



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102203117 A

(43) 申请公布日 2011. 09. 28

(21) 申请号 200980143453. 7

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

(22) 申请日 2009. 11. 04

11256

代理人 陈文平 徐志明

(30) 优先权数据

61/198, 292 2008. 11. 04 US

(51) Int. Cl.

G07K 7/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 04. 29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/005974 2009. 11. 04

(87) PCT申请的公布数据

W02010/053545 EN 2010. 05. 14

(71) 申请人 安科治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 J·简茨 A·库利奥普洛斯

T·J·麦克默里

权利要求书 33 页 说明书 93 页 附图 2 页

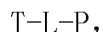
(54) 发明名称

APJ 受体化合物

(57) 摘要

总体上,本发明涉及多种化合物,这些化合物是 G 蛋白偶联受体 *apelin*(也称为 APJ 受体)的别构调节剂类(例如,负和正别构调节剂类、别构促效剂类、以及促别构调节剂类)。这些 APJ 受体化合物是从该 APJ 受体的多个细胞内的环以及结构域衍生的。本发明还涉及在治疗与 APJ 受体调节相关的疾病和病症,例如心脏病(例如,高血压和心衰竭,例如充血性心力衰竭)、癌、糖尿病、干细胞细胞运输、流体稳态、细胞增殖、免疫功能、肥胖症、转移性疾病、以及 HIV 感染中这些 APJ 受体化合物以及包括这些 APJ 受体化合物的药物组合物的用途。

1. 一种由式 I 表示的化合物：



或其药学上可接受的盐类,其中：

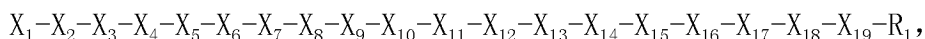
P 是一个肽,该肽包括该 APJ 受体的一个细胞内 i1、i2、i3 环或一个细胞内 i4 结构域的至少三个连续的氨基酸残基；

L 是一个连接部分,该连接部分由 C(0) 来表示并且在一个 N 末端的氨基酸残基的 N 末端氮处键连到 P 上；

并且 T 是一个亲脂性的绳链部分,该亲脂性的绳链部分键连到 L 上,其中 P 的 C 末端氨基酸残基是任选地功能化的。

2. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 P 包括至少六个连续的氨基酸残基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 P 是从 i1 环衍生的并且由以下结构式或其药学上可接受的盐来表示,



其中：

X_1 是不存在或一个苏氨酸或丙氨酸残基；

X_2 是不存在或一个缬氨酸或丙氨酸残基；

X_3 是不存在或一个苯丙氨酸或丙氨酸残基；

X_4 是不存在或一个精氨酸、色氨酸、缬氨酸或丙氨酸残基；

X_5 是不存在或一个丝氨酸或丙氨酸残基；

X_6 是不存在或一个丝氨酸、谷氨酸或丙氨酸残基；

X_7 是不存在或一个精氨酸或丙氨酸残基；

X_8 是不存在或一个谷氨酸、丙氨酸或脯氨酸残基；

X_9 是不存在或一个赖氨酸、丙氨酸、脯氨酸、谷氨酸、D-2,3-二氨基丙酸或 D-鸟氨酸；

X_{10} 是不存在或一个精氨酸、丙氨酸或赖氨酸残基；

X_{11} 是不存在或一个精氨酸或丙氨酸残基；

X_{12} 是不存在或一个丝氨酸、天冬氨酸、丙氨酸或精氨酸残基；

X_{13} 是不存在或一个丙氨酸或丝氨酸残基；

X_{14} 是不存在或一个天冬氨酸或丙氨酸残基；

X_{15} 是不存在或一个异亮氨酸、丙氨酸或天冬氨酸残基；

X_{16} 是不存在或一个苯丙氨酸、缬氨酸、丙氨酸或异亮氨酸残基；

X_{17} 是不存在或一个异亮氨酸、丙氨酸或苯丙氨酸残基；

X_{18} 是不存在或一个丙氨酸或异亮氨酸残基；

X_{19} 是不存在或一个丝氨酸残基；

其条件是存在 X_1-X_{19} 中至少五个；

R_1 是 OR_2 或 $N(R_2)_2$ ；

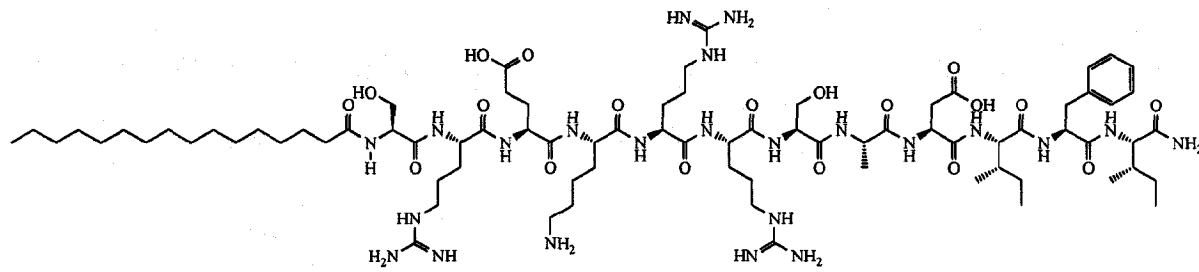
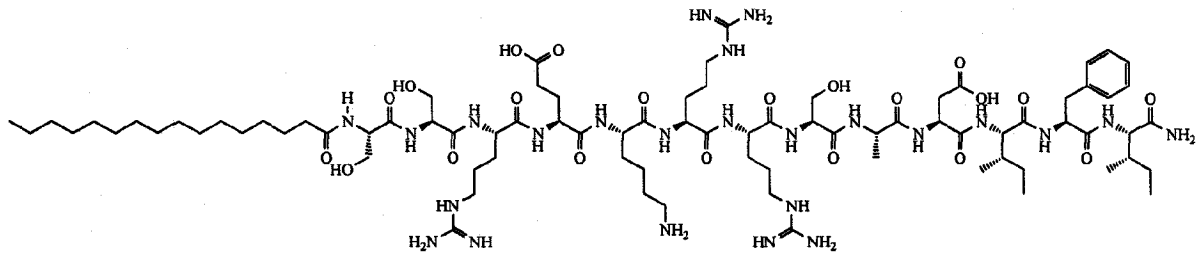
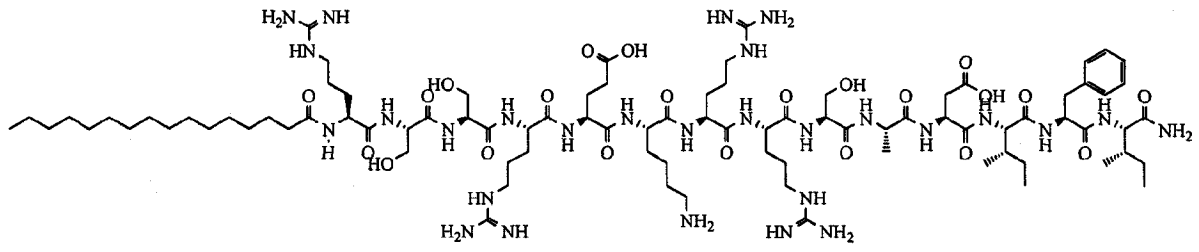
每个 R_2 独立地是氢或 (C_1-C_{10}) 烷基；并且

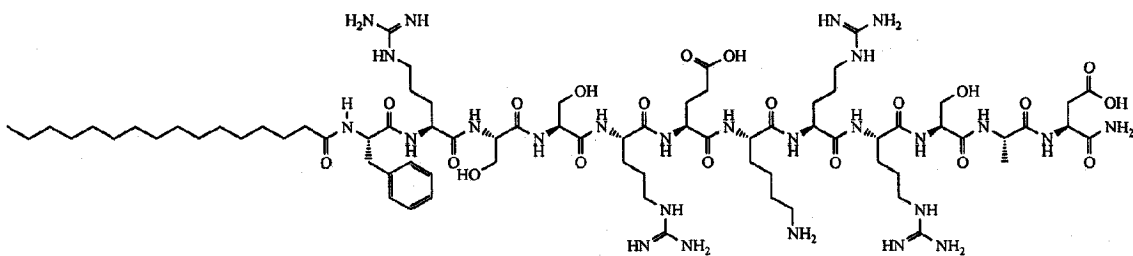
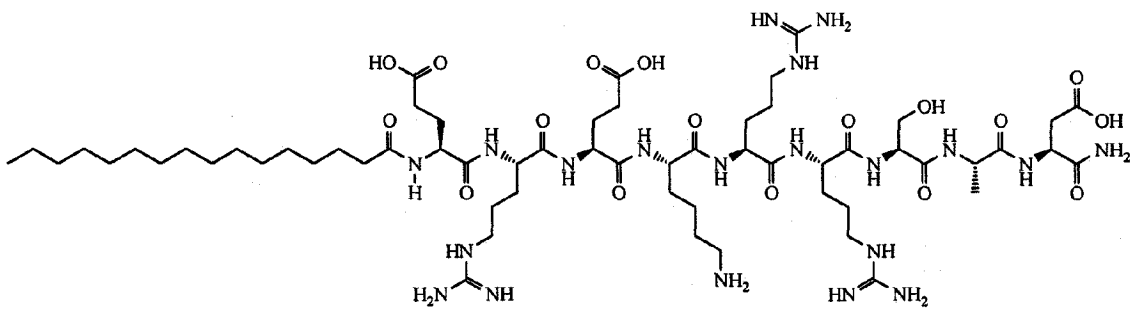
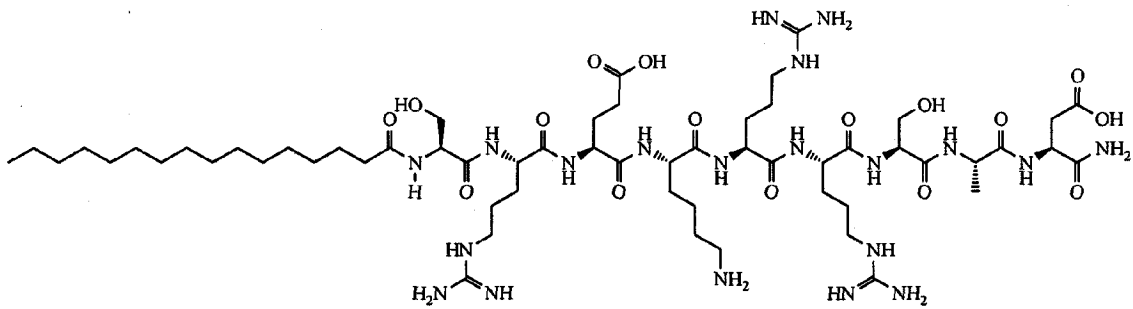
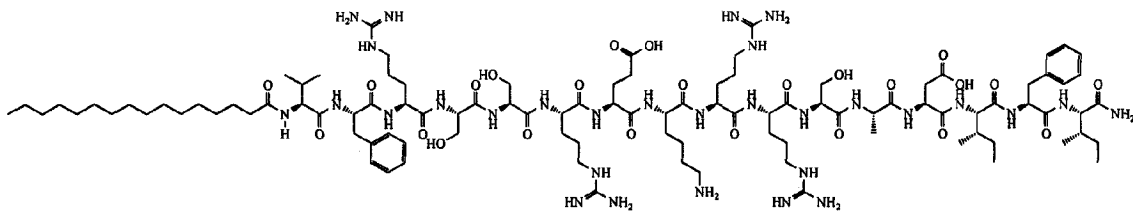
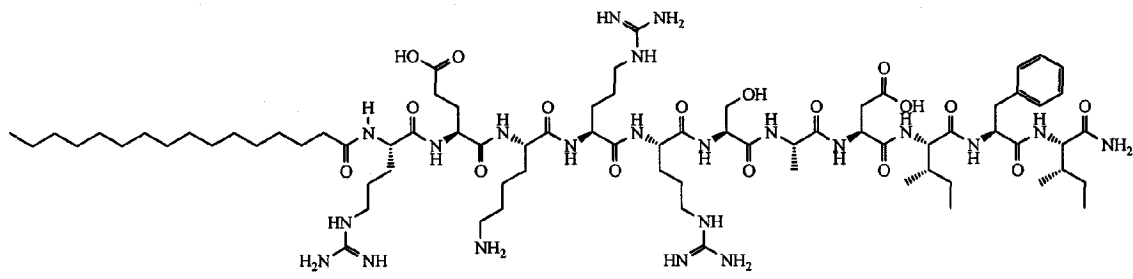
0 至 5 个氨基酸残基以 D 构型存在。

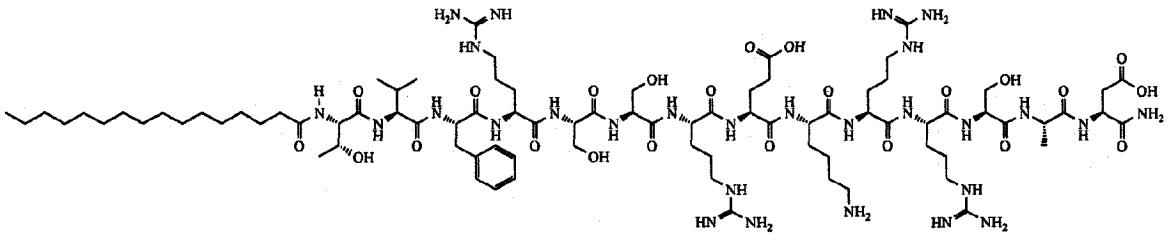
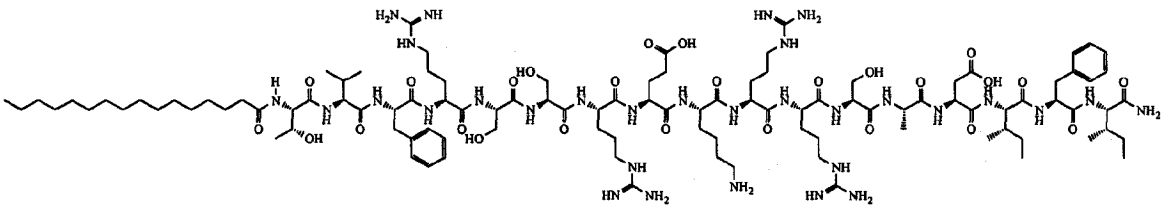
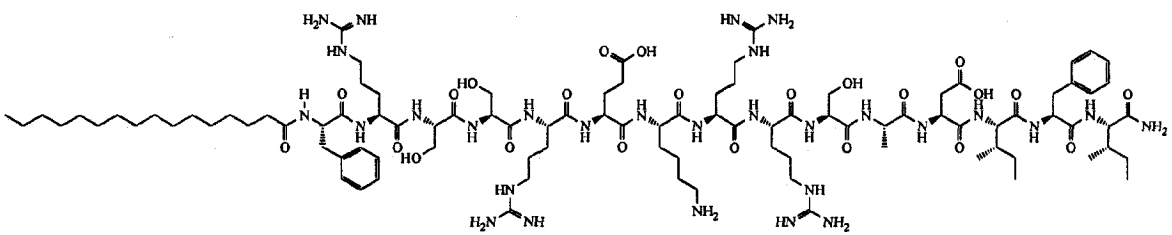
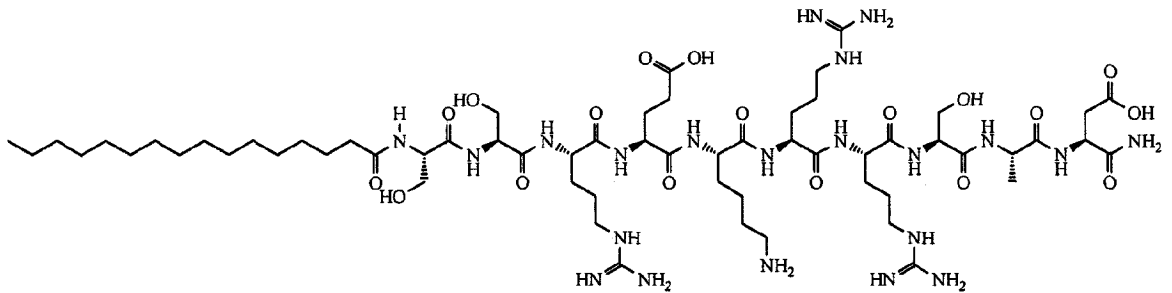
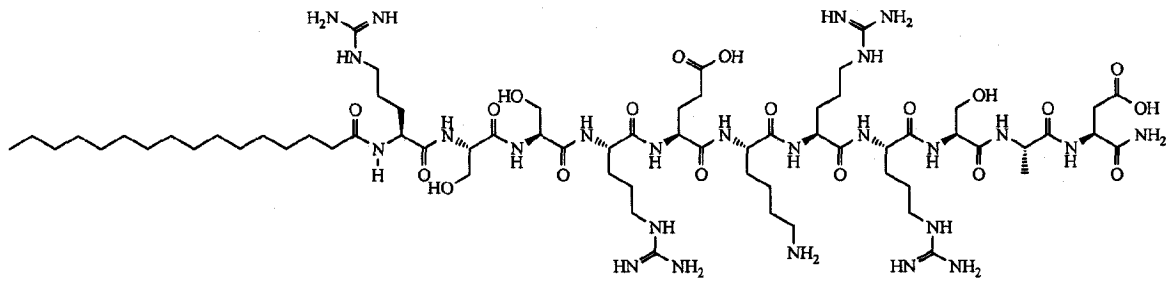
4. 如权利要求 3 所述的化合物,其中存在 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 和 X_{14} 中至少四个。

