



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 89106524.5

〔51〕 Int.Cl⁵

C07K 7/10

〔43〕公开日 1990年5月16日

〔22〕申请日 89.8.25

〔30〕优先权

〔32〕88.8.26 〔33〕US 〔31〕237,591

〔71〕申请人 默里多药物公司

地址 美国俄亥俄州

〔72〕发明人 克尔斯蒂南恩基·约翰·里纳德

〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 唐跃

A61K 37/02

说明书页数: 16

附图页数:

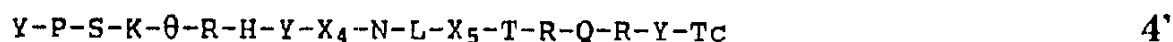
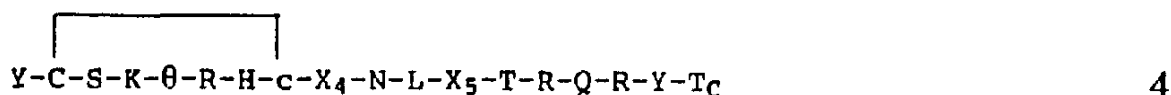
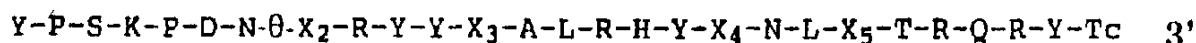
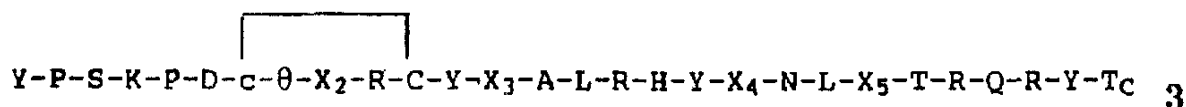
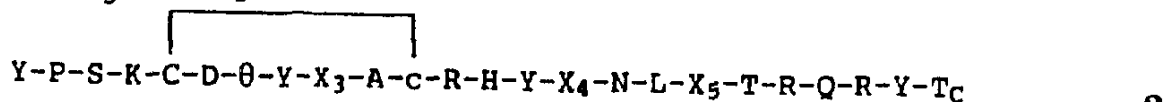
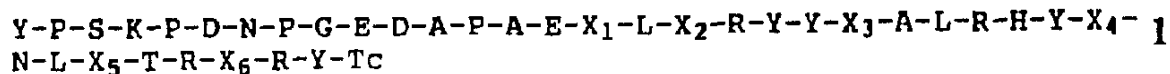
〔54〕发明名称 神经肽 Y 激动剂和其不完全激动剂

〔57〕摘要

NPY 激动剂是天然 NPY 的衍生物。采用常规竞争结合和生化分析及在各种情况下这些衍生物的使用确定了激动机制,其中也介绍了所指的神肽 Y。

权 利 要 求 书

1. 下式的肽衍生物或其药用盐



其中X₁ 是E或D;

X₂ 是S或A;

X₃ 是S或A;

X₄ 是L、I、M、Nle或V;

X₅ 是L、I、M、Nle或V;

X₆ 是Q、P、H或I;

Tc是OR'或NHR'; 其中R'是氢或(C_n-C_n)

烷基;

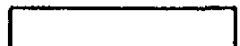
Q是-NH-(CH₂)_n-CO₂-; 其中n是1-11的整数。

2. 权利要求 1 的肽衍生物，其中 X_2 是 A。
3. 权利要求 1 的肽衍生物，其中 X_3 是 S。
4. 权利要求 1 的肽衍生物，其中 X_4 是 I。
5. 权利要求 1 的肽衍生物，其中 X_5 是 I。
6. 权利要求 1 的肽衍生物，其中 X_6 是 Q。
7. 权利要求 1 的肽衍生物，其中 Q 是 A 或 G。
8. 权利要求 1 的肽衍生物，该肽衍生物如下：

