



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113166204 B

(45) 授权公告日 2025. 01. 28

(21) 申请号 201980077618.9

(22) 申请日 2019.11.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113166204 A

(43) 申请公布日 2021.07.23

(30) 优先权数据
62/772,033 2018.11.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.25

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2019/060203 2019.11.26

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/110011 EN 2020.06.04

(73) 专利权人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 A·N·弗莱尔 A·A·戈洛索夫
P·格罗舍 I·刘易斯 E·Y·刘
A·马尔津兹克 L·G·莫诺维奇
J·奥特尔 T·J·帕特尔
P·C·里德 M·西迫索德

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

专利代理师 胡晨曦 黄革生

(51) Int.Cl.
C07K 7/08 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2009186891 A1, 2009.07.23
US 2011262963 A1, 2011.10.27

审查员 门思琦

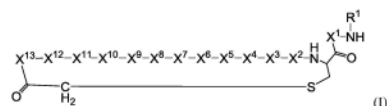
权利要求书8页 说明书96页
序列表38页

(54) 发明名称

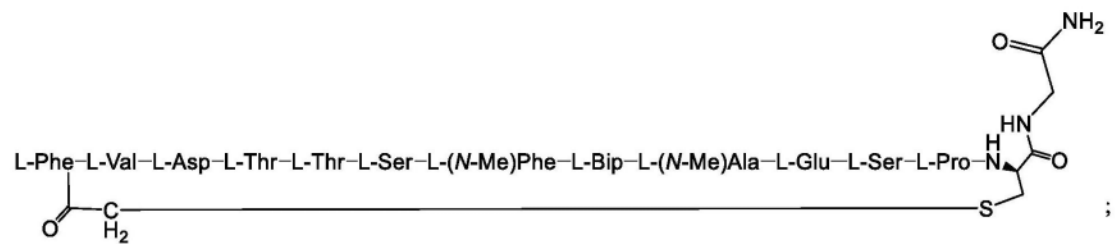
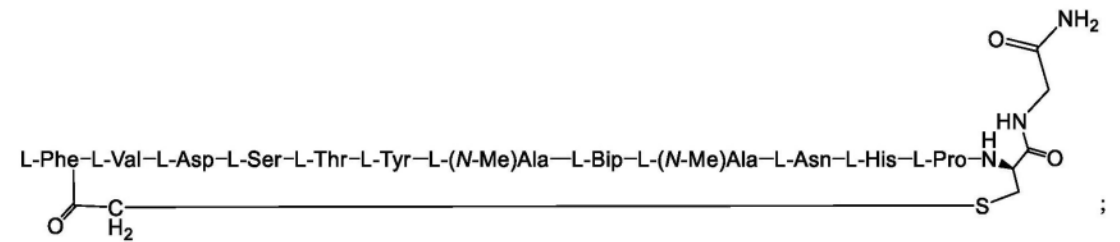
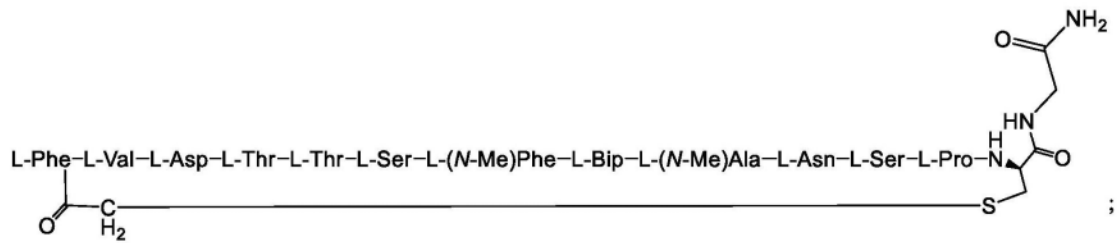
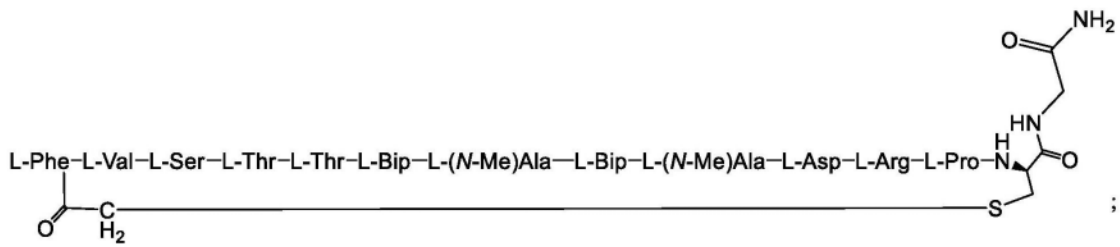
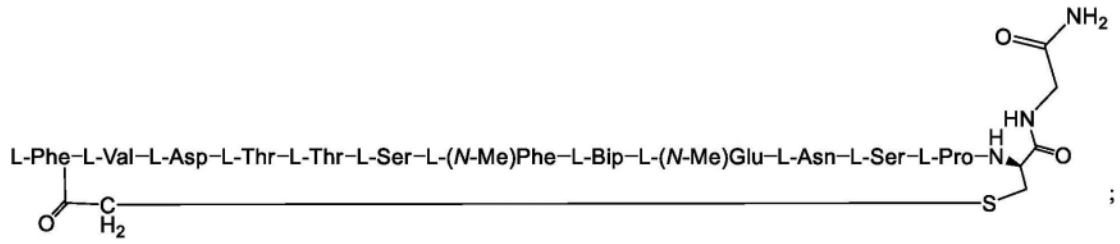
作为治疗代谢障碍的蛋白质原转换酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 抑制剂的环状肽

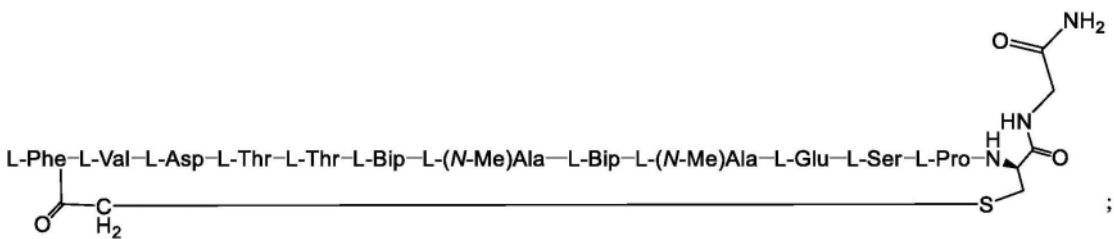
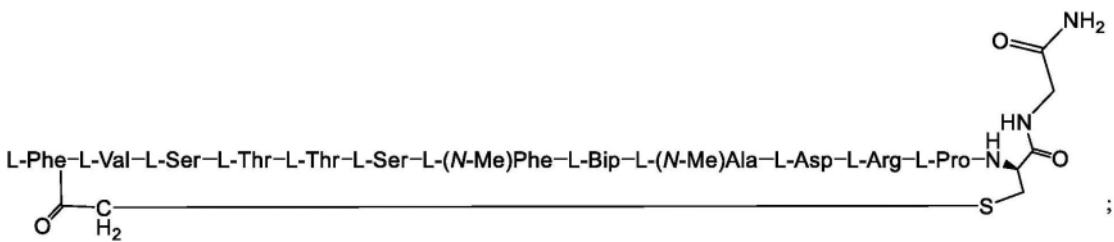
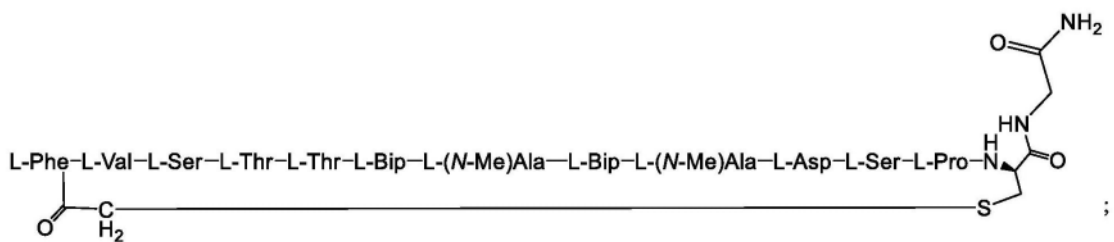
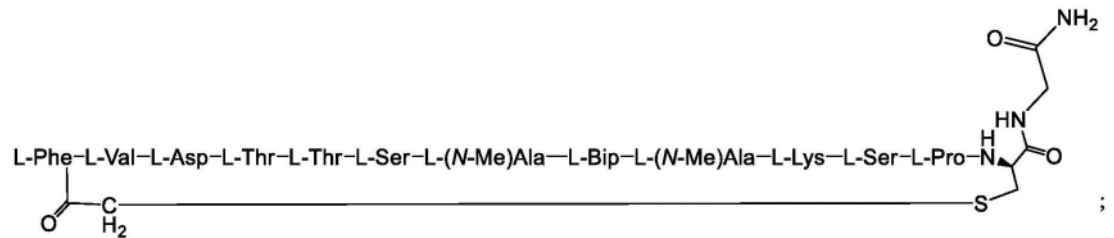
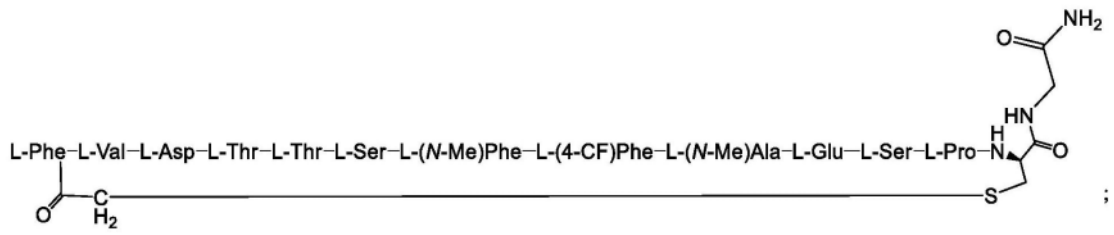
(57) 摘要

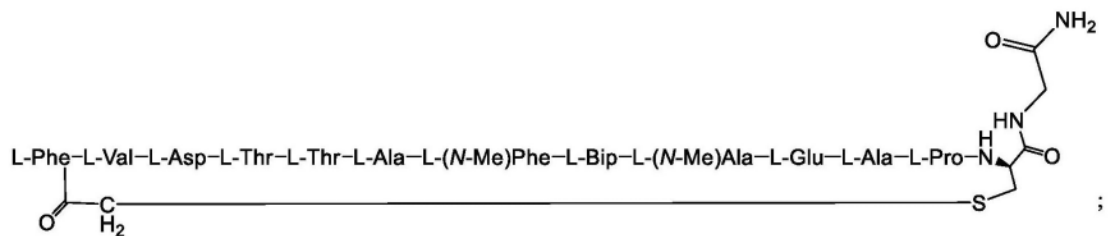
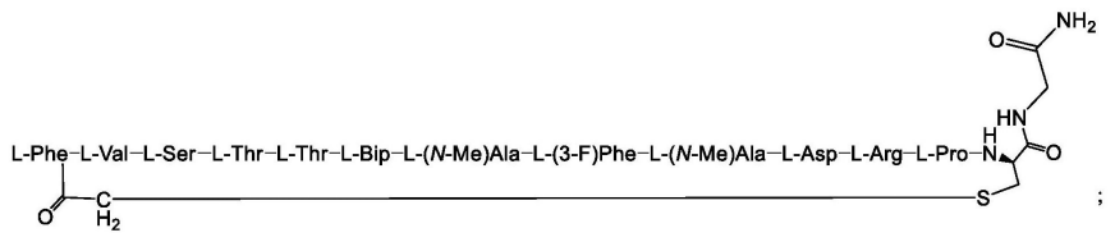
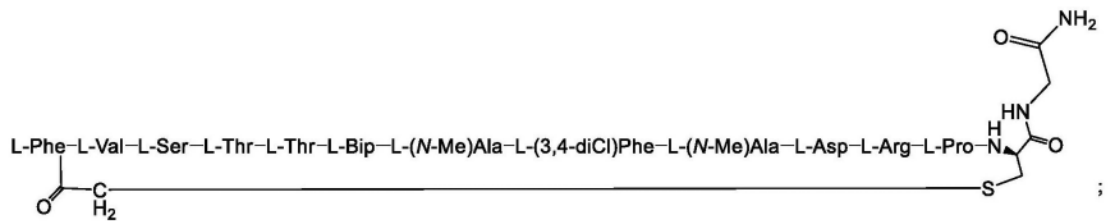
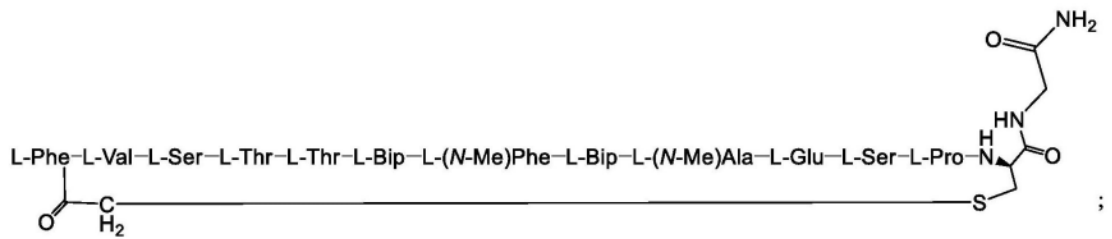
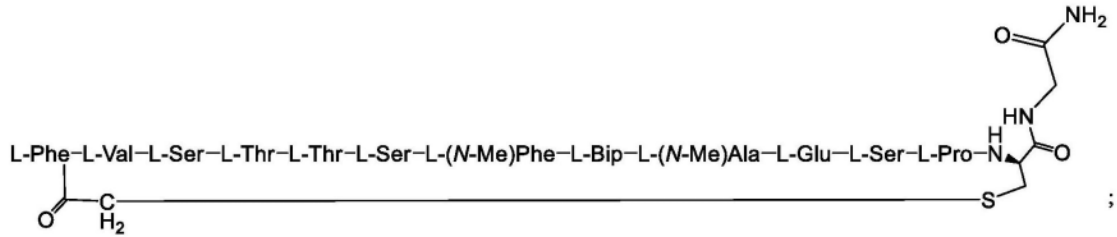
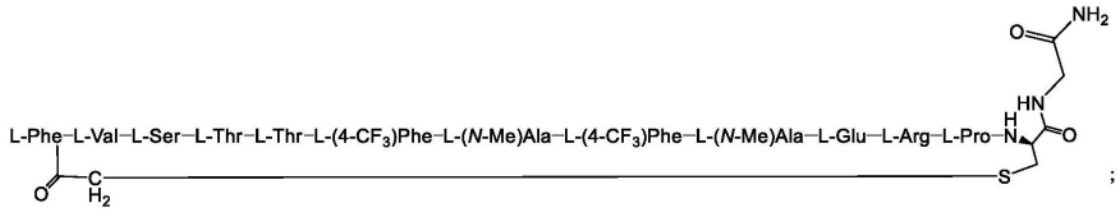
本披露涉及有用于治疗脂质代谢以及其中PCSK9起作用的其他疾病的PCSK9抑制剂,所述PCSK9抑制剂具有式(I),或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中R¹、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、X¹²和X¹³如本文所述。

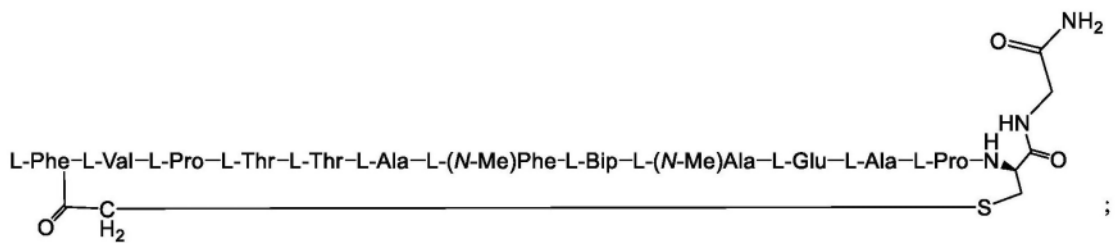
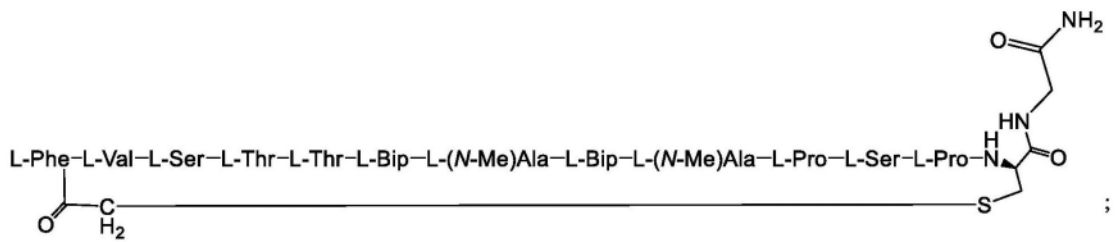
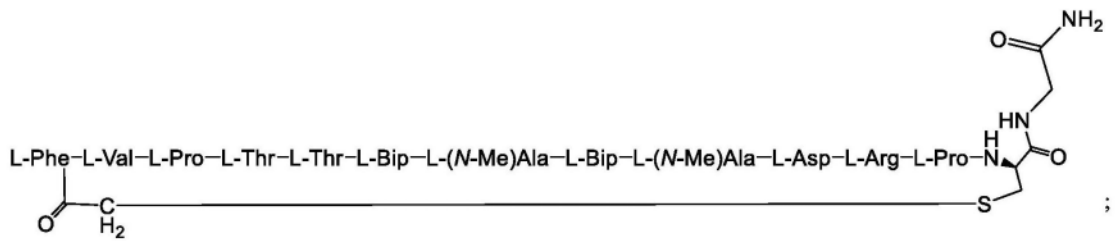
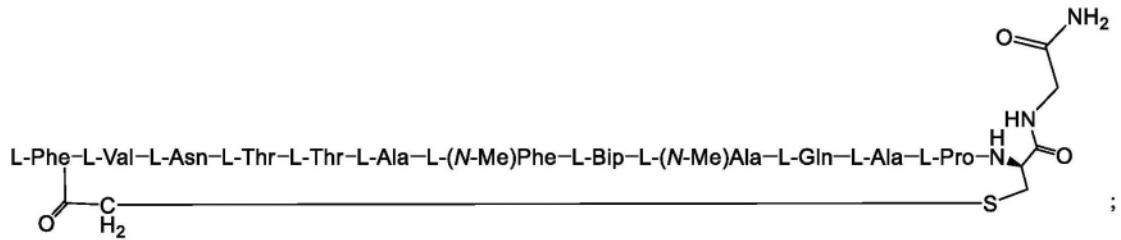
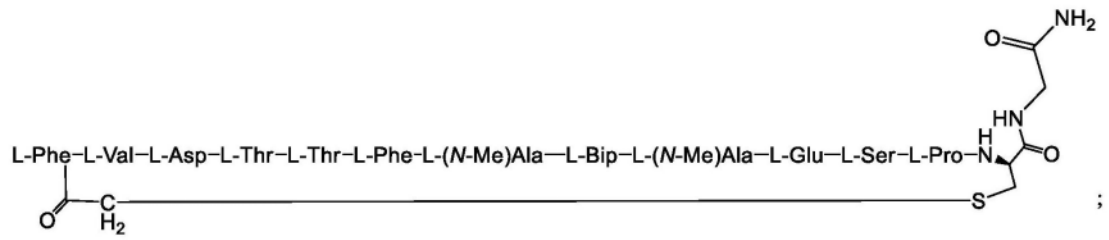


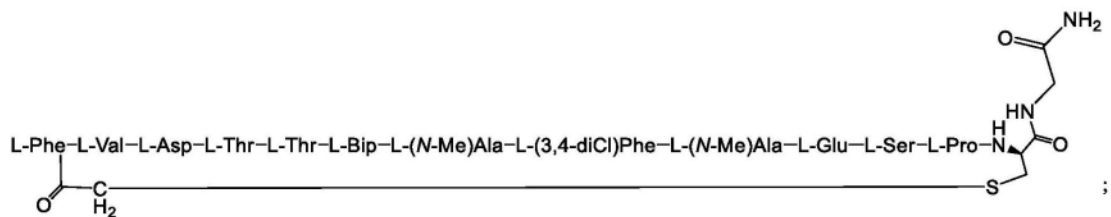
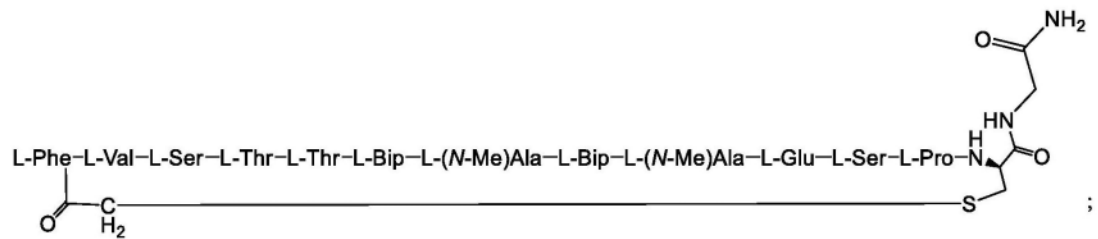
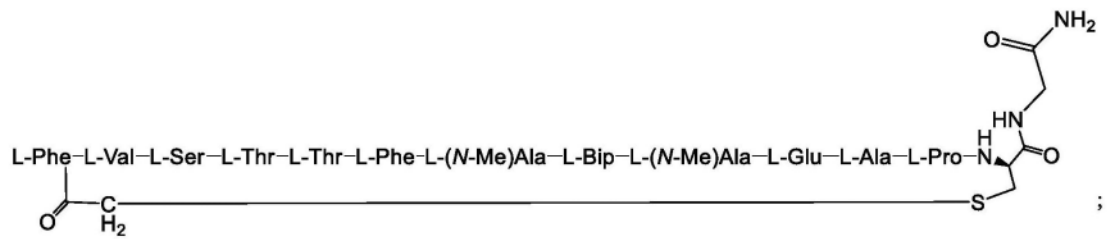
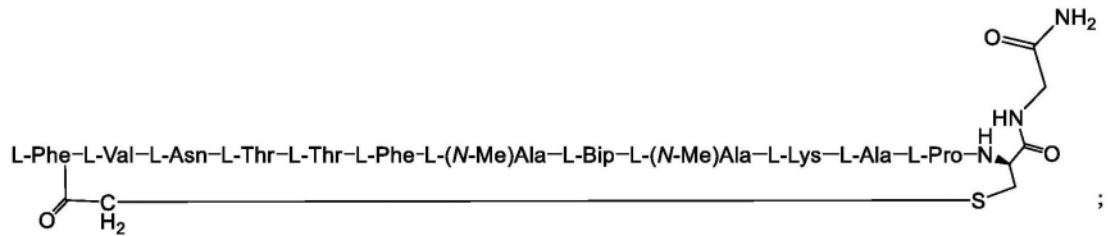
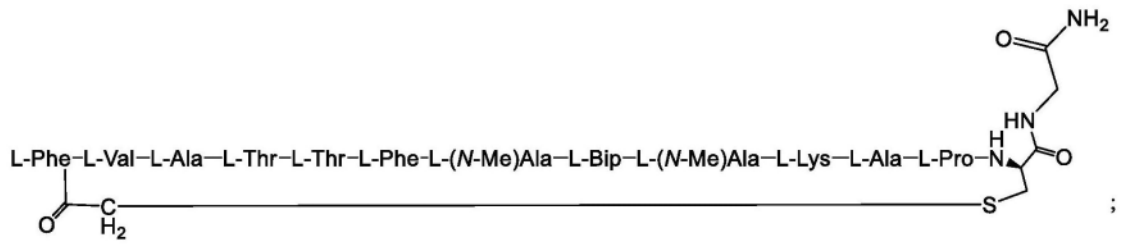
1. 环状多肽,其选自:

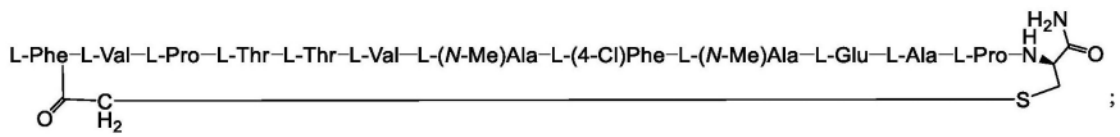
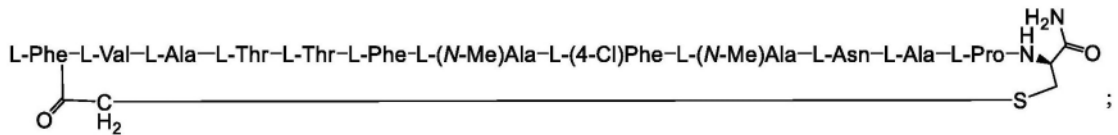
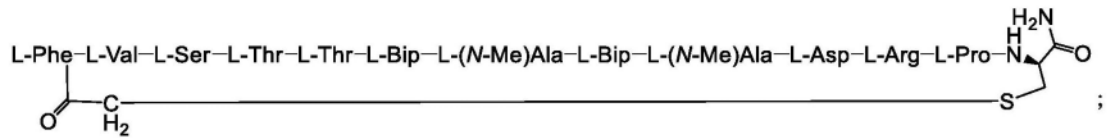
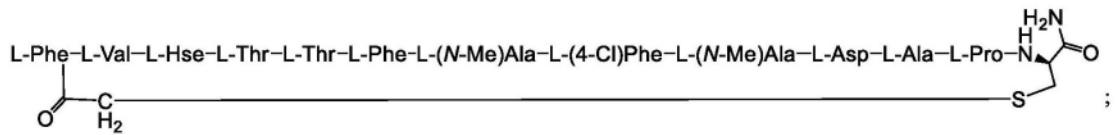
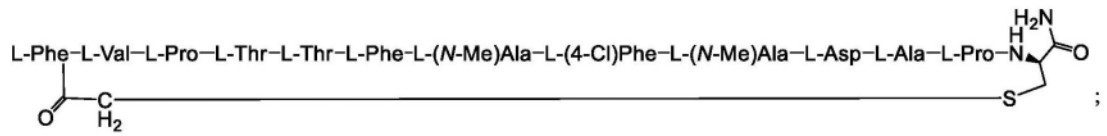
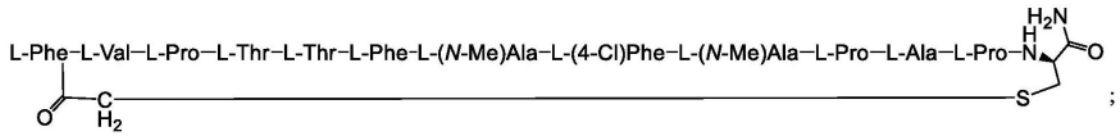
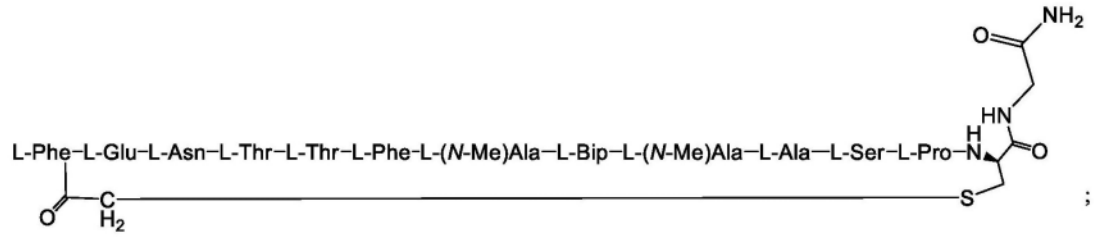


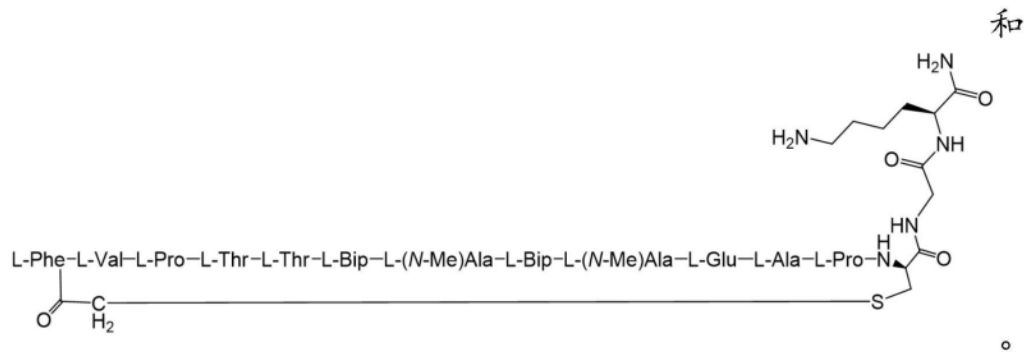
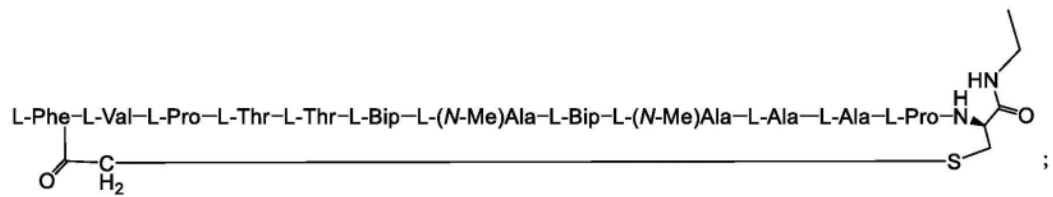
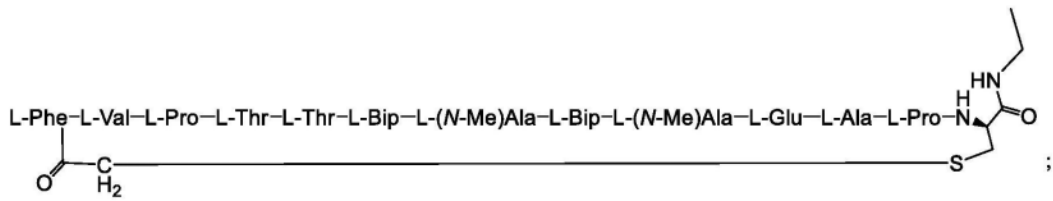
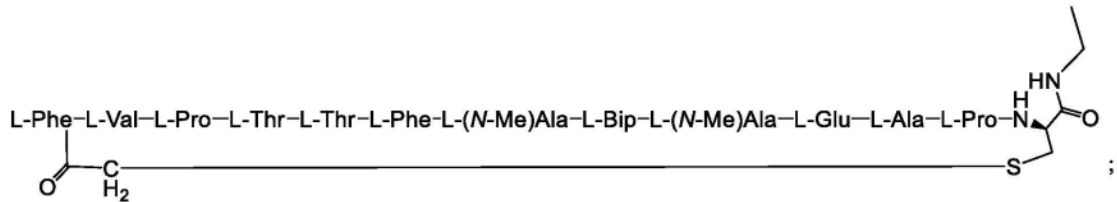
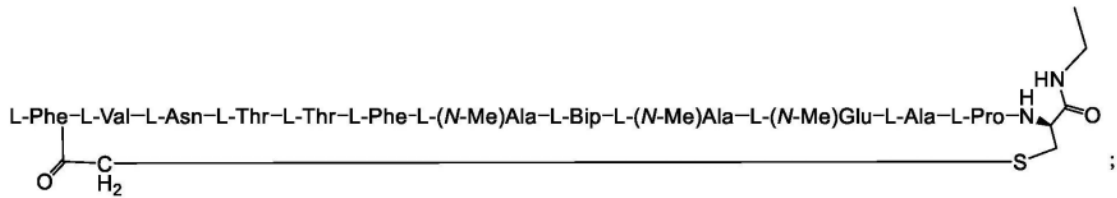












2. 一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的如权利要求1所述的环状多肽或其药学上可接受的盐、以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

3. 一种组合,所述组合包含如权利要求1所述的多肽或其药学上可接受的盐、以及一种或多种另外的治疗活性剂。

4. 如权利要求3所述的组合,其中所述另外的治疗活性剂是他汀。

5. 如权利要求1所述的多肽或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,所述药物用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展或用于治疗、预防、改善或延迟需要抑制PCSK9的疾病或障碍的进展。

6. 如权利要求5所述的多肽的用途,其中所述PCSK9介导的疾病或障碍或需要抑制PCSK9的疾病或障碍选自:高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、

TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤。

作为治疗代谢障碍的蛋白质原转换酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 抑制剂的环状肽

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年11月27日提交的美国临时申请号62/772,033 (将其全部内容通过引用以其全文并入本文) 的权益。

技术领域

[0003] 本披露涉及用于治疗与蛋白质原转换酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 蛋白酶相关的疾病或障碍的PCSK9的调节剂。具体而言,本披露涉及抑制PCSK9的肽和组合物、治疗与PCSK9相关的疾病或障碍的方法、以及这些肽的合成方法。

背景技术

[0004] 蛋白质原转换酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 是分泌型枯草杆菌酶 (subtilase) 枯草杆菌蛋白酶丝氨酸蛋白酶家族的成员,在许多组织和细胞类型中都有表达。PCSK9蛋白包含信号序列、前结构域、包含保守残基三联体 (D186、H226和S386) 的催化结构域和C末端结构域,并合成为可溶的74kDa前体,该前体在内质网中经历自催化裂解。已经显示出分泌需要自催化活性。

[0005] PCSK9通过调节肝低密度脂蛋白受体 (LDLR),对血浆低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平具有显著影响,这是从循环系统中除去胆固醇的主要途径。PCSK9结合LDLR并将其引导至溶酶体降解,从而增加血浆LDL-C水平,进而增加冠心病 (CHD) 风险。(Maxwell K.N., Proc.Natl.Acad.Sci. [美国科学院院刊], 101, 2004, 7100-7105; Park, S.W., J.Biol.Chem. [生物化学杂志] 279, 2004, 50630-50638; Lagace T.A. 等人 J.Clin. Invest. [临床研究杂志] 2006, 116 (11): 2995-3005)。小鼠或人PCSK9在小鼠中的过表达已显示出升高总LDL-C水平并大幅降低肝LDLR蛋白,而未观察到对mRNA、SREBP或SREBP蛋白核质比的影响。(Maxwell K.N., Proc.Natl.Acad.Sci. [美国科学院院刊] 101, 2004, 7100-7105)。此外,在小鼠模型中引起PCSK9功能丧失的PCSK9突变也显示出降低总水平和LDL-C水平。(Cohen, J.C. 等人, N.Engl.J.Med. [新英格兰医学杂志], 354, 2006, 1264-1272)。因此,结果表明PCSK9的调节导致LDLR蛋白水平降低。

[0006] PCSK9的基因缺失也已在小鼠中进行。PCSK9敲除小鼠显示血浆胆固醇水平降低约50%,并且对他汀类降低血浆胆固醇的敏感性增强 (Rashid, S., 等人, Proc.Natl.Acad.Sci. [美国科学院院刊], 2005, 102: 5374-5379)。人遗传数据强烈支持PCSK9在LDL平衡中的作用。PCSK9与血浆LDL-C水平之间的联系首先是通过在常染色体显性家族性高胆固醇血症患者中发现PCSK9错义突变而建立的 (Abifadel, M. 等人, Nature [自然], 2003, 34: 154-6)。携带PCSK9功能获得性等位基因的患者具有增加的血浆LDL-C水平和过早的CHD,而具有PCSK9功能丧失性等位基因的患者具有显著降低的血浆LDL-C,并且被保护免于CHD。

[0007] PCSK9在脂蛋白 (a) (Lp(a)) 代谢中也起作用。Lp(a) 是一种促动脉粥样硬化的脂蛋

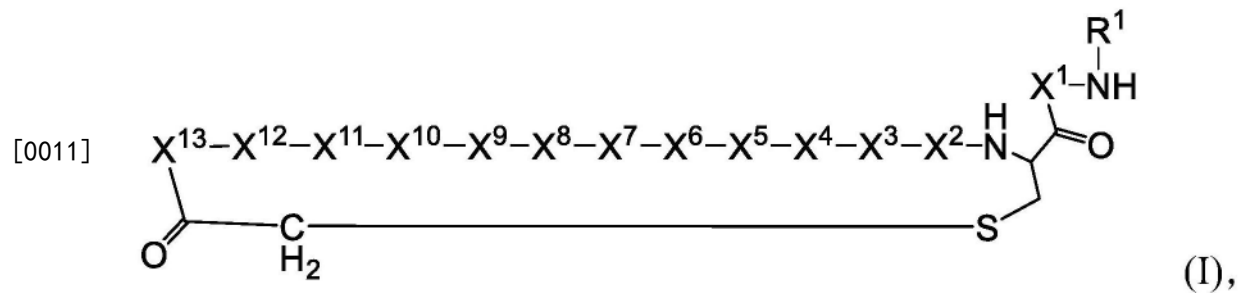
白,由与apoLp(a)共价连接的LDL颗粒组成。人基因研究表明,Lp(a)与CHD风险有因果关系。已显示PCSK9治疗性抗体可显著降低高胆固醇血症患者的Lp(a)水平。(Desai,N.R.等人,Circulation.[循环]2013,128(9):962-969;Lambert,G.等人,Clin.Sci.[临床科学],2017,131,261-268)。与安慰剂相比,用针对PCSK9的单克隆抗体治疗的、接受他汀类疗法的患者显示出Lp(a)水平降低高达32%。(Desai N.R.等人,Circulation.[循环]2013,128(9):962-969)。

[0008] PCSK9除了具有心血管作用外,在脓毒症中也起着重要作用,脓毒症是由机体对感染的应答引起的危及生命的疾病。脓毒症小鼠中PSCK9的过表达已显示出通过增加炎症而加重脓毒症,而对PCSK9的抑制已显示降低死亡率。(Dwivedi,D.J.等人,Shock[休克杂志],2016,46(6),672-680)。此外,在人HepG2细胞中进行的流式细胞术研究表明,PCSK9通过LDL依赖性机制通过调节LDLR介导的脂磷壁酸(LTA)和LPS的细菌脂质摄取,来负调节肝细胞对革兰氏阴性脂多糖(LPS)的摄取。(Grin,P.M.等人,Nature[自然],2018,8(1):10496)因此,抑制PCSK9具有通过降低机体对感染的免疫应答来治疗脓毒症的潜力。

[0009] 当前,没有已知的PCSK9小分子抑制剂。市场上唯一已知的PCSK9抑制剂是抗PCSK9抗体。因此,使用小分子抑制剂抑制PCSK9具有治疗一系列疾病的潜力,这些疾病包括高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、富含甘油三酯的脂蛋白(TRL)、甘油三酯升高、脓毒症、黄色瘤和其他障碍。由于这些原因,仍然需要新颖和有效的小分子PCSK9抑制剂。

发明内容

[0010] 本披露的第一方面涉及具有式(I)的环状肽(SEQ ID No.:39):



[0012] 其中:

[0013] R¹是H或(C₁-C₄)烷基;

[0014] X¹不存在,是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点;

[0015] X²是L-Pro或D-Pro;

[0016] X³是L-Arg、D-Arg、L-Ser、D-Ser、L-His、D-His、L-Ala、或D-Ala;

[0017] X⁴是L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、D-Lys、L-Gln、D-Gln、L-Pro、

[0018] D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-(N-Me)Glu或D-(N-Me)Glu;

[0019] X⁵是L-(N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu;

[0020] X⁶是L-Bip、D-Bip、L-(4-CF₃)Phe、D-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、D-(3,4-二Cl)

Phe、

[0021] L- (3-F)Phe、D- (3-F)Phe、L- (4-Cl)Phe、或D- (4-Cl)Phe；

[0022] X⁷是L- (N-Me)Ala、D- (N-Me)Ala、L- (N-Me)Phe、或D- (N-Me)Phe；

[0023] X⁸是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L- (4-CF₃)Phe、D- (4-CF₃)Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val；

[0024] X⁹是L-Thr或D-Thr；

[0025] X¹⁰是L-Thr、D-Thr、L-Ser、或D-Ser；

[0026] X¹¹是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse；

[0027] X¹²是L-Val、D-Val、L-Glu、或D-Glu；并且

[0028] X¹³是L-Phe或D-Phe；

[0029] 其中：

[0030] Bip是4-苯基-苯丙氨酸；

[0031] Hse是高丝氨酸；

[0032] (4-CF₃)Phe是4-三氟甲基-苯丙氨酸；

[0033] (3,4-二Cl)Phe是3,4-二氯-苯丙氨酸；

[0034] (3-F)Phe是3-氟-苯丙氨酸；并且

[0035] (4-Cl)Phe是4-氯-苯丙氨酸；

[0036] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体。

[0037] 在一个实施例中，本披露涉及具有式(I)的多肽 (SEQ ID No.:40)，其中：

[0038] R¹是H或(C₁-C₄)烷基；

[0039] X¹不存在或是Gly；

[0040] X²是L-Pro或D-Pro；

[0041] X³是L-Arg、D-Arg、L-Ser、D-Ser、L-His、D-His、L-Ala、或D-Ala；

[0042] X⁴是L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、D-Lys、L-Gln、D-Gln、L-Pro、

