



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102725305 B

(45)授权公告日 2016.08.24

(21)申请号 201080060434.0

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

(22)申请日 2010.11.23

有限公司 11262

## (30)优先权数据

61/263,490 2009.11.23 US

代理人 申基成 杨淑媛

## (85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.07.03

## (51)Int.Cl.

C07K 7/50(2006.01)

## (86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/057699 2010.11.23

C07K 7/54(2006.01)

## (87)PCT国际申请的公布数据

W02011/063366 EN 2011.05.26

C07K 7/56(2006.01)

## (73)专利权人 帕拉丁科技公司

## (56)对比文件

地址 美国新泽西州

US 6693165 B2,2004.02.17,

## (72)发明人 杨炜 施亦群

US 2007244054 A1,2007.10.18,

CN 1367792 A,2002.09.04,

审查员 刘树柏

权利要求书2页 说明书78页

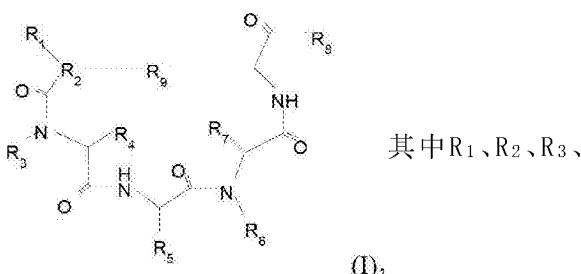
序列表70页

## (54)发明名称

黑皮质素-1受体特异性环肽

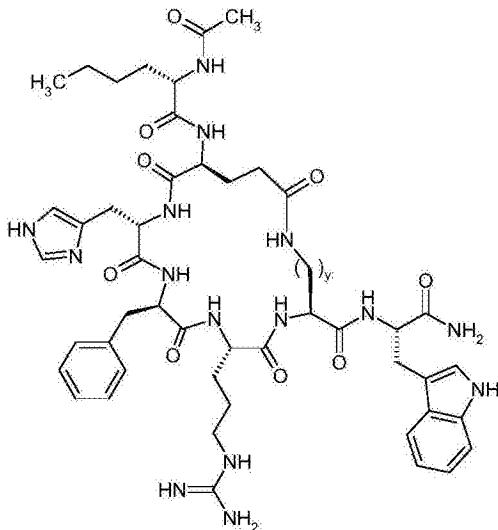
## (57)摘要

具有下式的黑皮质素受体特异性环肽



R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>9</sub>如说明书中所定义,包含上式(I)所述肽或其盐的组合物和配制品,及预防、减轻或治疗黑皮质素-1受体介导或反应的疾病、适应症、病症和综合征的方法。

1. 一种环肽, 所述环肽为以下结构:



或其药学上可接受的盐, 其中y为1或2。

2. 根据权利要求1所述的环肽, 所述环肽呈乙酸盐的形式。

3. 根据权利要求1所述的环肽, 所述环肽呈三氟乙酸盐的形式。

4. 一种环肽, 所述环肽为:

Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:5)。

5. 一种环肽, 所述环肽为:

Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:6)。

6. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含根据权利要求1所述的环肽或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

7. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含根据权利要求4所述的环肽和药学上可接受的载体。

8. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含根据权利要求5所述的环肽和药学上可接受的载体。

9. 一种环肽, 所述环肽选自以下的组:

Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Lys)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:4),

Ac-Nle-环(Asp-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:7),

Ac-Nle-环(Cys-His-D-Phe-Arg-Cys)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:8),

Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Orn)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:9),

Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-D-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:10),

Ac-Nle-环(Glu-His-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:11),

Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-D-Nal 1-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:12),

Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Nal 2-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:13),

Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-D-Nal 2-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:14),

Ac-D-Phe-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:15),

Ac-Phe-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:16),

CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:18),

CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(=O)-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:19),  
CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(=O)-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:20),  
CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(=O)-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:21),  
环-丙酰基-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:22),  
环-己酰基-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:23),  
环戊基乙酰基-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:24),  
环己基乙酰基-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:25),  
苯基乙酰基-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:26),  
苯基丙酰基-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:27),  
Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-OH(SEQ ID NO:29),  
Ac-Nle-环(Dab-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:30),  
└ C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O) ┘  
Ac-Nle-环(Dap-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:31),  
└ C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O) ┘  
Ac-Nle-环(Dab-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:32),  
└ C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O) ┘  
Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Nal 1-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:33),  
Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-OH(SEQ ID NO:34),  
Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Gly-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:37),  
Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Ala-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:38),  
Ac-Nle-环(Glu-Ala-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:39),  
Ac-Nle-环(Glu-Arg-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:40),  
Ac-Nle-环(Glu-Cit-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:41),  
Ac-Nle-环(Glu-Lys-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:43),  
Ac-Nle-环(Glu-Dab-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:44),  
Ac-Nle-环(Glu-Orn-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:45),  
Ac-Nle-环(Dap-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:46),  
└ C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O) ┘  
Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Gly-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:50),  
Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Ala-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:51),  
Ac-Nle-环(Glu-Ala-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:52),  
Ac-Nle-环(Glu-Arg-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:53),  
Ac-Nle-环(Glu-Cit-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:54),  
Ac-Nle-环(Glu-Lys-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:56),  
Ac-Nle-环(Glu-Dab-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:57),  
Ac-Nle-环(Glu-Orn-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:58),以及  
Ac-Nle-环(Glu-Pro-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:69)。

## 黑皮质素-1受体特异性环肽

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2009年11月23日提交的题目为“黑皮质素-1受体特异性环肽(Melanocortin-1Receptor-Specific Cyclic Peptides)”的美国临时专利申请系列号61/263,490的优先权和权益，其说明书和权利要求书通过引用结合在此。

### 发明领域

[0003] 本发明涉及黑皮质素受体特异性环肽，尤其是对黑皮质素-1受体(melanocortin-1receptor)选择性和特异性的环肽，所述环肽可用于治疗黑皮质素-1受体介导或反应的疾病、适应症、病症和综合征。

[0004] 相关技术说明：

[0005] 下列讨论通过作者和出版年份引用了一些出版物，并且由于最近的出版日期，某些出版物不被认为是相对于本发明的现有技术。在此对这些出版物的讨论是为了给出更完整的背景，不应当被解释为承认这些出版物是确定专利性目的的现有技术。

[0006] 已经鉴定了一个黑皮质素受体类型和亚型家族。受体类型包括黑皮质素-1(MC-1)受体(MCR-1)，所述黑皮质素-1受体通常已知在正常人黑色素细胞中和黑色素瘤细胞上表达，但也有报道在其他各种细胞中表达，包括那些参与免疫应答的细胞，例如单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、树突细胞、自然杀伤(NK)细胞和内皮细胞。通常参见，Kang,L.等人的“黑皮质素-1受体的选择性小分子激动剂抑制小鼠中脂多糖诱导的细胞因子积聚和白细胞浸润(A selective small molecule agonist of melanocortin-1receptor inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine accumulation and leukocyte infiltration in mice)”(白细胞生物学杂志(J.Leuk.Biol.)80:897-904(2006))，以及在其中引用的参考文献。已知许多种人MCR-1亚型和变体，包括美国专利号6,693,184和7,115,393中披露的那些人MCR-1亚型和变体。除了MCR-1之外，其他黑皮质素受体类型包括在肾上腺的细胞中表达的ACTH(促肾上腺皮质激素)的黑皮质素-2受体(MCR-2)，主要在下丘脑、中脑和脑干的细胞中表达的黑皮质素-3和黑皮质素-4(MC-4)受体(MCR-3和MCR-4)，以及在广泛分布的外周组织中表达的黑皮质素-5受体(MCR-5)。

[0007] 主要内源性黑皮质素激动剂是环状 $\alpha$ -促黑激素(“ $\alpha$ -MSH”)肽。黑皮质素受体特异性肽通常含有天然 $\alpha$ -MSH的中央四肽序列His<sup>6</sup>-Phe<sup>7</sup>-Arg<sup>8</sup>-Trp<sup>9</sup>(SEQ ID NO:1)或者一种其模拟物或变异，包括一个或多个位置上的各种取代(参见，例如Hruby,V.J.等人的“ $\alpha$ -促黑素：青蛙皮肤生物测定中最小活性序列(Alpha-Melanotropin:the minimal active sequence in the frog skin bioassay)”(医药化学杂志(J.Med.Chem.),30:2126-2130(1987));Castrucci,A.M.L.等人的“ $\alpha$ -促黑素：蜥蜴皮肤生物测定中最小活性序列(Alpha-Melanotropin:the minimal active sequence in the lizard skin bioassay)”(Gen.Comp.Endocrinol.,73:157-163(1989));Haskell-Luevano,C.等人的“在人黑皮质素受体MC1R和MC4R的原型拟肽激动剂(Discovery of prototype peptidomimetic agonists at the human melanocortin receptors MC1R and MC4R)”(医药化学杂志

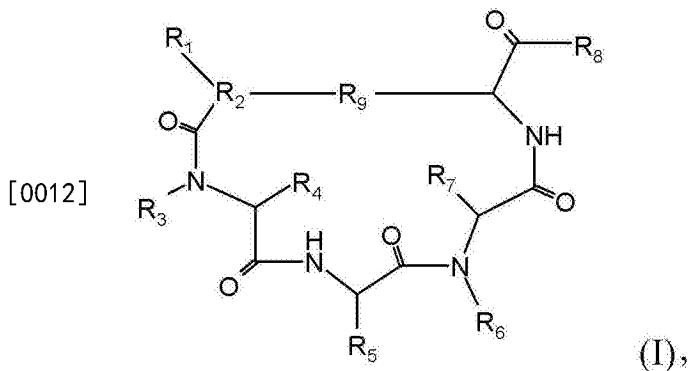
(J.Med.Chem.),40:2133-2139(1997));Holder,J.R.等人的“黑皮质素四肽Ac-His-DPhe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>.1.在组氨酸位置上修饰的结构-活性关系(Structure-activity relationships of the melanocortin tetrapeptide Ac-His-DPhe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>.1.Modifications at the His position)”(医药化学杂志(J.Med.Chem.),45:2801-2810(2002));Abdel-Malek,Z.A.等人的“基于使用保护人体黑色素细胞免受紫外诱导DNA损伤和细胞毒性的四肽α-MSH类似物的黑色素瘤预防策略(Melanoma prevention strategy based on using tetrapeptideα-MSH analogs that protect human melanocytes from UV-induced DNA damage and cytotoxicity)”(美国实验生物学学会联合会杂志(FASEB J.),20:E888-E896(2006));Bednarek,M.A.等人“在人黑皮质素受体1b具有较高的激动剂潜能和选择性的α-促黑激素(αMSH)的环状类似物(Cyclic analogs of α-melanocyte-stimulating hormone(αMSH)with high agonist potency and selectivity at human melanocortin receptor1b)”(美国多肽杂志(Peptides),29:1010-1017(2008));Koikov,L.N.等人的“亚纳摩尔hMC1R激动剂LK-184[Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO-His-D-Phe-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>]”的类似物。一个具有人黑皮质素受体1的另外的结合位点(An additional binding site with the human melanocortin receptor1)”(生物有机化学与医药化学通讯(Bioorg.Med.Chem.Lett.)14:3997-4000(2004));以及Abdel-Malek,Z.A.等人的“α-MSH三肽类似物激活黑皮质素-1受体并减少人体黑色素细胞中紫外诱导DNA损伤(Alpha-MSH tripeptide analogs activate the melanocortin1receptor and reduce UV-induced DNA damage in human melanocytes)”(色素细胞黑色素瘤研究(Pigment Cell Melanoma Res.).22:635-44(2009))。

[0008] 声称对一种或多种黑皮质素受体特异的肽或肽样化合物披露于美国专利号5,576,290、5,674,839、5,683,981、5,714,576、5,731,408、6,051,555、6,054,556、6,284,735、6,350,430、6,476,187、6,534,503、6,600,015、6,613,874、6,693,165、6,699,873、6,887,846、6,951,916、7,008,925、7,049,398、7,084,111、7,176,279、7,473,760和7,582,610;美国已经公开的专利申请公开号2001/0056179、2002/0143141、2003/0064921、2003/0105024、2003/0212002、2004/0023859、2005/0130901、2005/0187164、2005/0239711、2006/0105951、2006/0111281、2006/0293223、2007/0027091、2007/0105759、2007/0123453、2007/0244054、2008/0039387和2009/0069242;以及国际专利申请号W098/27113、W0 99/21571、W0 00/05263、W0 99/54358、W0 00/35952、W0 00/58361、W0 01/30808、W0 01/52880、W0 01/74844、W0 01/85930、W0 01/90140、W0 02/18437、W0 02/26774、W0 03/006604、W02004/046166、W0 2005/000338、W0 2005/000339、W0 2005/000877、W02005/030797、W0 2005/060985、W0 2006/048449、W0 2006/048450、W02006/048451、W0 2006/048452、W0 2006/097526、W0 2007/008684、W02007/008704、W0 2007/009894和W0 2009/061411。

[0009] 尽管对黑皮质素受体特异性肽具有科学和药物方面的浓厚兴趣,仍然需要高度选择性和特异性MCR-1激动剂肽用于药物应用中。针对这个背景做出本发明。

[0010] 发明简述

[0011] 一方面,本发明提供了一种式(I)的环肽:



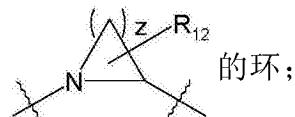
[0013] 包括其所有对映异构体、立体异构体或非对映异构体，或者任何前述化合物的一种药学上可接受的盐，

[0014] 其中：

[0015] R<sub>1</sub>是-H、-NH-R<sub>10</sub>、-NH-R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub>或-NH-R<sub>11</sub>；

[0016] R<sub>2</sub>是-CH-或-N-；

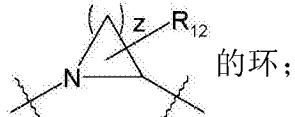
[0017] R<sub>3</sub>是-H、-CH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>-，并且如果R<sub>3</sub>是-CH<sub>2</sub>-，它与R<sub>4</sub>形成一个具有通用结构



[0018] R<sub>4</sub>是-H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-，如果R<sub>3</sub>是-CH<sub>2</sub>-，并且如果R<sub>4</sub>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-，它与R<sub>3</sub>形成该环，其中-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-中的任何H任选地用R<sub>12</sub>取代，或者R<sub>4</sub>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-R<sub>13</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-R<sub>14</sub>，其中(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>中的任何H任选地用-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-CH<sub>3</sub>取代；

[0019] R<sub>5</sub>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-R<sub>15</sub>；

[0020] R<sub>6</sub>是-H、-CH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>-，并且如果R<sub>6</sub>是-CH<sub>2</sub>-，它与R<sub>7</sub>形成一个具有通用结构



[0021] R<sub>7</sub>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-，如果R<sub>6</sub>是-CH<sub>2</sub>-，并且如果R<sub>7</sub>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-，它与R<sub>6</sub>形成该环，或者R<sub>7</sub>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-R<sub>16</sub>；

[0022] R<sub>8</sub>是-R<sub>17</sub>-R<sub>18</sub>或-R<sub>18</sub>；

[0023] R<sub>9</sub>是

[0024] -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-、

[0025] -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-、

[0026] -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-、

[0027] -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C(=O)-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-、

[0028] -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-、

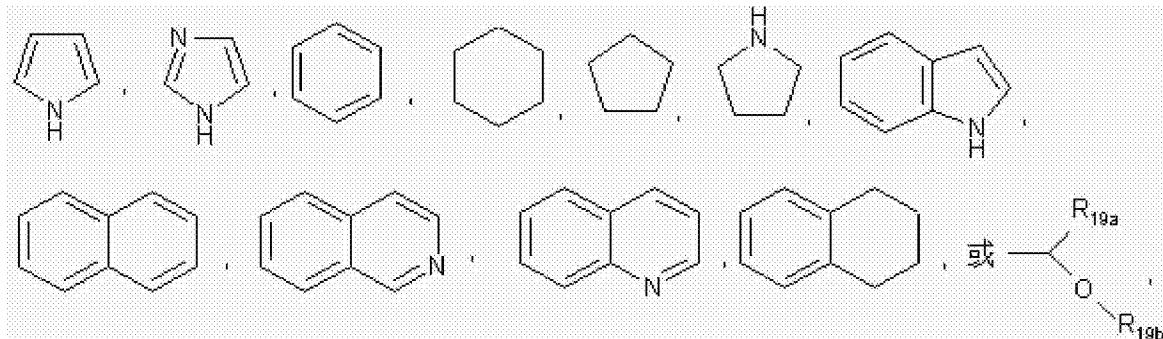
[0029] -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-、或者

[0030] -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-S-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-；

[0031] R<sub>10</sub>来自一至三个氨基酸残基；

[0032] R<sub>11</sub>是H或者一个C<sub>1</sub>至C<sub>17</sub>酰基基团，其中该C<sub>1</sub>至C<sub>17</sub>包含一个直链或支链烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基或烷基芳基；

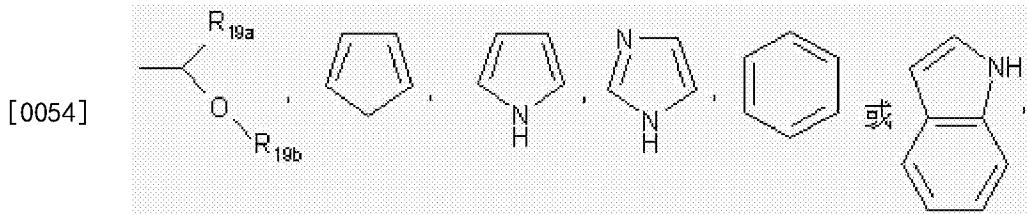
- [0033] 任选存在R<sub>12</sub>,如果存在,在每种情况下R<sub>12</sub>独立地是-R<sub>13</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-R<sub>14</sub>;
- [0034] 任选存在R<sub>13</sub>,如果存在,在每种情况下R<sub>13</sub>独立地是
- [0035] -O-、
- [0036] -S-、
- [0037] -NH-、
- [0038] -S(=O)<sub>2</sub>-、
- [0039] -S(=O)-、
- [0040] -S(=O)<sub>2</sub>-NH-、
- [0041] -NH-S(=O)<sub>2</sub>-、
- [0042] -C(=O)-、
- [0043] -C(=O)-O-、
- [0044] -O-C(=O)-、
- [0045] -NH-C(=O)-O-、
- [0046] -O-C(=O)-NH-、
- [0047] -NH-C(=O)-,或者
- [0048] -C(=O)-NH-;
- [0049] 在每种情况下R<sub>14</sub>独立地是-H、-CH<sub>3</sub>、-N(R<sub>19a</sub>)(R<sub>19b</sub>)、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-N(R<sub>19a</sub>)(R<sub>19b</sub>)、-NH-C(=NH)-N(R<sub>19a</sub>)(R<sub>19b</sub>)、-NH-C(=O)-N(R<sub>19a</sub>)(R<sub>19b</sub>)、-O(R<sub>19a</sub>)、-(R<sub>19a</sub>)(R<sub>19b</sub>)、-S(=O)<sub>2</sub>(R<sub>19a</sub>)、-C(=O)-O(R<sub>19a</sub>),
- [0050]



[0051] 其中R<sub>14</sub>中的任何环任选地用一个或多个环取代基取代,当存在一个或多个取代基时,所述取代基相同或不同且独立地是羟基、卤素、磺酰胺、烷基、-O-烷基、芳基、-O-芳基、C(=O)-OH或C(=O)-N(R<sub>19a</sub>)(R<sub>19b</sub>);

[0052] R<sub>15</sub>是苯基、萘基或吡啶基,任选地用一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基卤、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基硫、芳基、芳氧基、硝基、腈、磺酰胺、氨基、单取代的氨基、双取代的氨基、羟基、羧基和烷氧基-羰基;

[0053] R<sub>16</sub>是-H、-N(R<sub>19a</sub>)(R<sub>19b</sub>)、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-N(R<sub>19a</sub>)(R<sub>19b</sub>)、-NH-C(=NH)-N(R<sub>19a</sub>)(R<sub>19b</sub>)、-NH-C(=O)-N(R<sub>19a</sub>)(R<sub>19b</sub>)、-O(R<sub>19a</sub>)、一个直链或支链C<sub>1</sub>至C<sub>17</sub>烷基链、-C(=O)-N(R<sub>19a</sub>)(R<sub>19b</sub>)、-S(=O)<sub>2</sub>(R<sub>19a</sub>)、



[0055] 其中,任何环任选地用一个或多个任选的环取代基取代,当存在一个或多个取代基时,所述取代基相同或不同且独立地是羟基、卤素、磺酰胺、烷基、-0-烷基、芳基、芳烷基、0-芳烷基或-0-芳基;

[0056] R<sub>17</sub>来自一至三个氨基酸残基;

[0057] R<sub>18</sub>是-OH、-N(R<sub>19a</sub>)(R<sub>19b</sub>)、-N(R<sub>19a</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基或

[0058] -0-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基;

[0059] R<sub>19a</sub>和R<sub>19b</sub>各自独立地是H或者一个C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>直链或支链烷基链;

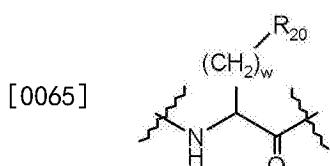
[0060] 在每种情况下w独立地是0至5;

[0061] x是1至5;

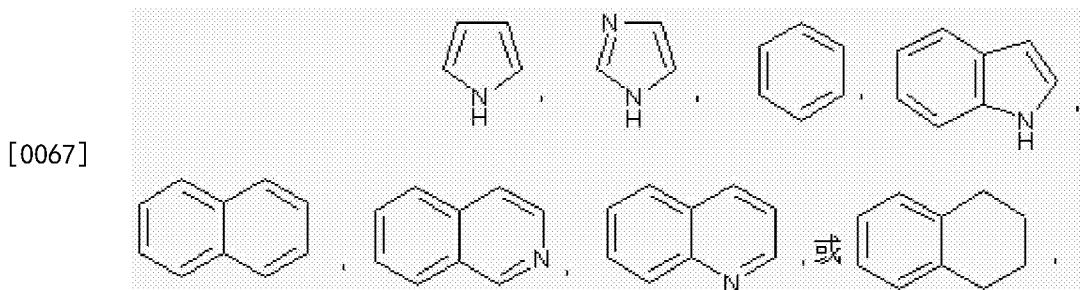
[0062] y是1至5;以及

[0063] 在每种情况下z独立地是1至5。

[0064] 在式(I)的环肽中,R<sub>17</sub>可以是下式的一个单一氨基酸残基

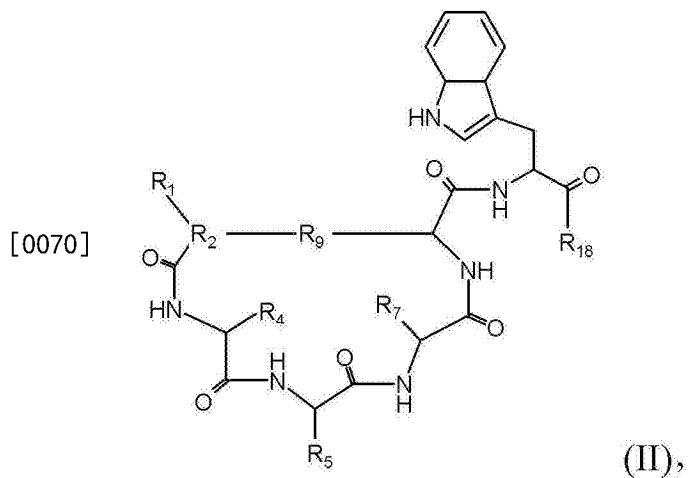


[0066] 其中R<sub>20</sub>是



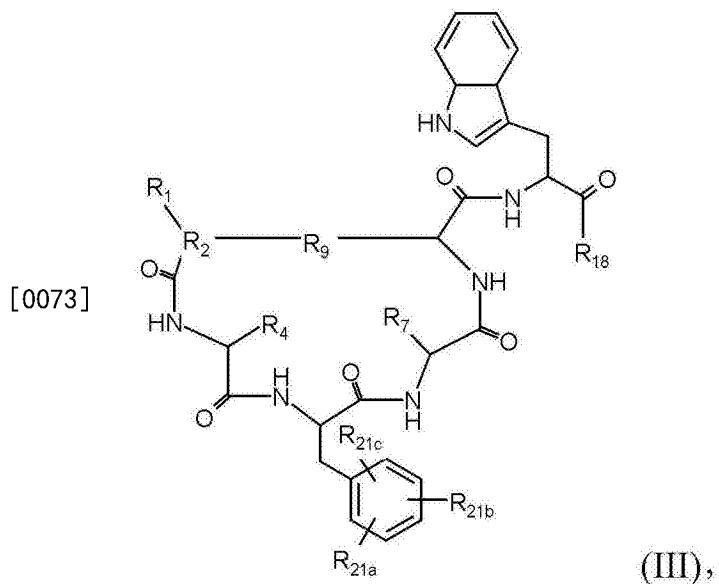
[0068] 任选地用一个或多个环取代基取代,当存在一个或多个环取代基时,它们相同或不同且独立地是羟基、卤素、磺酰胺、烷基、-0-烷基、芳基或-0-芳基。

[0069] 另一方面,提供了式(II)的环肽:



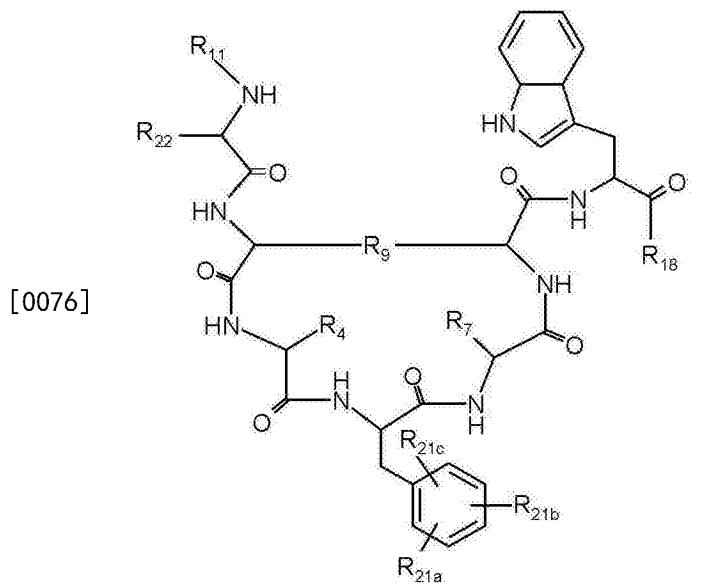
[0071] 其中变量如式(I)所指定。

[0072] 另一方面,提供了式(III)的环肽:



[0074] 其中在每种情况下R<sub>21a</sub>、R<sub>21b</sub>和R<sub>21c</sub>独立地是氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基卤、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基硫、芳基、芳氧基、硝基、腈、磺酰胺、氨基、单取代的氨基、双取代的氨基、羟基、羧基或烷氧基-羧基,并且所有其他变量如式(I)所指定。

[0075] 另一方面,提供了式(IV)的环肽:

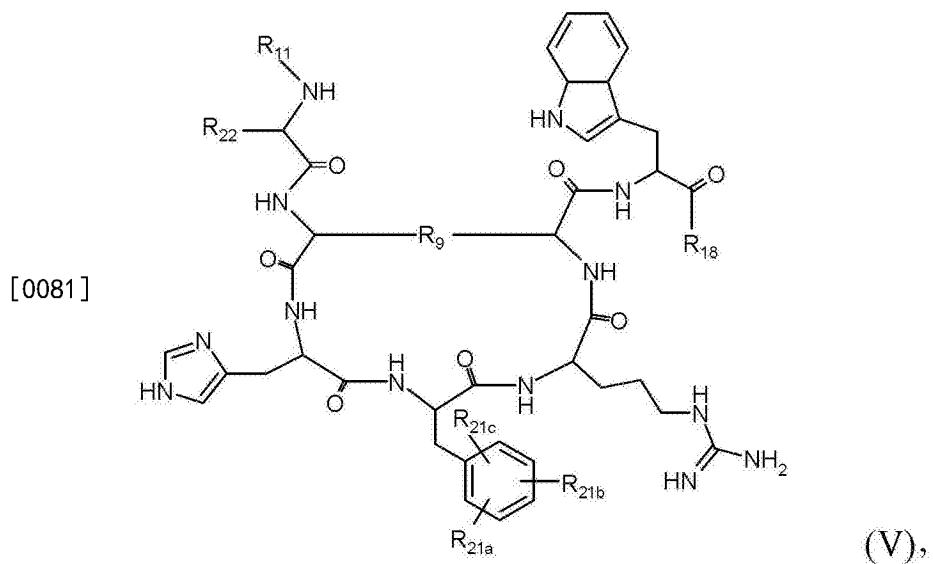


[0077] 其中R<sub>22</sub>是H或者一个C<sub>1</sub>至C<sub>9</sub>直链或支链烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基或烷基芳基；

[0078] R<sub>21a</sub>、R<sub>21b</sub>和R<sub>21c</sub>如式(III)所定义；并且

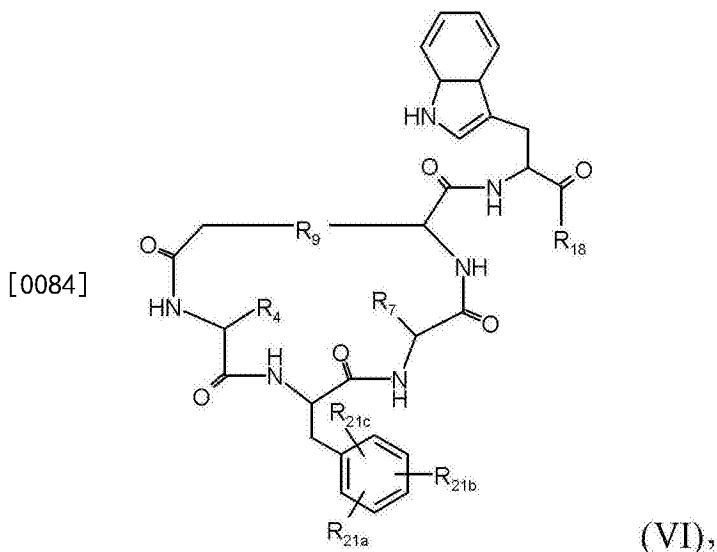
[0079] 所有其他变量如式(I)所指定。

[0080] 另一方面，提供了式(V)的环肽：



[0082] 其中变量如式(IV)的环肽所指定。

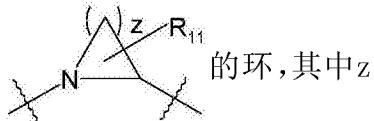
[0083] 另一方面，提供了式(VI)的环肽：



[0085] 其中变量如式(III)的环肽所指定。

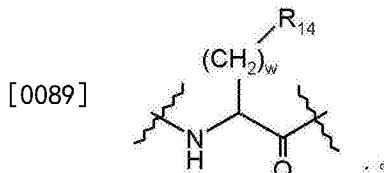
[0086] 在式(I)的环肽中, R<sub>9</sub>可以是-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-, 其中x是4并且y是3, 其中x是3并且y是2, 或者其中x是2并且y是1。或者, R<sub>9</sub>可以是-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NH-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-, 其中x是1并且以及y是2, 其中x是2并且以及y是3, 或者其中x是3并且以及y是4。

[0087] 在式(I)的环肽中, R<sub>3</sub>可以与R<sub>4</sub>形成一个具有通用结构



是3。

[0088] 在式(I)的环肽中, R<sub>17</sub>可以是一个下式的单一氨基酸残基



[0090] 另一方面, 本发明提供了一种基于黑皮质素受体特异性肽的药物组合物, 用于治疗黑皮质素受体介导的疾病、适应症、病症和综合征。

[0091] 另一方面, 本发明提供了一种基于肽的黑皮质素受体特异性药物, 用于治疗MCR-1相关性失调、疾病、适应症、病症和/或综合征, 其中所述肽是一种选择性MCR-1配体。

[0092] 另一方面, 本发明提供了对于黑皮质素受体MCR-1是特异性的并且是激动剂的肽。

[0093] 另一方面, 本发明提供了一种用于治疗的黑皮质素受体特异性药物, 其中治疗的给药方式是经肺部给药。

[0094] 另一方面, 本发明提供了在一个显著的剂量范围内有效的特异性MCR-1环肽。

[0095] 本发明又另一方面提供了特异性MCR-1环肽, 其由于在低剂量即可获得较高效力, 因此可以通过常规静脉内、皮下或者肌内注射之外的递送系统给予, 包括但不限于口服递送系统、吸入递送系统、经肺递送系统、经鼻递送系统及经粘膜递送系统。

[0096] 本发明的其他方面和新特点及进一步的适用范围部分在下文详细说明中阐述, 部分基于如下检验而为本领域技术人员所显而易见, 或者可通过实践本发明而认识到。本发明的方面可以通过所附权利要求书中特别指出的手段和组合而认识和达到。

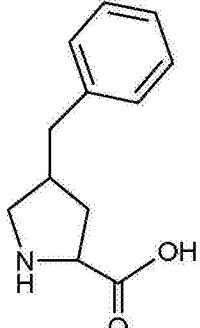
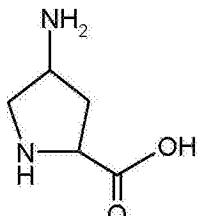
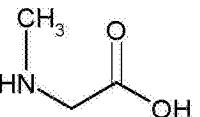
[0097] 本发明的详细说明

[0098] 1.0定义

[0099] 在进行本发明的说明之前,某些术语如在此所阐述的定义。

[0100] 在为了根据本发明的所述肽给出的序列中,如专利审查程序手册(Manual of Patent Examining Procedure)第八版第2400章所给出的,氨基酸残基具有其常规含义。因此,“Nle”是正亮氨酸,“Asp”是天冬氨酸,“His”是组氨酸,“Phe”是苯丙氨酸,“Arg”是精氨酸,“Trp”是色氨酸,及“Lys”是赖氨酸,等等。将需要了解的是,“D”异构体在三字母代码或氨基酸名称之前用一个“D-”指定,例如D-Phe是D-苯丙氨酸。前述内容不包含的氨基酸残基具有以下定义:

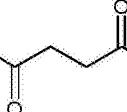
缩写	普通名称	侧链或氨基酸结构
Aib	$\alpha$ -氨基异丁酸	
Cit	瓜氨酸	
Dab	二氨基丁酸	
Dap	二氨基丙酸	
hGlu	高谷氨酸	
Hyp	羟脯氨酸	
[0101]		
Hyp(Bz) zl)	O-苄基羟脯氨酸 酸	
Nal1	3-(1-萘基)丙氨酸 酸	
Nal2	3-(2-萘基)丙氨酸 酸	

缩写	普通名称	侧链或氨基酸结构
Nle <sub>03</sub>	正亮氨酸	
Orn	鸟氨酸	
Pro(4-Bzl) [0102]	4-苄基脯氨酸	
Pro(4-NH <sub>2</sub> )	4-氨基脯氨酸	
Sar	肌氨酸	

