、内酰胺、链烷和烯烃的基团(包括但不限于下文所示的或本文所描述的那些中的任一种)取代。在具体实施方案中，这些取代的基团中的两个形成键(例如，分子内键)，由此使肽抑制剂或者其一个或两个单体亚基环化。

[0857] 在某些实施方案中，本发明的肽抑制剂包含以下或由以下组成：在本文，例如在表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15的任一个中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中，本发明的肽抑制剂具有在本文，例如在表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15的任一个中所示的结构。

[0858] 在某些实施方案中，本发明包括包含选自以下之一的核心共有序列(以N-端至C-端方向示出)的肽抑制剂：

[0859] $X_1X_2X_2WX_2X_1X_2W;$

[0860] $X_1X_2X_2WX_2X_1X_2(1-Na1);$

[0861] $X_1X_2X_2WX_2X_1X_2(2-Na1);$

[0862] $X_1X_2X_2WX_2X_1YW;$

[0863] $X_1X_2X_2WX_2X_1Y(1-Na1);$

[0864] $X_1X_2X_2WX_2X_1Y(2-Na1);$

[0865] $X_1X_2X_2WX_2X_1X_2X_2;$

[0866] $X_1X_2X_2WX_2X_1X_2X_2X_2X_2-[(D) Lys];$

[0867] $X_1X_2X_2WX_2X_1X_3X_2;$

[0868] $X_1X_2X_2WX_2X_1X_3(1-Na1);$ 以及

[0869] $X_1X_2X_2WX_2X_1X_3(2-Na1)。$

[0870] 其中W为色氨酸, Y为酪氨酸, 两个X1残基各自为能够与彼此形成分子内键的氨基酸或其它化学部分; 各个X2独立地选自所有氨基酸, 其包括, 例如, 天然氨基酸、L-氨基酸、D-氨基酸、非天然氨基酸和非自然氨基酸; 以及X3为任意氨基酸。在具体实施方案中, X3为Phe、Phe类似物(例如, Phe[4-(2-氨基乙氧基)]或Phe(4-CONH₂))、Tyr或Tyr类似物(例如, Tyr(Me))。在具体实施方案中, 各个X1选自Cys、Pen和Abu。在具体实施方案中, 各个X1为Cys。在某些实施方案中, 各个X1为Pen。在某些实施方案中, 一个X1为Cys, 另一X1为Abu。在具体实施方案中, N-端X1为Abu, 以及C-端X1为Cys。在具体实施方案中, N-端X1为Cys, 以及C-端X1为Abu。在具体实施方案中, 两个X1残基之间的残基为Gln、Thr、Trp和Gln。在具体实施方案中, 各个X1选自Cys、Pen和Abu; 以及X3为Phe、Phe类似物(例如, Phe[4-(2-氨基乙氧基)]或Phe(4-脲))、Tyr或Tyr类似物(例如, Tyr(Me))。在具体实施方案中, X3为Phe类似物。

[0871] 在某些实施方案中, 本发明的肽抑制剂包含任何下述共有序列, 其中X1、X2、X3、X4、X5、X6、X7、X8、X9、X10、X11、X12、X13、X14和X15如本文所描述的任何各式或肽抑制剂中所示定义:

[0872] X1-X2-X3-Pen-X5-X6-W-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15;

[0873] Pen-X5-X6-W-Q-Pen;

[0874] Pen-X5-X6-W-X8-Pen;

[0875] Pen-X5-X6-W-X8-Pen-[Phe(4-CONH₂)];

[0876] Pen-X5-X6-W-X8-Pen-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]];

[0877] X1-X2-X3-Abu-X5-X6-W-X8-C-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15;

[0878] Abu-X5-X6-W-Q-C;

[0879] Abu-X5-X6-W-X8-C;

[0880] Abu-X5-X6-W-X8-C-[Phe(4-CONH₂)]; 或

[0881] Abu-X5-X6-W-X8-C-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]。

[0882] 在任何肽抑制剂或单体亚基的某些实施方案中, X7和X11均为W。在任何肽抑制剂的某些实施方案中, X7和X11均为W, 以及X10为Y。在某些实施方案中, X7和X11均为W, 以及X10为Phe[4-(2-氨基乙氧基)]或Phe(4-OMe)。

[0883] 在任何肽抑制剂或单体亚基的某些实施方案中, X7和X11不都是W。

[0884] 在式I的肽抑制剂的某些实施方案中, X4和X9各自为Pen, 并且分子内键为二硫键。

[0885] 在某些实施方案中,本发明的肽抑制剂包含在本文的表或附图的任一个中所示的氨基酸序列或由其组成。在某些实施方案中,本发明的肽抑制剂具有在表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C或表6-14的任一个中所示的结构。

[0886] 在本文所描述的含有通过分子内键(例如,二硫键)连接的两个氨基酸残基(例如,Pen残基)的任何肽抑制剂的某些实施方案中,参与分子内键的两个氨基酸残基之一或二者不位于肽抑制剂的N-端或C-端位置。在某些实施方案中,参与分子内键的两个氨基酸残基(例如,Pen)都不位于肽抑制剂的N-端或C-端位置。换言之,在某些实施方案中,参与分子内键的两个氨基酸残基(例如,Pen)中的至少一个或两个为肽抑制剂的内部氨基酸残基。在某些实施方案中,参与分子内键的两个氨基酸残基(例如,Pen)都不位于肽抑制剂的C-端位置。

[0887] 在一些实施方案中,其中本发明的肽与诸如例如异戊酸、异丁酸、戊酸等的酸性化合物缀合,这样的缀合的存在以酸的形式被提及。因此,例如,但不以任何方式限制,在一些实施方案中,本申请将这样的缀合提及为异戊酸-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO:263) 代替通过提及异戊酰基指示异戊酸与肽的缀合,例如,异戊酰基-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO:262)。

[0888] 本发明还包括与人IL23R蛋白的氨基酸残基230-349内存在的表位或结合结构域选择性结合的肽抑制剂。在具体实施方案中,肽抑制剂结合人IL23R但不结合小鼠IL-23R。在某些实施方案中,肽抑制剂还与大鼠IL-23R结合。

[0889] 在式I的肽抑制剂的某些实施方案中,X4为Abu;X9为Cys、Pen、高cys,并且分子内键为硫醚键。

[0890] 在式I的某些实施方案中,X4为Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys或D-hCys;X9为Abu;以及分子内键为硫醚键。

[0891] 包含Pen-Pen二硫键的示例性肽抑制剂

[0892] 在某些实施方案中,本发明包括白细胞介素-23受体的肽抑制剂或者其药学可接受的盐或溶剂化物,其中肽抑制剂具有式II的结构:

[0893] R¹-X-R² (II)

[0894] 其中R¹为键、氢、C1-C6烷基、C6-C12芳基、C6-C12芳基、C1-C6烷基、C1-C20烷酰基、烷基磺酸盐、酸、 γ -Glu或pGlu(被添加至N-端),并且包括任何前述的单独的聚乙二醇化形式或任何前述的作为间隔子的聚乙二醇化形式(例如,200Da至60,000Da);

[0895] R²为键、OH或NH₂;以及

[0896] X为8至20个氨基酸或8至35个氨基酸的氨基酸序列。

[0897] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中,X包含式IIa的序列或由其组成:

[0898] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (IIa)

[0899] 其中

[0900] X1不存在或者为任意氨基酸;

[0901] X2不存在或者为任意氨基酸;

[0902] X3不存在或者为任意氨基酸;

- [0903] X4为Pen、Cys或高-Cys；
- [0904] X5为任意氨基酸；
- [0905] X6为任意氨基酸；
- [0906] X7为Trp、Bip、Gln、His、Glu(Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Tic、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe(3,4-Cl₂)、Phe(4-OMe)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -Me-Trp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe(4-CO₂H)、Phe(4-CO₂H)、Phe(3,4-二甲氧基)、Phe(4-CF₃)、Phe(4-tBu)、 $\beta\beta$ -二PheAla、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或Octgly或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；
- [0907] X8为任意氨基酸；
- [0908] X9为Pen、Cys或hCys；
- [0909] X10为1-Nal、2-Nal、Aic、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、Phe、His、Trp、Thr、Tic、Tyr、4-吡啶基Ala、Octgly、Phe类似物或Tyr类似物(任选地, Phe(3,4-F₂)、Phe(3,4-Cl₂)、F(3-Me)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]、Phe(4-Br)、Phe(4-CO₂H)、Phe(4-Cl)、Phe(4-CN)、Phe(4-胍基)、Phe(4-Me)、Phe(4-NH₂)、Phe(4-N₃)、Phe(4-OMe)或Phe(4-OBz1))或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；
- [0910] X11为2-Nal、1-Nal、2,4-二甲基Phe、Bip、Phe(3,4-Cl₂)、Phe(3,4-F₂)、Phe(4-CO₂H)、 β hPhe(4-F)、 α -Me-Trp、4-苯基环己基、Phe(4-CF₃)、 α -MePhe、 β hNal、 β hPhe、 β hTyr、 β hTrp、Nva(5-苯基)、Phe、His、hPhe、Tic、Tqa、Trp、Tyr、Phe(4-OMe)、Phe(4-Me)、Trp(2,5,7-三-叔丁基)、Phe(4-0烯丙基)、Tyr(3-tBu)、Phe(4-tBu)、Phe(4-胍基)、Phe(4-OBz1)、Octgly、Glu(Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe(4-CO₂H)、Phe(3,4-OMe)、Phe(2,3-Cl₂)、Phe(2,3-F₂)、Phe(4-F)、4-苯基环己基丙氨酸或Bip或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；
- [0911] X12为 α -MeLys、 α -Me0rn、 α -MeLeu、 α -MeVal、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、MeLeu、Aib、(D) Ala、(D) Asn、(D) Leu、(D) Asp、(D) Phe、(D) Thr、3-Pal、Aib、 β -Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、hArg、hLeu、Ile、Lys、Leu、Asn、N-MeLeu、N-MeArg、0gl、0rn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr或Tle或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；
- [0912] X13为Lys(Ac)、(D) Asn、(D) Leu、(D) Thr、(D) Phe、Ala、Aib、 α -MeLeu、 β -Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Lys、Arg、0rn、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、Lys、Leu、Asn、0gl、Pro、Gln、Asp、Arg、Ser、螺-pip、Thr、Tba、Tlc、Val或Tyr或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；
- [0913] X14为Asn、Glu、Phe、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic或Tyr、Lys(Ac)、0rn或任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；
- [0914] X15为Gly、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、AEA、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Gln、Arg或Ser、 β -Ala、Arg或任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；
- [0915] X16不存在,为Gly、Ala、Asp、Ser、Pro、Asn或Thr或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；
- [0916] X17不存在,为Glu、Ser、Gly或Gln或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0917] X18不存在或者为任意氨基酸；

[0918] X19不存在或者为任意氨基酸；以及

[0919] X20不存在或者为任意氨基酸。

[0920] 在IIa的某些实施方案中：X10为1-Nal、2-Nal、Aic、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、Phe、His、Trp、Thr、Tic、Tyr、4-吡啶基Ala、Octgly、Phe类似物或Tyr类似物或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X11为2-Nal、1-Nal、2,4-二甲基Phe、Bip、Phe (3,4-C1₂)、Phe (3,4-F₂)、Phe (4-CO₂H)、 β hPhe (4-F)、 α -Me-Trp、4-苯基环己基、Phe (4-CF₃)、 α -MePhe、 β hNal、 β hPhe、 β hTyr、 β hTrp、Nva (5-苯基)、Phe、His、hPhe、Tic、Tqa、Trp、Tyr、Phe (4-OMe)、Phe (4-Me)、Trp (2,5,7-三-叔丁基)、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (4-OBz1)、Octgly、Glu (Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-二甲氧基)、Phe (2,3-C1₂)、Phe (2,3-F₂)、Phe (4-F)、4-苯基环己基丙氨酸或Bip或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X12为 α -MeLys、 α -MeOrn、 α -MeLeu、MeLeu、Aib、(D) Ala、(D) Asn、(D) Leu、(D) Asp、(D) Phe、(D) Thr、3-Pal、Aib、 β -Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、hArg、hLeu、Ile、Lys、Leu、Asn、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr或Tle或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X13为Lys (Ac)、(D) Asn、(D) Leu、(D) Thr、(D) Phe、Ala、Aib、 α -MeLeu、 β -Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Lys、Arg、Orn、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、Lys、Leu、Asn、Ogl、Pro、Gln、Asp、Arg、Ser、螺-pip、Thr、Tba、Tlc、Val或Tyr或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X14为Asn、Glu、Phe、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic或Tyr或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；以及X15为Gly、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、AEA、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Gln、Arg或Ser或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式。

[0921] 在某些实施方案中，X3是存在的。在具体实施方案中，X3为Glu、(D) Glu、Arg、(D) Arg、Phe、(D) Phe、2-Nal、Thr、Leu、(D) Gln。在某些实施方案中，X3为(D) Arg或(D) Phe。在具体实施方案中，X1和X2不存在，以及X3是存在的。

[0922] 在某些实施方案中，X5为Gln、Ala、Cit、Asp、Dab、Dap、Cit、Glu、Phe、Gly、His、hCys、Lys、Leu、Met、Asn、N-Me-Ala、N-Me-Asn、N-Me-Lys、 α -Me-Lys、 α Me-Orn、N-Me-Gln、N-Me-Arg、 α -MeSer、Orn、Pro、Arg、Ser、Thr或Val。在某些实施方案中，X5为Gln、Ala、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、Phe、Gly、His、hCys、Lys、Leu、Met、Asn、N-Me-Ala、N-Me-Asn、N-Me-Lys、 α -Me-Lys、 α -Me-Orn、N-Me-Gln、N-Me-Arg、Orn、Pro、Arg、Ser、Thr或Val。在某些实施方案中，X5为Gln或Asn。

[0923] 在某些实施方案中，X6为Thr、Asp、Glu、Phe、Asn、Pro、Arg或Ser。

[0924] 在某些实施方案中，X7为Trp。

[0925] 在某些实施方案中，X8为Gln、Glu、Phe、Lys、Asn、Pro、Arg、Val、Thr或Trp。

[0926] 在某些实施方案中，X10为Tyr类似物或Phe类似物。在具体实施方案中，X10为Phe类似物。

[0927] 在其中X10为Phe类似物的某些实施方案中，X10选自hPhe、Phe (4-OMe)、 α -Me-Phe、hPhe (3,4-二甲氧基)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-苯氧基)、Phe (4-胍基)、Phe (4-tBu)、Phe (4-

CN)、Phe (4-Br)、Phe (4-OBz1)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-F)、Phe (3,5二F)、Phe (CH₂CO₂H)、Phe (5-F)、Phe (3,4-C1₂)、Phe (4-CF₃)、ββ-二PheAla、Phe (4-N₃) 和Phe[4- (2-氨基乙氧基)]。在具体实施方案中,X10为Phe (4-OMe) 或Phe[4- (2-氨基乙氧基)]。在具体实施方案中,X10为Phe (4-OMe)、Phe (4-COH₂) 或Phe[4- (2-氨基乙氧基)]。在其中X10为Phe类似物的某些实施方案中,X10选自hPhe、Phe (4-OMe)、α-Me-Phe、hPhe (3,4-二甲氧基)、Phe (4-COH₂)、Phe (4-苯氧基)、Phe (4-胍基)、Phe (4-tBu)、Phe (4-CN)、Phe (4-Br)、Phe (4-OBz1)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-F)、Phe (3,5二F)、Phe (CH₂CO₂H)、Phe (5-F)、Phe (3,4-C1₂)、Phe (4-CF₃)、ββ-二PheAla、Phe (4-N₃) 和Phe[4- (2-氨基乙氧基)]。在具体实施方案中,X10为Phe (4-OMe)。

[0928] 在其中X10为Tyr类似物的某些实施方案中,X10选自hTyr、α-MeTyr、N-Me-Tyr、Tyr (3-tBu)、Phe (4-COH₂)、Phe[4- (2-氨基乙氧基)] 和βhTyr。在其中X10为Tyr类似物的某些实施方案中,X10选自hTyr、α-MeTyr、N-Me-Tyr、Tyr (3-tBu) 和bhTyr。

[0929] 在某些实施方案中,X10为Tyr、Phe (4-OMe)、Phe[4- (2-氨基乙氧基)]、Phe (4-COH₂) 或2-Nal。在某些实施方案中,X10为Phe (4-OMe) 或Phe[4- (2-氨基乙氧基)]。在某些实施方案中,X10不为Tyr。

[0930] 在某些实施方案中,X11为Trp类似物。在具体实施方案中,X11为2-Nal或1-Nal。在某些实施方案中,X11为2-Nal。

[0931] 在某些实施方案中,X12为Aib、α-MeLys或α-MeLeu。

[0932] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中,X4或X9之一或二者为Pen。在具体实施方案中,X4和X9均为Pen。

[0933] 在某些实施方案中,式II的肽抑制剂是环化的。在具体实施方案中,式II的肽抑制剂经由X4和X9之间的分子内键环化。在具体实施方案中,分子内键为二硫键。在具体实施方案中,X4和X9均为Pen。

[0934] 在某些实施方案中,式II的肽抑制剂是线性的或者不是环化的。在式I的线性肽抑制剂的具体实施方案中,X4和/或X9为任意氨基酸。

[0935] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中,X1、X2和X3中的一个或多个、两个或更多个或者全部三个均不存在。在某些实施方案中,X1不存在。在某些实施方案中,X1和X2不存在。在某些实施方案中,X1、X2和X3不存在。

[0936] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中,X16、X17、X18、X19和X20中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个或者全部不存在。在式I的肽抑制剂的具体实施方案中,X17、X18、X19和X20中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者全部不存在。在某些实施方案中,X17、X19和X20中的一个或多个、两个或更多个或者全部三个均不存在。在某些实施方案中,X1、X2和X3中的一个或多个不存在;以及X17、X18、X19和X20中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者四个均不存在。

[0937] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中,X18为(D)-Lys。在某些实施方案中,X18为(D)-Lys,以及X17不存在。

[0938] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中,肽抑制剂包含以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者四个:X5为Asn、Arg或Gln;X6为Thr;X7为Trp;以及X8为Gln。在式I的肽抑制剂的具体实施方案中,X4为Pen;X5为Gln、Asn或Arg;X6为Thr;X7为Trp、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、α-Me-Trp或1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满;X8为Gln;以及X9

为Pen。在具体实施方案中，X5为Gln。在某些实施方案中，X1、X2和X3不存在。在具体实施方案中，X4和X9均为Pen。

[0939] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中，肽抑制剂包含以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个或者七个：X10为Tyr、Phe类似物、Tyr类似物或2-Nal；X11为Trp、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -Me-Trp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、2-Nal或1-Nal；X12为Aib、 α -MeLys、 α -MeOrn和 α -MeLeu；X13为Lys、Glu或Lys (Ac)；X14为Phe或Asn；X15为Gly、Ser或Ala；以及X16不存在或为AEA。在某些实施方案中，X10为Tyr、Phe (4-OMe)、Phe [4- (2-氨基乙氧基)]、Phe (CONH₂) 或2-Nal。在某些实施方案中，X11为2-Nal或1-Nal。在某些实施方案中，X10不为Tyr。在某些实施方案中，X1、X2和X3不存在。在具体实施方案中，X4和X9均为Pen。

[0940] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中，肽抑制剂包含以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个或者十一个：X5为Arg或Gln；X6为Thr；X7为Trp；X8为Gln；X10为Phe类似物；X11为Trp、2-Nal或1-Nal；X12为Aib、 α -MeLys或 α -MeOrn；X13为Lys、Glu或Lys (Ac)；X14为Asn；X15为Gly、Ser或Ala；以及X16不存在或为AEA。在某些实施方案中，X10为Phe (4-OMe) 或Phe [4- (2-氨基乙氧基)]。在某些实施方案中，X11为2-Nal或1-Nal。在某些实施方案中，X1、X2和X3不存在。在具体实施方案中，X4和X9均为Pen。

[0941] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中，肽经由X4和X9环化；X4和X9为Pen；X5为Gln；X6为Thr；X7为Trp；X8为Gln；X10为Tyr、Phe类似物或2-Nal；X11为Trp、2-Nal或1-Nal；X12为Arg、 α -MeLys、 α -MeOrn或 α -MeLeu；X13为Lys、Glu或Lys (Ac)；X14为Phe或Asn；X15为Gly、Ser或Ala；以及X16不存在。在某些实施方案中，X10为Tyr、Phe (4-OMe)、Phe [4- (2-氨基乙氧基)]、Phe (4-OMe) 或2-Nal。在某些实施方案中，X10为Phe (4-OMe)。在某些实施方案中，X10不为Tyr。在某些实施方案中，X11为2-Nal或1-Nal。在某些实施方案中，X1、X2和X3不存在。

[0942] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中，肽经由X4和X9环化；X4和X9为Pen；X5为Gln；X6为Thr；X7为Trp；X8为Gln；X10为Tyr、Phe (4-OMe) 或2-Nal；X11为Trp、2-Nal或1-Nal；X12为Arg、 α -MeLys或 α -MeOrn；X13为Lys、Glu或Lys (Ac)；X14为Phe或Asn；X15为Gly；以及X16不存在。在某些实施方案中，X10为Phe (4-OMe)。在某些实施方案中，X11为2-Nal或1-Nal。在某些实施方案中，X1、X2和X3不存在。

[0943] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中，肽经由X4和X9环化；X4和X9为Pen；X5为Gln；X6为Thr；X7为Trp；X8为Gln；X10为Phe (4-OMe) 或Phe [4- (2-氨基乙氧基)]；X11为Trp、2-Nal或1-Nal；X12为 α -MeLys、 α -MeOrn或 α -MeLeu；X13为Lys、Glu或Lys (Ac)；X14为Asn；X15为Gly、Ser或Ala；以及X16不存在。在某些实施方案中，X10为Phe (4-OMe)。在某些实施方案中，X11为2-Nal或1-Nal。在某些实施方案中，X1、X2和X3不存在。

[0944] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中，X10不为Tyr。

[0945] 在某些实施方案中，本发明包括任选环化的长度任选为8至35个、8至20个、8至16个或8至12个氨基酸的肽，其包含式IIb的核心序列或由其组成：

[0946] Pen-Xaa5-Xaa6-Trp-Xaa8-Pen-Xaa10-[(2-Nal)] (IIb)

[0947] 其中Xaa5、Xaa6和Xaa8为任意氨基酸残基；以及Xaa10为Phe类似物，其中所述肽抑

制IL-23与IL-23R的结合。在具体实施方案中，X10为Phe类似物，其选自 α -Me-Phe、Phe(4-OMe)、Phe(4-OBz1)、Phe(4-OMe)、Phe(4-CO₂H)、Phe(3,4-Cl₂)、Phe(4-tBu)、Phe(4-NH₂)、Phe(4-Br)、Phe(4-CN)、Phe(4-CO₂H)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]或Phe(4-胍基)。在具体实施方案中，Xaa10为Phe(4-OMe)或Phe[4-(2-氨基乙氧基)]。在一个实施方案中，Xaa10为Phe(4-OMe)。在某些实施方案中，所述肽经由Xaa4的Pen和Xaa9的Pen之间的分子内键环化。在具体实施方案中，所述肽为式II的肽抑制剂，并且其中在某些实施方案中，X1、X2和X3不存在。在具体实施方案中，所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。在某些实施方案中，式IIb的肽还包含与N-端Pen残基结合的氨基酸。在具体实施方案中，结合的氨基酸为Glu、(D)Glu、Arg、(D)Arg、Phe、(D)Phe、2-Na1、Thr、Leu或(D)Gln。在某些实施方案中，其为(D)Arg或(D)Phe。

[0948] 在某些实施方案中，本发明包括任选环化的长度任选为8至35个、8至20个、8至16个或8至12个氨基酸的肽，其包含式IIc的核心序列或由其组成：

[0949] Pen-Xaa5-Xaa6-Trp-Xaa8-Pen-Xaa10-[2-Na1] (IIc)

[0950] 其中Xaa5、Xaa6和Xaa8为任意氨基酸残基；以及Xaa10为Tyr、Phe类似物、 α -Me-Tyr、 α -Me-Trp或2-Na1，其中所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。在某些实施方案中，X10为Tyr、Phe(4-OMe)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、 α -Me-Tyr、 α -Me-Phe、 α -Me-Trp或2-Na1。在某些实施方案中，Xaa10为Tyr、Phe(4-OMe)、Phe(CO₂H)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]或2-Na1。在某些实施方案中，Xaa10为Tyr、Phe(4-OMe)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]或2-Na1。在具体实施方案中，Xaa10为Phe(4-OMe)或Phe[4-(2-氨基乙氧基)]。在一个实施方案中，Xaa10为Phe[4-(2-氨基乙氧基)]或Phe(CO₂H)。在具体实施方案中，Xaa10为Phe(4-OMe)或Phe[4-(2-氨基乙氧基)]。在某些实施方案中，Xaa10不为Tyr。在某些实施方案中，所述肽经由Xaa4的Pen和Xaa9的Pen之间的分子内键环化。在具体实施方案中，所述肽为式II的肽抑制剂，并且其中在某些实施方案中，X1、X2和X3不存在。在具体实施方案中，所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。在某些实施方案中，式IIc的肽还包含与N-端Pen残基结合的氨基酸。在具体实施方案中，结合的氨基酸为Glu、(D)Glu、Arg、(D)Arg、Phe、(D)Phe、2-Na1、Thr、Leu或(D)Gln。在某些实施方案中，其为(D)Arg或(D)Phe。

[0951] 在某些实施方案中，本发明包括任选环化的长度任选为8至35个、8至20个、8至16个或8至12个氨基酸的肽，其包含式IId的核心序列或由其组成：

[0952] Pen-Xaa5-Xaa6-Trp-Xaa8-Pen-Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1] (IId)

[0953] 其中Xaa5、Xaa6和Xaa8为任意氨基酸残基。在某些实施方案中，肽包含在Xaa4和Xaa9之间的二硫键。在某些实施方案中，所述肽为式I的肽抑制剂，并且其中在某些实施方案中，X1、X2和X3不存在。在具体实施方案中，所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。在某些实施方案中，式IId的肽还包含与N-端Pen残基结合的氨基酸。在具体实施方案中，结合的氨基酸为Glu、(D)Glu、Arg、(D)Arg、Phe、(D)Phe、2-Na1、Thr、Leu或(D)Gln。在某些实施方案中，其为(D)Arg或(D)Phe。

[0954] 在式II的肽抑制剂的具体实施方案中，肽抑制剂具有任何表4A、表4B、表8、表11或表15中所示的结构或者包含表4A、表4B、表8、表11或表15中所示的氨基酸序列。

[0955] 包含硫醚键的示例性肽抑制剂

[0956] 在某些实施方案中,本发明包括白细胞介素-23受体的肽抑制剂或者其药学可接受的盐或溶剂化物,其中肽抑制剂具有式III的结构:

[0957] R^1-X-R^2 (III)

[0958] 其中 R^1 为键、氢、C1-C6烷基、C6-C12芳基、C6-C12芳基、C1-C6烷基、C1-C20烷酰基、烷基磺酸盐、酸、 γ -Glu或pGlu(被添加至N-端),并且包括任何前述的单独的聚乙二醇化形式或任何前述的作为间隔子的聚乙二醇化形式(例如,200Da至60,000Da);

[0959] R^2 为键、OH或 NH_2 ;以及

[0960] X为8至20个氨基酸或8至35个氨基酸的氨基酸序列,

[0961] 在式III的肽抑制剂的具体实施方案中,X包含式IIIa的序列或由其组成:

[0962] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (IIIa)

[0963] 其中

[0964] X1不存在或者为任意氨基酸;

[0965] X2不存在或者为任意氨基酸;

[0966] X3不存在或者为任意氨基酸;

[0967] X4为Abu、Pen或Cys;

[0968] X5为任意氨基酸;

[0969] X6为任意氨基酸;

[0970] X7为Trp、Bip、Gln、His、Glu(Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Tic、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe(3,4-Cl₂)、Phe(4-0Me)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe(4-CO₂H)、Phe(4-CONH₂)、Phe(3,4-(OCH₃)₂)、Phe(4-CF₃)、 $\beta\beta$ -二PheAla、Phe(4-tBu)、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或Octgly或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式;

[0971] X8为任意氨基酸;

[0972] X9为Abu、Pen或Cys;

[0973] X10为1-Nal、2-Nal、Aic、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、Phe、His、Trp、Thr、Tic、Tyr、4-吡啶基Ala、Octgly、Phe类似物或Tyr类似物(任选地,Phe(3,4-F₂)、Phe(3,4-C1₂)、F(3-Me)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]、Phe(4-Br)、Phe(4-CONH₂)、Phe(4-C1)、Phe(4-CN)、Phe(4-胍基)、Phe(4-Me)、Phe(4-NH₂)、Phe(4-N₃)、Phe(4-0Me)、Phe(4-OBz1))或任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式;

[0974] X11为2-Nal、1-Nal、2,4-二甲基Phe、Bip、4-苯基环己基、Glu(Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Tic、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe(3,4-Cl₂)、Phe(3,4-F₂)、 β hPhe(4-F)、Phe(4-0Me)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe(4-CO₂H)、Phe(4-CONH₂)、Phe(3,4-二甲氧基)、Phe(4-CF₃)、Phe(2,3-C1₂)、Phe(3,4-C1₂)、Phe(2,3-F₂)、Phe(4-F)、4-苯基环己基丙氨酸、 α -MePhe、 β hNal、 β hPhe、 β hTyr、 β hTrp、Bip、Nva(5-苯基)、Phe、His、hPhe、Tqa、Trp、Tyr、Phe(4-Me)、Trp(2,5,7-三-叔丁基)、Phe(4-0烯丙基)、Tyr(3-tBu)、Phe(4-tBu)、Phe(4-胍基)、Phe(4-OBz1)或Octgly或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式;

[0975] X12为 α -MeLys、 α -MeOrn、 α -MeLeu、MeLeu、Aib、(D) Ala、(D) Asn、(D) Leu、(D) Asp、

(D) Phe、(D) Thr、3-Pal、Aib、 β -Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、hArg、hLeu、Ile、Lys、Leu、Asn、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr或Tle、氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Aib或任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0976] X13为Lys、Lys (Ac)、(D) Asn、(D) Leu、(D) Thr、(D) Phe、Ala、Aib、 α -MeLeu、 β Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Arg、Orn、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、Lys、Leu、Asn、Ogl、Pro、Gln、Asp、Arg、Ser、螺-pip、Thr、Tba、Tlc、Val或Tyr或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0977] X14为Asn、Glu、Phe、Gly、His、Lys、Lys (Ac)、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic或Tyr或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0978] X15为Gly、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、AEA、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Gln、Arg、 β -Ala或Ser或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0979] X16不存在，为Gly、Ala、Asp、Ser、Pro、Asn或Thr或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0980] X17不存在，为Glu、Ser、Gly或Gln或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；

[0981] X18不存在或者为任意氨基酸；

[0982] X19不存在或者为任意氨基酸；以及

[0983] X20不存在或者为任意氨基酸。

[0984] 在IIIa的某些实施方案中：X7为Trp、Bip、Gln、His、Glu (Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Tic、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (4-OMe)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe (4-CO₂H)、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-二甲氧基)、Phe (4-CF₃)、 $\beta\beta$ -二PheAla、Phe (4-tBu)、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或Octgly或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X10为1-Nal、2-Nal、Aic、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、Phe、His、Trp、Thr、Tic、Tyr、4-吡啶基Ala、Octgly、Phe类似物或Tyr类似物或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X11为2-Nal、1-Nal、2,4-二甲基Phe、Bip、4-苯基环己基、Glu (Bz1)、4-苯基苄基丙氨酸、Tic、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (3,4-F₂)、 β hPhe (4-F)、Phe (4-OMe)、5-羟基-Trp、6-氯-Trp、N-MeTrp、 α -MeTrp、1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满、Phe (4-CO₂H)、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-二甲氧基)、Phe (4-CF₃)、Phe (2,3-Cl₂)、Phe (2,3-F₂)、Phe (4-F)、4-苯基环己基丙氨酸、 α -MePhe、 β hNal、 β hPhe、 β hTyr、 β hTrp、Bip、Nva (5-苯基)、Phe、His、hPhe、Tqa、Trp、Tyr、Phe (4-Me)、Trp (2,5,7-三-叔丁基)、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (4-OBz1) 或Octgly或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X12为 α -MeLys、 α -MeOrn、 α -MeLeu、MeLeu、Aib、(D) Ala、(D) Asn、(D) Leu、(D) Asp、(D) Phe、(D) Thr、3-Pal、Aib、 β -Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、hArg、hLeu、Ile、Lys、Leu、Asn、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr或Tle或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X13为Lys (Ac)、(D) Asn、(D) Leu、(D) Thr、(D) Phe、Ala、Aib、 α -MeLeu、 β Ala、 β hGlu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Arg、Orn、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、Lys、Leu、Asn、Ogl、Pro、Gln、Asp、Arg、Ser、螺-pip、Thr、Tba、Tlc、Val或Tyr或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式；X14为Asn、Glu、Phe、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic

或Tyr或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式;以及X15为Gly、(D)Ala、(D)Asn、(D)Asp、Asn、(D)Leu、(D)Phe、(D)Thr、Ala、AEA、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Gln、Arg或Ser或者任意前述对应的 α -甲基氨基酸形式。

[0985] 在某些实施方案中,X3是存在的。在具体实施方案中,X3为Glu、(D)Glu、Arg、(D)Arg、Phe、(D)Phe、2-Nal、Thr、Leu或(D)Gln。在某些实施方案中,其为(D)Arg或(D)Phe。

[0986] 在具体实施方案中,X5为Gln、Ala、Cys、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、Phe、Gly、His、hCys、Lys、Leu、Met、Asn、N-Me-Ala、N-M-Asn、N-Me-Lys、N-Me-Gln、N-Me-Arg、Orn、Pro、Pen、Gln、Arg、Ser、Thr或Val。

[0987] 在具体实施方案中,X6为Thr、Asp、Glu、Phe、Asn、Pro、Arg、Ser或Thr。

[0988] 在具体实施方案中,X8为Gln、Glu、Phe、Lys、Asn、Pro、Arg、Val、Thr或Trp。

[0989] 在某些实施方案中,X10为Tyr类似物或Phe类似物。在具体实施方案中,X10为Phe(4-OMe)、Phe(CONH₂)或Phe[4-(2-氨基乙氧基)]。在某些实施方案中,X10为Tyr类似物或Phe类似物。在具体实施方案中,X10为Phe(4-OMe)或Phe[4-(2-氨基乙氧基)]。

[0990] 在其中X10为Phe类似物的某些实施方案中,X10选自hPhe、Phe(4-OMe)、 α -MePhe、hPhe(3,4-二甲氧基)、Phe(4-COH₂)、Phe(4-O-Bz1)、Phe(4-胍基)、Phe(4-tBu)、Phe(4-CN)、Phe(4-Br)、Phe(4-NH₂)、Phe(4-F)、Phe(3,5二F)、Phe(CH₂CO₂H)、Phe(5-F)、Phe(3,4-C1₂)、Phe(4-CF3)、 $\beta\beta$ -二PheAla、Phe(4-N₃)和Phe[4-(2-氨基乙氧基)]。在具体实施方案中,X10为Phe[4-(2-氨基乙氧基)]或Phe(COH₂)。在具体实施方案中,X10为Phe[4-(2-氨基乙氧基)]。

[0991] 在其中X10为Tyr类似物的某些实施方案中,X10选自hTyr、N-Me-Tyr、Tyr(3-tBu)、Phe(4-OMe)和bhTyr。在具体实施方案中,X10为Phe(4-OMe)。

[0992] 在具体实施方案中,X10为Tyr、Phe(4-OMe)、Phe(4-OBz1)、Phe(4-OMe)、Phe(4-COH₂)、Phe(3,4-C1₂)、Phe(4-tBu)、Phe(4-NH₂)、Phe(4-Br)、Phe(4-CN)、Phe(4-羧基)、Phe[4-(2氨基乙氧基)]或Phe(4-胍基)。在具体实施方案中,X10不为Tyr。

[0993] 在某些实施方案中,X11为Trp或Trp类似物。在具体实施方案中,X11为2-Nal或1-Nal。

[0994] 在具体实施方案中,式III的肽抑制剂是环化的。在某些实施方案中,肽抑制剂经由X4和X9之间的分子内键环化。在某些实施方案中,分子内键为硫醚键。

[0995] 在某些实施方案中,式III的肽抑制剂是线性的或者不是环化的。在式III的线性肽抑制剂的具体实施方案中,X4和/或X9为任意氨基酸。

[0996] 在式III的肽抑制剂的具体实施方案中,X1、X2和X3中的一个或多个、两个或更多个或者全部三个均不存在。在某些实施方案中,X1不存在。在某些实施方案中,X1和X2不存在。在某些实施方案中,X1、X2和X3不存在。

[0997] 在式III的肽抑制剂的具体实施方案中,X16、X17、X18、X19和X20中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个,四个或更多个或者全部均不存在。在式III的肽抑制剂的具体实施方案中,X17、X18、X19和X20中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者全部均不存在。在某些实施方案中,X17、X19和X20中的一个或多个、两个或更多个或者全部三个均不存在。在某些实施方案中,X1、X2和X3中的一个或多个不存在;以及X17、X18、X19和X20中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者四个均不存在。

[0998] 在式III的肽抑制剂的具体实施方案中, X4或X9之一为Abu, 以及X4或X9中的另一个不为Abu。在某些实施方案中, X4为Abu, 以及X9为Cys。

[0999] 在具体实施方案中, 式III的肽抑制剂包含以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者四个: X5为Arg或Gln; X6为Thr; X7为Trp; 以及X8为Gln。在具体实施方案中, X5为Gln, X6为Thr, X7为Trp, 以及X8为Gln。在某些实施方案中, X5为Gln。在某些实施方案中, X1、X2和X3不存在。在某些实施方案中, X4为Abu, 以及X9为Cys。

[1000] 在具体实施方案中, 式III的肽抑制剂包含以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个或者七个: X10为Tyr或Phe类似物; X11为Trp、2-Na1、1-Na1、Phe (4-0-烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (4-OBz1) 或Phe (4-Me); X12为Arg、hLeu、(D) Asn或任意 α 甲基氨基酸, 所述 α 甲基氨基酸包括Aib、 α -MeLys、 α -MeLeu或 α -Me0rn的; X13为Lys、Glu或Lys (Ac); X14为Phe或Asn; X15为 β -Ala、Gln、Gly、Ser、Ala; 以及X16不存在或为AEA。在具体实施方案中, 式III的肽抑制剂包含以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个或者七个: X10为Tyr或Phe类似物; X11为Trp、2-Na1、1-Na1、Phe (4-0-烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (4-OBz1) 或Phe (4-Me); X12为Arg、hLeu、(D) Asn或任意 α 甲基氨基酸, 所述 α 甲基氨基酸包括Aib、 α -MeLys、 α -MeLeu或 α -Me0rn; X13为Lys、Glu或Lys (Ac); X14为Phe或Asn; X15为Gly、Ser、Ala; 以及X16不存在或为AEA。在某些实施方案中, Phe类似物为Phe (4-OBz1)、Phe (4-OMe)、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-C1₂)、Phe (4-tBu)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-Br)、Phe (4-CN)、Phe (4-羧基)、Phe [4-(2氨基乙氧基)]或Phe (4-胍基)。在某些实施方案中, X11为2-Na1或1-Na1。在某些实施方案中, X1、X2和X3不存在。在某些实施方案中, X4为Abu, 以及X9为Cys。

[1001] 在具体实施方案中, 式III的肽抑制剂包含以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个或者七个: X10为Tyr或Phe类似物; X11为Trp、2-Na1、1-Na1、Phe (4-0-烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (4-OBz1) 或Phe (4-Me); X12为Arg、hLeu、(D) Asn、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -Me0rn、 α -MeSer、 α -MeVal; X13为Lys、Glu或Lys (Ac); X14为Phe或Asn; X15为Gly; 以及X16不存在或为AEA。在某些实施方案中, Phe类似物为Phe (4-OBz1)、Phe (4-OMe)、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-C1₂)、Phe (4-tBu)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-Br)、Phe (4-CN)、Phe (4-羧基)、Phe (4-(2氨基乙氧基))或Phe (4-胍基)。在某些实施方案中, X11为2-Na1或1-Na1。在某些实施方案中, X1、X2和X3不存在。在某些实施方案中, X4为Abu, 以及X9为Cys。

[1002] 在具体实施方案中, 式III的肽抑制剂包含以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个或者十一个: X5为Arg或Gln; X6为Thr; X7为Trp; X8为Gln; X10为Phe类似物; X11为Trp、2-Na1、1-Na1、Phe (4-0-烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (Bz1) 或Phe (4-Me); X12为Aib、 α -MeLys、 α -MeLeu、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Agp、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeSer、 α -MeVal、 α -Me0rn; X13为Lys、Glu或Lys (Ac); X14为Phe或Asn; X15为 β -ala、Gly、Ser、Ala; 以及X16不存在或为AEA。在具体实施方案中, 式III的肽抑制剂包含以下特征

中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个或者十一个：X5为Arg或Gln；X6为Thr；X7为Trp；X8为Gln；X10为Phe类似物；X11为Trp、2-Na1、1-Na1、Phe (4-0-烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (Bz1) 或Phe (4-Me)；X12为Aib、 α -MeLys、 α -MeLeu或 α -Me0rn；X13为Lys、Glu或Lys (Ac)；X14为Phe或Asn；X15为Gly、Ser、Ala；以及X16不存在或为AEA。在某些实施方案中，Phe类似物为Phe (4-0Bz1)、Phe (4-0Me)、Phe [4- (2氨基乙氧基)]、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (4-tBu)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-Br)、Phe (4-CN)、Phe (4-CO₂H) 或Phe (4-胍基)。在某些实施方案中，X11为2-Na1或1-Na1。在某些实施方案中，X1、X2和X3不存在。在某些实施方案中，X4为Abu，以及X9为Cys。

