



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104530223 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 22

(21) 申请号 201410745103. 0

A61P 9/00(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 02. 12

(30) 优先权数据

61/152966 2009. 02. 16 US

61/152962 2009. 02. 16 US

61/152960 2009. 02. 16 US

(62) 分案原申请数据

201080016764. X 2010. 02. 12

(71) 申请人 塞伦尼斯医疗控股有限公司

地址 法国拉贝居

(72) 发明人 J. 达索瓦 A. S. 施温德曼

L. 朱

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 李慧惠 吕彩霞

(51) Int. Cl.

C07K 14/775(2006. 01)

A61K 38/17(2006. 01)

A61P 3/06(2006. 01)

权利要求书1页 说明书125页 附图29页

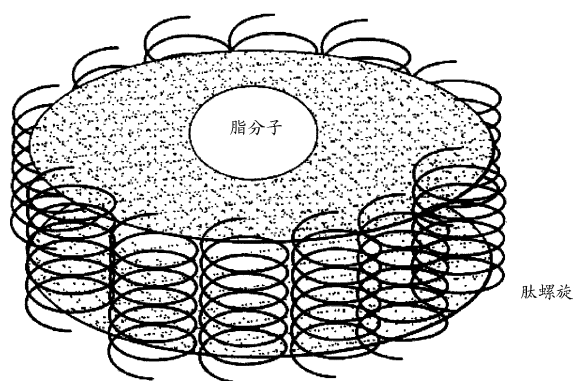
(54) 发明名称

载脂蛋白 A-I 模拟物

(57) 摘要

本发明涉及载脂蛋白 A-I 模拟物, 提供了肽、其组合物, 以及它们用于治疗或预防血脂异常、心血管病、内皮功能障碍、大血管障碍或微血管障碍的方法。

盘状肽-磷脂复合物



1. 肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是:

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 108)。

2. 权利要求 1 的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是在与脂的复合物中。

3. 权利要求 2 的肽或其药学上可接受的盐,其中所述脂是磷脂。

4. 权利要求 3 的肽或其药学上可接受的盐,其中所述脂是鞘磷脂和 DPPC 或 DPPG 的混合物。

5. 权利要求 3 的肽或其药学上可接受的盐,其中所述脂是鞘磷脂、DPPC 和 DPPG 的混合物。

6. 权利要求 4 或 5 的肽或其药学上可接受的盐,其中总肽与脂的重量比是 1: 0.5 至 1: 5。

7. 权利要求 5 的肽或其药学上可接受的盐,其中肽: 鞘磷脂: DPPC: DPPG 重量比是 1:1. 2125:1. 2125:0. 075。

8. 肽脂复合物或其药学上可接受的盐,其中所述肽是在与脂混合物的复合物中,所述脂混合物是鞘磷脂、DPPC 和 DPPG,

所述肽是 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 108),

所述脂是鞘磷脂、DPPC 和 DPPG 的混合物,

所述肽: 鞘磷脂: DPPC: DPPG 重量比是 1:1. 2125:1. 2125:0. 075 并且肽与脂的重量比 1: 2. 5。

9. 一种组合物,其包含有效量的权利要求 1 至 7 中任一项的肽或其药学上可接受的盐或权利要求 8 的肽脂复合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或媒介物。

10. 权利要求 1 至 7 中任一项的肽或其药学上可接受的盐或权利要求 8 的肽脂复合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗血脂异常的药物中的用途。

11. 权利要求 1 至 7 中任一项的肽或其药学上可接受的盐或权利要求 8 的肽脂复合物或其药学上可接受的盐在制备用于增加总胆固醇的高密度脂蛋白组分的药物中的用途。

12. 权利要求 1 至 7 中任一项的肽或其药学上可接受的盐或权利要求 8 的肽脂复合物或其药学上可接受的盐在制备用于增加总高密度脂蛋白胆固醇的药物中的用途。

13. 权利要求 10 所述的用途,其中所述血脂异常是高脂血症。

14. 权利要求 10 所述的用途,其中所述血脂异常是高低密度脂蛋白血清浓度或高非常低密度脂蛋白血清浓度。

15. 权利要求 10 所述的用途,其中所述血脂异常是高甘油酯血症。

16. 权利要求 10 所述的用途,其中所述血脂异常是高乳糜微粒血症、低高密度脂蛋白血清浓度、ApoA-I 缺乏或丹吉尔病。

## 载脂蛋白 A-I 模拟物

[0001] 本申请为申请号为 201080016764. X 的分案申请, 要求 2009 年 2 月 16 日的优先权。

[0002] 相关申请的交叉引用

本申请要求 2009 年 2 月 16 日提交的美国临时申请系列号 61/152, 962、2009 年 2 月 16 日提交的美国临时申请系列号 61/152, 966 和 2009 年 2 月 16 日提交的美国临时申请系列号 61/152, 960 的优先权利益, 它们各自通过引用整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明提供了肽、其组合物以及用于治疗或预防血脂异常、心血管病、内皮功能障碍、大血管障碍或微血管障碍的方法。

### 背景技术

[0004] 在人体中循环的胆固醇由血浆脂蛋白携带, 所述血浆脂蛋白是复合脂和蛋白组合物的颗粒, 其在血液中运输脂类。两类携带胆固醇的血浆脂蛋白是低密度脂蛋白 (“LDL”) 和高密度脂蛋白 (“HDL”)。认为 LDL 颗粒负责在体内将胆固醇从肝脏(合成或从饮食来源获得胆固醇的场所)运输到肝外组织。另一方面, 认为 HDL 颗粒辅助将胆固醇从肝外组织运输到肝脏, 在肝脏中分解和消除胆固醇。这样的胆固醇从肝外组织向肝脏的运输被称作“反向胆固醇运输”。

[0005] 反向胆固醇运输 (“RCT”) 途径具有 3 个主要步骤: (i) 胆固醇流出, 即从各种外周细胞库初步去除胆固醇; (ii) 通过卵磷脂: 胆固醇酰基转移酶 (“LCAT”) 的作用, 进行胆固醇酯化, 由此防止流出的胆固醇重新进入细胞; 和 (iii) 由 HDL 摄取胆固醇酯, 并将 HDL- 胆固醇酯复合物递送至肝细胞。

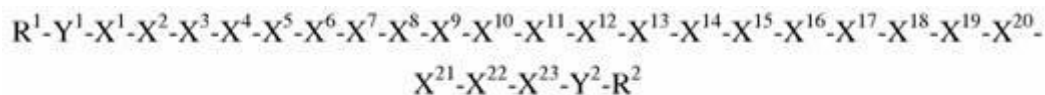
[0006] RCT 途径由 HDL 颗粒介导。每个 HDL 颗粒具有脂组分和蛋白组分。HDL 的脂组分可以是磷脂、胆固醇 (或胆固醇酯) 或甘油三酯。HDL 的蛋白组分主要由 ApoA-I 构成。ApoA-I 由肝脏和小肠合成为前载脂蛋白原, 其分泌为前蛋白, 该前蛋白被迅速切割, 产生具有 243 个氨基酸残基的成熟多肽。ApoA-I 主要由 6-8 个不同的重复单元构成, 所述重复单元由 22 个氨基酸残基构成, 彼此被连接物部分隔开, 所述连接物部分经常是脯氨酸, 在某些情况下是由几个残基组成的部分。ApoA-I 会与脂类形成三类稳定的复合物: 低脂小复合物, 称为前- $\beta$ -1 HDL; 含有极性脂类(磷脂和胆固醇)的扁平盘状颗粒, 称为前- $\beta$ -2 HDL; 和含有极性和非极性脂类的球形颗粒, 称为球形 HDL 或成熟的 HDL (HDL<sub>3</sub>和 HDL<sub>2</sub>)。

[0007] 已经尝试重组地生产 ApoA-I, 并将 ApoA-I 施用给患者, 以保护免于动脉粥样硬化疾病。但是, ApoA-I 的生产和使用伴随有许多缺陷, 使其不足以成为理想的药物; 例如, ApoA-I 是一种难于生产并且造价昂贵的大蛋白; 就储存过程中的稳定性、活性产物的递送和在体内的半衰期而言, 必须克服重要的生产和再现性问题。

[0008] 鉴于这些缺点, 已经尝试制备可以在体内模拟 ApoA-I 的活性的肽。本领域需要开发可以在体内模拟 ApoA-I 的活性的、生产简便且节省成本的其它肽。

## 发明内容

[0009] 在一个实施方案中,本发明提供了具有下式 I 的 22 至 29 个残基的肽:



式 I

及其药学上可接受的盐,其中:

X<sup>1</sup>不存在,或是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>2</sup>是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>3</sup>是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基;

X<sup>4</sup>是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>5</sup>是 Gln、Asn、D-Gln、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>6</sup>是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>7</sup>是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基;

X<sup>8</sup>是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基;

X<sup>9</sup>是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基;

X<sup>10</sup>是 Leu、Trp、Gly、Nal、D-Leu、D-Trp 或 D-Nal;

X<sup>11</sup>是 Gly 或非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基;

X<sup>12</sup>是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基;

X<sup>13</sup>是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基;

X<sup>14</sup>是 Leu、Trp、Gly、D-Leu 或 D-Trp;

X<sup>15</sup>是 Leu、Gly 或 D-Leu;

X<sup>16</sup>是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

X<sup>17</sup>是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基;

X<sup>18</sup>是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

X<sup>19</sup>是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

X<sup>20</sup>是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

X<sup>21</sup>是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

X<sup>22</sup>是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基;且

X<sup>23</sup>是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip;

Y<sup>1</sup>不存在,或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列;

Y<sup>2</sup>不存在,或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列;

R<sup>1</sup>是 H 或氨基保护基;

R<sup>2</sup>是 OH 或羧基保护基;

其中:

a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基;

b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基;

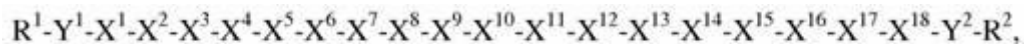
c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基,例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基;或

d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基,例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧



邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0010] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有下式 II 的 15 至 22 个残基的肽:



式 II

及其药学上可接受的盐,其中:

$X^1$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^2$  是 Leu 或 D-Leu;

$X^3$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^4$  是 Gln、Asn、D-Gln 或 D-Asn;

$X^5$  是 Leu、D-Leu 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^6$  是 Leu、Trp、Phe、D-Leu、D-Trp 或 D-Phe;

$X^7$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^8$  是 Asn、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^9$  是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp;

$X^{10}$  是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp;

$X^{11}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^{12}$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^{13}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

$X^{14}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

$X^{15}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^{16}$  是 Leu 或 D-Leu;

$X^{17}$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基;

X 是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip;

$Y^1$  不存在,或是具有 1-4 个残基的氨基酸序列;

$Y^2$  不存在;

$R^1$  是 H 或氨基保护基;

$R^2$  是 OH 或羧基保护基;

其中 0-3 个残基  $X^1$  至  $X^{17}$  不存在;且

其中:

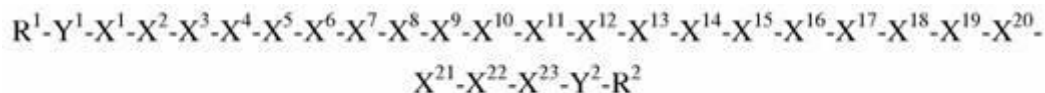
a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基;

b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基;

c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基,例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基;或

d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基,例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0011] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有下式 III 的 22 至 29 个残基的肽:



式 III

及其药学上可接受的盐,其中:

$X^1$ 不存在,或是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^2$ 是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^3$ 是 Leu 或 D-Leu;

$X^4$ 是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^5$ 是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^6$ 是 Gln、Asn、D-Gln 或 D-Asn;

$X^7$ 是 Leu 或 D-Leu;

$X^8$ 是 Ala 或 D-Ala;

$X^9$ 是 Asp 或 D-Asp;

$X^{10}$ 是 Leu、Phe、Gly、D-Leu 或 D-Phe;

$X^{11}$ 是 Gly、Leu 或 D-Leu;

$X^{12}$ 是 Arg 或 D-Arg;

$X^{13}$ 是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^{14}$ 是 Leu、Trp、Gly、D-Leu 或 D-Trp;

$X^{15}$ 是 Leu 或 D-Leu;

$X^{16}$ 是 Gln 或 D-Gln;

$X^{17}$ 是 Glu、Leu、D-Glu 或 D-Leu;

$X^{18}$ 是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

$X^{19}$ 是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基;

$X^{20}$ 是 Glu 或 D-Glu;

$X^{21}$ 是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

$X^{22}$ 是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基;

$X^{23}$ 是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip;

$Y^1$ 不存在,或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列;

$Y^2$ 不存在,或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列;

$R^1$ 是 H 或氨基保护基;

$R^2$ 是 OH 或羧基保护基;

其中:

a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基;

b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基;

c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基,例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基;或

d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基,例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0012] 式 I、II 或 III 的肽、或其药学上可接受的盐 (“ApoA-I 模拟物”) 可以用于治疗或

预防血脂异常、心血管病、内皮功能障碍、大血管障碍或微血管障碍（各自是一种“病症”）。

[0013] 在另一个实施方案中，本发明提供了组合物，其包含有效量的 ApoA-I 模拟物和药学上可接受的载体或媒介物。

[0014] 在另一个实施方案中，本发明提供了治疗或预防病症的方法，所述方法包括：给有此需要的哺乳动物施用有效量的 ApoA-I 模拟物。

## 附图说明

[0015] 图 1 A 是理想化的两亲的  $\alpha$ -螺旋的 Schiffer-Edmundson 螺旋轮状示意图，其中空心圆圈代表亲水氨基酸残基，加阴影的圆圈代表疏水氨基酸残基。

[0016] 图 1B 是图 1A 的理想化的两亲性螺旋的螺旋网状示意图。

[0017] 图 1C 是图 1A 的理想化的两亲性螺旋的螺旋圆柱状示意图。

[0018] 图 2 是 Segrest 共有 (consensus) 22-聚体肽 (SEQ ID NO. 1) 的 Schiffer-Edmundson 螺旋轮状示意图。

[0019] 图 3A 解释了 ApoA-I 模拟物的三级分支网络。

[0020] 图 3B 解释了 ApoA-I 模拟物的四级分支网络。

[0021] 图 3C 解释了 ApoA-I 模拟物的混合级分支网络。

[0022] 图 3D 解释了 ApoA-I 模拟物的示例性的“Lys-树”分支网络。

[0023] 图 4A 的草图描绘了使用本发明的 ApoA-I 模拟物可以得到的各种聚集状态和肽-脂复合物。左图：由若干肽螺旋的相互作用引起的肽多聚化过程，该过程在确定的肽浓度、pH 和离子强度条件下导致寡聚体的形成。中图：ApoA-I 模拟物（在任一种这样的聚集状态下）与脂类实体（诸如小型单层囊泡（“SUV”））的相互作用会导致脂重组。右图：通过改变脂：肽摩尔比，可以获得不同类型的肽-脂复合物，在低脂-肽比率可获得脂-肽共胶束 (comicelle)，随着脂：肽比率逐渐提高，可获得盘状颗粒以及最终的多层大复合物。

[0024] 图 4B 解释了在确定的脂：ApoA-I 模拟物比率范围内形成的盘状 ApoA-I 模拟物-脂复合物的普遍接受的模型。环绕圆盘边缘的每个 ApoA-I 模拟物都与它的两个最近的邻近 ApoA-I 模拟物紧密接触。

[0025] 图 5 是肽 16/脂复合物（所述脂是鞘磷脂、DPPC 和 DPPG）的代表性的凝胶渗透色谱图。

[0026] 图 6 是给兔施用肽 16/脂复合物（所述脂是鞘磷脂、DPPC 和 DPPG，且所述组分以 1:1.35:1.35:0.30 的肽 16:鞘磷脂:DPPC:DPPG 重量比存在）以后，总胆固醇的 HDL 级分的基线增加的图。

[0027] 图 7 是给兔施用肽 16/脂复合物（所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG，且肽：脂重量比是 1:2.5）以后，游离胆固醇的 HDL 级分的增加的图。

[0028] 图 8 是在基线（黑线）时和在给兔施用 2.5 mg/kg 的肽 16/脂复合物（所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG，且肽：脂重量比是 1:2.5）以后 20 min 时，凝胶渗透色谱洗脱图。

[0029] 图 9 是以 0（正方形）、10（三角形）、20（圆形）或 30（菱形）mg/kg 的剂量将肽 16/脂复合物（所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG，且肽：脂重量比是 1:2.5）输注进禁食的兔以后，血浆磷脂的增加的图。在给药后的不同时

间,测量血浆磷脂水平。减去基线值(对于4组,范围为0.96-1.18 g/L),以测定血浆磷脂水平的增加。每组3只动物。在给药后30-34小时之前,所述值已经恢复到基线或低于基线的值。

[0030] 图10A是以0(正方形)、10(三角形)、20(圆形)或30(菱形) mg/kg的剂量将肽16/脂复合物(所述脂是重量比为1:1.2125:1.2125:0.075的鞘磷脂、DPPC和DPPG,且肽:脂重量比是1:2.5)输注进禁食的兔以后,血浆总胆固醇的增加的图。在给药后的不同时间,测量血浆总胆固醇水平。减去基线值,以测定胆固醇水平的增加。基线值范围为0.59-0.77g/L。每组3只动物。在给药后30-34小时之前,所述值已经恢复到基线或低于基线的值。

[0031] 图10B是以0(正方形)、10(三角形)、20(圆形)或30(菱形) mg/kg的剂量将肽16/脂复合物(所述脂是重量比为1:1.2125:1.2125:0.075的鞘磷脂、DPPC和DPPG,且肽:脂重量比是1:2.5)输注进禁食的兔以后,血浆游离胆固醇的增加的图。在给药后的不同时间,测量血浆游离胆固醇水平。减去基线值,以测定胆固醇水平的增加。基线值范围为0.21-0.27 g/L。每组3只动物。在给药后30-34小时之前,所述值已经恢复到基线或低于基线的值。

[0032] 图10C是以0(正方形)、10(三角形)、20(圆形)或30(菱形) mg/kg的剂量将肽16/脂复合物(所述脂是重量比为1:1.2125:1.2125:0.075的鞘磷脂、DPPC和DPPG,且肽:脂重量比是1:2.5)输注进禁食的兔以后,血浆酯化胆固醇的增加的图。在给药后的不同时间,测量血浆酯化胆固醇水平。减去基线值,以测定胆固醇水平的增加。基线值范围为0.39-0.52 g/L。每组3只动物。在给药后30-34小时之前,所述值已经恢复到基线或低于基线的值。

[0033] 图11A是以0(正方形)、10(三角形)、20(圆形)或30(菱形) mg/kg的剂量将肽16/脂复合物(所述脂是重量比为1:1.2125:1.2125:0.075的鞘磷脂、DPPC和DPPG,且肽:脂重量比是1:2.5)输注进禁食的兔以后,血浆HDL总胆固醇的增加的图。在给药后的不同时间,测量血浆HDL总胆固醇。减去基线值,以测定胆固醇水平的增加。基线HDL总胆固醇范围为0.33-0.38 g/L。每组3只动物。在给药后30-34小时之前,所述值已经恢复到基线或低于基线的值。

[0034] 图11B是以0(正方形)、10(三角形)、20(圆形)或30(菱形) mg/kg的剂量将肽16/脂复合物(所述脂是重量比为1:1.2125:1.2125:0.075的鞘磷脂、DPPC和DPPG,且肽:脂重量比是1:2.5)输注进禁食的兔以后,血浆HDL游离胆固醇的增加的图。在给药后的不同时间,测量血浆HDL游离胆固醇。减去基线值,以测定胆固醇水平的增加。基线HDL游离胆固醇范围为0.11-0.13 g/L。每组3只动物。在给药后30-34小时之前,所述值已经恢复到基线或低于基线的值。

[0035] 图11C是以0(正方形)、10(三角形)、20(圆形)或30(菱形) mg/kg的剂量将肽16/脂复合物(所述脂是重量比为1:1.2125:1.2125:0.075的鞘磷脂、DPPC和DPPG,且肽:脂重量比是1:2.5)输注进禁食的兔以后,血浆LDL总胆固醇的增加的图。在给药后的不同时间,测量血浆LDL总胆固醇。减去基线值,以测定胆固醇水平的增加。基线LDL总胆固醇范围为0.17-0.33 g/L。每组3只动物。在给药后30-34小时之前,所述值已经恢复到基线或低于基线的值。

[0036] 图 11D 是以 0（正方形）、10（三角形）、20（圆形）或 30（菱形）mg/kg 的剂量将肽 16/ 脂复合物（所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG，且肽：脂重量比是 1:2.5）输注进禁食的兔以后，血浆 LDL 游离胆固醇的增加的图。在给药后的不同时间，测量血浆 LDL 游离胆固醇。减去基线值，以测定胆固醇水平的增加。基线 LDL 游离胆固醇范围为 0.06–0.11 g/L。每组 3 只动物。在给药后 30–34 小时之前，所述值已经恢复到基线或低于基线的值。

[0037] 图 11E 是以 0（正方形）、10（三角形）、20（圆形）或 30（菱形）mg/kg 的剂量将肽 16/ 脂复合物（所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG，且肽：脂重量比是 1:2.5）输注进禁食的兔以后，血浆 VLDL 总胆固醇的增加的图。在给药后的不同时间，测量血浆 VLDL 总胆固醇。减去基线值，以测定胆固醇水平的增加。基线 VLDL 总胆固醇范围为 0.04–0.11 g/L。每组 3 只动物。在给药后 30–34 小时之前，所述值已经恢复到基线或低于基线的值。

[0038] 图 11F 是以 0（正方形）、10（三角形）、20（圆形）或 30（菱形）mg/kg 的剂量将肽 16/ 脂复合物（所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG，且肽：脂重量比是 1:2.5）输注进禁食的兔以后，血浆 VLDL 游离胆固醇的增加的图。在给药后的不同时间，测量血浆 VLDL 游离胆固醇。减去基线值，以测定胆固醇水平的增加。基线 VLDL 游离胆固醇范围为 0.02–0.04 g/L。每组 3 只动物。在给药后 30–34 小时之前，所述值已经恢复到基线或低于基线的值。

[0039] 图 12 是以 0（正方形）、10（三角形）、20（圆形）或 30（菱形）mg/kg 的剂量将肽 16/ 脂复合物（所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG，且肽：脂重量比是 1:2.5）输注进禁食的兔以后，血浆甘油三酯水平的增加的图。在给药后的不同时间，测量血浆甘油三酯水平。减去基线值（对于 4 组，范围是 0.40–0.80 g/L），以测定血浆甘油三酯水平的增加。每组 3 只动物。

[0040] 图 13 是以 0（正方形）、2.5（三角形）、5（圆形）或 10（菱形）mg/kg 的剂量将肽 16/ 脂复合物（所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG，且肽：脂重量比是 1:2.5）输注进禁食的兔以后，血浆 HDL 游离胆固醇水平的增加的图。在基线时和在开始输注后 5、20、40、60、90 和 120 分钟，测量血浆 HDL 游离胆固醇水平。减去基线值，以测定血浆 HDL 游离胆固醇水平的增加。每组 4 只动物。

[0041] 图 14A 是在基线（黑线）时和在输注 2.5 mg/kg 的肽 16/ 脂复合物（所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG，且肽：脂重量比是 1:2.5）以后 20 min 时，HPLC 凝胶渗透色谱洗脱图。在 Y- 轴上显示了从 HPLC 凝胶渗透色谱法洗脱的脂蛋白级分的在线（inline）游离胆固醇测定的吸光度。从左向右的峰对应着 VLDL、LDL 和 HDL 级分。

[0042] 图 14B 是在基线（黑线）时和在输注 5.0 mg/kg 的肽 16/ 脂复合物（所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG，且肽：脂重量比是 1:2.5）以后 20 min 时，HPLC 凝胶渗透色谱洗脱图。在 Y- 轴上显示了从 HPLC 凝胶渗透色谱法洗脱的脂蛋白级分的在线游离胆固醇测定的吸光度。从左向右的峰对应着 VLDL、LDL 和 HDL 级分。

[0043] 图 15 是在以 20 mg/kg 的剂量、以 1 mL/min（三角形）或 0.2 mL/min（菱形）的速率给禁食的兔输注肽 16/ 脂复合物（所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘

磷脂、DPPC 和 DPPG,且肽:脂重量比是 1:2.5)以后,血浆 HDL 游离胆固醇水平的增加的图。在给药后的不同时间,测量血浆 HDL 游离胆固醇水平。减去基线值,以测定血浆 HDL 游离胆固醇水平的增加。每个肽 16/脂复合物治疗组存在 4 只动物,而每个媒介物治疗组存在 2 只动物。

[0044] 图 16 图释了在第 0 天第一次施用肽 16/脂复合物(所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG,且肽:脂重量比是 1:2.5)以后,雄性和雌性大鼠中的肽 16(上图)、游离胆固醇(中图)和磷脂(下图)的动力学曲线图。血浆中肽 16 和磷脂水平随时间的降低指示肽 16/脂复合物的清除。显示了游离胆固醇的动力学。每个数据点代表平均值  $\pm$  SD (N=3 只大鼠/组)。

[0045] 图 17 图释了在第 26 天多剂量施用肽 16/脂复合物(所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG,且肽:脂重量比是 1:2.5)以后,雄性和雌性大鼠中的肽 16(上图)、游离胆固醇(中图)和磷脂(下图)的动力学曲线图。这些动物每 2 天接受肽 16/脂复合物,持续 4 周。血浆中肽 16 和磷脂水平随时间的降低指示肽 16/脂复合物的清除。显示了游离胆固醇的动力学。每个数据点代表平均值  $\pm$  SD (N=3 只大鼠/组)。

[0046] 图 18 图释了在第 0 天第一次施用肽 16/脂复合物(所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG,且肽:脂重量比是 1:2.5)以后,雄性和雌性食蟹猴中的肽 16(上图)、游离胆固醇(中图)和磷脂(下图)的动力学曲线图。血浆中肽 16 和磷脂水平随时间的降低指示肽 16/脂复合物的清除。显示了游离胆固醇的动力学。每个数据点代表平均值  $\pm$  SD (N=3 只猴/组)。

[0047] 图 19 解释了在第 26 天多剂量施用肽 16/脂复合物(所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG,且肽:脂重量比是 1:2.5)以后,雄性和雌性食蟹猴中的肽 16(上图)、游离胆固醇(中图)和磷脂(下图)的动力学曲线图。这些动物每 2 天接受肽 16/脂复合物,持续 4 周。血浆中肽 16 和磷脂水平随时间的降低,指示肽 16/脂复合物的清除。显示了游离胆固醇的动力学。每个数据点代表平均值  $\pm$  SD (N=3 只猴/组)。

[0048] 图 20A 是在用制剂 A、B 或 C 治疗以后,C57B1/6J 小鼠中的血浆总胆固醇相对于给药前值的增加百分比的图。按顺序在不同的时间点,对 6 只动物/组取样。

[0049] 图 20B 是在用制剂 A、B 或 C 治疗以后,C57B1/6J 小鼠中的血浆总胆固醇的增加的图。按顺序在不同的时间点,对 6 只动物/组取样。

[0050] 图 21A 是在用制剂 A、B 或 C 治疗以后,C57B1/6J 小鼠中的血浆酯化胆固醇相对于给药前值的增加百分比的图。按顺序在不同的时间点,对 6 只动物/组取样。

[0051] 图 21B 是在用制剂 A、B 或 C 治疗以后,C57B1/6J 小鼠中的血浆酯化胆固醇的增加的图。按顺序在不同的时间点,对 6 只动物/组取样。

## 具体实施方式

### [0052] I. 定义

当在数字或数字范围前面且紧邻时,“约”是指,该数字或数字范围  $\pm 10\%$ 。例如,“约 1:1”是指 0.9:1 至 1.1:1 的范围。

[0053] 除非另有定义,本文使用的“烷基”表示任选地取代的饱和的支链的、直链的或环状的烃基。典型的烷基是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,其包括、但不限于:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等。在有些实施方案中,所述烷基是(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基。除非另有说明,所述烷基是未取代的。

[0054] 除非另有定义,本文使用的“烯基”表示不饱和的支链的、直链的或环状的具有一个或多个碳-碳双键的非芳族烃基。所述一个或多个双键可以是顺式或反式构象。典型的烯基包括、但不限于:乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、叔丁烯基、戊烯基、己烯基等。在有些实施方案中,所述烯基是(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基。

[0055] 除非另有定义,本文使用的“炔基”表示不饱和的支链的或直链的具有至少一个碳-碳三键的烃基。典型的炔基包括、但不限于:乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、戊炔基、己炔基等。在有些实施方案中,所述炔基是(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基。

[0056] 除非另有定义,本文使用的“芳基”表示任选地取代的芳族环系统,其中在环内的每个原子是C、O、N或S,因而包括杂环的芳族环。典型的芳基包括、但不限于:苄基、苯基、萘基、蒽基、呋喃、咪唑、吡唑、吡啶、吡咯、异喹啉、异噻唑、异噁唑、吡喃、吡嗪、吡啶、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯嗪、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、噻唑和噻吩。在有些实施方案中,所述芳基是(C<sub>5</sub>-C<sub>26</sub>芳基)。在有些实施方案中,杂芳基是5-20元杂芳基。在其它实施方案中,杂芳基是5-10元杂芳基。除非另有说明,芳基是未取代的。

[0057] 除非另有定义,本文使用的“芳烷基”表示被芳基取代的烷基。

[0058] 除非另有定义,本文使用的“取代的烷基或芳基”表示这样的烷基或芳基,其中它的氢原子中的一个或多个被其它取代基替换。典型的取代基包括-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、卤素、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>和-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,其中每个R<sup>a</sup>独立地是氢、烷基或芳基。

[0059] 除非另有定义,本文使用的“亲水面”表示具有总净亲水性状的螺旋面。

[0060] 除非另有定义,本文使用的“疏水面”表示具有总净疏水性状的肽面。

[0061] 如本文所使用的,当表示ApoA-I模拟物时,在R<sup>1</sup>是氨基保护基的情况下,末端-NH<sub>2</sub>基团的数目是0,在R<sup>1</sup>是H的情况下,末端-NH<sub>2</sub>基团的数目是1。

[0062] 如本文所使用的,当表示ApoA-I模拟物时,在R<sup>2</sup>是羧基保护基的情况下,末端-COOH基团的数目是0,在R<sup>2</sup>是OH的情况下,末端-COOH基团的数目是1。

[0063] 除非另有定义,本文使用的“哺乳动物”表示人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人灵长类动物(诸如猴、黑猩猩或狒狒)。在一个实施方案中,所述哺乳动物是人。

[0064] 当与ApoA-I模拟物联合使用时,“有效量”是可以有效地治疗或预防病症的量。

[0065] 本文使用的“HDL游离胆固醇”是指在血清中的HDL颗粒所含有的具有游离羟基的胆固醇(“游离胆固醇”)的量。HDL颗粒可以由ApoA-I模拟物/脂复合物形成。

[0066] 本文使用的“HDL总胆固醇”是指游离胆固醇的量+在血清中的HDL颗粒所含有的具有已经被酯化的羟基的胆固醇(“酯化胆固醇”)的量。HDL颗粒可以由ApoA-I模拟物/脂复合物形成。

[0067] 除非另有定义,本文使用的“氨基酸残基”包括遗传编码的氨基酸残基和非遗传编码的氨基酸残基。

[0068] 本文使用的遗传编码的氨基酸残基的缩写如下面表1所示。

[0069] 表 1

氨基酸	单字母缩写	三字母缩写
丙氨酸	A	Ala
精氨酸	R	Arg
天冬酰胺	N	Asn
天冬氨酸	D	Asp
半胱氨酸	C	Cys
谷氨酰胺	Q	Gln
谷氨酸	E	Glu
甘氨酸	G	Gly
组氨酸	H	His
异亮氨酸	I	Ile
亮氨酸	L	Leu
赖氨酸	K	Lys
甲硫氨酸	M	Met
苯丙氨酸	F	Phe
脯氨酸	P	Pro
丝氨酸	S	Ser
苏氨酸	T	Thr
色氨酸	W	Trp
酪氨酸	Y	Tyr
缬氨酸	V	Val

[0070] 非遗传编码的氨基酸残基包括、但不限于： $\beta$ -丙氨酸 ( $\beta$ -Ala)；2,3-二氨基丙酸 (Dpr)；3-哌啶甲酸 (Nip)；2-哌啶甲酸 (Pip)；鸟氨酸 (Orn)；瓜氨酸 (Cit)；叔丁基丙氨酸 (t-BuA)；2-叔丁基甘氨酸 (t-BuG)；N-甲基异亮氨酸 (MeIle)；苯基甘氨酸 (PhG)；环己基丙氨酸 (ChA)；正亮氨酸 (Nle)；萘基丙氨酸 (NaI)；4-氯苯丙氨酸 (Phe(4-Cl))；2-氟苯丙氨酸 (Phe(2-F))；3-氟苯丙氨酸 (Phe(3-F))；4-氟苯丙氨酸 (Phe(4-F))；青霉胺 (Pen)；1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸 (Tic)； $\beta$ -2-噻吩基丙氨酸 (Thi)；甲硫氨酸亚砷 (MSO)；高精氨酸 (hArg)；N-乙酰基赖氨酸 (AcLys)；2,4-二氨基丁酸 (Dbu)；2,3-二氨基丁酸 (Dab)；对氨基苯丙氨酸 (Phe (pNH<sub>2</sub>))；N-甲基缬氨酸



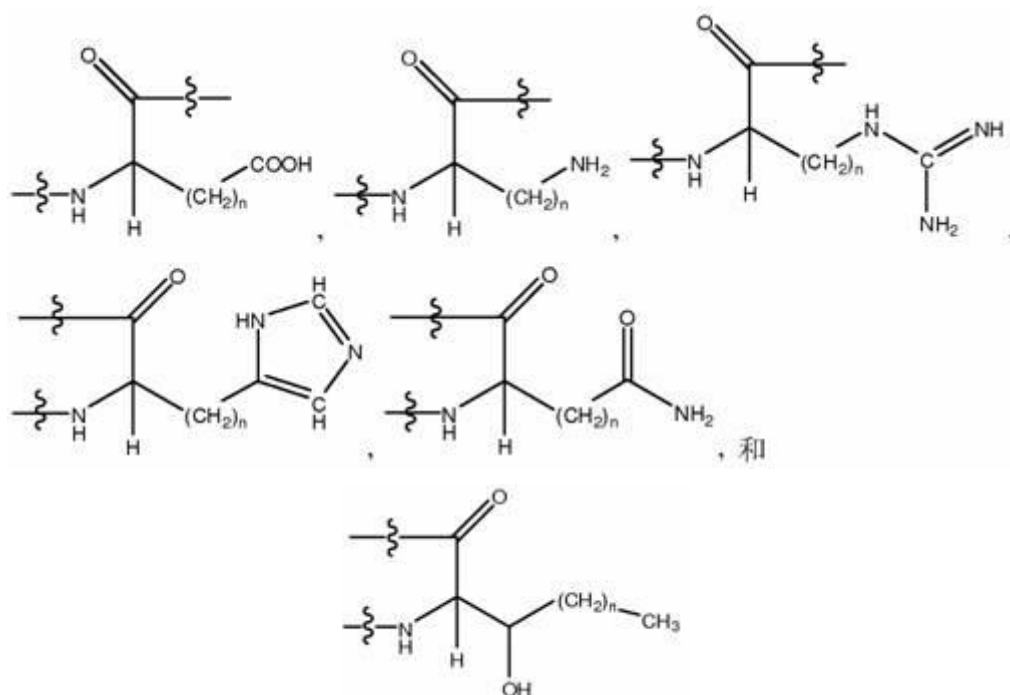
(MeVal) ;高半胱氨酸 (hCys), 高苯丙氨酸 (hPhe) ;高丝氨酸 (hSer) ;羟脯氨酸 (Hyp) ;高脯氨酸 (hPro) ;和前述每一种的对应的 D- 对映异构体,例如, D-  $\beta$ -Ala、D-Dpr、D-Nip、D-Orn、D-Cit、D-t-BuA、D-t-BuG、D-MeIle、D-PhG、D-ChA、D-Nle、D-Nal、D-Phe(4-Cl)、D-Phe(2-F)、D-Phe(3-F)、D-Phe(4-F)、D-Pen、D-Tic、D-TM、D-MSO、D-hArg、D-AcLys、D-Dbu、D-Dab、D-Phe(pNH<sub>2</sub>)、D-MeVal、D-hCys、D-hPhe、D-hSer、D-Hyp 和 D-hPro。其它非遗传编码的氨基酸残基包括:3- 氨基丙酸;4- 氨基丁酸;4- 哌啶甲酸 (Inp) ;氮杂-2- 哌啶甲酸 (azPip) ;氮杂-脯氨酸 (azPro) ; $\alpha$ - 氨基异丁酸 (Aib) ; $\epsilon$ - 氨基己酸 (Aha) ; $\delta$ - 氨基戊酸 (Ava) ;N- 甲基甘氨酸 (MeGly)。

[0071] 当表示氨基酸残基时,本文使用的“手性”是指具有至少一个手性中心的氨基酸残基。在一个实施方案中,所述手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基。L- 氨基酸残基的实例包括,但不限于:Ala、Arg、Asn、Asp、Cys、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、 $\beta$ -Ala、Dpr、Nip、Orn、Cit、t-BuA、t-BuG、MeIle、PhG、ChA、Nle、Nal、Phe(4-Cl)、Phe(2-F)、Phe(3-F)、Phe(4-F)、Pen、Tic、Thi、MSO、hArg、AcLys、Dbu、Dab、Phe(pNH<sub>2</sub>)、MeVal、hCys、hPhe、hSer、Hyp 和 hPro。在一个实施方案中,所述手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基。D- 氨基酸残基的实例包括,但不限于:D-Ala、D-Arg、D-Asn、D-Asp、D-Cys、D-Gln、D-Glu、D-His、D-Ile、D-Leu、D-Lys、D-Met、D-Phe、D-Pro、D-Ser、D-Thr、D-Trp、D-Tyr、D-Val、D- $\beta$ -Ala、D-Dpr、D-Nip、D-Pip、D-Orn、D-Cit、D-t-BuA、D-t-BuG、D-MeIle、D-PhG、D-ChA、D-Nle、D-Nal、D-Phe(4-Cl)、D-Phe(2-F)、D-Phe(3-F)、D-Phe(4-F)、D-Pen、D-Tic、D-Thi、D-MSO、D-hArg、D-AcLys、D-Dbu、D-Dab、D-Phe(pNH<sub>2</sub>)、D-MeVal、D-hCys、D-hPhe、D-hSer、D-Hyp 和 D-hPro。

[0072] 当表示氨基酸残基时,本文使用的“非手性”是指不具有手性中心的氨基酸残基。非手性氨基酸残基的实例包括,但不限于:Gly、Inp、Aib、Aha、Ava、MeGly、azPip 和 azPro。

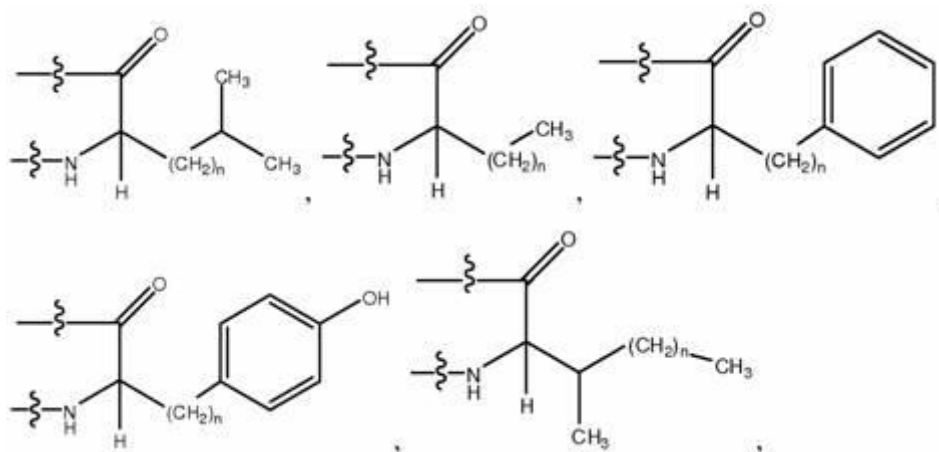
[0073] 除非另有定义,本文使用的“脂族氨基酸残基”表示具有脂族烃侧链的氨基酸残基。脂族氨基酸残基包括,但不限于:Ala (A)、Val (V)、Leu (L)、Ile (I)、Pro (P)、azPro、Pip、azPip、 $\beta$ -Ala、Aib、t-BuA、t-BuG、MeIle、ChA、Nle、MeVal、Inp、Nip、hPro、D-Ala、D-Val、D-Leu、D-Ile、D-Pro、D- $\beta$ -Ala、D-t-BuA、D-t-BuG、D-MeIle、D-Nle、D-MeVal、D-Nip、D-Pip、D-ChA 和 D-hPro。在一个实施方案中,所述脂族氨基酸残基是 L- 氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述脂族氨基酸残基是 D- 氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述脂族氨基酸残基是非手性氨基酸残基。

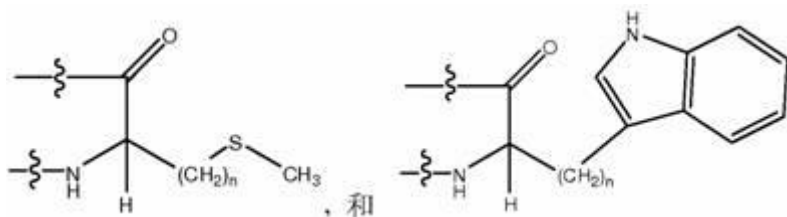
[0074] 除非另有定义,本文使用的“亲水氨基酸残基”表示,根据 Eisenberg 等人, 1984, J. Mol. Biol. 179:125-142 的标准化的共有疏水性量级,表现出小于 0 的疏水性的氨基酸残基。亲水氨基酸残基包括,但不限于:Pro (P)、Gly (G)、Thr (T)、Ser (S)、His (H)、Glu (E)、Asn (N)、Gln (Q)、Asp (D)、Lys (K)、Arg (R)、Dpr、Orn、Cit、Pen、MSO、hArg、AcLys、Dbu、Dab、Phe(p-NH<sub>2</sub>)、hCys、hSer、Hyp、D-Pro、D-Thr、D-Ser、D-His、D-Glu、D-Asn、D-Gln、D-Asp、D-Lys、D-Arg、D-Dpr、D-Orn、D-Cit、D-Pen、D-MSO、D-hArg、D-AcLys、D-Dbu、D-Dab、D-Phe(p-NH<sub>2</sub>)、D-hCys、D-hSer 和 D-Hyp。其它亲水氨基酸残基包括,但不限于:具有下式的 C<sub>1-4</sub>侧链类似物:



其中n是1-4的整数。在一个实施方案中,所述亲水氨基酸残基是L-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述亲水氨基酸残基是D-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述亲水氨基酸残基是非手性氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述亲水氨基酸残基是酸性L-氨基酸残基、酸性D-氨基酸残基或酸性非手性氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述亲水氨基酸残基是碱性L-氨基酸残基、碱性D-氨基酸残基或碱性非手性氨基酸残基。

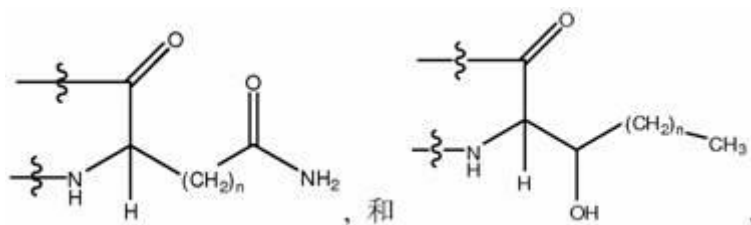
[0075] 除非另有定义,本文使用的“疏水氨基酸残基”表示,根据 Eisenberg, 1984, J. Mol. Biol. 179:125-142 的标准化的共有疏水性量级,表现出大于 0 的疏水性的氨基酸残基。疏水氨基酸残基包括、但不限于:Ile (I)、Phe (F)、Val (V)、Leu (L)、Trp (W)、Met (M)、Ala (A)、Gly (G)、Tyr (Y)、 $\beta$ -Ala、Nip、t-BuA、t-BuG、MeIle、PhG、ChA、Nle、Nal、Phe(4-Cl)、Phe(2-F)、Phe(3-F)、Phe(4-F)、Tic、Thi、MeVal、hPhe、hPro、3-氨基丙酸、4-氨基丁酸、Inp、Aib、Aha、Ava、MeGly、D-Pro、D-Ile、D-Phe、D-Val、D-Leu、D-Trp、D-Met、D-Ala、D-Tyr、D- $\beta$ -Ala、D-Nip、D-t-BuA、D-t-BuG、D-MeIle、D-PhG、D-ChA、D-Nle、D-Nal、D-Phe(4-Cl)、D-Phe(2-F)、D-Phe(3-F)、D-Phe(4-F)、D-Tic、D-Thi、D-MeVal、D-hPhe 和 D-hPro。其它疏水氨基酸包括、但不限于:具有下式的  $C_{1-4}$ 侧链类似物:





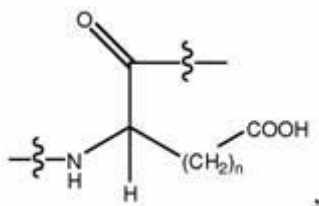
其中  $n$  是 1-4 的整数。在一个实施方案中,所述疏水氨基酸残基是 L-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述疏水氨基酸残基是 D-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述疏水氨基酸残基是非手性氨基酸残基。

[0076] 除非另有定义,本文使用的“极性氨基酸残基”表示这样的亲水氨基酸残基,其具有在生理 pH 时不带电荷的侧链,但是其具有至少一个这样的键,其中被 2 个原子共享的电子对更靠近所述原子之一。极性氨基酸残基包括、但不限于:Asn (N)、Gln (Q)、Ser (S)、Thr (T)、Cit、Pen、MSO、AcLys、hCys、hSer、Hyp、D-Asn、D-Gln、D-Ser、D-Thr、D-Cit、D-Pen、D-MSO、D-AcLys、D-hCys、D-hSer 和 D-Hyp。其它极性氨基酸包括、但不限于:具有下式的  $C_{1-4}$  侧链类似物:



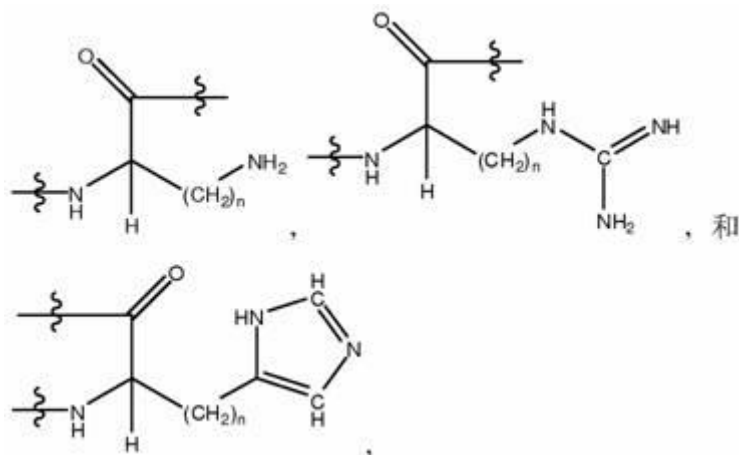
其中  $n$  是 1-4 的整数。在一个实施方案中,所述极性氨基酸残基是 L-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述极性氨基酸残基是 D-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述极性氨基酸残基是非手性氨基酸残基。

[0077] 除非另有定义,本文使用的“酸性氨基酸残基”表示具有小于 7 的侧链  $pK$  值的亲水氨基酸残基。酸性氨基酸残基通常具有在生理 pH 时带负电荷的侧链(由于氢离子丢失)。酸性氨基酸残基包括、但不限于:Glu (E)、Asp (D)、D-Glu 和 D-Asp。其它酸性氨基酸包括、但不限于:具有下式的  $C_{1-4}$  侧链类似物:



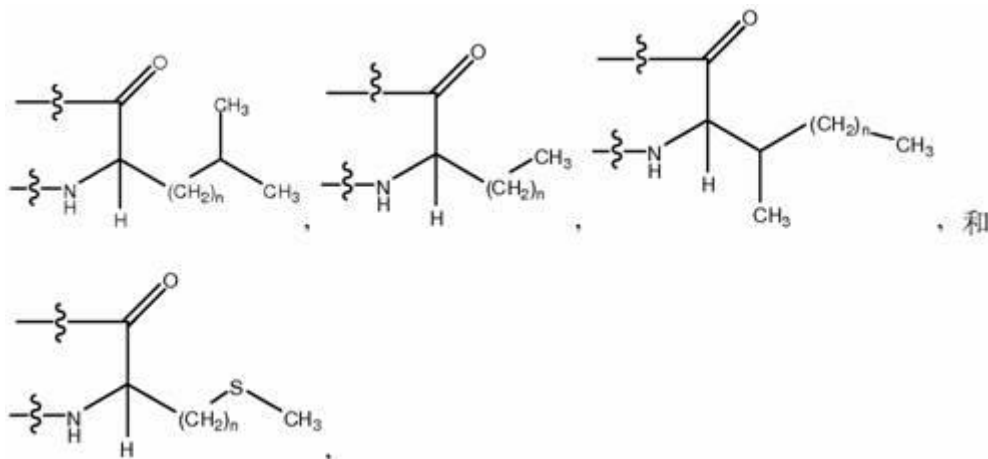
其中  $n$  是 1-4 的整数。在一个实施方案中,所述酸性氨基酸残基是 L-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述酸性氨基酸残基是 D-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述酸性氨基酸残基是非手性氨基酸残基。

[0078] 除非另有定义,本文使用的“碱性氨基酸残基”表示具有大于 7 的侧链  $pK$  值的亲水氨基酸残基。碱性氨基酸残基通常具有在生理 pH 时带正电荷的侧链(由于与水合氢离子结合)。碱性氨基酸残基包括、但不限于:His (H)、Arg (R)、Lys (K)、Dpr、Orn、hArg、Dbu、Dab、Phe( $p-NH_2$ )、D-His、D-Arg、D-Lys、D-Dpr、D-Orn、D-hArg、D-Dbu、D-Dab 和 D-Phe( $p-NH_2$ )。其它碱性氨基酸残基包括、但不限于:具有下式的  $C_{1-4}$  侧链类似物:



其中  $n$  是 1-4 的整数。在一个实施方案中,所述碱性氨基酸残基是 L-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述碱性氨基酸残基是 D-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述碱性氨基酸残基是非手性氨基酸残基。