[0103] 一个“ $\alpha,\alpha$ -双取代的氨基酸”表示在 $\alpha$ 位置具有另外一个取代基的任何 $\alpha$ -氨基酸，所述取代基可以与该 $\alpha$ -氨基酸的侧链部分相同或不同。除了该 $\alpha$ -氨基酸的侧链部分之外，适合的取代基包括C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>直链或支链烷基。Aib是 $\alpha,\alpha$ -双取代的氨基酸的一个实例。然而， $\alpha,\alpha$ -双取代的氨基酸可以是指使用常规L-和D-异构参考物，需要了解的是，这些参考物是为了方便，并且当 $\alpha$ 位置的取代基不同时，这个氨基酸能够可替换地称为衍生自一个具有指定的氨基酸侧链部分的残基的适当L-或D-异构体的一个 $\alpha,\alpha$ -双取代的氨基酸。因此(S)-2-氨基-2-甲基己酸可以称为一个衍生自L-Nle的 $\alpha,\alpha$ -双取代的氨基酸或者一个衍生自D-Ala的 $\alpha,\alpha$ -双取代的氨基酸。相似地，Aib可以称为一个衍生自Ala的 $\alpha,\alpha$ -双取代的氨基酸。每当提供一个 $\alpha,\alpha$ -双取代的氨基酸时，应当理解为包括其所有(R)和(S)构型。每当在此的权利要求书或说明书提及提到一个“氨基酸”时，这种指定包括但不局限于一个“ $\alpha,\alpha$ -双取代的氨基酸”。

[0104] 一个“N-取代氨基酸”表示其中一个氨基酸侧链部分与主链氨基基团共价键合的任何氨基酸，任选包括在 $\alpha$ 碳位置除了H之外没有取代基。肌氨酸是N-取代氨基酸的一个实例。作为举例，肌氨酸可以称为Ala的一个N-取代氨基酸衍生物，因为肌氨酸和Ala的氨基酸侧链部分是一样的，都是甲基。每当在此的权利要求书或说明书提到一个“氨基酸”时，这种指定包括但不限于一个“N取代的氨基酸”。

[0105] 在某些情况下，基团可以置换一个氨基酸，例如特别使用一种二羧酸代替一个氨基酸。在此使用的一种具体二羧酸是缩写为“Suc”的琥珀酸，结构式为

[0106] 术语“烷烃”包括直链或支链饱和烃。直链  烷烃基团的实例包括

甲烷、乙烷、丙烷等。支链或取代烷烃基团的实例包括甲基丁烷或二甲基丁烷、甲基戊烷、二甲基戊烷或三甲基戊烷等。通常，任何烷基基团可以是烷的一个取代基。

[0107] 术语“烯烃”包括含有一个或多个双碳碳键的不饱和烃。这些烯烃基团的实例包括乙烯、丙烯等。

[0108] 术语“烯基”包括一个2至6个碳原子的直链单价烃基或者一个含有至少一个双键的3至6个碳原子的支链单价烃基；其实例包括乙烯基、2-丙烯基等。

[0109] 在此指定的“烷基”基团包括处于一种直链或支链构型的特定长度的那些烷基。这些烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、异己基等。

[0110] 术语“炔烃”包括一个2至6个碳原子的直链单价烃基或者一个含有至少一个三键的3至6个碳原子的支链单价烃基；其实例包括乙炔、丙炔、丁炔等。

[0111] 术语“芳基”包括一个6至12个环原子的单环或双环芳烃基，任选独立地用一个或多个取代基取代，所述取代基选自烷基、卤烷基、环烷基、烷氧基、烷基硫、卤素、硝基、酰基、氰基、氨基、单取代的氨基、双取代的氨基、羟基、羧基或烷氧基-羧基。一个芳基基团的实例包括苯基、二苯基、萘基、1-萘基和2-萘基、其衍生物等。

[0112] 术语“芳烷基”包括一个原子团-R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>，其中R<sup>a</sup>是一个烯烃基（一个二价烷基）基团，R<sup>b</sup>是如上定义的一个芳基基团。芳烷基的实例包括苄基、苯乙基、3-(3-氯苯基)-2-甲基戊基等。

[0113] 术语“脂肪族”包括具有烃链的化合物，如烷烃、烯烃、炔烃及其衍生物。

[0114] 术语“酰基”包括一个基团R(C=O)-，其中R是一个有机基团。一个实例是乙酰基基团CH<sub>3</sub>-C(=O)-，在此称作“Ac”。如在此所使用的，R可以包含一个C<sub>1</sub>至C<sub>17</sub>直链或支链烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基或烷基芳基。

[0115] 当如上定义的一个烷基或取代的烷基基团通过一个或多个羰基{-(C=O)-}基团键合时，则一个肽或脂肪族部分是“酰化的”。一个肽大多数通常在N末端酰化。

[0116] 一个“ω-氨基脂族链”包括一个具有一个末端氨基基团的脂肪族部分。ω-氨基脂族链的实例包括氨基庚酰基以及鸟氨酸和赖氨酸的氨基酸侧链部分。

[0117] 术语“杂芳基”包括含有1至4个杂原子的单环和双环芳环，所述杂原子选自氮、氧和硫。5或6元杂芳基是单环的杂芳环；其实例包括噻唑、噁唑、噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、异噁唑、吡唑、三唑、噻二氮、四唑、噁二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪等。双环的杂芳环包括但不限于苯并噻二唑、吲哚、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、喹啉、苯并三唑、苯并噁唑、异喹啉、嘌呤、呋喃并吡啶和噻吩并吡啶。

[0118] “酰胺”包括具有一个附着于一个羰基基团的三价氮(-C(=O)-NH<sub>2</sub>)的化合物，如甲胺、乙胺、丙胺等。

[0119] “酰亚胺”包括含有一个酰亚胺基团(-C(=O)-NH-C(=O)-)的化合物。

[0120] 一个“胺”包括含有一个氨基基团(-NH<sub>2</sub>)的化合物。

[0121] 一个“腈”包括含有与一个有机基团结合的一个(-CN)基团的化合物。

[0122] 术语“卤素”包括卤素原子氟、氯、溴和碘,及包括一个或多个卤素原子的基团,如-CF<sub>3</sub>等。

[0123] 术语“组合物”,如药物组合物,涵盖了一种包含活性成分及构成载体的惰性成分的产物,以及直接或间接来自得自两种或更多种成分的组合、络合或者聚集的任何产物,或者来自一种或多种成分的离解的任何产物,或者来自一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用的任何产物。因此,本发明中所用的药物组合物包含通过混合一种活性成分及一种或多种药学上可接受的载体而产生的任何组合物。

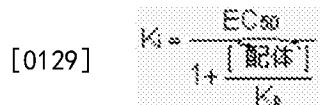
[0124] 一种黑皮质素受体“激动剂”表示一种内源性物质、药物或化合物,包括一种化合物如本发明的肽,其可以与一种黑皮质素受体相互作用并且引发该黑皮质素受体特征的一种药理反应(包括但不限于腺苷酸环化酶激活)。对于本发明,一种黑皮质素受体激动剂是优选的,其是一种在MCR-1的激动剂。

[0125] “ $\alpha$ -MSH”表示肽Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:2)及其类似物和同系物,包括但不限于NDP- $\alpha$ -MSH。

[0126] “NDP- $\alpha$ -MSH”表示肽Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:3)及其类似物和同系物。

[0127] “EC<sub>50</sub>”表示一种激动剂包括一种部分激动剂的摩尔浓度,该激动剂产生50%的最大可能反应。作为举例,如cAMP测定所确定,在72nM的浓度的一种测试化合物在一个MCR-1细胞表达系统中产生50%的最大可能反应,那么该测试化合物的EC<sub>50</sub>是72nM。除非另外说明,与EC<sub>50</sub>测定相关的摩尔浓度是以纳摩尔每升(nM)计。

[0128] “Ki(nM)”表示表示一种竞争化合物的摩尔浓度的平衡抑制剂离解常数,在不存在放射性配体或其他竞争剂的情况下,在平衡时该竞争化合物与一种受体的一半结合位点结合。通常,Ki的数值与该化合物对该受体的亲和力是负相关的,因此如果Ki低,那么亲和力就高。可以使用生化药理学(Biochem. Pharmacol.)中Cheng和Prusoff(Cheng Y., Prusoff W.H. 22:3099-3108, 1973):的等式确定Ki。



[0130] 其中,“配体”是放射性配体的浓度,K<sub>d</sub>是受体对该放射性配体亲和力的倒数,该放射性配体产生50%受体占用率。除非另外说明,与Ki测定相关的摩尔浓度以nM计。Ki可以用特定的受体(例如MCR-1、MCR-3、MCR-4或MCR-5)、特定的物种(例如人类或鼠类)及特定的配体(例如 $\alpha$ -MSH或NDP- $\alpha$ -MSH)表达。

[0131] “抑制”表示与一种已知标准品相比,在一个竞争性抑制测定中受体结合的减弱或下降百分比。因此,“在1 $\mu$ M(NDP- $\alpha$ -MSH)的抑制”表示例如在下文所述的分析条件下,通过添加一种确定量的待测化合物例如一种1 $\mu$ M测试化合物,NDP- $\alpha$ -MSH结合的下降百分比。作为举例,一种不抑制NDP- $\alpha$ -MSH结合的测试化合物具有0%抑制,而一种完全抑制NDP- $\alpha$ -MSH结合的测试化合物具有100%抑制。典型地,如下文所述,一种放射性分析用于例如利用I<sup>125</sup>标记的NDP- $\alpha$ -MSH的竞争性抑制测试,或者例如利用Eu-NDP- $\alpha$ -MSH的镧系元素螯合物荧光分析。然而,已知其他测试竞争性抑制的方法,包括使用放射性同位素之外的标记或标签系统,通常,本领域已知的任何用于测试竞争性抑制的方法可用于本发明。因此,可以看出,

“抑制”是一种确定一种测试化合物是否减弱α-MSH与黑皮质素受体结合的度量。

[0132] “结合亲和力”表示一种化合物或药物与其生物靶向结合的能力,在此表示为Ki (nM)。

[0133] 通常,“功能活性”是一种受体信号传导的一种度量,或者用一种化合物激活时受体(例如一种黑皮质素受体,尤其是MCR-1或hMCR-1)相关信号传导变化的度量。黑皮质素受体通过激活异三聚体G蛋白启动信号传导。一方面,黑皮质素受体通过Gs进行信号传导,G<sub>s</sub>利用腺苷酸环化酶催化生成cAMP。因此,腺苷酸环化酶刺激的确定,例如腺苷酸环化酶最大刺激的确定是功能活性的一种度量,并且是对此举例说明的主要度量。然而,应当了解的是,功能活性的替代度量可用于本发明的实践中,并且确切地考虑和包含在本发明的范围内。因此,在一个实例中可以测量细胞内游离钙,例如Mountjoy,K.G.等人的“HEK293细胞中细胞内游离钙的黑皮质素受体介导的活动(Melanocortin receptor-mediated mobilization of intracellular free calcium in HEK293cells)”(美国生理基因组学杂志(Physiol.Genomics)5:11-19(2001))或者Kassack,M.U.等人的“通过用一种荧光酶标仪测量细胞内钙而功能性筛选G蛋白偶联受体(Functional screening of G protein-coupled receptors by measuring intracellular calcium with a fluorescence microplate reader)”(生物分子筛选杂志(Biomol.Screening)7:233-246(2002))中的报道并且使用其中披露的方法。也可以通过测量由磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸生成肌醇三磷酸或二酰甘油而测量激活,例如通过使用放射性分析。功能活性的又另一度量是由激活调节通路造成的受体内化,例如使用Nickolls,S.A.等人的“黑皮质素4受体肽和非肽激动剂的功能选择性:配体特异性构象态的证明(Functional selectivity of melanocortin4receptor peptide and nonpeptide agonists:evidence for ligand specific conformational states)”(药理学和实验治疗学杂志(J.Pharm.Exper.Therapeutics)313:1281-1288(2005))中披露的方法。功能活性的又另一度量是与激活一种G蛋白受体相关的核苷酸的交换和交换速率,例如G蛋白α亚单位上GDP(鸟苷二磷酸)与GTP(鸟苷三磷酸)的交换,可用许多方式测量,包括如Manning,D.R.的“使用G蛋白作为端点的效力测量:通过单一受体的G蛋白的不同结合(Measures of efficacy using G proteins as endpoints:differential engagement of G proteins through single receptors)”(分子药理学(Mol.Pharmacol.)62:451-452(2002))中所披露,一种使用鸟苷5’-(J-[<sup>35</sup>S]硫代)-三磷酸的放射性分析。已开发了各种基于基因的测定用于测量G偶联蛋白的激活,例如Chen,W.等人的“一种来自测量激活Gs和Gq偶联信号传导通路的比色分析(A colorimetric assay from measuring activation of Gs-and Gq-coupled signaling pathways)”(分析生物化学(Anal.Biochem.)226:349-354(1995))、Kent,T.C.等人的“用于筛选G蛋白偶联受体的通用双报告基因分析的开发(Development of a generic dual-reporter gene assay for screening G-protein-coupled receptors)”(生物分子筛选(Biomol Screening)5:437-446(2005))或者Kotarsky,K.等人的“用于鉴定作用于孤儿七跨膜受体上的配体的改良受体基因分析(Improved receptor gene assays used to identify ligands acting on orphan seven-transmembrane receptors)”(药理学与毒理学(Pharmacology&Toxicology)93:249-258(2003))中披露的那些分析。如Hruby,V.J.等人的“在位置7具有大量芳香氨基酸的Ac-Nle<sup>4</sup>-cyclo[Asp<sup>5</sup>,D-Phe<sup>7</sup>,Lys<sup>10</sup>]α-

促黑激素-(4-10)-NH<sub>2</sub>的环状内酰胺α-黑皮质素类似物在特异性黑皮质素受体中显示了较高的拮抗剂潜能和选择性(Cyclic lactam α-melanocortin analogues of Ac-Nle<sup>4</sup>-cyclo[Asp<sup>5</sup>,D-Phe<sup>7</sup>,Lys<sup>10</sup>]α-melanocyte-stimulating hormone-(4-10)-NH<sub>2</sub>with bulky aromatic amino acids at position 7 shows high antagonist potency and selectivity at specific melanocortin receptors)”(医药化学杂志(J.Med.Chem.),38:3454-3461(1995))中所披露,Chen等人的比色测定已经适合用于测量黑皮质素受体激活。通常,可以用任何方法测量功能活性,包括测定一种G偶联受体的激活和/或信号传导的方法,并且进一步包括可以将来开发或报道的方法。上述各条目以及其中披露的方法如同以其全部提出通过引用结合在此。

[0134] 如在此所使用的,术语“治疗(treat/treating/treatment)”考虑当一位患者遭受特定疾病或障碍的痛苦时一种降低该疾病或失调的严重性的作用。

[0135] 如在此所使用的,术语“治疗有效量”表示会引起正由一位内科医生或其他临床医生治疗的哺乳动物中的生物或医学反应的包括本发明肽的一种化合物的量。

[0136] 如在此所使用的,术语“预防有效的”或“预防”表示预防或抑制一个具有身体病症的哺乳动物的痛苦或减轻该哺乳动物的痛苦的包括本发明肽的一种化合物的量,在一位患者开始遭受特定疾病或失调的痛苦之前,一位内科医生或其他临床医生尽力预防、抑制或减轻这种身体病症。

[0137] “循环性休克”表示一般医学状况,在这种医学状况下,受试者身体的器官和/或组织得不到足够的血液流量,所述受试者可以是人或动物。循环性休克包括低血容量性休克、心源性休克、血管扩张性休克等状况。这些循环状况或功能障碍可以依次具有不同的原因,例如细菌性血液感染(感染性休克或感染)、严重过敏反应(过敏性休克)、外伤(外伤性休克)、严重出血或失血(失血性休克)、神经功能障碍引起的血管异常开放(神经原性休克)或者内分泌相关的(内分泌性休克)。循环性休克可以进一步导致缺血和身体器官、组织、细胞或部分的缺血性损伤。再灌注或者恢复血液流动时,可出现缺血再灌注损伤,也导致身体器官、组织或细胞的损伤。

[0138] “炎性疾病”有时也称为“炎性病症”,表示这样一种疾病或病症,其特征部分在于炎性机制,如特异性T淋巴细胞反应或抗体-抗原相互作用引起炎性细胞和内源性化学介质(mediator chemicals)的募集,包括但不限于细胞因子,所述化学介质包括但不限于NF-κB活性增加、TNF-α生成增加、IL-1生成增加及IL-6生成增加中的一种或多种。

[0139] 2.0临床适应症和应用。

[0140] 在此披露的组合物和方法可以用于医疗应用和畜牧业或兽医学应用。典型地,这些方法用于人体,但也可以用于其他哺乳动物。术语“患者”是指一个哺乳动物个体,这样贯穿使用于本说明书和权利要求书中。本发明的主要应用涉及人类患者,但是本发明也可用于实验室动物、农场动物、动物园动物、野生动物、宠物、运动动物或其他动物。临床适应症和具体应用包括以下内容:

[0141] 2.1炎性疾病、适应症、病症和综合征。

[0142] 本发明的肽、组合物和方法针对治疗一个受试者中的炎性疾病和炎性病症。有许多可以这样治疗的炎性疾病和炎性病症。一方面,所述炎性病症由一种疾病引起,所述疾病包括某种形式的关节炎,包括但不限于骨关节炎、类风湿性关节炎、脓毒性关节炎、痛风和

假痛风、幼年特发性关节炎、斯蒂尔病和强直性脊柱炎,以及继发于其他疾病的关节炎,如继发于红斑狼疮的关节炎、过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura)、银屑病性关节炎、反应性关节炎、血色素沉着病(haemochromatosis)、肝炎、韦格纳肉芽肿、血管炎综合征、莱姆病、家族性地中海热、反复发热性高免疫球蛋白D血症(hyperimmunoglobulinemia D with recurrent fever)、TNF受体相关的周期性综合征和炎性肠病,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。另一方面,所述炎性病症由一种疾病引起,所述疾病包括某种形式的炎性肠病,如克罗恩病、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、缺血性结肠炎、改道性结肠炎、白塞综合征、感染性结肠炎和未定型结肠炎。另一方面,所述炎性病症由一种自身免疫性疾病引起,所述自身免疫性疾病包括但不限于全身综合征如系统性红斑狼疮、干燥综合征(Sjögren's syndrome)、硬皮病、类风湿性关节炎和多肌炎,或者一种仅影响一个局部身体系统的综合征,如内分泌系统(1型糖尿病、桥本氏甲状腺炎、阿狄森病等)、皮肤系统(寻常天疱疮)、血液系统(自身免疫性溶血性贫血)或者神经系统(多发性硬化)。因此,除了上面讨论的一般综合征之外,自身免疫性疾病还包括这些疾病和病症,例如急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性卵巢炎、乳糜泻、克罗恩病、妊娠性类天疱疮、古德帕斯丘综合征(Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯病(Graves' disease)、格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome)、桥本氏病、特发性血小板减少性紫癜、川崎病、红斑狼疮、混合性结缔组织病、多发性硬化、重症肌无力、眼阵挛-肌阵挛综合征(opsoclonus myoclonus syndrome)、视神经炎、自身免疫性甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、天疱疮、恶性贫血、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征、干燥综合征、大动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、自身免疫性溶血性贫血和韦格纳肉芽肿。

[0143] 另一方面,所述炎性病症由也称为慢性阻塞性呼吸道疾病的慢性阻塞性肺疾病(COPD)引起或与COPD有关,包括但不限于特征为不完全可逆性病理性气道中气流限制的疾病,例如慢性支气管炎、肺气肿、尘肺、肺部肿瘤和其他肺部失调。其他炎性病症包括上或下呼吸道疾病和失调,例如过敏性哮喘、非过敏性哮喘、过敏性鼻炎、血管运动性鼻炎、过敏性结膜炎、非过敏性结膜炎等,以及与外部毒素或物质有关的气道疾病,例如各种形式的尘肺(煤工尘肺、石棉肺、矽肺、铁矾土纤维化、铍中毒或铁尘肺)、棉尘肺或过敏性肺炎(农民肺或养鸟者肺)。涉及一种炎性病症的其他肺病包括急性呼吸窘迫综合征。本发明的肽和组合物特别应用于治疗其中糖皮质激素无效或不足以引起所希望的药理反应的病症,例如COPD、抽烟个体的哮喘以及特征全部或部分在于肺中的嗜酸性粒细胞积聚、中性粒细胞浸润和激活、肺泡巨噬细胞募集和激活、IL-8的上皮细胞表达或TNF- $\alpha$ 表达增加的其他状况。对于气道或肺部失调,一方面,全身递送本发明的所述肽;另一方面,局部递送本发明的所述肽,如通过吸入给药。

[0144] 又另一方面,炎性病症由某种形式的移植相关病症或综合征引起或与移植相关病症或综合征有关,例如移植物抗宿主病、超急性排斥反应、急性排斥反应或慢性排斥反应。移植物抗宿主病是异基因骨髓移植的一种常见并发症,但可出现在其他移植中,特别是T细胞存在于移植物中的那些移植,无论是作为污染物或有意引入。超急性、急性或慢性排斥反应可出现在身体器官如肾、肝、胰脏、脾、子宫、心脏或肺中,以及骨、角质层、脸、手、阴茎或皮肤的移植中。在一个实施方案中,例如在移植一种体液、器官或部分之前、期间或之后,立

即预防性地提供一种包含一种或多种本发明肽的药物组合物,以限制或预防一种移植相关病症或综合征。在另一个实施方案中,正被移植的体液、器官或部分灌注有一种含有一种或多种本发明肽的药物组合物的溶液。在又另一个实施方案中,一种或多种本发明的肽连同一种或多种用于移植排斥反应的其他药剂一起给予,所述其他药剂例如钙调磷酸酶抑制剂包括环孢菌素或他克莫司,mTOR抑制剂包括西罗莫司或依维莫司,抗增殖剂包括咪唑硫嘌呤或霉酚酸,皮质类固醇包括泼尼松龙或氢化可的松,抗体如单克隆抗IL-2Ra受体抗体,巴利昔单抗或达利珠单抗,或者多克隆抗T细胞抗体如抗胸腺细胞球蛋白或抗淋巴细胞球蛋白。

[0145] 2.2纤维化和硬化性疾病、适应症、病症和综合征。

[0146] 本发明是肽、组合物和方法针对治疗一个受试者中的纤维化和硬化性疾病、适应症、病症和综合征。有许多可以这样治疗的纤维化和硬化性疾病、适应症、病症和综合征。纤维化和硬化性疾病、适应症、病症和综合征通常包括一种炎性成分,因此许多可以同样被归类为一种炎性疾病或病症,并在上面2.1部分中列出。除了包括一种炎性成分之外,纤维化和硬化性疾病和病症也可以是特发性、毒性、遗传性和/或药理诱导的失调。通常,纤维化失调的特征在于过量产生细胞外基质,主要是I型胶原蛋白,这可能会导致器官功能丧失。可以认为而不希望被理论约束,MCR-1的激动作用可以导致抑制通过人真皮成纤维细胞转化生长因子 $\beta_1$ 诱导的胶原蛋白合成,从而提供纤维化和硬化性疾病、适应症、病症和综合征的治疗和/或预防性益处。可以这样治疗的代表性纤维化和硬化性疾病和病症包括但不限于局部性硬皮病、系统性硬化症、硬皮病性皮肤移植物抗宿主病、特发性肺纤维化、博莱霉素诱导的肺纤维化、环孢素诱导的肾病、肝硬化、增生性瘢痕、瘢痕疙瘩等。

[0147] 2.3与细胞因子表达增加有关的疾病及相关疾病、适应症、病症和综合征。

[0148] 在一个炎症过程包括一个继发于循环性休克、缺血、再灌注损伤等的炎症过程中,各种细胞因子的表达增加。TNF- $\alpha$ 是一种主要由巨噬细胞和其他类型的细胞生成的多效性细胞因子。在一个炎症过程包括一个继发于循环性休克、缺血、再灌注损伤等的炎症过程中增加的其他细胞因子包括IL-1和IL-6。虽然细胞因子如TNF- $\alpha$ 在许多情况下具有有利作用,例如继发于循环性休克、缺血、再灌注损伤等显著提高的水平,可以具有病理效应。一方面,例如继发于循环性休克的缺氧或缺血组织再灌注导致炎症应答,包括细胞因子表达增加。

[0149] 在一个实施方案中,本发明是针对使用一种或多种本发明的肽以减少促炎细胞因子生成和表达的方法,包括减少继发于循环性休克、缺血、再灌注损伤等的促炎细胞因子生成和表达。促炎细胞因子(包括但不限于TNF- $\alpha$ 、IL-1和IL-6中的一种或多种)生成和表达的减少在给予一种含有一种或多种本发明肽的组合物后立即或者在一个很短的时间内出现,优选在给予后至少约40分钟内,更优选在1-20分钟内,更优选在1-15分钟内,最优选在大约1-10分钟内。

[0150] 在一个相关的实施方案中,本发明是针对使用一种或多种本发明的肽以增加抗炎细胞因子生成和表达的方法。抗炎细胞因子(包括但不限于IL-10)生成和表达的增加在给予一种含有一种或多种本发明肽的组合物后立即或在一个很短的时间内出现,优选在给予后至少约40分钟内,更优选在1-20分钟内,更优选在1-15分钟内,最优选在大约1-10分钟内。

[0151] 2.4皮肤疾病、适应症、病症和综合征。

[0152] 本发明的肽、组合物和方法是进一步针对治疗皮肤和美容疾病、适应症、病症和综合征。一方面，本发明的肽和组合物是MCR-1激动剂，其刺激黑色素细胞和相关细胞，以提高皮肤中的黑色素水平。通过提高皮肤中的黑色素水平，提供了紫外辐射(UVR)和太阳光的防护，包括防护UVR、太阳和光导致的皮肤光毒性和光敏感性。

[0153] 一方面，本发明的肽、组合物和方法可以用于预防和/或治疗真皮疾病、适应症、病症和综合征，如寻常痤疮(通常称为痤疮)、特应性皮炎(通常称为特应性湿疹或湿疹)、多形性日光疹、银屑病、酒渣鼻、脂溢性皮炎、白癜风、卟啉症、迟发性皮肤卟啉症、红细胞生成性原卟啉病、日光性荨麻疹、色素性荨麻疹或者着色性干皮病。另一方面，本发明的肽、组合物和方法可以用于预防、抑制或治疗光敏感或光敏性病毒感染，例如单纯疱疹病毒(根据感染部位，通常称为感冒疮和生殖器疱疹)、人类乳头状瘤病毒和水痘带状疱疹病毒。另一方面，本发明的肽、组合物和方法可以用于预防、抑制或治疗皮肤癌，包括用于癌前状态，及包括用于光化性角化病、基底细胞癌、黑色素瘤或者鳞状细胞癌。另一方面，本发明的肽、组合物和方法可以用于预防或抑制各种疗法的副作用，所述疗法包括光线疗法，如光动力疗法。又一方面，本发明的肽、组合物和方法可以用于诱导一种黄褐色(tan)，以减少头发变白或者为了与黑色素生成增加有关的相似和相关目的。

[0154] 本发明的肽可以通过各种方式中的任一种来给予，包括通过油剂、软膏剂、霜剂、凝胶剂、药膏等直接应用于皮肤，或者通过全身用药，包括用植入物如皮下溶解植入物。

#### [0155] 2.5细胞因子和/或生长因子反应癌

[0156] 有报道称，某些癌症如同皮瘤对细胞因子和生长因子的促生长影响非常敏感，并且可以用对MCR-1选择性的肽治疗。Canania等人的“恶性胸膜间皮瘤中 $\alpha$ -促黑激素的自分泌抑制影响(Autocrine inhibitory influences of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone in malignant pleural mesothelioma)”(白细胞生物学杂志(J. Leukoc. Biol.)75:253-259(2004))。可以这样治疗的癌症包括已知表达针对MCR-1和受体蛋白的mRNA的胸膜间皮瘤，以及表达MCR-1的其他肿瘤，包括但不限于腺癌，如肺腺癌。

#### [0157] 2.6眼部疾病、适应症、病症和综合征。

[0158] 有许多眼部疾病、适应症、病症和综合征，其特征在于炎症，包括但不限于细胞因子生成增加。一个实例是干眼症，一种大约影响10%-20%人口的眼部疾病。随着人们变老，这种疾病逐步影响较大比例的人口，这些患者中的大多数是妇女。此外，有时在某些情况下，如长时间视觉任务(如在电脑上工作)、在一个干燥环境中，几乎每个人都经历过眼部刺激，或者作为一种病症的干眼症的症状和/或体征，使用导致眼部干燥的药物等等。在患干眼症的个体中，由于一种或多种泪液成分生成不足或者不健康生成，正常保护眼表面的泪液保护层被损害。这可以导致眼表面的暴露，最终促进表面细胞的干燥和损伤。干眼症的体征和症状包括但不限于角膜炎、结膜和角膜染色、发红、视力模糊、泪膜破膜时间减少、泪液生成、泪液量和泪液流减少、结膜发红增加、泪膜中过多杂物、眼干涩、眼砂砾感、眼部烧灼、眼中异物感、过度流泪、畏光、眼刺痛、屈光障碍、眼部敏感及眼部刺激。患者可能经历一种或多种这些症状。过度流泪反应似乎违反直觉的，但它是一种对干眼症导致的刺激和异物感的天然反射性反应。一些患者也可能经历由于眼部过敏及干眼症状的组合的眼痒。

[0159] 有许多可影响一位患者的干眼症体征或症状的可能变量，包括循环激素的水平、各种自身免疫性疾病(例如干燥综合征和系统性红斑狼疮)、眼部手术包括准分子激光角膜

切削术(PRK)或镭射视力矫正手术(LASIK)、许多药物、环境条件、视觉任务如使用电脑、眼疲劳、配戴隐形眼镜以及机械影响如角膜敏感、部分眼睑封闭、表面不规则(例如翼状胬肉)和眼睑不规则(例如上睑下垂、睑内翻/睑外翻、睑裂斑)。低湿度的环境,例如引起脱水的那些环境,可以加剧或导致干眼症状,例如坐在具有除霜器的汽车中或者生活在干燥气候区。此外,视觉任务可以加剧症状。可以极大地影响症状的任务包括眨眼率下降的长时间看电视或者使用电脑。

[0160] 葡萄膜炎是一种涉及眼睛中间层或葡萄膜的炎症的眼部疾病,并且也可以理解为包括任何涉及眼睛内部的炎症过程。葡萄膜炎包括前部、中间、后部和全葡萄膜炎形式,大多数葡萄膜炎病例是在前部位置,涉及虹膜和前房的炎症。这种病症可以作为一个单次发作出现,并且经适当的治疗而消退或者可能具有一种复发性或慢性性质。症状包括眼睛发红、结膜下充血(*injected conjunctiva*)、疼痛和视力下降。体征包括睫状血管扩张、前房中存在细胞和闪辉以及角膜后表面上角膜后沉积物(*keratic precipitate*)。中间葡萄膜炎包括玻璃体腔内的炎症及炎性细胞的存在,后葡萄膜炎包括视网膜和脉络膜的炎症。葡萄膜炎可能继发于一些疾病和失调中的任何一种,包括急性后极部多发性鳞状色素上皮病变、强直性脊柱炎、白塞病、鸟枪弹体样视网膜脉络膜病变(*birdshot retinochoroidopathy*)、布氏杆菌病、单纯性疱疹、带状疱疹、炎性肠病、青少年类风湿性关节炎、川崎病、钩端螺旋体病、莱姆病、多发性硬化、银屑病性关节炎、莱特尔综合征、结节病、梅毒、系统性红斑狼疮、弓蛔虫病、弓形体病、结核病、伏格特-小柳-原田综合征(*Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*)、惠普尔病(*Whipple disease*)或者结节性多动脉炎。

[0161] 在一个实施方案中,本发明是针对使用一种或多种本发明的肽治疗任何前述眼部疾病、适应症、病症和综合征的方法。这种治疗可以包括用滴眼剂、软膏剂、凝胶剂、洗剂、植入物、塞子或者其他手段和方法以及将一种或多种本发明的肽递送至眼表面的治疗。

[0162] 2.7缺血及相关疾病、适应症、病症和综合征。

[0163] 缺血是指向任何身体器官、组织、细胞或部分供应血液的任何减少或停止,尤其是其中减少或停止导致或者可能会导致身体器官、组织、细胞或部分的缺血性损伤。“缺血性发作”是指缺血的任何短暂性或永久性时期。缺血可以由脉管系统的任何收缩或阻塞引起,或者可以由循环性休克,如失血性休克、低血容量性休克等引起。血流量的减少或不足导致到身体受累部分的氧气减少或不足,也可以导致炎性疾病化学介质如各种细胞因子和其他物质的增加。在某些外科手术程序如心脏外科手术和器官移植期间,血液流动暂时停止,然后恢复(再灌注),导致缺血再灌注损伤。心脏病发作期间,供给心脏的血液停止,也导致可以演变成梗死的缺血。目前减轻心脏病发作的治疗需要心脏的缺血区再灌注,如使用溶栓药物或冠状动脉成形术(*coronary angioplasty*)。

[0164] 本发明在预防由于肾缺血的损伤,包括继发于肾缺血的肺损伤,预防或限制心肌梗死后缺血性心脏损伤,预防或限制心血管损伤后缺血性脑损伤,包括但不限于心肌梗死、中风等方面具有特殊应用。通过将一种本发明的组合物给予一位患有脑缺血或中风的患者,尤其是并发低血压的患者,从而提供神经保护。本发明在预防或限制器官移植中缺血性器官损伤方面具有进一步的特殊应用,所述器官移植包括心脏、肾、肝、肺、胰腺或小肠的移植。一方面,本发明的所述药物组合物可以用于一种移植器官的灌注,这种灌注可以在器官移植之前、期间或之后进行。

[0165] 在一个实施方案中,本发明针对使用一种或多种本发明的肽保护患者的心脏、脑或其他器官免受由于缺血引起的损伤的方法。针对缺血的保护效应在给予一种含有一种或多种本发明肽的组合物后立即或在一个很短的时间内出现,优选在给予后至少约40分钟内,更优选在1-20分钟内,更优选在1-15分钟内,最优选在大约1-10分钟内。

[0166] 缺血也可以由各种疾病或病症中的任一种引起,在一个实施方案中,本发明针对使用一种或多种本发明的肽保护患者的器官免受缺血引起的损伤的方法,所述缺血由一种疾病或病症引起。这种疾病或病症可以包括,作为举例而不限于动脉粥样硬化性疾病如动脉粥样硬合并血栓形成(atheromata with thrombosis)、来自心脏或任何器官的血管的栓塞、血管痉挛、由于心脏病的低血压、由于全身性疾病包括感染或过敏反应的低血压或者由给予、摄入或其他暴露于一种或多种有毒化合物或药物引起的低血压。缺血也可以是继发性缺血,在另一个实施方案中,本发明是针对使用一种或多种本发明的肽以保护患者的器官免受继发性缺血引起的损伤的方法。这种继发性缺血可以继发于一种疾病或病症如糖尿病、高脂血症、高脂蛋白血症、血脂异常伯格病(dyslipidemia Buerger's disease)也称为血栓闭塞性脉管炎、大动脉炎、颞动脉炎(arteritis temporalis)、川崎病也称为淋巴结综合征、皮肤粘膜淋巴结疾病、婴儿型多脉动炎、心血管梅毒以及各种结缔组织疾病和失调。

[0167] 2.8缺血再灌注损伤及相关疾病、适应症、病症和综合征。

[0168] 缺血再灌注损伤是身体组织血液流动中断,随后流动到组织的血液往往突然恢复。虽然缺血后血液流动恢复对于保护功能组织是必不可少的,但是已知再灌注本身对组织是有害的。已知缺血和再灌注是组织坏死的重要成因。一些机制在产生与缺血再灌注损伤相关的组织损伤中显得起了一个决定性作用。