[1003] 在具体实施方案中，式III的肽抑制剂包含以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个或者十一个：X5为Arg或Gln；X6为Thr；X7为Trp；X8为Gln；X10为Tyr或Phe类似物；X11为Trp、2-Na1、1-Na1、Phe (4-0-烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (Bz1) 或Phe (4-Me)；X12为Arg、hLeu、(D) Asn、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Aib、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeSer、 α -MeVal；X13为Lys、Glu或Lys (Ac)；X14为Phe或Asn；X15为 β -Ala、Asn或Gly；以及X16不存在或为AEA。在具体实施方案中，式III的肽抑制剂包含以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个或者十一个：X5为Arg或Gln；X6为Thr；X7为Trp；X8为Gln；X10为Tyr或Phe类似物；X11为Trp、2-Na1、1-Na1、Phe (4-0-烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Phe (Bz1) 或Phe (4-Me)；X12为Arg、hLeu、(D) Asn、 α -MeLys、 α -MeLeu或 α -Me0rn、Aib；X13为Lys、Glu或Lys (Ac)；X14为Phe或Asn；X15为Gly；以及X16不存在或为AEA。在某些实施方案中，Phe类似物为Phe (4-0Bz1)、Phe (40Me)、Phe (4-CONH₂)、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (4-tBu)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-Br)、Phe (4-CN)、Phe (4-CO₂H)、Phe (4- (2氨基乙氧基)) 或Phe (4-胍基)。在某些实施方案中，X11为2-Na1或1-Na1。在某些实施方案中，X1、X2和X3不存在。在某些实施方案中，X4为Abu，以及X9为Cys。

[1004] 在某些实施方案中，本发明包括任选环化的8至20个、8至16个或8至12个氨基酸的肽，其包含式IIIb的核心序列或由其组成：

[1005] Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11 (IIIb)

[1006] 其中Xaa4和Xaa9各自独立地选自Abu和Cys，其中Xaa4和Xaa9二者不相同；Xaa5、Xaa6和Xaa8为任意氨基酸残基；Xaa10为Tyr、Phe类似物或2-Na1，以及Xaa11为2-Na1或Trp，其中所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。在具体实施方案中，Xaa10为Phe (4-0Me)、2-Na1或Phe [4- (2氨基乙氧基)]。在一个实施方案中，Xaa10为Phe (4-0Me)。在一个实施方案中，Xaa7为Phe [4- (2氨基乙氧基)]。在一个实施方案中，Xaa11为2-Na1。在某些实施方案中，肽经由Xaa4和Xaa9环化。在具体实施方案中，Phe类似物为Phe [4- (2氨基乙氧基)] 或Phe (4-0Me)。在某些实施方案中，Xaa4为Abu，以及Xaa9为Cys，并且肽经由Xaa4和Xaa9环化。在具体实施方案中，所述肽为式III的肽抑制剂，并且其中在某些实施方案中，X1、X2和X3不存在。在具体实施方案中，所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。在某些实施方案中，式IIIb的肽包含与Xaa4结合的Glu、(D) Glu、Arg、(D) Arg、Phe、(D) Phe、2-Na1、Thr、Leu或(D) Gln。在某些实

施方案中,其为(D)Arg或(D)Phe。

[1007] 在某些实施方案中,本发明包括任选环化的8至20个、8至16个或8至12个氨基酸的肽,其包含式IIIc的核心序列或由其组成:

[1008] Abu-Xaa5-Xaa6-Trp-Xaa8-Cys-[Phe(4-OMe)]-(2-Nal)(IIIc)

[1009] 其中Xaa5、Xaa6和Xaa8为任意氨基酸残基;以及其中所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。在某些实施方案中,所述肽经由Xaa4的Abu和Xaa9的Cys环化。在某些实施方案中,所述肽为式III的肽抑制剂,并且其中在某些实施方案中,X1、X2和X3不存在。在具体实施方案中,所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。在某些实施方案中,式IIIc的肽包含与Abu结合的Glu、(D)Glu、Arg、(D)Arg、Phe、(D)Phe、2-Nal、Thr、Leu或(D)Gln。在某些实施方案中,其为(D)Arg或(D)Phe。

[1010] 在某些实施方案中,本发明包括任选环化的8至20个、8至16个或8至12个氨基酸的肽,其包含式IIId的核心序列或由其组成:

[1011] Abu-Xaa5-Xaa6-Trp-Xaa8-Cys-Xaa10-Trp(IIId)

[1012] 其中Xaa5、Xaa6和Xaa8为任意氨基酸残基;Xaa10为修饰的Phe;并且其中所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。在具体实施方案中,修饰的Phe为Phe(4-tBu)、Phe(4-胍基)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe(4-CO₂H)、Phe(4-CN)、Phe(4-Br)、Phe(4-NH₂)、Phe(CONH₂)或Phe(4-Me)。在具体实施方案中,修饰的Phe为Phe(4-tBu)、Phe(4-胍基)、Phe[4-(2-氨基乙氧基)]、Phe(4-CO₂H)、Phe(4-CN)、Phe(4-Br)、Phe(4-NH₂)或Phe(4-Me)。在一个实施方案中,Xaa10为Phe[4-(2-氨基乙氧基)]或Phe(4-OMe)。在一个实施方案中,Xaa10为Phe[4-(2-氨基乙氧基)]。在某些实施方案中,所述肽经由Xaa4的Abu和Xaa9的Cys环化。在某些实施方案中,所述肽为式III的肽抑制剂,并且其中在某些实施方案中,X1、X2和X3不存在。在具体实施方案中,所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。在某些实施方案中,式IIId的肽包含与Abu结合的Glu、(D)Glu、Arg、(D)Arg、Phe、(D)Phe、2-Nal、Thr、Leu或(D)Gln。在某些实施方案中,其为(D)Arg或(D)Phe。

[1013] 在某些实施方案中,本发明包括任选环化的任选8至20个、8至16个或8至12个氨基酸的肽,其包含式IIIf的核心序列或由其组成:

[1014] Abu-Xaa5-Xaa6-Trp-Xaa8-Cys-Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal](IIIf)

[1015] 其中Xaa5、Xaa6和Xaa8为任意氨基酸残基。在某些实施方案中,所述肽经由Xaa4的Abu和Xaa9的Cys环化。在某些实施方案中,肽为式III的肽抑制剂,并且其中在某些实施方案中,X1、X2和X3不存在。在具体实施方案中,所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。在某些实施方案中,式IIIf的肽包含与Abu结合的Glu、(D)Glu、Arg、(D)Arg、Phe、(D)Phe、2-Nal、Thr、Leu或(D)Gln。在某些实施方案中,其为(D)Arg或(D)Phe。

[1016] 在一个实施方案中,Xaa5和Xaa8为Gln。在一个实施方案中,Xaa6为Thr。在某些实施方案中,所述肽经由Xaa4的Abu和Xaa9的Cys环化。

[1017] 在式III的肽抑制剂的具体实施方案中,肽抑制剂具有在任何表5A-5C中所示的结构或者包含在表5A-5C中所示的氨基酸序列。

[1018] 含有环酰胺的示例性肽抑制剂

[1019] 在某些实施方案中,本发明包括白细胞介素-23受体的肽抑制剂或者其药学可接受的盐或溶剂化物,其中肽抑制剂具有式IV的结构:

- [1020] R^1-X-R^2 (IV)
- [1021] 其中 R^1 为键、氢、C1-C6烷基、C6-C12芳基、C6-C12芳基、C1-C6烷基、C1-C20烷酰基，并且包括任何前述的单独的聚乙二醇化形式或任何前述的作为间隔子的聚乙二醇化形式；
- [1022] R^2 为键、OH或 NH_2 ；以及
- [1023] X为8至20个氨基酸的氨基酸序列，其包含式IVa的序列或由其组成：
- [1024] X1-X2-X3-X4-X5-X6-W-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20 (IVa)
- [1025] 其中
- [1026] X1不存在或者为任意氨基酸；
- [1027] X2不存在或者为任意氨基酸；
- [1028] X3不存在或者为任意氨基酸；
- [1029] X4为Dap、Dab、Glu、Asp、(D)-Asp或(D)-Dab；
- [1030] X5为Gln、Ala、Cys、Cit、Asp、Dab、Dap、Glu、Phe、Gly、His、hCys、Lys、Leu、Met、Asn、N-Me-Ala、N-M-Asn、N-Me-Lys、N-Me-Gln、N-Me-Arg、Orn、Pro、Pen、Gln、Arg、Ser、Thr或Val；
- [1031] X6为Thr、Asp、Glu、Phe、Asn、Pro、Arg、Ser或Thr；
- [1032] X7为Trp、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或OctGly；
- [1033] X8为Gln、Glu、Phe、Lys、Asn、Pro、Arg、Thr或Trp；
- [1034] X9为Dap、Dab、Glu、Asp、(D)-Asp或(D)-Dab；
- [1035] X10为Tyr (OMe) Phe (4-OMe)、1-Nal、2-Nal、Aic、 α -MePhe、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、Phe、His、hPhe (3,4-二甲氧基)、hTyr、N-Me-Tyr、Trp、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-苯氧基)、Thr、Tic、Tyr、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-CN)、Phe (4-Br)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-F)、Phe (3,5-F₂)、Phe (5-F)、Phe (3,4-C1₂)、Phe (4-CF₃)、Bip、Cha、4-吡啶基丙氨酸、 β hTyr、OctGly、Phe (4-N₃)、Phe (4-Br) 或Phe [4-(2-氨基乙氧基)]；
- [1036] X11为2-Nal、1-Nal、2,4-二甲基Phe、Bip、Phe (3,4-C1₂)、Phe (3,5-F₂)、Phe (4-CONH₂)、Phe (4-F)、4-苯基环己基丙氨酸、Phe (4-CF₃)、 α -MePhe、 β hPhe、 β hTyr、 β hTrp、BIP、Nva (5-苯基)、Phe、His、hPhe、Tic、Tqa、Trp、Tyr、Phe (4-OMe)、Phe (4-Me)、Trp (2,5,7-三-叔丁基)、Phe (4-0烯丙基)、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Tyr (Bz1) 或OctGly；
- [1037] X12为 α -MeLys、 α -MeOrn、 α -MeLeu、Aib、(D) Ala、(D) Asn、(D) Leu、(D) Asp、(D) Phe、(D) Thr、3-Pal、Aib、 β -Ala、 β -Glu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、hArg、hLeu、Ile、Lys、Leu、Asn、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tle、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、 α -二乙基Gly、 α -MeLys、 α -MeLys (Ac)、 α -Me-Leu、 α -MeSer、 α -MeVal；
- [1038] X13为Lys (Ac)、(D) Asn、(D) Leu、(D) Thr、(D) Phe、Ala、Aib、 α -MeLeu、Aib、 β -Ala、 β -Glu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、Lys、Lys (Ac)、Leu、Asn、Ogl、Pro、Gln、Arg、Ser、 β -螺-pip、Thr、Tba、Tlc、Val或Tyr；
- [1039] X14为Asn、Glu、Phe、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic或Tyr；
- [1040] X15为 β -ala、Asn、Gly、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、AEA、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Gln、Arg或Ser；

- [1041] X16不存在,为Gly、Ala、Asp、Ser、Pro、Asn或Thr;
- [1042] X17不存在,为Glu、Ser、Gly或Gln;
- [1043] X18不存在或者为任意氨基酸;
- [1044] X19不存在或者为任意氨基酸;以及
- [1045] X20不存在或者为任意氨基酸。
- [1046] 在Iva的某些实施方案中:X12为 α -MeLys、 α -MeOrn、 α -MeLeu、Aib、(D) Ala、(D) Asn、(D) Leu、(D) Asp、(D) Phe、(D) Thr、3-Pal、Aib、 β -Ala、 β -Glu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeu、hArg、hLeu、Ile、Lys、Leu、Asn、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr或Tle;X13为Lys (Ac) 、(D) Asn、(D) Leu、(D) Thr、(D) Phe、Ala、Aib、 α -MeLeu、Aib、 β -Ala、 β -Glu、 β hAla、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、Glu、Phe、hLeuLys、Leu、Asn、Ogl、Pro、Gln、Arg、Ser、 β -螺-pip、Thr、Tba、Tlc、Val或Tyr;X14为Asn、Glu、Phe、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic或Tyr;以及X15为Gly、(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、AEA、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Gln、Arg或Ser。
- [1047] 在式(IV)的肽抑制剂的具体实施方案中:X5为Cys、Cit、Asp、Dab、Dap、Gly、His、hCys、Lys、Met、Asn、N-Me-Ala、N-Me-Asn、N-Me-Lys、N-Me-Gln、N-Me-Arg、Orn、Pro、Pen、Gln、Val;X6为Glu、Arg、Ser;X7为Trp、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或OctGly;X8为Phe、Asn、Pro、Arg、Thr、Trp;X10为Phe (4-OMe) 、1-Nal、2-Nal、Aic、 α -MePhe、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、His、hPhe (3,4-二甲氧基) 、hTyr、N-Me-Tyr、Trp、Phe (4-COH₂) 、Phe- (4-苯氧基) 、Thr、Tic、Tyr (3-tBu) 、Phe (4-tBu) 、Phe (4-CN) 、Phe (4-Br) 、Phe (4-NH₂) 、Phe (4-F) 、Phe (3,5-F₂) 、PheCH₂CO₂H、Phe (5-F) 、Phe (3,4-Cl₂) 、Phe (4-CF₃) 、Bip、Cha、4-吡啶基丙氨酸、 β hTyr、OctgGly、Tyr (4-N₃) 、Phe (4-Br) 、Phe [4-(2-氨基乙氧基)];X11为2-Nal、1-Nal、2,4-二甲基Phe、Bip、Phe (3,4-Cl₂) 、Phe (3,5-F₂) 、Phe (4-COH₂) 、Phe (4-F) 、4-苯基环己基、Phe (4-CF₃) 、 α -MePhe、Nal、 β hPhe、 β hTyr、 β hTrp、BIP、Nva (5-苯基) 、Phe、His、hPhe、Tic、Tqa、Tyr、Phe (4-OMe) 、Phe (4-Me) 、Tyr (2,5,7-三-叔丁基) 、Phe (4-0烯丙基) 、Phe (3-tBu) 、Phe (4-tBu) 、Phe (4-胍基) 、Tyr (Bz1) 、OctGly;X12为 α -Me-Lys、D-Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Tyr、Aib、 α -MeLeu、 α -MeOrn、Aib、 β -Ala、 β hArg、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Glu、hArg、Ile、Lys、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Ser、Thr、Tle、4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、 α -二乙基Gly、 α -MeLys (Ac) 、 α -MeSer、 α -MeVal;X13为Lys、Lys (Ac) 、(D) Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、 α -MeLeu、Aib、 β -Ala、 β -Glu、 β hLeu、 β hVal、 β -螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、 α -二乙基Gly、hLeu、Asn、Ogl、Pro、Gln、Ser、Thr、Tba、Tle;X14为Glu、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic;X15为(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Aea、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Asn、Arg或 β -Ala;X16为Gly、Ser、Pro、Asn、Thr;或者X17为Glu、Ser、Gly、Gln。
- [1048] 在式(IV)的肽抑制剂的具体实施方案中:X5为Cys、Cit、Asp、Dab、Dap、Gly、His、hCys、Lys、Met、Asn、N-Me-Ala、N-Me-Asn、N-Me-Lys、N-Me-Gln、N-Me-Arg、Orn、Pro、Pen、Gln、Val;X6为Glu、Arg、Ser;X7为Trp、Glu、Gly、Ile、Asn、Pro、Arg、Thr或OctGly;X8为Phe、Asn、Pro、Arg、Thr、Trp;X10为Phe (4-OMe) 、1-Nal、2-Nal、Aic、 α -MePhe、Bip、(D) Cys、Cha、DMT、(D) Tyr、Glu、His、hPhe (3,4-二甲氧基) 、hTyr、N-Me-Tyr、Trp、Phe (4-COH₂) 、Phe- (4-

苯氧基)、Thr、Tic、Tyr (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-CN)、Phe (4-Br)、Phe (4-NH₂)、Phe (4-F)、Phe (3,5-F₂)、PheCH₂CO₂H、Phe (5-F)、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (4-CF₃)、Bip、Cha、4-吡啶基丙氨酸、βhTyr、OctgGly、Tyr (4-N₃)、Phe (4-Br)、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]；X11为2-Na1、1-Na1、2,4-二甲基Phe、Bip、Phe (3,4-Cl₂)、Phe (3,5-F₂)、Phe (4-CO NH₂)、Phe (4-F)、4-苯基环己基、Phe (4-CF₃)、α-MePhe、Na1、βhPhe、βhTyr、βhTrp、BIP、Nva (5-苯基)、Phe、His、hPhe、Tic、Tqa、Tyr、Phe (4-OMe)、Phe (4-Me)、Tyr (2,5,7-三-叔丁基)、Phe (4-0烯丙基)、Phe (3-tBu)、Phe (4-tBu)、Phe (4-胍基)、Tyr (Bz1)、OctGly；X12为α-Me-Lys、D-Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Tyr、Aib、α-MeLeu、Aib、β-Ala、βhAla、βhArg、βhLeu、βhVal、β-螺-pip、Glu、hArg、Ile、Lys、N-MeLeu、N-MeArg、Ogl、Orn、Pro、Gln、Ser、Thr、Tle；X13为Lys (Ac)、(D) Asn、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Ala、α-MeLeu、Aib、β-Ala、β-Glu、βhLeu、βhVal、β-螺-pip、Cha、Chg、Asp、Dab、Dap、α-二乙基Gly、hLeu、Asn、Ogl、Pro、Gln、Ser、Thr、Tba、Tle；X14为Glu、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Tic；X15为(D) Ala、(D) Asn、(D) Asp、(D) Leu、(D) Phe、(D) Thr、Aea、Asp、Glu、Phe、Gly、Lys、Leu、Pro、Arg；X16为Gly、Ser、Pro、Asn、Thr；或X17为Glu、Ser、Gly、Gln。

[1049] 在某些实施方案中，肽抑制剂是环化的。在具体实施方案中，所述肽通过X4和X9之间的分子内键环化。在具体实施方案中，分子内键为酰胺键。

[1050] 在某些实施方案中，肽抑制剂是线性的或者不是环化的。

[1051] 在式IV的肽抑制剂的具体实施方案中，X1、X2和X3中的一个或多个、两个或更多个或者全部三个均不存在。

[1052] 在某些实施方案中，X3为Glu、(D) Glu、Arg、(D) Arg、Phe、(D) Phe、2-Na1、Thr、Leu或(D) Gln。在某些实施方案中，X3为(D) Arg或(D) Phe。

[1053] 在式IV的肽抑制剂的具体实施方案中，X17、X19和X20中的一个或多个、两个或更多个或者全部三个均不存在。

[1054] 在式IV的肽抑制剂的具体实施方案中，X4为Dap、Dab或(D) Dab，以及X9为Glu、(D) Asp或Asp。在式I的肽抑制剂的具体实施方案中，X4为Glu、(D) Asp或Asp，以及X9为Dab、Dap或(D) Dab。

[1055] 在式IV的肽抑制剂的具体实施方案中，X18为(D) -Lys。在某些实施方案中，X17不存在，以及X18为(D) -Lys。

[1056] 在式IV的肽抑制剂的具体实施方案中，肽抑制剂包括以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个或者全部四个：X5为Gln；X6为Thr；X7为Trp；以及X8为Gln。

[1057] 在式IV的肽抑制剂的具体实施方案中，肽抑制剂包括以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个或者七个：X10为Tyr、Phe [4-(2-氨基乙氧基)]、Phe (4-CO NH₂) 或Phe (4-OMe)；X11为2-Na1或Trp；X12为4-氨基-4-羧基-四氢吡喃、Achc、Acpc、Acbc、Acvc、Aib、α-二乙基Gly、α-MeLys、α-MeLys (Ac)、α-Me-Leu、α-MeOrn、α-MeSer、α-MeVal或Arg；X13为Glu或Lys (Ac)；X14为Asn；X15为Gly、Asn或β-Ala；以及X16为AEA。在式IV的肽抑制剂的具体实施方案中，肽抑制剂包括以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个或者七个：X10为Tyr；X11为Trp；X12为Arg；X13为Glu；X14为Asn；X15为Gly；以及X16为AEA。

[1058] 在式IV的肽抑制剂的具体实施方案中，肽抑制剂包括以下特征中的一个或多个、

两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个或者全部:X5为Gln;X6为Thr;X7为Trp;X8为Gln;X10为Tyr;X11为Trp;X12为Arg;X13为Glu或Lys (Ac);X14为Asn;X15为Gly;以及X16为AEA。在式IV的肽抑制剂的具体实施方案中,肽抑制剂包括以下特征中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个、七个或更多个、八个或更多个、九个或更多个、十个或更多个或者全部:X5为Gln;X6为Thr;X7为Trp;X8为Gln;X10为Tyr;X11为Trp;X12为Arg;X13为Glu;X14为Asn;X15为Gly;以及X16为AEA。

[1059] 在式IV的肽抑制剂的某些实施方案中,所述肽经由X4和X9环化;X5、X6、X7和X8分别为Gln、Thr、Trp和Gln;以及X10、X11、X12、X13、X14、X15和X16分别为Tyr、Trp、Arg、Glu、Asn、Gly和AEA。

[1060] 在某些实施方案中,本发明包括任选环化的8至20个氨基酸的肽,其包含核心序列或由其组成,所述核心序列包含:

[1061] Xaa4-Xaa5-Xaa6-Trp-Xaa8-Xaa9-[Phe (4-0Me)]-[2-Na1] (式IVb)

[1062] 其中Xaa4和Xaa9各自独立地选自Dap、Dab、Glu、Asp、(D)-Asp和(D)-Dab,其中Xaa4和Xaa9能够形成分子内键,例如,环酰胺;以及Xaa5、Xaa6和Xaa8为任意氨基酸残基,其中所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。在具体实施方案中,肽抑制剂为式IV的肽抑制剂。在具体实施方案中,所述肽抑制IL-23与IL-23R的结合。

[1063] 在式IV的肽抑制剂的某些实施方案中,肽抑制剂具有表7中所示的结构或者包含表7中示出的氨基酸序列。

[1064] 肽抑制剂的任选特征

[1065] 本发明的任何肽抑制剂(例如,式I (Ia-It)、II、III、IV或V中的那些)可以,例如,如下所述被进一步限定。应理解,可以将本文所描述的进一步限定特征中的每一个应用于任意肽抑制剂,其中在特定位置指定的氨基酸允许存在进一步限定特征。

[1066] 在本文所描述的任何肽抑制剂的某些实施方案中,肽抑制剂是环化的。

[1067] 在本文所描述的任何肽抑制剂的某些实施方案中,肽抑制剂或其单体亚基是线性的或者不是环化的。在其中所述肽是线性的或者不是环化的某些实施方案中,X4和X9可以为任意氨基酸。

[1068] 在某些实施方案中,肽抑制剂例如通过X4和X9环化。

[1069] 在不同的实施方案中,R¹为键、氢、C1-C6烷基、C6-C12芳基、C6-C12芳基、C1-C6烷基或C1-C20烷酰基,并且包括任何前述(例如,乙酰基)的单独的聚乙二醇化形式或任何前述的作为间隔子的聚乙二醇化形式。应理解,除了位于肽的氨基端的典型氨基之外,R¹可以取代或存在。还应理解,R¹可以不存在。在某些实施方案中,肽抑制剂包含选自以下的N-端:氢、C1-C6烷基、C6-C12芳基、C6-C12芳基、C1-C6烷基或C1-C20烷酰基,并且包括任何前述的(例如,乙酰基)单独的聚乙二醇化形式或任何前述的作为间隔子的聚乙二醇化形式。在本文所描述的任何肽抑制剂的具体实施方案中,R¹为氢。在某些实施方案中,R¹为键,例如,共价键。

[1070] 在具有本文示出的各式中任一者的任何肽抑制剂的某些实施方案中,R¹选自甲基,乙酰基,甲酰基,苯甲酰基,三氟乙酰基,异戊酰基,异丁酰基,辛基(octanyl),以及十二酸、十六酸和γ-Glu-十六酸的缀合酰胺。在一个实施方案中,R¹为pGlu。在某些实施方案

中, R^1 为氢。在具体实施方案中, R^1 为乙酰基, 由此肽抑制剂在其N-端被酰化, 例如, 以加帽或保护N-端氨基酸残基, 例如, N-端Pen或Abu残基。

[1071] 在本文所描述的任何肽抑制剂的某些实施方案中, R^1 为酸。在某些实施方案中, R^1 为选自以下的酸: 乙酸、甲酸、苯甲酸、三氟乙酸、异戊酸、异丁酸、辛酸、十二酸、十六酸、4-联苯乙酸、4-氟苯乙酸、没食子酸、焦谷氨酸、环戊丙酸、乙醇酸、草酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、棕榈酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、4-甲基二环(2.2.2)-辛-2-烯-1-羧酸、葡萄糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、烷基磺酸和芳基磺酸。

[1072] 在具体实施方案中, R^1 为选自甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸和2-羟基乙磺酸的烷基磺酸。

[1073] 在具体实施方案中, R^1 为选自苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸和樟脑磺酸的芳基磺酸。

[1074] 在一些实施方案中, 其中本发明的肽包含与酸性化合物如, 例如, 异戊酸、异丁酸、戊酸等的缀合, 这样的缀合的存在以酸的形式被提及。因此, 例如, 但不以任何方式限制, 在一些实施方案中, 本申请将这样的缀合提及为异戊酸-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO:263) 代替通过提及的异戊酰基指示异戊酸与肽的缀合, 例如, 异戊酰基-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO:262)。以其酸的形式提及缀合意图涵盖存在于肽抑制剂中的形式。

[1075] 在某些实施方案中, 肽抑制剂包含选自键、OH或NH₂的C-端(例如, R^2)。在某些实施方案中, R^2 为键。在具有本文示出的各式中任一者的任何肽抑制剂的不同实施方案中, R^2 为OH或NH₂。应理解, 除通常位于肽的羧基端的羧基之外, R^2 可以取代或者存在。还应理解, R^2 可以不存在。

[1076] 在具有本文示出的各式中任一者的任何肽抑制剂的具体实施方案中, X包含以下或由以下组成: 7至35个氨基酸残基、8至35个氨基酸残基、9至35个氨基酸残基、10至35个氨基酸残基、7至25个氨基酸残基、8至25个氨基酸残基、9至25个氨基酸残基、10至25个氨基酸残基、7至20个氨基酸残基、8至20个氨基酸残基、9至20个氨基酸残基、7至18个氨基酸残基、8至18个氨基酸残基、9至18个氨基酸残基或10至18个氨基酸残基。

[1077] 在本文示出的任何式的某些实施方案中, 任一或两个X均不包含在美国专利申请公开第US2013/0029907号中示出的氨基酸序列或者不由其组成。在本文示出的任何式的某些实施方案中, 任一或两个X均不包含在美国专利申请公开第US2013/0172272号中示出的氨基酸序列或者不由其组成。

[1078] 在本文所描述的任何肽抑制剂的某些实施方案中, 肽抑制剂或其各单体亚基包含以下或由以下组成: X9氨基酸残基的羧基端的至少3个、至少4个、至少5个、至少6个或至少7个氨基酸残基。在本文所描述的任何肽抑制剂的具体实施方案中, 肽抑制剂包含X9氨基酸残基的羧基端的3至11个、3至10个、3至9个、3至8个、3至7个、3至6个、3至5个、3至4个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或11个氨基酸残基。

[1079] 在本文所描述的任何肽抑制剂的某些实施方案中, 肽抑制剂或其各单体亚基包含

X4和X9之间的4个氨基酸残基或者由其组成。在一个实施方案中,X4和X9均为半胱氨酸。

[1080] 在本文所描述的任何肽抑制剂的某些实施方案中,肽抑制剂或其各单体亚基包含例如,在X7-X11位的氨基酸序列基序W-X-X-Y-W。在某些实施方案中,肽抑制剂或其各单体亚基包含例如,在X4-X11位的氨基酸序列基序C-X-X-W-X-C-Y-W。在某些实施方案中,肽抑制剂或其各单体亚基包含例如,在X4-X11位的氨基酸序列基序Pen-X-X-W-X-Pen-Y-W (SEQ ID NO:264)。在本文所描述的任何肽抑制剂的某些实施方案中,肽抑制剂或其两个单体亚基不包含例如在X7-X11位的氨基酸序列基序W-X-X-Y-W,其中X为任意氨基酸。

[1081] 在本文所描述的任何式或肽抑制剂的某些实施方案中,肽抑制剂包含X4的N-端的一个或多个氨基酸残基。在具体实施方案中,X3是存在的。在某些实施方案中,X3为Glu、(D) Glu、Arg、(D) Arg、Phe、(D) Phe、2-Nal、Thr、Leu或(D) Gln。在某些实施方案中,X3为(D) Arg或(D) Phe。

[1082] 在本文所描述的任何式或肽抑制剂的具体实施方案中,肽抑制剂包含在X2的氨基酸。在具体实施方案中,X2为Glu、(D) Asp、Arg、(D) Arg、Phe、(D) Phe、2-Nal、Thr、Leu、(D) Gln或(D) Asn。在某些实施方案中,X2和X3是存在的。在具体实施方案中,X2为Glu、(D) Asp、Arg、(D) Arg、Phe、(D) Phe、2-Nal、Thr、Leu、(D) Gln或(D) As,以及X3为(D) Arg。

[1083] 在某些实施方案中,本发明的肽抑制剂或者其一个或两个单体亚基任选地在其C-端包含以下氨基酸序列之一:

[1084] ENG;

[1085] ENN;

[1086] [4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-ENN;

[1087] [Lys (Ac)]-NN;

[1088] [α -MeLys]-ENG (SEQ ID NO:265);

[1089] [α -MeLys]-[Lys (Ac)]-NN (SEQ ID NO:266);

[1090] [α -MeLeu]-[Lys (Ac)]-NN (SEQ ID NO:267);

[1091] [α -MeLeu]-ENG (SEQ ID NO:268);

[1092] [α -MeOrn]-[Lys (Ac)]-NG;

[1093] [α -MeLeu]-ENG (SEQ ID NO:269);

[1094] Aib-[Lys (Ac)]-NG;

[1095] Aib-[Lys (Ac)]-NN;

[1096] NG-[AEA]-[(D)-Lys];

[1097] [Dapa]-NG-[AEA]-[(D)-Lys];

[1098] [Orn]-NG-[AEA]-[(D)-Lys];

[1099] [α -MeLys]-ENN (SEQ ID NO:270);

[1100] [4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-[Lys (Ac)]-NN;

[1101] [Achc]-[Lys (Ac)]-NN;或

[1102] [Acpc]-[Lys (Ac)]-NN。

[1103] 在具体实施方案中,这些氨基酸序列之一组成肽的末端C-端氨基酸。在具体实施方案中,这些氨基酸序列对应于X13-X15或X12-X15或X14-X16或X13-X17。

[1104] 在某些实施方案中,本发明的肽抑制剂或者其一个或两个单体亚基任选地在其C-

端包含以下氨基酸序列之一：

- [1105] WQCY-[2-Na1]-[α -MeLys] (SEQ ID NO:271)；
- [1106] WQC-[Phe(4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeLys] (SEQ ID NO:272)；
- [1107] WQC-[Phe(4-OMe)]-[2-Na1]-[Aib] (SEQ ID NO:273)；
- [1108] WQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Na1]-[α -MeLys] (SEQ ID NO:274)；
- [1109] W-Xaa8-C-Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Na1]；
- [1110] W-Xaa8-C-Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[1-Na1]；
- [1111] W-Xaa8-C-Phe[4-(2-氨基乙氧基)]；或
- [1112] W-Xaa8-C-[Phe(4-OCH₃)]。在具体实施方案中,这些氨基酸序列之一组成肽的末端C-端氨基酸。在具体实施方案中,这些氨基酸序列对应于X7至X12或X7至X11或X7至X10。
- [1113] 在本文所描述的任何肽抑制剂(包括肽单体抑制剂和肽二聚体抑制剂的单体亚基)的某些实施方案中,肽单体抑制剂或单体亚基经由其N-端氨基酸残基和其C-端氨基酸残基之间的肽键环化。在具体实施方案中,肽抑制剂(或其单体亚基)包含X4和X9之间的分子内键以及其N-端氨基酸残基和其C-端氨基酸残基之间的肽键。在某些实施方案中,分子内键为本文所描述的那些中的任一种,例如,二硫键或硫醚键。
- [1114] 在某些实施方案中,本发明包括包含选自以下之一的核心共有序列(以N-端至C-端方向显示)的肽抑制剂:
 - [1115] X1-X2-X3-Pen-X5-X6-W-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15；
 - [1116] Pen-X5-X6-W-Q-Pen；
 - [1117] Pen-X5-X6-W-X8-Pen；
 - [1118] Pen-X5-X6-W-X8-Pen-[Phe(4-CONH₂)]；以及
 - [1119] Pen-X5-X6-W-X8-Pen-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]，
 - [1120] 其中Pen残基通过分子内键(例如,二硫键)连接。X1、X2、X3、X5、X6、X8、X10、X11、X12、X13、X14和X15可以为任意氨基酸。在一些实施方案中,X5为Arg、Asn、Gln、Dap、Orn；X6为Thr或Ser；以及X8为Gln、Val、Phe、Glu、Lys。在具体实施方案中,X1、X2、X3、X5、X6、X8、X10、X11、X12、X13、X14和X15如在本文所描述的任何各式和肽抑制剂中所描述的来定义。
- [1121] 在某些实施方案中,本发明包括包含选自以下之一的核心共有序列(以N-端至C-端方向显示)的肽抑制剂:
 - [1122] X1-X2-X3-Abu-X5-X6-W-X8-C-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15；
 - [1123] Abu-X5-X6-W-Q-C；
 - [1124] Abu-X5-X6-W-X8-C；
 - [1125] Abu-X5-X6-W-X8-C-[Phe(4-CONH₂)]；以及
 - [1126] Abu-X5-X6-W-X8-C-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]，
 - [1127] 其中Abu和C通过分子内的硫醚键连接。X1、X2、X3、X5、X6、X8、X10、X11、X12、X13、X14和X15可以为任意氨基酸。在一些实施方案中,X5为Arg、Asn、Gln、Dap、Orn；X6为Thr或Ser；以及X8为Gln、Val、Phe、Glu、Lys。在具体实施方案中,X1、X2、X3、X5、X6、X8、X10、X11、X12、X13、X14和X15如在本文所描述的任何各式和肽抑制剂中所描述的来定义。
- [1128] 在某些实施方案中,本文所描述的任何肽抑制剂可以经由其N-端氨基酸残基和其C-端氨基酸残基之间的肽键进一步环化。在具体实施方案中,肽抑制剂包含X3或X4和X9、

X10、X11、X12、X13、X14、X15、X16、X17、X18、X19或X20中任一者之间的肽键。在具体实施方案中,本发明的肽抑制剂包含其N-端和C-端氨基酸残基之间的肽键,并且它们还包含X4和X9之间的分子内键。在某些实施方案中,分子内键为二硫键、硫醚键、内酰胺键或本文所描述的任何其它键。

[1129] 肽二聚体

[1130] 在某些实施方案中,本发明包括本文所描述的单体肽抑制剂的二聚体,其包括本文所描述的例如,式I、II、III或IV中的任一者,或者表3 A - 3H、表4A、表4B、表5 A - 5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15中的任一者所示的任何单体肽抑制剂的二聚体。这些二聚体落入本文使用的一般术语“肽抑制剂”的范围内。本发明的示例性二聚体还示于表3F和4A中,其在括号内表示二聚体化的单体亚基,随后为接头。除非另有说明,所述亚基经其C-端连接。如在肽二聚体中的术语“二聚体”指两个肽单体亚基被连接的化合物。本发明的肽二聚体抑制剂可以包含两个相同的单体亚基,其产生同源二聚体,或者可以包含两个不同的单体亚基,其产生异源二聚体。半胱氨酸二聚体包含两个通过二硫键连接的肽单体亚基,所述二硫键在一个单体亚基中的半胱氨酸残基和另一单体亚基中的半胱氨酸残基之间。

[1131] 在一些实施方案中,本发明的肽抑制剂处于二聚体构象时具有活性,特别是当游离的半胱氨酸残基存在于肽中时。在某些实施方案中,这作为合成的二聚体存在,或者特别是当存在游离的半胱氨酸单体肽并在氧化条件下二聚化时产生。在一些实施方案中,二聚体是同源二聚体。在其它实施方案中,二聚体是异源二聚体。

[1132] 在某些实施方案中,本发明的肽二聚体抑制剂为包含本发明的两个肽抑制剂的肽二聚体,其包括但不限于包含本文,例如,在表3 A - 3H、表4A、表4B、表5 A - 5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15中所示的任何肽序列的同源二聚体或异源二聚体。

[1133] 在表3 A - 3H、表4A、表4B、表5 A - 5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15中列出的某些氨基酸序列使用氨基酸的单字母代码示出。其中仅示出单体肽抑制剂的序列;然而应理解,在某些实施方案中,根据本发明的教导以及如例如在表3 A - 3H、表4A、表4B、表5 A - 5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15中通常所示,使这些单体肽抑制剂(即,单体亚基)二聚化以形成肽二聚体抑制剂。

[1134] 在某些实施方案中,本发明的单体亚基可以通过合适的连接部分(例如,两个半胱氨酸(各个肽单体亚基中的半胱氨酸)之间的二硫桥),或者通过另一合适的接头部分(包括但不限于本文所定义的那些)二聚化。一些单体亚基显示具有均包含游离胺的C-端和N-端。因此,为了产生肽二聚体抑制剂,可以对单体亚基进行修饰以消除C-端或N-端的游离胺,由此允许在剩余的游离胺上二聚化。另外,在一些实例中,一个或多个单体亚基的末端用选自以下的酰化有机化合物酰化:含三氟戊基、乙酰基、octonyl、丁基、戊基、己基、棕榈基的化合物;三氟甲基丁酸、环戊烷羧酸、环丙乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4羧酸、琥珀酸和戊二酸。在一些实例中,单体亚基包含游离羧基端和游离氨基端,由此使用者可以选择性地修饰所述亚基以在期望末端实现二聚化。因此,本领域技术人员理解,本发明的单体亚基可以被选择性地修饰以获得用于期望二聚化的单个特异性胺。

[1135] 还应理解,本文公开的单体亚基的C-端残基为酰胺,除非另有说明。另外,应理解,在某些实施方案中,通过使用具有胺官能团的合适的氨基酸侧链促进C-端的二聚化,如本

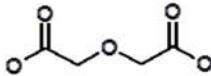
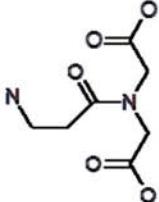
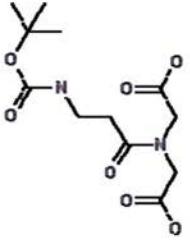
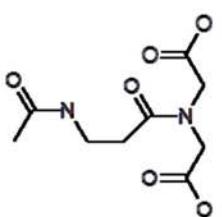
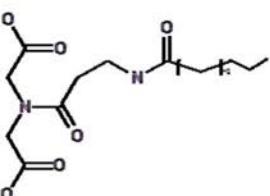
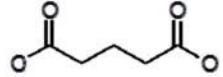
领域通常所理解的。关于N-端残基,通常应理解,二聚化可以通过末端残基的游离胺实现,或者可以通过使用具有游离胺的合适的氨基酸侧链来实现,如本领域通常所理解的。

[1136] 连接单体亚基的接头部分可以包括与本文的教导相容的任何结构、长度和/或大小。在至少一个实施方案中,接头部分选自由以下组成的非限制性组:半胱氨酸、赖氨酸、DIG、PEG4、PEG4-生物素、PEG13、PEG25、PEG1K、PEG2K、PEG3.4K、PEG4K、PEG5K、IDA、ADA、Boc-IDA、戊二酸、间苯二酸、1,3-苯二乙酸、1,4-苯二乙酸、1,2-苯二乙酸、三嗪、Boc-三嗪、IDA-生物素、PEG4-生物素、AADA、合适的脂肪族化合物、芳香族化合物、杂芳香族化合物以及分子量为大约400Da至大约40,000Da的基于聚乙二醇的接头。合适的接头部分的非限制性实例提供于表2A中。

[1137] 表2A.示例性的接头部分

| 缩写 | 说明 | 结构 |
|-------|------------------------------|----|
| DIG | 二甘醇酸 | |
| PEG4 | 具有 4 个聚乙二醇单元的双官能 PEG 接头 | |
| PEG13 | 具有 13 个聚乙二醇单元的双官能 PEG 接头 | |
| PEG25 | 具有 25 个聚乙二醇单元的双官能 PEG 接头 | |
| PEG1K | 具有 1000Da 分子量聚乙二醇的双官能 PEG 接头 | |

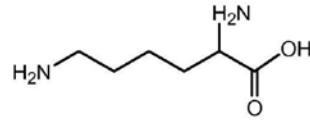
[1138]

| | | | |
|--------|------------------------|------------------------------|---|
| | PEG2K | 具有 2000Da 分子量聚乙二醇的双官能 PEG 接头 | |
| | PEG3.4K | 具有 3400Da 分子量聚乙二醇的双官能 PEG 接头 | |
| | PEG5K | 具有 5000Da 分子量聚乙二醇的双官能 PEG 接头 | |
| | DIG | 二甘醇酸 |  |
| [1139] | β -Ala-IDA | β -Ala-亚氨基二乙酸 |  |
| | Boc- β -Ala-IDA | Boc- β -Ala-亚氨基二乙酸 |  |
| | Ac- β -Ala -IDA | Ac- β -Ala-亚氨基二乙酸 |  |
| | IDA- β -Ala-Palm | 棕榈基- β -Ala-亚氨基二乙酸 |  |
| | GTA | 戊二酸 |  |

[1140]