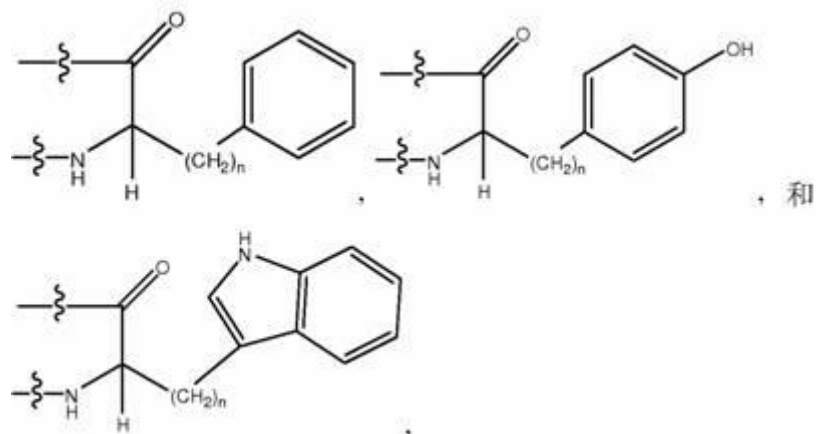
[0079] 除非另有定义,本文使用的“非极性氨基酸残基”表示这样的疏水氨基酸残基,其具有在生理 pH 时不带电荷的侧链,且其具有这样的键,其中被 2 个原子共享的电子对基本上同样地靠近 2 个原子中的每一个(即,侧链不是极性的)。非极性氨基酸残基包括、但不限于:Leu (L)、Val (V)、Ile (I)、Met (M)、Gly (G)、Ala (A)、Pro (P)、azPro、Pip、azPip、 $\beta$ -Ala、Nip、t-BuG、MeIle、ChA、Nle、MeVal、hPro、3-氨基丙酸、4-氨基丁酸、Inp、Aib、Aha、Ava、MeGly、D-Leu、D-Val、D-Ile、D-Met、D-Ala、D-Pro、D- $\beta$ -Ala、D-Inp、D-t-BuG、D-MeIle、D-ChA、D-Nle、D-MeVal、D-Nip、D-Pip 和 D-hPro。其它非极性氨基酸残基包括、但不限于:具有下式的  $C_{1-4}$  侧链类似物:



其中  $n$  是 1-4 的整数。在一个实施方案中,所述非极性氨基酸残基是 L-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述非极性氨基酸残基是 D-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述非极性氨基酸残基是非手性氨基酸残基。

[0080] 除非另有定义,本文使用的“芳族氨基酸残基”表示这样的疏水氨基酸残基,其具有含有至少一个芳族或杂芳族环的侧链。所述芳族或杂芳族环可以含有一个或多个取代基,诸如 -OH、-SH、-CN、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-NO、-NH<sub>2</sub>、-NHR、-NRR、-C(O)R、-C(O)OH、-C(O)OR、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NHR、-C(O)NRR, 其中每个 R 独立地是 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、取代的 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、5-26 元芳基和取代的 5-26 元芳基。芳族氨基酸残基包括、但不限于:Phe (F)、Tyr (Y)、Trp

(W)、PhG、NaI、Phe(4-Cl)、Phe(2-F)、Phe(3-F)、Phe(4-F)、Tic、Thi、hPhe、D-Phe、D-Tyr 和 D-Trp、D-PhG、D-NaI、D-Phe(4-Cl)、D-Phe(2-F)、D-Phe(3-F)、D-Phe(4-F)、D-Tic、D-Thi 和 D-hPhe。其它芳族氨基酸残基包括、但不限于：具有下式的  $C_{1-4}$  侧链类似物：



其中  $n$  是 1-4 的整数。在一个实施方案中,所述芳族氨基酸残基是 L-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述芳族氨基酸残基是 D-氨基酸残基。在另一个实施方案中,所述芳族氨基酸残基是非手性氨基酸残基。

[0081] 在下表中总结了根据上面定义的分类对遗传编码的和非遗传编码的氨基酸残基的分类。应当理解,下表仅为了例证目的而包括,不构成在本文所述的 ApoA-I 模拟物中可以使用的氨基酸残基的穷尽列表。基于它们的观察到的物理和化学性质,考虑本文提供的定义,可以容易地对在本文中没有特别公开的其它氨基酸残基分类。在下面的表 2 中,包括了一些氨基酸残基的分类。

[0082] 表 2

一些氨基酸残基的分类		
分类	遗传编码的	非遗传编码的
疏水		
芳族	F, Y, W	PhG, NaI, Thi, Tic, Phe(4-Cl), Phe(2-F), Phe(3-F), Phe(4-F), hPhe
非极性	L, V, I, M, G, A, P	$\beta$ -Ala, t-BuA, t-BuG, Melle, Nle, MeVal, ChA, MeGly, Aib, Nip, hPro, 3-氨基丙酸, 4-氨基丁酸, Inp, Aha, Ava, MeGly, azPro, Pip, azPip

脂肪族	A, V, L, I, P	$\beta$ -Ala, Aib, t-BuA, t-BuG, Melle, ChA, Nle, MeVal, Nip, hPro, Inp, azPro, Pip, azPip
亲水		
酸性	D, E	
碱性	H, K, R	Dpr, Orn, hArg, Phe(p-NH <sub>2</sub> ), Dbu, Dab, hArg
极性	C, Q, N, S, T	Cit, Pen, AcLys, MSO, bAla, hSer, hCys, hSer, Hyp
破坏螺旋	P, G	MeGly, L-氨基酸（在D-肽中），D-Pro和其他D-氨基酸（在L-肽中），

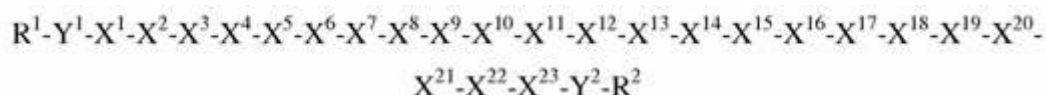
[0083] 本领域技术人员会意识到，上文定义的分类并不互相排斥。因此，具有显示出两种或更多种物理-化学性质的侧链的氨基酸残基可被包括在多个分类内。例如，侧链含有芳族部分，而该芳族部分又被极性取代基进一步取代的氨基酸，诸如 Tyr (Y) 或它的对应的D-对映异构体，可以显示出芳族疏水的性质和极性或亲水的性质，因此可以被包括在芳族和极性分类内。任何氨基酸残基的适当分类，对本领域技术人员而言都是显而易见的，尤其是考虑到本文提供的公开内容。

[0084] 另外，氨基酸残基 Cys (C) 或它的对应的D-对映异构体可以与其它 Cys (C) 残基或它们的对应D-对映异构体或与其它含有硫烷基的氨基酸形成二硫键。Cys (C) 残基（和具有含有-SH的侧链的其它氨基酸）以还原的游离-SH或氧化的二硫键形式在肽中存在的能力，会影响Cys (C) 残基或它们的对应D-对映异构体是否为肽贡献净的疏水或亲水性状。尽管根据 Eisenberg 的标准化的共有量级 (Eisenberg, 1984, 同上)，Cys (C) 或它的对应的D-对映异构体会表现出 0.29 的疏水性，应当理解，为了本发明的目的，Cys (C) 和它的对应的D-对映异构体被归类为极性亲水氨基酸，尽管存在上面定义的一般分类。

## [0085] II. ApoA-I模拟物

### A. 式 I 的肽

在一个实施方案中，本发明提供了具有下式 I 的 15 至 29 个残基的肽：



式 I

及其药学上可接受的盐，其中：

X<sup>1</sup>不存在，或是非手性的、D-或L-碱性氨基酸残基；

X<sup>2</sup>是非手性的、D-或L-碱性氨基酸残基；

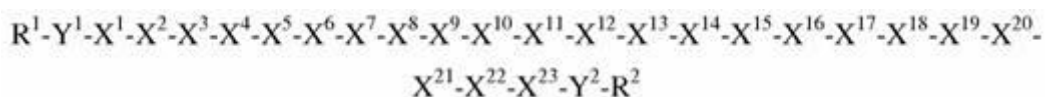
X<sup>3</sup>是非手性的、D-或L-脂族氨基酸残基；

$X^4$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；  
 $X^5$  是 Gln、Asn、D-Gln、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；  
 $X^6$  是 Gln、Asn、D-Gln、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；  
 $X^7$  是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基；  
 $X^8$  是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基；  
 $X^9$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；  
 $X^{10}$  是 Leu、Trp、Gly、Nal、D-Leu、D-Trp 或 D-Nal；  
 $X^{11}$  是 Gly 或非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基；  
 $X^{12}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；  
 $X^{13}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；  
 $X^{14}$  是 Leu、Trp、Gly、D-Leu 或 D-Trp；  
 $X^{15}$  是 Leu、Gly 或 D-Leu；  
 $X^{16}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；  
 $X^{17}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；  
 $X^{18}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe；  
 $X^{19}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe；  
 $X^{20}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基；  
 $X^{21}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe；  
 $X^{22}$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基；且  
 $X^{23}$  是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip；  
 $Y^1$  不存在，或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列；  
 $Y^2$  不存在，或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列；  
 $R^1$  是 H 或氨基保护基；  
 $R^2$  是 OH 或羧基保护基；  
 其中 0-8 个残基  $X^2$ - $X^{22}$  不存在；且

其中：

- 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基；
- 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基；
- 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基，例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基；或
- 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基，例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0086] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有下式 I 的 22 至 29 个残基的肽：



式 I

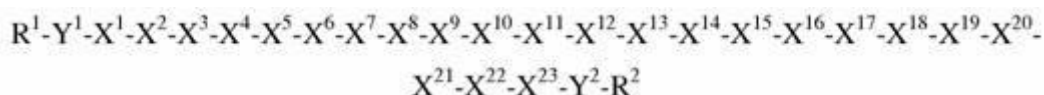
及其药学上可接受的盐，其中：

$X^1$  不存在，或是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；  
 $X^2$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；

$X^3$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基；  
 $X^4$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；  
 $X^5$  是 Gln、Asn、D-Gln、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；  
 $X^6$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；  
 $X^7$  是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基；  
 $X^8$  是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基；  
 $X^9$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；  
 $X^{10}$  是 Leu、Trp、Gly、Nal、D-Leu、D-Trp 或 D-Nal；  
 $X^{11}$  是 Gly 或非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基；  
 $X^{12}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；  
 $X^{13}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；  
 $X^{14}$  是 Leu、Trp、Gly、D-Leu 或 D-Trp；  
 $X^{15}$  是 Leu、Gly 或 D-Leu；  
 $X^{16}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基；  
 $X^{17}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；  
 $X^{18}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe；  
 $X^{19}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe；  
 $X^{20}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基；  
 $X^{21}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe；  
 $X^{22}$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基；且  
 $X^{23}$  是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip；  
 $Y^1$  不存在，或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列；  
 $Y^2$  不存在，或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列；  
 $R^1$  是 H 或氨基保护基；  
 $R^2$  是 OH 或羧基保护基；  
 其中：

- a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基；
- b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基；
- c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基，例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基；或
- d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基，例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0087] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有具有下式 I 的 15 至 21 残基肽：



式 I

及其药学上可接受的盐，其中：

$X^1$  不存在，或是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；



$X^2$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基 ;  
 $X^3$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基 ;  
 $X^4$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基 ;  
 $X^5$  是 Gln、Asn、D-Gln、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基 ;  
 $X^6$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基 ;  
 $X^7$  是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基 ;  
 $X^8$  是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基 ;  
 $X^9$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基 ;  
 $X^{10}$  是 Leu、Trp、Gly、Nal、D-Leu、D-Trp 或 D-Nal ;  
 $X^{11}$  是 Gly 或非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基 ;  
 $X^{12}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基 ;  
 $X^{13}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基 ;  
 $X^{14}$  是 Leu、Trp、Gly、D-Leu 或 D-Trp ;  
 $X^{15}$  是 Leu、Gly 或 D-Leu ;  
 $X^{16}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基 ;  
 $X^{17}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基 ;  
 $X^{18}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe ;  
 $X^{19}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe ;  
 $X^{20}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基 ;  
 $X^{21}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe ;  
 $X^{22}$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基 ; 且  
 $X^{23}$  是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip ;  
 $Y^1$  不存在, 或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列 ;  
 $Y$  不存在, 或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列 ;  
 $R^1$  是 H 或氨基保护基 ;  
 $R^2$  是 OH 或羧基保护基 ;  
其中 1-8 个残基  $X^2$ - $X^{22}$  不存在 ; 且

其中 :

- a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基 ;
- b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基 ;
- c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基, 例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基 ; 或
- d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基, 例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0088] 在另一个实施方案中, 式 I 的肽或其药学上可接受的盐的长度是 22 个氨基酸残基, 且  $X^1$  不存在。

[0089] 下面的实施方案涉及式 I 的 ApoA-I 模拟物, 除非另外指出。

[0090] 在一个实施方案中,  $X^2$  和  $X^4$  均是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn。在另一个实施方案中,  $X^5$  是 Gln、Lys、D-Gln 或 D-Lys。在另一个实施方案中,  $X^9$  是酸性氨基酸残基。在另一个实

施方案中,  $X^{12}$  是 Glu、Asn、Gln、Arg、D-Glu、D-Asn、D-Gln 或 D-Arg。在另一个实施方案中,  $X^{13}$  是 Glu、Asn、Gln、Arg、D-Glu、D-Asn、D-Gln 或 D-Arg。在另一个实施方案中,  $X^{16}$  是酸性氨基酸残基。在另一个实施方案中,  $X^{17}$  是 Arg、Lys、Orn、D-Arg、D-Lys 或 D-Orn。在另一个实施方案中,  $X^{21}$  是 Leu 或 D-Leu。在另一个实施方案中,  $X^{22}$  是 Ala、Val、Leu、D-Ala、D-Val 或 D-Leu。

[0091] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^{13}$  是酸性氨基酸残基、Arg 或 D-Arg;  $X^{14}$  是碱性氨基酸残基、Asn、Glu、D-Asn 或 D-Glu; 且  $X^2$ - $X^{12}$  和  $X^{15}$ - $X^{23}$  如上面在式 I 中所定义。

[0092] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^2$  是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;  $X^3$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^4$  是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;  $X^5$  是 Lys、Orn、Gln、Asn、D-Lys、D-Orn、D-Gln 或 D-Asn;  $X^6$  是 Lys、Orn、Gln、Asn、D-Lys、D-Orn、D-Gln 或 D-Asn;  $X^7$  是 Leu、Gly、Nal、D-Leu 或 D-Nal;  $X^8$  是 Ala、Trp、Gly、Leu、Phe、Nal、D-Ala、D-Trp、D-Leu、D-Phe 或 D-Nal;  $X^9$  是 Asp、Glu、Gln、Lys、D-Asp、D-Glu、D-Gln 或 D-Lys;  $X^{11}$  是 Leu、Gly、D-Leu 或 Aib;  $X^{12}$  是 Asp、Glu、Asn、D-Asp、D-Glu 或 D-Asn;  $X^{13}$  是 Asn、Gln、Glu、Arg、D-Asn、D-Gln、D-Glu 或 D-Arg;  $X^{16}$  是 Asp、Arg、Glu、D-Asp、D-Arg 或 D-Glu;  $X^{17}$  是 Lys、Arg、Orn、Asn、Glu、D-Lys、D-Arg、D-Orn、D-Asn 或 D-Glu;  $X^{20}$  是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu; 且 / 或  $X^{22}$  是 Ala、Val、Leu、D-Ala、D-Val 或 D-Leu; 且  $X^{10}$ 、 $X^{14}$ 、 $X^{15}$ 、 $X^{18}$ 、 $X^{19}$ 、 $X^{21}$  和  $X^{23}$  如上面在式 I 中所定义。

[0093] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^9$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{12}$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{13}$  是 Asn、Glu、D-Asn 或 D-Glu;  $X^{14}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{15}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{16}$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{17}$  是 Arg、Lys、D-Arg 或 D-Lys;  $X^{18}$  是 Phe 或 D-Phe;  $X^{19}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{21}$  是 Leu 或 D-Leu; 且 / 或  $X^{22}$  是 Val 或 D-Val; 且  $X^2$ - $X^8$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{20}$  和  $X^{23}$  如上面在式 I 中所定义。

[0094] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^2$  是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;  $X^3$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^4$  是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;  $X^5$  是 Lys、Orn、Gln、Asn、D-Lys、D-Orn、D-Gln 或 D-Asn;  $X^6$  是 Lys、Orn、Gln、Asn、D-Lys、D-Orn、D-Gln 或 D-Asn;  $X^7$  是 Leu、Gly、Nal、D-Leu 或 D-Nal;  $X^8$  是 Ala、Trp、Gly、Leu、Phe、Nal、D-Ala、D-Trp、D-Leu、D-Phe 或 D-Nal;  $X^9$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{11}$  是 Leu、D-Leu、Gly 或 Aib;  $X^{12}$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{13}$  是 Asn、Glu、D-Asn 或 D-Glu;  $X^{14}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{15}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{16}$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{17}$  是 Arg、Lys、D-Arg 或 D-Lys;  $X^{18}$  是 Phe 或 D-Phe;  $X^{19}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{20}$  是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu;  $X^{21}$  是 Leu 或 D-Leu; 且 / 或  $X^{22}$  是 Val 或 D-Val; 且  $X^{10}$  和  $X^{23}$  如上面在式 I 中所定义。

[0095] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在,  $X^5$  和  $X^6$  中仅一个是碱性氨基酸残基, 且  $X^5$  和  $X^6$  中的另一个是 Gln、Asn、D-Gln 或 D-Asn。

[0096] 在另一个实施方案中,  $Y^1$  或  $Y^2$  不存在, 或是具有 1-7 个氨基酸残基的序列。在另一个实施方案中, 氨基酸序列中的一个或多个氨基酸残基是酸性氨基酸残基。在另一个实施方案中, 氨基酸序列中的一个或多个氨基酸残基是碱性氨基酸残基。

[0097] 在另一个实施方案中,  $X^5$  和  $X^6$  之一是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn, 且  $X^5$  和  $X^6$  中的另一个是 Gln、Asn、D-Gln 或 D-Asn。

[0098] 在另一个实施方案中, 每个手性氨基酸残基是 L-氨基酸残基。

[0099] 在另一个实施方案中, 每个手性氨基酸残基是 D-氨基酸残基。

[0100] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{14}$  和  $X^{15}$  之一是 Gly; 且  $X^1$ - $X^6$ 、 $X^9$ 、 $X^{12}$ 、 $X^{13}$  和  $X^{16}$ - $X^{23}$  不是 Gly。

[0101] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^{11}$  是 Gly; 且  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{14}$  和  $X^{15}$  每一个不是 Gly。

[0102] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^2$  是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;  $X^3$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^4$  是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;  $X^5$  是 Gln 或 D-Gln;  $X^6$  是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;  $X^7$  是 Leu、Nal、D-Leu 或 D-Nal;  $X^8$  是 Ala、Trp、D-Ala 或 D-Trp;  $X^9$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{10}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{11}$  是 Gly;  $X^{12}$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{13}$  是 Asn 或 D-Asn;  $X^{14}$  是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp;  $X^{15}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{16}$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{17}$  是 Arg 或 D-Arg;  $X^{18}$  是 Phe 或 D-Phe;  $X^{19}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;  $X^{20}$  是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu;  $X^{21}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{22}$  是 Val 或 D-Val; 且  $X^{23}$  是 Inp。在一个实施方案中, 式 I 的肽是下面表 3 所述的肽:

表 3.

肽 2	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 2)
肽 3	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 3)
肽 4	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 4)
肽 5	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 5)
肽 6	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 6)
肽 7	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 7)
肽 8	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 8)
肽 9	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 9)
肽 94	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 94)
肽 95	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 95)
肽 96	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 96)
肽 97	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-

	Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 97)
肽 98	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 98)
肽 99	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 99)
肽 100	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 100)
肽 101	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 101)
肽 214	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 214)
肽 215	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 215)
肽 216	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 216)
肽 217	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 217)
肽 218	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 218)
肽 219	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 219)
肽 220	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 220)
肽 221	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 221)
肽 306	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 306)
肽 307	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 307)
肽 308	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 308)
肽 309	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 309)
肽 310	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-

	Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 310)
肽 311	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 311)
肽 312	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 312)
肽 313	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 313)
肽 398	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 398)
肽 399	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 399)
肽 400	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 400)
肽 401	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 401)
肽 402	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 402)
肽 403	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 403)
肽 404	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 404)
肽 405	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 405)

或其药学上可接受的盐。

[0103] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^{15}$  是 Gly; 且  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$  和  $X^{14}$  每一个不是 Gly。在一个实施方案中, 式 I 的肽是:

肽 10 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 10); 或

肽 102 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 102)

肽 222 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 222)

肽 314 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 314)

肽 406 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 406)

或其药学上可接受的盐。

[0104] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^{14}$  是 Gly; 且  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$  和  $X^{15}$  每一个不是 Gly。在一个实施方案中, 式 I 的肽是:

肽 11 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 11); 或

肽 103 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 103)

肽 223 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 223)

肽 315 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 315)

肽 407 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 407)

或其药学上可接受的盐。

[0105] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^{10}$  是 Gly; 且  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{14}$  和  $X^{15}$  每一个不是 Gly。在一个实施方案中, 式 I 的肽是:

肽 12 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 12); 或

肽 104 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 104)

肽 224 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 224)

肽 316 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 316)

肽 408 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 408)

或其药学上可接受的盐。

[0106] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^8$  是 Gly; 且  $X^7$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{14}$  和  $X^{15}$  每一个不是 Gly。在一个实施方案中, 式 I 的肽是:

肽 13 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 13); 或

肽 105 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 105)

肽 225 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 225)

肽 317 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 317)

肽 409 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 409)

或其药学上可接受的盐。

[0107] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^7$  是 Gly; 且  $X^8$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{14}$  和  $X^{15}$  每一个不是 Gly。在一个实施方案中, 式 I 的肽是:

肽 14 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 14); 或

肽 106 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 106)

肽 226 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 226)

肽 318 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 318)

肽 410 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 410)

或其药学上可接受的盐。

[0108] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在; 且  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{14}$  和  $X^{15}$  每一个不是 Gly。

[0109] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^2$  是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;  $X^3$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^4$  是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;  $X^5$  或  $X^6$  之一是 Gln 或 D-Gln 和  $X^5$  或  $X^6$  中的另一个是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;  $X^7$  是 Leu、Nal、D-Leu 或 D-Nal;  $X^8$  是 Ala、Leu、Trp、Nal、D-Ala、D-Leu、D-Trp 或 D-Nal;  $X^9$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{10}$  是 Leu、Trp、Nal、D-Leu、D-Trp 或 D-Nal;  $X^{11}$  是 Leu、D-Leu 或 Aib;  $X^{12}$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{13}$  是 Asn、Gln、D-Asn 或 D-Gln;  $X^{14}$  是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp;  $X^{15}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{16}$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{17}$  是 Arg、Lys、D-Arg 或 D-Lys;  $X^{18}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;  $X^{19}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;  $X^{20}$  是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu;  $X^{21}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{22}$  是 Val、Leu、D-Val 或 D-Leu; 且  $X^{23}$  是 Inp。

[0110] 在另一个实施方案中,  $X^1$  不存在;  $X^2$  是 Lys 或 D-Lys;  $X^3$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^4$  是 Lys 或 D-Lys;  $X^5$  是 Gln 或 D-Gln;  $X^6$  是 Lys 或 D-Lys;  $X^7$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^8$  是 Ala 或 D-Ala;  $X^9$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{10}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{11}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{12}$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{13}$  是 Asn 或 D-Asn;  $X^{14}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{15}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{16}$  是 Glu 或 D-Glu;  $X^{17}$  是 Arg 或 D-Arg;  $X^{18}$  是 Phe 或 D-Phe;  $X^{19}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{20}$  是 Asp 或 D-Asp;  $X^{21}$  是 Leu 或 D-Leu;  $X^{22}$  是 Val 或 D-Val; 且 / 或  $X^{23}$  是 Inp。

[0111] 在另一个实施方案中,  $X^3$  不是 Lys 或 D-Lys;  $X^9$  不是 Trp 或 D-Trp;  $X^{11}$  不是 Glu、Trp、D-Glu 或 D-Trp;  $X^{12}$  不是 Trp、Leu、D-Trp 或 D-Leu;  $X^{13}$  不是 Trp 或 D-Trp;  $X^{15}$  不是 Lys、Trp、D-Lys 或 D-Trp;  $X^{16}$  不是 Trp 或 D-Trp;  $X^{17}$  不是 Trp、Leu、D-Trp 或 D-Leu;  $X^{18}$  不是 Trp 或 D-Trp;  $X^{19}$  不是 Lys、Glu、Trp、Nal、D-Lys、D-Glu、D-Trp 或 D-Nal; 且 / 或  $X$  不是 Val 或 D-Val。

[0112] 在另一个实施方案中, 式 I 的肽是下面表 4 中所述的肽之一:

表 4

肽 15	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 15)
肽 16	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 16)
肽 17	Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 17)
肽 18	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 18)
肽 19	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 19)
肽 20	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 20)
肽 21	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 21)
肽 22	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 22)



肽 23	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 23)
肽 24	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 24)
肽 25	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 25)
肽 26	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp (SEQ. ID. NO. 26)
肽 27	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 27)
肽 28	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 28)
肽 29	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 29)
肽 30	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 30)
肽 31	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 31)
肽 32	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 32)
肽 33	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 33)
肽 34	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 34)
肽 35	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 35)
肽 36	Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 36)
肽 37	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 37)
肽 38	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Gln-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 38)
肽 39	Lys-Leu-Lys-Gln-Asn-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 39)

肽 40	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp (SEQ. ID. NO. 40)
肽 107	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 107)
肽 108	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 108)
肽 109	Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 109)
肽 110	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 110)
肽 111	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 111)
肽 112	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 112)
肽 113	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 113)
肽 114	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 114)
肽 115	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 115)
肽 116	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 116)
肽 117	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 117)
肽 118	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip (SEQ. ID. NO. 118)
肽 119	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 119)
肽 120	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 120)
肽 121	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 121)
肽 122	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 122)

肽 123	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 123)
肽 124	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 124)
肽 125	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 125)
肽 126	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 126)
肽 127	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 127)
肽 128	Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 128)
肽 129	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 129)
肽 130	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Gln-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 130)
肽 131	Lys-Leu-Lys-Gln-Asn-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 131)
肽 132	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip (SEQ. ID. NO. 132)
肽 227	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 227)
肽 228	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 228)
肽 229	Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 229)
肽 230	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 230)
肽 231	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 231)
肽 232	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 232)
肽 233	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 233)

肽 234	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 234)
肽 235	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 235)
肽 236	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 236)
肽 237	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 237)
肽 238	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-azPro (SEQ. ID. NO. 238)
肽 239	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 239)
肽 240	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 240)
肽 241	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 241)
肽 242	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 242)
肽 243	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 243)
肽 244	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 244)
肽 245	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 245)
肽 246	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 246)
肽 247	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 247)
肽 248	Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 248)
肽 249	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 249)
肽 250	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Gln-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 250)

肽 251	Lys-Leu-Lys-Gln-Asn-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 251)
肽 252	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro (SEQ. ID. NO. 252)
肽 319	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 319)
肽 320	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 320)
肽 321	Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 321)
肽 322	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 322)
肽 323	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 323)
肽 324	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 324)
肽 325	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 325)
肽 326	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 326)
肽 327	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 327)
肽 328	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 328)
肽 329	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 329)
肽 330	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Pip (SEQ. ID. NO. 330)
肽 331	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 331)
肽 332	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 332)
肽 333	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 333)

肽 334	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 334)
肽 335	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 335)
肽 336	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 336)
肽 337	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 337)
肽 338	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 338)
肽 339	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 339)
肽 340	Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 340)
肽 341	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 341)
肽 342	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Gln-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 342)
肽 343	Lys-Leu-Lys-Gln-Asn-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 343)
肽 344	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip (SEQ. ID. NO. 344)
肽 411	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 411)
肽 412	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 412)
肽 413	Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 413)
肽 414	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 414)
肽 415	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 415)
肽 416	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 416)



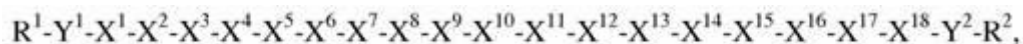
肽 417	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 417)
肽 418	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 418)
肽 419	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 419)
肽 420	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 420)
肽 421	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 421)
肽 422	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-azPip (SEQ. ID. NO. 422)
肽 423	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 423)
肽 424	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 424)
肽 425	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 425)
肽 426	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 426)
肽 427	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 427)
肽 428	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 428)
肽 429	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 429)
肽 430	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 430)
肽 431	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 431)
肽 432	Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 432)
肽 433	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 433)

肽 434	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Gln-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 434)
肽 435	Lys-Leu-Lys-Gln-Asn-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 435)
肽 436	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip (SEQ. ID. NO. 436)

或其药学上可接受的盐。

[0113] B. 式 II 的肽

在一个实施方案中,本发明包括具有下式 II 的 14 至 22 个残基的肽:



式 II

及其药学上可接受的盐,其中:

X<sup>1</sup>是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>2</sup>是 Leu 或 D-Leu;

X<sup>3</sup>是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>4</sup>是 Gln、Asn、D-Gln 或 D-Asn;

X<sup>5</sup>是 Leu、D-Leu 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>6</sup>是 Leu、Trp、Phe、D-Leu、D-Trp 或 D-Phe;

X<sup>7</sup>是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

X<sup>8</sup>是 Asn、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

X<sup>9</sup>是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp;

X<sup>10</sup>是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp;

X<sup>11</sup>是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

X<sup>12</sup>是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>13</sup>是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

X<sup>14</sup>是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

X<sup>15</sup>是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

X<sup>16</sup>是 Leu 或 D-Leu;

X<sup>17</sup>是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基;

X<sup>18</sup>是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip;

Y<sup>1</sup>不存在,或是具有 1-4 个残基的氨基酸序列;

Y<sup>2</sup>不存在,或是具有 1-4 个残基的氨基酸序列;

R<sup>1</sup>是 H 或氨基保护基;

R<sup>2</sup>是 OH 或羧基保护基;

其中 0-8 个残基 X<sup>1</sup>至 X<sup>17</sup>不存在;且

其中:

a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基;

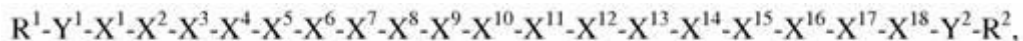
b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基;



c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基, 例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基 ; 或

d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基, 例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0114] 在另一个实施方案中, 本发明包括具有下式 II 的 15 至 22 个残基的肽 :



式 II

及其药学上可接受的盐, 其中 :

X<sup>1</sup>是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基 ;

X<sup>2</sup>是 Leu 或 D-Leu ;

X<sup>3</sup>是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基 ;

X<sup>4</sup>是 Gln、Asn、D-Gln 或 D-Asn ;

X<sup>5</sup>是 Leu、D-Leu 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基 ;

X<sup>6</sup>是 Leu、Trp、Phe、D-Leu、D-Trp 或 D-Phe ;

X<sup>7</sup>是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基 ;

X<sup>8</sup>是 Asn、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基 ;

X<sup>9</sup>是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp ;

X<sup>10</sup>是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp ;

X<sup>11</sup>是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基 ;

X<sup>12</sup>是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基 ;

X<sup>13</sup>是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe ;

X<sup>14</sup>是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe ;

X<sup>15</sup>是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基 ;

X<sup>16</sup>是 Leu 或 D-Leu ;

X<sup>17</sup>是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基 ;

X<sup>18</sup>是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip ;

Y<sup>1</sup>不存在, 或是具有 1-4 个残基的氨基酸序列 ;

Y<sup>2</sup>不存在 ;

R<sup>1</sup>是 H 或氨基保护基 ;

R<sup>2</sup>是 OH 或羧基保护基 ;

其中 0-3 个残基 X<sup>1</sup>至 X<sup>17</sup>不存在 ; 且

其中 :

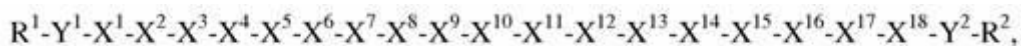
a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基 ;

b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基 ;

c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基, 例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基 ; 或

d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基, 例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0115] 在另一个实施方案中, 本发明包括具有下式 II 的 14- 残基肽 :



式 II

及其药学上可接受的盐,其中:

$X^1$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^2$  是 Leu 或 D-Leu;

$X^3$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^4$  是 Gln、Asn、D-Gln 或 D-Asn;

$X^5$  是 Leu、D-Leu 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^6$  是 Leu、Trp、Phe、D-Leu、D-Trp 或 D-Phe;

$X^7$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^8$  是 Asn、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^9$  是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp;

$X^{10}$  是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp;

$X^{11}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^{12}$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^{13}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

$X^{14}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

$X^{15}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^{16}$  是 Leu 或 D-Leu;

$X^{17}$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基;

$X^{18}$  是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip;

$Y^1$  不存在,或是具有 1-4 个残基的氨基酸序列;

$Y^2$  不存在;

$R^1$  是 H 或氨基保护基;

$R^2$  是 OH 或羧基保护基;

其中 4-8 个残基  $X^1$  至  $X^{17}$  不存在;且

其中:

a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基;

b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基;

c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基,例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基;或

d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基,例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0116] 在一个实施方案中,式 II 的肽是 18- 残基肽。

[0117] 在一个实施方案中,式 II 的肽是下面表 5 所述的肽。

[0118] 表 5

肽 51	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 51)
肽 53	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 53)
肽 54	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 54)
肽 55	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 55)

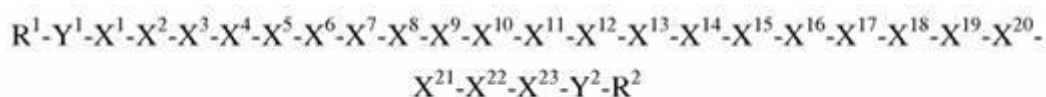
肽 56	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 56)
肽 58	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 58)
肽 143	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 143)
肽 145	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 145)
肽 146	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 146)
肽 147	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 147)
肽 148	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 148)
肽 150	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 150)
肽 263	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 263)
肽 265	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 265)
肽 266	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 266)
肽 267	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 267)
肽 268	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 268)
肽 270	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 270)
肽 355	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 355)
肽 357	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 357)
肽 358	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 358)

肽 359	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 359)
肽 360	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 360)
肽 362	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 362)
肽 447	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 447)
肽 449	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 449)
肽 450	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 450)
肽 451	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 451)
肽 452	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 452)
肽 454	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 454)

或其药学上可接受的盐。

[0119] C. 式 III 的肽

在一个实施方案中,本发明提供了具有下式 III 的 15 至 29 个残基的肽:



式 III

及其药学上可接受的盐,其中:

X<sup>1</sup>不存在,或是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>2</sup>是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>3</sup>是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基;

X<sup>4</sup>是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>5</sup>是 Gln、Asn、D-Gln、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>6</sup>是 Gln、Asn、D-Gln、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

X<sup>7</sup>是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基;

X<sup>8</sup>是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基;

X<sup>9</sup>是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基;

X<sup>10</sup>是 Leu、Trp、Gly、Nal、D-Leu、D-Trp 或 D-Nal;

X<sup>11</sup>是 Gly 或非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基;

X<sup>12</sup>是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基;

$X^{13}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；

$X^{14}$  是 Leu、Trp、Gly、D-Leu 或 D-Trp；

$X^{15}$  是 Leu、Gly 或 D-Leu；

$X^{16}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；

$X^{17}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；

$X^{18}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe；

$X^{19}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe；

$X^{20}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基；

$X^{21}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe；

$X^{22}$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基；且

$X^{23}$  是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip；

$Y^1$  不存在，或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列；

$Y^2$  不存在，或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列；

$R^1$  是 H 或氨基保护基；

$R^2$  是 OH 或羧基保护基；

其中 0-8 个残基  $X^2$  至  $X^{22}$  不存在；且

其中：

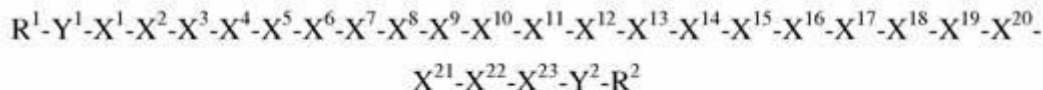
a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基；

b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基；

c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基，例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基；或

d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基，例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0120] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有下式 III 的 22 至 29 个残基的肽：



式 III

及其药学上可接受的盐，其中：

$X^1$  不存在，或是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；

$X^2$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；

$X^3$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基；

$X^4$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；

$X^5$  是 Gln、Asn、D-Gln、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；

$X^6$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；

$X^7$  是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基；

$X^8$  是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基；

$X^9$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；

$X^{10}$  是 Leu、Trp、Gly、Nal、D-Leu、D-Trp 或 D-Nal；

$X^{11}$  是 Gly 或非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基；

$X^{12}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；

$X^{13}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；

$X^{14}$  是 Leu、Trp、Gly、D-Leu 或 D-Trp；

$X^{15}$  是 Leu、Gly 或 D-Leu；

$X^{16}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基；

$X^{17}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；

$X^{18}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe；

$X^{19}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe；

$X^{20}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基；

$X^{21}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe；

$X^{22}$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基；且

$X^{23}$  是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip；

$Y^1$  不存在，或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列；

$Y^2$  不存在，或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列；

$R^1$  是 H 或氨基保护基；

$R^2$  是 OH 或羧基保护基；

其中：

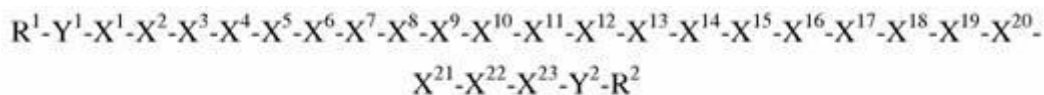
a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基；

b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基；

c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基，例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基；或

d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基，例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0121] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有下式 III 的 15 至 21 残基肽：



式 III

及其药学上可接受的盐，其中：

$X^1$  不存在，或是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；

$X^2$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；

$X^3$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基；

$X^4$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；

$X^5$  是 Gln、Asn、D-Gln、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；

$X^6$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基；

$X^7$  是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基；

$X^8$  是非手性的、D- 或 L- 疏水氨基酸残基；

$X^9$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基；

$X^{10}$  是 Leu、Trp、Gly、Nal、D-Leu、D-Trp 或 D-Nal；

$X^{11}$  是 Gly 或非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基；

$X^{12}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基 ;  
 $X^{13}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基 ;  
 $X^{14}$  是 Leu、Trp、Gly、D-Leu 或 D-Trp ;  
 $X^{15}$  是 Leu、Gly 或 D-Leu ;  
 $X^{16}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基 ;  
 $X^{17}$  是非手性的、D- 或 L- 亲水氨基酸残基 ;  
 $X^{18}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe ;  
 $X^{19}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe ;  
 $X^{20}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基 ;  
 $X^{21}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe ;  
 $X^{22}$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基 ; 且  
 $X^{23}$  是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip ;  
 $Y^1$  不存在, 或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列 ;  
 $Y^2$  不存在, 或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列 ;  
 $R^1$  是 H 或氨基保护基 ;  
 $R^2$  是 OH 或羧基保护基 ;  
 其中 1-8 个残基  $X^2$  至  $X^{22}$  不存在 ; 且

其中 :

- a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基 ;
- b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基 ;
- c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基, 例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基 ; 或
- d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基, 例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0122] 在另一个实施方案中, 式 III 的肽的长度是 22 个氨基酸残基, 且  $X^1$  不存在。

[0123] 在一个实施方案中, 式 III 的肽是下面表 6 所述的肽。

[0124] 表 6

肽 186	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Phe-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 186)
肽 187	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Gly-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 187)
肽 188	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Trp-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 188)



肽 189	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 189)
肽 190	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 190)
肽 191	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 191)
肽 192	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 192)
肽 193	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Leu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 193)
肽 194	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Gly-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 194)
肽 195	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 195)
肽 196	Orn-Leu-Orn-Orn-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 196)
肽 197	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 197)
肽 198	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 198)
肽 199	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Asp-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 199)
肽 200	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Phe-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 200)
肽 201	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Gly-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 201)
肽 202	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Trp-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 202)
肽 203	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 203)
肽 204	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 204)
肽 205	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 205)

肽 206	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 206)
肽 207	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Leu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 207)
肽 208	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Gly-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 208)
肽 209	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 209)
肽 210	Orn-Leu-Orn-Orn-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 210)
肽 211	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 211)
肽 212	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 212)
肽 213	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Asp-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 213)
肽 490	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Phe-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 490)
肽 491	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Gly-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 491)
肽 492	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Trp-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 492)
肽 493	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 493)
肽 494	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 494)
肽 495	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 495)
肽 496	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 496)
肽 497	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Leu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 497)
肽 498	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Gly-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 498)

肽 499	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 499)
肽 500	Orn-Leu-Orn-Orn-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 500)
肽 501	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 501)
肽 502	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 502)
肽 503	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Asp-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 503)
肽 504	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Phe-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 504)
肽 505	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Gly-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 505)
肽 506	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Trp-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 506)
肽 507	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 507)
肽 508	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 508)
肽 509	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 509)
肽 510	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 510)
肽 511	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Leu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 511)
肽 512	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Gly-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 512)
肽 513	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 513)
肽 514	Orn-Leu-Orn-Orn-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 514)
肽 515	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 515)

肽 516	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 516)
肽 517	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Asp-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 517)
肽 518	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Phe-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 518)
肽 519	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Gly-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 519)
肽 520	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Trp-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 520)
肽 521	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 521)
肽 522	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 522)
肽 523	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 523)
肽 524	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 524)
肽 525	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Leu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 525)
肽 526	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Gly-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 526)
肽 527	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 527)
肽 528	Orn-Leu-Orn-Orn-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 528)
肽 529	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 529)
肽 530	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 530)
肽 531	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Asp-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 531)

或其药学上可接受的盐。

[0125] 在其它实施方案中,本发明包括 ApoA-I 模拟物,其中它的酰胺键中的一个或多个任选地被酰胺以外的键替代,包括,但不限于:取代的酰胺或酰胺的电子等排体。因此,尽管以氨基酸的形式描述了在式 I、II 和 III 内的不同的 X<sup>1</sup>至 X<sup>23</sup>、Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>残基,在本发明的具体实施方案中,存在替代一个或多个酰胺键的非酰胺键。

[0126] 在另一个实施方案中, ApoA-I 模拟物的一个或多个酰胺键的氮原子被取代, 使得取代的酰胺键具有式  $-C(O)NR'$ , 其中  $R'$  是  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_5-C_{20})$  芳基、 $(C_6-C_{26})$  烷芳基、5-20 元杂芳基或 6-26 元烷杂芳基。在另一个实施方案中,  $R'$  被下述取代基取代:  $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NRR$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-SO_2R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$  和  $-C(O)NRR$ , 其中每个  $R$  独立地是氢、烷基或芳基。

[0127] 在另一个实施方案中, 非酰胺键替代 ApoA-I 模拟物的一个或多个酰胺键, 且包括、但不限于:  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$  (顺式和反式)、 $-\text{C(O)CH}_2-$ 、 $-\text{CH(OH)CH}_2-$  和  $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 。具有这样的非酰胺键的化合物和制备这样的化合物的方法是本领域众所周知的 (参见, 例如, Spatola, March 1983, Vega Data Vol. 1, Issue 3; Spatola, 1983, "Peptide Backbone Modifications" 见: Chemistry and Biochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins, Weinstein 编, Marcel Dekker, New York, 第 267 页 (一般综述); Morley, 1980, Trends Pharm. Sci. 1:463-468; Hudson 等人, 1979, Int. J. Prot. Res. 14:177-185 ( $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ); Spatola 等人, 1986, Life Sci. 38:1243-1249 ( $-\text{CH}_2\text{S}-$ ); Hann, 1982, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1:307-314 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ , 顺式和反式); Almquist 等人, 1980, J. Med. Chem. 23:1392-1398 ( $-\text{COCH}_2-$ ); Jennings-White 等人, Tetrahedron. Lett. 23:2533 ( $-\text{COCH}_2-$ ); 欧洲专利申请 EP 45665 (1982) CA 97:39405 ( $-\text{CH(OH)CH}_2-$ ); Holladay 等人, 1983, Tetrahedron Lett. 24:4401-4404 ( $-\text{C(OH)CH}_2-$ ); 和 Hruby, 1982, Life Sci. 31:189-199 ( $-\text{CH}_2\text{S}-$ ))。

[0128] 另外, 可以用一个或多个不会显著干扰肽的结构或活性的肽模拟物或酰胺模拟部分, 替换 ApoA-I 模拟物的一个或多个酰胺键。合适的酰胺模拟部分描述在, 例如, Olson 等人, 1993, J. Med. Chem. 36:3039-3049。

[0129] 在有些实施方案中, 所述 ApoA-I 模拟物是药学上可接受的盐的形式。所述盐可以形成在 C-端或 N-端处, 或在酸性或碱性氨基酸残基侧链处。

[0130] 在有些实施方案中, 所述药学上可接受的盐是金属盐、有机胺盐或酸加成盐。

[0131] 金属盐可以源自无机碱向式 I、II 或 III 的肽的添加。无机碱包括与碱性抗衡离子 (例如, 氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐或磷酸盐) 配对的金属阳离子。所述金属可以是碱金属、碱土金属、过渡金属或主族金属。在有些实施方案中, 所述金属是锂、钠、钾、铈、镁、锰、铁、钙、铝或锌。

[0132] 有机胺盐可以源自有机胺向式 I、II 或 III 的肽的添加。在有些实施方案中, 所述有机胺是三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、吗啉、哌啶、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、二苄基胺、哌嗪 (piperazine)、吡啶、吡嗪或 pipyrazine。

[0133] 酸加成盐源自酸向式 I、II 或 III 的肽的加成。在有些实施方案中, 所述酸是有机酸。在有些实施方案中, 所述酸是无机酸。在其它实施方案中, 所述酸是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、亚硫酸、磷酸、异烟酸、乳酸、水杨酸、酒石酸、抗坏血酸、龙胆酸、葡糖酸、葡糖醛酸、葡萄糖二酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、泛酸、醋酸、富马酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸或马来酸。在其它实施方案中, 所述酸加成盐是氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、龙胆酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、泛酸盐、乙酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸

盐、苯磺酸盐、对甲苯酰基磺酸盐、柠檬酸盐或马来酸盐。

[0134] 在有些实施方案中,  $R^1$  是氨基保护基。在有些实施方案中, 所述氨基保护基是:  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_5-C_{26})$  芳基、 $(C_6-C_{26})$  芳烷基)、5-20 元杂芳基或 6-26 元烷杂芳基;  $-C(O)R$ ;  $-C(O)OR$ ;  $-SO_2R$ ; 或  $-SR$ , 其中  $R$  是  $H$  或  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_5-C_{26})$  芳基、 $(C_6-C_{26})$  芳烷基)、5-20 元杂芳基或 6-26 元烷杂芳基。在其它实施方案中, 所述  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_5-C_{26})$  芳基、 $(C_6-C_{26})$  芳烷基)、5-20 元杂芳基或 6-26 元烷杂芳基被下述取代基中的一个或多个取代:  $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-SO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$  和  $-C(O)NR^aR^a$ , 其中每个  $R^a$  独立地是氢、烷基或芳基。当  $R^1$  是  $H$  时, ApoA-I 模拟物中氨基保护基的数目是 0; 且当  $R^1$  是氨基保护基时, ApoA-I 模拟物中氨基保护基的数目是 1。

[0135] 在其它实施方案中, 所述氨基保护基是: 丹磺酰基; 甲氧基羰基; 乙氧基羰基; 9- 芴基甲氧基羰基; 2- 氯乙氧基羰基; 2, 2, 2- 三氯乙氧基羰基; 2- 苯基乙氧基羰基; 叔丁氧基羰基; 苄氧基羰基; 对甲氧基苄氧基羰基; 对硝基苄氧基羰基; 邻硝基苄氧基羰基; 对溴苄氧基羰基; 对氯苄氧基羰基; 对碘苄氧基羰基; 2, 4- 二氯苄氧基羰基; 二苯基甲氧基羰基; 3, 5- 二甲氧基苄氧基羰基; 苯氧基羰基; 2, 4, 6- 三叔丁基苯氧基羰基; 2, 4, 6- 三甲基苄氧基羰基; 甲酰基; 乙酰基; 氯乙酰基; 三氯乙酰基; 三氟乙酰基; 苯基乙酰基; 吡啶甲酰基; 苯甲酰基; 对苯基苯甲酰基; 邻苯二甲酰基; 甲基; 叔丁基; 烯丙基;  $[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]$  甲基; 2, 4- 二甲氧基苄基; 2, 4- 二硝基苯基; 苄基; 4- 甲氧基苄基; 二苯基甲基; 三苯基甲基; 苯硫基; 邻硝基苯硫基; 2, 4- 二硝基苯硫基; 对甲苯磺酰基; 苯磺酰基; 2, 3, 6- 三甲基-4- 甲氧基苯磺酰基; 2, 4, 6- 三甲氧基苯磺酰基; 2, 6- 二甲基-4- 甲氧基苯磺酰基; 五甲基苯磺酰基; 4- 甲氧基苯磺酰基; 2, 4, 6- 三甲基苯磺酰基; 或苄基磺酰基。在其它实施方案中, 所述氨基保护基是乙酰基、甲酰基或丹磺酰基。

[0136] 在有些实施方案中,  $R^2$  是羧基保护基。在有些实施方案中, 所述羧基保护基是:  $O-(C_1-C_6)$  烷基、 $O-(C_2-C_6)$  烯基、 $O-(C_2-C_6)$  炔基、 $O-(C_5-C_{26})$  芳基、 $O-(C_6-C_{26})$  芳烷基)、 $O-(5-20)$  元杂芳基) 或  $O-(6-26)$  元烷杂芳基); 或  $-NRR$ , 其中  $R$  是  $H$  或  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_5-C_{26})$  芳基、 $(C_6-C_{26})$  芳烷基)、5-20 元杂芳基或 6-26 元烷杂芳基。在其它实施方案中, 所述  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_5-C_{26})$  芳基、 $(C_6-C_{26})$  芳烷基)、5-20 元杂芳基或 6-26 元烷杂芳基被下述取代基中的一个或多个取代:  $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-SO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$  和  $-C(O)NR^aR^a$ , 其中每个  $R^a$  独立地是氢、烷基或芳基。当  $R^1$  是  $H$  时, ApoA-I 模拟物中羧基保护基的数目是 0; 且当  $R^1$  是羧基保护基时, ApoA-I 模拟物中羧基保护基的数目是 1。