[0169] 已经描述了各种限制再灌注损伤的方法,例如诱导低温、控制再灌注以及缺血预适应。诱导低温是诱导中度低温,认为是抑制许多与再灌注损伤有关的化学反应。控制再灌注是指通过用已调节为高渗、碱中毒及富集底物的血液在低压下再灌注组织,从而控制再灌注初期。缺血预适应是短缺血事件的目的性原因,以通过在一个较长的缺血事件中减缓细胞代谢而具有保护效应。虽然这些治疗在外科手术情况下(例如计划心脏手术之前或之后)是有用的,但是在紧急情况下它们是不可能的。

[0170] 本发明在预防或限制肾再灌注损伤,包括继发于肾再灌注的肺损伤、预防或限制心肌梗死后再灌注心脏损伤、预防或限制心血管损伤后再灌注脑损伤,包括但不限于心肌梗死、中风等方面的严重性具有特殊应用。本发明在预防或限制器官移植中再灌注器官损伤方面具有进一步的特殊应用,所述器官移植包括心脏、肾、肝、肺、胰腺或小肠的移植。一方面,本发明的所述药物组合物可以用于一种移植器官的灌注,所述灌注可以在器官移植之前、期间或之后进行。

[0171] 在一个实施方案中,本发明是针对使用一种或多种本发明的肽保护患者的心脏、脑或其他器官免受缺血再灌注损伤引起的损伤的方法,包括再灌注引起的损伤或者再灌注期间的损伤。对缺血再灌注损伤的保护效应在给予一种含有一种或多种本发明肽的组合物后立即或在一个很短的时间内出现,优选在给予后至少约40分钟内,更优选在1-20分钟内,更优选在1-15分钟内,最优选在大约1-10分钟内。

[0172] 2.9循环性休克及相关疾病、适应症、病症和综合征。

[0173] 本发明的肽、组合物和方法可以用于治疗受试者中的循环性休克。在此所提供的所述组合物和方法可以用于治疗休克I期、休克II期或者休克III期。在一个具体的实施方案中，本发明的所述方法用来治疗休克初期，所述休克初期的特征在于心输出量不足以满足身体代谢需要，但仅以上述情况为限，低至足以产生显著症状。患者可能会焦虑和警觉，呼吸增强。

[0174] “休克I期”有时也称为“代偿性休克”或“非进行性休克”，表示当身体察觉血流量或灌注减少并且开始激活一些反应机制中的一种或多种，以恢复向最重要身体器官灌注或者血液直接流向最重要身体器官时出现的一种状况。休克I期可以无症状，但是也可以包括但不限于低血流量或灌注、心率快或加快、呼吸浅或不规则、低血压、高血压、苍白及发绀等症状。

[0175] “休克II期”有时也称为“失代偿性休克”或“进行性休克”，表示当身体的代偿机制开始失败且器官灌注不能恢复正常或维持时出现的一种状况。休克II期的症状包括但不限于意识错乱、焦虑、定向障碍和其他精神障碍，表明供至脑部的氧气不足、胸痛、心率增快、少尿、多器官功能障碍、血压下降(低血压)、呼吸急促、无力和瞳孔扩张。

[0176] “休克III期”有时也称为“不可逆休克”，表示已经存在如此程度的灌注或血流量减少的状态，以致于身体的器官和组织受到永久影响。这些症状包括但不限于多器官衰竭、肾衰竭、昏迷、血液在四肢汇集及死亡。

[0177] 本发明提供了供使用的组合物以及治疗或预防患者中的失血性休克，其包括将一种包含一种或多种本发明肽的组合物给予一位诊断为患有失血的患者。失血可以但不必作为受试者血容量的百分比衡量，例如失血大于大约15%总血容量或者大于受试者总容量的20%、30%、35%、40%或50%。或者，失血可以但不必以任何足以导致一个特定受试者中失血性休克的量的血容量下降来衡量，例如，一个人类受试者中损失大约750mL、1000mL、约1500mL或者约2000mL或以上。失血也可以用收缩压下降来衡量，例如收缩压下降到比受试者的正常收缩压低大约20毫米汞柱、30毫米汞柱、40毫米汞柱、50毫米汞柱、60毫米汞柱、70毫米汞柱、80毫米汞柱、90毫米汞柱或100毫米汞柱或者超过100毫米汞柱。在具体的实施方案中，受试者正在或已经经历了一个医疗程序，例如但不限于外科手术、输液或者分娩。在其他具体的实施方案中，受试者已经遭受外伤，例如但不限于由一次机动车辆事故、一次工业损伤或一次枪伤引起。

[0178] 在本发明的另外实施方案中，所述组合物和方法用来治疗心源性休克、低血容量性休克和血管扩张性休克，每种休克可以处于任何上述休克阶段。在本发明的一个具体的实施方案中，所述方法用于治疗心源性休克。一般来说，心源性休克是由心功能不全引起的低血流量或灌注，其中心脏不泵送足够的血液。原因可以包括任何干扰心室充盈或排空的病症，例如但不限于栓塞、缺血、回流和瓣膜功能不全。在本发明的另一个具体的实施方案中，所述方法用于治疗血管扩张性休克。血管扩张性休克是由严重的静脉或小动脉扩张引起的，导致血流量不足。一些已知原因引起血管扩张性休克，包括但不限于脑外伤、药物或毒药毒性、过敏反应、肝衰竭、菌血症和败血症。在本发明的另一个更具体的实施方案中，所述方法用于治疗由败血症或菌血症引起的休克。在一个甚至更具体的实施方案中，这些组合物和方法用于治疗I、II或III期感染性休克或菌血性休克。在又一个实施方案中，本发明的这些组合物和方法用于治疗低血容量性休克。一般来说，低血容量性休克是血管内容

量减少,所述血管内容量的减少可以是相对或绝对的。来自例如但不限于溃疡、胃肠道损伤、外伤、意外事故、外科手术及动脉瘤等病症的出血可以导致低血容量性休克;但是其他体液的损失也可导致低血容量性休克。例如,肾液损失、血管内液丢失、水或其他腹膜液丢失可引起低血容量性休克。在本发明的一个具体的实施方案中,这些组合物和包括给予一种或多种本发明的肽的方法用于治疗低血容量性休克。在一个甚至更具体的实施方案中,这些组合物和方法用于治疗I期、II期或III期的低血容量性休克。

[0179] 循环性休克包括失血性休克,也可以由一位患者的一个或多个内脏器官或血管内部分控制或不受控制的出血引起。出血可以由任何原因引起,包括,作为举例,由一种破裂性动脉瘤、主动脉夹层(dissected aorta)、溃疡、外伤或其他胃肠出血引起。在一些情况下,患者表现出循环性休克或低血容量的体征,可以包括低血压,但是内部出血的来源不明。

[0180] 在一个实施方案中,本发明是针对使用一种或多种本发明的肽保护患者的心脏、脑或其他器官免受由循环性休克引起的损伤的方法。对循环性休克的保护效应在给予一种含有一种或多种本发明肽的组合物后立即或在一个很短的时间内出现,优选在给予后至少约40分钟内,更优选在1-20分钟内,更优选在1-15分钟内,最优选在大约1-10分钟内。

[0181] 2.10用于黑色素瘤和其他适应症的靶向成像和细胞毒疗法。

[0182] 例如通过联合使用一种放射性核素和一种本发明的肽进行诊断成像,本发明的肽、组合物和方法可用于成像其特征部分在于相对高的MCR-1表达的黑色素瘤和其他癌症或疾病或病症。对于诊断成像,典型地,利用一种连接剂如一种交联剂使一种本发明的肽与放射性核素结合,该交联剂偶联本发明的所述肽和一种放射性核素。优选地,该放射性核素是一种可以使用一种伽玛探测器或摄像机如单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography)成像的伽玛发射体,或者是一种可以使用正电子发射断层扫描(positron emission tomography)成像的正电子发射体。其中,可以这样使用的伽玛发射体包括<sup>99m</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>123</sup>I和<sup>67</sup>Ga。可以这样使用的正电子发射体包括<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>O和<sup>18</sup>F。

[0183] 在一个相关方面,例如通过联合使用一种化学治疗剂(包括毒素)或放射治疗剂,结合一种本发明的肽,本发明的肽、组合物和方法可用于其特征部分在于相对高的MCR-1表达的黑色素瘤、其他癌症或疾病或病症的细胞毒疗法。化学治疗剂包括任何抗肿瘤药或化学制品,例如烷化剂、抗代谢物、蒽环类、植物生物碱、拓扑异构酶抑制剂和其他抗肿瘤剂。烷化剂的非限制性实例包括顺铂、卡铂、奥沙利铂、氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥和异环磷酰胺;抗代谢物的实例包括硫唑嘌呤和巯嘌呤;蒽环类的实例包括柔红霉素、多柔比星、表柔比星、依达比星、戊柔比星和米托蒽醌;植物生物碱的实例包括长春花生物碱类如长春新碱、长春碱、长春瑞滨和长春地辛及紫杉烷类如紫杉醇和多西紫杉醇;拓扑异构酶抑制剂的实例包括喜树碱如伊立替康和托泊替康及II型拓扑异构酶如安吖啶、依托泊苷、磷酸依托泊苷和替尼泊苷。然而,任何适合用于靶向细胞毒疗法的物质都可以这样使用。其中,可以这样使用的放射治疗剂的非限制性实例包括<sup>131</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>211</sup>At、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>90</sup>Y、<sup>153</sup>Sm、<sup>212</sup>Bi和<sup>32</sup>P。

[0184] 其中,例如使用<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>O代替非放射性同位素,诊断成像或细胞毒疗法物质可以结合一种本发明的肽;例如通过卤化或其他直接络合方法,可以与一种本发明的肽直接连接;或者例如用一种连接剂或螯合单元进行结合,可以与一种本发明的肽间接连接。连接单

元是本领域熟知的，包括但不限于包括游离反应性基团之间的至少一个二硫键、硫醚键或共价键的化学连接共轭物。其中，在美国专利号7,169,603、7,820,164和5,443,816以及美国公开号2009/0297444中披露了代表性的交联和结合试剂，通过引用结合在此。

[0185] 3.0用于某些适应症的联合疗法。

[0186] 通过与一种或多种其他药物活性化合物联合给药，本发明的这些肽、组合物和方法可以用于治疗任何前述疾病、适应症、病症或综合征，或者任何MCR-1介导或反应的疾病、适应症、病症或综合征。这种联合给药可以借助于一种包含一种本发明的肽和一种或多种其他药物活性化合物的单一剂型，这种单一剂型包括一种片剂、胶囊剂、喷雾剂、吸入粉末、注射液等。可替代地，联合给药可以借助于给予两种不同的剂型，一种剂型包含一种本发明的肽，另一种剂型包含另一种药物活性化合物。在这种情况下，所述剂型可以相同或不同。术语“同时给药(coadminister)”表明在联合疗法中在一个其中生物活性或效果对应的时期重叠的时间范围内给予至少两种化合物中的每一种。因此，该术语包括按顺序及同时给予化合物，其中一种化合物是一种或多种本发明的肽。如果同时给予超过一种化合物，两种或更多种化合物的给予途径不必一样。并非意味着限制联合疗法，下面例证了可以采用的某些联合疗法。

[0187] 3.1具有抗炎剂的联合疗法。

[0188] 1.为了治疗炎症相关的疾病、适应症、病症和综合征，本发明的肽可用于联合疗法，包括借助于利用一种或多种抗炎剂的同时给药。一类抗炎剂是糖皮质激素，包括但不限于可的松，包括醋酸可的松、氢化可的松、强的松、强的松龙、甲基强的松龙、地塞米松、倍他米松、去炎松、倍氯米松、泼尼松、醋酸氟氢可的松、醋酸去氧皮质酮和醛固酮。可用于联合疗法包括借助于同时给予的其他抗炎剂包括阿司匹林、非甾体类抗炎药(NSAID)(如布洛芬和萘普生)、TNF- $\alpha$ 抑制剂(如替尼达普和雷帕霉素或其衍生物)或者TNF- $\alpha$ 拮抗剂(如英夫利昔单抗、OR1384)、环氧合酶抑制剂(即COX-1和/或COX-2抑制剂如萘普生®或西乐葆®)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4免疫球蛋白(CTLA4-Ig)激动剂/拮抗剂、CD40配体拮抗剂、次黄嘌呤单磷酸脱氢酶(IMPDH)抑制剂如霉酚酸酯(CellCept®)、整联蛋白拮抗剂、 $\alpha$ -4 $\beta$ -7整联蛋白拮抗剂、细胞粘附抑制剂、干扰素- $\gamma$ 拮抗剂、细胞间粘附分子-1(ICAM-1)、前列腺素合成抑制剂、布地奈德、氯法齐明、p38丝裂原活化蛋白激酶抑制剂、蛋白酪氨酸激酶(PTK)抑制剂、I $\kappa$ B激酶(IKK)抑制剂、用于治疗肠易激综合征的疗法(例如Zelmac®和Maxi-K®开放剂如美国专利号6,184,231中披露的那些)或者其他核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)抑制剂，如美国专利号4,200,750中披露的皮质类固醇、钙磷酸蛋白(calphostin)、CSAID、4-取代咪唑并[1,2-A]喹喔啉；白细胞介素-10、水杨酸盐类、一氧化氮和其他免疫抑制剂；以及核转位抑制剂，如脱氧精胍菌素(DSG)。

[0189] 3.2具有磷酸二酯酶抑制剂的联合疗法。

[0190] 对于某些应用和适应症，提高腺苷-3',5'-环单磷酸(cAMP)的生成和保持水平是令人希望的，cAMP是一种与炎性细胞活性相关的核苷酸信使。本发明的肽提高cAMP的细胞内水平，并且可以与抑制cAMP降解的化合物或物质同时给予。用磷酸二酯酶(PDE)将cAMP水解为一种非活性形式；因此，抑制PDE的化合物或物质可以导致可用cAMP的保持和/或增加。已知作为PDE抑制剂的一类化合物已被广泛研究用于治疗炎性疾病，如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)和急性呼吸窘迫综合征。优选的是PDE1型、2型、3型、4型、7型、8型、10型或11型抑

制剂；一方面，这包括是选择性PDE4型抑制剂的cAMP-PDE抑制剂或者对一个特定类型的PDE4同工酶具有选择性的抑制剂，例如咯利普兰、西洛司特、异丁司特和吡拉米司特。通常，本发明的这些方法和组合物可以包括使用一个或多个下列美国专利或专利申请中所述的一种或多种cAMP-PDE抑制剂，每个美国专利或专利申请通过引用结合在此：美国专利申请号20090221664的“毒蕈碱受体拮抗剂的药物组合物(Pharmaceutical Compositions of Muscarinic Receptor Antagonists)”；美国专利申请号20090054382的“磷酸二酯酶IV型抑制剂的组合物(Compositions of Phosphodiesterase Type IV Inhibitors)”；美国专利申请号20090017036的“治疗呼吸道和胃肠道障碍的药物组合物(Pharmaceutical Compositions for Treatment of Respiratory and Gastrointestinal Disorders)”；美国专利申请号20080292562的“用于吸入的包含PDE IV型抑制剂和光学纯格隆溴铵盐的药物(Medicaments for Inhalation Comprising PDE IV Inhibitors and Enantiomerically Pure Glycopyrrolate Salts)”；美国专利申请号20080085858的“药物组合物(Pharmaceutical Composition)”；美国专利申请号20080045718的“用于合成2-(喹啉-5-基)-4,5双取代唑衍生物的方法和中间体(Process and intermediates for the synthesis of 2-(quinolin-5-yl)-4,5-disubstituted-azole derivatives)”；美国专利申请号20070287689的“用于慢性皮肤病的治疗和/或预防物质(Therapeutic and/or Preventive Agents for Chronic Skin Diseases)”；美国专利申请号20060239927的“用于呼吸道给药的药物(Drug for airway administration)”；美国专利号7,544,675的“具有双重活性的化合物、其制备方法和药物组合物(Chemical compounds with dual activity, processes for their preparation and pharmaceutical compositions)”；美国专利号7,459,451的“吡唑并吡啶衍生物(Pyrazolopyridine derivatives)”；美国专利号7,317,009的“吡咯并哒嗪衍生物(Pyrrolopyridazine derivatives)”；美国专利号7,312,328的“苯甲酰哒嗪(Benzoylpyridazines)”；美国专利号7,153,854的“吡咯并哒嗪衍生物(Pyrrolopyridazine derivatives)”；美国专利号7,115,623的“PDE IV抑制剂(PDE IV inhibitors)”；美国专利号6,924,292的“呋喃并异喹啉衍生物、其制备方法和用途(Furoisoquinoline derivatives, process for producing the same and use thereof)”；美国专利号6,872,382的“选择性PDE IV抑制剂治疗干眼症的用途(Use of selective PDE IV inhibitors to treat dry eye disorders)”；美国专利号6,765,095的“2,3-双取代的吡啶衍生物、其制备方法、含有它的药物组合物及为此的中间体(2,3-disubstituted pyridine derivative, process for the preparation thereof, pharmaceutical composition containing the same, and intermediate therefor)”；美国专利号6,740,662的“萘啶衍生物(Naphthyridine derivatives)”；美国专利号6,683,186的“2,3-双取代的吡啶衍生物、其制备方法、含它的药物组合物及为此的中间体(2,3-disubstituted pyridine derivative, process for the preparation thereof, pharmaceutical composition containing the same, and intermediate therefor)”；美国专利号6,656,959的“PDE IV抑制吡啶衍生物(PDE IV inhibiting pyridine derivatives)”；美国专利号6,642,250的“1,8-萘啶-2(1H)-酮衍生物(1,8-naphthyridin-2(1H)-one derivatives)”；美国专利号6,555,557的“2,3-双取代的吡啶衍生物、其制备方法、含有2,3-双取代的吡啶衍生物的药物组合物及用于制备的中间体(2,3-disubstituted

pyridine derivatives, process for the preparation thereof, drug compositions containing the same and intermediates for the preparation”；美国专利号6,440,979的“芳基异鸟嘌呤(Aryl isoguanines)”；美国专利号6,436,965的“PDE IV抑制酰胺、组合物和治疗方法(PDE IV inhibiting amides, compositions and methods of treatment)”；美国专利号6,417,190的“三环氮杂环化合物作为PDE IV抑制剂(Tricyclic nitrogen heterocycles as PDE IV inhibitors)”；美国专利号6,413,975的“具有磷酸二酯酶IV抑制活性的嘌呤衍生物(Purine derivatives having phosphodiesterase IV inhibition activity)”；美国专利号6,403,805的“1,3-二氢-1-(苯基烷基)-2H-咪唑-2-酮衍生物(1,3-dihydro-1-(phenylalkyl)-2H-imidazol-2-one derivatives)”；美国专利号6,372,770的“苯并噁唑(Benzoxazoles)”；美国专利号6,365,606的“磷酸二酯酶IV抑制活性增强的6,5-稠合芳环系统(6,5-fused aromatic ring systems having enhanced phosphodiesterase IV inhibitory activity)”；美国专利号6,310,205的“次黄嘌呤化合物(Hypoxathine compounds)”；美国专利号6,306,583的“人脑磷酸二酯酶(Human brain phosphodiesterase)”；美国专利号6,268,373的“三取代的硫代黄嘌呤(Trisubstituted thioxanthines)”；美国专利号6,248,769的“用于PDE-IV抑制的苯基-三唑化合物(Phenyl-triazole compounds for PDE-IV inhibition)”；美国专利号6,248,768的“苯并咪唑衍生物及其药学上可接受的盐(Benzimidazole derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof)”；美国专利号6,248,746的“3-(芳基烷基)黄嘌呤(3-(arylalkyl)xanthines)”；美国专利号6,211,222和6,127,398的“取代的吲唑衍生物和相关化合物(Substituted indazole derivatives and related compounds)”；美国专利号6,211,203的“苯并呋喃-4-甲酰胺(Benzofuran-4-carboxamides)”；美国专利号6,200,993的“杂取代的吡啶衍生物作为PDE4抑制剂(Heterosubstituted pyridine derivatives as PDE4inhibitors)”；美国专利号6,191,138的“菲啶(Phenanthriddines)”；美国专利号6,180,650的“杂取代的吡啶衍生物作为PDE4抑制剂(Heterosubstituted pyridine derivatives as PDE4inhibitors)”；美国专利号6,136,821的“萘啶衍生物(Naphthyridine derivatives)”；美国专利号6,054,475的“用于治疗呼吸道障碍的取代的二氢苯并呋喃基磷酸二酯酶4抑制剂(Substituted dihydrobenzofuran-based phosphodiesterase4Inhibitors useful for treatingairway disorders)”；美国专利号6,043,263的“(2,3-二氢苯并呋喃基)-噻唑作为磷酸二酯酶抑制剂((2,3-dihydrobenzofuranyl)-thiazoles as phosphodiesterase inhibitors)”；美国专利号6,011,037的“具有磷酸二酯酶抑制活性的噻唑衍生物(Thiazole derivatives with phosphodiesterase-inhibiting action)”；美国专利号5,972,927的“二氮杂并吲哚作为磷酸二酯酶4抑制剂(Diazepinoindoles as phosphodiesterase4inhibitors)”；美国专利号5,919,801的“N-取代的哌啶作为PDE4抑制剂(N-substituted piperidines as PDE4inhibitors)”；美国专利号6,204,275的“PDE IV抑制化合物、组合物及治疗方法(PDE IV Inhibiting compounds, compositions and methods of treatment)”；美国专利号6,143,782的“副作用降低的抗炎和抗哮喘治疗(Anti-inflammatory and anti-asthma treatment with reduced side effects)”；美国专利号6,103,749的“具有磷酸二酯酶IV活性的芳基咪唑化合物(Aryl imidazole compounds having phosphodiesterase IV

activity)”;美国专利号6,096,768的“含有通过一个脂肪族或含杂原子连接基团与芳基或杂芳基连接的苯基的化合物(Compounds containing phenyl linked to aryl or heteroaryl by an aliphatic or heteroatom containing linking group)” ;美国专利号6,075,016的“具有增强的磷酸二酯酶IV抑制活性的6,5-稠合芳环系统(6,5-fused aromatic ring systems having enhanced phosphodiesterase IV inhibitory activity)” ;美国专利号6,040,447的“具有PDE IV抑制活性的嘌呤化合物及合成方法(Purine compounds having PDE IV inhibitory activity and methods of synthesis)” ;美国专利号6,034,089的“芳基噻吩衍生物作为PDE IV抑制剂(Aryl thiophene derivatives as PDE IV inhibitors)” ;美国专利号6,020,33的“芳基呋喃衍生物作为PDE IV抑制剂(Aryl furan derivatives as PDE IV inhibitors)” ;美国专利号5,935,978的“含有通过一个脂肪族或含杂原子连接基团与芳基或杂芳基连接的苯基的化合物(Compounds containing phenyl linked to aryl or heteroaryl by an aliphatic or heteroatom containing linking group)” ;美国专利号5,935,977,“取代的乙烯基吡啶衍生物及含有它的药物(Substituted vinyl pyridine derivative and drugs containing same)” ;美国专利号5,840,724的“含有通过一个脂肪族或含杂原子连接基团与芳基或杂芳基连接的苯基的化合物(Compounds containing phenyl linked to aryl or heteroaryl by an aliphatic or heteroatom containing linking group)” ;美国专利号5,710,170的“三芳基乙烷衍生物作为PDE IV抑制剂(Tri-aryl ethane derivatives as PDE IV inhibitors)” ;美国专利号5,710,160的“二苯基吡啶基乙烷衍生物作为PDE IV抑制剂(Diphenyl pyridyl ethane derivatives as PDE IV inhibitors)” ;美国专利号5,698,711的“含有通过一个脂肪族或含杂原子连接基团与芳基或杂芳基连接的苯基的化合物(Compounds containing phenyl linked to aryl or heteroaryl by an aliphatic or heteroatom containing linking group)” ;美国专利号5,691,376的“取代的二苯基衍生物(Substituted biphenyl derivatives)” ;美国专利号5,679,696的“含有通过一个脂肪族或含杂原子连接基团与芳基或杂芳基连接的苯基的化合物(Compounds containing phenyl linked to aryl or heteroaryl by an aliphatic or heteroatom containing linking group)” ;美国专利号5,665,737的“取代的苯并噁唑(Substituted benzoxazoles)” ;美国专利号5,650,444的“取代的二苯基衍生物(Substituted biphenyl derivatives)” ;美国专利号5,616,614的“萘基烷基胺(Naphthylalkylamines)” ;美国专利号5,541,219的“1-烷氧基-2-(烷氧基或环烷氧基)-4-(环疏基-烷基或环疏基烯基)苯作为环状AMP磷酸二酯酶和肿瘤坏死因子的抑制剂(1-Alkoxy-2-(alkoxy or cycloalkoxy)-4-(cyclothio-alkyl or cyclothioalkenyl)benzenes as inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase and tumor necrosis factor)” ;美国专利号5,502,072的“取代的羟吲哚(Substituted oxindoles)” ;美国专利号5,466,697的“8-苯基-1,6-萘啶-5-酮(8-phenyl-1,6-naphthyri-dine-5-ones)” ;美国专利号5,459,151的“N-酰基取代的苯基哌啶作为支气管扩张剂和抗炎剂(N-acyl substituted phenyl piperidines as bronchodilators and anti-inflammatory agents)” ;美国专利号5,393,788的“苯基烷基草酰胺(Phenylalkyl oxamides)” ;美国专利号5,356,923的“1-羟基-4(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-吡咯烷酮及其抗高血压用途(1-hydroxy-4(3-cyclopentyloxy-4-

methoxyphenyl)-2-pyrrolidone and anti-hypertensive use thereof”；美国专利号5,250,700的“苯基吡唑烷酮作为支气管扩张剂和抗炎剂(Phenyl pyrazolidinones as bronchodilators and anti-inflammatory agents)”；美国专利号5,191,084的“苯基吡唑烷酮作为支气管扩张剂和抗炎剂(Phenyl pyrazolidinones as bronchodilators and anti-inflammatory agents)”；美国专利号5,124,455的“氨基甲酸肟酯和碳酸肟酯作为支气管扩张剂和抗炎剂(Oxime carbamates and oxime carbonates as bronchodilators and anti-inflammatory agents)”；美国专利号6,180,791的“8-取代黄嘌呤的合成(Synthesis of 8-substituted xanthines)”；美国专利号6,057,369的“取代的(芳基、杂芳基、芳基甲基或杂芳基甲基)氧肟酸化合物(Substituted(aryl,heteraryl,aryl methyl or heteraryl methyl)hydroxamic acid compounds)”；美国专利号5,541,219的“1-烷氧基-2-(烷氧基或环烷氧基)-4-(环疏基烷基或环疏基烯基)苯作为环状AMP磷酸二酯酶和肿瘤坏死因子的抑制剂(1-Alkoxy-2-(alkoxy or cycloalkoxy)-4-(cyclothioalkyl or cyclothioalkenyl)benzenes as inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase and tumor necrosis factor)”；美国专利号5,362,915的“可用作PDE IV抑制剂的苯基取代的环烯基化合物(Phenyl substituted cycloalkenyl compounds useful as PDE IV inhibitors)”；美国专利号6,040,329的“取代的吲唑类似物(Substituted indazole analogs)”；美国专利号5,958,953的“取代的吲唑衍生物(Substituted indazole derivatives)”；美国专利号6,090,817的“可用作磷酸二酯酶抑制剂的苯基吡啶衍生物(Phenylpyridine derivatives useful as phosphodiesterase inhibitors)”；美国专利号5,922,740的“杂环羰基取代的苯并呋喃基脲(Heterocycl carbonyl substituted benzofuranylureas)”；美国专利号5,866,571的“9-取代的2-2-n-烷氧基苯基)-嘌呤-6-酮(9-substituted 2-2-n-alkoxyphenyl)-purin-6-ones-”；美国专利号5,861,404的“2,9-双取代的嘌呤-6-酮(2,9-disubstituted purin-6-ones)”；美国专利号5,861,39的“嘌呤-6-酮衍生物(Purin-6-one derivatives)”；美国专利号5,721,238的“2,8-双取代的喹啉酮(2,8-disubstituted quinazolinones)”；美国专利号5,723,463的“具有抗哮喘活性的吡啶并3,2-吡嗪酮及其制备方法(Pyrido3,2-Pyrazinones with Anti-asthmatic action and Processes for their Manufacture)”；美国专利号5,596,013的“二氢吡唑并吡咯(Dihydro pyrazolopyrroles)”。

[0191] 3.3 眼部适应症中的联合疗法。

[0192] 对于眼部适应症，除了一种或多种本发明的肽之外，一种眼科剂型还可以包含一种或多种活性成分，例如人工泪液成分、外用皮质类固醇、非类固醇抗炎药或钙调磷酸酶抑制剂如环孢素-A(Restasis®-Allergan)。也有可能的是，同时给予包括给予除了一种本发明的肽之外的一种或多种另外的化合物，例如单独给予一种眼科剂型，该眼科剂型包含一种人工泪液成分、一种局部皮质类固醇、一种非甾体抗炎药、一种钙调磷酸酶抑制剂如环孢素-A或者任何前述化合物的一种组合。

[0193] 可以采用组合滴眼液，具体包括包含超过一种活性药物成分的溶液。一方面，可以联合采用一种非甾体类抗炎药(NSAID)和一种本发明的肽。适合用于组合滴眼液的NSAID包括抑制环氧合酶(COX)-1和/或-2酶的药剂、它们的酯及其药学上可接受的盐，包括但不限于丙酸化合物如萘普生、氟比洛芬、奥沙普秦、布洛芬、酮洛芬、非诺洛芬；酮咯酸氨丁三醇；

醋酸衍生物如舒林酸、吲哚美辛和依托度酸；苯乙酸如双氯芬酸、溴芬酸和舒洛芬；芳基醋酸前药如奈帕芬胺和氨芬酸；水杨酸，如阿司匹林、双水杨酸酯、二氟尼柳、三水杨酸胆碱镁；对氨基酚衍生物如对乙酰氨基酚；萘基烷酮类(naphthalanone)如萘丁美酮；烯醇酸衍生物如吡罗昔康和美洛昔康；芬那酸盐类如甲灭酸、甲氯芬那酸盐和氟芬那酸；吡咯乙酸如托美丁；和吡唑酮类如苯丁唑酮；及COX-2选择性抑制剂如塞来考昔、伐地考昔、帕瑞考昔、依托考昔和罗美昔布。所述滴眼液可以另外包含其他活性成分，包括但不限于血管收缩剂、抗过敏剂、抗感染药、类固醇、麻醉剂、抗炎药、止痛剂、干眼症治疗剂(如促分泌素、粘膜模拟物(mucomimetics)、聚合物、脂类、抗氧化剂)等，或者与包含其他活性成分的药物组合物一起(同时或按顺序)给予，所述其他活性成分包括但不限于血管收缩剂、抗过敏剂、抗感染药、类固醇、麻醉剂、抗炎药、止痛剂、干眼症治疗剂(如促分泌素、粘膜模拟物、聚合物、脂类、抗氧化剂)等。

[0194] 3.4休克相关适应症中的联合疗法。

[0195] 本发明的治疗或预防循环性休克的方法还涉及除了一种或多种本发明的肽之外，还将一种或多种物质同时给予受试者。例如，一种或多种本发明的肽可以与雄烯三醇、雄烯二醇或其衍生物、各种加压素激动剂或者其他药物活性物质同时给予，所述其他药物活性物质如儿茶酚胺或其他 $\alpha$ 肾上腺素能激动剂、 $\alpha_2$ 肾上腺素能激动剂、 $\beta$ 肾上腺素能激动剂或 $\beta_2$ 肾上腺素能激动剂，包括但不限于肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、异丙肾上腺素、加压素和多巴酚丁胺。可替代地，一种或多种本发明的肽可以与能够缓解、减轻、防止或消除一个受试者中症状的流体或其他物质同时给予，该受试者患有低血容量性休克、血管扩张性休克或心源性休克，表现出这些休克的症状或者具有患这些休克的风险。可以与一种或多种本发明的肽同时给予的流体类型应该特定于具体受试者周边的情况，该受试者患有休克、表现出休克的症状或者具有患休克的风险。例如，可以与一种或多种本发明的肽同时给予的流体包括但不限于盐溶液-例如氯化钠和碳酸氢钠-以及全血、人造血液代用品、血浆、血清、血清白蛋白和胶体溶液。胶体溶液包括但不限于含有羟乙基淀粉、白蛋白或血浆的溶液。在本发明的一个具体的实施方案中，在患者中流体如盐溶液、胶体溶液、全血、人造血液代用品、血浆或血清中的一种或多种与一种或多种本发明的肽同时给予，所述患者患有一种低血容量性休克如失血性休克或者表现出这种低血容量性休克的症状。

[0196] 本发明的同时给予方法的具体实施方案包括在一个受试者中进行输液的方法，所述输液方法包括将血液或包含一种或多种本发明肽的人造血液代用品供给一个受试者。用于所述输液方法的血液可以是全血、人造血液代用品或者全血的任何分离部分，如血浆、血清或红细胞。

[0197] 4.0给药方法及用途。

[0198] 给药方法及用途根据本发明的特异性肽的特征、要治疗的疾病、适应症、病症或综合征以及本领域已知的其他因素而变化。通常，可以用本发明的肽采用本领域已知的或今后发展的任何给药方法和用途。不限制前述内容，下列给药方法及用途具有特定应用。

[0199] 4.1吸入用途。

[0200] 一方面，一种包含一种或多种本发明肽的组合物配制成呼吸道给药的形式，如处于一种喷雾器的气雾剂或溶液的形式，或者一种超细粉末单独或联合一种或多种惰性载体或另外的活性药物成分用于吹入或吸入(如局部给予肺或/呼吸道)，以及一种溶液、一种悬

浮液、一种气雾剂或一种干粉配制品的形式。通常参见,Cryan,S.-A.的“靶向肺的蛋白质和肽药物的基于载体的策略(Carrier-based strategies for targeting protein and peptide drugs to the lungs)”(美国药物科学家杂志(AAPS Journal)7:E20-41(2005))。通常,本发明的所述肽可以用于一个或多个下列美国专利或专利申请中所述的装置、配制品、组合物和工具,每个专利或专利申请通过引用结合在此:美国专利申请号20090241949的“干粉吸入系统(Dry powder inhalation system)”;美国专利申请号20080066741的“通过吸入递送药物的方法和系统(Methods and systems of delivering medication via inhalation)”;美国专利申请号20070298116的“含水量降低及长期稳定性高的无定形喷雾干燥粉末(Amorphous,spray-dried powders having a reduced moisture content and a high long term stability)”;美国专利申请号20070140976的“含水吸入药物组合物(Aqueous inhalation pharmaceutical composition)”;美国专利申请号20060054166的“吸入喷雾器(Inhalation nebulizer)”;美国专利申请号20050211244的“干粉制剂(Dry powder preparations)”;美国专利申请号20050123509的“调节电荷密度以改善喷雾干燥的蛋白质的特征(Modulating charge density to produce improvements in the characteristics of spray-dried proteins)”;美国专利申请号20040241232的“干粉药物配制品(Dry powder medicament formulations)”;美国专利号7,582,284的“颗粒物质(Particulate materials)”;美国专利号7,481,212的“高剂量定量吸入气雾剂(Increased dosage metered dose inhaler)”;美国专利号7,387,794的“粉末团聚体的制备(Preparation of powder agglomerate)”;美国专利号7,258,873的“通过喷雾干燥生物活性材料的保存(Preservation of bioactive materials by spray drying)”;美国专利号7,186,401的“用于吸入的干粉(Dry powder for inhalation)”;美国专利号7,143,764的“吸入装置(Inhalation device)”;美国专利号7,022,311的“粉状吸入制剂及其生产方法(Powdery inhalational preparations and process for producing the same)”;美国专利号6,962,151的“吸入喷雾器(Inhalation nebulizer)”;美国专利号6,907,880的“吸入装置(Inhalation device)”;美国专利号6,881,398的“治疗干粉制剂(Therapeutic dry powder preparation)”;美国专利号6,698,425的“粉末吸入器(Powder inhaler)”;美国专利号6,655,380的“吸入装置(Inhalation device)”;美国专利号6,645,466的“用于吸入的干粉(Dry powder for inhalation)”;美国专利号6,632,456的“用于吸入的组合物(Compositions for inhalation)”;美国专利号6,610,272的“药用气雾剂配制品(Medicinal aerosol formulation)”;美国专利号6,596,261的“给予一种药用气雾剂配制品的方法(Method of administering a medicinal aerosol formulation)”;美国专利号6,585,957的“药用气雾剂配制品(Medicinal aerosol formulation)”;美国专利号6,582,729的“分散性改善的粉状药物配制品(Powered pharmaceutical formulations having improved dispersibility)”;美国专利号6,572,893的“喷雾干燥具有亲水赋形剂的疏水性药物的系统和方法(Systems and processes for spray drying hydrophobic drugs with hydrophilic excipients)”;美国专利号6,551,578的“用于气雾剂递送的调节释放颗粒(Modulated release particles for aerosol delivery)”;美国专利号6,520,179的“吸入装置(Inhalation device)”;美国专利号6,518,239的“分散性改善的干粉组合物(Dry powder compositions having improved dispersivity)”;美国专利号6,503,481的