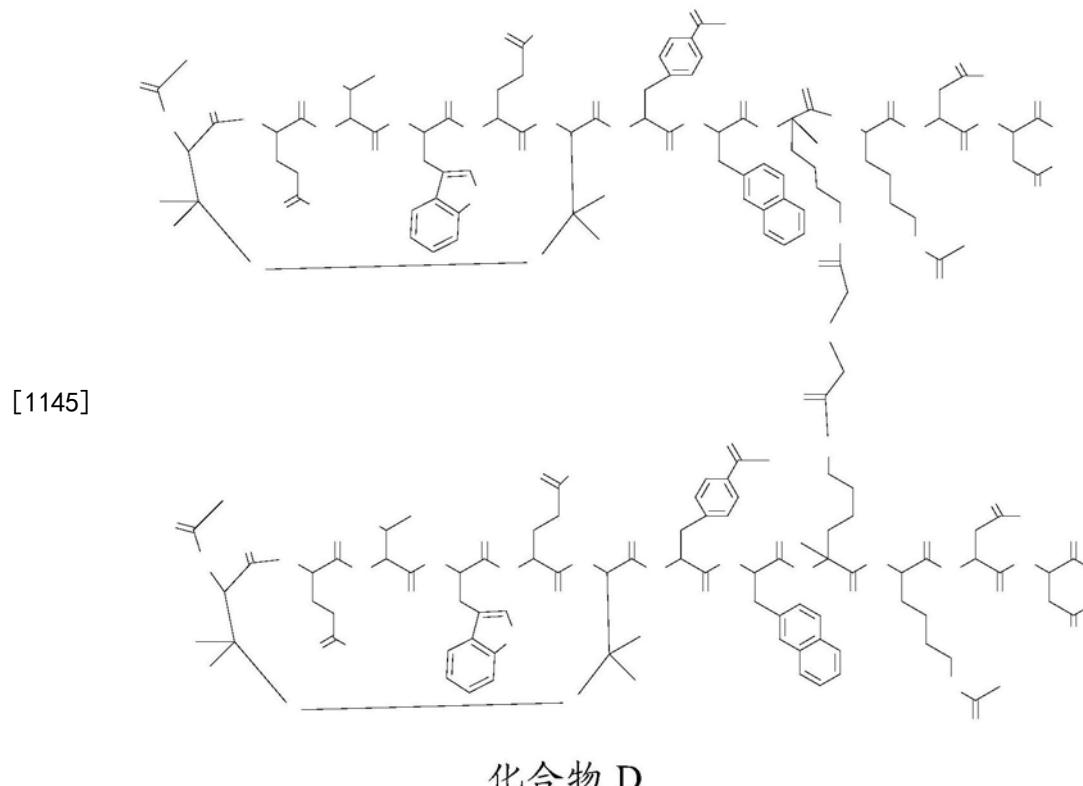
| | | |
|---------|----------|--|
| PMA | 庚二酸 | |
| AZA | 壬二酸 | |
| DDA | 十二烷二酸 | |
| IPA | 间苯二酸 | |
| 1,3-PDA | 1,3-苯二乙酸 | |
| 1,4-PDA | 1,4-苯二乙酸 | |
| 1,2-PDA | 1,2-苯二乙酸 | |
| 三嗪 | 氨基丙基三嗪二酸 | |

| | | | |
|--------|----------|---|--|
| | Boc-三嗪 | Boc-三嗪二酸 | |
| | ADA | 氨基二乙酸 (其也可被称为亚氨基二乙酸) | |
| [1141] | AADA | n-乙酰氨基乙酸 (其也可被称为 N-乙酰亚氨基二乙酸) | |
| | PEG4-生物素 | PEG4-生物素(产品号 10199, QuantaBioDesign) | |
| | IDA-生物素 | N-生物素-β-Ala-亚氨基二乙酸 | |

| | | | |
|--------|-----|-----|---|
| [1142] | Lys | 赖氨酸 |  |
|--------|-----|-----|---|

[1143] 在一些实施方案中,肽二聚体抑制剂经由接头部分二聚化。在一些实施方案中,肽二聚体抑制剂经由两个半胱氨酸残基(各单体亚基中的一个半胱氨酸)之间形成的分子间二硫键二聚化。在一些实施方案中,肽二聚体抑制剂经由接头部分和两个半胱氨酸残基之间形成的分子间二硫键二聚化。在一些实施方案中,分子内键为硫醚键、内酰胺键、三唑键、硒醚键、二硒醚键或烯烃键,而不是二硫键。

[1144] 下文示出二聚体的一个实施方案的示例性图解:



化合物 D

[1146] 本领域技术人员理解,本文公开的接头(例如,C-端和N-端接头)部分是合适的非限制性实例,并且本发明可以包括任何合适的接头部分。因此,本发明的一些实施方案包含由两个单体亚基组成的同源二聚体或异源二聚体肽抑制剂,所述单体亚基选自在表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15的任一者中所示的肽或者包含表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15的任一者中所呈现的序列或由其组成,其中各单体亚基的C-端或N-端(或内部氨基酸残基)通过任何合适的接头部分连接以提供具有IL-23R抑制活性的二聚体肽抑制剂。在某些实施方案中,接头与一个单体亚基的N-端或C-端和组成二聚体的其它单体亚基的内部氨基酸残基结合。在某些实施方案中,接头与一个单体亚基的内部氨基酸残基和

组成二聚体的其它单体亚基的内部氨基酸残基结合。在其它实施方案中，接头与两个亚基的N-端或C-端结合。

[1147] 在具体实施方案中，本发明的肽抑制剂包含本文所描述的单体肽抑制剂的两个或更多个多肽序列。

[1148] 在一个实施方案中，本发明的肽二聚体抑制剂包含经由一个或多个接头部分连接的两个肽单体亚基，其中各个肽单体亚基包含以下或由以下组成：7至35个氨基酸残基、8至35个氨基酸残基、9至35个氨基酸残基、10至35个氨基酸残基、7至25个氨基酸残基、8至25个氨基酸残基、9至25个氨基酸残基、10至25个氨基酸残基、7至20个氨基酸残基、8至20个氨基酸残基、9至20个氨基酸残基、7至18个氨基酸残基、8至18个氨基酸残基、9至18个氨基酸残基或10至18个氨基酸残基，并且包含如本文所描述的式Ia的序列。

[1149] 在具体实施方案中，单体亚基之一或二者包含如本文所描述的式Ix、式Ia、式Ib、式Ic、式Id、式Ie、式If、式Ig、式Ih、式Ii、式Ij、式Ik、式I1、式Im、式In、式Io、式Ip、式Iq、式Iq'、式Ir、式Is或式It、式II、式III或式IV中任一者的序列。

[1150] 在某些实施方案中，肽二聚体抑制剂包含经由一个或多个接头部分连接的两个肽单体亚基，其中各个肽单体亚基的长度为8-20个氨基酸并且包含式Ia、式Ib、式Ic、式Id、式Ie、式If、式Ig、式Ih、式Ii、式Ij、式Ik、式I1、式Im、式In、式Io、式Ip、式Iq、式Iq'、式Ir、式Is、式It中任一者、各种式II、式III或式IV中任一者的序列。在某些实施方案中，肽二聚体抑制剂包含经由一个或多个接头部分连接的两个肽单体亚基，其中各个肽单体亚基的长度为8-20个氨基酸，并且包含式Ix、式Ia-It、式II、式III或式IV中任一者的序列。

[1151] 在某些实施方案中，肽二聚体抑制剂或者其药学可接受的盐或溶剂化物具有式V的结构：

[1152] $(R^1-X-R^2)_2-L(V)$

[1153] 其中各个R¹独立地不存在，为键（例如，共价键）或选自氢、C1-C6烷基、C6-C12芳基、C6-C12芳基、C1-C6烷基、C1-C20烷酰基，并且包括任何前述的单独的聚乙二醇化形式或任何前述的作为间隔子的聚乙二醇化形式；

[1154] 各个R²独立地不存在，为键（例如，共价键）或选自OH或NH₂；

[1155] L为接头部分；以及

[1156] 各个X为独立选择的肽单体亚基，其包含长度为以下的氨基酸残基或由其组成：7至35个氨基酸残基、8至35个氨基酸残基、9至35个氨基酸残基、10至35个氨基酸残基、7至25个氨基酸残基、8至25个氨基酸残基、9至25个氨基酸残基、10至25个氨基酸残基、7至20个氨基酸残基、8至20个氨基酸残基、9至20个氨基酸残基、7至18个氨基酸残基、8至18个氨基酸残基、9至18个氨基酸残基或10至18个氨基酸残基，其各自包含本文所描述的式Ia的序列或由其组成。在具体实施方案中，各个肽单体亚基包含以下或由以下组成：如本文所描述的式Ix、式Ia、式Ib、式Ic、式Id、式Ie、式If、式Ig、式Ih、式Ii、式Ij、式Ik、式I1、式Im、式In、式Io、式Ip、式Iq、式Iq'、式Is、式It、式IIa、式IIb、式IIc、式IID、式IIIa、式IIIb、式IIIc、式IID、式IIIe、式IVa或式IVb的序列。

[1157] 在某些实施方案中，肽二聚体抑制剂的一个或两个肽单体亚基例如经由X4和X9之间的分子内键环化。在其中使两个肽单体亚基环化的某些实施方案中，在两个肽单体亚基之间的分子内键可以是相同的或不同的。在某些实施方案中，一个或两个分子内键为二硫

键、硫醚键、内酰胺键、硒醚键、二硒键或烯烃键。

[1158] 在一个实施方案中,一个或两个环化的肽单体亚基中的X4和X9独立地选自Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys和D-hCys,并且分子内键为二硫键。

[1159] 在一个实施方案中,一个或两个环化的肽单体亚基中的X4和X9独立地选自Glu、Asp、Lys、Orn、Dap、Dab、D-Dap、D-Asp、D-Glu和D-Lys,并且分子内键为内酰胺键。

[1160] 在一个实施方案中,一个或两个环化的肽单体亚基中的X4和X9各自独立地选自β-叠氨基-Ala-OH、炔丙基甘氨酸,并且肽二聚体抑制剂通过三唑环环化。在一个实施方案中,一个或两个环化的肽单体亚基中的X4和X9各自独立地选自2-烯丙基甘氨酸、2-(3'-丁烯基)甘氨酸、2-(4'-戊烯基)甘氨酸、2-(5'-己烯基)甘氨酸,并且肽二聚体抑制剂经由关环复分解反应环化以产生相应的烯烃/‘订书肽’。

[1161] 在一个实施方案中,一个或两个环化的肽单体亚基的X4为2-氯甲基苯甲酸、巯基丙酸、巯基丁酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸、3-氯-异丁酸或hSer (C1),一个或两个环化的肽单体亚基的X9为hSer (C1)、Cys、Pen、hCys、D-Pen、D-Cys或D-hCys,并且分子内键为硫醚键。

[1162] 在一个实施方案中,一个或两个环化的肽单体亚基的X4为2-氯甲基苯甲酸、2-氯-乙酸、3-氯-丙酸、4-氯-丁酸、3-氯-异丁酸、hSer (C1)或Sec,一个或两个环化的肽单体亚基的X9为hSer (C1)或Sec,并且分子内键为硒醚键。

[1163] 在某些实施方案中,一个或两个分子内键为二硒键。

[1164] 在某些实施方案中,一个或两个肽单体亚基是线性的或者不是环化的。

[1165] 在肽二聚体抑制剂的具体实施方案中,各个X7和个各X11均为W。在某些实施方案中,各个X7和各个X11均为W,各个X10为Y,并且各个X4和X9均为C。在某些实施方案中,各个X7和各个X11均为W,各个X10为Y,并且各个X4和X9为能够形成分子内键的氨基酸,所述分子内键为硫醚键、内酰胺键、三唑键、硒醚键、二硒键或烯烃键。

[1166] 在肽二聚体抑制剂的某些实施方案中,一个或两个肽单体亚基具有本文例如在表3A-3I中所示的结构,或者包含本文所示的氨基酸序列,例如,如在表3A-3I中所示出的,或者其中所述肽二聚体抑制剂具有本文例如在表3F中所示的结构,或者包含本文所示的氨基酸序列,例如,如在表3F中所示出的。

[1167] 在具体实施方案中,各个R¹独立地为键(例如,共价键)或者选自氢、C1-C6烷基、C6-C12芳基、C6-C12芳基、C1-C6烷基、C1-C20烷酰基,并且包括任何前述的单独的聚乙二醇化形式或任何前述的作为间隔子的聚乙二醇化形式。

[1168] 在具有本文示出的各式中任一者的任何肽抑制剂的某些实施方案中,各个R¹选自甲基,乙酰基,甲酰基,苯甲酰基,三氟乙酰基,异戊酰基,异丁酰基,辛基,以及十二酸、十六酸和γ-Glu-十六酸的缀合酰胺。

[1169] 在具体实施方案中,各个R²独立地为键(例如,共价键)或者选自OH或NH₂。

[1170] 在具有本文示出的各式中任一者的任何肽抑制剂的具体实施方案中,各个X包含以下或由以下组成:7至35个氨基酸残基、8至35个氨基酸残基、9至35个氨基酸残基、10至35个氨基酸残基、7至25个氨基酸残基、8至25个氨基酸残基、9至25个氨基酸残基、10至25个氨基酸残基、7至18个氨基酸残基、8至18个氨基酸残基、9至18个氨基酸残基或10至18个氨基酸残基。

[1171] 在具体实施方案中,一个或两个X包含以下或由以下组成:如本文所描述的式Ix、式Ia、式Ib、式Ic、式Id、式Ie、式If、式Ig、式Ih、式Ii、式Ij、式Ik、式I1、式Im、式In、式Io、式Ip、式Iq、式Iq'、式Ir、式Is、式It、式IIa、式IIb、式IIc、式IID、式IIIa、式IIIb、式IIIc、式IIId、式IIIe、式Iva或式IVb中任一者的序列。在本文示出的任何肽抑制剂(包括二聚体)或式的某些实施方案中,X不包含美国专利申请公开第US2013/0029907号中示出的氨基酸序列或不由其组成。在本文示出的任何肽抑制剂(包括二聚体)或式的某些实施方案中,X不包含美国专利申请公开第US2013/0172272号中示出的氨基酸序列或不由其组成。

[1172] 在包含X4位的Cys和X9位的Cys的本发明的肽抑制剂(单体和二聚体)的具体实施方案中,X4位的Cys和X9位的Cys通过二硫桥连接。

[1173] 在本发明的肽抑制剂的具体实施方案中,各个X7和各个X11不均为W。

[1174] 在本发明的肽抑制剂的具体实施方案中,各个X7和各个X11均为W。

[1175] 在本发明的肽抑制剂的具体实施方案中,各个X7和各个X11均为W,X10为Y,以及X4和X9均为C。

[1176] 在某些实施方案中,肽二聚体抑制剂中的至少两个半胱氨酸通过分子内的或分子间的二硫桥连接。

[1177] 在存在于肽二聚体抑制剂中的任一或两个单体亚基(例如,Ix、Ia-It,在允许的情况下)的具体实施方案中,X4和X9均为Cys。

[1178] 在存在于肽二聚体抑制剂中的任一或两个单体亚基(例如,Ix、Ia-It,在允许的情况下)的具体实施方案中,X7和X11均为W。

[1179] 在存在于肽二聚体抑制剂中的任一或两个单体亚基(例如,Ia-It,在允许的情况下)的具体实施方案中,X7和X11均为W,X10为Y,以及X4和X9均为Cys。

[1180] 在存在于肽二聚体抑制剂中的任一或两个单体亚基(例如,Ia-It,在允许的情况下)的具体实施方案中,X15为Gly或Ser。

[1181] 在存在于肽二聚体抑制剂中的任一或两个单体亚基(例如,Ia-It,在允许的情况下)的具体实施方案中,X16为AEA或AEP。

[1182] 在存在于肽二聚体抑制剂中的任一或两个单体亚基(例如,Ia-It,在允许的情况下)的具体实施方案中,X10为Tyr或Phe或者Tyr或Phe的类似物。

[1183] 在存在于肽二聚体抑制剂中的任一或两个单体亚基(例如,Ia-It,在允许的情况下)的具体实施方案中,X11为Trp。

[1184] 在本文所描述的任何肽二聚体抑制剂的具体实施方案中,任一或两个R¹为氢。

[1185] 在本发明的肽二聚体抑制剂的具体实施方案中,接头部分(L)为本文所描述的或者在表2A或2B中所示的任何接头。在某些实施方案中,L为赖氨酸接头、二乙二醇接头、亚氨基二乙酸(IDA)接头、β-Ala-亚氨基二乙酸(β-Ala-IDA)接头或PEG接头。

[1186] 在任何肽二聚体抑制剂的不同实施方案中,肽单体亚基各自经由其N-端、C-端或内部氨基酸残基与接头部分连接。

[1187] 在任何肽二聚体抑制剂的某些实施方案中,各个肽单体亚基的N-端通过接头部分连接。

[1188] 在任何肽二聚体抑制剂的某些实施方案中,各个肽单体亚基的C-端通过接头部分连接。

[1189] 在任何肽二聚体抑制剂的某些实施方案中,各个肽单体亚基通过连接至内部氨基酸的接头部分连接。

[1190] 在肽二聚体抑制剂的某些实施方案中,接头部分为二乙二醇接头、亚氨基二乙酸(IDA)接头、 β -Ala-亚氨基二乙酸(β -Ala-IDA)接头或PEG接头。

[1191] 在肽二聚体抑制剂的某些实施方案中,一个或两个肽单体亚基具有在表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15中所示的结构,或者包含在表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15中示出的氨基酸序列。

[1192] 在本文示出的任何肽抑制剂(包括二聚体)或式的某些实施方案中,X不包含美国专利申请公开第US2013/0029907号中示出的氨基酸序列或不由其组成。在本文示出的任何肽抑制剂(包括二聚体)或式的某些实施方案中,X不包含美国专利申请公开第US2013/0172272号中示出的氨基酸序列或不由其组成。

[1193] 在本发明的肽抑制剂的具体实施方案中,各个X7和各个X11均为W,X10为Y,以及X4和X9均为Pen。

[1194] 在某些实施方案中,肽二聚体抑制剂中的至少两个半胱氨酸残基通过分子内或分子间的二硫桥连接。

[1195] 肽抑制剂缀合物和生物聚合物

[1196] 在某些实施方案中,本发明的肽抑制剂(包括单体和二聚体)包含一个或多个缀合的化学取代基,如亲脂性取代基和聚合物部分。不希望受任何具体理论的束缚,认为,亲脂性取代基与血流中的白蛋白结合,从而庇护肽抑制剂免受酶降解,并且因此增加其半衰期。此外,认为,聚合物部分增加半衰期并且降低血流中的清除率。在某些实施方案中,包含缀合的化学取代基的本发明的肽抑制剂的半衰期为相同的肽抑制剂(但是不含缀合的化学取代基)的半衰期的至少100%、至少120%、至少150%、至少200%、至少250%、至少300%、至少400%或至少500%。在某些实施方案中,亲脂性取代基和/或聚合物部分增加肽抑制剂透过上皮的渗透性和/或肽抑制剂在固有层中的滞留。在某些实施方案中,包含缀合的化学取代基的本发明的肽抑制剂透过上皮的渗透性和/或在固有层中的滞留为相同肽抑制剂(但是不含缀合的化学取代基)的半衰期的100%、至少120%、至少150%、至少200%、至少250%、至少300%、至少400%或至少500%。

[1197] 在一个实施方案中,本发明的肽抑制剂中的一个或多个氨基酸残基(例如,Lys残基)的侧链与亲脂性取代基缀合(例如,共价连接)。亲脂性取代基可以与氨基酸侧链中的原子共价键合,或者可选地可以经由一个或多个间隔子与氨基酸侧链缀合。间隔子(当存在时)可以在肽类似物和亲脂性取代基之间提供间隔。

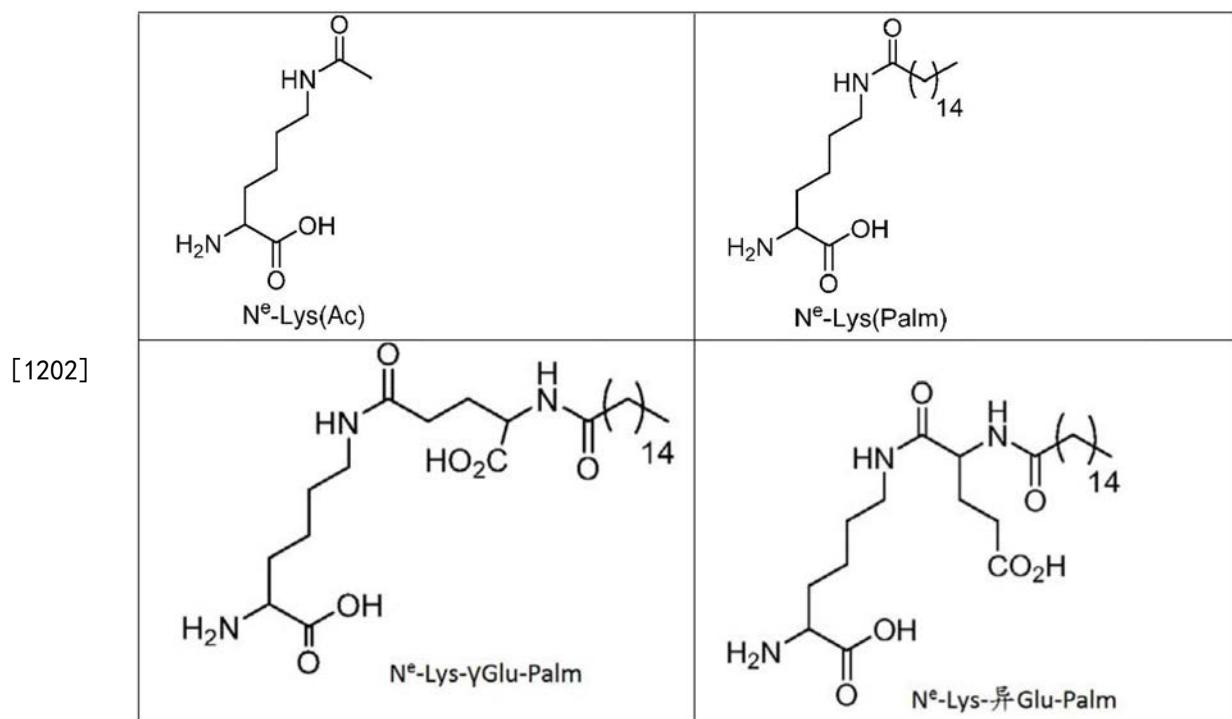
[1198] 在某些实施方案中,亲脂性取代基可以包含具有4至30个C原子,例如至少8或12个C原子,以及优选24个C原子或更少或者20个C原子或更少的烃链。烃链可以是直链或支链的,并且可以是饱和或不饱和的。在某些实施方案中,烃链被与氨基酸侧链或间隔子形成连接部分的部分取代,例如酰基、磺酰基、N原子、O原子或S原子。在一些实施方案中,烃链被酰基取代,并且因此烃链可以形成烷酰基部分,例如棕榈酰基、己酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基或硬脂酰基。

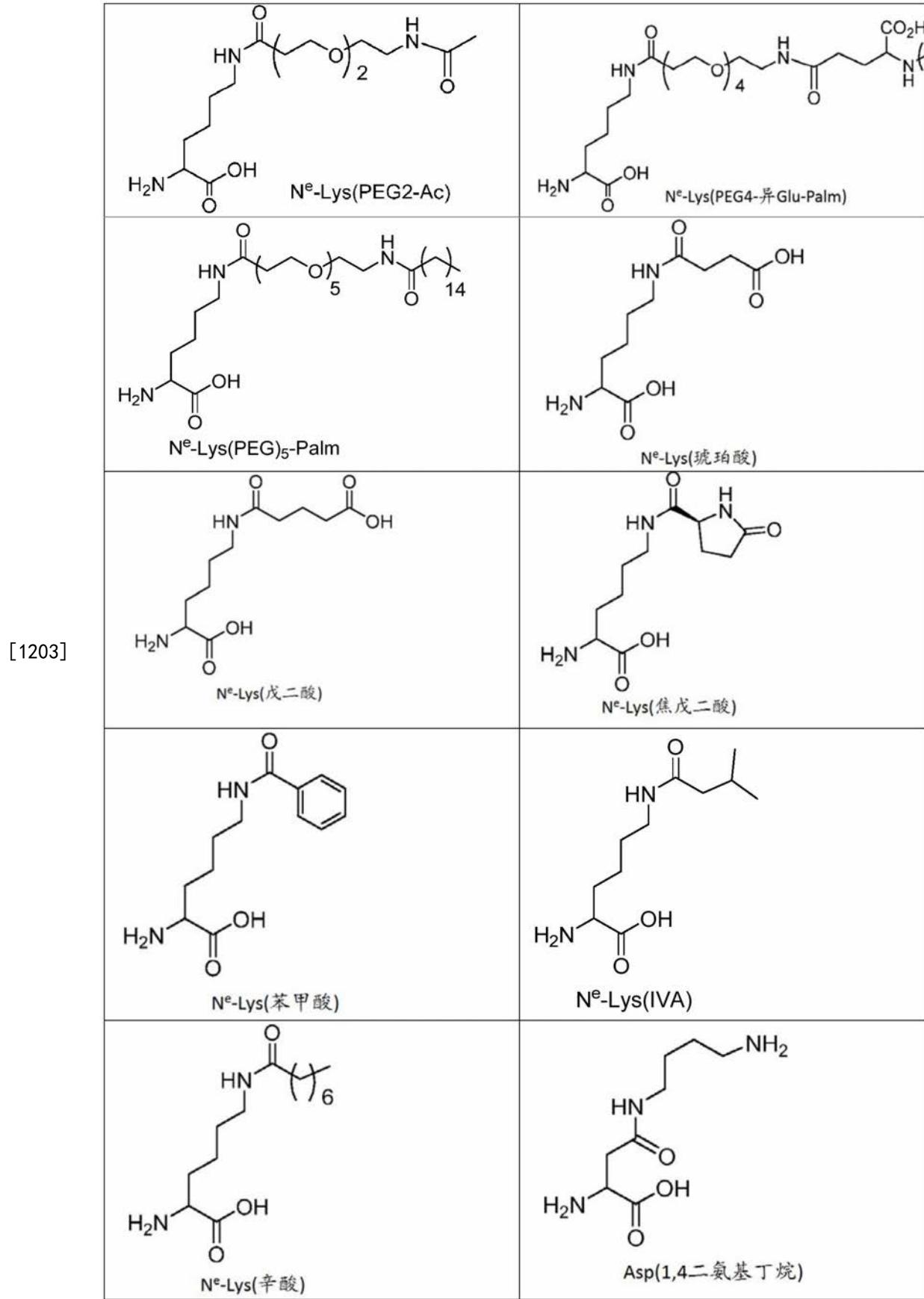
[1199] 亲脂性取代基可以与本发明的肽抑制剂中的任意氨基酸侧链缀合。在某些实施方

案中,氨基酸侧链包含羧基、羟基、硫醇、酰胺或胺基团,用于与间隔子或亲脂性取代基形成酯、磺酰酯、硫酯、酰胺或磺酰胺。例如,亲脂性取代基可以与Asn、Asp、Glu、Gln、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Tyr、Trp、Cys或Dbu、Dpr或0rn缀合。在某些实施方案中,亲脂性取代基与Lys缀合。在本文提供的任何式中显示为Lys的氨基酸可以被例如Dbu、Dpr或0rn(在添加了亲脂性取代基的情况下)取代。

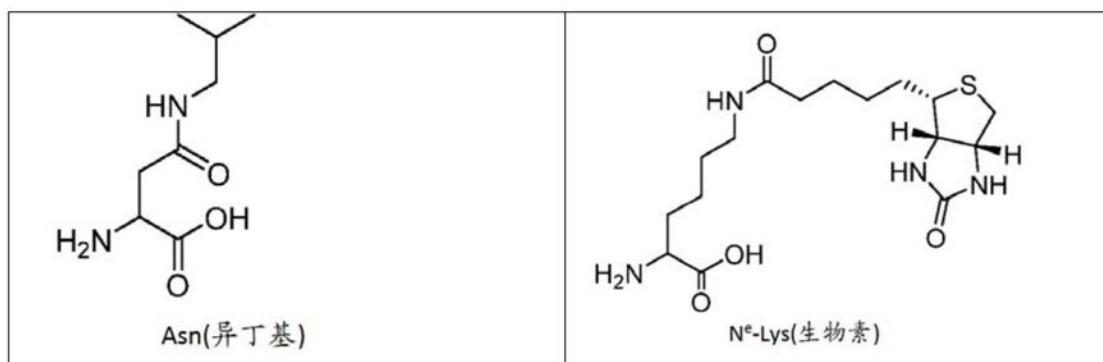
[1200] 在某些实施方案中,可以通过将化学部分与肽内的一个或多个氨基酸侧链缀合来对本发明的肽抑制剂进行修饰,例如,以增强稳定性、增加渗透性或增强药物样特性。例如,赖氨酸N(ε)的N(ε)、天冬氨酸的β-羧基或谷氨酸的γ-羧基可以是适当官能化的。因此,为了产生修饰的肽,可以对肽内的氨基酸进行适当地修饰。另外,在一些实例中,侧链用选自以下的酰化有机化合物酰化:三氟戊基、乙酰基、Octonyl、丁基、戊基、己基、棕榈基、三氟甲基丁酸、环戊烷羧酸、环丙乙酸、4-氟苯甲酸、4-氟苯基乙酸、3-苯基丙酸、四氢-2H-吡喃-4羧酸、琥珀酸、戊二酸或胆汁酸。本领域技术人员理解,可以连接一系列的缀合物,例如,PEG4、异glu及其组合。本领域技术人员理解,肽内的氨基酸可以被等排地(isostERICALLY)取代,例如,Lys可被取代为Dap、Dab、α-MeLys或0rn。肽内的修饰的残基的实例显示于表1B中。

[1201] 表1B.肽内的修饰的赖氨酸、Asp和Asn的实例





[1204]



[1205] 在本发明的其它实施方案中,可选地或另外地,本发明的肽抑制剂中的一个或多个氨基酸残基的侧链与聚合物部分缀合,例如,以便增加溶解性和/或在体内(例如在血浆中)的半衰期和/或生物利用度。也已知此类修饰降低治疗性蛋白和肽的清除率(例如肾清除率)。

[1206] 本文使用的“聚乙二醇”或“PEG”是通式H- (O-CH₂-CH₂)_n-OH的聚醚化合物。PEG也被称为聚环氧乙烷(PEO)或聚氧乙烯(POE),这取决于它们的分子量,本文使用的PEO、PEE或POG指环氧乙烷的低聚物或聚合物。这三个名字在化学上是同义的,但是PEG倾向于指分子质量小于20,000Da的低聚物和聚合物,PEO倾向于指分子质量大于20,000Da的聚合物,以及POE倾向于指任何分子质量的聚合物。PEG和PEO是液体或低熔点的固体,这取决于它们的分子量。在整个公开中,这3个名字无差别地使用。PEG通过环氧乙烷的聚合制备并且可商购获得300Da至10,000,000Da的宽范围的分子量。虽然不同分子量的PEG和PEO用于不同的应用中,并且由于链长度效应具有不同的物理特性(例如粘度),但是它们的化学特性几乎相同。聚合物部分优选为水溶性的(两亲的或亲水性的)、无毒的以及药学惰性的。合适的聚合物部分包括聚乙二醇(PEG)、PEG的均聚物或共聚物、PEG的单甲基取代聚合物(mPEG)或聚氧乙烯甘油(POG)。参见,例如,Int.J.Hematology 68:1 (1998); Bioconjugate Chem. 6:150 (1995); 和Crit.Rev.Therap.Drug Carrier Sys.9:249 (1992)。还涵盖出于延长半衰期的目的制备的PEG,例如,单激活的烷氧基封端的聚环氧烷(POA's),如单甲氧基封端的聚乙二醇(mPEG's);还包含双激活的聚环氧乙烷(乙二醇)或其它PEG衍生物。合适的聚合物的重量差别很大,出于本发明的目的通常选择约200Da至约40,000Da或约200Da至约60,000Da的重量。在某些实施方案中,使用分子量为200至2,000或200至500的PEG。还可以使用不同形式的PEG,这取决于聚合过程使用的引发剂-常见的引发剂为单官能甲醚PEG或甲氧基聚(乙二醇)(缩写为mPEG)。

[1207] 低分子量的PEG还可以被称为单分散的、均匀的或离散的纯低聚物的形式获得。这些用于本发明的某些实施方案中。

[1208] 也可获得具有不同几何体的PEG:分枝型PEG具有三个至十个从中心核心基团散发的PEG链;星状PEG具有10个至100个从中心核心基团散发的PEG链;以及梳状PEG具有多个通常接枝在聚合物骨架上的PEG链。PEG也可以是线性的。通常在PEG的名称中包含的数字表示它们的平均分子量(例如n=9的PEG将具有大约400道尔顿的平均分子量,并且将被标记为PEG 400)。

[1209] 本文使用的“聚乙二醇化”是PEG结构与本发明的肽抑制剂共价偶联的行为,然后其被称为“聚乙二醇化的肽抑制剂”。在某些实施方案中,聚乙二醇化侧链的PEG为分子量约

200至约40,000的PEG。在一些实施方案中,式I、式I'或式I"的肽的间隔子是聚乙二醇化的。在某些实施方案中,聚乙二醇化间隔子的PEG为PEG3、PEG4、PEG5、PEG6、PEG7、PEG8、PEG9、PEG10或PEG11。在某些实施方案中,聚乙二醇化间隔子的PEG为PEG3或PEG8。

[1210] 其它合适的聚合物部分包括聚氨基酸,如聚赖氨酸、聚天冬氨酸和聚谷氨酸(参见例如Gombotz,等人(1995),Bioconjugate Chem.,vol.6:332-351;Hudecz,等人(1992),Bioconjugate Chem.,vol.3,49-57和Tsukada,等人(1984),J.Natl.Cancer Inst.,vol.73,:721-729。聚合物部分可以是直链的或分枝的。在一些实施方案中,其具有500-40,000Da的分子量,例如500-10,000Da、1000-5000Da、10,000-20,000Da或20,000-40,000Da。

[1211] 在一些实施方案中,本发明的肽抑制剂可以包含两个或更多个此类聚合物部分,在该情况下,所有此类部分的总分子量通常将落入上文提供的范围内。

[1212] 在一些实施方案中,聚合物部分被偶联(通过共价连接)至氨基酸侧链的氨基、羧基或硫醇基上。某些实例为Cys残基的硫醇基和Lys残基的 ϵ 氨基,并且还可以涉及Asp和Glu残基的羧基。

[1213] 技术人员将熟知可用来进行偶联反应的合适技术。例如,可以使用可商购自Nektar Therapeutics AL的试剂,将携带甲氧基的PEG部分通过马来酰亚胺基连接偶联至Cys的硫醇基上。关于合适化学的详细内容,还参见WO 2008/101017和以上引用的参考文献。马来酰亚胺官能化的PEG也可以被缀合至侧链Cys残基的巯基上。

[1214] 如本文所用,二硫键的氧化可以在一步内发生或者为两步过程。如本文所用,对于单步氧化,在组装期间通常使用三苯甲基保护基,其允许在切割期间去保护,随后溶液氧化。当需要第二个二硫键时,选择天然氧化或选择性氧化。对于需要正交保护基的选择性氧化而言,AcM和三苯甲基被用作半胱氨酸的保护基。切割导致半胱氨酸的一个保护对的移除,允许该对的氧化。然后进行受AcM基团保护的半胱氨酸的第二个氧化去保护步骤。对于天然氧化,将三苯甲基保护基用于所有半胱氨酸,允许肽的天然折叠。技术人员将熟知可用来进行氧化步骤的合适技术。

[1215] 使若干个化学部分(包括聚(乙烯)二醇)与二十种天然存在的氨基酸中存在的官能团反应,所述官能团如,例如,赖氨酸氨基酸残基中的 ϵ 氨基、半胱氨酸氨基酸残基中存在的硫醇或其它亲核氨基酸侧链。当使多个天然存在的氨基酸在肽抑制剂中反应时,这些非特异性的化学反应产生最终的肽抑制剂,所述最终的肽抑制剂含有许多与肽抑制剂内不同位置上的一个或多个聚(乙烯)二醇链缀合的肽异构体。

[1216] 本发明的某些实施方案的一个优点包括能够通过掺入一个或多个具有独特官能团的非天然氨基酸来添加一个或多个化学部分(如PEG),所述独特官能团通过化学方式与激活的PEG反应,所述激活的PEG与肽抑制剂中存在的天然氨基酸不反应。例如,叠氮化合物基团和炔烃基团与蛋白中的所有天然存在的官能团不反应。因此,可以在肽抑制剂中期望PEG或另一修饰物的一个或多个特异性位点处掺入非天然氨基酸,而无不期望的非特异性反应。在某些实施方案中,反应中涉及的具体化学导致PEG链和肽抑制剂之间的稳定共价连接。此外,可以在不破坏大多数肽的温和水性条件下进行此类反应。在某些实施方案中,非天然氨基酸残基为AHA。

[1217] 在数目和范围上限制被连接至天然氨基酸上的化学部分。相比之下,被连接至非天然氨基酸上的化学部分可以采用明显更大范围的有用化学物质,由此将化学部分与靶分

子连接。基本上,任何靶分子(包括包含非天然氨基酸(例如,含有化学部分可以连接的反应位点或侧链的非天然氨基酸,如醛-或酮-衍生的氨基酸)的任何蛋白(或其部分))可以作为连接化学部分的底物。

[1218] 通过本领域的多种已知方法可以将许多化学部分与具体分子结合或连接。多种此类方法描述于美国专利第8,568,706号。作为示例性实例,叠氮化物部分在缀合诸如PEG的化学部分或本文所描述的其它化学部分中可能是有用的。叠氮化物部分作为反应性官能团,并且在大多数天然存在的化合物中不存在(因此其与天然存在的化合物中的天然氨基酸无反应)。叠氮化物还与有限数目的反应参与物进行选择性连接,以及叠氮化物较小并且可被引入至生物样本中,而不显著改变分子大小。允许将叠氮化物掺入或引入至分子的一种反应为铜介导的叠氮化物的Huisgen[3+2]环加成。该反应可用于肽抑制剂的选择性聚乙二醇化(Tornoe等人,J.Org.Chem.67:3057,2002;Rostovtsev等人,Angew.Chem.,Int.Ed.41:596,2002;和Wang等人,J.Am.Chem.Soc.125:3192,2003;Speers等人,J.Am.Chem.Soc.,2003,125,4686)。

[1219] 示例性的肽抑制剂和肽二聚体抑制剂,以及制备肽抑制剂和肽二聚体抑制剂的方法

[1220] 因此本发明提供与IL-23结合或缔合的多种肽抑制剂,以破坏或阻断IL-23和IL-23R之间的结合。

[1221] 在表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15中示出的本发明的示例性肽抑制剂和肽二聚体抑制剂提供选定的单体肽抑制剂和肽二聚体抑制剂的氨基酸序列,并且指出肽二聚体抑制剂中存在的接头部分。根据本文所讨论的方案,合成表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15中示出的大量肽抑制剂和肽二聚体抑制剂。表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15提供选定的单体肽抑制剂和肽二聚体抑制剂抑制IL-23与IL-23R结合或抑制IL-23信号转导的IC50值,如通过测量磷酸化-STAT3水平的变化所测定,如所附实施例中所描述的。

[1222] 可以通过本领域技术人员已知的许多技术合成本发明的肽抑制剂。在某些实施方案中,使用所附实施例中描述的技术合成、纯化以及二聚化单体亚基。在某些实施方案中,本发明提供产生本发明的肽抑制剂(或其单体亚基)的方法,其包括化学合成包含具有本文所描述的氨基酸序列的肽的肽、由其组成的肽或基本上由其组成的肽,所述氨基酸序列包括但不限于式I、式II、式III、式IV、式V或式VI或者表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15中任一者所示的任何氨基酸序列。在其它实施方案中,所述肽是重组合成的,而不是化学合成的。在某些实施方案中,肽抑制剂为二聚体,以及所述方法包括合成肽二聚体抑制剂的两个单体亚基,然后使两个单体亚基二聚化以产生肽二聚体抑制剂。在不同的实施方案中,二聚化经由本文所描述的多种方法中的任一种实现。在具体实施方案中,产生肽抑制剂(或其单体亚基)的方法还包括在其合成后使肽抑制剂(或其单体亚基)环化。在具体实施方案中,环化经由本文所描述的多种方法中的任一种实现。在某些实施方案中,本发明提供产生本发明的肽抑制剂(或其单体亚基)的方法,其包括在肽内的两个氨基酸残基之间引入分子内键,例如,二硫键、酰胺键或硫醚键,所述肽包含具有本文所描述的氨基酸序列的肽、由其组成或基本上由其组成,所述氨基酸序

列包括但不限于式I、式II、式III、式IV、式V或式VI或表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15中任一者所示的任何氨基酸序列。

[1223] 在相关的实施方案中,本发明包括编码多肽的多核苷酸,所述多肽具有式I、式II、式III、式IV、式V或式VI或者表3A-3H、表4A、表4B、表5A-5C、表6、表7、表8、表9、表10、表11、表12、表13、表14或表15中任一者所示的序列。

[1224] 此外,本发明包括载体,例如,表达载体,其包含本发明的多核苷酸。

[1225] 治疗方法

[1226] 在某些实施方案中,本发明包括抑制IL-23与细胞上的IL-23R结合的方法,其包括使IL-23与本发明的肽抑制剂接触。在某些实施方案中,细胞为哺乳动物细胞。在具体实施方案中,所述方法在体外或体内进行。可以通过本领域已知的各种常规实验方法和分析来测定结合的抑制。

[1227] 在某些实施方案中,本发明包括抑制细胞中的IL-23信号转导的方法,其包括使IL-23与本发明的肽抑制剂接触。在某些实施方案中,细胞为哺乳动物细胞。在具体实施方案中,所述方法在体外或体内进行。在具体实施方案中,可以通过测量细胞中的磷酸化-STAT3水平的变化来测定IL-23信号转导的抑制。

[1228] 在一些实施方案中,本发明提供用于治疗患有与IL-21或IL-23R(例如,IL-23/IL-23R信号转导通路的激活)相关的病况或适应症的对象的方法,其中所述方法包括向所述对象施用本发明的肽抑制剂。在一个实施方案中,提供治疗患有以不适当的、失调的或增加的IL-23或IL-23R活性或信号转导为特征的病况或适应症的对象的方法,其包括向个体施用足以(部分或完全地)抑制对象中的IL-23与IL-23R结合的量的本发明的肽抑制剂。在具体实施方案中,IL-23与IL-23R结合的抑制发生在对象的特定器官或组织中,例如,胃、小肠、大肠/结肠、肠粘膜、固有层、派尔集合淋巴结(Peyer's Patches)、肠系膜淋巴结或淋巴导管。