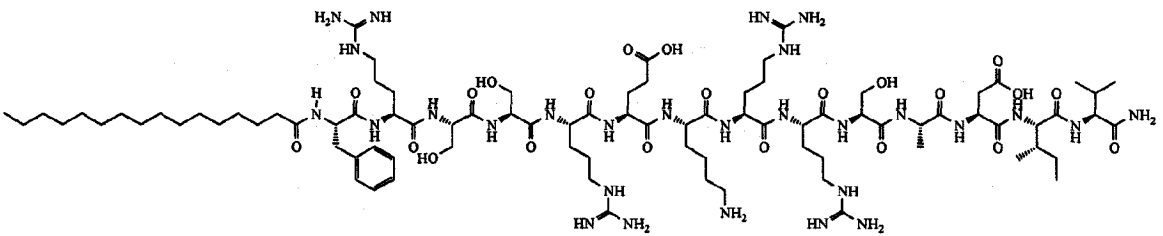
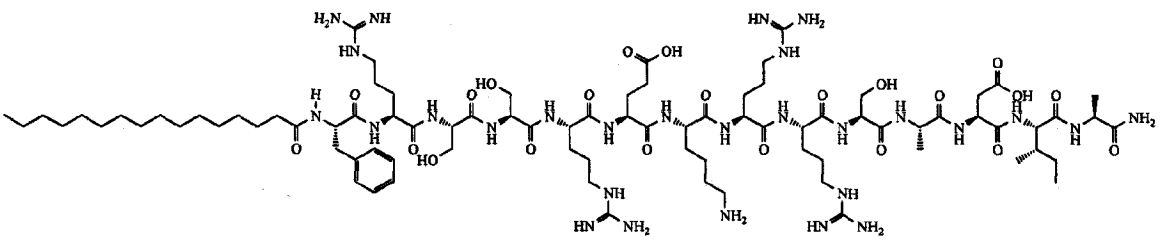
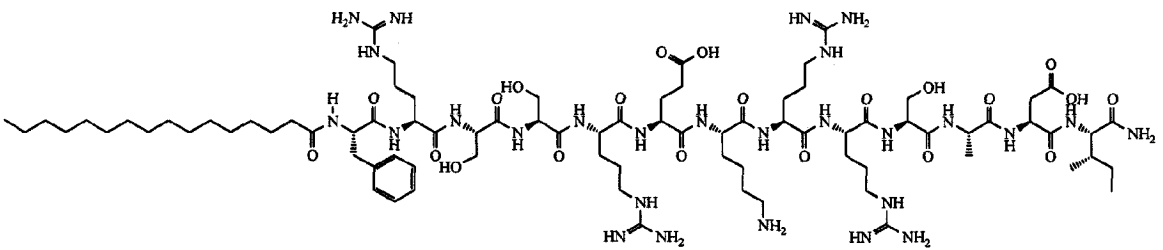
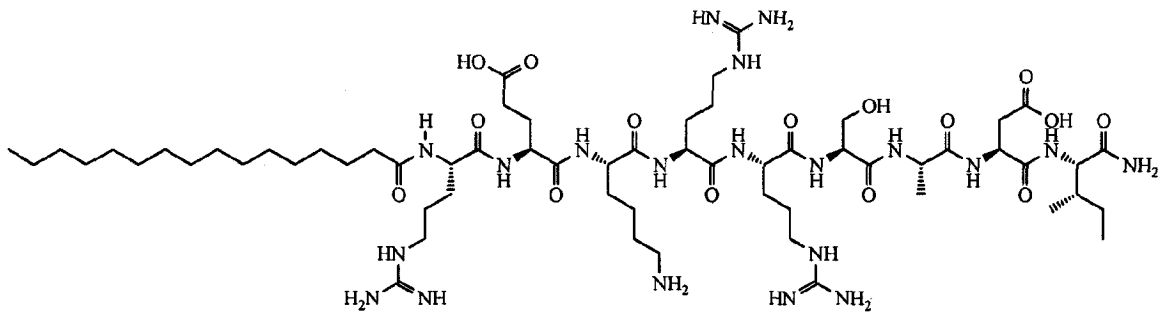
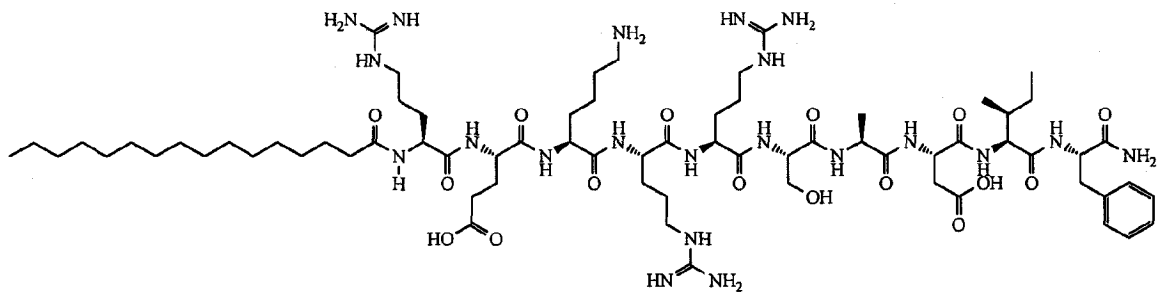
5. 如权利要求 4 所述的化合物,其中

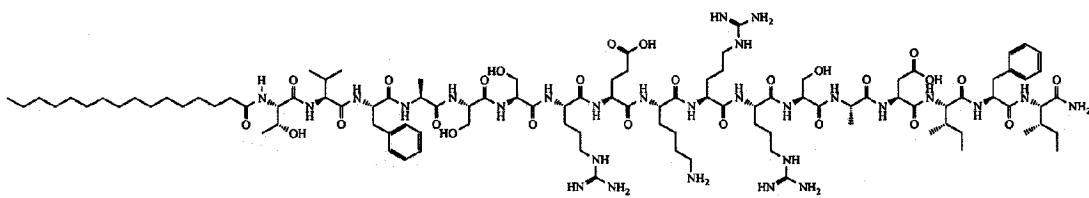
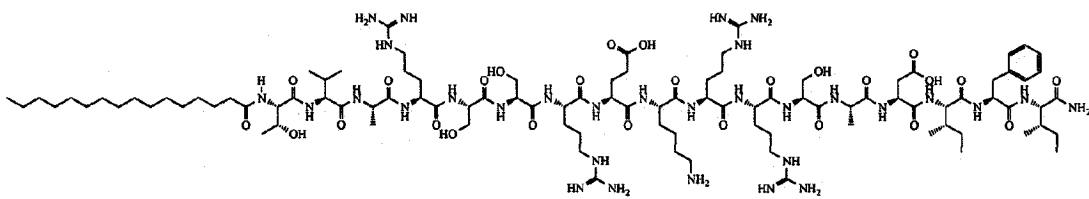
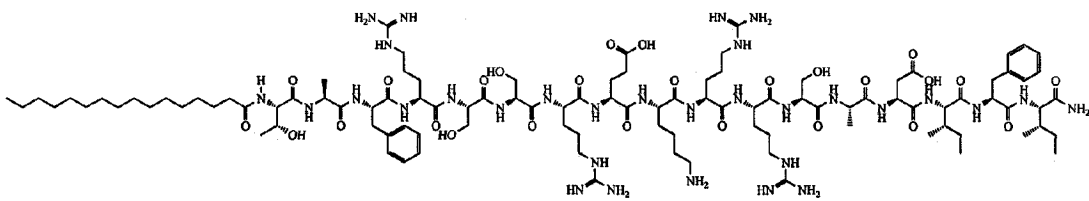
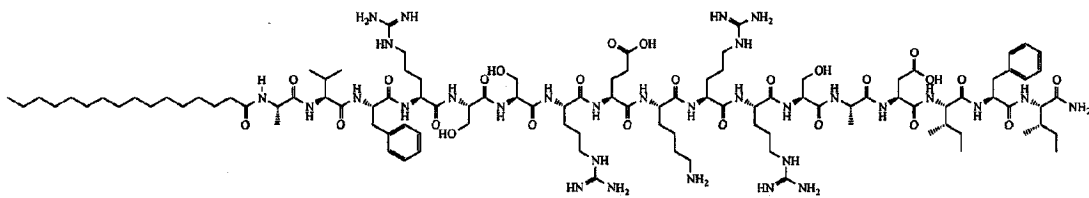
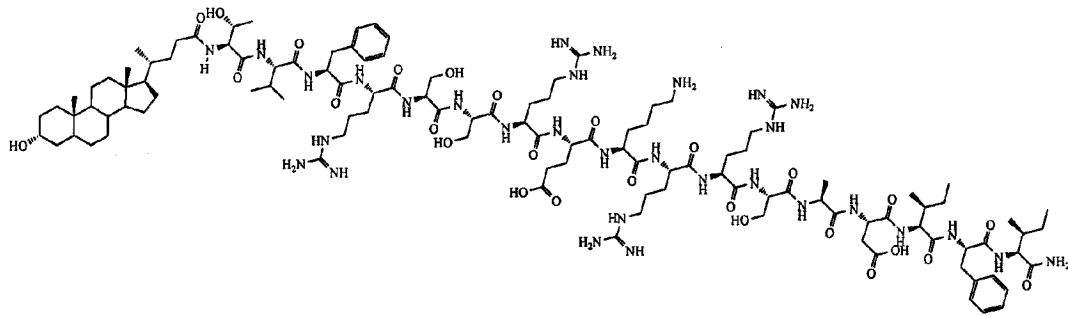
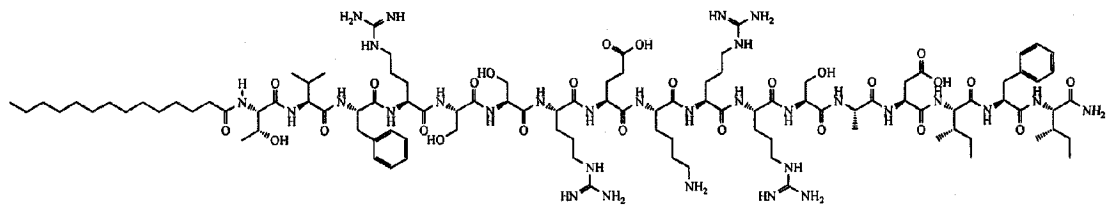
- X_7 是一个精氨酸或丙氨酸；
- X_8 是一个谷氨酸、丙氨酸或脯氨酸；
- X_9 是一个赖氨酸、丙氨酸、脯氨酸、谷氨酸、D-2,3-二氨基丙酸或 D-鸟氨酸；并且
- X_{10} 是一个精氨酸、丙氨酸或赖氨酸。
6. 如权利要求 5 所述的化合物,其中 X_7 、 X_8 、 X_9 、或 X_{10} 中至少一个是丙氨酸。
7. 如权利要求 4 所述的化合物,其中：
- X_{11} 是一个精氨酸或丙氨酸；
- X_{12} 是一个丝氨酸、天冬氨酸、丙氨酸或精氨酸；
- X_{13} 是一个丙氨酸或丝氨酸；并且
- X_{14} 是一个天冬氨酸或丙氨酸。
8. 如权利要求 7 所述的化合物,其中 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 或 X_{14} 中至少一个是丙氨酸。
9. 如权利要求 4 所述的化合物,其中
- X_7 是一个精氨酸或丙氨酸；
- X_8 是一个谷氨酸、丙氨酸或脯氨酸；
- X_9 是一个赖氨酸、丙氨酸、脯氨酸、谷氨酸、D-2,3-二氨基丙酸或 D-鸟氨酸；
- X_{10} 是一个精氨酸、丙氨酸或赖氨酸；
- X_{11} 是一个精氨酸或丙氨酸；
- X_{12} 是一个丝氨酸、天冬氨酸、丙氨酸或精氨酸；
- X_{13} 是一个丙氨酸或丝氨酸；并且
- X_{14} 是一个天冬氨酸或丙氨酸。
10. 如权利要求 9 所述的化合物,其中 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 或 X_{14} 中至少一个是丙氨酸。
11. 如权利要求 9 所述的化合物,其中：
- X_7 是一个精氨酸；
- X_8 是一个谷氨酸；
- X_9 是一个赖氨酸；并且
- X_{10} 是一个精氨酸。
12. 如权利要求 9 所述的化合物,其中
- X_{11} 是一个精氨酸；
- X_{12} 是一个丝氨酸；
- X_{13} 是一个丙氨酸；并且
- X_{14} 是一个天冬氨酸。
13. 如权利要求 3 所述的化合物,该化合物选自：