[0137] 在其它实施方案中, 所述羧基保护基是甲氧基; 乙氧基; 9- 芴基甲氧基; 甲氧基甲氧基; 甲基硫代甲氧基; 四氢吡喃氧基; 四氢呋喃氧基; 甲氧基乙氧基甲氧基; 苄氧基甲氧基; 苯酰氧基; 对溴苯酰氧基;  $\alpha$ - 甲基苯酰氧基; 对甲氧基苯酰氧基; 二苯乙酰氧基; 2- 氯乙氧基; 2, 2, 2- 三氯乙氧基, 2- 甲基硫代乙氧基; 2- (对甲苯磺酰基) 甲氧基; 叔丁氧基; 环戊氧基; 环己氧基; 烯丙氧基; 甲代烯丙氧基; 肉桂氧基;  $\alpha$ - 甲基肉桂氧基; 苯氧基; 2, 6- 二甲基苯氧基; 2, 6- 二异丙基苯氧基; 苄氧基; 三苯基甲氧基; 二苯基甲氧基; 2, 4, 6- 三甲基苄氧基; 对溴苄氧基; 邻硝基苄氧基;  $N, N$ - 二甲基酰氨基; 吡咯烷基; 或哌啶基。

[0138] 在本发明的范围内也包括 ApoA-I 模拟物的受保护形式,即这样的 ApoA-I 模拟物形式,其中它的  $-NH_2$  或  $-COOH$  基团中的一个或多个被保护基保护。在一个实施方案中,一个或多个  $-NH_2$  基团被上述的氨基保护基保护。在另一个实施方案中,一个或多个  $-COOH$  基团被上述的羧基保护基保护。

[0139] 在一个实施方案中,所述 ApoA-I 模拟物具有在一种或多种脂类存在下形成两亲的  $\alpha$  螺旋的能力。“两亲的”是指  $\alpha$  - 螺旋具有沿其长轴方向朝向的相对的亲水和疏水面,也就是说,螺旋的一个面主要伸出亲水的侧链,而对面主要伸出疏水的侧链。图 1A 和 1B 给出的两个示意图显示了示例性的理想化的两亲的  $\alpha$  - 螺旋的相对的亲水和疏水面。图 1A 是 Schiffer-Edmundson 螺旋轮状示意图 (Schiffer 和 Edmundson, 1967, Biophys. J. 7:121-135)。在轮中,螺旋的长轴垂直于纸面。从 N- 端开始,连续的氨基酸残基(用圆圈表示)以  $100^\circ$  的间隔绕着圆周呈放射状分布。因此,氨基酸残基  $n+1$  的位置与残基  $n$  呈  $100^\circ$ , 残基  $n+2$  的位置与残基  $n+1$  呈  $100^\circ$ , 以此类推。 $100^\circ$  布局可解释在理想化的  $\alpha$  - 螺旋中通常观察到的每圈 3.6 个氨基酸残基。在图 1A 中,可明显看出螺旋的相对的亲水和疏水面; 亲水氨基酸残基以空心圆圈表示,疏水氨基酸残基以加阴影的圆圈表示。

[0140] 图 1B 显示了图 1A 的理想化的两亲性螺旋的螺旋网状示意图 (Lim, 1978, FEBS Lett. 89:10-14)。在一个典型的螺旋网状示意图中,将  $\alpha$  - 螺旋显示为圆柱,其已经沿着亲水面中心切开并压平。因此,由螺旋疏水力矩 (Eisenberg 等人, 1982, Nature 299:371-374) 决定的疏水面中心位于该图的中心,并且其朝向为伸出纸平面。螺旋状圆柱在切开并压平之前的图示如图 1C 所示。通过沿着不同平面切割圆柱,可以观察同一两亲性螺旋的不同视图,并获得关于螺旋性质的不同信息。

[0141] 尽管不希望受到任何特定理论的约束,据信,由 ApoA-I 模拟物形成的两亲性螺旋的特定结构性质和 / 或物理性质对活性而言是重要的。这些性质包括两亲性程度、总疏水性、平均疏水性、疏水角和亲水角、疏水力矩、平均疏水力矩,以及  $\alpha$  - 螺旋的净电荷。

[0142] 通过计算螺旋的疏水力矩 ( $\mu_H$ ),可以方便地定量由 ApoA-I 模拟物形成的两亲性螺旋的两亲性程度(疏水性的不对称程度)。计算特定肽序列的  $\mu_H$  的方法是本领域众所周知的,例如在 Eisenberg, 1984, Ann. Rev. Biochem. 53:595-623 中有所描述。为特定肽得到的实际  $\mu_H$  取决于构成该肽的氨基酸残基的总数。因此,直接比较不同长度的肽的  $\mu_H$  通常不会提供什么信息。

[0143] 通过平均疏水力矩 ( $\langle \mu_H \rangle$ ),可以直接比较不同长度的肽的两亲性。通过将  $\mu_H$  除以螺旋中的残基数,可以得到平均疏水力矩(即,  $\langle \mu_H \rangle = \mu_H / N$ )。通常,使用 Eisenberg 的标准化的共有疏水性量级 (Eisenberg, 1984, J. Mol. Biol. 179:125-142) 测得表现出在 0.45-0.65 范围内的  $\langle \mu_H \rangle$  的 ApoA-I 模拟物,被认为在本发明的范围内。在一个实施方案中,  $\langle \mu_H \rangle$  是在 0.50-0.60 的范围内。

[0144] 可以如下方便地计算肽的总疏水性 ( $H_0$ ):求肽中每个氨基酸残基的疏水性的代数和(即,  $H_0 = \sum_{i=1}^N H_i$ ),其中  $N$  为肽中氨基酸残基的数目,  $H_i$  为第  $i$  个氨基酸残基的疏水性)。

平均疏水性 ( $\langle H_0 \rangle$ ) 是将该疏水性除以氨基酸残基的数目(即,  $\langle H_0 \rangle = H_0 / N$ )。通常,使用 Eisenberg 的标准化的共有疏水性量级 (Eisenberg, 1984, J. Mol. Biol. 179:125-142) 测得表现出在 -0.050 至 -0.070 范围内的平均疏水性的 ApoA-I 模拟物,被认为在本发明的



范围内。在一个实施方案中,所述平均疏水性是在  $-0.030$  至  $-0.055$  的范围内。

[0145] 可以如下得到两亲性螺旋的疏水面的总疏水性( $H_0^{\text{pho}}$ ):求处于如下文所定义的疏

水角内的疏水氨基酸残基的疏水性总和(即,  $H_0^{\text{pho}} = \sum_{i=1}^N H_i$ , 其中  $H_i$  如前面所定义,  $N_H$  为疏水

面内疏水氨基酸残基的总数)。疏水面的平均疏水性( $\langle H_0^{\text{pho}} \rangle$ )为  $H_0^{\text{pho}} / N_H$ , 其中  $N_H$  如上面所定义。通常,使用 Eisenberg 的共有疏水性量级(Eisenberg, 1984, 同上; Eisenberg 等人, 1982, 同上)测得表现出在  $0.90$ – $1.20$  范围内的  $\langle H_0^{\text{pho}} \rangle$  的 ApoA-I 模拟物,被认为在本发明的范围内。在一个实施方案中,所述  $\langle H_0^{\text{pho}} \rangle$  是在  $0.94$ – $1.10$  的范围内。

[0146] 疏水角(pho 角)通常被定义为,当以 Schiffer-Edmundson 螺旋轮状表示法排列肽时,疏水氨基酸残基的最长连续区段所覆盖的角度或弧度(即,轮上的连续疏水残基的数目乘以  $20^\circ$ )。亲水角(phi 角)是  $360^\circ$  与 pho 角的差值(即,  $360^\circ - \text{pho 角}$ )。本领域技术人员会认识到,pho 角和 phi 角部分地取决于肽中氨基酸残基的数目。例如,参考图 2 可以看出,对于 Segrest 的共有 22-聚体肽 Pro-Val-Leu-Asp-Glu-Phe-Arg-Glu-Lys-Leu-Asn-Glu-Glu-Leu-Glu-Ala-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys (SEQ ID NO. 1),只有 18 个氨基酸残基才恰好形成 Schiffer-Edmundson 螺旋轮的一圈。更少的氨基酸残基会在轮中留下一个缺口;更多的氨基酸残基会造成轮的某些位置被超过一个氨基酸残基占据。

[0147] 在肽具有 15 或更多个氨基酸残基的情况下,诸如具有 15–29 个残基的 ApoA-I 模拟物,疏水氨基酸残基的“连续”区段意味着处在轮上含有 2 个或更多个氨基酸残基的位置处的至少一个氨基酸残基是疏水氨基酸残基。因此,参考图 2,尽管在位置 20 处存在一个亲水残基,pho 角是残基 16、2、6、17、10、3 和 14 所覆盖的弧度,因为在轮上共用相同位置的第 2 位残基是疏水残基。通常,具有在  $160^\circ$ – $220^\circ$  范围内的 pho 角的 ApoA-I 模拟物被认为在本发明的范围内。在有些实施方案中,所述 pho 角是在  $180^\circ$ – $200^\circ$  范围内。

[0148] 在肽 16 (Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 16)) 或其药学上可接受的盐(一种例证性的 ApoA-I 模拟物)中,带正电荷的氨基酸残基在螺旋的 N-端最后一圈处簇集。尽管不希望受到任何特定理论的约束,据信,在 N-端处的碱性残基簇可以稳定化螺旋,这通过电荷( $\text{NH}_3^+$ )-螺旋偶极子静电相互作用来实现。还认为,赖氨酸侧链与螺旋核心之间的疏水相互作用也会产生稳定作用(参见, Groebke 等人, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93:4025–4029; Esposito 等人, 1997, Biopolymers 41:27–35)。

[0149] 除带正电荷的 N-端簇之外,肽 16 或其药学上可接受的盐中的负电荷分布在亲水面的其它部分上,且每圈有至少一个带负电荷的(酸性的)氨基酸残基,产生沿着螺旋亲水面的负电荷连续段。一个正电荷位于残基 16 处,它可能通过与螺旋上隔一圈的酸性残基形成盐键,有助于螺旋稳定性。

[0150] 据信,肽 16 或其药学上可接受的盐的 NMR 研究指示,该肽的氨基酸残基 13、14、17 和 20 在螺旋的 C-端附近形成一个疏水簇。Phe-17 位于该簇的中心,并被认为在稳定化疏水簇中发挥重要作用。

[0151] 尽管不希望受到任何特定理论的约束,据信,由肽 16 或其药学上可接受的盐的残基 13、14、17 和 20 形成的疏水簇在实现脂类结合和 LCAT 激活方面具有重要意义。预期两亲的肽能够通过将它们疏水面指向脂类部分的烷基链而结合磷脂。因此,据信,该强疏水



簇会促进观察到的本发明的 ApoA-I 模拟物的强脂类亲和力。由于脂类结合是 LCAT 激活的先决条件,据信,该疏水簇对 LCAT 激活也是必不可少的。

[0152] 芳族残基可以在肽和蛋白与脂类的锚定中起重要作用 (De Kruijff, 1990, Biosci. Rep. 10:127-130; O'Neil 和 De Grado, 1990, Science 250:645-651; Blondelle 等人, 1993, Biochim. Biophys. Acta 1202:331-336)。因此,可进一步认为,位于疏水簇中心的 Phe-17 可能也在肽 16 或其药学上可接受的盐与脂类的锚定中发挥关键作用。

[0153] 由 ApoA-I 模拟物形成的  $\alpha$ -螺旋的长轴通常具有总体上弯曲的形状。在典型的两亲性螺旋中,已经发现,亲水面和疏水面的氢键的长度存在变化,使得螺旋的疏水侧呈凹形 (Barlow 和 Thornton, 1988, J. Mol. Biol. 201:601-619; Zhou 等人, 1992, J. Am. Chem. Soc. 33:11174-11183; Gesell 等人, 1997, J. Biomol. NMR 9:127-135)。尽管不希望受到理论的约束,据信,螺旋的疏水面的总曲率可能在结合盘状复合物中是重要的——弯曲的螺旋允许肽更好地“拟合”盘状颗粒的边缘,从而增加肽-盘复合物的稳定性。

[0154] 在普遍接受的 ApoA-I 结构模型中,两亲的  $\alpha$ -螺旋绕着盘状 HDL 的边缘进行组装 (参见,图 4B)。在该模型中,推测螺旋排列成它们的疏水面指向脂类酰基链 (Brasseur 等人, 1990, Biochim. Biophys. Acta 1043:245-252)。螺旋以反向平行反式排列,且认为螺旋之间的协同效应有助于盘状 HDL 复合物的稳定性 (Brasseur 等人, 同上)。已经提出,有助于 HDL 盘状复合物的稳定性的一个因素是,在酸性和碱性残基之间存在的离子相互作用,其导致在邻近的反向平行螺旋上的残基之间形成分子间盐键或氢键。在此模型中,该肽并未被视作一个单一实体,而是处于与至少两个其它邻近的肽分子的相互作用中 (图 4B)。

[0155] 还被普遍接受的是在酸性和碱性残基 (分别位于螺旋的第  $i$  和第  $i+3$  位)之间形成的分子内氢键或盐键会稳定化螺旋结构 (Marqusee 等人, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84(24):8898-8902)。

[0156] 因此,当以反向平行方式排列且它们的疏水面指向相同方向时, ApoA-I 模拟物具有彼此形成分子间氢键的能力,这也适用于当肽结合脂类时的情况。ApoA-I 模拟物也具有在螺旋的 N- 和 C- 端附近形成分子内氢键或盐键的能力。

[0157] 此外,当以此反向平行方式排列时,螺旋被紧密地组装;不存在妨碍螺旋之间紧密接触的位阻。当以反向平行方式与脂类结合时, ApoA-I 模拟物具有紧密组装并产生离子相互作用以形成分子内和 / 或分子间盐键和 / 或氢键的能力。

[0158] ApoA-I 模拟物可以自结合。自结合现象取决于 pH、肽浓度和离子强度等条件,并可以产生从单体到几种多聚体形式的几种结合状态 (图 4A)。肽聚集体的疏水核心有利于与脂类的疏水相互作用。所述肽甚至在非常低浓度下也可聚集的能力可能有利于它们与脂类的结合。认为,在肽聚集体的核心内也发生肽-肽相互作用,并且可能与脂-肽相互作用相竞争。

[0159] ApoA-I 模拟物的聚集体的疏水核心有利于与脂类的疏水相互作用。ApoA-I 模拟物甚至在非常低浓度下也可聚集的能力,有利于它们与脂类的结合。ApoA-I 模拟物和脂类之间的相互作用会导致肽-脂复合物的形成。如图 4A 所示,得到的复合物的类型 (共胶束、盘、囊泡或多层) 可以取决于脂:肽摩尔比,在低脂:肽摩尔比通常形成共胶束,随着脂:

肽摩尔比递增,形成盘状和囊泡或多层复合物。在约 2 摩尔脂:约 1 摩尔 ApoA-I 或约 2 摩尔脂:约 6 至约 10 摩尔 ApoA-I 模拟物的比率,通常形成胶束。在约 50-100 摩尔脂:约 1 摩尔 ApoA-I 或约 6 至约 10 摩尔 ApoA-I 模拟物的比率,通常形成盘状复合物。在约 200 至约 300 摩尔脂:约 1 摩尔 ApoA-I 或约 6 至约 10 摩尔 ApoA-I 模拟物的比率,通常形成囊泡复合物。已经描述了两亲肽 (Epanand, The Amphipathic Helix, 1993) 和 ApoA-I (Jones, 1992, Structure and Function of Apolipoproteins, 第 8 章, 第 217-250 页) 的特征。脂:肽摩尔比也决定了复合物的大小和组成。

**[0160] D. 式 I、II 和 III 的肽的改变形式及其药学上可接受的盐**

在其它实施方案中,所述 ApoA-I 模拟物具有 22 个或更少的氨基酸残基。实际上,基本上保留了由 ApoA-I 模拟物形成的两亲性螺旋的总特征和性质的、含有 21、20、19、18、17、16 或甚至 15 个氨基酸残基的截短的或内部删除的式 I、II 或 III 形式,被认为在本发明的范围内。

**[0161]** 在本发明的一个实施方案中,通过从 N- 和 / 或 C- 端删除一个或多个氨基酸残基,得到 ApoA-I 模拟物的截短形式。通过从 ApoA-I 模拟物内的内部位置删除一个或多个氨基酸残基,得到 ApoA-I 模拟物的内部删除形式。删除的内部氨基酸残基可以是连续的残基或不连续的残基。

**[0162]** 本领域技术人员会认识到,从 ApoA-I 模拟物删除内部氨基酸残基,可以造成螺旋的亲水-疏水界面的平面在删除点处旋转 100°。由于这种旋转可以显著改变得到的螺旋的两亲性质,在本发明的一个实施方案中,删除一个或多个氨基酸残基,使得基本上保持亲水-疏水界面的平面沿螺旋的整个长轴的排列。

**[0163]** 这可以如下方便地实现:通过删除足够数目的连续的或不连续的氨基酸残基,使得一整圈螺旋被删除。理想化的  $\alpha$ -螺旋每圈包含 3.6 个残基。因此,在一个实施方案中,3-4 个连续的或不连续的氨基酸残基被成组地删除。删除 3 个氨基酸残基还是 4 个氨基酸残基,取决于要删除的第一个残基在螺旋中的位置。本领域技术人员均能够很好地确定,从两亲性螺旋内的任意特定起点开始构成一整圈螺旋的连续的或不连续的氨基酸残基的适当数目。

**[0164]** 使用额外的氨基酸残基,也可在一端或两端或在内部延长 ApoA-I 模拟物,所述氨基酸残基基本上不妨碍(在某些实施方案中,甚至会增强)肽的结构和 / 或功能性质。事实上,含有多达 23、24、25、26、27、28 或 29 个氨基酸残基的延长的 ApoA-I 模拟物也在本发明的范围内。这样的延长的 ApoA-I 模拟物可以基本上保持 ApoA-I 模拟物的净两亲性和其它性质。当然,应当认识到,在内部添加氨基酸残基以类似于上面关于内部删除所述的方式,在插入点处旋转亲水-疏水界面的平面。因此,上面关于内部删除所讨论的考虑事项也适用于内部添加。

**[0165]** 在一个实施方案中,所述 ApoA-I 模拟物在它们的 N- 和 / 或 C- 端延长了具有 1-7 个残基的氨基酸序列。

**[0166]** 在一个实施方案中,所述 ApoA-I 模拟物在它们的 N- 和 / 或 C- 端延长了至少一圈螺旋。在有脂类存在下,这样的延长会稳定化螺旋二级结构,诸如前文所述的封端氨基酸残基和区段。

**[0167]** 在另一个实施方案中,所述 ApoA-I 模拟物在 N- 端处延长了单个碱性氨基酸残基,

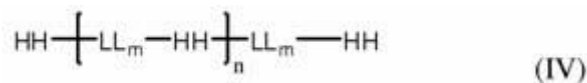
诸如 Lys (K)。在一个实施方案中,  $X^1$  是 Lys,  $X^2$  是 Lys,  $X^3$  是 Leu,  $X^4$  是 Lys,  $X^5$  是 Gln,  $X^6$  是 Lys,  $X^7$  是 Leu,  $X^8$  是 Ala,  $X^9$  是 Glu,  $X^{10}$  是 Leu,  $X^{11}$  是 Leu,  $X^{12}$  是 Glu,  $X^{13}$  是 Asn,  $X^{14}$  是 Leu,  $X^{15}$  是 Leu,  $X^{16}$  是 Glu,  $X^{17}$  是 Arg,  $X^{18}$  是 Phe,  $X^{19}$  是 Leu,  $X^{20}$  是 Asp,  $X^{21}$  是 Leu,  $X^{22}$  是 Val, 和  $X^{23}$  是 Inp。

[0168] 在本发明的范围内也包括 ApoA-I 模拟物的“受保护的”形式, 即, 其中  $R^1$  是氨基保护基和 / 或  $R^2$  是羧基保护基的 ApoA-I 模拟物形式。据信, 去除具有 18 个或更少氨基酸残基的 ApoA-I 模拟物的 N- 和 / 或 C- 端电荷 (通过合成 N- 酰化的肽酰胺 / 酯 / 酰肼 / 醇和它们的替代物), 可以产生这样的模拟物, 其接近 (且在某些实施方案中甚至超过) 模拟物的未保护形式的活性。在具有 22 个或更多氨基酸残基的某些实施方案中, 据信, 封闭 N- 或 C- 端可以产生这样的 ApoA-I 模拟物, 其表现出比未封闭形式更低的活性。但是, 保护具有 22 个或更多氨基酸残基的 ApoA-I 模拟物的 N- 和 C- 端可以恢复活性。因此, 在本发明的一个实施方案中, 保护具有 18 个或更少氨基酸残基的 ApoA-I 模拟物的任一个 N- 和 / 或 C- 端 (在另一个实施方案中, 两端), 而具有 22 个或更多氨基酸残基的肽的 N- 和 C- 端则都被保护或都未保护。典型的 N- 端封闭基团包括  $RC(O)-$ , 其中 R 是  $-H$ 、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_5-C_{20})$  芳基、 $(C_6-C_{26})$  烷芳基、5-20 元杂芳基或 6-26 元烷杂芳基。具体的 N- 端封闭基团包括乙酰基、甲酰基和丹磺酰基。典型的 C- 端封闭基团包括  $-C(O)NRR$  和  $-C(O)OR$ , 其中每个 R 独立地如上面所定义。具体的 C- 端封闭基团包括其中每个 R 独立地是甲基的那些。尽管不希望受到任何特定理论的约束, 据信, 在有脂类存在下, 这样的末端封闭基团会稳定化  $\alpha$ -螺旋 (参见, 例如, Venkatachelaipathi 等人, 1993, PROTEINS: Structure, Function and Genetics 15:349-359)。

[0169] E. 式 I、II 或 III 的肽的二聚体、三聚体、四聚体和多聚体及其药学上可接受的盐  
天然 ApoA-I 的结构含有八个螺旋单元, 认为它们协同地参与结合脂类 (Nakagawa 等人, 1985, J. Am. Chem. Soc. 107:7087-7092; AnantharamAlah 等人, 1985, J. Biol. Chem. 260:10248-10262; Vanloo 等人, 1991, J. Lipid Res. 32:1253-1264; Mendez 等人, 1994, J. Clin. Invest. 94:1698-1705; Palgunari 等人, 1996, Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 16:328-338; Demoor 等人, 1996, Eur. J. Biochem. 239:74-84)。因此, 本发明也包括 ApoA-I 模拟物的二聚体、三聚体、四聚体以及甚至更高级聚合物 (“多聚体”)。这些多聚体可以是串联重复、分支网络或其组合的形式。ApoA-I 模拟物可以彼此直接相连, 或被一个或多个连接物隔开。

[0170] 构成多聚体的 ApoA-I 模拟物可以是式 I、II 或 III 的肽、式 I、II 或 III 的类似物、式 I、II 或 III 的变异形式、式 I、II 或 III 的截短或内部删除形式、式 I、II 或 III 的延长形式和 / 或其组合。可以以头至尾式 (即, N- 端至 C- 端)、头至头式 (即, N- 端至 N- 端)、尾至尾式 (即, C- 端至 C- 端) 或其组合, 连接 ApoA-I 模拟物, 及其药学上可接受的盐。

[0171] 在本发明的一个实施方案中, 多聚体是两个、三个、四个以及多至大约十个 ApoA-I 模拟物的串联重复。在一个实施方案中, 多聚体是 2-8 个肽的串联重复。因此, 在一个实施方案中, 本发明提供了具有下述结构式的多聚体:



其中:

每个  $m$  独立地是 0-1 的整数, 在一个实施方案中,  $m$  是 1 ;

$n$  是 0-10 的整数, 在一个实施方案中,  $n$  是 0-8 的整数 ;

每个“HH”独立地是从 ApoA-I 模拟物衍生出的基团 ; 且

每个“LL”独立地代表一种连接物。

[0172] 在结构 (IV) 中, 连接物 LL 可以是能够使两个肽相互共价连接的任意双功能分子。因此, 合适的连接物是这样的双功能分子, 其中官能团能够与肽的 N- 和 / 或 C- 端共价连接。适合与肽的 N- 端或 C- 端相连接的官能团是本领域众所周知的, 适用于实现这种共价键形成的化学试剂也是本领域众所周知的。

[0173] 连接物可以是柔性的、刚性的或半刚性的, 取决于多聚体的希望的性质。适当的连接物包括, 例如, 诸如 Pro、azPro、Pip、azPip 或 Gly 等氨基酸残基, 或含有约 2 至约 5、10、15 或 20 或甚至更多氨基酸残基的肽段, 双功能的有机化合物诸如  $H_2N(CH_2)_nCOOH$ 、 $HO(CH_2)_nCOOH$  和  $HO(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2COOH$ , 其中  $n$  是 1-12 的整数, 等等。这类连接物的实例, 以及制备这类连接物和含有这类连接物的化合物的方法是本领域众所周知的 (参见, 例如, Hunig 等人, 1974, Chem. Ber. 100:3039-3044; Basak 等人, 1994, Bioconjug. Chem. 5(4):301-305)。

[0174] 在本发明的一个实施方案中, 串联重复从内部被单个脯氨酸残基打断。在其中 ApoA-I 模拟物不含有 N- 或 C- 端脯氨酸残基的那些实例中, LL 可以是 Pro、D-Pro、azPro、Pip、D-Pip 或 azPip, 且  $m$  是 1。

[0175] 在本发明的某些实施方案中, 可能希望采用裂解型连接物, 其允许在某些条件下释放一个或多个螺旋段 (HH)。适当的裂解型连接物包括: 具有蛋白酶可识别的氨基酸残基序列的肽, 可被内切核酸酶切断的寡核苷酸, 和可通过化学方法 (如在酸性、碱性或其它条件下) 被切断的有机化合物。通常, 裂解条件是相对温和的, 因而不会造成构成多聚体的螺旋段和 / 或非裂解型连接物变性或以其它方式降解。

[0176] 可选择性裂解的肽和寡核苷酸连接物以及裂解连接物的方法, 已为本领域技术人员所熟知, 且可容易地理解, 可选择性裂解的合适的有机化合物连接物已为本领域技术人员所熟知, 包括例如在 WO 94/08051 以及其中引用的参考文献中描述的那些。

[0177] 在一个实施方案中, 所采用的连接物是可作为内源循环酶的底物的肽, 从而允许多聚体在体内被选择性裂解。适用于裂解连接物的内源酶是, 例如, 原载脂蛋白 A-I 前肽酶。适当的酶以及充当这类酶的底物的肽段是本领域众所周知的 (参见, 例如, Edelstein 等人, 1983, J. Biol. Chem. 258:11430-11433; Zanis, 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:2574-2578)。

[0178] 在一个实施方案中, 采用具有足够长度和柔性的连接物, 以允许结构 (II) 的螺旋段 (HH) 以反向平行方式排列, 并在有脂类存在下形成分子间氢键或盐键。具有足够长度和柔性的连接物包括、但不限于下述的残基或基团: Pro、D-Pro、azPro、Pip、D-Pip、azPip、Gly、Cys-Cys、 $H_2N(CH_2)_nCOOH$ 、 $HO(CH_2)_nCOOH$  或  $HO(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2COOH$  (其中  $n$  是 1-12 或 4-6);  $H_2N$ - 芳基 - $COOH$  和碳水化合物。

[0179] 或者, 由于天然载脂蛋白允许在反向平行螺旋段之间协同结合, 在一级序列上与连接天然载脂蛋白的邻近螺旋的肽段相对应的肽连接物可以方便地用于连接式 I 的 ApoA-I 模拟物, 所述天然载脂蛋白包括、例如: ApoA-I、ApoA-II、ApoA-IV、ApoC-I、

ApoC-II、ApoC-III、ApoD、ApoE 和 ApoJ。这些序列是本领域众所周知的（参见，例如，Rosseneu 等人，“Analysis of the Primary and of the Secondary Structure of the Apolipoproteins”见：Structure and Function of Lipoproteins，第 6 章，159-183，CRC Press, Inc., 1992）。

[0180] 允许在反向平行螺旋段的串联重复之间形成分子间氢键或盐键的其它连接物包括：肽反向转角，如  $\beta$ -转角和  $\gamma$ -转角，以及模拟肽  $\beta$ -转角和 / 或  $\gamma$ -转角的结构的有机分子。通常，反向转角是这样的肽段，其将多肽链的方向反转，从而使单条多肽链采用反向平行的  $\beta$ -折叠或反向平行的  $\alpha$ -螺旋结构的区域。 $\beta$ -转角通常由 4 个氨基酸残基组成， $\gamma$ -转角通常由 3 个氨基酸残基组成。

[0181] 本领域已对多种肽  $\beta$ -转角的构象和序列进行了详细描述，包括，作为实例且不限于此：I 型、I' 型、II 型、II' 型、III 型、III' 型、IV 型、V 型、V' 型、VIa 型、VIb 型、VII 型和 VIII 型（参见，Richardson, 1981, Adv. Protein Chem. 34:167-339; Rose 等人, 1985, Adv. Protein Chem. 37:1-109; Wilmot 等人, 1988, J. Mol. Biol. 203:221-232; Sibanda 等人, 1989, J. Mol. Biol. 206:759-777; Tramontano 等人, 1989, Proteins: Struct. Funct. Genet. 6:382-394）。

[0182] 诸如  $\beta$ -转角等短肽转角的具体构象主要取决于某些氨基酸残基（通常为 Gly、Asn 或 Pro）在转角中的位置。通常，除 Pro 不能出现在第 3 位以外，I 型  $\beta$ -转角与在转角的第 1-4 位的任意氨基酸残基相容。I 型和 II 型转角的第 4 位主要为 Gly，第 2 位主要为 Pro。Asp、Asn、Ser 和 Cys 残基经常出现在第 1 位，它们的侧链经常在此位置与第 3 位残基的 NH 形成氢键。

[0183] 在 II 型转角中，Gly 和 Asn 最常出现在第 3 位，因为它们最容易采取所需的主链角度。在理想情况下，I' 型转角具有在第 2 和第 3 位的 Gly，II' 型转角具有在第 2 位的 Gly。III 型转角通常可以具有大多数氨基酸残基，但 III' 型转角经常需要在第 2 和第 3 位的 Gly。VIa 型和 VIb 型转角通常具有一个顺式肽键，并且具有 Pro 作为内部残基。关于蛋白和肽中  $\beta$ -转角的不同类型和序列的综述，参见 Wilmot 等人, 1988, J. Mol. Biol. 203:221-232。

[0184] 本领域还对多种肽  $\gamma$ -转角的构象和序列进行了详细描述（参见，例如，Rose 等人, 1985, Adv. Protein Chem. 37:1-109; Wilmer-White 等人, 1987, Trends Biochem. Sci. 12:189-192; Wilmot 等人, 1988, J. Mol. Biol. 203:221-232; Sibanda 等人, 1989, J. Mol. Biol. 206:759-777; Tramontano 等人, 1989, Proteins: Struct. Funct. Genet. 6:382-394）。本发明特别地包括：所有这些类型的  $\beta$ -转角和  $\gamma$ -转角结构和它们的对应序列，以及后来发现的肽  $\beta$ -转角和  $\gamma$ -转角结构和序列。

[0185] 或者，连接物(LL)可以包含有机分子或部分，其模拟肽  $\beta$ -转角或  $\gamma$ -转角的结构。这种  $\beta$ -转角和 / 或  $\gamma$ -转角模拟部分，以及合成含有这类部分的肽的方法，是本领域众所周知的，除了别的以外，包括在 Giannis 和 Kolter, 1993 Angew. Chem. Intl. Ed. Eng. 32:1244-1267; Kahn 等人, 1988, J. Molecular Recognition 1:75-79; 和 Kahn 等人, 1987, Tetrahedron Lett. 28:1623-1626 中描述的那些。

[0186] 在本发明的另一个实施方案中，多聚体是分支网络形式（参见，例如图 3）。利用能

使超过 2 个螺旋单元连接到单个连接部分上的多功能连接部分,可方便地获得这类网络。因此,分支网络采用具有三个、四个甚至更多个官能团的分子,所述官能团能够共价结合肽的 N- 端和 / 或 C- 端。适当的连接部分包括,例如:在侧链中含有羟基、硫烷基、氨基、羧基、酰胺和 / 或酯官能团的氨基酸残基,例如 Ser (S)、Thr (T)、Cys (C)、Tyr (Y)、Asn (N)、Gln (Q)、Lys (K)、Arg (R)、Orn、Asp (D) 和 Glu (E);以及前述每一个的对应的 D- 对映异构体;或含有这类官能团的其它有机分子的残基。

[0187] 与单个连接部分相连的螺旋段无需通过相似的末端来连接。事实上,在某些实施方案中,螺旋段与单个连接部分相连,从而按反向平行方式排列,即一些螺旋通过它们的 N- 端连接,其它则通过它们的 C- 端连接。

[0188] 螺旋段可以与连接部分直接相连,或与连接部分被一个或多个双功能连接物(LL)隔开,如前所述。

[0189] 参考图 3A 和 3B,可以看出,可以以包含该网络的“结点”的数目的方式来描述分支网络,其中每个多功能连接部分构成一个结点。在图 3A 和 3B 中,螺旋段(即,ApoA-I 模拟物)以圆柱表示,多功能连接部分(或结点)以圆(●)表示,其中从圆发射出的线的数目指示多功能连接部分的“级数”(或官能团的数目)。

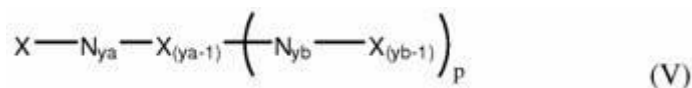
[0190] 网络中结点的数目通常取决于螺旋段的预期总数,通常为约 1-2。当然,应当认识到,对于特定数目的预期螺旋段而言,具有更高级数连接部分的网络会具有更少的结点。例如,参考图 3A 和 3B,具有 7 个螺旋单元的三级网络(即,具有三功能连接部分的网络)含有 3 个结点(图 3A),而具有 7 个螺旋单元的四级网络(即,具有四功能连接部分的网络)仅含有两个结点(图 3B)。

[0191] 所述网络可以具有一致的级数(即这样的网络,其中所有结点均为,例如,三功能连接部分或四功能连接部分),或可以具有混合的级数(例如这样的网络,其中结点为,例如,三功能连接部分和四功能连接部分的混合物)。当然,应当理解,即使在一致级数的网络中,连接部分也不必相同。三级网络可以采用例如,两种、三种、四种或甚至更多种不同的三功能连接部分。

[0192] 与线性多聚体一样,包含分支网络的螺旋段可以相同,但并非必须相同。

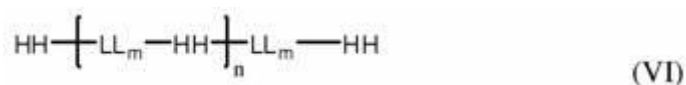
[0193] 图 3C 显示了这种混合级数分支网络的一个实例。在图 3C 中,螺旋段(即,ApoA-I 模拟物)以圆柱表示,多功能连接部分以圆(●)表示,其中从圆发射出的线的数目指示多功能连接部分的“级数”(或官能团的数目)。连接螺旋段的线条代表前文所述的双功能连接物 LL。如前文所述,包含分支网络的螺旋段可以是 ApoA-I 模拟物的串联重复。

[0194] 在一个例证性的实施方案中,用下式描述本发明的分支网络:



其中:

每个 X 独立地是从下式多聚体衍生出的基团:



其中:

每个 HH 独立地是从 ApoA-I 模拟物衍生出的基团;

每个 LL 独立地是双功能连接物；

每个 m 独立地是 0-1 的整数；

每个 n 独立地是 0-8 的整数；

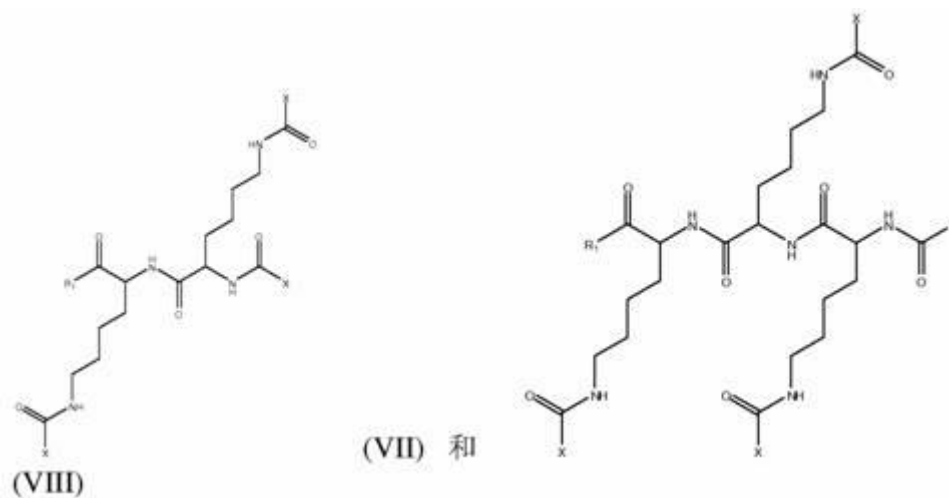
$N_{ya}$  和  $N_{yb}$  各自独立地是多功能连接部分, 其中  $y_a$  和  $y_b$  分别代表  $N_{ya}$  和  $N_{yb}$  上的官能团的数目；

每个  $y_a$  和  $y_b$  独立地是 3-8 的整数；且

p 是 0-7 的整数。

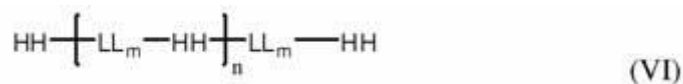
[0195] 在一个实施方案中, 分支网络包含“Lys 树”, 即其中多功能连接部分是一个或多个 Lys (K) 残基的网络 (参见, 例如, 图 3D)。

[0196] 在一个例证性的实施方案中, 用下式描述本发明的“Lys 树”分支网络：



其中：

每个 X 独立地是从下式多聚体衍生出的基团：



每个 HH 独立地是从式 I 的 ApoA-I 模拟物衍生出的基团；

每个 LL 独立地是双功能连接物；

每个 n 独立地是 0-8 的整数；

每个 m 独立地是 0-1 的整数；

$R_1$  是 -OR 或 -NRR；且

每个 R 独立地是 -H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基或  $(C_5-C_{26})$  芳基。

[0197] 一些其它的例证性的 ApoA-I 模拟物如下面的表 7 所示：

表 7

肽 41	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp (SEQ. ID. NO. 41)
肽 42	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 42)
肽 43	Lys-Leu-Lys-Lys-Lys-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 43)
肽 44	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Asn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 44)
肽 45	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-(D-Val)-Inp (SEQ. ID. NO. 45)
肽 46	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Inp (SEQ. ID. NO. 46)
肽 47	Lys-Lys-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 47)
肽 48	Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 48)
肽 49	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Inp (SEQ. ID. NO. 49)
肽 50	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asn-Leu-Leu-Glu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 50)



肽 51	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 51)
肽 52	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Inp (SEQ. ID. NO. 52)
肽 53	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 53)
肽 54	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 54)
肽 55	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 55)
肽 56	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 56)
肽 57	Lys-Leu-Lys-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 57)
肽 58	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 58)
肽 59	Lys-Lys-Leu-Gln-Leu-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 59)
肽 60	Lys-Lys-Leu-Gln-Ala-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 60)
肽 61	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 61)
肽 62	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 62)
肽 63	Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 63)
肽 133	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip (SEQ. ID. NO. 133)
肽 134	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 134)
肽 135	Lys-Leu-Lys-Lys-Lys-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 135)
肽 136	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Asn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 136)

肽 137	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-(D-Val)-Nip (SEQ. ID. NO. 137)
肽 138	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Nip (SEQ. ID. NO. 138)
肽 139	Lys-Lys-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 139)
肽 140	Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 140)
肽 141	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Nip (SEQ. ID. NO. 141)
肽 142	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asn-Leu-Leu-Glu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 142)
肽 143	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 143)
肽 144	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Nip (SEQ. ID. NO. 144)
肽 145	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 145)
肽 146	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 146)
肽 147	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 147)
肽 148	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 148)
肽 149	Lys-Leu-Lys-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 149)
肽 150	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 150)
肽 151	Lys-Lys-Leu-Gln-Leu-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 151)
肽 152	Lys-Lys-Leu-Gln-Ala-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 152)
肽 153	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 153)

肽 154	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 154)
肽 155	Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 155)
肽 253	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-azPro (SEQ. ID. NO. 253)
肽 254	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 254)
肽 255	Lys-Leu-Lys-Lys-Lys-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 255)
肽 256	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Asn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 256)
肽 257	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-(D-Val)-azPro (SEQ. ID. NO. 257)
肽 258	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-azPro (SEQ. ID. NO. 258)
肽 259	Lys-Lys-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 259)
肽 260	Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 260)
肽 261	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-azPro (SEQ. ID. NO. 261)
肽 262	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asn-Leu-Leu-Glu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 262)
肽 264	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-azPro (SEQ. ID. NO. 264)
肽 269	Lys-Leu-Lys-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 269)
肽 271	Lys-Lys-Leu-Gln-Leu-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 271)
肽 272	Lys-Lys-Leu-Gln-Ala-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 272)
肽 273	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 273)

肽 274	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 274)
肽 275	Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 275)
肽 345	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Pip (SEQ. ID. NO. 345)
肽 346	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 346)
肽 347	Lys-Leu-Lys-Lys-Lys-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 347)
肽 348	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Asn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 348)
肽 349	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-(D-Val)-Pip (SEQ. ID. NO. 349)
肽 350	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Pip (SEQ. ID. NO. 350)
肽 351	Lys-Lys-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 351)
肽 352	Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 352)
肽 353	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Pip (SEQ. ID. NO. 353)
肽 354	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asn-Leu-Leu-Glu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 354)
肽 356	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Pip (SEQ. ID. NO. 356)
肽 361	Lys-Leu-Lys-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 361)
肽 363	Lys-Lys-Leu-Gln-Leu-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 363)
肽 364	Lys-Lys-Leu-Gln-Ala-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 364)
肽 365	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 365)

肽 366	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 366)
肽 367	Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 367)
肽 437	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-azPip (SEQ. ID. NO. 437)
肽 438	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 438)
肽 439	Lys-Leu-Lys-Lys-Lys-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 439)
肽 440	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Asn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 440)
肽 441	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-(D-Val)-azPip (SEQ. ID. NO. 441)
肽 442	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-azPip (SEQ. ID. NO. 442)
肽 443	Lys-Lys-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 443)
肽 444	Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 444)
肽 445	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-azPip (SEQ. ID. NO. 445)
肽 446	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asn-Leu-Leu-Glu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 446)
肽 448	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-azPip (SEQ. ID. NO. 448)
肽 453	Lys-Leu-Lys-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 453)
肽 455	Lys-Lys-Leu-Gln-Leu-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 455)
肽 456	Lys-Lys-Leu-Gln-Ala-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 456)
肽 457	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 457)

肽 458	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 458)
肽 459	Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 459)

或其药学上可接受的盐。

[0198] 一些具有乙酰化的 N-端和酰胺化的 C-端的例证性的 ApoA-I 模拟物如下面的表 8 和 9 所示：

表 8

肽 64	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 64)
肽 65	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 65)
肽 66	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 66)
肽 67	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 67)
肽 68	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 68)
肽 69	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 69)
肽 70	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 70)
肽 71	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 71)
肽 72	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 72)
肽 73	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 73)
肽 74	H <sub>3</sub> C(O)C-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 74)
肽 75	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 75)
肽 76	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-

	Leu-Glu-Leu-Leu-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 76)
肽 77	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 77)
肽 78	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 78)
肽 79	H <sub>3</sub> C(O)C-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 79)
肽 80	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 80)
肽 81	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 81)
肽 82	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 82)
肽 83	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 83)
肽 84	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 84)
肽 85	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 85)
肽 86	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 86)
肽 87	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 87)
肽 88	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 88)
肽 89	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 89)
肽 90	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 90)
肽 91	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 91)
肽 92	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 92)
肽 93	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-



	Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 93)
肽 156	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 156)
肽 157	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 157)
肽 158	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 158)
肽 159	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 159)
肽 160	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 160)
肽 161	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 161)
肽 162	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 162)
肽 163	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 163)
肽 164	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 164)
肽 165	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 165)
肽 166	H <sub>3</sub> C(O)C-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 166)
肽 167	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 167)
肽 168	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 168)
肽 169	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 169)
肽 170	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 170)
肽 171	H <sub>3</sub> C(O)C-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 171)
肽 172	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-



	Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 172)
肽 173	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 173)
肽 174	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 174)
肽 175	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 175)
肽 176	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 176)
肽 177	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 177)
肽 178	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 178)
肽 179	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 179)
肽 180	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 180)
肽 181	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 181)
肽 182	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 182)
肽 183	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 183)
肽 184	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 184)
肽 185	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 185)
肽 276	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 276)
肽 277	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 277)
肽 278	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 278)
肽 279	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-

	Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 279)
肽 280	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 280)
肽 281	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 281)
肽 282	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 282)
肽 283	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 283)
肽 284	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 284)
肽 285	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 285)
肽 286	H <sub>3</sub> C(O)C-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 286)
肽 287	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 287)
肽 288	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 288)
肽 289	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 289)
肽 290	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 290)
肽 291	H <sub>3</sub> C(O)C-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 291)
肽 292	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 292)
肽 293	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 293)
肽 294	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 294)
肽 295	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 295)
肽 296	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-

	Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 296)
肽 297	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 297)
肽 298	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 298)
肽 299	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 299)
肽 300	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 300)
肽 301	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 301)
肽 302	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 302)
肽 303	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 303)
肽 304	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 304)
肽 305	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 305)
肽 368	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 368)
肽 369	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 369)
肽 370	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 370)
肽 371	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 371)
肽 372	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 372)
肽 373	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 373)
肽 374	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 374)
肽 375	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-

	Leu-Asp-Leu-Leu-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 375)
肽 376	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 376)
肽 377	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 377)
肽 378	H <sub>3</sub> C(O)C-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 378)
肽 379	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 379)
肽 380	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 380)
肽 381	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 381)
肽 382	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 382)
肽 383	H <sub>3</sub> C(O)C-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 383)
肽 384	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 384)
肽 385	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 385)
肽 386	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 386)
肽 387	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 387)
肽 388	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 388)
肽 389	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 389)
肽 390	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 390)
肽 391	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 391)
肽 392	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-

	Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 392)
肽 393	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 393)
肽 394	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 394)
肽 395	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 395)
肽 396	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 396)
肽 397	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 397)
肽 460	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 460)
肽 461	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 461)
肽 462	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 462)
肽 463	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 463)
肽 464	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 464)
肽 465	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 465)
肽 466	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 466)
肽 467	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 467)
肽 468	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 468)
肽 469	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 469)
肽 470	H <sub>3</sub> C(O)C-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 470)
肽 471	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-

	Phe-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 471)
肽 472	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 472)
肽 473	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 473)
肽 474	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 474)
肽 475	H <sub>3</sub> C(O)C-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 475)
肽 476	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 476)
肽 477	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 477)
肽 478	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 478)
肽 479	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 479)
肽 480	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 480)
肽 481	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 481)
肽 482	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 482)
肽 483	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 483)
肽 484	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 484)
肽 485	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 485)
肽 486	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 496)
肽 487	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 487)
肽 488	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-



	Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 488)
肽 489	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 489)

或其药学上可接受的盐。

[0199] 表 9

肽 65	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 65)
肽 66	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 66)
肽 67	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 67)
肽 68	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 68)
肽 69	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 69)
肽 70	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 70)
肽 71	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 71)
肽 72	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 72)
肽 73	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 73)
肽 74	H <sub>3</sub> C(O)C-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 74)
肽 75	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 75)
肽 76	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Trp-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 76)
肽 77	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 77)
肽 78	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 78)

肽 79	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 79)
肽 80	H <sub>3</sub> C(O)C-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 80)
肽 81	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 81)
肽 82	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 82)
肽 83	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 83)
肽 84	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 84)
肽 87	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 87)
肽 88	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 88)
肽 89	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 89)
肽 90	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 90)
肽 91	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 91)
肽 93	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 93)
肽 157	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 157)
肽 158	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 158)
肽 159	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 159)
肽 160	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 160)
肽 161	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 161)



肽 162	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 162)
肽 163	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 163)
肽 164	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 164)
肽 165	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 165)
肽 166	H <sub>3</sub> C(O)C-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 166)
肽 167	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 167)
肽 168	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 168)
肽 169	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 169)
肽 170	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 170)
肽 171	H <sub>3</sub> C(O)C-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 171)
肽 172	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 172)
肽 173	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 173)
肽 174	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 174)
肽 175	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 175)
肽 176	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 176)
肽 179	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 179)
肽 180	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 180)

肽 181	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 181)
肽 182	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 182)
肽 183	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 183)
肽 185	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 185)
肽 277	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 277)
肽 278	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 278)
肽 279	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 279)
肽 280	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 280)
肽 281	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 281)
肽 282	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 282)
肽 283	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 283)
肽 284	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 284)
肽 285	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 285)
肽 286	H <sub>3</sub> C(O)C-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 286)
肽 287	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 287)
肽 288	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 288)
肽 289	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 289)

肽 290	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 290)
肽 291	H <sub>3</sub> C(O)C-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 291)
肽 292	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 292)
肽 293	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 293)
肽 294	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 294)
肽 295	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 295)
肽 296	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 296)
肽 299	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 299)
肽 300	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 300)
肽 301	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 301)
肽 302	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 302)
肽 303	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 303)
肽 305	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 305)
肽 369	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 369)
肽 370	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 370)
肽 371	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 371)
肽 372	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 372)

肽 373	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 373)
肽 374	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 374)
肽 375	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 375)
肽 376	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 376)
肽 377	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 377)
肽 378	H <sub>3</sub> C(O)C-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 378)
肽 379	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 379)
肽 380	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 380)
肽 381	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 381)
肽 382	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 382)
肽 383	H <sub>3</sub> C(O)C-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 383)
肽 384	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 384)
肽 385	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 385)
肽 386	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 386)
肽 387	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 387)
肽 388	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 388)
肽 391	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 391)

肽 392	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 392)
肽 393	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 393)
肽 394	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 394)
肽 395	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 395)
肽 397	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 397)
肽 461	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 461)
肽 462	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 462)
肽 463	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 463)
肽 464	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 464)
肽 465	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 465)
肽 466	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 466)
肽 467	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 467)
肽 468	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 468)
肽 469	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 469)
肽 470	H <sub>3</sub> C(O)C-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 470)
肽 471	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 471)
肽 472	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 472)

肽 473	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 473)
肽 474	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 474)
肽 475	H <sub>3</sub> C(O)C-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 475)
肽 476	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 476)
肽 477	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 477)
肽 478	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 478)
肽 479	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 479)
肽 480	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 480)
肽 483	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 483)
肽 484	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 484)
肽 385	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 485)
肽 486	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 496)
肽 487	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 487)
肽 489	H <sub>3</sub> C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH <sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 489)