[1229] 在一些实施方案中,本发明的方法包括向有需要的对象提供本发明的肽抑制剂。在具体实施方案中,有需要的对象已被诊断患有与IL-23/IL-23R相关的疾病或病症或者已被确定处于发展与IL-23/IL-23R相关的疾病或病症的风险下。在具体实施方案中,所述对象为哺乳动物。

[1230] 在某些实施方案中,疾病或病症为自身免疫性炎症及相关疾病和病症,如多发性硬化、哮喘、类风湿性关节炎、炎症性肠病(IBD)、幼年型IBD、青年型IBD、克罗恩病、结节病、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎(中轴脊柱关节炎)、银屑病性关节炎或银屑病。在具体实施方案中,疾病或病症为银屑病(例如,斑块型银屑病、点滴状银屑病、反向性银屑病、脓疱型银屑病、掌跖脓疱病、寻常型银屑病或红皮病型银屑病)、异味性皮炎、acne ectopica、溃疡性结肠炎、克罗恩病、乳糜泻(非热带性口炎性腹泻)、与血清反应阴性关节病相关的肠病、显微镜下结肠炎、胶原性结肠炎、嗜酸细胞性胃肠炎/食管炎、与放疗或化疗相关的结肠炎、与如白细胞粘附缺陷症1型的先天免疫病症相关的结肠炎、慢性肉芽肿病、糖原贮积病1b型、Hermansky-Pudlak综合征、Chediak-Higashi综合征、Wiskott-Aldrich综合征、直肠结肠切除术和回肠肛管吻合术后导致的结肠袋炎、胃肠癌、胰腺炎、胰岛素依赖型糖尿病、乳腺炎、胆囊炎、胆管炎、原发性胆汁性肝硬化、病毒相关的肠病、胆管周炎、慢性支气管炎、慢性窦炎、哮喘、葡萄膜炎或移植植物抗宿主病。

[1231] 在某些相关的实施方案中,本发明提供选择性地抑制有需要的对象中的IL-23或IL-23R信号转导(或IL-23与IL-23R的结合)的方法,其包括向所述对象提供本发明的肽抑制剂。在具体实施方案中,本发明包括选择性地抑制有需要的对象的GI道中的IL-23或IL-23R信号转导(或IL-23与IL-23R的结合)的方法,其包括通过口服施用向所述对象提供本发明的肽抑制剂。在具体实施方案中,施用的肽抑制剂在GI组织(例如,小肠或结肠)中的暴露比在血液中的暴露大至少10倍、至少20倍、至少50倍或至少100倍。在具体实施方案中,本发明包括选择性地抑制有需要的对象的GI道中的IL23或IL23R信号转导(或IL23与IL23R的结合)的方法,其包括向所述对象提供肽抑制剂,其中肽抑制剂不阻断IL-6和IL-6R之间的相互作用或者不拮抗IL-12信号转导通路。在另外相关的实施方案中,本发明包括抑制GI炎症和/或嗜中性粒细胞浸润到GI的方法,其包括向有需要的对象提供本发明的肽抑制剂。在一些实施方案中,本发明的方法包括向有需要的对象提供本发明的肽抑制剂(即,第一治疗剂)与第二治疗剂的组合。在某些实施方案中,向对象施用肽抑制剂之前和/或同时和/或之后,向所述对象提供第二治疗剂。在具体实施方案中,第二治疗剂为抗炎剂。在某些实施方案中,第二治疗剂为非甾体抗炎药、类固醇或免疫调节剂。在另一实施方案中,所述方法包括向对象施用第三治疗剂。在某些实施方案中,第二治疗剂为结合IL-23或IL-23R的抗体。

[1232] 在具体实施方案中,肽抑制剂或包含肽抑制剂的药物组合物悬浮在缓释基质中。本文使用的缓释基质为由可通过酶促水解或酸碱水解或者通过溶解降解的材料(通常为聚合物)制成的基质。一旦嵌入体内,所述基质通过酶和体液而起作用。缓释基质理想地选自生物相容性材料,如脂质体、聚丙交酯(聚乳酸)、聚乙交酯(乙醇酸的聚合物)、聚丙交酯-共-乙交酯(乳酸和乙醇酸的共聚物)聚酐类、聚(原酸)酯、多肽、透明质酸、胶原、硫酸软骨素、羧酸、脂肪酸、磷脂、多糖、核酸、聚氨基酸、氨基酸(如苯丙氨酸、酪氨酸、异亮氨酸)、多核苷酸、聚乙烯丙烯、聚乙烯吡咯烷酮和硅酮。生物可降解基质的一个实施方案是聚丙交酯、聚乙交酯或聚丙交酯-共-乙交酯(乳酸和乙醇酸的共聚物)之一的基质。

[1233] 在某些实施方案中,本发明包括包含本发明的一种或多种肽抑制剂和药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂指无毒的固体、半固体或液体填充剂,稀释剂,包封材料或任何类型的制剂助剂。可以通过包含各种抗生素和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等)来确保微生物作用的预防。也可期望包含等渗剂,如糖、氯化钠等。

[1234] 在某些实施方案中,将组合物经口服、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、直肠内、局部地(如通过粉剂、软膏剂、滴剂、栓剂或经皮贴剂)、通过吸入(如鼻内喷剂)、眼睛(如眼内)或经颊施用。本文使用的术语“肠胃外”指施用模式,其包括静脉内、肌肉内、腹膜内、胸骨内、皮下、皮内和关节内的注射和输注。因此,在某些实施方案中,配制组合物以用于通过这些施用途径中的任一种进行递送。

[1235] 在某些实施方案中,用于肠胃外注射的药物组合物包含药学可接受的无菌水性或非水性溶液、分散体、悬液或乳剂以及用于临用前重构入无菌可注射溶液或分散体中的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素以及它们的合适混合物、 β -环糊精、植物油(如橄榄油)和可注射的有机酯(如油酸乙酯)。合适的流动性可以通过以下来维持:例如通过使用包衣材料(如卵磷脂)、通过在分散体的情况下维持所需的颗粒大小、以及通过使用表面

活性剂。这些组合物还可以含有佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过包含延迟吸收的试剂(如单硬脂酸铝和明胶)引起可注射药物形式的延长吸收。

[1236] 可注射储库形式包括通过在一种或多种生物可降解聚合物中形成肽抑制剂的微胶囊基质所制成的那些,所述生物可降解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)、聚(酸酐)和(聚)二醇(如PEG)。根据肽与聚合物的比例以及所采用的具体聚合物的性质,可以控制肽抑制剂的释放速率。储库式可注射制剂还通过将肽抑制剂包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[1237] 可以对可注射制剂进行灭菌,例如,通过经细菌截留过滤器过滤,或通过掺入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂来进行,可在使用前将所述无菌固体组合物溶解于或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[1238] 局部施用包括施用至皮肤或粘膜,其包括肺和眼睛的表面。用于局部肺施用的组合物(包括吸入和鼻内的那些)可以包含在水性和非水性制剂中的溶液和悬液,并且可被制备成干粉,其可以是加压的或常压的。在常压的粉末组合物中,可以将呈细碎形式的活性成分与包含例如,直径尺寸高达100微米的颗粒的较大尺寸的药学可接受的惰性载体混合使用。合适的惰性载体包括糖,如乳糖。

[1239] 可选地,组合物可以被加压,并且含有压缩气体,如氮气或液化气推进剂。液化的推进剂介质,事实上全组合物可以为使得活性成分不会在任何显著程度上溶解于其中。加压的组合物还可以含有表面活性剂,如液体或固体的非离子表面活性剂,或者可以是固体阴离子表面活性剂。优选使用钠盐形式的固体阴离子表面活性剂。

[1240] 局部施用的其它形式是施用至眼睛。本发明的肽抑制剂可以以药学可接受的眼科媒介物的形式递送,使得肽抑制剂与眼表面保持接触充分的时间段以允许肽抑制剂渗入眼睛的角膜区域和内部区域,如例如前房、后房、玻璃体、房水、玻璃状液、角膜、虹膜/睫毛、晶状体、脉络膜/视网膜和巩膜。药学可接受的眼科媒介物可以例如为软膏剂、植物油或包封材料。可选地,可以将本发明的肽抑制剂直接注射进玻璃体和房水中。

[1241] 用于直肠或阴道施用的组合物包括栓剂,其可以通过将本发明的肽抑制剂与诸如可可油、聚乙二醇或栓剂蜡的合适的无刺激性赋形剂或载体混合来制备,所述栓剂在室温下为固体但在体温下为液体,并且因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物。

[1242] 本发明的肽抑制剂还可以以脂质体或其它基于脂质的载体的形式施用。如本领域已知的,脂质体通常源自磷脂或其它脂质物质。通过单层或多层分散在水介质中的水化液晶体形成脂质体。可以使用能够形成脂质体的任何无毒的、生理可接受的且可代谢的脂质。除了本发明的肽抑制剂之外,呈脂质体形式的本组合物可以含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。在某些实施方案中,脂质包括天然和合成的磷脂,其包括磷脂酰胆碱(卵磷脂)和磷脂酰丝氨酸。形成脂质体的方法是本领域已知的。

[1243] 待用于本发明的适于肠胃外施用的药物组合物可以包含肽抑制剂的无菌水溶液和/或悬液,通常使用氯化钠、甘油、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇等使其与接受者的血液等渗。

[1244] 在一些方面,本发明提供用于口服递送的药物组合物。本发明的组合物和肽抑制剂可以根据本文所描述的任意方法、技术和/或递送媒介物来制备以用于口服施用。另外,本领域技术人员理解,可以对本发明的肽抑制剂进行修饰或者可以将其整合进本文未公

开,但为本领域熟知的并且相容的系统或递送媒介物中用于肽的口服递送。

[1245] 在某些实施方案中,用于口服施用的制剂可以包含佐剂(例如间苯二酚和/或非离子表面活性剂如聚氧乙烯油基醚和正十六烷基聚乙烯醚)以人为地增加肠壁的渗透性,和/或酶抑制剂(例如胰腺胰蛋白酶抑制剂、二异丙基氟磷酸(DFF)或抑肽酶)以抑制酶降解。在某些实施方案中,可以将用于口服施用的固体型剂型的肽抑制剂与至少一种添加剂混合,所述添加剂如蔗糖、乳糖、纤维素、甘露糖醇、海藻糖、棉子糖、麦芽糖醇、葡聚糖、淀粉、琼脂、藻酸盐、几丁质、壳聚糖、果胶、黄蓍树胶、阿拉伯树胶、明胶、胶原、酪蛋白、白蛋白、合成或半合成聚合物或者甘油酯。这些剂型还可以含有其它类型的添加剂,例如,钝性稀释剂、润滑剂(如硬脂酸镁、对羟基苯甲酸酯)、防腐剂(如山梨酸、抗坏血酸、 α -生育酚)、抗氧化剂如半胱氨酸、崩解剂、粘合剂、增稠剂、缓冲剂、pH调节剂、甜味剂、调味剂或芳香剂。

[1246] 在具体实施方案中,与本发明的肽抑制剂的使用相容的口服剂型或单位剂量可以包含肽抑制剂和非药物组分或赋形剂的混合物,以及其它一次性使用的材料,所述一次性使用的材料可被认为是成分或包装。口服组合物可以包括液体、固体和半固体剂型中的至少一种。在一些实施方案中,提供包含有效量的肽抑制剂的口服剂型,其中所述剂型包括丸剂、片剂、胶囊、凝胶、糊剂、饮剂、糖浆、软膏剂和栓剂中的至少一种。在一些实例中,提供这样的口服剂型,其被设计和配置以实现肽抑制剂在对象的小肠和/或结肠中的延迟释放。

[1247] 在一个实施方案中,包含本发明的肽抑制剂的口服药物组合物包含被设计用于延迟肽抑制剂在小肠中释放的肠溶包衣。在至少一些实施方案中,在延迟释放药物制剂中提供包含本发明的肽抑制剂和蛋白酶抑制剂(如抑肽酶)的药物组合物。在一些实例中,本发明的药物组合物包含可在pH约5.0或更高的胃液中溶解的肠溶包衣。在至少一个实施方案中,提供包含肠溶包衣的药物组合物,所述肠溶包衣包含具有可分离羧基的聚合物,如纤维素的衍生物,包括羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸邻苯二甲酸纤维素和醋酸纤维素偏苯三酸酯以及类似的纤维素衍生物及其它碳水化合物聚合物。

[1248] 在一个实施方案中,将包含本发明的肽抑制剂的药物组合物提供在肠溶包衣中,肠溶包衣被设计为保护药物组合物并且将其以可控方式释放在对象的下胃肠道系统内,且被设计为避免全身性副作用。除肠溶包衣之外,本发明的肽抑制剂可以被包封、包覆、接合或以其它方式缔合在任何相容的口服药物递送系统或组分内。例如,在一些实施方案中,将本发明的肽抑制剂提供在脂质载体系统中,所述系统包括聚合物水凝胶、纳米颗粒、微球体、胶团和其它脂质系统中的至少一种。

[1249] 为了克服肽在小肠中降解,本发明的一些实施方案包括含有本发明的肽抑制剂的水凝胶聚合物载体系统,由此水凝胶聚合物保护肽抑制剂在小肠和/或结肠中免受蛋白酶解。本发明的肽抑制剂还可以被配制为与被设计用于增加肽的溶解动力学并增强肠吸收的载体系统相容使用。这些方法包括使用脂质体、胶团和纳米颗粒以增加肽的GI道渗透。

[1250] 还可以将各种生物响应系统与本发明的一种或多种肽抑制剂组合以提供用于口服递送的药剂。在一些实施方案中,将本发明的肽抑制剂与诸如水凝胶和具有氢键基团的粘膜粘附聚合物(例如,PEG、聚(甲基丙烯)酸[PMAA]、纤维素、Eudragit®、壳聚糖和藻酸盐)的生物响应系统组合使用以提供用于口服施用的治疗剂。其它实施方案包括优化或延长本文公开的肽抑制剂的药物停留时间的方法,其中肽抑制剂表面的表面被修饰以包含通过氢键、含连接的粘蛋白的聚合物或/和疏水相互作用的粘膜粘附特性。这些修饰的肽分子

可以在对象内表现出药物停留时间增加,符合本发明的期望特征。而且,靶粘膜粘附系统可以与肠细胞和M细胞表面上的受体特异性结合,从而进一步增加含有肽抑制剂的颗粒的摄取。

[1251] 其它实施方案包括口服递送本发明的肽抑制剂的方法,其中将肽抑制剂与渗透增强剂组合提供于对象,所述渗透增强剂通过增加细胞旁或跨细胞的渗透作用促进肽穿过肠粘膜的转运。例如,在一个实施方案中,将渗透增强剂与肽抑制剂组合,其中渗透增强剂包含长链脂肪酸、胆汁盐、两亲表面活化剂和螯合剂中的至少一种。在一个实施方案中,包含N-[羟基苯甲酰]氨基]辛酸钠的渗透增强剂用来与本发明的肽抑制剂形成弱的非共价缔合,其中渗透增强剂有利于膜转运并且一旦到达血液循环就进一步解离。在另一实施方案中,本发明的肽抑制剂与寡聚精氨酸缀合,从而增加肽进入各种细胞类型的细胞渗透。另外,在至少一个实施方案中,在本发明的肽抑制剂和选自环糊精(CD)和树枝状大分子的渗透增强剂之间提供非共价键,其中渗透增强剂降低肽聚集并增加肽抑制剂分子的稳定性和溶解性。

[1252] 本发明的其它实施方案提供用本发明的具有增加的半衰期的肽抑制剂治疗对象的方法。在一个方面,本发明提供这样的肽抑制剂:所述肽抑制剂在体外或体内(例如,当施用至人对象时)具有至少数小时至一天的半衰期,足以每日一次(q.d.)或每日两次(b.i.d.)给药治疗有效量。在另一实施方案中,肽抑制剂具有三天或更长的半衰期,足以一周一次(q.w.)给药治疗有效量。另外,在另一实施方案中,肽抑制剂具有八天或更长的半衰期,足以两周一次(b.i.w.)或每月一次给药治疗有效量。在另一实施方案中,肽抑制剂被衍生化或修饰,使得其与未衍生化或未修饰的肽抑制剂相比具有较长的半衰期。在另一实施方案中,肽抑制剂含有一种或多种化学修饰以增加血清半衰期。

[1253] 当在本文所述的治疗或递送系统的至少一种中使用时,本发明的肽抑制剂可以以纯形式使用,或者(当这种形式存在时)以药学可接受的盐形式使用。

[1254] 本发明的肽抑制剂和组合物的每日总使用量可以由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何具体对象的特定治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括:a)所治疗的病症和病症的严重程度;b)所使用的特定化合物的活性;c)所用的特定组合物,患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;d)所用的具体肽抑制剂的施用时间、施用途径和排泄速率;e)治疗的持续时间;f)与所用的特定肽抑制剂联用或同时使用的药物以及医学领域熟知的类似因素。

[1255] 在具体实施方案中,以单剂量或分开剂量施用于人或其它哺乳动物宿主的本发明的肽抑制剂的每日总剂量的量为例如每日0.0001至300mg/kg体重或每日1至300mg/kg体重。

[1256] 肠炎的非侵入性检测

[1257] 本发明的肽抑制剂可以通过microPET成像作为非侵入性诊断程序的一部分用于肠炎的检测、评估和诊断,其中用螯合基团或可检测的标签标记肽抑制剂。在一个实施方案中,肽抑制剂与双功能螯合剂缀合。在另一实施方案中,肽抑制剂为放射性标记的。然后将标记的肽抑制剂经口服或直肠施用于对象。在一个实施方案中,将标记的肽抑制剂包含在饮用水中。在肽抑制剂摄取后,可以使用microPET成像使遍及对象的肠道和消化道中的炎症显现。

[1258] 抑制IL-23信号转导的肽抑制剂的鉴定

[1259] 如本文所描述的,在某些实施方案中,相比于小鼠IL-23R,本发明的肽抑制剂与人IL-23R和/或大鼠IL-23R优先结合。与人IL-23R或大鼠IL-23R相比,小鼠IL-23R在对应于小鼠IL23R蛋白的约氨基酸残基315至约氨基酸残基340的区域(例如,氨基酸区域NWQPWSSPFVHQTSQETGKR)(SEQ ID NO:261)中含有其他氨基酸(参见,例如,图1)。在具体实施方案中,肽抑制剂与人IL-23R的约氨基酸230至约氨基酸残基370的区域结合。

[1260] 本发明提供鉴定IL-23R的抑制剂(例如,肽抑制剂)的新方法,其基于鉴定与小鼠IL-23R相比优先结合人IL-23R或大鼠IL-23R的物质(例如,肽)。在某些实施方案中,所述方法包括:(a)测定候选物质与人IL-23R多肽或大鼠IL-23R多肽结合的量;(b)测定候选物质与小鼠IL-23R多肽结合的量;以及(c)将测定的结合人IL-23R多肽或大鼠IL-23R多肽的量与测定的结合小鼠IL-23R多肽的量进行比较,其中如果测定的结合人IL-23R多肽或大鼠IL-23R多肽的量大于结合小鼠IL-23R多肽的量,则所述候选化合物为IL-23R的抑制剂。在具体实施方案中,如果测定的结合人IL-23R多肽或大鼠IL-23R多肽的量为测定的结合小鼠IL-23R多肽的量的至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少100倍、至少200倍、至少500倍或至少100倍,则所述候选化合物被鉴定为IL-23R的抑制剂。在具体实施方案中,候选化合物为肽。在具体实施方案中,所述肽为本文所描述的式之一的肽。在具体实施方案中,人IL-23多肽或大鼠IL-23R多肽分别包含全长的人IL-23R或大鼠IL-23R蛋白或者由全长的人IL-23R或大鼠IL-23R蛋白组成。在其它实施方案中,人IL-23R多肽为全长人IL-23R蛋白的片段,其包含人IL-23R的约氨基酸残基230至约氨基酸残基370的区域内的8个或更多个氨基酸残基。在其它实施方案中,大鼠IL-23R多肽为全长大鼠IL-23R蛋白的片段,其包含大鼠IL-23R的约氨基酸残基245至约氨基酸残基385的区域内的8个或更多个氨基酸残基。

[1261] 在另一实施方案中,本发明提供鉴定IL-23R的抑制剂(例如,肽抑制剂)的新方法,其基于鉴定结合人IL-23R或大鼠IL-23的区域的物质,所述结合由于存在来自小鼠IL23R蛋白的约氨基酸残基315至约氨基酸残基340的另外氨基酸(例如,氨基酸区域NWQPWSSPFVHQTSQETGKR)而导致小鼠IL-23R被破坏(参见,例如,图1)。在某些实施方案中,所述方法包括:(a)测定候选物质与落入约氨基酸残基230至约氨基酸残基370的人IL-23R多肽的片段或者与落入约氨基酸残基245至约氨基酸残基385的大鼠IL-23R多肽的片段结合的量;(b)测定候选物质与阴性对照(例如,与人IL-23R或大鼠IL-23R无关的阴性对照肽)结合的量;以及(c)将测定的结合人IL-23R多肽的片段或大鼠IL-23R多肽的片段的量与测定的结合阴性对照的量进行比较,其中如果测定的结合人IL-23R多肽片段或大鼠IL-23R多肽片段的量大于结合阴性对照的量,则候选化合物为IL-23R的抑制剂。在具体实施方案中,如果测定的结合人IL-23R多肽片段或大鼠IL-23R多肽片段的量为测定的结合阴性对照的量的至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少100倍、至少200倍、至少500倍或至少100倍,则候选化合物被鉴定为IL-23R的抑制剂。在具体实施方案中,候选化合物为肽。在具体实施方案中,所述肽为本文所描述的式之一的肽。在具体实施方案中,人IL-23R的片段包括人IL-23R的约氨基酸残基230至约氨基酸残基370区域内的至少8个、至少12个、至少20个、至少50个或至少100个氨基酸残基或者所有氨基酸残基。在其它实施方案中,大鼠IL-23R多肽的片段包括大鼠IL-23R

的约氨基酸残基245至约氨基酸残基385的区域内的至少8个、至少12个、至少20个、至少50个或至少100个氨基酸残基或所有氨基酸残基。

[1262] 测定候选化合物与IL-23多肽结合的方法是本领域已知的并且包括但不限于在体外且基于细胞的结合分析,包括本文所描述的那些。例如,可以将标记的候选化合物与结合固体支持物的重组产生的IL-23R多肽或阴性对照在一定的条件下孵育并持续足以允许结合的时间,然后通过测量与结合的IL-23R多肽结合的标记的量来测定结合。

[1263] 肠炎的非侵入性检测

[1264] 本发明的肽抑制剂可以通过microPET成像作为非侵入性诊断程序的一部分用于肠炎的检测、评估和诊断,其中用螯合基团或可检测的标签标记肽抑制剂。在一个实施方案中,肽抑制剂与双功能螯合剂缀合。在另一实施方案中,肽抑制剂为放射性标记的。然后将标记的肽抑制剂经口服或直肠施用于对象。在一个实施方案中,将标记的肽抑制剂包含在饮用水中。在肽抑制剂摄取后,可以使用microPET成像使遍及对象的肠道和消化道中的炎症显现。

[1265] IBD的动物模型

[1266] 本发明包括动物疾病的模型,所述动物疾病包括炎症性疾病和病症,如炎症性肠病,例如,克罗恩病和结肠炎。如所附实施例中所描述的,发展炎症性疾病和病症的数种动物模型。

[1267] 在一个实施方案中,本发明包括评估候选化合物抑制或减少炎症性疾病病症的能力的方法,其包括:

[1268] (a) 向大鼠提供足以诱导IBD的量的葡聚糖硫酸钠(DSS) ;

[1269] (b) 向大鼠提供一定量的候选化合物;以及

[1270] (c) 测量在提供DSS和候选化合物之后的大鼠中存在的IBD症状的量;

[1271] 其中如果(c)中测量的IBD症状的量显著低于被提供所述量的DSS和一定量的对照化合物或无肽(例如,媒介物对照)的对照大鼠中测量的量,则候选化合物抑制或减轻炎症性疾病或病症。

[1272] 在某些实施方案中,向大鼠提供DSS约5至12天,例如,约9天。在具体实施方案中,通过向大鼠提供随意暴露于含有DSS(例如,约1%至约10%DSS,约2%至约5%DSS或约3%DSS)的饮用水,向大鼠提供DSS。在具体实施方案中,向大鼠提供约5mg/kg至约100mg/kg、或约10mg/kg至约50mg/kg、或约20mg/kg或约30mg/kg的测试化合物。在具体实施方案中,向大鼠经口服(例如,在饮用水中)提供测试化合物。在某些实施方案中,DSS分析如在所附实施例中所描述的进行。

[1273] 在另一实施方案中,本发明包括评估候选化合物抑制或减少炎症性疾病病症的能力的方法,其包括:

[1274] (a) 向大鼠提供足以诱导IBD的量的2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS) ;

[1275] (b) 向大鼠提供一定量的候选化合物;以及

[1276] (c) 测量在提供TNBS和候选化合物之后的大鼠中存在的IBD症状的量;

[1277] 其中如果(c)中测量的IBD症状的量显著低于在提供所述量的TNBS和一定量的对照化合物或无肽(例如,媒介物对照)的对照大鼠中测量的量,则候选化合物抑制或减轻炎症性疾病或病症。

[1278] 在某些实施方案中,向动物提供约10mg/kg至约200mg/kg TNBS,例如,约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约40mg/kg、约50mg/kg、约60mg/kg、约70mg/kg、约80mg/kg、约90mg/kg、约100mg/kg、约120mg/kg、约150mg/kg或约200mg/kg TNBS。在某些实施方案中,TNBS在醇中,例如,在45%-50%的乙醇中。在具体实施方案中,将TNBS直肠内施用。在具体实施方案中,向大鼠提供约5mg/kg至约100mg/kg、或约10mg/kg至约50mg/kg、或约20mg/kg或约30mg/kg测试化合物。在具体实施方案中,向大鼠经口服(例如,在饮用水中)提供测试化合物。在某些实施方案中,TNBS分析如所附实施例中所描述的进行。

[1279] 在具体实施方案中,在供给DSS或TNBS和候选化合物(或测试化合物或无化合物)之后立即测量IBD症状,或者随后例如在最初供给DSS或TNBS和候选化合物(或测试化合物或无化合物)之后约3天,5天或9天测量IBD症状。在具体实施方案中,测量的IBD症状包括体重减轻百分比、粪便稠度、定量hemoccult得分和结肠重量:结肠长度比中的一种或多种。在某些实施方案中,使用疾病活动指数(DAI)得分和/或结肠重量:结肠长度比测量IBD症状,其中DAI得分由来自三个参数的评级组成,所述参数包括体重减轻百分比、粪便稠度和定量hemoccult得分,并且可以实现三个单元的最大值。

[1280] 在某些实施方案中,将中和抗IL-23p19抗体用作比较剂或阳性对照。

[1281] 在某些实施方案中,为了评估炎症性应答程度,例如每日观察动物的临床征象,包括体重减轻百分比和便溏或腹泻的征象。在与DSS或TNBS孵育一段时间(例如,5天、6天或7天)后,处死大鼠并且记录从盲肠到直肠的整个结肠长度和结肠重量。可以由对处理特性不知情的病理学家评价结肠炎的严重性。除了结肠壁的厚度之外,可以根据下文表19基于0-4的度量评估总结肠损伤,并且基于下文的参数(表20和表21)测定组织病理学得分。

[1282] 在某些实施方案中,在三组大鼠中测量IBD症状,每组具有至少3只动物,例如,每组六只动物,其中三个组包括:媒介物、DSS或TNBS、和DSS或TNBS与阳性对照(例如,以100mg/kg PO施用的柳氮磺吡啶,QD)。

实施例

[1283] 实施例1

[1284] 肽单体的合成

[1285] 使用Merrifield固相合成技术,在Protein Technology's Symphony多通道合成仪上合成本发明的肽单体。使用HBTU(0-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓-六氟-磷酸盐)、二异丙基乙胺(DIEA)的偶联条件组装肽。对于某些氨基酸,使用PyAOP(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐)和DIEA偶联条件。Rink Amide MBHA树脂(100-200目,0.57mmol/g)被用于具有C-端酰胺的肽,以及具有N- α -Fmoc保护氨基酸的预装载Wang树脂被用于具有C-端酸的肽。制备100mmol浓度的偶联试剂(预混合HBTU和DIEA)。类似地,制备100mmol浓度的氨基酸溶液。基于医学化学优化和/或噬菌体展示来鉴定本发明的肽抑制剂,并且进行筛选以鉴定具有优良的结合和/或抑制特性的那些肽抑制剂。

[1286] 组装

[1287] 使用标准的Symphony方案组装肽。肽序列如下组装:将各反应小瓶中的树脂(250mg,0.14mmol)用4ml DMF洗涤两次,随后用2.5ml 20%的4-甲基哌啶(Fmoc去保护)处理10分钟。然后将树脂过滤,用DMF(4ml)洗涤两次,并用N-甲基哌啶再次处理另外30分钟。将

树脂用DMF (4ml) 再洗涤三次, 随后添加2.5ml氨基酸和2.5ml HBTU-DIEA混合物。在频繁搅拌45分钟之后, 将树脂过滤并用DMF洗涤三次(每次4ml)。对于本发明的典型肽, 进行双偶联。在完成偶联反应之后, 在进行下一轮氨基酸偶联之前将树脂用DMF洗涤三次(每次4ml)。

[1288] 关环复分解反应以形成烯烃

[1289] 将树脂(100 μ mol)用2ml DCM洗涤(3×1分钟), 然后在用2ml 6mM Grubbs第一代催化剂溶液在DCE中的溶液(4.94mg ml⁻¹; 关于树脂取代为20mol%)处理之前, 用2ml DCE洗涤(3×1分钟)。在被排出之前, 将溶液在氮气下回流过夜(12小时)。将树脂用DMF洗涤三次(每次4ml); 在被干燥和切割之前用DCM(4ml)洗涤。

[1290] 切割

[1291] 在肽组装完成之后, 通过用切割试剂如试剂K(82.5%三氟乙酸, 5%水, 5%苯硫基甲烷, 5%苯酚, 2.5%1,2-乙二硫醇)处理, 将肽从树脂切割下。切割试剂能够成功地将肽从树脂切割下以及切割所有剩余的侧链保护基。

[1292] 切割的肽在冷的乙醚中沉淀, 随后用乙醚进行两次洗涤。将滤液倒出, 添加第二等份的冷的醚, 并且重复上述程序。将粗肽溶解在乙腈:水(7:3, 含1%TFA)的溶液中并过滤。然后, 在纯化之前, 使用电喷雾电离质谱(ESI-MS) (Micromass/Waters ZQ) 核实线性肽的质量。

[1293] 经由氧化的二硫键的形成

[1294] 遵循一般的Fmoc-SPPS程序, 在Rink Amide-MBHA树脂上组装含游离硫醇(例如二Pen)的肽。通过用切割试剂(90%三氟乙酸, 5%水, 2.5%1,2-乙二硫醇, 2.5%三异丙基硅烷)处理, 将肽从树脂切割下。将切割的肽在冷的乙醚中沉淀, 随后用乙醚进行两次洗涤。将滤液倒出, 添加第二等份的冷醚, 并且重复上述程序。将粗肽溶解在乙腈:水(7:3, 含1%TFA)的溶液中并过滤, 得到想要的未氧化肽的粗肽。

[1295] 将X4和X9为Cys、Pen、hCys、(D) Pen、(D) Cys或(D) hCys的粗切割肽溶解在20ml水:乙腈中。然后在搅拌下逐滴添加含饱和碘的乙酸, 直到黄色持续。将溶液搅拌15分钟, 并且用分析型HPLC和LCMS监测反应。当反应完成时, 添加固体抗坏血酸, 直到溶液澄清。然后通过以下纯化溶剂混合物:首先用水稀释, 然后将其装载到反相HPLC机器(Luna C18支持物, 10u, 100A, 流动相A:含0.1%TFA的水, 流动相B:含0.1%TFA的乙腈(ACN), 梯度从5%B开始, 并且历经60分钟变为50%B, 流速为15ml/分钟)上。然后在冷冻干燥机上对含纯产物的级分进行冷冻干燥。

[1296] 内酰胺键的形成

[1297] 将100mg粗切割肽(大约0.12mmol)溶解在100ml无水二氯甲烷中。添加HOBt(1-羟基苯并三唑水合物)(0.24mmol, 2当量), 随后添加DIEA(N,N-二异丙基乙胺)(1.2mmol, 10当量)和TBTU(0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐)(0.24mmol, 2当量)。将混合物搅拌过夜, 以及随后进行HPLC反应。当反应完成时, 将二氯甲烷蒸发, 用水和乙腈稀释, 然后装载到反相HPLC机器(Luna C18支持物, 10u, 100A, 流动相A:含0.1%TFA的水, 流动相B:含0.1%TFA的乙腈(ACN), 梯度从5%B开始, 并且历经60分钟变为50%B, 流速为15ml/分钟)上。然后在冷冻干燥机上对含纯产物的级分进行冷冻干燥。

[1298] 三唑键的形成

[1299] 在室温下, 将含有相关氨基酸炔烃和叠氮化物的纯化肽在pH 7.4的磷酸盐/MeOH

(2:1) 中搅拌 (1mg/2ml)。添加CuSO₄ · 5H₂O (10当量) 和抗坏血酸钠 (10当量) , 并且将混合物于室温搅动36小时。移除MeOH, 并且用1%TFA水混合物使溶液酸化至pH 3。然后在被装载至HPLC用于肽的纯化之前过滤溶液。

[1300] 硫醚键的形成

[1301] 遵循一般的Fmoc-SPPS程序, 在Rink Amide-MBHA树脂上组装含游离硫醇 (例如 Cys) 和hSer (OTBDMS) 的肽。氯化作用通过用在DCM中的PPh₃ (10当量) 和C1₃CCN (10当量) 处理树脂2小时来进行。通过用切割试剂 (90% 三氟乙酸, 5% 水, 2.5% 1,2-乙二硫醇, 2.5% 三异丙基硅烷) 处理, 将肽从树脂切割下。将切割的肽在冷的乙醚中沉淀, 随后用乙醚进行两次洗涤。将滤液倒出, 添加第二等份的冷醚, 并且重复上述程序。将粗肽溶解在乙腈:水 (7:3, 含1%TFA) 的溶液中并过滤, 得到想要的未环化粗肽

[1302] 将在X4和X9位或X9和X4位上具有游离硫醇 (例如, Cys、Pen、hCys、(D) Pen、(D) Cys 或 (D) hCys) 和烷基卤 (hSer (C1)) 的粗肽溶解在pH8.5的0.1M TRIS缓冲液中。使环化在室温下发生过夜。然后通过以下纯化溶剂混合物:首先用水将其稀释两倍, 然后将其装载到反相HPLC机器 (Luna C18支持物, 10u, 100A, 流动相A:含0.1%TFA的水, 流动相B:含0.1%TFA的乙腈 (ACN) , 梯度从5% B开始, 并历经60分钟变为50% B, 流速为15ml/分钟) 上。然后在冷冻干燥机上对含纯产物的级分进行冷冻干燥。

[1303] 硒醚键的形成

[1304] 将在X4和X9位含有硫醇受保护的硒氨基酸和烷基卤的粗肽溶解在含DTT的pH 5.5的0.1M磷酸钠缓冲液 (40当量) 中。使环化于室温下历经24小时发生。然后将溶液用水稀释两倍, 使用RP-HPLC纯化最终的环化肽, 提供硒醚。

[1305] 二硒键的形成

[1306] 将联硒化物前体溶解在pH 6.0的0.1M磷酸盐缓冲液和含DTT的异丙醇溶液 (40当量) 中, 并且将反应混合物于37°C孵育。20小时之后, 向反应物中添加另外的DTT (10当量)。在总共32小时之后, 然后用两倍的水稀释环化反应, 并且使用RP-HPLC纯化最终的环化肽, 提供联硒化物。

[1307] 纯化

[1308] 分析型反相高效液相色谱 (HPLC) 在Gemini C18柱 (4.6mm x 250mm) (Phenomenex) 上进行。半制备型反相HPLC在Gemini 10μm C18柱 (22mm x 250mm) (Phenomenex) 或Jupiter 10μm, 300A C18柱 (21.2mm x 250mm) (Phenomenex) 上进行。使用缓冲液B在A中的线性梯度 (流动相A:含0.15%TFA的水, 流动相B:含0.1%TFA的乙腈 (ACN)), 以1mL/分钟的流速 (分析型) 和15mL/分钟的流速 (制备型) 实现分离。使用缓冲液B在A中的线性梯度 (流动相A:含0.15%TFA的水, 流动相B:含0.1%TFA的乙腈 (ACN)), 以1mL/分钟的流速 (分析型) 和15mL/分钟的流速 (制备型) 实现分离。

[1309] 接头的活化和二聚化

[1310] 连接肽单体亚基以形成如下所述的肽二聚体抑制剂。

[1311] 小规模的DIG接头活化程序:将5mL NMP添加至含IDA二酸 (304.2mg, 1mmol) 、N-羟基丁二酰亚胺 (NHS, 253.2mg, 2.2当量, 2.2mmol) 和搅拌棒的玻璃小瓶中。在室温下搅拌混合物以使固体原材料完全地溶解。然后向混合物添加N,N' - 二环己基碳二亚胺 (DCC, 453.9mg, 2.2当量, 2.2mmol)。在10分钟内出现沉淀并且将反应混合物于室温下进一步搅拌

过夜。然后对反应混合物进行过滤以移除沉淀的二环己脲 (DCU)。在用于二聚化之前, 将活化接头保存在密封小瓶中。活化接头的标称浓度为约 0.20M。

[1312] 对于利用PEG接头的二聚化, 不涉及预活化步骤。使用可商购的预活化的双功能PEG接头。

[1313] 二聚化程序: 将 2mL 无水 DMF 添加至含肽单体 (0.1mmol) 的小瓶中。用 DIEA 将肽的 pH 调节至 8~9。然后向单体溶液添加活化接头 (IDA 或 PEG13, PEG 25) (相对于单体为 0.48 当量, 0.048mmol)。将反应混合物于室温搅拌一小时。使用分析型 HPLC 监测二聚化反应的完成。二聚化反应完成的时间根据接头而变化。在反应完成之后, 将肽在冷的醚中沉淀并离心。丢弃上层的醚层。将沉淀步骤重复两次。然后使用反相 HPLC (Luna C18 支持物, 10u, 100A, 流动相 A: 含 0.1% TFA 的水, 流动相 B: 含 0.1% TFA 的乙腈 (ACN), 15% B 和历经 60 分钟变为 45% B 的梯度, 流速 15ml/分钟) 纯化粗二聚体。然后在冷冻干燥机上对含纯产物的级分进行冷冻干燥。

[1314] 实施例 2

[1315] 肽抑制白细胞介素-23 与白细胞介素-23 受体结合的特性

[1316] 进行肽的优化以鉴定在低浓度下 (例如, IC₅₀<10nM) 有活性同时呈现胃肠 (GI) 稳定性的 IL-23 信号转导的肽抑制剂。如下所述, 对某些肽进行测试以鉴定抑制 IL-23 与人 IL-23R 结合且抑制 IL-23/IL-23R 功能活性的肽。所测试的肽包括含有各种不同环化化学物质 (包括例如环酰胺 (侧链环化)) 的肽、在例如两个 Pen 残基之间含有二硫键的肽、以及含有硫醚键的肽。本发明的肽抑制剂包括但不限于具有本文所描述的任何结构的肽。此外, 本发明的肽抑制剂包括具有与本文所描述的肽或结构的氨基酸序列相同的那些, 而不需要具有相同或者任何 N- 端或 C- 端“封端”基团, 如, 例如, Ac 或 NH₂。

[1317] 测定肽活性所进行的分析如下所述, 并且这些分析的结果提供于表 3A-3H、表 4A 和 4B、表 5A-5C、表 6、表 7 和 表 8 中。人 ELISA 表示如下所述的 IL23-IL23R 竞争性结合分析, 大鼠 ELISA 表示如下所述的大鼠 IL-23R 竞争性结合 ELISA 分析, 以及 pStat3HTRF 表示如下所述的 DB 细胞 IL-23R pSTAT3 细胞分析。表 3B-3E 中描述的肽经由这些肽中的两个半胱氨酸之间形成的二硫桥而环化。如所示, 表 3F 中描述的肽经由接头部分或通过内部半胱氨酸部分二聚化。表 4A 和 4B 中描述的肽经由这些肽各自中存在的两个 Pen 残基环化。表 5A 中描述的肽经由指示氨基酸残基之间的硫醚键环化。表 5B 提供描述硫醚环化的示例性结构, 其在表中通过术语“环”表示, 加方括号的环区域紧随其后。表 5C 中示出的肽二聚体的单体亚基如所示通过术语“环”环化并且经由所示的接头彼此连接。表 6 中示出的肽经由所示残基的关环复分解反应环化。表 7 提供描述经由环酰胺侧链环化的示例性结构, 并且该表中的肽如所示按术语“环”环化。表 8 描述经由半胱氨酸残基和 Pen 残基所环化的肽。

[1318] 本发明的肽抑制剂包括本文示出的肽的环化形式, 以及非环化形式。对于某些肽, 残基 Abu 在指示的位置存在, 而在涉及非环化形式的其它实施方案中, Abu 可被称为 hSer (C1) 或高 Ser 残基。

[1319] IL23-IL23R 竞争性结合 ELISA

[1320] 将 Immulon® 4HBX 板用 50ng/孔 的 IL23R_huFC 包被并于 4°C 孵育过夜。将孔用 PBST 洗涤四次, 用含 3% 脱脂乳的 PBS 于室温封闭 1 小时, 并且用 PBST 再洗涤四次。向各孔添加在分析缓冲液 (含 1% 脱脂乳的 PBS) 中稀释的终浓度为 2nM 的测试肽和 IL-23 的连续稀释

液,并且于室温孵育2小时。在对孔进行洗涤之后,通过与在分析缓冲液中稀释的50ng/孔的山羊抗p40多克隆抗体(R&D Systems#AF309)于室温孵育1小时来检测结合的IL-23。将孔用PBST再洗涤四次。然后添加第二抗体(以1:5000在分析缓冲液中稀释的HRP缀合的驴抗山羊IgG(Jackson ImmunoResearch Laboratories#705-035-147)),并且于室温孵育30分钟。如上对板进行最后洗涤。用TMB单组分HRP膜底物(TMB One Component HRP Membrane Substrate)使信号显现,用2M硫酸淬灭并且采用分光光度法于450nm下读数。从这些数据测定的各种测试肽的IC50值显示于表3A -3H、表4A和4B、表5A -5C、表6、表7和表8。