[0043] D-Pro、L-Ala、D-Ala、L- (N-Me)Glu或D- (N-Me)Glu；

[0044] X⁵是L- (N-Me)Ala、D- (N-Me)Ala、L- (N-Me)Glu、或D- (N-Me)Glu；

[0045] X⁶是L-Bip、D-Bip、L- (4-CF₃)Phe、D- (4-CF₃)Phe、L- (3,4-二Cl)Phe、D- (3,4-二Cl)

Phe、

[0046] L- (3-F)Phe、D- (3-F)Phe、L- (4-Cl)Phe、或D- (4-Cl)Phe；

[0047] X⁷是L- (N-Me)Ala、D- (N-Me)Ala、L- (N-Me)Phe、或D- (N-Me)Phe；

[0048] X⁸是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L- (4-CF₃)Phe、D- (4-CF₃)Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val；

[0049] X⁹是L-Thr或D-Thr；

[0050] X¹⁰是L-Thr、D-Thr、L-Ser、或D-Ser；

[0051] X¹¹是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse；

[0052] X¹²是L-Val、D-Val、L-Glu、或D-Glu；并且

[0053] X¹³是L-Phe或D-Phe;

[0054] 其中:

[0055] Bip是4-苯基-苯丙氨酸;

[0056] Hse是高丝氨酸;

[0057] (4-CF₃)Phe是4-三氟甲基-苯丙氨酸;

[0058] (3,4-二Cl)Phe是3,4-二氯-苯丙氨酸;

[0059] (3-F)Phe是3-氟-苯丙氨酸;并且

[0060] (4-Cl)Phe是4-氯-苯丙氨酸;

[0061] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体。

[0062] 本披露的另一方面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐,用于在治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展中使用或用于在治疗、预防、改善或延迟需要抑制PCSK9或PCSK9活性的疾病或障碍的进展中使用。

[0063] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展或用于治疗、预防、改善或延迟需要抑制PCSK9或PCSK9活性的疾病或障碍的进展的用途。

[0064] 本披露的另一方面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,该药物用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展或用于治疗、预防、改善或延迟需要抑制PCSK9或PCSK9活性的疾病或障碍的进展。

[0065] 在另一方面,本披露涉及用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展的方法,该方法包括以下步骤:向有需要的患者施用治疗有效量的根据本披露的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐。

[0066] 本披露的另一方面涉及用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展或需要抑制PCSK9或PCSK9活性的疾病或障碍的进展的方法,该方法包括以下步骤:向有需要的患者施用治疗有效量的根据本披露的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐。

[0067] 在另一方面,本披露涉及治疗、预防、抑制或消除高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、血管炎症、黄色瘤、外周动脉疾病、脓毒症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高或甘油三酯升高的方法,该方法包括以下步骤:向有需要的患者施用治疗有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐。

[0068] 本披露的另一方面涉及(i)降低Lp(a)、(ii)降低Lp(a)血浆水平、(iii)降低Lp(a)血清水平、(iv)降低血清TRL或LDL水平、(v)降低血清甘油三酯水平、(vi)降低LDL-C、(vii)降低血浆apoB的总浓度、(viii)降低LDL apoB、(ix)降低TRL apoB、或(x)降低非HDL-C的方法,该方法包括以下步骤:向有需要的患者施用治疗有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐。

[0069] 在另一方面,本披露还涉及在有需要的患者中(i)降低LDL-C、(ii)降低载脂蛋白B(apoB)总浓度、(iii)降低LDL apoB、(iv)降低TRL apoB、或(v)降低非HDL-C及其组合的方法,其中该方法包括向该患者施用治疗有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐。

[0070] 本披露的另一方面涉及在有需要的患者中降低标志物的总血浆浓度的方法,该标志物选自:(i)LDL-C、(ii)apoB、(iii)LDL apoB、(iv)TRL apoB和(v)非HDL-C及其组合,其中该方法包括向该患者施用治疗有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐。

[0071] 在另一方面,本披露涉及药物组合物,该药物组合物包含(例如治疗有效量的)具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0072] 本披露的另一方面涉及药物组合物,该药物组合物包含(例如治疗有效量的)具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,用于在治疗PCSK9介导的疾病或障碍中使用。

[0073] 在另一方面,本披露涉及调节PCSK9的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐。

[0074] 本披露的另一方面涉及抑制PCSK9的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐。在另一方面,本披露涉及抑制PCSK9活性的方法,该方法包括向有需要的患者施用具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐。

[0075] 在另一方面,本披露涉及用于治疗PCSK9介导的疾病或障碍的方法,该方法包括以下步骤:向有需要的患者施用治疗有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐。

[0076] 本披露的另一方面涉及在有需要的患者中降低LDL-C的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐,从而降低该患者的LDL-C。

[0077] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐,用于在治疗PCSK9介导的疾病或障碍中使用。

[0078] 本披露的另一方面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐,用于在治疗PCSK9介导的疾病或障碍中使用,该疾病或障碍选自:高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤。

[0079] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,该药物用于治疗PCSK9介导的疾病或障碍。

[0080] 本披露的另一方面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐,用于在制造治疗与抑制PCSK9活性相关的疾病的药物中使用。

[0081] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐在治疗与抑制PCSK9活性相关的疾病中的用途。

[0082] 在某些方面,本披露的调节或抑制PCSK9的环状多肽可以单独施用或与其他化合物(包括其他PCSK9调节剂或抑制剂)或其他治疗剂组合施用。

[0083] 因此,在另一方面,本披露涉及组合,其包含(例如治疗有效量的)具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、以及一种或多种治疗活性剂。

[0084] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本披露所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。在本说明书中,单数形式还包括复数,除非上下文另有明确地说明。虽然与本文所述的那些方法和材料类似或等同的方法和材料可以用于本披露的实践和测试,但是下文描述了合适的方法和材料。本文所提到的所有出版物、专利申

请、专利和其他参考文献均通过引用并入。本文引用的参考文献不被视为要求保护的披露的现有技术。在冲突存在的情况下,则以包括定义在内的本说明书为准。此外,材料、方法和实例仅是说明性的而不旨在限制。

[0085] 根据以下具体实施方式和根据权利要求,本披露的其他特征和优点将是清楚的。

具体实施方式

[0086] 本披露涉及能够调节PCSK9活性的肽和组合物。本披露的特征在于通过向有需要的患者施用治疗有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体来治疗、预防或改善其中PCSK9起作用的疾病或障碍的方法。本披露的方法可以用于通过调节或抑制PCSK9来治疗多种PCSK9依赖性疾病和障碍。抑制或调节PCSK9提供了新颖的方法来治疗、预防或改善疾病,这些疾病包括但不限于:高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病(包括主动脉疾病和脑血管疾病)、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤。

[0087] 本披露的环状多肽通过抑制PCSK9在治疗高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高(例如VLDL和/或乳糜微粒升高)、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤方面具有实用性。

[0088] 例如,本披露的具有式(I)的环状多肽与PCSK9结合并因此抑制PCSK9和/或PCSK9活性,因为PCSK9不再能够与低密度脂蛋白受体(LDLR)或任何其他靶受体结合。例如,如果PCSK9被阻断,则更多的LDLR被循环并存在于细胞表面,以从细胞外液中除去LDL颗粒。因此,阻断PCSK9可以降低血液中的LDL颗粒浓度。

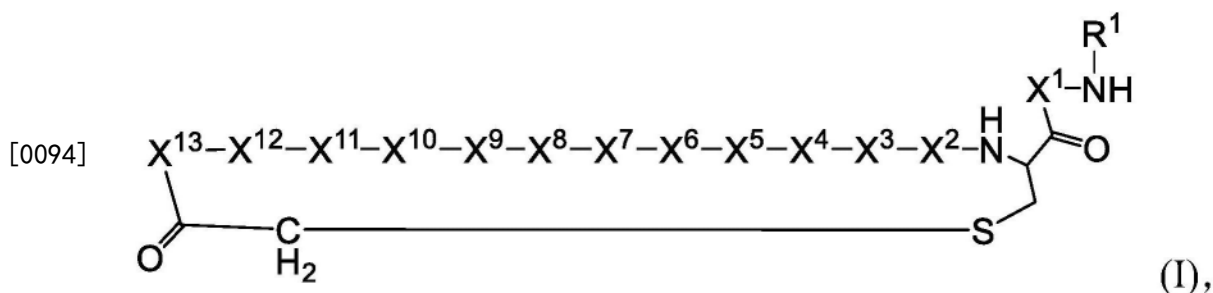
[0089] 因此,本披露的多肽可潜在地用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展,或其中PCSK9起作用的疾病或障碍的进展,以及从调节PCSK9或PCSK9活性受益的病症、疾病和障碍的进展。

[0090] 此外,本披露的环状多肽因此可潜在地用于治疗、预防、改善或延迟需要抑制PCSK9或PCSK9活性的疾病或障碍的进展。

[0091] 此类疾病和障碍包括选自以下的疾病或障碍:高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高(例如VLDL和/或乳糜微粒升高)、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤。

[0092] 本文描述了本披露的多种实施例。将认识到,在每个实施例中指定的特征可以与其他实施例的其他指定特征组合以提供另外的实施例。

[0093] 在本披露的第一方面,描述了具有式(I)的环状多肽:



[0095] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体和互变异构体,其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 、和 X^{13} 是如上文所述的。

[0096] 本披露的细节陈述于下文所附的说明书中。虽然与本文所述的那些方法和材料类似或等同的方法和材料可以用于本披露的实践或测试,但是现在描述说明性方法和材料。根据说明书和根据权利要求,本披露的其他特征、目标和优点将是清楚的。在本说明书和所附权利要求中,单数形式还包括复数,除非上下文另有明确地说明。除非另有定义,否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本披露所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的意义。在本说明书中引证的所有专利以及公开文件均通过引用以其全文并入本文。

[0097] 使用的术语和惯例的定义

[0098] 在本文中未明确定义的术语应当被理解为具有本领域技术人员根据本披露和上下文能得出的含义。然而,除非指出与此相反,否则如本说明书和所附权利要求中所使用的以下术语具有所指示的含义并遵守以下惯例。

[0099] 化学命名法、术语和惯例

[0100] 除非另有说明,否则假定术语对照的常规定义和常规的稳定原子的原子价,并在全部式和基团中体现。

[0101] 如在本披露中使用的冠词“一个/种(a/an)”是指一个/种或多于一个/种(例如,至少一个/种)该冠词的语法宾语。举例来说,“一个要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0102] 除非另有指示,否则在本披露中使用的术语“和/或”意指“和”或“或”。

[0103] “烷基”意指含有1-12个碳原子的直链或支链饱和的烃。 (C_1-C_6) 烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、新戊基、和异己基。

[0104] 如本文所使用的,术语“多肽”和“肽”可互换地使用,是指连接在一起的两个或更多个氨基酸。除下表1中列出的不常见或非天然氨基酸的缩写外,本领域公认的三字母或单字母缩写用于表示构成本披露的肽和多肽的氨基酸残基。当以“D”开头时,氨基酸是D-氨基酸。当以“L”开头时,氨基酸是L-氨基酸。当单字母的缩写为大写字母时,是指L-氨基酸。当单字母的缩写是小写字母时,是指D-氨基酸。氨基酸缩写的组或字符串用于表示肽。肽的左侧以N-末端表示,并且从N-末端向C-末端书写序列。

[0105] 式(I)或其本文所述的相关式(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI))的任何上述氨基酸残基可以以保守的方式被取代,条件是本披露的肽或多肽仍保留功能活性和结构性质(例如半衰期延长、防止降解、构象限制)。本文进一步解释了允许的保守氨基酸取代的原则和实例。

[0106] 本披露的肽包含非天然氨基酸(即,自然界中不存在的化合物),并且可以替代地

使用本领域已知的其他氨基酸类似物。

[0107] 本领域普通技术人员将理解,可以在本文所述的任何环状多肽的序列中进行各种氨基酸取代,例如保守氨基酸取代,而不必降低其活性。如本文所使用的,“通常用作其取代基的氨基酸”包括保守取代(即,用具有类似化学特性的氨基酸进行的取代)。出于保守取代的目的,非极性(疏水)氨基酸包括丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、甘氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和甲硫氨酸。极性(亲水)中性氨基酸包括丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺。带正电荷的(碱性)氨基酸包括精氨酸、赖氨酸和组氨酸。带负电荷的(酸性)氨基酸包括天冬氨酸和谷氨酸。氨基酸取代的实例包括用相应的D-氨基酸取代L-氨基酸,用同型半胱氨酸或其他具有含硫醇侧链的非天然氨基酸取代半胱氨酸,用同型赖氨酸、二氨基丁酸、二氨基丙酸、鸟氨酸或其他具有含氨基侧链的非天然氨基酸取代赖氨酸,或用正缬氨酸取代丙氨酸等。

[0108] 如本文所使用的,术语“氨基酸”是指天然存在的氨基酸、非天然氨基酸、氨基酸类似物和氨基酸模拟物(其功能类似于天然存在的氨基酸),均呈其D和L立体异构体形式(如果它们的结构允许此类立体异构形式)。氨基酸在本文中可以用它们的名称、它们众所周知的三字母符号或IUPAC-IUB生化命名委员会推荐的单字母符号来表示。

[0109] 术语“天然存在”是指在自然界中发现并且未经人为操作的材料。类似地,如本文所用的“非天然存在的”、“非天然的”等是指在自然界中找不到或已经由人进行结构修饰或合成的材料。当与氨基酸结合使用时,术语“天然存在的”是指20种常规氨基酸(即,丙氨酸(A或Ala)、半胱氨酸(C或Cys)、天冬氨酸(D或Asp)、谷氨酸(E或Glu)、苯丙氨酸(F或Phe)、甘氨酸(G或Gly)、组氨酸(H或His)、异亮氨酸(I或Ile)、赖氨酸(K或Lys)、亮氨酸(L或Leu)、甲硫氨酸(M或Met)、天冬酰胺(N或Asn)、脯氨酸(P或Pro)、谷氨酰胺(Q或Gln)、精氨酸(R或Arg)、丝氨酸(S或Ser)、苏氨酸(T或Thr)、缬氨酸(V或Val)、色氨酸(W或Trp)和酪氨酸(Y或Tyr))。

[0110] 如本文所使用的,术语“非天然氨基酸(non-natural amino acid)”和“非天然氨基酸(unnatural amino acid)”可互换地旨在表示使用来自任何生物体的相同或不同的未修饰或修饰的基因不能在任何生物体中生物合成产生的氨基酸结构。这些包括但不限于修饰的氨基酸和/或氨基酸类似物(其不是20种天然存在的氨基酸之一)、硒代半胱氨酸、吡咯赖氨酸(Py1)或吡咯啉-羧基-赖氨酸(Pc1,例如在PCT专利公开WO 2010/48582中所描述)。

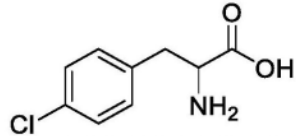
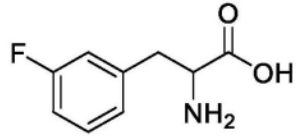
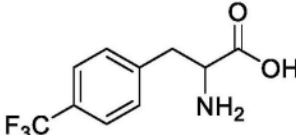
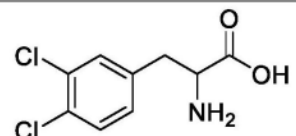
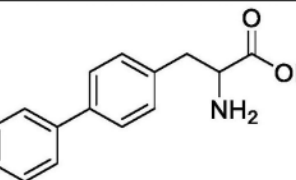
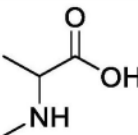
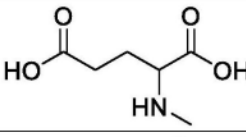
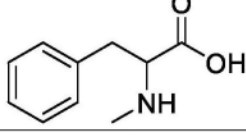
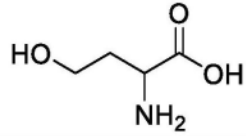
[0111] 修饰的编码氨基酸包括但不限于羟脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸、0-磷酸丝氨酸、氮杂环丁烷羧酸、2-氨基己二酸、3-氨基己二酸、 β -丙氨酸、氨基丙酸、2-氨基丁酸、4-氨基丁酸、6-氨基己酸、2-氨基庚酸、2-氨基异丁酸、3-氨基异丁酸、2-氨基庚二酸、叔丁基甘氨酸、2,4-二氨基异丁酸、锁链素、2,2'-二氨基庚二酸、2,3-二氨基丙酸、N-乙基甘氨酸、N-甲基甘氨酸、N-乙基天冬酰胺、同型脯氨酸、羟赖氨酸、别羟基赖氨酸、3-羟基脯氨酸、4-羟基脯氨酸、异锁链素、别异亮氨酸、N-甲基丙氨酸、N-甲基甘氨酸、N-甲基异亮氨酸、N-甲基戊基甘氨酸、N-甲基缬氨酸、萘基丙氨酸、正缬氨酸、正亮氨酸、鸟氨酸、戊基甘氨酸、哌啶酸和硫代脯氨酸。术语“氨基酸”还包括如下天然存在的氨基酸,其是某些生物体中的代谢产物,但是没有被遗传密码编码而掺入蛋白质中。此类氨基酸包括但不限于鸟氨酸、D-鸟氨酸和D-精氨酸。

[0112] 肽在本文中定义为包含通过肽键共价连接的两个或更多个氨基酸的有机化合物。

可以相对于氨基酸组分的数目来提及肽,即,二肽或二聚体含有两个氨基酸残基,三肽或三聚体含有三个氨基酸等。含有十个或更少氨基酸的肽可以称为寡肽,具有超过十个氨基酸残基的肽是多肽。

[0113] 如本文所用的术语“肽”意指经由肽键连接在一起的两个或更多个氨基酸。

[0114] 表1:本披露中描述的非天然氨基酸的实例:

符号	化学名称	结构
(<i>p</i> -Cl)F 或 (4-Cl)F 或 (4-Cl)Phe	2-氨基-3-(4-氯苯基)丙酸或 4-氯-苯丙氨酸	
(<i>p</i> -F)F 或 (3-F)F 或 (3-F)Phe	2-氨基-3-(3-氟苯基)丙酸或 3-氟-苯丙氨酸	
(<i>p</i> -CF ₃)F 或 (4-CF ₃)F 或 (4-CF ₃)Phe	2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸或 4-三氟甲基-苯丙氨酸	
(3,4-二 Cl)F 或 (3,4-二 Cl)Phe	2-氨基-3-(3,4-二氯苯基)丙酸或 3,4-二氯-苯丙氨酸	
B 或 Bip	3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-氨基丙酸或 4-苯基-苯丙氨酸	
(<i>N</i> -Me)A	<i>N</i> -甲基丙氨酸	
(<i>N</i> -Me)E	<i>N</i> -甲基谷氨酸	
(<i>N</i> -Me)F	<i>N</i> -甲基苯丙氨酸	
符号	化学名称	结构
HomoSer 或 Hsc	高丝氨酸	

[0117] 表2:本披露中描述的受保护的氨基酸的实例:

符号	名称	结构
T(<i>t</i> Bu)	<i>O</i> -(<i>t</i> 丁基)苏氨酸	
E(<i>t</i> Bu)	2-氨基-5-(叔丁氧基)-5-氧代戊酸	
S(<i>t</i> Bu)	<i>O</i> -(叔丁基)丝氨酸	
D(<i>t</i> Bu)	2-氨基-4-(叔丁氧基)-4-氧代丁酸	
C(Trt)	三苯甲基-半胱氨酸	
(<i>N</i> -Me)E(<i>t</i> Bu)	5-(叔丁氧基)-2-(<i>N</i> -甲基氨基)-5-氧代戊酸	
K(Boc)	<i>N</i> ^ε -(叔丁氧羰基)赖氨酸	
R(Pbf)	<i>N</i> ^ω -((2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)磺酰基)精氨酸	

[0118] 盐、前药、衍生物、和溶剂化物术语和惯例

[0119] “前药”或“前药衍生物”意指母体多肽或活性药物物质的共价键合的衍生物或载体,其在展示其一种或多种药理学作用之前经历至少一些生物转化。一般而言,此类前药具有代谢可裂解的基团并在体内快速转化以产生母体多肽,例如通过在血液中水解,并且通常包括母体多肽的酯和酰胺类似物。以改善化学稳定性、改善患者的接受度和顺应性、改善生物利用度、延长作用时间、改善器官选择性、改善配制品(例如,增加的水溶性)和/或降低副作用(例如,毒性)目标配制前药。一般而言,前药本身具有弱的生物学活性或不具有生物学活性并且在通常条件下是稳定的。用本领域已知的方法可以容易地从母体多肽制备前药,例如描述于以下中的那些方法:A Textbook of Drug Design and Development[药物设计与开发教材],Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard(编辑),Gordon&Breach[戈登和布里奇出版社],1991,特别是第5章:“Design and Applications of Prodrugs[前药的设计和

应用”；Design of Prodrugs[前药的设计],H.Bundgaard(编辑),Elsevier[爱思唯尔集团],1985;Prodrugs:Topical and Ocular Drug Delivery[前药:局部和眼部药物传递],K.B.Sloan(编辑),Marcel Dekker[马塞尔德克尔公司],1998;Methods in Enzymology[酶学方法],K.Widder等人(编辑),第42卷,Academic Press[学术出版社],1985,特别是309-396页;Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery[伯格药物化学和药物发现],第5版,M.Wolff(编辑),John Wiley&Sons[约翰威立父子出版公司],1995,特别是第1卷和第172-178页以及第949-982页;Pro-Drugs as Novel Delivery Systems[前药作为新颖递送系统],T.Higuchi和V.Stella(编辑),Am.Chem.Soc.[美国化学会志],1975;Bioreversible Carriers in Drug Design[药物设计中的生物可逆性载体],E.B.Roche(编辑),Elsevier[爱思唯尔集团],1987,其各自通过引用以其全文并入本文。

[0120] 如本文所使用的“药学上可接受的前药”意指本披露的多肽的前药,其在合理的医学判断范围内,适合用于与人和低等动物的组织接触,而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等,与合理的利益/风险比相称,并且在可能的情况下使其预期用途以及两性离子形式有效。

[0121] “盐”意指母体多肽的离子形式或母体多肽与合适的酸或碱之间的反应以制备母体多肽的酸式盐或碱式盐的产物。本披露的多肽的盐可以通过传统化学方法从含有碱性或酸性部分的母体多肽合成。通常,通过使游离碱性或酸性母体多肽与化学计量的量或与过量的所需成盐无机或有机酸或碱在合适的溶剂或不同的溶剂组合中反应来制备盐。

[0122] “药学上可接受的盐”意指本披露的多肽的盐,其在合理的医学判断范围内,适合用于与人和低等动物的组织接触,而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等,与合理的利益/风险比相称,通常为水溶性或油溶性或可分散的,并且使其预期用途有效。该术语包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。由于本披露的多肽在游离碱形式和盐形式两者中是有用的,实际上使用盐形式相当于使用碱形式。合适的盐的列表发现于例如,S.M.Birge等人,J.Pharm.Sci.[药物科学杂志],1977,66,第1-19页,将其通过引用以其全文特此并入。

[0123] “药学上可接受的酸加成盐”意指那些保留游离碱的生物学有效性和特性且并非是生物学或在其他方面不希望的盐,该盐是与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、磷酸等)和有机酸(例如乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、二葡萄糖酸、乙磺酸、谷氨酸、乙醇酸、甘油磷酸、半硫酸、庚酸、己酸、甲酸、富马酸、2-羟基乙磺酸(羟乙基磺酸)、乳酸、马来酸、羟基马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、均三甲苯磺酸、甲磺酸、萘磺酸、烟酸、2-萘磺酸、草酸、双羟萘酸、果胶酸、苯基乙酸、3-苯基丙酸、苦味酸、新戊酸、丙酸、丙酮酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、十一烷酸等)形成的。

[0124] “药学上可接受的碱加成盐”意指那些保留游离酸的生物学有效性和特性且并非是生物学或在其他方面不希望的盐,该盐是与无机碱(例如氨或氢氧化物、碳酸盐、或碳酸氢铵)或金属阳离子(如钠、钾、锂、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等)形成的。特别优选的是铵盐、钾盐、钠盐、钙盐、和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺化合物,取代的胺(包括天然存在的取代的胺),环胺和碱性离子交换树脂,

如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、异丙胺、三丙胺、三丁胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、海巴明 (hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、四甲基铵化合物、四乙基铵化合物、吡啶、N,N-甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苯羟甲胺、N,N'-二苄基乙烯二胺、多胺树脂等。特别优选的有机无毒碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱、和咖啡因。

[0125] “溶剂化物”意指由溶质(例如具有式(I)的多肽)和溶剂(例如水、乙醇、或乙酸)形成的可变化学计量的复合物。这种物理缔合可能涉及不同程度的离子键和共价键,包括氢键。在某些情况下,溶剂化物能够分离(例如当一种或多种溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时)。一般而言,出于本披露的目的而选择的此类溶剂不会干扰溶质的生物学活性。溶剂化物涵盖溶液相和可分离的溶剂化物两者。代表性的溶剂化物包括水合物、乙醇化物、甲醇化物等。

[0126] “水合物”意指其中一种或多种溶剂分子是水的溶剂化物。

[0127] 如下所讨论的本披露的多肽包括其游离碱或酸,其盐、溶剂化物和前药,并且可以在其结构中包括氧化的硫原子或季铵化的氮原子(尽管没有明确说明或显示),特别是其药学上可接受的形式。此类形式(特别是药学上可接受的形式)旨在包括在所附权利要求中。

[0128] 异构体术语和惯例

[0129] “异构体”意指具有相同数量和种类原子、并因此具有相同的分子量,但在空间中原子的排列或构型方面不同的化合物或多肽。该术语包括立体异构体和几何异构体。

[0130] “立体异构体”或“光学异构体”意指具有至少一个手性原子或受限旋转导致具有垂直的不对称平面(例如,某些联苯、丙二烯和螺环化合物)并且可以使平面偏振光旋转的稳定异构体。因为不对称中心和其他化学结构存在于可以导致立体异构现象的本披露的多肽中,本披露考虑了立体异构体及其混合物。本披露的多肽及其盐包括不对称碳原子,因此可以作为单个立体异构体、外消旋体、以及对映异构体和非对映异构体的混合物存在。典型地,此类化合物或多肽将以外消旋混合物进行制备。然而,如果需要,此类化合物或多肽可以作为纯立体异构体制备或分离,即作为单独的对映异构体或非对映异构体,或作为富含立体异构体的混合物。如下文更详细讨论的,化合物或多肽的单独的立体异构体通过从含有所需手性中心的光学活性起始材料合成来制备,或通过制备对映异构体产物的混合物随后分离或拆分(如转化成非对映异构体的混合物随后分离或重结晶、色谱技术,使用手性拆分剂、或在手性色谱柱上直接分离对映异构体)来制备。特定立体化学的起始化合物或氨基酸是可商购的或通过下文描述的方法制备并通过本领域熟知的技术拆分的。

[0131] “对映异构体”意指彼此为不能重叠镜像的一对立体异构体。

[0132] “非对映异构体”或“非对映体”意指彼此之间不构成镜像的光学异构体。

[0133] “外消旋混合物”或“外消旋体”意指含有等份的单个对映异构体的混合物。

[0134] “非外消旋混合物”意指含有不等份的单个对映异构体的混合物。

[0135] 本披露的一些多肽能以一种以上的互变异构形式存在。如上文所提及的,本披露的多肽包括所有此类互变异构体。

[0136] 本领域熟知的是化合物或多肽的生物学和药理学活性对化合物或多肽的立体化学敏感。因此,例如,对映异构体通常展示出显著不同的生物学活性,包括药代动力学特性

的差异(包括代谢、蛋白结合等)和药理学特性(包括所展示的活性类型、活性程度、毒性等)。因此,本领域技术人员将理解,当相对于其他对映异构体富集时或当与其他对映异构体分开时,一种对映异构体可以更具活性或可以展示出有益作用。另外地,本领域技术人员将知道如何从本披露和现有技术知识中分开、富集或选择性制备本披露的多肽的对映异构体。

[0137] 因此,尽管可以使用药物的外消旋形式,但其通常不如施用等量的对映异构体纯的药物有效;实际上,在一些情况下,一种对映异构体可以是药理学上无活性的并且仅仅起着简单的稀释剂作用。例如,虽然布洛芬先前曾以外消旋体施用,但已经发现只有布洛芬的S-异构体可有效用作抗炎剂(然而在布洛芬的情况下,尽管R-异构体是无活性的,但其在体内转化为S-异构体,因此该药物的外消旋形式起效的速度慢于纯的S-异构体)。此外,对映异构体的药理学活性可以具有明显不同的生物学活性。例如,S-青霉胺是用于慢性关节炎的治疗剂,而R-青霉胺却具有毒性。实际上,一些纯化的对映异构体相对于外消旋体更具优势,因为已有报道指出,与外消旋混合物相比,纯化的单独的异构体具有更快的经皮渗透速率。参见美国专利号5,114,946和4,818,541。

[0138] 因此,如果一种对映异构体在药理学上比其他对映异构体具有更高的活性、更低的毒性或者具有更优选的体内分布,则优选施用这种对映异构体在治疗上将是有更有益的。通过这种方式,接受治疗的患者将暴露于更低总剂量的药物和更低剂量的可能具有毒性的对映异构体或其他对映异构体的抑制剂。

[0139] 纯对映异构体或者具有所需对映异构体过量(ee)或对映异构体纯度的混合物的制备可以通过一种或多种本领域技术人员已知的用于(a)分离或拆分对映异构体、或(b)对映异构体选择性合成的许多方法,或用这些方法的组合来完成。这些拆分方法通常依赖于手性识别,包括例如使用手性固定相的色谱法、对映体选择性主体-客体络合、拆分或使用手性助剂合成、对映体选择性合成、酶促和非酶促动力学拆分、或者自发的对映体选择性结晶。此类方法通常披露于:Chiral Separation Techniques:A Practical Approach[手性分离技术:一种实用的方法](第2版),G.Subramanian(编辑),Wiley-VCH[威利-VCH公司],2000;T.E.Beasley和R.P.W.Scott,Chiral Chromatography[手性色谱法],John Wiley& Sons[约翰威立父子出版公司],1999;以及Satinder Ahuja,Chiral Separations by Chromatography[通过色谱法的手性分离],Am.Chem.Soc.[美国化学会志],2000。此外,存在同样熟知的用于定量对映异构体过量或纯度的方法(例如GC、HPLC、CE或NMR)和用于识别绝对构型和构象的方法(例如CD ORD、X射线晶体学、或NMR)。

[0140] 一般而言,化学结构或化合物的所有互变异构形式和异构形式及混合物,无论是单独的几何异构体或立体异构体还是外消旋或非外消旋混合物均是预期的,除非在该化合物名称或结构中明确指出了具体的立体化学或异构形式。

[0141] 药物施用和治疗术语和惯例

[0142] “患者”或“受试者”是哺乳动物,例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人灵长类动物,如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴。在某些实施例中,受试者是灵长类动物。在又其他实施例中,受试者是人。

[0143] 术语“药物有效量”或“治疗有效量”或“有效量”意指根据本披露的多肽的如下量,当向有需要的患者施用,该量足以实现对其中多肽具有有效用的疾病状态、病症或障碍的

治疗。这种量足以引起研究人员或临床医生所寻求的组织、系统或患者的生物学或医学反应。构成治疗有效量的根据本披露的多肽的量将根据如下因素变化,如多肽及其生物学活性,用于施用的组合物,施用时间,施途径,多肽的排泄速率,治疗的持续时间,正治疗的疾病状态或障碍的类型及其严重程度,与本披露的多肽组合或一起使用的药物,以及患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食。这种治疗有效量可以由本领域普通技术人员根据他们自己的知识、现有技术和本披露常规地确定。

[0144] 如本文所使用的,术语“药物组合物”是指呈适于口服施用或肠胃外施用的形式的本披露的多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及至少一种药学上可接受的载体。

[0145] “载体”涵盖载体、赋形剂、和稀释剂,并且意指涉及从一个器官或受试者的身体部分向另一个器官或受试者的身体部分携带或运输药物药剂的材料、组合物或媒介,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。

[0146] “组合”是指呈一种剂量单位形式的固定组合,或组合施用(其中本披露的环状多肽与至少一种组合配偶体(例如下文所解释的另一种药物,也称为“治疗剂”或“共药剂(co-agent)”)可以在同一时间独立地施用或在时间间隔内分开地施用,特别是在这些时间间隔允许组合配偶体显示这些治疗剂共同作用的有益作用的情况下)。组合的有益作用包括但不限于由治疗剂组合产生的协作作用,例如协同作用和/或药代动力学或药效学共同作用,或其任何组合。在一个实施例中,经限定的时间段(例如,数分钟,数小时,数天或数周,取决于所选择的组合)进行这些治疗剂的组合施用。“

[0147] 单个组分可以包装在一个试剂盒中或分开包装。可在施用之前将一种或两种组分(例如粉末或液体)重构或稀释至所需剂量。如本文所使用的术语“共同施用”或“组合施用”等意在涵盖将所选择的组合配偶体施用给有需要的单个受试者(例如患者),并且旨在包括其中药剂不一定通过相同的施途径施用或同时施用的治疗方案。

[0148] 如本文所使用的,术语“药物组合”意指由多于一种治疗剂的混合或组合所产生的产品,并且包括治疗剂的固定和非固定组合两者。术语“固定组合”意指治疗剂(例如,本披露的环状多肽和组合配偶体)以单一实体或剂量的形式同时地施用至患者。术语“非固定组合”意指治疗剂(例如,本披露的环状多肽和组合配偶体)作为分开的实体同时地、并行地或顺序地施用至患者(没有特定的时间限制),其中这种施用为患者体内提供治疗有效水平的两种化合物。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如三种或更多种治疗剂的施用。

[0149] 如果受试者将在生物学上、在医学上或在生活质量上从治疗中获益,则此类受试者是“需要”这种治疗的(优选地,人)。

[0150] 术语“PCSK9”或“蛋白质原转换酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型”可互换地指属于分泌型枯草杆菌酶家族的蛋白酶K亚家族的天然存在的人蛋白质原转换酶。PCSK9被合成为可溶酶原,其在内质网中经历了自催化性分子内加工,并被认为作为蛋白质原转换酶起作用。PCSK9在胆固醇稳态中起作用,并且可能在皮层神经元的分化中起作用。PCSK9基因的突变是常染色体显性家族性高胆固醇血症的原因。(Burnett和Hooper, Clin. Biochem. Rev. [临床生物化学综述] (2008) 29(1):11-26)

[0151] 如本文所使用的,术语“抑制(inhibit、inhibition或inhibiting)”是指降低或遏制给定病症、症状或障碍、或疾病,或在生物学活性或过程的基线活性方面的显著减少。

[0152] 如本文所使用的,术语任何疾病或障碍的“治疗(treat、treating或treatment)”是指缓解或减轻疾病或障碍(即,减慢或阻止疾病或其至少一种临床症状的发展);或缓解或改善与疾病或障碍相关的至少一种物理参数或生物标记,包括患者可能无法辨别的那些物理参数或生物标记。

[0153] 如本文所使用的,术语任何疾病或障碍的“预防(prevent, preventing或prevention)”是指疾病或障碍的预防性治疗;或延迟疾病或障碍的发作或进展。

[0154] “药学上可接受的”意指物质或组合物必须在化学和/或毒理学上与包含配制品的其他成分和/或正用其治疗的哺乳动物相容。

[0155] 除非另有指示,否则“障碍”意指术语疾病、病症、或病痛,并且可与这些术语互换地使用。

[0156] “施用(administer、administering或administration)”意指将所披露的多肽、或所披露的多肽的药学上可接受的盐或组合物直接施用至受试者,或将多肽的前药衍生物或类似物、或多肽的药学上可接受的盐或组合物施用至受试者,这可在受试者体内形成等量的活性多肽。

[0157] “前药”意指如下多肽,该多肽通过代谢方式(例如,通过水解)在体内可转化为所披露的多肽。

[0158] “本披露的多肽”、“具有式(I)的多肽”、“本披露的多肽”、“本披露的环状多肽”、“具有式(I)的环状多肽”、“本披露的环状多肽”以及等同的表述(除非另有特别指出)是指如本文所述的具有式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI)的多肽,包括其互变异构体、前药、盐(特别是药学上可接受的盐)、以及溶剂化物和水合物、(在上下文允许的情况下)以及所有立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、旋转异构体、互变异构体、和同位素标记的多肽(包括氘取代)、以及固有形成的部分(例如,溶剂化物和/或水合物)。出于本披露的目的,溶剂化物和水合物通常被认为是组合物。一般而言和优选地,本披露的多肽和表示本披露的多肽的式应理解为仅包括其稳定的多肽并排除不稳定的多肽,即使不稳定的多肽可以被认为是实际上包括在多肽式内。类似地,在上下文允许的情况下,提及中间体(无论它们本身是否被要求保护)都意在包括它们的盐和溶剂化物。为了清楚起见,有时在文本中指出了上下文允许的特定情况,但这些情况纯粹是说明性的,并且并不旨在排除上下文允许的其他情况。

[0159] “稳定的多肽”或“稳定的结构”意指足够稳健以经受从反应混合物中分离至有用纯度并配制有效治疗剂或诊断剂的多肽。例如,具有“悬挂化合价(dangling valency)”或是碳负离子的多肽不是本披露考虑的多肽。

[0160] 在特定实施例中,术语“约”或“大约”意指在给定值或范围的20%以内,优选10%以内,并且更优选5%以内。

[0161] 如本文所使用的,“PCSK9的调节剂”是指能够调节PCSK9生物学活性或功能和/或由PCSK9活性介导的一个或多个下游途径的肽或多肽。

[0162] 如本文所使用的,“PCSK9的抑制剂”是指能够抑制PCSK9生物学活性或功能和/或由PCSK9信号传导介导的一个或多个下游途径的肽或多肽。PCSK9活性的抑制剂包括阻断、拮抗、抑制或降低(在任何程度上,包括显著地)PCSK9生物学活性(包括由PCSK9活性介导的下游途径)的多肽。

[0163] 如本文所使用的,“对抑制PCSK9有应答的障碍或疾病”、“对抑制PCSK9有应答的障碍和病症”、“对抑制PCSK9活性有应答的障碍和病症”、“对抑制PCSK9有应答的障碍”、“对抑制PCSK9活性有应答的障碍”、“其中PCSK9起作用的障碍”等术语包括高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病(包括主动脉疾病和脑血管疾病)、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤。

[0164] 如本文所使用的,“抑制PCSK9活性”或“抑制PCSK9”是指PCSK9活性的降低,例如通过施用本披露的肽和多肽。

[0165] 术语“高胆固醇血症”或“血脂异常”包括例如家族性和非家族性高胆固醇血症。家族性高胆固醇血症(FH)是常染色体显性遗传障碍,其特征是与低密度脂蛋白(LDL)结合的血清胆固醇升高。家族性高胆固醇血症包括杂合性FH和纯合性FH。高胆固醇血症(或血脂异常)是血液中高水平胆固醇的存在。它是高脂血症(血液中脂质水平升高)和高脂蛋白血症(血液中脂蛋白水平升高)的一种形式。

[0166] 高脂血症是血液中脂质的升高。这些脂质包括胆固醇、胆固醇酯、磷脂和甘油三酯。高脂血症包括例如I型、IIa型、IIb型、III型、IV型和V型。

[0167] 高甘油三酯血症表示血液中甘油三酯水平高。甘油三酯水平升高与动脉粥样硬化相关(即使在没有高胆固醇血症的情况下),并且容易患心血管疾病。

[0168] “谷固醇血症”或“植物固醇血症”是一种罕见的常染色体隐性遗传性脂质代谢障碍,其特征在于胃肠道中谷固醇的过度吸收和饮食固醇的胆汁排泄减少(即导致高胆固醇血症、肌腱和结节性黄色瘤、动脉粥样硬化的过早发展)以及改变胆固醇合成。

[0169] “动脉粥样硬化”包括与动脉内壁中脂肪物质、胆固醇、细胞废物、钙和纤维蛋白沉积有关的动脉硬化。产生的积聚称为斑块。

[0170] “动脉粥样硬化”或“动脉粥样硬化性心血管疾病(ASVD)”是一种特定形式的动脉硬化,其涉及由于白细胞(包含活的、活跃的白细胞(产生炎症))和死细胞的残留物(包括胆固醇和甘油三酯)的侵入和积聚而导致的动脉壁增厚、变硬和失去弹性。因此,由于动脉壁中白细胞的慢性炎症应答,动脉粥样硬化是影响动脉血管的综合征。

[0171] “冠心病”也称为动脉粥样硬化性心脏病、动脉粥样硬化性心血管疾病、冠心病或缺血性心脏病,是最常见的心脏病类型和心脏病发作原因。该疾病是由沿心脏动脉内壁积聚的斑块引起的,从而使动脉管腔变窄并减少了流向心脏的血液。