或其药学上可接受的盐。

### [0200] III. ApoA-I模拟物的合成

使用实际上任意的本领域已知的肽制备技术,可以制备 ApoA-I 模拟物。例如,使用常规的逐步溶液或固相肽合成或重组 DNA 技术,可以制备 ApoA-I 模拟物。

#### [0201] A. 化学合成

使用常规的逐步溶液或固相合成(参见,例如,Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins, Williams 等人,编,1997, CRC Press, Boca Raton FLa., 和其中引用的参考文献; Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, Atherton & Sheppard, 编,1989, IRL Press, Oxford, England, 和其中引



用的参考文献),可以制备 ApoA-I 模拟物。

[0202] 或者, ApoA-I 模拟物可采用片段缩合法加以制备,这描述在例如, Liu 等人, 1996, Tetrahedron Lett. 37(7):933-936; Baca, 等人, 1995, J. Am. Chem. Soc. 117:1881-1887; Tarn 等人, 1995, Int. J. Peptide Protein Res. 45:209-216; Schnolzer 和 Kent, 1992, Science 256:221-225; Liu 和 Tarn, 1994, J. Am. Chem. Soc. 116(10):4149-4153; Liu 和 Tarn, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:6584-6588; Yamashiro 和 Li, 1988, Int. J. Peptide Protein Res. 31:322-334 中。这特别适用于具有甘氨酸残基的肽的情况。可用于合成 ApoA-I 模拟物的其它方法描述在 Nakagawa 等人, 1985, J. Am. Chem. Soc. 107:7087-7092 中。

[0203] 使用有机化学的标准技术,可以制备具有 N-端和 / 或 C-端封闭基团的 ApoA-I 模拟物。例如,酰化肽的 N-端或酰胺化或酯化肽的 C-端的方法是本领域众所周知的。在 N-端和 / 或 C-端施加其它修饰的方法,对本领域技术人员而言是显而易见的,保护连接末端封闭基团所必需的任意侧链官能团的方法也是如此。

[0204] 通过离子交换色谱法或本领域众所周知的其它方法,可以方便地制备药学上可接受的盐(抗衡离子)。

[0205] 通过在适当的合成步骤中将连接物添加到肽链上,可以方便地合成串联多聚体形式的 ApoA-I 模拟物。或者,可以合成螺旋段,并使每段都与连接物反应。当然,实际的合成方法取决于连接物的组成。适当的保护方案和化学试剂是众所周知的,且是本领域技术人员显而易见的。

[0206] 使用三聚体树脂和四聚体树脂以及在 Tarn, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5409-5413 和 Demoor 等人, 1996, Eur. J. Biochem. 239:74-84 中描述的化学试剂,可以方便地合成分支网络形式的 ApoA-I 模拟物。合成树脂的修饰,以及合成更高级数或更低级数的分支网络、或含有不同 ApoA-I 模拟物螺旋段的组合的分支网络的策略,均在肽化学和 / 或有机化学领域的技术人员的能力范围之内。

[0207] 如果需要,可以在有温和氧化剂存在下形成二硫键。可以使用化学氧化剂,或可以简单地将 ApoA-I 模拟物暴露于大气氧,以形成这些键。各种方法是本领域已知的,包括,例如在下述文献中描述的那些: Tarn 等人, 1979, Synthesis 955-957; Stewart 等人, 1984, Solid Phase Peptide Synthesis, 第2版, Pierce Chemical Company Rockford, 111.; Ahmed 等人, 1975, J. Biol. Chem. 250:8477-8482; 和 Pennington 等人, 1991 Peptides 1990 164-166, Giralt 和 Andreu, 编, ESCOM Leiden, The Netherlands。在 Kamber 等人, 1980, Helv. Chim. Acta 63:899-915 中,描述了另一种替代方法。Albericio, 1985, Int. J. Peptide Protein Res. 26:92-97 描述了在固体支持物上进行的一种方法。这些方法中的任一种可以用于形成本发明的肽中的二硫键。

[0208] 通过片段缩合,可以在相对高的产率合成具有一个或多个内部甘氨酸残基的 ApoA-I 模拟物,从而为大规模生产提供优点。片段缩合(即将小组分肽链连接到一起形成更大的肽链)已经被用于制备多种生物活性肽,包括 ApoA-I 的 44-氨基酸残基模拟物(参见,例如, Nakagawa 等人, 1985, J. Am. Chem. Soc. 107:7087-7083; Nokihara 等人, 1989, Peptides 1988:166-168; Kneib-Cordonnier 等人, 1990, Int. J. Pept. Protein Res. 35:527-538)。

[0209] 通过片段缩合进行合成的优点包括：能够在液相中浓缩预形成的片段，且终产物易于纯化。该方法的缺点包括：在缩合步骤中的低偶联效率和产率，以及某些肽序列的低溶解度。通过增加偶联时间，可以提高缩合步骤的偶联效率。增加偶联时间通常会导致产物的外消旋作用提高 (Sieber 等人, 1970, *Helv. Chim. Acta* 53:2135-2150)。但是，由于甘氨酸缺乏手性中心，它不会产生外消旋作用 (由于位阻，脯氨酸残基在长偶联时间内也不会或很少产生外消旋作用)。因此，利用甘氨酸不产生外消旋作用的事实而合成组成片段，通过片段缩合，可以以高产率大批量合成含有内部甘氨酸残基的实施方案。因此，具有一个或多个内部甘氨酸残基的 ApoA-I 模拟物为大规模批量制备提供了合成优点。

#### [0210] B. 重组合成

如果 ApoA-I 模拟物完全由遗传编码的氨基酸残基组成，或它的一部分这样组成，则使用常规的重组遗传工程技术，也可以合成 ApoA-I 模拟物或有关的部分。

[0211] 为了重组生产，将编码肽的多核苷酸序列插入适当的表达载体中，所述表达载体即含有转录和翻译插入的编码序列所必需的元件的载体，或在 RNA 病毒载体的情况下，是含有复制和翻译所必需的元件的载体。然后将表达载体转染到表达所述肽的适当靶细胞中。根据所使用的表达系统，然后通过本领域非常确定的方法，分离表达的肽。重组蛋白和肽的生产方法是本领域众所周知的 (参见，例如，Sambrook 等人, 1989, *Molecular Cloning A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, N. Y. ;和 Ausubel 等人, 1989, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and Wiley Interscience, N. Y. , 它们各自通过引用整体并入本文)。

[0212] 为了提高生产效率，可将多核苷酸设计成编码多个肽单位，其间由酶切位点隔开——用这种方法既可设计同聚物 (重复的肽单位) 也可设计杂聚物 (不同的肽串接在一起)。为了回收肽单位，可以裂解得到的多肽 (例如，通过用适当的酶处理)。这可以增加由单个启动子驱动的肽的产量。在一个实施方案中，可以设计多顺反子的多核苷酸，使得转录出的单条 mRNA 编码多个肽 (即，同聚物或杂聚物)，每个编码区可操作地连接到独立于帽的翻译控制序列上；例如，内部核糖体进入位点 (IRES)。当在适当的病毒表达系统中使用时，在转录物内部指导由 mRNA 编码的每个肽的翻译；例如通过 IRES。因此，多顺反子构建体会指导单个大多顺反子 mRNA 的转录，进而指导多个单肽的翻译。这种方法省去了多聚蛋白的生产和酶处理步骤，且可以显著提高由单个启动子驱动的肽的产量。

[0213] 多种宿主表达载体系统可以用于表达 ApoA-I 模拟物。这些包括、但不限于：微生物，诸如用含有适当编码序列的重组噬菌体 DNA 或质粒 DNA 表达载体转化的细菌；用含有适当编码序列的重组酵母或真菌表达载体转化的酵母或丝状真菌；用含有适当编码序列的重组病毒表达载体 (例如，杆状病毒) 感染的昆虫细胞系统；用含有适当编码序列的重组病毒表达载体 (例如，花椰菜花叶病毒或烟草花叶病毒) 感染的、或用含有适当编码序列的重组质粒表达载体 (例如，Ti 质粒) 转化的植物细胞系统；或动物细胞系统。

[0214] 表达系统的表达元件在它们的强度与特异性方面可以存在差异。根据所采用的宿主 / 载体系统，可以在表达载体中使用多种适当的转录和翻译元件中的任一种，包括组成型和诱导型启动子。例如，当在细菌系统中克隆时，可使用诸如  $\lambda$  噬菌体的 pL、plac、ptrp、ptac (ptrp-lac 杂交启动子) 等诱导型启动子；当在昆虫细胞系统中克隆时，可使用诸如杆状病毒多角体启动子等启动子；当在植物细胞系统中克隆时，可使用来源于植物细胞基



因组的启动子(例如,热休克启动子; RUBISCO 的小亚基的启动子;叶绿素 a/b 结合蛋白的启动子)或来源于植物病毒的启动子(例如, CaMV 的 35S RNA 启动子;TMV 的外壳蛋白启动子);当在哺乳动物细胞系统中克隆时,可使用来源于哺乳动物细胞基因组的启动子(例如,金属硫蛋白启动子)或来源于哺乳动物病毒的启动子(例如,腺病毒晚期启动子;痘苗病毒 7.5K 启动子);当制备含有有多拷贝表达产物的细胞系时,可使用具有适当选择标记的基于 SV40、BPV 和 EBV 的载体。

[0215] 在使用植物表达载体的情况下,编码 ApoA-I 模拟物的序列的表达可以由多种启动子中的任一种来驱动。例如,可使用病毒启动子,诸如 CaMV 的 35S RNA 和 19S RNA 启动子(Brisson 等人, 1984, Nature 310:511-514)或 TMV 的外壳蛋白启动子(Takamatsu 等人, 1987, EMBO J. 6:307-311);或者,可使用植物启动子,诸如 RUBISCO 的小亚基(Coruzzi 等人, 1984, EMBO J. 3:1671-1680; BrogIle 等人, 1984, Science 224:838-843)或热休克启动子,例如,大豆 hsp17.5-E 或 hsp17.3-B(Gurley 等人, 1986, Mol. Cell. Biol. 6:559-565)。使用 Ti 质粒、Ri 质粒、植物病毒载体、直接 DNA 转化、显微注射、电穿孔等,可以将这些构建体导入植物细胞中。关于这些技术的综述,参见,例如,Weissbach & Weissbach, 1988, Methods for Plant Molecular Biology, Academic Press, NY, Section VIII, 第 421-463 页;以及 Grierson & Corey, 1988, Plant Molecular Biology, 第 2 版, Blackie, London, 第 7-9 章。

[0216] 在可以用于生产 ApoA-I 模拟物的一种昆虫表达系统中,可将核型多角体病毒(AcNPV) *Autographa Californica* 用作载体,以表达外源基因。病毒在 *Spodoptera frugiperda* 细胞中增殖。可以将编码序列克隆到病毒的非必需区域(如多角体基因)内,并置于 AcNPV 启动子(例如,多角体启动子)控制下。编码序列的成功插入,会导致多角体基因的失活和非包含型重组病毒(即,缺乏由多角体基因编码的蛋白外壳的病毒)的产生。然后用这些重组病毒感染 *Spodoptera frugiperda* 细胞,插入的基因在所述细胞内表达(例如,参见 Smith 等人, 1983, J. Virol. 46:584; Smith, 美国专利号 4,215,051)。在 Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 2, Ausubel 等人, 编, Greene Publish. Assoc. & Wiley Interscience 中,可找到该表达系统的其它实例。

[0217] 在哺乳动物宿主细胞中,可使用多种基于病毒的表达系统。在以腺病毒作为表达载体的情况下,可将编码序列连接到腺病毒转录/翻译调控复合物(如晚期启动子和分为三部分的前导序列)上。然后通过体外或体内重组,将该嵌合基因插入腺病毒基因组中。在病毒基因组非必需区(例如, E1 区或 E3 区)内的插入,会产生生活的且能够在感染的宿主中表达肽的重组病毒(例如,参见 Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 81:3655-3659)。或者,可使用痘苗病毒 7.5K 启动子(参见,例如, Mackett 等人, 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 79:7415-7419; Mackett 等人, 1984, J. Virol. 49:857-864; Panicali 等人, 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. 79:4927-4931)。

[0218] 用于生产 ApoA-I 模拟物的其它表达系统对本领域技术人员而言是显而易见的。

#### [0219] C. 纯化

通过诸如反相色谱法、高效液相色谱法、离子交换色谱法、凝胶电泳、亲和色谱法等本领域众所周知的技术,可以纯化 ApoA-I 模拟物。用于纯化特定 ApoA-I 模拟物的实际条件部分地取决于合成策略以及诸如净电荷、疏水性、亲水性等因素,且是本领域技术人员显而

易见的。通过例如离子交换或尺寸排阻色谱法,可以纯化多聚的分支肽。

[0220] 就亲和色谱法纯化而言,可使用能够特异地结合 ApoA-I 模拟物的任何抗体。至于抗体的生产,可以通过注射肽,免疫不同的宿主动物,包括但不限于兔、小鼠、大鼠等。借助于侧链官能团或与侧链官能团相连的连接物,可将肽连接到诸如 BSA 等适当媒介物上。根据宿主种类,可采用不同的佐剂来提高免疫应答,包括但不限于弗氏(完全的和不完全的)佐剂、诸如氢氧化铝等矿物凝胶、诸如溶血卵磷脂等表面活性物质、复合多元醇、多聚阴离子、肽、油乳剂、钥孔戚血蓝素、二硝基苯酚,以及可能有用的人佐剂如 BCG (卡介苗)和小棒杆菌(*Corynebacterium parvum*)。

[0221] 使用通过连续培养细胞系来生产抗体分子的任意技术,可以制备 ApoA-I 模拟物的单克隆抗体。这些包括、但不限于:在 Kohler 和 Milstein, 1975, Nature 256:495-497, 或 Kaprowski, 美国专利号 4,376,110 (它们通过引用并入本文;人 B- 细胞杂交瘤技术);Kosbor 等人, 1983, Immunology Today 4:72; Cote 等人, 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80:2026-2030 中描述的杂交瘤技术;和 EBV- 杂交瘤技术 (Cole 等人, 1985, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., 第 77-96 页 (1985))。此外,也可采用为“嵌合抗体”的生产而开发的技术 (Morrison 等人, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:6851-6855; Neuberger 等人, 1984, Nature 312:604-608; Takeda 等人, 1985, Nature 314:452-454, Boss, 美国专利号 4,816,397; Cabilly, 美国专利号 4,816,567; 它们通过引用并入本文),其中将具有适当抗原特异性的小鼠抗体分子的基因与具有适当生物活性的人抗体分子的基因拼接在一起。或者,可以制备“人源化的”抗体 (参见,例如, Queen, 美国专利号 5,585,089, 它通过引用并入本文)。或者,可以改进关于单链抗体的生产所述的技术 (美国专利号 4,946,778),以生产肽-特异性的单链抗体。

[0222] 通过已知的技术,可以制备含有特异性结合位点删除的抗体片段。例如,这样的片段包括、但不限于:可以通过用胃蛋白酶消化抗体分子而产生的  $F(ab')_2$  片段,以及通过还原  $F(ab')_2$  片段的二硫键而产生的 Fab 片段。或者,可构建 Fab 表达文库 (Huse 等人, 1989, Science 246:1275-1281),以允许快速且容易地鉴别出对目标肽具有希望的特异性的单克隆 Fab 片段。

[0223] 可将希望的 ApoA-I 模拟物特异性的抗体或抗体片段连接到例如琼脂糖上,并将该抗体-琼脂糖复合物用于免疫色谱法,以纯化本发明的肽。参见 Scopes, 1984, Protein Purification: Principles and Practice, Springer-Verlag New York, Inc., NY, Livingstone, 1974, Methods In Enzymology: Immunoaffinity Chromatography of Proteins 34:723-731。

#### [0224] IV. 组合物

在一个实施方案中,本发明提供了组合物,其包含有效量的 ApoA-I 模拟物和药学上可接受的载体或媒介物。

[0225] 可以将组合物配制成通过注射施用给哺乳动物。注射制剂包括活性成分在水性或油性媒介物中的无菌混悬液、溶液或乳剂。组合物也可以包含诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂等配制剂。注射制剂可以以单位剂量形式呈现,如在安瓿或多剂量容器中,并且可以含有添加的防腐剂。或者,可以以粉末形式提供注射制剂,在使用前用适当的媒介物(包括、但

不限于无菌的无热原的水、缓冲液、葡萄糖溶液等)进行重构。为此,可将 ApoA-I 模拟物冻干,或可以制备一起冻干的肽-脂复合物。可以以单位剂量形式提供储存制剂,并在体内使用前重构。

[0226] 就延长的递送而言,可将组合物配制成长效制剂,用于植入给药;例如,皮下注射、皮内注射或肌肉注射。因此,例如,可采用适当的聚合材料或疏水材料(例如,作为在可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂来配制 ApoA-I 模拟物,或将其制成微溶的衍生物;例如,作为 ApoA-I 模拟物的微溶盐形式。

[0227] 在其它实施方案中,可以静脉内地施用组合物。或者,可使用透皮递送系统,该系统被制成缓慢释放活性成分用于经皮吸收的粘着盘片或贴片。为此,可使用渗透促进剂来促进 ApoA-I 模拟物的经皮透入。通过将 ApoA-I 模拟物掺入硝酸甘油片中,用于具有诸如缺血性心脏病或高胆固醇血症等病症的哺乳动物,可获得独特的益处。

[0228] 就口服给药而言,组合物可以采取例如片剂或胶囊等形式,它们由药学上可接受的赋形剂经常规方法制备,所述赋形剂例如:粘合剂(例如,预凝胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如,乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如,马铃薯淀粉或淀粉羟乙酸钠);或湿润剂(例如,月桂基硫酸钠)。通过本领域熟知的方法,可将片剂包衣。用于口服给药的液体制剂可采取例如溶液、糖浆剂或悬浮液等形式,或它们可以呈现为干制品,在使用前用水或其它适当的媒介物配制。这些液体制剂可由药学上可接受的添加剂通过常规方法制备,所述添加剂例如:助悬剂(例如,山梨醇糖浆、纤维素衍生物或氢化的食用脂);乳化剂(例如,卵磷脂或阿拉伯胶);非水性的媒介物(例如,杏仁油、油性酯、乙醇或分馏的植物油);以及防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)。制剂还可以含有适当的缓冲盐、调味剂、着色剂和甜味剂。口服给药的制剂可经适当配制,使 ApoA-I 模拟物受控释放。

[0229] 就经颊给药而言,组合物可以采用按传统方式配制的片剂或锭剂的形式。就直肠和阴道途径给药而言,活性成分可被制成溶液(用于保留灌肠)、栓剂或软膏剂。

[0230] 就吸入给药而言,可以利用合适的推进剂(如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适当的气体),以从加压的包装或喷雾器喷射的气雾剂形式,方便地递送 ApoA-I 模拟物。在加压的气雾剂的情况下,通过提供能够递送计量的量的阀门,可以确定剂量单位。可以配制用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(如明胶)中,其含有 ApoA-I 模拟物和合适的粉末基质(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0231] 如果需要,组合物可以存在于包装或分配器装置中,后者可以含有一个或多个单位剂型,所述剂型含有 ApoA-I 模拟物。该包装可以例如包含金属薄片或塑料薄片,诸如泡罩包。该包装或分配器装置可附有给药说明书。

[0232] 在有些实施方案中,可以配制或施用 ApoA-I 模拟物,作为与脂类的复合物。因此,本发明包括 ApoA-I 模拟物/脂复合物、其组合物和它们的施用方法。所述复合物可以具有若干优点,因为它们在循环中具有增加的半衰期,尤其当复合物具有与 HDL(特别是前- $\beta$ -1 或前- $\beta$ -2 HDL 群体)相似的大小和密度时。使用下述多种方法中的任一种,可以方便地制备复合物。通过冻干法(下文所述的联合冻干法是一个实施方案),可以制备具有相对长贮存期限的稳定制品。冻干的复合物可以用于制备用于药物重配的散装剂,或用于制备单个的等分试样或剂量单位,其可以在施用给受试者之前,通过用无菌水或适当的缓冲液再水

合,进行重构。

[0233] 本领域技术人员熟知的多种方法可以用于制备复合物。例如,可使用多种用于制备脂质体或脂蛋白体的技术。例如,可将 ApoA-I 模拟物与适当的脂共同声处理(利用浴或探头超声破碎器),以形成复合物。或者,可将 ApoA-I 模拟物与预形成的脂囊泡混合,以自发形成肽-脂复合物。在另一个替代方法中,通过去污剂透析法,可以形成复合物;例如,将 ApoA-I 模拟物、脂和去污剂的混合物透析,以去除去污剂,并重构或形成复合物(参见,例如,Jonas 等人,1986, *Methods in Enzymol.* 128:553-582)。

[0234] 或者,通过在美国专利号 6,004,925 (“925 专利”)中公开的方法,可以制备复合物,该专利的整个公开内容通过引用并入本文。在 925 ‘专利的方法中,在溶剂系统中混合 ApoA-I 模拟物和脂类,所述溶剂系统能使各成分共溶,并可通过冻干法完全去除。为此,选择溶剂对,以确保 ApoA-I 模拟物和脂类的共溶。在一个实施方案中,可把复合物的 ApoA-I 模拟物溶解于水性溶剂或有机溶剂或混合溶剂(溶剂 1)中。将脂类(诸如磷脂)组分溶解于能够与溶剂 1 混溶的水性溶剂或有机溶剂或混合溶剂(溶剂 2)中,并将两种溶液混合。或者,可将 ApoA-I 模拟物和脂类掺入共溶剂系统(即可混溶的溶剂的混合物)中。或者,可将 ApoA-I 模拟物和脂类悬浮于一种溶剂或溶剂混合物中。在一个实施方案中,溶剂混合物是有机溶剂和水的混合物。有机溶剂的实例包括、但不限于:醋酸、二甲苯、环己烷和甲醇。溶剂混合物的实例包括、但不限于:醋酸和二甲苯、醋酸和环己烷、和甲醇和二甲苯。首先以经验为主地确定 ApoA-I 模拟物与脂的适当比率,以使所得复合物具有适当的物理和化学特性;即在大小上通常(而非必须)与 HDL 相似。将所得混合物冻结,并冻干至干燥。有时,向混合物中加入额外的溶剂,以促进冻干。该冻干的产物可长期保存,并通常保持稳定。

[0235] 或者,通过使 ApoA-I 模拟物与肽在溶液或悬浮液中联合冻干,可以制备复合物。可以冻干肽和选择的磷脂在有机溶剂或有机溶剂混合物中的均匀溶液,并通过用水性缓冲液水合冻干的粉末,可以自发地形成肽/磷脂复合物。

[0236] 可以重构冻干的产物,以便得到复合物的溶液或悬浮液。为此,用水溶液将冻干的粉末重新水合至适当体积(通常为 5-20 mg 肽/mL,以便于静脉注射)。在一个实施方案中,用磷酸盐缓冲盐水、碳酸氢盐盐水或生理盐水溶液,将冻干的粉末重新水合。可以将混合物的 pH 调至 7.5-8.5。为了促进水合,可以搅拌或涡旋混合物,在大多数情况下,可以在等于或高于复合物的脂组分的相变温度的温度,进行重构步骤。在几分钟内,得到澄清的重构的脂-蛋白复合物制剂。

[0237] 可以表征所得重构制剂的等分试样,以证实制剂中的复合物具有希望的粒度分布;例如,HDL 的粒度分布。使用本领域已知的任意方法,可以表征重构的制剂,所述方法包括、但不限于、尺寸排阻过滤色谱法、凝胶过滤色谱法、柱过滤色谱法、凝胶渗透色谱法和天然 page 电泳。在一个实施方案中,通过凝胶过滤色谱法表征重构的制剂。得到的复合物的尺寸可以决定它们的效力。在下文所述的实施例中,采用 Pharmacia Superose 6 FPLC 凝胶过滤色谱法系统。所使用的缓冲液为含有 150 mM NaCl 的 50 mM 磷酸盐缓冲液,pH 为约 7.0 至约 9。在一个实施方案中,pH 为 7.5-8.5,在另一个实施方案中,pH 为 7.4。典型的样品体积是 20-200 微升复合物,其中含有 5 mg 肽/mL。柱流速为是 0.5 mL/min。一系列已知分子量和 Stokes 直径的蛋白以及人 HDL 被用作标准品,用于校准柱。通过 254 或 280 nm 波长的光的吸收或散射,监测蛋白和脂蛋白复合物。

[0238] 也可以表征重构的制剂,以测定得到的溶液的浓度、最终 pH 和渗透压,以及肽和单个脂的浓度和完整性。通过本领域已知的任意方法,可以测量复合物的 ApoA-I 模拟物和脂类浓度,所述方法包括,但不限于:蛋白和磷脂测定法,和色谱法诸如高效液相色谱法(“HPLC”)、凝胶过滤色谱法、气相色谱法(“GC”)。可以给色谱仪连接各种检测器,包括,但不限于:质谱仪、UV 或二极管阵列、发荧光的和弹性的光散射检测器。通过上述的色谱技术,以及通过氨基酸分析、薄层色谱法和标准的测定法,可以测定复合物中 ApoA-I 模拟物和脂类的完整性,以确定脂类的脂氧化。

[0239] ApoA-I 模拟物/脂复合物的脂类可以是多种脂类中的一种或多种,包括,但不限于:饱和脂类、不饱和脂类、天然脂类和合成脂类和磷脂及其药学上可接受的盐。典型的盐包括、但不限于:钠、钙、镁和钾盐。

[0240] ApoA-I 模拟物/脂复合物的合适的脂类包括、但不限于:(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基链磷脂、磷脂酰胆碱(PC)、卵磷脂酰胆碱、大豆磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、1-肉豆蔻酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱、1-棕榈酰-2-肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、1-棕榈酰-2-硬脂酰磷脂酰胆碱、1-硬脂酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱、1-棕榈酰-2-油酰磷脂酰胆碱、1-油酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱、二油酰磷脂酰胆碱、二油酰磷脂酰乙醇胺、二月桂酰磷脂酰甘油、磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、鞘磷脂、鞘脂类、磷脂酰甘油、二磷脂酰甘油、二肉豆蔻酰磷脂酰甘油、二棕榈酰磷脂酰甘油、二硬脂酰磷脂酰甘油、二油酰磷脂酰甘油、二肉豆蔻酰磷脂酸、二棕榈酰磷脂酸、二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺、二肉豆蔻酰磷脂酰丝氨酸、二棕榈酰磷脂酰丝氨酸、脑磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂、脑鞘磷脂、二棕榈酰鞘磷脂、二硬脂酰鞘磷脂、磷脂酸、半乳糖脑苷脂、神经节苷脂、脑苷脂、二月桂酰磷脂酰胆碱、(1,3)-D-甘露糖基-(1,3)二甘油酯、氨基糖苷、3-胆甾醇基-6'-(硫代糖基)己基醚糖脂、以及胆固醇和其衍生物。

[0241] 在一个实施方案中,ApoA-I 模拟物/脂复合物的脂类是中性磷脂。所述中性磷脂可以是在生理 pH 时具有约 0 的净电荷的任意磷脂。在有些实施方案中,所述中性磷脂是在生理 pH 时具有约 0 的净电荷的两性离子。

[0242] 在另一个实施方案中,所述中性磷脂是卵磷脂(也称作磷脂酰胆碱)。在有些实施方案中,所述中性磷脂是中性磷脂的混合物,其包含约 5 至约 100 重量%的卵磷脂。在其它实施方案中,中性磷脂的混合物包含约 100 重量%的卵磷脂。在有些实施方案中,所述中性磷脂是中性磷脂的混合物,其包含约 5 至约 100 摩尔%的卵磷脂。在其它实施方案中,中性磷脂的混合物包含约 100 摩尔%的卵磷脂。

[0243] 在另一个实施方案中,所述中性磷脂是鞘磷脂。在有些实施方案中,所述中性磷脂是中性磷脂的混合物,其包含约 5 至约 100 重量%的鞘磷脂。在其它实施方案中,所述中性磷脂是中性磷脂的混合物,其包含约 100 重量%的鞘磷脂。在有些实施方案中,所述中性磷脂是中性磷脂的混合物,其包含约 5 至约 100 摩尔%的鞘磷脂。在其它实施方案中,所述中性磷脂是中性磷脂的混合物,其包含约 100 摩尔%的鞘磷脂。

[0244] 在另一个实施方案中,ApoA-I 模拟物/脂复合物的中性磷脂是中性磷脂的混合物,其包含卵磷脂和鞘磷脂。卵磷脂与鞘磷脂的摩尔比可以变化,但是范围通常是约 20: 约 1 至约 1: 约 20。在有些实施方案中,卵磷脂:鞘磷脂摩尔比范围是约 10: 约 3 至约 10: 约 6。在其它实施方案中,卵磷脂:鞘磷脂摩尔比范围是约 1: 约 20 至约 3: 约 10。

[0245] 在另一个实施方案中, ApoA-I 模拟物 / 脂复合物的中性磷脂是中性磷脂的混合物, 其包含卵磷脂、鞘磷脂和一种或多种其它的中性磷脂。通常, 其它的中性磷脂占混合物的约 5 至约 100 重量 %。

[0246] 在另一个实施方案中, ApoA-I 模拟物 / 脂复合物的脂类是带电荷的磷脂。合适的带电荷的磷脂包括、但不限于: 磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油和磷脂酸。

[0247] 在一个实施方案中, ApoA-I 模拟物 / 脂复合物的脂类是至少一种中性磷脂和至少一种带电荷的磷脂的混合物。在脂类混合物中的带电荷的磷脂的总量可以变化, 但是范围通常是脂类混合物的约 0.2 至约 10 重量 %。在有些实施方案中, 在脂类混合物中的带电荷的磷脂的总量是脂类混合物的约 0.2 至约 2 重量 %、约 0.2 至约 3 重量 %、约 0.2 至约 4 重量 %、约 0.2 至约 5 重量 %、约 0.2 至约 6 重量 %、约 0.2 至约 7 重量 %、约 0.2 至约 8 重量 % 或约 0.2 至约 9 重量 %。在有些实施方案中, 在脂类混合物中的带电荷的磷脂的总量是脂类混合物的约 0.2、约 0.3、约 0.4、约 0.5、约 0.6、约 0.7、约 0.8、约 0.9、约 1.0、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4、约 2.5、约 2.6、约 2.7、约 2.8、约 2.9 或约 3.0、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9 或约 10 重量 %。在脂类混合物中的中性磷脂的总量也可以变化, 且取决于带电荷的磷脂和包含的任意其它脂类的量。在一个实施方案中, 在脂类混合物中的中性磷脂的总量是脂类混合物的约 90-99.8 重量 %。在一个实施方案中, ApoA-I 模拟物 / 脂复合物的脂类是鞘磷脂和带电荷的磷脂的混合物。在另一个实施方案中, ApoA-I 模拟物 / 脂复合物的脂类是鞘磷脂、二棕榈酰磷脂酰胆碱 (“DPPC”) 和带电荷的磷脂的混合物。

[0248] 在一个实施方案中, ApoA-I 模拟物 / 脂复合物的脂类是鞘磷脂。在另一个实施方案中, 所述鞘磷脂是从乳、卵或脑得到, 或合成地制备。在另一个实施方案中, ApoA-I 模拟物 / 脂复合物的脂类是鞘磷脂类似物或衍生物。合适的鞘磷脂类似物或衍生物包括、但不限于: 棕榈酰鞘磷脂、硬脂酰鞘磷脂、D- 赤藓糖 - 鞘磷脂、和 D- 赤藓糖 - 二氢鞘磷脂。

[0249] 在另一个实施方案中, 所述鞘磷脂被人工地富集一种特定的饱和的或不饱和的酰基链。例如, 乳鞘磷脂 (Avanti Phospholipid, Alabaster, Ala.) 具有饱和的长酰基链。乳鞘磷脂包含约 20% 的 C16:0 (16 碳, 饱和的) 酰基链, 与此相比, 卵鞘磷脂包含 80% 的 C16:0。使用溶剂萃取, 可以使乳鞘磷脂富集一种特定的酰基链, 以得到这样的组合物, 其具有与例如卵鞘磷脂相当的酰基链浓度。本发明可以使用的酰基链包括, 但不限于: 饱和的酰基链 (诸如二棕榈酰、二硬脂酰、二花生四烯酰和二苯甲酰基酰基链)、不饱和的链 (诸如二油酰链)、饱和的和饱和的酰基链的混合链 (诸如棕榈酰或油酰链)、混合长度的饱和的和 / 或不饱和的链、以及饱和的和饱和的酰基链的醚类似物。

[0250] 鞘磷脂可以是半合成的, 使得它具有特殊的酰基链。例如, 可以首先从乳中纯化乳鞘磷脂, 然后裂解一种特定的酰基链 (例如, C16:0 酰基链), 并用另一种酰基链 (诸如棕榈酸或油酸) 替换。

[0251] 也可以完全合成鞘磷脂, 例如通过大规模合成。参见, 例如, Dong 等人, 美国专利号 5, 220, 043; Weis, 1999, Chem. Phys. Lipids 102(1-2):3-12。在一个实施方案中, 为合成的鞘磷脂选择预定的饱和水平和脂肪酸组成。

[0252] 在另一个实施方案中, ApoA-I 模拟物 / 脂复合物的脂类是鞘磷脂和另一种脂的混合物。在该实施方案中, 鞘磷脂通常占混合物的约 25 至约 75 重量 %。

[0253] 在另一个实施方案中, ApoA-I 模拟物 / 脂复合物的脂类是鞘磷脂和 DPPC 的混合物。在另一个实施方案中, ApoA-I 模拟物 / 脂复合物的脂类是鞘磷脂、DPPC 和二棕榈酰磷脂酰甘油 (“DPPG”) 的混合物。在一个实施方案中, DPPG 占混合物的约 0 至约 10 摩尔 % 或重量 %。在另一个实施方案中, DPPG 占混合物的约 2 至约 4 摩尔或重量 %。在另一个实施方案中, 鞘磷脂和 DPPG 以约 1: 约 1 的重量或摩尔比存在于混合物中。在另一个实施方案中, 所述鞘磷脂、DPPC 和 DPPG 分别以约 1: 约 1: 约 0.06 的重量或摩尔比存在。在另一个实施方案中, 所述鞘磷脂、DPPC 和 DPPG 分别以 1.04:1:0.061 的摩尔比存在。在另一个实施方案中, 所述鞘磷脂、DPPC 和 DPPG 分别以 1:1:0.062 的重量比存在。在另一个实施方案中, 所述混合物是约 48.5 摩尔或重量 % 的鞘磷脂、约 48.5 摩尔或重量 % 的 DPPC、和约 3 摩尔或重量 % 的 DPPG。

[0254] 在另一个实施方案中, 所述 ApoA-I 模拟物 / 脂复合物包含一种或多种其它的肽。在一个实施方案中, 所述其它的肽是 ApoA-I。

[0255] 在一个实施方案中, 每种 ApoA-I 模拟物 / 脂复合物中总肽与脂的重量比是约 1: 约 0.5 至约 1: 约 5。在另一个实施方案中, 每种 ApoA-I 模拟物 / 脂复合物中总肽与脂的重量比是约 1: 约 1 至约 1: 约 5。在另一个实施方案中, 每种 ApoA-I 模拟物 / 脂复合物中总肽与脂的重量比是约 1: 约 2 至约 1: 约 5。在另一个实施方案中, 每种 ApoA-I 模拟物 / 脂复合物中总肽与脂的重量比是约 1: 约 2.5。在另一个实施方案中, 每种 ApoA-I 模拟物 / 脂复合物中总肽与脂的重量比是约 1: 约 3 至 1: 约 5。在另一个实施方案中, 每种 ApoA-I 模拟物 / 脂复合物中总肽与脂的摩尔比是约 1: 约 2.5 至约 1: 约 20。在另一个实施方案中, 每种 ApoA-I 模拟物 / 脂复合物中总肽与脂的摩尔比是约 1: 约 9.2。

[0256] 在 ApoA-I 模拟物 / 脂复合物的脂类是鞘磷脂、DPPC 和 DPPG 的混合物的情况下, 肽: 鞘磷脂: DPPC: DPPG 重量比通常分别是约 1: 约 1: 约 1: 约 0.08。在一个实施方案中, 肽: 鞘磷脂: DPPC: DPPG 重量比分别是 1:1.2125:1.2125:0.075。肽: 鞘磷脂: DPPC: DPPG 摩尔比通常分别是约 1: 约 4: 约 4: 约 0.03。在一个实施方案中, 肽: 鞘磷脂: DPPC: DPPG 摩尔比分别是 1:4.55:4.36:0.27。

[0257] 在另一个实施方案中, 所述 ApoA-I 模拟物 / 脂复合物包含约 40 至约 85 重量 % 的脂类和约 15 至约 60 重量 % 的肽。

[0258] 在另一个实施方案中, 每种 ApoA-I 模拟物 / 脂复合物的直径是约 2 至约 12 nm。

[0259] V. 治疗或预防病症的方法

尽管不希望受到任何特定理论的约束, 据信, 由本发明的 ApoA-I 模拟物形成的螺旋近似地模拟天然 ApoA-I 的两亲螺旋区域(其对于实现脂结合、胆固醇流出和 / 或 LCAT 激活而言是重要的)的结构和功能性质, 由此产生表现出高 ApoA-I-样活性的肽。在一个实施方案中, 所述 ApoA-I 模拟物通过形成两亲性螺旋(在有脂类存在下)、结合脂类、形成前- $\beta$ -样或 HDL-样复合物、激活 LCAT、增加血清 HDL 浓度和促进胆固醇流出来起作用。

[0260] 在一个实施方案中, 所述 ApoA-I 模拟物会激活 LCAT。在另一个实施方案中, 所述 ApoA-I 模拟物不会激活 LCAT。在另一个实施方案中, 所述 ApoA-I 模拟物会激活 LCAT, 但是仅达到不会导致胆固醇酯化加速的程度。在另一个实施方案中, 所述 ApoA-I 模拟物会激活 LCAT, 并从而加速胆固醇酯化, 但是其中仅(without more)由 LCAT 激活导致的胆固醇酯化加速不足以治疗或预防病症。

[0261] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗或预防病症的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用有效量的 ApoA-I 模拟物。

[0262] 血脂异常的实例包括会从增加血清 HDL 浓度、激活 LCAT 和促进胆固醇流出和 RCT 受益的任意障碍。这样的障碍包括、但不限于:高蛋白血症(诸如高乳糜微粒血症)、高低密度脂蛋白血清浓度、高非常低密度脂蛋白血清浓度、高脂血症(诸如高胆固醇血症或高甘油酯血症(诸如高甘油三酯血症))、低高密度脂蛋白血清浓度、低胆固醇血症、无 $\beta$ 脂蛋白血症、ApoA-I 缺乏和丹吉尔病。

[0263] 心血管病的实例包括、但不限于:代谢综合征、缺血性心脏病、动脉粥样硬化、再狭窄(例如,预防或治疗由诸如气囊血管成形术等医学操作引起的粥样硬化斑块)、内毒素血症(其经常导致脓毒性休克)、充血性心力衰竭(诸如慢性或急性心力衰竭)、循环休克、心肌病、心脏移植、心肌梗塞、心律失常(诸如心房颤动)、室上性心动过速、心房扑动、阵发性房性心动过速、动脉瘤、咽峡炎、脑血管意外(中风)、周围血管疾病、脑血管疾病、肾病、动脉粥样化形成、动脉粥样硬化、急性胰腺炎和冠状动脉病。

[0264] 内皮功能障碍是由内皮生成的血管舒张因子和血管收缩因子之间以及生长抑制因子和生长促进因子之间的任何失衡。内皮功能障碍通常会损害血管的膨胀能力。

[0265] 大血管障碍的实例包括大血管的任意障碍。这样的障碍包括、但不限于:短暂性缺血发作、中风、咽峡炎、心肌梗塞、心力衰竭和周围血管疾病。

[0266] 微血管障碍的实例包括小血管的任意障碍。这样的障碍包括、但不限于:糖尿病性视网膜病变(非增生性的、增生性的黄斑水肿)、微白蛋白尿、巨白蛋白尿、晚期肾病、勃起功能障碍、自主神经病、周围神经病、骨髓炎和下肢缺血。

[0267] ApoA-I 模拟物可以单独施用,或与一种或多种可用于治疗病症的其它药物联合施用。这样的治疗包括、但不限于:同时或按顺序施用涉及的药物。

[0268] 在一个实施方案中,治疗或预防病症的方法可以另外包括,施用一种或多种来自一个或多个下述类别的药物:ACE(血管紧张素转换酶)抑制剂、 $\beta$ 阻滞剂、硝酸盐、钙通道阻滞剂、利尿剂、血栓溶解剂和血液胆固醇降低剂。在另一个实施方案中,治疗或预防病症的方法另外包括,施用下述的一种或多种:考来烯胺、考来替泊、考来维仑、吉非贝齐、环丙贝特、氯贝丁酯、非诺贝特、苯扎贝特、依折麦布、雷米普利、维拉帕米、尼卡地平、地尔硫卓、卡维地洛、纳多洛尔、单硝酸异山梨酯、普萘洛尔、硝酸异山梨酯、地高辛、呋塞米、酒石酸美托洛尔、群多普利、硝酸甘油、苯磺酸氨氯地平、羟考酮、氯吡格雷、硝苯地平、阿替洛尔、赖诺普利、阿司匹林和拉诺辛(lanoxin)。

[0269] 在另一个实施方案中,治疗或预防病症的方法可以另外包括:施用一种或多种本领域技术人员已知的降低胆固醇的药物;例如、胆汁酸树脂、尼克酸和/或他汀类药物,诸如阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀和匹伐他汀。这样的方案可能产生特别有益的治疗效果,因为每种药物作用于胆固醇合成和运输中的不同靶标;即,胆汁酸树脂会影响胆固醇循环、乳糜微粒和 LDL 群体;尼克酸主要影响 VLDL 和 LDL 群体;他汀类药物会抑制胆固醇合成,减少 LDL 群体(并可能增加 LDL 受体表达);而 ApoA-I 模拟物影响 RCT、增加 HDL、增加 LCAT 活性并促进胆固醇流出。

[0270] 在另一个实施方案中,治疗或预防病症的方法可以另外包括:施用贝特类药物、诸如克利贝特、氯贝丁酯、双贝特、非诺贝特和苯扎贝特。



[0271] 在另一个实施方案中,治疗或预防病症的方法可以另外包括:施用抗微生物剂和/或抗炎药,例如,其可以用于治疗由内毒素诱发的脓毒性休克。

[0272] 可以通过确保在循环中的生物利用度的任意合适的途径,施用 ApoA-I 模拟物。这可以通过肠胃外给药途径实现,包括静脉内的 (IV)、肌肉内的 (IM)、真皮内的、皮下的 (SC) 和腹膜内的 (IP) 注射。但是,可以采用其它给药途径。例如,如果采用适当制剂(例如,肠溶衣)来使肽的降解(例如,在口腔粘膜、胃和/或小肠等粗糙环境下)得以避免或最小化,则通过口服给药途径(包括、但不限于食入、经颊和舌下途径),可以实现胃肠道吸收。或者,可以使用通过粘膜组织给药(诸如阴道和直肠给药模式),避免在胃肠道中的降解或使之最小化。在另一个替代方案中,本发明的制剂可以经皮(如透皮)、经眼或通过吸入来给药。应该意识到,选择的给药途径可以随受体的状况、年龄和顺应性而变化。

[0273] 使用的 ApoA-I 模拟物的实际剂量可以随给药途径而变化,并且可以调节至达到 100 mg/L-2 g/L 的 ApoA-I 模拟物循环血浆浓度。在一个实施方案中,调节 ApoA-I 模拟物的剂量,以达到游离的或络合的 ApoA-I 模拟物的血清水平,并持续至给药后至少 24 小时,所述水平是在比给药前的基线(最初)水平高约 10 mg/dL-300 mg/dL 的范围内。

[0274] 可以在多种不同的治疗方案中施用 ApoA-I 模拟物。在一个实施方案中,通过在 0.5 mg/kg-100 mg/kg 的剂量进行注射,每周 1 次地施用 ApoA-I 模拟物。在另一个实施方案中,通过连续输注或通过间歇输注,可以维持希望的血清水平,提供约 0.5 mg/kg/小时至 100 mg/kg/小时的 ApoA-I 模拟物。在一个实施方案中,在约 20 mg/kg 的剂量,施用 ApoA-I 模拟物。

[0275] 在另一个实施方案中,通过静脉内注射,每天 1 次或多次地施用 ApoA-I 模拟物。在另一个实施方案中,通过每 3-15 天注射 1 次、每 5-10 天注射 1 次或每 10 天注射 1 次,施用 ApoA-I 模拟物。在另一个实施方案中,在维持注射系列中施用 ApoA-I 模拟物,其中每 6 个月至 1 年施用 1 次所述维持注射系列。维持注射系列的施用可以持续例如 1 天(输注,以维持复合物的特定血浆水平)、几天(例如,在 8 天的时间段中注射 4 次)或几周(例如,在 4 周的时间段中注射 4 次)。

[0276] 在另一个实施方案中,可以施用递增剂量的 ApoA-I 模拟物,在开始时,以每次施用约 50 mg 至约 200 mg 的量,给药约 1-5 次,然后继之以每次施用约 200 mg 至约 1 g 的重复给药。根据患者的需要,给药可以是:持续时间超过 1 小时的缓慢输注,1 小时或更短的快速输注,或单次快速推注。

[0277] 使用标准的药理学规程,通过在细胞培养物或实验动物中测定 LD<sub>50</sub>(使 50% 群体致死的剂量)和 ED<sub>50</sub>(在 50% 群体中有治疗效果的剂量),可以确定 ApoA-I 模拟物的毒性和疗效。毒性与疗效之间的剂量比是治疗指数,它可以表示为比率 LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>。在一个实施方案中,ApoA-I 模拟物表现出大治疗指数。

#### [0278] VI. 测定方法

可以测定 ApoA-I 模拟物的在有脂类存在下形成  $\alpha$ -螺旋的能力、结合脂类的能力、与脂类形成复合物的能力、激活 LCAT 的能力、促进胆固醇流出的能力等。

[0279] 用于分析 ApoA-I 模拟物的结构和/或功能的方法和试验是本领域众所周知的。下面提供了几种方法。例如,在下面的实施例中描述的圆二色性(CD)和核磁共振(NMR)试验可以用于分析 ApoA-I 模拟物的结构,尤其是在有脂类存在下的螺旋度。使用在下面的实

施例中描述的荧光光谱法试验,可以测定结合脂类的能力。使用在下面的实施例中描述的 LCAT 激活,可以容易地测定肽和 / 或肽类似物的激活 LCAT 的能力。在下面的实施例中描述的体外和体内试验,可以用于评价半衰期、分布、胆固醇流出和对 RCT 的影响。

[0280] 通常,表现出在下面表 10 中列出的性质的根据本发明的 ApoA-I 模拟物被认为是特别有用的。

[0281] 表 10

	范围1	范围2
在有脂类存在下的螺旋度% ( $R_i = 30$ ) (具有22个氨基酸残基的未封闭的肽)	$\geq 60\%$	$\geq 80\%$
在有脂类存在下的螺旋度% ( $R_i = 30$ ) (具有18个氨基酸残基的未封闭的肽)	$\geq 40\%$	$\geq 60\%$
在有脂类存在下的螺旋度% ( $R_i = 30$ ) (具有18个或更少氨基酸残基的封闭的肽)	$\geq 60\%$	$\geq 80\%$
脂类结合 (在有小单层囊泡 (“SUV”) 存在下)	0.5-10 $\mu\text{M}$ 肽 ( $R_i = 1-50$ )	
LCAT 激活	$\geq 38\%$	$\geq 80\%$

$R_i$  是脂 : 肽摩尔比。

[0282] 使用下述的 CD 试验,可以证实 ApoA-I 模拟物在有脂类存在下形成  $\alpha$  - 螺旋的能力。使用下述的荧光试验,可以鉴别出具有至少 40% 螺旋度 (含有 18 个或更少氨基酸残基的未封闭的肽) 或 60% 螺旋度 (含有 18 个或更少氨基酸残基的封闭的肽 ; 含有 22 个或更多氨基酸残基的未封闭的肽) 并结合脂类 (在约 5  $\mu\text{M}$  的浓度和约 30 的脂 : 肽摩尔比) 的那些肽,尤其是含有荧光 Trp (W) 或 NaI 残基的那些 ApoA-I 模拟物。但是,对于不含有荧光残基的 ApoA-I 模拟物,在有脂类存在下,当螺旋度增加时,观察到与脂类的结合。

[0283] 在本发明的一个实施方案中,筛选 ApoA-I 模拟物 (特别是在有 SUV 存在下 (0.5-10  $\mu\text{M}$  肽 ; 脂 : 肽摩尔比在 1-50 范围内) 表现出脂类结合的那些) 的激活 LCAT 的能力,因为激活 LCAT 的肽在本文所述的方法中是特别有用的。在一个实施方案中,与天然人 ApoA-I 相比, ApoA-I 模拟物表现出至少约 38% LCAT 激活 (使用本文所述的 LCAT 激活试验来测定)。在另一个实施方案中,与天然人 ApoA-I 相比, ApoA-I 模拟物表现出 50%、60%、70%、80% 或甚至 90% LCAT 激活。

#### [0284] VII. 其它用途

ApoA-I 模拟物可以用于体外试验中,用于测量血清 HDL,例如,用于诊断目的。因为 ApoA-I 模拟物通常结合血清中的 HDL 组分,可将所述模拟物用作 HDL 群体的“标志物”。因此,本发明也涉及测量血清 HDL 浓度的方法,该方法包括 : 使血清 HDL 接触一定量的会与血

清 HDL 结合的 ApoA-I 模拟物 ;并定量 ApoA-I- 结合的 HDL 的量。此外,可将 ApoA-I 模拟物用作在反向胆固醇运输 (“RCT”) 中发挥效用的 HDL 亚群体的标志物。为此,可将 ApoA-I 模拟物加入包含 HDL 的哺乳动物血清样品中或与之混合 ;温育适当时间后,通过检测掺入的 ApoA-I 模拟物,可以测定 HDL 组分。这可以如下实现 :使用标记的 ApoA-I 模拟物(例如,放射性标记、荧光标记、酶标记、染料等),或通过使用对 ApoA-I 模拟物特异性的抗体(或抗体片段)的免疫测定。

[0285] 或者,可将标记的 ApoA-I 模拟物用于成像操作(例如, CAT 扫描、MRI 扫描),以使循环系统显影,或监测 RCT,或使 HDL 在脂肪纹、动脉粥样硬化性病变等中的积累显影(其中 HDL 在胆固醇外流方面起积极作用)。