[1321] 大鼠IL-23R竞争性结合ELISA

[1322] 将分析板用300ng/孔的大鼠IL-23R_huFC包被并于4℃孵育过夜。对孔进行洗涤,封闭并再洗涤。向各孔添加终浓度为7nM的测试肽和IL-23的连续稀释液,并且于室温孵育2小时。在对孔进行洗涤后,用抗p40多克隆抗体,随后用HRP缀合的驴抗山羊IgG检测结合的IL-23。用TMB单组分HRP膜底物使信号显现并用2M硫酸淬灭。从这些数据测定的各种测试肽的IC50显示于表3G、表3H、表4A、表4B、表5B、表5C和表8。

[1323] DB细胞IL23RpSTAT3细胞分析

[1324] IL-23在支持和维持Th17体内分化中发挥主要作用。该过程被认为主要通过信号转导和转录激活因子3(STAT3)来介导,STAT3的磷酸化(以产生pSTAT3)导致RORC和促炎IL-17的上调。当在测试化合物的存在下用IL-23刺激时,该细胞分析检查了表达IL-23R的DB细胞中的pSTAT3水平。将在补充有10%FBS和1%谷氨酰胺的RPMI-1640培养基(ATCC#30-2001)中培养的DB细胞(ATCC#CRL-2289)以5X10E5个细胞/孔接种在96孔组织培养板上。向各孔添加终浓度为0.5nM的测试肽和IL-23的连续稀释液,并且在37℃,5%CO₂的潮湿培养箱中孵育30分钟。使用Cisbio HTRF pSTAT3细胞分析试剂盒,根据生产商的两板分析方案,检测细胞裂解物中磷酸化-STAT3水平的变化。从这些数据测定的IC50值以绝对值或范围显示于表3E、表3G、表3H、表4A、表4B、表5B、表5C和表8。未显示的地方,未测定数据。

[1325] 表3A.示例性的非环肽和活性

| [1326] | SEQ ID NO. | 序列 | ELISA IL23R / IL23 (nMole) |
|--------|------------|----|-------------------------------------|
| | | | |

| | | (IC50) |
|--------|----|---|
| [1327] | 1 | Ac-[Aib]-[Aib]-TWQDYWLY-[Aib]-R-NH ₂ |
| | 2 | Ac-CAMTWQDYWLYGRC-NH ₂ |
| | 3 | Ac-[Aib]-[Aib]-TWQDYWLYGR-NH ₂ |
| | 4 | Ac-AMTWQDYWLYGRK-NH ₂ |
| | 5 | Ac-CAMTWQDYWLYGRCK-NH ₂ |
| | 6 | Ac-KAMTWQDYWLYGR-NH ₂ |
| | 7 | Ac-KCAMTWQDYWLYGRC-NH ₂ |
| | 8 | Ac-AMTW AibDYWLYGR-NH ₂ |
| | 9 | Ac-AMTWQDYWLYGR-NH ₂ |
| | 10 | 环-[AMTWQDYWLYGR] |
| | 11 | Hy-AATWQDYWLYGR-OH |
| | 12 | Hy-AMA WQDYWLYGR-OH |
| | 13 | Hy-AMTAQDYWLYGR-OH |
| | 14 | Hy-AMTWADYWLYGR-OH |
| | 15 | Hy-AMTWQAYWLYGR-OH |

[1328] 表3B. 在IL23-IL23R竞争性结合ELISA中IC50>1uM的含CXXXXC基序的示例性肽

| SEQ ID NO. | 序列 |
|------------|---|
| 87 | Hy-CSDWECYWHIFG-NH ₂ |
| 88 | Hy-CETWECYWHSFS-NH ₂ |
| 89 | Hy-CQSWE CYWHYYG-NH ₂ |
| 90 | Hy-CSDWRCYWHVFG-NH ₂ |
| 91 | Hy-CHTWVCYWHEFS-NH ₂ |
| 92 | Hy-CTDWVCYWHEYS-NH ₂ |
| 93 | Hy-CQTWVCYWHTYG-NH ₂ |
| 94 | Hy-CGNWECYWHVYG-NH ₂ |
| 95 | Hy-CKDWKCYWHIYG-NH ₂ |
| 96 | Hy-CRTWVCYWHVFG-NH ₂ |
| 97 | Hy-CAD-[1-Nal]-VCYWHTFG-NH ₂ |
| 98 | Hy-CAD-[2-Nal]-VCYWHTFG-NH ₂ |
| 99 | Hy-CAD-[1-BIP]-VCYWHTFG-NH ₂ |
| 100 | Hy-CAD-[Tic]-VCYWHTFG-NH ₂ |
| 101 | Hy-CAD-[β hW]-VCYWHTFG-NH ₂ |
| 102 | Hy-CADWVCY-[1-BIP]-HTFG-NH ₂ |
| 103 | Hy-CADWVCY-[Tic]-HTFG-NH ₂ |
| 104 | Hy-CADWVCY-[β hW]-HTFG-NH ₂ |
| 105 | Hy-CADWVCY AHTFG-NH ₂ |
| 106 | Hy-ACDWVCY WHTFG-NH ₂ |
| 107 | Hy-ACDWCCY WCTFG-NH ₂ |
| 108 | Hy-AADWCAY WCTFG-NH ₂ |
| 109 | Hy-CADWCCY WCTFG-NH ₂ |
| 110 | Hy-CADWCCY WCTFG-NH ₂ |
| 111 | Hy-CADWCCY WCTFG-NH ₂ |
| 112 | Hy-CADWVCY WHTF-NH ₂ |
| 113 | Hy-CADWVCY WHT-NH ₂ |
| 114 | Hy-CADWVCY W-NH ₂ |

| | |
|-----|--|
| 115 | Hy-[β -Ala]-SCADWVCYWHTFG-OH |
| 116 | Ac-[(D)Lys]-SCADWVCYWHTFG-OH |
| 117 | Ac-[(D)Lys]-[β -Ala]-CADWVCYWHTFG-OH |
| 118 | Hy-[AEA]-CADWVCYWHTFG-OH |
| 119 | Ac-[(D)Lys]-CADWVCYWHTFG-OH |
| 120 | Ac-CKDWVCYWHTFG-OH |
| 121 | Ac-CADWKCYWHTFG-OH |
| 122 | Ac-CADWVCYWKTFG-OH |
| 123 | Ac-CADWVCYWHKFG-OH |
| 124 | Ac-CADWVCYWHTKG-OH |
| 125 | Ac-CADWVCYWHTF-[(D)Lys]-OH |
| 126 | Ac-CADWVCYWHTFG-NH ₂ |
| 127 | Hy-CADWVCY-[1-Nal]-HTF-OH |
| 128 | Hy-CADWVCY-[1-Nal]-HT-[N-Me-Phe]-NH ₂ |
| 129 | Hy-CADWVCY-[1-Nal]-H-[Sarc]-F-OH |
| 130 | Hy-CADWVCY-[1-Nal]-[N-Me-His]-TF-OH |
| 131 | Hy-CADWVCYWHFGK-OH |
| 132 | Hy-C-[Sarc]-DWVCY-[1-Nal]-HTF-OH |
| 133 | Hy-CAD-[N-Me-Trp]-VCY-[1-Nal]-HTF-OH |
| 134 | Hy-CADW-[Sarc]-CY-[1-Nal]-HTF-OH |
| 135 | Hy-CADWVCY-[1-Nal]-HT-[(D)Phe]-OH |
| 136 | Hy-CADWVCY-[1-Nal]-HTF-[Sarc]-OH |
| 137 | Ac-CATWVCYWHFG-NH ₂ |
| 138 | Ac-CADWECYWHFG-NH ₂ |
| 139 | Ac-CADWVCYWHRCGWWGC-NH ₂ |
| 140 | Ac-CADWVCY-[1-Nal]-H-[(D)Ala]-FG-NH ₂ |
| 141 | Ac-CADWVCY-[1-Nal]-H-[Aib]-FG-NH ₂ |
| 142 | Ac-CADWVCY-[1-Nal]-H-[b-Ala]-FG-NH ₂ |
| 143 | Ac-CADWVCY-[1-Nal]-FTFG-NH ₂ |
| 144 | Ac-CADWVCY-[1-Nal]-[(D)Ala]-TFG-NH ₂ |
| 145 | Ac-CADWVCY-[1-Nal]-H-[Aib]-[(D)Phe]-G-NH ₂ |
| 146 | Ac-CADWVCY-[1-Nal]-HTF-[Aib]-NH ₂ |
| 147 | Ac-CADWVCY-[1-Nal]-[N-Me-His]-[(D)Ala]-F-[Aib]-NH ₂ |
| 148 | Ac-CADWVCY-[1-Nal]-H-[AEP]-G-NH ₂ |
| 149 | Ac-CADWVCY-[N-MeHis]-TFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ |
| 150 | Ac-CADWVCY-[Aic]-HTFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ |
| 151 | Ac-CADWVCY-[Bip]-HTFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ |
| 152 | Ac-CQTWQCYW-[N-MeArg]-ENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 153 | Ac-CQTWQCYWR-[N-MeArg]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 154 | Ac-CQTWQCYWR-[N-MeLys]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 155 | Ac-CQTWQCYWR-[Sarc]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 156 | Ac-CQTWQCYWR-[(D)Glu]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 157 | Ac-CQTWQCYW-[(D)Arg]-ENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 158 | Ac-CQTWQCYW-[(D)Arg]-[(D)Glu]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ |
| 159 | Ac-CQTWQCYW-[N-MeGlu]-NG-[AEA]-[(D)-Lys] |
| 160 | Ac-CADWVC-NH ₂ |
| 161 | Ac-CRDWQCYW-[N-MeArg]-KFG-[AEP]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 162 | Ac-CRDWQCYWR-[(D)Lys]-FG-[AEP]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 163 | Ac-CRDWQCYW-[(D)Arg]-KFG-[AEP]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 164 | Ac-CRDWQCYW-[(D)Arg]-[(D)Lys]-FG-[AEP]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 165 | Ac-CQTWQCYW-[N-MeArg]-ENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |

[1331]

[1332] 表3C. 在IL23-IL23R竞争性结合ELISA中IC50为500nM至1000nM的含CXXXXC基序的示例性肽

| SEQ ID NO. | 序列 |
|------------|---|
| 166 | Hy-CTDWKCYWHEFG-NH ₂ |
| 167 | Hy-CRTWTCYWHVYG-NH ₂ |
| 168 | Hy-CPNWECYWHRG-NH ₂ |
| 169 | Hy-CADWVCYWHTFG-NH ₂ |
| 170 | Hy-CADWMCYWHEYG-NH ₂ |
| 171 | Hy-CTTWKCYWHQYG-NH ₂ |
| 172 | Hy-CSNWECYWHHYG-NH ₂ |
| 173 | Hy-CSDWVCYWHVYG-NH ₂ |
| 174 | Hy-CDTWKCYWHRQS-NH ₂ |
| 175 | Hy-CADWVCY-[1-Nal]-HTFG-NH ₂ |
| 176 | Hy-CADWVCY-[2-Nal]-HTFG-NH ₂ |
| 177 | Hy-CADWVCYWHTFG-NH ₂ |
| 178 | Ac-CADWVCYWHTFG-[(D)Lys]-OH |
| 179 | Ac-CADWVCYWHTFGAP-[(D)Lys]-OH |
| 180 | Ac-CTDWKCYWHTFG-NH ₂ |
| 181 | Ac-CRDWVCYWHTFG-NH ₂ |
| 182 | Ac-CADWVCYWHEFG-NH ₂ |
| 183 | Ac-CADWVCYWHFHQLRDA-NH ₂ |
| 184 | Ac-CADWVCYWHEHSEVG-NH ₂ |
| 185 | Ac-CADWVCYWHNHSEGSG-NH ₂ |
| 186 | Ac-CADWVCYWHRSTGGQH-NH ₂ |
| 187 | Ac-[(D)Lys]-CRDWQCY-[1-Nal]-HTH-[Sarc]-[AEP]-[(D)Arg]-NH ₂ |
| 188 | Ac-TQFDCRTWECYWHTFG-NH ₂ |
| 189 | Ac-GGVECNDWQCYWHTFG-NH ₂ |
| 190 | Ac-REGCSTWKCYWHTFG-NH ₂ |
| 191 | Ac-DTPRCRTWECYWHTFG-NH ₂ |
| 192 | Ac-GGECENWECYWHTFG-NH ₂ |
| 193 | Ac-GDHKCSSWECYWHTFG-NH ₂ |
| 194 | Ac-GSVHCMTWECYWHTFG-NH ₂ |
| 195 | Ac-CADWVCY-[1-Nal]-VTFG-NH ₂ |
| 196 | Ac-CADWVCYW-[(D)His]-TFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ |

[1334] 表3D. 在IL23-IL23R竞争性结合ELISA中IC50<500nM的含CXXXXC基序的示例性肽

| SEQ ID NO. | 序列 |
|------------|---------------------------------|
| 197 | Hy-CRDWQCYWHKFG-NH ₂ |
| 198 | Hy-CSNWVCYWHTYG-NH ₂ |
| 199 | Ac-CADWVCYWHTFG-[(D)Lys]-OH |

[1336]

| | |
|-----|--|
| 200 | Ac-CADWVCYWHTFG-[AEA]-[(D)Lys]-OH |
| 201 | Ac-CADWVCYWHTFG-OH |
| 202 | Ac-CADWVCYWHTFG-[AEP]-[(D)Arg]-OH |
| 203 | Ac-CADWVCYWHTFG-[AEP]-K-OH |
| 204 | Ac-CADWVCYWHTFG-[Gaba]-[(D)Lys]-OH |
| 205 | Ac-CADWVCYWHTFG-[己酸]-[(D)Lys]-OH |
| 206 | Ac-CADWVCYWHTFG-[(PEG)2-[(D)-Lys]-OH |
| 207 | Ac-CADWVCYWHTFGP-[(D)Lys]-OH |
| 208 | Ac-CADWVCYWHTFG-[Azt]-[(D)-Lys]-OH |
| 209 | Ac-CADWVCYWHTFGA-[(D)Lys]-OH |
| 210 | Ac-CADWVCYWHTFGAP-[(D)Lys]-OH |
| 211 | Ac-CADWVCYWHTFGA[Azt]-[(D)Lys]-OH |
| 212 | Ac-CADWVCYWHTFGAA[(D)Lys]-OH |
| 213 | Ac-CRDWQCYWHKFG-[AEP]-[(D)Lys]-OH |
| 214 | Ac-CATWQCYWHEYG-NH ₂ |
| 215 | Ac-CKTWTCYWHEFG-NH ₂ |
| 216 | Ac-CTTWTCYWHQYG-NH ₂ |
| 217 | Ac-CRTWECYWHEFG-NH ₂ |
| 218 | Ac-CRTWQCYWHEYG-NH ₂ |
| 219 | Ac-CQTWQCYWRENG-NH ₂ |
| 220 | Ac-CRTWECYWHEYG-NH ₂ |
| 221 | Ac-CTTWECYWHEYG-NH ₂ |
| 222 | Ac-CRTWECYWHEQS-NH ₂ |
| 223 | Ac-CTTWECYWHQFG-NH ₂ |
| 224 | Ac-CTTWECYWHEFG-NH ₂ |
| 225 | Ac-CQTWECYWHLYG-NH ₂ |
| 226 | Ac-CEDWKCYWHKYG-NH ₂ |
| 227 | Ac-CTDWVCYWHTFG-NH ₂ |
| 228 | Ac-CADWVCYWHTYG-NH ₂ |
| 229 | Ac-CADWVCYWHRHADRVK-NH ₂ |
| 230 | Ac-CADWVCYWHTFGER-NH ₂ |
| 231 | Ac-CADWVCYWHTHGER-NH ₂ |
| 232 | Ac-DTPRCRTWECYWHTFG-NH ₂ |
| 233 | Ac-CQTWVCYWRENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 234 | Ac-CQTWQCYWRENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 235 | Ac-CQTWQCYWRTNG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 236 | Ac-CQTWQCYWRKNG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 237 | Ac-CQTWQCYWRRNG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 238 | Ac-CQTWQCYWR-[Dapa]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 239 | Ac-CQTWQCYWR-[Orn]-NG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 240 | Ac-CRTWQCYWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 241 | Ac-CQTWQCYWRENG-[AEA]-[(D)Arg]-NH ₂ |
| 242 | Ac-CQTWQCYWRENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 243 | Ac-CQDWQCYWRENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 244 | Ac-CQTWQCYWRENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 245 | Ac-CQTWQCYWRTNG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 246 | Ac-CQTWVCYWRENG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 247 | Ac-CQTWQCYWRKNG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ |
| 248 | Ac-CQTWQCYW-[Cav]-ENG-NH ₂ |

| | | |
|--------|-----|--|
| [1337] | 249 | Ac-CQTWQCYW-[Cpa]-ENG-NH ₂ |
| | 250 | Ac-CQTWQCYWLENG-NH ₂ |
| | 251 | Ac-CQTWQCYW[-hLeu]-ENG-NH ₂ |
| | 252 | Ac-CQTWQCYWR-[K-Ac]-NG-NH ₂ |
| | 253 | Hy-CRTWQCYWRKFG-NH ₂ |

[1338] 表3E. 具有活性的含CXXXXC基序的示例性肽的IC50

| SEQ ID NO. | 序列 | ELISA IL23R / IL23 (nM) | pStat3 HTRF (nMole) |
|------------|---|-------------------------|---------------------|
| 169 | Hy-CADWVCYWHTFG-NH ₂ | **** | **** |
| 178 | Ac-CADWVCYWHTFG-[(D)Lys]-OH | **** | **** |
| 210 | Ac-CADWVCYWHTFGAP-[(D)Lys]-OH | **** | ND |
| 211 | Ac-CADWVCYWHTFGA[Azt]-[(D)Lys]-OH | **** | ND |
| 180 | Ac-CTDWKCYWHTFG-NH ₂ | **** | **** |
| 196 | Ac-CADWVCYW-[(D)His]-TFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | **** | **** |
| 281 | 通过 N-端赖氨酸的 DIG 二聚化 (Ac-KMTWQDYWLYGR-NH ₂) ₂ | ***** | ***** |
| 284 | 通过 C-端赖氨酸的 DIG 二聚化 (Ac-AMTWQDYWLYGK-NH ₂) ₂ | ***** | ***** |

[1340] *=<10nM; **=10-25nM; ***=25-100nM, ****=100-1000nM, *****=1000-10,000nM。

[1341] 表3F. 示例性肽二聚体的IC50

| SEQ ID NO. | 接头部分 | 序列 | 人 IL23R/IL23 ELISA (nM) |
|------------|----------------|---|-------------------------|
| 277 | 通过半胱氨酸得到的氧化二聚体 | (Hy-FPTWEWYWCRD-NH ₂) ₂ | ***** |
| 278 | 通过半胱氨酸得到的氧化二聚体 | (Hy-ALTWEFYWLCRE-NH ₂) ₂ | >10, 000 |
| 291 | DIG 穿过赖氨酸 | (Hy-[βAla]SCADWVCYWHTFG-OH) ₂ DIG | >10, 000 |
| 292 | DIG 穿过赖氨酸 | (Ac-[(D)Lys]-SCADWVCYWHTFG-OH) ₂ DIG | >10, 000 |
| 293 | DIG 穿过赖氨酸 | (Ac-(D)Lys-[βAla]-CADWVCYWHTFG-OH) ₂ DIG | >10, 000 |
| 294 | DIG 穿过赖氨酸 | (Hy-AEA-CADWVCYWHTFG-OH) ₂ DIG | >10, 000 |
| 295 | DIG 穿过赖氨酸 | (Ac-[(D)Lys]-CADWVCYWHTFG-OH) ₂ DIG | >10, 000 |
| 296 | DIG 穿过赖氨酸 | (Ac-CKDWVCYWHTFG-OH) ₂ DIG | >10, 000 |
| 297 | DIG 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWKCYWHTFG-OH) ₂ DIG | >10, 000 |
| 298 | DIG 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWKTFG-OH) ₂ DIG | |

| | | | |
|-----|-----------------|--|----------|
| 299 | DIG 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWHKFG-OH) ₂ DIG | >10, 000 |
| 300 | DIG 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWHTKG-OH) ₂ DIG | ***** |
| 301 | DIG 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWHTFDK-OH) ₂ DIG | >10, 000 |
| 302 | DIG 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWHTFGDK) ₂ DIG | ***** |
| 303 | DIG 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWHTFG-[β -Ala]-[(D)Lys]-OH) ₂ DIG | *** |
| 304 | DIG 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWHTFG-[AEA]-[(D)Lys]-OH) ₂ DIG | *** |
| 305 | DIG 穿过 C 端赖氨酸 | (Hy-CADWVCYWHTFGK-OH) ₂ DIG | ***** |
| 306 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Hy-[β Ala]-SCADWVCYWHTFG-OH) ₂ PEG25 | |
| 307 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Ac-[(D)Lys]-SCADWVCYWHTFG-OH) ₂ | |
| 308 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Ac-(D)Lys)-[β Ala]-CADWVCYWHTFG-OH) ₂ | |
| 309 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Hy-[AEA]-CADWVCYWHTFG-OH) ₂ | |
| 310 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Ac-[(D)Lys]-CADWVCYWHTFG-OH) ₂ | |
| 311 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Ac-CKDWVCYWHTFG-OH) ₂ | |
| 312 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWKCYWHTFG-OH) ₂ | |
| 313 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWKTFG-OH) ₂ | |
| 314 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWHKFG-OH) ₂ | |
| 315 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWHTKG-OH) ₂ | |
| 316 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWHTF-[(D)Lys]-OH) ₂ | |
| 317 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWHTFG-[(D)Lys]-OH) ₂ | |
| 318 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWHTFG-[β Ala]-[(D)Lys]-OH) ₂ | |
| 319 | PEG25 穿过赖氨酸 | (Ac-CADWVCYWHTFG-[AEA]-[(D)Lys]-OH) ₂ | |
| 320 | PEG25 穿过 C-端赖氨酸 | (Hy-CADWVCYWHTFGK-OH) ₂ | |

[1343]

[1344] *=<10nM; **=10-25nM; ***=25-100nM, ****=100-1000nM, *****=1000-10,000nM。

[1345] 表3G. 含CXXWXCXXXX-[(D)Lys]基序的示例性肽的IC50

[1346]

| SEQ ID NO. | 序列 | 人 ELISA IL23/ IL23R (nM) | 大鼠 ELISA IL23/ IL23R (nM) | pStat3 HTRF (nM) |
|------------|--|--------------------------|---------------------------|------------------|
| 16 | Ac-CQDWQCYWR-[Cha]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 113 | | |
| 17 | Ac-CQTWQCYWR-[Ogl]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 206 | | |
| 18 | Ac-CQTWQCYWK-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 32 | | |
| 19 | Ac-CQTWQCYWH-[Dap]-FG-[AEA] | 49 | | 59 |

[1347]

| | | | | |
|----|---|--------|-------|----|
| | J-[(D)Lys]-NH ₂ | | | |
| 20 | Ac-CQTCWQCYWRLFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 51 | | 47 |
| 21 | Ac-CQTCWQCYW-[hArg]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 56 | | |
| 22 | Ac-CQTCWQCYW-[Cit]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 25 | | |
| 23 | Ac-CQTCWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 39 | 62 | 14 |
| 24 | Ac-CQTCWQCYWR-[Dap]-[Tic]-G-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 892 | 65 | 12 |
| 25 | Ac-CQTCWQCY-[Tic]-[Orn]-KFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 26 | Ac-CQTCWQCYWR-[Dab]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 37 | | |
| 27 | Ac-CQTCWQCYW-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 79 | 276 | 37 |
| 28 | Ac-CQTCWQCYWHENGA-[(D)Lys]-NH ₂ | 220 | | |
| 29 | Ac-CRTWQCYWRENGA-[(D)Lys]-NH ₂ | 102 | 86 | 17 |
| 30 | Ac-CRTWQCYWREYGA-[(D)Lys]-NH ₂ | 78 | 80 | 8 |
| 31 | Ac-C-[N-MeAla]-DWVCYWHTEFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 183 | | |
| 32 | Ac-CADWVCYWRKFG-[\beta-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂ | 57 | 33(1) | 13 |
| 33 | Ac-CADWVCYW-[Cit]-KFG-[\beta-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂ | 52 | | 29 |
| 34 | Ac-CADWVCYW-[Cit]-[Tle]-FG-[\beta-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂ | 518 | | |
| 35 | Ac-CADWVCYW-[Cit]-[Tba]-FG-[\beta-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂ | 153 | | |
| 36 | Ac-CADWVCYW-[Cit]-[Cha]-FG-[\beta-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂ | 223 | | |
| 37 | Ac-CADWVCY-[1-Nal]-[Cit]-VFG-[\beta-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂ | 79 | | 22 |
| 38 | Ac-CADWVCYW-[Cit]-VFG-[\beta-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂ | 124 | | |
| 39 | Ac-CADWVCYW-[Cit]-[Chg]-FG-[\beta-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 40 | Ac-CADWVCYW-[Cit]-[\beta-Ala]-FG-[\beta-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂ | 2584 | | |
| 41 | Ac-CADWVCYW-[Tle]-[Tle]-FG-[\beta-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~30000 | | |
| 42 | Ac-CADWVCYW-[Tle]-KFG-[\beta-Ala]-[(D)Lys]-NH ₂ | 199 | | |
| 43 | Ac-CQTCWQCYW-[(D)Ala]-VFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 232 | | |
| 44 | Ac-CQTCWQCYW-[\beta-Ala]-VFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 2207 | | |
| 45 | Ac-CQTCWQCYW-[(D)Leu]-VFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 188 | | |
| 46 | Ac-CQTCWQCYW-[(D)Phe]-VFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 848 | | |

[1348]

| | | | | |
|----|---|--------|-----|-----|
| | EA]-[(D)Lys]-NH ₂ | | | |
| 47 | Ac-CQTCWQCYW-[(D)Asn]-VFG-[A EA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 61 | | |
| 48 | Ac-CQTCWQCYW-[(D)Thr]-VFG-[A EA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 3662 | | |
| 49 | Ac-CQTCWQCYW-[(D)Asp]-VFG-[A EA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 129 | | |
| 50 | Ac-CQTCWQCYW-[Cit]-[(D)Leu]-FG -[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 709 | | |
| 51 | Ac-CQTCWQCYW-[Cit]-[(D)Phe]-FG -[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 1304 | | |
| 52 | Ac-CQTCWQCYW-[Cit]-[(D)Asn]-FG -[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 269 | | |
| 53 | Ac-CQTCWQCYW-[Cit]-[(D)Thr]-FG -[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 1214 | | |
| 54 | Ac-CQTCWQCYW-[Acp]-VNG-[AEA J]-[(D)Lys]-NH ₂ | 241 | | |
| 55 | Ac-CQTCWQCY-[\alpha-MeTrp]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~6000 | | |
| 56 | Ac-CQTCWQCY-[\alpha-MeTrp]-[Cit]-[hL eu]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~6000 | | |
| 57 | Ac-CQTCWQCYW-[Cit]-VNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 73 | | |
| 58 | Ac-CQTCWQCYW-[Acp]-[Dap]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 38 | | |
| 59 | Ac-CQTCWQCYW-[Cit]-VF-[(D)Ala]-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 397 | | |
| 60 | Ac-CQTCWQCYW-[Cit]-VF-[(D)Leu]-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 444 | | |
| 61 | Ac-CQTCWQCYW-[Cit]-VF-[(D)Phe]-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 784 | | |
| 62 | Ac-CQTCWQCYW-[Cit]-VF-[(D)Asn]-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 93 | | |
| 63 | Ac-CQTCWQCYW-[Cit]-VF-[(D)Thr]-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 518 | | |
| 64 | Ac-CQTCWQCYW-[Cit]-VF-[(D)Asp]-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 551 | | |
| 65 | Ac-C-[N-MeArg]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 149 | 192 | 107 |
| 66 | Ac-C-[N-MeGln]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 69 | 85 | 101 |
| 67 | Ac-C-[Cit]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 50 | 76 | 107 |
| 68 | Ac-CADWVCY-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 382 | | |
| 69 | Ac-CADWVCY-[1-Nal]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 302 | | |
| 70 | Ac-CADWVCY-[(D)Trp]-[Orn]-[Dap J]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 71 | Ac-CADWVCY-[hPhe]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~30000 | | |
| 72 | Ac-CADWVCY-[Bip]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 73 | Ac-CADWVCY-[Phe(3,5-F ₂)]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~6000 | | |

[1349]

| | | | | |
|-----|--|--------|--|--|
| 74 | Ac-CADWVCY-[Phe(CONH ₂)]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~6000 | | |
| 75 | Ac-CADWVCY-[Phe(4-CF ₃)]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >1000 | | |
| 76 | Ac-CADWVCY-[Phe(2,4-Me ₂)]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 1525 | | |
| 77 | Ac-CMTWQCYWLYGR-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 398 | | |
| 77 | Hy-CMTWQCYWLYGR-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 78 | Ac-CADWVCY-[βhTrp]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~6000 | | |
| 79 | Ac-CADWVCYW-[Orn]-[α-MeLeu]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~6000 | | |
| 80 | Ac-CADWVCYW-[Orn]-[β-螺-pip]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 579 | | |
| 81 | Ac-CADWVCY-[4-苯基环己基丙氨酸]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >3000 | | |
| 82 | Ac-CADWVCYW-[Orn]-[Aib]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 1085 | | |
| 83 | Ac-CADWVCYW-[Orn]-[二乙基Gly]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~6000 | | |
| 84 | Ac-CADWVCY-[α-MePhe(4-F)]-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 85 | Ac-CQTWQCY-[βhPhe]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 86 | Ac-CQTWQCY-[β(1-Nal)]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 321 | Ac-CQTWQCY-[βhTyr]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 322 | Ac-CQTWQCY-[βhPhe(4-F)]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 323 | Ac-CQTWQCY-[βNva(5-苯基)]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 324 | Ac-CQTWQCY-[Phe(3,4-Cl ₂)]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 325 | Ac-CQTWQCY-[Tqa]-RVNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 326 | Ac-CQTWQCYWR-[βhLeu]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 224 | | |
| 327 | Ac-CQTWQCYWR-[Aib]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 1065 | | |
| 328 | Ac-CQTWQCYWR-[βhAla]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 457 | | |
| 329 | Ac-CQTWQCYWR-[βhVal]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 328 | | |
| 330 | Ac-CQTWQCYWR-[β-螺-pip]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 405 | | |
| 331 | Ac-CQTWQCYWR-[βGlu]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 250 | | |
| 332 | Ac-CQTWQCYW-[βhLeu]-VNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 311 | | |

| | | | | | |
|--------|-----|--|-------|----|----|
| [1350] | 333 | Ac-CQTCYW-[β Aib]-VNG-[AE A]-[(D)Lys]-NH ₂ | 2903 | | |
| | 334 | Ac-CQTCYW-[β hAla]-VNG-[AE A]-[(D)Lys]-NH ₂ | 355 | | |
| | 335 | Ac-CQTCYW-[β hVal]-VNG-[AE A]-[(D)Lys]-NH ₂ | 501 | | |
| | 336 | Ac-CQTCYW-[β -螺-pip]-VNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >6000 | | |
| | 337 | Ac-CQTCYW-[β hArg]-VNG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 922 | | |
| | 338 | Ac-MRTWQ-[MeCys]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 4251 | | |
| | 339 | Ac-ACDWVCYWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 630 | | |
| | 340 | Ac-SRTWQSYWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 2816 | | |
| | 341 | Ac-CDWVCYWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 664 | | |
| | 342 | Ac-ARTWQ-[MeCys]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 7571 | | |
| | 343 | Ac-ARTWQAYWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 3194 | | |
| | 344 | Ac-CQTCYW-[hLeu]-EN-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 132 | | |
| | 345 | Ac-CQTCYW-[hLeu]-ENG-[AE A]-[(D)Lys]-NH ₂ | 222 | | |
| | 346 | Ac-CSTWECYWRVYFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 47 | | |
| | 347 | Ac-C-[Orn]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 22 | 69 | 95 |
| | 348 | Ac-CQTCYW-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 96 | | |
| | 349 | Ac-C-[N-MeAsn]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 148 | | |
| | 350 | Ac-C-[N-MeLys]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 80 | | |
| | 351 | Ac-C-[Dab]-TWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 23 | 51 | 99 |
| | 352 | Ac-CQTCYW-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 710 | | |
| | 353 | Ac-CSTWECYW-[Orn]-[Dap]-YG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 371 | | |
| | 354 | Ac-CSTWECYW-[Cit]-[Dap]-YG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 74 | | |
| | 355 | Ac-CQTCYW-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 4274 | | |
| | 356 | Ac-CPTWECYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 422 | | |
| | 357 | Ac-CSTWECYW-[Orn]-[Dab]-YG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 338 | | |
| | 358 | Ac-CSTWECYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 48 | | |
| | 359 | Ac-CLTWQCYWRVFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 134 | | |

| | | | | | |
|--------|-----|--|------|----|-----|
| [1351] | 360 | Ac-CQTWQCYF-[Orn]-[Dap]-FG-[A EA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 1885 | | |
| | 361 | Ac-CNTWQCYWRVFG-[AEA]-[(D) Lys]-NH ₂ | 21 | 79 | 96 |
| | 362 | Ac-C-[Dap]-TWQCYWRVFG-[AEA] -[(D)Lys]-NH ₂ | 31 | | 100 |
| | 363 | Ac-C-[N-Me-Ala]-TWQCYWRVFG- [AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 139 | | |
| | 364 | Ac-CKTWQCYWRVFG-[AEA]-[(D) Lys]-NH ₂ | 40 | | |
| | 365 | Ac-CQDWQCYWR-[Cha]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 113 | | |
| | 366 | Ac-CQTWQCYWR-[Ogl]-FG-[AEA] -[(D)Lys]-NH ₂ | 206 | | |
| | 367 | Ac-CQTWQCYWK-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 32 | | |
| | 368 | Ac-CQTWQCYWH-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 49 | | 59 |
| | 369 | Ac-CQTWQCYWRLFG-[AEA]-[(D) Lys]-NH ₂ | 51 | | 47 |
| | 370 | Ac-CQTWQCYW-[hArg]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | 56 | | |

[1352] 表3H. 含CXXWXCXXXX基序的示例性肽的IC50

| SEQ ID NO. | 序列 | 人 IL23/ IL23R ELISA (nM) | 大鼠 IL23/ IL23R ELISA (nM) | pStat3 HTRF (nM) |
|------------------|---|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| 371 | Ac-CSTWECYWRTFG-NH ₂ | 252 | | |
| 372 | Ac-CDSWECYWRTYG-NH ₂ | 366 | | |
| 373 | Ac-CSTWECYWHTYG-NH ₂ | 181 | 286 | 97 |
| 374 | Ac-CKTWTCYWHTYG-NH ₂ | 381 | | |
| 375 | Ac-CRTWECYWHEYS-NH ₂ | 416 | | |
| 376 | Ac-CRTWTCYWHEYG-NH ₂ | 434 | | |
| 377 | Ac-CFTWQCYWHEYS-NH ₂ | 515 | | |
| 378 | Ac-CQTWQCYW-[3-Pal]-ENG-NH ₂ | 56 | 20 | 101 |
| 379 | Ac-CQTWQC-NH ₂ | >30000 | | |
| 380 | Ac-CRTWQC-NH ₂ | >30000 | | |
| 381 | Ac-CADWVCY-NH ₂ | >30000 | | |
| 382 | Ac-CADWVCYW-NH ₂ | >30000 | | |
| 383 | Ac-CADWVCYWH-NH ₂ | ~30000 | | |
| 384 | Ac-CADWVCYWHT-NH ₂ | 4795 | | |
| 385 | Ac-CADWVCYWHTF-NH ₂ | 3277 | | |
| 386 | Ac-CMTWQCYWLYGR-NH ₂ | 613 | | |
| 387 | Ac-CRTWQCYWHEFG-NH ₂ | | | |
| 388 | Ac-CRTWECYWHTFG-NH ₂ | | | |
| 389 | Ac-CQTWQCYWHEFG-NH ₂ | | | |
| 390 | Ac-CRTWQCYWQQFGGE-NH ₂ | 81 | | |

| | | | | |
|------|--|--------|-----|-----|
| 391 | Ac-CRSWQCYWLNGFPD-NH ₂ | 101 | | |
| 392 | Ac-CRTWQCYWLKGDS-NH ₂ | 39 | | |
| 393 | Ac-CQTWQCYWIKRDQQ-NH ₂ | 67 | | |
| 394 | Ac-CSTWQCYWLKHGGE-NH ₂ | 19 | 24 | 2 |
| 395 | Ac-CSTWECYWSQRADQ-NH ₂ | 240 | | |
| 396 | Ac-CQTWECYWRTFGPS-NH ₂ | 58 | | |
| 397 | Ac-CRTWQCYWQEKGTD-NH ₂ | 118 | | |
| 398 | Ac-CQTWQCYWLDSLGD-NH ₂ | 93 | | |
| 399 | Ac-CRTWQCYWTKFGSEP-NH ₂ | 87 | | 57 |
| 1051 | Ac-CRSWQCYWNKFGADD-NH ₂ | 142 | | |
| 1052 | Ac-CHTWQCYWLNGDEE-NH ₂ | 323 | | |
| 1053 | Ac-CRTWQCYWLNGNEQ-NH ₂ | 127 | | |
| 1054 | Ac-CRTWQCYWSEFGTGE-NH ₂ | 180 | 778 | 103 |
| 1055 | Ac-CRTWQCYWLRLGDEG-NH ₂ | 352 | 483 | 181 |
| 1056 | Ac-CHTWQCYWSTLGPEA-NH ₂ | 222 | | |
| 1057 | Ac-CSTWQCYWSKQSGGS-NH ₂ | 133 | 204 | 89 |
| 1058 | Ac-CHTWQCYWLNNGTSQ-NH ₂ | 113 | | |
| 1059 | Ac-CHTWQCYWRANDGRD-NH ₂ | 210 | | |
| 1060 | Ac-SGCRTWQCYWHEFG-NH ₂ | 390 | | |
| 1061 | Ac-NKCRTWQCYWHEYG-NH ₂ | 112 | | |
| 1062 | Ac-SGCRTWECYWHEYG-NH ₂ | 257 | | |
| 1063 | Ac-DACRTWECYWHKFG-NH ₂ | 165 | | |
| 1064 | Ac-PECRTWECYWHKFG-NH ₂ | 197 | | |
| 1065 | Ac-QVCQTWECYWREFG-NH ₂ | 145 | | |
| 1066 | Ac-DRCVTWECYWREFG-NH ₂ | 217 | | |
| 1067 | Ac-ADQCRTWQCYWHEFG-NH ₂ | 228 | | |
| 1068 | Ac-KENCRTWECYWREFG-NH ₂ | 148 | | |
| 1069 | Ac-VQECSTWQCYWRTFG-NH ₂ | 138 | | |
| 1070 | Ac-GEECSTWQCYWRKFG-NH ₂ | 53 | | 24 |
| 1071 | Ac-DGSCRTWQCYWHQFG-NH ₂ | 240 | | |
| 1072 | Ac-NADCHSWECYWREFG-NH ₂ | 872 | | |
| 1073 | Ac-ERNCSTWECYWRAGF-NH ₂ | 855 | | |
| 1074 | Ac-RVGCSTWECYWREFG-NH ₂ | 417 | | |
| 1075 | Ac-KANCRTWQCYWRKFE-NH ₂ | 412 | | |
| 1076 | Ac-YEDCRTWQCYWENFG-NH ₂ | 280 | | |
| 1077 | Ac-CQTWQCYWRNFGDS-NH ₂ | | | |
| 1078 | Ac-CQTWQCYWRNFESG-NH ₂ | | | |
| 1079 | Ac-CQDWQCYWREFGPG-NH ₂ | | | |
| 1080 | Ac-CQDWQCYWRSFGPQ-NH ₂ | | | |
| 1081 | Ac-CQTWQCYWRTLGPS-NH ₂ | | | |
| 1082 | Ac-CRTWQCYWQNFG-NH ₂ | 235 | | |
| 1083 | Ac-CGTWQCYWRTFGPS-NH ₂ | 76 | | |
| 1084 | Ac-CSTWQCYWHKFGNE-NH ₂ | 182 | | |
| 1085 | Ac-CRTWECYWRTHGDR-NH ₂ | 116 | | |
| 1086 | Ac-CRTWQCYWWENSQM-NH ₂ | 99 | | |
| 1087 | Ac-CQTWQCYWREFGGG-NH ₂ | 165 | | |
| 1088 | Ac-CQTWQCYWRTHGDR-NH ₂ | 83 | | |
| 1089 | Ac-CRDWQCYWLSRP-NH ₂ | 330 | | |
| 1090 | Ac-CQTWQCYW-[K(Palm)]-ENG-NH ₂ | 4880 | | |
| 1091 | Ac-CQTWQCYW-[K(PEG8)]-ENG-NH ₂ | 153 | | |
| 1092 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-EQG-NH ₂ | 128 | | |
| 1093 | Ac-CQTWQC-[(D)Tyr]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >30000 | | |
| 1094 | Ac-CQTWQC-[(N-MeTyr)]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >30000 | | |
| 1095 | Ac-CQTWQC-[Tic-OH]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >30000 | | |