“用于气溶胶化或吸入的组合物(Compositions for aerosolization and inhalation)”；美国专利号6,358,530的“具有改善的分散性的粉末药物配制品(Powdered pharmaceutical formulations having improved dispersibility)”；美国专利号6,325,061的“吸入装置(Inhalation device)”；美国专利号6,257,232的“吸入装置(Inhalation device)”；美国专利号6,187,344的“具有改善的分散性的粉末药物配制品(Powdered pharmaceutical formulations having improved dispersibility)”；美国专利号6,116,237的“干粉吸入的方法(Methods of dry powder inhalation)”；美国专利号5,934,272的“生成呼吸道药物雾化薄雾的装置和方法(Device and method of creating aerosolized mist of respiratory drug)”；美国专利号5,558,085的“肽药物的肺内递送(Intrapulmonary delivery of peptide drugs)”。

[0201] 因此，所述组合物可以是一种通过吸入局部递送至肺的干粉组合物。典型地，该组合物包含一种用于吸入一种本发明肽的粉末混合物以及一种适合的粉体基料、稀释剂或载体物质如乳糖、葡萄糖、葡聚糖、甘露醇或其他糖或者淀粉。该组合物可以用于各种干粉装置中的任一种，例如一种容器干粉吸入器、一种多剂量干粉吸入器或者一种定量吸入剂。所述组合物可以包含另外的赋形剂，例如一种醇、一种表面活性剂、一种润滑剂、一种抗氧化剂或者一种稳定剂。适合的推进剂包括烃、含氯氟烃和氢氟烷烃推进剂，或者任何这些推进剂的混合物。

[0202] 例如用一种加压定量吸入气雾剂也可以将吸入溶液配制成一种用于气雾剂递送的液化推进剂。在又另一配制品中，溶液可以是一种雾化含水悬浮液或溶液作为一种单剂量或多剂量装置，具有或没有适合的pH或渗透压调节。

#### [0203] 4.2皮下注射用途

[0204] 一方面，一种包含一种或多种本发明肽的组合物配被制成为用于皮下注射，每天皮下注射一次或多次，优选在餐前，更优选在餐前大约1个小时与大约3个小时之间。另一方面，将该组合物配制成为一种可注射的持续释放配制品。在一个实施方案中，一种本发明的肽与一种聚乙二醇，如聚乙二醇3350，及任选地一种或多种另外的赋形剂或防腐剂，包括但不限于赋形剂如盐、聚山梨酯80、氢氧化钠或盐酸来调节pH等一起配制。在另一个实施方案中，一种本发明的肽与一种聚(原酸酯)及任选地一种或多种另外的赋形剂一起配制，所述聚(原酸酯)可以是一种在聚合物主链中具有各种不同百分比乳酸的自催化的聚(原酸酯)。在一个实施方案中，采用聚D,L乳酸共聚乙醇酸聚合物(PLGA聚合物)，优选一种具有一个亲水末端基团的PLGA聚合物，如Boehringer Ingelheim有限公司(Ingelheim,德国)的PLGA RG502H。这些配制品可以例如通过将一种适合的溶剂如甲醇中的一种本发明的肽与二氯甲烷中的一种PLGA溶液组合，并在一个反应器中在适合的混合条件下向其中加入聚乙烯醇的一种连续相溶液而制备。通常，在一种持续释放注射用配制品中，可以采用任何可注射的及可生物降解的聚合物，也优选粘性聚合物。美国专利号4,938,763、6,432,438和6,673,767的教导及其中披露的可生物降解的聚合物及配制方法通过引用结合在此。取决于肽的浓度和量、聚合物的生物降解速度及本领域的技术人员已知的其他因素，所述配制品可以是一种需要一周一次、一月一次或者其他周期的注射剂。

[0205] 4.3用于循环性休克及相关疾病、适应症、病症和综合征的给药方法和用途。

[0206] 又另一方面，本发明包括在给予一种包含一种或多种本发明肽的药物组合物之前

和之后,任选地包括监测受试者的循环性休克症状的方法。因此,在遭受可能导致循环性休克的损伤之后但是在表现心血管性休克的明显症状之前,包括在表现I期、II期或III期的循环性休克之前,可以用本发明的所述方法之一将一种或多种本发明的肽给予一个受试者。

[0207] 当给药是为了治疗时,在一种休克症状发作时或发作后提供一种或多种本发明的肽。一种或多种本发明的肽的治疗性给药可以进一步起到减弱任何症状或者预防另外的症状出现的作用。当给药是为了预防休克时(“预防性给药”),在任何可见的或可察觉的症状之前提供一种或多种本发明的肽。一种或多种本发明肽的预防性给药起到减弱随后出现的症状或者完全预防症状出现的作用。一种或多种本发明的肽的给予途径包括但不限于局部、经皮、鼻内、肺部、阴道、直肠、口服、皮下、静脉内、动脉内、肌内、骨内、腹膜内、硬脑膜外和鞘内。

[0208] 4.4用于预防性治疗的给药方法和用途。

[0209] 本发明还涉及通过在第一症状发作之前立即将治疗有效量的一种或多种本发明的肽给予受试者,从而预防所不希望的细胞因子表达的方法。如在此所使用的,当其涉及休克时,术语“预防”表明将一种本发明的物质给予一个受试者,以阻止可察觉地出现一种或多种休克症状或者减弱一种或多种休克症状的影响。术语“预防”也涵盖例如用一种“细胞因子风暴”阻止或抑制过度或者所不希望的细胞因子表达。因此,可以通过使用本发明的物质预防所不希望的细胞因子表达或者出现休克而“预先处理”一个受试者,例如一个在一种外科手术情况下的受试者。当其涉及休克时,短语“预防进展(*preventing the progression*)”用于表示设计为阻止一位已经表现出一种或多种休克症状的患者中可察觉地出现一种或多种另外的休克症状的一个过程,并且也用于表示阻止受试者中已经存在的休克症状恶化。包含在本发明的预防方法中的休克症状包括但不限于在此强调的这些休克症状,例如心动过速、呼吸浅或不稳定及死亡。可以基于一个受试者周围的具体情况确认一个具有休克风险的受试者。相似地,一位患有一种细菌或病毒感染或者表现出发烧或低血压的患者也可以具有细胞因子过度表达、休克或者一种炎性疾病或病症的风险。

[0210] 在本发明的另外的实施方案中,所述方法用于预防心源性休克、低血容量性休克和血管扩张性休克,每种休克可以处于任何上述三个休克期。在本发明的一个具体的实施方案中,这些方法用于预防心源性休克。在本发明的另一个具体的实施方案中,这些方法用于预防血管扩张性休克。在本发明的另一个更具体的实施方案中,这些方法用于预防败血症或菌血症引起的休克。在一个甚至更具体的实施方案中,这些方法用于预防I、II或III期休克中的感染性休克或菌血性休克。在又另一个实施方案中,本发明的这些方法用于预防低血容量性休克。

[0211] 类似于在此所述的治疗休克的方法,本发明的预防休克方法的一个实施方案包括同时给予另一种物质和一种或多种本发明的肽或其一种衍生物。本发明的范围不限于可以与一种或多种本发明的肽同时给予以预防休克的物质的鉴定。例如,一种或多种本发明的肽可以与雄烯三醇、雄烯二醇或其衍生物、各种加压素激动剂或者其他药物活性物质同时给予,从而预防休克,所述其他药物活性物质如儿茶酚胺或其他 $\alpha$ 肾上腺素能激动剂、 $\alpha_2$ 肾上腺素能激动剂、 $\beta$ 肾上腺素能激动剂或 $\beta_2$ 肾上腺素能激动剂,包括但不限于肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、异丙肾上腺素、加压素和多巴酚丁胺。

[0212] 可替代地,一种或多种本发明的肽可以与能够预防或消除一个受试者中的症状的流体或其他物质同时给予,该受试者具有患低血容量性休克、血管扩张性休克或心源性休克的风险。可以与一种或多种本发明的肽同时给予的流体类型应该对于具体受试者的周围情况是特异的,该受试者具有患休克的风险。例如,可以与一种或多种本发明的肽同时给予的流体包括但不限于盐溶液—例如氯化钠和碳酸氢钠—以及全血、人造血液代用品、血浆、血清、血清白蛋白和胶体溶液。胶体溶液包括但不限于含有羟乙基淀粉、白蛋白或血浆的溶液。在本发明的一个具体的实施方案中,在受试者中的流体包括盐溶液、胶体溶液、全血、人造血液代用品、血浆或血清中的一种或多种与一种或多种本发明的肽或其一种衍生物同时给予,所述受试者具有患一种低血容量性休克如失血性休克的风险。

[0213] 4.5用于炎症相关应用、疾病、适应症、病症和综合征的给药方法和用途。

[0214] 在又另一个方面,本发明包括在给予一种或多种本发明的肽之前和之后,任选地包括监测受试者的炎症、炎性疾病或炎性病症的体征或症状的方法。因此,在诊断患有一种可能导致一种炎症应答的病症、疾病或综合征之后,但是在表现出炎症、炎性疾病或炎性病症的明显症状之前,可以用本发明的所述方法之一将一种或多种本发明的肽给予一个受试者。在此所述的治疗或预防炎症、炎性疾病或炎性病症的方法包括将治疗有效量的一种或多种本发明的肽给予一个受试者。如在此所使用的,术语“给予(administer)”和“给予(administering)”用于表示将至少一种化合物引入到一个受试者中。当给药是为了治疗时,在炎症、炎性疾病或炎性病症的一种体征或症状发作时或发作后提供该物质。这种物质的治疗性给药起到减弱任何症状或者预防另外的症状出现的作用。当给药是为了预防或限制炎症、炎性疾病或一种炎性病症的预防性给药时,在任何可见的或可察觉的症状之前提供一种包含一种或多种本发明肽的药物组合物。一种或多种本发明的肽的预防性给药起到减弱随后出现的症状或者完全预防症状出现的作用。一种或多种本发明的肽的给予途径包括但不限于局部、经皮、鼻内、肺部、阴道、直肠、口服、皮下、静脉内、动脉内、肌内、骨内、腹膜内、硬脑膜外和鞘内。

[0215] 4.6用于眼部疾病、适应症、病症和综合征的给药方法和用途。

[0216] 对于眼部应用,一方面,将一种或多种本发明的肽配制成一种眼科剂型,并以滴眼剂、眼药水的形式或用其他眼部递送系统给药。也可以采用乳剂、软膏剂、凝胶剂、眼用嵌入剂、可生物降解的眼用嵌入剂、脂质体、微粒、纳米粒、纳米球或离子配对配制品,其在一些情况下可以导致一种本发明的肽的眼部停留时间增加。在一个实施方案中,所述眼科配制品是一种溶液,该溶液包含大约0.000001%与大约5%(w/v)之间的一种本发明的肽或其一种盐,可替代地大约0.000001%与大约0.2%(w/v)之间的一种本发明的肽或其一种盐,或者可替代地大约0.00001%与大约0.2%(w/v)之间的一种本发明的肽或其一种盐。

[0217] 5.0生产方法。

[0218] 通常,本发明的所述肽可以通过固相合成方法合成,并根据本领域已知的方法纯化。任何熟知的利用各种树脂和试剂的程序可以用于制备本发明的这些肽。

[0219] 本发明的环肽可以容易地通过在氨基酸之间形成一个肽键的已知常规程序而合成。这些常规程序包括例如使得具有其羧基基团及其他反应性基团被保护的一个氨基酸或其残基的游离 $\alpha$ 氨基基团与具有其氨基基团或其他反应性基团被保护的另一个氨基酸或其残基的游离初级羧基基团之间缩合的任何溶液相程序。在一个优选的常规程序中,本发明

的所述环肽可以通过固相合成方法合成并根据本领域已知的方法纯化。任何熟知的利用各种树脂和试剂的程序均可用于制备本发明的所述肽。

[0220] 合成所述环肽的过程可以通过如下程序进行,其中将在所希望的序列中的每个氨基酸每次一个相继加入到另一个氨基酸或其残基中,或者首先常规合成具有所希望的氨基酸序列的肽片段,然后缩合以提供所希望的肽。然后环化所得的肽以产生一种本发明的环肽。

[0221] 固相肽合成方法为本领域所熟知和实践。在这些方法中,本发明的肽合成可以根据固相方法的一般原理,顺序地将所希望的氨基酸残基每次一个掺入增长的肽链中而进行。这些方法在许多参考文献中披露,包括Merrifield,R.B.的“固相合成(诺贝尔演讲)(Solid phase synthesis(Nobel lecture))”(德国应用化学(Angew Chem)24:799-810(1985))和Barany 等人的“肽、分析、合成和生物学(The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology)”卷2(Gross,E.and Meienhofer,J.,Eds.,学术出版社(AcademicPress)1-284(1980))。

[0222] 在肽的化学合成中,将各氨基酸残基的反应性侧链基团用适合的保护基团保护,这样防止在这个位点发生化学反应,直到该保护基团被除去。同样常见的是保护整体上在羧基团反应的一个氨基酸残基或片段的α氨基基团,随后选择性除去该α氨基保护基团以使得在该位点发生一个后续反应。特异性保护基团已经加以披露并在固相合成方法及溶液相合成方法中是已知的。

[0223] α氨基基团可以用一个适合的保护基团保护,包括一个氨基甲酸酯型保护基团,如苄氧羰基(Z)和取代的苄氧羰基,如对氯苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、对溴苄氧羰基、对二苯基异丙氧羰基、9-芴基甲氧羰基(Fmoc)和对甲氧苄氧羰基(Moz);以及脂肪族氨基甲酸酯型保护基团,如叔丁氧羰基(Boc)、二异丙基甲氧羰基、异丙氧羰基和烯丙氧羰基(Alloc)。Fmoc用于α氨基保护是优选的。

[0224] 脯基基团可以用一个适合的保护基团保护,如硝基、对甲苯磺酰基(Tos)、Z、五甲基色烷磺酰基(Pmc)、金刚烷氧羰基、五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基(Pbf)和Boc。

[0225] Pbf和Pmc对于Arg是优选的保护基团。

[0226] 在此所述的本发明的肽是使用固相合成方法制备的,如借助于Symphony Multiplex Peptide Synthesizer(Rainin Instrument Company)自动化肽合成仪,使用厂商提供的程序模块及遵循生产说明书中阐述的方案进行。

[0227] 固相合成通过将一个保护的α氨基酸与一种适合的树脂偶联而从肽的C末端开始。这种起始材料是通过将一个α氨基保护的氨基酸通过一个酰胺键附着于一种Sieber酰胺树脂(9-Fmoc-aminoxanthen-3-基氧基-Merrifield树脂)或者Rink酰胺树脂(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨甲基)苯氧基树脂)制备、通过一个酯键附着于一种对苄氧基苄醇(Wang)树脂、一种2-氯三苯甲基氯树脂或者一种肟树脂上而制备的,或者通过本领域熟知的其他方式进行制备。所述树脂通过必需的重复循环顺序加入氨基酸。在碱性条件下除去所述α氨基Fmoc保护基团。为此可以使用在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的哌啶、哌嗪、二乙胺或者吗啉(20-40%v/v)。

[0228] 在除去所述α氨基保护基团之后,将随后保护的氨基酸以希望的顺序逐步偶联以获得一种中间的、被保护的肽-树脂。在所述肽的固相合成中用于偶联所述氨基酸的活化试

剂为本领域所熟知。在肽合成之后,如果希望的话,可以使用本领域熟知的方法将正交保护的侧链保护基团除去以使该肽进一步衍生化。

[0229] 典型地,可酌情使用正交保护基团。例如,本发明的这些肽含有多个具有一个含氨基基团侧链的氨基酸。一方面,采用一种烯丙基-烯丙氧羰基(Allyl-Alloc)保护方案,其中氨基酸通过它们的侧链形成一个内酰胺桥,在不同反应条件下可切割的正交保护基团用于其他具有含氨基基团侧链的氨基酸。因此,例如,Fmoc-Lys(Alloc)-OH、Fmoc-Orn(Alloc)-OH、Fmoc-Dap(Alloc)-OH、Fmoc-Dab(Alloc)-OH、Fmoc-Asp(OA11)-OH或者Fmoc-Glu(OA11)-OH氨基酸可用于通过环化作用形成一个内酰胺桥的位置,而其他具有含氨基基团侧链的氨基酸具有一个不同的正交保护基团,如具有Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Dab(Boc)-OH等。同样可以采用其他保护基团;作为举例但非限制,可以采用Mtt/OPp(4-甲基三苯甲基/2-苯基异丙基),其侧链通过环化作用形成一个内酰胺桥,正交保护基团用于其他用适合切割Mtt/OPp的条件不可切割的位置。

[0230] 在肽中的反应性基团可以在固相合成期间或从树脂中除去之后选择性地修饰。例如,可以在树脂上对肽进行修饰以获得N末端修饰,如乙酰化,或者可以使用一种切割试剂从树脂上除去,然后进行修饰。相似地,修饰氨基酸侧链的方法是肽合成领域的技术人员熟知的。部分地通过在肽中所希望的特征而确定在肽上存在的反应性基团进行修饰的选择。

[0231] 在本发明的这些肽中,在一个实施方案中,通过引入一个N-乙酰基基团修饰该N末端基团。一方面,采用一种方法,其中在除去在N末端的保护基团之后,在一种有机碱如吡啶存在的情况下,该树脂结合的肽在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中与乙酸酐反应。其他N末端乙酰化方法是本领域已知的,包括溶液相乙酰化,并且可被采用。

[0232] 在一个实施方案中,可以在从肽树脂切割之前使肽环化。为了通过反应性侧链部分的环化,将所希望的侧链去保护,将该肽悬浮于一种适合的溶剂中,并加入一种环状偶联剂。适合的溶剂包括例如DMF、二氯甲烷(DCM)或1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)。适合的环状偶联试剂包括例如2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、苯并三唑-1-基-氧-三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐(BOP)、苯并三唑-1-基-氧-三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐(PyBOP)、2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TATU)、2-(2-氧-1(2H)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐(TPTU)或者N,N'-二环己基碳二亚胺/1-羟基苯并三唑(DCCI/HOBt)。偶联是通过使用一种适合的碱常规起始的,所述碱如N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、对称-三甲基吡啶或N-甲基吗啉(NMM)。

[0233] 对于具有一个非内酰胺环状桥的肽,如含有该桥的肽:

[0234]  $-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_z-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_y-$ ,

[0235] 其中x、y和z各自独立地是1至5,可以利用固相合成生产所述肽,对于将要环化的位置,所述固相合成采用一个侧链保护的二胺氨基酸。

[0236] 这些位置上特别优选的是二氨基吡啶(Dap)、二氨基联苯胺(Dab)或Lys,优选具有一个胺保护基团如Alloc、Mtt、Mmt(甲氧基三苯甲基)、Dde(1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)乙基)、ivDde(1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己-1-亚基)-3-甲基丁基)或者任何其他正交可切割的保护基团。典型地,首先除去一个侧链保护基团,如用二氯甲烷中的2%三氟乙酸(TFA)除去Mtt。在清洗树脂之后,例如用一种环酐的0.5M溶液如二氯甲烷/吡啶1:

1中的琥珀酸酐或戊二酸酐将得到的树脂结合的未保护胺乙酰化。在另外的清洗步骤之后，分割第二个二胺氨基酸的正交可切割的保护基团，例如用二氯甲烷中的四(三苯基膦)钯(0)和苯基硅烷除去Alloc。在用二氯甲烷和DMF清洗之后，用标准偶联试剂如TBTU和一种碱使结合树脂的肽环化。可替代地，一个ivDde保护的树脂结合的二胺氨基酸可以用一种在DMF中的5%肼溶液脱保护，并且在用DMF清洗后，得到的结合树脂的胺可以用一种环酐乙酰化或者可以用一种结合树脂的羧酸环化。

[0237] 然后，可以使用任何适合的试剂，如DCM中的乙胺或者不同药剂如三氟乙酸(TFA)、三异丙基硅烷(TIS)、二甲氧基苯(DMB)、水等的组合从固相分割这些环化的肽。将得到的粗肽干燥，并且使用任何适合的试剂如在水存在下的TFA、TIS、2-巯基乙烷(MD)和/或1,2-乙二硫醇(EDT)分割剩余的氨基酸侧链保护基团(如果有)。通过加入冷醚沉淀最终产物，并通过过滤收集。最终纯化是通过使用一种适合的柱子如一种C<sub>18</sub>柱通过反相高效液相色谱(RP-HPLC)纯化，也可以采用其他分离或纯化方法，如基于肽的大小或电荷的方法。一旦纯化之后，可以通过任何方法鉴定肽，如高效液相色谱(HPLC)、氨基酸分析、质谱法等方法。

[0238] 对于具有一个C末端取代的酰胺衍生物或N-烷基基团的本发明的肽，可以通过固相合成继续进行合成，所述固相合成通过将一个保护的 $\alpha$ 氨基酸和一种适合的树脂偶联而从该肽的C末端开始。本领域中已经描述了这样的在固相上制备取代的酰胺衍生物的方法。参见，例如Barn,D.R.等人的“利用氯化铝辅助的切割在结合树脂的酯上合成酰胺阵列(Synthesis of an array of amides by aluminum chloride assisted cleavage on resin bound esters)”(四面体通讯(Tetrahedron Letters),37:3213-3216(1996))；DeGrado,W.F和Kaiser E.T.的“在一个结合聚合物的肟上固相合成保护的肽：制备包含一种细胞毒性26-肽类似物序列的片段(Solid-phase synthesis of protected peptides on a polymer bound oxime:Preparation of segments comprising the sequences of a cytotoxic 26-peptide analogue)”(有机化学期刊(J.Org.Chem.),47:3258-3261(1982))。这种起始材料可以通过熟知的方式将一个 $\alpha$ 氨基保护的氨基酸通过一个酯键附着于一种对苄氧基苄基醇(Wang)树脂或者一种肟树脂。用所希望的氨基酸序列使肽链增长，环化该肽，并且用一种适当的胺(例如甲胺、二甲胺、乙胺等)溶液处理所述肽-树脂。采用一种对苄氧基苄基醇(Wang)树脂的肽可以用DCM中的氯化铝从树脂分裂，并且采用一种肟树脂的肽可以用DCM分裂。用一个C末端取代的酰胺制备一种肽的另一个方法是将一个烷基胺用还原胺化反应(reductive amination)附着于一种甲酰树脂上，如4-(4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)丁酰基-AM树脂(FMPB AM树脂)，然后利用固相合成的一般原理顺序掺入所希望的氨基酸残基。

[0239] 虽然已经参考固相Fmoc化学初步描述了合成，但是需要了解的是，可以采用其他化学和合成方法制造本发明的环肽，作为举例而非限制，采用Boc化学、溶液化学及其他化学和合成方法的方法。

[0240] 6.0配制品。

[0241] 取决于所希望的给药途径，一种包含一种或多种本发明环肽的组合物的配制品可以变化。因此，该配制品可适合于皮下注射或者静脉注射、局部应用、眼部应用、鼻用喷雾应用、吸入应用、其他经皮应用等。

[0242] 6.1本发明的环肽的盐形式

[0243] 本发明的这些环肽可以处于任何药学上可接受的盐形式。术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的非毒性碱或酸制备的盐，所述碱或酸包括无机或有机碱及无机或有机酸。衍生自无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌等盐。特别优选的是铵、钙、镁、钾和钠盐。衍生自药学上可接受的有机非毒性碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺，取代的胺包括天然发生的取代的胺、环状胺，及碱性离子交换树脂如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄乙烯二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺(glucamine)、葡萄糖胺(glucosamine)、组氨酸、哈胺(hydramine)、异丙胺、赖氨酸、葡甲胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等的盐。

[0244] 当本发明的所述环肽是碱性时，可以从药学上可接受的非毒性酸制备酸加成盐，所述酸包括无机和有机酸。这些酸包括乙酸、苯磺酸、安息香酸、樟脑磺酸、羧酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、丙二酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、丙酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸等。本发明的这些肽的酸加成盐是在在一种适合的溶剂中由肽和过量的酸形成，所述酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸或甲磺酸。特别有用的是乙酸盐、醋酸铵和三氟乙酸盐形式。当本发明的肽包含一个酸性部分时，适合的药学上可接受的盐可包括碱金属盐，如钠或钾盐，或者碱土金属盐，如钙或镁盐。

[0245] 6.2药物组合物。

[0246] 本发明提供了一种药物组合物，包含一种本发明的环肽和一种药学上可接受的载体。所述载体可以是一种液体配方，优选是一种缓冲的、等渗的水溶液。

[0247] 药学上可接受的载体也包括赋形剂，如稀释剂、载体等，及添加剂，如稳定剂、防腐剂、增溶剂、缓冲液等，如后文描述。

[0248] 本发明的这些环肽组合物可以配制或混合成包含至少一种本发明的环肽连同一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物，药学上可接受的载体包括赋形剂，如稀释剂、载体等，及添加剂，如稳定剂、防腐剂、增溶剂、缓冲剂等，正如所希望的。配制用赋形剂可包括聚乙烯吡咯烷酮、明胶、羟基纤维素、阿拉伯树胶、聚乙二醇、mannitol、氯化钠和柠檬酸钠。对于注射或其他液体给予配制品，优选含有至少一种或多种缓冲组分的水，也可以采用稳定剂、防腐剂和增溶剂。对于固体给药配制品，可以采用各种增稠剂、填充剂、膨胀剂和载体添加剂中的任一种，如淀粉、糖、脂肪酸等。对于局部给药配制品，可以采用各种霜剂、软膏剂、凝胶剂、洗剂等中的任一种。对于大多数药物配制品，非活性成分将构成制剂的较大部分(按重量或体积计)。对于药物配制品，还可以考虑的是，可以采用各种定量释放(measured-release)、缓释或持续释放配制品和添加剂的任一种，由此剂量可以配制为在一定时间内有效递送一种本发明的肽。

[0249] 通常，给予一位患者的本发明的环肽的实际量可以根据给予方式、所使用的配制品、所希望的反应而在相当宽的范围内变化。

[0250] 在实践应用中，根据常规的药物配制技术可以将本发明的这些环肽作为活性成分与一种药物载体组合成为一种混合物。所述载体根据所希望的给药方式而可以采用各种形式，所希望的给药方式例如口服、肠胃外(包括静脉内)、尿道、阴道、鼻、口腔、舌下等方式。在制备口服剂型组合物中，可以采用任何常用的药学介质，例如在口服液体制剂如悬浮液、

酏剂和溶液的情况下可以采用水、二醇、油、醇、香料、防腐剂、着色剂等；或者在口服固体制剂如粉末、硬和软胶囊及片剂的情况下可以采用载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

[0251] 由于片剂和胶囊易于服用，因此它们代表一种优选的口服剂量单位形式。如果希望，片剂可以通过标准水或非水技术包被。这种治疗有效的组合物中的活性肽的量可以获得一个有效剂量。在另一优选的剂量单位形式中，可以采用舌下含服剂型，如含片(sheet)、圆片(wafer)、片剂(tablet)等。

[0252] 所述片剂、丸剂、胶囊等也可以含有一种粘合剂如黄芪胶、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂如磷酸二钙；一种崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉或海藻酸；一种润滑剂如硬脂酸镁；及一种甜味剂如蔗糖、乳糖或糖精。当一种剂量单位形式是胶囊时，除了上述类型材料之外它可以含有一种液体载体如脂肪油。

[0253] 各种其他材料可以用作包衣或者修饰剂量单位的物理形式。例如，片剂可以用紫胶、糖或者这两者包被。除了活性成分之外，一种糖浆或酏剂还可以含有蔗糖作为一种甜味剂、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯作为防腐剂、一种染料及一种香料如樱桃或柑橘香料。

[0254] 环肽也可经肠道外给予。可以在水中与一种表面活性剂如羟基-丙基纤维素适当混合而制备这些活性肽的溶液或悬浮液。也可以在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备分散体。这些制剂可任选地含有一种防腐剂以防止微生物生长。

[0255] 适合于可注射使用的药物剂型包括无菌水溶液或者分散体及用于即时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下，所述剂型必须是无菌的，并且必须是可以通过注射器给药的流体。所述剂型在制造和贮存条件下必须是稳定的，并且必须加以保护以免于微生物如细菌和真菌的污染。所述载体可以是一种含有例如水、乙醇、一种多元醇例如甘油、丙二醇或液体聚乙二醇、其适合的混合物及植物油的溶剂或分散介质。

[0256] 本发明的所述环肽可以通过鼻腔给药而治疗性应用。“鼻腔给药”表示任何形式的经鼻内给予本发明的任何环肽。这些肽可以在一种水溶液中，如一种包括盐水、柠檬酸盐或其他常用赋形剂或防腐剂的溶液。这些肽也可以是一种干燥或粉末配制品形式。

[0257] 本发明的所述环肽可以与各种增加药物包括肽药物的有效鼻部吸收的物质一起配制。这些物质应当增加鼻部吸收，而对粘膜没有不能接受的损害。其中，美国其中，专利号5,693,608、5,977,070和5,908,825教导了许多可以采用的药物组合物，包括吸收增强剂，前述每个专利的教导及其中引用的所有参考文献和专利通过引用进行结合。

[0258] 如果于一种水溶液中，可以通过盐水、乙酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐或其他缓冲剂将所述环肽适当缓冲，所述缓冲剂可以是任何生理学可接受的pH，通常是大约pH4至大约pH7。也可采用缓冲剂组合，如磷酸盐缓冲盐水、一种盐水和乙酸盐缓冲液等。在盐水情况下，可以采用一种0.9%盐水溶液。在乙酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐等情况下，可以采用一种50mM溶液。除了缓冲剂之外，可以采用一种适合的防腐剂以防止或限制细菌和其他微生物生长。可以采用的一种这样的防腐剂是0.05%苯扎氯铵。

[0259] 在另一个替代的实施方案中，本发明的环肽可以直接给予进入肺部。肺内给药可以通过一种定量吸入气雾剂进行，所述定量吸入气雾剂是允许在吸入期间由一位患者操纵的自给计量本发明的肽的一种装置。在这个实施方案的一方面，该环肽可以是一种干燥和

颗粒形式,例如在大约 $0.5\mu\text{m}$ 与 $6.0\mu\text{m}$ 之间的颗粒,由此这样颗粒具有足够的质量留在肺表面上不被呼出,但也足够小由此在到达肺之前不沉积在呼吸道表面上。可以使用各种不同技术中的任一种产生干燥粉末微粒,包括但不限于微研磨(micro-milling)、喷雾干燥及速冻气雾剂随后冻干。对于微粒而言,这些肽可以沉积在深部肺中,由此快速和有效地吸收到血液中。此外,由于这种方法不需要穿透促进剂,正如有时在经皮、鼻或口腔粘膜递送的情况。可以采用各种吸入器中的任一种,包括基于推进器的气雾剂、喷雾器、单次剂量干粉吸入器和多剂量干粉吸入器。目前常用的装置包括定量吸入气雾剂,用于递送药物以治疗哮喘、慢性阻塞性肺病等。优选的装置包括干粉吸入器,设计为形成颗粒大小总是小于大约 $6.0\mu\text{m}$ 的细粉雾或气雾剂。

[0260] 微粒大小,包括平均大小分布,可以通过生产方法控制。对于微研磨,研磨头的大小、转子的速度、加工时间等因素控制微粒大小。对于喷雾干燥,喷嘴的大小、流速、干燥器热度等因素控制微粒大小。对于通过速冻气雾剂随后冻干进行生产而言,喷嘴大小、流速、气雾剂溶液的浓度等因素控制微粒大小。这些及其他参数可用于控制微粒大小。

[0261] 可以通过注射一种持续释放配制品而治疗性地给予本发明的这些环肽。在一个实施方案中,一种本发明的环肽与聚乙二醇如聚乙二醇3350及任选一种或多种另外的赋形剂和防腐剂一起配制,以用于深度肌肉注射如臀肌或三角肌注射一种配制品,所述另外的赋形剂和防腐剂包括但不限于赋形剂如盐、聚山梨醇酯80、氢氧化钠或者盐酸以调节pH等。在另一个实施方案中,一种本发明的环肽与一种聚(原酸酯)及任选一种或多种另外的赋形剂一起配制,所述聚(原酸酯)可以是一种聚合物主链中具有各种不同百分比乳酸的自催化的聚(原酸酯)。在一个实施方案中,采用聚D,L乳酸共聚乙醇酸聚合物。通常,在一种持续释放注射用配制品中可以采用任何可注射的及可生物消化的聚合物,也优选粘性聚合物。可替代地,可以采用其他持续释放配制品,包括允许皮下注射的配制品,所述其他配制品可以包括纳米/微球(例如包含PLGA聚合物的组合物)、脂质体、乳剂(例如油包水型乳剂)、凝胶剂、不溶性盐或油悬浮液。取决于环肽的浓度和量、所用材料的持续释放速度及本领域技术人员已知的其他因素,所述配制品可以以每天一次、每周一次、每月一次或者其他周期基础注射。

[0262] 6.3本发明的肽的口服配制品。

[0263] 一方面,本发明的这些肽配制成用于口服递送。优选将该肽包在一种肠溶保护剂中,更优选直到片剂或胶囊已经经过胃及任选进一步经过部分小肠才释放,从而配制及生产所述肽。在本申请的上下文中,需要理解的是,术语肠溶包衣或材料是指一种会基本完好地通过胃但会在小肠中迅速崩解以释放活性药物物质的包衣或材料。可以使用的一种肠溶包衣溶液包含醋酸邻苯二甲酸纤维素,及任选其他成分如氢氧化铵、三乙酸甘油酯、乙醇、亚甲基蓝和纯净水。醋酸邻苯二甲酸纤维素是一种已经用于制药行业的肠溶包衣单独剂型如片剂和胶囊的聚合物,并且在pH少于大约5.8时不溶于水。包含醋酸邻苯二甲酸纤维素的肠溶包衣提供保护免受胃的酸性环境影响,但是在十二指肠环境(pH大约6-6.5)中开始溶解,并且等到该剂型到达回肠(pH大约7-8)时完全溶解。除了醋酸邻苯二甲酸纤维素之外,其他肠溶包衣材料是已知的,并且可以与本发明的肽一起使用,所述其他肠溶包衣材料包括但不限于羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯酞酸酯和甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物。所用的肠溶包衣促进所述剂型主要在胃外一