Y-P-S-K-P-D-N-P-G-E-D-A-P-A-E-E-L-S-R-Y-Y-A-A-L-R-H-Y-L-N-L-L-T-R-Q-R-Y-#

Y-P-S-K-C-D-Aoc-Y-S-A-c-R-H-Y-I-N-L-I-T-R-Q-R-Y-#

Y-P-S-K-P-D-Aoc-Y-S-A-L-R-H-Y-I-N-L-I-T-R-Q-R-Y-#

Y-P-S-K-P-D-c-Aoc-A-R-C-Y-S-A-L-R-H-Y-I-N-L-I-T-R-Q-R-Y-#

Y-P-S-K-P-D-N-Aoc-A-R-C-Y-S-A-L-R-H-Y-I-N-L-I-T-R-Q-R-Y-H

Y-C-S-K-Aoc-R-H-c-I-N-L-I-T-R-Q-R-Y-#

Y-P-S-Aoc-R-H-Y-I-N-L-I-T-R-Q-R-Y-#

9. 活化神经肽 Y 受体的方法，其特征为：将受体与权利要求 1 - 8 中一肽衍生物相接触。

10. 用其治疗低血压患者方法，其特征为：将有效量的权利要求 1 - 8 的一肽衍生物给患者服用。

11. 用其治疗厌食疾病的方法，其包括将有效量的权利要求 1 - 8 的一肽衍生物给患者服用。

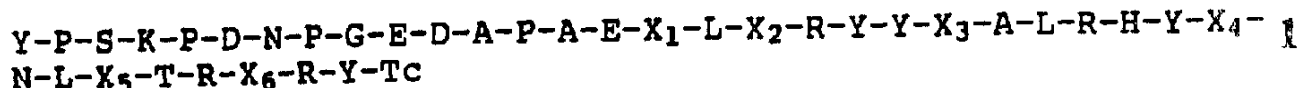
神经肽Y激动剂和其不完全激动剂

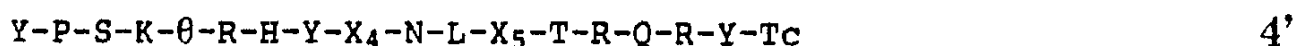
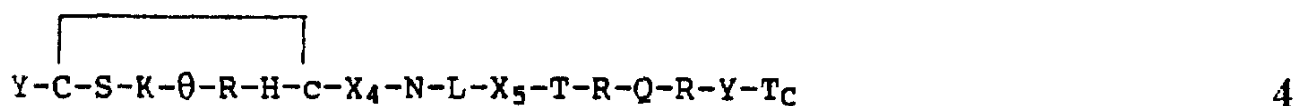
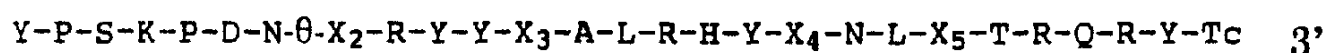
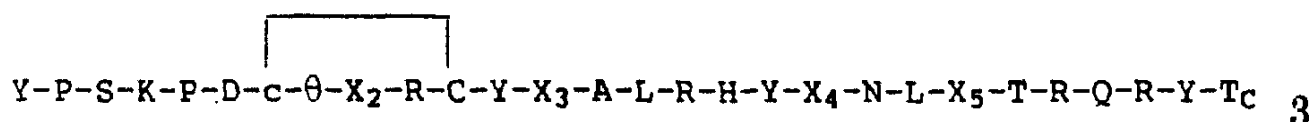
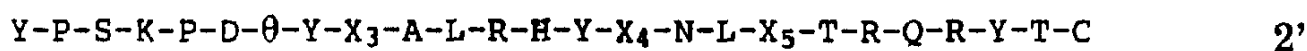
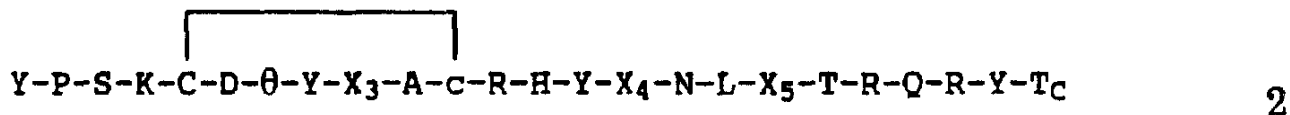
本申请是1988. 8. 26提出的, 序列号为237. 591
申请的继续申请。