[0172] “黄色瘤”是脂质增生的皮肤表现,其中脂质在皮肤内的大泡沫细胞中积聚。黄色瘤与高脂血症有关。

[0173] 如本文所使用的,术语“Lp(a)浓度升高”是指高于30mg/dl(75nmol/L)的血清Lp(a)浓度。“血清Lp(a)升高”意指大于约14mg/dL的血清Lp(a)水平。在某些实施例中,如果患者中测得的血清Lp(a)水平大于约15mg/dL、约20mg/dL、约25mg/dL、约30mg/dL、约35mg/dL、约40mg/dL、约45mg/dL、约50mg/dL、约60mg/dL、约70mg/dL、约80mg/dL、约90mg/dL、约100mg/dL、约20mg/dL、约140mg/dL、约150mg dL、约180mg/dL或约200mg/dL,则认为患者的血清Lp(a)升高,可以在餐后检查患者的血清Lp(a)水平。在一些实施例中,在禁食一段时间后(例如,禁食8小时,8小时,10小时,12小时或更长时间之后)测量Lp(a)水平。测量患者血清Lp(a)的示例性方法包括但不限于速率免疫比浊法、ELISA、比浊法、免疫比浊法和离解增

强型镧系元素荧光免疫测定法, 尽管任何临床可接受的诊断方法均可在本披露的上下文中使用。

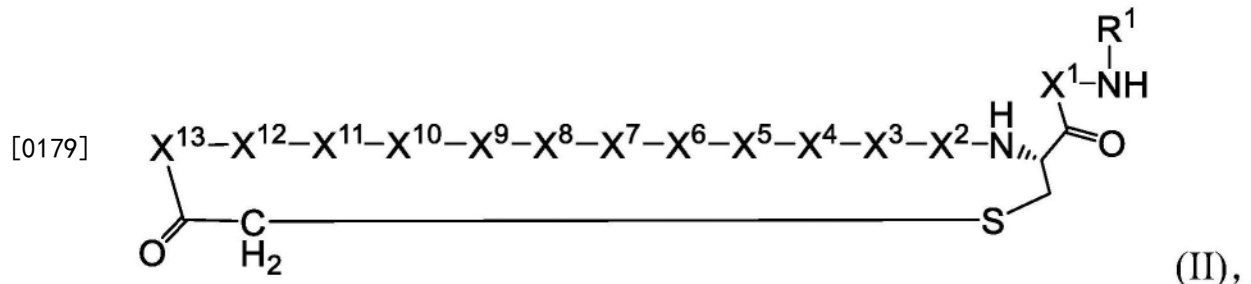
[0174] “甘油三酯水平升高”或“ETL”是指被确定为不希望的或被靶向调节的任何程度的甘油三酯水平。

[0175] “脓毒症”是一种全身性反应, 其特征是动脉低血压、代谢性酸中毒、全身血管阻力降低、呼吸急促和器官功能障碍。脓毒症可以产生败血症(即生物体, 其在血液中的代谢终产物或毒素)(包括菌血症(即血液中的细菌))以及毒血症(即血液中的毒素)(包括内毒素血症(即血液中的内毒素)。术语“脓毒症”还包括真菌血症(即, 血液中的真菌)、病毒血症(即, 血液中的病毒或病毒颗粒)和寄生虫血症(即, 血液中的蠕虫或原动物寄生虫)。因此, 败血症和败血性休克(由败血症引起的急性循环衰竭, 通常与多器官衰竭和高死亡率有关)可能是由许多生物体引起的。

[0176] 具有式(I)的多肽的具体实施例

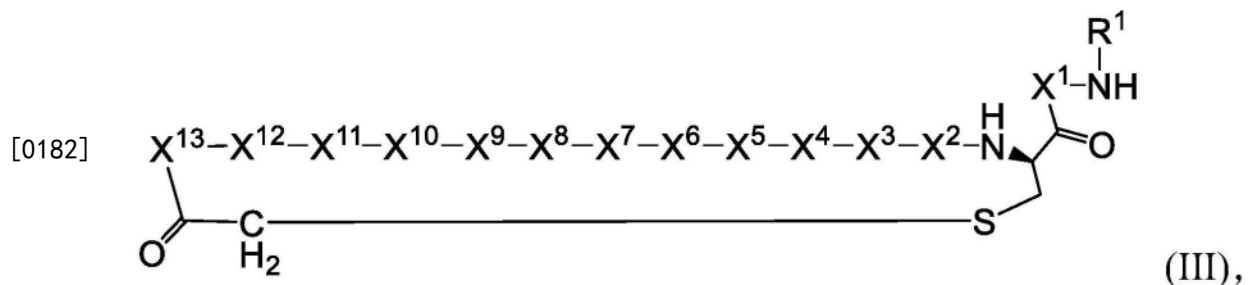
[0177] 本披露涉及能够调节PCSK9的多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体(可用于治疗与PCSK9蛋白或酶的调节相关的疾病和障碍)。在另一个实施例中, 本披露涉及能够抑制PCSK9的多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 它们可用于治疗与PCSK9蛋白或酶的抑制相关的疾病和障碍。本披露进一步涉及多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体, 它们可用于抑制PCSK9。

[0178] 在一个实施例中, 具有式(I)的多肽具有式(II)的结构: 式(II) (SEQ ID No.: 44):



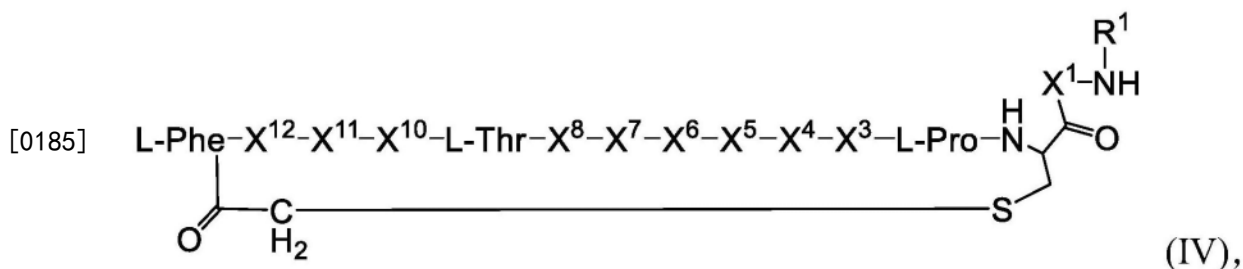
[0180] 以及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

[0181] 在另一个实施例中, 具有式(I)的多肽具有式(III)的结构 (SEQ ID No.: 45):



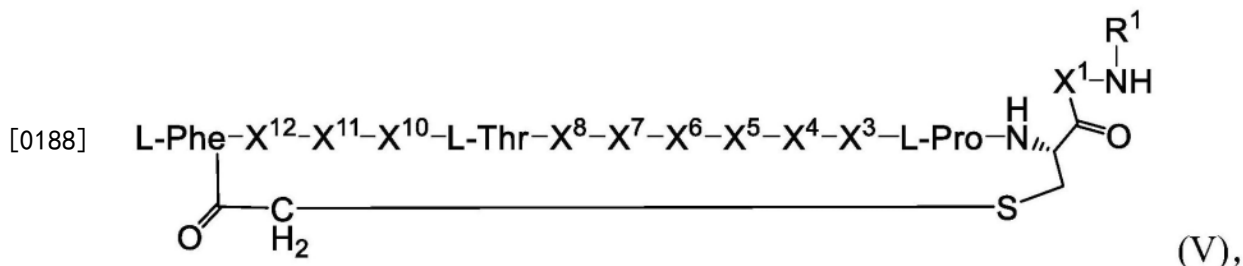
[0183] 以及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

[0184] 在另一个实施例中, 具有式(I)的多肽具有式(IV)的结构 (SEQ ID No.: 46):



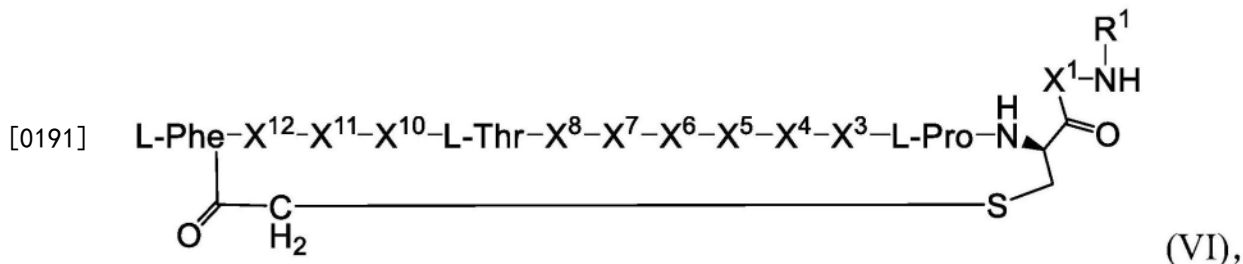
[0186] 以及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

[0187] 在另一个实施例中,具有式(I)的多肽具有式(V)的结构 (SEQ ID No.:47):



[0189] 以及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

[0190] 在另一个实施例中,具有式(I)的多肽具有式(VI)的结构 (SEQ ID No.:48):



[0192] 以及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体和互变异构体。

[0193] 在以上式(即,式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、和/或式(VI))的一些实施例中, R^1 是H或(C_1 - C_3)烷基。在另一个实施例中, R^1 是甲基或乙基。在另一个实施例中, R^1 是H。在又一个实施例中, R^1 是H、甲基、或乙基。

[0194] 在以上式的一些实施例中, X^1 不存在或是Gly。在另一个实施例中, X^1 不存在,是Gly-L-Lys*或Gly-D-Lys*。在另一个实施例中, X^1 不存在,是Gly或Gly-L-Lys*。在另一个实施例中, X^1 不存在,是Gly或Gly-D-Lys*。在另一个实施例中, X^1 是Gly-L-Lys*或Gly-D-Lys*。在另一个实施例中, X^1 是Gly。在另一个实施例中, X^1 不存在。

[0195] 在以上式的一些实施例中, X^2 是D-Pro。在另一个实施例中, X^2 是L-Pro。

[0196] 在以上式的一些实施例中, X^3 是D-Arg、D-Ser、D-His、或D-Ala。在另一个实施例中, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala。在又一个实施例中, X^3 是L-Arg、L-Ser、或L-His。在另一个实施例中, X^3 是L-Arg、L-His、或L-Ala。在又一个实施例中, X^3 是L-Ser、L-His、或L-Ala。在另一个实施例中, X^3 是L-His或L-Ala。在又一个实施例中, X^3 是L-Arg或L-Ser。在另一个实施例中, X^3 是L-Ser或L-Ala。在又一个实施例中, X^3 是L-Arg或L-Ala。在另一个实施例中, X^3 是L-Arg、L-Ser、或L-Ala。

[0197] 在以上式的一些实施例中, X^4 是D-Asp、D-Asn、D-Glu、D-Lys、D-Gln、D-Pro、D-Ala、或D-(N-Me)Glu。在另一个实施例中, X^4 是L-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、D-Lys、

L-Gln、D-Gln、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu。在又一个实施例中， X^4 是L-Asp、D-Asp、L-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、D-Lys、L-Gln、D-Gln、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu。在另一个实施例中， X^4 是L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、D-Lys、L-Gln、D-Gln、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu。在又一个实施例中， X^4 是L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、L-Gln、D-Gln、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu。在另一个实施例中， X^4 是L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、D-Lys、L-Gln、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu。在又一个实施例中， X^4 是L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、D-Lys、L-Gln、D-Gln、L-Pro、L-Ala、D-Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu。

[0198] 在另一个实施例中， X^4 是L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、D-Lys、L-Gln、D-Gln、L-Pro、D-Pro、L-Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu。在又一个实施例中， X^4 是L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、D-Lys、L-Gln、D-Gln、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中， X^4 是L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu。在又一个实施例中， X^4 是L-Asp、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中， X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu。在又一个实施例中， X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中， X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu。在又一个实施例中， X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Ala、或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中， X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、或L-(N-Me)Glu。在又一个实施例中， X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、或L-Ala。在另一个实施例中， X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu。

[0199] 在以上式的一些实施例中， X^5 是D-(N-Me)Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu。在另一个实施例中， X^5 是L-(N-Me)Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu。在又一个实施例中， X^5 是L-(N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、或D-(N-Me)Glu。在另一个实施例中， X^5 是L-(N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、或L-(N-Me)Glu。在又一个实施例中， X^5 是D-(N-Me)Ala或D-(N-Me)Glu。在另一个实施例中， X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu。

[0200] 在以上式的一些实施例中， X^6 是D-Bip、L-(4-CF₃)Phe、D-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、D-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、L-(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe。在另一个实施例中， X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、D-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、D-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、L-(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe。在又一个实施例中， X^6 是L-Bip、D-Bip、D-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、D-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、L-(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe。在另一个实施例中， X^6 是L-Bip、D-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、D-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、L-(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe。在又一个实施例中， X^6 是L-Bip、D-Bip、L-(4-CF₃)Phe、D-(4-CF₃)Phe、D-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、L-(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe。在又一个实施例中， X^6 是L-Bip、D-Bip、L-(4-CF₃)Phe、D-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、L-(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe。

[0201] 在另一个实施例中， X^6 是L-Bip、D-Bip、L-(4-CF₃)Phe、D-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二

C1) Phe、D- (3,4-二C1) Phe、D- (3-F) Phe、L- (4-C1) Phe、或D- (4-C1) Phe。在另一个实施例中， X^6 是L-Bip、D-Bip、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L- (3,4-二C1) Phe、D- (3,4-二C1) Phe、L- (3-F) Phe、L- (4-C1) Phe、或D- (4-C1) Phe。在又一个实施例中， X^6 是L-Bip、D-Bip、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L- (3,4-二C1) Phe、D- (3,4-二C1) Phe、L- (3-F) Phe、D- (3-F) Phe、或D- (4-C1) Phe。在另一个实施例中， X^6 是L-Bip、D-Bip、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L- (3,4-二C1) Phe、D- (3,4-二C1) Phe、L- (3-F) Phe、D- (3-F) Phe、或L- (4-C1) Phe。在又一个实施例中， X^6 是D-Bip、D- (4-CF₃) Phe、D- (3,4-二C1) Phe、D- (3-F) Phe、或D- (4-C1) Phe。在另一个实施例中， X^6 是L-Bip、L- (4-CF₃) Phe、L- (3,4-二C1) Phe、L- (3-F) Phe、或L- (4-C1) Phe。

[0202] 在以上式的一些实施例中， X^7 是D- (N-Me) Ala、L- (N-Me) Phe、或D- (N-Me) Phe。在另一个实施例中， X^7 是L- (N-Me) Ala、L- (N-Me) Phe、或D- (N-Me) Phe。在又一个实施例中， X^7 是L- (N-Me) Ala、D- (N-Me) Ala、或D- (N-Me) Phe。在另一个实施例中， X^7 是L- (N-Me) Ala、D- (N-Me) Ala、或L- (N-Me) Phe。在又一个实施例中， X^7 是D- (N-Me) Ala或D- (N-Me) Phe。在另一个实施例中， X^7 是L- (N-Me) Ala或L- (N-Me) Phe。

[0203] 在以上式的一些实施例中， X^8 是D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val。在另一个实施例中， X^8 是L-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val。在又一个实施例中， X^8 是L-Bip、D-Bip、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val。在另一个实施例中， X^8 是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、D-Tyr、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val。在又一个实施例中， X^8 是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、D-Tyr、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val。在另一个实施例中， X^8 是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、D- (4-CF₃) Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val。在又一个实施例中， X^8 是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、D-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val。

[0204] 在另一个实施例中， X^8 是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val。在另一个实施例中， X^8 是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L-Ala、D-Ala、D-Phe、L-Val、或D-Val。在又一个实施例中， X^8 是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、L-Val、或D-Val。在另一个实施例中， X^8 是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、或D-Val。在又一个实施例中， X^8 是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L- (4-CF₃) Phe、D- (4-CF₃) Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、或L-Val。在另一个实施例中， X^8 是D-Bip、D-Ser、D-Tyr、D- (4-CF₃) Phe、D-Ala、D-Phe、或D-Val。在又一个实施例中， X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L- (4-CF₃) Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。

[0205] 在以上式的一些实施例中， X^9 是D-Thr。在另一个实施例中， X^9 是L-Thr。

[0206] 在以上式的一些实施例中， X^{10} 是D-Thr、L-Ser、或D-Ser。在另一个实施例中， X^{10} 是

L-Thr、L-Ser、或D-Ser。在又一个实施例中， X^{10} 是L-Thr、D-Thr、或D-Ser。在又一个实施例中， X^{10} 是L-Thr、D-Thr、或L-Ser。在另一个实施例中， X^{10} 是D-Thr或D-Ser。在又一个实施例中， X^{10} 是L-Thr或L-Ser。

[0207] 在以上式的一些实施例中， X^{11} 是D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse。在另一个实施例中， X^{11} 是L-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse。在又一个实施例中， X^{11} 是L-Ser、D-Ser、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse。在另一个实施例中， X^{11} 是L-Ser、D-Ser、L-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse。在又一个实施例中， X^{11} 是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse。在另一个实施例中， X^{11} 是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse。在又一个实施例中， X^{11} 是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse。在另一个实施例中， X^{11} 是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse。

[0208] 在另一个实施例中， X^{11} 是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、D-Ala、L-Hse、或D-Hse。在又一个实施例中， X^{11} 是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、L-Hse、或D-Hse。在另一个实施例中， X^{11} 是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、或D-Hse。在又一个实施例中， X^{11} 是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、或L-Hse。在另一个实施例中， X^{11} 是D-Ser、D-Asp、D-Asn、D-Pro、D-Ala、或D-Hse。在又一个实施例中， X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0209] 在以上式的一些实施例中， X^{12} 是L-Val、D-Val、L-Glu、或D-Glu。在另一个实施例中， X^{12} 是L-Val、D-Val、L-Glu、或D-Glu。在又一个实施例中， X^{12} 是D-Val、L-Glu、或D-Glu。在另一个实施例中， X^{12} 是L-Val、L-Glu或D-Glu。在又一个实施例中， X^{12} 是L-Val、D-Val、或D-Glu。在另一个实施例中， X^{12} 是L-Val、D-Val、或L-Glu。在又一个实施例中， X^{12} 是L-Val或D-Glu。在另一个实施例中， X^{12} 是D-Val或D-Glu。在又一个实施例中， X^{12} 是D-Val或D-Glu。在另一个实施例中， X^{12} 是L-Val或L-Glu。

[0210] 在以上式的一些实施例中， X^{13} 是D-Phe。在另一个实施例中， X^{13} 是L-Phe。

[0211] 在以上式的一些实施例中， X^{13} 是L-Phe并且 X^2 是L-Pro。在另一个实施例中， X^{13} 是L-Phe并且 X^9 是L-Thr。在另一个实施例中， X^{13} 是L-Phe并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。在又一个实施例中， X^{13} 是L-Phe并且 X^{12} 是L-Val。在另一个实施例中， X^{13} 是L-Phe并且 X^1 不存在或是Gly。在又一个实施例中， X^{13} 是L-Phe并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在另一个实施例中， X^{13} 是L-Phe并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在又一个实施例中， X^{13} 是L-Phe并且 R^1 是H。

[0212] 在以上式的一些实施例中， X^2 是L-Pro并且 X^9 是L-Thr。在又一个实施例中， X^2 是L-Pro并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。在另一个实施例中， X^2 是L-Pro并且 X^{12} 是L-Val。在又一个实施例中， X^2 是L-Pro并且 X^1 不存在或是Gly。在另一个实施例中， X^2 是L-Pro并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中， X^2 是L-Pro并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中， X^2 是L-Pro并且 R^1 是H。

[0213] 在以上式的一些实施例中， X^9 是L-Thr并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。在另一个实施例中， X^9 是L-Thr并且 X^{12} 是L-Val。在又一个实施例中， X^9 是L-Thr并且 X^1 不存在或是Gly。在另

一个实施例中, X^9 是 L-Thr 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在又一个实施例中, X^9 是 L-Thr 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^9 是 L-Thr 并且 R^1 是 H。

[0214] 在以上式的一些实施例中, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu 并且 X^1 不存在或是 Gly。在另一个实施例中, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在又一个实施例中, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu 并且 R^1 是 H。在又一个实施例中, X^{12} 是 L-Val 并且 X^1 不存在或是 Gly。在另一个实施例中, X^{12} 是 L-Val 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在又一个实施例中, X^{12} 是 L-Val 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^{12} 是 L-Val 并且 R^1 是 H。

[0215] 在以上式的一些实施例中, X^1 不存在或是 Gly 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在另一个实施例中, X^1 不存在或是 Gly 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在又一个实施例中, X^1 不存在或是 Gly 并且 R^1 是 H。在另一个实施例中, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在又一个实施例中, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H。

[0216] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, 并且 X^9 是 L-Thr。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, 并且 X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, 并且 X^{12} 是 L-Val。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, 并且 X^1 不存在或是 Gly。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, 并且 R^1 是 H。

[0217] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, 并且 X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, 并且 X^{12} 是 L-Val。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, 并且 X^1 不存在或是 Gly。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, 并且 R^1 是 H。

[0218] 在以上式的一些实施例中, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, 并且 X^1 不存在或是 Gly。在另一个实施例中, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在又一个实施例中, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, 并且 R^1 是 H。

[0219] 在以上式的一些实施例中, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, 并且 X^1 不存在或是 Gly。在另一个实施例中, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在又一个实施例中, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, 并且 R^1 是 H。在又一个实施例中, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在或是 Gly, 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在另一个实施例中, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在或是 Gly, 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在又一个实施例中, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在或是 Gly, 并且 R^1 是 H。在另一个实施例中, X^1 不存在或是 Gly, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser, 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在又一个实施例中, X^1 不存在或是 Gly, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser, 并且 R^1 是 H。

[0220] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, 并且 X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, 并且 X^{12} 是 L-Val。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, 并且 X^1 不存在或是 Gly。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-

Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, 并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, 并且 R^1 是H。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, 并且 X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点。

[0221] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^1 不存在或是Gly。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 R^1 是H。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^{12} 是L-Val, 并且 X^1 不存在或是Gly。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^{12} 是L-Val, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^{12} 是L-Val, 并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^{12} 是L-Val, 并且 R^1 是H。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^1 不存在或是Gly, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^1 不存在或是Gly, 并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^1 不存在或是Gly, 并且 R^1 是H。

[0222] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^{12} 是L-Val, 并且 X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, 并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, 并且 R^1 是H。

[0223] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^1 不存在或是Gly。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 R^1 是H。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val, 并且 X^1 不存在或是Gly。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val, 并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val, 并且 R^1 是H。

[0224] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val, 并且 X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点。

[0225] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^{12} 是L-Val或L-Glu, X^1 不存在或是Gly, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^{12} 是L-Val或L-Glu, X^1 不存在或是Gly, 并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^{12} 是L-Val或L-Glu, X^1 不存在或是Gly, 并且 R^1 是H。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^{12} 是L-Val, X^1 不存在或是Gly, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^{12} 是L-Val, X^1 不存在或是Gly, 并

且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^{12} 是L-Val, X^1 不存在或是Gly,并且 R^1 是H。

[0226] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^1 不存在或是Gly, X^{10} 是L-Thr或L-Ser,并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^1 不存在或是Gly, X^{10} 是L-Thr或L-Ser,并且 R^1 是H。

[0227] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^{12} 是L-Val或L-Glu, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^{12} 是L-Val或L-Glu, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^{12} 是L-Val或L-Glu, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,并且 R^1 是H。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^{12} 是L-Val, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^{12} 是L-Val, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^{12} 是L-Val, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,并且 R^1 是H。

[0228] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点, X^{10} 是L-Thr或L-Ser,并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点, X^{10} 是L-Thr或L-Ser,并且 R^1 是H。

[0229] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu,并且 X^1 不存在或是Gly。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu,并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu,并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu,并且 R^1 是H。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val,并且 X^1 不存在或是Gly。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val,并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val,并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val,并且 R^1 是H。

[0230] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu,并且 X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val,并且 X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点。

[0231] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu, X^1 不存在或是Gly,并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu, X^1 不存在或是Gly,并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^2 是L-Pro, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu, X^1 不存在或是Gly,并且 R^1 是H。在另一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu, X^1 不存在或是Gly, X^{10} 是L-Thr或L-Ser并且 R^1 是H或(C₁-C₃)烷基。在又一个实施例中, X^{13} 是L-Phe, X^9 是L-Thr, X^{12} 是L-Val或L-Glu, X^1 不存在或是Gly, X^{10} 是L-Thr或L-Ser并且 R^1 是H。在另一个实施例

中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在或是 Gly, 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在或是 Gly, 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在或是 Gly, 并且 R^1 是 H。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在或是 Gly, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在或是 Gly, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H。

[0232] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, 并且 R^1 是 H。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^2 是 L-Pro, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, 并且 R^1 是 H。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H。

[0233] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在或是 Gly, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在或是 Gly, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在或是 Gly, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在或是 Gly, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H。

[0234] 在以上式的一些实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H。在又一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser 并且 R^1 是 H 或 (C_1-C_3) 烷基。在另一个实施例中, X^{13} 是 L-Phe, X^9 是 L-Thr, X^{12} 是 L-Val, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、

或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X¹⁰是L-Thr或L-Ser并且R¹是H。

[0235] 在以上式的一些实施例中,X¹³是L-Phe,X²是L-Pro,X⁹是L-Thr,X¹²是L-Val或L-Glu,X¹不存在或是Gly,X¹⁰是L-Thr或L-Ser并且R¹是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中,X¹³是L-Phe,X²是L-Pro,X⁹是L-Thr,X¹²是L-Val或L-Glu,X¹不存在或是Gly,X¹⁰是L-Thr或L-Ser并且R¹是H。在又一个实施例中,X¹³是L-Phe,X²是L-Pro,X⁹是L-Thr,X¹²是L-Val,X¹不存在或是Gly,X¹⁰是L-Thr或L-Ser并且R¹是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中,X¹³是L-Phe,X²是L-Pro,X⁹是L-Thr,X¹²是L-Val,X¹不存在或是Gly,X¹⁰是L-Thr或L-Ser并且R¹是H。

[0236] 在以上式的一些实施例中,X¹³是L-Phe,X²是L-Pro,X⁹是L-Thr,X¹²是L-Val或L-Glu,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X¹⁰是L-Thr或L-Ser并且R¹是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中,X¹³是L-Phe,X²是L-Pro,X⁹是L-Thr,X¹²是L-Val或L-Glu,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X¹⁰是L-Thr或L-Ser并且R¹是H。在又一个实施例中,X¹³是L-Phe,X²是L-Pro,X⁹是L-Thr,X¹²是L-Val,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X¹⁰是L-Thr或L-Ser并且R¹是H或(C₁-C₃)烷基。在另一个实施例中,X¹³是L-Phe,X²是L-Pro,X⁹是L-Thr,X¹²是L-Val,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X¹⁰是L-Thr或L-Ser并且R¹是H。

[0237] 在以上式的一些实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在或是Gly,X²是L-Pro,并且X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala。在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在或是Gly,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,并且X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在或是Gly,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,并且X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在或是Gly,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu,并且X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe。

[0238] 在以上式的一些实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,并且X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala。在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,并且X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,并且X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu,并且X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe。

[0239] 在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在或是Gly,X²是L-Pro,X³是L-

Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, 并且 X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe。

[0240] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, 并且 X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。

[0241] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, 并且 X^9 是L-Thr。

[0242] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。

[0243] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, 并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0244] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。

[0245] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0246] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, 并且 X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala。在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, 并且 X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-

Ala、或L-(N-Me)Glu。在又一个实施例中，R¹是H或(C₁-C₄)烷基，X¹不存在或是Gly，X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala，X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu，并且X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中，R¹是H或(C₁-C₄)烷基，X¹不存在或是Gly，X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala，X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu，X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu，并且X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe。

[0247] 在另一个实施例中，R¹是H或(C₁-C₄)烷基，X¹不存在或是Gly，X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala，X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu，X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu，X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe，并且X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe。在又一个实施例中，R¹是H或(C₁-C₄)烷基，X¹不存在或是Gly，X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala，X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu，X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu，X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe，X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe，并且X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。

[0248] 在另一个实施例中，R¹是H或(C₁-C₄)烷基，X¹不存在或是Gly，X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala，X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu，X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu，X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe，X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe，X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val，并且X⁹是L-Thr。在又一个实施例中，R¹是H或(C₁-C₄)烷基，X¹不存在或是Gly，X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala，X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu，X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu，X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe，X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe，X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val，X⁹是L-Thr，并且X¹⁰是L-Thr或L-Ser。

[0249] 在另一个实施例中，R¹是H或(C₁-C₄)烷基，X¹不存在或是Gly，X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala，X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu，X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu，X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe，X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe，X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val，X⁹是L-Thr，X¹⁰是L-Thr或L-Ser，并且X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。在又一个实施例中，R¹是H或(C₁-C₄)烷基，X¹不存在或是Gly，X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala，X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu，X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu，X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe，X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe，X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val，X⁹是L-Thr，X¹⁰是L-Thr或L-Ser，X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse，并且X¹²是L-Val或L-Glu。

[0250] 在另一个实施例中，R¹是H或(C₁-C₄)烷基，X¹不存在或是Gly，X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala，X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu，X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu，X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe，X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe，X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val，X⁹是L-Thr，X¹⁰是L-Thr或L-Ser，X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-

Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0251] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, 并且 X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, 并且 X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, 并且 X^6 是L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe。

[0252] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, 并且 X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe。

[0253] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, 并且 X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。在又一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, 并且 X^9 是L-Thr。

[0254] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, 并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0255] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。在又一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7

是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, X¹⁰是L-Thr或L-Ser, X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X¹²是L-Val或L-Glu, 并且X¹³是L-Phe。

[0256] 在以上式的一些实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在或是Gly, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, 并且X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在或是Gly, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, 并且X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe。在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在或是Gly, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, 并且X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe。

[0257] 在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在或是Gly, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, 并且X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。在又一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在或是Gly, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, 并且X⁹是L-Thr。

[0258] 在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在或是Gly, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, 并且X¹⁰是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在或是Gly, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, X¹⁰是L-Thr或L-Ser, 并且X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0259] 在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在或是Gly, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, X¹⁰是L-Thr或L-Ser, X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且X¹²是L-Val或L-Glu。在又一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在或是Gly, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, X¹⁰是L-Thr或L-Ser, X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X¹²是L-Val或L-Glu, 并且X¹³是L-Phe。

[0260] 在以上式的一些实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在或是Gly, X²是L-Pro, X³

是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, 并且 X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe。在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, 并且 X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe。

[0261] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, 并且 X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。在又一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, 并且 X^9 是L-Thr。

[0262] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, 并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0263] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。在又一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0264] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, 并且 X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe。在另

一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, 并且 X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。

[0265] 在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, 并且 X^9 是L-Thr。在又一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。

[0266] 在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, 并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。在又一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。

[0267] 在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0268] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, 并且 X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, 并且 X^9 是L-Thr。

[0269] 在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-

(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, 并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0270] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。在又一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0271] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, 并且 X^9 是L-Thr。在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^9 是L-Thr, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。

[0272] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, 并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。在又一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。

[0273] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-

(3-F) Phe、或L-(4-Cl) Phe, X^7 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Phe, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0274] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me) Glu, X^5 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃) Phe、L-(3,4-二Cl) Phe、L-(3-F) Phe、或L-(4-Cl) Phe, X^7 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃) Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me) Glu, X^5 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃) Phe、L-(3,4-二Cl) Phe、L-(3-F) Phe、或L-(4-Cl) Phe, X^7 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃) Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, 并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0275] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me) Glu, X^5 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃) Phe、L-(3,4-二Cl) Phe、L-(3-F) Phe、或L-(4-Cl) Phe, X^7 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃) Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。在又一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me) Glu, X^5 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃) Phe、L-(3,4-二Cl) Phe、L-(3-F) Phe、或L-(4-Cl) Phe, X^7 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃) Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0276] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me) Glu, X^5 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃) Phe、L-(3,4-二Cl) Phe、L-(3-F) Phe、或L-(4-Cl) Phe, X^7 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃) Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, 并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me) Glu, X^5 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃) Phe、L-(3,4-二Cl) Phe、L-(3-F) Phe、或L-(4-Cl) Phe, X^7 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃) Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。

[0277] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄) 烷基, X^1 不存在或是Gly, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me) Glu, X^5 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃) Phe、L-(3,4-二Cl) Phe、L-(3-F) Phe、或L-(4-Cl) Phe, X^7 是L-(N-Me) Ala或L-(N-Me) Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-

(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X¹²是L-Val或L-Glu, 并且X¹³是L-Phe。

[02778] 在以上式的一些实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在或是Gly, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, X¹⁰是L-Thr或L-Ser, X¹²是L-Val或L-Glu, 并且X¹³是L-Phe。

[0279] 在以上式的一些实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在或是Gly, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, X¹⁰是L-Thr或L-Ser, X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且X¹³是L-Phe。

[0280] 在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, 并且X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe。

[0281] 在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, 并且X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。

[0282] 在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, 并且X⁹是L-Thr。

[0283] 在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, 并且X¹⁰是L-Thr或L-Ser。

[0284] 在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-

Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, 并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0285] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。

[0286] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0287] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, 并且 X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala。在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, 并且 X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu。在又一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, 并且 X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, 并且 X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe。

[0288] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, 并且 X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe。在又一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, 并且 X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。

[0289] 在另一个实施例中, R^1 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^3 是 L-Arg、L-Ser、L-His、或 L-Ala, X^4 是 L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或 L-(N-Me)Glu, X^5 是 L-(N-Me)Ala 或 L-(N-Me)Glu, X^6 是 L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或 L-(4-Cl)Phe, X^7 是 L-(N-Me)Ala 或 L-(N-Me)Phe, X^8 是 L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或 L-Val, 并且 X^9 是 L-Thr。在又一个实施例中, R^1 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^3 是 L-Arg、L-Ser、L-His、或 L-Ala, X^4 是 L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或 L-(N-Me)Glu, X^5 是 L-(N-Me)Ala 或 L-(N-Me)Glu, X^6 是 L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或 L-(4-Cl)Phe, X^7 是 L-(N-Me)Ala 或 L-(N-Me)Phe, X^8 是 L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或 L-Val, X^9 是 L-Thr, 并且 X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser。

[0290] 在另一个实施例中, R^1 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^3 是 L-Arg、L-Ser、L-His、或 L-Ala, X^4 是 L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或 L-(N-Me)Glu, X^5 是 L-(N-Me)Ala 或 L-(N-Me)Glu, X^6 是 L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或 L-(4-Cl)Phe, X^7 是 L-(N-Me)Ala 或 L-(N-Me)Phe, X^8 是 L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或 L-Val, X^9 是 L-Thr, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser, 并且 X^{11} 是 L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或 L-Hse。在又一个实施例中, R^1 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^3 是 L-Arg、L-Ser、L-His、或 L-Ala, X^4 是 L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或 L-(N-Me)Glu, X^5 是 L-(N-Me)Ala 或 L-(N-Me)Glu, X^6 是 L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或 L-(4-Cl)Phe, X^7 是 L-(N-Me)Ala 或 L-(N-Me)Phe, X^8 是 L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或 L-Val, X^9 是 L-Thr, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser, X^{11} 是 L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或 L-Hse, 并且 X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu。

[0291] 在另一个实施例中, R^1 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^3 是 L-Arg、L-Ser、L-His、或 L-Ala, X^4 是 L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或 L-(N-Me)Glu, X^5 是 L-(N-Me)Ala 或 L-(N-Me)Glu, X^6 是 L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或 L-(4-Cl)Phe, X^7 是 L-(N-Me)Ala 或 L-(N-Me)Phe, X^8 是 L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或 L-Val, X^9 是 L-Thr, X^{10} 是 L-Thr 或 L-Ser, X^{11} 是 L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或 L-Hse, X^{12} 是 L-Val 或 L-Glu, 并且 X^{13} 是 L-Phe。

[0292] 在以上式的一些实施例中, R^1 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^2 是 L-Pro, 并且 X^4 是 L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或 L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中, R^1 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^2 是 L-Pro, X^4 是 L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或 L-(N-Me)Glu, 并且 X^5 是 L-(N-Me)Ala 或 L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中, R^1 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是 Gly、Gly-L-Lys*、或 Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^2 是 L-Pro, X^4 是 L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或 L-(N-Me)Glu, X^5 是 L-(N-Me)Ala 或 L-(N-Me)Glu, 并且 X^6 是 L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或 L-(4-Cl)Phe。

[0293] 在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, 并且 X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe。

[0294] 在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, 并且 X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。在又一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, 并且 X^9 是L-Thr。

[0295] 在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, 并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0296] 在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。在又一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0297] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, 并

且 X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu。在另一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu,并且 X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe。在另一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,并且 X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe。

[0298] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,并且 X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。在又一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val,并且 X^9 是L-Thr。

[0299] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr,并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser,并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0300] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse,并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。在又一个实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu,并且 X^{13} 是L-Phe。

[0301] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或(C_1-C_4)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4

是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,并且X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe。在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,并且X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe。

[0302] 在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,并且X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。在又一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val,并且X⁹是L-Thr。

[0303] 在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val,X⁹是L-Thr,并且X¹⁰是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val,X⁹是L-Thr,X¹⁰是L-Thr或L-Ser,并且X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0304] 在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val,X⁹是L-Thr,X¹⁰是L-Thr或L-Ser,X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse,并且X¹²是L-Val或L-Glu。在又一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val,X⁹是L-Thr,X¹⁰是L-Thr或L-Ser,X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse,X¹²是L-Val或L-Glu,并且X¹³是L-Phe。

[0305] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, 并且 X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe。在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, 并且 X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。

[0306] 在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, 并且 X^9 是L-Thr。在又一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, 并且 X^{10} 是L-Thr或L-Ser。

[0307] 在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, 并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。在又一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。

[0308] 在另一个实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0309] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或 (C_1-C_4) 烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与 NHR^1 的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4- CF_3)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, 并且 X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4- CF_3)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val。在另一个实施例中, R^1 是H

或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, 并且X⁹是L-Thr。

[0310] 在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, 并且X¹⁰是L-Thr或L-Ser。在又一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, X¹⁰是L-Thr或L-Ser, 并且X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0311] 在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, X¹⁰是L-Thr或L-Ser, X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且X¹²是L-Val或L-Glu。在又一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X⁹是L-Thr, X¹⁰是L-Thr或L-Ser, X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X¹²是L-Val或L-Glu, 并且X¹³是L-Phe。

[0312] 在以上式的一些实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, 并且X⁹是L-Thr。在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X²是L-Pro, X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X⁹是L-Thr, 并且X¹⁰是L-Thr或L-Ser。

[0313] 在另一个实施例中, R¹是H或(C₁-C₄)烷基, X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-

Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,X⁹是L-Thr,X¹⁰是L-Thr或L-Ser,并且X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。在又一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,X⁹是L-Thr,X¹⁰是L-Thr或L-Ser,X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse,并且X¹²是L-Val或L-Glu。

[0314] 在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,X⁹是L-Thr,X¹⁰是L-Thr或L-Ser,X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse,X¹²是L-Val或L-Glu,并且X¹³是L-Phe。

[0315] 在以上式的一些实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val,并且X¹⁰是L-Thr或L-Ser。在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val,X¹⁰是L-Thr或L-Ser,并且X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。

[0316] 在另一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val,X¹⁰是L-Thr或L-Ser,X¹¹是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse,并且X¹²是L-Val或L-Glu。在又一个实施例中,R¹是H或(C₁-C₄)烷基,X¹不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*,其中*表示与NHR¹的附接点,X²是L-Pro,X³是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala,X⁴是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu,X⁵是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu,X⁶是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe,X⁷是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe,X⁸是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val,

X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0317] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, 并且 X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse。在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{12} 是L-Val或L-Glu。

[0318] 在另一个实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0319] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{12} 是L-Val或L-Glu, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0320] 在以上式的一些实施例中, R^1 是H或(C₁-C₄)烷基, X^1 不存在、是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点, X^2 是L-Pro, X^3 是L-Arg、L-Ser、L-His、或L-Ala, X^4 是L-Asp、L-Asn、L-Glu、L-Lys、L-Gln、L-Pro、L-Ala、或L-(N-Me)Glu, X^5 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Glu, X^6 是L-Bip、L-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、或L-(4-Cl)Phe, X^7 是L-(N-Me)Ala或L-(N-Me)Phe, X^8 是L-Bip、L-Ser、L-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、L-Ala、L-Phe、或L-Val, X^9 是L-Thr, X^{10} 是L-Thr或L-Ser, X^{11} 是L-Ser、L-Asp、L-Asn、L-Pro、L-Ala、或L-Hse, 并且 X^{13} 是L-Phe。

[0321] 实施例1. 一种根据式(I)的多肽:

[0322] 其中:

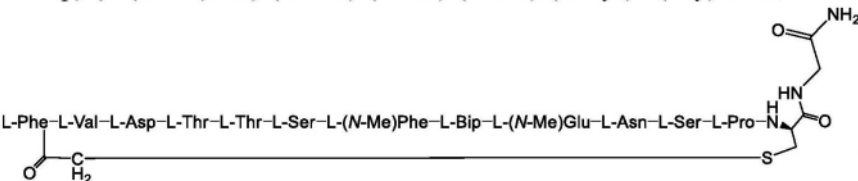
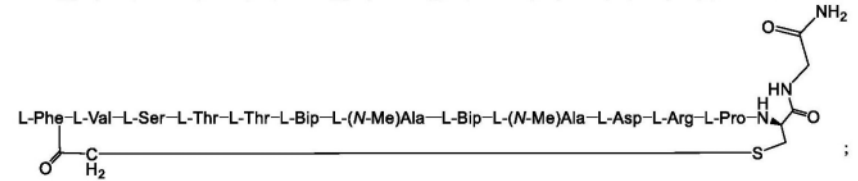
[0323] R^1 是H或(C₁-C₄)烷基;

[0324] X^1 不存在或是Gly;

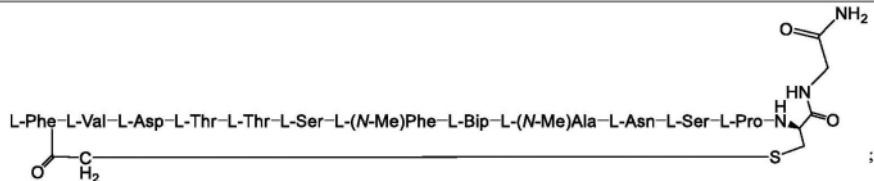
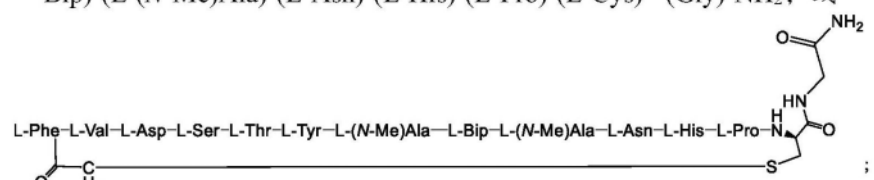
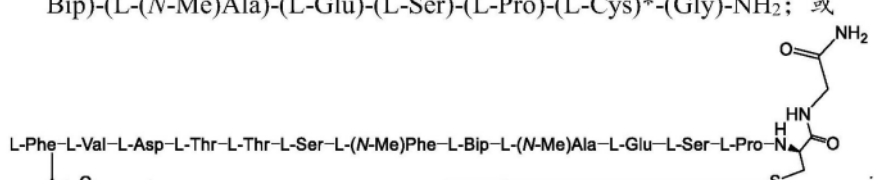
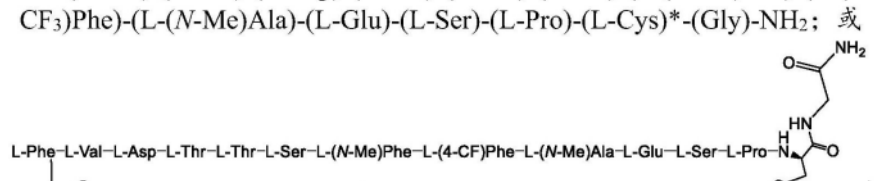
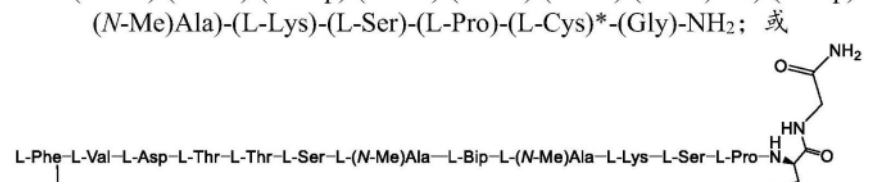
[0325] X^2 是L-Pro或D-Pro;

- [0326] X³是L-Arg、D-Arg、L-Ser、D-Ser、L-His、D-His、L-Ala、或D-Ala；
- [0327] X⁴是L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、D-Lys、L-Gln、D-Gln、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-(N-Me)Glu或D-(N-Me)Glu；
- [0328] X⁵是L-(N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu；
- [0329] X⁶是L-Bip、D-Bip、L-(4-CF₃)Phe、D-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、D-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、L-(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe；
- [0330] X⁷是L-(N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、L-(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe；
- [0331] X⁸是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、D-(4-CF₃)Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val；
- [0332] X⁹是L-Thr或D-Thr；
- [0333] X¹⁰是L-Thr、D-Thr、L-Ser、或D-Ser；
- [0334] X¹¹是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse；
- [0335] X¹²是L-Val、D-Val、L-Glu、或D-Glu；并且
- [0336] X¹³是L-Phe或D-Phe；
- [0337] 其中：
- [0338] Bip是4-苯基-苯丙氨酸；
- [0339] Hse是高丝氨酸；
- [0340] (4-CF₃)Phe是4-三氟甲基-苯丙氨酸；
- [0341] (3,4-二Cl)Phe是3,4-二氯-苯丙氨酸；
- [0342] (3-F)Phe是3-氟-苯丙氨酸；并且
- [0343] (4-Cl)Phe是4-氯-苯丙氨酸；
- [0344] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体。
- [0345] 实施例2. 根据实施例1所述的多肽，其中X¹³是L-Phe。
- [0346] 实施例3. 根据实施例1或2所述的多肽，其中X²是L-Pro。
- [0347] 实施例4. 根据实施例1-3中任一项所述的多肽，其中X⁹是L-Thr。
- [0348] 实施例5. 根据实施例1所述的多肽，其具有式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、或式(VI)。
- [0349] 实施例6. 根据实施例1-5中任一项所述的多肽，其中X¹²是L-Val或L-Glu。
- [0350] 实施例7. 根据实施例1-6中任一项所述的多肽，其中X¹²是L-Val或L-Glu。
- [0351] 实施例8. 根据实施例1-7中任一项所述的多肽，其中X¹²是L-Val。
- [0352] 实施例9. 根据实施例1-8中任一项所述的多肽，其中X¹不存在。
- [0353] 实施例10. 根据实施例1-9中任一项所述的多肽，其中X¹是Gly。
- [0354] 实施例11. 根据实施例1-10中任一项所述的多肽，其中X¹⁰是L-Thr或L-Ser。
- [0355] 实施例12. 根据实施例1-11中任一项所述的多肽，其中R¹是H或(C₁-C₃)烷基。
- [0356] 实施例13. 根据实施例1-12中任一项所述的多肽，其中R¹是H。
- [0357] 本披露的非限制性说明性多肽包括：

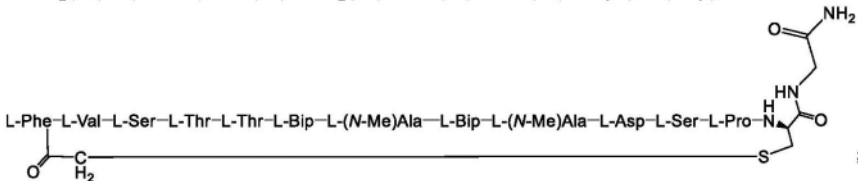
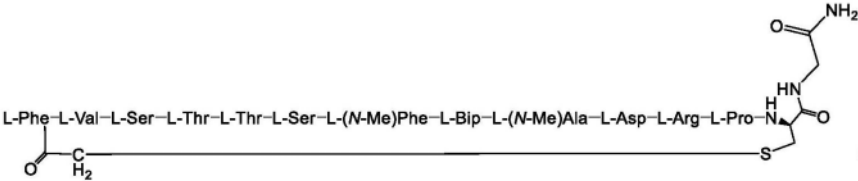
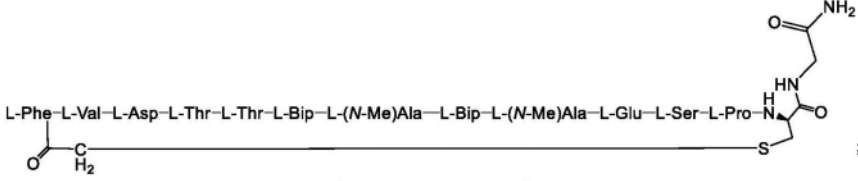
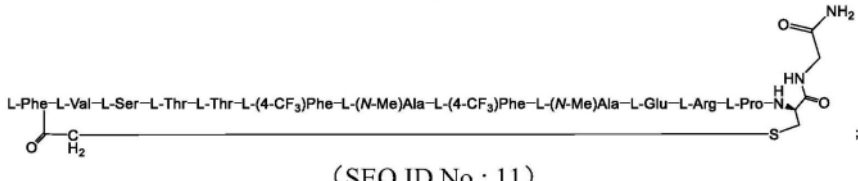
[0358]

实例编号	实施例编号	多肽序列
1-1	14	<p>Ac*-F-V-D-T-T-S-(N-Me)F-B-(N-Me)E-N-S-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asp)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Ser)-(L-(N-Me)Phe)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Glu)-(L-Asn)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p>  <p>(Seq id no.: 1)</p>
1-2	15	<p>Ac*-F-V-S-T-T-B-(N-Me)A-B-(N-Me)A-D-R-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Asp)-(L-Arg)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p>  <p>(SEQ ID No.: 2)</p>
1-3	16	<p>Ac*-F-V-D-T-T-S-(N-Me)F-B-(N-Me)A-N-S-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asp)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Ser)-(L-(N-Me)Phe)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Asn)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p>

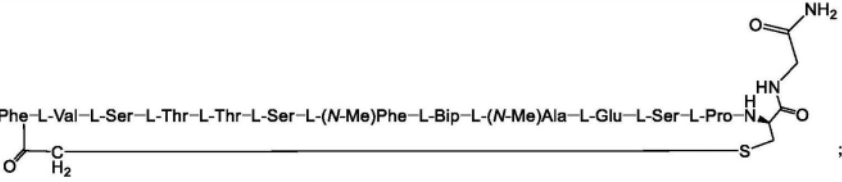
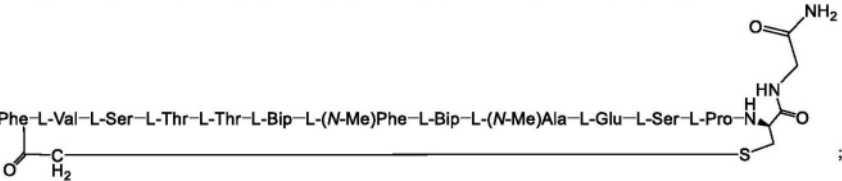
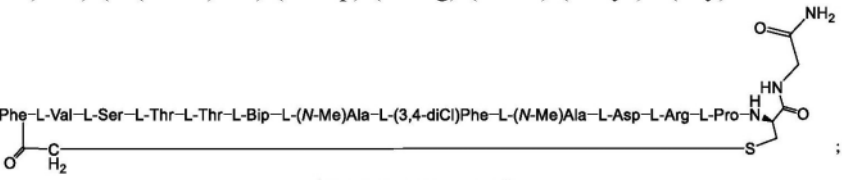
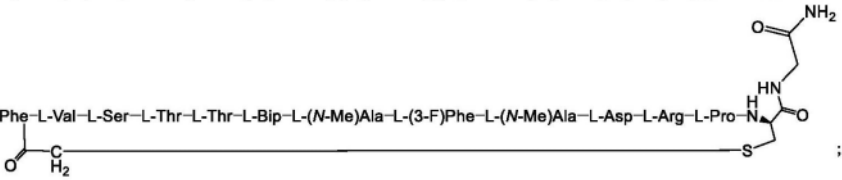
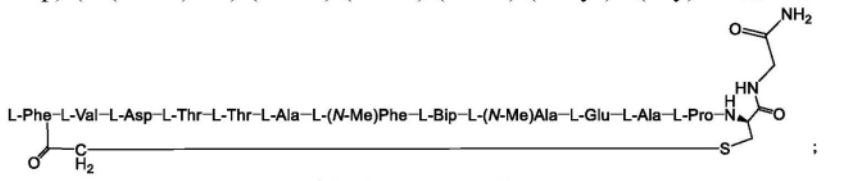
[0359]

实例编号	实施例编号	多肽序列
		<p>L-Phe-L-Val-L-Asp-L-Thr-L-Thr-L-Ser-L-(N-Me)Phe-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Asn-L-Ser-L-Pro-NH₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 3)</p>
1-4	17	<p>Ac*-F-V-D-S-T-Y-(N-Me)A-B-(N-Me)A-N-H-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asp)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Tyr)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Asn)-(L-His)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Asp-L-Ser-L-Thr-L-Tyr-L-(N-Me)Ala-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Asn-L-His-L-Pro-NH₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 4)</p>
1-5	18	<p>Ac*-F-V-D-T-T-S-(N-Me)F-B-(N-Me)A-E-S-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asp)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Ser)-(L-(N-Me)Phe)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Asp-L-Thr-L-Thr-L-Ser-L-(N-Me)Phe-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Ser-L-Pro-NH₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 5)</p>
1-6	19	<p>Ac*-F-V-D-T-T-S-(N-Me)F-(p-CF₃)F-(N-Me)A-E-S-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asp)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Ser)-(L-(N-Me)Phe)-(L-(4-CF₃)Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Asp-L-Thr-L-Thr-L-Ser-L-(N-Me)Phe-L-(4-CF₃)Phe-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Ser-L-Pro-NH₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 6)</p>
1-7	20	<p>Ac*-F-V-D-T-T-S-(N-Me)A-B-(N-Me)A-K-S-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asp)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Ser)-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(N-Me)Ala)-(L-Lys)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Asp-L-Thr-L-Thr-L-Ser-L-(N-Me)Ala-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Lys-L-Ser-L-Pro-NH₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 7)</p>
1-8	21	<p>Ac*-F-V-S-T-T-B-(N-Me)A-B-(N-Me)A-D-S-P-C*-G-NH₂; 或</p>

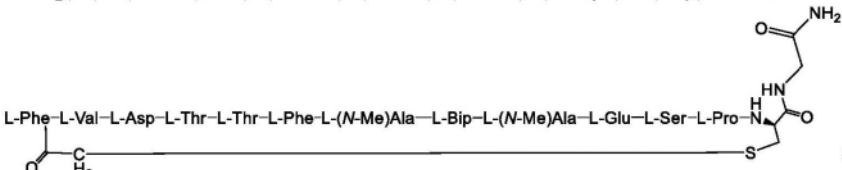
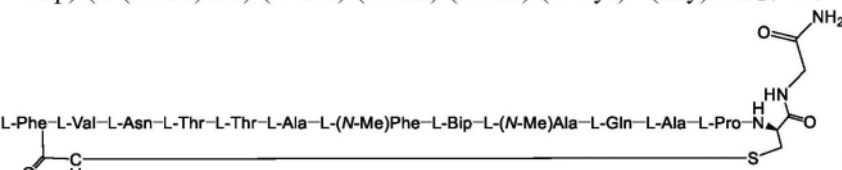
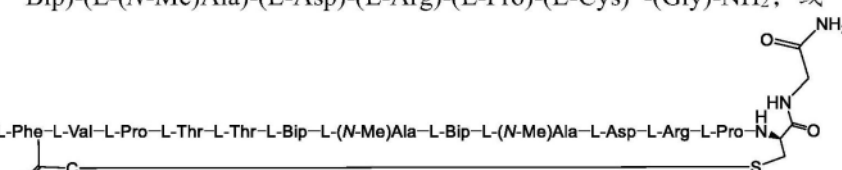
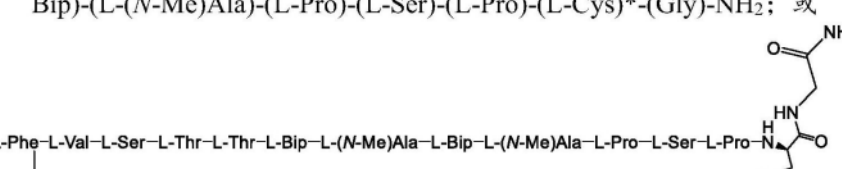
[0360]

实例编号	实施例编号	多肽序列
		<p>Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Asp)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-(Gly)-NH₂; 或</p>  <p>L-Phe-L-Val-L-Ser-L-Thr-L-Thr-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Asp-L-Ser-L-Pro-NH-C(=O)-CH2-S-CH2-C(=O)-NH2 ;</p> <p>(SEQ ID No.: 8)</p>
1-9	22	<p>Ac[*]-F-V-S-T-T-S-(N-Me)F-B-(N-Me)A-D-R-P-C[*]-G-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Ser)-(L-(N-Me)Phe)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Asp)-(L-Arg)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-(Gly)-NH₂; 或</p>  <p>L-Phe-L-Val-L-Ser-L-Thr-L-Thr-L-Ser-L-(N-Me)Phe-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Asp-L-Arg-L-Pro-NH-C(=O)-CH2-S-CH2-C(=O)-NH2 ;</p> <p>(SEQ ID No.: 9)</p>
1-10	23	<p>Ac[*]-F-V-D-T-T-B-(N-Me)A-B-(N-Me)A-E-S-P-C[*]-G-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asp)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-(Gly)-NH₂; 或</p>  <p>L-Phe-L-Val-L-Asp-L-Thr-L-Thr-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Ser-L-Pro-NH-C(=O)-CH2-S-CH2-C(=O)-NH2 ;</p> <p>(SEQ ID No.: 10)</p>
1-11	24	<p>Ac[*]-F-V-S-T-T-(p-CF₃)F-(N-Me)A-(p-CF₃)F-(N-Me)A-E-R-P-C[*]-G-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-(4-CF₃)Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-(4-CF₃)Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Arg)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-(Gly)-NH₂; 或</p>  <p>L-Phe-L-Val-L-Ser-L-Thr-L-Thr-L-(4-CF₃)Phe-L-(N-Me)Ala-L-(4-CF₃)Phe-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Arg-L-Pro-NH-C(=O)-CH2-S-CH2-C(=O)-NH2 ;</p> <p>(SEQ ID No.: 11)</p>
1-12	25	<p>Ac[*]-F-V-S-T-T-S-(N-Me)F-B-(N-Me)A-E-S-P-C[*]-G-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Ser)-(L-(N-Me)Phe)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-(Gly)-NH₂; 或</p>

[0361]

实例编号	实施例编号	多肽序列
		<p>L-Phe-L-Val-L-Ser-L-Thr-L-Thr-L-Ser-L-(N-Me)Phe-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Ser-L-Pro-NH₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 12)</p>
1-13	26	<p>Ac*-F-V-S-T-T-B-(N-Me)F-B-(N-Me)A-E-S-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Phe)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Ser-L-Thr-L-Thr-L-Bip-L-(N-Me)Phe-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Ser-L-Pro-NH₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 13)</p>
1-14	27	<p>Ac*-F-V-S-T-T-B-(N-Me)A-(3,4-diCl)F-(N-Me)A-D-R-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-(3,4-diCl)Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Asp)-(L-Arg)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Ser-L-Thr-L-Thr-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-(3,4-diCl)Phe-L-(N-Me)Ala-L-Asp-L-Arg-L-Pro-NH₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 14)</p>
1-15	28	<p>Ac*-F-V-S-T-T-B-(N-Me)A-(3-F)F-(N-Me)A-D-R-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-(3-F)Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Asp)-(L-Arg)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Ser-L-Thr-L-Thr-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-(3-F)Phe-L-(N-Me)Ala-L-Asp-L-Arg-L-Pro-NH₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 15)</p>
1-16	29	<p>Ac*-F-V-D-T-T-A-(N-Me)F-B-(N-Me)A-E-A-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asp)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Ala)-(L-(N-Me)Phe)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Asp-L-Thr-L-Thr-L-Ala-L-(N-Me)Phe-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Ala-L-Pro-NH₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 16)</p>
1-17	30	<p>Ac*-F-V-D-T-T-F-(N-Me)A-B-(N-Me)A-E-S-P-C*-G-NH₂; 或</p>

[0362]

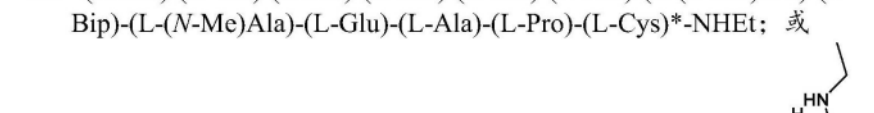
实例编号	实施例编号	多肽序列
		<p>Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asp)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-(Gly)-NH₂; 或</p>  <p>(SEQ ID No.: 17)</p>
1-18	31	<p>Ac[*]-F-V-N-T-T-A-(N-Me)F-B-(N-Me)A-Q-A-P-C[*]-G-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asn)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Ala)-(L-(N-Me)Phe)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Gln)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-(Gly)-NH₂; 或</p>  <p>(SEQ ID No.: 18)</p>
1-19	32	<p>Ac[*]-F-V-P-T-T-B-(N-Me)A-B-(N-Me)A-D-R-P-C[*]-G-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Pro)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Asp)-(L-Arg)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-(Gly)-NH₂; 或</p>  <p>(SEQ ID No.: 19)</p>
1-20	33	<p>Ac[*]-F-V-S-T-T-B-(N-Me)A-B-(N-Me)A-P-S-P-C[*]-G-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Pro)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-(Gly)-NH₂; 或</p>  <p>(SEQ ID No.: 20)</p>
1-21	34	<p>Ac[*]-F-V-P-T-T-A-(N-Me)F-B-(N-Me)A-E-A-P-C[*]-G-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Pro)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Ala)-(L-(N-Me)Phe)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-(Gly)-NH₂; 或</p>

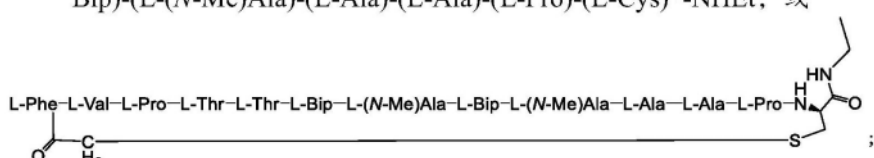
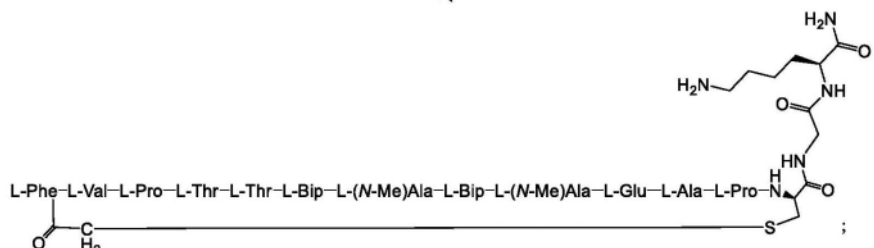
[0363]

实例编号	实施例编号	多肽序列
		<p>L-Phe-L-Val-L-Pro-L-Thr-L-Thr-L-Ala-L-(N-Me)Phe-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Ala-L-Pro-NH₂ ;</p> <p>(SEQ ID No.: 21)</p>
1-22	35	<p>Ac*-F-V-A-T-T-F-(N-Me)A-B-(N-Me)A-K-A-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ala)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Lys)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Ala-L-Thr-L-Thr-L-Phe-L-(N-Me)Ala-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Lys-L-Ala-L-Pro-NH₂ ;</p> <p>(SEQ ID No.: 22)</p>
1-23	36	<p>Ac*-F-V-N-T-T-F-(N-Me)A-B-(N-Me)A-K-A-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asn)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Lys)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Asn-L-Thr-L-Thr-L-Phe-L-(N-Me)Ala-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Lys-L-Ala-L-Pro-NH₂ ;</p> <p>(SEQ ID No.: 23)</p>
1-24	37	<p>Ac*-F-V-S-T-T-F-(N-Me)A-B-(N-Me)A-E-A-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Ser-L-Thr-L-Thr-L-Phe-L-(N-Me)Ala-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Ala-L-Pro-NH₂ ;</p> <p>(SEQ ID No.: 24)</p>
1-25	38	<p>Ac*-F-V-S-T-T-B-(N-Me)A-B-(N-Me)A-E-S-P-C*-G-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Ser-L-Thr-L-Thr-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Ser-L-Pro-NH₂ ;</p> <p>(SEQ ID No.: 25)</p>
1-26	39	<p>Ac*-F-V-D-T-T-B-(N-Me)A-(3,4-diCl)F-(N-Me)A-E-S-P-C*-G-NH₂; 或</p>

[0364]

实例编号	实施例编号	多肽序列
		<p>Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asp)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-(3,4-diCl)Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>(SEQ ID No.: 26)</p>
1-27	40	<p>Ac[*]-F-E-N-T-T-F-(N-Me)A-B-(N-Me)A-A-S-P-C[*]-G-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Glu)-(L-Asn)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Ala)-(L-Ser)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-(Gly)-NH₂; 或</p> <p>(SEQ ID No.: 27)</p>
2-1	41	<p>Ac[*]-F-V-P-T-T-F-(N-Me)A-(p-Cl)F-(N-Me)A-P-A-P-C[*]-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Pro)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-(4-Cl)Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Pro)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-NH₂; 或</p> <p>(SEQ ID No.: 28)</p>
2-2	42	<p>Ac[*]-F-V-P-T-T-F-(N-Me)A-(p-Cl)F-(N-Me)A-D-A-P-C[*]-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Pro)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-(4-Cl)Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Asp)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-NH₂; 或</p> <p>(SEQ ID No.: 29)</p>
2-3	43	<p>Ac[*]-F-V-HomoSer-T-T-F-(N-Me)A-(p-Cl)F-(N-Me)A-D-A-P-C[*]-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Hse)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-(4-Cl)Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Asp)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-NH₂; 或</p> <p>(SEQ ID No.: 30)</p>
2-4	44	<p>Ac[*]-F-V-S-T-T-B-(N-Me)A-B-(N-Me)A-D-R-P-C[*]-NH₂; 或 Ac[*]-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ser)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Asp)-(L-Arg)-(L-Pro)-(L-Cys)[*]-NH₂; 或</p>

实例编号	实施例编号	多肽序列
		<p>L-Phe-L-Val-L-Ser-L-Thr-L-Thr-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Asp-L-Arg-L-Pro-N₂H₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 31)</p>
2-5	45	<p>Ac*-F-V-A-T-T-F-(N-Me)A-(p-Cl)F-(N-Me)A-N-A-P-C*-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Ala)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-(4-Cl)Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Asn)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)*-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Ala-L-Thr-L-Thr-L-Phe-L-(N-Me)Ala-L-(4-Cl)Phe-L-(N-Me)Ala-L-Asn-L-Ala-L-Pro-N₂H₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 32)</p>
2-6	46	<p>Ac*-F-V-P-T-T-V-(N-Me)A-(p-Cl)F-(N-Me)A-E-A-P-C*-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Pro)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Val)-(L-(N-Me)Ala)-(L-(4-Cl)Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)*-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Pro-L-Thr-L-Thr-L-Val-L-(N-Me)Ala-L-(4-Cl)Phe-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Ala-L-Pro-N₂H₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 33)</p>
[0365]	3-1	<p>Ac*-F-V-N-T-T-F-(N-Me)A-B-(N-Me)A-(N-Me)E-A-P-C*-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Asn)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-(N-Me)Glu)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)*-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Asn-L-Thr-L-Thr-L-Phe-L-(N-Me)Ala-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-(N-Me)Glu-L-Ala-L-Pro-N₂H₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 34)</p>
	3-2	<p>Ac*-F-V-P-T-T-F-(N-Me)A-B-(N-Me)A-E-A-P-C*-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Pro)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Phe)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)*-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Pro-L-Thr-L-Thr-L-Phe-L-(N-Me)Ala-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Ala-L-Pro-N₂H₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 35)</p>
	3-3	<p>Ac*-F-V-P-T-T-B-(N-Me)A-B-(N-Me)A-E-A-P-C*-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Pro)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)*-NH₂; 或</p> <p>L-Phe-L-Val-L-Pro-L-Thr-L-Thr-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Bip-L-(N-Me)Ala-L-Glu-L-Ala-L-Pro-N₂H₂ ;</p>  <p>(SEQ ID No.: 36) ;</p>

实例编号	实施例编号	多肽序列
3-4	50	<p>Ac*-F-V-P-T-T-B-(N-Me)A-B-(N-Me)A-A-A-P-C*-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Pro)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Ala)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)*-NH₂; 或</p>  <p>(SEQ ID No.: 37); 以及</p>
[0366]	3-5	<p>Ac*-F-V-P-T-T-B-(N-Me)A-B-(N-Me)A-E-A-P-C*-G-K-NH₂; 或 Ac*-(L-Phe)-(L-Val)-(L-Pro)-(L-Thr)-(L-Thr)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Bip)-(L-(N-Me)Ala)-(L-Glu)-(L-Ala)-(L-Pro)-(L-Cys)*-(Gly)-(L-Lys)-NH₂; 或</p>  <p>(SEQ ID No.: 38)。</p>

[0367] 其中Ac是乙酰基,并且其中用“*”标记的乙酰基和用“*”标记的氨基酸经由其侧链或末端形成的硫键连接。

[0368] 实施例51.一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的根据实施例1-50中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐、以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0369] 实施例52.一种组合,所述组合包含根据实施例1-50中任一项所述的多肽或其药学上可接受的盐、以及一种或多种另外的治疗活性剂。

[0370] 实施例53.根据实施例52所述的组合,其中所述另外的治疗活性剂是他汀。

[0371] 实施例54.根据实施例51所述的药物组合物或根据实施例52或53中任一项所述的组合,用于在治疗、预防、改善、或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展中使用。

[0372] 实施例55.根据实施例54所述的药物组合物或组合,其中所述PCSK9介导的疾病或障碍或需要抑制PCSK9活性的疾病或障碍选自:高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤。

[0373] 实施例56.一种调节PCSK9的方法,所述方法包括向有需要的患者施用根据实施例1-50中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐。

[0374] 实施例57.一种抑制PCSK9的方法,所述方法包括向有需要的患者施用根据实施例1-50中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐。

[0375] 实施例58.一种用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展的方法,所述方法包括以下步骤:向有需要的患者施用治疗有效量的根据实施例1-50中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐。

[0376] 实施例59.根据实施例58所述的方法,其中所述PCSK9介导的疾病或障碍选自:高

胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a) 升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤。

[0377] 实施例60. 一种 (i) 降低Lp(a)、(ii) 降低Lp(a) 血浆水平、(iii) 降低Lp(a) 血清水平、(iv) 降低血清TRL或LDL水平、(v) 降低血清甘油三酯水平、(vi) 降低LDL-C、(vii) 降低血浆apoB的总浓度、(viii) 降低LDL apoB、(ix) 降低TRL apoB、或(x) 降低非HDL-C的方法, 所述方法包括向有需要的患者向所述患者施用治疗有效量的根据实施例1-50中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐, 从而降低所述患者的LDL-C。

[0378] 实施例61. 根据实施例56-60中任一项所述的方法, 其中施用是口服地、肠胃外地、皮下地、通过注射、或通过输注进行的。

[0379] 实施例62. 根据实施例1-50中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐, 用于在治疗PCSK9介导的疾病或障碍中使用。

[0380] 实施例63. 根据实施例1-50中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐, 用于在治疗、预防、改善或延迟进展中使用, 或用于在治疗、预防、改善或延迟需要抑制PCSK9的疾病或障碍的进展中使用。

[0381] 实施例64. 根据实施例1-50中任一项所述的多肽或其药学上可接受的盐用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展或用于治疗、预防、改善或延迟需要抑制PCSK9的疾病或障碍的进展的用途。

[0382] 实施例65. 根据实施例1-50中任一项所述的多肽或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途, 所述药物用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展或用于治疗、预防、改善或延迟需要抑制PCSK9的疾病或障碍的进展。

[0383] 实施例66. 一种用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展或需要抑制PCSK9或PCSK9活性的疾病或障碍的进展的方法, 所述方法包括以下步骤: 向有需要的患者施用治疗有效量的根据实施例1-50中任一项所述的多肽或其药学上可接受的盐。

[0384] 实施例67. 用于根据实施例63所述使用的多肽、根据实施例64或65所述的多肽的用途、或根据实施例66所述的方法, 其中所述PCSK9介导的疾病或障碍或需要抑制PCSK9的疾病或障碍选自: 高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a) 升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤。

[0385] 实施例68. 一种根据式(I)的多肽, 其中:

[0386] R^1 是H或(C₁-C₄) 烷基;

[0387] X^1 不存在, 是Gly、Gly-L-Lys*、或Gly-D-Lys*, 其中*表示与NHR¹的附接点;

[0388] X^2 是L-Pro或D-Pro;

[0389] X^3 是L-Arg、D-Arg、L-Ser、D-Ser、L-His、D-His、L-Ala、或D-Ala;

[0390] X^4 是L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、D-Lys、L-Gln、D-Gln、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-(N-Me)Glu或D-(N-Me)Glu;

[0391] X^5 是L-(N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu;

[0392] X^6 是L-Bip、D-Bip、L-(4-CF₃)Phe、D-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、D-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、L-(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe;

- [0393] X⁷是L-(N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、L-(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe；
- [0394] X⁸是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、D-(4-CF₃)Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val；
- [0395] X⁹是L-Thr或D-Thr；
- [0396] X¹⁰是L-Thr、D-Thr、L-Ser、或D-Ser；
- [0397] X¹¹是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse；
- [0398] X¹²是L-Val、D-Val、L-Glu、或D-Glu；并且
- [0399] X¹³是L-Phe或D-Phe；
- [0400] 其中：
- [0401] Bip是4-苯基-苯丙氨酸；
- [0402] Hse是高丝氨酸；
- [0403] (4-CF₃)Phe是4-三氟甲基-苯丙氨酸；
- [0404] (3,4-二Cl)Phe是3,4-二氯-苯丙氨酸；
- [0405] (3-F)Phe是3-氟-苯丙氨酸；并且
- [0406] (4-Cl)Phe是4-氯-苯丙氨酸；
- [0407] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体。
- [0408] 实施例69. 根据实施例68所述的多肽，其中：
- [0409] R¹是H或(C₁-C₄)烷基；
- [0410] X¹不存在或是Gly；
- [0411] X²是L-Pro或D-Pro；
- [0412] X³是L-Arg、D-Arg、L-Ser、D-Ser、L-His、D-His、L-Ala、或D-Ala；
- [0413] X⁴是L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Glu、D-Glu、L-Lys、D-Lys、L-Gln、D-Gln、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-(N-Me)Glu或D-(N-Me)Glu；
- [0414] X⁵是L-(N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、L-(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu；
- [0415] X⁶是L-Bip、D-Bip、L-(4-CF₃)Phe、D-(4-CF₃)Phe、L-(3,4-二Cl)Phe、D-(3,4-二Cl)Phe、L-(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、L-(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe；
- [0416] X⁷是L-(N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、L-(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe；
- [0417] X⁸是L-Bip、D-Bip、L-Ser、D-Ser、L-Tyr、D-Tyr、L-(4-CF₃)Phe、D-(4-CF₃)Phe、L-Ala、D-Ala、L-Phe、D-Phe、L-Val、或D-Val；
- [0418] X⁹是L-Thr或D-Thr；
- [0419] X¹⁰是L-Thr、D-Thr、L-Ser、或D-Ser；
- [0420] X¹¹是L-Ser、D-Ser、L-Asp、D-Asp、L-Asn、D-Asn、L-Pro、D-Pro、L-Ala、D-Ala、L-Hse、或D-Hse；
- [0421] X¹²是L-Val、D-Val、L-Glu、或D-Glu；并且
- [0422] X¹³是L-Phe或D-Phe；
- [0423] 其中：
- [0424] Bip是4-苯基-苯丙氨酸；
- [0425] Hse是高丝氨酸；

- [0426] (4-CF₃)Phe是4-三氟甲基-苯丙氨酸;
- [0427] (3,4-二Cl)Phe是3,4-二氯-苯丙氨酸;
- [0428] (3-F)Phe是3-氟-苯丙氨酸;并且
- [0429] (4-Cl)Phe是4-氯-苯丙氨酸;
- [0430] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体。
- [0431] 实施例70. 根据实施例68或69所述的多肽,其中X¹³是L-Phe。
- [0432] 实施例71. 根据实施例68-70中任一项所述的多肽,其中X²是L-Pro。
- [0433] 实施例72. 根据实施例68-71中任一项所述的多肽,其中X⁹是L-Thr。
- [0434] 实施例73. 根据实施例68或69所述的多肽,其具有式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、或式(VI)。
- [0435] 实施例74. 根据实施例68-73中任一项所述的多肽,其中X¹²是L-Val或L-Glu。
- [0436] 实施例75. 根据实施例68-74中任一项所述的多肽,其中X¹²是L-Val或L-Glu。
- [0437] 实施例76. 根据实施例68-75中任一项所述的多肽,其中X¹²是L-Val。
- [0438] 实施例77. 根据实施例68-76中任一项所述的多肽,其中X¹不存在。
- [0439] 实施例78. 根据实施例68-77中任一项所述的多肽,其中X¹是Gly。
- [0440] 实施例79. 根据实施例68-78中任一项所述的多肽,其中X¹⁰是L-Thr或L-Ser。
- [0441] 实施例80. 根据实施例68-79中任一项所述的多肽,其中R¹是H或(C₁-C₃)烷基。
- [0442] 实施例81. 根据实施例68-80中任一项所述的化合物,其中R¹是H。
- [0443] 实施例82. 一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的根据实施例68-81和14-51中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐、以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。
- [0444] 实施例83. 一种组合,所述组合包含根据实施例68-81和14-51中任一项所述的多肽或其药学上可接受的盐、以及一种或多种另外的治疗活性剂。
- [0445] 实施例84. 根据实施例83所述的组合,其中所述另外的治疗活性剂是他汀。
- [0446] 实施例85. 根据实施例82所述的药物组合物或根据实施例83或84中任一项所述的组合,用于在治疗、预防、改善、或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展中使用。
- [0447] 实施例86. 根据实施例85所述的药物组合物或组合,其中所述PCSK9介导的疾病或障碍或需要抑制PCSK9活性的疾病或障碍选自:高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤。
- [0448] 实施例87. 一种调节PCSK9的方法,所述方法包括向有需要的患者施用根据实施例68-81和14-51中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐。
- [0449] 实施例88. 一种抑制PCSK9的方法,所述方法包括向有需要的患者施用根据实施例68-81和14-51中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐。
- [0450] 实施例89. 一种用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展的方法,所述方法包括以下步骤:向有需要的患者施用治疗有效量的根据实施例68-81和14-51中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐。
- [0451] 实施例90. 根据实施例89所述的方法,其中所述PCSK9介导的疾病或障碍选自:高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外

周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a) 升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤。

[0452] 实施例91. 一种 (i) 降低Lp(a)、(ii) 降低Lp(a) 血浆水平、(iii) 降低Lp(a) 血清水平、(iv) 降低血清TRL或LDL水平、(v) 降低血清甘油三酯水平、(vi) 降低LDL-C、(vii) 降低血浆apoB的总浓度、(viii) 降低LDL apoB、(ix) 降低TRL apoB、或(x) 降低非HDL-C的方法, 所述方法包括向有需要的患者向所述患者施用治疗有效量的根据实施例68-81和14-51中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐, 从而降低所述患者的LDL-C。

[0453] 实施例92. 根据实施例87-91中任一项所述的方法, 其中施用是口服地、肠胃外地、皮下地、通过注射、或通过输注进行的。

[0454] 实施例93. 根据实施例68-81和14-51中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐, 用于在治疗PCSK9介导的疾病或障碍中使用。

[0455] 实施例94. 根据实施例68-81和14-51中任一项所述的环状多肽或其药学上可接受的盐, 用于在治疗、预防、改善或延迟进展中使用, 或用于在治疗、预防、改善或延迟需要抑制PCSK9的疾病或障碍的进展中使用。

[0456] 实施例95. 根据实施例68-81和14-51中任一项所述的多肽或其药学上可接受的盐用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展或用于治疗、预防、改善或延迟需要抑制PCSK9的疾病或障碍的进展的用途。

[0457] 实施例96. 根据实施例68-81和14-51中任一项所述的多肽或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途, 所述药物用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展或用于治疗、预防、改善或延迟需要抑制PCSK9的疾病或障碍的进展。

[0458] 实施例97. 一种用于治疗、预防、改善或延迟PCSK9介导的疾病或障碍的进展或需要抑制PCSK9或PCSK9活性的疾病或障碍的进展的方法, 所述方法包括以下步骤: 向有需要的患者施用治疗有效量的根据实施例68-81和14-51中任一项所述的多肽或其药学上可接受的盐。

[0459] 实施例98. 用于根据实施例94所述使用的多肽、根据实施例95或96所述的多肽的用途、或根据实施例97所述的方法, 其中所述PCSK9介导的疾病或障碍或需要抑制PCSK9的疾病或障碍选自: 高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a) 升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤。

[0460] 在另一个实施例中, 具有式(I) 的多肽是对映异构体。在一些实施例中, 多肽是(S)-对映异构体。在其他实施例中, 多肽是(R)-对映异构体。在又其他实施例中, 具有式(I) 的多肽可以是(+) 或(-) 对映异构体。

[0461] 在另一个实施例中, 具有式(I) 的多肽是非对映异构体。

[0462] 应理解的是, 所有异构形式包括在本披露内, 包括其混合物。如果多肽含有双键, 则取代基可以处于E或Z构型。如果多肽含有二取代的环烷基, 则环烷基取代基可以具有顺式构型或反式构型。所有互变异构形式也旨在包括在内。

[0463] 本披露的多肽及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、和前药能以它们的互变异构形式存在(例如, 作为酰胺或亚胺醚)。所有此类互变异构形式在本文中都被认为是本披露的一部分。