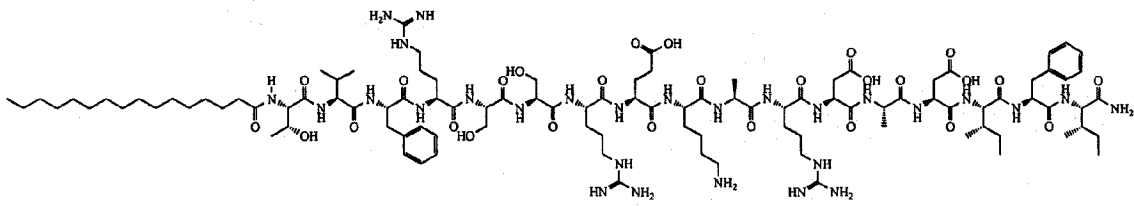
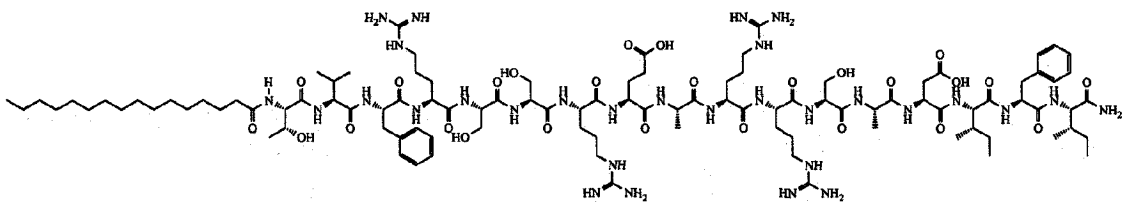
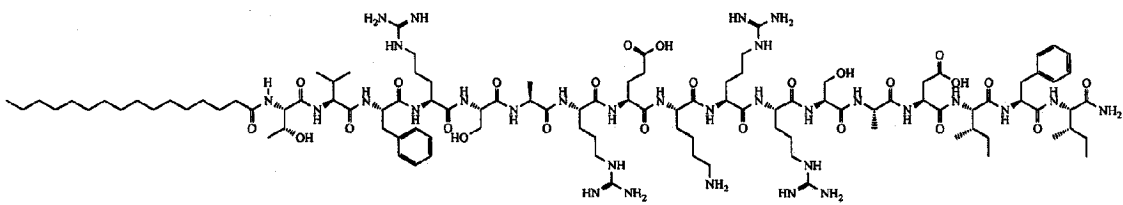
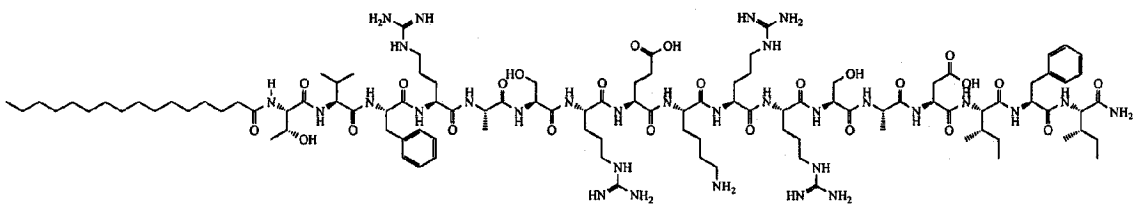
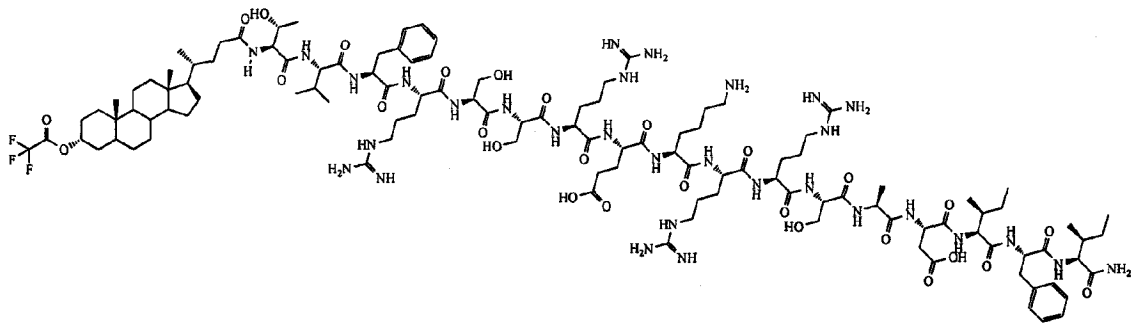
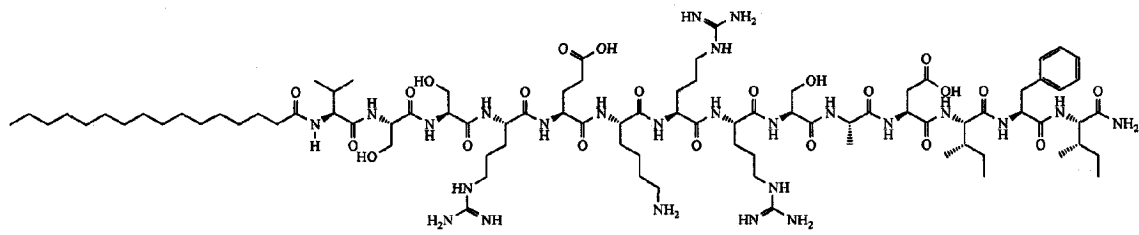


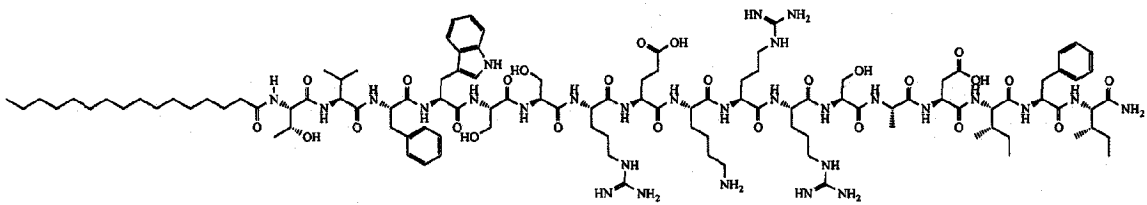
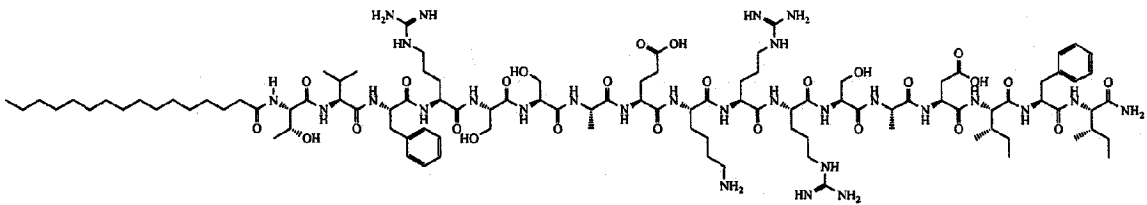
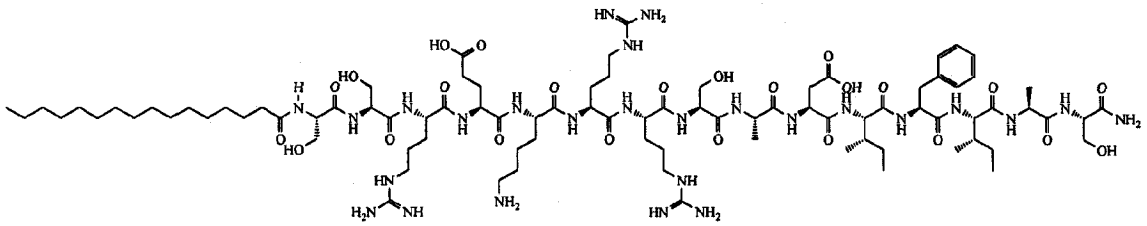
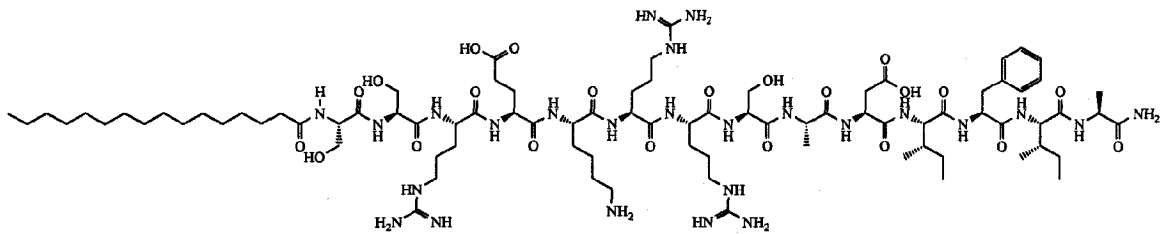
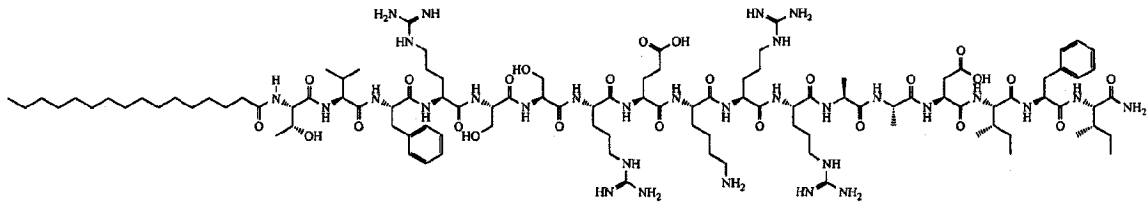
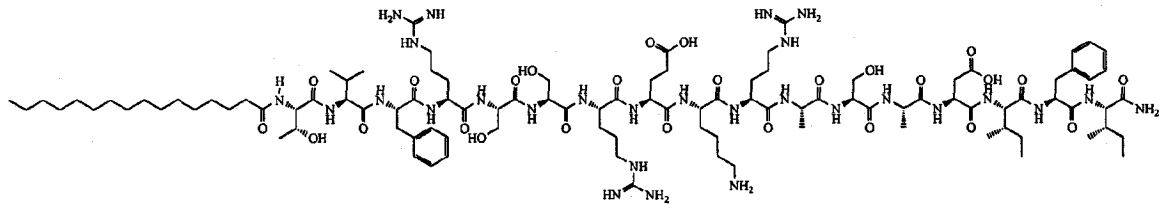


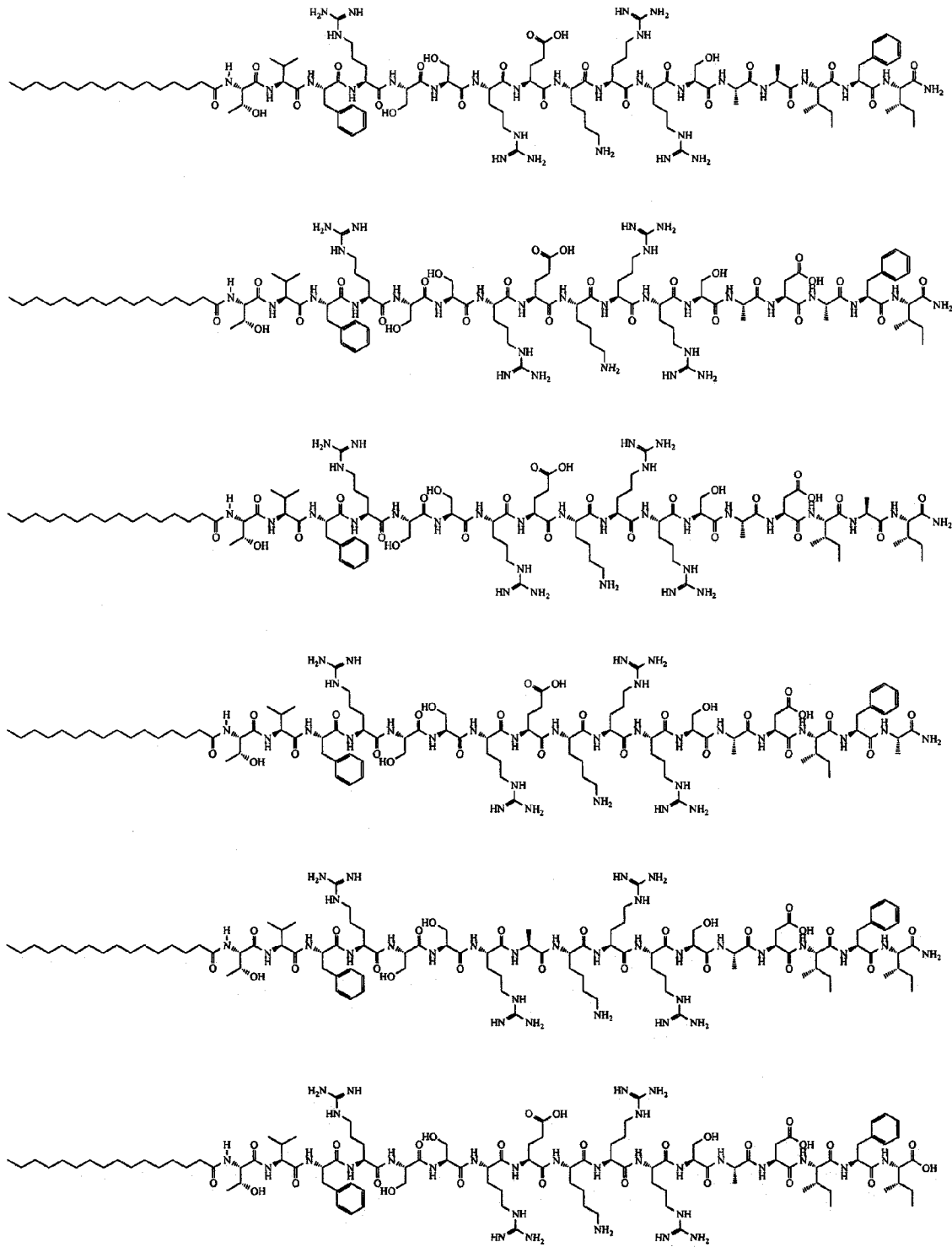


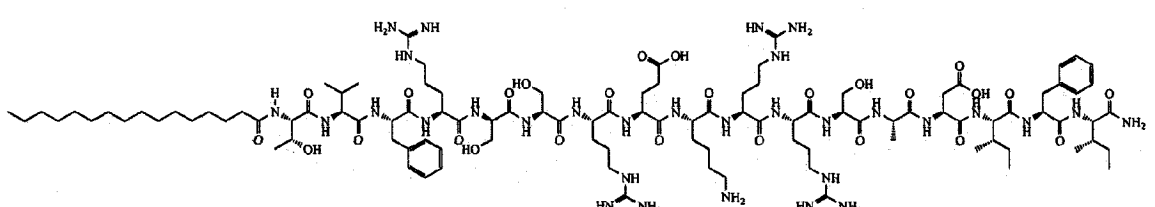
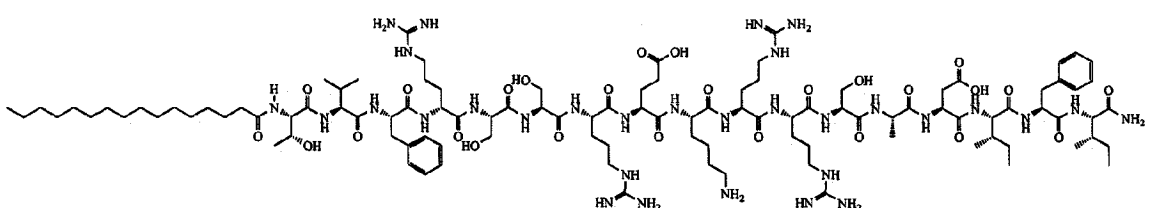
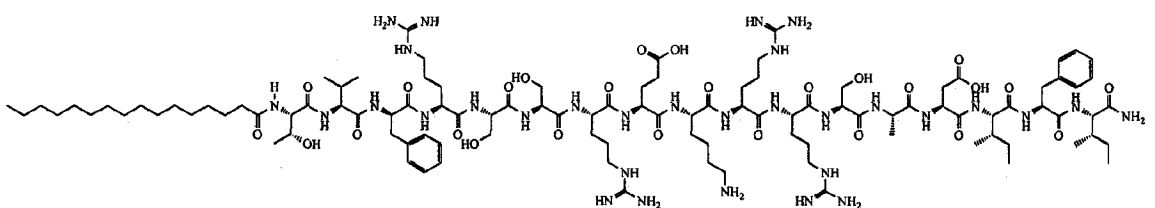
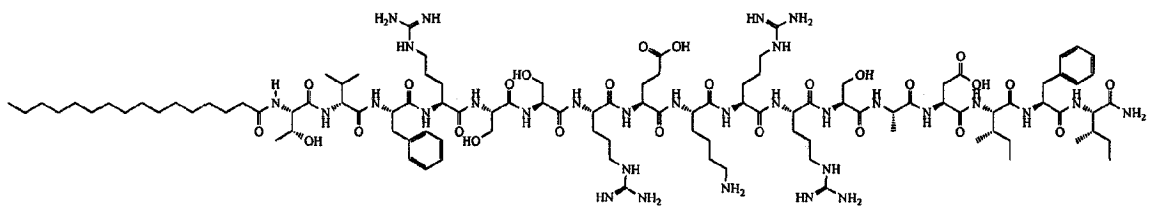
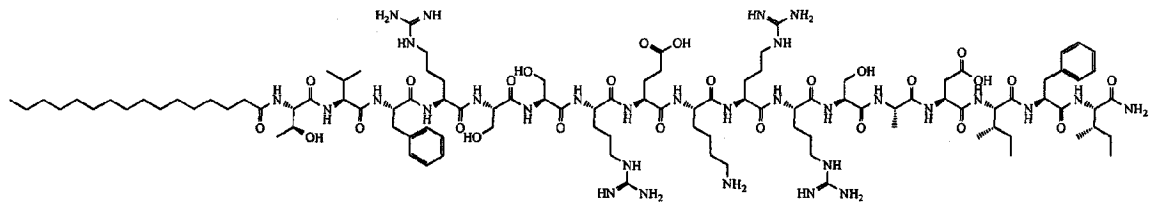
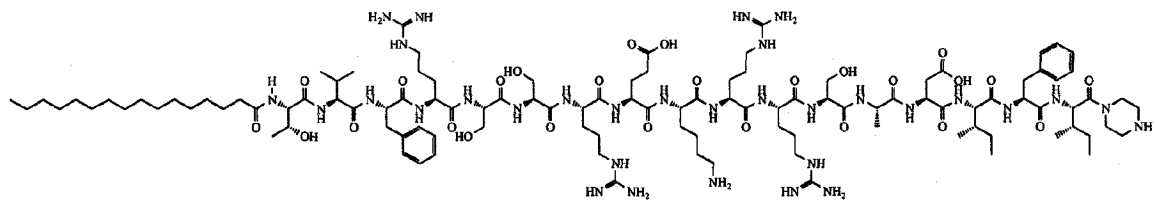