个位置溶解，并且可以选择，由此所述肠溶包衣在pH大约至少6.0，更优选pH大约6.0至大约8.0时溶解。在一个优选的方面，所述肠溶包衣在回肠附近溶解并分解。

[0264] 可以采用各种渗透促进剂中的任一种，以增加所述肠溶包衣溶解时在肠道摄取。在一方面，渗透促进剂增加旁细胞或跨细胞转运系统。可以通过打开细胞的紧密连接而实现旁细胞运输的增加；可以通过增加细胞膜的流动性而实现跨细胞转运的增加。这些渗透促进剂的典型非限制性实例包括钙螯合剂、胆汁盐（例如胆酸钠）和脂肪酸。本发明的这些肽可以是一种包含一种脂肪酸的肠溶包衣单独剂型，以增加旁细胞转运，所述脂肪酸例如一种肠溶胶囊中的油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、癸酸钠或共轭亚油酸。

[0265] 一方面，所述单独剂型，如一种片剂或胶囊，任选地进一步包含通常已知大小和量的常用药学粘合剂，如聚维酮、稀释剂、助流剂、填充剂如微晶纤维素、润滑剂如硬脂酸镁、崩解剂如交联羧甲基纤维素钠、防腐剂、着色剂等。在一些实施方案中，可以进一步加入作为肠蛋白酶底物的肽或多肽。

[0266] 6.4 眼科配制品。

[0267] 在一个实施方案中，可以用一种含有一种或多种本发明肽的眼科剂型治疗眼部疾病、适应症、病症和综合征，如干眼症或葡萄膜炎。该眼科剂型除了包含一种或多种本发明的肽之外，还可以包含一种或多种活性成分，例如人工泪液成分、局部皮质类固醇、非甾体类抗炎药或者钙调磷酸酶抑制剂如环孢霉素-A（Restasis®-Allergan）。在一个相关的实施方案中，一种或另外的化合物可以与一种或多种本发明的肽分开放予，例如分开放予一种眼科剂型，该眼科剂型包含一种人工泪液成分、一种局部皮质类固醇、一种非甾体类抗炎药、一种钙调磷酸酶抑制剂如环孢素-A或任何前述化合物的一种组合。

[0268] 优选地，用一种适合的缓冲剂将滴眼液保持在一个大约pH3.5至9.0，优选大约pH6.5和pH7.2的pH范围内。可以用任何已知的手段调节pH，如通过使用HCl或NaOH。缓冲剂可以包括乙酸盐、硼酸、硼酸钠、柠檬酸钾、柠檬酸、碳酸氢钠、三羟甲基氨基甲烷（TRIS）、各种混合磷酸盐缓冲剂（例如Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>和KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>的组合）及其混合物。通常，会以大约0.05%至2.5%（w/v），优选大约0.1%至1.5%的量使用缓冲剂；缓冲剂应该尽可能地接近生理离子浓度以使潜在刺激降至最低程度，但是仍然在产品的保存期限内保持药物产品pH。

[0269] 本发明中所使用的滴眼液可由纯净水制成，并且在一方面，优选由一种生理盐水溶液制成。可以采用另外的渗透压增强剂，包括离子型或非离子型渗透压增强剂或者这两者。离子型渗透压增强剂包括碱金属或碱土金属卤化物，如CaCl<sub>2</sub>、KBr、KCl、LiCl、NaI、NaBr、NaCl、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或者硼酸。非离子型渗透压增强剂包括尿素、甘油、山梨醇、甘露醇、丙二醇或者右旋糖。典型地，本发明的水溶液用渗透压调节剂调节至大约相当于一种0.9%（v/v）氯化钠溶液或者一种2.5%甘油溶液的渗透压。然而，相当于0.7%NaCl和1.5%NaCl之间的渗透压范围通常被认为是可以接受的。

[0270] 这些溶液也可以含有常规的药学上可接受的防腐剂、稳定剂、助溶剂和/或渗透促进剂以及人工泪液制剂中所含的粘弹性物质。药学上可接受的防腐剂包括季铵化合物如苯扎氯铵、苯佐氯铵等；硫柳酸的烷基汞盐如硫柳汞、硝酸苯汞、醋酸苯汞或者硼酸苯汞；过硼酸钠；亚氯酸钠；对羟基苯甲酸酯，如对羟基苯甲酸甲酯或者对羟基苯甲酸丙酯；醇类如氯丁醇、苯甲醇或者苯乙醇；胍衍生物如氯己啶或者聚六亚甲基双胍；山梨酸；硼酸；或者过氧化物形成防腐剂，或者前述两种或多种化合物的组合。可以使用药学上可接受的抗氧化剂

和螯合剂，包括各种亚硫酸盐(如焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠或者亚硫酸钠)、 $\alpha$ -生育酚、抗坏血酸、乙酰半胱氨酸、8-羟基喹啉(8-hydroxyquinolone)、安替比林、丁基羟基茴香醚或者丁基羟基甲苯、乙二胺四乙酸(EDTA)等。也可以使用助溶剂如醇等。还可以不同的物质来增强配制品稳定性，例如环糊精。

[0271] 渗透促进剂可以用于滴眼液，包括化合物如表面活性剂、某些有机溶剂如二甲基亚砜和其他亚砜、二甲基乙酰胺和吡咯烷、杂环胺的某些酰胺、二醇(如丙二醇)、碳酸丙烯酯、油酸、烷基胺和衍生物、各种阳离子、阴离子和非离子表面活性剂、两性表面活性剂等。可以采用的另外的渗透促进剂包括西吡氯铵、离子载体(ionophore)如拉沙洛西(lasalocid)、苯扎氯铵、聚山梨醇酯如聚山梨醇酯20(Tween®20)、对羟基苯甲酸酯、皂昔、各种聚氧乙烯醚化合物如Brij®35、Brij®78或者Brij®98、乙二胺四乙酸(EDTA)、胆汁盐和胆汁酸(如胆酸钠、牛磺胆酸钠、甘氨脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺胆酸、鹅去氧胆酸和熊去氧胆酸)、癸酸、氮酮、夫西地酸(fucidic acid)、环六亚甲基月桂酰胺(hexamethylene lauramide)、皂昔、环六亚甲基辛酰胺(hexamethylene octanamide)和癸甲基亚砜。也可以采用离子配对配制品来降低化合物的亲油性，从而提高角膜渗透性，所述离子配对配制品使用带电荷的赋形剂或者抗衡离子以保护/中和药物分子上的带电荷基团。在其他带电荷的离子配对剂中，这些配制品包括但不限于离子如山梨酸、硼酸和马来酸。

[0272] 可以在必要时或者在适当时采用粘度增强剂或者润滑剂。在一方面，所述粘度增强剂包括一种水溶性聚合物，如多元醇，包括聚乙烯醇、聚乙二醇或者水溶性聚合物的组合。在一方面，采用聚乙二醇300或400。水溶性聚合物的含量可以在大约0.25%与大约4.0%(w/v)之间。因此，一种滴眼液可以包含例如1%聚乙烯醇、1%聚乙二醇300或400或者这两者。可以采用其他多元醇，包括甘油(glycerol)、甘油(glycerin)、聚山梨醇酯80、丙二醇、乙二醇、聚维酮和聚乙烯吡咯烷酮。也可以采用其他润滑剂，有时也称为泪液替代品，包括纤维素衍生物如羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和甲基纤维素；右旋糖酐如右旋糖酐70；水溶性蛋白质如明胶；卡波姆如卡波姆934P、卡波姆941、卡波姆940和卡波姆974P；以及树胶如羟丙基瓜尔胶(HP-guar)、黄原胶或其组合。可以采用的其他粘度增强剂包括多糖化合物，如硫酸化或非硫酸化糖胺聚糖化合物。在一方面，所述多糖化合物是一种非硫酸化糖胺聚糖，如透明质酸或其一种药学上可接受的盐，如透明质酸钠。可以采用任何市售分子量范围的透明质酸及其盐。大约0.05%至大约0.4%(w/v)的透明质酸或其一种盐可以用于一种滴眼液。另一方面，所述多糖化合物是一种非硫酸化糖胺聚糖如右旋糖酐。在又另一方面，该多糖是一种硫酸化糖胺聚糖如硫酸软骨素。

[0273] 半固体配制品可以用于眼科递送，以提高药物分子的角膜停留时间。可以使用软膏剂，其包含聚乙二醇、羊毛脂醇、地蜡(ozokerite)、地蜡(ceresin)、微晶蜡、表面活性剂、防腐剂、脱水山梨醇单月桂酸酯、白矿脂和轻质液状石蜡(矿物油)或者其他矿脂状基料。可以使用水或非水悬浮液。对于亲水性肽，可以使用利用药学上可接受的盐或者矿脂的悬浮液。悬浮液可以包含微球或者微颗粒、纳米颗粒、粘膜粘附粒子、增粘剂、表面活性剂和其他物质。粘膜粘附化合物包括合成聚合物，如聚丙烯酸和聚卡波菲；生物聚合物如透明质酸或者羧甲基纤维素钠(CMC)；聚阴离子聚合物如聚丙烯酸(PAA)；聚丙烯酸如Carbopol®

934P、聚卡波菲以及具有Pluronic®聚氧烯醚的CMC或PAA；或者聚阳离子聚合物如壳聚糖。也可以采用乳剂(水包油或者油包水)，包括微乳剂，所述乳剂由药学上可接受的油以及增粘剂、防腐剂、助溶剂、表面活性剂和其他物质中的一种或多种组成。药学上可接受的油包括矿物油和有机油，包括包含中链或长链饱和或不饱和脂肪酸或其酯的油。因此，药学上可接受的油包括任何范围的中链甘油三酯，以及油如杏仁油、蓖麻油、棉花籽油、甘油(glycerin, glycerol)、花生油、矿物油、聚乙二醇、罂粟籽油、丙二醇、红花油、芝麻油、大豆油、橄榄油和植物油。也可以采用一种表面活性剂如一种聚氧乙烯烷基醚、聚氧蓖麻油(polyoxyl castor oil)、泰洛沙泊、烷基芳基醚磺酸盐、卵磷脂、脱水山梨糖醇酯、单硬脂酸甘油酯、十六醇、辛苯醇醚-9、壬苯醇醚-9、聚氧乙烯硬脂酸盐、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯如聚山梨醇酯20、60和80等。也可以采用水凝胶，其往往由聚合物如聚乙烯醇(PVA)、聚丙烯酰胺、泊洛沙姆、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、卡波姆、聚甲基乙烯基醚马来酸酐和羟丙基乙基纤维素组成。可以使用含有可膨胀、不溶于水的聚合物的水凝胶(hydrogel)，所述水凝胶含有聚合物如聚(丙烯酸)、聚(丙烯酸类)、聚(丙烯酰胺)和乙烯马来酸酐，以及化学或热处理的明胶。也可以使用眼用嵌入剂、脂质体、discome、类脂质体(niosome)、树状高分子(dendrimer)、纳米悬浮液、纳米颗粒和微颗粒，以控制释放药物。脂质体和其他控释物质可以带正电荷，以通过与带负电荷的角膜表面的离子相互作用而提高停留时间。纳米颗粒可以由可生物降解的聚合物如聚乳酸(PLA)、聚腈基丙烯酸酯、聚(D,L-丙交酯)以及天然聚合物如壳聚糖、明胶、海藻酸钠、白蛋白等组成。

[0274] 6.5配制品的给予途径。

[0275] 如果通过注射给予一种包含一种或多种本发明的肽的配制品，所述注射可以是静脉内、皮下、肌内、腹膜内或本领域已知的其他方式注射。可以通过本领域已知的任何方式配制本发明的肽，包括但不限于配制为片剂、胶囊、囊片(caplet)、悬浮液、粉末、冻干制剂、栓剂、滴眼剂、皮肤贴片、口腔溶解配制品、喷雾剂、气雾剂等，并可以与缓冲剂、粘合剂、赋形剂、稳定剂、抗氧化剂及本领域已知的其他物质混和及配制。通常，可以采用将本发明的这些肽经细胞表皮层导入的任何给药途径。因此给药方式可包括通过粘膜、口腔含服给药、口服、经皮给药、吸入给药、鼻部给药、经尿道给药、经阴道给药等方式给予。

[0276] 6.6治疗有效量。

[0277] 通常，给予一位患者的本发明环肽的实际量根据给药方式、所使用的配制品及所希望的反应而在相当宽的范围内变化。用于治疗的剂量是通过前述方式及本领域已知的任何其他方式给予足以带来所希望的疗效的量。因此治疗有效量包括足以治疗性减轻一位患者性功能障碍或者防止或延缓性功能障碍发生或复发的一种本发明的肽或药物组合物的量。

[0278] 通常，本发明的这些环肽是高度活性的。例如，取决于所选择的特定肽、所希望的治疗反应、给药途径、配制品及本领域技术人员已知的其他因素，可以给予大约0.1、0.5、1、5、50、100、500、1000或5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重的所述环肽。

[0279] 7.0本发明的肽。

[0280] 在一方面，本发明提供了一种环肽，其包括环状部分中衍生自His-Phe-Arg的一个核心序列，但是不包括环状部分中的Trp，其中Trp或其一种衍生物或模拟物(定义为一个具有一个侧链的氨基酸残基，包括但不限于Na11或者Na12，该侧链包括至少一个芳基或杂芳

基)是在C末端侧上立即在环状部分外的氨基酸残基。因此该序列衍生自His-Phe-Arg-Xaa<sup>6</sup>-Trp,其中Xaa<sup>6</sup>是一个氨基酸,其中其侧链形成一个具有另一个氨基酸的侧链或者所述肽的N末端基团的环状桥。

[0281] 衍生自His-Phe-Arg-Xaa<sup>6</sup>-Trp的核心序列可以包括许多取代。His位置可以是His,或者可以是一个取代的或未被取代的Pro或者一个具有一个侧链的氨基酸,所述侧链包括至少一个伯胺、仲胺、烷基、环烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基、醇、醚、硫化物、砜、硫氧化物、羰基(carbomyl)或者羧基。取代的Pro包括但不限于氨基酸如Hyp、Hyp(Bz1)、Pro(4R-Bz1)或者Pro(4R-NH<sub>2</sub>)。Phe位置可以是Phe,但是更典型地是取代的或未被取代的D-Phe、D-Na11、D-Na12或者一个具有一个包括吡啶基的侧链的氨基酸。Arg位置可以是Arg、Lys、Orn、Dab或Dap,或者一个取代的或未被取代的Pro,或者Cit,或者可以是一个具有一个侧链的氨基酸,所述侧链包括至少一个伯胺、仲胺、胍、尿素、烷基、环烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基或醚。Xaa<sup>6</sup>可以是一个具有一个包括伯胺的侧链的氨基酸,如Lys、Orn、Dab、Dap,或者一个具有一个羧基基团的氨基酸,如Asp、Glu或hGlu,或者一个具有一个二硫化物基团的氨基酸,如Cys或Pen,所有都取决于该环状桥的性质。Trp位置可以是一个具有一个侧链的氨基酸,如Trp、Na11或Na12,所述侧链包括至少一个取代的或未被取代的芳基或杂芳基。

[0282] 因此本发明提供了一种式(VII)的环肽:

[0283] Z-Xaa<sup>1</sup>-Xaa<sup>2</sup>-Xaa<sup>3</sup>-Xaa<sup>4</sup>-Xaa<sup>5</sup>-Xaa<sup>6</sup>-Xaa<sup>7</sup>-Y(VII)

[0284] 或其一种药学上可接受的盐,其中:

[0285] Z是H或一个N末端基团;

[0286] 任选存在Xaa<sup>1</sup>,如果存在,它是一至三个L-或D-异构体氨基酸残基;

[0287] Xaa<sup>2</sup>和Xaa<sup>6</sup>是L-或D-异构体氨基酸,其中其侧链包括一个环状桥;

[0288] Xaa<sup>3</sup>是L-或D-Pro,任选地用羟基、卤素、磺酰胺、烷基、-O-烷基、芳基、烷基-芳基、烷基-O-芳基、烷基-O-烷基-芳基或者-O-芳基取代,或者Xaa<sup>3</sup>是一个具有一个侧链的氨基酸的L-或D-异构体,所述侧链包括至少一个伯胺、仲胺、烷基、环烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基、醚、硫化物或羧基。

[0289] Xaa<sup>4</sup>是一个具有一个侧链的L-或D-异构体氨基酸,所述侧链包括苯基、萘基或吡啶基,任选地用一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基卤、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基硫、芳基、芳氧基、硝基、腈、磺酰胺、氨基、单取代的氨基、双取代的氨基、羟基、羧基和烷氧基-羰基。

[0290] Xaa<sup>5</sup>是L-或D-Pro或者Xaa<sup>5</sup>是一个具有一个侧链的L-或D-异构体氨基酸,所述侧链包括至少一个伯胺、仲胺、胍、尿素、烷基、环烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基或者醚。

[0291] 任选存在Xaa<sup>7</sup>,如果存在,它是一至三个L-或D-异构体氨基酸残基;以及

[0292] Y是一个C末端基团。

[0293] 在一方面,Xaa<sup>4</sup>可以是D-Phe,任选地用一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基卤、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基硫、芳基、芳氧基、硝基、腈、磺酰胺、氨基、单取代的氨基、双取代的氨基、羟基、羧基和烷氧基-羰基。

[0294] 在另一方面,Xaa<sup>2</sup>和Xaa<sup>6</sup>中的一个可以是Asp、hGlu或Glu的一个L-或D-异构体,并且Xaa<sup>2</sup>和Xaa<sup>6</sup>中的另一个是Lys、Orn、Dab或Dap的一个L-或D-异构体。在另一方面,Xaa<sup>2</sup>和Xaa<sup>6</sup>中的每一个可以是Cys、D-Cys、Pen或者D-Pen。

[0295] 在另一方面,Xaa<sup>1</sup>可以一个具有一个侧链的氨基酸,所述侧链包括一个直链或支链烷基、环烷基、环杂烷基、芳基或者杂芳基。

[0296] 在另一方面,Xaa<sup>7</sup>可以是一个具有一个包括至少一个芳基或杂芳基的侧链的氨基酸,任选地用一个或多个环取代基取代,其中当存在一个或多个取代基时,所述取代基相同或不同并且独立地是羟基、卤素、磺酰胺、烷基、-O-烷基、芳基或者-O-芳基。

[0297] 在另一方面,所述N末端基团可以是一个C<sub>1</sub>至C<sub>17</sub>酰基基团,其中C<sub>1</sub>至C<sub>17</sub>包括一个直链或支链烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基或者烷基芳基,一个直链或支链C<sub>1</sub>至C<sub>17</sub>烷基、芳基、杂芳基、烯烃、烯基或者芳烷基链,或者一个N-酰化直链或支链C<sub>1</sub>至C<sub>17</sub>烷基、芳基、杂芳基、烯烃、烯基或者芳烷基链。

[0298] 另一方面,Y可以是一个羟基,一个酰胺,或者一个用一个或两个直链或支链C<sub>1</sub>至C<sub>17</sub>烷基、环烷基、芳基、烷基环烷基、芳烷基、杂芳基、烯烃、烯基或者芳烷基链取代的酰胺。

[0299] 因此本发明一方面提供了一种如上定义的式(VII)的环肽,但是其中

[0300] Xaa<sup>4</sup>是D-Phe,任选地用一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基卤、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基硫、芳基、芳氧基、硝基、腈、磺酰胺、氨基、单取代的氨基、双取代的氨基、羟基、羧基和烷氧基-羰基。

[0301] Xaa<sup>5</sup>是Arg、Lys、Orn、Dab或者Dap的一个L-或D-异构体;以及

[0302] Xaa<sup>7</sup>是Trp、Na11或者Na12的一个L-或D-异构体。

[0303] 在上述内容中,一方面,Xaa<sup>3</sup>可以是His的一个L-或D-异构体,在另一方面,Z可以是一个C<sub>1</sub>至C<sub>17</sub>酰基基团且Xaa<sup>1</sup>可以是Nle的一个L-或D-异构体。

[0304] 在上述内容中,在式(I)中,取代的Pro可以是例如Hyp、Hyp(Bz1)、Pro(4-Bz1)和Pro(4-NH<sub>2</sub>)。

[0305] 包含在式(I)至(VII)中的所述肽含有一种或多种非对称元素,如立体中心、立体轴等,这样包含在式(I)中的肽可以以不同的立体异构形式存在。对于特异性及一般描述的肽,包括包含在式(I)至(VI)中的所述肽,所有手性或者其他异构中心的异构体的所有形式,包括对映异构体和非对映异构体,均旨在涵盖在此。本发明的这些肽各自包括多个手性中心,并且除了用于对映异构体制备之外,还可以用作一种外消旋混合物或者一种对映异构体富集的混合物。典型地,利用手性纯试剂如指定的L-或D-氨基酸合成本发明的所述肽,使用试剂、条件和方法保持对映异构体纯度,但是可以考虑生产外消旋混合物。可以使用熟知的技术任选地分离这些外消旋混合物,并且可以单独使用一种单独的对映异构体。在其中肽可以以互变异构形式存在的具体温度、溶剂和pH条件的情况下,考虑包含在本发明中的每种互变异构形式是否平衡地存在或者主要以一种形式存在。因此,可以通过不对称合成(来自光学纯前体的合成)或者外消旋体的拆分获得式(I)肽的单一对映异构体,所述对映异构体是一种光学活性形式。

[0306] 本发明进一步旨在包括本发明肽的前药,在给药后在变成活性药理学肽之前通过代谢过程经历化学转化。通常,这些前药会是本发明肽的功能性衍生物,其在体内可以很容易地转化成式(I)至(VII)的肽。前药是任何共价键合的化合物,其在体内释放式(I)至(VII)的活性母体肽药物。例如,在ed.H.Bundgaard,Elsevier,1985的“前药设计(Design of Prodrugs)”中描述了选择和制备适合的前药衍生物的常规程序。例如,通过酯化羟基、羧基或氨基功能,前药的典型实例在一个功能性部分上具有生物不稳定的保护基团。因此

作为举例但非限制,一种前药包括式(I)的肽,其中采用一种酯前药形式,如式(I)R基团的低级烷基酯,例如其中R是-OH,所述低级烷基酯可以在一个烷基中包含1-8个碳或者芳烷基酯在一个芳烷基中具有6-12个碳。从广义上讲,前药包括可以被氧化、还原、氨化、脱氨基、羟基化、脱羟基、水解、脱水、烷基化、脱烷基、酰化、脱酰基、磷酸化或者去磷酸化以在体内生成式(I)的一种活性母体肽药物的化合物。

[0307] 本发明也包括与式(I)至(VI)中所述的那些相同的肽,但是事实上,式(I)至(VI)中所述的一个或多个原子用一个原子质量或原子数不同于通常自然中发现的原子质量或原子数的原子代替。可以掺入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮和氧的同位素,分别如<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O和<sup>17</sup>O。本发明的肽及含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物均在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记的化合物,例如放射性同位素如<sup>3</sup>H和<sup>14</sup>C掺入其中的那些化合物可以用于各种测定中,例如药物和/或底物组织分布测定中。用更重同位素取代,如用重氢(<sup>2</sup>H)取代一个或多个氢原子,可以在一些情况下提供药理学优点,包括代谢稳定性提高。式(I)至(VI)的同位素标记的肽可以通常通过用一种同位素标记的试剂代替一种非同位素标记的试剂而制备。

[0308] 8.0 用于评价本发明的肽的测试和测定。

[0309] 本发明的黑皮质素受体特异性肽可以用各种测定系统和动物模型测试,以确定结合、功能状态和效力。

[0310] 8.1 使用[ I<sup>125</sup> ]-NDP- $\alpha$ -MSH的竞争性抑制测定。

[0311] 使用由表达重组hMCR-1a或hMCR-4(在每种情况下h前缀是指人)的HEK-293细胞制备的膜匀浆或者替代地用来自含有内源小鼠MCR-1的B16-F10小鼠黑色素瘤细胞的膜匀浆进行一种竞争性抑制结合测定。在下面的实例中,所有MCR-1和MCR-4值都用于人重组受体,除非另外指出。在96孔聚丙烯圆底平板(VWR目录号12777-030)中进行测定。用0.1nM[I<sup>125</sup>]-NDP- $\alpha$ -MSH(Perkin Elmer)和在缓冲剂中的浓度增加的本发明的测试肽孵育膜匀浆,所述缓冲剂包含具有100mM NaCl、2mM CaCl<sub>2</sub>、2mMMgCl<sub>2</sub>、0.3mM1,10-邻二氮杂菲和0.2%牛血清白蛋白的25mM羟乙基哌嗪乙硫磺酸(HEPES)缓冲剂(pH7.5)。在37°C下孵育90分钟后,在GF/B Unifilter板(Perkin-Elmer目录号6005177)上过滤该测定混合物,并且每孔用3mL冰冷缓冲剂清洗。风干过滤器,并往每个孔中加入35 $\mu$ L闪烁液(scintillation cocktail)。对于结合放射性,将平板在一个Microbeta计数器中计数。通过1 $\mu$ M NDP- $\alpha$ -MSH存在下抑制[I<sup>125</sup>]-NDP- $\alpha$ -MSH的结合而测量非特异性结合。最大特异性结合(100%)定义为在1 $\mu$ M NDP- $\alpha$ -MSH存在或缺乏下与细胞膜结合的放射性(cpm)的差异。每个测定进行两次且描述了实际平均值,少于0%的值报告为0%。利用Graph-Pad Prism®曲线拟合软件确定用于本发明的肽的Ki值。

[0312] 8.2 激动剂活性的测定。

[0313] 检查细胞内cAMP的积聚作为本发明的这些肽的能力的一个量度,这些肽引起一个表达hMCR-1的人黑色素瘤细胞系HBL(参见Kang, L.等人的“一种黑皮质素-1受体的选择性小分子激动剂抑制小鼠中脂多糖诱导的细胞因子积聚和白细胞浸润(A selective small molecule agonist of melanocortin-1receptor inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine accumulation and leukocyte infiltration in mice)”(白细胞生物学杂志(J.Leuk.Biol.)80:897-904(2006)))中或者表达hMCR-4的HEK-293细胞中的功能反

应。表达hMCR-1的融合HBL细胞或者表达重组hMCR-4的HEK-293细胞通过在无酶细胞离解缓冲剂中孵育而与培养平板分离。将分散的细胞悬浮在含厄尔平衡盐缓冲液(Earle's Balanced Salt Solution)中,所述缓冲液包含10mM HEPES(pH7.5)、1mM MgCl<sub>2</sub>、1mM谷氨酰胺、0.5%白蛋白和0.3mM3-异丁基-1-甲基-黄嘌呤(IBMX)(一种磷酸二酯酶抑制剂)。将HBL细胞以0.4x10<sup>5</sup>细胞每孔的密度涂布在96孔平板中并且将HEK-293细胞以0.5x10<sup>5</sup>细胞每孔的密度涂布在96孔平板中,并且预孵育10分钟。在37℃下将细胞暴露于浓度范围为0.05-5000nM、总的测定体积为200μL的溶于DMSO(最终DMSO浓度为1%)中的本发明的肽持续15分钟。NDP-α-MSH用作参照激动剂。通过一种来自Cisbio Bioassay的基于HTRF®cAMP细胞分析系统,使用穴状化合物标记的抗cAMP和d2标记的cAMP确定cAMP水平,平板在一种Perkin-Elmer Victor酶标仪上在665nM和620nM下读数。使用Graph-Pad Prism®软件通过非线性回归分析进行数据分析。比较利用参照黑皮质素激动剂NDP-α-MSH获得的最大效力值,确定本发明的每种测试肽的最大效力( $E_{max}$ )值。

[0314] 9.0实施例。

[0315] 分析了以下结构的肽,并且如所示确定平均MCR-1和MCR-4Ki值。使用[I<sup>125</sup>]-NDP-α-MSH确定所有Ki值。除了 $E_{max}$ 值以外,所有结果以nM表示, $E_{max}$ 值是百分比值。

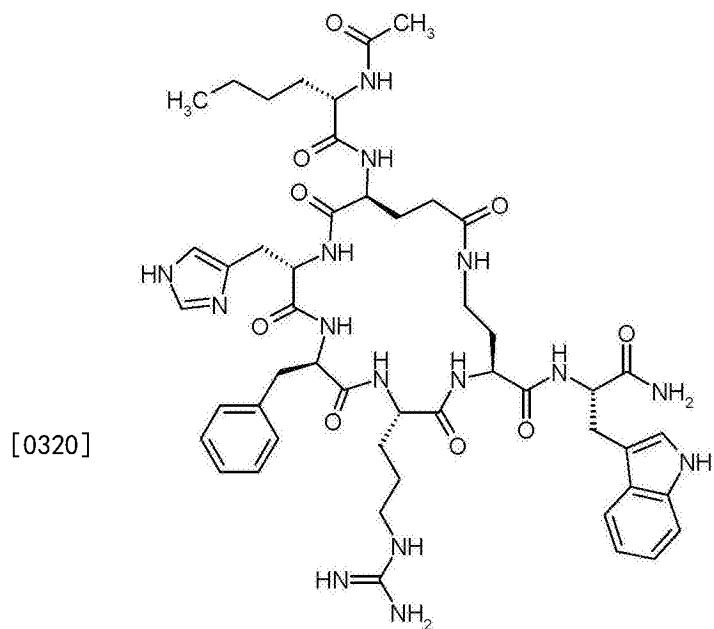
[0316] 如以上第5部分中所述,分析和纯化具有标题项下一级序列的肽,其中得到的肽具有所描述的结构。分析和纯化之后,如在以上第8部分中所述测试每种肽,结果如下所示。

[0317] 9.1Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Lys)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:4)

[0318]

	测定	结果
MC-4 Ki (平均)	45	
MC-1 Ki (平均)	0.01	
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.007	
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	97%	

[0319] 9.2Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:5)



## 测定

## 结果

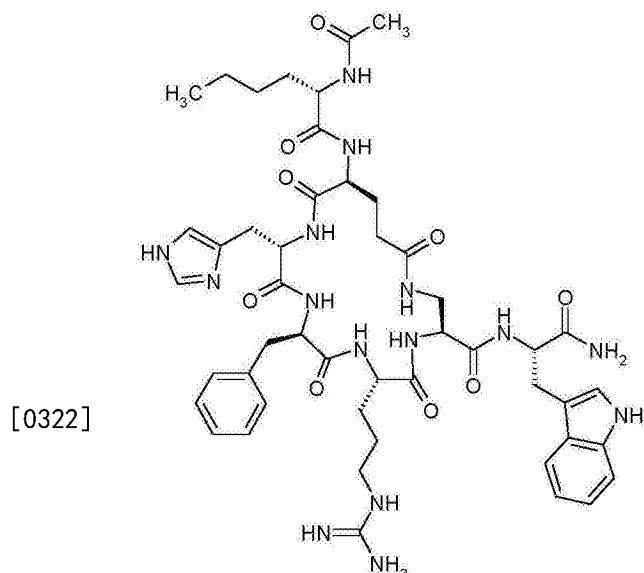
MC-4 Ki (平均) 110

MC-1 Ki (平均) 0.012

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.006

MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 95%

[0321] 9.3Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:6)



## 测定

## 结果

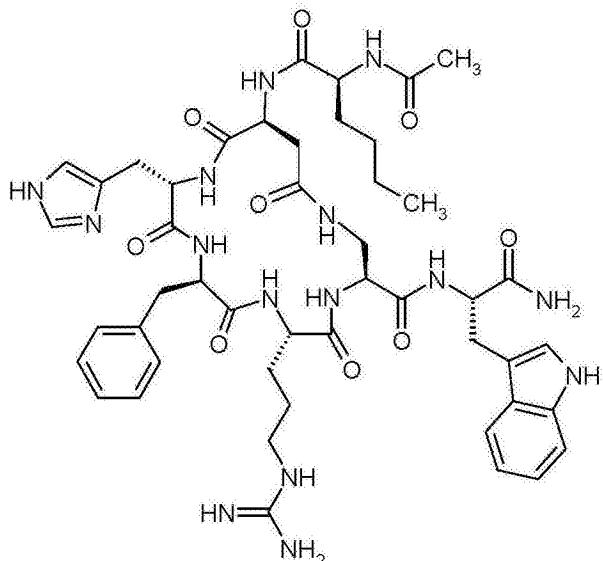
MC-4 Ki (平均) 358

MC-1 Ki (平均) 0.04

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.008

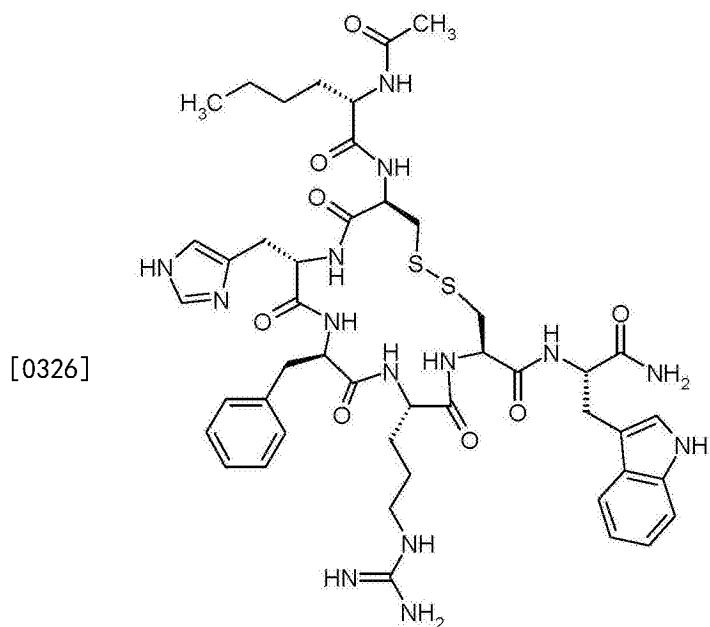
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 91%

[0323] 9.4Ac-Nle-环(Asp-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:7)



	测定	结果
MC-4 Ki (平均)	1325	
MC-1 Ki (平均)	2	
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.195	
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	88%	

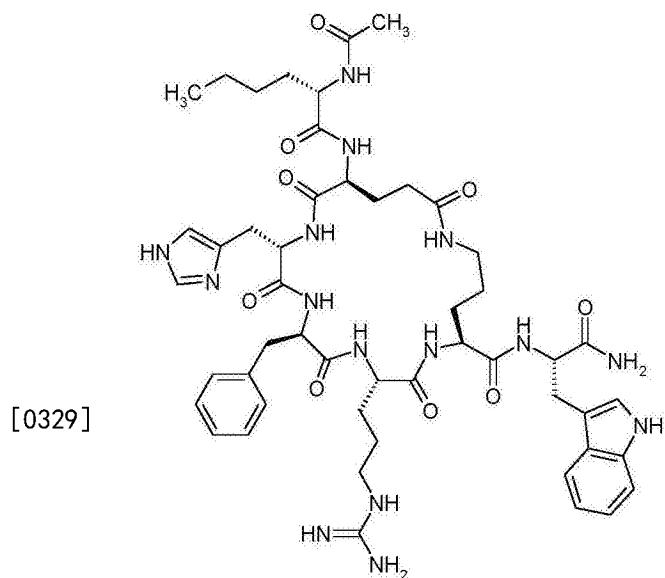
[0325] 9.5Ac-Nle-环(Cys-His-D-Phe-Arg-Cys)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:8)



	测定	结果
MC-4 Ki (平均)	540	
MC-1 Ki (平均)	0.35	

[0327] MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.025  
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 87%

[0328] 9.6Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Orn)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:9)