[1354]

| | | | | |
|------|--|----------|------|-----|
| 1096 | Ac-CQTWQCEW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >30000 | | |
| 1097 | Ac-CQTWQCTW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >30000 | | |
| 1098 | Ac-CQTWQC-[Cha]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂ | ~6000 | | |
| 1099 | Ac-CQTWQCYW-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂ | 22 | 27 | 5 |
| 1100 | Ac-CQTWQCYW-[(D)Leu]-ENG-NH ₂ | 319 | | |
| 1101 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENG-[(D)Lys]-NH ₂ | 121 | | |
| 1102 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENG-OH | 317 | | |
| 1103 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENE-NH ₂ | 222 | 1002 | 310 |
| 1104 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENR-NH ₂ | 93 | | |
| 1105 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENF-NH ₂ | 82 | 182 | 69 |
| 1106 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENP-NH ₂ | 253 | 114 | 31 |
| 1107 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENQ-NH ₂ | 347 | | |
| 1108 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENL-NH ₂ | 45 | | |
| 1109 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-EEG-NH ₂ | 135 | 53 | 16 |
| 1110 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ERG-NH ₂ | 647 | | |
| 400 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-EPG-NH ₂ | 108 | 140 | 27 |
| 401 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ELG-NH ₂ | 158 | | |
| 402 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ETG-NH ₂ | 818 | | |
| 403 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-FNG-NH ₂ | 395 | | |
| 404 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-PNG-NH ₂ | 4828 | | |
| 405 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-NNG-NH ₂ | 89 | | 26 |
| 406 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-LNG-NH ₂ | 78 | | |
| 407 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-TNG-NH ₂ | 109 | | |
| 408 | Ac-CQTWQCYWFENG-NH ₂ | 185 | | |
| 409 | Ac-CQTWQCYWPENG-NH ₂ | >30000 | | |
| 410 | Ac-CQTWQCYWQENG-NH ₂ | 173 | | |
| 411 | Ac-CQTWQCYWTENG-NH ₂ | 114 | | |
| 412 | Ac-CQTWQCYWEENG-NH ₂ | 147 | | |
| 413 | Ac-CQTWFCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 1412 | | |
| 414 | Ac-CQTWPCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 2735 | | |
| 415 | Ac-CQTWNCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 1849 | | |
| 416 | Ac-CQTWRCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 278 | | |
| 417 | Ac-CQTWTCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 114 | | |
| 418 | Ac-CQTWECYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 164 | | |
| 419 | Ac-CQTGQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >10, 000 | | |
| 420 | Ac-CQTPQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >10, 000 | | |
| 421 | Ac-CQTNQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >10, 000 | | |
| 422 | Ac-CQTRQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >10, 000 | | |
| 423 | Ac-CQTTQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >10, 000 | | |
| 424 | Ac-CQTEQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >10, 000 | | |
| 425 | Ac-CQFWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 1152 | | |
| 426 | Ac-CQPWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >10, 000 | | |
| 427 | Ac-CQNWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 336 | | |
| 428 | Ac-CQRWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 469 | | |
| 429 | Ac-CQEWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 773 | | |
| 450 | Ac-CFTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 205 | | |
| 451 | Ac-CPTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 27412 | | |
| 452 | Ac-CNTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 61 | | |
| 453 | Ac-CGTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 167 | | |
| 454 | Ac-CTTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 59 | 28 | 10 |
| 455 | Ac-CETWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 101 | | |
| 456 | Ac-CQTWQCYW-[N-MeLeu]-ENG-NH ₂ | >6000 | | |

[1355]

| | | | | |
|-----|---|----------|-----|-------|
| 457 | Ac-CQTWQCYW-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂ | 46 | 64 | 12 |
| 458 | Ac-CQTWQCYW-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂ | 28 | 31 | 7 |
| 459 | Ac-CQTWQC-[α -MePhe]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂ | ~30000 | | |
| 460 | Ac-CQTWQCYW-[Aib]-ENG-NH ₂ | 31 | 34 | 12 |
| 461 | Ac-CQTWQC-[hTyr]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂ | ~6000 | | |
| 462 | Ac-CQTWQC-[Bip]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 237 | | |
| 463 | Ac-CQTWQCYW-[Ogl]-ENG-NH ₂ | 66 | 163 | 76 |
| 464 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | 19 | 32 | 3 |
| 465 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGG-NH ₂ | 61 | 140 | 24 |
| 466 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGP-NH ₂ | 97 | | |
| 467 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGE-NH ₂ | 180 | | |
| 468 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENG-(D)Glu-NH ₂ | 183 | | |
| 469 | Ac-CQTWQCY-[α -MePhe]-[hLeu]-ENG-NH ₂ | ~30000 | | |
| 470 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGP-NH ₂ | 239 | | |
| 471 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGG-NH ₂ | 362 | | |
| 472 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGL-NH ₂ | 174 | | |
| 473 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGF-NH ₂ | 131 | | |
| 474 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGE-NH ₂ | 129 | | |
| 475 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGN-NH ₂ | 66 | | 23 |
| 476 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGT-NH ₂ | 160 | | |
| 477 | Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENGR-NH ₂ | >10, 000 | | >1000 |
| 478 | Ac-PCQWTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 97 | | |
| 479 | Ac-LCQWTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 61 | 26 | 21 |
| 480 | Ac-FCQWTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 56 | 25 | 16 |
| 481 | Ac-ECQWTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | | | |
| 482 | Ac-NCQWTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | | | |
| 483 | Ac-RCQWTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | | | |
| 484 | Ac-CQTWQCY-[2-Nal]-[hLeu]-ENG-NH ₂ | | | |
| 485 | Ac-CQTWQCY-[1-Nal]-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 18 | 37 | 6 |
| 486 | Ac-CQTWQC-[2-Nal]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 48 | 73 | 11 |
| 487 | Ac-CQTWQC-[1-Nal]-[2-Nal]-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 78 | 125 | 17 |
| 488 | Ac-CQTWQC-[2-Nal]-[1-Nal]-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 117 | | |
| 489 | Ac-CQTWQC-[Aic]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 126 | | |
| 490 | Ac-CQTWQCHW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | ~6000 | | |
| 491 | Ac-CQTWQCYH-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 398 | | |
| 492 | Ac-CQTWQC-[Tyr(OMe)]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂ | ~30000 | | |
| 493 | Ac-CQTWQCY-[Bip]-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 42 | 51 | 11 |
| 494 | Ac-CQTWQCY-[Tyr(OMe)]-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 998 | | |
| 495 | Ac-CQTWQCHH-[hLeu]-ENG-NH ₂ | 148 | | |
| 496 | Ac-CQTWQCY-[α -MeTrp]-[hLeu]-EQG-NH ₂ | >30000 | | |
| 497 | Ac-CQTW-[K(PEG8)]-CYWLENG-NH ₂ | 212 | | |
| 498 | Ac-CQTWQCYWX-LNG-NH ₂ | 800 | | |
| 499 | Ac-CQTW-[K(PEG8)]CYW-[K(PEG8)]-ENG-NH ₂ | 753 | | |
| 500 | Ac-CQTW-[K(Palm)]-CYWLENG-NH ₂ | ~30000 | | |
| 501 | Ac-CQTWQCYW-[Orn]-[K(Palm)]-NG-NH ₂ | >6000 | | |
| 502 | Ac-Gly-[(D)Asn]-[D]Glu-(D)Leu-(D)Trp-(D)Tyr-(D)Cys-(D)Gln-(D)Trp-(D)Thr-(D)Gln-(D)Cys-NH ₂ | >30000 | | |
| 503 | Ac-CQTWQCYW-[(Orn)]-[K(Peg8)]-NG-NH ₂ | 169 | | |
| 504 | Ac-CRTWQCYWHEFG-NH ₂ | 166 | | |
| 505 | Ac-CRTWEKYWHTFG-NH ₂ | 333 | | |
| 506 | Ac-CQTWQCYWHEFG-NH ₂ | 169 | | |

[1356]

[1357]

| | | | | |
|-----|---|--------|-----|----|
| 507 | Ac-CQTWQCYWRNFGDS-NH ₂ | 96 | | |
| 508 | Ac-CQTWQCYWRNFESG-NH ₂ | 315 | | |
| 509 | Ac-CQDWQCYWREFGPG-NH ₂ | 82 | | |
| 510 | Ac-CQDWQCYWRSFGPQ-NH ₂ | 117 | | |
| 511 | Ac-CQTWQCYWRTLGPSNH2 | 66 | | |
| 512 | Ac-CQTWQCYW-[D]Pro-ENG-NH ₂ | >30000 | | |
| 513 | Ac-CQTWQCYWELNG-NH ₂ | 79 | | |
| 514 | Ac-CQTWECYWELNG-NH ₂ | 154 | | |
| 515 | Ac-CQTWQCY[(1-Nal)-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂] | 22 | 67 | 13 |
| 516 | Ac-CQTWQCY-[1-Nal]-[D]Asn-ENG-NH ₂ | 145 | | 98 |
| 517 | Ac-CQTWQCYWLE-[K(Palm)]-G-NH ₂ | >6000 | | |
| 518 | Ac-CQTWQCYWLEN-[K(Palm)]-NH ₂ | 2800 | | |
| 519 | Ac-CSTWECYWRTFG-NH ₂ | 252 | | |
| 520 | Ac-CDSWECYWRTRYG-NH ₂ | 366 | | |
| 521 | Ac-CSTWECYWHTYG-NH ₂ | 181 | 286 | 97 |

[1358]

表4A. 含Ac-[Pen]-XXWX-[Pen]-XXXX基序和类似物的肽的二聚体的示例性实例的IC50

[1359]

| SEQ ID NO. | 序列 | 人 ELISA (nM) | 大鼠 ELISA (nM) | pStat3 HTRF (nM) |
|------------|--|--------------------|---------------------|------------------------|
| 522 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-EN G-NH ₂] ₂ DIG | ** | | * |
| 523 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-EN G-NH ₂] ₂ PEG25 | * | | ** |
| 524 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-2-Nal]-[α -Me-Leu]-QNN-NH ₂] ₂ DIG | ** | | ** |
| 525 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-2-Nal]-[α -Me-Leu]-QNN-NH ₂] ₂ PEG25 | * | | ** |
| 526 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂] ₂ DIG | *** | | *** |
| 527 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂] ₂ PEG25 | ** | | *** |
| 528 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-[D]Lys] ₂ DIG | | | * |
| 529 | [Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-2-Nal]-[α -MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-[D]Lys] ₂ DIG | | | * |
| 530 | [Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-2-Nal]-[α -MeVal]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | | ** | * |
| 531 | [Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-2-Nal]-K-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG | | *** | * |
| 532 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG | | ** | * |
| 533 | [Ac-[α -MeLys]-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG | | | **** |
| 534 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG | * | ** | * |

| | | | | | |
|--------|-----|--|---|----|---|
| [1360] | 535 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | * | ** | * |
| | 536 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | | | * |
| | 537 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Achc]-KN N-NH ₂] ₂ DIG | | | * |
| | 538 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Acvc]-KN N-NH ₂] ₂ DIG | * | ** | * |
| | 539 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | | | * |
| | 540 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | | | * |
| | 541 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | | | * |
| | 542 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | | | * |
| | 543 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Acvc]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | | | * |
| | 544 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | | | * |
| | 545 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ IDA | | | * |
| | 546 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ [IDA- β Ala] | | | * |

[1361] *=<10nM; **=10-25nM, ***=25-100nM, ****=100-1000nM, *****=1000-10,000nM

[1362] 表4B. 含Ac-[Pen]-XXWX-[Pen]-XXXX基序和类似物的示例性肽的IC50

| SEQ ID NO. | 序列 | 人ELISA (nM) | 大鼠ELISA (nM) | pStat3 HTRF (nM) |
|------------|---|-------------|--------------|------------------|
| 547 | Ac-[Pen]-RTWQ-[Pen]-YWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ | **** | **** | *** |
| 548 | Ac-A-[Pen]-DWV-[Pen]-YWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| 549 | Ac-[[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| 550 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW [N-MeArg]-ENG-NH ₂ | >30000 | | |
| 551 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| 552 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[N-MeArg]-ENG-NH ₂ | >30000 | | |

| | | | | | |
|--------|-----|---|---------|------|-----|
| [1364] | 553 | Ac-A-[Pen]-DWV-[Pen]-YW-[Orn]-[Dap]-FG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ | >30000 | | |
| | 554 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂ | *** | **** | ** |
| | 555 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[(D)Asn]-ENG-NH ₂ | ***** | | |
| | 556 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Y-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | **** | * |
| | 557 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | **** | ** |
| | 558 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | **** | **** | ** |
| | 559 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Y-[2-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂ | *** | **** | ** |
| | 560 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂ | **** | **** | *** |
| | 561 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Y-[1-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂ | **** | **** | *** |
| | 562 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | *** |
| | 563 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | *** |
| | 564 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe-(4-OMe)]-W-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** | ** |
| | 565 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** | * |
| | 566 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[1-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | **** | *** |
| | 567 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[BIP]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >10,000 | | |
| | 568 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Phe(3,4-Cl ₂)-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 569 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(3,5-F ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 570 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-NH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 571 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >10000 | | |
| | 572 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(3,4-Cl ₂)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| | 573 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CN)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| | 574 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(3,5-F ₂)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| | 575 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CH ₂ CO ₂ H)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-E-NG-NH ₂ | | | |
| | 576 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CH ₂ COEt ₂)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-E-NG-NH ₂ | | | |

[1365]

| | | | | |
|-----|---|-------|------|----|
| 577 | Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(5-F)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]- -ENG-NH ₂ | | | |
| 578 | Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-CF ₃)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-N H ₂ | | | |
| 579 | Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]- -[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | | | |
| 580 | Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]- -[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | | | |
| 581 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-K(ivD de)-NG-NH ₂ | **** | | |
| 582 | 琥珀酸-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]- [Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** | * |
| 583 | 戊二酸-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]- [Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** | ** |
| 584 | 4-甲基吗啉-2,6-二酮-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]- [2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** | ** |
| 585 | 焦谷氨酸-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]- [Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** | * |
| 586 | 异戊酸-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]- [Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** | ** |
| 587 | 没食子酸-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]- [Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ***** | | |
| 588 | 辛酸-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]- -[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| 589 | 4-联苯乙酸-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| 590 | 4-氟苯乙酸-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- -[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | **** | * |
| 591 | Hy-[Pen]-ADWV-[Pen]-YWHTFG-NH ₂ | >6000 | | |
| 592 | Ac-[Pen]-GTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]- [α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | | * |
| 593 | Ac-[Pen]-TTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]- [α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | | * |
| 594 | Ac-[Pen]-STWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]- [α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | | * |
| 595 | Ac-[Pen]-[Dap]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]- [α -MeLys]-ENG-NH ₂ | * | *** | * |
| 596 | Ac-[Pen]-[α -MeOrn]-TWQ[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]- [2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| 597 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]- -[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | * | | * |
| 598 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]- -[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | *** | * |
| 599 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]- -[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | ** | * |
| 600 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]- -[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | | * |

| | | | | | |
|--------|-----|--|------|-----|----|
| [1366] | 601 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENA-NH ₂] | * | *** | * |
| | 602 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] | * | * | * |
| | 603 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QNN-NH ₂] | * | * | * |
| | 604 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂] | * | | * |
| | 605 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] | * | | * |
| | 606 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂] | * | | * |
| | 607 | Ac-[Pen]-Dap(Ac)TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂] | ** | | * |
| | 608 | Ac-[Pen]-[α -MeOrn(Ac)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂] | **** | | |
| | 609 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂] | * | | * |
| | 610 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] | * | | * |
| | 611 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂] | ** | | * |
| | 612 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENA-NH ₂] | ** | | * |
| | 613 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] | * | | * |
| | 614 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QNN-NH ₂] | * | | * |
| | 615 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂] | ** | | * |
| | 616 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] | * | | * |
| | 617 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂] | * | | * |
| | 618 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂ | | | * |
| | 619 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[hLeu]-ENA-NH ₂] | | | ** |
| | 620 | Ac-[Pen]-TTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] | | | * |
| | 621 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂ | | | * |
| | 622 | Ac-[Pen]-TTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂] | | | * |
| | 623 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂ | | | * |
| | 624 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂ | | | * |

| | | | | | |
|--------|-----|--|---|----|---|
| [1367] | 625 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | * |
| | 626 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | | | * |
| | 627 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | | | * |
| | 628 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | | | * |
| | 629 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | | | * |
| | 630 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂ | | | * |
| | 631 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[hLeu]-ENA-NH ₂ | | | * |
| | 632 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * | * |
| | 633 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | | | * |
| | 634 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂ | | | * |
| | 635 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂ | | | * |
| | 636 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂ | | | * |
| | 637 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | * |
| | 638 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂ | | | * |
| | 639 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | | ** | * |
| | 640 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | | | * |
| | 641 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | | | * |
| | 642 | Ac-E-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | * |
| | 643 | Ac-(D)Asp-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | * |
| | 644 | Ac-R-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | * |
| | 645 | Ac-(D)Arg-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | * |
| | 646 | Ac-Phe-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | * |
| | 647 | Ac-(D)Phe-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | * |
| | 648 | Ac-[2-Nal]-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | * |

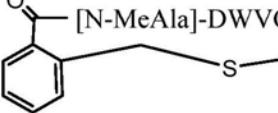
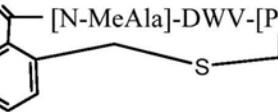
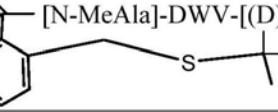
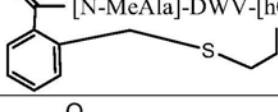
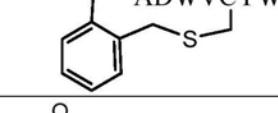
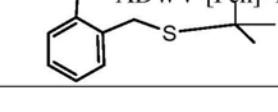
[1368]

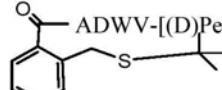
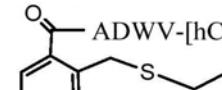
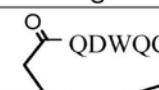
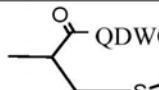
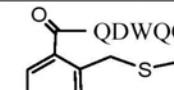
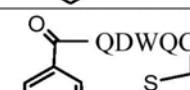
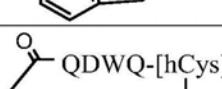
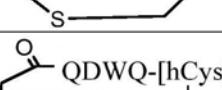
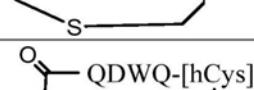
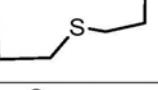
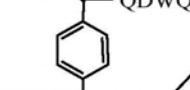
| | | | | |
|-----|--|--|-----|-------|
| 649 | Ac-T-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | * |
| 650 | Ac-L-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | * |
| 651 | Ac-(D)Gln-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| 652 | Ac-[(D)Asn]-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| 653 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-[(D)Lys]-NH ₂ | | | * |
| 654 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeVal]-KNN-NH ₂ | | | * |
| 655 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-K-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | *** |
| 666 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | * |
| 667 | Ac-[(D)Lys]-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | ***** |
| 668 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | *** | * |
| 669 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | ** | * |
| 670 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[Phe(3,4-OMe ₂)]-[α -MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | ** |
| 671 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| 672 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| 673 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Achc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| 674 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-[Cit]-NN-NH ₂ | | | |
| 675 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Achc]-[Cit]-NN-NH ₂ | | | |
| 676 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH ₂ | | | |
| 677 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| 678 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| 679 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-[Cit]-NN-NH ₂ | | | |
| 680 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-[Cit]-NN-NH ₂ | | | |
| 681 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-ENN-NH ₂ | | | |
| 682 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |

| | | | | | |
|--------|-----|--|--|--|--|
| [1369] | 683 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-Lys(Ac)-NN-NH ₂ | | | |
| | 684 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Achc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| | 685 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Acpc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| | 686 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| | 687 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| | 688 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| | 689 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| | 730 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Acpc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |
| | 731 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | | | |

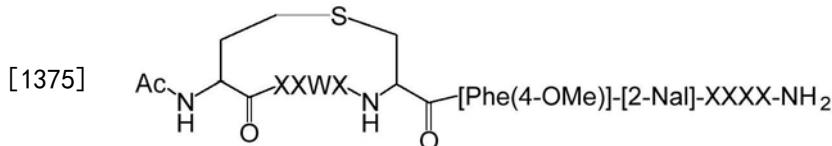
[1370] *=<10nM, **=10-25nM, ***=25-100nM, ****=100-1000nM, *****=1000-10,000nM。

[1371] 表5A. 示例性肽抑制剂(硫醚)的IC50

| SEQ ID NO. | 序列/结构 | 人ELISA (nM) |
|------------|---|-------------|
| [1372] | 732  | ~6000 |
| | 733  | >30000 |
| | 734  | >30000 |
| | 735  | ~6000 |
| | 736  | ~3000 |
| | 737  | >30000 |

| | | | |
|--------|---|---|--------|
| 738 |  | >30000 | |
| 739 |  | ~6000 | |
| 740 |  | >6000 | |
| 741 |  | ~30000 | |
| 742 |  | ~6000 | |
| 743 |  | ~6000 | |
| 744 |  | ~30000 | |
| [1373] | 745 |  | >6000 |
| | 746 |  | >6000 |
| | 747 |  | >6000 |
| | 748 |  | >6000 |
| | 749 |  | ~30000 |
| 690 |  | >30000 | |
| 691 |  | >30000 | |

[1374] 表5B.示例性肽抑制剂(硫醚)的IC50



[1376] Ac-环-[[Abu]XXWC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-XXX-NH₂

| SEQ ID NO. | 序列 | 人 ELISA (nM) | 大鼠 ELISA (nM) | pStat3 HTRF (nM) |
|------------|---|--------------|---------------|------------------|
| 692 | Ac-环-[[Abu]RTWQC]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | *** | **** | *** |
| 693 | Ac-环-[CRTWQ-[Abu]]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | **** | **** | *** |
| 694 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | **** | **** | *** |
| 695 | Ac-环-[[Abu]-RTWQ-[Pen]]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ***** | | |
| 696 | Ac-环-[[Pen]-RTWQ-[Abu]]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | **** | | |
| 697 | Ac-环-[(D)Cys]-RTWQ-[Abu]]-YWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ | **** | | |
| 698 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-YW-[Orn]-[Dap]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | **** | | |
| 699 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | *** | | ** |
| 700 | Ac-环-[Abu]-QTWQ-(D)Cys]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | ***** | | |
| 701 | Ac-环-[[Abu]-QTWQ-[Pen]]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | ***** | | |
| 702 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | **** | * |
| 703 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-YW-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂ | ** | *** | * |
| 704 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-Y-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | ** | * |
| 705 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | ** | * |

| | | | | | |
|--------|-----|--|---------|------|-----|
| [1378] | 706 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂ | ** | *** | * |
| | 707 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α -MeOrn]-ENG-NH ₂ | *** | *** | * |
| | 708 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | *** | * |
| | 709 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | ** | ** |
| | 710 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | *** | ** |
| | 711 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[1-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** | ** |
| | 712 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | ** | * |
| | 713 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-YW-[α -MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** | ** |
| | 714 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[(D)Asn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | **** | *** |
| | 715 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-苯氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 716 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[hPhe(3,4-二甲氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ***** | | |
| | 717 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[DMT]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ***** | | |
| | 718 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | *** | * |
| | 719 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-Phe(3,4-Cl ₂)[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | *** |
| | 720 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQ-[Pen]]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | **** | **** | *** |
| | 721 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQ-[Pen]]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | **** | *** |
| | 722 | Ac-环 -[[Pen]-QTWQ-[Abu]]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | | | |
| | 723 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[Trp(2,5,7-三-叔丁基)]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >10,000 | | |

[1379]

| | | | | |
|-----|--|---------|------|-----|
| 724 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]- [Phe(4-O 烯丙基)]- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| 725 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]- [Tyr(3-tBu)]- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | **** | ** |
| 726 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]- [Phe(4-tBu)]- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ***** | | |
| 727 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]- [Phe(4-氨基)]- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| 728 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]- [Phe(Bzl)]- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| 729 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Tyr(3-tBu)]-W- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >10,000 | | |
| 780 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-tBu)]-W- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ***** | | |
| 781 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-氨基)]-W- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | *** | *** |
| 782 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-W- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | ** | * |
| 783 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-CO ₂ H)]-W- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| 784 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-苯氨基)]-W- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | *** | ** |
| 785 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-CN)]-W- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | | *** |
| 786 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-Br)]-W- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | *** | *** |
| 787 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-NH ₂)]-W- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | *** | * |
| 788 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-Phe(4-Me)- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| 789 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[1-Nal]- α -MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | *** | ** |
| 790 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- α -MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | ** | * |
| 791 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[2-Nal]-[2-Nal]- α -MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | **** | * |

| | | | | | |
|--------|-----|--|--------|-----|----|
| [1380] | 792 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Bip]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 793 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-Cha-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ***** | | |
| | 794 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** | ** |
| | 795 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[4-吡啶基丙氨酸]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 796 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[β -酪氨酸]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ~10000 | | |
| | 797 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-COMH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | ** | * |
| | 798 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | *** | |
| | 799 | Ac-环 -[[Abu]-QT-[2-Nal]-QC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 800 | Ac-环 -[[Abu]-QT-[1-Nal]-QC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 801 | Ac-环 -[[Abu]-QTYQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ~10000 | | |
| | 802 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | | | |
| | 803 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NGGE-NH ₂ | *** | | |
| | 804 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NGAE-NH ₂ | | | |
| | 805 | Ac-环 -[[Abu]-STWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NGGE-NH ₂ | | | |
| | 806 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NGGE-NH ₂ | | | |
| | 807 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-Y-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NGGE-NH ₂ | | | |
| | 808 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NS-NH ₂ | ** | ** | * |

| | | | | | |
|--------|-----|--|--------|-----|----|
| [1381] | 809 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)] -NA-NH ₂ | * | ** | * |
| | 810 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | *** | * |
| | 811 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe-4-N ₃]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** | ** |
| | 812 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)] -QG-NH ₂ | *** | *** | * |
| | 813 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)] -[Cit]-G-NH ₂ | | | |
| | 814 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-VNG-NH ₂ | *** | *** | * |
| | 815 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 816 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Orn]-[Dap]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 817 | Ac-环 -[[Abu]-NTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)] -NG-NH ₂ | ** | *** | * |
| | 818 | Ac-环 -[[Abu]-QT-[Bip]-QC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ~10000 | | |
| | 819 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Cha]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** | * |
| | 820 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Chg]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | | |
| | 821 | Ac-环 -[[Abu]-QT-[Octgly]-QC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >10000 | | |
| | 822 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Octgly]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ~10000 | | |
| | 823 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[Octgly]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ~10000 | | |
| | 824 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NGE-NH ₂ | *** | *** | * |
| | 825 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NAE-NH ₂ | * | ** | * |

| | | | | | |
|--------|-----|--|-------|-----|-----|
| [1382] | 826 | Ac-环 -[[Abu]-STWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NGE-NH ₂ | *** | *** | *** |
| | 827 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NGE-NH ₂ | **** | | |
| | 828 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-Y-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NGE-NH ₂ | *** | | |
| | 829 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | * | * | * |
| | 830 | Ac-环-[[Abu]-QTQQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 831 | Ac-环-[[Abu]-QTHQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 832 | Ac-环-[[Abu]-QT-[hPhe]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 833 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Glu(Bzl)]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 834 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Bip]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 835 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Tic]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 836 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 837 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Phe(3,4-Cl ₂)]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 838 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Phe(4-OMe)]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 839 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Orn(苄基)]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 840 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Orn(苯甲醛)]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | | | |
| | 841 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[PheOCH ₂ CH ₂ NHAc]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | | | |
| | 842 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂ | | | |
| | 843 | Ac-环-[[Abu]-QT-[5-羟基 Trp]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ~3000 | | |

| | | | | | |
|--------|-----|---|-------|----|---|
| [1383] | 844 | Ac-环-[[Abu]-QT-[6-氯 Trp]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | ** | * |
| | 845 | Ac-环-[[Abu]-QT-[N-MeTrp]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 846 | Ac-环-[[Abu]-QT-[1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| | 847 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Phe(4-CO2H)]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 848 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Phe(4-CONH2)]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 849 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Phe(4-CONH2)]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 850 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Phe(3,4-OMe)]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ~3000 | | |
| | 851 | Ac-环-[[Abu]-QT-[α -MePhe]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| | 852 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Phe(4-CF3)]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ~3000 | | |
| | 853 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Phe(4-tBu)]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 854 | Ac-环-[[Abu]-QT-[Phe(2,4-Me2)]-QC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| | 855 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-DNG-NH ₂ | * | ** | * |
| | 856 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-QNG-NH ₂ | * | | * |
| | 857 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(苯甲酸)]-NG-NH ₂ | * | | * |
| | 858 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(琥珀酸)]-NG-NH ₂ | * | ** | * |
| | 859 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(戊二酸)]-NG-NH ₂ | * | | * |
| | 860 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(焦谷氨酸)]-NG-NH ₂ | * | | * |
| | 861 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(异戊酸)]-NG-NH ₂ | * | ** | * |
| | 862 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Palm)]-NG-NH ₂ | ~3000 | | |

| | | | | |
|--------|---|--|-----|----|
| | | | | |
| 863 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-Lys[(PEG1)]-NG-NH ₂ | | | |
| 864 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(PEG2)]-NG-NH ₂ | | | |
| 865 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Dap(苯甲酸)]-NG-NH ₂ | | | |
| 866 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Dap(琥珀酸)]-NG-NH ₂ | | | |
| 867 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Dap(戊二酸)]-NG-NH ₂ | | | |
| 868 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Dap(焦谷氨酸)]-NG-NH ₂ | ** | | * |
| 869 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-Dap(IVA)NG-NH ₂ | | | |
| 870 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Dap(PEG1)]-NG-NH ₂ | | | |
| 871 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Dap(PEG2)]-NG-NH ₂ | | | |
| [1384] | 872 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Dap(PEG2-Ac)]-NG-NH ₂ | ** | ** |
| | 873 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | * | * |
| | 874 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-[(D)Lys]-NH ₂ | * | * |
| | 875 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-[AEA]-NH ₂ | * | * |
| | 876 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-QG-NH ₂ | ** | * |
| | 877 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-QNG-NH ₂ | * | ** |
| | 878 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂ | * | * |
| | 879 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-1-Nal[Aib]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | ** |
| | 880 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂ | * | ** |
| | 881 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-KNG-NH ₂ | * | * |

| | | | | | |
|--------|-----|---|-------|---|-----|
| [1385] | 882 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[Phe(4-CO ₂ H)-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 883 | Ac-环-[[Abu]-[Dap]-TWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[Phe(4-苯氧基)-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 884 | Ac-环-[[Abu]-DapTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 885 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 886 | Ac-环-[[Abu]-DabTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[hPhe]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >1000 | | |
| | 887 | Ac-环-[[Abu]-DapTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[Glu(Bzl)-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 888 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-W-[α -Me-Orn]-ENG-NH ₂ | ** | | * |
| | 889 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-W-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | | * |
| | 890 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-W-[α -Me-Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | | ** |
| | 891 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -Me-Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | | * |
| | 892 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | * | * |
| | 893 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | | ** |
| | 894 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-W-[Orn]-ENG-NH ₂ | *** | | |
| | 895 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-W-[Orn]-[Dap]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 896 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-W-[Orn]-[Dap(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| | 897 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Orn]-[Dap]-NG-NH ₂ | *** | | *** |
| | 898 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Orn]-[Dap(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | | |
| | 899 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-W-[hLeu]-ENG-NH ₂ | ** | | * |
| | 900 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | * | * |

| | | | | |
|-----|--|-------|-----|---|
| 901 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-W-[α -Me-Leu]-ENG-NH ₂ | * | | * |
| 902 | 琥珀酰基-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | * | * |
| 903 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-W-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-[Dap]-G-NH ₂ | ***** | | |
| 904 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-W-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-[6-氨基-1,4-二氮杂环庚烷-2,5-二酮]-NH ₂ | *** | | * |
| 905 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-W-Chg-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | | |
| 906 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂ | * | * | * |
| 907 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[Phe(4-COH ₂)]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | | |
| 908 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[Phe(3,4-OMe ₂)]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | *** | * |
| 909 | Ac-环-[[Abu]-[Dap]-TWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[Tic]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |
| 910 | Ac-环-[[Abu]-DapTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[Phe(3,4-Cl ₂)]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | | |
| 911 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENQ-NH ₂ | * | * | * |
| 912 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | * | * | * |
| 913 | Ac-环-[[Abu]-TTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | * | | * |
| 914 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -Me-Gly(乙基)] Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | | * |
| 915 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeVal]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | * | * |
| 916 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeSer]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | | * |
| 917 | Ac-环-[[Abu]-QTDapQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |
| 918 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[Dap]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |
| 919 | Ac-环-[[Abu]-QTRQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |

| | | | | | |
|--------|-----|---|-------|----|----|
| [1387] | 920 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-R-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 921 | Ac-环-[[Abu]-QTDapQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[Dap]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 922 | Ac-环-[[Abu]-QTDQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 923 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-D-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 924 | Ac-环-[[Abu]-QTDQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-D-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 925 | Ac-(D)Lys-[环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂] | * | ** | * |
| | 926 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-RNG-NH ₂ | ** | | * |
| | 927 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Orn]-NG-NH ₂ | * | | * |
| | 928 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-KNG-NH ₂ | * | | * |
| | 929 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-hRNG-NH ₂ | * | | * |
| | 930 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH ₂ | * | * | * |
| | 931 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Cit]-[Dap]-NG-NH ₂ | ** | | * |
| | 932 | Ac-环-[[Abu]-[α -Me-Orn]-TWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | | ** |
| | 933 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-NNG-NH ₂ | * | | * |
| | 934 | Ac-环-[[Abu]-STWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-KNGGE-NH ₂ | **** | | |
| | 935 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENQ-NH ₂ | * | * | * |
| | 936 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENN-NH ₂ | * | * | * |
| | 937 | Ac-环-[[Abu]-TWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | | | |
| | 938 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-Me)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | | * |

| | | | | | |
|--------|-----|--|-------|---|----|
| [1388] | 939 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(3-Me)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | | * |
| | 940 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[hTyr]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ***** | | |
| | 941 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- α -MeTrp]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ~3000 | | |
| | 942 | Ac-环-[[Abu]-[α -MeSer]-TWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | | ** |
| | 943 | Ac-环-[[Abu]-Q-[α -MeSer]-WQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 944 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- α -MePhe]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | >3000 | | |
| | 945 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-W-[Aib]-ENG-NH ₂ | ** | | * |
| | 946 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | | * |
| | 947 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-E-[Dap(Ac)]-G-NH ₂ | ** | | * |
| | 948 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-E-[Dab(Ac)]-G-NH ₂ | * | * | * |
| | 949 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-E-[Lys(Ac)]-G-NH ₂ | ** | | * |
| | 950 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-W-[Aib]-ENN-NH ₂ | ** | | * |
| | 951 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-ENN-NH ₂ | * | * | * |
| | 952 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[Phe(3,4-OMe ₂)]-[Aib]-ENG-NH ₂ | *** | | ** |
| | 953 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[Phe(3,4-Cl ₂)]-[Aib]-ENN-NH ₂ | *** | | * |
| | 954 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Cit]-NN-NH ₂ | * | * | * |
| | 955 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * | * |
| | 956 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-Me)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂ | ** | | * |
| | 957 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(3,4-F ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂ | *** | | ** |

| | | | | | |
|--------|-----|--|-------|----|----|
| [1389] | 958 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(3-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| | 959 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(2,4-Cl ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| | 960 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(3-Me)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂ | ** | | * |
| | 961 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-Cl)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂ | ** | | * |
| | 962 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-F)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂ | **** | | |
| | 963 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(2,4-Cl _{2,4} -OBz)]-[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂ | ***** | | |
| | 964 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-ENG-[(D) Lys]-NH ₂ | *** | | ** |
| | 965 | Ac-E-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ | * | * | * |
| | 966 | Ac-(D)Glu-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ | * | * | * |
| | 967 | Ac-Arg-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ | * | | * |
| | 968 | Ac-[(D)Arg]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ | * | * | * |
| | 969 | Ac-F-环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ | * | * | * |
| | 970 | Ac-[(D)Phe]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ | * | * | * |
| | 971 | Ac-[2-Nal]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ | * | ** | * |
| | 972 | Ac-T-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ | * | * | * |
| | 973 | Ac-Leu-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ | * | * | * |
| | 974 | Ac-[(D)Gln]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH ₂ | * | * | * |
| | 975 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Acpc]-ENN-NH ₂ | | | ** |
| | 976 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Acbc]-ENN-NH ₂ | | * | * |

| | | | | |
|--------|--|---|---|------|
| 977 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Achc]- ENN-NH ₂ | | * | * |
| 978 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Acvc]-ENN-NH ₂ | | * | * |
| 979 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-哌啶]-ENN-NH ₂ | | | * |
| 980 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-ENN-NH ₂ | * | * | * |
| 981 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | | | * |
| 982 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂ | | | * |
| 983 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QNG-NH ₂ | | | * |
| 984 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QN-[β Ala]-NH ₂ | | | * |
| [1390] | 985 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QDG-NH ₂ | | *** |
| | 986 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-环([Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QD]-G-NH ₂ | | **** |
| | 987 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-QN-[β Ala]-NH ₂ | | * |
| | 988 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[1,2,3,4-四氢-去甲哈尔满]-[Aib]-QNG-NH ₂ | | |
| | 989 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[5-羟基Trp]-[Aib]-QNG-NH ₂ | | ** |
| | 990 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-[Asn(异丁基)]-G-N-NH ₂ | | *** |
| | 991 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-[Asp(1,4-二氨基乙烷)]-G-NH ₂ | | *** |
| | 992 | Ac-(D)Phe-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-ENN-NH ₂ | | |
| | 993 | Ac-[(D)Arg]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-ENN-NH ₂ | | |

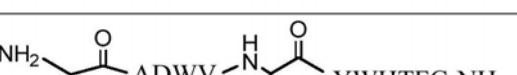
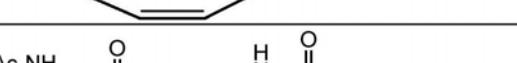
[1391] *=<10nM; **=10-25nM; ***=25-100nM, ****=100-1000nM, *****=>1000nM。

[1392] 表5C. 合成的示例性硫醚肽二聚体的IC50

| SEQ ID NO. | 接头部分 | 序列 | 人 ELISA (nM) | 大鼠 ELISA (nM) | pStat3 HTRF (nM) |
|------------|--------------------------|---|--------------|---------------|------------------|
| 994 | DIG 穿过 (D)Lys | [Ac-[(D)Lys]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂] ₂ DIG | * | *** | * |
| 995 | DIG 穿过 Phe[4-(2-氨基乙氧基)] | [Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-QNG-NH ₂] ₂ DIG | *** | | ** |
| 996 | DIG 穿过 α -MeLys | [Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂] ₂ DIG | * | ** | * |
| 997 | PEG25 穿过 α -MeLys | [Ac-[(D)Lys]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂] ₂ PEG25 | * | ** | * |
| 998 | DIG 穿过 (D)Lys | [Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OBzl)]-W-[α -MeLys]-ENG-NH ₂] ₂ DIG | | | * |
| 999 | PEG25 穿过(D)Lys | [Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-Y(Bzl)-W-[α -MeLys]-ENG-NH ₂] ₂ PEG25 | | | * |

[1394] $* = < 10 \text{ nM}$; $** = 10 - 25 \text{ nM}$; $*** = 25 - 100 \text{ nM}$; $**** = 100 - 1000 \text{ nM}$; $***** = > 1000 \text{ nM}$.