[0286] 本发明另外包括下述的非限制性的、例证性的实施例。

## 实施例

### [0287] 实施例 1: ApoA-I 模拟物的合成

使用 Fmoc (9- 芴基甲氧基羰基) 化学法,通过固相肽合成 (SPPS),制备 ApoA-I 模拟物。使 C- 端残基共价地结合到 4- 甲基二苯甲胺 (MBHA) 树脂上。然后通过重复去除 Fmoc 保护基和偶联受保护的氨基酸,掺入其它氨基酸残基。固相装配肽以后,使用三氟醋酸 (TFA),从树脂切割下肽。通过沉淀,回收粗肽,并干燥。通过 MS 分析和氨基酸分析,确认粗肽的身份。

### [0288] 实施例 2: ApoA-I 模拟物的纯化

使用 C18 固定相 (接枝的二氧化硅, 15  $\mu\text{m}$  粒度, 120  $\text{\AA}$  孔径),使用水 / 乙腈梯度 (含有 0.1% TFA 抗衡离子),通过制备型反相 HPLC,纯化根据实施例 1 制备的 ApoA-I 模拟物。通过在 220 nm 的紫外吸光度,检测洗脱级分。每次运行处理大约 15 g 粗肽,合并纯的级分,并在旋转蒸发器上浓缩。使用在第一个纯化步骤中使用的 C18 HPLC 柱,进一步纯化肽溶液。然后在旋转蒸发器上浓缩肽溶液,以去除乙腈,并冷冻干燥。

[0289] 接着,将冻干的肽粉末重新溶解于 90% 水 /10% 乙腈中,并通过离子交换色谱法 (Dowex 树脂, 90% 水 /10% 乙腈洗脱介质) 将抗衡离子交换为乙酸盐。通过无菌的 0.22 微米膜,过滤纯化的含有乙酸盐抗衡离子的肽,并冷冻干燥。

### [0290] 实施例 3 : 肽 16 的合成

使用 Fmoc (9- 芴基甲氧基羰基) 化学法,在固相支持物上合成肽 16。通过 Wang 型连接物,将 C- 端异烟肼残基共价地结合到树脂上。用于氨基酸的保护基是 :叔丁基(用于 Glu 和 Asp), Boc 基团(用于 Lys), Pbf 基团(用于 Arg), Trt 基团(用于 Asn 和 Gln)。

[0291] 在配有烧结盘、机械搅拌和氮鼓泡的 601 反应器中,手工地进行肽的固相装配。溶胀树脂(对甲基-二苯甲胺树脂 (聚苯乙烯-1%-二乙烯基苯)),并用二氯甲烷 (DCM) / 二甲基甲酰胺 (DMF) (95/5) 洗涤。通过将酯化的 C- 端 4- 吡啶甲酸偶联到 MPPA 连接物 (Wang 型连接物) 上,掺入 C- 端残基。使用 1.35 当量的 Fmoc-Inp-MPPA- 连接物、1.35 当量的 N- 羟基苯并三唑 (HOBt)、苯并三唑-1- 基- 氧基三吡咯烷子基磷鎓六氟磷酸盐 (PyBOP) 和 4.05 当量的在 DMF/DCM (50/50) 中的二异丙基乙胺 (DIEA),进行偶联反应。偶联后,用 DMF 洗涤树脂 3 次。

[0292] 通过重复去除 Fmoc 保护基和偶联受保护的氨基酸,在树脂上装配肽链。按照相同

的循环,偶联所有氨基酸:首先,通过3个重复的循环,在哌啶(35%在DMF中)中去除Fmoc保护基(Fmoc脱保护反应进行约16 min)。去除Fmoc保护基以后,在9个重复的循环中用DMF洗涤树脂。然后在DMF和DCM的混合物(50/50)中,使Fmoc保护的氨基酸残基(2当量)与2当量的N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)/HOBt偶联(偶联步骤需要约1小时至过夜)。使用茚三酮试验来测定偶联反应是否结束。如果茚三酮试验指示偶联反应不完全,则用更低过量(0.5-1当量)的氨基酸、PYBOP、在DMF/DCM中的HOBt和DIEA,重复偶联。偶联步骤后,在3个重复的循环中,用DMF洗涤树脂。

[0293] 然后从树脂切割下肽,并去保护。从树脂切割和去保护如下分批进行:在室温,在5ml/g(肽/树脂)的浓度,在TFA/水/茴香醚(90/5/5 v/v/v)的混合物中,持续2.5小时。在将树脂逐渐加入试剂混合物中的过程中,调节温度保持低于25°C。所述肽溶于TFA中,并通过烧结盘过滤,从树脂中提取。在旋转蒸发器上浓缩后,在冷的甲基-叔丁基醚(MTBE)(0°C ± 5°C)中沉淀出肽,并过滤。用MTBE洗涤粗肽,并在减压下在烘箱中在30°C干燥。

[0294] 去除最后的Fmoc保护基以后,用TFA/H<sub>2</sub>O处理肽,进行侧链保护基的切割和去除。然后从冷的醚中沉淀出粗肽,并通过过滤进行收集。

[0295] 实施例4:肽16的纯化

通过制备型反相HPLC(高压液相色谱法),使用C18固定相,使用水/乙腈梯度(含有TFA抗衡离子),纯化根据实施例3制备的肽16。给Prochrom LC110柱填充新的或专用的C18固定相(接枝的二氧化硅,15微米粒度,120埃孔径)。通过SST,控制柱的填充的平板数目和拖尾因子。

[0296] 在Prochrom LC110柱上,每次运行所注射的肽的量是约15g粗肽,其溶解在水/乙腈(80/20)中,浓度为大约75g/L。在下述条件下,使用缓冲液B在缓冲液A中的梯度(流速大约450mL/min,并在220nm紫外检测)(缓冲液A=0.1%TFA的水溶液;缓冲液B=乙腈/0.1%TFA的水溶液(80/20)),运行柱:

柱:	对称 C18, 5 μm, 250 x 4.6 mm, 100Å
梯度:	以1ml/分钟在30分钟内40%缓冲液B至55%缓冲液B
温度:	60°C
检测器:	210 nm

[0297] 通过分析型HPLC,分析洗脱级分,并根据预设的规格,合并成4类:废物、前杂质、纯品和后杂质。用于将级分分类成库的过程中HPLC纯度规格是:

废物:	< 80%
纯品:	≥ 95%
前杂质和后杂质:	≥ 80% 至 < 95%

[0298] 为了确保更好地恢复产物的产率,对邻近纯品的杂质级分(前杂质和后杂质)在

相同柱上进行再循环运行。在旋转蒸发器上浓缩“纯品库”，以去除乙腈。

**[0299] 实施例 5：肽 16 的抗衡离子交换和干燥**

混合来自实施例 4 的纯品库，并搅拌至均匀化。在用于纯化的制备型柱上，使用反相 HPLC，浓缩纯肽 16。在 Prochrom LC110 柱上，每次运行所注射的纯肽的体积是约 20L，浓度为大约 5g/L。使用缓冲液 B 在缓冲液 A 中的陡峭梯度（流速大约 450ml/min，并在 220nm 紫外检测）（缓冲液 A= 0.1% TFA 的水溶液；缓冲液 B= 乙腈 /0.1% TFA 的水溶液（80/20）），运行柱。

**[0300]** 收集整个峰的溶剂体积，在旋转蒸发器上浓缩，以去除乙腈，并在瓶式冷冻干燥器上冷冻干燥。在 80 g/L 的浓度，在水 / 乙腈（90/10）中混合得到的冷冻干燥的纯化的肽库，并搅拌，以完全溶解，然后在 Dowex 乙酸盐、强碱性的 50-100 目树脂（如下得到 Dowex 乙酸盐：用 1N NaOH 处理 Dowex C1 树脂，然后用纯化的水冲洗，并用 AcOH/H<sub>2</sub>O（25/75）处理，再用纯化的水冲洗）上进行离子交换色谱法。用水 / 乙腈（90/10）洗脱样品。收集整个峰的溶剂体积，如果洗脱体积太大，则在旋转蒸发器上浓缩。通过无菌的过滤器（0.22 微米），过滤纯化的肽溶液，并在架式冷冻干燥器上冻干。

**[0301] 实施例 6：肽 16 的纯度分析**

使用分析型反相 HPLC 分析，测定肽 16 的纯度。通过积分所有峰的面积（面积归一化），建立纯度。使用 Waters Alliance HPLC 系统进行分析：由双活塞泵、脱气器、自动注射系统、Peltier 调节的柱加热器组成的模块 2695；紫外检测器模块 2487；和 Empower Pro 5.00 版软件。使用的柱是对称 C18（5 μ）或等效的 250 x 4.6mm 柱。柱温度是 60℃。以梯度方式洗脱注射物，流速为 1mL/min。洗脱液 A 是在 milli-Q 水中的 0.1% TFA（例如 Acros 13972），而洗脱液 B 是在 HPLC 梯度级乙腈（例如 SDS 00637G）中的 0.1% TFA。梯度分布显示如下：

时间（分钟）	洗脱液A（%）	洗脱液B（%）
0.0	57	43
30.0	50	50
45.0	20	80
46.0	0	100
51.0	0	100
52.0	57	43

**[0302]** 通过在 210 nm 的紫外吸光度，检测肽 16。运行时间是 45 min，在注射之间延迟 22 min，进行柱洗出。在 HPLC 瓶中称量肽 16，并溶解在纯化的水中，得到大约 1.2 mg/mL 的浓度。注射 20 μL 肽溶液。

**[0303] 实施例 7：通过 LC-MS 表征 ApoA-I 模拟物**

使用标准的可商业得到的三级四极质谱仪（TSQ 700 型；Finnigan MAT, San Jose Calif., USA），进行质量测定。通过气压辅助的电喷雾（ESI）接口（interface），将样品引入质谱仪的大气压离子化源。接口喷射器在 4.5 kV 正电位运行。钢制毛细管的温度保持在 200℃，而歧管（manifold）是在 70℃。由该离子蒸发过程产生的阳离子进入质谱仪的分析器。调节倍增器至 1000V。质谱仪的分析器室处于 4E-6。在分辨率 < 1u 的情况下，进行

所有探测。

[0304] 使用由注射泵(140B 型)、紫外检测器(785A 型)和恒温器(oven)/注射器(112A 型)组成的 ABI (Applied Biosystems) 微孔系统,直接输注纯化的 ApoA-I 模拟物,从而分析 ApoA-I 模拟物。溶剂系统由水(溶剂 A)和乙腈(溶剂 B)组成,各自含有 0.1% TFA。使用梯度条件或等度条件,输注 ApoA-I 模拟物,然后从 Aquapore C18 柱洗脱。流速通常是 300  $\mu$ L/min。每个 ApoA-I 模拟物的浓度是约 0.03 mg/mL,取 20  $\mu$ L 进行注射(例如,30 pmol)。

[0305] 通过从 m/z 500-1500 扫描四极 1,时间为 4 秒,进行全扫描 MS 实验。使用 Alpha DEC 工作站,采集数据,并使用由 Finnigan MAT (BIOWORKS) 提供的软件包进行处理。

[0306] 实施例 8: 通过 LC-MS 表征肽 16

使用 Thermo-Finnigan LCQ Advantage 仪器,进行质谱分析。源是电喷雾离子化 (ESI-MS)。MS 参数:氮气流 = 30 任意单位,喷雾电压 = 5.2V,毛细管温度 = 270 $^{\circ}$ C,毛细管电压 = 38V,管透镜偏移 = 55V。分析肽 16 在甲醇/水/甲酸(47/47/6, v/v/v)中的 100  $\mu$ g/mL 溶液的测试溶液(直接输注进 MS 中,流速为 5  $\mu$ L/min,用 500  $\mu$ L 注射器注射)。解卷积后得到的结果与理论值相一致。

[0307] 实施例 9: ApoA-I 模拟物的氨基酸分析

使用 ABI (Applied Biosystems) 420 氨基酸分析仪,进行氨基酸分析。该系统由三个模块组成:水解和衍生化装置、反相 HPLC 以及数据系统。将肽样品施加于多孔载玻片上(一式三份地 3 次),然后在气相条件下水解(155 $^{\circ}$ C, 90 分钟)。去除 HCl 后,使用 PITC (异硫氰酸苯酯),将得到的氨基酸转化成 PTC-AA (苯氨基硫甲酰基-氨基酸)。转移到 HPLC 样品环后,在温控条件下,使用梯度模式(溶剂 A:50 mmol 醋酸铵( $\text{NH}_4\text{Ac}$ )水溶液, pH5.4;溶剂 B:32 mmol 醋酸钠( $\text{NaOAc}$ )的水性乙腈溶液),将所得混合物在 Aquapore C18 柱上分离。使用由 Applied Biosystems 提供的软件包,处理 HPLC 数据。相对于由 Applied Biosystems 提供的肽标准品,进行量化。

[0308] 实施例 10: 肽 16 的氨基酸分析

使用 100  $\mu$ L 6N HCl (例如 Pierce 24308),将肽 16 (约 700  $\mu$ g) 水解(110 $^{\circ}$ C, 20 小时)成组分氨基酸,在衍生化它们以后,进行分离,并相对于标准的氨基酸混合物(氨基酸标准品 H,例如 Pierce 20088)进行定量。使用邻苯二醛 (OPA-试剂,例如 Fluka 5061-3335) 和 9-芴基甲基氯甲酸酯 (Fmoc-试剂,例如 Fluka 5061-3337),衍生化氨基酸,然后注射到 C-18 HPLC-柱上。使用 Agilent 1100 HPLC (具有紫外检测器和 Chemstation 软件)进行分析。使用的柱是 Hypersil ODS 柱 200 x 2.1 mm, 5  $\mu$ m。使用的梯度是:在 17 min 内 0-60% B,升高至 100%B 7 min,流速为 0.45 mL/min。缓冲液 A = 在 1000mL  $\text{H}_2\text{O}$  中的 2.3g 醋酸钠 + 180  $\mu$ L 三乙胺,用 2% 醋酸溶液 + 3.3 mL 四氢呋喃调节 pH 至 7.2。缓冲液 B = 在 200mL  $\text{H}_2\text{O}$  中的 2.3g 醋酸钠,用 2% 醋酸溶液 + 400 mL 乙腈 + 400mL 甲醇调节 pH 至 7.2。一式三份地测量氨基酸,通过在 368 和 262 nm 的紫外吸光度,检测氨基酸。在一式三份地注射肽样品之前和之后,注射 Pierce 标准溶液。

[0309] 实施例 11: 通过联合冻干法(co-lyophilization)制备肽/脂复合物

在 1 mL 具有帽的透明玻璃瓶中,将 50 mg ApoA-I 模拟物溶解于 1 mL 冰醋酸中。通过在室温间歇涡旋 10 分钟,辅助肽的溶解。将 50 mg 二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC; Avanti Polar Lipids, 99% 纯度,产品号 850355) 和 50 mg 卵鞘磷脂 (NOF) 溶解于 1 mL 冰醋酸

中。在 10 mg/mL 的浓度,将 DPPG 溶解于 90% 冰醋酸 10% 水混合物 (v/v) 中。通过在 37°C 温育,辅助 DPPG 溶解。混合 ApoA-I 模拟物、鞘磷脂、DPPC 和 DPPG 溶液,得到 ApoA-I 模拟物:鞘磷脂:DPPC:DPPG 分别为 1:1.35:1.35:0.30 的重量比。在 -20°C 冷冻得到的溶液,并冻干超过 12h。

[0310] 在碳酸氢盐的盐水缓冲液 (20 mM 碳酸氢钠, 130 mM NaCl, pH 8.2) 中水合冻干的粉末,得到 10 mg/mL 的 ApoA-I 模拟物终浓度。搅拌混合物,以促进再水合。水合后,用 1N NaOH 溶液调节 pH 至 pH 7.4。为了辅助复合物形成,在 50°C 水浴中温育水合的粉末 15 分钟,然后在室温保持 15 min。重复加热和冷却,直到得到 ApoA-I 模拟物 / 磷脂复合物的透明至半透明溶液。

[0311] 实施例 12: 通过匀浆化制备肽 16/ 脂复合物

制备磷酸钠缓冲液 (12mM, pH 8.2), 并加热至 50°C。

[0312] 通过以 45 mg/mL 的浓度将 DPPG 分散在缓冲液中,制备 DPPG 分散系。通过以 30 mg/mL 的浓度将肽 16 溶解在缓冲液中,制备肽溶液。通过加入 NaOH,将肽溶液的 pH 调至约 8.2。然后将肽溶液与 DPPG 分散系相混合,并在 50°C 温育,直到观察到透明溶液,形成肽 / DPPG 溶液。

[0313] 通过以鞘磷脂和 DPPC 各自 38.3 mg/mL 的浓度将鞘磷脂和 DPPC 分散在缓冲液中,制备鞘磷脂 / DPPC 分散系。然后,使用高剪切混合,混合鞘磷脂 / DPPC 分散系。

[0314] 使用高压匀浆器 (Avestin C3), 混合并匀浆化肽 / DPPG 溶液和鞘磷脂 / DPPC 溶液,直到溶液变成半透明,并形成复合物。匀浆化以后,加入等渗剂 (130 mM NaCl)。然后无菌过滤溶液,并装入玻璃瓶中。肽 16 在溶液中的终浓度是 15 mg/mL。

[0315] 实施例 13: 肽 16/ 脂复合物的分析

a. 复合物的粒度分布

验证根据实施例 12 制备的肽 16/ 脂复合物的身份 (identity), 并使用凝胶渗透色谱法 (GPC), 测定复合物的粒度分布。使用 Tosoh TSK-GEL G3000SWXL (7.8 mm ID, 30 cm 长度) 进行分离。使用含有 150mM NaCl 的 6mM 磷酸盐缓冲液 (pH 7.4), 洗脱注射物, 等度流速为 1 ml/min。通过用流动相稀释 20 倍, 制备样品, 并使用 100  $\mu$ L 的注射体积。在每次运行之前, 通过注射 4 种分子量标准品, 检查柱性能。通过 220 nm 波长的紫外线, 检测复合物。通过对比复合物和参照标准品的保留时间, 证实复合物的身份。将复合物的粒度分布报告为总峰面积在色谱图中的百分比。在图 5 中, 显示了根据实施例 12 制备的肽 16/ 脂复合物的一种代表性的 GPC 色谱图。

[0316] b. 复合物的肽 16 的身份、纯度和含量

使用超高效液相色谱法 (“UPLC”), 通过在 215 nm 波长的紫外检测, 测定复合物的肽 16 的身份、纯度和含量。将 Acquity BEH C18 100 mm 柱 (内径为 2.1 mm, 粒度为 1.7  $\mu$ m) 用于该分离。使用二元梯度流动相 (在 52.5/22.5/22 (v/v/v) 比的甲醇 / 乙腈 / 水中的 0.1% (v/v) TFA, 和在 56/24/20 (v/v/v) 比的甲醇 / 乙腈 / 水中的 0.1% (v/v) TFA), 洗脱注射物。通过 20 倍稀释, 制备样品, 并使用 7.5  $\mu$ L 注射体积进行注射。移动相有机溶剂的组合溶解复合物, 并使肽 16 与复合物的脂类分离。通过对比其和参照标准品的保留时间, 证实肽 16 的身份。将肽 16 的纯度报告为总峰面积在色谱图中的百分比。使用从肽 16 参照标准品的稀释溶液构建出的校正曲线, 计算肽 16 的含量。

### [0317] c. 复合物中脂含量的测定

使用 DAOS 方法,使用酶试验,测定根据实施例 12 制备的肽 16/ 脂复合物的脂含量。试验试剂盒由 Wako Pure Chemical Industries, Ltd 生产(磷脂 C 试剂盒)。使用磷酸盐缓冲液,将样品稀释 75 倍。试验试剂盒中的酶水解鞘磷脂和 DPPC,以释放出胆碱,其然后与几种其它的酶反应,以激活蓝色色素。通过分光光度计测量来检测蓝色色素。从由胆酸钠和蓝色色素的稀释液制备的校正曲线,定量样品。水解的鞘磷脂和 DPPC 都含有胆碱,并因而通过该方法定量。

### [0318] 实施例 14: 人 HDL 的 Superose 6 凝胶过滤色谱法

如下制备人 HDL<sub>2</sub>:将 300 mL 冻结的人血浆(Mannheim Blutspendzentrale #1185190)解冻,用固体溴化钾将其密度调至 1.25,然后用 Ti45 转子(Beckman),在 40,000 RPM 在 20°C 离心 45 小时。收集得到的浮层,在蒸馏水中透析,用固体溴化钾将其密度调至 1.07,然后如上所述离心 70 小时。收集底层(在离心管底部以上 1 cm 的水平),加入 0.01% 叠氮化钠,将该层于 4°C 保存 4 天。将 20  $\mu$ l HDL<sub>2</sub>装载到 Pharmacia Superose 6 FPLC 凝胶过滤色谱系统上,使用 0.9% NaCl 作为柱洗脱液。柱流速是 0.5 mL/min。通过波长 254 nm 的光的吸收或散射,监测柱洗脱液。一系列已知分子量和 Stokes 直径的蛋白被用作标准品,用于校准柱,以计算颗粒的 Stokes 直径(Pharmacia 凝胶过滤校准试剂盒指导手册, Pharmacia Laboratory Separation, Piscataway, NJ., 1985 年 4 月修订)。

### [0319] 实施例 15: 使用液相色谱法和串联质谱检测(LC-MS/MS),使用蛋白沉淀法测定大鼠和猴血浆中的肽 16

使用空白基质,在 1-500  $\mu$ g/mL 的浓度范围内,测定大鼠或猴血浆中肽 16 的浓度。使用同位素标记的肽 16 作为内部标准品溶液,并加入解冻的血浆样品中。然后使用水:乙腈:TFA (70:20:10 v/v/v),对样品进行蛋白沉淀,随后混合和离心。将上清液转移至清洁的 96 孔板,并将水:乙腈:TFA (70:30:0.1 v/v/v) 加入每个孔中,随后混合和离心,然后进行 LC-MS/MS 分析。LC 条件是:Acquity UPLC 和 Turbo IonSpray(阳离子)(MS/MS),使用 BEH Shield RP 18 柱,运行水:乙腈:TFA 0.1% 的梯度。

[0320] 使用最小二乘法线性回归,用浓度的倒数(1/x)作为加权,测定校准标准品和 QC 样品中肽 16 的浓度。

### [0321] 实施例 16: 肽 16/ 脂复合物在大鼠中的药代动力学测量

在 Windstar 大鼠中,评价了肽 16/ 脂复合物(所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG,且肽:脂重量比是 1:2.5)的药代动力学。

[0322] 每组包括每个性别 9 只动物,用于评价药代动力学。在媒介物对照组中的动物静脉内地以 20 mL/Kg 接受 130 mM 氯化钠(在 12 mM 磷酸盐缓冲液 pH 8.2 中)。在肽 16/ 脂复合物治疗组中的动物通过静脉内输注接受每隔 1 天施用的 15、30 或 60 mg/kg 的肽 16/ 脂复合物。在基线时和在第 0 天和第 26 天给药后的 0.0833、0.5、1、2、6、12、24 和 48 小时,在异氟烷麻醉下,从每组 3 只动物队列(cohort)的眶后窦抽取大约 0.5 mL 血液,并收集在含有 Na<sub>3</sub>EDTA 作为抗凝血剂的试管中。因此,每个动物队列具有在 3 个不同时间点抽取的血液。在离心后,分离血浆,并在 -20°C 冷冻储存,以备分析。通过在实施例 8 中描述的 LC-MS/MS,分析肽水平。使用 Kinetica 4.4.1,通过无隔分析,从各个血浆浓度测定药代动力学参数。在以 15 和 30 mg/kg 剂量施用肽 16/ 脂复合物的动物中,肽 16 的血浆水平在给药后快



速增加,然后可以定量直至输注结束后 6 小时。

[0323] 在用 60 mg/kg 治疗的两种性别的动物中,观察到肽 16 的可检测水平直到 12 小时。如关于静脉内施用的药物所预期的,在给药后马上出现  $T_{max}$ 。在两种性别的大鼠中,肽 16 的循环水平的估测半衰期是在 0.5 至 5 小时之间,它看起来以剂量 - 依赖性的方式增加。清除率和分布容量随剂量递增而降低。基于分布容量,可以推断出肽 16/ 脂复合物在血浆中普遍分布。

[0324] 实施例 17: 肽 16/ 脂复合物在猴中的药代动力学测量

在食蟹猴中,评价了肽 16/ 脂复合物(所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG,且肽:脂重量比是 1:2.5) 的药代动力学。

[0325] 在媒介物对照组中的动物静脉内地以 10 mL/Kg 接受 130 mM 氯化钠(在 12 mM 磷酸盐缓冲液 pH 8.2 中)。在肽 16/ 脂复合物治疗组中的动物通过静脉内输注接受每隔 1 天施用的 15、30 或 60 mg/kg 的肽 16/ 脂复合物。在基线时,在输注结束时,然后在给药后 1、2、6、12、24 和 48 小时,收集血液到含有  $Na_3EDTA$  作为抗凝血剂的试管中。在每个时间点,在没有任何麻醉下,从股动脉血管抽取大约 1 mL 血液,同时限制动物。在离心后,分离血浆,并在  $-20^{\circ}C$  冷冻储存,以备分析。通过在实施例 8 中描述的 LC-MS/MS,分析肽 16 水平。使用 Kinetica 4.4.1,通过无隔分析,从各个血浆浓度测定药代动力学参数。在以 15 mg/kg 施用肽 16/ 脂复合物的两种性别的动物中,在血浆中检测到肽 16 至输注结束后 12 小时。在用 30 和 60 mg/kg 治疗的动物中,观察到肽 16 的可检测水平直到 24 小时。磷脂水平在给药后也增加,然后在与肽 16 类似的时帧内,恢复至基线水平。如关于静脉内施用的药物所预期的,在给药后马上出现  $T_{max}$ 。在两种性别的猴中,肽 16 的循环水平的估测半衰期是在 2 至 7 小时之间,它看起来以剂量 - 依赖性的方式增加。清除率和分布容量随剂量递增而降低。基于分布容量,可以推断出肽 16/ 脂复合物主要分布在血浆隔室中。

[0326] 实施例 18: 在兔中的胆固醇活动化(mobilization)

a. 肽 16/ 脂复合物的制备

根据实施例 3,通过 F-moc 合成,合成肽 16,并根据实施例 4,通过反相色谱法进行纯化。

[0327] 然后,通过联合冻干肽 16、鞘磷脂、DPPG 和 DPPC 在冰醋酸:水混合物中的溶液,将肽 16 与鞘磷脂、DPPG 和 DPPC 的混合物相混合。用缓冲液(磷酸钠缓冲液, 12mM, pH 8.2) 重构得到的冻干的粉末,形成肽 16/ 脂复合物的悬浮液,其具有 1:1.35:1.35:0.30 的肽 16: 鞘磷脂:DPPC:DPPG 重量比。

[0328] b. 将肽 16/ 脂复合物施用给兔

使用 3-4 kg 重的新西兰雄性兔,证实肽 16/ 脂复合物的胆固醇活动化。

[0329] 动物室条件如下:温度,  $22 \pm 2^{\circ}C$  ;相对湿度,  $55 \pm 15\%$  ;和 12 小时光照 /12 小时黑暗周期。

[0330] 使动物适应至少 7 天,然后开始研究。动物每天随意地接受受控的丸状食物。在整个研究中,随意地获取水。

[0331] 在施用肽 16/ 脂复合物之前,使动物禁食过夜。在即将施用肽 16/ 脂复合物之前,将动物称重。以 20 mg/kg 的剂量比率,静脉内地施用肽 16/ 脂复合物。施用的体积是基于重量。在施用肽 16/ 脂复合物后大约 6 小时,恢复给食。

### [0332] c. 血液样品的分析

在收集血液样品之前,使动物禁食过夜。在基线时,然后在开始输注后 5 min、15 min、30 min、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、30 小时和 34 小时,收集血液。从颈静脉或从耳缘静脉,抽取血液样品。使用含有 EDTA 的、固定有针头的注射器,从颈静脉抽取血液(大约 1 mL 血液/取样时间)。收集后,马上在大约 4℃ 保存血液样品,以避免血液样品的变质。离心(3500 g, 大约 5℃, 10 分钟)血液样本。分离血浆样本,并等分试样(3 个至少 200  $\mu$ L 的等分试样(等分试样 A、B、C)),并在大约 -80℃ 保藏。抛弃剩余的血块。

[0333] 使用用于 Hitachi 912 自动分析仪(Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, Ind.)的可商业得到的试剂盒,测定血清磷脂(磷脂 B, 试剂盒号 990-54009, Wako Chemicals GmbH, Neuss, Germany)、甘油三酯(甘油三酯, 试剂盒号 1488872, Boehringer Mannheim Corporation, Indianapolis, Ind.)、总胆固醇和未酯化的胆固醇。

[0334] 如 Kieft 等人(J Lipid Res 1991; 32:859-866, 1991)所述,在配有总胆固醇或游离胆固醇的在线检测的 Superose 6HR 1x30 cm 柱上,使用凝胶过滤色谱法,分析脂蛋白分布。积分峰下的面积,所述峰对应着具有 VLDL、LDL 和 HDL 大小的脂蛋白。将每个峰的游离胆固醇或总胆固醇的分数乘以通过自动分析仪测得的总血浆胆固醇或游离胆固醇,以测定 VLDL、LDL 和 HDL 游离胆固醇和总胆固醇。通过从总胆固醇值减去游离胆固醇,计算血清中和脂蛋白级分 VLDL、LDL 和 HDL 中的酯化胆固醇。

[0335] 将输注复合物以后总胆固醇中 HDL 级分的增加绘制成时间的函数,如图 6 所示。在施用肽 16/ 脂复合物以后,兔的总 HDL 胆固醇增加,指示组织胆固醇活动化和向 HDL 转移。

### [0336] 实施例 19: 在兔中的胆固醇活动化

#### a. 肽 16/ 脂复合物的制备

根据实施例 12,制备肽 16/ 脂复合物。肽 16/ 脂复合物具有 1:1.2125:1.2125:0.075 的肽 16: 鞘磷脂 :DPPC:DPPG 重量比,和 1:2.5 的肽:脂重量比。

#### [0337] b. 将肽 16/ 脂复合物施用给兔

使用 3-4 kg 重的新西兰雄性兔,证实肽 16/ 脂复合物会增加兔中的 HDL 水平。

[0338] 动物室条件如下:温度,22 $\pm$ 2℃;相对湿度,55 $\pm$ 15%;和 12 小时光照/12 小时黑暗周期。

[0339] 使动物适应至少 7 天,然后开始研究。动物每天随意地接受受控的丸状食物。在整个研究中,随意地获取水。

[0340] 在施用肽 16/ 脂复合物之前,使动物禁食过夜。在即将施用肽 16/ 脂复合物之前,将动物称重。为了研究可以检测到胆固醇活动化的最小剂量,给动物施用 2.5、5 和 10 mg/kg 的肽 16/ 脂复合物或磷酸盐缓冲盐水对照。每个剂量组研究 4 只动物。在施用肽 16/ 脂复合物或磷酸盐缓冲盐水对照以后大约 6 小时,恢复给食。

### [0341] c. 血液样品的分析

在收集血液样品之前,使动物禁食过夜。在基线时,然后在开始输注后 5 min、15 min、30 min、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、30 小时和 34 小时,收集血液。从颈静脉或从耳缘静脉,抽取血液样品。使用含有 EDTA 的、固定有针头的注射器,从颈静脉抽取血液(大约 1 mL 血液/取样时间)。收集后,马上在大约 4℃ 保存血液样品,以避免血液样品的变

质。离心 (3500 g, 大约 5°C, 10 分钟) 血液样本。分离血浆样本, 并等分试样 (3 个至少 200  $\mu$ L 的等分试样 (等分试样 A、B、C)), 并在大约 -80°C 保藏。抛弃剩余的血块。

[0342] 使用用于 Hitachi 912 自动分析仪 (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, Ind.) 的可商业得到的试剂盒, 测定血清磷脂 (磷脂 B, 试剂盒号 990-54009, Wako Chemicals GmbH, Neuss, Germany)、甘油三酯 (甘油三酯, 试剂盒号 1488872, Boehringer Mannheim Corporation, Indianapolis, Ind.)、总胆固醇和未酯化的胆固醇。

[0343] 如 Kieft 等人 (J Lipid Res 1991; 32:859-866, 1991) 所述, 在配有总胆固醇或游离胆固醇的在线检测的 Superose 6HR 1x30 cm 柱上, 使用凝胶过滤色谱法, 分析脂蛋白分布。积分峰下的面积, 所述峰对应着具有 VLDL、LDL 和 HDL 大小的脂蛋白。将每个峰的游离胆固醇或总胆固醇的分数乘以通过自动分析仪测得的总血浆胆固醇或游离胆固醇, 以测定 VLDL、LDL 和 HDL 游离胆固醇和总胆固醇。通过从总胆固醇值减去游离胆固醇, 计算血清中和脂蛋白级分 VLDL、LDL 和 HDL 中的酯化胆固醇。

[0344] 将输注复合物以后游离胆固醇中 HDL 级分的增加绘制成时间的函数, 如图 7 所示。在 2.5 mg/kg 的剂量, 观察到 HDL 游离胆固醇相对于基线的明显增加, 指示肽 16/ 脂复合物的高效价。在开始输注后 5 和 20 分钟时, 胆固醇相对于基线增加了 30%。这些增加是统计上显著的 ( $p < 0.05$ , 通过成对的双拖尾的 student T 检验)。相反, 在安慰剂治疗组中, 没有脱离基线的变化。

[0345] 通过对比从 HPLC 尺寸排阻柱洗脱的脂蛋白级分的原始扫描 (如图 8 所示), 进一步证实了肽 16/ 脂复合物在 2.5 mg/kg 剂量时的药理学作用。在注射后, 在 HPLC 色谱图的 HDL 游离胆固醇级分中, 存在相对于基线的明显增加。

[0346] 实施例 20: 肽 16/ 脂复合物的剂量响应 (dose response)

在新西兰白兔中, 评价了肽 16/ 脂复合物 (所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG, 且肽: 脂重量比是 1:2.5) 的剂量响应。

[0347] 在禁食的新西兰白兔胆固醇活动化模型中, 在 1 mL/min 的速率, 静脉内地施用浓度为 5、10 或 15 mg/mL (基于肽浓度) 的肽 16/ 脂复合物或磷酸盐缓冲盐水媒介物对照给禁食的动物, 输注体积为 2 mL/kg。每个剂量组 3 只动物。最终剂量是 0、10、20 或 30 mg/kg。在基线时, 然后在开始输注后 5 min、15 min、30 min、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、30 小时和 34 小时, 收集血液。然后测定血脂和脂蛋白水平。

[0348] 根据下述文献所述的方法, 通过具有在线游离胆固醇和总胆固醇检测的 HPLC 尺寸排阻分离, 测定脂蛋白水平: Usui, S., Hara, Y., Hosaki, S., 和 Okazaki, M., A new on-line dual enzymatic method for simultaneous quantification of cholesterol and triglycerides in lipoproteins by HPLC. J. Lipid Res. 43, 805-814 (2002)。积分主峰下的面积, 所述峰对应着具有 VLDL、LDL 和 HDL 大小的脂蛋白。将每个峰的游离胆固醇或总胆固醇的分数乘以总血浆胆固醇或游离胆固醇, 以测定每个级分中的胆固醇水平。通过从每个级分中的总胆固醇减去游离胆固醇, 确定每个级分中的胆固醇酯水平。在该模型中, 血浆或 HDL 胆固醇水平的增加指示着组织胆固醇活动化和向 HDL 转移。

[0349] 图 9 显示了在将肽 16/ 脂复合物输注进兔中以后, 血浆磷脂的剂量依赖性的增加。该增加反映了肽 16/ 脂复合物的循环水平, 因为磷脂是肽 16/ 脂复合物的组分。肽 16

水平在前 30 分钟内达到峰值,然后向基线水平降低。也观察到胆固醇活动化的剂量依赖性的增加。这通过总血浆胆固醇(图 10A)和总 HDL 胆固醇水平(图 11A)的增加来证实。大部分胆固醇增加是以游离胆固醇的形式(图 10 和 11)。

[0350] 在 2 个最高剂量,观察到 LDL 级分中总胆固醇和游离胆固醇的增加(图 11C 和 11D)。游离胆固醇的增加大致等于总胆固醇的增加,指示在该级分中的胆固醇酯几乎没有增加。在没有胆固醇酯增加的情况下,LDL 级分中游离胆固醇的增加,指示该增加不代表典型的富含胆固醇酯的 LDL 的增加。出现在该脂蛋白级分中的复合物可能是输注的肽 16/ 脂复合物的产物,其已经通过胆固醇活动化过程获得胆固醇。观察到的 VLDL 胆固醇的增加分布在酯化的和未酯化的胆固醇级分之间。在所有肽 16/ 脂复合物剂量,甘油三酯水平在前 4-6 小时内短暂地增加(图 12)。在剂量和甘油三酯增加之间不存在明显的关联。

[0351] 实施例 21: 肽 16/ 脂复合物的最小有效量

在新西兰白兔中,评价了肽 16/ 脂复合物(所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG,且肽:脂重量比是 1:2.5)的最小有效量。

[0352] 研究了可以检测到胆固醇活动化的最小剂量。给动物施用 0、2.5、5 和 10 mg/kg 的肽 16/ 脂复合物。每个剂量组研究 4 只动物。与基线水平相比,HDL 级分中游离胆固醇的增加最能说明药理学作用(图 13)。这符合预期,因为输注肽 16/ 脂复合物以后的大部分初始胆固醇增加是 HDL 级分中的游离胆固醇。另外,游离胆固醇占总 HDL 胆固醇的约 1/3,使得该级分的增加更容易检测。在 2.5 mg/kg 的剂量,显而易见的是与基线相比 HDL 游离胆固醇的明显增加。在开始输注后 5 和 20 分钟时,胆固醇相对于基线增加了 30%。这些增加是统计上显著的( $p < 0.05$ ,通过成对的双拖尾的 student T 检验)。相反,在对照组中,没有脱离基线的变化。

[0353] 通过对比从 HPLC 尺寸排阻柱洗脱的脂蛋白级分的原始扫描,进一步证实了肽 16/ 脂复合物在 2.5 mg/kg 或 5 mg/kg 剂量时的药理学作用。从这 2 个实施例可以看出,在图 14 中,在 HPLC 色谱图的 HDL 级分中,存在相对于基线的游离胆固醇明显增加。这如下证实:与在基线时在 HDL 峰下的面积相比(图 14 中的暗线),在开始输注肽 16/ 脂复合物以后 20 分钟时收集的样品在 HDL 峰下的面积增加(图 14 中的亮线)。

[0354] 实施例 22: 输注速率对肽 16/ 脂复合物的效力的影响

在新西兰白兔中,评价了输注速率对肽 16/ 脂复合物(所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG,且肽:脂重量比是 1:2.5)的效力的影响。

[0355] 研究了肽 16/ 脂复合物的输注速率对胆固醇活动化的影响。以 1 mL/min 或 0.2 mL/min 的速率,以 2 mL/kg 的给药体积,输注浓度为 10 mg/mL 的肽 16/ 脂复合物(基于肽浓度)或磷酸盐缓冲盐水媒介物对照。肽 16/ 脂复合物的最终剂量是 20 mg/kg。在肽 16/ 脂复合物组中,研究了 4 只动物,在媒介物对照组中,研究了 2 只动物。兔的重量范围是 2.2-2.8 kg。

[0356] 在以更慢的速率输注肽 16/ 脂复合物的动物中,由输注肽 16/ 脂复合物导致的血浆磷脂增加的速率和随后由胆固醇活动化导致的血浆胆固醇增加的速率更慢。但是,磷脂和胆固醇活动化水平的峰类似。图 15 表明,在以 1 mL/min 或 0.2 mL/min 的速率输注肽 16/ 脂复合物以后,HDL 游离胆固醇的增加是类似的。因而,在该模型中,在测试的速率内,肽 16/ 脂复合物输注速率对胆固醇活动化几乎没有影响或根本没有影响。

[0357] 实施例 23: 肽 16/ 脂复合物在大鼠和猴中的药代动力学研究

在大鼠和猴中,评价了肽 16/ 脂复合物(所述脂是重量比为 1:1.2125:1.2125:0.075 的鞘磷脂、DPPC 和 DPPG,且肽:脂重量比是 1:2.5)的药代动力学。

[0358] a. 试验方法

使用具有串联质谱(LC-MS/MS)技术的液相色谱法,测定大鼠和猴血浆中肽 16/ 脂复合物的浓度。在用乙腈沉淀蛋白级分以后,从含有 EDTA 的血浆中,提取肽 16,即肽 16/ 脂复合物的组分。该方法测量提取的肽 16 和同位素标记的 - 肽 16 的内部标准品。将提取物重构,并通过与串联质谱仪组合的超高效液相色谱(MS/MS),测定肽。该方法的校准范围是 1-500  $\mu\text{g/mL}$ ,样品体积为 25  $\mu\text{L}$ 。根据生物分析方法验证的一般推荐,并按照 GLP (Good Laboratory Practice),验证肽提取和 LC-MS/MS 方法。验证数据表明,该方法的灵敏度、特异性、准确度和精确度都足以用于测定大鼠和猴血浆中的肽 16/ 脂复合物。

[0359] b. 在大鼠中的药代动力学研究

每组包括每个性别 9 只动物,用于在第 0 天(第一次给药)和第 26 天剂量给药后,评价肽 16/ 脂复合物的毒物代谢动力学。在媒介物对照组中的动物静脉内地接受 20 mL/Kg 的 130 mM 氯化钠(在 12 mM 磷酸盐缓冲液 pH 8.2 中)。在肽 16/ 脂复合物治疗组中的动物通过静脉内输注接受每隔 1 天施用的 15、30 或 60 mg/kg 的肽 16/ 脂复合物。在基线时和在第 0 天和第 26 天给药后的 0.0833、0.5、1、2、6、12、24 和 48 小时,在异氟烷麻醉下,从每组 3 只动物队列的眶后窦抽取大约 0.5 mL 血液,并收集在含有  $\text{Na}_3\text{EDTA}$  作为抗凝血剂的管中。因此,每个动物队列具有在 3 个不同时间点抽取的血液。在离心后,分离血浆,并在  $-20^\circ\text{C}$  冷冻储存,以备在 Covance (UK) 分析。通过 LC-MS/MS,分析肽水平。使用 Kinetica 4.4.1,通过无隔分析,从各个血浆浓度测定毒物代谢动力学参数。

[0360] 如图 16 和 17 所示,在施用 15 和 30 mg/kg 剂量的肽 16/ 脂复合物的动物中,肽 16 的血浆水平在给药后迅速增加,然后可定量直至输注结束后 6 小时。在用 60 mg/kg 治疗的两种性别的动物中,观察到肽的可检测水平直到 12 小时。磷脂水平在给药后增加,然后在与肽类似的时帧(timeframe)内,恢复至基线水平。游离胆固醇(未酯化的)在输注后以剂量依赖性的方式增加,这指示胆固醇活化。这之后是胆固醇降低,指示肽 16/ 脂复合物颗粒有效地从循环中去除胆固醇。在第 0 天和第 26 天,观察到类似的模式。

[0361] 在下面的表 11 中,显示了在第 0 天(第 1 次给药)和第 26 天(最后 1 次给药)时肽 16/ 脂复合物的平均毒物代谢动力学参数。

[0362] 表 11: 大鼠中肽 16/ 脂类复合物毒物代谢动力学参数†

天	剂量 (mg/Kg)	性别	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-12</sub> (μg.h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/Kg/h)	Vd (mL/Kg)
第0天	15	雄性	341	0.0833	851	1.36	18.0	35.4
第0天	30	雄性	663	0.0833	2291	1.28	13.1	24.1
第0天	60	雄性	1390	0.0833	7497	2.16	7.90	24.7
第0天	15	雌性	287	0.0833	671	0.835	22.5	27.1
第0天	30	雌性	688	0.0833	2106	1.35	14.6	28.3
第0天	60	雌性	1427	0.0833	6689	1.72	8.93	22.1
第26天	15	雄性	422	0.0833	1176	1.71	13.0	32.1
第26天	30	雄性	858	0.0833	3188	1.62	9.37	21.9
第26天	60	雄性	1870	1.00	9889	2.56	5.86	21.6
第26天	15	雌性	386	0.0833	841	1.01	18.1	26.3
第26天	30	雌性	815	0.0833	2490	1.41	12.3	25.1
第26天	60	雌性	1537	0.0833	7804	1.79	7.64	19.7

† 随时间从血浆中的肽 16 水平计算出的参数。

[0363] 在给药后马上出现 T<sub>max</sub>。在两种性别的大鼠中, 肽 16 的循环水平的估测半衰期是在 0.835 至 2.56 小时之间, 它看起来以剂量 - 依赖性的方式增加。清除率和分布容量(volume of distribution)随剂量递增而降低。基于分布容量, 可以推断出肽 16/ 脂复合物在血浆隔室中普遍分布 (在大鼠中的参照血浆容量 = 30 mL/Kg)。参见 Davies, B 和 Morris, T. Physiological parameters in laboratory animals and human, Pharmaceutical Research, 10, 1093-1095, 1993。

[0364] 在表 12 中, 显示了 AUC<sub>(0-12h)</sub> 和 C<sub>max</sub> 随着剂量增加而增加 (基于 15 mg/kg 剂量)。在两种性别中, C<sub>max</sub> 值均与剂量成比例, 而 AUC<sub>(0-12h)</sub> 值以超过与剂量成比例的方式增加, 表明随着剂量增加, 肽 16/ 脂复合物在循环中停留更长的时间。

[0365] 表 12: AUC 和 C<sub>max</sub> 随着肽 16/ 脂复合物剂量的增加而增加

	剂量					
	15 mg/kg		30 mg/kg		60 mg/kg	
	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性
第0天						
剂量递增	1	1	2	2	4	4
AUC <sub>(0-12h)</sub> 的增加	-	-	2.69	3.14	8.81	9.96
C <sub>max</sub> 的增加	-	-	1.94	2.4	4.07	4.98
第26天						
剂量递增	1	1	2	2	4	4
AUC <sub>(0-12h)</sub> 的增加	-	-	2.71	2.96	8.4	9.28
C <sub>max</sub> 的增加	-	-	2.03	2.11	4.43	3.98

[0366] 在单次剂量和多剂量给药后, 药代动力学特性 (AUC 或 C<sub>max</sub> 值) 没有显著的性别有

关的差异。基于  $C_{\max}$  和 AUC, 在 4- 周给药期过程中, 没有观察到肽 16 或肽 16/ 脂复合物的积累。

#### [0367] c. 在猴中的药代动力学研究

在第 0 天 (第一次给药) 和第 26 天对猴剂量给药后, 评价肽 16/ 脂复合物的毒物代谢动力学。在媒介物对照组中的动物静脉内地接受 10 mL/Kg 的 130 mM 氯化钠 (在 12 mM 磷酸盐缓冲液 pH 8.2 中)。在肽 16/ 脂复合物治疗组中的动物通过静脉内输注接受每 2 天施用的 15、30 或 60 mg/kg 的肽 16/ 脂复合物。在基线时, 在输注结束时, 然后在第 0 天和第 26 天给药后 1、2、6、12、24 和 48 小时, 收集血液到含有  $\text{Na}_3\text{EDTA}$  作为抗凝血剂的管中。在每个时间点, 在同时限制动物并且没有任何麻醉下, 从股动脉血管抽取大约 1 mL 血液。在离心后, 分离血浆, 并在  $-20^\circ\text{C}$  冷冻储存, 以备在 Covance (UK) 分析。通过 LC-MS/MS, 分析肽水平。使用 Kinetica 4.4.1, 通过无隔分析, 从各个血浆浓度测定毒物代谢动力学参数。

[0368] 如图 18 和 19 所示, 在施用 15 mg/kg 的肽 16/ 脂复合物的两种性别的动物中, 均可以检测出血浆中的肽 16 直至输注结束后 12 小时。在用 30 和 60 mg/kg 处理的动物中, 观察到肽的可检测水平直到 24 小时。磷脂水平在给药后也增加, 然后在与肽类似的时帧内, 恢复至基线水平。游离胆固醇 (未酯化的) 在输注后以剂量依赖性的方式增加, 这指示胆固醇活动化。这之后是胆固醇降低, 指示肽 16/ 脂复合物颗粒有效地从循环中去除胆固醇。在第 0 天和第 26 天, 观察到类似的模式。

[0369] 在下面的表 13 中, 显示了在第 0 天 (第 1 次给药) 和第 26 天 (最后 1 次给药) 时肽 16/ 脂复合物的平均毒物代谢动力学参数。

[0370] 表 13: 猴中肽 16/ 脂类复合物毒物代谢动力学参数 †

天	剂量 (mg/Kg)	性别	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{\max}$ (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)	CL ( $\text{mL/Kg/h}$ )	Vd ( $\text{mL/Kg}$ )
第0天	15	雄性	341	0.0167	1346	2.42	11.50	39.6
第0天	30	雄性	735	0	4337	2.96	6.90	29.3
第0天	60	雄性	1540	0	13787	4.58	4.27	28.1
第0天	15	雌性	365	0	1383	2.37	11.4	38.3
第0天	30	雌性	736	0	4337	3.04	6.81	29.4
第0天	60	雌性	1508	0	13168	3.24	4.54	21.1
第26天	15	雄性	443	0	1539	2.66	10.00	38.8
第26天	30	雄性	824	0	3890	2.19	8.58	26.3
第26天	60	雄性	1674	0	12182	2.82	5.07	20.8
第26天	15	雌性	408	0	1437	2.11	10.90	32.8
第26天	30	雌性	690	0	3416	2.50	8.85	32.0
第26天	60	雌性	1608	0	13596	3.63	4.51	22.9

† 随时间从血浆中的肽 16 水平计算出的参数。

T=0 是输注终点。

[0371] 在给药后马上出现  $T_{\max}$ 。在两种性别的猴中, 肽 16 的循环水平的估测半衰期均在 2.11 至 4.58 小时之间, 它看起来以剂量 - 依赖性的方式增加。清除率和分布容量随剂量递增而降低。基于分布容量, 可以推断出肽 16/ 脂复合物主要分布在血浆隔室中 (在灵长类动物中的血浆容量 = 45 mL/Kg)。参见 Davies, B 和 Morris, T. Physiological parameters

in laboratory animals and human, Pharmaceutical Research, 10, 1093-1095, 1993。

[0372] 在表 14 中,显示了  $AUC_{(0-12h)}$  和  $C_{max}$  随着剂量增加而增加 (基于 15 mg/kg 剂量)。在两种性别中,  $C_{max}$  值均与剂量成比例,而  $AUC_{(0-12h)}$  值以超过与剂量成比例的方式增加,表明随着剂量增加,肽 16/ 脂复合物在循环中停留更长的时间。