## 测定

## 结果

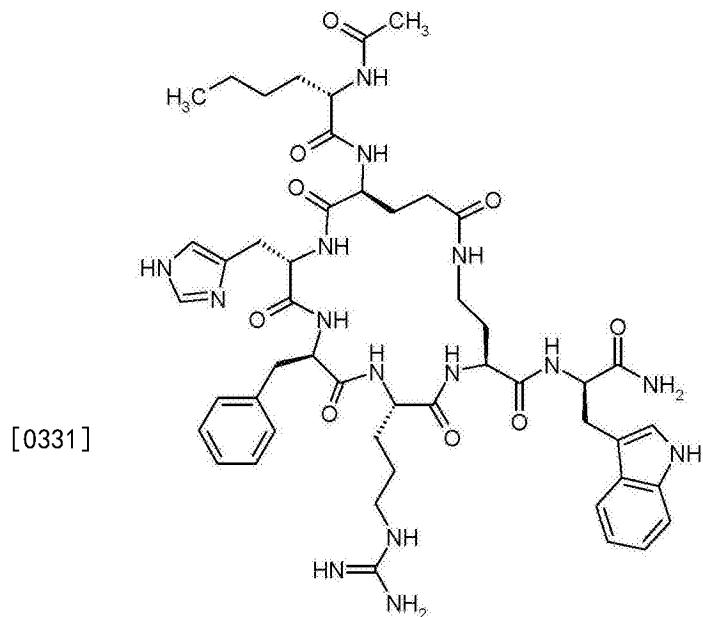
MC-4 Ki (平均) 295

MC-1 Ki (平均) 0.07

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.014

MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 91%

[0330] 9.7Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-D-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:10)



## 测定

## 结果

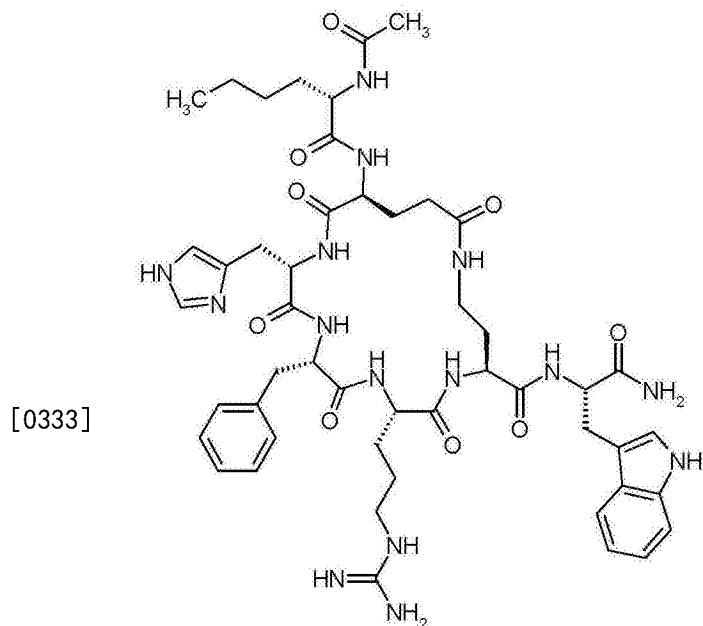
MC-4 Ki (平均) 33

MC-1 Ki (平均) 0.55

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.025

MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 93%

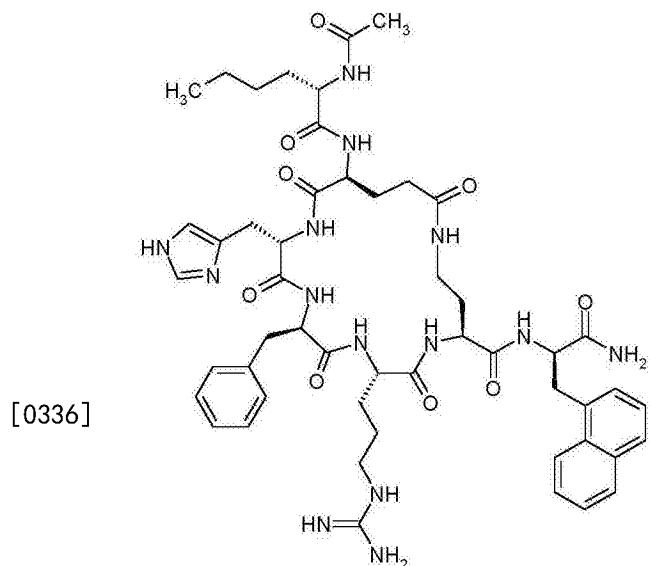
[0332] 9.8Ac-Nle-环(Glu-His-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:11)



	测定	结果
	MC-4 Ki (平均)	10000
	MC-1 Ki (平均)	2
	MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.052

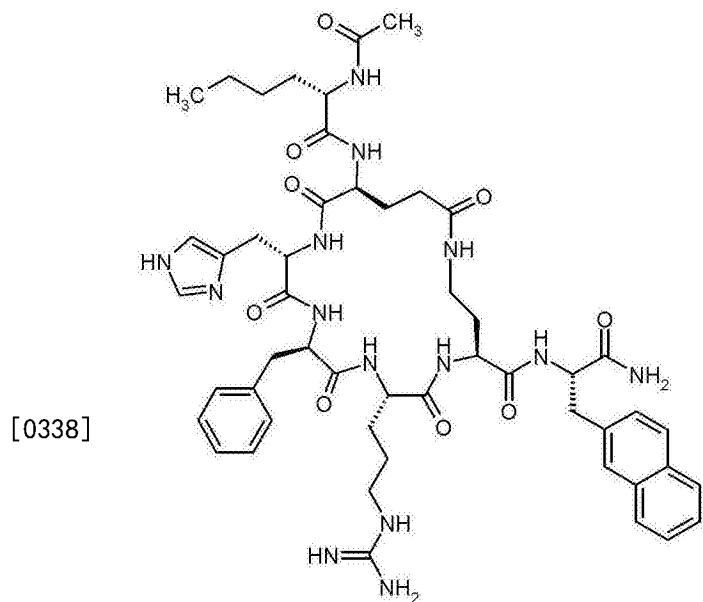
[0334] MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 88%

[0335] 9.9Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-D-Na11-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:12)



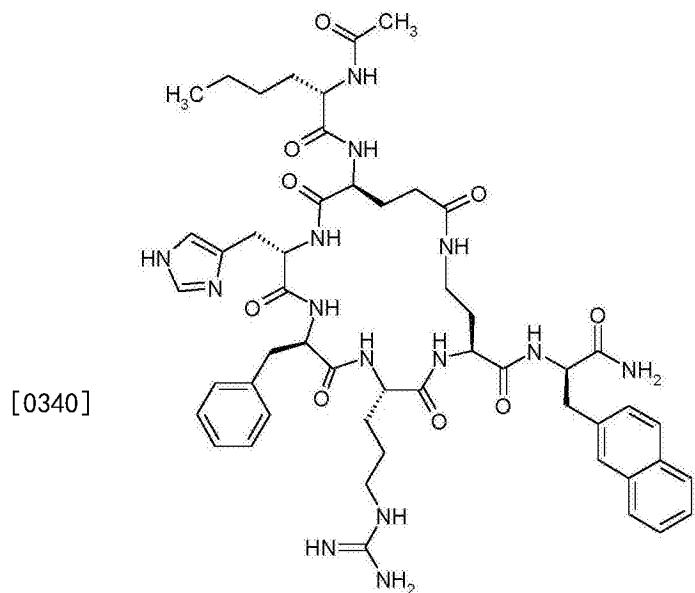
	测定	结果
	MC-4 Ki (平均)	2
	MC-1 Ki (平均)	0.1
	MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.008
	MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	73%

[0337] 9.10Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Na12-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:13)



测定	结果
MC-4 Ki (平均)	3
MC-1 Ki (平均)	0.01
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.004
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	83%

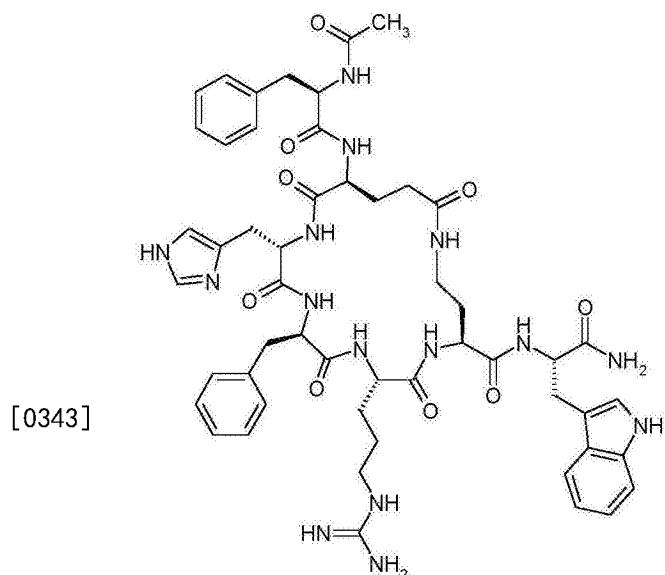
[0339] 9.11Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-D-Na12-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:14)



测定	结果
MC-4 Ki (平均)	0.095
MC-1 Ki (平均)	0.02
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.005

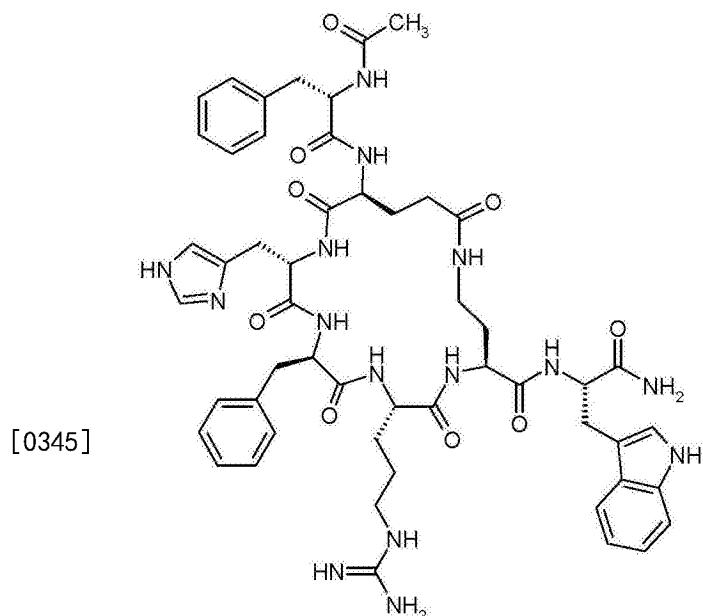
[0341] MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 69%

[0342] 9.12Ac-D-Phe-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:15)



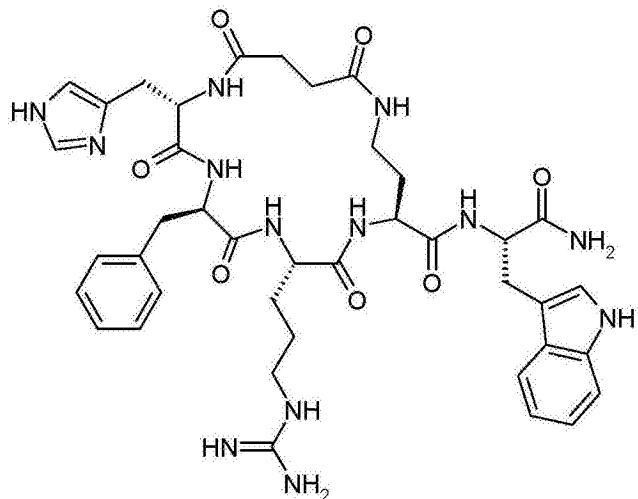
	测定	结果
MC-4 Ki (平均)	535	
MC-1 Ki (平均)	0.35	
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.015	
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	75%	

[0344] 9.13Ac-Phe-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:16)



	测定	结果
MC-4 Ki (平均)	510	
MC-1 Ki (平均)	0.195	
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.01	
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	75%	

[0346] 9.14环(Suc-His-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:17)



[0347]

## 测定

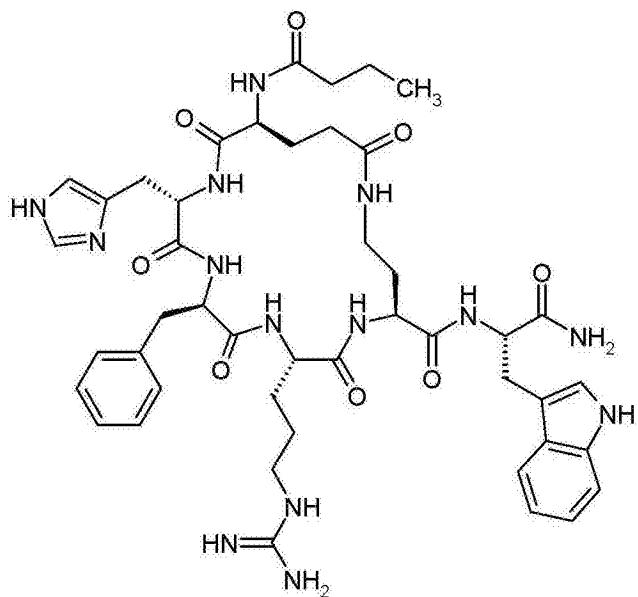
## 分析

MC-4 Ki (平均) 10000

MC-1 Ki (平均) 310

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 31

MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 80%

[0348] 9.15CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:18)

[0349]

## 测定

## 结果

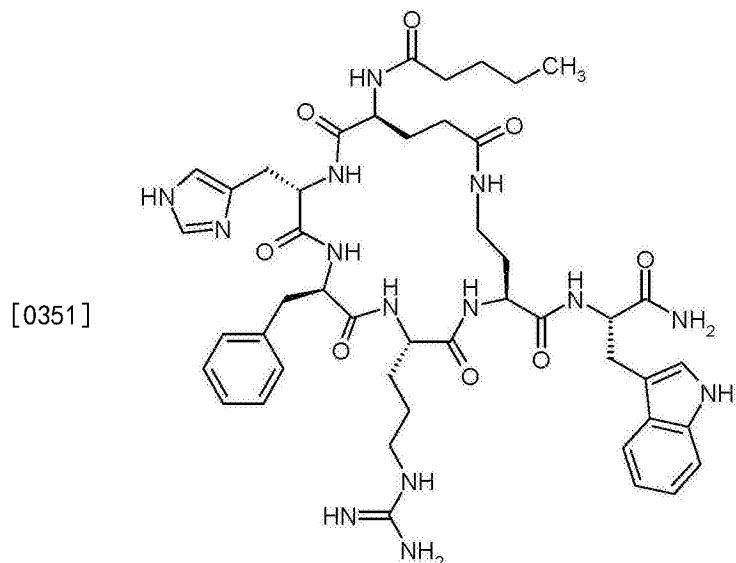
MC-4 Ki (平均) 890

MC-1 Ki (平均) 0.65

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.012

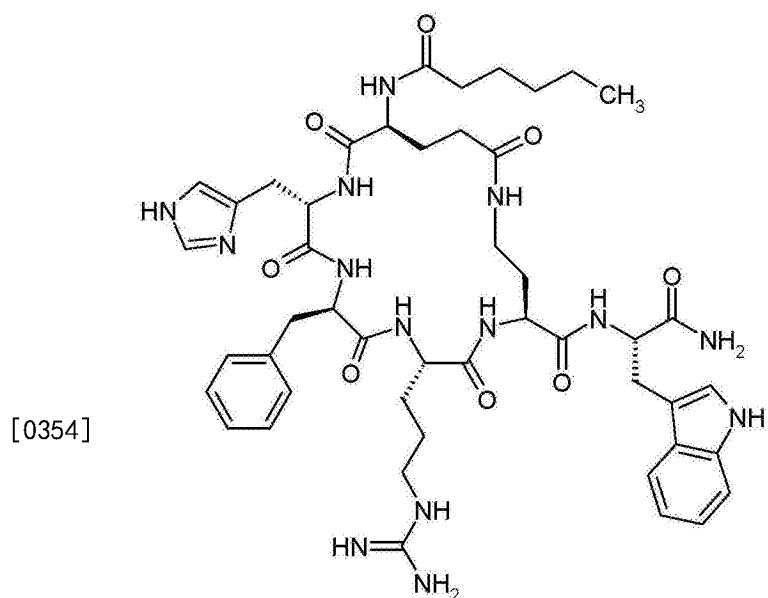
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 91%

[0350] 9.16CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(=O)-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:19)



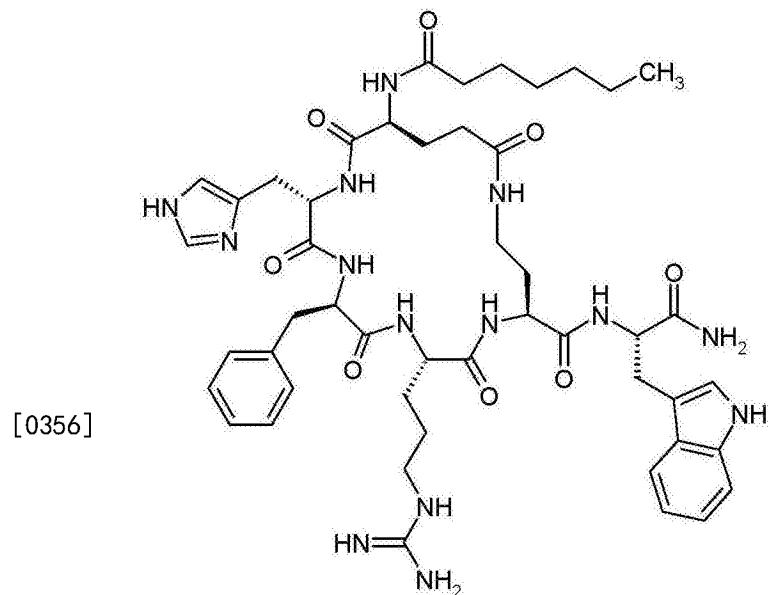
	测定	结果
	MC-4 Ki (平均)	365
	MC-1 Ki (平均)	0.12
[0352]	MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.005
	MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	89%

[0353] 9.17CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(=O)-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:20)



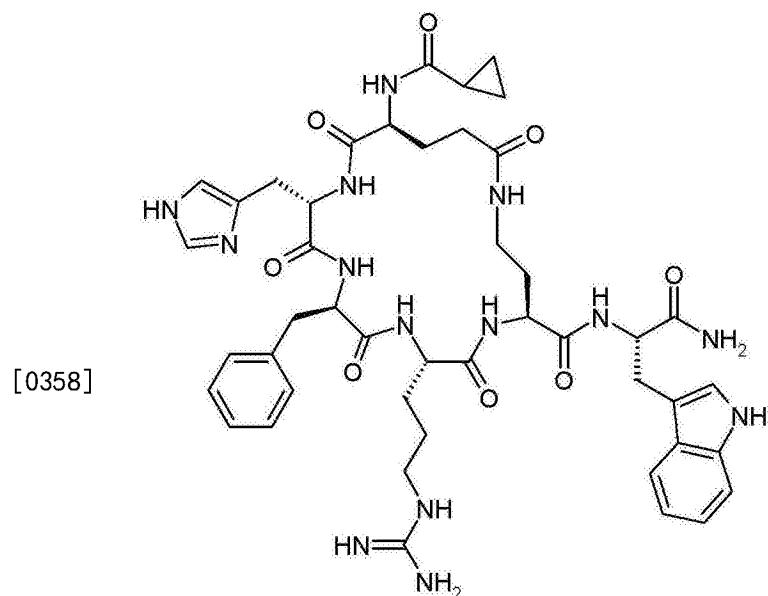
	测定	结果
	MC-4 Ki (平均)	110
	MC-1 Ki (平均)	0.025
	MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.004
	MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	90%

[0355] 9.18CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(=O)-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:21)



测定	结果
MC-4 Ki (平均)	100
MC-1 Ki (平均)	0.015
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.003
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	87%

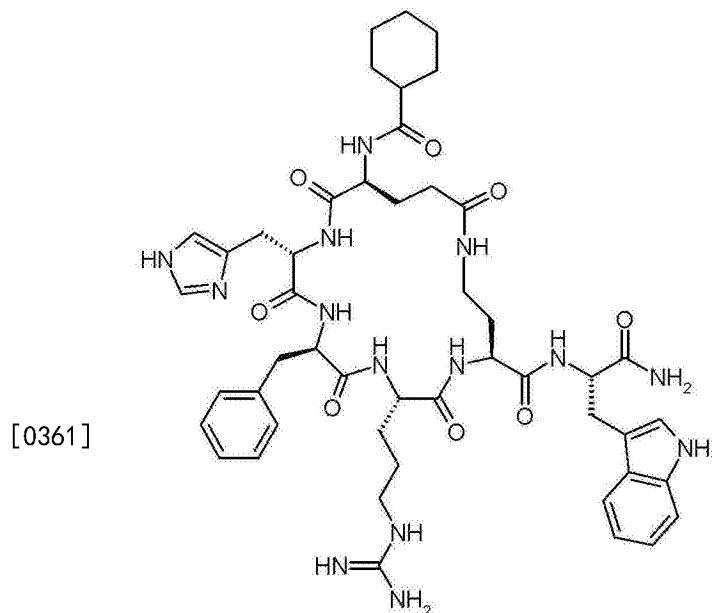
[0357] 9.19环-丙酰基-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:22)



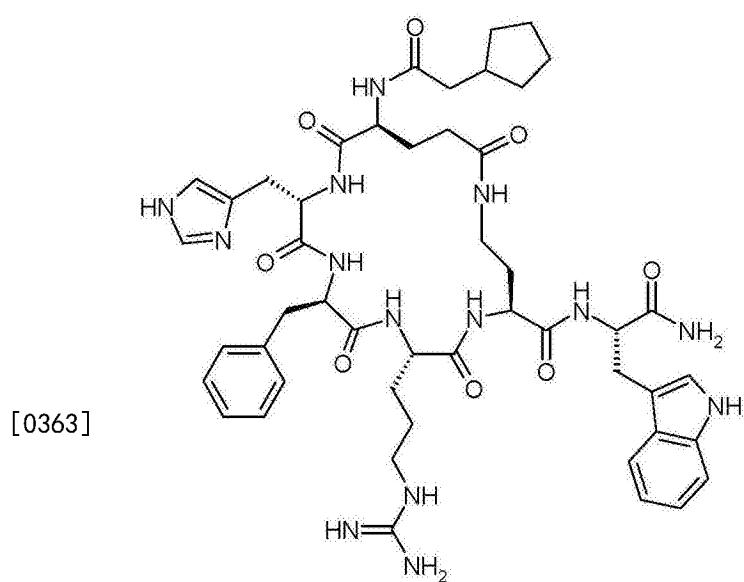
测定	结果
MC-4 Ki (平均)	640
MC-1 Ki (平均)	3

[0359] MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.031  
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 83%

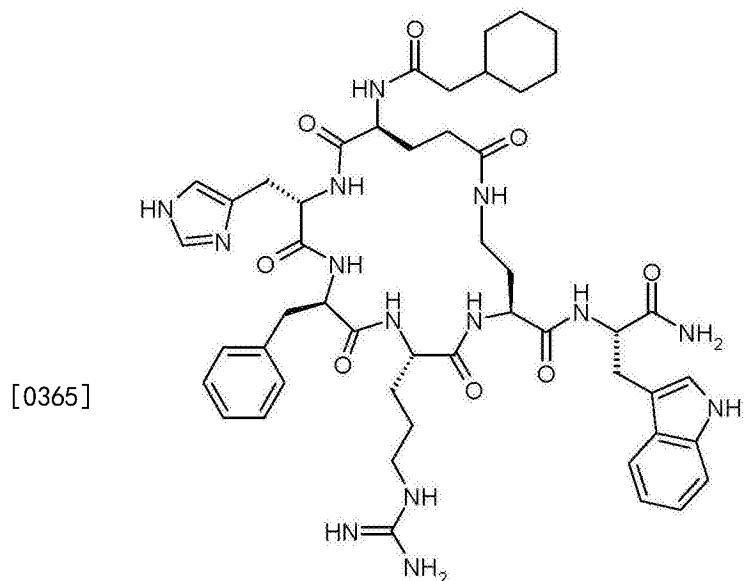
[0360] 9.20环-己酰基-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:23)



[0362] 9.21环戊基乙酰基-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:24)



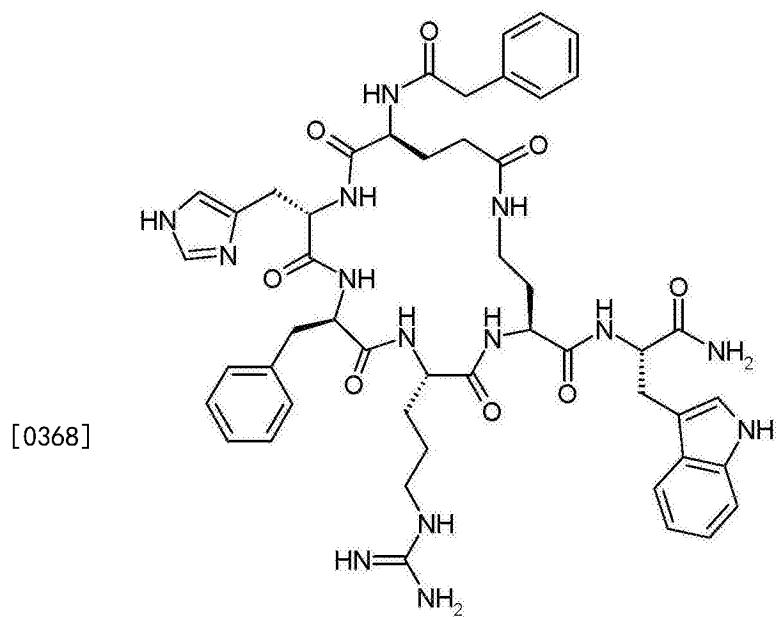
[0364] 9.22环己基乙酰基-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:25)



测定	结果
MC-4 Ki (平均)	63
MC-1 Ki (平均)	0.01
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.004
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	85%

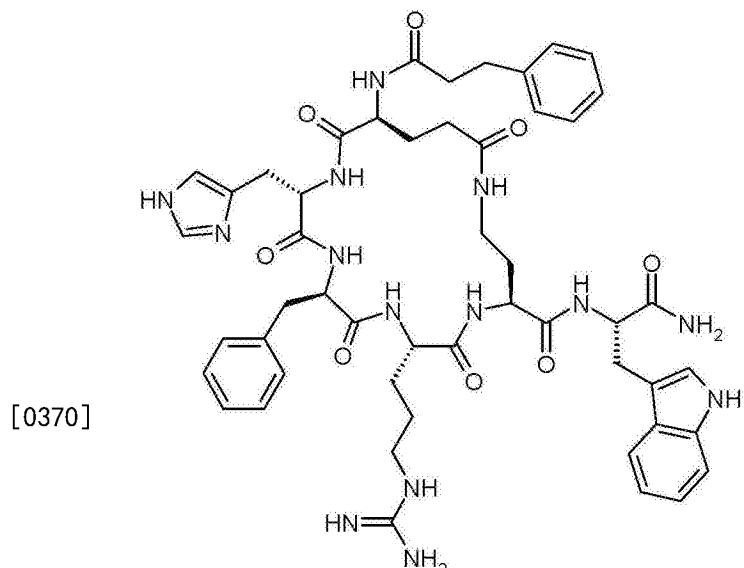
[0366] MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 85%

[0367] 9.23 苯基乙酰基-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:26)



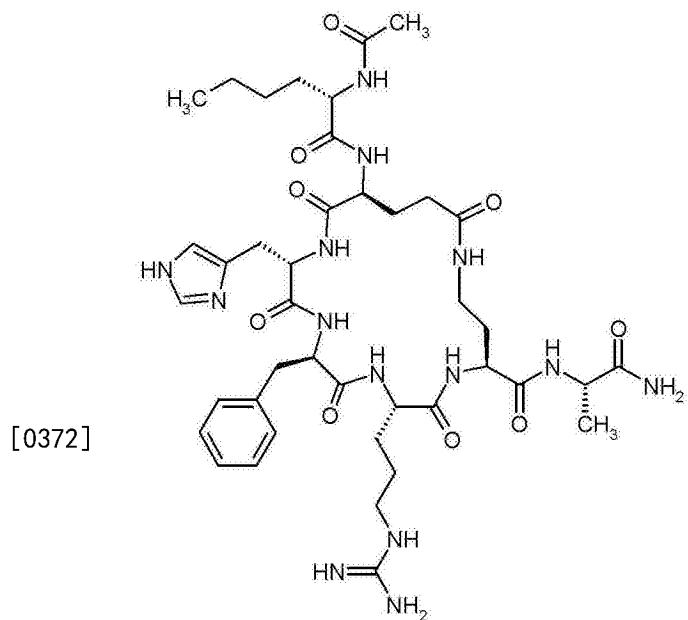
测定	结果
----	----

[0369] 9.24 苯基丙酰基-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:27)



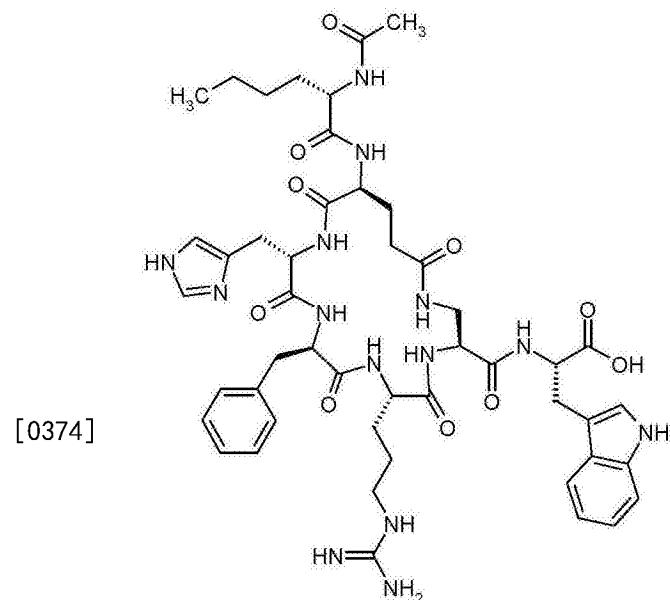
测定	结果
MC-4 Ki (平均)	285
MC-1 Ki (平均)	0.03
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.006
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	83%

[0371] 9.25Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Ala-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:28)



测定	结果
MC-4 Ki (平均)	7475
MC-1 Ki (平均)	2
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.08
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	97%

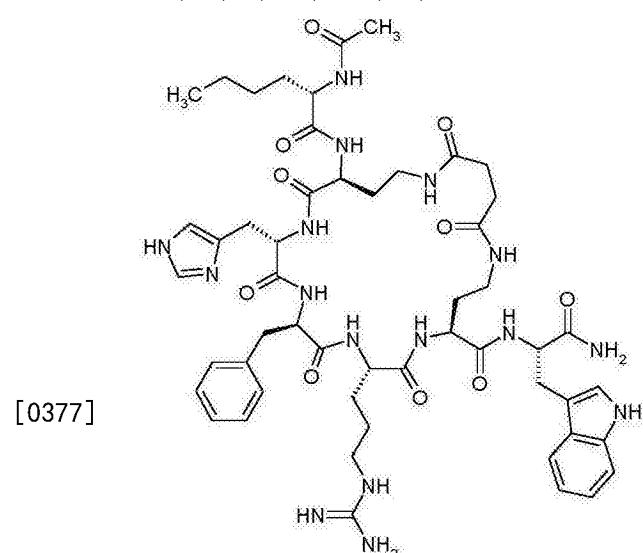
[0373] 9.26Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-OH(SEQ ID NO:29)



测定	结果
MC-4 Ki (平均)	4700
MC-1 Ki (平均)	1
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.107
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	81%

[0375] 9.27Ac-N1e-环(Dab-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:30)

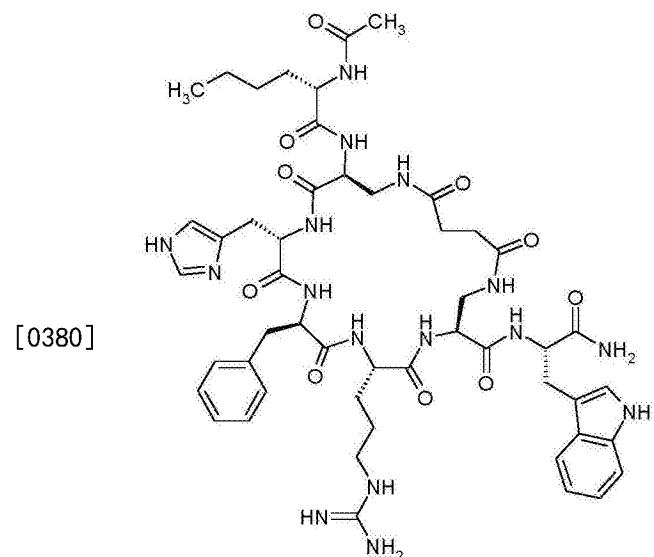
[0376]  ${}^1\text{C}(\text{=O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{=O})^-$



测定	结果
----	----

[0378] 9.28Ac-N1e-环(Dap-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:31)

[0379]  ${}^1\text{C}(\text{=O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{=O})^-$



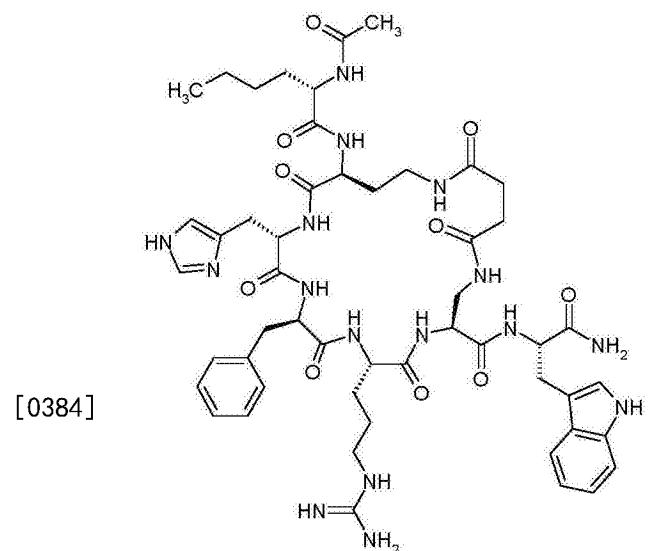
测定	结果
MC-4 Ki (平均)	680

MC-1 Ki (平均)	0.03
--------------	------

[0381] MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.007  
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 70%

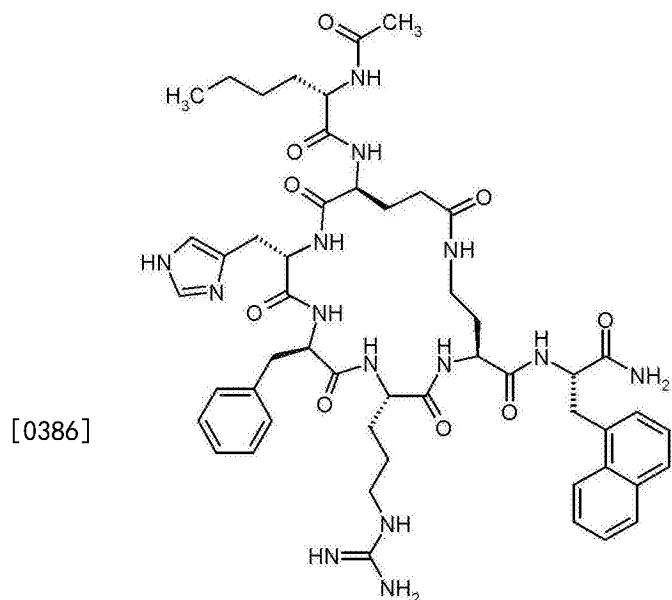
[0382] 9.29Ac-Nle-环(Dab-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:32)