本发明涉及新的肽衍生物, 它是神经肽Y的激动剂。

猪神经肽Y (PNPY) 是有36个氨基酸的肽, 它属于在整个中枢和外周神经系统有广泛分布的单一家族肽。在中枢和外周神经系统已发现了NPY的受体。在脑中, NPY是饮食的强兴奋剂, 并可促进促黄体生成激素、生长激素和催乳激素的分泌, 产生心血管抑制作用。NPY还具有强的外周血管收缩作用, 据报道它可造成短暂的心肌缺血从而引起心腹痛。作为这些受体激动剂的药物在治疗与生殖系统有关的疾病(如青春期早熟, 子宫内膜异位, 乳腺癌, 前列腺癌)中, 可增加食欲, 降低性行为, 降低促甲状腺生成激素, 催乳激素, 促黄体生成激素的分泌, 故可用作避孕药, 该药物可在性犯罪中降低性冲动, 还可通过刺激释放来降低生长激素水平, 该类药物可用作外周血管舒张药和降压药。本发明化合物可用于治疗饮食疾病如神经性厌食。

具有下式1—4的新的肽衍生物





其中 X_1 是 E 或 D;

X_2 是 S 或 A;

X_3 是 S 或 A;

X_4 是 L、I、M、Nle 或 V;

X_5 是 L、I、M、Nle 或 V;

X_6 是 Q、P、H 或 I;

Tc 是 OR' 或 NHR'

其中 R' 是氢或 (C_n-C_n) 烷基;

Q 是 -NH-(CH₂)_n-CO₂-; 其中 n 是 1-11 的整数。

和其药用盐是神经肽Y的激动剂。这些肽衍生物可增加热血动物的血压，也可用于治疗饮食疾病如神经性厌食。

下面是本说明书中使用的氨基酸及氨基和羧基末端基团的常用缩写：

Ala (或A) — 丙氨酸
Val (或V) — 缬氨酸
Leu (或L) — 亮氨酸
Ile (或I) — 异亮氨酸
Pro (或P) — 脯氨酸
Met (或M) — 蛋氨酸
Ser (或S) — 丝氨酸
Thr (或T) — 苏氨酸
Cys (或C) — 半胱氨酸
Cys (或C) — D-半胱氨酸
Tyr (或Y) — 酪氨酸
Asn (或N) — 天冬酰胺
Asp (或D) — 天冬氨酸
Lys (或K) — 赖氨酸
Arg (或R) — 精氨酸
His (或H) — 组氨酸
Glu (或E) — 谷氨酸
Nle — 正亮氨酸
Aoc — 8-氨基辛酸
— — NH₂

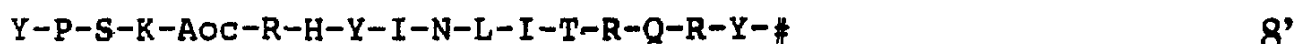
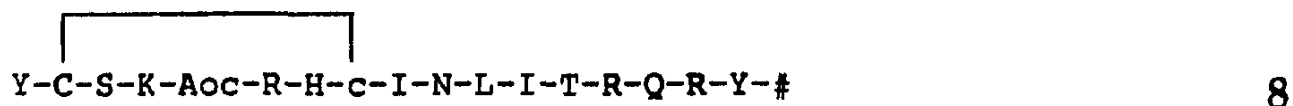
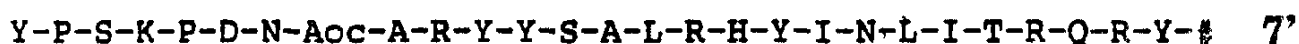
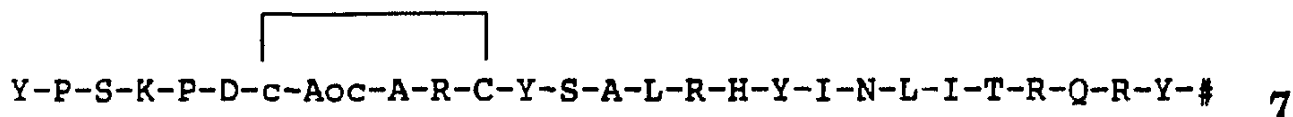
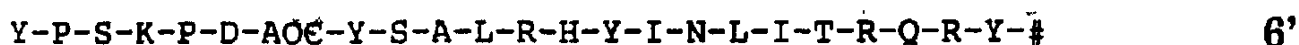
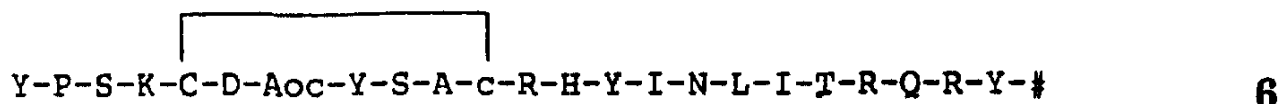
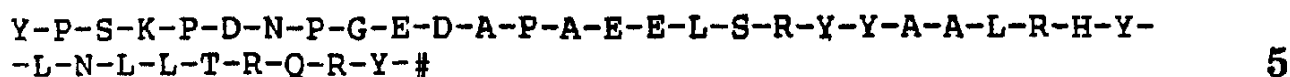
烷基包括直链、支链和环烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基、环戊基、己基、异己基、环己基和环戊甲基。含2至10个碳原子的酰基是指含1或2个碳基的直链、支链、环状的饱和和未饱和的酰基，如乙酰基、苯甲酰基、琥珀酰基、马来酰基，和戊二酰基。氨基末端氨基酸的氨基被两个烷基或酰基取代的那些肽也落在本发明肽的范围内。