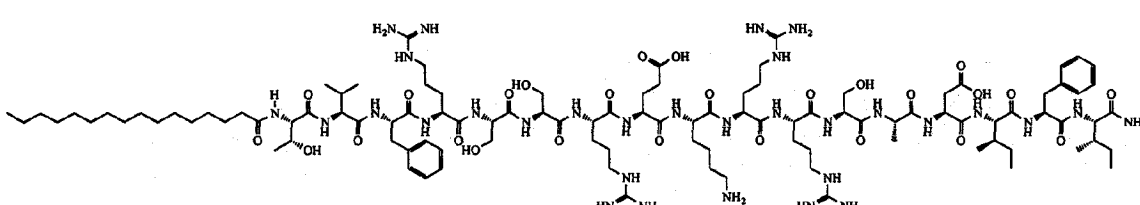
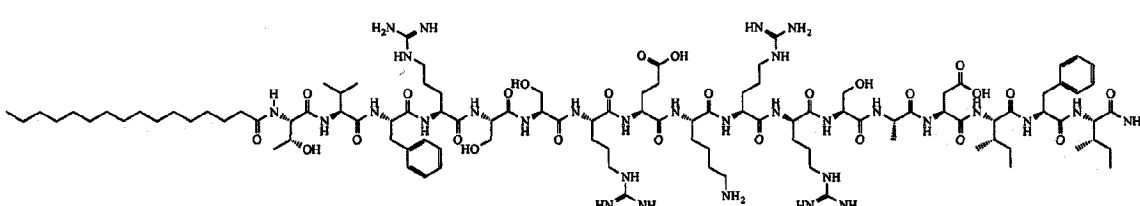
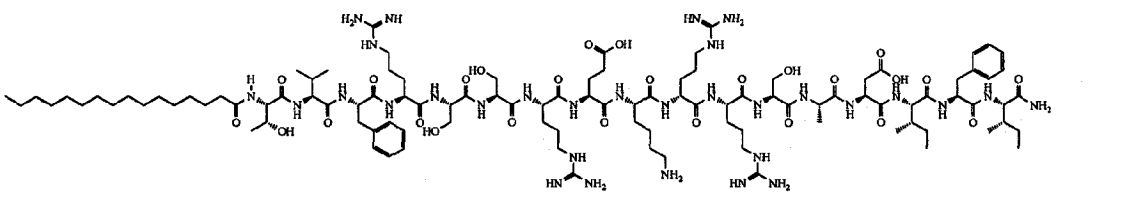
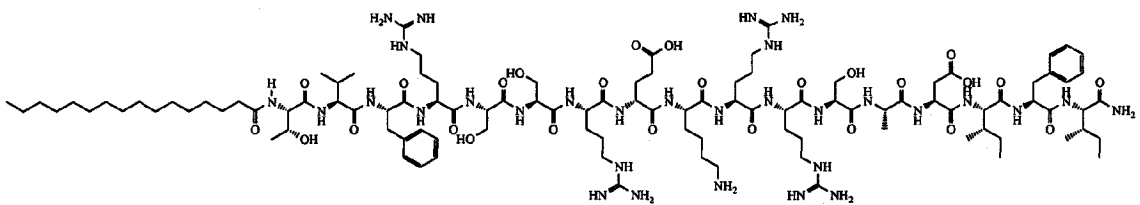
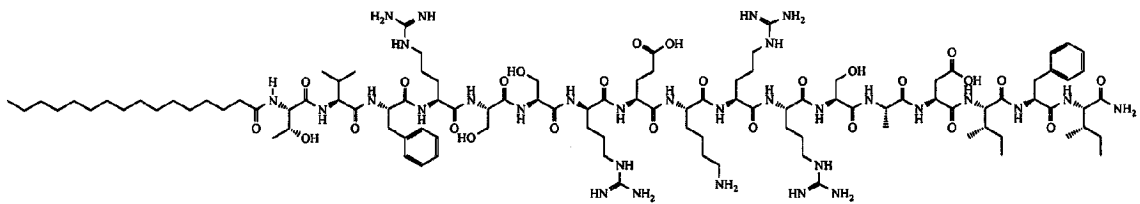
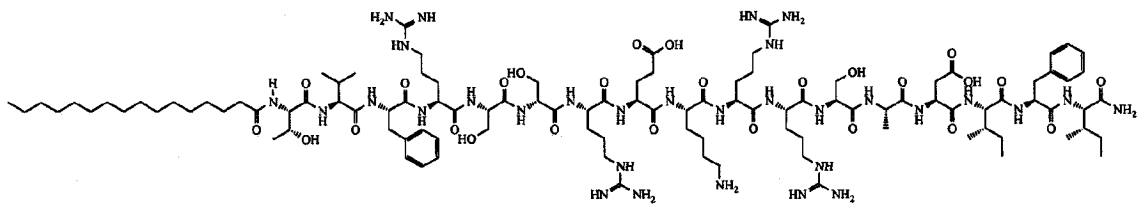


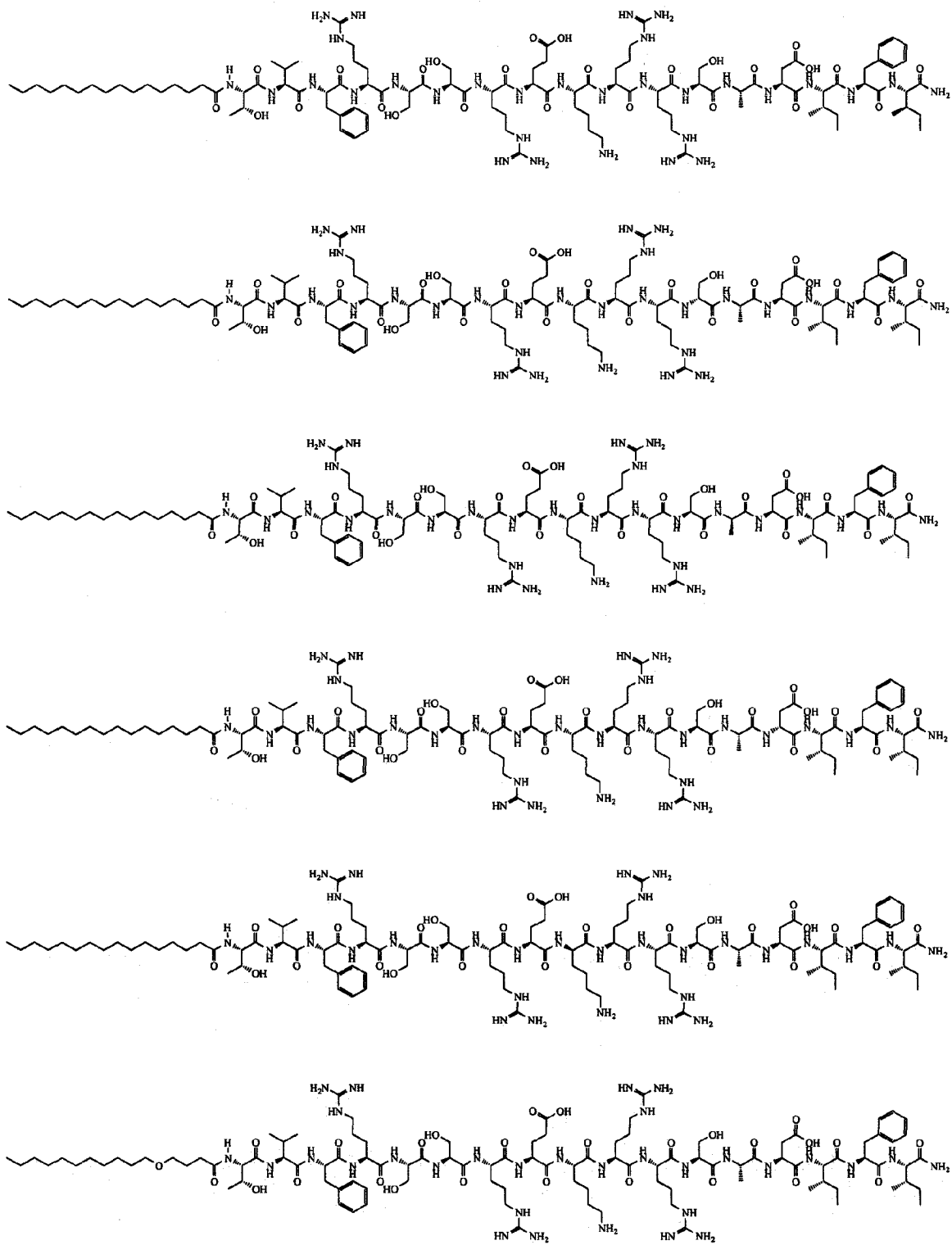


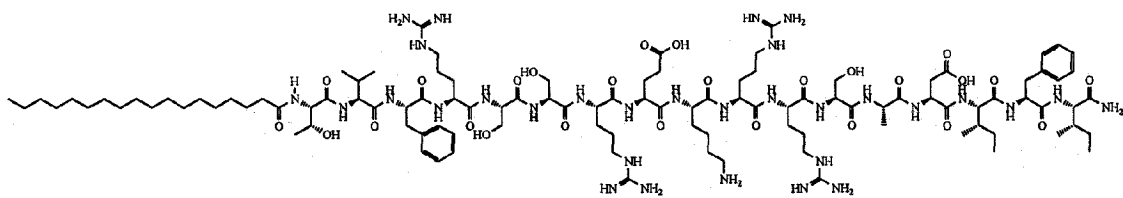
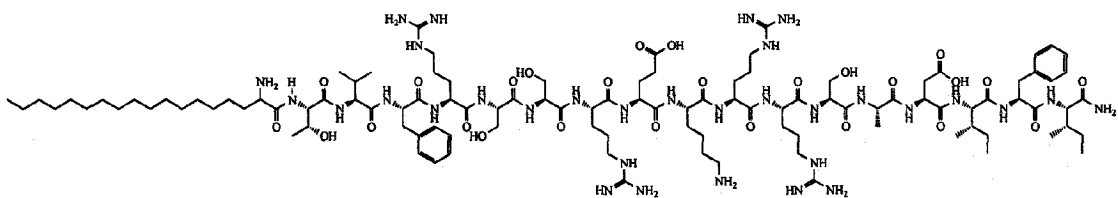
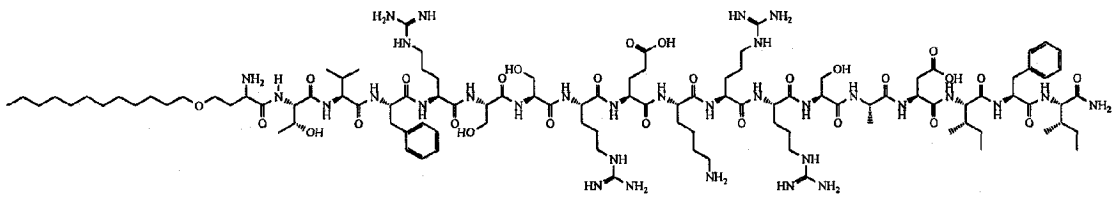
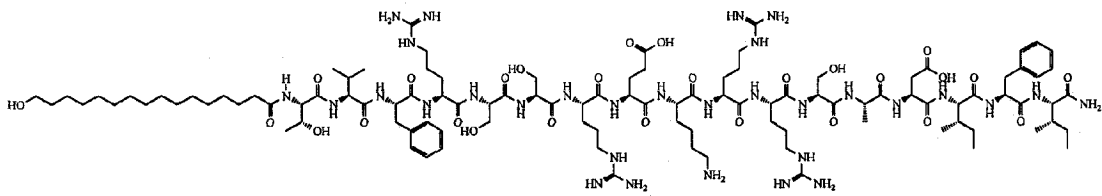
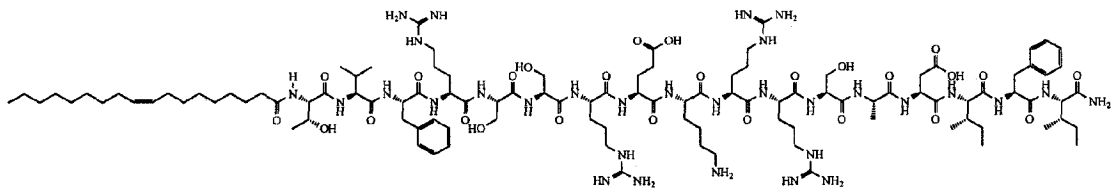
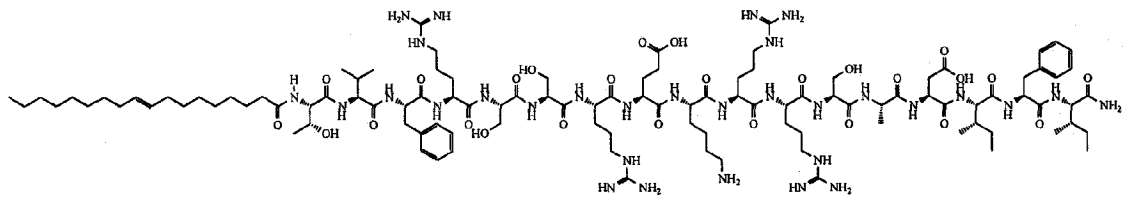


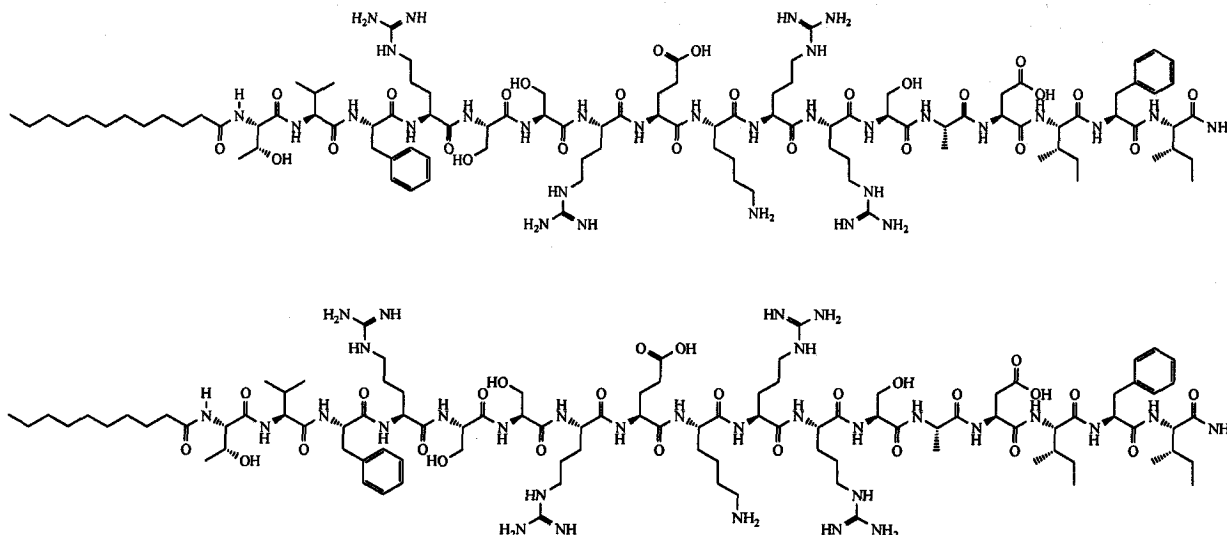












或上述的任何一种的药学上可接受的盐。

14. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 P 包括该 i1 环的至少三个连续的氨基酸残基。