[0464] 本披露的多肽可以含有不对称中心或手性中心,并且因此以不同的立体异构形式存在。意图是本披露的多肽的所有立体异构形式及其混合物(包括外消旋混合物)均构成本披露的一部分。此外,本披露包括所有几何异构体和位置异构体。例如,如果本披露的多肽包含双键或稠合环,则顺式形式和反式形式两者以及混合物都包括在本披露的范围内。本文披露的每种多肽包括符合多肽一般结构的所有对映异构体。多肽可以处于外消旋或对映异构体纯的形式,或就立体化学而言的任何其他形式。测定结果可以反映针对外消旋形式、对映异构体纯的形式或就立体化学而言的任何其他形式收集的数据。

[0465] 非对映体混合物可以基于其物理化学差异,通过本领域技术人员熟知的方法(像例如通过色谱法和/或分步结晶)分成其单独的非对映体。对映异构体可以如下分离:通过与适当的光学活性化合物(例如,手性助剂,如手性醇或莫舍酸氯化物(Mosher's acid chlorid))反应将对映异构体混合物转变成非对映体混合物,分离这些非对映体,并将单独的非对映体转变(例如,水解)成对应的纯对映异构体。此外,本披露的一些多肽可以是阻转异构体(例如,取代的联芳基)并且被认为是本披露的一部分。还可以使用手性HPLC柱分离对映异构体。

[0466] 本披露的多肽还可能以不同的互变异构形式存在,并且所有此类形式都包括在本披露的范围内。此外,例如,多肽的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式都包括在本披露中。

[0467] 本披露的多肽(包括多肽的盐、溶剂化物、酯和前药,以及前药的盐、溶剂化物和酯)的所有立体异构体(例如,几何异构体、光学异构体等),例如由于不同取代基上的不对称碳而可能存在的那些(包括对映异构形式(甚至可以在没有不对称碳的情况下存在)、旋转异构形式、阻转异构体、和非对映形式),包括在本披露的范围内,位置异构体(像例如,4-吡啶基和3-吡啶基)也包括在本披露的范围内。(例如,如果具有式(I)的多肽包含双键或稠合环,则顺式形式和反式形式两者以及混合物都包括在本披露的范围内。此外,例如,多肽的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式都包括在本披露中)。本披露的多肽的单独的立体异构体可以例如基本上不含其他异构体,或者可以例如作为外消旋体或与所有其他的、或其他选择的立体异构体混合。本披露的手性中心可具有IUPAC 1974推荐定义的S构型或R构型。术语“盐”、“溶剂化物”、“酯”、“前药”等的使用旨在同样适用于发明多肽的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋体、或前药的盐、溶剂化物、酯、和前药。

[0468] 具有式(I)的多肽可以形成盐,这些盐也在本披露的范围内。除非另有指示,否则提及具有本文的式(I)的多肽理解为包括提及其盐。

[0469] 本披露涉及多肽,这些多肽是PCSK9的调节剂。在一个实施例中,本披露的多肽是PCSK9的抑制剂。

[0470] 本披露涉及如本文所述的多肽及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体,以及包含一个或多个如本文所述的多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体、或互变异构体的药物组合物。

[0471] 多肽的活性

[0472] 可以使用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)测定法评估根据本披露的环状多肽作为PCSK9的活性。该时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)测定法测量本披露的环状多肽干扰人PCSK9与人LDLR的结合的能力,提供效力(IC₅₀)和功效(A_{max})的测量值。

[0473] 通过在二甲亚砜(DMSO)中稀释本披露的环状多肽来制备浓度不同的溶液,并将所得溶液吸移到板上。DMSO用作阴性对照。通过将已知量的每种多肽溶液和对照从化合物板转移到含有测定缓冲液的相应孔中并充分混合来制备中间体板。然后通过添加人PCSK9 Alexa Fluor 647,随后添加来自中间体板中的已知量的每种溶液,制备第三板用于测定。含有DMSO的测定缓冲液中未标记的人PCSK9用作测定的阳性对照。孵育后,将人LDLR细胞外结构域-镧酸铕(Europium Kryptate)添加到测定板的每个孔中,并将所得混合物再孵育一段时间。测量TR-FRET信号,并使用FRET比(FRET/铕)计算环状多肽的 IC_{50} 和 A_{max} 。

[0474] 多肽的合成方法

[0475] 可以通过各种方法(包括标准化学)来制备本披露的多肽。合适的合成途径描述于下文给出的方案中。

[0476] 本文所述的所有方法都能以任何合适顺序进行,除非本文另有指示或与上下文明显相矛盾。本文提供的任何和所有实例或示例性语言(如“例如”)的应用仅旨在更好地说明本披露,而不对另外要求保护的本披露范围做出限制。

[0477] 可以通过本身已知的用于肽合成的程序来产生本披露的肽和多肽。用于肽合成的方法可以是固相合成和液相合成中的任何一种。因此,可以通过使能够构成蛋白质的部分肽或氨基酸与剩下的部分缩合来生产目的肽和多肽,并且当产物具有保护基团时,将保护基团分离,从而可以制造出所需的肽。已知的缩合和脱保护方法包括以下文献(1)-(5)中所述的程序:(1)M.Bodanszky和M.A.Ondetti,Peptide Synthesis[肽合成],Interscience Publishers[世界科学出版社],纽约,1966,(2)Schroeder和Luebke,The Peptide[肽],Academic Press[学术出版社],纽约,1965,(3)Nobuo Izumiya等人Fundamentals and Experiments in Peptide Synthesis[肽合成的基础与实验],Maruzen[丸善株式会社],1975,(4)Haruaki Yajima和Shumpei Sakakibara,Biochemical Experiment Series 1[生化实验系列1],Protein Chemistry IV[蛋白质化学IV],205,1977,以及(5)Haruaki Yajima(编辑),Development of Drugs-Continued[药物开发(续)],14,Peptide Synthesis[肽合成],Hirokawa Shoten[广川株式会社]。

[0478] 反应后,可以通过常规纯化技术(例如溶剂萃取、柱色谱法、液相色谱法和重结晶)的组合来纯化和分离肽。在如上分离的肽是游离多肽的情况下,可以通过已知方法将其转化为合适的盐。相反,在分离的产物是盐的情况下,可以通过已知方法将其转化为游离肽。

[0479] 可以通过使用适于酰胺化的肽合成用树脂来获得多肽的酰胺。该树脂包括氯甲基树脂、羟基甲基树脂、二苯胺树脂、氨基甲基树脂、4-苄基氧基苄醇树脂、4-甲基二苯胺树脂、PAM树脂、4-羟基甲基甲基苯基乙酰胺甲基树脂、聚丙烯酰胺树脂、4-(2',4'-二甲氧基苯基-羟基甲基)苯氧基树脂、4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)苯氧基树脂、2-氯三苯甲基氯树脂等。使用此类树脂,通过本身已知的各种缩合技术,根据目标肽的序列,使其中 α -氨基基团和侧链的官能团被适当保护的氨基酸缩合在树脂上。在一系列反应的最后,从树脂上除去肽或被保护的肽,并除去保护基团,并且如果需要的话,形成二硫键以获得目标多肽。

[0480] 为了使上述保护的氨基酸缩合,可以使用多种用于肽合成的活化剂,例如HATU、HCTU或例如碳二亚胺。碳二亚胺包括DCC(N,N'-二环己基碳二亚胺)、N,N'-二异丙基碳二亚胺、和N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺。为了用这种试剂活化,可以使用外消旋化

抑制剂添加剂,例如HOBt或Oxyrna Pure。可以将受保护的氨基酸与活化剂和外消旋化抑制剂一起直接添加到树脂中,或可以将受保护的氨基酸预活化为对称酸酐、HOBt(羟基苯并三唑)酯或HOOBt酯,然后添加到树脂中。可以从已知可用于肽缩合反应的那些溶剂中适当地选择用于活化受保护的氨基酸或与树脂缩合的溶剂。例如,可以提及N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、氯仿、三氟乙醇、二甲亚砜、DMF、吡啶、二噁烷、二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、乙酸乙酯、或它们的合适混合物。反应温度可以选自迄今已知对肽键形成有用的范围,并且通常选自约-20℃至约85℃的范围。活化的氨基酸衍生物通常以约1.5倍至约6倍过量的比例使用。如果通过利用茛三酮反应进行的测试发现缩合不充分,则可以重复缩合反应以实现充分的缩合而不除去保护基团。如果重复缩合仍不能提供足够的缩合程度,则可以用乙酸酐或乙酰基咪唑将未反应的氨基基团乙酰化。

[0481] 起始材料氨基酸的氨基基团保护基包括Z、Boc、叔戊氧基羰基、异苄基氧基羰基、4-甲氧基苄基氧基羰基、CI-Z、Br-Z、金刚烷基氧基羰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基、甲酰基、2-硝基苯基亚磺酰基、二苯基磷基亚硫酰基、或Fmoc。可以使用的羧基保护基团包括但不限于上述(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基和(C₆-C₁₀)芳基-(C₁-C₂)烷基、以及2-金刚烷基、4-硝基苄基、4-甲氧基苄基、4-氯苄基、苯甲酰甲基、苄基氧基羰基酰肼基、叔丁基氧基羰基酰肼基、和三苯甲基酰肼基。

[0482] 可以通过酯化或醚化来保护丝氨酸和苏氨酸的羟基基团。适用于所述酯化的基团包括碳衍生的基团,例如低级烷酰基基团(例如乙酰基等)、芳酰基基团(例如苯甲酰基等)、苄基氧基羰基和乙氧羰基。适用于所述醚化的基团包括苄基、四氢吡喃基和叔丁基。酪氨酸的酚羟基基团的保护基团包括Bzl或Z(羧基苄基)、Cl₂-Bzl、2-硝基苄基、Br-Z和叔丁基。

[0483] 组氨酸的咪唑的保护基团包括Tos或Ts(Tosyl)、4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺酰基、DNP(2,4-二硝基苯酚)、苄基氧基甲基、Bum(叔丁基氧基甲基)、Boc(叔丁基氧基羰基)、Trt(三苯基甲烷)和Fmoc(苄基甲基氧基羰基)。

[0484] 起始氨基酸的活化的羧基基团包括相应的酸酐、叠氮化物和活性酯,例如与醇(如五氯苯酚、2,4,5-三氯苯酚、2,4-二硝基苯酚、氰基甲醇、对硝基苯酚)的酯、HOBn、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基邻苯二甲酰亚胺、HOBt(羟基苯并三唑)等。起始氨基酸的活化的氨基基团包括相应的磷酰胺。

[0485] 消除保护基团的方法包括在催化剂如钯黑或钯碳的存在下使用氢气进行催化还原,用无水氟化氢、甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸或这样的酸的混合物进行酸处理,用二异丙基乙胺、三乙胺、哌啶、哌嗪进行碱处理,在液氨中用金属钠还原。通过上述酸处理进行的消除反应通常在-20℃至40℃的温度进行,并且可以有利地在添加阳离子受体(如苯甲醚、苯酚、苯甲硫醚、间甲酚、对甲酚、二甲基硫醚、1,4-丁二硫醇、1,2-乙二硫醇)的情况下进行。用于保护组氨酸的咪唑基团的2,4-二硝基苯基基团可通过苯硫酚处理而除去,而用于保护色氨酸的吲哚基团的甲酰基基团可通过用稀氢氧化钠溶液或稀氨水进行碱处理以及在1,2-乙二硫醇、1,4-丁二硫醇存在下进行上述酸处理而除去。

[0486] 用于保护不参与起始原料反应的官能团的方法、可以使用的保护基团、除去保护基团的方法、以及激活要参与反应的官能团的方法均可以从已知的基团和方法中合理地选择。

[0487] 具有式(I)的多肽还可以通过有机合成领域中已知的方法制备,如部分通过以下

合成方案阐述的。在下文描述的方案中,很好理解,根据一般原理或化学,在必要时使用敏感基团或反应性基团的保护基团。根据有机合成的标准方法(T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团]”,第三版,Wiley[威立出版公司],纽约1999)操作保护基团。使用本领域技术人员显而易见的方法,在多肽合成的方便阶段除去这些基团。选择过程以及反应条件和它们的实施顺序应与具有式(I)的多肽的制备一致。

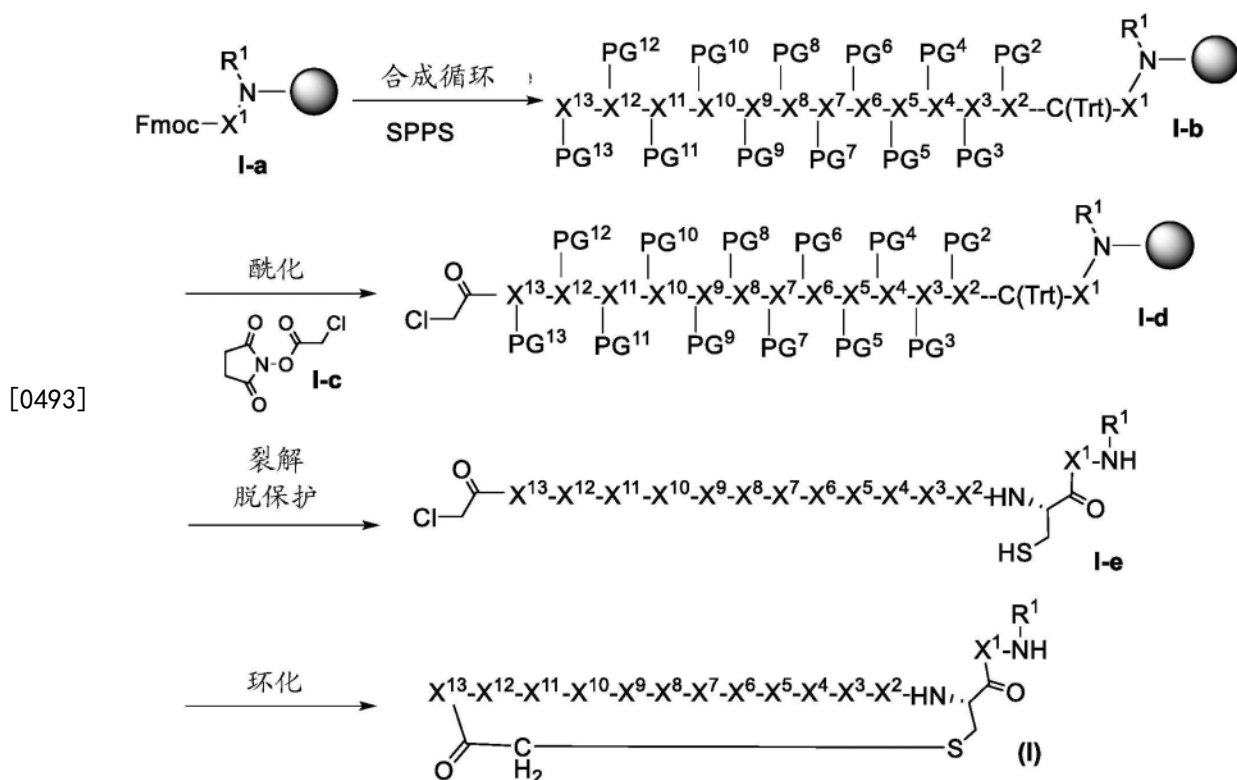
[0488] 本领域技术人员将认识到在具有式(I)的多肽中是否存在立体中心。因此,本披露包括两种可能的立体异构体(除非在合成中指出)并且不仅包括外消旋多肽,还包括单独的对映异构体和/或非对映异构体。当需要多肽作为单一对映异构体或非对映异构体时,其可以通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得。最终产物、中间体或起始材料的拆分可受到本领域已知的任何合适方法的影响。参见例如“Stereochemistry of Organic Compounds[有机化合物的立体化学]”作者E.L.Eliel,S.H.Wilen,和L.N.Mander(Wiley-Interscience[威利科学出版社],1994)。

[0489] 本文所述的多肽可以由可商购的起始材料制备或使用已知的有机、无机和/或酶促方法合成。

[0490] 多肽的制备

[0491] 本披露的多肽能以有机合成领域技术人员熟知的多种方法制备。举例来说,本披露的多肽可以使用下文所述的方法、以及合成有机化学领域中已知的合成方法或本领域技术人员所理解的其变体来合成。优选的方法包括但不限于下文描述的那些方法。本披露的多肽可以通过遵循通用方案1中概述的步骤合成,这些步骤包括组装中间体I-a、I-b、I-c、I-d和I-e的不同顺序。起始原料是可商购的或通过报道文献中或如说明的已知程序制备的。

[0492] 通用方案1



[0494] 其中R¹、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、X¹²和X¹³如式(I)所定义。PG²、PG³、PG⁴、PG⁵、PG⁶、PG⁷、PG⁸、PG⁹、PG¹⁰、PG¹¹、PG¹²和PG¹³分别不存在,或分别选自叔丁氧基羰基(Boc)、2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基(Pbf)、或叔丁基(tBu)。

[0495] 在通用方案1中概述了通过使用中间体I-a、I-b、I-c、I-d和I-e制备具有式(I)的多肽的一般方法。中间体I-b的合成可以通过以下来实现:在标准偶联条件下,使用酰胺偶联试剂(例如:0-(1H-6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HCTU)、0-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)、或Oxyma Pure®(氧基(羟基氨基)乙酸乙酯)和任选的碱(例如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)),在溶剂(例如二氯甲烷(DCM)或二甲基甲酰胺(DMF))中,在树脂(例如TentaGel™S RAM树脂)上,任选地在升高的温度下,使酸与胺进行偶联。固相肽合成是一种公认的方法(例如参见:Stewart和Young,Solid Phase Peptide Synthesis[固相肽合成],Pierce Chemical Co.[皮尔斯化学公司],罗克福德,Ill.,1984;E.Atherton和R.C.Sheppard,Solid Phase Peptide Synthesis[固相肽合成].A Practical Approach[实用方法],Oxford-IRL Press[牛津-IRL出版社],纽约,1989)。例如,树脂I-a可以用DMF洗涤,然后通过用4-甲基哌啶/DMF处理来脱保护。受保护的氨基酸与脱保护的胺I-a的偶联可以在如上所述的标准偶联条件下完成。重复脱保护和偶联步骤以提供中间体I-b。

[0496] 在溶剂(例如,N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP))中用N-琥珀酰亚胺基-2-氯乙酸酯I-c酰化I-b提供了I-d。使用适当的试剂(例如,TFA、苯酚、H₂O、苯甲硫醚、和/或EDT(试剂K))除去保护基团并从树脂上裂解提供了I-e。(参见,D.S.King,C.G.Fields,G.B.Fields,Int.J.Peptide Protein Res.[国际肽与蛋白质研究杂志]36,1990,255-266)。在溶剂(例如二甲亚砜(DMSO))中使用碱(例如三乙胺(TEA))对I-e进行环化提供了所需的具有式(I)的多肽。

[0497] 应当理解,在以上所示的描述和式中,各个基团 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 和 X^{13} 以及其他变量是如上面定义的,除非另有说明。此外,出于合成目的,通用方案1的多肽仅仅是具有选择的基团的代表性多肽,以说明如本文所定义的具有式(I)的多肽的通用合成方法。

[0498] 所披露的多肽的使用方法

[0499] 本披露的另一方面涉及调节PCSK9的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体)。

[0500] 在另一方面,本披露涉及抑制PCSK9的方法。该方法涉及向有需要的患者施用有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体)。

[0501] 本披露的另一方面涉及治疗、预防、抑制或消除其中PCSK9起作用的疾病或障碍的方法。该方法包括向需要针对其中PCSK9起作用的疾病或障碍进行治疗的患者施用有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体)。

[0502] 本披露的另一方面涉及治疗、预防、抑制或消除患者中与抑制PCSK9相关的疾病或障碍的方法,该方法包括向有需要的患者施用有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体)。

[0503] 在另一方面,本披露涉及治疗、预防、抑制或消除PCSK9介导的疾病或障碍的方法。该方法包括向需要针对PCSK9介导的疾病或障碍进行治疗的患者施用有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体)。

[0504] 本披露的另一方面涉及治疗、预防、抑制、或消除高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、血管炎症、黄色瘤、外周动脉疾病、脓毒症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、或甘油三酯升高的方法。该方法包括向需要治疗的患者施用有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体)。

[0505] 在另一方面,本披露涉及降低Lp(a)、降低Lp(a)血浆水平、降低Lp(a)血清水平、降低血清TRL或LDL水平、降低血清甘油三酯水平、降低LDL-C、降低血浆apoB的总浓度、降低LDL apoB、降低TRL apoB或降低非HDL-C的方法。该方法包括向有需要的患者施用有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构

体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体)。

[0506] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用于在治疗、预防、抑制或消除其中PCSK9起作用的疾病或障碍中使用。

[0507] 本披露的另一面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用于在治疗、预防、抑制或消除与抑制PCSK9相关的疾病中使用。

[0508] 本披露的另一面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用于在治疗、预防、抑制、或消除高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、血管炎症、黄色瘤、外周动脉疾病、脓毒症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、或甘油三酯升高中使用。

[0509] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用于在降低Lp(a)、降低Lp(a)血浆水平、降低Lp(a)血清水平、降低血清TRL或LDL水平、降低血清甘油三酯水平、降低LDL apoB、降低TRL apoB、或降低非HDL-C中使用。

[0510] 本披露的另一面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用于治疗、预防、抑制或消除其中PCSK9起作用的疾病或障碍的用途。

[0511] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体),在制造用于抑制PCSK9的药物中的用途。

[0512] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、或互变异构体,以及药学上可接受的载体),在制造药物中的用途,该药物用于治疗、预防、抑制、或消除高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、血管炎症、黄色瘤、外周动脉疾病、脓毒症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、或甘油三酯升高。

[0513] 本披露的另一面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体),在制造药物中的用途,该药物用于降低Lp(a)、降低Lp(a)血浆水平、降低Lp(a)

血清水平、降低血清TRL或LDL水平、降低血清甘油三酯水平、降低LDL apoB、降低TRL apoB或降低非HDL-C。

[0514] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用于在制造治疗与抑制PCSK9相关的疾病的药物中使用。

[0515] 本披露的另一面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用于在制造治疗其中PCSK9起作用的疾病的药物中使用。

[0516] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用于在制造治疗、预防、抑制、或消除高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、血管炎症、黄色瘤、外周动脉疾病、脓毒症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、或甘油三酯升高的药物中使用。

[0517] 本披露的另一面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用于在制造降低Lp(a)、降低Lp(a)血浆水平、降低Lp(a)血清水平、降低血清TRL或LDL水平、降低血清甘油三酯水平、降低LDL apoB、降低TRL apoB或降低非HDL-C的药物中使用。

[0518] 在另一方面,本披露涉及PCSK9抑制剂用于制备药物的用途,该药物用于治疗、预防、抑制或消除高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、或黄色瘤。

[0519] 本披露的另一面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用于在治疗PCSK9介导的疾病或障碍中使用。

[0520] 本披露的另一面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用于在治疗PCSK9介导的疾病或障碍(选自:高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤)中使用。

[0521] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可

接受的载体),在制造用于治疗PCSK9介导的疾病或障碍的药物中的用途。

[0522] 本披露的另一方面涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用于在制造治疗PCSK9介导的疾病或障碍的药物中使用。

[0523] 在另一方面,本披露涉及具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体),用作药物的用途。

[0524] 本披露还涉及PCSK9抑制剂在制备药物中的用途,该药物用于治疗、预防、抑制或消除其中PCSK9起作用的疾病或病症,其中该药物包含具有式(I)的环状多肽。

[0525] 在另一方面,本披露涉及用于制造治疗、预防、抑制或消除PCSK9介导的疾病或病症的药物的方法,其中该药物包含具有式(I)的环状多肽或药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体。

[0526] 在上述方法的一些实施例中,PCSK9介导的疾病或障碍、其中PCSK9起作用的疾病或障碍、患者中与抑制PCSK9相关的疾病或障碍、以及与抑制PCSK9相关的疾病选自:高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤。

[0527] 本披露的多肽可用于降低或减少有需要的个体的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。个体可能具有持续升高的LDL-C水平。在一些实施例中,个体的LDL-C血浆水平始终高于70mg/dL,例如高于80mg/dL、90mg/dL、100mg/dL、110mg/dL、120mg/dL、130mg/dL、140mg/dL、150mg/dL、160mg/dL、170mg/dL、180mg/dL、190mg/dL,或更高。本披露的多肽还可用于降低或减少有需要的个体中的非高密度脂蛋白胆固醇(非HDL-C)或总胆固醇。

[0528] 本披露还涉及用于改善与心脏病风险增加有关的血液胆固醇标志物的方法。这些标志物包括高总胆固醇、高LDL、高总胆固醇与HDL比率以及高LDL与HDL比率。低于200mg/dL的总胆固醇被认为是理想的,200mg/dL-239mg/dL的胆固醇被认为是临界性高,240mg/dL以及更高的胆固醇被认为是高的。

[0529] 在另外的方面,本披露提供了在有需要的个体中降低LDL-C、非HDL-C和/或总胆固醇的方法,该方法包括向该个体施用治疗有效量的如本文所描述的多肽。

[0530] 在另一个实施例中,本披露涉及用于治疗疾病(包括但不限于:高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯升高、脓毒症、和黄色瘤)的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,或药物组合物(该药物组合物包含本披露的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体)。

[0531] 在一个实施例中,提供了治疗其中PCSK9起作用的疾病或障碍的方法,该疾病或障碍包括高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、谷固醇血症、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、外周血管疾病、外周动脉疾病、血管炎症、Lp(a)升高、LDL升高、TRL升高、甘油三酯

升高、脓毒症、和黄色瘤,该方法包括向患有至少一种所述疾病或障碍的患者施用具有式(I)的环状多肽。

[0532] 所披露的多肽能以有效量施用,以在受试者中治疗或预防障碍和/或预防其发展。

[0533] 所披露的多肽能以有效量施用,以在受试者中治疗或预防障碍和/或预防其发展。

[0534] 披露的多肽的施用、药物组合物和剂量

[0535] 所披露的多肽的施用可以经由治疗剂的任何施用方式完成。这些方式包括全身或局部施用,例如口服的、鼻腔的、肠胃外的、经皮的、皮下的、阴道的、颊的、直肠的或局部的施用方式。

[0536] 取决于预期的施用方式,所披露的组合物可以处于固体、半固体或液体剂型,像例如,注射剂、片剂、栓剂、丸剂、随时间释放的胶囊、酞剂、酞剂、乳液、糖浆、粉末、液体、悬浮液等,有时处于单位剂量,并与常规药物实践一致。它们也能以静脉内(推注和输注两者)、腹膜内、皮下或肌内形式施用,并且所有使用的形式都是药学领域技术人员熟知的。

[0537] 本披露的另一方面涉及药物组合物,该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,以及药学上可接受的载体。药学上可接受的载体可以进一步包括赋形剂、稀释剂、或表面活性剂。在另外的实施例中,组合物包含至少两种药学上可接受的载体(例如本文所述的那些)。该药物组合物可以配制用于特定的施用途径,例如口服施用、肠胃外施用(例如通过注射、输注、经皮或局部施用)和直肠施用。局部施用也可以涉及吸入或鼻内应用。本披露的药物组合物能以固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、散剂或栓剂)、或以液体形式(包括但不限于溶液、悬浮液或乳液)制成。片剂可以根据本领域已知的方法添加薄膜包衣或肠溶包衣。典型地,药物组合物是包含活性成分及以下中的一个或多个的片剂或明胶胶囊:

[0538] a) 稀释剂,例如,乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0539] b) 润滑剂,例如,二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;就片剂而言还包含

[0540] c) 黏合剂,例如,硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要

[0541] d) 崩解剂,例如,淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物;和

[0542] e) 吸附剂、着色剂、调味剂及甜味剂。

[0543] 液体(特别是可注射的)组合物可以例如通过溶解、分散等制备。例如,所披露的多肽溶解于药学上可接受的溶剂(像例如,水、盐水、水性右旋糖、丙三醇、乙醇等)中或与其混合,由此形成可注射的等渗溶液或悬浮液。蛋白质(例如白蛋白、乳糜微滴颗粒、或血清蛋白)可以用于溶解所披露的多肽。

[0544] 所披露的多肽还可以配制成栓剂,该栓剂可从脂肪乳液或悬浮液制备;使用聚亚烷基二醇(例如丙二醇)作为载体。

[0545] 肠胃外的可注射施用通常用于皮下的、肌内的或静脉内的注射和输注。注射剂能以常规形式制备(作为液体溶液或悬浮液,或适于在注射前溶解在液体中的固体形式)。

[0546] 组合物可分别根据常规混合、制粒或包衣方法制备,并且本发明的药物组合物可含有按重量或体积计从约0.1%至约99%、从约5%至约90%、或从约1%至约20%的所披露的多肽。

[0547] 根据多种因素选择使用所披露的多肽的给药方案,这些因素包括患者的类型、种类、年龄、体重、性别和医疗状况;待治疗的病症的严重程度;施用途径;患者的肾功能或肝功能;和使用的所披露的特定多肽。拥有普通技能的医师或兽医都可以容易地确定并在处方中开出预防、对抗或阻止病症进展所需的药物的有效量。

[0548] 当用于所指示的作用时,所披露的环状多肽、所披露的药物组合物或所披露的组合作的有效剂量范围为治疗该病症所需的从约0.5mg至约5000mg的所披露的多肽。用于体内或体外使用的组合物可含有约0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500、或5000mg的所披露的多肽,或剂量列表中从一个量到另一个量的范围。在一个实施例中,该组合物处于可以刻痕的片剂的形式。环状肽、药物组合物、或其组合的治疗有效剂量取决于受试者的物种、体重、年龄及治疗中的个别病症、障碍或疾病或其严重程度。具有普通技能的医师、临床医生或兽医可以容易地确定预防、治疗或抑制障碍或疾病进展所必需的每种活性成分的有效量。

[0549] 使用有利的哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、狗、猴)或其分离的器官、组织和制品在体外和体内测试中证明上述剂量特性。本披露的环状多肽能以溶液(例如水溶液)的形式体外应用,以及例如以悬浮液或以水溶液的形式肠内、肠胃外(有利地,静脉内)体内应用。体外剂量可在约 10^{-3} 摩尔和 10^{-9} 摩尔浓度之间。取决于施用途径,体内治疗有效量可以在约0.1-500mg/kg之间,或约1-100mg/kg之间的范围内。

[0550] 组合法

[0551] 本申请的环状多肽可以在与一种或多种治疗剂(药物组合)或方式(例如,非药物治疗法)的组合法中以治疗有效量施用。例如,与其他心血管药剂、抗高血压药剂、冠状血管扩张药和利尿剂可能发生协同作用。当本申请的多肽与其他疗法联合施用时,共同施用的多肽的剂量当然将根据所用的联合药物的类型、所用的特定药物、所治疗的病症等而变化。

[0552] 本披露的环状多肽可以与一种或多种其他的治疗剂同时施用或在所述治疗剂之前或之后施用。本披露的环状多肽可以通过相同或不同的施用途径分开施用,或其他药剂一起在同一药物组合物中施用。治疗剂是例如化学化合物、肽、抗体、抗体片段或核酸,该治疗剂当与本披露的环状多肽组合施用至患者时具有治疗活性或增强治疗活性。

[0553] 在一个实施例中,本披露提供了包含本披露的环状多肽和至少一种其他的治疗剂的产品,作为组合制剂用于在疗法中同时的、分开的或顺序的使用。在一个实施例中,疗法是治疗由PCSK9介导的疾病或病症。作为组合制剂提供的产品包括组合物,该组合物包含本披露的环状多肽和一起在同一药物组合物中的一种或多种其他治疗剂,或本披露的环状多肽和呈分开形式(例如,呈试剂盒的形式)的一种或多种其他治疗剂。

[0554] 在另一方面,本披露包括具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)的环状多肽,或根据实施例编号1至编号50中任一项所述的多肽,或本文所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、和/或式(VI)的任何实施例,或其药学上可接受的盐,用于在组合法中使用。用于式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)的组合物、药物和多肽,或根据实施例编号1至编号50中任一项所述的多肽,或本文所述的式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、和/或式(VI)的任何实施例,或其药学上可接受的盐,还可以有利地与一种或多种其他治疗剂组合使用。

[0555] 本披露的另一方面涉及药物组合物,该药物组合物包含具有式(I)的环状多肽或

其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,药学上可接受的载体和一种或多种治疗剂。药学上可接受的载体可以进一步包括赋形剂、稀释剂、或表面活性剂。

[0556] 组合疗法包括与其他生物活性成分(例如但不限于第二药剂,例如但不限于心血管药剂、肾上腺素能阻断剂、抗高血压药剂、血管紧张素系统抑制剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、冠状血管扩张药、利尿剂或肾上腺素能刺激剂或靶向PCSK9的第二药剂)和非药物疗法(例如但不限于手术或放疗)进一步组合向受试者施用多肽。例如,本申请的多肽可以与其他药物活性化合物或多肽(优选地,能够增强本申请的多肽的作用的化合物或多肽)组合使用。本申请的多肽可以同时地(作为单个制剂或单独制剂)或顺序地施用至其他药物疗法或治疗方式。一般而言,组合疗法设想在单个周期或疗程期间施用两种或更多种药物。

[0557] 在一些实施例中,本申请的多肽可以与已知对降低胆固醇(包括LDL-C、非HDL-C、降低甘油三酯的试剂和总胆固醇)和/或提高HDL-C有益的试剂组合使用。

[0558] 可以与本披露的多肽组合使用的示例性治疗剂包括但不限于降血脂药剂、烟酸及其类似物、胆汁酸螯合剂、甲状腺激素模拟物、甲状腺激素受体(THR) β -选择性激动剂、微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂、酰基CoA:二酰基甘油酰基转移酶1(DGAT1)抑制剂、尼曼匹克(Niemann Pick)C1样1(NPC1-L1)抑制剂、ATP结合盒(ABC)蛋白G5或G8的激动剂、靶向PCSK9的抑制性核酸、靶向apoB100的抑制性核酸、apoA-I上调剂/诱导剂、ABCA1稳定剂或诱导剂、磷脂转移蛋白(PLTP)抑制剂、鱼油、抗糖尿病药剂、抗肥胖药剂、过氧化物酶体增殖物激活剂受体激动剂、ATP柠檬酸裂解酶(ACL)抑制剂和抗高血压药剂。

[0559] 可以与本披露的多肽组合使用的降血脂药剂的实例包括但不限于HMG-CoA还原酶抑制剂、角鲨烯合酶抑制剂、LXR激动剂、FXR激动剂、贝特类、胆固醇吸收抑制剂、烟酸胆汁酸结合树脂、烟酸和其他GPR109激动剂和阿司匹林。

[0560] HMG-CoA还原酶抑制剂(即他汀类)是一类用于通过抑制HMG-CoA还原酶来降低胆固醇水平的药物,HMG-CoA还原酶在肝脏中胆固醇的产生中起着重要作用。胆固醇水平升高与心血管疾病有关,因此他汀类可用于预防这些疾病。示例性他汀类包括但不限于阿托伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、达伐他汀、二氢美伐他汀、氟丁他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、美伐他汀、普伐他汀、利伐他汀、辛伐他汀及其维他汀,或其药学上可接受的盐。

[0561] 贝特类或贝特酸衍生物降低甘油三酯并提高HDL胆固醇。它们可能对LDL胆固醇影响很小。例如,吉非贝齐或非诺贝特可用于甘油三酯含量很高或HDL含量低且甘油三酯含量高的人。吉非贝齐可用于降低具有低HDL和高甘油三酯的冠心病(CAD)患者的心脏病发作风险。贝特类的实例包括但不限于氯贝特、吉非贝齐、非诺贝特、环丙贝特和苯扎贝特。

[0562] 胆固醇吸收抑制剂是一类化合物,其防止胆固醇从小肠吸收进入循环系统,并且进而降低血浆LDL-C的浓度。胆固醇水平升高与CVD风险增加有关;因此,以降低CVD风险为目标使用胆固醇吸收抑制剂。胆固醇吸收抑制剂的非限制性实例是依泽替米贝,先前称为“Sch-58235”。另一个实例是Sch-48461。两种化合物都是先灵葆雅公司(Schering-Plough)开发的。

[0563] 可以与本披露的多肽组合使用的胆汁酸螯合剂的实例包括但不限于消胆胺、降胆宁和考来维仑(colesvelam)。

[0564] 可以与本披露的多肽组合使用的甲状腺激素模拟物的非限制性实例是化合物KB2115。

[0565] 可以与本披露的多肽组合使用的甲状腺激素受体 (THR) β -选择性激动剂的非限制性实例是MGL-3196。

[0566] DGAT是一种催化三酰甘油生物合成的最后一步的酶。DGAT催化1,2-二酰基甘油与脂肪酰基-CoA的偶联,产生辅酶A和三酰基甘油。已经鉴定出两种显示DGAT活性的酶:DGAT1(酰基coA-二酰基甘油酰基转移酶1,参见Cases等人,Proc.Nat1.Acad.Sci[美国科学院院刊].95:13018-13023,1998)和DGAT2(酰基coA-二酰基甘油酰基转移酶2,参见Cases等人,J.Biol.Chem.[生物化学杂志]276:38870-38876,2001)。DGAT1和DGAT2没有明显的蛋白质序列同源性。重要的是,保护DGAT1敲除小鼠免于高脂饮食诱导的体重增加和胰岛素抵抗(Smith等人,Nature Genetics[自然遗传学]25:87-90,2000)。DGAT1敲除小鼠的表型表明,DGAT1抑制剂可用于治疗肥胖症和肥胖症相关的并发症。在所述组合中有用的DGAT1抑制剂是一般地和具体地在以下中披露的化合物和类似物,例如WO 2007/126957和WO 2009/040410,特别是在化合物权利要求中,以及工作实例的最终产物、最终产物的主题、药物制剂和权利要求。

[0567] 适合与本披露的多肽组合使用的DGAT1抑制剂的实例包括但不限于: {4-[4-(3-甲氧基-5-苯基氨基-吡啶-2-基)-苯基]-环己基}-乙酸、(4-{4-[5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-吡啶-2-基]-苯基}-环己基)-乙酸、(4-{4-[5-(5-氟-6-甲氧基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-2-基]-苯基}-环己基)-乙酸、(4-{5-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-2-基]-螺环己基亚基-1,1'-茛满基}-乙酸、(4-{4-[5-(苯并噁唑-2-基氨基)-吡啶-2-基]-苯基}-环己基)-乙酸、4-(4-{4-[2-(3-氯苯基氨基)-噁唑-5-基]-苯基}-环己基)-丁酸、(4-{4-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-2-基]-苯基}-环己基)-乙酸、(6-{4-[4-(2H-四唑-5-基甲基)-环己基]-苯基}-吡啶-3-基)- (6-三氟甲基-吡啶-3-基)-胺、3-(4-{4-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-苯基}-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、(1-{4-[6-(3-三氟甲基-苯基氨基)-吡啶-3-基]-苯基}-哌啶-4-基)-乙酸、(4-{4-[4-甲基-6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-3-基]-苯基}-环己基)-乙酸、(4-{4-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基氨基)-吡啶-2-基]-苯基}-环己基)-乙酸、6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-(2,6-二氯-苯基)-1H-苯并咪唑、6-(5-环己基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-(2,6-二氯-苯基)-1H-苯并咪唑、6-(5-丁基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-(2,6-二氯-苯基)-1H-苯并咪唑、2-(2,6-二氯-苯基)-6-[5-(5-甲基-吡啶-3-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑、6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-(2,6-二甲基-4-吗啉-4-基-苯基)-1H-苯并咪唑、6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑、3-(4-{5-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸、3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸、3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-膦酸、2-(2,6-二氯-苯基)-6-(4,5-二苯基-噁唑-2-基)-1H-苯并咪唑、(4-{6-[5-(4-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸、2-(2,6-二氯-苯基)-6-(5-吡咯

烷-1-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑、和3,5-二甲基-4-{6-[5-(4-三氟甲基-苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯酚。

[0568] 可以与本披露的多肽组合使用的尼曼匹克C1样1 (NPC1-L1) 抑制剂的非限制性实例是依泽替米贝。

[0569] 载脂蛋白A-I是人中由APOA1基因编码的蛋白质。它在脂质代谢中具有特定作用。载脂蛋白A-I是血浆中高密度脂蛋白 (HDL) 的主要蛋白组分。肠细胞分泌的乳糜微粒也含有ApoA-I, 但会迅速转移到血液中的HDL中。该蛋白质促进胆固醇从组织外排到肝脏用于分泌。它是卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 的辅助因子, 卵磷脂胆固醇酰基转移酶负责大多数血浆胆固醇酯的形成。如通过血管内超声评估的, 向人中输注apoA-I变体已显示可消退动脉粥样硬化斑块; 由此, apoA-I降低了CVD风险并且有能力减缓进展并诱导动脉粥样硬化消退。apoA-I上调剂/诱导剂的非限制性实例是RVX208。