[0373] 表 14:  $AUC$  和  $C_{max}$  随着肽 16/ 脂复合物剂量的增加而增加

	剂量					
	15 mg/kg		30 mg/kg		60 mg/kg	
	雄性	雌性	雄性	雌性	雄性	雌性
第0天						
剂量递增	1	1	2	2	4	4
$AUC_{(0-24h)}$ 的增加	-	-	3.22	3.31	10.2	9.52
$C_{max}$ 的增加	-	-	2.15	2.01	4.51	4.13
第26天						
剂量递增	1	1	2	2	4	4
$AUC_{(0-24h)}$ 的增加	-	-	2.53	2.38	7.91	9.46
$C_{max}$ 的增加	-	-	1.86	1.68	3.78	3.94

[0374] 在单次剂量和多剂量给药后,药代动力学特性 ( $AUC$  或  $C_{max}$  值) 没有显著的性别有关的差异。基于  $C_{max}$  和  $AUC$ , 在 4- 周给药期期间,没有观察到肽 16 或肽 16/ 脂复合物的积累。

[0375] 实施例 24: 肽 16 和肽 16/ 脂复合物在小鼠中的药代动力学研究

测量了注射三种肽制剂之一以后血浆中的总胆固醇、未酯化的胆固醇和胆固醇酯 (作为总胆固醇和未酯化的胆固醇值之间的差异)。

[0376] 肽制剂:(A) 肽 16; (B) 肽 16/DPPC 复合物 (1:2 重量比); (C) 肽 16/DPPC 复合物 (1:2.5 重量比)。制剂 A、B 和 C 各自作为在 15 mg/ml 浓度的溶液提供。

[0377] 使用含有 60% kcal% 脂肪的啮齿动物饮食 (研究饮食-D12492), 将 20 只 C57B1/6J 小鼠禁食至少 2 周。向饮用水中添加了 5% 葡萄糖。禁食 3 h 后,以 30mg/kg 的剂量施用肽制剂 (静脉内注射 -50  $\mu$ l), 并在 15、30、60、120 和 240 分钟抽取血样。在注射之前,采取 1 个给药前样品。

[0378] 分析血浆样品的总胆固醇和未酯化的胆固醇 (来自 Biolabo 的试剂盒——CER00X-SOP002、CER00X-SOP003)。将胆固醇酯计算为总胆固醇和未酯化的胆固醇之间的差异。

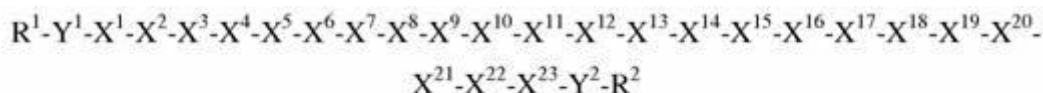
[0379] 结果如图 21 和 22 所示。

[0380] 本文公开了许多参考文献,它们各自通过引用整体并入本文。

[0381] 下面是本发明的一些例证性的实施方案:

1. 一种具有下式 I 的 22 至 29 个残基的肽:





式 I

或其药学上可接受的盐,其中:

$X^1$ 不存在,或是碱性非手性氨基酸残基、碱性 D-氨基酸残基或碱性 L-氨基酸残基;

$X^2$ 是碱性非手性氨基酸残基、碱性 D-氨基酸残基或碱性 L-氨基酸残基;

$X^3$ 是脂族非手性氨基酸残基、脂族 D-氨基酸残基或脂族 L-氨基酸残基;

$X^4$ 是碱性非手性氨基酸残基、碱性 D-氨基酸残基或碱性 L-氨基酸残基;

$X^5$ 是 Gln、Asn、D-Gln、D-Asn 或碱性非手性氨基酸残基、碱性 D-氨基酸残基或碱性 L-氨基酸残基;

$X^6$ 是碱性非手性氨基酸残基、碱性 D-氨基酸残基或碱性 L-氨基酸残基;

$X^7$ 是疏水的非手性氨基酸残基、疏水的 D-氨基酸残基或疏水的 L-氨基酸残基;

$X^8$ 是疏水的非手性氨基酸残基、疏水的 D-氨基酸残基或疏水的 L-氨基酸残基;

$X^9$ 是亲水的非手性氨基酸残基、亲水的 D-氨基酸残基或亲水的 L-氨基酸残基;

$X^{10}$ 是 Leu、Trp、Gly、Nal、D-Leu、D-Trp 或 D-Nal;

$X^{11}$ 是 Gly 或脂族非手性氨基酸残基、脂族 D-氨基酸残基或脂族 L-氨基酸残基;

$X^{12}$ 是亲水的非手性氨基酸残基、亲水的 D-氨基酸残基或亲水的 L-氨基酸残基;

$X^{13}$ 是亲水的非手性氨基酸残基、亲水的 D-氨基酸残基或亲水的 L-氨基酸残基;

$X^{14}$ 是 Leu、Trp、Gly、D-Leu 或 D-Trp;

$X^{15}$ 是 Leu、Gly 或 D-Leu;

$X^{16}$ 是酸性非手性氨基酸残基、酸性 D-氨基酸残基或酸性 L-氨基酸残基;

$X^{17}$ 是亲水的非手性氨基酸残基、亲水的 D-氨基酸残基或亲水的 L-氨基酸残基;

$X^{18}$ 是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

$X^{19}$ 是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

$X^{20}$ 是酸性非手性氨基酸残基、酸性 D-氨基酸残基或酸性 L-氨基酸残基;

$X^{21}$ 是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

$X^{22}$ 是脂族非手性氨基酸残基、脂族 D-氨基酸残基或脂族 L-氨基酸残基;且

$X^{23}$ 是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip;

$Y^1$ 不存在,或是 1-7 个氨基酸残基的序列,其中该序列的每个残基独立地是非手性的、D-或 L-氨基酸残基;

$Y^2$ 不存在,或是 1-7 个氨基酸残基的序列,其中该序列的每个残基独立地是非手性的、D-或 L-氨基酸残基;

$R^1$ 是 H 或氨基保护基;且

$R^2$ 是 OH 或羧基保护基;且

其中:(a)除了末端氨基酸残基和紧邻末端氨基酸残基的残基以外,所有氨基酸残基都是非手性的或 L-氨基酸残基;或(b)除了末端氨基酸残基和紧邻末端氨基酸残基的残基以外,所有氨基酸残基都是非手性的或 D-氨基酸残基。

[0382] 2. 如实施方案 1 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中:

$X^3$ 是 Leu 或 D-Leu;

X<sup>7</sup>是 Leu、Gly、Nal、D-Leu 或 D-Nal；

X<sup>8</sup>是 Ala、Nal、Trp、Gly、Leu、Phe、D-Ala、D-Nal、D-Trp、D-Leu 或 D-Phe；

X<sup>11</sup>是 Leu、Gly、Aib 或 D-Leu；且

X<sup>22</sup>是 Ala、Leu、Val、D-Ala、D-Leu 或 D-Val。

[0383] 3. 如实施方案 1 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中：

X<sup>1</sup>不存在,或是 Lys 或 D-Lys；

X<sup>2</sup>是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn；

X<sup>4</sup>是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn；

X<sup>5</sup>是 Gln、Asn、Lys、Orn、D-Gln、D-Asn、D-Lys 或 D-Orn；

X<sup>6</sup>是 Gln、Asn、Lys、Orn、D-Gln、D-Asn、D-Lys 或 D-Orn；

X<sup>9</sup>是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu；

X<sup>12</sup>是 Glu、Asp、D-Asp 或 D-Glu；

X<sup>13</sup>是 Asn、Gln、D-Asn 或 D-Gln；

X<sup>16</sup>是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu；

X<sup>17</sup>是 Lys、Arg、Orn、D-Lys、D-Arg 或 D-Orn；且

X<sup>20</sup>是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu。

[0384] 4. 如实施方案 3 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中 X<sup>18</sup>是 Phe 或 D-Phe。

[0385] 5. 如实施方案 1 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是 22- 或 23- 残基肽。

[0386] 6. 如实施方案 5 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中 R<sup>1</sup>是 H, 且 R<sup>2</sup>是 OH。

[0387] 7. 如实施方案 5 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中：

X<sup>1</sup>不存在,或是 Lys 或 D-Lys；

X<sup>2</sup>是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn；

X<sup>3</sup>是 Leu 或 D-Leu；

X<sup>4</sup>是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn；

X<sup>5</sup>是 Gln、Asn、Lys、Orn、D-Gln、D-Asn、D-Lys 或 D-Orn；

X<sup>6</sup>是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn；

X<sup>7</sup>是 Gly、Leu、Nal、D-Leu 或 D-Nal；

X<sup>8</sup>是 Ala、Nal、Trp、Leu、Phe、Gly、D-Ala、D-Nal、D-Trp、D-Leu 或 D-Phe；

X<sup>9</sup>是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu；

X<sup>11</sup>是 Gly、Leu、Aib 或 D-Leu；

X<sup>12</sup>是 Glu、Asp、D-Glu 或 D-Asp；

X<sup>13</sup>是 Asn、Gln、D-Asn 或 D-Gln；

X<sup>16</sup>是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu；

X<sup>17</sup>是 Lys、Arg、Orn、D-Lys、D-Arg 或 D-Orn；

X<sup>20</sup>是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu；且

X<sup>22</sup>是 Ala、Val、Leu、D-Ala、D-Val 或 D-Leu。

[0388] 8. 如实施方案 7 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中：X<sup>5</sup>是 Gln、Asn、D-Gln 或 D-Asn, 且 X<sup>6</sup>是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn；或 X<sup>5</sup>是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn, 且 X<sup>6</sup>是 Gln、

Asn、D-Gln 或 D-Asn。

[0389] 9. 如实施方案 7 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^1$  不存在,且所述肽是 22- 残基肽。

[0390] 10. 如实施方案 9 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{14}$  和  $X^{15}$  每一个都不是 Gly。

[0391] 11. 如实施方案 9 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{14}$  和  $X^{15}$  中仅一个是 Gly。

[0392] 12. 如实施方案 9 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中:

$X^2$  和  $X^4$  均是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;

$X^5$  是 Gln、Lys、D-Gln 或 D-Lys;

$X^9$  是酸性非手性氨基酸残基、酸性 D- 氨基酸残基或酸性 L- 氨基酸残基;

$X^{12}$  是 Glu、Asn、Gln、Arg、D-Glu、D-Asn、D-Gln 或 D-Arg;

$X^{13}$  是 Glu、Asn、Gln、Arg、D-Glu、D-Asn、D-Gln 或 D-Arg;

$X^{16}$  是酸性非手性氨基酸残基、酸性 D- 氨基酸残基或酸性 L- 氨基酸残基;

$X^{17}$  是 Arg、Lys、Orn、D-Arg、D-Lys 或 D-Orn;

$X^{21}$  是 Leu 或 D-Leu;且

$X^{22}$  是 Ala、Val、Leu、D-Ala、D-Val 或 D-Leu。

[0393] 13. 如实施方案 1 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是:

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 2);

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 3);

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 4);

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 5);

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 6);

Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 7);

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 8);

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-G  
lu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 9);

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 10);

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 11);

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 12) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 13) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 14) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 15) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 16) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 18) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 19) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 20) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 21) ;

Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 22) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 23) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 24) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-G

lu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 25) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-G

lu-Leu-Leu-Inp (SEQ. ID. NO. 26) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 28) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 29) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 30) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 31) ;

Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 32) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 33) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 36) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp (SEQ. ID. NO. 40) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 94) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 95) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 96) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 97) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 98) ;

Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 99) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 100) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 101) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 102) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 103) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 104) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 105) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 106) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 107) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 108) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 110) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 111) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 112) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 113) ;

Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 114) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 115) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 116) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-G  
lu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 117) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-G  
lu-Leu-Leu-Nip (SEQ. ID. NO. 118) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 120) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 121) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 122) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 123) ;

Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 124) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 125) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-G  
lu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 128) ;或

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-G  
lu-Leu-Ala-Nip (SEQ. ID. NO. 132) ,或

前述之一的药学上可接受的盐。

[0394] 14. 如实施方案 5 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是 23 个残基的肽。

[0395] 15. 如实施方案 14 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是 :

Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-L  
eu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 17) ;或

Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-L  
eu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 109) ,或

前述之一的药学上可接受的盐。

[0396] 16. 如实施方案 5 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中 X<sup>1</sup>不存在,且所述肽是

22 个残基的肽。

[0397] 17. 如实施方案 16 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是:

Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 34);

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 35);

Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 126);或

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 127),或

前述之一的药学上可接受的盐。

[0398] 18. 如实施方案 16 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中:

X<sup>9</sup>是 Gln、Lys、D-Gln、D-Lys、酸性非手性氨基酸残基、酸性 D-氨基酸残基或酸性 L-氨基酸残基;

X<sup>12</sup>是 Asn、D-Asn、酸性非手性氨基酸残基、酸性 D-氨基酸残基或酸性 L-氨基酸残基;  
且

X<sup>17</sup>是 Asn、Glu、D-Asn、D-Glu、碱性非手性氨基酸残基、碱性 D-氨基酸残基或碱性 L-氨基酸残基。

[0399] 19. 如实施方案 16 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中:

X<sup>9</sup>是 Gln、Lys、D-Gln、D-Lys、酸性非手性氨基酸残基、酸性 D-氨基酸残基或酸性 L-氨基酸残基;

X<sup>12</sup>是 Asn、D-Asn、酸性非手性氨基酸残基、酸性 D-氨基酸残基或酸性 L-氨基酸残基;  
且

X<sup>17</sup>是 Asn、Glu、D-Asn、D-Glu、碱性非手性氨基酸残基、碱性 D-氨基酸残基或碱性 L-氨基酸残基。

[0400] 20. 如实施方案 16 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中:

X<sup>2</sup>是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;

X<sup>3</sup>是 Leu 或 D-Leu;

X<sup>4</sup>是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;

X<sup>5</sup>是 Lys、Orn、Gln、Asn、D-Lys、D-Orn、D-Gln 或 D-Asn;

X 是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn;

X<sup>7</sup>是 Leu、Gly、Nal、D-Leu 或 D-Nal;

X<sup>8</sup>是 Ala、Trp、Gly、Leu、Phe、Nal、D-Ala、D-Trp、D-Leu、D-Phe 或 D-Nal;

X<sup>9</sup>是 Asp、Glu、Gln、Lys、D-Asp、D-Glu、D-Gln 或 D-Lys;

X<sup>11</sup>是 Leu、Gly、Aib 或 D-Leu;

X<sup>12</sup>是 Asp、Glu、Asn、D-Asp、D-Glu 或 D-Asn;

X<sup>13</sup>是 Asn、Gln、Glu、Arg、D-Asn、D-Gln、D-Glu 或 D-Arg;

X<sup>16</sup>是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu;

X<sup>17</sup>是 Lys、Arg、Orn、Asn、Glu、D-Lys、D-Arg、D-Orn、D-Asn 或 D-Glu;

X<sup>20</sup>是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu ;且

X<sup>22</sup>是 Ala、Val、Leu、D-Ala、D-Val 或 D-Leu。

[0401] 21. 如实施方案 16 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中:

X<sup>9</sup>是 Glu 或 D-Glu ;

X<sup>12</sup>是 Glu 或 D-Glu ;

X<sup>13</sup>是 Asn、Glu、D-Asn 或 D-Glu ;

X<sup>14</sup>是 Leu 或 D-Leu ;

X<sup>15</sup>是 Leu 或 D-Leu ;

X<sup>16</sup>是 Glu 或 D-Glu ;

X<sup>17</sup>是 Arg、Lys、D-Arg 或 D-Lys ;

X<sup>18</sup>是 Phe 或 D-Phe ;

X<sup>19</sup>是 Leu 或 D-Leu ;

X<sup>21</sup>是 Leu 或 D-Leu ;且

X<sup>22</sup>是 Val 或 D-Val。

[0402] 22. 如实施方案 16 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中 X<sup>11</sup>是 Gly,且 X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>10</sup>、X<sup>14</sup>和 X<sup>15</sup>每一个都不是 Gly。

[0403] 23. 如实施方案 16 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中:

X<sup>2</sup>是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn ;

X<sup>3</sup>是 Leu 或 D-Leu ;

X<sup>4</sup>是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn ;

X<sup>5</sup>是 Gln 或 D-Gln ;

X<sup>6</sup>是 Lys、Orn、D-Lys 或 D-Orn ;

X<sup>7</sup>是 Leu、Nal、D-Leu 或 D-Nal ;

X<sup>8</sup>是 Ala、Trp、D-Ala 或 D-Trp ;

X<sup>9</sup>是 Glu 或 D-Glu ;

X<sup>10</sup>是 Leu 或 D-Leu ;

X<sup>11</sup>是 Gly ;

X<sup>12</sup>是 Glu 或 D-Glu ;

X<sup>13</sup>是 Asn 或 D-Asn ;

X<sup>14</sup>是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp ;

X<sup>15</sup>是 Leu 或 D-Leu ;

X<sup>16</sup>是 Glu 或 D-Glu ;

X<sup>17</sup>是 Arg 或 D-Arg ;

X<sup>18</sup>是 Phe 或 D-Phe ;

X<sup>19</sup>是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe ;

X<sup>20</sup>是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu ;

X<sup>21</sup>是 Leu 或 D-Leu ;且

X<sup>22</sup>是 Val 或 D-Val。

[0404] 24. 如实施方案 20 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是:



Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 2) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 3) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 4) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 5) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 6) ;

Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 7) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 8) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-G  
lu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 9) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 94) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 95) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 96) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 97) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 98) ;

Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 99) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 100) ;或

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-G  
lu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 101),或

前述之一的药学上可接受的盐。

[0405] 25. 如实施方案 16 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中 X<sup>15</sup>是 Gly,且 X<sup>7</sup>、X<sup>8</sup>、X<sup>10</sup>、X<sup>11</sup>和 X<sup>14</sup>每一个都不是 Gly。

[0406] 26. 如实施方案 25 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是 :

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 10) ;或

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-A

sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 102), 或

前述之一的药学上可接受的盐。

[0407] 27. 如实施方案 16 所述的肽或其药学上可接受的盐, 其中  $X^{14}$  是 Gly, 且  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$  和  $X^{15}$  每一个都不是 Gly。

[0408] 28. 如实施方案 27 所述的肽或其药学上可接受的盐, 其中所述肽是:

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 11); 或

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 103), 或

前述之一的药学上可接受的盐。

[0409] 29. 如实施方案 16 所述的肽或其药学上可接受的盐, 其中  $X^{10}$  是 Gly, 且  $X^7$ 、 $X^8$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{14}$  和  $X^{15}$  每一个都不是 Gly。

[0410] 30. 如实施方案 29 所述的肽或其药学上可接受的盐, 其中所述肽是:

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 12); 或

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 104), 或

前述之一的药学上可接受的盐。

[0411] 31. 如实施方案 16 所述的肽或其药学上可接受的盐, 其中  $X^8$  是 Gly, 且  $X^7$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{14}$  和  $X^{15}$  每一个都不是 Gly。

[0412] 32. 如实施方案 31 所述的肽或其药学上可接受的盐, 其中所述肽是:

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 13); 或

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 105), 或

前述之一的药学上可接受的盐。

[0413] 33. 如实施方案 16 所述的肽或其药学上可接受的盐, 其中  $X^7$  是 Gly, 且  $X^8$ 、 $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 、 $X^{14}$  和  $X^{15}$  每一个都不是 Gly。

[0414] 34. 如实施方案 33 所述的肽或其药学上可接受的盐, 其中所述肽是:

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 14); 或

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 106), 或

前述之一的药学上可接受的盐。

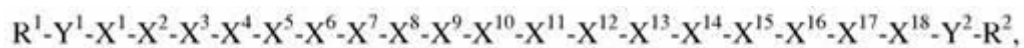
[0415] 35. 如实施方案 1 所述的肽或其药学上可接受的盐, 其中所述肽是:

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 16); 或

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-A  
sp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 108), 或

前述之一的药学上可接受的盐。

[0416] 36. 一种具有下式 II 的 15 至 22 个残基的肽：



式 II

或其药学上可接受的盐,其中:

$X^1$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^2$  是 Leu 或 D-Leu;

$X^3$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^4$  是 Gln、Asn、D-Gln 或 D-Asn;

$X^5$  是 Leu、D-Leu 或非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^6$  是 Leu、Trp、Phe、D-Leu、D-Trp 或 D-Phe;

$X^7$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^8$  是 Asn、D-Asn 或非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^9$  是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp;

$X^{10}$  是 Leu、Trp、D-Leu 或 D-Trp;

$X^{11}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^{12}$  是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基;

$X^{13}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

$X^{14}$  是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe;

$X^{15}$  是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基;

$X^{16}$  是 Leu 或 D-Leu;

$X^{17}$  是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基;

$X^{18}$  是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip;

$Y^1$  不存在,或是具有 1-4 个残基的氨基酸序列;

$Y^2$  不存在;

$R^1$  是 H 或氨基保护基;

$R^2$  是 OH 或羧基保护基;

其中  $X^1$  至  $X^{17}$  中的 0-3 个残基不存在;且

其中:

a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基;

b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基;

c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基,例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基;或

d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基,例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0417] 37. 如实施方案 36 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^{17}$  是 Ala、Leu、Val、D-Ala、D-Leu 或 D-Val。

[0418] 38. 如实施方案 36 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中:

$X^1$  是 His、Lys、Arg、D-His、D-Lys 或 D-Arg;

$X^3$  是 Lys、Arg、Orn、D-Lys、D-Arg 或 D-Orn ;  
 $X^5$  是 Lys、Arg、Orn、D-Lys、D-Arg 或 D-Orn ;  
 $X^7$  是 Glu 或 D-Glu ;  
 $X^8$  是 Asn、Glu、D-Asn 或 D-Glu ;  
 $X^{11}$  是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu ;  
 $X^{12}$  是 Arg、Lys、Orn、D-Arg、D-Lys 或 D-Orn ;且  
 $X^{15}$  是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu。

[0419] 39. 如实施方案 38 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^{13}$  是 Phe 或 D-Phe。

[0420] 40. 如实施方案 36 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是 18- 残基肽。

[0421] 41. 如实施方案 40 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $R^1$  是 H, 且  $R^2$  是 OH。

[0422] 42. 如实施方案 41 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中 :

$X^1$  是 Arg、Lys、Orn、D-Arg、D-Lys 或 D-Orn ;  
 $X^3$  是 Arg、Lys、Orn、D-Arg、D-Lys 或 D-Orn ;  
 $X^5$  是 Arg、Lys、Orn、D-Arg、D-Lys 或 D-Orn ;  
 $X^7$  是 Glu 或 D-Glu ;  
 $X^8$  是 Glu、Asn、D-Glu 或 D-Asn ;  
 $X^{11}$  是 Glu、Asp、D-Glu 或 D-Asp ;  
 $X^{12}$  是 Arg、Lys、Orn、D-Arg、D-Lys 或 D-Orn ;  
 $X^{15}$  是 Asp、Glu、D-Asp 或 D-Glu ;且  
 $X^{17}$  是 Ala、Val、Leu、D-Ala、D-Val 或 D-Leu。

[0423] 43. 如实施方案 36 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是 :

Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp  
(SEQ. ID. NO. 53) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp  
(SEQ. ID. NO. 54) ;

Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip  
(SEQ. ID. NO. 145) ;或

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip  
(SEQ. ID. NO. 146) ,

或前述之一的药学上可接受的盐。

[0424] 44. 如实施方案 36 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是 :

$H_3C(O)C$ -Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 65) ;

$H_3C(O)C$ -Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 66) ;

$H_3C(O)C$ -Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 67) ;

$H_3C(O)C$ -Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 68) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 69) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 70) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 71) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 72) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 73) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 74) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 75) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Trp-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 76) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 77) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 78) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 79) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 80) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 81) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 82) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 83) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 84) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 87) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 88) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 89) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 90) ;

al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 157) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 158) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 159) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 160) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 161) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 162) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-L  
eu-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 163) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 164) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-L  
eu-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 165) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-A  
la-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 166) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 167) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-L  
eu-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 168) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 169) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-A  
la-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 170) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 171) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 172) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-A  
la-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 173) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 174) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 175) ;

H<sub>3</sub>C(O)C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-V  
al-Nip-NH<sub>2</sub> (SEQ. ID. NO. 176) ;

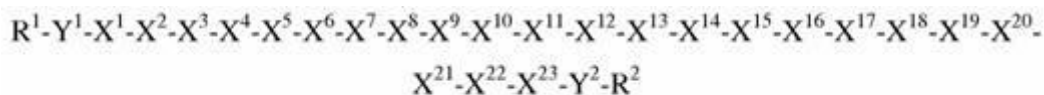
$\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip-NH}_2$  (SEQ. ID. NO. 179) ;

$\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH}_2$  (SEQ. ID. NO. 180) ;或

$\text{H}_3\text{C}(\text{O})\text{C-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH}_2$  (SEQ. ID. NO. 181),

或前述之一的药学上可接受的盐。

[0425] 45. 一种具有下式 III 的 22 至 29 个残基的肽 :



式 III

或其药学上可接受的盐,其中 :

$\text{X}^1$ 不存在,或是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基 ;

$\text{X}^2$ 是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基 ;

$\text{X}^3$ 是 Leu 或 D-Leu ;

$\text{X}^4$ 是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基 ;

$\text{X}^5$ 是非手性的、D- 或 L- 碱性氨基酸残基 ;

$\text{X}^6$ 是 Gln、Asn、D-Gln 或 D-Asn ;

$\text{X}^7$ 是 Leu 或 D-Leu ;

$\text{X}^8$ 是 Ala 或 D-Ala ;

$\text{X}^9$ 是 Asp 或 D-Asp ;

$\text{X}^{10}$ 是 Leu、Phe、Gly、D-Leu 或 D-Phe ;

$\text{X}^{11}$ 是 Gly、Leu 或 D-Leu ;

$\text{X}^{12}$ 是 Arg 或 D-Arg ;

$\text{X}^{13}$ 是非手性的、D- 或 L- 酸性氨基酸残基 ;

$\text{X}^{14}$ 是 Leu、Trp、Gly、D-Leu 或 D-Trp ;

$\text{X}^{15}$ 是 Leu 或 D-Leu ;

$\text{X}^{16}$ 是 Gln 或 D-Gln ;

$\text{X}^{17}$ 是 Glu、Leu、D-Glu 或 D-Leu ;

$\text{X}^{18}$ 是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe ;

$\text{X}^{19}$ 是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基 ;

$\text{X}^{20}$ 是 Glu 或 D-Glu ;

$\text{X}^{21}$ 是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe ;

$\text{X}^{22}$ 是非手性的、D- 或 L- 脂族氨基酸残基 ;

$\text{X}^{23}$ 是 Inp、Nip、azPro、Pip、azPip、D-Nip 或 D-Pip ;

$\text{Y}^1$ 不存在,或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列 ;

$\text{Y}^2$ 不存在,或是具有 1-7 个残基的氨基酸序列 ;

$\text{R}^1$ 是 H 或氨基保护基 ;

$\text{R}^2$ 是 OH 或羧基保护基 ;

其中：

- a) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基；
- b) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基；
- c) 每个手性氨基酸残基是 L- 氨基酸残基，例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 D- 氨基酸残基；或
- d) 每个手性氨基酸残基是 D- 氨基酸残基，例外是每个手性末端氨基酸残基和与其紧邻的每个手性氨基酸残基中的一个或多个是 L- 氨基酸残基。

[0426] 46. 如实施方案 45 所述的肽或其药学上可接受的盐，其中所述肽是 22 个或 23 个残基的肽。

[0427] 47. 如实施方案 46 所述的肽或其药学上可接受的盐，其中所述肽是 22 个残基的肽。

[0428] 48. 如实施方案 47 所述的肽或其药学上可接受的盐，其中  $X^{22}$  是 Val、Leu、D-Val 或 D-Leu。

[0429] 49. 如实施方案 47 所述的肽或其药学上可接受的盐，其中：

$X^2$  是 Lys 或 D-Lys；

$X^4$  是 Lys 或 D-Lys；

$X^5$  是 Lys 或 D-Lys；

$X^{13}$  是 Glu 或 D-Glu；

$X^{18}$  是 Phe 或 D-Phe；

$X^{19}$  是 Leu 或 D-Leu；且

$X^{22}$  是 Ala、Leu、Val、D-Ala、D-Leu 或 D-Val。

[0430] 50. 如实施方案 47 所述的肽或其药学上可接受的盐，其中：

$X^2$  是 Lys 或 D-Lys；

$X^4$  是 Lys 或 D-Lys；

$X^5$  是 Lys 或 D-Lys；

$X^{13}$  是 Glu 或 D-Glu；

$X^{18}$  是 Phe 或 D-Phe；

$X^{19}$  是 Leu 或 D-Leu；且

$X^{22}$  是 Ala、Leu、Val、D-Ala、D-Leu 或 D-Val。

[0431] 51. 如实施方案 47 所述的肽或其药学上可接受的盐，其中  $X^{13}$  和  $X^{17}$  是 Glu 或 D-Glu。

[0432] 52. 如实施方案 46 所述的肽或其药学上可接受的盐，其中：

$X^1$  不存在；

$X^2$  是 Lys 或 D-Lys；

$X^4$  是 Lys 或 D-Lys；

$X^5$  是 Lys 或 D-Lys；

$X^{18}$  是 Phe 或 D-Phe；

$X^{19}$  是 Leu 或 D-Leu；且

$X^{22}$  是 Val 或 D-Val。



[0433] 53. 如实施方案 47 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^{13}$ 或  $X^{17}$ 是 Glu 或 D-Glu。

[0434] 54. 如实施方案 47 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^{22}$ 是 Val 或 D-Val,且  $X^6$ 是 Gln 或 D-Gln。

[0435] 55. 如实施方案 47 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^{22}$ 是 Val 或 D-Val,或  $X^6$ 是 Gln 或 D-Gln。

[0436] 56. 如实施方案 47 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 和  $X^{14}$ 中仅一个是 Gly。

[0437] 57. 如实施方案 45 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述肽是:

Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 197);或

Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 211),

或前述之一的药学上可接受的盐。

[0438] 58. 如实施方案 47 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^{10}$ 是 Gly,且  $X^{17}$ 是 Glu 或 D-Glu。

[0439] 59. 如实施方案 47 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^{10}$ 、 $X^{11}$ 和  $X^{14}$ 每一个都不是 Gly。

[0440] 60. 如实施方案 47 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^{17}$ 是 Leu 或 D-Leu。

[0441] 61. 如实施方案 60 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^{14}$ 是 Trp 或 D-Trp,且  $X^{10}$ 是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe。

[0442] 62. 如实施方案 60 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $X^{14}$ 是 Trp 或 D-Trp,或  $X^{10}$ 是 Leu、Phe、D-Leu 或 D-Phe。

[0443] 63. 如实施方案 45 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $R^1$ 是 H,且  $R^2$ 是 OH。

[0444] 64. 如实施方案 1-63 中任一项所述的肽,其中所述肽是药学上可接受的盐的形式。

[0445] 65. 如实施方案 64 所述的肽,其中所述盐是金属盐或有机胺盐。

[0446] 66. 如实施方案 65 所述的肽,其中所述金属是碱金属或碱土金属。

[0447] 67. 如实施方案 65 所述的肽,其中所述金属是锂、钠、钾、镁、钙、铝或锌。

[0448] 68. 如实施方案 65 所述的肽,其中所述有机胺是三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、吗啉、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶或二苄基胺。

[0449] 69. 如实施方案 64 所述的肽,其中所述盐是酸加成盐。

[0450] 70. 如实施方案 69 所述的肽,其中所述酸加成盐是氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、龙胆酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、泛酸盐、乙酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯酰基磺酸盐、柠檬酸盐或马来酸盐。

[0451] 71. 如实施方案 1-63 中任一项所述的肽或其药学上可接受的盐,其中  $R^1$ 是氨基保护基。

[0452] 72. 如权利要求 71 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基保护基是:丹磺酰基;甲氧基羰基;乙氧基羰基;9-苄基甲氧基羰基;2-氯乙氧基羰基;2,2,2-三氯乙氧基羰基;2-苯基乙氧基羰基;叔丁氧基羰基;苄氧基羰基;对甲氧基苄氧基羰基;对硝基苄氧基羰基;邻硝基苄氧基羰基;对溴苄氧基羰基;对氯苄氧基羰基;对碘苄氧基羰基;2,4-二氯苄氧基羰基;二苯基甲氧基羰基;3,5-二甲氧基苄氧基羰基;苯氧基羰基;2,4,6-三叔丁基苯氧基羰基;2,4,6-三甲基苄氧基羰基;甲酰基;乙酰基;氯乙酰基;三氯乙酰基;三氟乙酰基;苯基乙酰基;吡啶甲酰基;苯甲酰基;对苯基苯甲酰基;邻苯二甲酰基;甲基;叔丁基;烯丙基;[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基;2,4-二甲氧基苄基;2,4-二硝基苄基;苄基;4-甲氧基苄基;二苯基甲基;三苯基甲基;苯硫基;邻硝基苯硫基;2,4-二硝基苯硫基;对甲苯磺酰基;苯磺酰基;2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰基;2,4,6-三甲氧基苯磺酰基;2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰基;五甲基苯磺酰基;4-甲氧基苯磺酰基;2,4,6-三甲基苯磺酰基;或苄基磺酰基。

[0453] 73. 如实施方案 1-63 中任一项所述的肽或其药学上可接受的盐,其中 R<sup>2</sup>是羧基保护基。

[0454] 74. 如权利要求 73 所述的肽或其药学上可接受的盐,其中所述羧基保护基是甲氧基;乙氧基;9-苄基甲氧基;甲氧基甲氧基;甲基硫代甲氧基;四氢吡喃氧基;四氢呋喃氧基;甲氧基乙氧基甲氧基;苄氧基甲氧基;苯酰氧基;对溴苯酰氧基; $\alpha$ -甲基苯酰氧基;对甲氧基苯酰氧基;二苯乙酮氧基;2-氯乙氧基;2,2,2-三氯乙氧基,2-甲基硫代乙氧基;2-(对甲苯磺酰基)甲氧基;叔丁氧基;环戊氧基;环己氧基;烯丙氧基;甲代烯丙氧基;肉桂氧基; $\alpha$ -甲基肉桂氧基;苯氧基;2,6-二甲基苯氧基;2,6-二异丙基苯氧基;苄氧基;三苯基甲氧基;二苯基甲氧基;2,4,6-三甲基苄氧基;对溴苄氧基;邻硝基苄氧基;N,N-二甲基酰氨基;吡咯烷基;或哌啶基。

[0455] 75. 如实施方案 1-63 中任一项所述的肽或其药学上可接受的盐,其中肽的 -NH<sub>2</sub> 或 -COOH 基团中的一个或多个被保护基保护。

[0456] 76. 一种组合物,其包含有效量的如实施方案 1-75 中任一项所述的肽或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或媒介物。

[0457] 77. 一种治疗或预防血脂异常的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用有效量的如实施方案 1-75 中任一项所述的肽或其药学上可接受的盐。

[0458] 78. 如实施方案 77 所述的方法,其中所述血脂异常是:高蛋白血症、高低密度脂蛋白血清浓度、高非常低密度脂蛋白血清浓度、高脂血症、低高密度脂蛋白血清浓度、低胆固醇血症、无  $\beta$  脂蛋白血症、ApoA-I 缺乏或丹吉尔病。

[0459] 79. 如实施方案 77 所述的方法,其中所述血脂异常是高脂血症、高胆固醇血症、ApoA-I 缺乏或高甘油三酯血症。

[0460] 80. 如实施方案 77 所述的方法,其中所述治疗包括:增加血清高密度脂蛋白浓度。

[0461] 81. 一种治疗或预防心血管病的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用有效量的如实施方案 1-75 中任一项所述的肽或其药学上可接受的盐。

[0462] 82. 如权利要求 81 所述的方法,其中所述心血管病是:代谢综合征、缺血性心脏病、动脉粥样硬化、再狭窄、内毒素血症、充血性心力衰竭、循环休克、心肌病、心脏移植、心

肌梗塞、心律失常、室上性心动过速、心房扑动、阵发性房性心动过速、动脉瘤、咽峡炎、脑血管意外、周围血管疾病、脑血管疾病、肾病、动脉粥样硬化形成、动脉粥样硬化、急性胰腺炎或冠状动脉病。

[0463] 83. 如权利要求 81 所述的方法,其中所述心血管病是动脉粥样硬化、再狭窄或代谢综合征。

[0464] 84. 一种治疗或预防内皮功能障碍的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用有效量的如实施方案 1-75 中任一项所述的肽或其药学上可接受的盐。

[0465] 85. 一种治疗或预防大血管障碍的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用有效量的如实施方案 1-75 中任一项所述的肽或其药学上可接受的盐。

[0466] 86. 如权利要求 85 所述的方法,其中所述大血管障碍是短暂性缺血发作、中风、咽峡炎、心肌梗塞、心力衰竭或周围血管疾病。

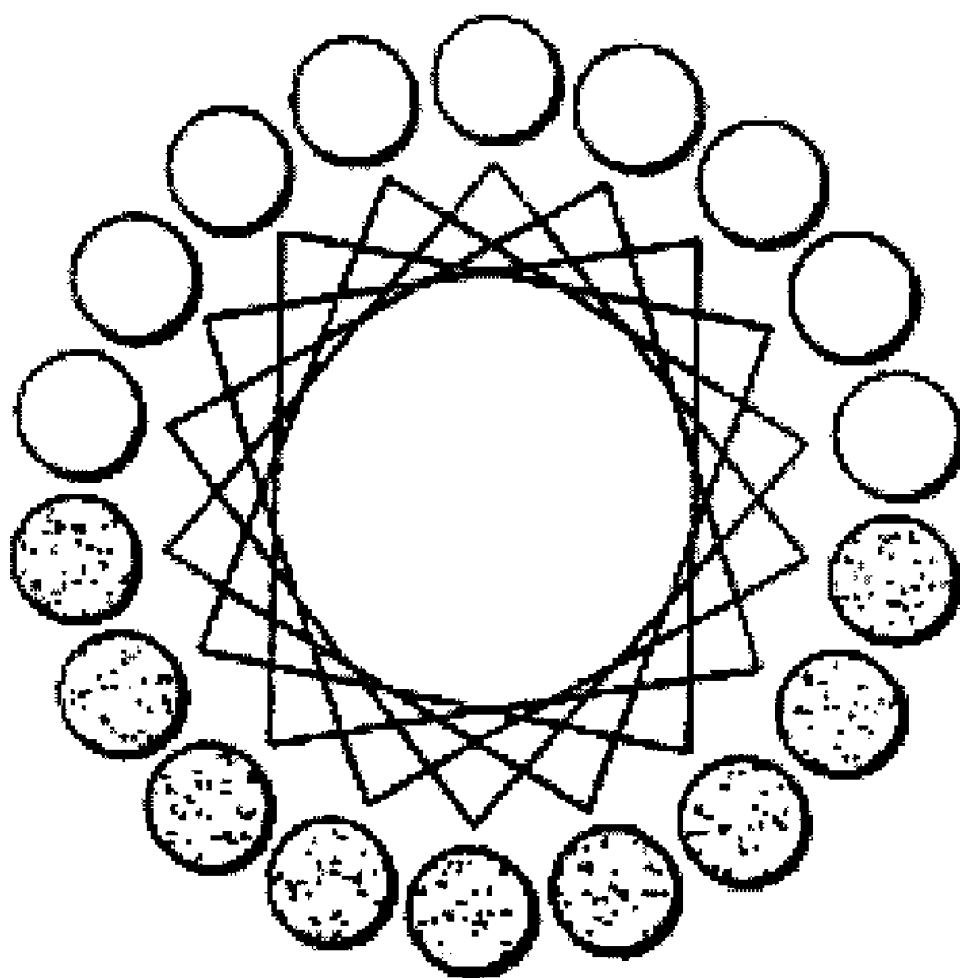
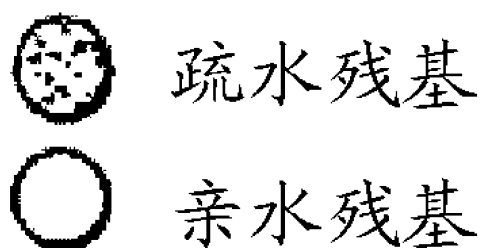
[0467] 87. 一种治疗或预防微血管障碍的方法,所述方法包括:给有此需要的哺乳动物施用有效量的如实施方案 1-75 中任一项所述的肽或其药学上可接受的盐。

[0468] 88. 如权利要求 87 所述的方法,其中所述微血管障碍是糖尿病性视网膜病变、微白蛋白尿、巨白蛋白尿、晚期肾病、勃起功能障碍、自主神经病、周围神经病、骨髓炎或下肢缺血。

[0469] 89. 如实施方案 77-88 中任一项所述的方法,其中所述哺乳动物是人。

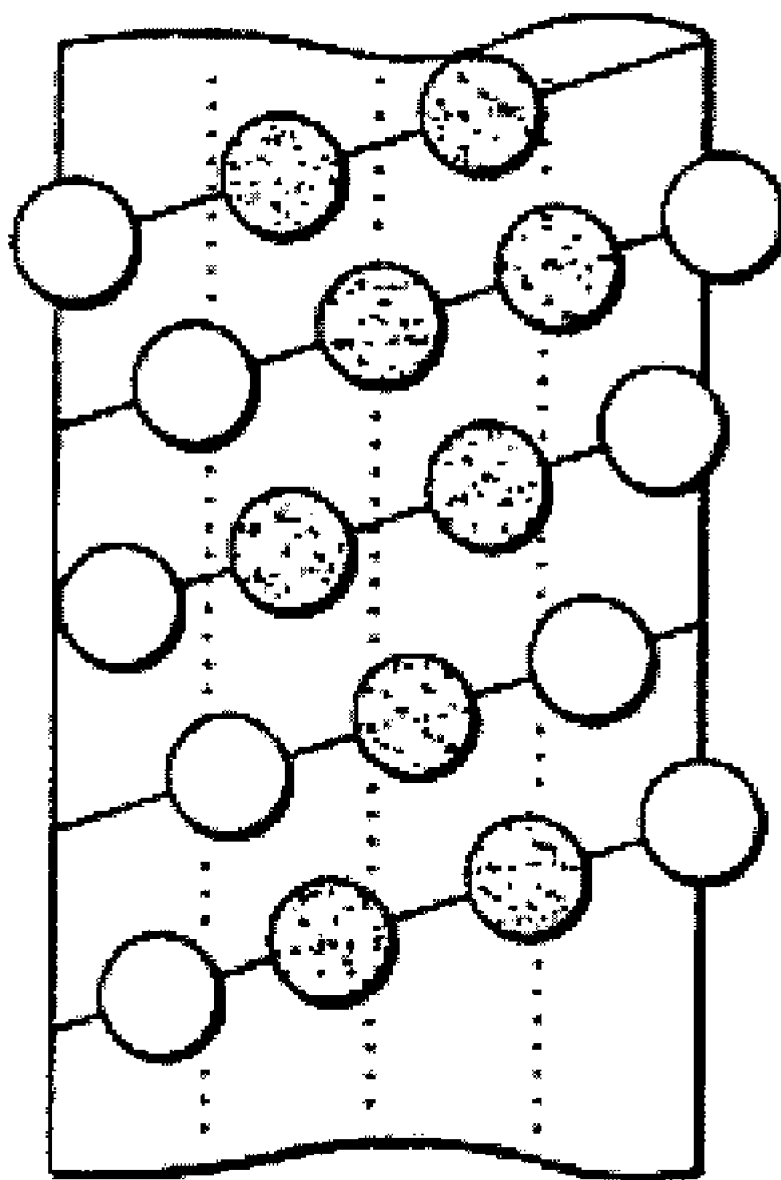
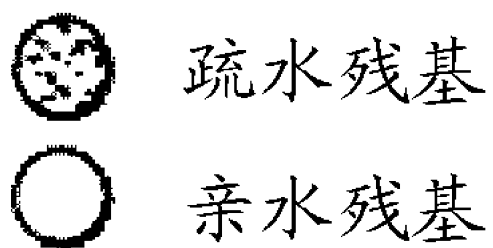
[0470] 90. 如实施方案 77-89 中任一项所述的方法,其中所述施用是口服地、静脉内地、肌肉内地、鞘内地、皮下地、舌下地、经鼻地、经皮地、透皮地、经眼地或通过吸入来完成。

# 两亲的 $\alpha$ -螺旋



## 螺旋轮

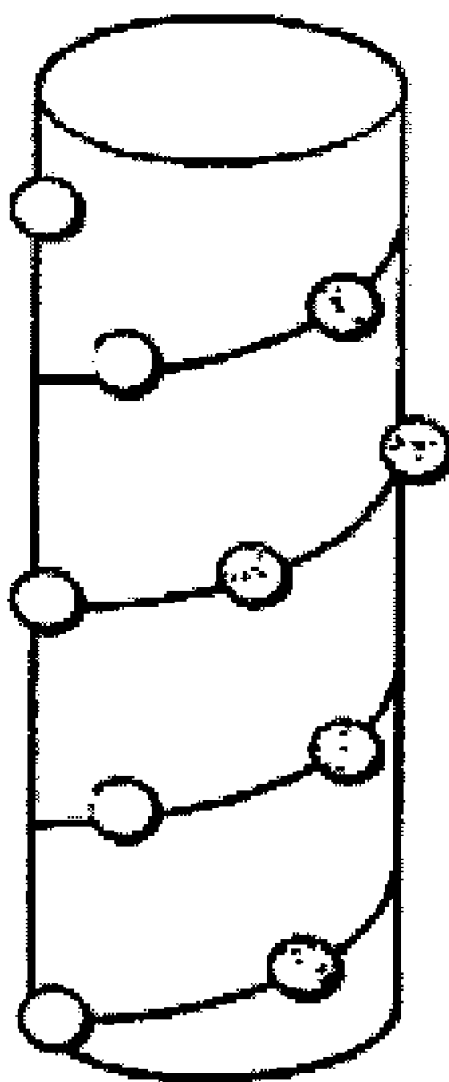
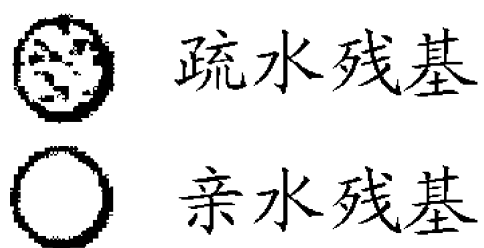
图 1A