15. 如权利要求 14 所述的化合物,其中 P 是衍生自以下序列:TVFRSSREKRRSADIFI (SEQ ID NO:1)。

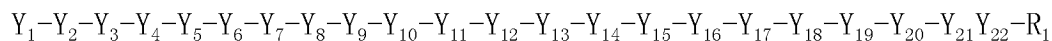
16. 如权利要求 15 所述的化合物,其中 P 是选自下组的一个序列:

- | | |
|-------------------|--------------------|
| TVFRSSREKRRSADIFI | (SEQ ID NO: 1) ; |
| AVFRSSREKRRSADIFI | (SEQ ID NO: 2) ; |
| TAFRSSREKRRSADIFI | (SEQ ID NO: 3) ; |
| TVARSSREKRRSADIFI | (SEQ ID NO: 4) ; |
| TVFASSREKRRSADIFI | (SEQ ID NO: 5) ; |
| TVFRASREKRRSADIFI | (SEQ ID NO: 6) ; |
| TVFRSAREKRRSADIFI | (SEQ ID NO: 7) ; |
| TVFRSSAEKRRSADIFI | (SEQ ID NO: 8) ; |
| TVFRSSRAKRRSADIFI | (SEQ ID NO: 9) ; |

- TVFRSSREARRSADIFI (SEQ ID NO: 10) ;
TVFRSSREKARDADIFI (SEQ ID NO: 11) ;
TVFRSSREKRASADIFI (SEQ ID NO: 12) ;
TVFRSSREKRRAADIFI (SEQ ID NO: 13) ;
TVFRSSREKRRSAAIFI (SEQ ID NO: 14) ;
TVFRSSREKRRSADAFI (SEQ ID NO: 15) ;
TVFRSSREKRRSADIAI (SEQ ID NO: 16) ;
TVFRSSREKRRSADIFA (SEQ ID NO: 17) ;
tVFRSSREKRRSADIFI (SEQ ID NO: 18) ;
TvFRSSREKRRSADIFI (SEQ ID NO: 19) ;
TVfRSSREKRRSADIFI (SEQ ID NO: 20) ;
TVFrSSREKRRSADIFI (SEQ ID NO: 21) ;
TVFRsSREKRRSADIFI (SEQ ID NO: 22) ;
TVFRSsREKRRSADIFI (SEQ ID NO: 23) ;
TVFRSSrEKRRSADIFI (SEQ ID NO: 24) ;
TVFRSSReKRRSADIFI (SEQ ID NO: 25) ;
TVFRSSREKRRSADIFI (SEQ ID NO: 26) ;
TVFRSSREKRRsADIFI (SEQ ID NO: 27) ;
TVFRSSREKRRSADiFI (SEQ ID NO: 28) ;
TVFRSSREKRRSADIFi (SEQ ID NO: 29) ;
TVFRSSREKRRsADIFI (SEQ ID NO: 30) ;
TVFRSSREKRRSaDIFI (SEQ ID NO: 31) ;
TVFRSSREKRRSAdIFI (SEQ ID NO: 32) ;
TVFRSSREkRRSADIFI (SEQ ID NO: 33) ;
TVFWSSREKRRSADIFI (SEQ ID NO: 34) ;
VFRSSREKRRSADIFI (SEQ ID NO: 35) ;
FRSSREKRRSADIFI (SEQ ID NO: 36) ;

SSREKRRSADIFIAS	(SEQ ID NO: 37) ;
RSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 38)
FRSSREKRRSADIA	(SEQ ID NO: 39)
FRSSREKRRSADIV	(SEQ ID NO: 40) ;
TVFRSSREKRRSAD	(SEQ ID NO: 41) ;
SSREKRRSADIFIA	(SEQ ID NO: 42) ;
VSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 43) ;
SSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 44) ;
FRSSREKRRSADI	(SEQ ID NO: 45) ;
FRSSREKRRSAD	(SEQ ID NO: 46) ;
SREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 47) ;
REKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 48) ;
RSSREKRRSAD	(SEQ ID NO: 49) ;
REKRRSADIF	(SEQ ID NO: 50) ;
SSREKRRSAD	(SEQ ID NO: 51) ;
REKRRSADI	(SEQ ID NO: 52) ;
SREKRRSAD	(SEQ ID NO: 53) ;
EREKRRSAD	(SEQ ID NO: 54) ; 以及
REKRRSAD	(SEQ ID NO: 55) 。

17. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 P 是从 i2 环衍生的并且由以下结构式或其一种药学上可接受的盐来表示,



其中:

- Y₁ 是不存在或一个天冬氨酸残基;
- Y₂ 是不存在或一个精氨酸残基;
- Y₃ 是不存在或一个酪氨酸残基;
- Y₄ 是不存在或一个亮氨酸残基;
- Y₅ 是不存在或一个丙氨酸残基;
- Y₆ 是不存在或一个异亮氨酸残基;
- Y₇ 是不存在或一个缬氨酸残基;

Y_8 是不存在或一个精氨酸残基；
 Y_9 是不存在或一个脯氨酸残基；
 Y_{10} 是不存在或一个缬氨酸残基；
 Y_{11} 是不存在或一个丙氨酸残基；
 Y_{12} 是不存在或一个天冬酰胺残基；
 Y_{13} 是不存在或一个丙氨酸残基；
 Y_{14} 是不存在或一个精氨酸残基；
 Y_{15} 是不存在或一个亮氨酸残基；
 Y_{16} 是不存在或一个精氨酸残基；
 Y_{17} 是不存在或一个亮氨酸残基；
 Y_{18} 是不存在或一个精氨酸或亮氨酸残基；
 Y_{19} 是不存在或一个缬氨酸或亮氨酸残基；
 Y_{20} 是不存在或一个丝氨酸；
 Y_{21} 是不存在或一个甘氨酸残基；并且
 Y_{22} 是不存在或一个丙氨酸，其条件是存在 Y_1 - Y_{22} 中至少五个；
 R_1 是 OR_2 或 $N(R_2)_2$ ；
每个 R_2 独立地是氢或 (C_1-C_{10}) 烷基；并且
0 至 5 个氨基酸残基以 D 构型存在。

18. 如权利要求 17 所述的化合物，其中存在 Y_8 、 Y_9 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 、和 Y_{14} 中至少三个。

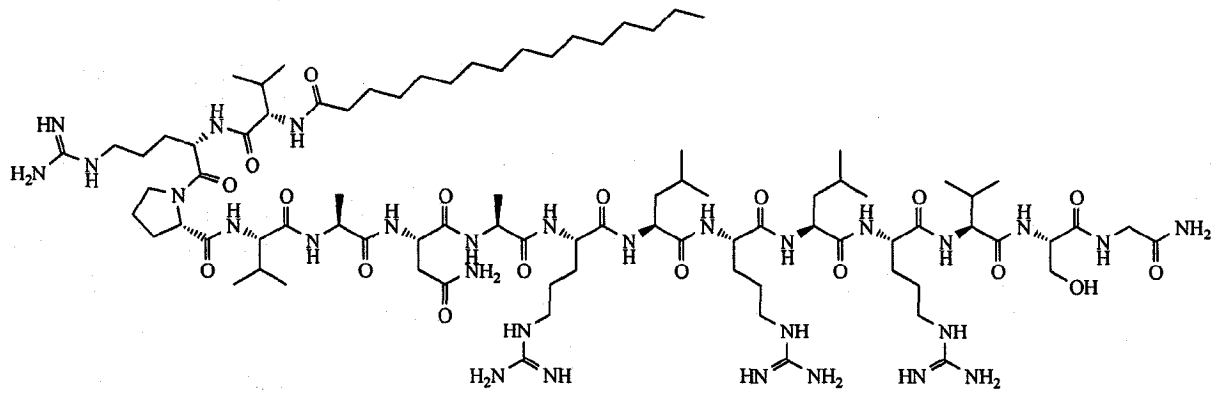
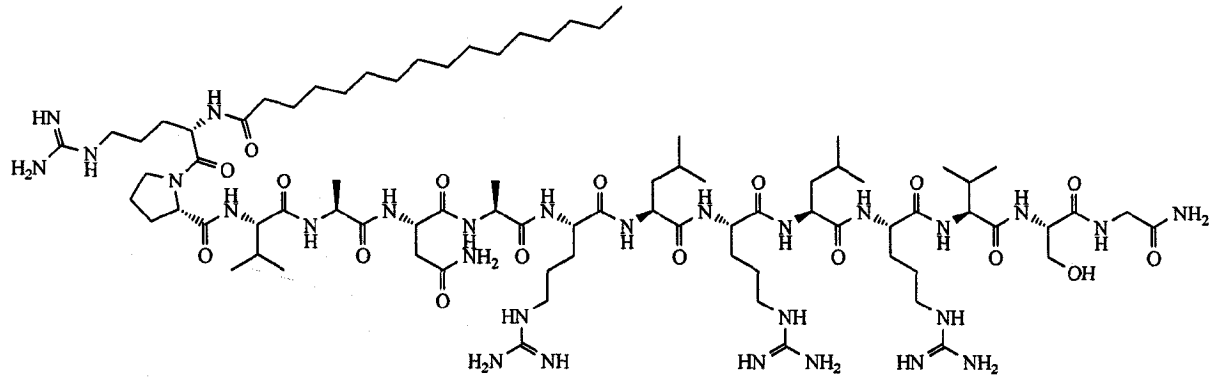
19. 如权利要求 18 所述的化合物，其中：

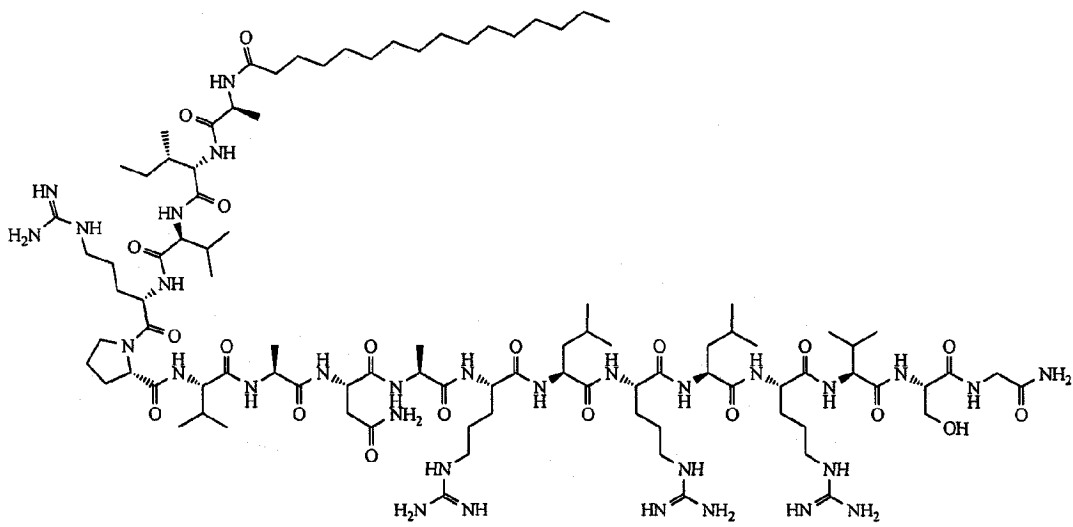
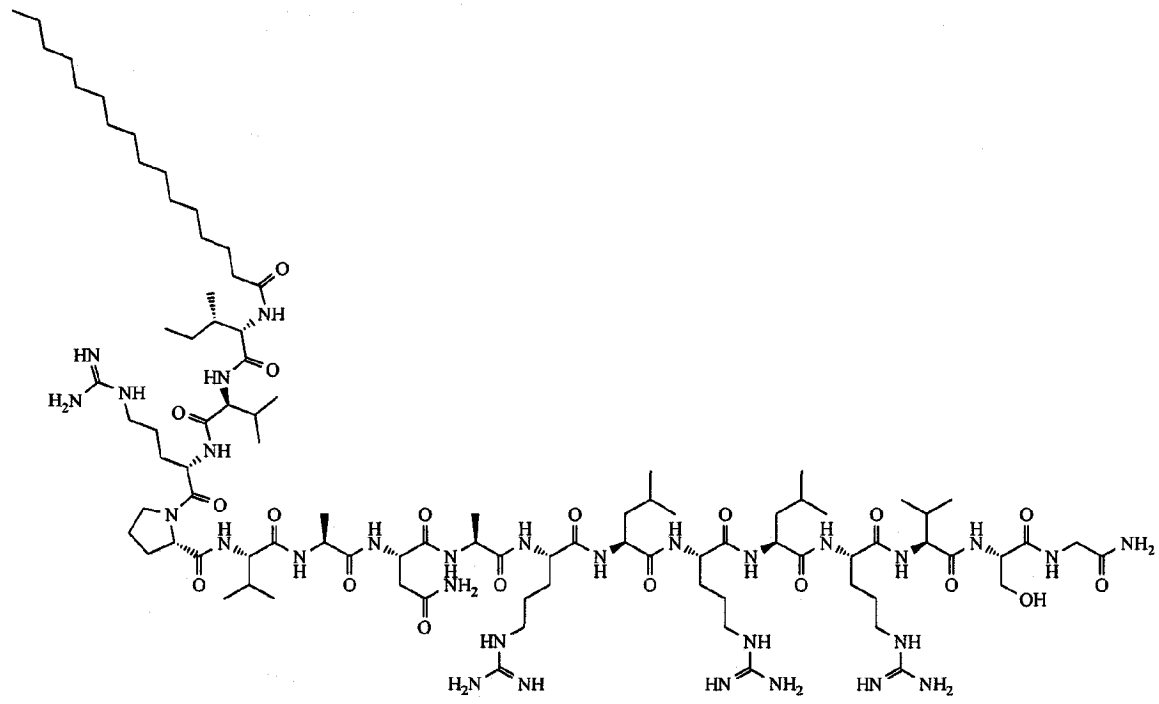
Y_8 是一个精氨酸残基；
 Y_9 是一个脯氨酸残基；
 Y_{10} 是一个缬氨酸残基；并且
 Y_{11} 是一个丙氨酸残基。