[0570] ATP结合盒转运蛋白ABCA1 (人转运蛋白亚家族ABCA的成员1), 也称为胆固醇外排调节蛋白 (CERP), 是一种在人中由ABCA1基因编码的蛋白。该转运蛋白是细胞胆固醇和磷脂稳态的主要调节剂。ABCA1调节剂的非限制性实例是普罗布考。普罗布考通过增加LDL分解代谢的速率来降低血液中的胆固醇水平。此外, 普罗布考可以抑制胆固醇合成并延迟胆固醇吸收。普罗布考是一种强大的抗氧化剂, 可抑制LDL中胆固醇的氧化; 这会减缓有助于动脉粥样硬化斑块的泡沫细胞的形成。

[0571] 肝X受体 (LXR) 是转录因子的核受体家族的成员, 并且与核受体如PPAR、FXR和RXR密切相关。肝X受体 (LXR) 是胆固醇、脂肪酸和葡萄糖稳态的重要调节剂。LXR激动剂可有效治疗动脉粥样硬化、糖尿病、抗炎和阿尔茨海默病的鼠模型。用LXR激动剂 (包括但不限于次胆固酰胺 (hypocholeamide)、T0901317、GW3965或N,N-二甲基-3- β -羟基-胆固酰胺 (DMHCA)) 治疗在鼠疾病模型中降低血清和肝中的胆固醇水平, 并抑制动脉粥样硬化的发展。LXR激动剂的实例包括但不限于GW3965 (合成的非甾体肝X受体 (LXR) 激动剂/激活剂) 和T0901317 (双重LXR、FXR激动剂)。

[0572] 法尼醇X受体 (FXR), 也称为NR1H4 (核受体亚家族1, H组, 成员4) 是一种核激素受体, 其活性与其他甾体受体 (如雌激素或孕激素) 相似, 但在形式上与PPAR, LXR和RXR更类似。已知核受体FXR的激活可改善高血糖症和高脂血症。FXR激动剂的非限制性实例是GW4064 (3-(2,6-二氯苯基)-4-(3'-羧基-2-氯二苯乙烯-4-基) 氧基甲基-5-异丙基异噁唑)。

[0573] 磷脂转移蛋白 (PLTP) 是在人中由PLTP基因编码的蛋白质。由该基因编码的蛋白质是人血浆中发现的至少两种脂质转移蛋白质之一, CETP是另一种。编码的蛋白质将磷脂从富含甘油三酯的脂蛋白转移到HDL。除了调节HDL颗粒的大小外, 该蛋白还可以参与胆固醇代谢。已经发现该基因至少有两个编码不同同种型的转录物变体。由于PLTP同时影响富含甘油三酯的脂蛋白和HDL的代谢, 因此调节这种转移蛋白具有改变心血管疾病风险的潜力。

[0574] 鱼油来源于油性鱼的组织。鱼油含有 ω -3脂肪酸二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 其是已知具有许多健康益处的类二十烷酸的前体。强烈建议在以下情况下使用鱼油和其他 ω -3来源: 高甘油三酯血症、继发性心血管疾病和预防高血压。例如, Lovaza®与低脂和低胆固醇饮食一起使用, 可降低血液中非常高的甘油三酯 (脂肪)。可与本披露的多肽组合使用的 ω -3脂肪酸的实例包括但不限于Lovaza®和Vascepa® (二十

碳五烯酸乙酯(icosapent ethyl))。

[0575] 可以与本披露的多肽组合使用的抗糖尿病药剂的实例包括但不限于胰岛素、胰岛素衍生物和模拟物；胰岛素促分泌物，例如磺酰脲类；促胰岛素的磺酰脲受体配体，例如美格列脲，例如那格列奈和瑞格列奈；蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂，包括但不限于PTP-112；GSK3 (糖原合酶激酶-3) 抑制剂，其包括但不限于SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441和NN-57-05445；RXR配体，其包括但不限于GW-0791和AGN-194204；钠依赖性葡萄糖共转运蛋白抑制剂，其包括但不限于T-1095；糖原磷酸化酶A抑制剂，其包括但不限于BAY R3401；双胍类，其包括但不限于二甲双胍； α -葡萄糖苷酶抑制剂，其包括但不限于阿卡波糖；GLP-1 (胰高血糖素样肽-1)、GLP-1类似物 (其包括但不限于毒晰外泌肽-4 (Exendin-4)) 和GLP-1模拟物；和DPP-IV (二肽基肽酶IV) 抑制剂，其包括但不限于维达列汀。

[0576] 磺酰脲类的实例包括但不限于甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、甲磺吡啶脲、乙酰苯磺酰环己脲、4-氯-N-[(1-吡咯烷基氨基)羰基]-苯磺酰胺 (格列吡脲)、格列本脲 (优降糖)、格列齐特、1-丁基-3-间胺苯磺酰基脲、氨磺丁脲、格列波脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列噻唑、格列丁唑 (glibuzole)、格列己脲、格列嘧啶、格列平脲、苯磺丁脲、亚莫利阿玛尔 (amaryl) 和甲苯基环拉酰胺 (tolylcyclamide)，或其药学上可接受的盐。

[0577] DPP-IV (二肽基肽酶IV) 负责失活GLP-1。更特别地，DPP-IV产生GLP-1受体拮抗剂，并从而缩短对GLP-1的生理反应。GLP-1是胰腺胰岛素分泌的主要刺激物，并且对葡萄糖处理具有直接有益作用。

[0578] DPP-IV抑制剂可以是肽或优选非肽。DPP-IV抑制剂的实例还包括但不限于一般地和具体地在以下中披露的DPP-IV抑制剂：WO 98/19998、DE 196 16 486A1、WO 00/34241和WO 95/15309 (在每种情况下，特别是在化合物权利要求中)，并且工作实例的最终产物、最终产物的主题、药物制剂和权利要求通过引用这些出版物特此并入本申请中。

[0579] GLP-1 (胰高血糖素样肽-1) 是促胰岛素的蛋白，其例如由W.E.Schmidt等人，在Diabetologia [糖尿病学]，28,1985,704-707中和在US 5,705,483中描述。术语“GLP-1激动剂”包括GLP-1 (7-36)NH₂的变体和类似物，其特别披露于U.S.5,120,712、U.S.5,118666、U.S.5,512,549、WO 91/11457中和C.Orskov,等人，J.Biol.Chem. [生物化学杂志]，264 (1989) 12826中。另外的实例包括：GLP-1 (7-37)，其中在GLP-1 (7-36)NH₂分子的第37位由Gly取代Arg³⁶的羧基末端酰胺官能团的化合物，及其变体和类似物，包括GLN⁹-GLP-1 (7-37)、D-GLN⁹-GLP-1 (7-37)、乙酰基LYS⁹-GLP-1 (7-37)、LYS¹⁸-GLP-1 (7-37)，以及特别地，GLP-1 (7-37)OH、VAL⁸-GLP-1 (7-37)、GLY⁸-GLP-1 (7-37)、THR⁸-GLP-1 (7-37)、MET⁸-GLP-1 (7-37) 和4-咪唑并丙酰基-GLP-1。还特别优选GLP激动剂类似物：激动肽-4，描述于Greig等人 (于Diabetologia [糖尿病学]1999,42,45-50中)。

[0580] 定义“抗糖尿病药剂”中还包括胰岛素敏感性增强剂，其恢复受损的胰岛素受体功能以降低胰岛素抗性，并因此增强胰岛素敏感性。实例包括降血糖的噻唑烷二酮衍生物 (例如格列酮，(S)-((3,4-二氢-2-(苯基-甲基)-2H-1-苯并吡喃-6-基)甲基-噻唑烷-2,4-二酮 (恩格列酮)、5-{{[4-(3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-1-氧代丙基)-苯基]-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮 (达格列酮)、5-{{[4-(1-甲基-环己基)甲氧基]-苯基]-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮 (环格列酮)、5-{{[4-(2-(1-吡啶基)乙氧基)苯基]-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮 (DRF2189)、5-{{[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)-乙氧基]-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮 (BM-13.1246)、5-(2-萘

基磺酰基)-噻唑烷-2,4-二酮 (AY-31637)、双{4-[(2,4-二氧代-5-噻唑烷基) 甲基] 苯基} 甲烷 (YM268)、5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噻唑基)-2-羟基乙氧基] 苄基]-噻唑烷-2,4-二酮 (AD-5075)、5-[4-(1-苯基-1-环丙烷羰基氨基)-苄基]-噻唑烷-2,4-二酮 (DN-108)、5- {[4-(2-(2,3-二氢吡啶-1-基) 乙氧基) 苯基] 甲基}-噻唑烷-2,4-二酮、5-[3-(4-氯-苯基)]-2-丙炔基]-5-苯基磺酰基) 噻唑烷-2,4-二酮、5-[3-(4-氯苯基)]-2-丙炔基]-5-(4-氟苯基-磺酰基) 噻唑烷-2,4-二酮、5- {[4-(2-(甲基-2-吡啶基-氨基)-乙氧基) 苯基] 甲基}-噻唑烷-2,4-二酮 (罗格列酮)、5- {[4-(2-(5-乙基-2-吡啶基) 乙氧基) 苯基]-甲基} 噻唑烷-2,4-二酮 (吡格列酮)、5- {[4-((3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基) 甲氧基)-苯基]-甲基}-噻唑烷-2,4-二酮 (曲格列酮)、5-[6-(2-氟-苄基氧基) 萘-2-基甲基]-噻唑烷-2,4-二酮 (MCC555)、5- {[2-(2-萘基)-苯并噻唑-5-基]-甲基} 噻唑烷-2,4-二酮 (T-174) 和 5-(2,4-二氧代噻唑烷-5-基甲基)-2-甲氧基-N-(4-三氟甲基-苄基) 苯甲酰胺 (KRP297)。

[0581] 可以与本披露的多肽组合使用的过氧化物酶体增植物-激活剂受体激动剂的实例包括但不限于非诺贝特、吡格列酮、罗格列酮、替格列扎、BMS-298585、L-796449、专利申请 WO 2004/103995 中具体描述的化合物 (即实例 1 至 35 的化合物或权利要求 21 中具体列出的化合物)、或专利申请 WO 03/043985 中具体描述的化合物 (即实例 1 至 7 的化合物或权利要求 19 中具体列出的化合物) 并且尤其是 (R)-1-[4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基甲氧基]-苯磺酰基]-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸或其盐。

[0582] 可以与本披露的多肽组合使用的降血脂药剂的实例包括但不限于 HMG-CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合酶抑制剂、LXR 激动剂、FXR 激动剂、贝特类、胆固醇吸收抑制剂、烟酸胆汁酸结合树脂、贝培多酸 (bempedoic acid)、烟酸和其他 GPR109 激动剂和阿司匹林。

[0583] 可以与本披露的多肽组合使用的抗高血压药剂的实例包括但不限于袪利尿剂; 血管紧张素转化酶 (ACE); Na-K-ATP 酶膜泵的抑制剂; 中性内肽酶 (NEP) 抑制剂; ACE/NEP 抑制剂; 血管紧张素 II 拮抗剂; 肾素抑制剂; β -肾上腺素受体阻断剂; 肌力药剂 (inotropic agent); 钙通道; 醛固酮受体拮抗剂; 和醛固酮合酶抑制剂。

[0584] 可以与本披露的多肽组合使用的袪利尿剂的实例包括但不限于依他尼酸、呋塞米和托拉塞米。

[0585] 术语“ACE 抑制剂” (也称为血管紧张素转化酶抑制剂) 包括中断血管紧张素 I 酶促降解成血管紧张素 II 的分子。此类化合物可用于调节血压和治疗充血性心力衰竭。实例包括但不限于阿拉普利、贝那普利、贝那普利拉、卡托普利、西罗普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利拉 (enalaprilat)、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫西普利、莫匹普利 (mometopril)、培哌普利、喹那普利、雷米普利、螺普利、替莫普利和群多普利, 或其药学上可接受的盐。

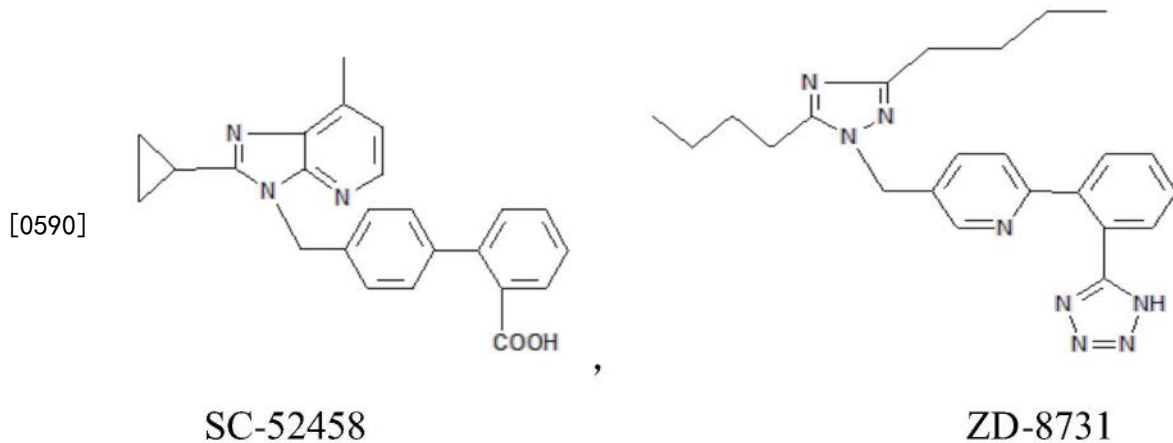
[0586] Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂的非限制性实例是地高辛。

[0587] 术语“NEP 抑制剂”是指抑制中性内肽酶 (NEP) 的化合物。实例包括但不限于坎沙曲、坎沙曲拉、右卡多曲、依卡曲尔、消旋卡多曲、山帕曲拉、法西多曲、奥帕曲拉、格莫曲拉、达格鲁曲 (Daglutril)、SCH-42495、SCH-32615、UK-447841、AVE-0848、PL-37 和 (2R,4s)-5-联苯基-4-基-4-(3-羧基-丙酰基氨基)-2-甲基-戊酸乙基酯或其药学上可接受的盐。NEP 抑制剂还包括膦/联芳基取代的二肽衍生物, 如美国专利 5,155,100 中所披露的。NEP 抑制剂还

包括PCT申请WO 2003/104200中披露的N-巯基酰基苯丙氨酸衍生物。NEP抑制剂还包括双效抗高血压药剂,如PCT申请WO 2008/133896、WO 2009/035543或WO 2009/134741中所披露的。其他实例包括在以下中披露的化合物:美国申请12/788,794;12/788,766和12/947,029。NEP抑制剂还包括在WO 2010/136474、WO 2010/136493、WO 2011/061271、WO 2012/065953、WO 2012/065956、WO 2014/126979、和WO 2014/015965中披露的化合物。NEP抑制剂的其他实例是在WO 2015116786、WO 2015116760、WO 2014138053、WO 2014025891、WO 2013184934、WO 2013067163、WO 2012166389、WO 2012166387、WO 2012112742、和WO 2012082853中披露的化合物。

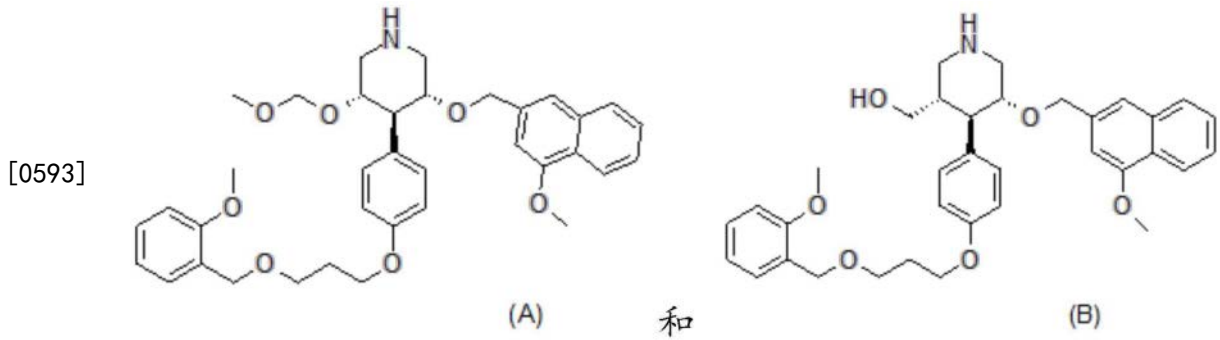
[0588] 术语“ACE/NEP抑制剂”是指同时抑制血管紧张素转化酶(ACE)和中性内肽酶(NEP)的化合物。可以与本披露的多肽组合使用的ACE/NEP抑制剂的实例包括但不限于奥帕曲拉、山帕曲拉和法西多曲。

[0589] 血管紧张素II拮抗剂或AT₁受体拮抗剂的类别包括具有不同结构特征的化合物,基本上优选的是非肽化合物。可以与本披露的多肽组合使用的血管紧张素II拮抗剂的实例包括但不限于缬沙坦、氯沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、具有下式的名称为E-1477和ZD-8731的化合物



[0591] 或在每种情况下,其药学上可接受的盐。

[0592] 术语“肾素抑制剂”包括地替吉仑(ditekiren)(化学名称:[1S-[1R,2R,4R(1R,2R)]]-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-L-脯氨酸基-L-苯基丙氨酸基-N-[2-羟基-5-甲基-1-(2-甲基丙基)-4-[[[2-甲基-1-[[[2吡啶基甲基]氨基]羰基]丁基]氨基]羰基]己基]-N- α -甲基-L-组氨酸酰胺);特拉吉仑(terlakiren)(化学名称:[R-(R,S)]-N-(4-吗啉基羰基)-L-苯基丙氨酸基-N-[1-(环己基甲基)-2-羟基-3-(1-甲基乙氧基)-3-氧代丙基]-S-甲基-L-半胱氨酸酰胺);阿利吉仑(Aliskiren)(化学名称:(2S,4s,5S,7S)-5-氨基-N-(2-氨基甲酰基-2,2-二甲基乙基)-4-羟基-7-{[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苯基]甲基}-8-甲基-2-(丙-2-基)壬酰胺);和占吉仑(zankiren)(化学名称:[1S-[1R[R(R)],2S,3r]]-N-[1-(环己基甲基)-2,3-二羟基-5-甲基己基]- α -[[2-[[[4-甲基-1-哌嗪基]磺酰基]甲基]-1-氧代-3-苯基丙基]-氨基]-4-噻唑丙酰胺)或其盐酸盐,或由斯必德公司(Spedel)开发的SPP630、SPP635和SPP800,或具有式(A)和(B)的RO 66-1132和RO 66-1168:



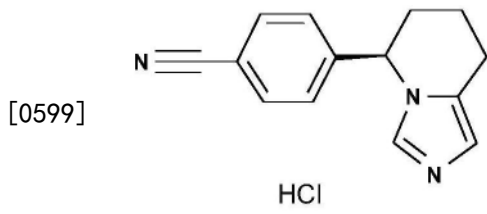
[0594] 或其药学上可接受的盐。如果没有明确定义,术语“阿利吉仑”应理解为游离碱及其盐,尤其是其药学上可接受的盐,最优选其半富马酸盐。

[0595] 可以与本披露的多肽组合使用的 β -肾上腺素受体阻断剂的实例包括但不限于醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔。

[0596] 可以与本披露的多肽组合使用的肌力剂的实例包括但不限于地高辛、多巴酚丁胺和米力农;如本文所使用的肌力药(Inotropes)包括例如多巴酚丁胺、异丙肾上腺素、米力农、氨力农、左西孟旦、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素和地高辛。

[0597] 可以与本披露的多肽组合使用的钙通道阻断剂的实例包括但不限于氨氯地平、苜普地尔、地尔硫卓、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米。

[0598] 醛固酮合酶抑制剂包括甾体和非甾体醛固酮合酶抑制剂,后者是最优选的。醛固酮合酶抑制剂类别包括具有不同结构特征的化合物。可以与本披露的多肽组合使用的醛固酮合酶抑制剂的实例包括但不限于具有下式的法偏唑盐酸盐的(+)-对映异构体(美国专利4,617,307和4,889,861)



[0600] 或,如果适用,其药学上可接受的盐;和一般地和具体地披露于例如US 2007/0049616中(特别是在化合物权利要求中)的化合物和类似物,并且工作实例的最终产物、最终产物的主题、药物制剂和权利要求通过引用该出版物特此并入本申请中。可以与本披露的多肽组合使用的醛固酮合酶抑制剂的实例包括但不限于:4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-甲基苄腈;5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸(4-甲氧基苄基)甲基酰胺;4'-氟-6-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂萘-5-基)联苯基-3-甲腈;5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸丁基酯;4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-2-甲氧基苄腈;5-(2-氯-4-氰基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸4-氟苄基酯;5-(4-氰基-2-三氟甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸甲酯;5-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-甲酸2-异丙氧基乙基酯;4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-2-甲基苄腈;4-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-3-氟苄腈;4-(6,7-二

氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)-2-甲氧基苄腈;3-氟-4-(7-亚甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑-5-基)苄腈;顺式-3-氟-4-[7-(4-氟-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡啶-5-基]苄腈;4'-氟-6-(9-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂萘-5-基)联苯基-3-甲腈;4'-氟-6-(9-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a]氮杂萘-5-基)联苯基-3-甲腈,或在每种情况下,其(R)或(S)对映异构体;或,如果适用,其药学上可接受的盐。

[0601] 术语醛固酮合酶抑制剂还包括但不限于WO 2008/076860、WO 2008/076336、WO 2008/076862、WO 2008/027284、WO 2004/046145、WO 2004/014914和WO 2001/076574中披露的化合物和类似物。

[0602] 此外,醛固酮合酶抑制剂还包括但不限于美国专利申请US 2007/0225232、US2007/0208035、US2008/0318978、US2008/0076794、US2009/0012068、US20090048241,和PCT申请WO 2006/005726、WO 2006/128853、WO 2006128851、WO 2006/128852、WO 2007065942、WO 2007/116099、WO 2007/116908、WO 2008/119744,以及欧洲专利申请EP 1886695中披露的化合物和类似物。适用于本披露的优选的醛固酮合酶抑制剂包括但不限于8-(4-氟苯基)-5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪;4-(5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-2-氟苯甲腈;4-(5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-2,6-二氟苯甲腈;4-(5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-2-甲氧基苯甲腈;3-(5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苯甲腈;4-(5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)邻苯二甲腈;4-(8-(4-氰基苯基)-5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苯甲腈;4-(5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)苯甲腈;4-(5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-8-基)萘-1-甲腈;8-[4-(1H-四唑-5-基)苯基]-5,6-二氢-8H-咪唑并[5,1-c][1,4]噁嗪,其如由Speedel开发或在每种情况下,其(R)或(S)对映异构体;或,如果适用,其药学上可接受的盐。

[0603] 可用于所述组合的醛固酮合酶抑制剂包括但不限于一般地和具体地披露于例如WO 2009/156462和WO 2010/130796中(特别是在化合物权利要求中)的化合物和类似物,以及工作实例的最终产物、最终产物的主题、药物制剂和权利要求。适用于本披露组合的优选的醛固酮合酶抑制剂包括:3-(6-氟-3-甲基-2-吡啶-3-基-1H-吡啶-1-基甲基)-苄腈盐酸盐、1-(4-甲磺酰基-苄基)-3-甲基-2-吡啶-3-基-1H-吡啶、2-(5-苄基氧基-吡啶-3-基)-6-氯-1-甲基-1H-吡啶、5-(3-氰基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)-烟酸乙基酯、N-[5-(6-氯-3-氰基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)-吡啶-3-基甲基]-乙磺酰胺、吡咯烷-1-磺酸5-(6-氯-3-氰基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)-吡啶-3-基酯、N-甲基-N-[5-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-吡啶-3-基甲基]-甲磺酰胺、6-氯-1-甲基-2-[5-[(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-甲基]-吡啶-3-基]-1H-吡啶-3-甲腈、6-氯-2-[5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-吡啶-3-基]-1-甲基-1H-吡啶-3-甲腈、6-氯-1-甲基-2-[5-[(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-甲基]-吡啶-3-基]-1H-吡啶-3-甲腈、吗啉-4-甲酸[5-(6-氯-3-氰基-1-甲基-1H-吡啶-2-基)-吡啶-3-基甲基]-酰胺、N-[5-(6-氯-1-甲基-1H-吡啶-2-基)-吡啶-3-基甲基]-乙磺酰胺、C,C,C-三氟-N-[5-(1-甲基-1H-吡啶-2-基)-吡啶-3-基甲基]-甲磺酰胺、N-[5-(3-氯-4-氰基-苯基)-吡啶-3-基]-4-三氟甲基-苯磺酰胺、N-[5-(3-氯-4-氰基-苯基)-吡啶-3-基]-1-苯基-甲磺酰胺、N-(5-(3-氯-4-氰基苯基)吡啶-3-基)丁烷-1-磺酰胺、N-(1-(5-(4-氰基-3-甲氧基苯基)吡啶-3-基)乙基)乙磺酰胺、N-((5-(3-氯-4-氰基苯基)吡啶-3-基)(环丙基)甲基)乙磺酰胺、N-(环

丙基(5-(1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基)甲基)乙磺酰胺、N-(环丙基(5-萘-1-基-吡啶-3-基)甲基)乙磺酰胺、乙磺酸[5-(6-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-吡啶-3-基甲基]-酰胺和乙磺酸{[5-(3-氯-4-氰基-苯基)-吡啶-3-基]-环丙基-甲基}-乙基-酰胺。

[0604] 降脂剂是本领域已知的,并且例如描述于Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics[古德曼和吉尔曼治疗学的药理学基础],第11版,Brunton,Lazo和Parker编辑,McGraw-Hill[麦格劳-希尔公司](2006); 2009Physicians' Desk Reference (PDR)[医师案头参考],例如在第63版(2008)编辑的Thomson PDR[汤姆森医师案头参考]。

[0605] “组合疗法”旨在包括以顺序方式施用这些治疗剂,其中每种治疗剂在不同的时间和以任何顺序,或以交替的方式和任何顺序施用,以及以基本上同时的方式施用这些治疗剂或至少两种治疗剂。基本上同时施用可以例如通过对受试者施用具有固定比例的每种治疗剂的单胶囊或多个对于每种治疗剂的单胶囊来实现。每种治疗剂的顺序或基本同时施用可以通过任何合适的途径进行,包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌内途径以及通过粘膜组织的直接吸收。可以通过相同途径或不同途径来施用治疗剂。例如,所选择的组合的第一治疗剂可以通过静脉内注射施用,而该组合的其他治疗剂可以口服施用。可替代地,例如,所有治疗剂可以口服施用或所有治疗剂可以通过静脉内注射施用。施用治疗剂的顺序不是很严格的。

[0606] 根据前述内容,本披露还提供了例如用于本文所定义的任何方法中的治疗组合(例如试剂盒、套装盒),其包含具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐,以与至少一种药物组合物同时或顺序地使用,该药物组合物包含至少另一种治疗剂或其药学上可接受的盐,该至少另一种治疗剂或其药学上可接受的盐选自降血脂药剂、烟酸或其类似物、胆汁酸螯合剂、甲状腺激素模拟物、甲状腺激素受体(THR)β-选择性激动剂、微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂、酰基CoA:二酰基甘油酰基转移酶(DGAT)抑制剂、尼曼匹克C1样1(NPC1-L1)抑制剂、ATP结合盒(ABC)蛋白G5或G8的激动剂、靶向PCSK9的抑制性核酸、靶向apoB100的抑制性核酸、apoA-I上调剂/诱导剂、ABCA1稳定剂或诱导剂、磷脂转移蛋白(PLTP)抑制剂、鱼油、抗糖尿病药剂、抗肥胖药剂、过氧化物酶体增殖物激活剂受体激动剂、ATP柠檬酸裂解酶(ACL)抑制剂和抗高血压药剂。该试剂盒可以包含其施用说明书。该组合可以是固定组合(例如在相同的药物组合物中)或自由组合(例如在单独的药物组合物中)。

[0607] 类似地,本披露提供了套装盒,其包含:(i)本披露的药物组合物;和(ii)药物组合物,其包含选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:降血脂药剂、烟酸或其类似物、胆汁酸螯合剂、甲状腺激素模拟物、甲状腺激素受体(THR)β-选择性激动剂、微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂、酰基CoA:二酰基甘油酰基转移酶(DGAT)抑制剂、尼曼匹克C1样1(NPC1-L1)抑制剂、ATP结合盒(ABC)蛋白G5或G8的激动剂、靶向PCSK9的抑制性核酸、靶向apoB100的抑制性核酸、apoA-I上调剂/诱导剂、ABCA1稳定剂或诱导剂、磷脂转移蛋白(PLTP)抑制剂、鱼油、抗糖尿病药剂、抗肥胖药剂、过氧化物酶体增殖物激活剂受体激动剂、ATP柠檬酸裂解酶(ACL)抑制剂和抗高血压药剂,该套装盒呈组分(i)至(ii)的两个独立单元的形式。

[0608] 同样地,本披露提供了如上所定义的方法,该方法包括例如同时或顺序地共同施用治疗有效量的具有式(I)的环状多肽或其药学上可接受的盐与第二药物物质,所述第二

药物物质是降血脂药剂、烟酸或其类似物、胆汁酸螯合剂、甲状腺激素模拟物、甲状腺激素受体 (THR) β -选择性激动剂、微粒体甘油三酯转移蛋白 (MTP) 抑制剂、酰基CoA:二酰基甘油酰基转移酶 (DGAT) 抑制剂、尼曼匹克C1样1 (NPC1-L1) 抑制剂、ATP结合盒 (ABC) 蛋白G5或G8的激动剂、靶向PCSK9的抑制性核酸、靶向apoB100的抑制性核酸、apoA-I上调剂/诱导剂、ABCA1稳定剂或诱导剂、磷脂转移蛋白 (PLTP) 抑制剂、鱼油、抗糖尿病药剂、抗肥胖药剂、过氧化物酶体增植物激活剂受体激动剂、ATP柠檬酸裂解酶 (ACL) 抑制剂和抗高血压药剂,例如如上所示的。

[0609] 实例

[0610] 通过以下实例和合成方案进一步说明本披露,这些实例和合成方案不应被解释为将本披露的范围或精神限制于本文描述的特定程序。应理解的是,提供这些实例是为了说明某些实施例,并且不旨在由其限制本披露的范围。应进一步理解,在不脱离本披露的精神和/或所附权利要求的范围的情况下,可以采取可为本领域技术人员提出的各种其他实施例、修改和其等效物。

[0611] 分析方法、材料和仪器

[0612] 除非另有说明,否则使用从商业供应商处收到的试剂和溶剂。使用400MHz的瓦里安 (Varian) 光谱仪,300MHz或400MHz的布鲁克 (Bruker) 光谱仪获得质子核磁共振 (NMR) 光谱。光谱以ppm (δ) 给出,并且以赫兹报告耦合常数J。将四甲基硅烷 (TMS) 或溶剂峰用作内标。如果没有另外说明,则使用带有Surveyor光电二极管阵列 (PDA) 检测的Thermo Finnigan Surveyor HPLC系统和Thermo LCQ Fleet™离子阱质谱仪测量纯度和低分辨率质谱数据。柱:Synergi 4微米,hydro-RP80A,30x2.0mm,流速:0.500mL/min;溶剂A(水+0.1%甲酸),溶剂B(乙腈+0.1%甲酸);梯度:t=0时的2% B至3min时的95%B至3.3min时的95% B。

[0613] 通用制备型HPLC纯化程序和质谱

[0614] 使用不同大小的柱并且在不同流速下(取决于要纯化的粗制肽的量),通过制备型反相C18-HPLC纯化粗制肽。例如,将在水中的0.1% TFA(A)和在乙腈中的0.1% TFA(B)用作洗脱液。收集含有产物的级分并冻干以获得纯化的产物。

[0615] 条件AA-1 (HRMS) -柱:Acquity UPLC®BEH C18,130 Å,1.7 μ m2.1x50mm,50°C;流速:1.0mL/min;流动相:(A)0.1%甲酸+在水中的3.75mM乙酸铵/(B)0.04%甲酸+3.75mM乙酸铵+在乙腈中的5%水;梯度:在7.5min内0.2%至98%。电喷雾质谱(+),DAD-UV色谱214、254nm。

[0616] 条件BB-1 (HRMS) -柱:Acquity UPLC®BEH C18,130 Å,1.7 μ m2.1x50mm,50°C;流速:1.0mL/min;流动相:(A)0.001%甲酸+2%乙腈+在水中的3.75mM乙酸铵/(B)5%水+在乙腈中的3.75mM乙酸铵;梯度:在4.4min内2%至99.9%;电喷雾质谱(+),DAD-UV色谱214、254nm。

[0617] 条件CC-1 (HRMS) -柱:Acquity UPLC®BEH C18,130 Å,1.7 μ m2.1x50mm,50°C;流速:1.0mL/min;流动相:(A)在水中的0.1%甲酸/(B)在乙腈中的0.1%甲酸;梯度:在1.7min内2%至98%;电喷雾质谱(+),DAD-UV色谱214nm。

[0618] 条件A-1 (LCMS) -柱:Acquity UPLC®BEH C18,300 Å,1.7 μ m2.1x50mm,80°C;流

速:1.0mL/min;流动相:(A)在水中的0.05%TFA/(B)在乙腈中的0.04% TFA;梯度:在4.4min内5%至98%;电喷雾质谱(+),DAD-UV色谱214nm。

[0619] 条件B-1(LCMS)-柱:Acquity **UPLC®HSS T3 100 Å**,1.8 μ m 2.1x50mm,50°C;流速:1.2mL/min;流动相:(A)0.05%甲酸+在水中的3.75mM乙酸铵/(B)在乙腈中的0.04%甲酸;梯度:在1.4min内2%至98%;电喷雾质谱(+),DAD-UV色谱214nm

[0620] 条件C-1(LCMS)-柱:Acquity **UPLC®BEH C18,130 Å**,1.7 μ m2.1x50mm,40°C;流速:0.7mL/min;流动相:在2.8min内5%至95%,(A)在水中的0.1%甲酸/(B)在乙腈中的0.1%甲酸;梯度:在2.8min内5%至95%;电喷雾质谱(+),DAD-UV色谱214nm。

[0621] 条件D-1(LCMS)-柱:Acquity **UPLC®BEH C18,300 Å**,1.7 μ m2.1x50mm,50°C;流速:0.1mL/min;流动相:(A)在水中的0.05%TFA/(B)在乙腈中的0.04% TFA;梯度:保持2min的5% B,在11min内从5%至100% B;电喷雾质谱(+),DAD-UV色谱214nm。

[0622] 条件E-1(LCMS)-柱:Acquity **UPLC®BEH C18,300 Å**,1.7 μ m2.1x50mm,80°C;流速:1.0mL/min;流动相:(A)在水中的0.5%TFA/(B)在乙腈中的0.4% TFA;梯度:在4.4min内5%至98%;电喷雾质谱(+),DAD-UV色谱214nm。

[0623] 条件F-1(LCMS)-柱:Ascentis Express C18,2.7 μ m 2.1x30mm,50°C;流速:1.0mL/min;流动相:(A)在水中的0.05% TFA/(B)在乙腈中的0.04% TFA;梯度:在1.9min内5%至95%;电喷雾质谱(+),DAD-UV色谱212-216nm。

[0624] 条件G-1(LCMS)-柱:Acquity **UPLC®BEH C18,130 Å**,1.7 μ m,2.1x50mm,40°C;流速:0.7mL/min;流动相:(A)在水中的0.1%甲酸/(B)在乙腈中的0.1%甲酸;梯度:在1min内20%至25%,然后在3.2min内至90%;电喷雾质谱(+),DAD-UV色谱214nm。

[0625] 条件H-1(LCMS)-柱:Acquity **UPLC®BEH C18 300 Å**,1.7 μ m 2.1x50mm,80°C;流速:1.0mL/min;流动相:(A)在水中的0.05% TFA;(B)在乙腈中的0.04% TFA;梯度:在4.4min内0%至98%;电喷雾质谱(+),DAD-UV色谱214nm。

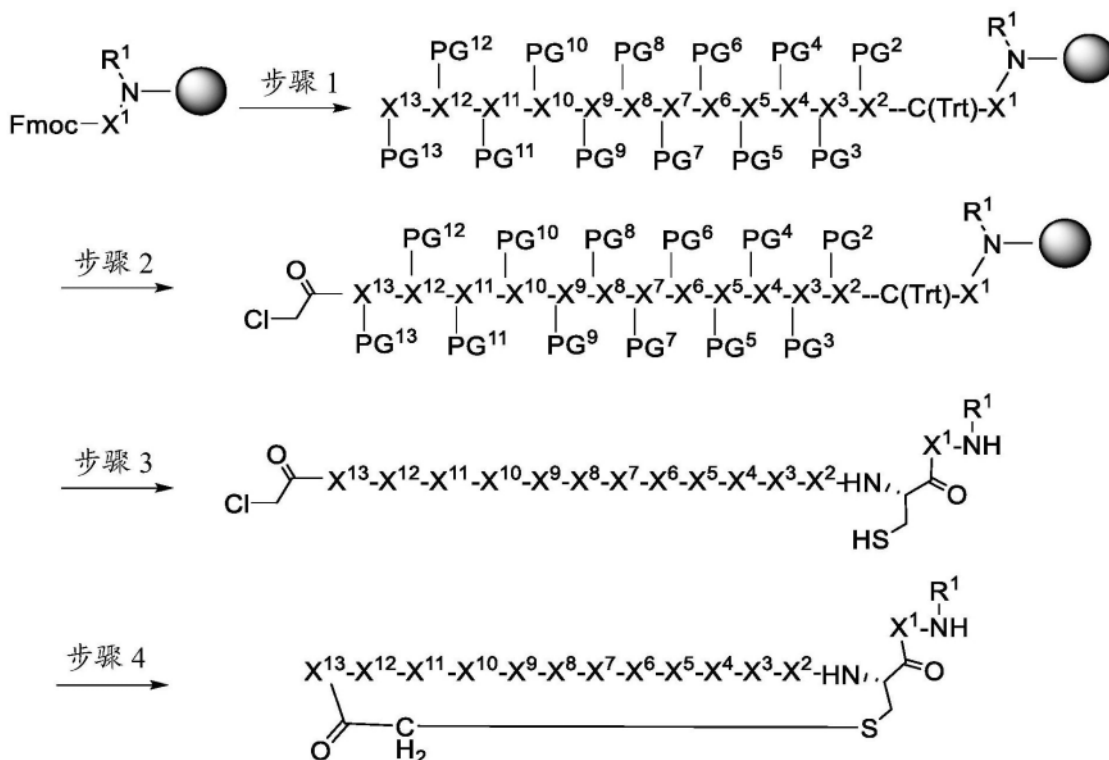
[0626] 以下实例和本文其他地方使用的缩写词是:

[0627]	AA: 氨基酸	min: 分钟
	Ac: 乙酰基	Me: 甲基
	Ac ₂ O: 乙酸酐	MS: 质量
	ACN: 乙腈	m/z: 质荷比
	aq.: 水性	M 和 mM: 摩尔和毫摩尔
	AM: 氨基甲基	mg: 毫克
	Boc: 叔丁氧基羰基	μL、mL 和 L: 微升、毫升和升
	BSA: 牛血清白蛋白	NMP: <i>N</i> -甲基-2-吡咯烷酮
	DCM: 二氯甲烷	Oxima pure: 2-氰基-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯钾盐, (羟基亚氨基)氰基乙酸乙酯钾盐
	DTT: 二硫苏糖醇	PG: 保护基团
	DMA: 二甲基乙酰胺	PyOxim: [乙基 氰基(羟基亚氨基)乙酸-O ₂]三-1-吡咯烷基磷苯基六氟磷酸盐
	DMF: <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	Pbf: 2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基
	DMSO: 二甲亚砜	PCSK9: 蛋白质原转换酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型

[0628]	DIPEA: <i>N,N</i> -二异丙基乙胺	Ph: 苯基
	EDT: 乙二硫醇	RP: 反相
	eq.: 当量	rt: 室温
	ESI-MS: 电喷雾离子化质谱法	SPPS: 固相肽合成
	Et 和 EtOAc: 乙基和乙酸乙酯	sat.: 饱和
	Fmoc: 芴基甲基氧基羰基	TEA: 三乙胺
	FRET: 荧光共振能量转移	THF: 四氢呋喃
	HATU: <i>O</i> -(7-偶氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐	TentaGel™ S RAM 树脂: 结合的 <i>N</i> -Fmoc-4'-[聚(氧基乙烯)氨基甲酰基甲氧基]-2,4-二甲氧基-二苯甲胺聚合物, 结合的聚(氧基乙烯)-RAM 聚合物
	HCTU: <i>O</i> -(1 <i>H</i> -6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐	<i>t</i> Bu: 叔丁基
	HEPES: 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸	TFA: 三氟乙酸
	HPLC: 高压液相色谱法	TIS: 三异丙基硅烷
	h、hr: 小时	TR: 时间分辨
	HRMS: 高分辨质谱法	Trt: 三苯甲基
	IC ₅₀ : 半数最大抑制浓度	UPLC: 超高效液相色谱法
	LC 和 LCMS: 液相色谱法和液相色谱-质谱法	UV: 紫外线
	LDLR: 低密度脂蛋白受体	wt: 重量
	N: 当量/升	

[0629] 环状肽合成一般程序:

[0630] 可以通过遵循下面所示的通用方案中概述的步骤以类似的方式来合成本披露的多肽。



[0631]

[0632] 步骤1:肽合成

[0633] 在来自CEM公司的*Liberty*[®]肽合成仪上进行固相肽合成。

[0634] 合成循环A-1

[0635] 将树脂用DMF洗涤,然后在两个循环中通过用4-甲基哌啶/DMF(1:4)处理进行脱保护,第一个循环30秒,第二个循环3分钟。通过添加Fmoc-氨基酸(4-5当量;在DMF中的0.2M溶液)、HATU(4-5当量;在DMF中的0.5M溶液)和DIPEA(4-6当量;在NMP中的2M溶液)来完成偶联。重复偶联和脱保护步骤,直到获得所需的具有式(I)的环状多肽。除下表3中所示的氨基酸外,所有Fmoc氨基酸均在75℃偶联5min。完成最终偶联后,通过用4-甲基哌啶/DMA(1:4)重复处理来除去Fmoc,以提供脱保护的肽。

[0636] 表3:合成循环A-1的AA偶联条件

	AA	温度 (°C)	时间 (min)
[0637]	Fmoc-N-甲基 AA	75	10
	任何与 N-甲基 AA 偶联的 Fmoc-AA	75	10
	Fmoc-C(Trt)	50	10

[0638] 在来自Gyros蛋白质技术公司(Gyros Protein Technologies AB)的*Prelude*[®]肽合成仪上进行固相肽合成。

[0639] 可替代地,如合成循环B-1或合成循环B-2中所述,在*Prelude*[®]肽合成仪上合成肽。

[0640] 合成循环B-1

[0641] 将树脂用DMA洗涤。然后通过用哌啶/DMA(1:4)重复处理树脂来除去Fmoc。通过添加Fmoc-氨基酸(3当量;在NMP中的0.2M溶液)、HCTU(3当量;在NMP中的0.3M溶液)和DIPEA(3-6当量;在NMP中的0.66-0.9M溶液)来完成偶联,然后将悬浮液与氮气在室温(rt)混合,

典型地15min至4h(这取决于具体要求)。用DMA洗涤后,重复偶联步骤。用DMA洗涤后,通过添加Ac₂O/吡啶/DMA(1:1:8)的混合物并随后在室温混合悬浮液来进行封端。在完成最终偶联之后,如上文在合成循环A-1中所述除去Fmoc以提供肽。

[0642] 合成循环B-2

[0643] 将树脂用DMA洗涤。通过用4-甲基哌啶/DMA(1:4)重复处理来除去Fmoc。通过添加Fmoc-氨基酸(3当量;在NMP中的0.2M溶液)、Oxyma Pure(3当量;在NMP中的0.3M溶液)和DIPEA(6-7当量;在NMP中的0.66M溶液)的混合物来完成偶联,然后将悬浮液与氮气在室温混合15min至4h(这取决于具体要求)。用DMA洗涤后,重复偶联步骤。用DMA洗涤后,通过添加Ac₂O/吡啶/DMA(1:1:8)的混合物并随后在室温混合悬浮液来进行封端。在完成最终偶联之后,如上文在合成循环A-1中所述除去Fmoc以提供肽。

[0644] 步骤2:肽酰化

[0645] 将从步骤1获得的树脂产物悬浮在N-甲基吡咯烷中,并添加N-琥珀酰亚胺基2-氯乙酸酯(5当量)。将所得的树脂混合物在室温振荡过夜。然后将树脂过滤并用二甲基甲酰胺和二氯甲烷各自洗涤三次,以提供酰化的肽产物。

[0646] 步骤3:在有或没有同时除去保护基团(PG)的情况下,从树脂上裂解

[0647] 将从步骤2获得的树脂产物与本文下面列出的裂解溶液之一(1-5mL,0.1mmol标度)一起振荡1-2h。将树脂过滤并再次用新鲜的裂解溶液处理0.5-1h。根据需要重复进行裂解循环。然后将树脂过滤,并将合并的滤液缓慢倒入冷庚烷/二乙醚(1:1)的混合物中以提供沉淀物。将含有沉淀物的悬浮液离心,并倒出上清液。将沉淀物悬浮在冷乙醚中,短暂涡旋,然后离心。将该洗涤过程再重复两次。将粗制肽产物在高真空中干燥。

[0648] 使用以下裂解溶液:

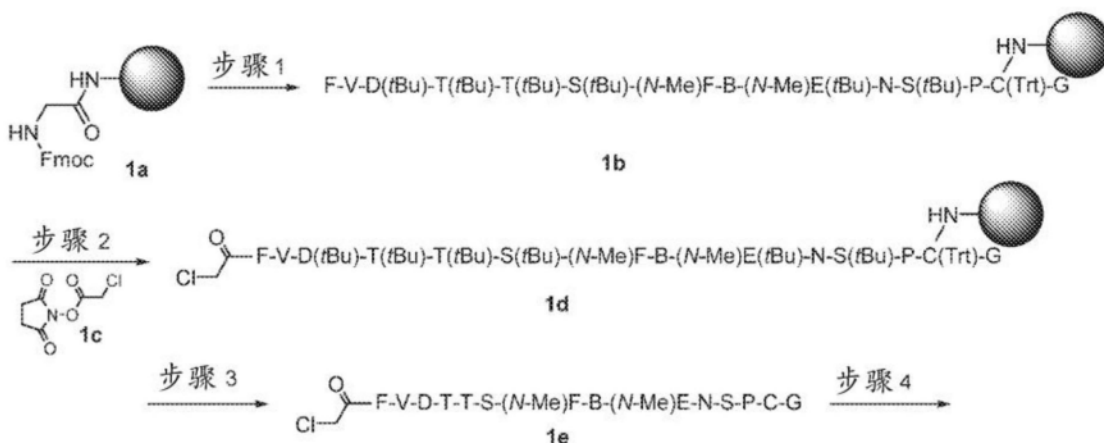
[0649] 裂解方法1:TFA/H₂O/TIS/DTT(92.5:2.5:2.5:2.5)

[0650] 裂解方法2:95%水性TFA/EDT/TIS(95:2.5:2.5)

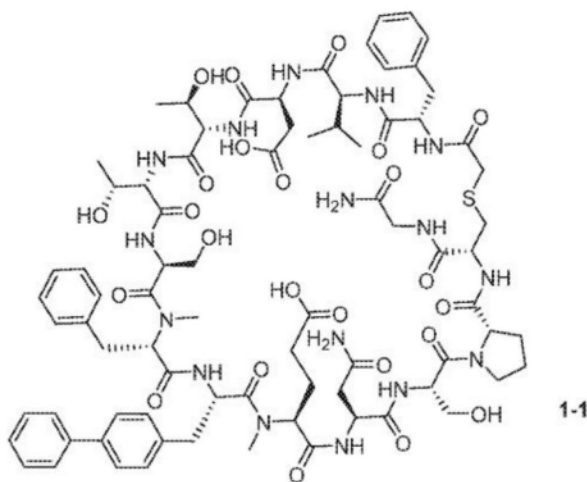
[0651] 步骤4:肽环化

[0652] 将从步骤3获得的粗制肽产物溶解于DMSO或DMA中,并用TEA或DIPEA处理。然后将反应混合物在室温振荡过夜。将所得的含有环化肽的反应混合物在离心蒸发器上浓缩,以提供所需的具有式(I)的环状多肽。

[0653] 实例1:Ac*-F-V-D-T-T-S-(N-Me)F-B-(N-Me)E-N-S-P-C*-G-NH₂(1-1)的合成



[0654]



[0655] 步骤1:F-V-D(tBu)-T(tBu)-T(tBu)-S(tBu)-(N-Me)F-B-(N-Me)E(tBu)-N-S(tBu)-P-C(Trt)-NH树脂-G(1b)

[0656] 在Liberty®肽合成仪上,遵循一般肽合成循环A-1(Fmoc-氨基酸(4当量;在DMF中的0.2M溶液)、HATU(4当量;在DMF中的0.5M溶液)和DIPEA(4.4当量;在NMP中的2M溶液),在Fmoc-Gly-RAM TentaGel™树脂(1a,0.22mmol/g负载,0.25mmol标度)上合成肽序列1b。然后将树脂过滤并用DMF(2x)和DCM(3x)洗涤以提供所需产物1b。

[0657] 步骤2:ClCH₂C(O)-F-V-D(tBu)-T(tBu)-T(tBu)-S(tBu)-(N-Me)F-B-(N-Me)E(tBu)-N-S(tBu)-P-C(Trt)树脂-G(1d)

[0658] 将N-琥珀酰亚胺基2-氯乙酸酯(1c,287mg,1.5mmol)在NMP(8mL)中的溶液添加到来自步骤1的肽树脂1b(0.25mmol)中,并将所得混合物在室温振荡过夜。然后将树脂排干,用DMF(3x)和DCM(4x)洗涤,并干燥以提供所需产物1d。

[0659] 步骤3:ClCH₂C(O)-F-V-D-T-T-S-(N-Me)F-B-(N-Me)E-N-S-P-C-G(1e)

[0660] 将来自步骤2的肽树脂产物1d从树脂上裂解,并同时使用上文所述的裂解方法1脱保护,以提供粗制肽1e(266mg)。ESI-MS m/z:866.6[M+2H]²⁺。

[0661] 步骤4:3-((3R,9S,12S,15S,18S,21S,24S,27S,30S,33S,36S,39S,44aS)-30-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-36-(2-氨基-2-氧代乙基)-3-((2-氨基-2-氧代乙基)氨基甲基)-9,27-二苄基-15-(羧基甲基)-18,21-双((R)-1-羟基乙基)-24,39-双(羟基甲基)-12-异丙基-26,32-二甲基-1,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-十三氧代四十二氢-6H-

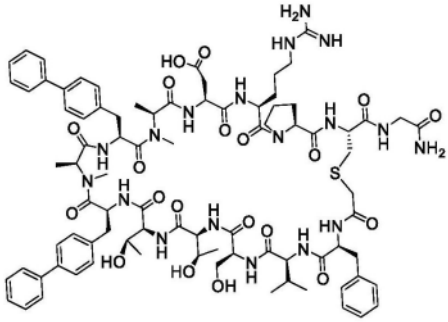
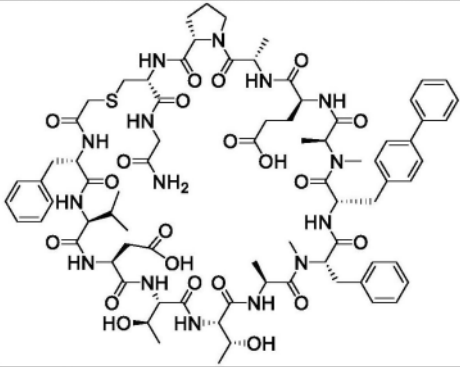
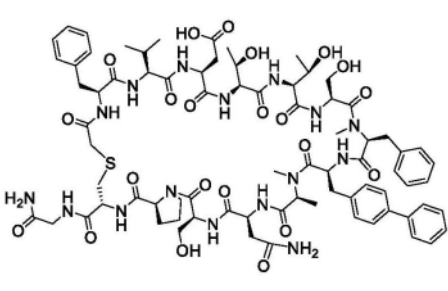
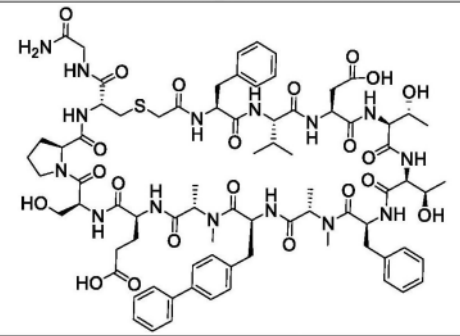
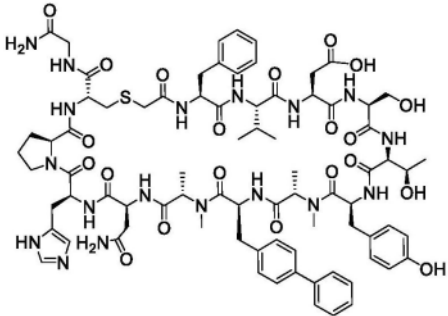
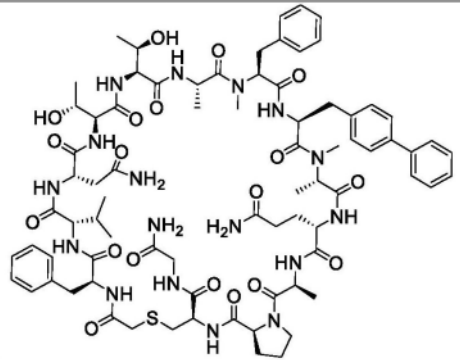
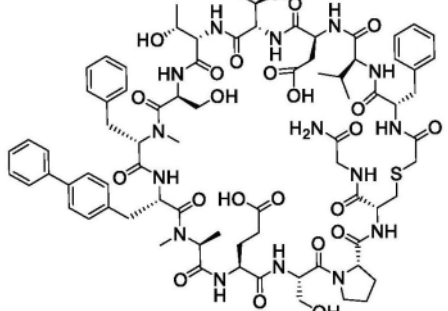
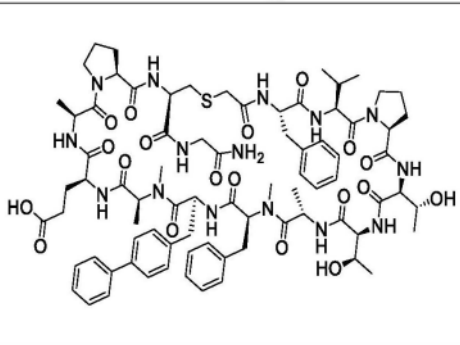
吡咯并[2,1-f][1]硫杂[4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40]十三氮杂环并四十二烷-33-基)丙酸(1-1)

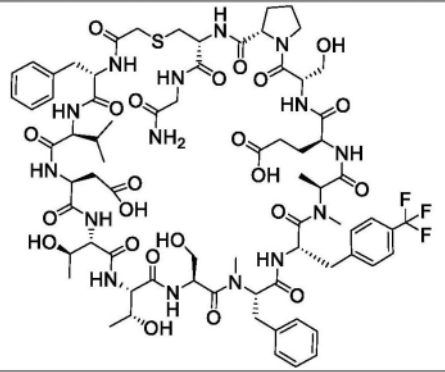
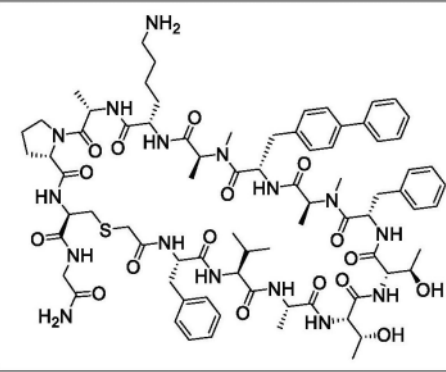
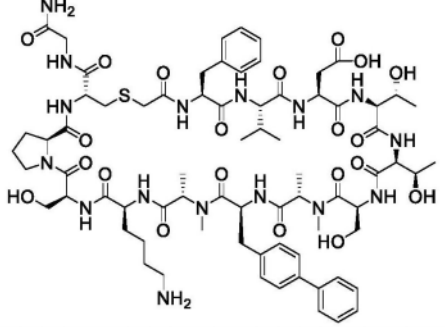
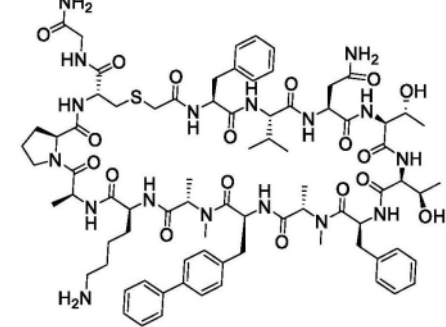
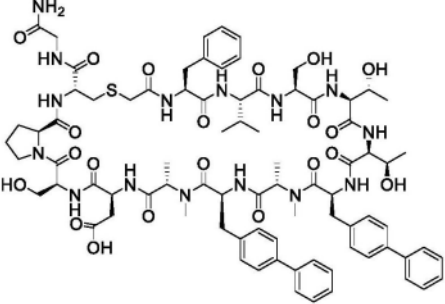
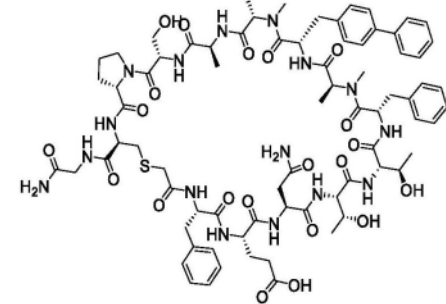
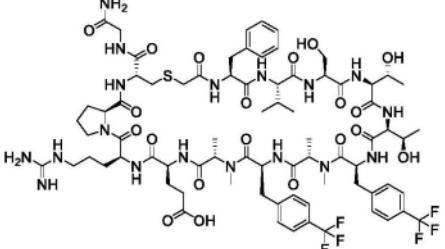
[0662] 将得自步骤3的粗制肽1e (266mg) 溶解于DMSO (20.5mL) 中。添加几滴TEA以达到pH 8-9。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物在离心蒸发器上浓缩至几毫升的DMSO。将粗制环状肽通过制备型HPLC (Sunfire™ Prep C18柱, 130 Å, 5µm, 30x50mm, 在6min内15%-40%, 75mL/min, 在含0.1% TFA的水中的ACN) 纯化, 然后冻干以提供呈白色固体的标题多肽1-1 (58mg, 22%)。

[0663] 使用Prelude®肽合成仪, 根据实例1中针对多肽(1-1)所述的程序合成表4中的以下多肽。

[0664] 表4:

[0665]

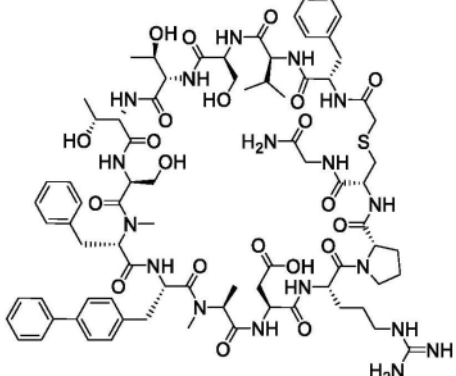
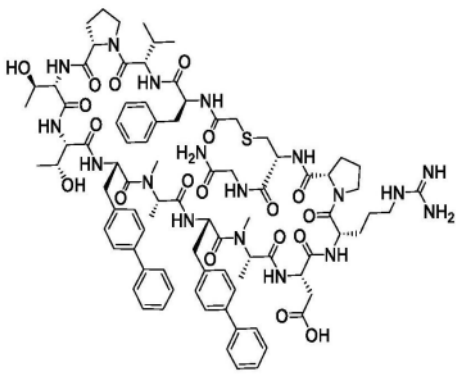
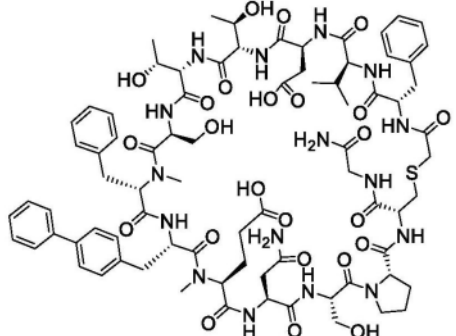
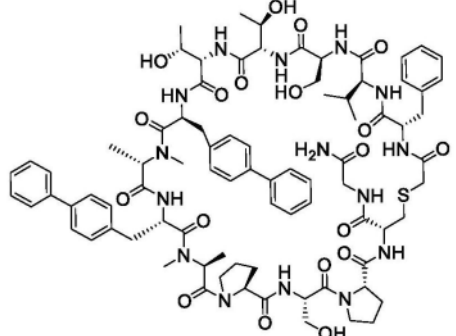
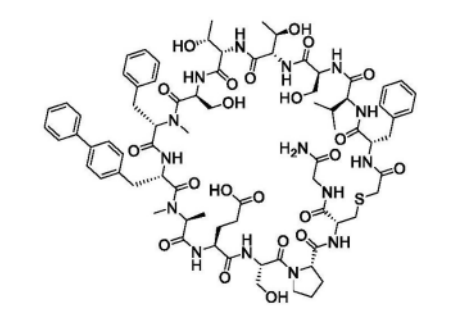
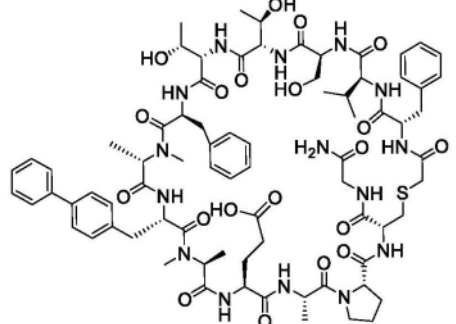
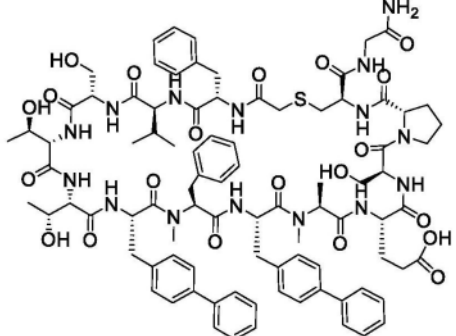
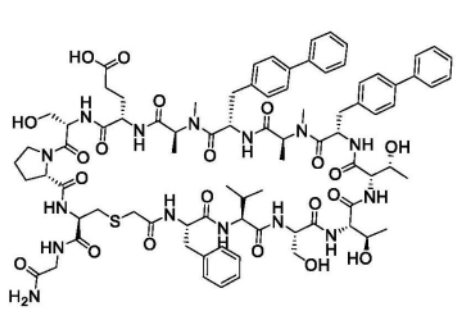
实例编号	结构	实例编号	结构
1-2		1-16	
1-3		1-17	
1-4		1-18	
1-5		1-21	

实例编号	结构	实例编号	结构
1-6		1-22	
1-7		1-23	
1-8		1-27	
1-11			

[0666]

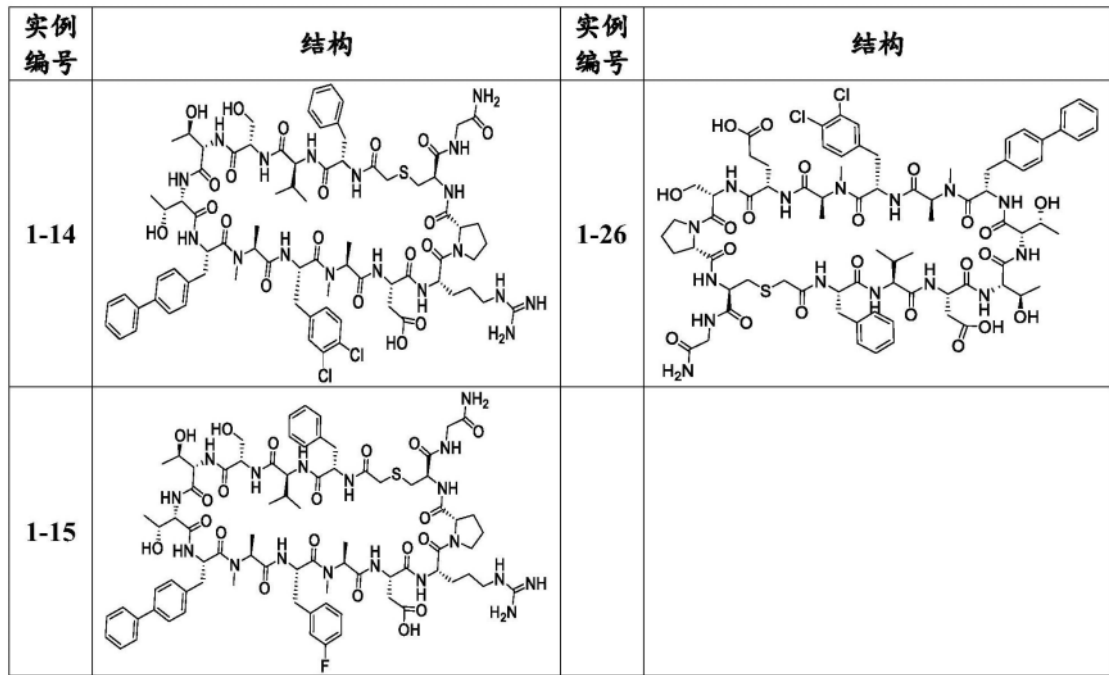
[0667] 使用Liberty®肽合成仪,根据实例1中针对多肽(1-1)所述的程序合成表5中的以下多肽。

[0668] 表5:

实例编号	结构	实例编号	结构
1-9		1-19	
1-10		1-20	
1-12		1-24	
1-13		1-25	

[0669]

[0670]



[0671] 实例1-1至实例1-27的多肽的分析数据总结于下表6中,并且其是使用上文所述的HRMS*或UPLC-MS**分析方法产生的。

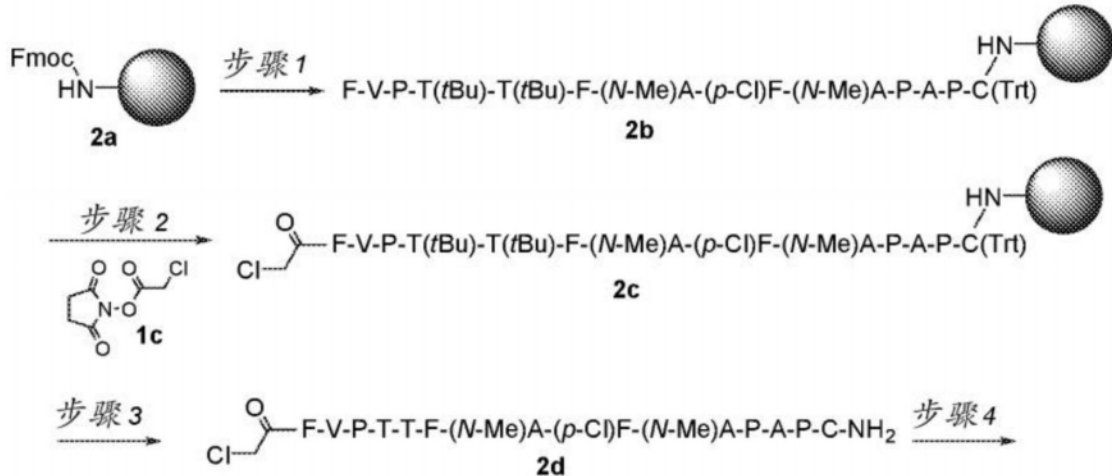
[0672] 表6:

[0673]

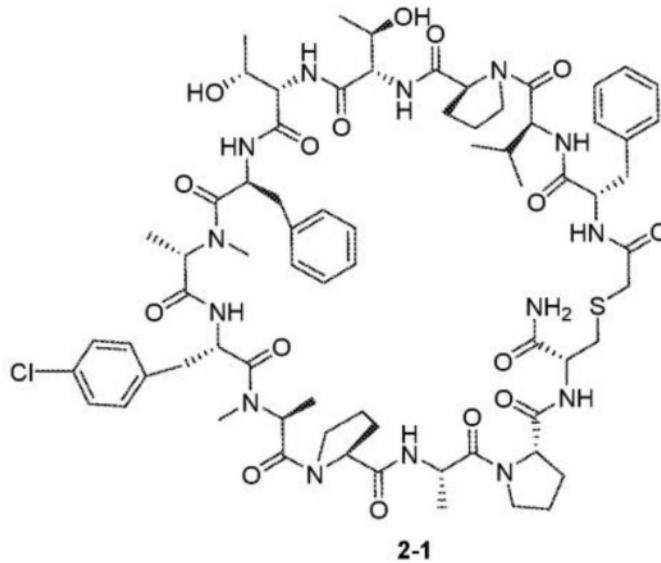
实例编号	计算的 [M+H] ⁺	测量的 [M+H] ⁺	计算的 [M+2H] ²⁺	测量的 [M+2H] ²⁺	保留时间 (min)	条件
1-1	1693.7208*	1693.7190*	847.3643*	847.3621*	1.78	BB-1
1-2	-	-	869.4**	869.4**	0.89	B-1
1-3	-	-	818.4**	818.4**	1.18	C-1
1-4	-	-	836.4**	836.5**	0.71	B-1
1-5	-	-	825.9**	826.1**	0.84	B-1
1-6	1642.7**	1642.7**	821.9**	821.8**	8.73	D-1
1-7	1573.7**	1573.8**	787.4**	787.3**	7.88	E-1
1-8	1668.7**	1668.9**	834.9**	834.8**	9.98	E-1
1-9	1677.7735*	1677.7680*	839.3907*	839.3875*	1.96	BB-1
1-10	1710.7514*	1710.7490*	855.8796*	855.8774*	2.22	BB-1
1-11	-	-	868.4**	868.8**	0.96	F-1
1-12	1622.7201*	1622.7190*	811.8640*	811.8624*	2.01	BB-1
1-13	1758.7878*	1780.7740* [M+Na] ⁺	879.8978*	879.8958*	2.64	BB-1
1-14	1729.7007*	1729.6860*	865.3543*	865.3553*	2.28	BB-1
1-15	1679.7692*	1679.7710*	840.3885*	840.3867*	2.09	BB-1
1-16	1618.7**	1618.5**	809.9**	809.8**	2.30	E-1
1-17	1634.7**	1634.6**	817.9**	817.8**	2.05	E-1
1-18	1616.8**	1616.6**	808.9**	808.8**	1.98	E-1
1-19	1747.8306*	1747.8312*	874.4192*	874.4199*	1.10	CC-1
1-20	1650.7666*	1650.7680*	825.8872*	825.8860*	2.59	BB-1
1-21	1600.8**	1600.6**	800.9**	800.8**	2.30	E-1

实例编号	计算的 [M+H] ⁺	测量的 [M+H] ⁺	计算的 [M+2H] ²⁺	测量的 [M+2H] ²⁺	保留时间 (min)	条件
1-22	1573.8**	1573.6**	787.4**	787.3**	2.05	E-1
1-23	1616.8**	1616.6**	808.9**	808.7**	1.98	E-1
1-24	1590.7303*	1590.7270*	795.8691*	795.8669*	2.06	BB-1
1-25	1682.7565*	1682.7580*	841.8822*	841.8822*	2.36	BB-1
1-26	1702.6421*	1724.6302* [M+Na] ⁺	851.8250*	851.8256*	2.09	BB-1
1-27	1605.7**	1605.7**	-	-	2.13	G-1

[0674] 实例2: Ac*-F-V-P-T-T-F-(N-Me)A-(p-Cl)F-(N-Me)A-P-A-P-C*-NH₂ (2-1) 的合成



[0676]



[0677] 步骤1: F-V-P-T(tBu)-T(tBu)-F-(N-Me)A-(p-Cl)F-(N-Me)A-P-A-P-C-(Trt)NH树脂 (2b)

[0678] 在Liberty®肽合成仪上,遵循一般肽合成循环A-1 (Fmoc-氨基酸(5当量;在DMF中的0.2M溶液)、HATU(5当量;在DMF中的0.5M溶液)和DIPEA(5.5当量;在NMP中的2M溶液),在Fmoc-NH TentaGel™RAM树脂(2a, 0.23mmol/g负载, 0.1mmol标度)上合成肽序列2b。然后将树脂过滤并用DMF(2x)和DCM(3x)洗涤以提供所需产物2b。

[0679] 步骤2: ClCH₂CO-F-V-P-T(tBu)-T(tBu)-F-(N-Me)A-(p-Cl)F-(N-Me)A-P-A-P-C-(Trt)NH-树脂(2c)

[0680] 将N-琥珀酰亚胺基2-氯乙酸酯(1c, 100mg, 0.522mmol) 在NMP (6mL) 中的溶液添加到来自步骤1的肽树脂2b (0.1mmol) 中, 并将所得混合物在室温振荡18h。然后将树脂排干, 用DMF (3x) 和DCM (3x) 洗涤, 并干燥以提供所需产物2c。

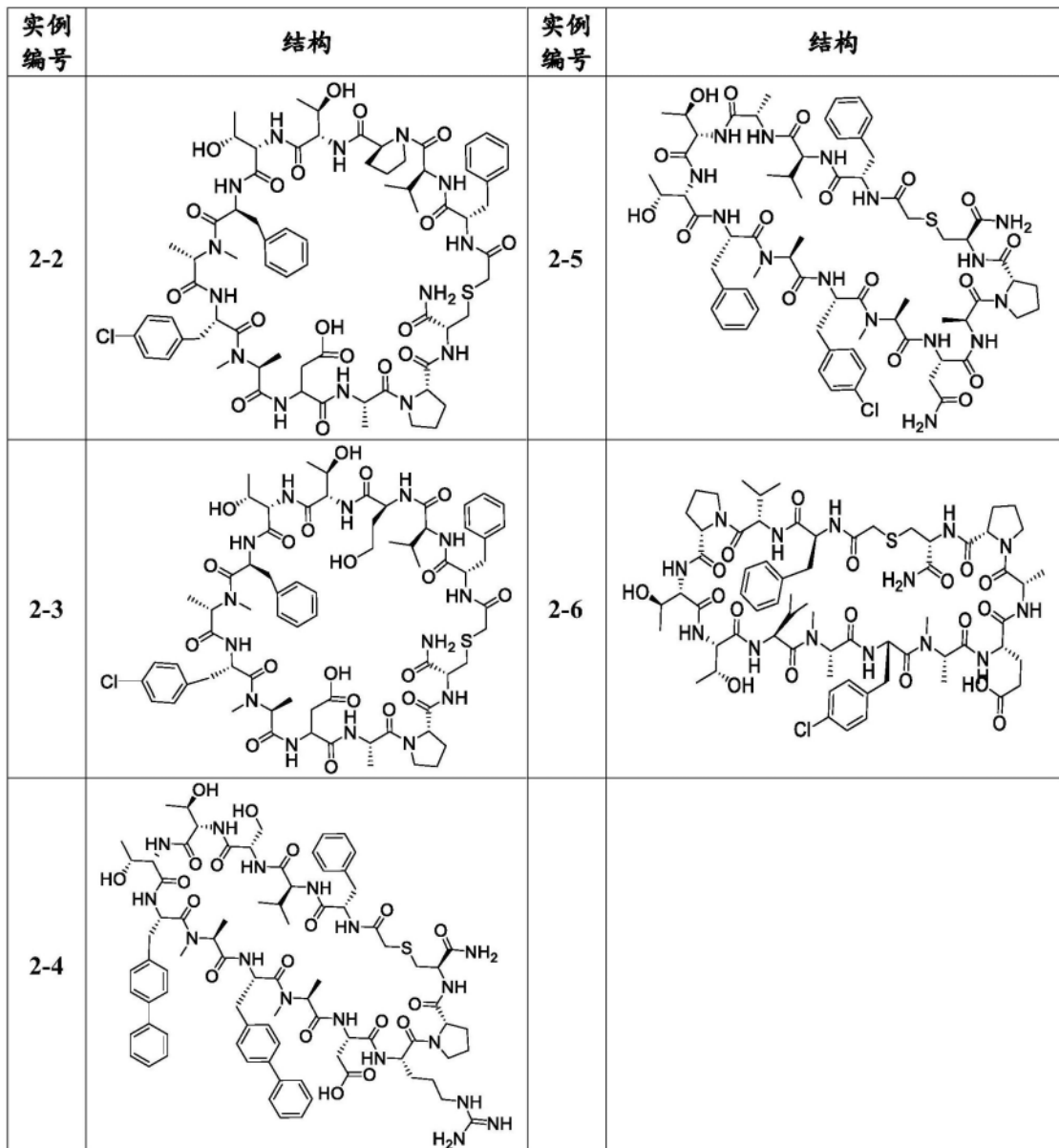
[0681] 步骤3: C1CH₂C(O)-F-V-P-T-T-F-(N-Me)A-(p-Cl)F-(N-Me)A-P-A-P-C-NH₂ (2d)

[0682] 将来自步骤2的树脂产物2c从树脂上裂解, 并同时使用上文所述的裂解方法1脱保护, 以提供呈白色固体的粗制肽2d (106mg)。ESI-MS m/z: 1503.7 [M-H]⁻。

[0683] 步骤4: (6S, 8aS, 14S, 17S, 20S, 23S, 26S, 29S, 31aS, 37S, 40S, 46R, 48aS) -23, 40-二苄基-17-(4-氯苄基)-26, 29-双((R)-1-羟基乙基)-37-异丙基-6, 14, 15, 20, 21-五甲基-5, 8, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 36, 39, 42, 48-十三氧代四十六氢-13H-三吡咯并[1, 2-e1:1', 2'-j:1'', 2''-k1][1]硫杂[4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40]十三氮杂环并四十二烷-46-甲酰胺 (2-1)

[0684] 将来自步骤3的粗制肽2d (106mg) 溶解于DMSO (6mL) 中。然后添加TEA (50μL, 0.359mmol), 使混合物的pH为8-9。将所得混合物在室温搅拌18h, 然后在离心蒸发器上浓缩至几毫升的DMSO。将粗制环状肽通过制备型HPLC (Sunfire™ Prep C18柱, 130 Å, 5μm, 30x50mm, 在6min内25%-50%, 75mL/min, 在含0.1% TFA的水中的ACN) 纯化, 然后冻干以提供呈白色固体的标题多肽2-1 (10mg, 9%)。使用Liberty®肽合成仪, 根据实例2中针对多肽(2-1)所述的程序合成表7中的以下多肽。

[0685] 表7:

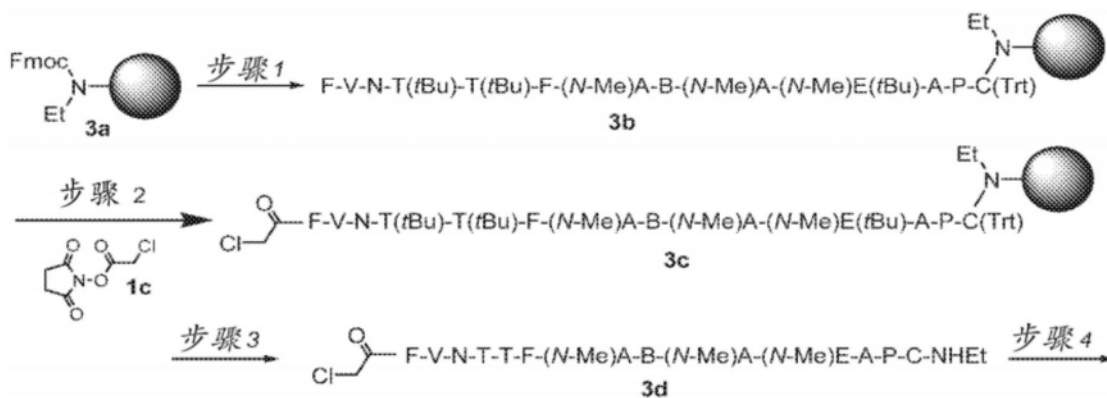


[0687] 实例2-1至实例2-6的多肽的分析数据总结于下表8中,并且其是使用上文所述的HRMS分析方法产生的。

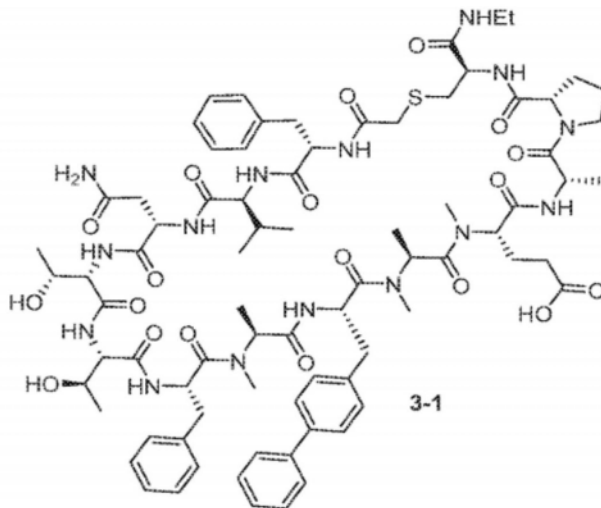
[0688] 表8:

实例编号	计算的 [M+H] ⁺	测量的 [M+H] ⁺	计算的 [M+2H] ²⁺	测量的 [M+2H] ²⁺	保留时间 (min)	条件
2-1	1469.6694	1469.6730	735.3386	735.3391	2.24	BB-1
2-2	1487.6436	1487.6500	744.3257	744.3273	2.20	BB-1
2-3	1491.6385	1491.6410	746.3232	746.3227	2.08	BB-1
2-8			840.8981	840.8903	4.07	AA-1
2-5	1460.6439	1460.6497	730.8259	730.8261	2.11	BB-1
2-6	1453.6593	1453.6586	727.3336	727.3324	1.88	BB-1

[0690] 实例3:Ac*-F-V-N-T-T-F-(N-Me)A-B-(N-Me)A-(N-Me)E-A-P-C*-NHEt(3-1)的合成



[0691]



[0692] 步骤1: F-V-N-T(tBu)-T(tBu)-F-(N-Me)A-B-(N-Me)A-(N-Me)E(tBu)-A-P-C(Trt)-N(Et) 树脂 (3b)