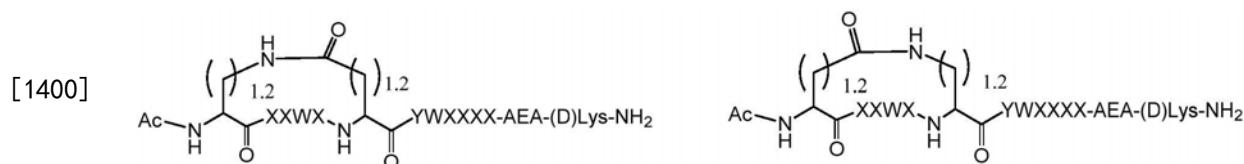
[1395] 表6. 肽抑制剂(关环复分解反应)的IC50

| SEQ ID NO. | 序列/结构 | 人 ELISA (nM) |
|------------|--|--------------------|
| 1000 |  | ~ 20000 |
| 1001 |  | ~30000 |
| 1002 |  | ***** |
| 1003 |  | ***** |

| | | | |
|--------|------|---|-------|
| [1397] | 1004 |  <p>YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH₂</p> | ***** |
| | 1005 |  <p>YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH₂</p> | ***** |
| | 1006 |  <p>YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH₂</p> | ***** |
| | 1007 |  <p>YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH₂</p> | ***** |
| | 1008 |  <p>YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH₂</p> | ***** |

[1398] $* = <10\text{nM}$; $** = 10\text{-}25\text{nM}$; $*** = 25\text{-}100\text{nM}$; $**** = 100\text{-}1000\text{nM}$; $***** = 1000\text{-}10,000\text{nM}$ 。

[1399] 表7. 含环酰胺(侧链环化)的示例性肽的IC50



| SEQ ID NO. | 序列 | 人 ELISA (nM) |
|------------|---|--------------------|
| [1401] | 1009 Ac-环-[[Dap]-QTWQE]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~6000 |
| | 1010 Ac-环-[EQTWQ-[Dab]]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >6000 |
| | 1011 Ac-环-[EQTWQ-[Dap]]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~6000 |
| | 1012 Ac-环-[[Dab]QTWQE]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~30000 |
| | 1013 Ac-环-[[Dap]-QTWQ-[(D)Asp]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 |
| | 1014 Ac-环-[[Dap]-QTWQD]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >30000 |
| | 1015 Ac-环-[[DQTWQ-[Dab]]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~6000 |
| | 1016 Ac-环-[[Dab]QTWQD]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >6000 |
| | 1017 Ac-环-[(D)Dab]-QTWQ-[(D)Asp]]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~6000 |
| | 1018 Ac-环-[(D)Asp]-QTWQ-[(D)Dab]]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~1400 |
| | 1019 Ac-环-[(D)Asp]-QTWQ-[(D)Dap]]-YWRENG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | ~30000 |

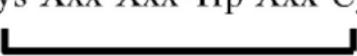
[1402] 表8. 含Ac-[Pen]-XXWXXXXXX基序和Ac-XXXWX-[Pen]-XXXX类似物的示例性肽的IC50

| SEQ ID NO. | 序列 | 人 ELISA (nM) | 大鼠 ELISA (nM) | pStat3 HTRF (nM) |
|------------|---|--------------|---------------|------------------|
| 1020 | Ac-[Pen]-ADWVCYWHTFG-NH ₂ | ***** | | |
| 1021 | Ac-CADWV-[Pen]-YWHTFG-NH ₂ | ***** | | |
| 1022 | Ac-[(D)Pen]-ADWVCYWHTFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ | **** | ***** | **** |
| [1403] | 1023 Ac-CADWV-[(D)Pen]-YWHTFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ | >30000 | ***** | **** |
| | 1024 Ac-[Pen]-RTWQCYWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ | **** | **** | **** |
| | 1025 Ac-ACDWV-[Pen]-YWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ | ***** | | |
| | 1026 Ac-A-[Pen]-DWVCYWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ | **** | | |
| | 1027 Ac-A-[hCys]-DWV-[Pen]-YWRKFG-[AEA]-[(D)-Lys]-NH ₂ | ~30000 | | |
| | 1028 Ac-CQTWQ-[Pen]-YW-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂ | **** | **** | |
| | 1029 Ac-CQTWQ-[Pen]-YW-[(D)Asn]-ENG-NH ₂ | ***** | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

[1404] *=<10nM; **=10-25nM ***=25-100nM, ****=100-1000nM, *****=1000-10,000nM。

[1405] 所测试的肽抑制剂的活性的SAR分析表明, CXXXXC二硫化物与高活性相关。两个Trp残基和Phe残基也与高活性相关, 但是应认识到这些氨基酸可以用类似同源物容易交换(例如, 1-Na1被取代为Trp和/或Phe被取代为Tyr)。此外, 数据表明, 在C-端的一个或多个碱性残基的存在与高活性相关。而且, His-9可被Arg或另一同源物替换并维持或改善活性。下面的图示提供一种示例性共有序列(SEQ ID NO:275), 其示出与高活性相关的某些残基。

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

[1406] Cys-Xxx-Xxx-Trp-Xxx-Cys-Tyr-Trp-His-Xxx-Phe-Xxx-Xxx-(D)Lys-OH


[1407] 实施例3

[1408] 肽抑制剂在人工肠液(SIF)、人工胃液(SGF)和氧化还原条件下的稳定性

[1409] 在人工肠液(SIF)和人工胃液(SGF)中进行研究以评价本发明的肽抑制剂的胃部稳定性。此外, 进行研究以评估本发明的肽抑制剂的氧化还原稳定性。

[1410] 通过向1.0L水添加6.8g磷酸二氢钾和10.0g胰酶制备SIF。溶解之后, 使用NaOH将pH调节至6.8。首先制备用于测试化合物的DMSO储液(2mM)。将等份的DMSO溶液分配到6个单独的管内, 每管含有0.5mL SIF, 将其预热至37°C。最终的测试化合物浓度为20μM。在实验持续时期, 将小瓶保持在台式Thermomixer®中。在各时间点(0、5、10、20、40、60或360分钟或24小时), 向一个小瓶添加1.0mL含1%甲酸的乙腈以终止反应。将样本储存于4°C直到实验结束。在最后的时间点取样之后, 将管混合, 然后于3,000rpm离心10分钟。移出等份的上清液, 以1:1稀释至含内标的蒸馏水中, 并通过LCMS/MS进行分析。基于测试化合物与内标的峰面积响应比计算各时间点的剩余百分比。将时间0设为100%, 并且相对于时间0计算所有

随后时间点。通过使用Graphpad拟合成一阶指数衰减方程来计算半衰期。在SIF分析中的稳定性显示于表9和表10中。

[1411] 通过向10ml水添加20mg NaCl, 32mg猪胃蛋白酶 (MP Biochemicals, 目录: 02102599) 和70μl HCl制备SGF (最终pH=2)。将等份SGF (各0.5ml) 于37°C预热。为了起始反应, 向0.5ml SGF添加1μl肽储液 (10mM, 在DMSO中) 并充分混合使得最终肽浓度为20μM。将反应物于37°C下轻微振动孵育。在各时间点 (0、15、30、60分钟), 移出50μl等份, 并将其添加至200ul含0.1%甲酸的乙腈内以淬灭反应。将样本储存于4°C直到实验结束, 并于10,000rpm离心5分钟。移出等份的上清液, 以1:1稀释至含内标的蒸馏水中, 并通过LCMS/MS进行分析。基于测试化合物与内标的峰面积响应比计算各时间点的剩余百分比。将时间0设为100%, 并且相对于时间0计算所有随后时间点。通过使用Graphpad拟合成一阶指数衰减方程来计算半衰期。在SGF分析中的稳定性显示于表9和表10中。

[1412] 表9. 含Ac-[Pen]-XXWX-[Pen]-XXXX基序和类似物的示例性肽在人工肠液 (SIF) 和人工胃液 (SGF) 中的稳定性

| SEQ ID NO: | 序列 | SGF | SIF |
|------------|--|--------------|--------------|
| | | t1/2 (分钟) | t1/2 (分钟) |
| 549 | Ac-[[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | | *****§ |
| 1030 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YWN-Me-RENG-NH ₂ | | *****§ |
| 551 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | | *****§ |
| 552 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[N-MeArg]-ENG-NH ₂ | | *** |
| 554 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂ | | ** |
| 1028 | Ac-CQTWQ-[Pen]-YW-[α-MeLeu]-ENG-NH ₂ | | ***** |
| 555 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[(D)Asn]-ENG-NH ₂ | | ** |
| 1029 | Ac-CQTWQ-[Pen]-YW-[(D)Asn]-ENG-NH ₂ | | ***** |
| 556 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Y-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂ | | ** |
| 557 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-EN G-NH ₂ | *** | ** |
| 558 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH ₂ | | ** |
| 559 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Y-[2-Nal]-[α-MeOrn]-ENG-NH ₂ | | ** |
| 560 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α-MeOrn]-ENG-NH ₂ | | ** |
| 561 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-Y-[1-Nal]-[α-MeOrn]-ENG-NH ₂ | | ** |
| 1031 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[[Phe(4-OMe)](OMe)]-[2-Nal]-[α-Me Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | | * |
| 563 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | * |
| 1032 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-W-[α-MeLys] -[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | | * |
| 565 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Ly s(Ac)]-NG-NH ₂ | * | * |
| 566 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[1-Nal]-[α-MeLys]-[Ly s(Ac)]-NG-NH ₂ | | * |
| 1033 | 琥珀酸酐-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | * |
| 585 | 焦谷氨酸-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal] -[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | * |

[1413]

[1414]

| | | | |
|------|--|-------|-------|
| 1034 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 601 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENA-NH ₂ | * | * |
| 602 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | ** | *** |
| 603 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QNN-NH ₂ | * | * |
| 604 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂ | * | * |
| 605 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-Aib-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | ** | *** |
| 606 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂ | * | * |
| 607 | Ac-[Pen]-Dap(Ac)TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂ | * | * |
| 608 | Ac-[Pen]-[α -MeOrn(Ac)]-TWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂ | ** | **** |
| 609 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | * |
| 610 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 611 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂ | * | ** |
| 612 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENA-NH ₂ | * | * |
| 613 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 614 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QNN-NH ₂ | * | * |
| 615 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂ | * | * |
| 616 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 617 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂ | * | * |
| 522 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-EN G-NH ₂] ₂ DIG | **** | * |
| 618 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂ | * | *** |
| 619 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[hLeu]-ENA-NH ₂ | ***** | ***** |
| 620 | Ac-[Pen]-TTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 625 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | ** |
| 628 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH ₂ | * | * |

[1415]

| | | | |
|------|--|-------|-------|
| 630 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH ₂ | * | *** |
| 631 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-2-Nal]-[hLeu]-ENA-NH ₂ | ***** | **** |
| 632 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 633 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | * | ** |
| 634 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂ | * | * |
| 636 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂ | * | * |
| 637 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 638 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH ₂ | * | * |
| 639 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | * | * |
| 640 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | ***** | ***** |
| 641 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | ***** | ***** |
| 669 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | ** | * |
| 534 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG | ** | * |
| 1035 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 676 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH ₂ | ** | * |
| 682 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | ** | **** |
| 683 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | ** | * |
| 684 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Achc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 1036 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Acvc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 686 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 688 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 689 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | ** |
| 1037 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Acvc]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | ** | * |
| 731 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * | * |
| 535 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | ** | ** |
| 536 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | * | * |

| | | | | |
|--------|-----|--|----|-----|
| [1416] | 537 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Achc]-KN N-NH ₂] ₂ DIG | ** | *** |
| | 539 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]- KNN-NH ₂] ₂ DIG | ** | ** |

[1417] §使用的基质是标准SIF浓度的100倍稀释液

[1418] *=>360分钟; **=180-360分钟; ***=120-180分钟; ****=<60-120分钟; *****=<60分钟

[1419] 表10. 含硫醚基序和类似物的示例性肽在人工肠液 (SIF) 和人工胃液 (SGF) 内的稳定性

| SEQ ID NO: | 序列 | SIF t1/2 (分钟) | SGF t1/2 (分钟) |
|---------------|---|---------------------|---------------------|
| [1420] | 692 Ac-环-[[Abu]RTWQC]-YWRKFG-[AEA]- [(D)Lys]-NH ₂ | ***** | |
| | 694 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-YWRENG-[AEA] -[(D)Lys]-NH ₂ | ***** | |
| | 699 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | ***** | ND |
| | 700 Ac-环 -[Abu]-QTWQ-(D)Cys]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | **** § | |
| | 701 Ac-环 -[[Abu]-QTWQ-[Pen]]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | ***** | |
| | 703 Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-YW-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂ | ***** | |
| | 704 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-Y-[2-Nal]-[α -MeLys] -ENG-NH ₂ | ***** | |
| | 702 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal] -[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | *** | **** |
| | 706 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal] -[α -MeOrn]-ENG-NH ₂ | *** | **** |
| | 707 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-W- [α -MeOrn]-ENG-NH ₂ | ** | **** |
| | 702 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]- [α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | **** |
| | 709 Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α -MeLys] -[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | **** |
| | 710 Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-W-[α -MeLys] | * | **** |

| | | | |
|-----|--|------|-------|
| | -ENG-NH ₂ | | |
| 711 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[1-Nal]- [α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | ***** |
| 712 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal] -[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | ***** |
| 713 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-YW-[α -MeOrn]- [Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | |
| 714 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal] -[(D)Asn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | |
| 715 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-苯氧基)]-[2-Nal]- [α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | |
| 716 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[hPhe(3,4-二甲氧基)]-[2-Nal]- [α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | |
| 717 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[DMT]-[2-Nal] -[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | |
| 718 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-CONH ₂)]- [2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | ***** |
| 719 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-Phe(3,4-Cl ₂)[2-Nal] -[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | |
| 720 | Ac-环-[[Abu]-QTWQ-[Pen]]-[Phe(4-OMe)] -[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | *** |
| 721 | Ac-环-[[Abu]-QTWQ-[Pen]]-[Phe(4-OMe)] -[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | *** |
| 782 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-W- [α -MeLys]-ENG-NH ₂ | * | *** |
| 790 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal] -[α -MeOrn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | ***** |
| 791 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α -MeOrn] -[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | ND |
| 794 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α -MeLys] -[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | ND |
| 797 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal] -[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | ***** |
| 798 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[2-Nal]-[2-Nal]-[α -MeLys] -ENG-NH ₂ | ** | ND |
| 810 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib] -[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | |
| 815 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Orn] -[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | |

| | | | | |
|--------|-----|--|-------|-------|
| [1422] | 820 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Chg] -[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | |
| | 822 | Ac-环 -[[Abu]-QTWQC]-[Octgly]-[2-Nal]-[α -MeLys] -[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ***** | |
| | 823 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[Octgly]- [α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | |
| | 823 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[Octgly]- -[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ***** | |
| | 829 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- [2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | * | * |
| | 857 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(苯甲酸)]-NG-NH ₂ | ** | * |
| | 861 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(异戊酸)]-NG-NH ₂ | * | * |
| | 876 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-QG-NH ₂ | *** | ***** |
| | 877 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -[2-Nal]-[Aib]-QNG-NH ₂ | *** | ** |
| | 878 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -[2-Nal]-[Aib]-ENG-NH ₂ | ***** | *** |
| | 879 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -1-Nal[Aib]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | * |
| | 880 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂ | **** | ***** |
| | 891 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -[2-Nal]-[α -Me-Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | ** |
| | 892 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | * |
| | 893 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -[2-Nal]-[Orn]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ***** | |
| | 894 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -W-[Orn]-ENG-NH ₂ | ***** | |
| | 895 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -W-[Orn]-[Dap]-NG-NH ₂ | ***** | |
| | 896 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -W-[Orn]-[Dap(Ac)]-NG-NH ₂ | ***** | |
| | 897 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -[2-Nal]-[Orn]-[Dap]-NG-NH ₂ | ***** | |
| | 898 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -[2-Nal]-[Orn]-[Dap(Ac)]-NG-NH ₂ | ***** | |
| | 899 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]- -W-[hLeu]-ENG-NH ₂ | ***** | ***** |
| | 900 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]]- -[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ** | ***** |

| | | | |
|------|---|-------|-------|
| 901 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-W-[α -Me-Leu]-ENG-NH ₂ | * | ** |
| 902 | 琥珀酰基-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | ** |
| 906 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-ENG-NH ₂ | **** | ***** |
| 820 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Chg]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * | ** |
| 911 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENQ-NH ₂ | ** | ** |
| 912 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | ** | ** |
| 913 | Ac-环-[[Abu]-TTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | ** | ** |
| 914 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -Me-Gly(乙基)] Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | ***** |
| 915 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeVal]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | *** | *** |
| 916 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeSer]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | ***** | *** |
| 925 | Ac-(D)Lys-[环-[[Abu]-QTWQC]]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂ | **** | ***** |
| 1039 | [Ac-[(D)Lys]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂] ₂ DIG; 通过(D)Lys 二聚化 | **** | ***** |
| 930 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH ₂ | ***** | ND |
| 933 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-NNG-NH ₂ | ** | ** |
| 946 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | **** | **** |
| 955 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | *** | ***** |
| 1040 | [Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-Y(Bzl)-W-[α -MeLys]-ENN-NH ₂] ₂ ; PEG25 穿过[α -MeLys] | ** | ***** |
| 965 | Ac-E-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | * | *** |
| 966 | Ac-(D)Glu-[环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | * | **** |
| 967 | Ac-Arg-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | ***** | *** |

| | | | | |
|--------|------|--|-------|------|
| [1424] | 1041 | Ac-[(D)Arg-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙基氨基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | * | ** |
| | 969 | Ac-F-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙基氨基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | **** | *** |
| | 970 | Ac-[(D)Phe]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙基氨基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | ** | *** |
| | 972 | Ac-T-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙基氨基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | * | *** |
| | 973 | Ac-Leu-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙基氨基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | * | *** |
| | 1042 | Ac-[(D)Gln]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙基氨基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | * | *** |
| | 975 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙基氨基)]]-[2-Nal]-[Acpc]-ENN-NH ₂ | ***** | * |
| | 976 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙基氨基)]]-[2-Nal]-[Acbc]-ENN-NH ₂ | ***** | **** |
| | 1043 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙基氨基)]]-[2-Nal]-[Acpc]-ENN-NH ₂ | ** | * |
| | 978 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙基氨基)]]-[2-Nal]-[Acvc]-ENN-NH ₂ | *** | * |
| | 979 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙基氨基)]]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-哌啶]-ENN-NH ₂ | * | * |
| | 972 | Ac-T-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙基氨基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | * | * |

[1425] §使用的基质为标准SIF浓度的100倍稀释液

[1426] *=>360分钟; **=180-360分钟; ***=120-180分钟; ****=<60-120分钟; *****=<60分钟

[1427] 对于所测试的各肽,通过向1ml 100mM Tris-C1, pH 7.5添加5 μ l在DMSO中的10mM肽储液(最终肽浓度为50 μ M)进行DTT稳定性分析。在0分钟时,向含肽的孵育管添加5 μ l新鲜解冻的100mM DTT溶液,使得最终的DTT浓度为0.5mM。将反应物于室温孵育。在直至120分钟的不同时间点(20分钟、40分钟、80分钟、120分钟),移出50 μ l等份,通过添加10 μ l 5M乙酸淬灭反应。为了测量亲本肽的消失,通过反相HPLC和在220nm的UV吸光度分析淬灭的样本(30 μ l)。剩余的氧化级分相对于时间作图,并且通过使用Excel拟合成一阶指数衰减方程计算半衰期。这些研究的结果显示于表11中。半衰期>120分钟的肽都被认为是稳定的。

[1428] 表11.示例性肽在DTT分析中的稳定性

| SEQ ID NO: | 序列 | DTT 稳定性 (分钟) |
|------------|---|--------------|
| [1429] | 217 Ac-CRTWECYWHEFG-NH ₂ | <10 |
| | 1044 Ac-CQTWQCYW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | * |
| | 1045 Ac-CADWVWCYWHTFGA-[Azt]-[(D)Lys]-NH ₂ | * |
| | 1046 Ac-环-[[Abu]-RTWQC]-YWRKFG-[AEA]-[(D)Lys]-NH ₂ | >120 |
| | 549 Ac-[[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[hLeu]-ENG-NH ₂ | >120 |
| | 554 Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-YW-[α -MeLeu]-ENG-NH ₂ | >120 |
| | 702 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >120 |
| | 557 Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-Ome)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >120 |
| | 782 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-W-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | >120 |
| | 980 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-ENN-NH ₂ | >120 |
| | 534 [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG | >120 |

[1430] *=10-120分钟

[1431] 实施例4

[1432] 肽抑制剂的交叉反应性

[1433] 人IL-23R的胞外结构域的氨基酸与猕猴IL-23R、大鼠IL-23R和小鼠IL-23R分别为95%、77%和70%同一的。有趣的是,小鼠受体含有在人、小鼠、黑猩猩、犬和牛受体中不存在的21个残基的插入。这些另外的氨基酸位于这样的区域中:所述区域被认为是人IL-23R与IL-23结合的地方。

[1434] 为了鉴定与除人之外的物种的IL-23R交叉反应的肽抑制剂,通过ELISA分析某些肽抑制剂抑制人IL-23R、猕猴IL-23R、大鼠IL-23R和小鼠IL-23R的能力。与关于人IL-23R和小鼠IL-23R之间的序列差异的观察一致,在小鼠IL-23R ELISA中,所测试的肽拮抗剂显示缺乏抑制活性或者显示非常弱的抑制活性(参见表12)。相比之下,迄今为止测试的拮抗剂呈现针对大鼠受体的可比较的效力,以及针对猕猴受体的稍微小的活性。

[1435] 下文描述了测定IL-23R拮抗剂的效力、交叉反应性和选择性所进行的各种生物分析。

[1436] 具体IL-23R拮抗剂的选择性的分析

[1437] 人IL-12R β 1 ELISA

[1438] 用100ng/孔的人IL-12R β 1_huFC包被分析板并且于4°C孵育过夜。将孔进行洗涤、封闭并再次洗涤。向各孔添加终浓度为2.5nM的测试肽和IL-23的连续稀释液,并且于室温孵育2小时。在将孔进行洗涤之后,用山羊抗p40多克隆抗体,随后通过用HRP缀合的驴抗山羊IgG检测结合的IL-23。用TMB单组分HRP膜底物使信号显现并且用2M硫酸淬灭。

[1439] 小鼠IL-23R竞争性结合ELISA

[1440] 用50ng/孔的小鼠IL-23R_huFC包被分析板并且于4°C孵育过夜。将孔进行洗涤、封闭并再次洗涤。向各孔添加终浓度为4nM的测试肽和IL-23的连续稀释液,并且于室温孵育2

小时。在将孔进行洗涤之后,用山羊抗p40多克隆抗体,随后通过用HRP缀合的驴抗山羊IgG检测结合的IL-23。用TMB单组分HRP膜底物使信号显现并且用2M硫酸淬灭。

[1441] 大鼠IL-23R竞争性结合ELISA

[1442] 用300ng/孔的大鼠IL-23R_huFC包被分析板并且于4℃孵育过夜。将孔进行洗涤、封闭并再次洗涤。向各孔添加终浓度为7nM的测试肽和IL-23的连续稀释液,并且于室温孵育2小时。在将孔进行洗涤之后,用山羊抗p40多克隆抗体,随后通过用HRP缀合的驴抗山羊IgG检测结合的IL-23。用TMB单组分HRP膜底物使信号显现并且用2M硫酸淬灭。

[1443] 猕猴IL-23R竞争性结合ELISA

[1444] 用50ng/孔的猕猴IL-23R_huFC包被分析板并且于4℃孵育过夜。将孔进行洗涤、封闭并再次洗涤。向各孔添加终浓度为2nM的测试肽和IL-23的连续稀释液,并且于室温孵育2小时。在将孔进行洗涤之后,用山羊抗p40多克隆抗体,随后通过用HRP缀合的驴抗山羊IgG检测结合的IL-23。用TMB单组分HRP膜底物使信号显现并且用2M硫酸淬灭。

[1445] 表12.示例性肽抑制剂的交叉反应性

| 化合物编 号 | 人 IL-23R 活性 (nM) | | 啮齿类和猕猴 IL-23R 交叉反 应性(nM) | | |
|-----------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | ELISA huIL23R IL23 | 细胞分析 pSTAT3 HTRF | ELISA 小鼠 IL23R IL23 | ELISA 大鼠 IL23R IL23 | ELISA 猕猴 IL23R IL23 |
| [1446] | 22 | + | + | - | + |
| | 197 | ++ | ND | - | ++ |
| | 169 | ++ | ++ | - | ++ |
| | 198 | +++ | +++ | ND | +++ |
| | 213 | +++ | +++ | ND | +++ |
| | 219 | +++ | +++ | ND | +++ |
| | 230 | +++ | +++ | ND | +++ |

[1447] +++表示0-250nM

[1448] ++表示251-1000nM

[1449] +表示1001-10,000nM

[1450] -表示>25,000nM

[1451] 实施例5

[1452] NK细胞分析

[1453] 将通过阴性选择从健康供体的人外周血纯化的自然杀伤(NK)细胞(Miltenyi Biotech,Cat#130-092-657)在存在25ng/mL IL-2(RnD,Cat#202-IL-010/CF)的完全培养基(含10%FBS、L-谷氨酰胺和青霉素-链霉素的RPMI 1640)中培养。7天之后,对细胞进行离心并以1E6个细胞/mL重悬于完全培养基中。将预定EC50至EC75的重组IL-23和10ng/mL IL-18(RnD,Cat#B003-5)与不同浓度的肽混合,并添加至以每孔1E5个细胞接种的NK细胞中。在20至24小时之后,使用Quantikine ELISA(RnD,Cat#DIF50)定量上清液中的IFN γ 。

[1454] 表13.示例性肽抑制剂在原代细胞系中的IC50(NK细胞分析)

| SEQ ID NO: | 序列 | NK 细胞 分析 (nM) |
|------------|--|---------------|
| [1455] | 704 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-Y-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | * |
| | 702 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | * |
| | 782 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]-W-[α -MeLys]-ENG-NH ₂ | * |
| | 861 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(异戊酸)]-NG-NH ₂ | * |
| | 877 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-QNG-NH ₂ | * |
| | 880 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH ₂ | * |
| | 900 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-(乙酰-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * |
| | 908 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[Phe(3,4-OMe ₂)-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * |
| | 911 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENQ-NH ₂ | * |
| | 912 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | * |
| | 915 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeVal]-[Lys(Ac)]-NG-NH ₂ | * |
| | 1038 [Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENG-NH ₂] ₂ ; DIG 穿过 α -MeLys | * |
| | 954 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Cit]-NN-NH ₂ | * |
| | 970 Ac-[(D)Phe]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN-NH ₂ | * |
| | 972 Ac-T-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENN- | * |

| | | |
|--------|--|---|
| | NH ₂ | |
| 976 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Acbc]-ENN-NH ₂ | * |
| 1043 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Acpc]-ENN-NH ₂ | * |
| 1047 | Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Achc]-ENN-NH ₂ | * |
| [1456] | 980 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-ENN-NH ₂ | * |
| | 984 Ac-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QN-[β Ala]-NH ₂ | * |
| | 992 Ac-(D)Phe-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-ENN-NH ₂ | * |
| | 993 Ac-[(D)Arg]-环-[[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-ENN-NH ₂ | * |

[1457] *=<25nM

[1458] 表14. 含Ac-[Pen]-XXWX-[Pen]-XXXX基序和类似物的示例性肽的IC50 (NK细胞分析)

| SEQID NO: | 序列 | NK 细胞分析(nM) |
|-----------|--|-------------|
| 602 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * |
| 632 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * |
| 639 | Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[β Ala]-NH ₂ | * |
| 666 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * |
| 668 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH2)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * |
| 669 | Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH2)]-[2-Nal]-[α -MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | ** |
| 530 | [Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-[α -MeVal]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | * |
| 531 | [Ac-[Pen]-QTWQ[Pen]-[Phe[4-(2-乙酰氨基乙氧基)]]-[2-Nal]-K-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG | * |
| 532 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG | * |

| | | |
|------|---|---|
| 534 | [Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂] ₂ DIG | * |
| 1048 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[4-氨基-4-羧基-四氢吡喃]-[Cit]-NN-NH ₂ | * |
| 1049 | Ac-[(D)Phe]-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Achc]-ENN-NH ₂ | * |
| 1050 | Ac-[Pen]-NTWQ[Pen]-[Phe(CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH ₂ | * |
| 535 | [Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH ₂)]-[2-Nal]-[Aib]-KNN-NH ₂] ₂ DIG | * |

[1461] *=<10nM; **=10-25nM

[1462] 实施例6

[1463] 肽抑制剂的生物分析特征

[1464] 使用为了该目的所研发的和下文所描述的各种生物分析测定某些肽抑制剂的效力、交叉反应性和选择性。

[1465] 大鼠脾细胞分析

[1466] 所研发的新分析为大鼠脾细胞分析。该分析检查了在测试化合物的存在下在用IL-23刺激后的活化大鼠脾细胞中IL-17A的水平。

[1467] 简言之,将从大鼠新鲜分离的脾细胞接种在含有包含伴刀豆球蛋白A的完全培养基的96孔组织培养板中。将测试化合物的连续稀释液与大鼠IL-23以4ng/mL的终浓度一起分配至各孔;然后将板于37°C,5%CO₂的潮湿培养箱中孵育3天。使用ELISA检测上清液中IL-17A水平的变化。图1显示由大鼠脾细胞响应大鼠IL-23刺激所产生的IL-17A水平的实例。

[1468] 大鼠结肠炎模型:9天的含3%DSS的饮用水

[1469] 在文献中存在大量证据支持IL-23/IL-23R信号转导在结肠炎的动物模型中的致病作用。对于IL-23配体,该需求已显示于多种模型中,包括IL-10^{-/-}自发结肠炎模型、肝螺杆菌(*Helicobacter hepaticus*)驱使的结肠炎模型、抗CD40先天结肠炎模型、以及慢性CD45RB^高CD4⁺T-细胞转移模型。对于IL-23受体,用于结肠炎发展的需求已显示于由DSS或由抗CD40诱导的急性结肠炎模型,以及慢性CD45RB^高CD4⁺T-细胞转移模型。由于本发明的某些肽抑制剂不与来自小鼠的IL-23受体交叉反应但是识别来自大鼠的IL-23受体,所以研发与IL-23通路相关的大鼠模型。

[1470] 在该模型中,通过随意暴露于含3%DSS的饮用水9天,在SD大鼠中诱导结肠炎。比较三个研究组(n=6只大鼠/组):媒介物、3%DSS和3%DSS与阳性对照(以100mg/kg P0施用的柳氮磺吡啶,QD)的疾病活动指数(DAI)得分和结肠重量:结肠长度比。DAI得分由来自三个参数的评级组成,所述参数包括体重减轻百分比、粪便稠度和定量hemoccult得分,并且可以实现三个单元的最大值。暴露于DSS的动物从在前的第四天起呈现显著升高的DAI得分(与媒介物对照相比),研究结束时(第9天)DAI值达到约2.5的峰值。用阳性对照(柳氮磺吡啶)处理暴露于DSS的大鼠使疾病得分从第5天起降低(与单独的DSS相比)。对于用和不用柳氮磺吡啶处理的DSS诱导的疾病动物而言,在结肠重量:结肠长度的最终比中观察的差异也是显著的。

[1471] 离体活性和稳定性

[1472] 选择两种肽(化合物A和化合物B)用于进一步的生物研究(下文示出)。一种含有硫醚键,另一种含有Pen-Pen二硫键。本文提供两种化合物的活性、选择性和离体稳定性特性。

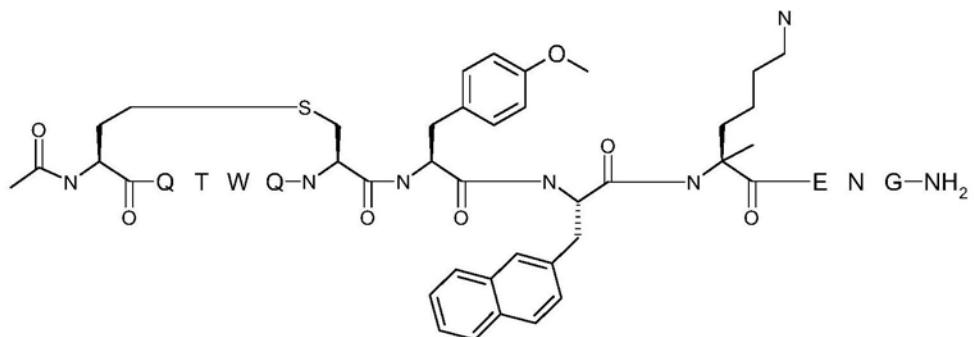
[1473] 肽抑制剂的选择性的分析包括人IL-12R β 1 ELISA和测量PHA活化的人PBMC中产生的IL-12,下文简要描述所述分析。

[1474] 人IL-12R β 1 ELISA

[1475] 用100ng/孔的人IL-12R β 1_huFC包被分析板并且于4°C孵育过夜。将孔进行洗涤、封闭并再次洗涤。向各孔添加终浓度为2.5nM的测试肽和IL-23的连续稀释液,并且于室温孵育2小时。在将孔进行洗涤之后,用山羊抗p40多克隆抗体,随后通过用HRP缀合的驴抗山羊IgG检测结合的IL-23。用TMB单组分HRP膜底物使信号显现并且用2M硫酸淬灭。本文提供来自这些分析的数据。

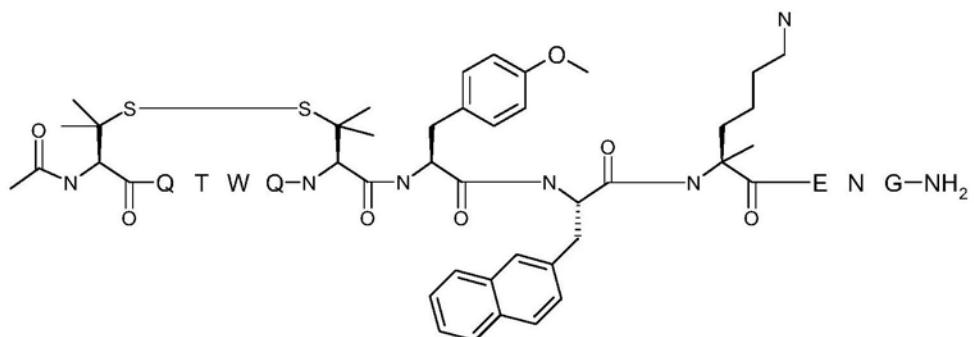
[1476] 在PHA活化的人PBMC中通过IL-12产生IFN γ

[1477] 该分析检查了IL-23R拮抗剂中和IL-12刺激的人PBMC中产生IFN γ 蛋白的能力。对IL-23/IL-23R通路特异的IL-23R肽抑制剂预期不改变所产生的IFN γ 的水平。在该分析中测试了化合物A和化合物B,图2提供了显示在测试的大多数浓度下它们不改变所产生的IFN γ 水平的图。



化合物 A(SEQ ID NO: 276)

[1478]



化合物 B(SEQ ID NO: 279)

[1479] 体内活性

[1480] 通过用溶解在饮用水中的3% (wt/vol) DSS饲养雌性Sprague Dawley大鼠来诱导急性结肠炎。与DSS同天开始持续九天,化合物A或B以20mg/kg或30mg/kg每天三次经口服施用。化合物A也以30mg/kg每天三次腹膜内施用。中和抗IL-23p19抗体用作比较剂,并且在开始DSS的同一天和之后第五天以4mg/kg腹膜内施用。为了定量具有临床活性的结肠炎,每日

测定各只动物的疾病活动指数(DAI),作为三个参数的平均值:体重变化(等级0-3)、粪便稠度(等级0-3)和hemoccult血(等级0-3),如表15所示。在尸体剖检时,移出从盲肠至直肠的整个结肠。测量结肠的长度,用PBS冲洗以移除排泄物,称重并纵向切开以测定宏观得分。以0-3的等级对结肠的可见损伤进行评分,如表16所示。

[1481] 表17显示,在第7天,与媒介物处理组相比,用化合物A和B进行的处理显著改善DAI得分。图3显示从第7天起DAI值的结果。此外,还观察到结肠重量与结肠长度比和结肠的宏观得分的显著减少。用经口服递送的肽观察到的炎症的减轻与由中和抗IL23p19单克隆抗体观察到的效果类似。将统计学的显著性分析与媒介物处理组进行比较,并使用学生T-检验(GraphPad Prism)进行测定。差异被记录为显著的* $p<0.05$,** $p<0.01$,*** $p<0.001$,**** $p<0.0001$ 。

[1482] 表15.疾病活动指数的评分

[1483]

| 得分 | 体重变化百分比 | 粪便稠度 | Hemoccult得分 |
|----|---------|------|-------------|
| 0 | 无 | 正常 | 正常 |
| 1 | 1至7 | 半固体 | 愈创木脂+ |
| 2 | 8至15 | 便溏 | 出血+ |
| 3 | >15 | 腹泻 | 出血++ |

[1484] 表16.结肠的大体形态损伤的评分

[1485]

| 得分 | 大体形态 |
|----|---|
| 0 | 正常 |
| 1 | 红斑 |
| 2 | 红斑、轻微水肿、小的糜烂 |
| 3 | 两处或更多处出血性溃疡、炎症、中度粘连 |
| 4 | 重度溃疡、扩张狭窄(stenosis with dilations)、重度粘连 |

[1486] 表17.第7天的疾病活动指数得分和各个参数得分,第9天的结肠重量与长度比和结肠的宏观评分。

[1487]

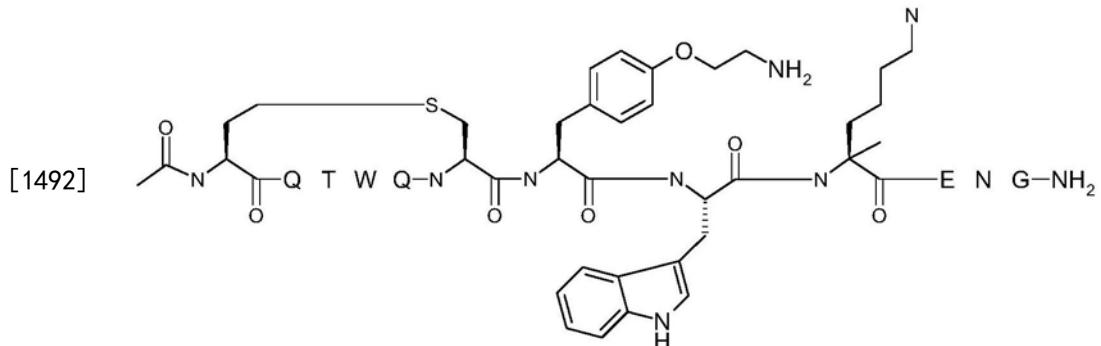
| | 第 7 天 | | | | 第 9 天的尸体剖检 | |
|--|---------|------|-------------|-----|------------|-------|
| | 体重变化百分比 | 粪便稠度 | Hemoccult 得 | DAI | 结肠重量/长度 | 结肠的宏观 |

| 组 | | | | | 分 | | | | (g/cm) | | 评分 | |
|--------|---------------|-------|----------|------|-------|------|-------|------|--------|---------|--------|------|
| | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| [1488] | 无 DSS | 11.00 | 2.08**** | 0 | 0**** | 0 | 0**** | 0 | 75.51 | 7.03*** | ND | ND |
| | 3% DSS, 媒介物 | -6.39 | 1.11 | 2.00 | 0.58 | 1.50 | 0.50 | 1.72 | 0.45 | 124.36 | 17.11 | 1.00 |
| | 抗 IL23p19 mAb | -0.05 | 1.92**** | 1.00 | 0.58* | 0.50 | 0.5* | 0.67 | 0.43** | 99.96 | 16.19* | 0.00 |
| | 化合物 A, PO | 3.18 | 2.09**** | 1.17 | 0.90 | 0.50 | 0.5* | 0.56 | 0.46** | 98.38 | 6.91* | 0.00 |
| | 化合物 B, PO | 0.13 | 1.24**** | 0.83 | 0.69* | 0.67 | 0.47* | 0.61 | 0.3*** | 97.36 | 9.32* | 0.00 |
| | 化合物 A, IP | -0.50 | 1.88*** | 1.17 | 0.69 | 0.83 | 0.69 | 0.83 | 0.54* | 104.32 | 12.45 | 0.33 |

[1489] 实施例7

[1490] 体外分析和表面等离子共振(SPR)分析

[1491] 进行体外分析和SPR以进一步表征示例性化合物, 化合物C:



[1493] Ac-环-[[Abu]-Q-T-W-Q-N-C(=O)-N-C(=O)-N-C(=O)-N-C(=O)-N-C(=O)-N-C(=O)-N-C(=O)-N-C(=O)-N-C(=O)-NH₂

[1494] 化合物C(SEQ ID NO:280)

[1495] 进行前面的实施例中所述的分析以证明化合物C是IL-23R的有效的、选择性的和竞争性的抑制剂, 显示出对人DB细胞中磷酸化-STAT3 (pSTAT3) 的IL-23依赖性上调和人外周血自然杀伤(PB NK) 细胞中IFN γ 产生的有效抑制。此外, 化合物C是选择性的, 在无细胞ELISA(cell free ELISA) 中显示对人IL6R的极少抑制, 或者在PBMC中的IFNg的IL-12依赖性产生中显示极少抑制。数据显示于下面的表18A中。化合物C还与猕猴IL-23R (IC₅₀ 7nM) 和大鼠IL-23R (IC₅₀ 17nM) 交叉反应, 并且抑制大鼠脾细胞中IL-23依赖性的IL-17A产生 (IC₅₀ 130nM) (数据未示出)。

[1496] 表18A. 化合物C的体外特征

| [1497] | IC50 | | | | KD | |
|--------|-----------------|----------------------------|------------------|-------------------------------|-----------|---------------------|
| | pSTAT3 /DB 细胞分析 | IFN γ /PB NK 原代细胞分析 | IL-6/IL-6R ELISA | IFN γ /IL-12 PBMC 细胞分析 | IL-23R 表面 | IL-12R β 1 表面 |
| 化合物 C | 4 nM | 27nM | >100 uM | >100 uM | 2.4 nM | 无 |

[1498] 以20mg/kg向大鼠口服施用(PO)后,化合物C的暴露还限于GI,对于小肠粘膜,AUC值为355ug.h/g;对于结肠粘膜,AUC值为77ug.h/g;以及对于血浆,AUC值为0.3ug.h/mL,其中排泄物中的回收率为40%。

[1499] 化合物C在各种GI流体和还原环境中也是稳定的,具有>24小时的SIF半衰期;>24小时的SGF半衰期;>24小时的人肠液半衰期,以及在DTT分析中>2小时的半衰期。

[1500] 使用配备有Biacore CM4和Xantec HC1500m传感器芯片的Biacore 2000仪器和T100光学生物传感器进行SPR实验。将重组的人IL-23R_huFC (RnD) 或重组的人IL-12R β 1_huFC (RnD) 或者两种受体亚基的混合物捕获在抗人IgG表面上。重组的人IL-23 (Humanzyme) 或化合物C用作分析物。将SPR传感图拟合成一对一的相互作用模型,产生复合物的结合速率常数(k_{on})、解离速率常数(k_{off})和解离常数(K_D)的粗略估计,如表11所示。数据显示,化合物C不与IL-12R β 1结合,且分别以2.42nM和2.56nM的类似效力与IL-23R以及IL-12R β 1和IL-23R的混合表面结合。对IL-23R的亲和力与来自IL-23的亲和力是相当的。相比之下,IL-23与混合表面的亲和力比来自化合物C的亲和力牢固约14x。

[1501] 表18B.如通过SPR测定的IL-23和化合物C对IL-12R β 1、IL-23R或混合的IL-12R β 1和IL-23的结合特性。

| [1502] | 表面 | IL-23 | | | 化合物 C | | |
|--------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------|------------|--------------------------------|----------------------|------------|
| | | k_a (M $^{-1}$ sec $^{-1}$) | k_d (sec $^{-1}$) | K_D (nM) | k_a (M $^{-1}$ sec $^{-1}$) | k_d (sec $^{-1}$) | K_D (nM) |
| | IL-12R β 1_huFC | 5.01E+05 | 4.38E-04 | 0.87 | 不结合, 多至 16.7 uM | | |
| | IL-23R_huFC | 7.82E+05 | 0.00132 | 1.69 | 1.37E+07 | 0.033 | 2.42 |
| | IL-12R β 1_huFC/IL-23R_huFC | 6.31E+05 | 1.15E-04 | 0.18 | 1.59E+07 | 0.041 | 2.56 |

[1503] 实施例8

[1504] IL-23R拮抗剂在TNBS诱导的大鼠结肠炎中的功效

[1505] 为了进一步评价IL-23R拮抗剂在动物疾病模型中的功效,通过以下诱导急性结肠炎:在第0天,向7周龄的雌性Sprague-Dawley大鼠提供直肠内施用含60mg/kg 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)的45%-50%乙醇(TNBS/乙醇)。化合物C(描述于实施例7中)以20mg/kg或6.7mg/kg一天三次经口服施用,并且分别以0.6mg/mL或0.2mg/mL提供于饮用水中,在施用TNBS前大约24小时(第-1天)开始,持续8天。中和抗IL-23p19抗体用作比较剂,并且在第-1天和第3天以4mg/kg腹膜内施用。所有动物经口服接受用来配制化合物C的PBS(pH 7.4)媒介物。研究设计显示于图5中。