两亲的  $\alpha$ -螺旋

螺旋网

图 1B

## 两亲的 $\alpha$ -螺旋



螺旋圆柱

图 1C

## 螺旋轮

共有22-聚体

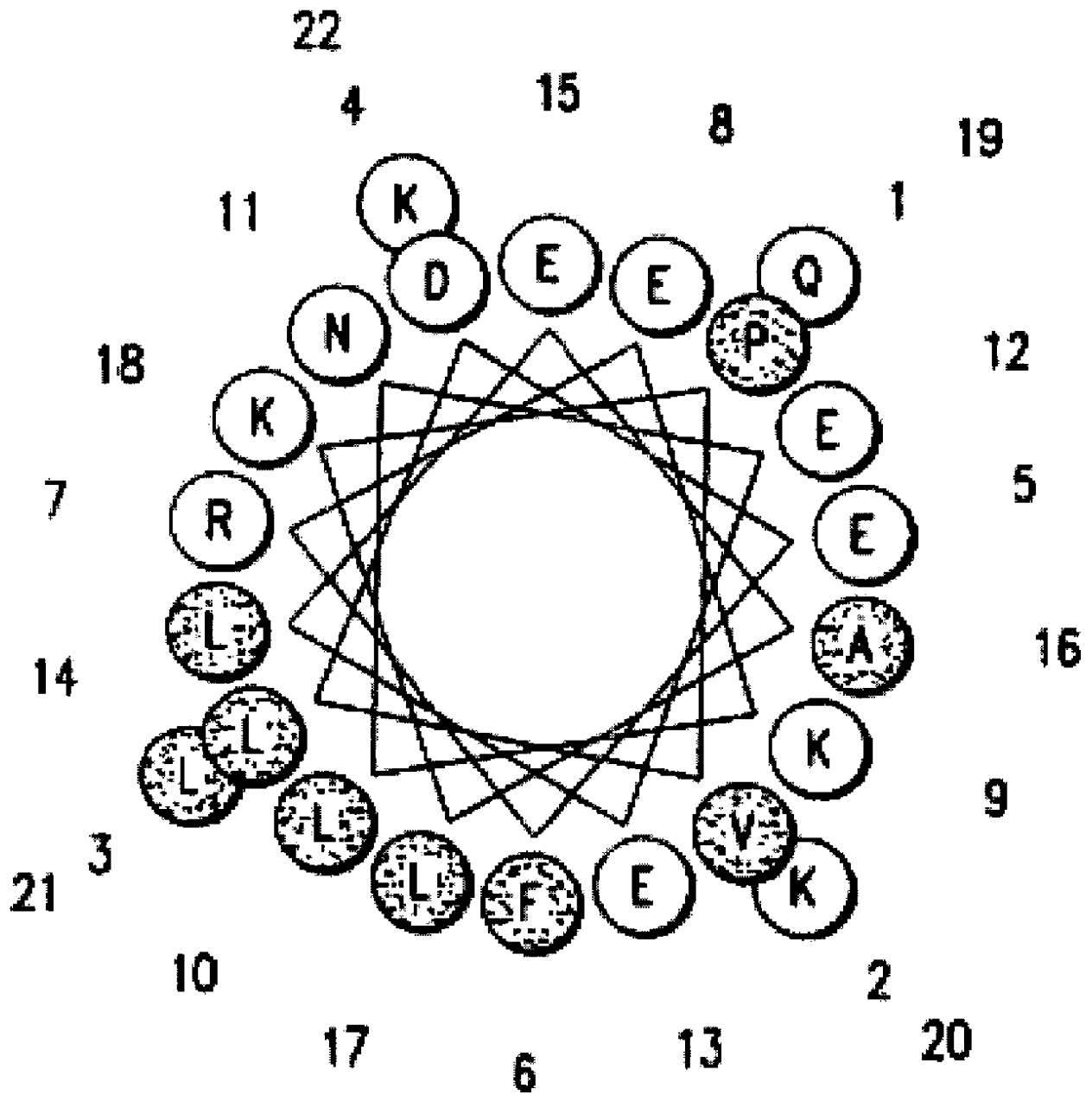


图 2

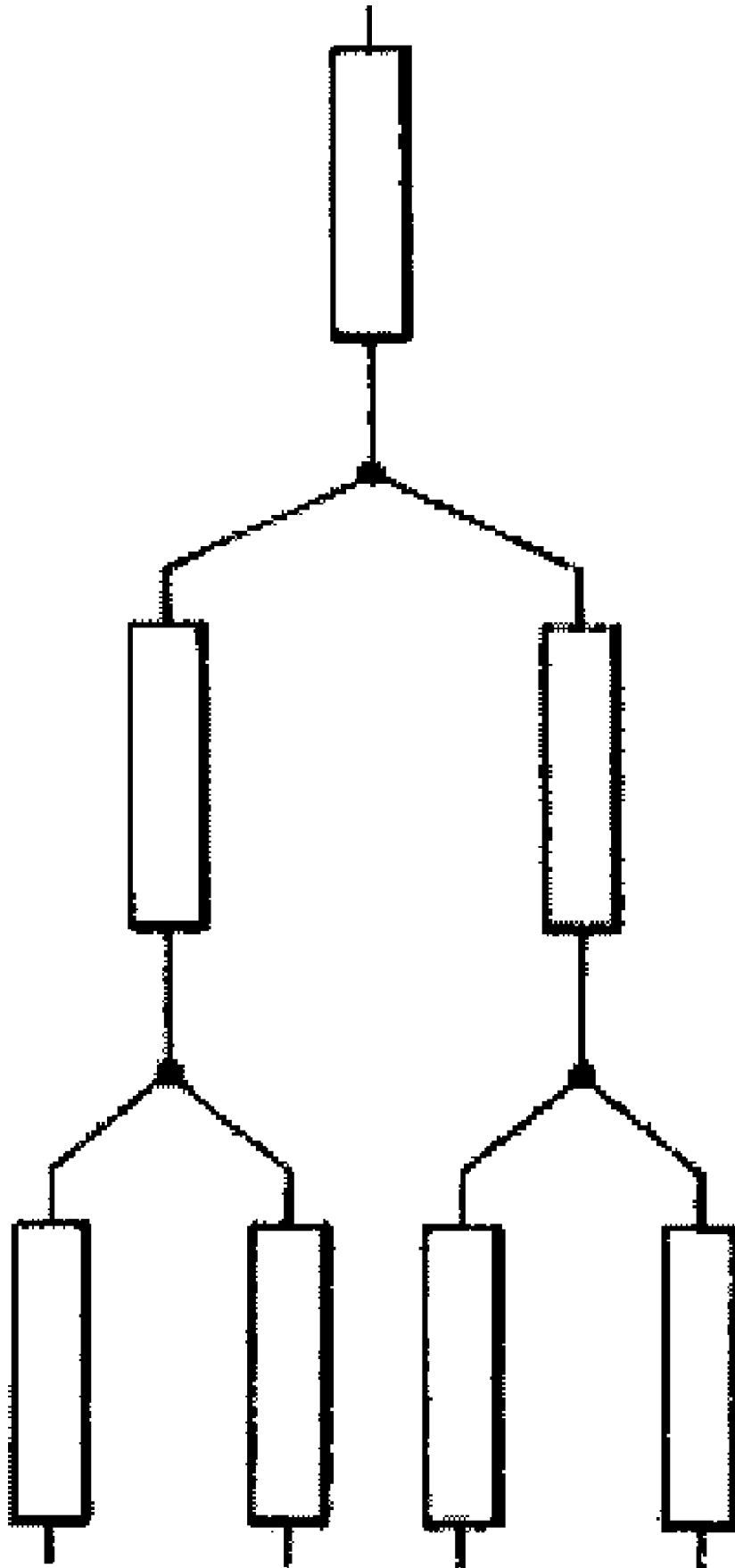


图 3A



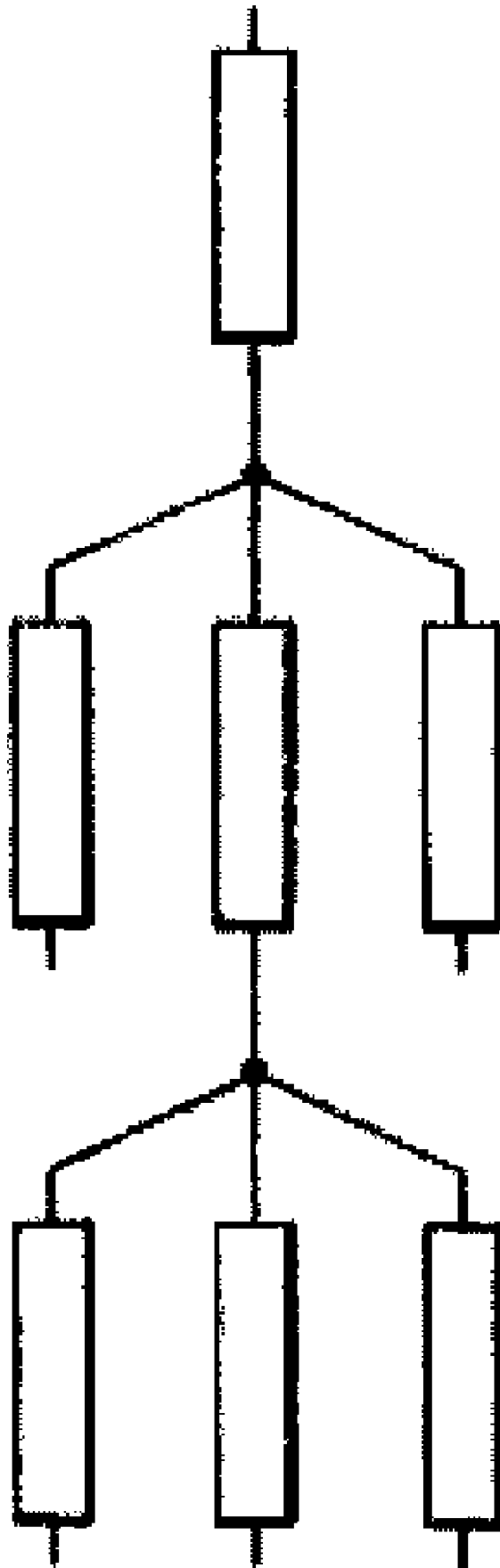


图 3B

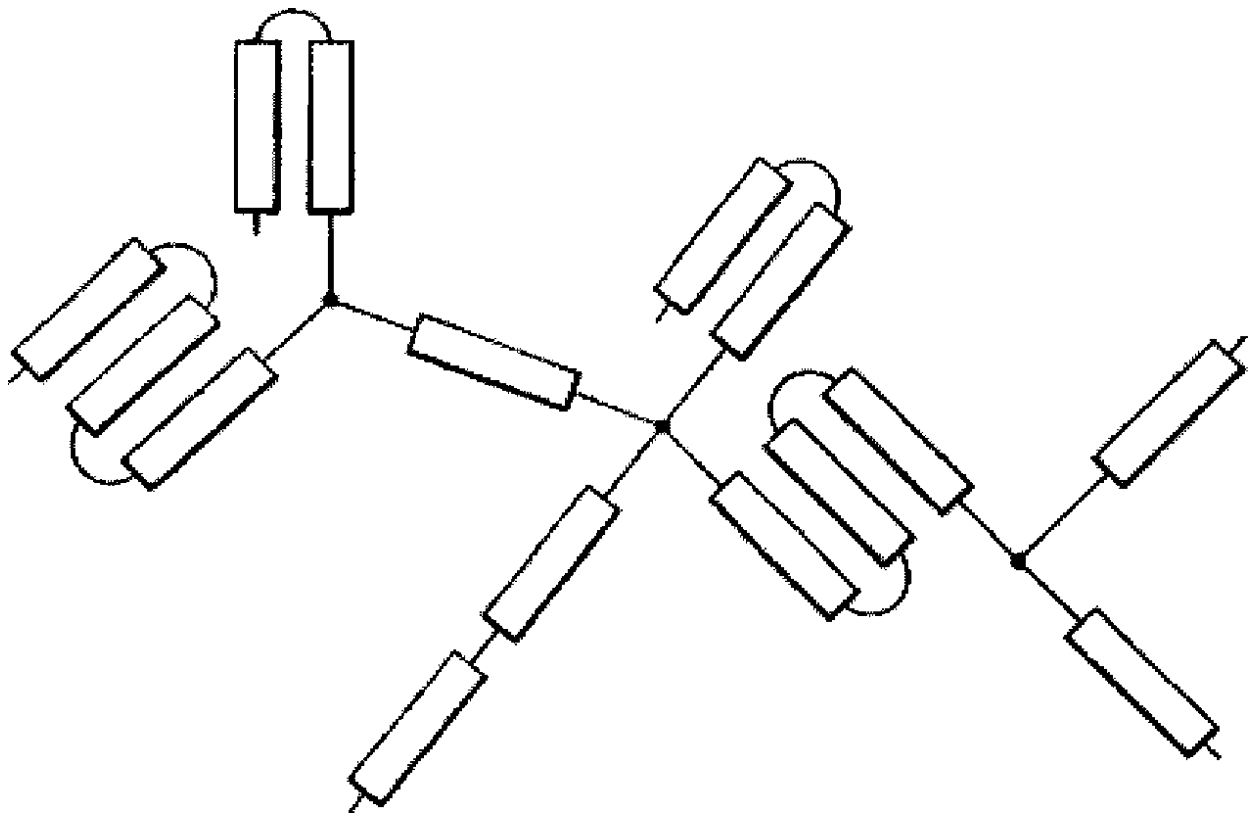


图 3C

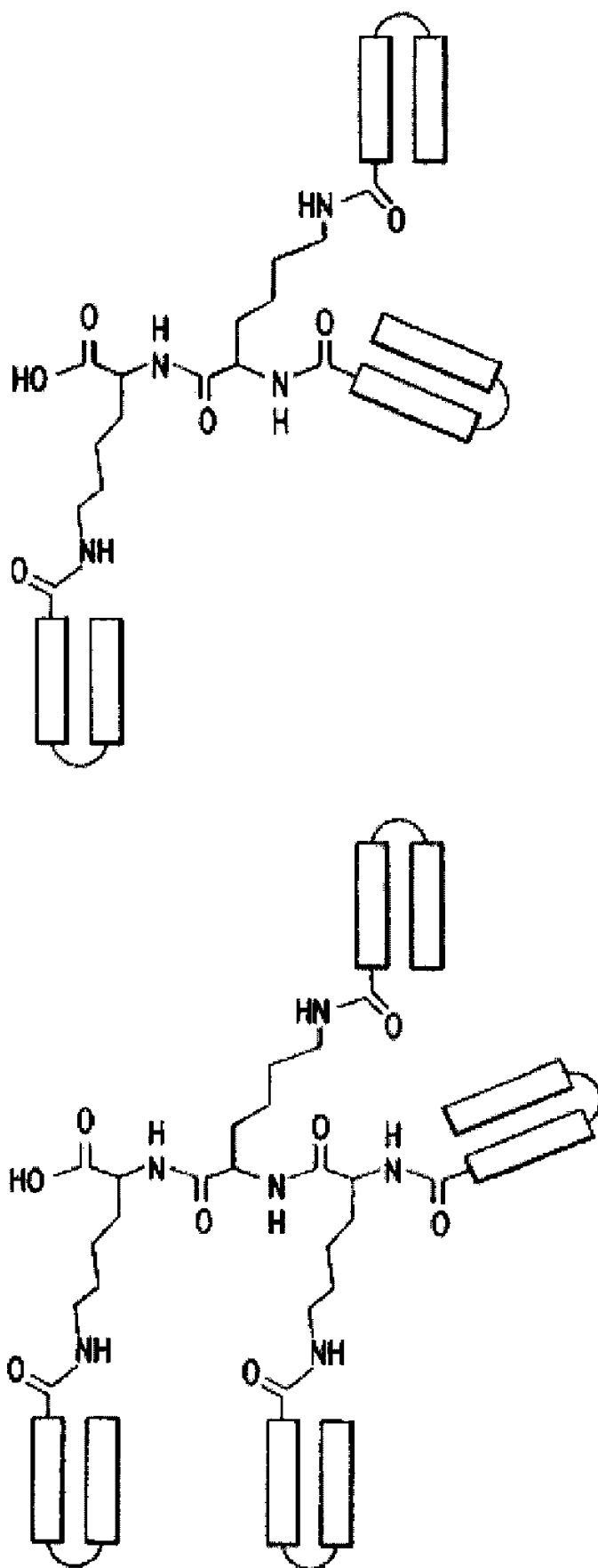


图 3D

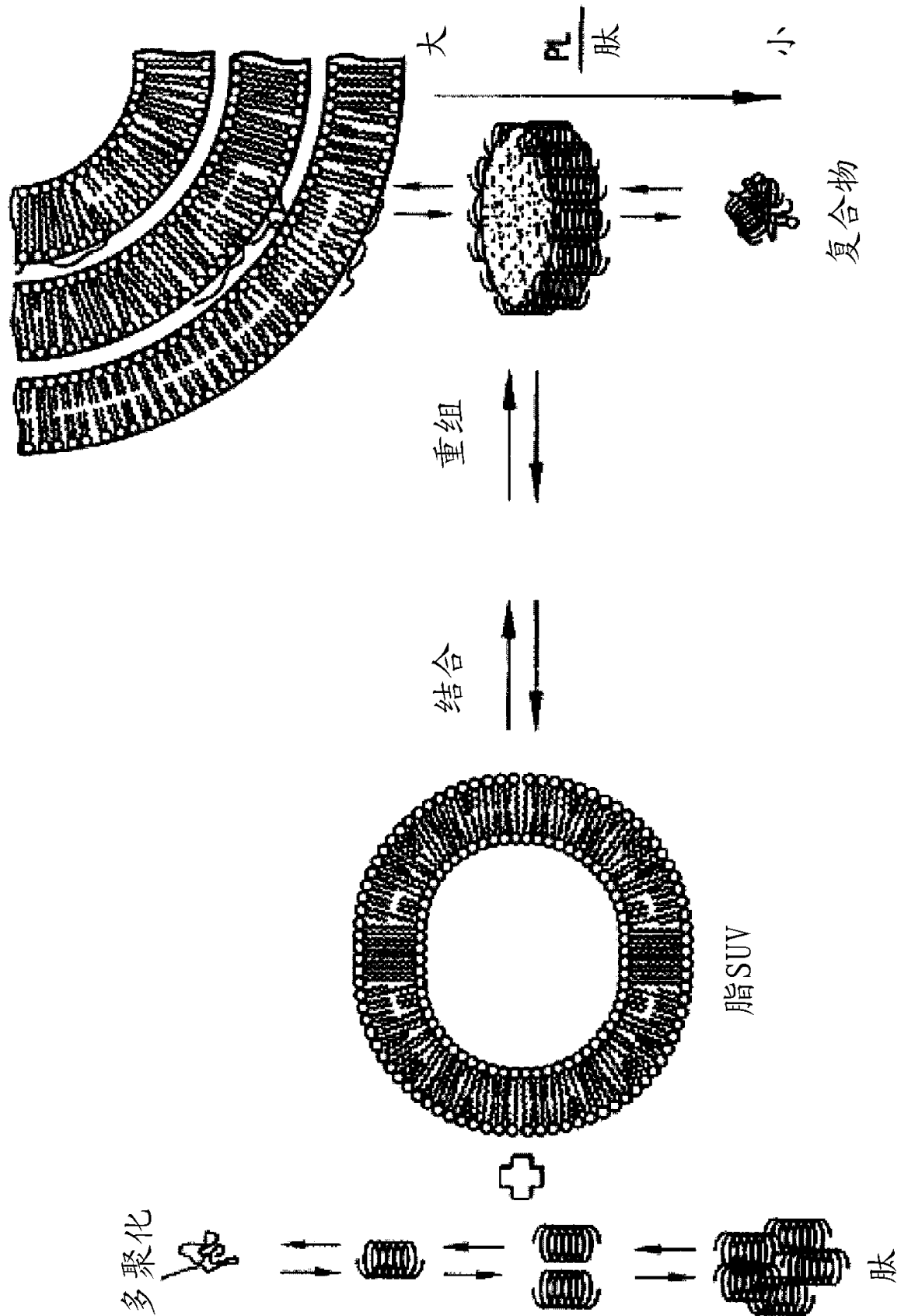
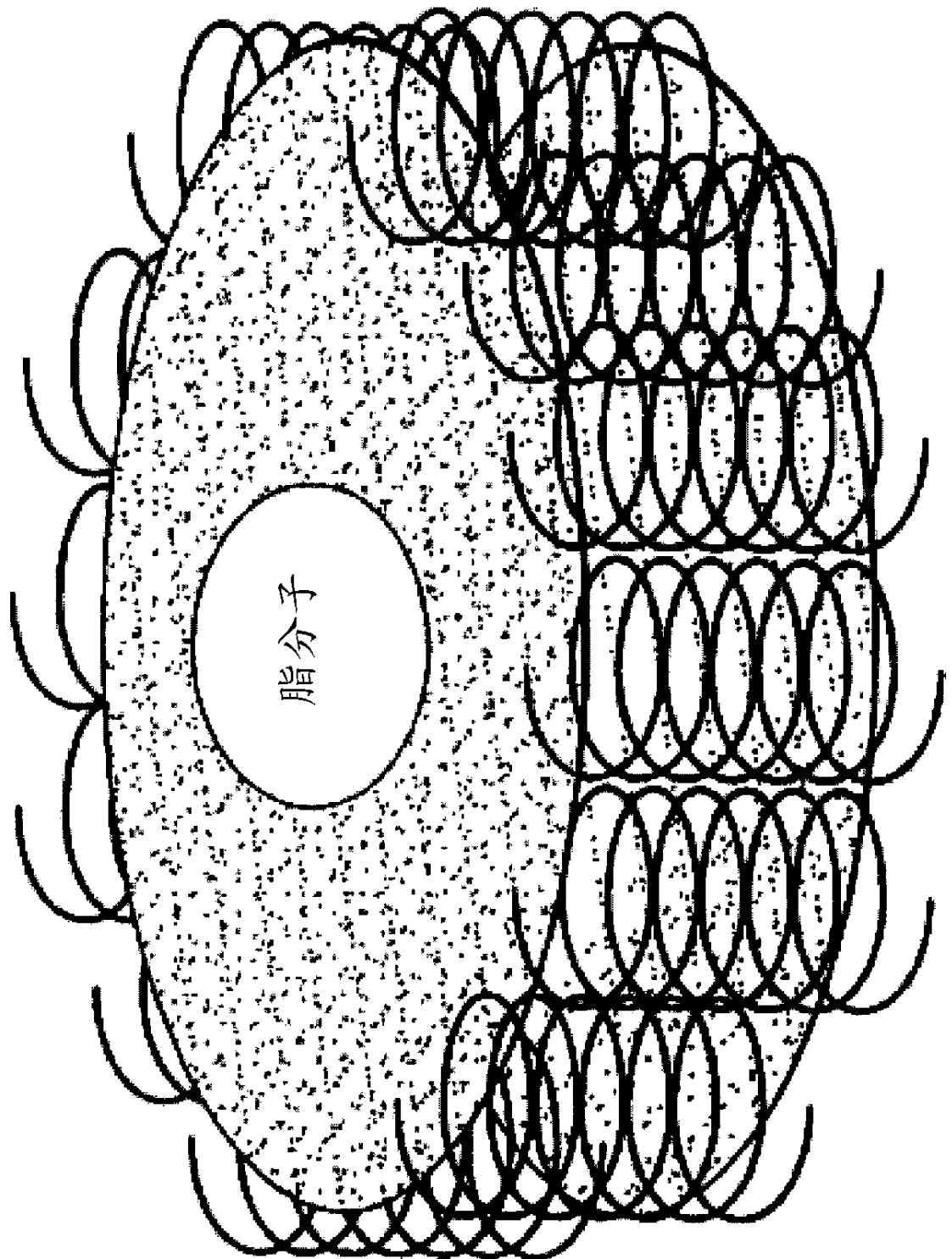