[0693] 在Prelude®肽合成仪上,遵循如下文所述的一般肽合成,在{3-[(乙基-Fmoc-氨基) 甲基]-咪唑-1-基}-乙酰基AM树脂 (3a, 0.93mmol/g负载, 0.1mmol标度) 上合成肽序列 3b。然后将树脂过滤并用DMA洗涤以提供所需产物3b。

[0694]

AA	合成循环
Fmoc-C(Trt)	B-2
Fmoc-(N-Me)AA	B-2
任何与N-甲基AA偶联的Fmoc-AA	B-2
其他Fmoc-AA	B-1

[0695] 合成循环B-1: Fmoc-AA (3当量, 在NMP中的0.2M溶液)、HCTU (3当量, 在NMP中的0.3M溶液) 和DIPEA (3.3当量, 在NMP中的0.66M溶液)。

[0696] 合成循环B-2: Fmoc-AA (3当量, 在NMP中的0.2M溶液)、PyOxim (3当量, 在NMP中的0.3M溶液) 和DIPEA (6.3当量, 在NMP中的0.66M溶液)。

[0697] 步骤2: ClCH₂C(O)-F-V-N-T(tBu)-T(tBu)-F-(N-Me)A-B-(N-Me)A-(N-Me)E(tBu)-A-P-C(Trt)-N(Et)-树脂 (3c)

[0698] 将N-琥珀酰亚胺基2-氯乙酸酯 (1c, 96mg, 0.5mmol) 在NMP (3mL) 中的溶液添加到来自步骤1的肽树脂3b (0.1mmol) 中, 并将所得混合物在室温振荡16h。然后将树脂排干, 用DMF (3x) 和DCM (4x) 洗涤, 并干燥以提供所需产物3c。

[0699] 步骤3: C1CH₂C(O)-F-V-N-T-T-F-(N-Me)A-B-(N-Me)A-(N-Me)E-A-P-C-N(H)Et (3d)

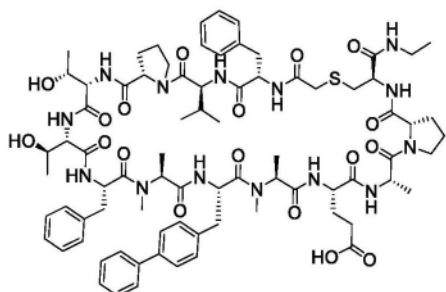
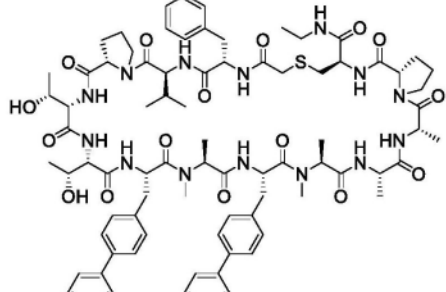
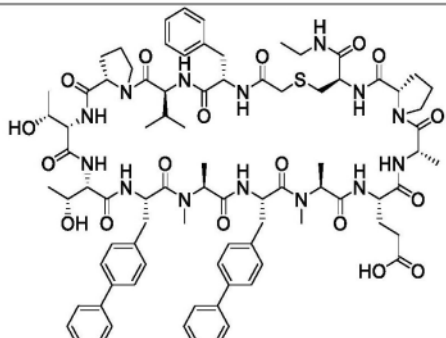
[0700] 将来自步骤2的肽树脂产物3c从树脂上裂解,并同时使用上文所述的裂解方法2脱保护,以提供粗制肽3d。然后将粗制肽通过制备型HPLC (Atlantis®T3 OBD制备型柱, 100 Å, 5µm, 30x150mm, 在2.5min内5%-35%, 在12min内35%-55%, 在含0.1% TFA的水中的ACN) 纯化。将含有产物的级分冻干, 得到呈白色蓬松固体的产物3d (36mg, 22%)。ESI-MS m/z: 1638.6[M+H]⁺。

[0701] 步骤4: 3-((3R, 9S, 12S, 15S, 18S, 21S, 24S, 27S, 30S, 33S, 36S, 39S, 44aS)-30-([1, 1'-联苯基]-4-基甲基)-15-(2-氨基-2-氧代乙基)-9, 24-二苄基-3-(乙基氨基甲酰基)-18, 21-双((R)-1-羟基乙基)-12-异丙基-26, 27, 32, 33, 35, 39-六甲基-1, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40-十三氧代四十二氢-6H-吡咯并[2, 1-f][1]硫杂[4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40]十三氮杂环并四十二烷-36-基)丙酸(3-1)

[0702] 将来自步骤3的肽3d (36mg, 0.022mmol) 溶解于DMA (22mL) 中, 并添加DIPEA (220µL, 1.26mmol)。将所得混合物在室温搅拌18h, 然后在真空中浓缩。将粗制环状肽通过制备型HPLC (SunFire™C18制备型柱, 100 Å, 5µm, 30x100mm, 30mL/min, 在30min内20%-60%, 在含0.1% TFA的水中的ACN) 纯化, 并将含有所需产物的级分冻干以提供呈白色固体的标题多肽3-1 (27mg, 76%)。

[0703] 根据实例3中针对多肽(3-1)所述的程序合成表9中的以下多肽。

[0704] 表9:

实例编号	结构	实例编号	结构
3-2		3-4	
3-3			

[0706] 实例3-1至实例3-4的多肽的分析数据总结于下表10中, 并且其是使用上文所述的UPLC-MS分析方法产生的。

[0707] 表10:

实例编号	计算的 [M+H] ⁺	测量的 [M+H] ⁺	计算的 [M+2H] ²⁺	测量的 [M+2H] ²⁺	保留时间 (min)	条件
[0708] 3-1	1602.8	1602.6	801.9	802.2	2.34	G-1
3-2	1571.8	1571.6	786.4	786.3	2.44	A-1
3-3	1647.8	1647.8	824.4	824.4	2.56	H-1
3-4	1589.8	1589.8	795.4	795.4	2.73	A-1

[0709] 实例4:PCSK9配体结合测定。

[0710] 使用时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 测定法测量本披露的环状多肽的PCSK9结合。该时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 测定法测量本披露的环状多肽干扰人PCSK9与人LDLR的结合的能力,提供效力 (IC₅₀) 和功效 (A_{max}) 的测量值。

[0711] 材料

[0712] • 人PCSK9

[0713] • 人PCSK9 Alexa Fluor 647

[0714] • 人LDLR细胞外结构域-氨酸铯

[0715] • Proxi板低容量测定板 (珀金埃尔默公司 (PerkinElmer) #6008280)

[0716] • Greiner V型底 (Greiner BioOne公司#781280)

[0717] • 测定缓冲液

[0718] o20mM HEPES, pH 7.5

[0719] o150mM NaCl

[0720] o1mM CaCl₂

[0721] o0.01% v/v Tween20

[0722] o0.01% w/v BSA

[0723] 通过在二甲亚砜中稀释本披露的环状多肽至基于所需最终浓度的所需最高浓度的正确浓度,从而在Greiner V型底板中制备主化合物板:对于30uM的最终浓度,主板浓度是1.5mM (68uL DMSO+12uL 10mM的本披露环状多肽);对于10uM的最终浓度,主板浓度是0.5mM (76uL DMSO+4uL 10mM的本披露环状多肽);对于3uM的最终浓度,主板浓度是150uM (69uL DMSO+1uL 10mM的本披露环状多肽)。将这些溶液吸移到化合物板的第1列和第11列中。通过将10uL转移到20uL DMSO中,在化合物板的第2-10和12-20列中产生三倍系列稀释。化合物板的第21和22列是仅含有DMSO的阴性对照。

[0724] 通过将8uL从主板的每个孔转移到含有92uL测定缓冲液的相应孔中并充分混合,在Greiner V型底板中生成中间体板。

[0725] 使用Proxi板低容量测定板进行测定。向板的所有孔中添加10uL的16nM人PCSK9 Alexa Fluor 647,随后添加来自中间体板的5uL。对于板的第23和24列中的阳性对照孔,以在含有8% DMSO的测定缓冲液中的4uM添加5uL未标记的人PCSK9。孵育30分钟后,添加5uL的4nM人LDLR细胞外结构域-氨酸铯,并将混合物再孵育2小时。

[0726] TR-FRET信号是在EnVision或PheraStar仪器 (以60μs延迟,330nm激发和665nm发射 (FRET),以及330nm激发和615nm (铯)) 上测量的。FRET比 (FRET/铯) 用于计算。

[0727] 数据分析

[0728] 在化合物板的第21和22列中,从含有DMSO的孔 (对照) 中未观察到抑制 (0%)。在板的第23和24列中,从含有1uM人PCSK9的孔 (对照) 中观察到完全抑制 (100%)。数据表示为抑

制百分比：(值-0%)/(100%-0%)。

[0729] 表11:在PCSK9 FRET测定中,本披露的环状多肽的PCSK9活性。

实例编号	PCSK9 FRET 测定 IC ₅₀ (μM)	%最大抑制	实例编号	PCSK9 FRET 测定 IC ₅₀ (μM)	%最大抑制
1-1	0.0026	65	1-17	0.017	91
1-2	0.0013	41	1-18	0.011	53
1-3	0.0021	55	1-19	0.0027	38
1-4	0.004	60	1-20	0.0081	35
1-5	0.035	95	1-21	0.0072	81
1-6	0.012	97	1-22	0.012	49
1-7	0.41	60	1-23	0.022	36
1-8	0.0023	58	1-24	0.0068	70
1-9	0.003	35	1-25	0.0025	68
1-10	0.006	90	1-26	0.0024	84
1-11	0.0036	55	1-27	0.41	55
1-12	0.014	87	2-1	0.0115	50
1-13	0.0078	86	2-2	0.0004	72
1-14	0.0012	49	2-3	0.00004	75
1-15	0.012	53	2-4	0.0018	28
1-16	0.0074	91	2-5	0.0011	46

实例编号	PCSK9 FRET 测定 IC ₅₀ (μM)	%最大抑制	实例编号	PCSK9 FRET 测定 IC ₅₀ (μM)	%最大抑制
2-6	0.0054	83	3-3	0.0022	87
3-1	0.085	61	3-4	0.0014	49
3-2	0.0042	83			

[0732] 等效物

[0733] 本领域技术人员仅使用常规实验就将认识到或能够确定本文明确描述的特定实施例的许多等效物。此类等效物旨在涵盖于以下权利要求的范围内。

序列表

<110> 诺华股份有限公司 (NOVARTIS AG)
 <120> 作为治疗代谢障碍的蛋白质原转换酶枯草杆菌蛋白酶/KEXIN 9型 (PCSK9) 抑制剂的环状肽
 <130> PAT058200-W0-PCT
 <140>
 <141>
 <150> 62/772,033
 <151> 2018-11-27
 <160> 67
 <170> PatentIn 3.5版
 <210> 1
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)F
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)E
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”
 <400> 1
 Phe Val Asp Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asn Ser Pro Cys Gly
 1 5 10
 <210> 2
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”
 <400> 2
 Phe Val Ser Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly
 1 5 10
 <210> 3
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

[0001]

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书”

<400> 3
 Phe Val Asp Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asn Ser Pro Cys Gly
 1 5 10

<210> 4
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

[0002] <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书”

<400> 4
 Phe Val Asp Ser Thr Tyr Xaa Xaa Xaa Asn His Pro Cys Gly
 1 5 10

<210> 5
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书”

<400> 5
 Phe Val Asp Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Glu Ser Pro Cys Gly
 1 5 10

<210> 6
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (4-CF3)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 6
 Phe Val Asp Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Glu Ser Pro Cys Gly
 1 5 10

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

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

[0003]

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 7
 Phe Val Asp Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Lys Ser Pro Cys Gly
 1 5 10

<210> 8
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 8
 Phe Val Ser Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Ser Pro Cys Gly
 1 5 10

[0004]

<210> 9
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)F

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

 <400> 9
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly
 1 5 10

 <210> 10
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

 <400> 10
 Phe Val Asp Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Ser Pro Cys Gly
 1 5 10

 <210> 11
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> (4-CF3)F

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (4-CF3)F

 <220>

<221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 11
 Phe Val Ser Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Arg Pro Cys Gly
 1 5 10

<210> 12
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 12
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Glu Ser Pro Cys Gly
 1 5 10

[0005]

<210> 13
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 13
 Phe Val Ser Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Ser Pro Cys Gly
 1 5 10

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

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)

[0006]

<223> Bip
 <220> .
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A
 <220> .
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (3,4-二Cl)F
 <220> .
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A
 <220> .
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”
 <400> 14
 Phe Val Ser Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly
 1 5 10
 <210> 15
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220> .
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”
 <220> .
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip
 <220> .
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A
 <220> .
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (3-F)F
 <220> .
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A
 <220> .
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”
 <400> 15
 Phe Val Ser Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly
 1 5 10
 <210> 16
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220> .
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”
 <220> .
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)F
 <220> .
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip
 <220> .
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A
 <220> .
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”
 <400> 16
 Phe Val Asp Thr Thr Ala Xaa Xaa Xaa Glu Ala Pro Cys Gly
 1 5 10
 <210> 17

<400> 19
Phe Val Pro Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly
1 5 10

<210> 20
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (6)..(6)
<223> Bip

<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (7)..(7)
<223> (N-Me)A

<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (8)..(8)
<223> Bip

<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (9)..(9)
<223> (N-Me)A

<220>
<221> 来源
<223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 20
Phe Val Ser Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ser Pro Cys Gly
1 5 10

<210> 21
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (7)..(7)
<223> (N-Me)F

<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (8)..(8)
<223> Bip

<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (9)..(9)
<223> (N-Me)A

<220>
<221> 来源
<223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 21
Phe Val Pro Thr Thr Ala Xaa Xaa Xaa Glu Ala Pro Cys Gly
1 5 10

<210> 22
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (7)..(7)
<223> (N-Me)A

<220>
<221> 经修饰的残基
<222> (8)..(8)
<223> Bip

[0008]

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 22
 Phe Val Ala Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Lys Ala Pro Cys Gly
 1 5 10

<210> 23
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 23
 Phe Val Asn Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Lys Ala Pro Cys Gly
 1 5 10

[0009]

<210> 24
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 24
 Phe Val Ser Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Glu Ala Pro Cys Gly
 1 5 10

<210> 25
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基

[0011]

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (4-Cl)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 28
 Phe Val Pro Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro Cys
 1 5 10

<210> 29
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (4-Cl)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 29
 Phe Val Pro Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Asp Ala Pro Cys
 1 5 10

<210> 30
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (3)..(3)
 <223> Hse

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (4-Cl)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 30
 Phe Val Xaa Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Asp Ala Pro Cys

1 5 10

<210> 31
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 31
 Phe Val Ser Thr Thr Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys
 1 5 10

<210> 32
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (4-Cl)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 32
 Phe Val Ala Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Asn Ala Pro Cys
 1 5 10

<210> 33
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (4-Cl)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

[0012]

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书”

<400> 33
 Phe Val Pro Thr Thr Val Xaa Xaa Xaa Glu Ala Pro Cys
 1 5 10

<210> 34
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (10)..(10)
 <223> (N-Me)E

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书”

<400> 34
 Phe Val Asn Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Pro Cys
 1 5 10

[0013]

<210> 35
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书”

<400> 35
 Phe Val Pro Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Glu Ala Pro Cys
 1 5 10

<210> 36
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip

<220>

<221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书”

<400> 36
 Phe Val Pro Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Ala Pro Cys
 1 5 10

<210> 37
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

[0014]

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书”

<400> 37
 Phe Val Pro Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ala Pro Cys
 1 5 10

<210> 38
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书”

<400> 38
 Phe Val Pro Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Ala Pro Cys Gly Lys
 1 5 10 15

- <210> 39
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <221> 来源
 <223> /注释=“人工序列的描述: 合成肽”
- <220>
 <221> 变体
 <222> (1)..(1)
 <223> /替换=“D-Phe”
- <220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换=“D-Val”或“Glu”或“D-Glu”
- <220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换=“D-Ser”或“Asp”或“D-Asp”或“Asn”或“D-Asn”或“Pro”或“D-Pro”或“Ala”或“D-Ala”或“Hse”或“D-Hse”
- <220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换=“D-Thr”或“Ser”或“D-Ser”
- <220>
 <221> 变体
 <222> (5)..(5)
 <223> /替换=“D-Thr”
- <220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换=“Bip”或“D-Bip”或“D-Ser”或“Tyr”或“D-Tyr”或“(4-CF3)Phe”或“D-(4-CF3)Phe”或“Ala”或“D-Ala”或“Phe”或“D-Phe”或“Val”或“D-Val”
- <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala, D-(N-Me)Ala, (N-Me)Phe, 或D-(N-Me)Phe
- [0015] <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip, D-Bip, (4-CF3)Phe, D-(4-CF3)Phe, (3,4-二Cl)Phe, D-(3,4-二Cl)Phe, (3-F)Phe, D-(3-F)Phe, (4-Cl)Phe, 或D-(4-Cl)Phe
- <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala, D-(N-Me)Ala, (N-Me)Glu, 或D-(N-Me)Glu
- <220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换=“D-Asp”或“Asn”或“D-Asn”或“Glu”或“D-Glu”或“Lys”或“D-Lys”或“Gln”或“D-Gln”或“Pro”或“D-Pro”或“Ala”或“D-Ala”或“(N-Me)Glu”或“D-(N-Me)Glu”
- <220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换=“D-Arg”或“Ser”或“D-Ser”或“His”或“D-His”或“Ala”或“D-Ala”
- <220>
 <221> 变体
 <222> (12)..(12)
 <223> /替换=“D-Pro”
- <220>
 <221> 变体
 <222> (13)..(13)
 <223> /替换=“D-Cys”
- <220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=“ ”
- <220>
 <221> 变体
 <222> (15)..(15)
 <223> /替换=“ ”或“D-Lys”
- <220>
 <221> 位点
 <222> (14)..(15)
 <223> /注释=“该区域必须体现‘Gly’、‘Gly-Lys’、‘Gly-D-Lys’、或完全不存在”
- <220>
 <221> 位点

<222> (1)..(15)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书"

 <400> 39
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly Lys
 1 5 10 15

 <210> 40
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (1)..(1)
 <223> /替换="D-Phe"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"
 或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或
 "D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (5)..(5)
 <223> /替换="D-Thr"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或
 "D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"
 或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala, D-(N-Me)Ala, (N-Me)Phe, 或D-(N-Me)Phe

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip, D-Bip, (4-CF3)Phe, D-(4-CF3)Phe, (3,4-二Cl)Phe,
 D-(3,4-二Cl)Phe, (3-F)Phe, D-(3-F)Phe, (4-Cl)Phe, 或
 D-(4-Cl)Phe

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala, D-(N-Me)Ala, (N-Me)Glu, 或D-(N-Me)Glu

 <220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或
 "D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或
 "Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"
 或"D-(N-Me)Glu"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或
 "D-His"或"Ala"或"D-Ala"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (12)..(12)
 <223> /替换="D-Pro"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (13)..(13)
 <223> /替换="D-Cys"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=" "

[0016]

<220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(14)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书"

<400> 40
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly
 1 5 10

<210> 41
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"
 或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或
 "D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"

<220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"

<220>
 <221> 变体
 <222> (5)..(5)
 <223> /替换="D-Thr"

[0017] <220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或
 "D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"
 或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala, D-(N-Me)Ala, (N-Me)Phe, 或D-(N-Me)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip, D-Bip, (4-CF3)Phe, D-(4-CF3)Phe, (3,4-二Cl)Phe,
 D-(3,4-二Cl)Phe, (3-F)Phe, D-(3-F)Phe, (4-Cl)Phe, 或
 D-(4-Cl)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala, D-(N-Me)Ala, (N-Me)Glu, 或D-(N-Me)Glu

<220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或
 "D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或
 "Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"
 或"D-(N-Me)Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或
 "D-His"或"Ala"或"D-Ala"

<220>
 <221> 变体
 <222> (12)..(12)
 <223> /替换="D-Pro"

<220>
 <221> 变体
 <222> (13)..(13)
 <223> /替换="D-Cys"

<220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=" "

<220>

- <221> 变体
 <222> (15)..(15)
 <223> /替换=" "或"D-Lys"
- <220>
 <221> 位点
 <222> (14)..(15)
 <223> /注释="该区域必须体现' Gly'、' Gly-Lys'、' Gly-D-Lys'、或完全不存在"
- <220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(15)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"
- <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书"
- <400> 41
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly Lys
 1 5 10 15
- <210> 42
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"
- <220>
 <221> 变体
 <222> (1)..(1)
 <223> /替换="D-Phe"
- <220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"
- <220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"
- <220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"
- <220>
 <221> 变体
 <222> (5)..(5)
 <223> /替换="D-Thr"
- <220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或"D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"
- <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe
- <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe
- <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu
- <220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或"D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"或"D-(N-Me)Glu"
- <220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或"D-His"或"Ala"或"D-Ala"
- <220>
 <221> 变体

[0018]

<222> (13)..(13)
 <223> /替换="D-Cys"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=" "

 <220>
 <221> 变体
 <222> (15)..(15)
 <223> /替换=" "或"D-Lys"

 <220>
 <221> 位点
 <222> (14)..(15)
 <223> /注释="该区域必须体现' Gly'、' Gly-Lys'、
 'Gly-D-Lys'、或完全不存在"

 <220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(15)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明,参见所提交的说明书"

 <400> 42
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly Lys
 1 5 10 15

 <210> 43
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成
 肽"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (1)..(1)
 <223> /替换="D-Phe"

 [0019]
 <220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或" Asp"或"D-Asp"或" Asn"
 或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或
 "D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或
 "D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"
 或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、
 D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或
 D-(4-Cl)Phe

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu

 <220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或" Asn"或"D-Asn"或"Glu"或
 "D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或
 "Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"
 或"D-(N-Me)Glu"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或

"D-His"或"Ala"或"D-Ala"

<220>
 <221> 变体
 <222> (12)..(12)
 <223> /替换="D-Pro"

<220>
 <221> 变体
 <222> (13)..(13)
 <223> /替换="D-Cys"

<220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=" "

<220>
 <221> 变体
 <222> (15)..(15)
 <223> /替换=" "或"D-Lys"

<220>
 <221> 位点
 <222> (14)..(15)
 <223> /注释="该区域必须体现' Gly'、' Gly-Lys'、' Gly-D-Lys'、或完全不存在"

<220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(15)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明,参见所提交的说明书"

<400> 43
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly Lys
 1 5 10 15

<210> 44
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0020] <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成肽"

<220>
 <221> 变体
 <222> (1)..(1)
 <223> /替换="D-Phe"

<220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或" Asp"或"D-Asp"或" Asn"
 或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或
 "D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"

<220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"

<220>
 <221> 变体
 <222> (5)..(5)
 <223> /替换="D-Thr"

<220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或" Tyr"或
 "D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"
 或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、
 D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或
 D-(4-Cl)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)

<223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu
 <220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或
 "D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或
 "Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"
 或"D-(N-Me)Glu"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或
 "D-His"或"Ala"或"D-Ala"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (12)..(12)
 <223> /替换="D-Pro"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (13)..(13)
 <223> D-Cys
 <220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=" "
 <220>
 <221> 变体
 <222> (15)..(15)
 <223> /替换=" "或"D-Lys"
 <220>
 <221> 位点
 <222> (14)..(15)
 <223> /注释="该区域必须体现' Gly'、' Gly-Lys'、
 ' Gly-D-Lys'、或完全不存在"
 <220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(15)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书"
 [0021]
 <400> 44
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Asp Arg Pro Xaa Gly Lys
 1 5 10 15
 <210> 45
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成
 肽"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (1)..(1)
 <223> /替换="D-Phe"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"
 或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或
 "D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (5)..(5)
 <223> /替换="D-Thr"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或
 "D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"
 或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"
 <220>

<221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、
 D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或
 D-(4-Cl)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu

<220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或
 "D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或
 "Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"
 或"D-(N-Me)Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或
 "D-His"或"Ala"或"D-Ala"

<220>
 <221> 变体
 <222> (12)..(12)
 <223> /替换="D-Pro"

<220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=" "

<220>
 <221> 变体
 <222> (15)..(15)
 <223> /替换=" "或"D-Lys"

<220>
 <221> 位点
 <222> (14)..(15)
 <223> /注释="该区域必须体现' Gly'、' Gly-Lys'、
 ' Gly-D-Lys'、或完全不存在"

[0022]

<220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(15)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书"

<400> 45
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly Lys
 1 5 10 15

<210> 46
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成肽"

<220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"
 或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或
 "D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"

<220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"

<220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或
 "D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"
 或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"

<220>
 <221> 经修饰的残基

<222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、
 D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或
 D-(4-Cl)Phe

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu

 <220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或
 "D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或
 "Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"
 或"D-(N-Me)Glu"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或
 "D-His"或"Ala"或"D-Ala"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (13)..(13)
 <223> /替换="D-Cys"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=" "

 <220>
 <221> 变体
 <222> (15)..(15)
 <223> /替换=" "或"D-Lys"

 <220>
 <221> 位点
 <222> (14)..(15)
 <223> /注释="该区域必须体现' Gly'、' Gly-Lys'、
 ' Gly-D-Lys'、或完全不存在"

 <220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(15)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明,参见所提交的说明书"

 <400> 46
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly Lys
 1 5 10 15

 <210> 47
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成
 肽"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"
 或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或
 "D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"

 <220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或
 "D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"
 或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)

[0023]

<223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、
 D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或
 D-(4-Cl)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu

<220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或
 "D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或
 "Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"
 或"D-(N-Me)Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或
 "D-His"或"Ala"或"D-Ala"

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (13)..(13)
 <223> D-Cys

<220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=" "

<220>
 <221> 变体
 <222> (15)..(15)
 <223> /替换=" "或"D-Lys"

<220>
 <221> 位点
 <222> (14)..(15)
 <223> /注释="该区域必须体现' Gly'、' Gly-Lys'、
 ' Gly-D-Lys'、或完全不存在"

<220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(15)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

[0024]

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书"

<400> 47
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Xaa Gly Lys
 1 5 10 15

<210> 48
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成
 肽"

<220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"
 或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或
 "D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"

<220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"

<220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或
 "D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"
 或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、
 D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或
 D-(4-Cl)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu

<220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或
 "D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或
 "Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"
 或"D-(N-Me)Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或
 "D-His"或"Ala"或"D-Ala"

<220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=" "

<220>
 <221> 变体
 <222> (15)..(15)
 <223> /替换=" "或"D-Lys"

<220>
 <221> 位点
 <222> (14)..(15)
 <223> /注释="该区域必须体现' Gly'、' Gly-Lys'、
 ' Gly-D-Lys'、或完全不存在"

<220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(15)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

[0025]

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书"

<400> 48
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly Lys
 1 5 10 15

<210> 49
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成
 肽"

<220>
 <221> 变体
 <222> (1)..(1)
 <223> /替换="D-Phe"

<220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换="Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"
 或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或
 "D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"

<220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"

<220>
 <221> 变体
 <222> (5)..(5)
 <223> /替换="D-Thr"

<220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或
 "D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"
 或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、
 D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或
 D-(4-Cl)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu

<220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或
 "D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Cln"或"D-Gln"或
 "Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"
 或"D-(N-Me)Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或
 "D-His"或"Ala"或"D-Ala"

<220>
 <221> 变体
 <222> (12)..(12)
 <223> /替换="D-Pro"

<220>
 <221> 变体
 <222> (13)..(13)
 <223> /替换="D-Cys"

<220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=" "

<220>
 <221> 变体
 <222> (15)..(15)
 <223> /替换=" "或"D-Lys"

[0026] <220>
 <221> 位点
 <222> (14)..(15)
 <223> /注释="该区域必须体现' Gly'、' Gly-Lys'、
 ' Gly-D-Lys'、或完全不存在"

<220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(15)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书"

<400> 49
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly Lys
 1 5 10 15

<210> 50
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述：合成
 肽"

<220>
 <221> 变体
 <222> (1)..(1)
 <223> /替换="D-Phe"

<220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"
 或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或
 "D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"

<220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"

<220>
 <221> 变体
 <222> (5)..(5)

[0027]

- <223> /替换="D-Thr"
- <220>
- <221> 变体
- <222> (6)..(6)
- <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或
"D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"
或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"
- <220>
- <221> 经修饰的残基
- <222> (7)..(7)
- <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe
- <220>
- <221> 经修饰的残基
- <222> (8)..(8)
- <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、
D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或
D-(4-Cl)Phe
- <220>
- <221> 经修饰的残基
- <222> (9)..(9)
- <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu
- <220>
- <221> 变体
- <222> (10)..(10)
- <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或
"D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或
"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"
或"D-(N-Me)Glu"
- <220>
- <221> 变体
- <222> (11)..(11)
- <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或
"D-His"或"Ala"或"D-Ala"
- <220>
- <221> 变体
- <222> (12)..(12)
- <223> /替换="D-Pro"
- <220>
- <221> 变体
- <222> (13)..(13)
- <223> /替换="D-Cys"
- <220>
- <221> 变体
- <222> (14)..(14)
- <223> /替换=" "
- <220>
- <221> 变体
- <222> (15)..(15)
- <223> /替换=" "或"D-Lys"
- <220>
- <221> 位点
- <222> (14)..(15)
- <223> /注释="该区域必须体现' Gly'、' Gly-Lys'、
' Gly-D-Lys'、或完全不存在"
- <220>
- <221> 位点
- <222> (1)..(15)
- <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"
- <220>
- <221> 来源
- <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书"
- <400> 50
Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly Lys
1 5 10 15
- <210> 51
- <211> 13
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <221> 来源
- <223> /注释="人工序列的描述：合成
肽"
- <220>
- <221> 变体
- <222> (1)..(1)
- <223> /替换="D-Phe"
- <220>
- <221> 变体
- <222> (2)..(2)
- <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"
- <220>

<221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"

<220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"

<220>
 <221> 变体
 <222> (5)..(5)
 <223> /替换="D-Thr"

<220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或"D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu

<220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或"D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"或"D-(N-Me)Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或"D-His"或"Ala"或"D-Ala"

[0028]

<220>
 <221> 变体
 <222> (12)..(12)
 <223> /替换="D-Pro"

<220>
 <221> 变体
 <222> (13)..(13)
 <223> /替换="D-Cys"

<220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(13)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书"

<400> 51
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys
 1 5 10

<210> 52
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成版"

<220>
 <221> 变体
 <222> (1)..(1)
 <223> /替换="D-Phe"

<220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)

<223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"
 或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或
 "D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (5)..(5)
 <223> /替换="D-Thr"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或
 "D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"
 或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala, D-(N-Me)Ala, (N-Me)Phe, 或D-(N-Me)Phe
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip, D-Bip, (4-CF3)Phe, D-(4-CF3)Phe, (3,4-二Cl)Phe,
 D-(3,4-二Cl)Phe, (3-F)Phe, D-(3-F)Phe, (4-Cl)Phe, 或
 D-(4-Cl)Phe
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala, D-(N-Me)Ala, (N-Me)Glu, 或D-(N-Me)Glu
 <220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或
 "D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或
 "Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"
 或"D-(N-Me)Glu"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或
 "D-His"或"Ala"或"D-Ala"
 [0029] <220>
 <221> 变体
 <222> (12)..(12)
 <223> /替换="D-Pro"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (13)..(13)
 <223> /替换="D-Cys"
 <220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(14)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书"
 <400> 52
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly
 1 5 10
 <210> 53
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成
 肽"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (1)..(1)
 <223> /替换="D-Phe"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"
 <220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"
 或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或

"D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"

<220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换="Ser"

<220>
 <221> 变体
 <222> (5)..(5)
 <223> /替换="D-Thr"

<220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或
 "D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"
 或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、
 D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或
 D-(4-Cl)Phe

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu

<220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或
 "D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或
 "Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"
 或"D-(N-Me)Glu"

<220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或
 "D-His"或"Ala"或"D-Ala"

[0030]
 <220>
 <221> 变体
 <222> (12)..(12)
 <223> /替换="D-Pro"

<220>
 <221> 变体
 <222> (13)..(13)
 <223> /替换="D-Cys"

<220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=" "

<220>
 <221> 变体
 <222> (15)..(15)
 <223> /替换=" "或"D-Lys"

<220>
 <221> 位点
 <222> (14)..(15)
 <223> /注释="该区域必须体现' Gly'、' Gly-Lys'、
 ' Gly-D-Lys'、或完全不存在"

<220>
 <221> 位点
 <222> (1)..(15)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明,参见所提交的说明书"

<400> 53
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly Lys
 1 5 10 15

<210> 54
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述:合成
 肽"

<220>

[0031]

- <221> 变体
- <222> (1)..(1)
- <223> /替换="D-Phe"

- <220>
- <221> 变体
- <222> (2)..(2)
- <223> /替换="D-Val"或"Glu"或"D-Glu"

- <220>
- <221> 变体
- <222> (3)..(3)
- <223> /替换="D-Ser"或"Asp"或"D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"Hse"或"D-Hse"

- <220>
- <221> 变体
- <222> (4)..(4)
- <223> /替换="D-Thr"或"Ser"或"D-Ser"

- <220>
- <221> 变体
- <222> (5)..(5)
- <223> /替换="D-Thr"

- <220>
- <221> 变体
- <222> (6)..(6)
- <223> /替换="Bip"或"D-Bip"或"D-Ser"或"Tyr"或"D-Tyr"或"(4-CF3)Phe"或"D-(4-CF3)Phe"或"Ala"或"D-Ala"或"Phe"或"D-Phe"或"Val"或"D-Val"

- <220>
- <221> 经修饰的残基
- <222> (7)..(7)
- <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe

- <220>
- <221> 经修饰的残基
- <222> (8)..(8)
- <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe

- <220>
- <221> 经修饰的残基
- <222> (9)..(9)
- <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu

- <220>
- <221> 变体
- <222> (10)..(10)
- <223> /替换="D-Asp"或"Asn"或"D-Asn"或"Glu"或"D-Glu"或"Lys"或"D-Lys"或"Gln"或"D-Gln"或"Pro"或"D-Pro"或"Ala"或"D-Ala"或"(N-Me)Glu"或"D-(N-Me)Glu"

- <220>
- <221> 变体
- <222> (11)..(11)
- <223> /替换="D-Arg"或"Ser"或"D-Ser"或"His"或"D-His"或"Ala"或"D-Ala"

- <220>
- <221> 变体
- <222> (12)..(12)
- <223> /替换="D-Pro"

- <220>
- <221> 变体
- <222> (13)..(13)
- <223> /替换="D-Cys"

- <220>
- <221> 变体
- <222> (14)..(14)
- <223> /替换=" "

- <220>
- <221> 变体
- <222> (15)..(15)
- <223> /替换=" "或"D-Lys"

- <220>
- <221> 位点
- <222> (14)..(15)
- <223> /注释="该区域必须体现' Gly'、' Gly-Lys'、' Gly-D-Lys'、或完全不存在"

- <220>
- <221> 位点
- <222> (1)..(15)
- <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

- <220>
- <221> 来源
- <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书"

- <400> 54
- Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly Lys
- 1 5 10 15

<210> 55
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释=“人工序列的描述: 合成肽”

 <220>
 <221> 变体
 <222> (1)..(1)
 <223> /替换=“D-Phe”

 <220>
 <221> 变体
 <222> (2)..(2)
 <223> /替换=“D-Val”或“Glu”或“D-Glu”

 <220>
 <221> 变体
 <222> (3)..(3)
 <223> /替换=“D-Ser”或“Asp”或“D-Asp”或“Asn”或“D-Asn”或“Pro”或“D-Pro”或“Ala”或“D-Ala”或“Hse”或“D-Hse”

 <220>
 <221> 变体
 <222> (4)..(4)
 <223> /替换=“D-Thr”或“Ser”或“D-Ser”

 <220>
 <221> 变体
 <222> (5)..(5)
 <223> /替换=“D-Thr”

 <220>
 <221> 变体
 <222> (6)..(6)
 <223> /替换=“Bip”或“D-Bip”或“D-Ser”或“Tyr”或“D-Tyr”或“(4-CF3)Phe”或“D-(4-CF3)Phe”或“Ala”或“D-Ala”或“Phe”或“D-Phe”或“Val”或“D-Val”

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Phe、或D-(N-Me)Phe

 [0032] <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip、D-Bip、(4-CF3)Phe、D-(4-CF3)Phe、(3,4-二Cl)Phe、D-(3,4-二Cl)Phe、(3-F)Phe、D-(3-F)Phe、(4-Cl)Phe、或D-(4-Cl)Phe

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)Ala、D-(N-Me)Ala、(N-Me)Glu、或D-(N-Me)Glu

 <220>
 <221> 变体
 <222> (10)..(10)
 <223> /替换=“D-Asp”或“Asn”或“D-Asn”或“Glu”或“D-Glu”或“Lys”或“D-Lys”或“Gln”或“D-Gln”或“Pro”或“D-Pro”或“Ala”或“D-Ala”或“(N-Me)Glu”或“D-(N-Me)Glu”

 <220>
 <221> 变体
 <222> (11)..(11)
 <223> /替换=“D-Arg”或“Ser”或“D-Ser”或“His”或“D-His”或“Ala”或“D-Ala”

 <220>
 <221> 变体
 <222> (12)..(12)
 <223> /替换=“D-Pro”

 <220>
 <221> 变体
 <222> (13)..(13)
 <223> /替换=“D-Cys”

 <220>
 <221> 变体
 <222> (14)..(14)
 <223> /替换=“ ”

 <220>
 <221> 变体
 <222> (15)..(15)
 <223> /替换=“ ”或“D-Lys”

 <220>
 <221> 位点
 <222> (14)..(15)
 <223> /注释=“该区域必须体现‘Gly’、‘Gly-Lys’、‘Gly-D-Lys’、或完全不存在”

 <220>

<221> 位点
 <222> (1)..(15)
 <223> /注释="序列中给出的变体残基对变体位置注释中的残基没有偏好"

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书"

<400> 55
 Phe Val Ser Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asp Arg Pro Cys Gly Lys
 1 5 10 15

<210> 56
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)E

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书"

<400> 56
 Phe Val Asp Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asn Ser Pro Cys Gly
 1 5 10

[0033]

<210> 57
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (3)..(3)
 <223> D(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (4)..(4)
 <223> T(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (5)..(5)
 <223> T(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> S(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)E(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (11)..(11)
 <223> S(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基

<222> (13)..(13)
 <223> C(Trt)- NH树脂

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

 <400> 57
 Phe Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Pro Xaa Gly
 1 5 10

 <210> 58
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (3)..(3)
 <223> D(tBu)

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (4)..(4)
 <223> T(tBu)

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (5)..(5)
 <223> T(tBu)

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (6)..(6)
 <223> S(tBu)

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)F

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)E(tBu)

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (11)..(11)
 <223> S(tBu)

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (13)..(13)
 <223> C(Trt)树脂

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

 <400> 58
 Phe Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Pro Xaa Gly
 1 5 10

 <210> 59
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)F

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)E

[0034]

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 59
 Phe Val Asp Thr Thr Ser Xaa Xaa Xaa Asn Ser Pro Cys Gly
 1 5 10

<210> 60
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (p-Cl)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 60
 Phe Val Pro Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro Cys
 1 5 10

<210> 61
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0035]

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (4)..(4)
 <223> T(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (5)..(5)
 <223> T(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (p-Cl)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (13)..(13)
 <223> C-(Trt)NH树脂

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 61
 Phe Val Pro Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro Xaa
 1 5 10

<210> 62
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (4)..(4)
 <223> T(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (5)..(5)
 <223> T(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (p-Cl)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (13)..(13)
 <223> C-(Trt)NH-树脂

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书”

<400> 62
 Phe Val Pro Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro Xaa
 1 5 10

<210> 63
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

[0036]

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> (p-Cl)F

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明，参见所提交的说明书”

<400> 63
 Phe Val Pro Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Pro Ala Pro Cys
 1 5 10

<210> 64
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (10)..(10)
 <223> (N-Me)E

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 64
 Phe Val Asn Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Pro Cys
 1 5 10

<210> 65
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (4)..(4)
 <223> T(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (5)..(5)
 <223> T(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A

[0037] <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (10)..(10)
 <223> (N-Me)E(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (13)..(13)
 <223> C(Trt)N(Et)树脂

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”

<400> 65
 Phe Val Asn Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Pro Xaa
 1 5 10

<210> 66
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述: 合成肽”

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (4)..(4)
 <223> T(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (5)..(5)
 <223> T(tBu)

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip

<220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)

<223> (N-Me)A
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (10)..(10)
 <223> (N-Me)E(tBu)
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (13)..(13)
 <223> C(Trt)N(Et)-树脂
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释=“针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”
 <400> 66
 Phe Val Asn Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Pro Xaa
 1 5 10
 <210> 67
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释=“人工序列的描述: 合成肽”
 [0038]
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (7)..(7)
 <223> (N-Me)A
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (8)..(8)
 <223> Bip
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (9)..(9)
 <223> (N-Me)A
 <220>
 <221> 经修饰的残基
 <222> (10)..(10)
 <223> (N-Me)E
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释=“针对取代和优选实施例的详细说明, 参见所提交的说明书”
 <400> 67
 Phe Val Asn Thr Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Pro Cys
 1 5 10