除甘氨酸外，天然氨基酸含手性碳原子。除另有特殊说明，这里指的光学活性氨基酸是L-构型的。

式1多肽可与任何无毒有机或无机酸形成药用盐。适宜成盐的无机酸有：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和酸性金属盐如正磷酸一氢钠和硫酸氢钾。适宜成盐的有机酸有：单、双和三羧酸，例如，乙酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、甲酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羧基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸和磺酸（如甲磺酸、2-羟基乙磺酸。羧基末端氨基酸的盐包括无毒羧酸与任何适宜的无机或有机碱形成的盐。这些盐包括碱金属盐（如钠和钾）；碱土金属盐（如钙和镁）；包括铝的Ⅲ_A族轻金属盐；有机伯、仲、叔胺盐，例如，三烷基胺，如三乙基胺，普鲁卡因、二苄基胺、乙胺（1-ethenamine），N，N'-二苄乙二胺，二氢枞胺，N-（低级）烷基哌啶和任何其它适宜的胺。

化合物中的一些基团是优选的。申请人认为X₁是谷氨酸的式1的肽衍生物较好。申请人还认为X₂和X₃分别为丝氨酸（S）和丙氨酸（A），X₄和X₅分别为亮氨酸（L）和异亮氨酸（I）。T₀为NH₂，Q为A₀。式1的肽衍生物较好。式1-4的最好肽衍生物分别为下面

的式 5 - 8 肽衍生物。



本发明蛋白质可通过本领域技术人员熟知的方法制备。这些方法包括固相序列法。它是采用已建立的自动法，如使用自动肽合成仪。

用于固相制备多肽的树脂载体可是本领域常用的任何适宜树脂，优选已与 0.5 至 3% 二乙烯基苯交联的聚苯乙烯。该聚苯乙烯被转变为对甲基二苯甲基胺或二苯甲基胺（用于制备 C-末端酰胺）或被氯甲基化或羟甲基化，从而使其能与开始加入的 α -氨基保护的氨基酸（用于制备 C-末端烷基酰胺和酯）形成酯。

羟甲基化的树脂实例见 Bodanszky, 等, Chem. Ind.

(London) 38, 1597-98 (1966), 氯甲基化的树脂可从加利福尼亚, Richmond, Bio Rad 实验室买到, 其制备见 Stewart 等, “固相肽合成” (Freeman & Co., 旧金山 1969), 第 1 章, 1-6 页, 保护的氨基可通过 Ottsin 方法, Helv Chem Acta, 56, 1476 (1973), 结合到树脂上, 许多结合有保护的氨基酸的树脂是可买到的, 例如, 制备羧基末端是 Thr 的本发明多肽, 所使用的结合有叔丁氧羰基 (Boe) 保护的 Thr 的苄基化, 羟甲基化的苯乙酰胺甲基树脂 (PAM) 是可买到的。

下面是 α -氨基保护的氨基酸偶联到树脂载体上, 保护基用任何适宜的方法脱掉, 如用溶于二氯甲烷的三氟乙酸, 只使用三氟乙酸或溶在二噁烷中的 HCl, 脱保护在 0℃ 至室温进行, 对于除去特殊 α -氨基保护基可使用其它常规断升剂, 除去 α -氨基保护基后, 可将其它氨基保护的氨基酸按所需顺序逐步偶联, 多氨基酸可预先与树脂承载的氨基酸序列偶联, 然后再通过溶液方法偶联。