[1506] 为了评估炎性应答的程度,每日观察动物的临床征象,所述征象包括体重减轻百分比和便溏或腹泻的征象。在施用TNBS后六天,将大鼠处死,并且记录每只动物的从盲肠至直肠的整个结肠长度和结肠重量。由对处理特性不知情的病理学家评价结肠炎的严重程

度。除结肠壁厚度之外,根据下文表19所述的0-4等级对大体结肠损伤进行评分,并且基于下文的参数(表20和表21)测定组织病理学得分。

[1507] 表19:结肠的宏观评分的定义

[1508]

| 得分 | 结肠的大体形态 |
|----|---------------------|
| 0 | 正常 |
| 1 | 红斑 |
| 2 | 红斑、轻微水肿、小的糜烂 |
| 3 | 两处或更多处出血性溃疡、炎症、中度粘连 |
| 4 | 重度溃疡、扩张狭窄、重度粘连 |

[1509]

表20:组织病理学的定义

[1510]

| 参数 | 定义 |
|------|--|
| 炎症 | 炎性细胞浸润的程度和严重性、定位和/或涉及结肠部分的完整厚度(透壁)的扩散。炎性细胞包括多形核白血球(嗜中性粒细胞)、单核细胞(巨噬细胞+淋巴细胞)、纤维增生和新血管形成。 |
| 粘膜坏死 | 粘膜坏死: 表层上皮损耗、出血和细胞碎屑; 测量为结肠部分总长度上的损伤长度以测定%受累面积 |
| 腺体损耗 | 伴有或不伴有表面粘膜糜烂的%隐窝上皮细胞变性 |
| 结肠厚度 | 从粘膜表面至浆膜透壁(完整厚度)测量的结肠的平均厚度 |

[1511]

表21:评分标准

[1512]

| 得分 | 炎症 |
|-----|--|
| 0 | 正常组织, 无炎症 |
| 0.5 | 表面粘膜中非常小的局部浸润, 影响<2%的结肠部分 |
| 1 | 粘膜中极微程度的多病灶浸润, 影响大约2-10%的结肠部分 |
| 2 | 粘膜、粘膜下层、外肌带和浆膜中轻度的多病灶浸润, 影响大约11-25%的结肠部分 |
| 3 | 粘膜、粘膜下层、外肌带和浆膜中中度的多病灶浸润, 影响大约26-50%的结肠部分 |
| 4 | 粘膜、粘膜下层、外肌带和浆膜中明显程度的多病灶至扩散性浸润, 影响大约51-75%的结肠部分 |
| 5 | 粘膜、粘膜下层、外肌带和浆膜中的严重程度的多病灶至扩散性浸润, 影响大约>75%的结肠部分 |

[1513]

| 得分 | 粘膜坏死 |
|-----|-----------------------------|
| 0 | 无坏死 |
| 0.5 | 非常小且局部的区域, 影响<2%的总结肠部分 |
| 1 | 极小的病灶至多病灶区域, 影响2-10%的总结肠部分 |
| 2 | 轻度的病灶至多病灶区域, 影响11-25%的总结肠部分 |
| 3 | 中度的病灶至多病灶区域, 影响26-50%的总结肠部分 |
| 4 | 明显的病灶至多病灶区域, 影响51-75%的总结肠部分 |
| 5 | 严重的病灶至多病灶区域, 影响>75%的总结肠部分 |

| 得分 | | 腺体损耗 |
|--------|-----|------------------------------|
| [1514] | 0 | 无损耗, 正常的隐窝上皮和粘膜 |
| | 0.5 | 非常小的损耗, 受影响的粘膜/腺体不超过 1-2 个区域 |
| | 1 | 极小的, 1-10%的粘膜/腺体区域受影响 |
| | 2 | 轻度, 11-25%的粘膜/腺体区域受影响 |
| | 3 | 中度, 26-50%的粘膜/腺体区域受影响 |
| | 4 | 明显, 51-75%的粘膜/腺体区域受影响 |
| [1515] | 5 | 严重, >75%的粘膜/腺体区域受影响 |
| 得分 | | 结肠厚度 |
| [1516] | 0 | 正常=<350微米或更薄 |
| | 0.5 | 非常小=351-400微米 |
| | 1 | 极小的=400-500微米 |
| | 2 | 轻度=501-600微米 |
| | 3 | 中度=601-700微米 |
| | 4 | 明显=701-800微米 |
| | 5 | 严重=>801微米 |

[1517] 与假手术组相比,用TNBS激发的大鼠经历急剧的体重减轻,显示出增加的便溏发生率,以及增加的结肠重量与长度比。通过结肠的宏观检查证实这些数据,其揭示了轻度的结肠损伤,特征为红斑、水肿和小的糜烂。与TNBS结肠炎组相比,用化合物C进行的处理减弱了这些变化。在高剂量下,化合物C显著有效地降低结肠重量与长度比,缩小结肠壁的厚度,以及更重要地是,在70%的动物中改善结肠的大体病理学得分至正常。在除结肠壁厚度(尽管趋势是明显的)之外的所有上述指示中,在低剂量下观察到统计学显著性。用经口服递送的化合物C观察到的炎症的减轻与从中和抗IL-23p19单克隆抗体所观察到的效果类似(图6)。

[1518] H&E染色的远端结肠的组织学检查显示,从媒介物组观察到的大部分损伤是透壁的,其特征为横穿过结肠的整个厚度的炎性细胞坏死、在内腔表面存在坏死的组织碎屑、以及没有粘膜的隐窝。用化合物C处理的动物通常显示局限于粘膜和粘膜下层区域的局部损伤,结肠组织在坏死位置显示潜在的治愈征象(图7)。具体地,用160mg/kg/d的化合物C处理的动物显示炎症、粘膜坏死和结肠壁厚度的显著减少,导致总组织学得分的显著降低,与来自抗IL-23p19抗体对照得到的相当(图8)。

[1519] 在最后的P0剂量后1小时收集的样本的浓度分析显示,从所有动物检测的化合物C的血浆浓度为低于化合物的IC75的 $\leq 2X$,所述IC75如在基于大鼠脾细胞/IL-17A细胞的分析中或在大鼠IL-23R ELISA中所测定的,表明从口服处理观察到的功效最可能是由于其在结肠中的局部活性(图9)。总的来说,这些数据突出了IL-23R拮抗剂在TNBS结肠炎的发展中的保护作用。

[1520] 这些研究表明,本发明的肽是有效的、选择性的且口服有效的ILweR肽拮抗剂,其是用于治疗IBD和其它病症的有希望的治疗剂。如本文所示,本发明提供这样的肽:其为人细胞系和人原代细胞中IL-23/IL-23R信号转导的有效阻断剂;对IL-23R是选择性的,并且不抑制与IL-6R的结合或者不抑制通过IL-12R的信号转导;针对大鼠同系物和猕猴同系物

是交叉反应的,但是对于小鼠同系物无交叉反应,使在这些物种中的体内研究成为可能;对GI的蛋白水解和还原环境有抵抗性,导致在肠组织中的高药物水平和循环中的有限药物浓度,与全身递送的治疗剂相比提供潜在的安全优势;以及在减弱TNBS诱导的大鼠结肠炎模型中的结肠炎方面是有效的并且与抗IL23p19单克隆抗体相当,通过GI-受限的活性方面最类似。

[1521] 将在本说明书中提及和/或在申请数据表中列出的所有上述美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物通过引用整体并入本文。

[1522] 从上述内容可以理解,虽然为了说明目的在此描述了本发明的具体实施方案,但是在不脱离本发明的精神和范围的情况下可以进行各种修改。因此,本发明不受除了所附权利要求之外的限制。

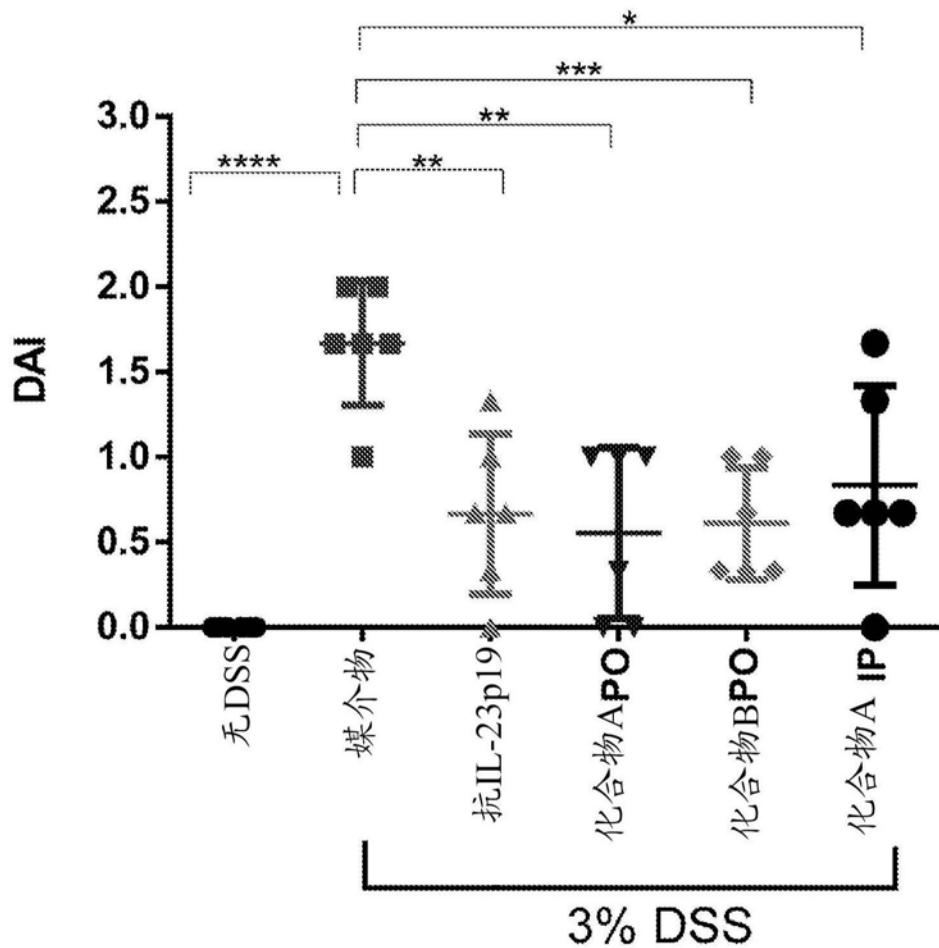


图1

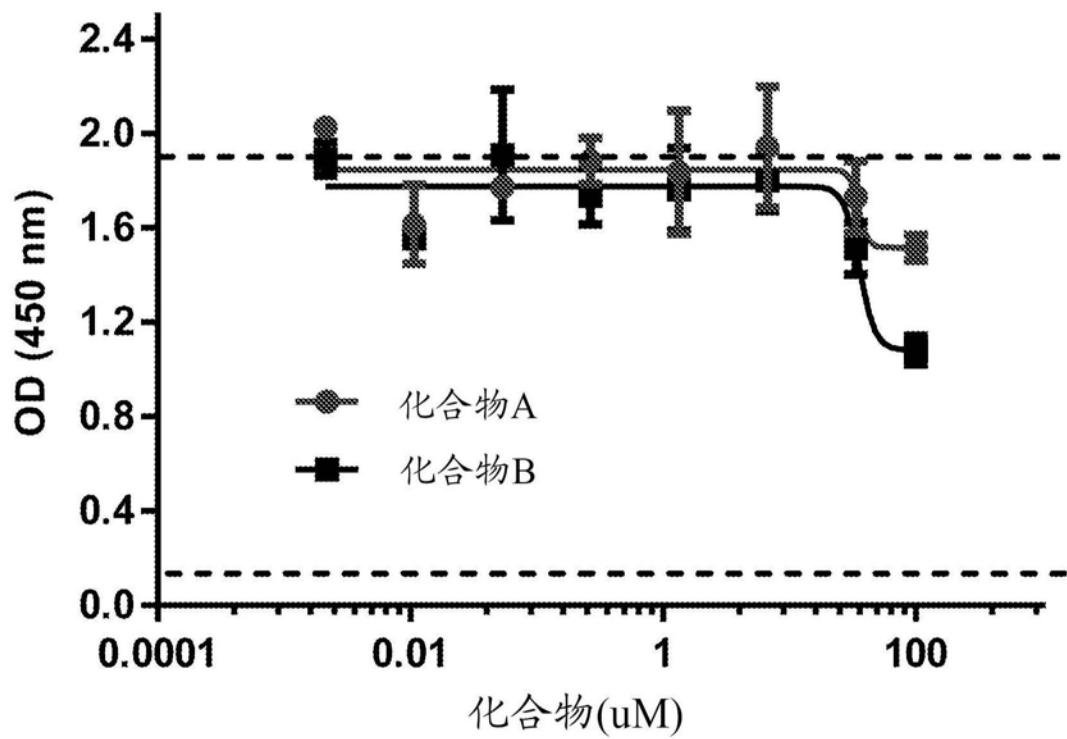
IL-12刺激IFN γ 从人PBMC释放

图2

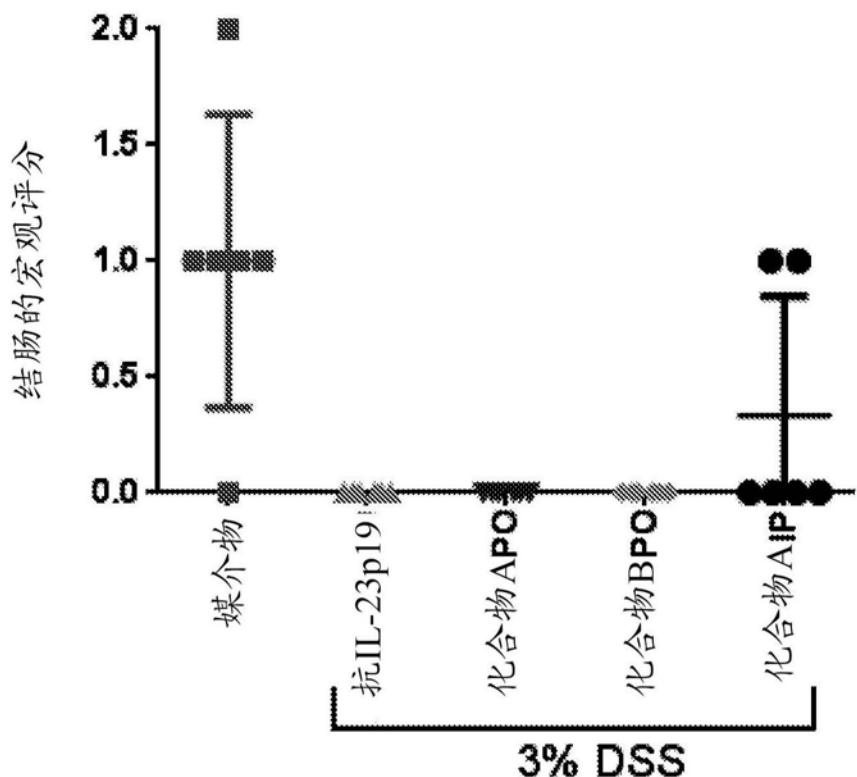
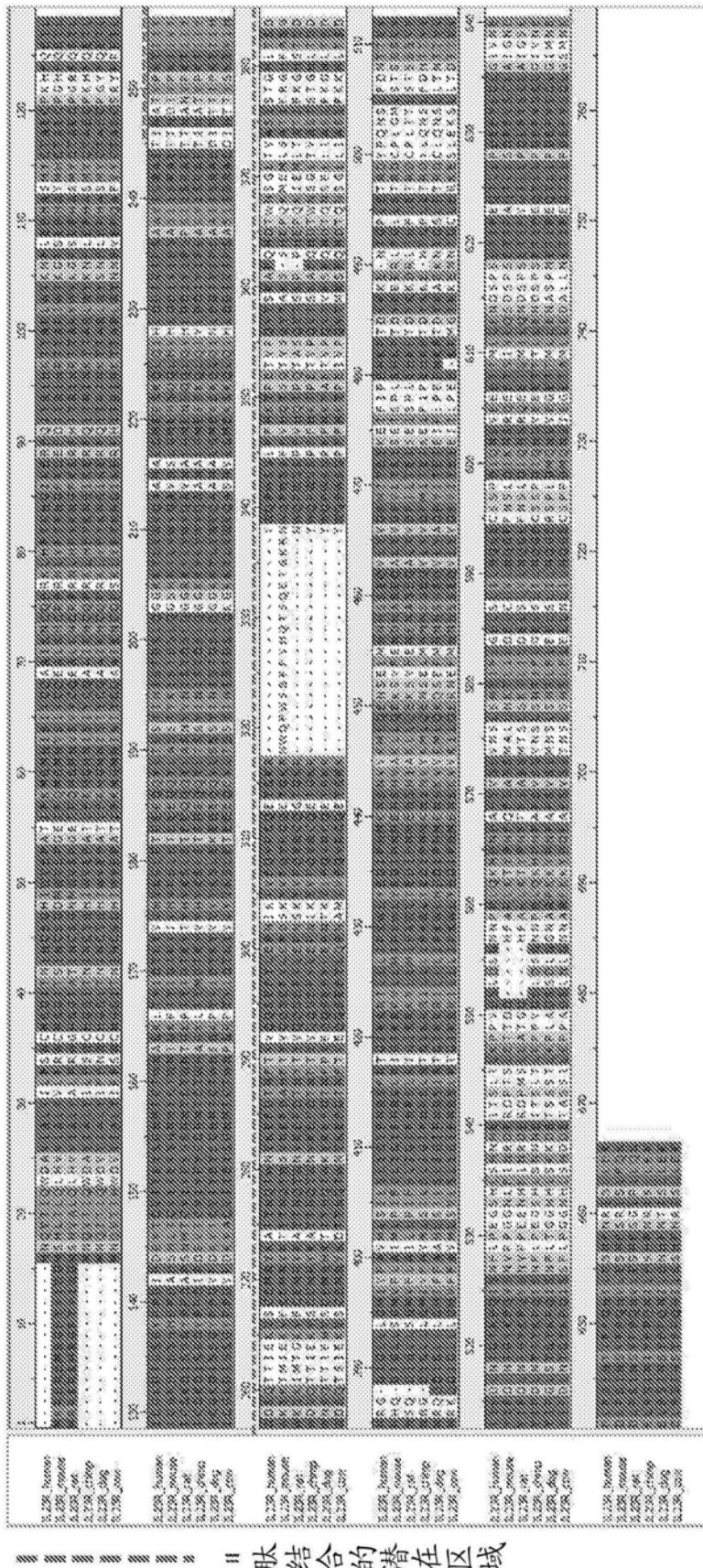


图3A

| | |
|---|---------------------|
| 0 | 正常 |
| 1 | 红斑 |
| 2 | 红斑、轻微水肿、小的糜烂 |
| 3 | 两处或更多处出血性溃疡、发炎、中度粘连 |
| 4 | 重度溃疡、扩张狭窄、重度粘连 |

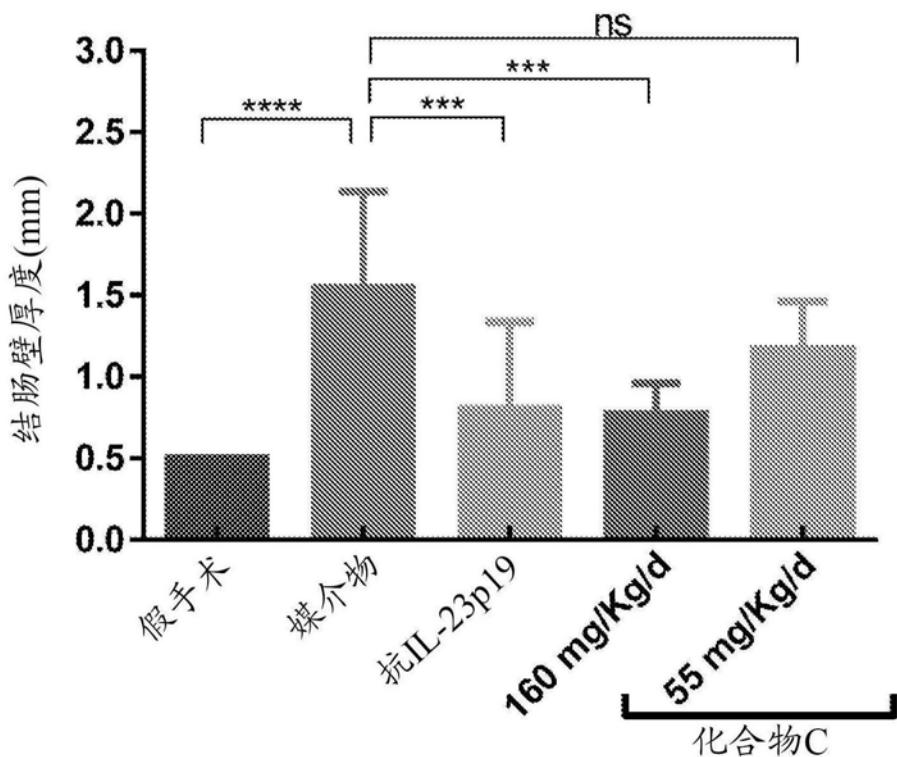
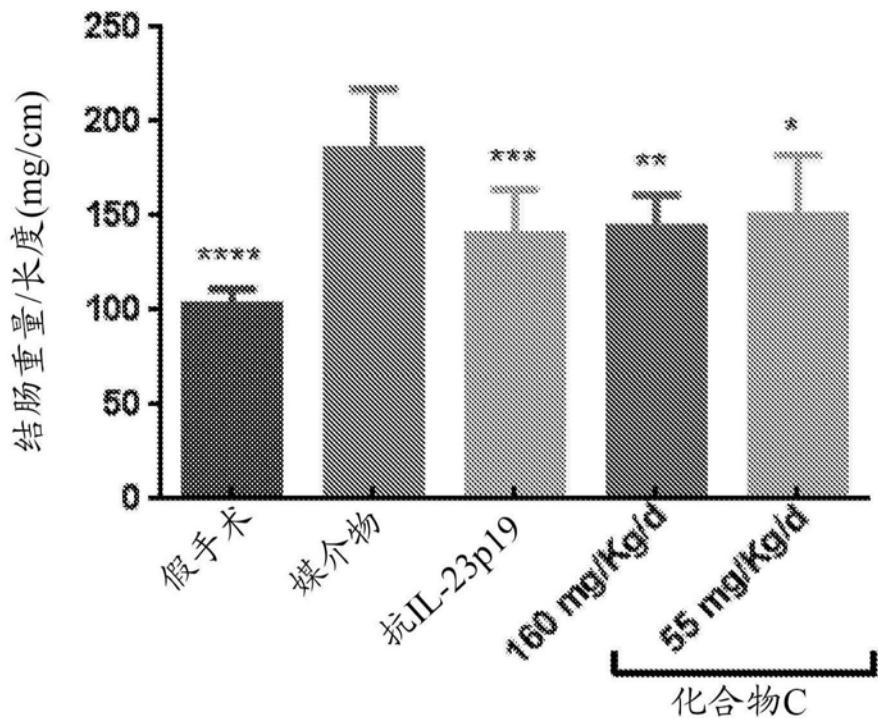
图3B



肽结合的潜在区域

图4

| 组 ID | 雌性 SD 大鼠 ID | 第 0 天的 TNBS 尾 | 制剂 | 途径 (mg/kg) | 剂量 (mL/kg) | 浓度 (mg/mL) | 测试物 | 饮用水中的 API (mg/mL) | |
|------|----------------|------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|-----|---|----------|
| | | | | | | | | 第-1 天至第 6 天 | 在第 6 天终止 |
| 组-1 | 1-8 | 假手术 | PBS | PO NA | 5 NA | 5 NA | TID | 第-1 天至第 6 天 | 无 |
| 组-2 | 11-20 | 60 mg/kg | PBS | PO NA | 5 NA | 5 NA | TID | 第-1 天至第 6 天 | 无 |
| 组-3 | 21-30 | 60 mg/kg | 小鼠抗 IL-23p19 | PBS PBS | 4 20 | 2 4 | TID | 第-1 天和第 3 天, 以及 以 5 mL/kg TID PO PBS | 无 |
| 组-4 | 31-40 | 60 mg/kg | 化合物 C | PO PO | 5 1.3 | 5 6.7 | TID | 第-1 天至第 6 天 | 0.6 |
| 组-5 | 41-50 | 60 mg/kg | 化合物 C | PO | 5 | 5 | TID | 第-1 天至第 6 天 | 0.2 |



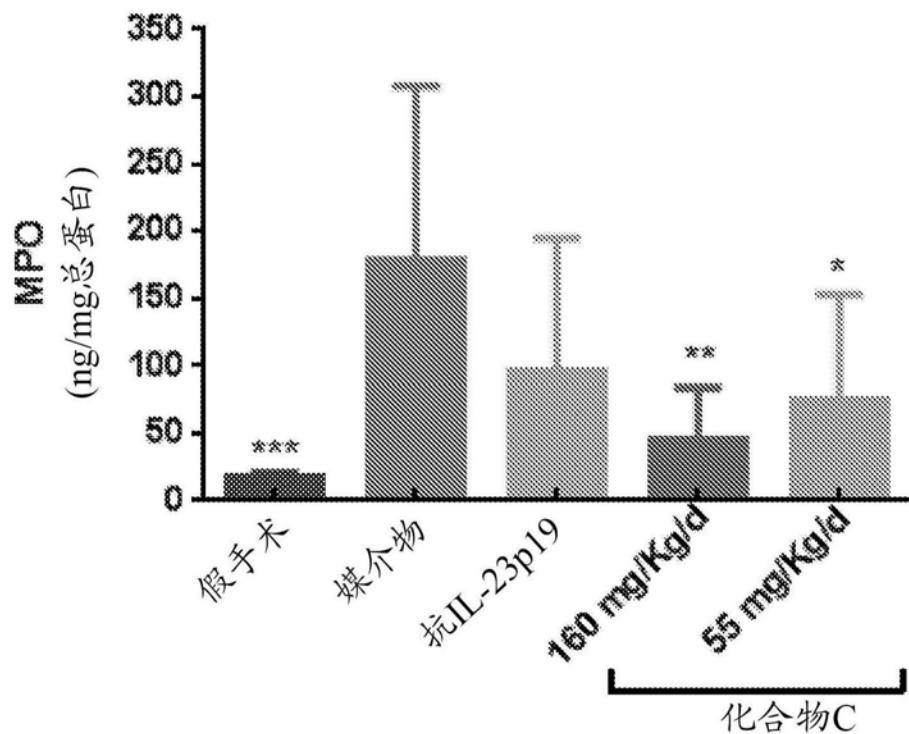


图6C

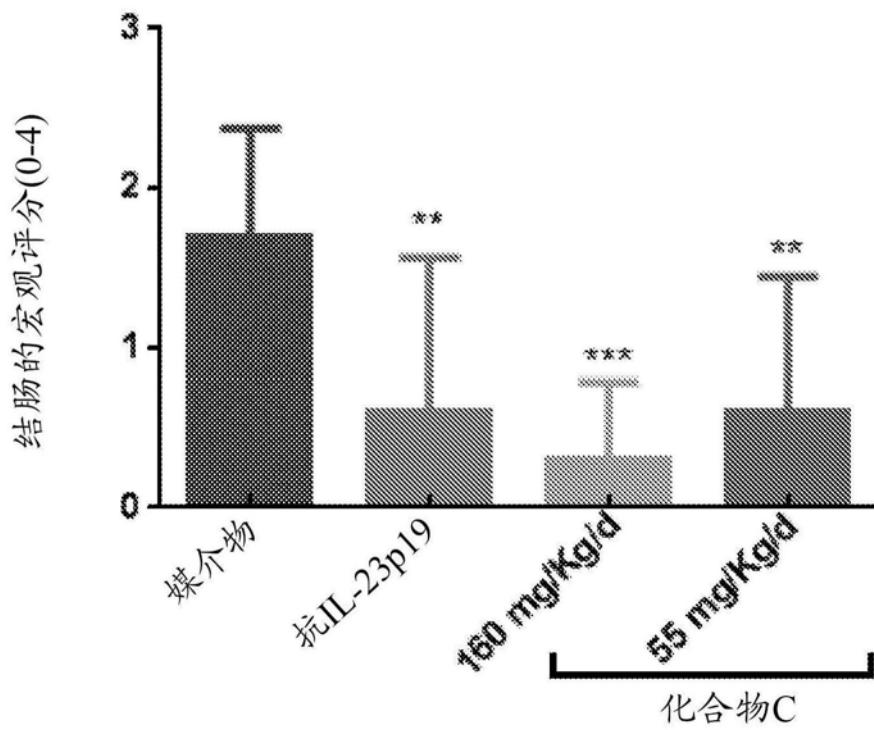


图6D

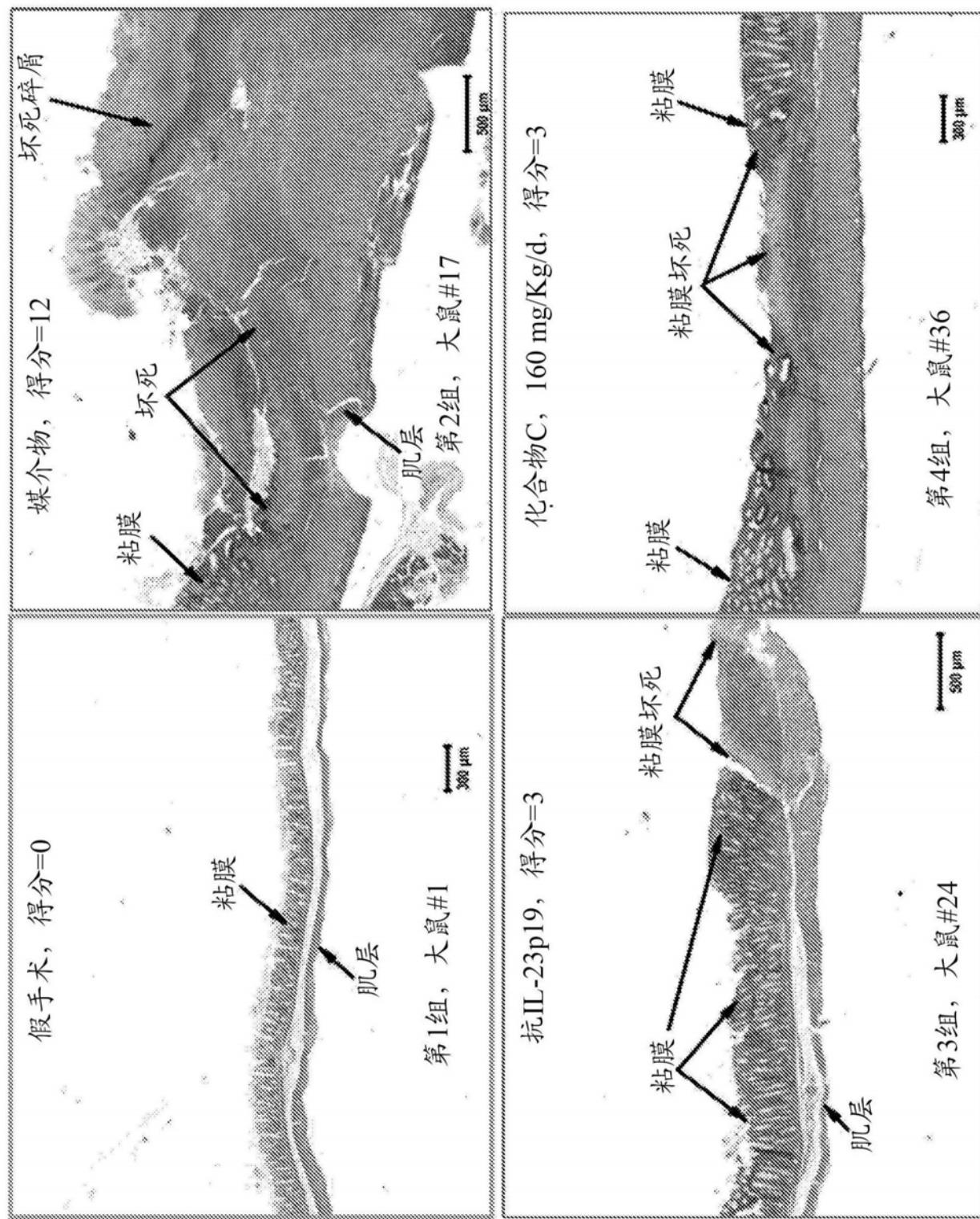


图7

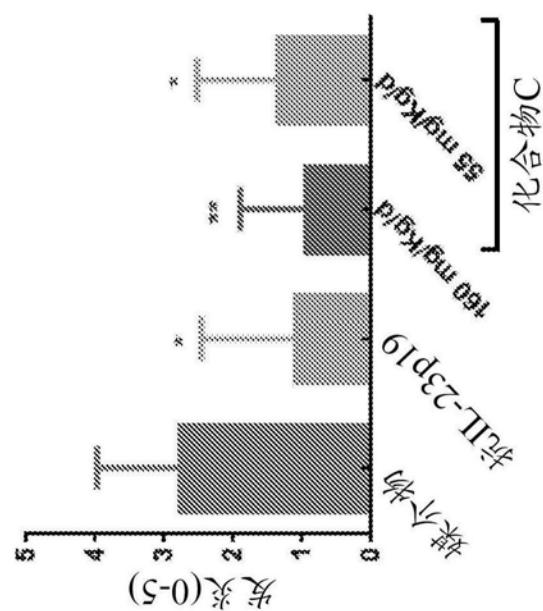


图8A

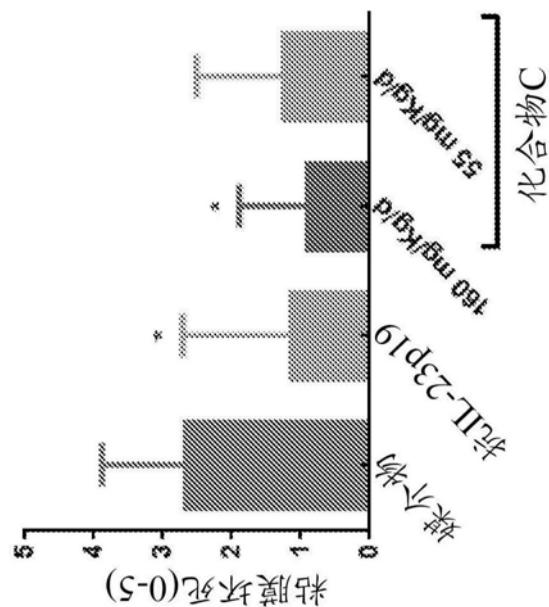


图8B

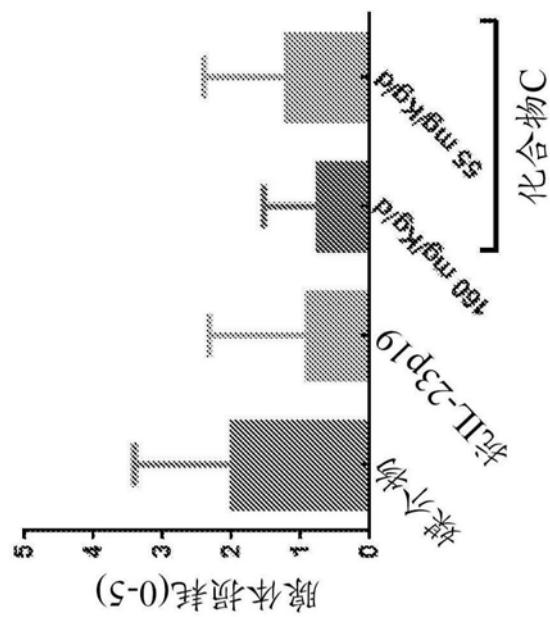


图8C

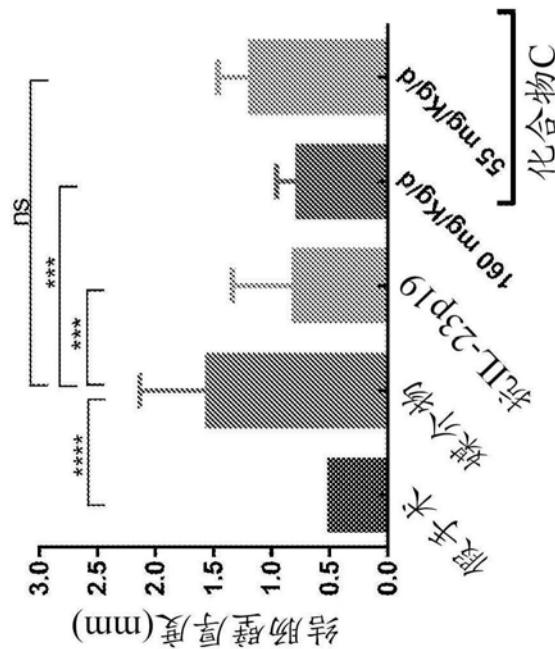


图8D

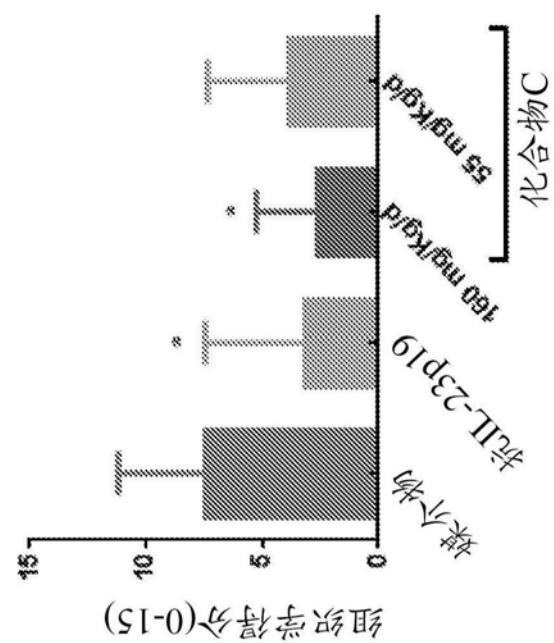


图8E

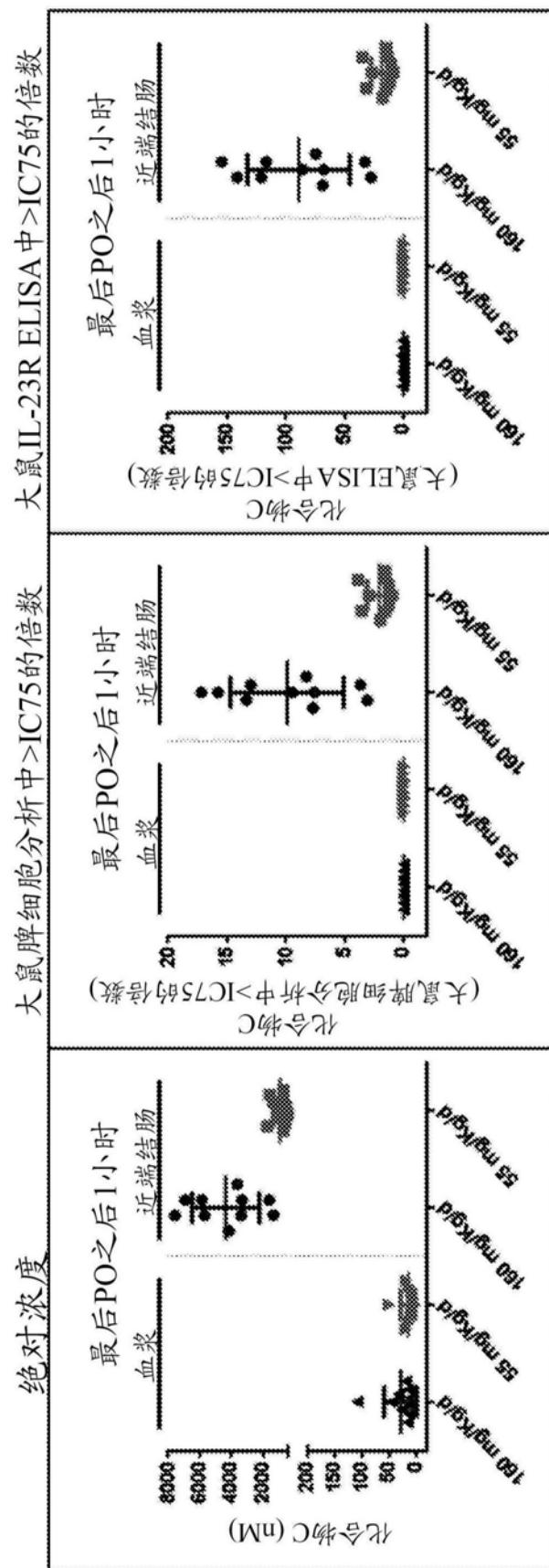
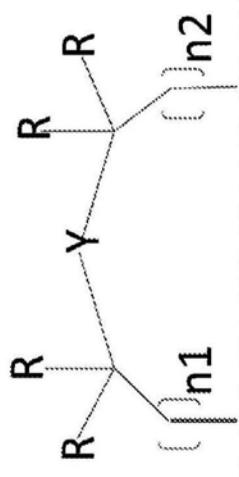


图 9A

图 9B

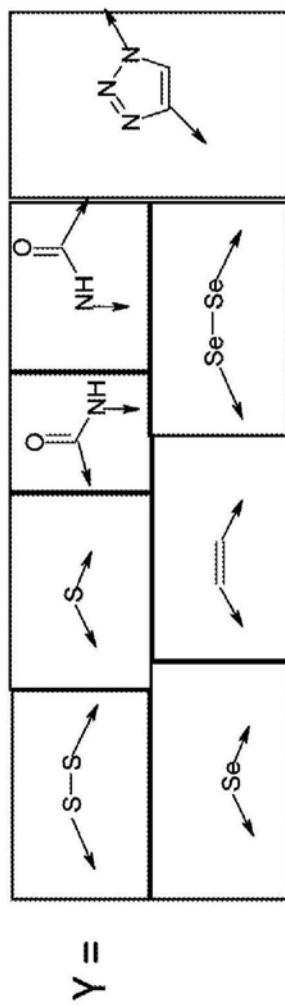
图 9C



X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20

$$R = H, CH_3$$

$$n_1 = 0\text{--}6$$



X4=能够与X9形成具有Y所示的化学作用的键的任意氨基酸

X9=能够与X4形成具有Y所示的化学作用的键的任意氨基酸

图10