[0383]  ${}^1\text{C}(\text{=O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{=O})^-$



测定	结果
MC-4 Ki (平均)	325
MC-1 Ki (平均)	0.025
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.006
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	78%

[0385] 9.30Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Na11-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:33)



## 测定

## 结果

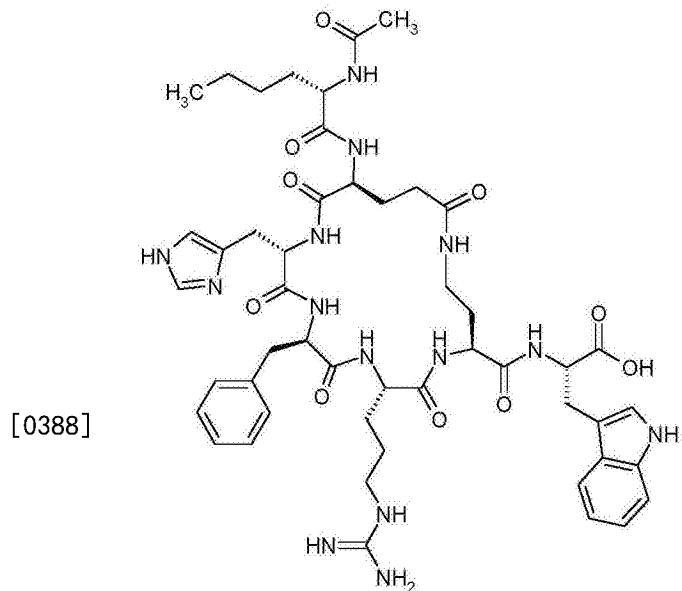
MC-4 Ki (平均) 0.75

MC-1 Ki (平均) 0.005

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.002

MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 72%

[0387] 9.31Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-OH(SEQ ID NO:34)



## 测定

## 结果

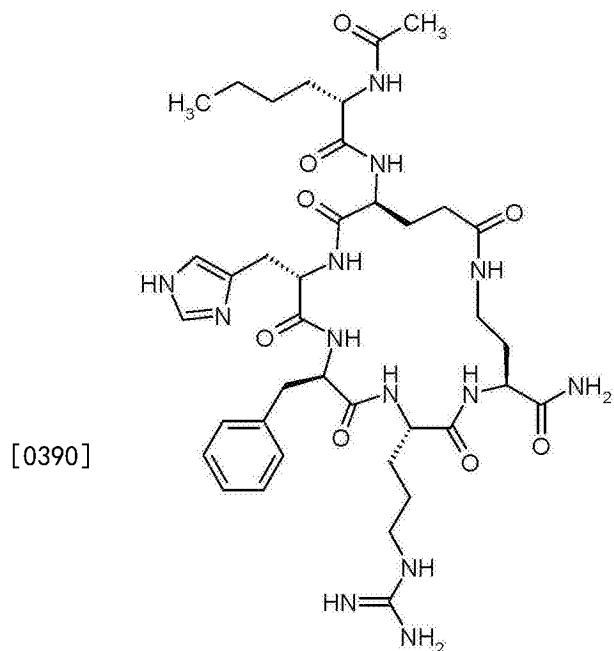
MC-4 Ki (平均) 10000

MC-1 Ki (平均) 2

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.095

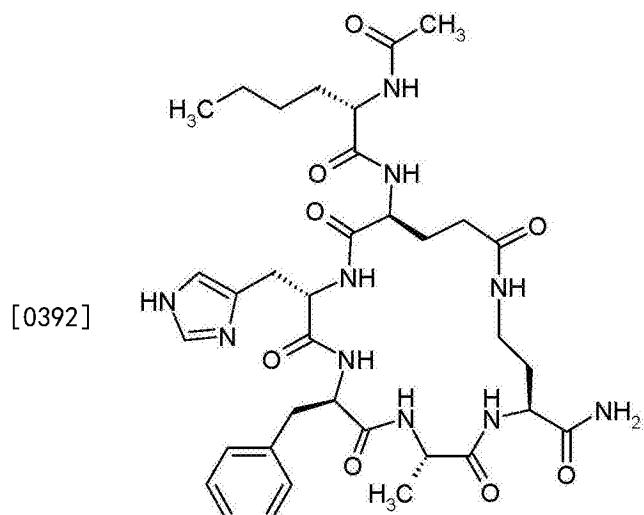
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 79%

[0389] 9.32Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:35)



	测定	结果
MC-4 Ki (平均)	10000	
MC-1 Ki (平均)	7	
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.32	
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	85%	

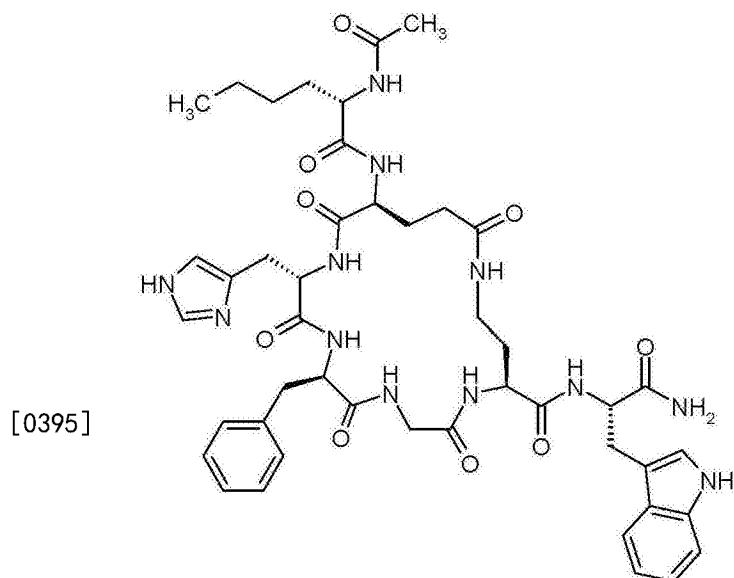
[0391] 9.33Ac-N1e-环(Glu-His-D-Phe-Ala-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:36)



	测定	结果
MC-4 Ki (平均)	10000	
MC-1 Ki (平均)	645	

[0393] MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 44  
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 73%

[0394] 9.34Ac-N1e-环(Glu-His-D-Phe-Gly-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:37)



测定

结果

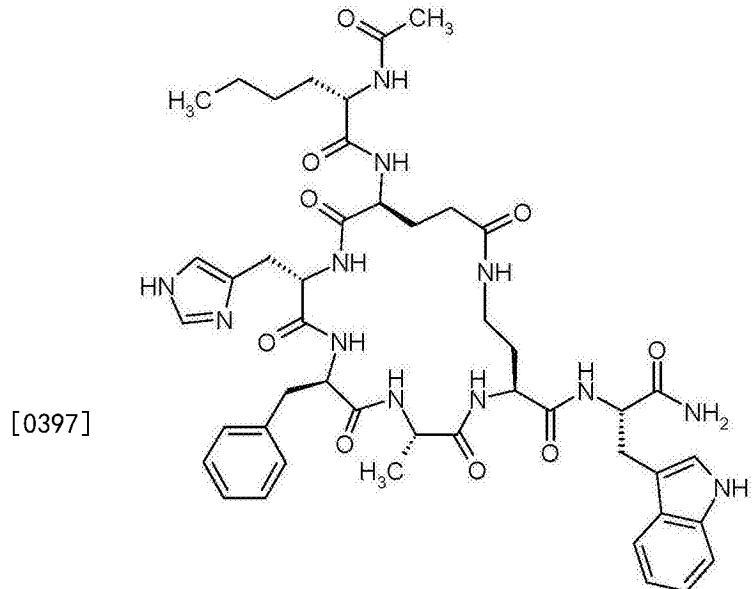
MC-4 Ki (平均) 10000

MC-1 Ki (平均) 9

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 4

MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 59%

[0396] 9.35Ac-N1e-环(Glu-His-D-Phe-Ala-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:38)



测定

结果

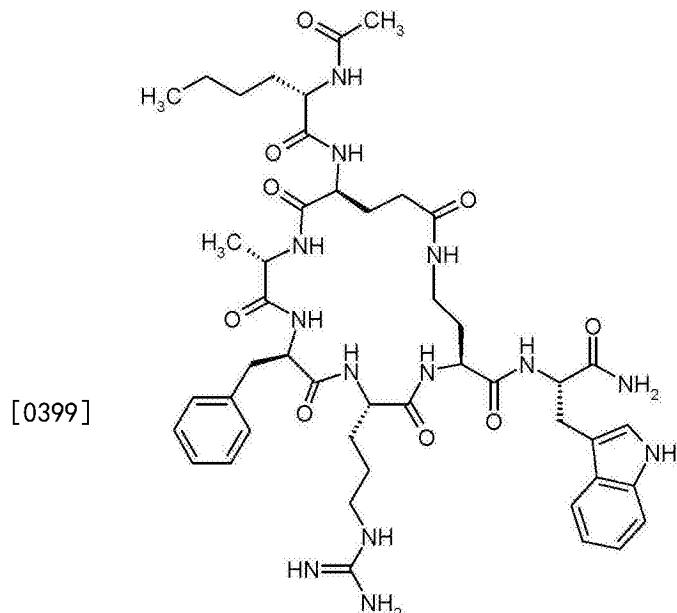
MC-4 Ki (平均) 10000

MC-1 Ki (平均) 0.8

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.115

MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 72%

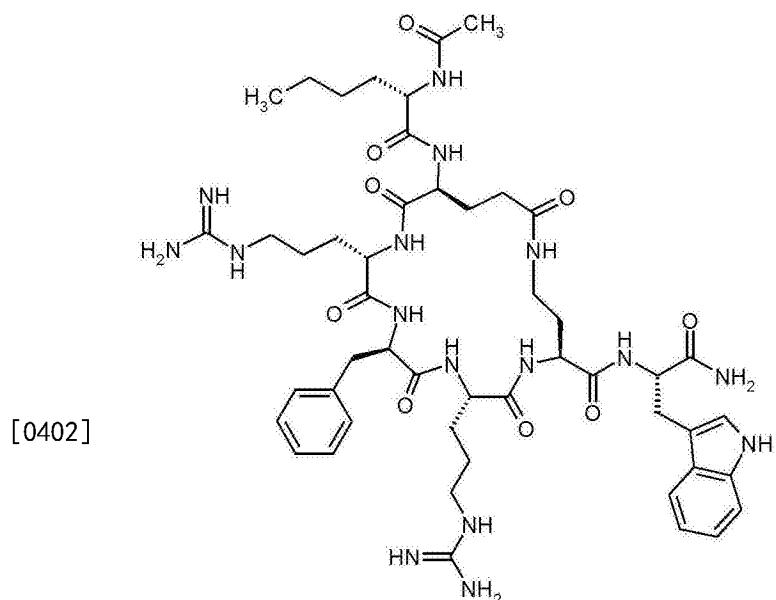
[0398] 9.36Ac-N1e-环(Glu-Ala-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:39)



	测定	结果
	MC-4 Ki (平均)	455
	MC-1 Ki (平均)	4
	MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.21

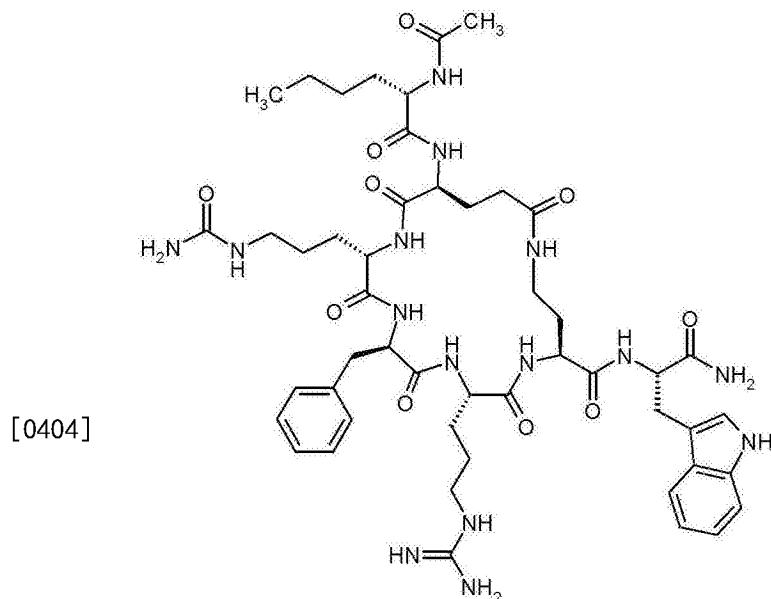
[0400] MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 86%

[0401] 9.37Ac-Nle-环(Glu-Arg-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:40)



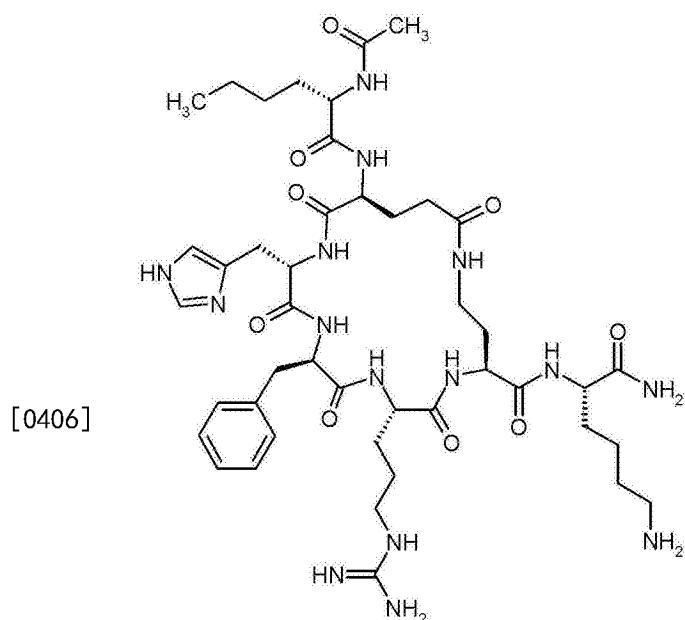
	测定	结果
	MC-4 Ki (平均)	20
	MC-1 Ki (平均)	0.014
	MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.003
	MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	100%

[0403] 9.38Ac-Nle-环(Glu-Cit-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:41)



测定	结果
MC-4 Ki (平均)	98
MC-1 Ki (平均)	0.45
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.065
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	97%

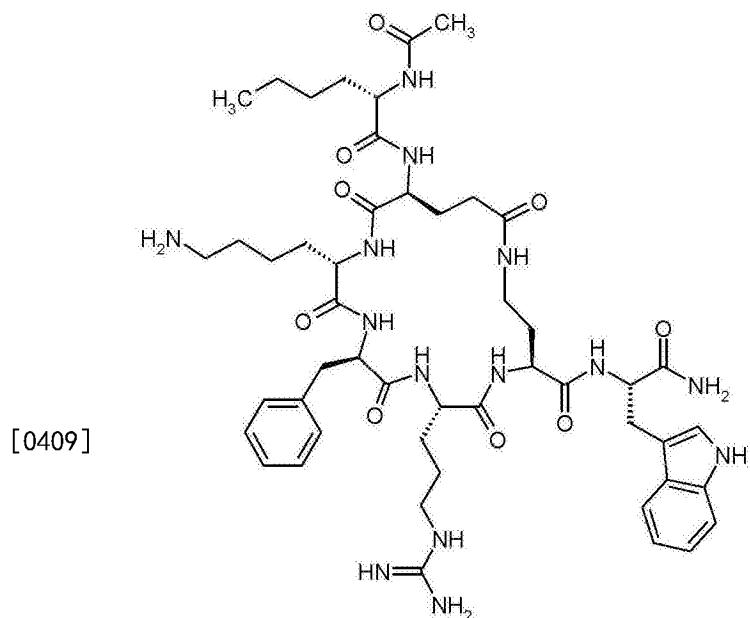
[0405] 9.39Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Lys-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:42)



测定	结果
----	----

[0407] MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 91%

[0408] 9.40Ac-Nle-环(Glu-Lys-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:43)



## 测定

## 结果

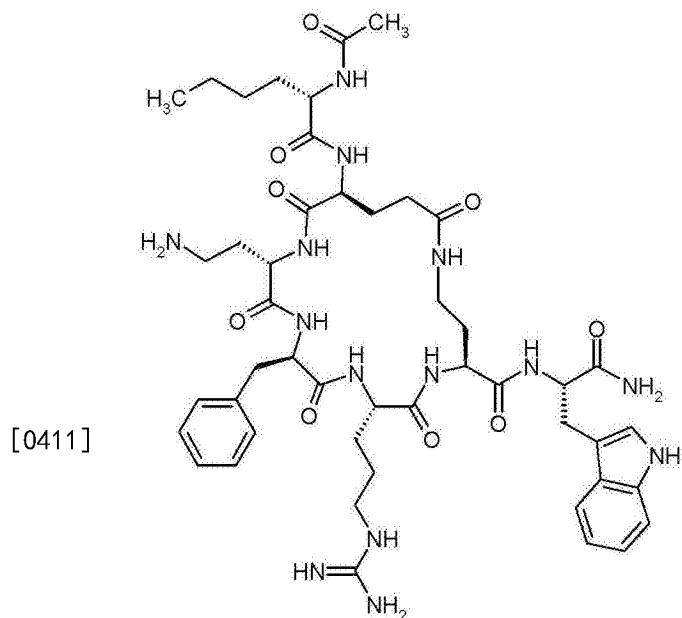
MC-4 Ki (平均) 95

MC-1 Ki (平均) 0.04

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.006

MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 108%

[0410] 9.41Ac-Nle-环(Glu-Dab-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:44)



## 测定

## 结果

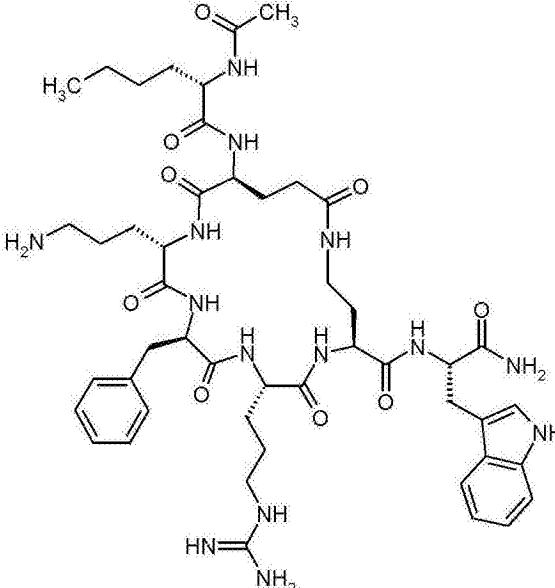
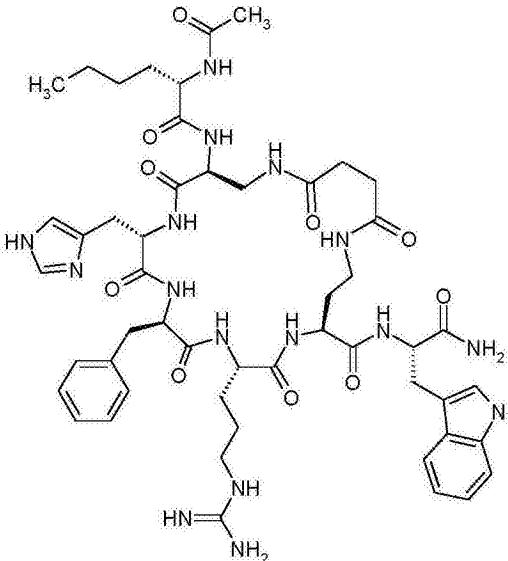
MC-4 Ki (平均) 98

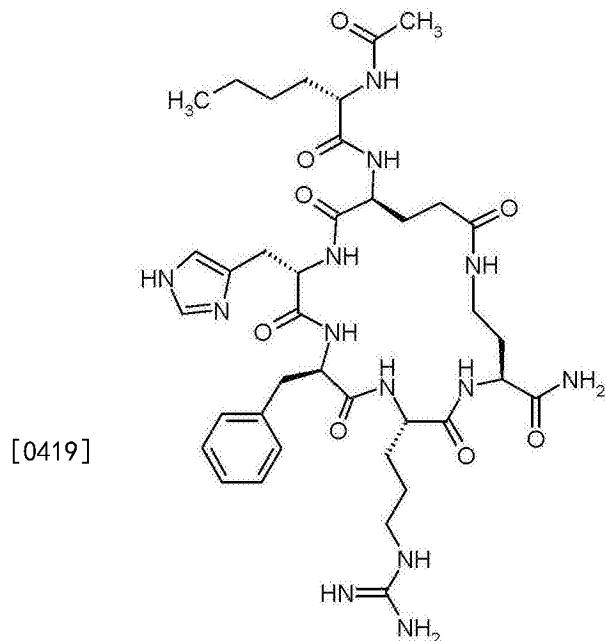
MC-1 Ki (平均) 0.05

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.008

MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 108%

[0412] 9.42Ac-Nle-环(Glu-Orn-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:45)

[0413]	 <p>测定 MC-4 Ki (平均) MC-1 Ki (平均)</p>	<p>结果 45 0.015</p>
[0414]	<p>MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)</p>	<p>0.002 109%</p>
[0415]	9.43Ac-Nle-环(Dap-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO:46)	
[0416]	<sup>14</sup> C(=O)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C(=O) <sup>14</sup> C	
[0417]	 <p>测定 MC-4 Ki (平均) MC-1 Ki (平均)</p>	<p>结果 860 0.065</p>
	MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	0.016 85%
[0418]	9.44Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO:47)	



测定	结果
----	----

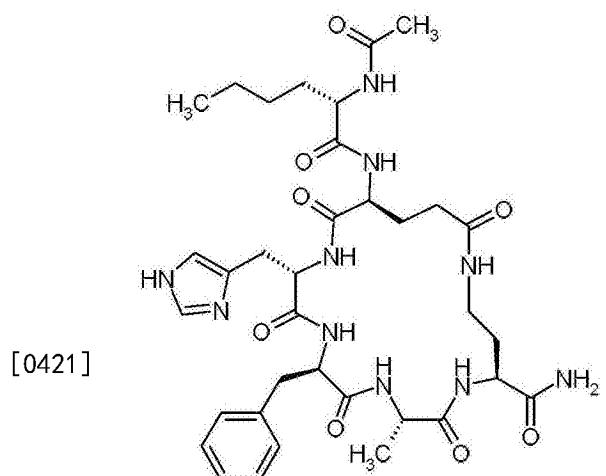
MC-4 Ki (平均)	10000
--------------	-------

MC-1 Ki (平均)	7
--------------	---

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.32
--------------------------	------

MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	85%
--------------------------	-----

[0420] 9.45Ac-N1e-环(Glu-His-D-Phe-Ala-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:48)



测定	结果
----	----

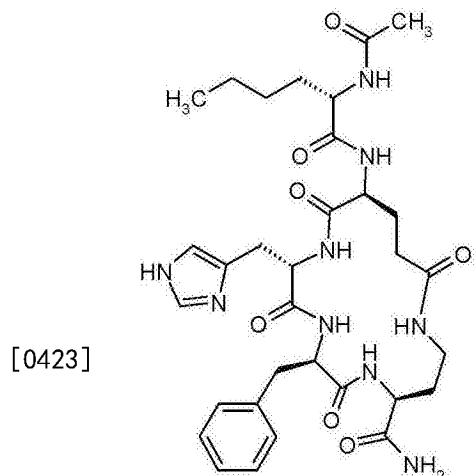
MC-4 Ki (平均)	10000
--------------	-------

MC-1 Ki (平均)	645
--------------	-----

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	44
--------------------------	----

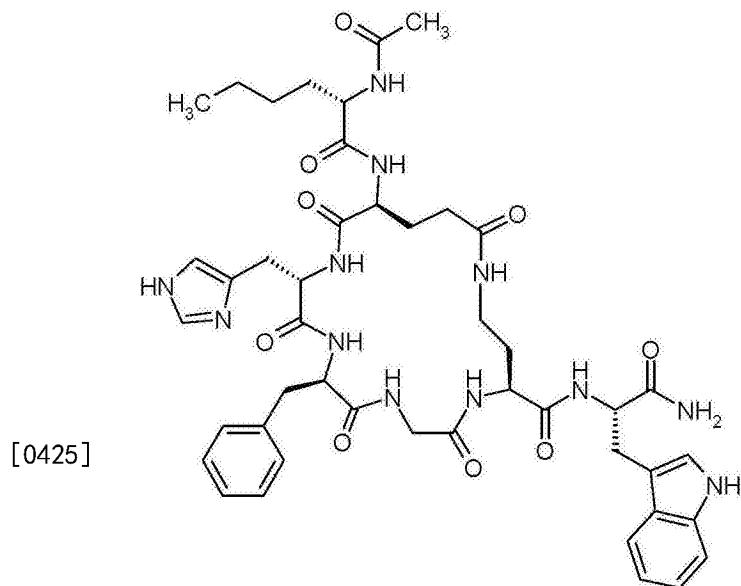
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	73%
--------------------------	-----

[0422] 9.46Ac-N1e-环(Glu-His-D-Phe-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:49)



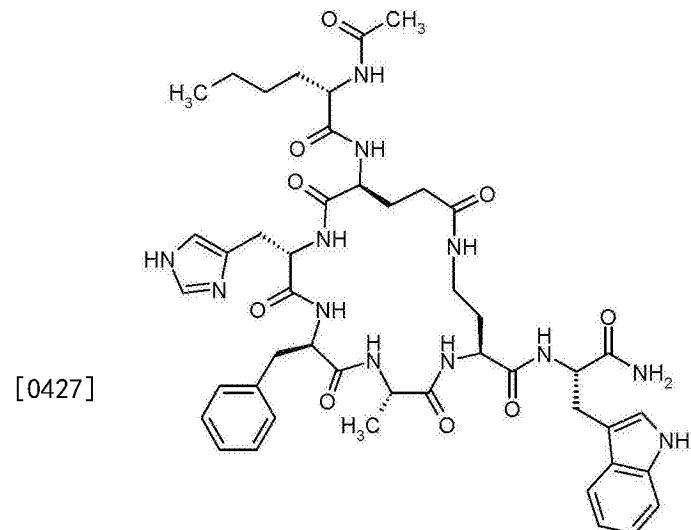
	测定	结果
MC-4 Ki (平均)	10000	
MC-1 Ki (平均)	10000	
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	NA	
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	51%	

[0424] 9.47Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Gly-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:50)



	测定	结果
MC-4 Ki (平均)	10000	
MC-1 Ki (平均)	9	
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	4	
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	59%	

[0426] 9.48Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Ala-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:51)



测定

结果

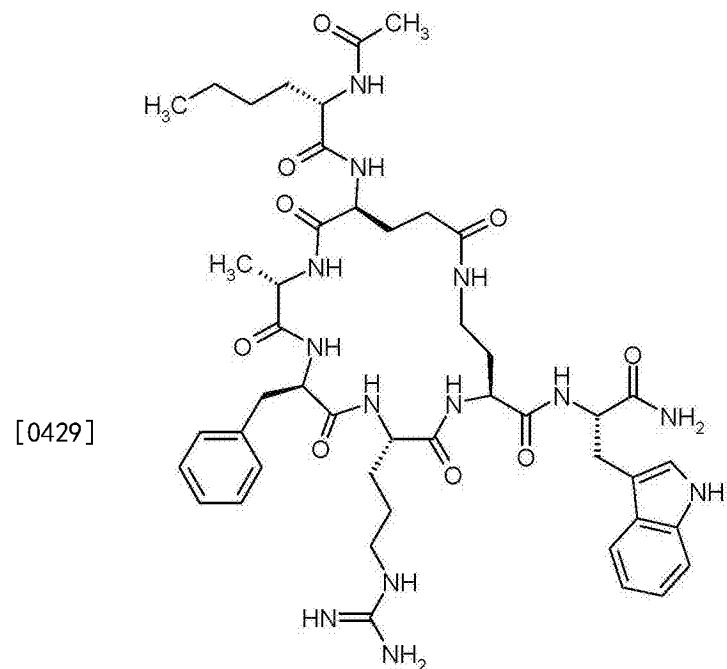
MC-4 Ki (平均) 10000

MC-1 Ki (平均) 0.8

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.115

MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 72%

[0428] 9.49Ac-Nle-环(Glu-Ala-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:52)



测定

结果

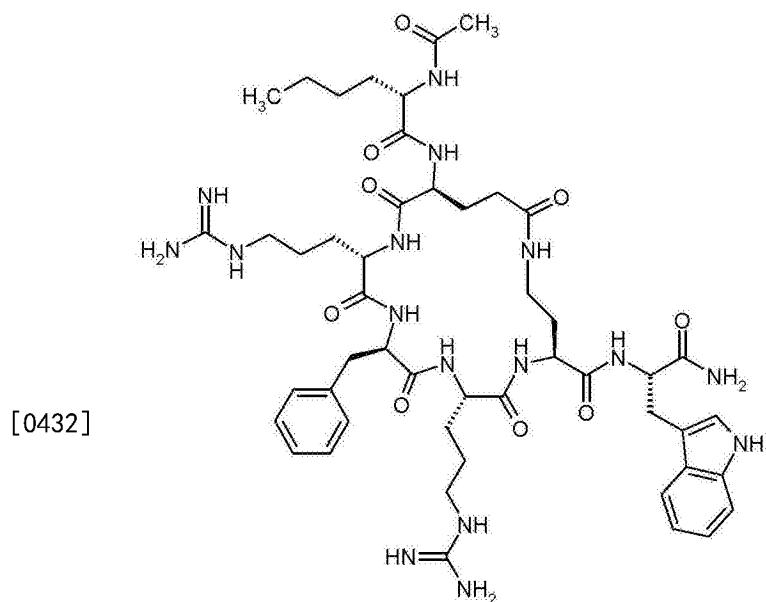
MC-4 Ki (平均) 455

MC-1 Ki (平均) 4

MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.21

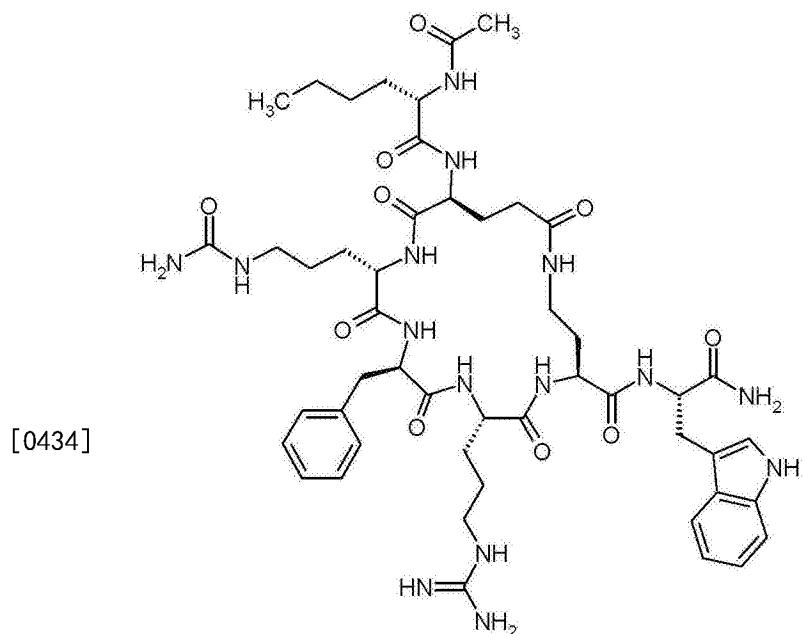
[0430] MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 86%

[0431] 9.50Ac-Nle-环(Glu-Arg-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:53)



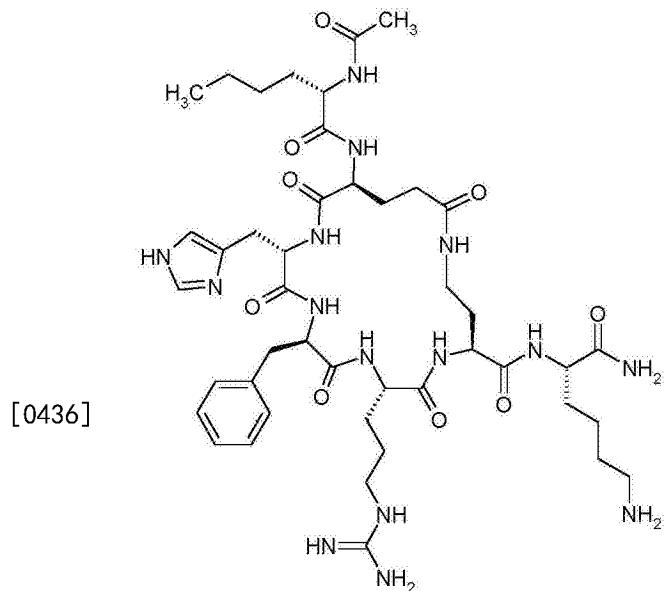
测定	结果
MC-4 Ki (平均)	20
MC-1 Ki (平均)	0.014
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.003
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	100%

[0433] 9.51Ac-Nle-环(Glu-Cit-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:54)



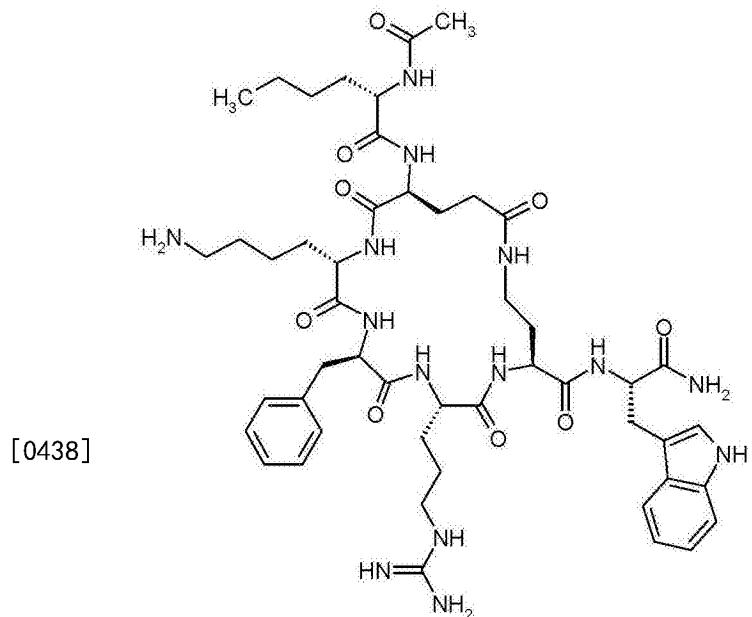
测定	结果
MC-4 Ki (平均)	98
MC-1 Ki (平均)	0.45
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.065
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	97%

[0435] 9.52Ac-Nle-环(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Lys-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:55)