被引入多肽的每个氨基酸的 α -氨基保护基可是本领域已知的任何保护基, 使用的 α -氨基保护基种类有: (1) 酰类保护基, 如甲酰基, 三氟乙酰基, 邻苯二甲酰基, 甲苯磺酰基, 苯磺酰基, 硝基-苯亚磺酰基, 三苯甲亚磺酰基, 邻硝基苯氧乙酰基和 α -氯丁酰基; (2) 芳香尿烷类保护基, 如苄氧羰基和取代的苄氧羰基, 如对-氯苄氧羰基, 对-硝基苄氧羰基, 对-溴苄氧羰基, 对-甲氧苄氧羰基, 1-(对-二苯基)-1-甲基乙氧羰基, α , α -二甲基-3, 5-二甲氧苄氧羰基, 二苯甲氧羰基和 9-苄基甲氧羰基 (Fmoc); (3) 脂肪尿烷类保护基, 如叔丁氧羰基 (Boe), 二异丙基甲氧羰基, 异丙氧羰基, 乙氧羰基和烯丙氧羰基; (4) 环烷基尿烷类保护基, 如环戊氧羰基, 金刚烷氧

羰基和环己氧羰基；(5)硫代尿烷类保护基，如苯硫代羰基；(6)烷基类保护基，如三苯甲基和苄基；和(7)三烷基硅烷基，如三甲基硅烷。优选的 α -氨基保护基是叔丁氧羰基或Fmoc。

在本技术领域范围内选择适宜的偶联剂。具体适宜的偶联剂（其中所加的氨基酸是Gln, Asn或Arg）是N, N'-二异丙基碳化二亚胺和1-羟基-苯并三唑。用这些偶联剂是为了防止形成脬和内酰胺。其它偶联剂有：(1)碳化二亚胺（如N, N'-二环己基碳化二亚胺和N-乙基-N'-（Y-二甲基氨基丙基）碳化二亚胺）；(2)氨基氰（如N, N'-二苄基氨基氰）；(3)烯酮亚胺；(4)异噁唑鎓盐（isoxazolium salts）（如N-乙基-5-苄基-异噁唑鎓-3'-磺酸盐）；(5)含芳香杂环酰胺的单环氮，其特征为：环上含1至4个氮，如咪唑酰胺，吡唑酰胺和1, 2, 4-三唑酰胺。使用的特殊杂环酰胺有：N, N'-羰基二咪唑和N, N'-羰基二-1, 2, 4-三唑；(6)烷氧化的乙炔（如乙氧乙炔）；(7)可与氨基酸的羧基部分形成混合酸酐的试剂（如氯甲酸乙酯和氯甲酸异丁酯）或与被偶联的氨基酸形成对称酸酐（如Boc-Ala₂-O）的试剂；(8)含氮杂环化合物，其中环上氮含羟基（如N-羟基苯并三唑，N-羟基琥珀酰胺和1-羟基苯并三唑）。其它用于肽偶联的活性剂见Kapoor, J. Pharm. Sci., 59, PP. 1-27 (1970)。申请人认为对除Arg, Asn和Gln以外的所有氨基酸用对称酸酐作偶联剂较好。

每份保护的氨基酸或氨基酸序列被引入到约超四倍量的固相反应物中。偶联是在二甲基甲酰胺，二氯甲烷（1:1）或仅在二甲基甲酰胺或优选仅在二氯甲烷中进行。如果偶联进行不完全，应在固相反

应物中进行下一个氨基酸的偶联之前，在除去 α -氨基保护基前，继续进行前一个偶联反应。在每阶段合成中偶联反应进行的情况可通过水合茚三酮反应（见E. Keise等，*Analyt. Biochem.* 34, 595 (1970)）监测。

在得到所需氨基酸序列后，从树脂中脱去肽。这可通过水解进行，如用甲硫酸、甲苯酚或硫代甲苯酚的氢氟酸溶液处理结合多肽的树脂。

在固相肽合成领域中已知许多氨基酸在链制备期间需要保护。适宜保护基的使用和选择在本领域技术人员的能力范围内并取决于要保护的氨基酸和肽上存在的其它保护的氨基酸。侧链保护基的选择标准在于该保护基必须在断裂 α -氨基的保护基时不脱去。例如，赖氨酸的适宜侧链保护基是苄氧羰基和取代的苄氧羰基（如2-氯苄氧羰基，对-硝基苄氧羰基，3,4-二氯苄氧羰基），取代基选自卤素（如氯、溴、碘）和硝基；甲氧磺酰基；叔戊氧羰基；叔丁氧羰基和二异丙甲氧羰基。苏氨酸和丝氨酸的醇羟基可由下列基团保护：乙酰基，苯甲酰基，叔丁基，三苯甲基，苄基，2,6-二氯苄基和苄氧羰基。天冬氨酸和各氨酸的羧基可用苄基或环己基保护。优选保护基是苄基。