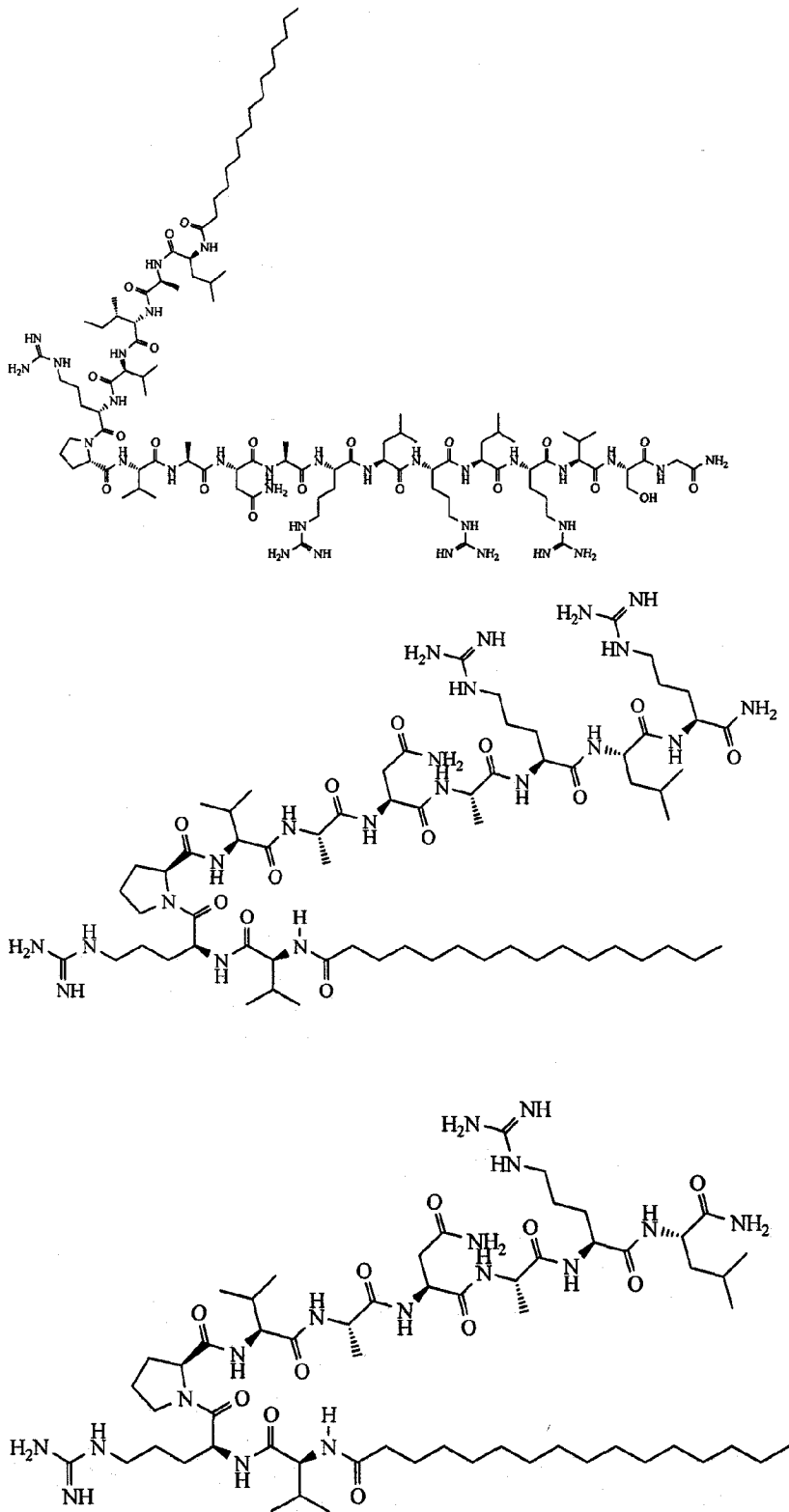
20. 如权利要求 18 所述的化合物，其中：

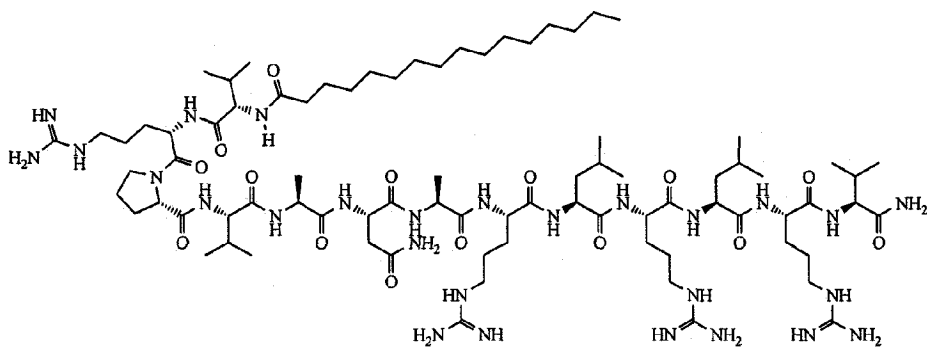
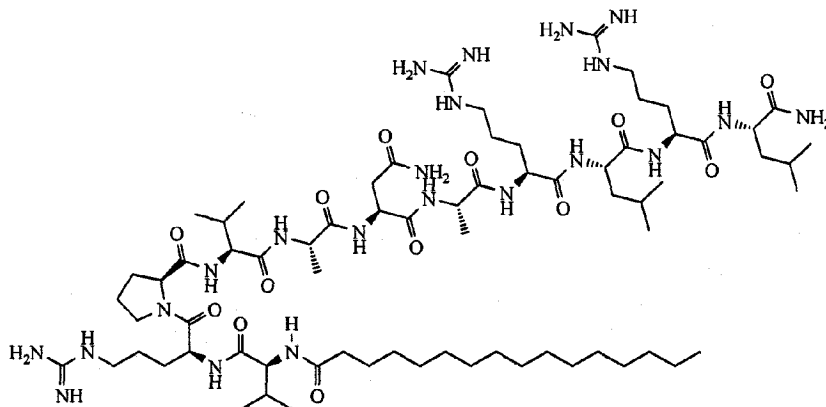
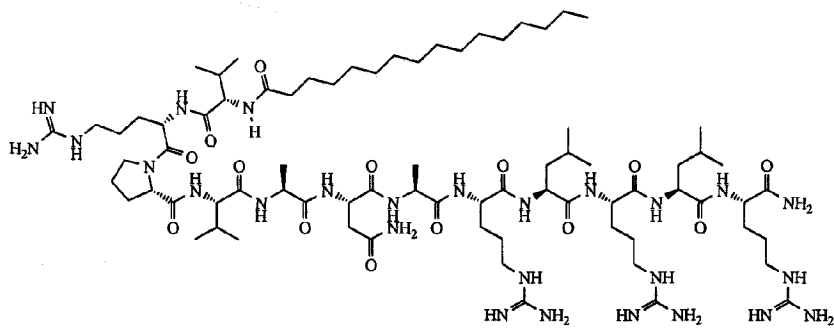
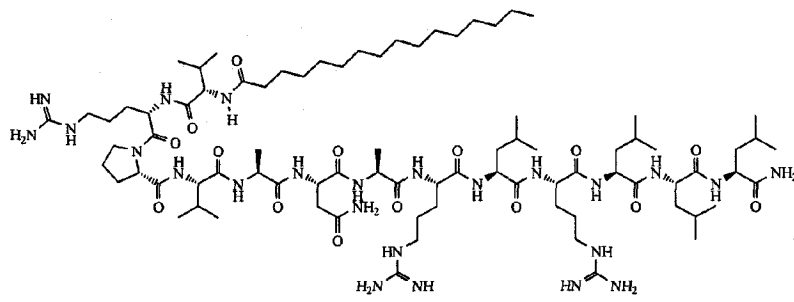
Y_{12} 是一个天冬酰胺残基；
 Y_{13} 是一个丙氨酸残基；并且
 Y_{14} 是一个精氨酸残基；并且
 Y_{15} 是一个亮氨酸残基。

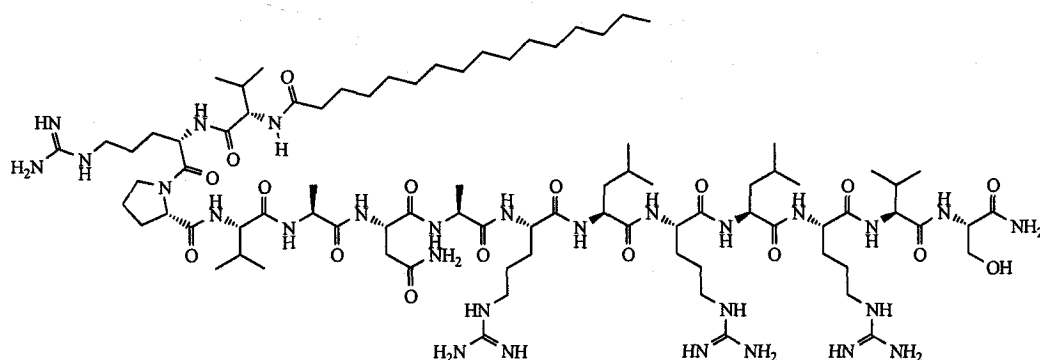
21. 如权利要求 17 所述的化合物，该化合物选自：











或上述的任何一种的药学上可接受的盐。

22. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 P 包括该 i2 环的至少三个连续的氨基酸残基。

23. 如权利要求 22 所述的化合物,其中 P 是从以下序列中衍生的,该序列为:
DRYLAIVRP VANARLRLRVSGA (SEQ ID NO:56)。

24. 如权利要求 23 所述的化合物,其中 P 是选自下组的一个序列:

DRYLAIVRP VANARLRLRVSGA (SEQ ID NO: 56);

LAIVRP VANARLRLRVSG (SEQ ID NO: 57);

AIVRP VANARLRLRVSG (SEQ ID NO: 58);

IVRP VANARLRLRVSG (SEQ ID NO: 59);

VRP VANARLRLRVSG (SEQ ID NO: 60);

RP VANARLRLRVSG (SEQ ID NO: 61);

VRP VANARLRLRVS (SEQ ID NO: 62);

AIVRP VANARLRL (SEQ ID NO: 63);

RP VANARLRLRVS (SEQ ID NO: 64);

VRP VANARLRLLL (SEQ ID NO: 65);

VRP VANARLRLRV (SEQ ID NO: 66);

RP VANARLRLRV (SEQ ID NO: 67);

VRPVANARLRLR	(SEQ ID NO: 68) ;
RPVANARLRLR	(SEQ ID NO: 69) ;
VRPVANARLRL	(SEQ ID NO: 70) ;
RPVANARLRL	(SEQ ID NO: 71) ;
VRPVANARLR	(SEQ ID NO:72) ; 以及
VRPVANARL	(SEQ ID NO: 73) 。

25. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 P 是从 i3 环衍生的并且由以下结构式或其一种药学上可接受的盐来表示,

P 是 $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4-Z_5-Z_6-Z_7-Z_8-Z_9-Z_{10}-Z_{11}-Z_{12}-Z_{13}-Z_{14}-Z_{15}-Z_{16}-Z_{17}-Z_{18}-Z_{19}-Z_{20}-Z_{21}-Z_{22}-Z_{23}-Z_{24}-Z_{25}-Z_{26}-Z_{27}-Z_{28}-Z_{29}-Z_{30}-R_1$,

其中:

- Z_1 是不存在或一个异亮氨酸残基;
- Z_2 是不存在或一个丙氨酸残基;
- Z_3 是不存在或一个谷氨酰胺或甘氨酸残基;
- Z_4 是不存在或一个苏氨酸或丝氨酸残基;
- Z_5 是不存在或一个异亮氨酸或甘氨酸残基;
- Z_6 是不存在或一个丙氨酸或丝氨酸残基;
- Z_7 是不存在或一个甘氨酸残基;
- Z_8 是不存在或一个组氨酸残基;
- Z_9 是不存在或一个苯丙氨酸残基;
- Z_{10} 是不存在或一个精氨酸残基;
- Z_{11} 是不存在或一个赖氨酸残基;
- Z_{12} 是不存在或一个谷氨酸残基;
- Z_{13} 是不存在或一个精氨酸残基;
- Z_{14} 是不存在或一个异亮氨酸残基;
- Z_{15} 是不存在或一个谷氨酸或甘氨酸残基;
- Z_{16} 是不存在或一个甘氨酸残基;
- Z_{17} 是不存在或一个亮氨酸残基;
- Z_{18} 是不存在或一个精氨酸或甘氨酸残基;
- Z_{19} 是不存在或赖氨酸残基;
- Z_{20} 是不存在或一个精氨酸残基;
- Z_{21} 是不存在或一个精氨酸残基;
- Z_{22} 是不存在或一个精氨酸残基;
- Z_{23} 是不存在或一个亮氨酸残基;
- Z_{24} 是不存在或一个亮氨酸残基;

Z_{25} 是不存在或一个丝氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸或色氨酸残基；
 Z_{26} 是不存在或一个异亮氨酸残基；
 Z_{27} 是不存在或一个异亮氨酸残基；
 Z_{28} 是不存在或一个缬氨酸残基；
 Z_{29} 是不存在或一个缬氨酸残基；并且
 Z_{30} 是不存在或一个亮氨酸残基；其条件是存在 Z_1-Z_{30} 中至少五个；并且
 R_1 是 OR_2 或 $N(R_2)_2$ ；
每个 R_2 独立地是氢或 (C_1-C_{10}) 烷基；并且
0 至 5 个氨基酸残基以 D 构型存在。

26. 如权利要求 25 所述的化合物，其中存在 Z_{12} 、 Z_{13} 、 Z_{14} 、 Z_{15} 、 Z_{16} 、 Z_{17} 、 Z_{18} 、以及 Z_{19} 中至少四个。

27. 如权利要求 26 所述的化合物，其中：

Z_{12} 是一个谷氨酸残基；
 Z_{13} 是一个精氨酸残基；
 Z_{14} 是一个异亮氨酸残基；并且
 Z_{15} 是一个谷氨酸或甘氨酸残基。

28. 如权利要求 26 所述的化合物，其中：

Z_{16} 是一个甘氨酸残基；
 Z_{17} 是一个亮氨酸残基；
 Z_{18} 是一个精氨酸残基或甘氨酸残基；并且
 Z_{19} 是一个赖氨酸残基。

29. 如权利要求 25 所述的化合物，其中存在 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{23} 、 Z_{24} 、和 Z_{25} 中至少四个。

30. 如权利要求 29 所述的化合物，其中：

Z_{21} 是一个精氨酸残基；
 Z_{22} 是一个精氨酸残基；
 Z_{23} 是一个亮氨酸残基；
 Z_{24} 是一个亮氨酸残基；并且
 Z_{25} 是一个丝氨酸残基或一个丙氨酸、苯丙氨酸或色氨酸残基。

31. 如权利要求 30 所述的化合物，其中 Z_{25} 是一个丙氨酸残基。

32. 如权利要求 25 所述的化合物，其中存在 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、以及 Z_6 。

33. 如权利要求 32 所述的化合物，其中：

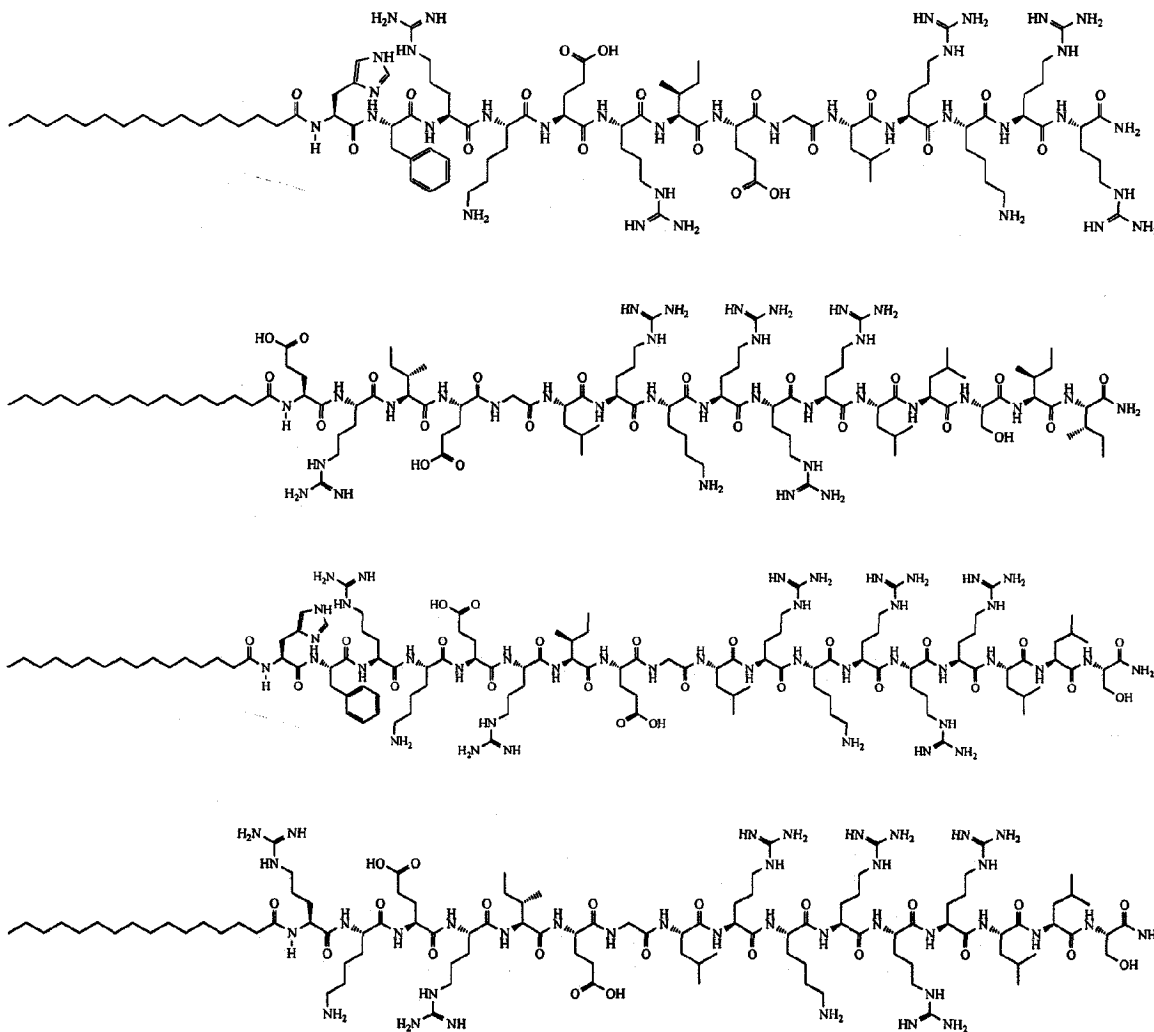
Z_3 是一个谷氨酰胺残基；
 Z_4 是一个苏氨酸残基；
 Z_5 是一个异亮氨酸残基；并且
 Z_6 是一个丙氨酸残基。