图 4A

盘状肽-磷脂复合物



肽螺旋

图 4B

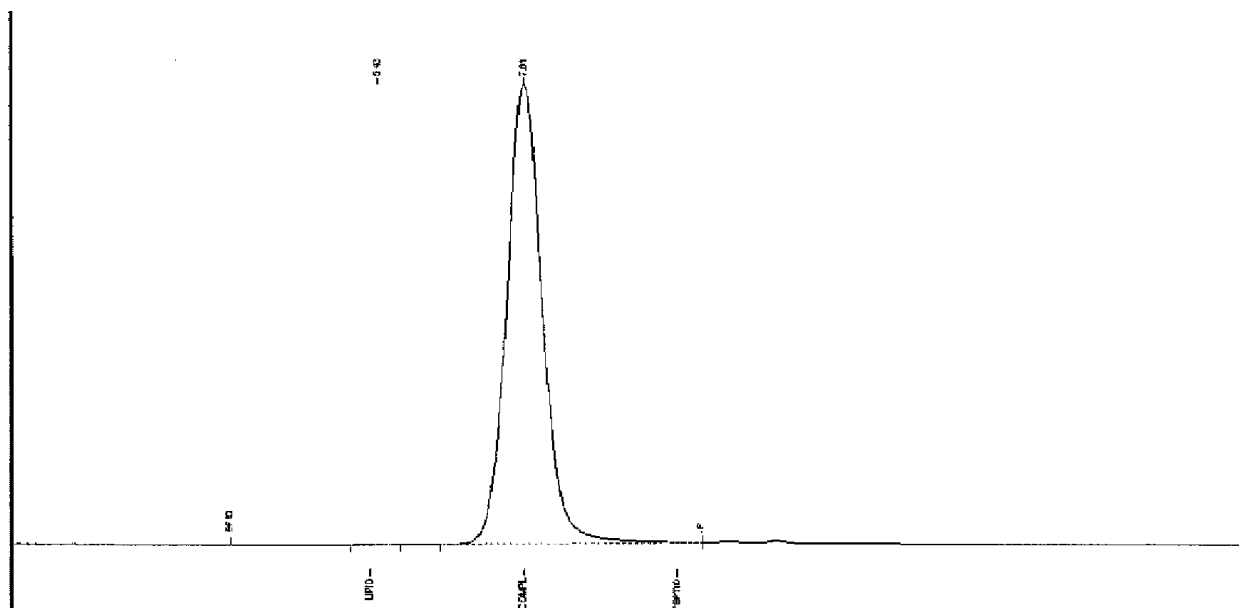


图 5

## HDL总胆固醇的基线增加

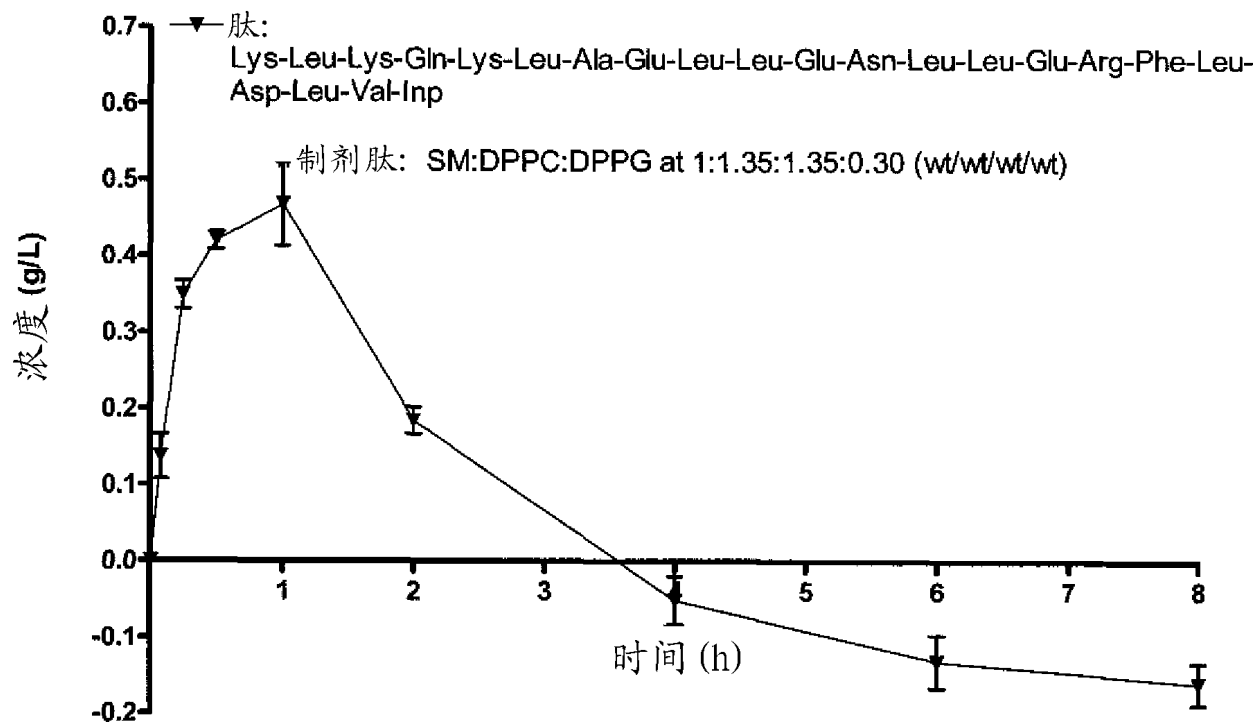


图 6

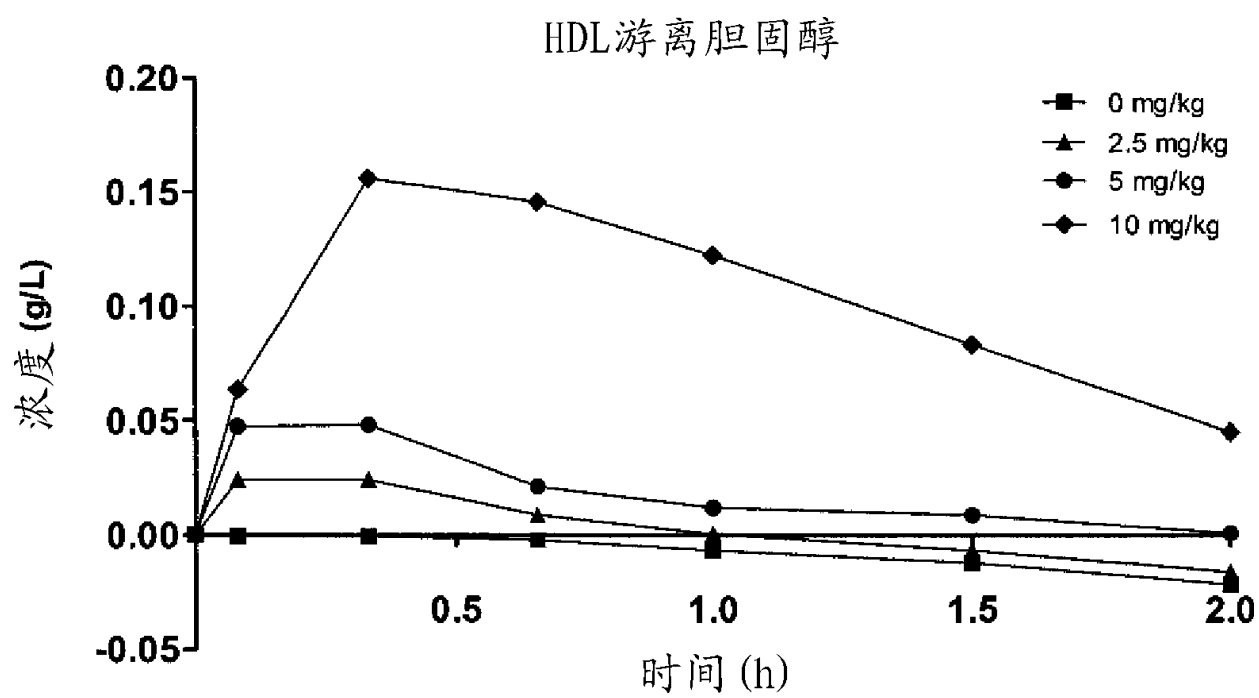


图 7

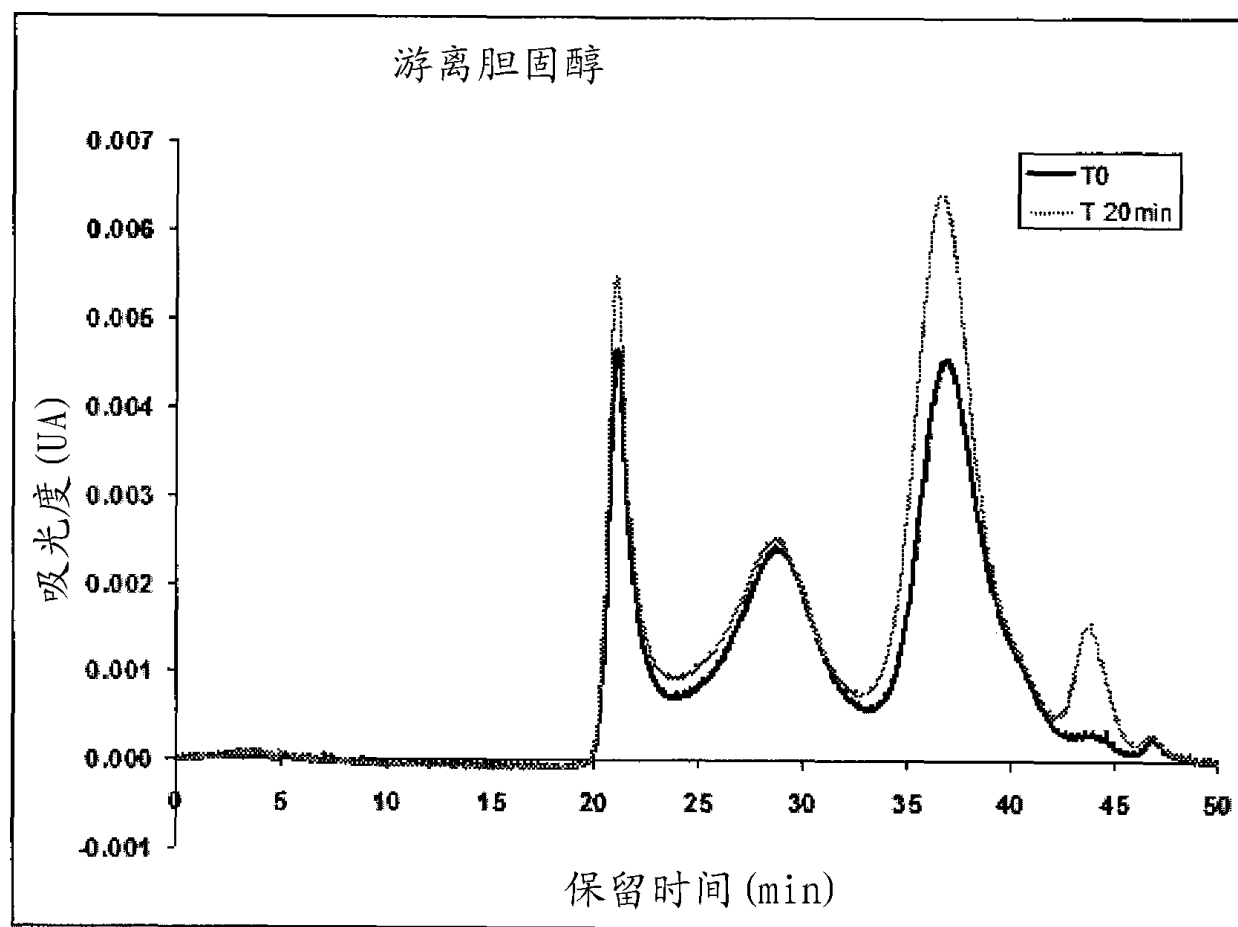


图 8



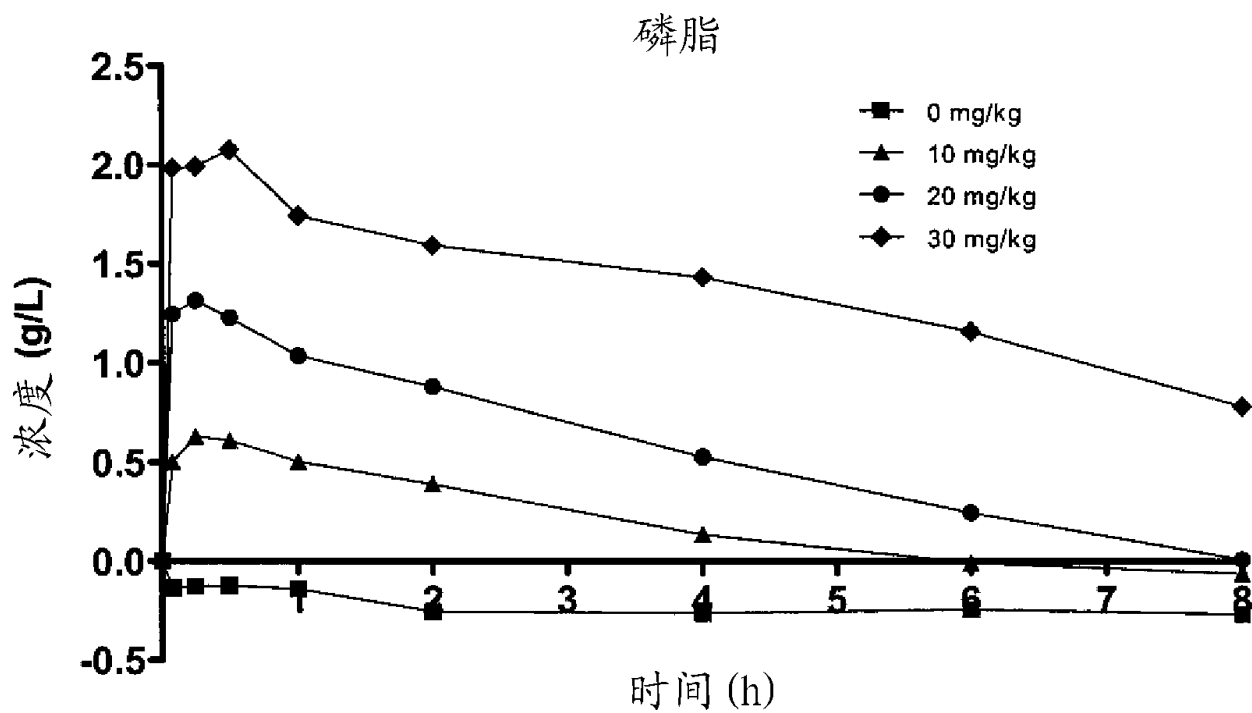


图 9

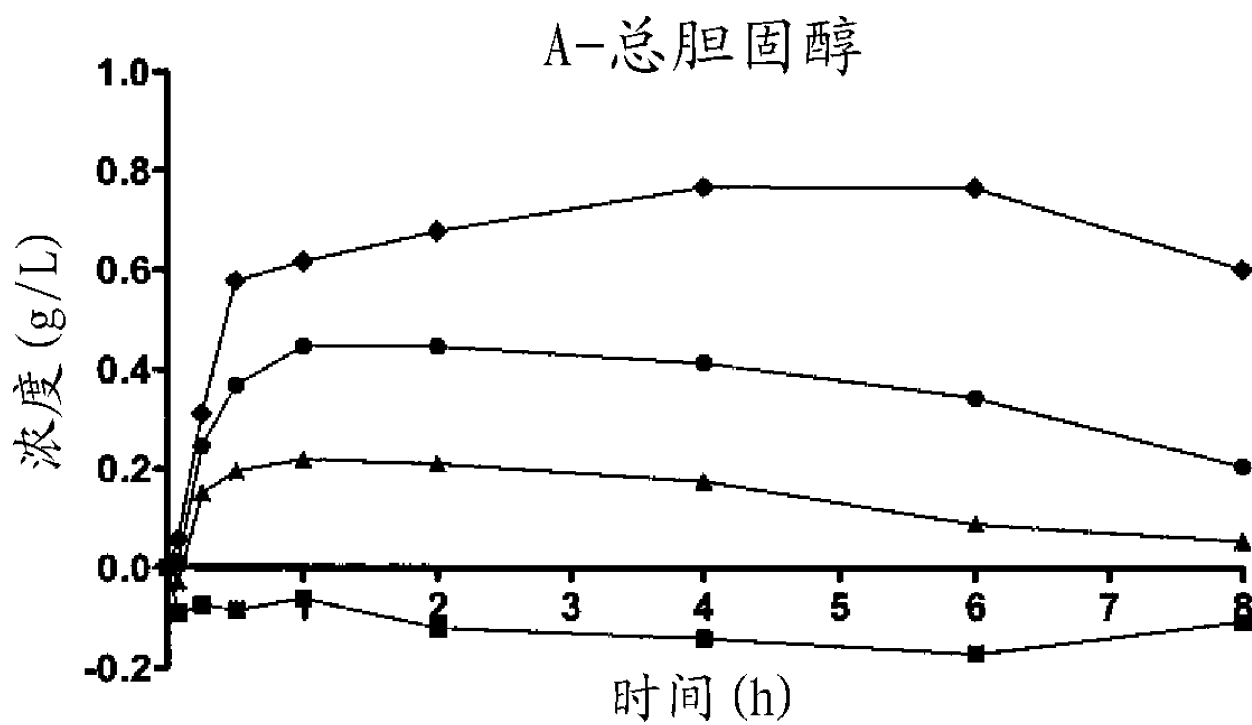


图 10A

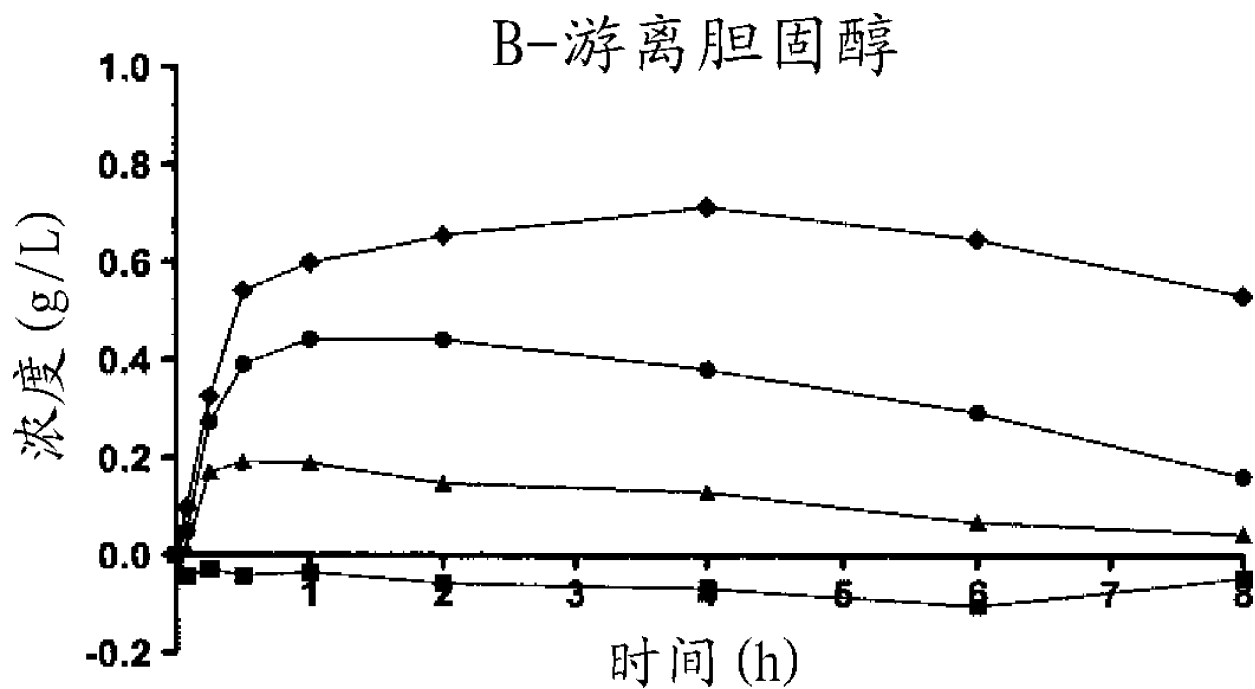


图 10B

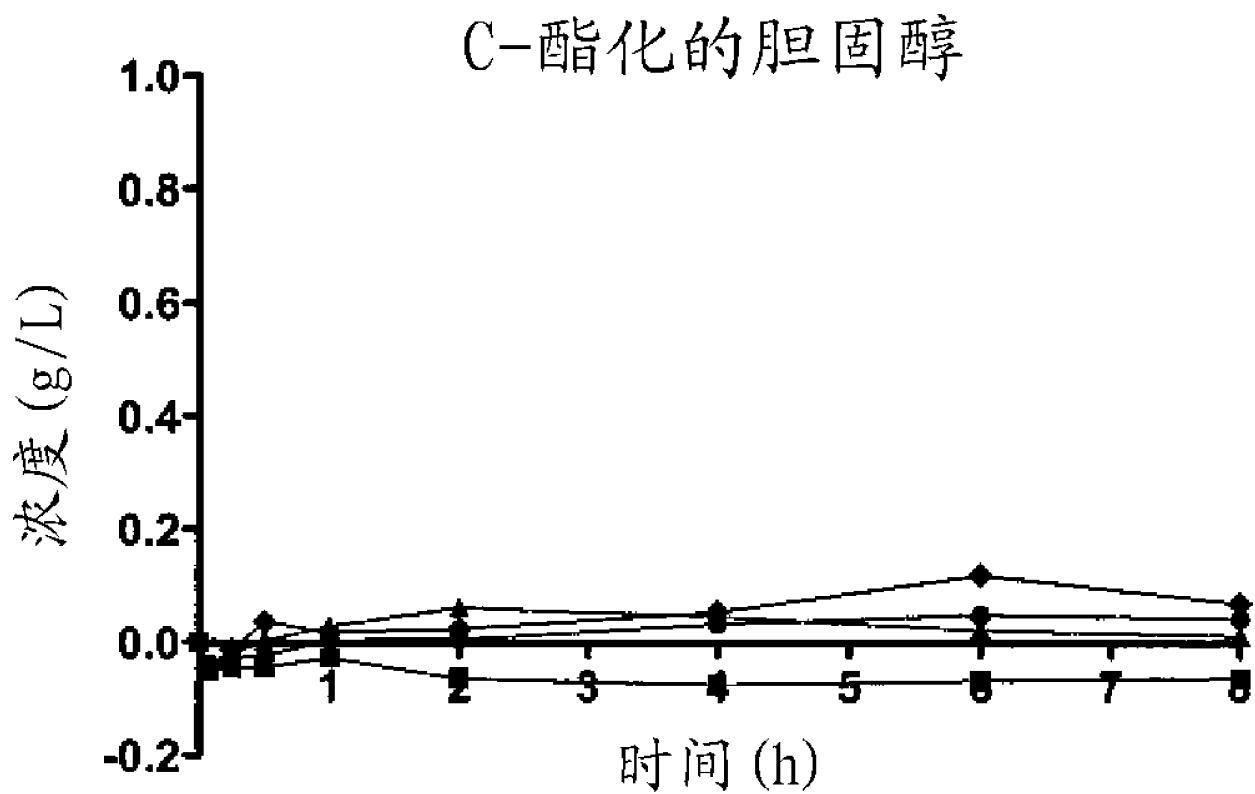


图 10C

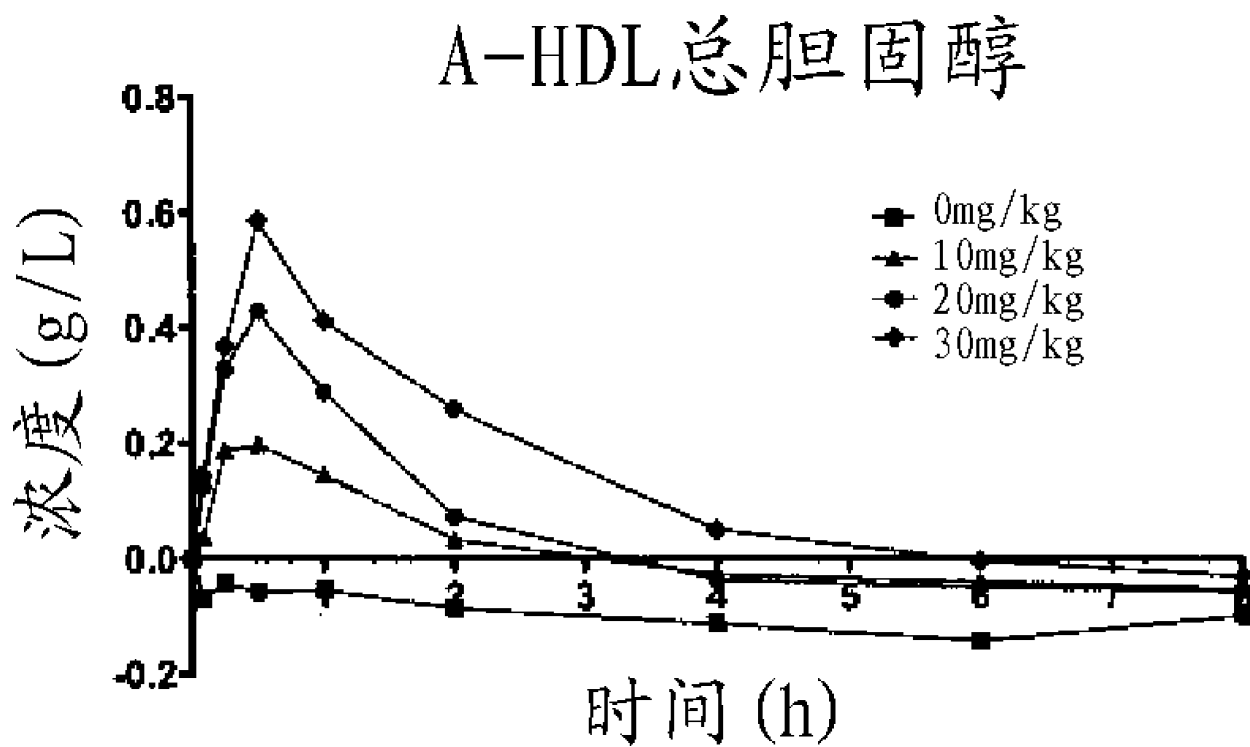


图 11A

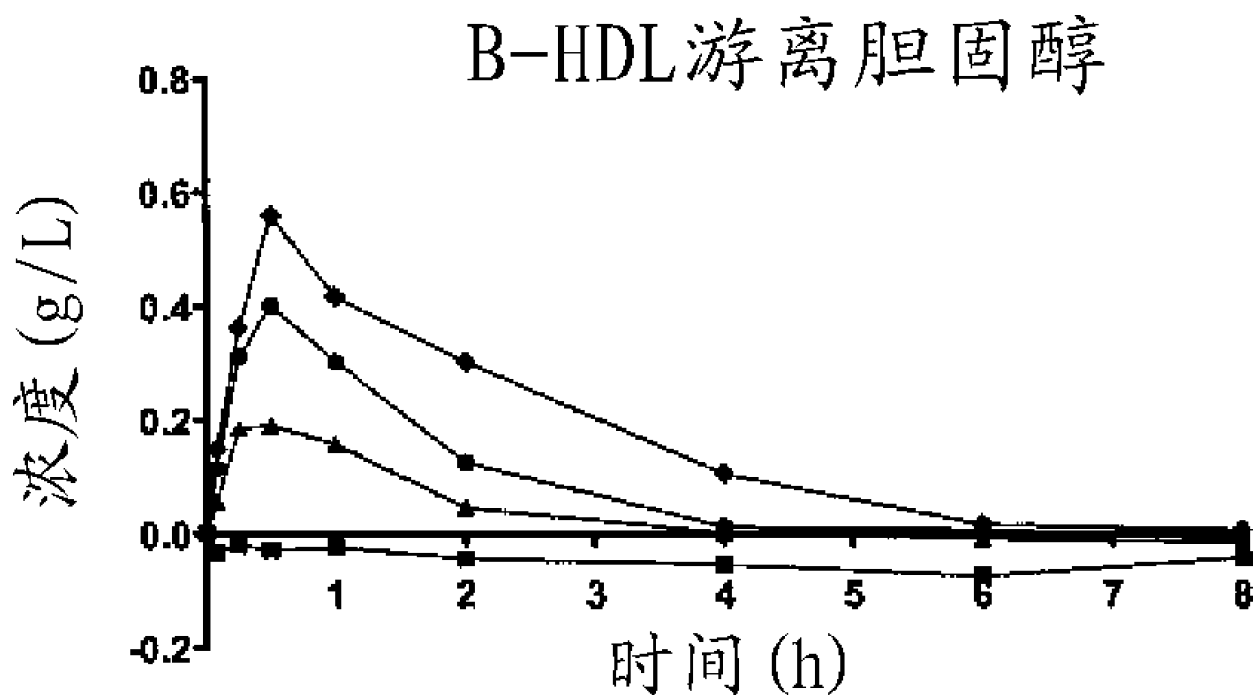


图 11B

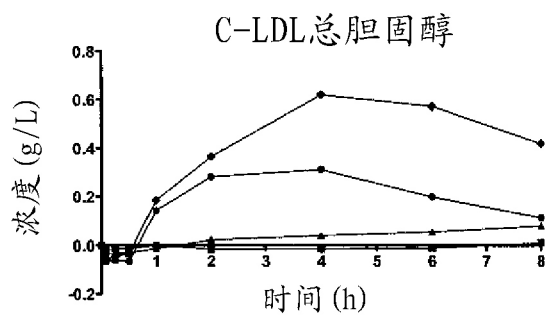


图 11C

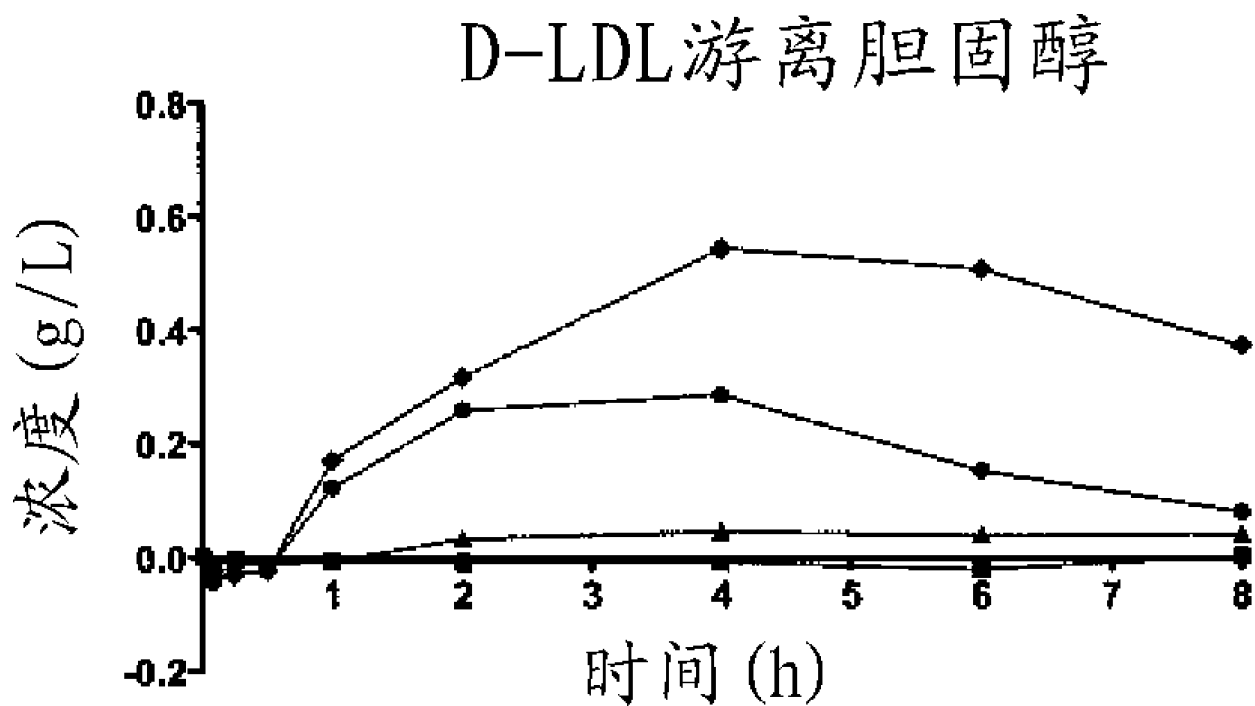


图 11D

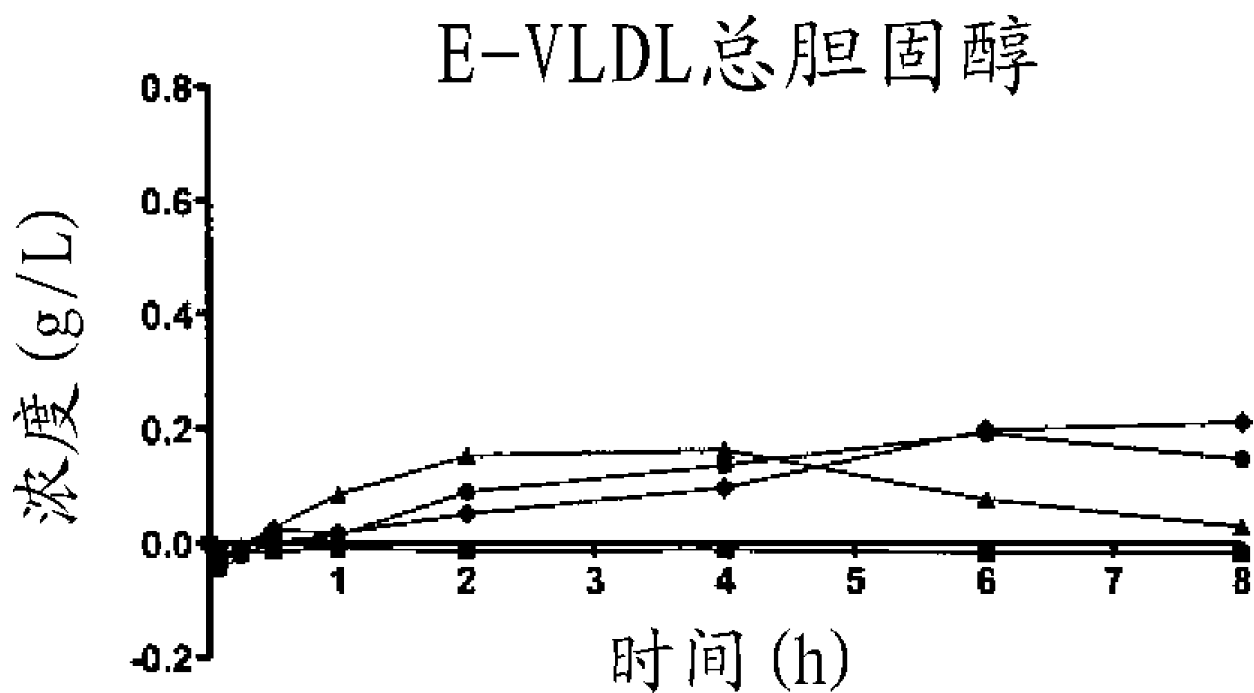


图 11E

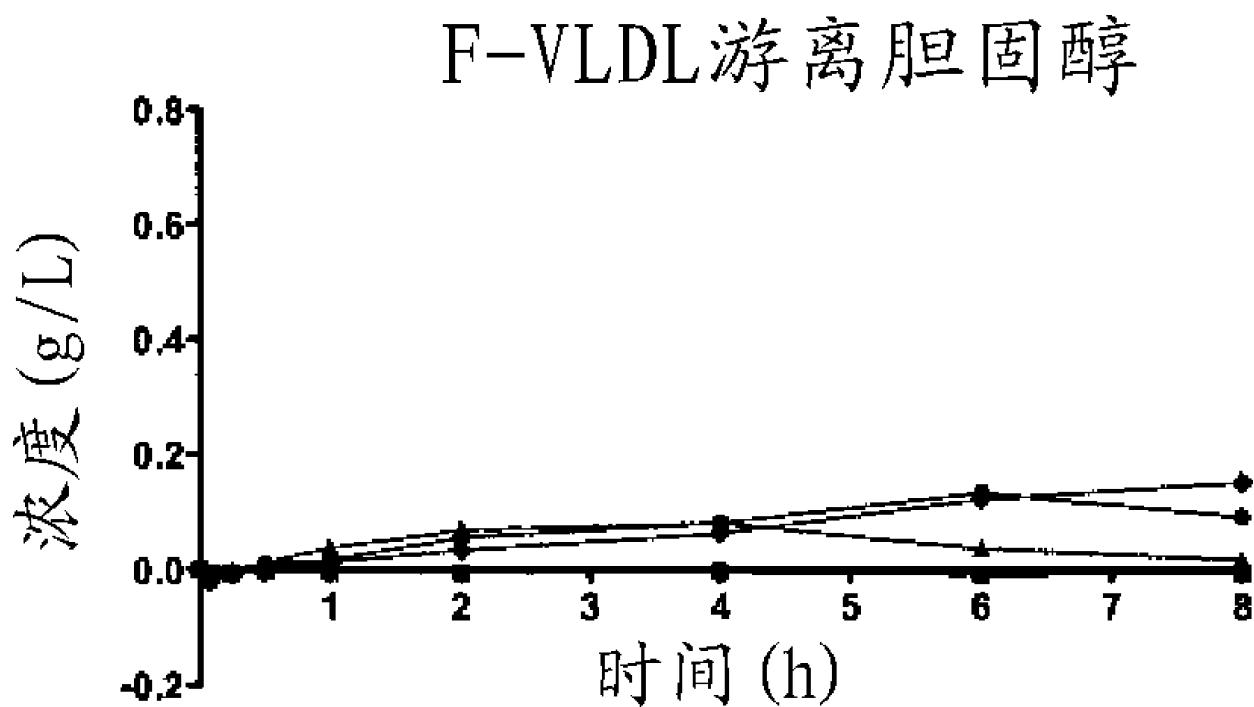


图 11F

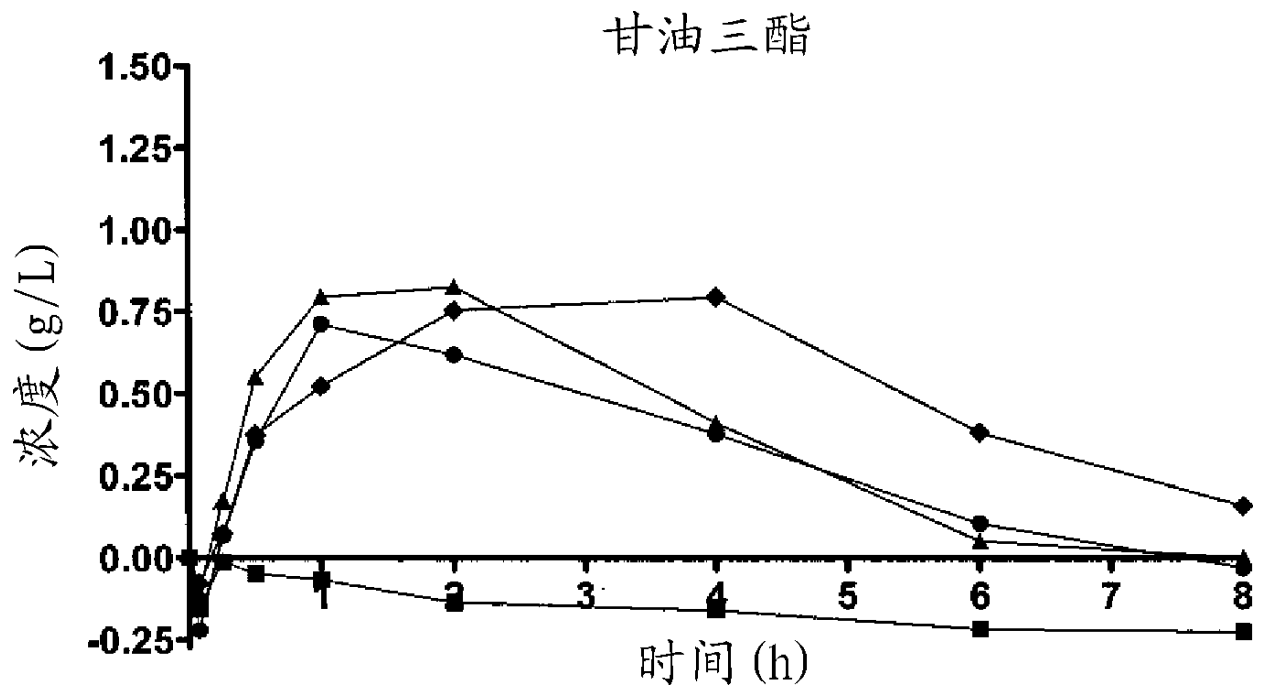


图 12

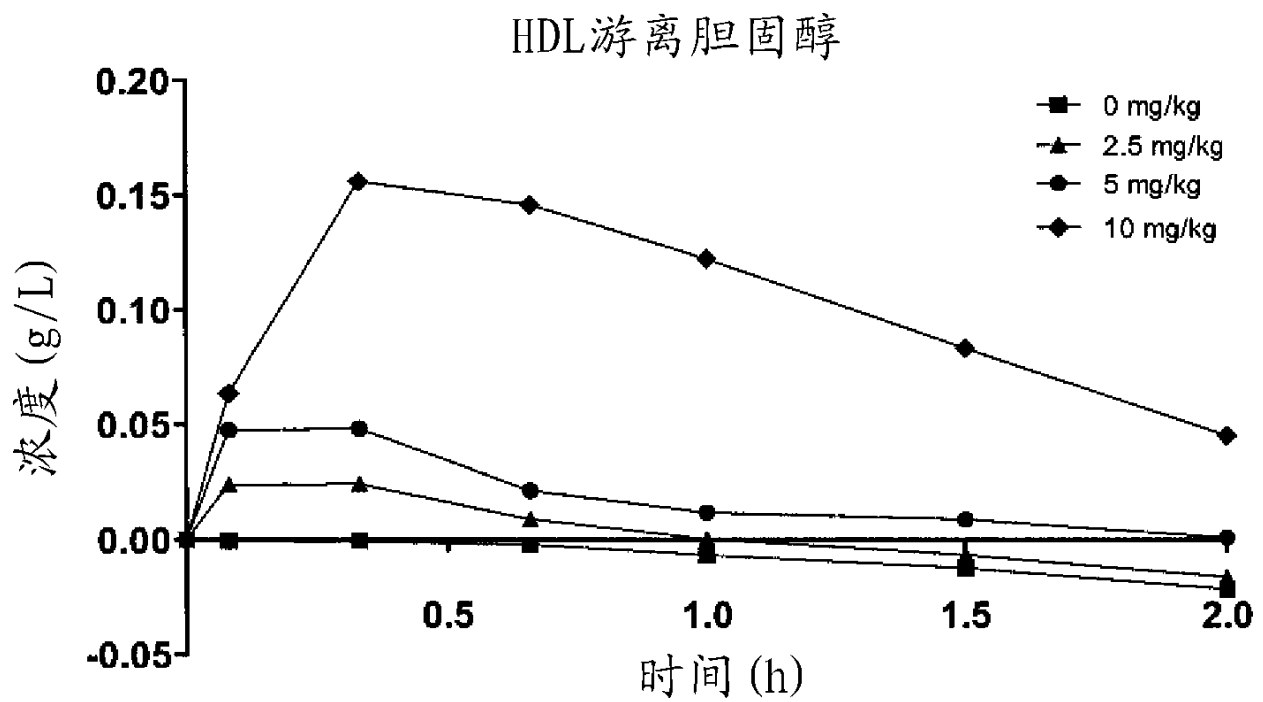


图 13

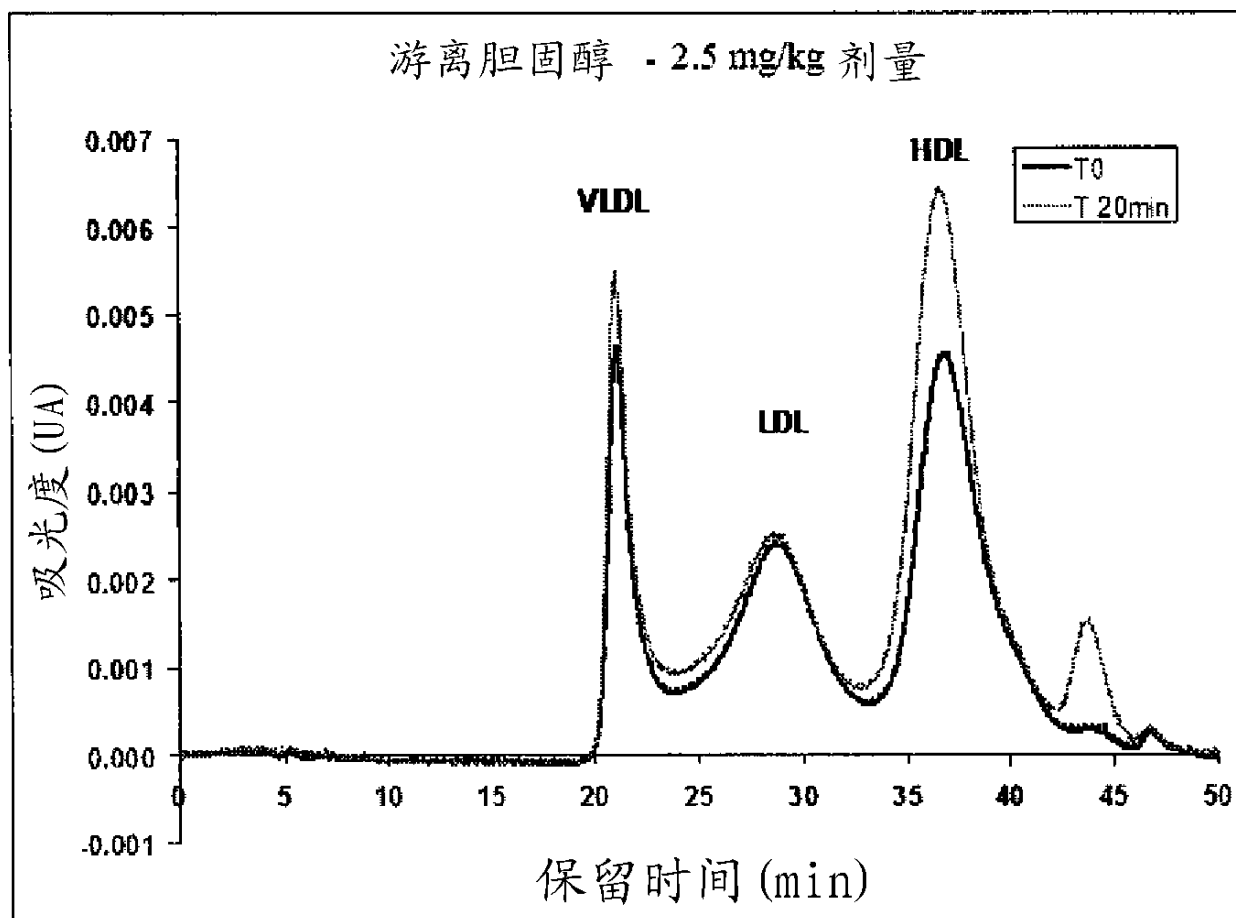


图 14A

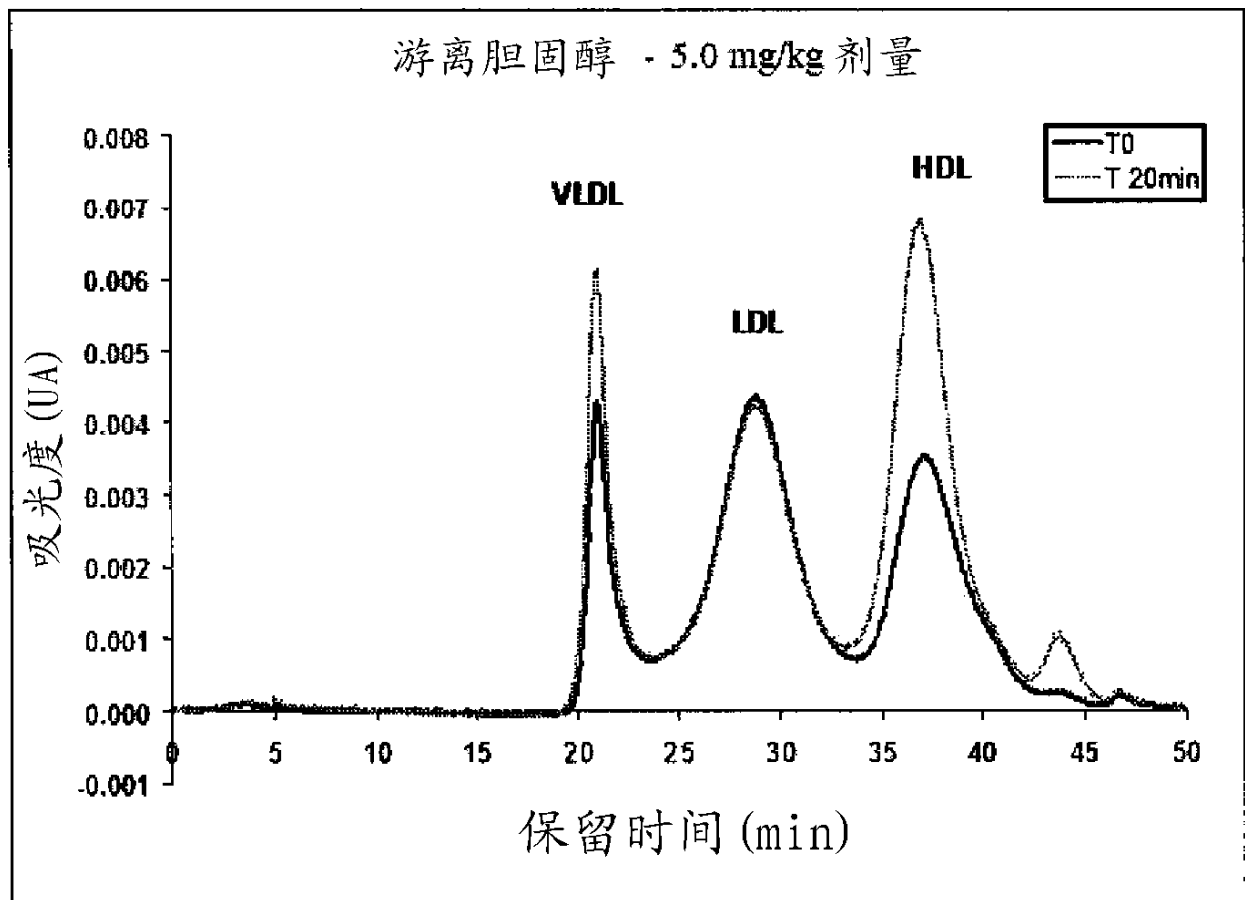


图 14B

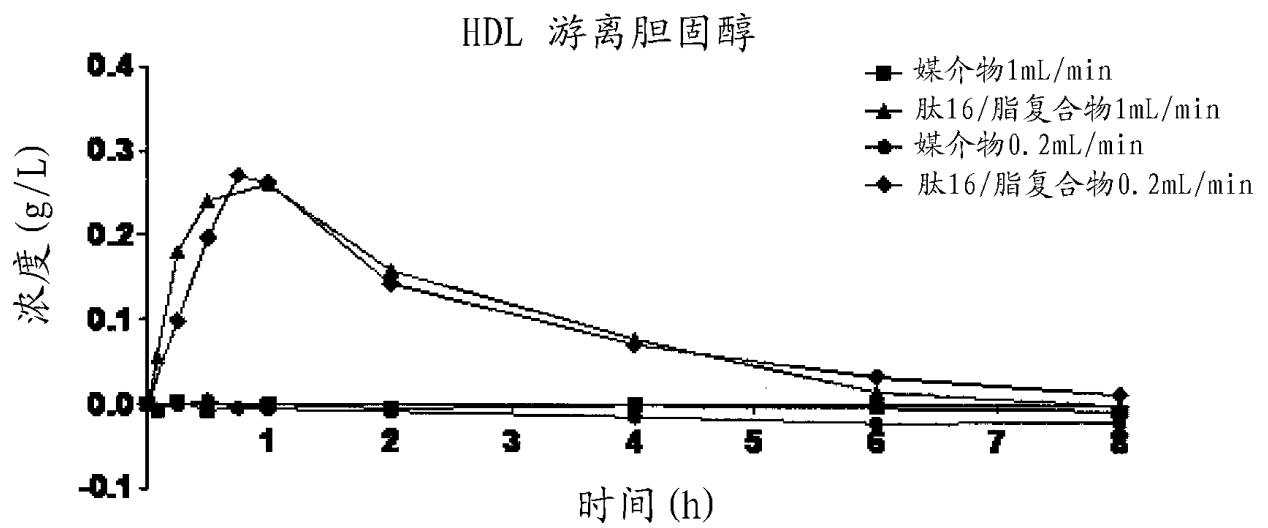


图 15



## 大鼠第0天 (第1次给药)

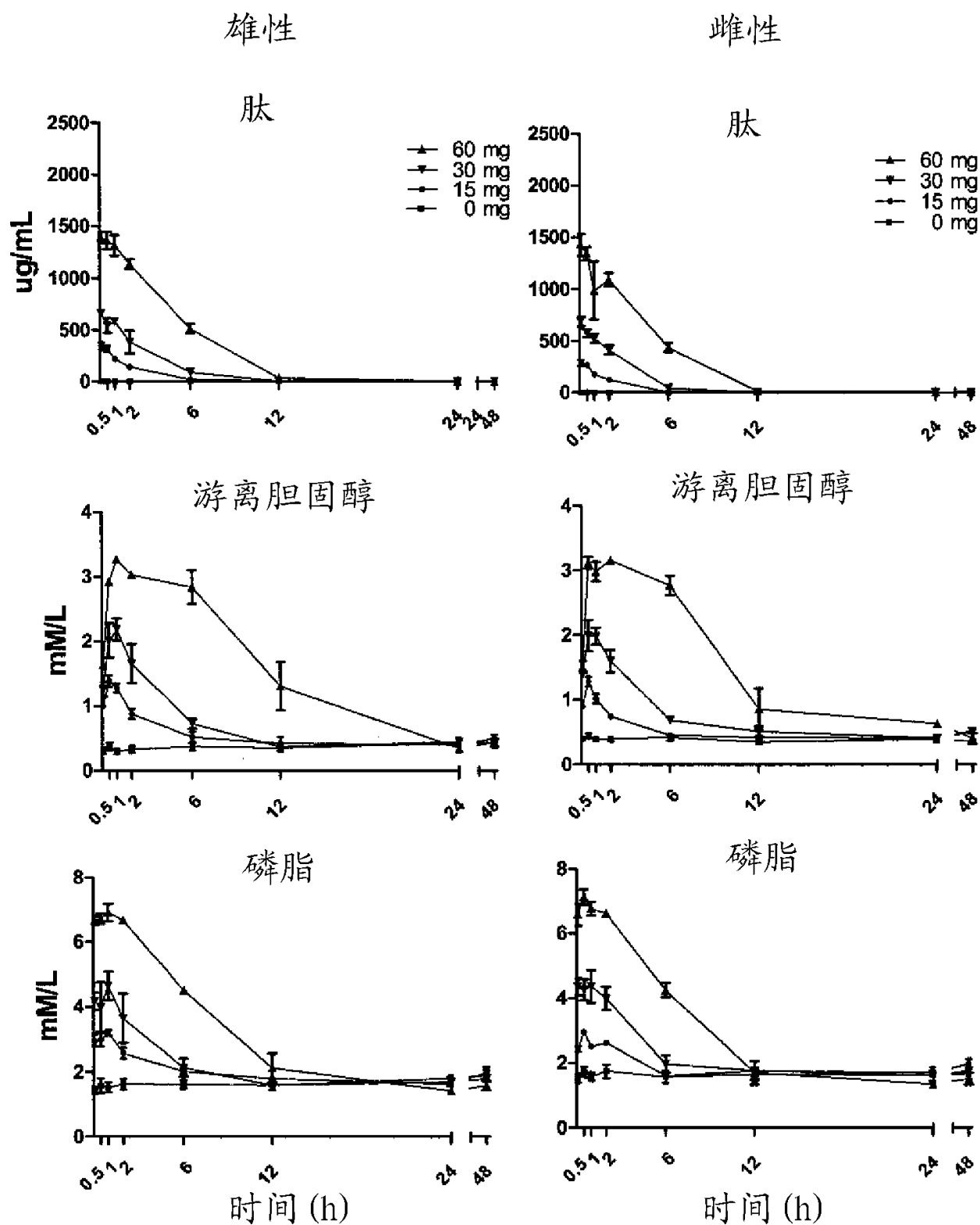


图 16

## 大鼠第26天

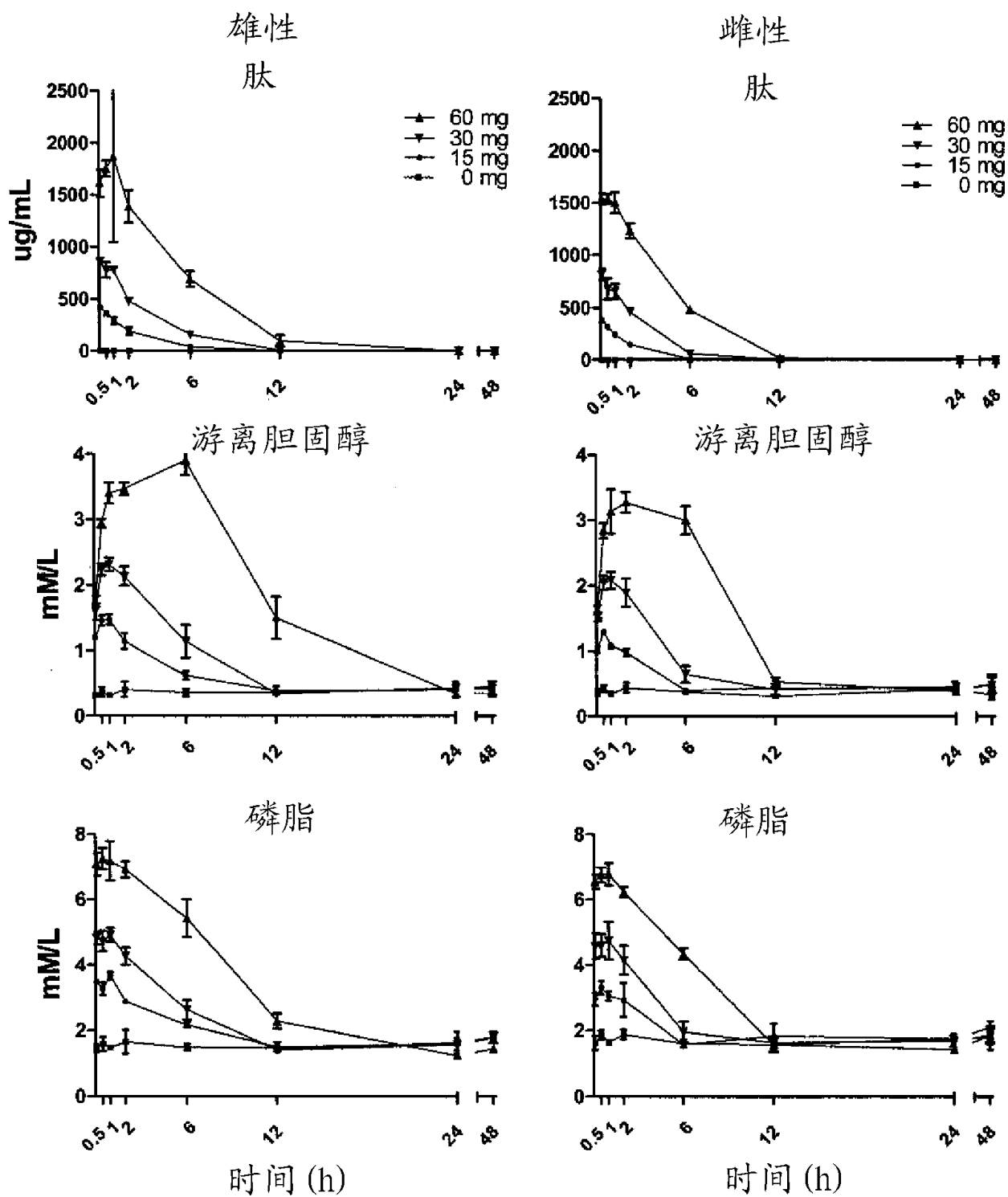


图 17

猴第0天(第1次给药)

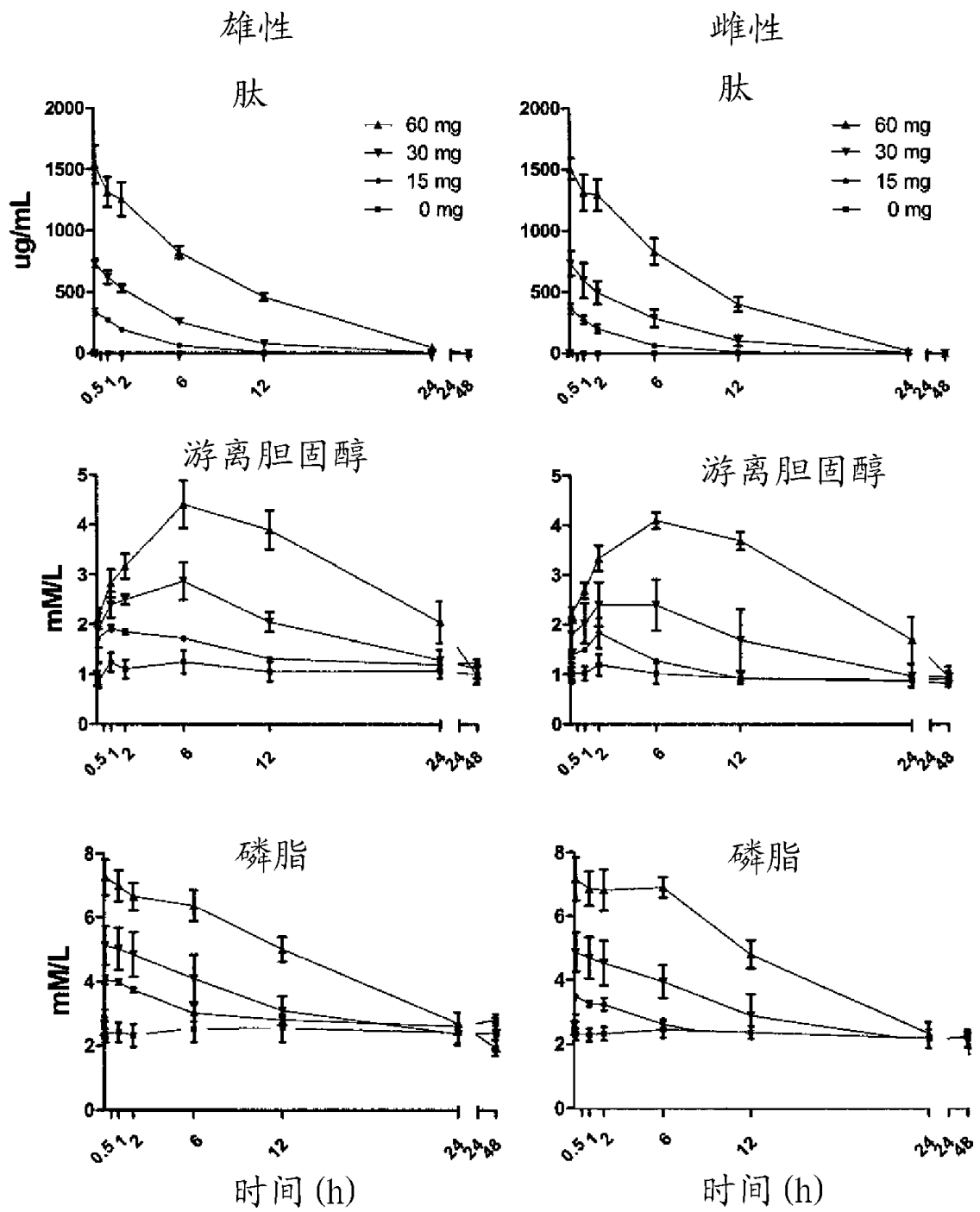


图 18

## 猴第26天

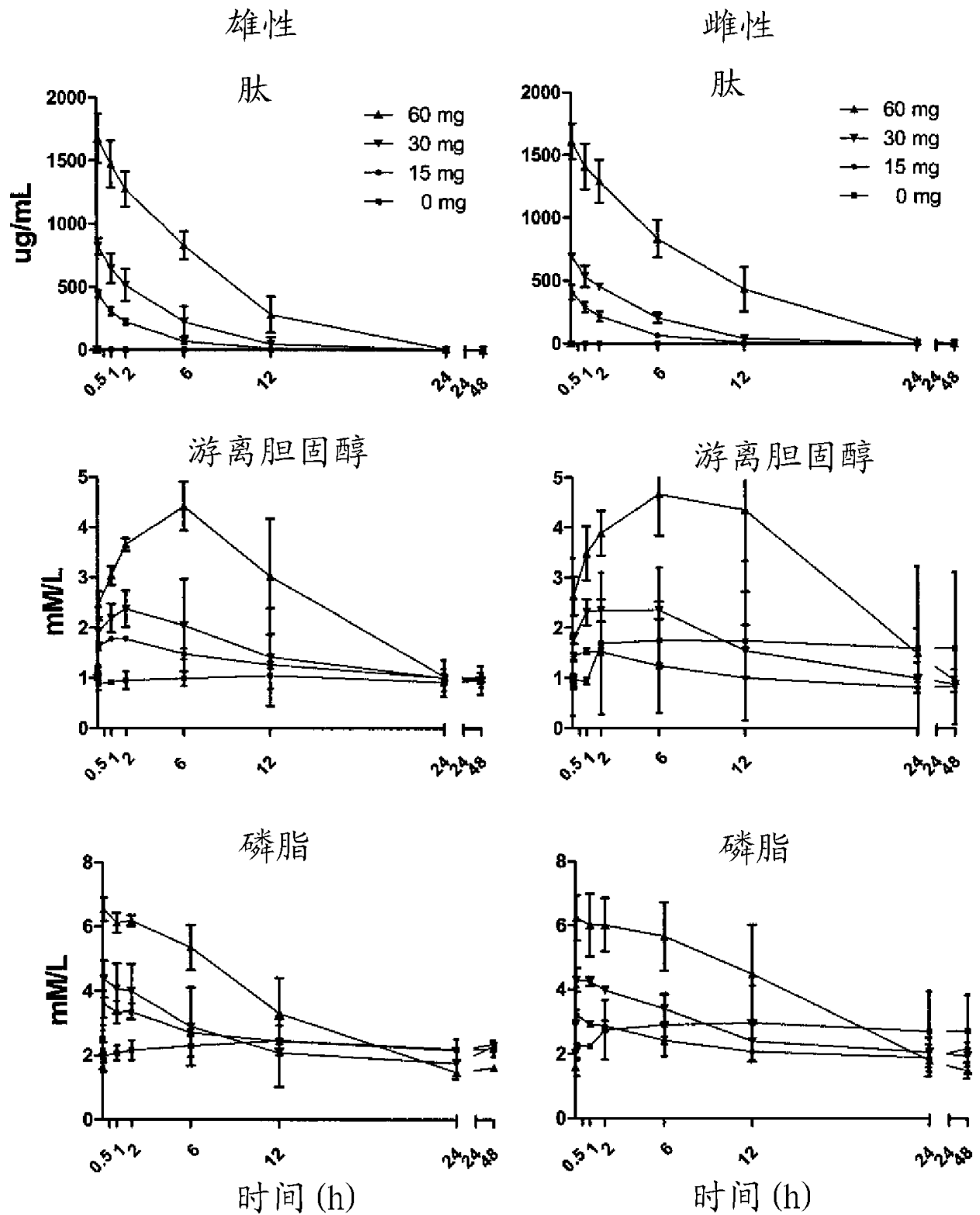


图 19

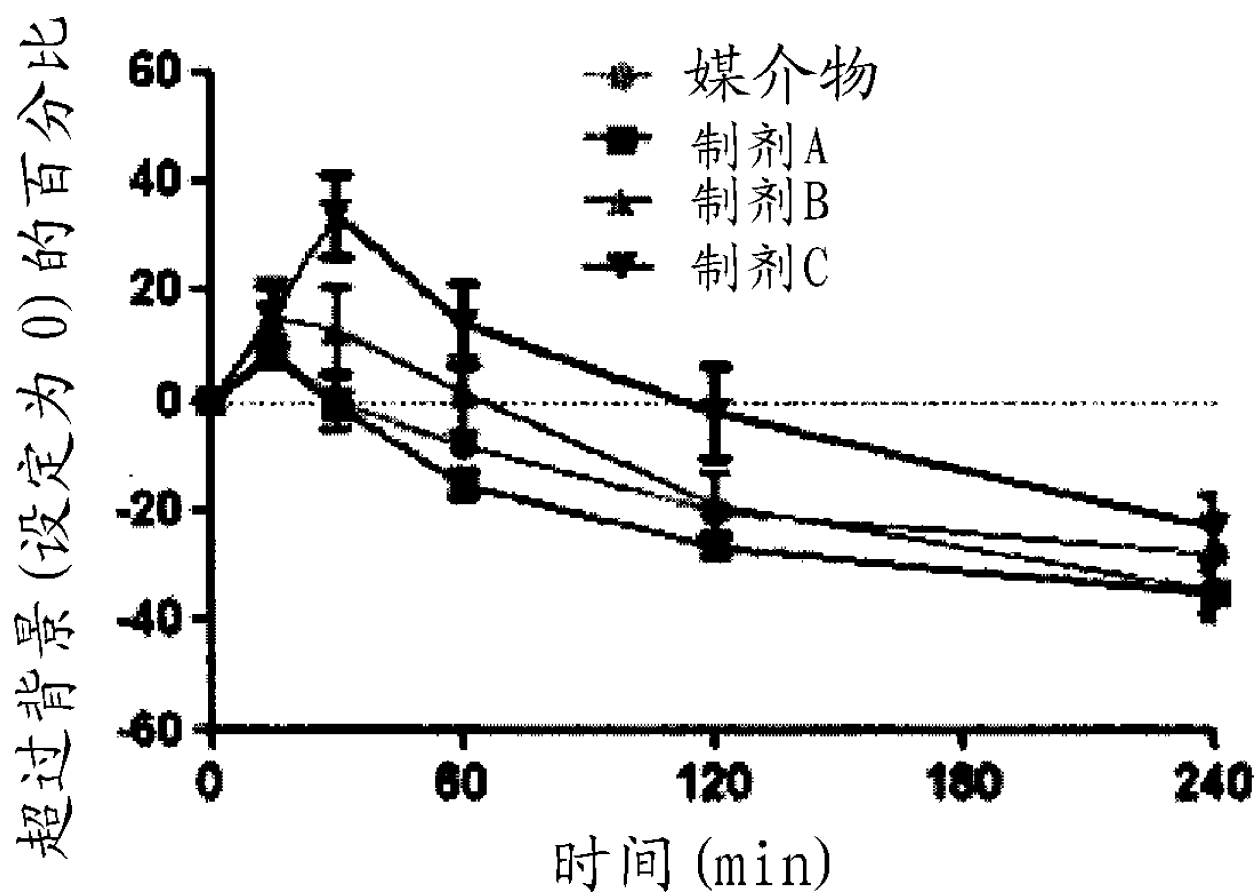


图 20A

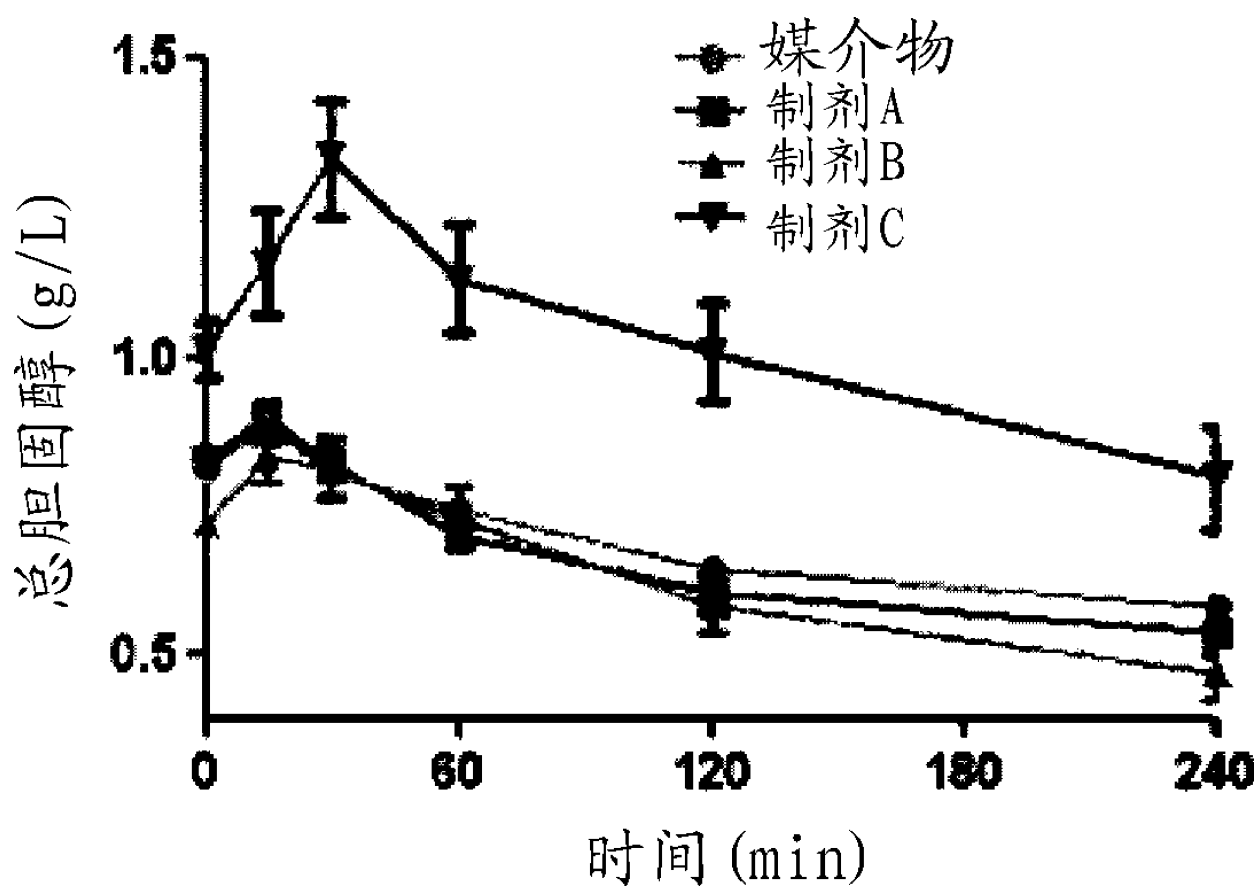


图 20B

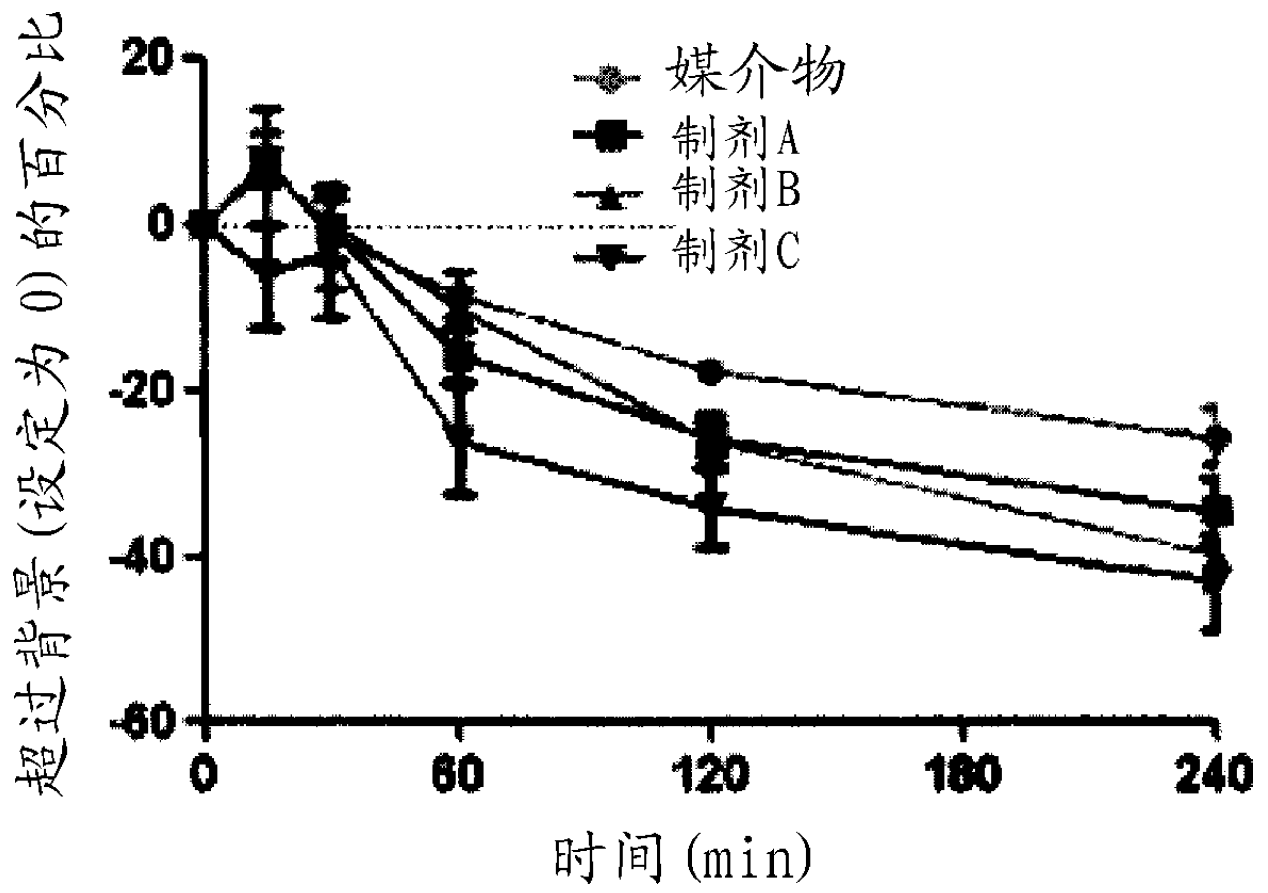


图 21A

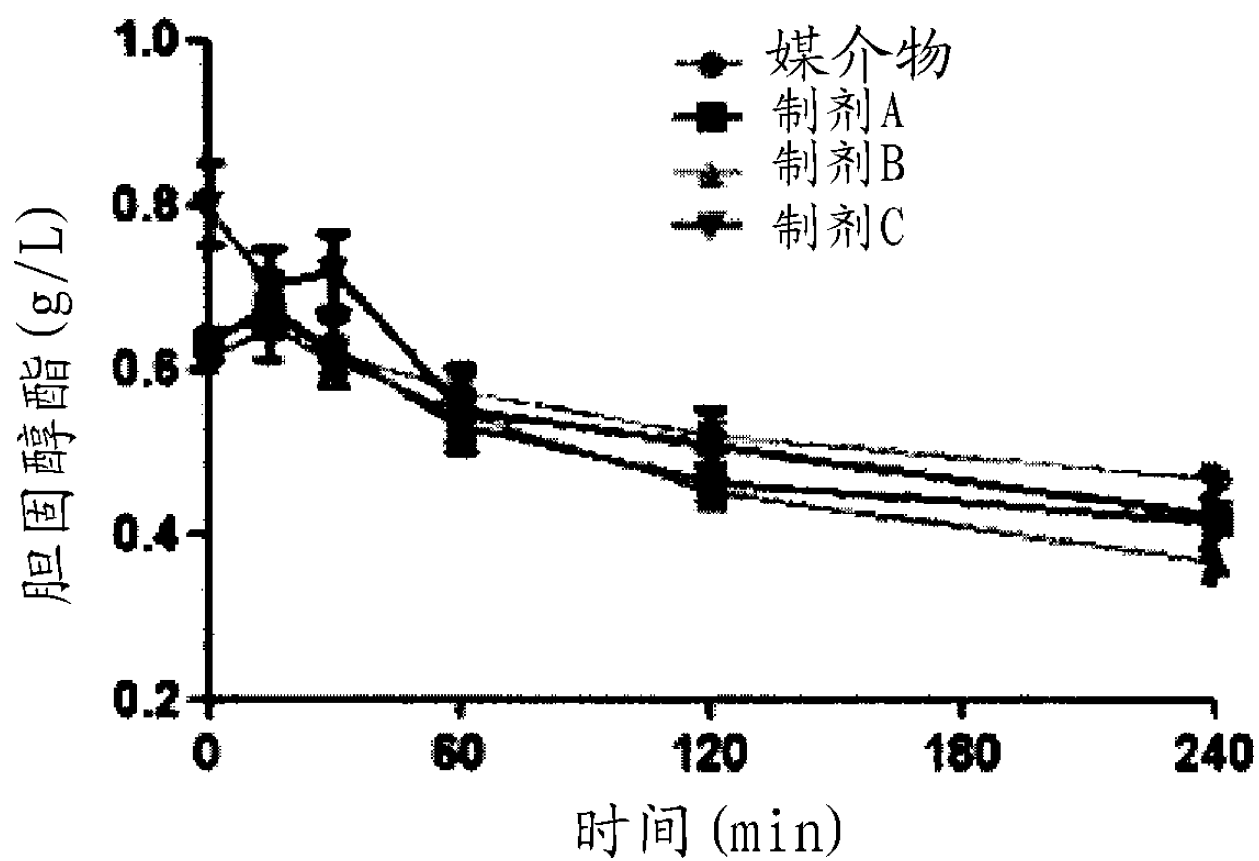


图 21B



## Abstract

The present invention relates to apolipoproteins A-I mimics. The present invention provides peptides, compositions thereof, and methods for treating or preventing dyslipidemia, a cardiovascular disease, endothelial dysfunction, a macrovascular disorder, or a microvascular disorder.