保护基可通过本领域熟知的方法脱去。典型的保护基脱去是在肽链合成完成后进行的，但保护基也可在任何其它适宜期间脱去。

式1肽衍生物作为神经肽Y激动剂的能力是采用Lunberg等，*Eur. J. Pharmacol.* 145, 21-9 (1988)所述方法，通过这些肽与碘化的神经肽Y竞争受体的能力说明的。¹² I-Bolton-Hunter-神经肽Y结合是在猪脾粗膜中进行的。来自冷冻脾的膜按

前述制备并用于速激肽结合研究 (Buck 等, 1984)。等分的膜 (大约 15 mg 组织) 于室温, 在含肽类似物, 130 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 2 mM MgCl₂, 1.8 mM CaCl₂, 20 mM HEPES, 4 mg/ml BSA, 40 μg/ml 杆菌肽, 4 μg/ml 亮肽素和 4 μg/ml 抑糜蛋白酶的缓冲液 (7.4) 中培养 2 小时。BHNPY 浓度为 0.1 nM。非专一性结合由含 1 μM PNPY 得以证明。样品快速滤过预先在 0.5% 组蛋白浸泡过夜的华特曼 GF/C 滤器 (类型 II-A S; Sigma)。然后用冰冷却的普通 HEPES-盐缓冲液 (PH 7.4) 洗涤两次。受试肽的 IC₅₀。取竞争曲线的 6 至 10 点计算。利用该方法测得实例 1 和 2 的肽衍生物 IC₅₀。 < 50 nM。

由于本发明肽衍生物可作为神经肽 Y 的激动剂, 则这些化合物具有价值的药理活性, 如升压、血管收缩, 动脉收缩, 结肠松弛和胃排空减小。本发明 NPY 激动剂的显著医疗用途是治疗饮食疾病, 如神经性厌食。

本发明肽衍生物的剂量要求能激动神经肽 Y, 并产生升压和血管收缩及其它作用。剂量取决于患者, 治疗的严格条件和所选择的肽衍生物。剂量范围为 0.2 mg 至 250 mg/患者体重 kg/每天。对于具体患者可很快确定适宜剂量。优选每日给药 1 至 4 次, 每次含活性化合物 5 mg 至 100 mg。

这里使用的术语“患者”指哺乳动物如灵长类动物, 其包括人、羊、马、牛、猪、狗、猫、大鼠和小鼠。

虽然一些肽衍生物可通过肠胃道口服, 但申请人认为非口服给药较好, 例如, 皮下、静脉、肌肉内或腹膜内; 贮存注射 (depot

inzection)；植入物；或将含本发明衍生物制成喷雾剂，以喷雾或干粉形式通过鼻、喉、支气管的粘膜吸收给药。

用于非肠道给药的化合物可制成注射用的溶液或悬浮液。该注射液包括本发明化合物，生理用稀释剂，药用载体，指无菌液体，如水和油，另外还可加或不加表面活性剂和其它药用添加剂。这些制剂中使用的油是指石油，动物油，植物油和合成的天然油，例花生油，豆油及矿物油。通常水，盐水，葡萄糖水溶液和有关的糖溶液，乙醇和脂肪族二元醇类如乙二醇和聚乙二醇是优选的液体载体，尤其是用于制备注射液。

本发明化合物可以贮存注射或植入物制剂形式服用，该制剂是以使活性成份持续释放的方式配制的。该活性成份可压入小丸或小圆柱体内并以贮存注射液或移入体形式移入皮下或肌肉内。植入物可用惰性材料，如生物降解聚合物或人工硅酮，如Dow - Corning公司制造的硅化橡胶和硅酮橡胶。

下面是说明本发明的实施例，但本发明并不限制于这些实施例。

实施例 1

Y-P-S-K-P-D-N-P-G-E-D-A-P-A-E-E-L-S-Y-Y-A-A-L-R-H-Y-L-N-L-L-T-
R-Q-R-Y-#

的制备

通过固相方法，采用Applied Biosystems Model 430-A肽合成仪，以0.5mmol等级，在对一甲基二苯甲基胺树脂（0.4 mmol/g；肽Int1）上合成标题肽衍生物。所有上式中氨基酸都可双偶联成 N^{α} -叔-Boc-保护的氨基酸的对称酸酐，但不包括可由DCC/HOBT法双偶联的Arg、Asn、Gln。侧链保护如下：