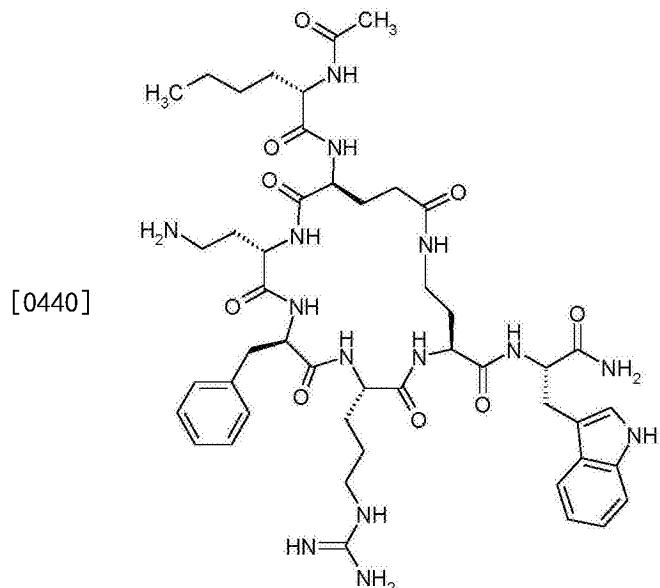
测定	结果
MC-4 Ki (平均)	7375
MC-1 Ki (平均)	2
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.175
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	91%

[0437] 9.53Ac-Nle-环(Glu-Lys-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:56)



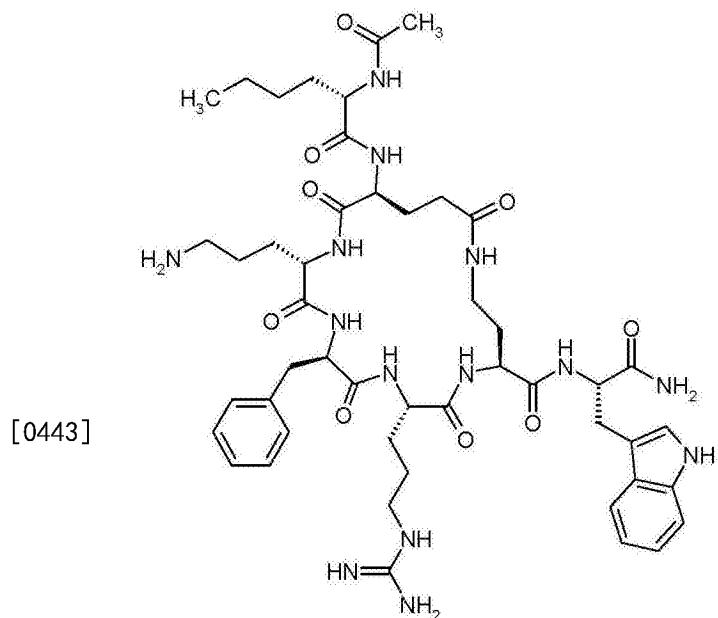
测定	结果
MC-4 Ki (平均)	95
MC-1 Ki (平均)	0.04
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.006
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	108%

[0439] 9.54Ac-Nle-环(Glu-Dab-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:57)



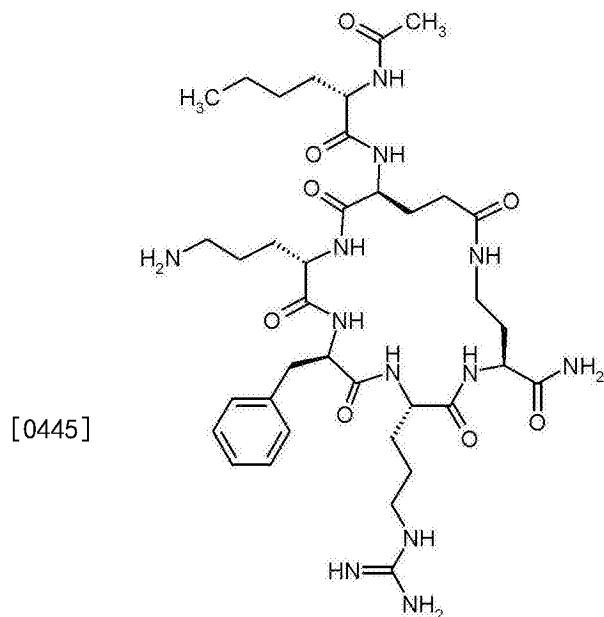
	测定	结果
	MC-4 Ki (平均)	98
[0441]	MC-1 Ki (平均)	0.05
	MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.008
	MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	108%

[0442] 9.55Ac-N1e-环(Glu-Orn-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:58)



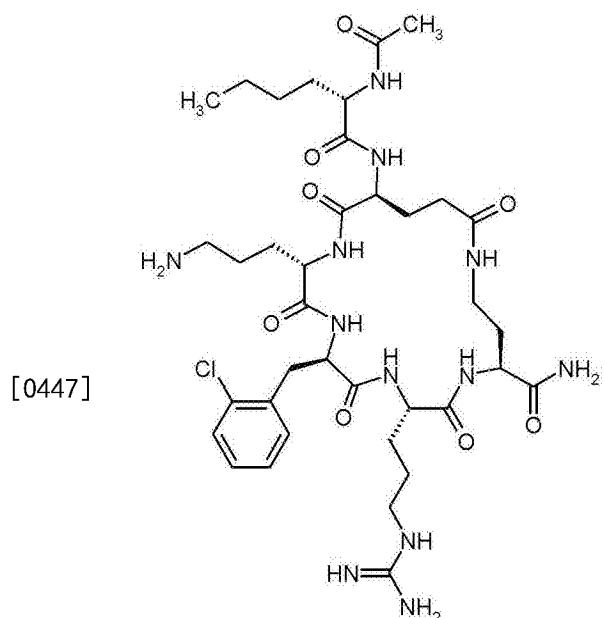
	测定	结果
	MC-4 Ki (平均)	45
[0443]	MC-1 Ki (平均)	0.015
	MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.002
	MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	109%

[0444] 9.56Ac-N1e-环(Glu-Orn-D-Phe-Arg-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:59)



测定	结果
MC-4 Ki (平均)	3625
MC-1 Ki (平均)	4
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.5
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	102%

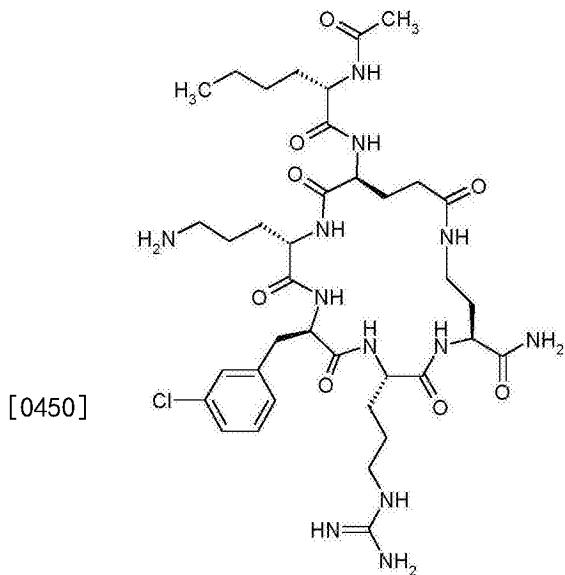
[0446] 9.57Ac-Nle-环(Glu-Orn-D-Phe(2-Cl)-Arg-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:60)



测定	结果
MC-4 Ki (平均)	10000
MC-1 Ki (平均)	30

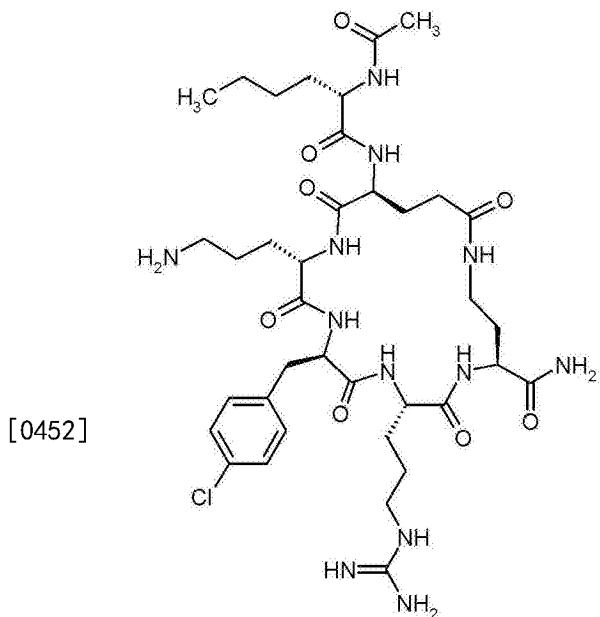
[0448] MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 1  
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 88%

[0449] 9.58Ac-Nle-环(Glu-Orn-D-Phe(3-Cl)-Arg-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:61)



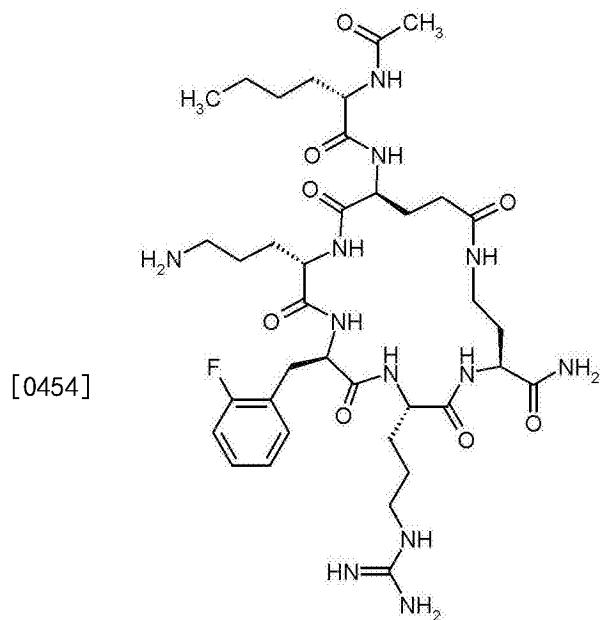
测定	结果
MC-4 Ki (平均)	10000
MC-1 Ki (平均)	35
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	2
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	86%

[0451] 9.59Ac-N1e-环(Glu-Orn-D-Phe(4-Cl)-Arg-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:62)



测定	结果
MC-4 Ki (平均)	1235
MC-1 Ki (平均)	2
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.1
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	100%

[0453] 9.60Ac-N1e-环(Glu-Orn-D-Phe(2-F)-Arg-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:63)

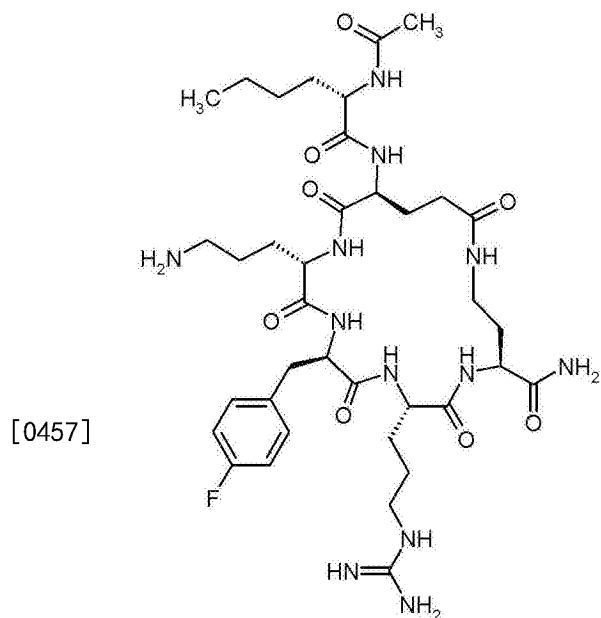


	测定	结果
	MC-4 Ki (平均)	10000
	MC-1 Ki (平均)	18

[0455]

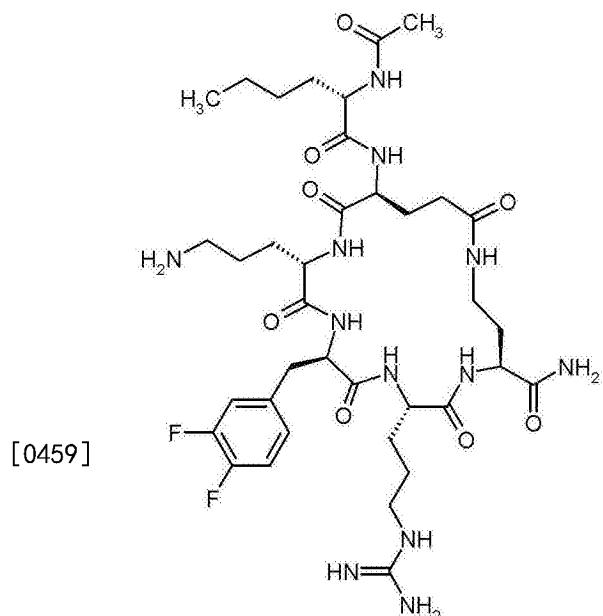
	MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.8
	MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	95%

[0456] 9.61Ac-Nle-环(Glu-Orn-D-Phe(4-F)-Arg-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:64)



	测定	结果
	MC-4 Ki (平均)	10000
	MC-1 Ki (平均)	20
	MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	1
	MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	102%

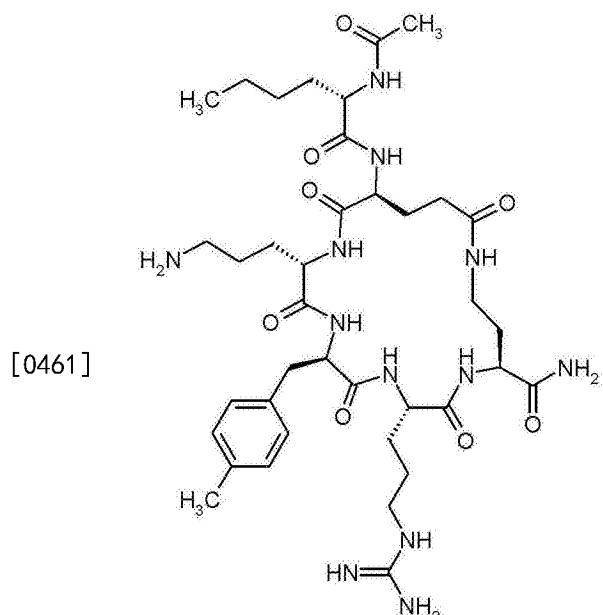
[0458] 9.62Ac-Nle-环(Glu-Orn-D-Phe(3,4-F)-Arg-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:65)



测定 结果

MC-4 Ki (平均)	10000
MC-1 Ki (平均)	40
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	1
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	97%

[0460] 9.63Ac-Nle-环(Glu-Orn-D-Phe(4-Me)-Arg-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:66)

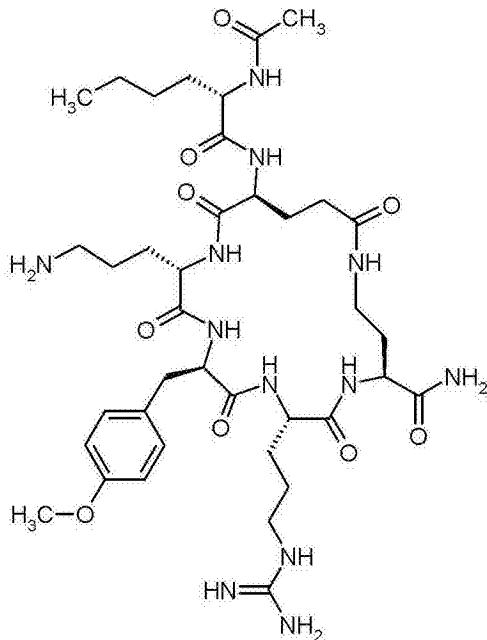


测定 结果

MC-4 Ki (平均)	10000
MC-1 Ki (平均)	3

[0462] MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL) 0.076  
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL) 96%

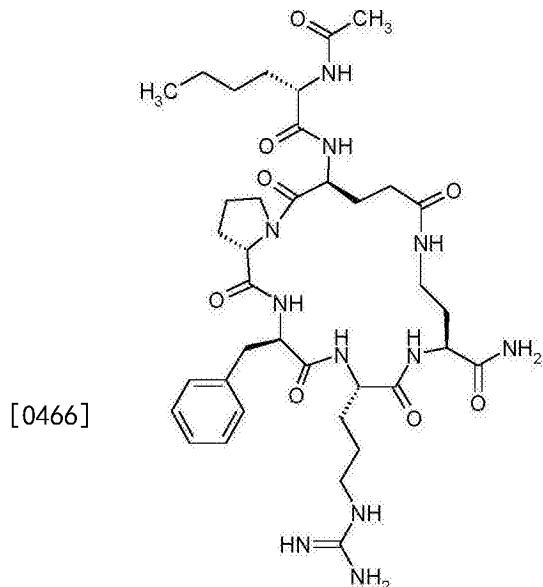
[0463] 9.64Ac-Nle-环(Glu-Orn-D-Phe(4-OMe)-Arg-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:67)



[0464]

测定	结果
MC-4 Ki (平均)	10000
MC-1 Ki (平均)	2
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.12
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	99%

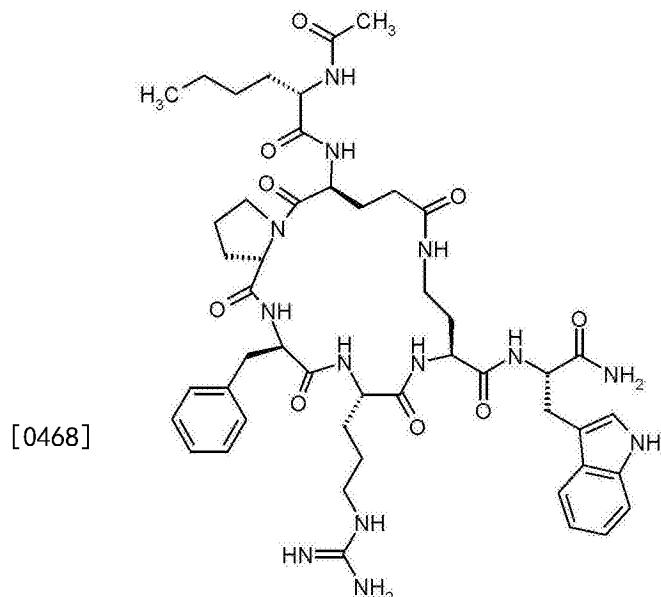
[0465] 9.65Ac-Nle-环(Glu-Pro-D-Phe-Arg-Dab)-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:68)



[0466]

测定	结果
MC-4 Ki (平均)	10000
MC-1 Ki (平均)	2250
MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	332
MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	102%

[0467] 9.66Ac-Nle-环(Glu-Pro-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:69)



	测定	结果
	MC-4 Ki (平均)	185
	MC-1 Ki (平均)	3
	MC-1 EC50 (平均; cAMP HBL)	0.18
[0469]	MC-1 Emax (平均; cAMP HBL)	97%

[0470] 尽管特别参考这些优选的实施方案对本发明进行了描述,但是其他实施方案也可以达到相同结果。本发明的变化和修改对于本领域的技术人员将是显而易见的,并且旨在涵盖所有这样的修改和等效物。上文引用的所有参考文献、申请、专利和出版物的全部内披露容均通过引用结合在此。

〈110〉 帕拉丁科技公司  
杨炜  
施亦群

〈120〉 黑皮质素-1受体特异性环肽

〈130〉 1011-137

〈150〉 61/263, 490

〈151〉 2009-11-23

〈160〉 69

〈170〉 PatentIn 版本 3.5

〈210〉 1

〈211〉 4

〈212〉 PRT

〈213〉 人类

[0001] 〈400〉 1

His Phe Arg Trp  
1

〈210〉 2

〈211〉 13

〈212〉 PRT

〈213〉 人工

〈220〉

〈223〉 SEQ ID NO:2 的合成类似物

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 乙酰化

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

<222> (13)..(13)

<223> 酰胺化

<400> 2

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val

1 5 10

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> 人类

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

[0002] <221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> Nle

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (7)..(7)

<223> D-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (13)..(13)

<223> 酰胺化

<400> 3

Ser Tyr Ser Xaa Glu His Xaa Arg Trp Gly Lys Pro Val

1 5 10

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..,(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..,(1)

<223> N1e

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (2)..,(6)

<223> 环状桥

[0003]

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..,(4)

<223> D-Phe

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..,(7)

<223> 酰胺化

<400> 4

Xaa Glu His Xaa Arg Lys Trp

1 5

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..,(1)  
 <223> 乙酰化

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..,(1)  
 <223> Nle

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (2)..,(6)  
 <223> 环状桥

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (4)..,(4)  
 <223> D-Phe

[0004] <220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (6)..,(6)  
 <223> Dab

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..,(7)  
 <223> 酰胺化

<400> 5

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 6  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 乙酰化

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 Nle

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2)..(6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4)..(4)

[0005] 〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (6)..(6)

〈223〉 Dap

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (7)..(7)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 6

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

〈210〉 7

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (2)..(6)

<223> 环状桥

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..(4)

[0006] <223> D-Phe

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (6)..(6)

<223> Dap

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> 酰胺化

<400> 7

Xaa Asp His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 乙酰化

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 Nle

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2)..(6)

〈223〉 Cyclic Bridge Through disulfide 穿过二硫键的环状桥

〈220〉

[0007] 〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4)..(4)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (7)..(7)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 8

Xaa Cys His Xaa Arg Cys Trp

1 5

〈210〉 9

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nle

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

[0008] <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> Orn

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> 酰胺化

<400> 9

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Trp  
1 5

<210> 10  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> 乙酰化  
<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nle

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (2)..(6)  
 <223> 环状桥

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (4)..(4)  
 <223> D-Phe

[0009] <220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Dab

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (7)..(7)  
 <223> D-Trp

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> 酰胺化

<400> 10

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Xaa  
 1 5

<210> 11  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (2)..(6)

<223> 环状桥

<220>

[0010] <221> MISC\_特征

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> 酰胺化

<400> 11

Xaa Glu His Phe Arg Xaa Trp

1 5

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> 乙酰化

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nle

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (2)..(6)  
 <223> 环状桥

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (4)..(4)  
 <223> D-Phe

[0011] <221> MISC\_特征  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Dab

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (7)..(7)  
 <223> D-Nal 1

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> 酰胺化

<400> 12

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Xaa  
 1 5

<210> 13  
 <211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 未发明的合成黑皮质素-1 受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..,(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..,(1)

<223> Nle

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (2)..,(6)

<223> 环状桥

[0012]

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..,(4)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (6)..,(6)

<223> Dab

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (7)..,(7)

<223> Nal-2

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..,(7)

<223> 酰胺化

<400> 13

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Xaa

1 5

<210> 14  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> N1e

[0013] <220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (7)..(7)  
<223> D-Nal 2

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 14.

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Xaa

1 5

〈210〉 15

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..,(1)

〈223〉 乙酰化

[0014]

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (1)..,(1)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2)..,(6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4)..,(4)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (6)..,(6)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (7).. (7)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 15

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

〈210〉 16

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1).. (1)

[0015] 〈223〉 乙酰化

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2).. (6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4).. (4)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (6).. (6)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (7).. (7)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 16

Phe Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 17

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (1)..(1)

<223> Succinic acid 琥珀酸

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (1)..(5)

[0016] <223> 环状桥

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (5)..(5)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> 酰胺化

<400> 17

Xaa His Phe Arg Xaa Trp

1 5

<210> 18

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 N末端 CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (1)..(5)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (3)..(3)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

[0017] 〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (5)..(5)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (6)..(6)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 18

Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

〈210〉 19

〈211〉 6

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> N 末端 CH3-(CH2)3-C(=O)-

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (1)..(5)  
 <223> 环状桥

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (3)..(3)  
 <223> D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Dab

[0018] <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 酰胺化

<400> 19

Glu	His	Xaa	Arg	Xaa	Trp
1				5	

<210> 20  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> N 末端 CH3-(CH2)4-C(=O)-

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (1)..(5)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (3)..(3)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (5)..(5)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> 酰胺化

<400> 20

[0019]

Glu His Xaa Arg Xaa Trp  
1 5

<210> 21  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> N 末端 CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(=O)-

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (1)..(5)

<223> 环状桥

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (3)..(3)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (5)..(5)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> 酰胺化

<400> 21

Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

[0020]

<210> 22

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> N末端环丙酰基

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (1)..(5)

<223> 环状桥

<220>

<221> MTSC\_特征

<222> (3)..(3)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (5)..(5)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> 酰胺化

<400> 22

Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 23

<211> 6

[0021] <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> N末端环己酰基

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (1)..(5)

<223> 环状桥

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (3)..(3)

<223> D-Phe

<220>

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (5)..(5)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (6)..(6)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 23

Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

〈210〉 24

〈211〉 6

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

[0022] 〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 N末端环戊基乙酰基

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (1)..(5)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (3)..(3)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (5)..(5)

〈223〉 Dab

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 酰胺化

<400> 24

Glu His Xaa Arg Xaa Trp  
 1 5

<210> 25  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

[0023] <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> N末端环己基乙酰基

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (1)..(5)  
 <223> 环状桥

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (3)..(3)  
 <223> D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Dab

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 酰胺化

〈400〉 25

Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

〈210〉 26

〈211〉 6

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 N末端苯基乙酰基

〈220〉

[0024] 〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (1)..(5)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (3)..(3)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (5)..(5)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (6)..(6)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 26

Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 27  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> N末端苯基丙酰基

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (1)..(5)  
<223> 环状桥

[0025] <220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (3)..(3)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (5)..(5)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> 酰胺化

<400> 27

Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 28

<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> N1e

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(7)  
<223> 环状桥

[0026] <220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> 酰胺化

<400> 28

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Ala  
1 5

<210> 29

<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> N1e

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

[0027] <220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dap

<400> 29

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Trp  
1 5

<210> 30  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> N1e

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (2)..(2)

<223> Dab

<220>

<221> MISC\_特征

[0028] <222> (2)..(6)

<223> 穿过-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-的环状桥

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> 酰胺化

<400> 30

Xaa Xaa His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 31  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> N1e

[0029] <220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(2)  
<223> Dap

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 穿过-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-的环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dap

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> 酰胺化

〈400〉 31

Xaa Xaa His Xaa Arg Xaa Trp  
1 5

〈210〉 32

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..,(1)

〈223〉 乙酰化

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

[0030] 〈222〉 (1)..,(1)

〈223〉 Nle

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2)..,(2)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2)..,(6)

〈223〉 穿过-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(C=O)-的环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4)..,(4)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (6)..,(6)

〈223〉 Dap

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> 酰胺化

<400> 32

Xaa Xaa His Xaa Arg Xaa Trp  
1 5

<210> 33  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

[0031] <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nle

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Nal 1

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> 酰胺化

<400> 33

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Xaa  
 1 5

<210> 34  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0032] <220>  
 <223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> 乙酰化

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nle

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (2)..(6)  
 <223> 环状桥

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (4)..(4)  
 <223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<400> 34

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Trp  
1 5

<210> 35  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

[0033] <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nle

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> 酰胺化

<400> 35

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa  
1 5

<210> 36  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

[0034] <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nle

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> 酰胺化

<400> 36

Xaa Glu His Xaa Ala Xaa  
1 5

<210> 37  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

[0035] <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> N1e

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> 酰胺化

<400> 37

Xaa Glu His Xaa Gly Xaa Trp

1 5

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

[0036]

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (2)..(6)

<223> 环状桥

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC\_特征

〈222〉 (6) .. (6)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (7) .. (7)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 38

Xaa Glu His Xaa Ala Xaa Trp

1 5

〈210〉 39

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

[0037]

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1) .. (1)

〈223〉 乙酰化

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1) .. (1)

〈223〉 Nle

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2) .. (6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4) .. (4)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (6)..(6)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (7)..(7)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 39

Xaa Glu Ala Xaa Arg Xaa Trp

1 5

〈210〉 40

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

[0038] 〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 乙酰化

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 Nle

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2)..(6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4)..(4)

〈223〉 D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> 酰胺化

<400> 40

Xaa Glu Arg Xaa Arg Xaa Trp  
1 5

<210> 41  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0039] <220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nle

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (3)..(3)  
<223> Cit

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4),, (4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6),, (6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7),, (7)  
<223> 酰胺化

<400> 41

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa Trp  
1 5

[0040] <210> 42  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1),, (1)  
<223> 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1),, (1)  
<223> Nle

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2),, (6)

<223> 环状桥

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> 酰胺化

<400> 42

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Lys

1 5

[0041]

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220>

<221> MTSC\_特征

〈222〉 (2)..(6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4)..(4)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (6)..(6)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (7)..(7)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 43

Xaa Glu Lys Xaa Arg Xaa Trp

1 5

[0042]

〈210〉 44

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素 1 受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 乙酰化

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 Nle

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2)..(6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (3)..(3)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4)..(4)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (6)..(6)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

[0043] 〈222〉 (7)..(7)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 44

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa Trp

1 5

〈210〉 45

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nle

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Orn

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

<220>  
[0044] <221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> 酰胺化

<400> 45

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa Trp  
1 5

<210> 46  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> 乙酰化

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nle

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Dap

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (2)..(6)  
 <223> 穿过-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(=O)-的环状桥

[0045] <221> MISC\_特征  
 <222> (4)..(4)  
 <223> D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Dab

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> 酰胺化

<400> 46

Xaa	Xaa	His	Xaa	Arg	Xaa	Trp
1				5		

<210> 47  
 <211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> N1e

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (2)..(6)

<223> 环状桥

[0046]

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> 酰胺化

<400> 47

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 48

〈211〉 6  
〈212〉 PRT  
〈213〉 人工序列

〈220〉  
〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉  
〈221〉 MOD\_RES  
〈222〉 (1)..(1)  
〈223〉 乙酰化

〈220〉  
〈221〉 MOD\_RES  
〈222〉 (1)..(1)  
〈223〉 Nle

[0047] 〈220〉  
〈221〉 MISC\_特征  
〈222〉 (2)..(6)  
〈223〉 环状桥

〈220〉  
〈221〉 MISC\_特征  
〈222〉 (4)..(4)  
〈223〉 D-Phe

〈220〉  
〈221〉 MISC\_特征  
〈222〉 (6)..(6)  
〈223〉 Dab

〈220〉  
〈221〉 MOD\_RES  
〈222〉 (6)..(6)  
〈223〉 酰胺化

〈400〉 48

Xaa Glu His Xaa Ala Xaa  
1 5

<210> 49

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220>

<221> MISC\_特征

[0048] <222> (2)..(5)

<223> 环状桥

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (5)..(5)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

<223> 酰胺化

<400> 49

Xaa Glu His Xaa Xaa

1

5

<210> 50  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nle

[0049] <220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> 酰胺化

<400> 50

Xaa Glu His Xaa Gly Xaa Trp  
1 5

<210> 51  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nle

[0050] <220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> 酰胺化

<400> 51

Xaa Glu His Xaa Ala Xaa Trp

1 5

<210> 52  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nle

[0051] <220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> 酰胺化

<400> 52

Xaa Glu Ala Xaa Arg Xaa Trp  
1 5

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220>

<221> MISC\_特征

[0052]

<222> (2)..(6)

<223> 环状桥

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> 酰胺化

<400> 53

Xaa Glu Arg Xaa Arg Xaa Trp

1

5

<210> 54  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..,(1)  
<223> 乙酰化  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..,(1)  
<223> Nle

[0053] <220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..,(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (3)..,(3)  
<223> Cit

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..,(4)  
<223> D-Phe

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..,(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..,(7)  
<223> 酰胺化

〈400〉 54

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa Trp  
1 5

〈210〉 55

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 乙酰化

〈220〉

[0054] 〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 Nle

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2)..(6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4)..(4)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (6)..(6)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (7)..(7)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 55

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Lys

1 5

〈210〉 56

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..,(1)

〈223〉 乙酰化

[0055]

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..,(1)

〈223〉 Nle

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2)..,(6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4)..,(4)

〈223〉 D Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (6)..,(6)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (7)..(7)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 56

Xaa Glu Lys Xaa Arg Xaa Trp

1 5

〈210〉 57

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

[0056] 〈223〉 乙酰化

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 N1e

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2)..(6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (3)..(3)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4)..(4)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

<221> MISC 特征

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> 酰胺化

<400> 57

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0057] <223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (2)..(6)

<223> 环状桥

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Orn

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)..(7)

<223> 酰胺化

<400> 58

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 59

[0058]

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (2)..(6)

<223> 环状桥

<220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Orn

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (4)..(4)  
 <223> D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_特征  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Dab

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> 酰胺化

<400> 59

[0059] Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa  
 1 5

<210> 60  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 本发明的合成黑皮质素 1 受体特异性肽

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> 乙酰化  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Nle

<220>

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2)..(6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (3)..(3)

〈223〉 Orn

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4)..(4)

〈223〉 D-Phe(2-Cl)

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (6)..(6)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

[0060] 〈222〉 (6)..(6)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 60

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa

1 5

〈210〉 61

〈211〉 6

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nle

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Orn

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe(3-C1)

<220>  
[0061] <221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> 酰胺化

<400> 61

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa  
1 5

<210> 62  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nle

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Orn

[0062] <221> MISC\_特征  
<222> (4)..(4)  
<223> D-Phe(4-C1)

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> 酰胺化

<400> 62

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa  
1 5

<210> 63  
<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220>

<221> MTSC\_特征

<222> (2)..(6)

<223> 环状桥

[0063]

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Orn

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe(2-F)

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> 酰胺化

<400> 63

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 64

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

[0064] <223> Nle

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (2)..(6)

<223> 环状桥

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Orn

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe(4-F)

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220>

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (6)..(6)

〈223〉 酰胺化

〈400〉 64

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa  
1 5

〈210〉 65

〈211〉 6

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

[0065] 〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 乙酰化

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1)..(1)

〈223〉 Nle

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2)..(6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (3)..(3)

〈223〉 Orn

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4)..(4)

〈223〉 D-Phe(3,4-F)

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6)..(6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
<223> 酰胺化

<400> 65

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa  
1 5

<210> 66  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0066] <220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Nle

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2)..(6)  
<223> 环状桥

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> Orn

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (4), (4)  
<223> D-Phe(4-Me)

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (6), (6)  
<223> Dab

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6), (6)  
<223> 酰胺化

<400> 66

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa  
1 5

[0067] <210> 67  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1), (1)  
<223> 乙酰化

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1), (1)  
<223> Nle

<220>  
<221> MISC\_特征  
<222> (2), (6)

<223> 环状桥

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)

<223> Orn

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe(4-OMe)

<220>

<221> MISC\_特征

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (6)..(6)

<223> 酰胺化

[0068]

<400> 67

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 68

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD\_RES

〈222〉 (1).. (1)

〈223〉 Nle

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (2).. (6)

〈223〉 环状桥

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (4).. (4)

〈223〉 D-Phe

〈220〉

〈221〉 MISC\_特征

〈222〉 (6).. (6)

〈223〉 Dab

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (6).. (6)

[0069] 〈223〉 酰胺化

〈400〉 68

Xaa Glu Pro Xaa Arg Xaa

1 5

〈210〉 69

〈211〉 7

〈212〉 PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 本发明的合成黑皮质素-1受体特异性肽

〈220〉

〈221〉 MOD\_RES

〈222〉 (1).. (1)

〈223〉 乙酰化

〈220〉

⟨221⟩ MOD\_RES

⟨222⟩ (1)..(1)

⟨223⟩ N1e

⟨220⟩

⟨221⟩ MISC\_特征

⟨222⟩ (2)..(6)

⟨223⟩ 环状桥

⟨220⟩

⟨221⟩ MISC\_特征

⟨222⟩ (4)..(4)

⟨223⟩ D-Phe

[0070]

⟨220⟩

⟨221⟩ MISC\_特征

⟨222⟩ (6)..(6)

⟨223⟩ Dab

⟨220⟩

⟨221⟩ MOD\_RES

⟨222⟩ (7)..(7)

⟨223⟩ 酰胺化

⟨400⟩ 69

Xaa Glu Pro Xaa Arg Xaa Trp

1 5