Arg (Tos), Asp (Chx), Cys (PMBzl),
 Glu (Bzl), His (Tos), Ser (Bzl), Tyr
 (2-BrZ), Thr (Bzl), Lys (2-Clz). 从树
 脂载体上脱下肽 (0.25 mmol, 理论值), 然后于 -5℃, 含
 5% 苯甲醚的 HF 溶液中脱保护 40 分钟。真空脱 HF 后, 用 30%
 乙酸和水从树脂中萃取肽。溶液从树脂中滤出, 然后冻干。保留的肽
 通过制备型高压液相色谱, 在 Dynamax C-18 柱 (41.4 ×
 250 mm; Rainin) 上, 用溶在 0.1% 三氟乙酸的乙腈作洗脱
 剂来纯化。肽的纯度和特性由分析型高压液相色谱分析 (Vydac
 218TP54 柱, 4.60 × 250 mm, 2.0 ml/分钟,
 Tc - 1.9 分钟, 线性梯度, 含在 1% TFA 中的 15-40% 乙
 腈, 时间 25 分多钟), 氨基酸分析 (AAA) (含 8% 苯酚的
 6N HCl; 106℃, 20-40 小时), 快 原子轰击质谱
 (FAB-MS) (M-Scan Ltd.)。

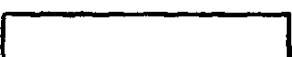
AAAa: B-1.96; T-1.03; S-1.62; P-1.88; A-1.96; I-2.84; L-
 2.14; Y-4.04; H-1.09; R-4.06.

6N HCl, 24 Hr, 106°C.

FAB-MS (M+H)⁺ 3311.2 ± 1 mu.

实施例 2

制备



Y-P-S-K-C-D-Aoc-Y-S-A-c-R-H-Y-I-N-L-I-T-R-Q-R-Y-#

用固相法, 采用 Applied Biosystem Model 430A 肽合成仪, 以
 0.5 mmol 级别, 在对-甲基二苯甲基胺树脂 (0.4 mmol/g, 肽
 Int 1) 上合成标题肽衍生物。式中所有氨基酸可双偶联成 R^a -

t-Boc-保护的氨基酸的对称酸酐，但不包括可被DCC/HOBT法双偶联的Arg、Asn、Gln。侧链氨基酸保护如下：Arg (Tos)，Asp (Chx)，Cys (pMBzl)，Glu (Bzl)，His (Tos)，Ser (Bzl)，Tyr (2-Brz)，Thr (Bzl)，Lys (2-Clz)。从树脂载体上断开肽 (0.25 mmol, 理论值)，然后于-5℃，含5%苯甲醚的HF液体中脱保护40分钟。真空除去HF后，用30%乙酸和水萃取树脂中肽。将萃取液稀释到1升，用氢氧化铵将PH调至8至9，然后加入氰铁酸钾直到溶液变黄 (约25 ml)。搅拌30分钟后，用冰醋酸将PH降至<5，该溶液与25 ml澄清的AC3×4A树脂 (Bio Rad) 搅拌2小时。从树脂中滤出溶液，然后冻干。保留的肽通过制备型HPLC，在Dynamax C-18柱上 (41.4×250 mm; Rainin)。用含在0.1%三氟乙酸中的乙腈作洗脱剂进行纯化。肽的纯度和特性用分析型HPLC (Vgac 218 TP 54柱, 4.6×250 mm, 2.0 ml/分钟, Tc-1.9分钟, 线性梯度为溶在0.1% TFA的15-40%乙腈, 需时>25分钟) 来分析。氨基酸分析 (AAA) (含8%苯酚的6N HCl; 106℃; 20-40小时)，快原子轰击质谱 (FAB-MS) (M-Sean Ltd)。

AAA^a: B-1.89; T-0.99; S-1.68; Z-1.13; P-0.93; A-1.03; L-1.09; I-2.07; Y-3.88; H-0.94; R-3.06.

^a6N HCl, 24 Hr, 106°C.

FAB-MS 2888.0 ± 1 mu.

实施例 3



的制备

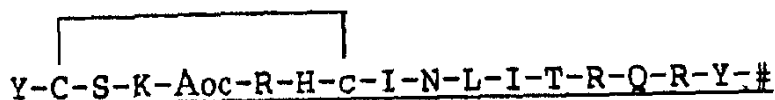
用实施例 2 的步骤制备标题化合物。

AAA^a: B-2.03; T-1.05; S-1.83; Z-1.10; P-1.98; A-2.04;
L-2.07; I-1.93; Y-3.91; K-1.02; H-0.98; R-3.87.

^a6N HCl, 24 Hr, 106°C.

FAB-MS 3327 ± 1 mu.

实施例 4



的制备

用实施例 2 的步骤制备标题化合物。

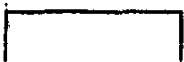
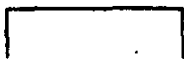
AAA^a: B-1.00; S-1.00; T-1.01; Z-1.03; L-0.99; I-1.86;
Y-2.06; H-0.97; R-2.97; K-1.10.

^a6N HCl, 24 Hr, 106°C.

FAB-MS 2193 ± mu.

用相似方法制备实施例 5 - 12 化合物。

实施例

- 5  Y-P-S-K-P-D-c-Aoc-A-R-C-Y-S-A-L-R-H-Y-I-N-L-I-T-R-P-R-Y-#
- 6  Y-P-S-K-P-D-c-Aoc-A-R-C-Y-S-A-L-R-H-Y-I-N-L-I-T-R-H-R-Y-#
- 7 Y-P-S-K-P-D-N-P-G-E-D-A-P-A-E-D-L-A-R-Y-Y-S-A-L-R-H-Y-I-N-L-I-T-R-P-R-Y-#
- 8 Y-P-S-K-P-D-N-P-G-E-D-A-P-A-E-D-L-A-R-Y-Y-S-A-L-R-H-Y-I-N-L-I-T-R-H-R-Y
- 9 Y-Aoc-I-N-L-I-T-R-Q-R-Y-#
- 10 Y-P-S-K-P-D-N-Aoc-A-R-Y-Y-S-A-L-R-H-Y-I-N-L-I-T-R-Q-R-Y-#
- 11  Y-C-Aoc-R-H-c-I-N-L-I-T-R-Q-R-Y-#
- 12 Y-P-S-K-P-D-N-P-G-E-D-A-P-A-E-D-L-A-R-Y-Y-S-A-L-R-H-Y-I-N-L-I-T-R-I-R-Y-#

实施例 5 - 12 化合物具有下面特征：

	MW calcd	(M + H)	Ellman
5	3293.7	3295.3	neg
6	3333.7	3334.2	neg
7	4220.1	4220.8	
8	4260.1	4262.4	
9	1478.9	1480.0	
10	3397.8	3398.9	
11	1976.0	1978.4	neg
12	4236.2	4236.2	

	B	T	S	Z	P	A	G	I	L	Y	F	H	K	R
5	2.03(2)	1.04(1)	1.82(2)		2.95(3)	2.06(2)		1.98(2)	2.02(2)	3.91(4)		0.99(1)	1.00(1)	4.02(4)
6	2.05(2)	1.07(1)	1.78(2)		1.86(2)	2.01(2)		1.96(2)	2.12(2)	3.81(4)		2.02(2)	1.03(1)	4.06(4)
7	5.07(5)	0.99(1)	1.86(2)	2.11(2)	5.10(5)	4.20(4)	1.34(1)	1.81(2)	3.02(3)	4.74(5)		0.97(1)	1.03(1)	3.95(4)
8	5.43(5)	0.96(1)	1.69(2)	2.00(2)	3.88(4)	4.68(5)	1.37(1)	1.93(2)	3.24(3)	5.08(5)		1.94(2)	0.87(1)	4.11(4)
9	1.03(1)	1.01(1)		1.05(1)				1.91(2)	1.01(1)	1.93(2)				2.06(2)
10	2.65(3)	1.03(1)	1.96(2)	1.08(1)	2.08(2)	2.09(2)		1.95(2)	2.15(2)	5.04(5)		1.01(1)	1.06(1)	3.84(4)
11	1.01(1)	1.05(1)		1.07(1)				1.92(2)	0.99(1)	2.04(2)		0.97(1)		2.96(3)
12	4.92(5)	1.00(1)	1.80(2)	2.01(2)	3.94(4)	4.12(4)	1.27(1)	2.65(3)	3.01(3)	4.68(5)		0.96(1)	0.96(1)	3.73(4)