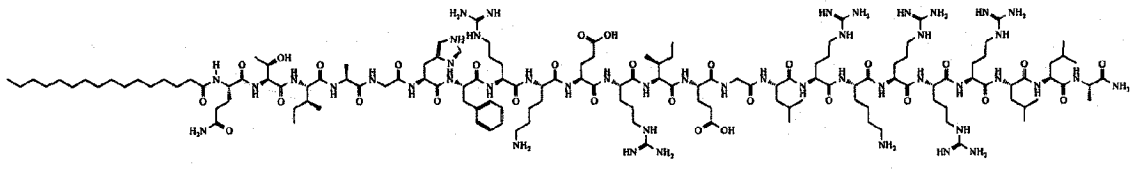
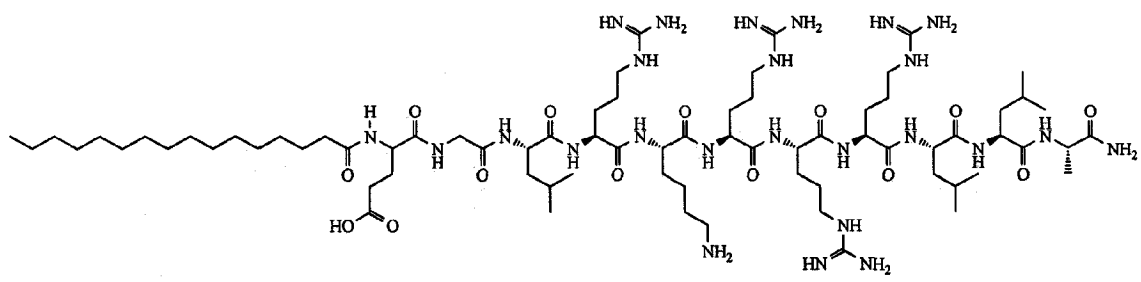
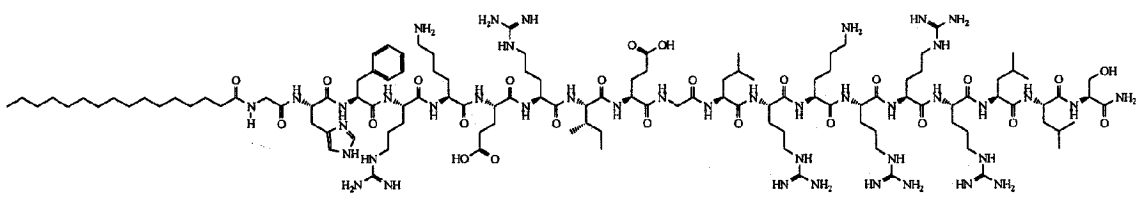
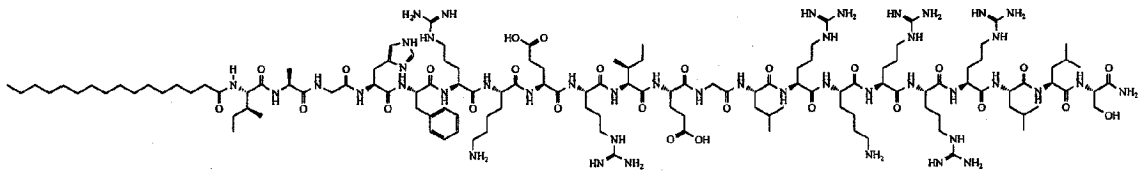
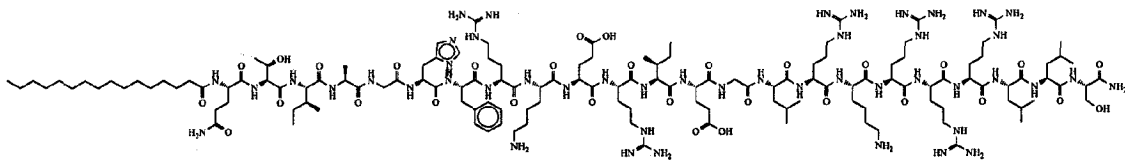
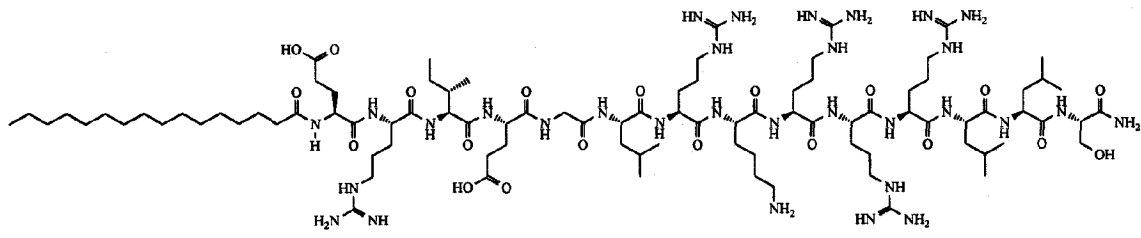
34. 如权利要求 32 所述的化合物，其中：

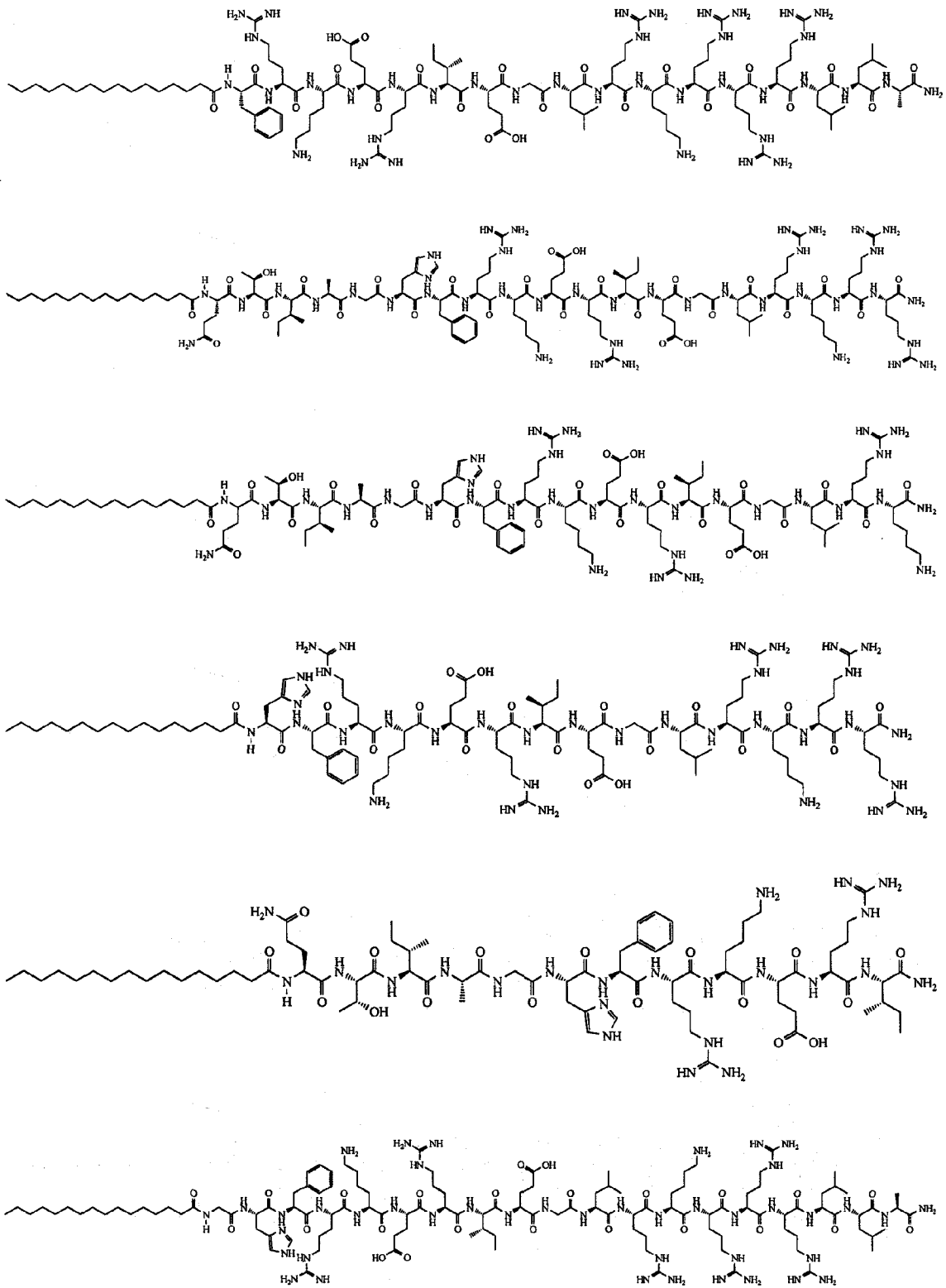
Z_3 是一个甘氨酸残基；
 Z_4 是一个丝氨酸残基；
 Z_5 是一个甘氨酸残基；并且

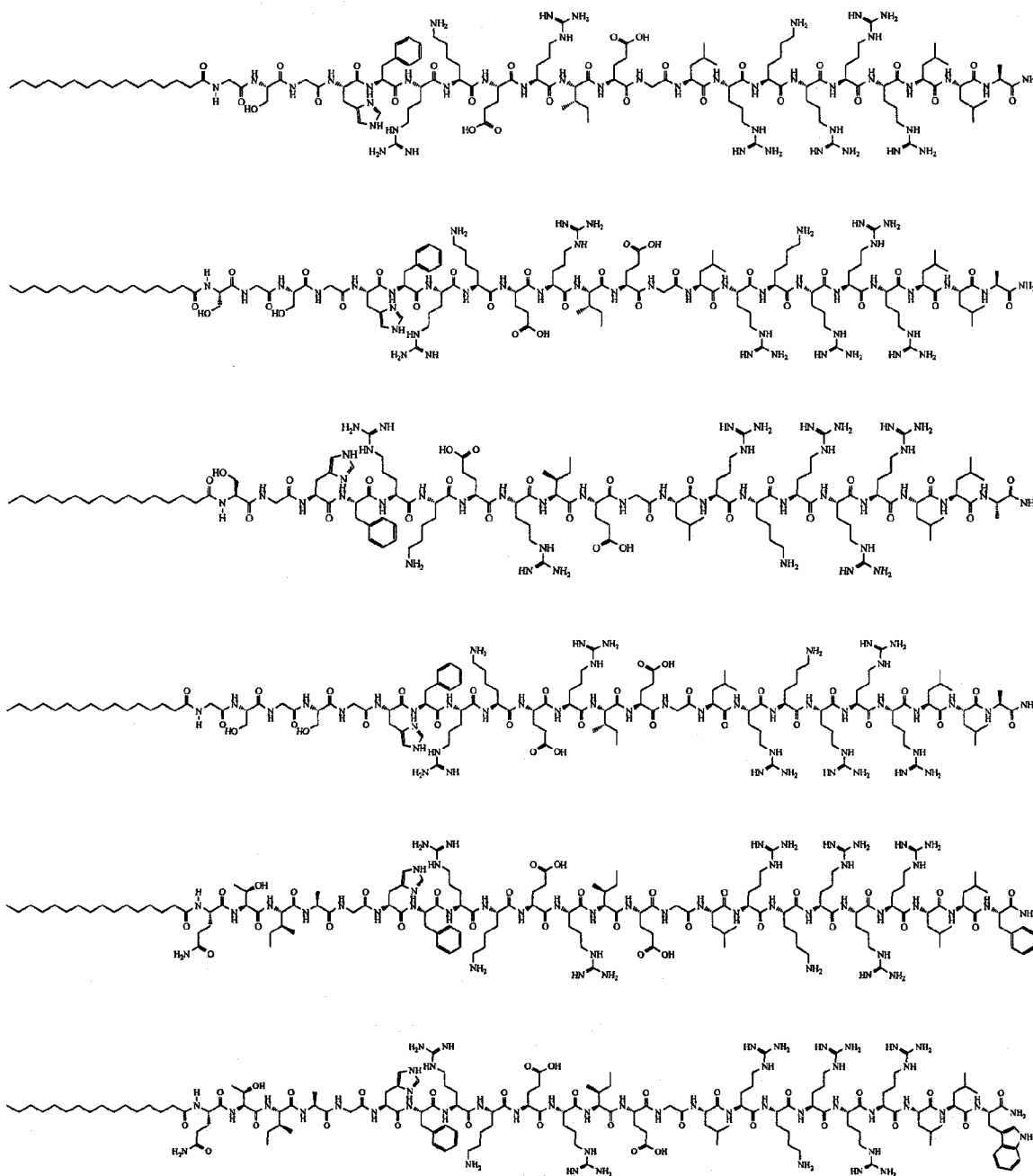
Z₆ 是一个丝氨酸残基。

35. 如权利要求 25 所述的化合物, 该化合物选自:









或上述的任何一种的药学上可接受的盐。

36. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 P 包括该 i3 环的至少三个连续的氨基酸残基。

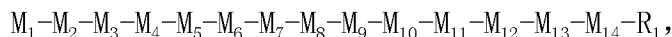
37. 如权利要求 36 所述的化合物,其中 P 是从以下序列中衍生的,该序列为:IAQTIAGHFRKERIEGLRKRRLLSIIVVL(SEQ ID NO:74)。

38. 如权利要求 37 所述的化合物,其中 P 是选自下组的一个序列:

- IAQTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLSIIVVL (SEQ ID NO: 74) ;
QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLS (SEQ ID NO: 75) ;
QTIAGHFRKERIEGLRKRRLLA (SEQ ID NO: 76) ;
QTIAGHFRKERIEGLRKRRLLF (SEQ ID NO: 77) ;
QTIAGHFRKERIEGLRKRRLLW (SEQ ID NO: 78) ;
GSGSGHFRKERIEGLRKRRLLA (SEQ ID NO: 79) ;
SGSGHFRKERIEGLRKRRLLA (SEQ ID NO: 80) ;
IAGHFRKERIEGLRKRRRLS (SEQ ID NO: 81) ;
QTIAGHFRKERIEGLRKRRRL (SEQ ID NO: 82) ;
GSGHFRKERIEGLRKRRLLA (SEQ ID NO: 83) ;
SGHFRKERIEGLRKRRLLA (SEQ ID NO: 84) ;
GHFRKERIEGLRKRRRLS (SEQ ID NO: 85) ;
QTIAGHFRKERIEGLRKRR (SEQ ID NO: 86) ;
GHFRKERIEGLRKRRLLA (SEQ ID NO: 87) ;
HFRKERIEGLRKRRRLS (SEQ ID NO: 88) ;
QTIAGHFRKERIEGLRK (SEQ ID NO: 89) ;
FRKERIEGLRKRRLLA (SEQ ID NO: 90) ;
RKERIEGLRKRRRLS (SEQ ID NO: 91) ;
ERIEGLRKRRRLSII (SEQ ID NO: 92) ;
HFRKERIEGLRKRRRL (SEQ ID NO: 93) ;
FRKERI G GKRRLLA (SEQ ID NO: 94) ;
ERIEGLRKRRRLS (SEQ ID NO: 95) ;
HFRKERIEGLRKRR (SEQ ID NO: 96) ;

QTIAGHFRKERI (SEQ ID NO: 97) ;
 EGLRKRRLLA (SEQ ID NO:98) ; 以及
 QTIAGHFRKER (SEQ ID NO: 99) 。

39. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 P 是从该 i4 结构域衍生的并且由以下结构式或其一种药学上可接受的盐来表示,



其中:

M_1 是不存在或一个苯丙氨酸残基;
 M_2 是不存在或一个苯丙氨酸残基;
 M_3 是不存在或一个天冬氨酸残基;
 M_4 是不存在或一个脯氨酸残基;
 M_5 是不存在或一个精氨酸残基;
 M_6 是不存在或一个苯丙氨酸残基;
 M_7 是不存在或一个精氨酸残基;
 M_8 是不存在或一个谷氨酰胺残基;
 M_9 是不存在或一个丙氨酸残基;
 M_{10} 是不存在或一个丝氨酸残基;
 M_{11} 是不存在或一个苏氨酸残基;
 M_{12} 是不存在或一个丝氨酸残基;
 M_{13} 是不存在或一个甲硫氨酸残基;并且
 M_{14} 是不存在或一个亮氨酸残基;其条件是存在 M_1-M_{14} 中至少五个;
 R_1 是 OR_2 或 $N(R_2)_2$;
 每个 R_2 独立地是氢或 (C_1-C_{10}) 烷基;并且
 0 至 5 个氨基酸残基以 D 构型存在。

40. 如权利要求 39 所述的化合物,其中:

M_3 是一个天冬氨酸残基;
 M_4 是一个脯氨酸残基;
 M_5 是一个精氨酸残基;并且
 M_6 是一个苯丙氨酸残基。

41. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 P 包括该 i4 结构域的至少三个连续的氨基酸残基。

42. 如权利要求 41 所述的化合物,其中 P 是从以下序列中衍生的,该序列为:FFDPRF RQACTSMLCCGQSRGAGTSHSSSGEKSASYSSGHSQGPQPNMGKGGEQMHEKSIPYSQETLVVD (SEQ ID NO: 100)。

43. 如权利要求 42 所述的化合物,其中 P 是选自下组的一个序列,该组的组成为:

FFDPRFRQASTSML (SEQ ID NO :101) ;
 FDPFRFRQASTSML (SEQ ID NO :102) ;以及
 DPRFRFRQASTSML (SEQ ID NO :103) 。

44. 如权利要求 1-12、14-20、22-34 以及 36-43 中任何一项所述的化合物,其中 T 是一个任选地取代的 (C_6-C_{30}) 烷基、(C_6-C_{30}) 链烯基、(C_6-C_{30}) 炔基,其中用氧、硫、氮或其一种组合来取代 0-3 个碳原子。

45. 如权利要求 44 所述的化合物,其中 T 是选自下组,该组的组成为: $CH_3(CH_2)_{16}$ 、 $CH_3(CH_2)_{15}$ 、 $CH_3(CH_2)_{14}$ 、 $CH_3(CH_2)_{13}$ 、 $CH_3(CH_2)_{12}$ 、 $CH_3(CH_2)_{11}$ 、 $CH_3(CH_2)_{10}$ 、 $CH_3(CH_2)_9$ 、 $CH_3(CH_2)_8$ 、 $CH_3(CH_2)_9Ph-$ 、 $CH_3(CH_2)_6C=C(CH_2)_6$ 、 $CH_3(CH_2)_{11}O(CH_2)_3$ 、以及 $CH_3(CH_2)_9O(CH_2)_2$ 。

46. 如权利要求 1-12、14-20、22-34 以及 36-43 中任何一项所述的化合物,其中 T 是一种脂肪酸衍生物。

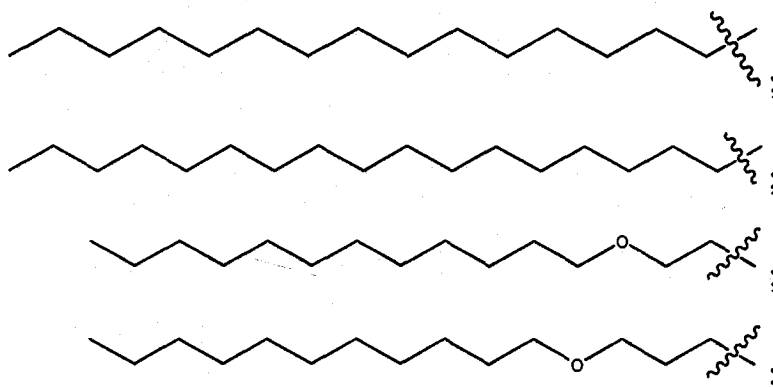
47. 如权利要求 46 所述的化合物,其中该脂肪酸是选自下组,该组的组成为:丁酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山萘酸、廿四烷酸、肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸。

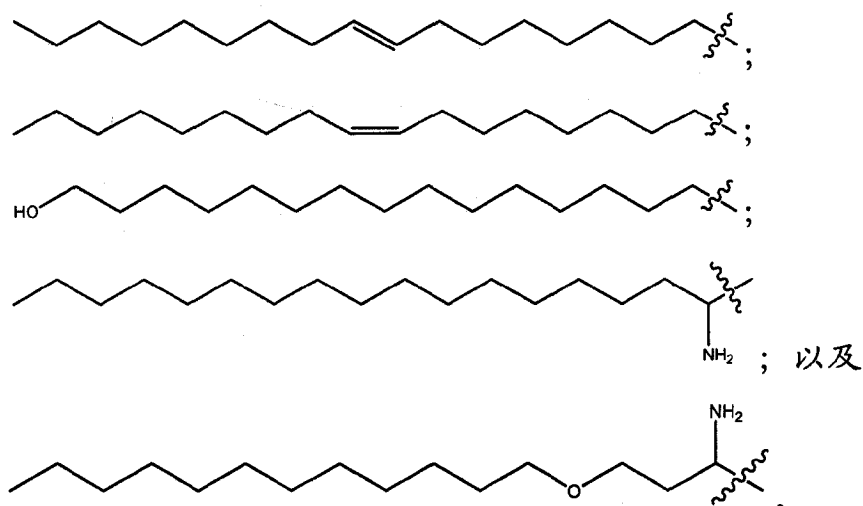
48. 如权利要求 1-12、14-20、22-34 以及 36-43 中任何一项所述的化合物,其中 T 是一种胆汁酸衍生物。

49. 如权利要求 48 所述的化合物,其中该胆汁酸是选自下组,该组的组成为:石胆酸、鹅去氧胆酸、去氧胆酸、胆甾烷酸、胆酸、熊胆酸、熊去氧胆酸、异熊去氧胆酸、兔去氧胆酸、去氢胆酸、猪胆酸、以及猪去氧胆酸。

50. 如权利要求 1-12、14-20、22-34 以及 36-43 中任何一项所述的化合物,其中 T 是选自:甾醇类;孕激素类;糖皮质激素类;盐皮质激素类;雄激素类;以及雌激素类。

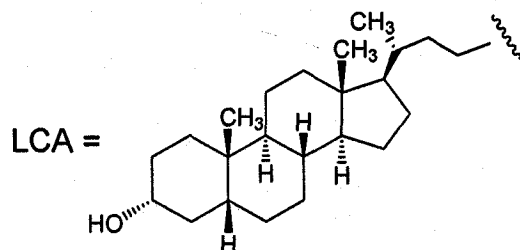
51. 如权利要求 1-12、14-20、22-34 以及 36-43 中任何一项所述的化合物,其中 T 是选自:





52. 如权利要求 1-12、14-20、22-34 以及 36-43 中任何一项所述的化合物,其中 TL 是选自:

- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{-C}(\text{O})$;
- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{-C}(\text{O})$;
- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})$;
- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})$;
- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{-C}(\text{O})$;
- LCA-C(O) ; 以及
- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{OPh-C}(\text{O})$ 其中 :



53. 一种方法,该方法在对其有需要的患者体内治疗心脏病、癌、糖尿病、干细胞细胞运输、流体稳态、细胞增殖、免疫功能、肥胖症、转移性疾病、以及 HIV 感染,该方法包括向所述患者施用一个有效量的如权利要求 1-52 中任何一项所述的化合物。

54. 如权利要求 53 所述的方法,其中该心脏病是选自:高血压和心衰竭。

55. 如权利要求 54 所述的方法,其中该心衰竭是充血性心力衰竭。

56. 一种药用组合物,该组合物包括一种如权利要求 1-55 中任何一项所述的化合物以及一种药学上可接受的载体。

APJ 受体化合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2008 年 11 月 4 日提交的美国临时申请号 61/198,292 的权益。将上述申请的全部传授的内容通过引用结合在此。

[0003] 发明背景

[0004] G 蛋白偶联受体 (GPCR) 类构成了人类基因组中基因的最大的家族之一。GPCR 是多种整合膜信号蛋白。G 蛋白偶联受体的氨基酸序列的疏水性作图导致了一个典型的 G-蛋白偶联受体的模型,为包含七个疏水的跨膜区,其中氨基末端位于该膜的细胞外侧面上并且羧基末端位于该膜的细胞内侧面上。

[0005] 通过激活受体偶联到其上的鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (G 蛋白),GPCR 介导了细胞内信号 (“信号转导”) 的传递。GPCR 被广泛的内源性刺激物激活,包括肽类、氨基酸类、激素类、光、以及金属离子类。下面的回顾将通过引用进行结合: Hill, British J. Pharm 147: s27 (2006); Palczeski, Ann Rev Biochemistry 75:743-767 (2006); Dorsham & Gutkind, Nature Reviews 7:79-94 (2007); Kobilka & Schertler, Trends Pharmacol Sci. 2: 79-83 (2008)。

[0006] GPCR 是用于药物发现的重要的靶,因为它们涉及广泛的细胞信号途径并且隐含于多种病理学的病症中 (例如,心血管疾病和精神疾病、癌、AIDS)。事实上,GPCR 已经被 40% 至 50% 的批准药物所靶向,说明这类药物靶的极其重要性。有趣的是,这个数量仅表示了约 30 个 GPCR, GPCR 的总数量的一个小部分被认为是与人类疾病相关的。在人类基因组中超过 1000 个 GPCR 是已知的,并且从研究和开发的观点看 GPCR 仍然是具有挑战性的靶,部分地因为这些是具有复杂药理学性质的膜结合受体。

[0007] 对于开发新的药物制剂仍然存在需要,这些新的药物制剂是 GPCR 的别构调节剂类 (例如,负和正别构调节剂类、别构促效剂类、以及促别构调节剂类 (ago-allosteric modulator))。

发明内容

[0008] 总体上,本发明涉及多种化合物,这些化合物是 G 蛋白偶联受体 apelin (也称为 APJ 受体) 的别构调节剂类 (例如,负和正别构调节剂类、别构促效剂类、以及促别构调节剂类)。这些 APJ 受体化合物是从该 APJ 受体的多个细胞内的环以及结构域衍生的。本发明还涉及在治疗与 APJ 受体调节相关的疾病和病症,例如心脏病 (例如,高血压和心衰竭,例如充血性心力衰竭)、癌、糖尿病、干细胞细胞运输、流体稳态、细胞增殖、免疫功能、肥胖症、转移性疾病、以及 HIV 感染中这些 APJ 受体化合物以及包括这些 APJ 受体化合物的药物组合物的用途。

[0009] 更具体地,本发明涉及由式 I 表示的多种化合物:

[0010] TLP,

[0011] 或其药学上可接受的盐类,其中

[0012] P 是一个肽,该肽包括该 APJ 受体的一个细胞内 i1、i2、i3 环或一个细胞内 i4 结

构域的至少三个连续的氨基酸残基；

[0013] L 是一个连接部分,该连接部分由 C(O) 来表示并且在一个 N 末端氨基酸残基的 N 末端氮处键连到 P 上；

[0014] 并且 T 是一个亲脂性的绳链部分,该亲脂性的绳链部分 (tether moiety) 键连到 L 上,其中 P 的 C 末端氨基酸残基是任选地功能化的。

[0015] 本发明还涉及包括本发明的一种或多种化合物以及一种载体的多种药物组合物,以及在治疗响应于该 APJ 受体的调节 (抑制或激活) 的多种疾病和病症的方法中所披露的化合物以及组合物的用途。

[0016] 本发明还涉及包括本发明的一种或多种化合物以及一种载体的多种药物组合物,以及在治疗响应于该 APJ 受体的调节的多种疾病和病症的方法中所披露的化合物以及组合物的用途。

[0017] 附图简要说明

[0018] 如附图中所说明的从以下本发明的实例性的实施方案的更具体的描述,上述内容将变得清楚,其中贯穿这些不同的视图相似的参考符号指的是相同的部分。这些图不必按比例绘制,相反应当将重点放在说明本发明的实施方案上。

[0019] 图 1A 是一个图,该图显示当用 apelin 或化合物 51 治疗时在稳定地表达 APJ 受体的 HEK 细胞内抑制了 NKH477 刺激的 cAMP 的增加。

[0020] 图 1B 是一个图,该图显示当用 apelin 或化合物 12 治疗时在稳定地表达 APJ 受体的 HEK 细胞内抑制了 NKH477 刺激的 cAMP 的增加。

[0021] 图 2A 是一个条形图,该图描述了在 15 分钟时 apelin-13 对小鼠心功能的作用。Apelin 浓度示于 x 轴上。

[0022] 图 2B 是一个条形图,该图描述了在 15 分钟时化合物 12 对小鼠心功能的作用。化合物 12 的浓度示于 x 轴上。

[0023] 本发明的详细说明

[0024] 本发明的实例性的实施方案的说明如下。

[0025] G 蛋白偶联受体 (GPCR)

[0026] G 蛋白偶联受体 (GPCR) 构成了人类基因组中基因的最大的超家族之一 ;这些跨膜蛋白使细胞通过感受细胞外的刺激并且引起细胞内信号转导级联能够对其环境作出响应。通过结合并且激活该受体偶联到其上的鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (G 蛋白),GPCR 介导了信号转导。多组配体结合到这些受体上,它们进而调控了将信号网络整合到许多细胞功能中。不同的 GPCR 配体包括小蛋白类、肽类、氨基酸类、生物胺类、脂类、离子类、增味剂类以及甚至光的光子类。以下的回顾通过引用来结合 :Hill, British J. Pharm 147 :s27 (2006) ; Dorsham & Gutkind, Nature Reviews 7 :79-94 (2007)。

[0027] 除了调节多组的稳态的过程之外, GPCR 信号传导途径是许多病理学病症 (例如,心血管疾病和精神病疾病、癌、AIDS) 的组成部件。事实上, GPCR 已经被 40% 至 50% 的批准药物所靶向,说明这类药物靶的极其重要性。有趣的是,这个数量仅表示了约 30 个 GPCR, GPCR 的总数量的一个小部分被认为是与人类疾病相关的。GPCR 是膜结合受体,这些受体展示了复杂的药理学特性并且从研究和开发的观点看仍然是具有挑战性的靶。已知在人类健康方面它们的重要性与它们的普遍性 (在人类基因组中超过 1000 个已知的 GPCR) 相结合,

GPCR 表示了一种重要的用于药物发现和设计的靶受体类。

[0028] GPCR 是整合膜蛋白,这些整合膜蛋白通过一个进化保守的结构基序介导了多种信号级联放大。所有的 GPCR 被认为是由七个疏水的跨膜的 α -螺旋构成的,其中氨基末端位于该膜的细胞外侧面上并且羧基末端位于该膜的细胞内侧面上。通过细胞外 (e1、e2、e3) 和细胞内 (细胞质的) 的环 (i1、i2、i3) 将这些跨膜螺旋顺序地连接在一起。这些细胞内的环或结构域是直接涉及 G 蛋白的偶联和转换的并且包括:i1,它连接 TM1-TM2 ;i2,它连接 TM3-TM4 ;i3,它连接 TM5-TM6 ;以及 C 末端胞质尾区的一部分 (结构域 4)。部分地由于 7TM 结构域与几种 GPCR 的最近的高分辨率晶体结构的拓扑的同源性 (Palczewski et al., Science 289,739-45(2000), Rasmussen, S.G. et al., Nature 450,383-7(2007)),通过比对几种相关的受体熟练的建模人员现在能够预测 GPCR 环结构域的一般的边界。这些预测部分地是由许多由计算生物学家们所使用的程序来辅助的,包括 EMBOSS、ClustalW2、Kalign、以及 MAFFT(使用快速傅里叶变换的多重对比)。重要地是,这些程序中的许多是可以公开获得的(参见,例如,欧洲生物信息学研究所(EMBL-EBI)网址 <http://www.ebi.ac.uk/Tools/>) 并且大多数具有基于网络的界面。

[0029] GPCR 介导的信号转导是通过配体结合到其同源受体上来引发的。在许多情况下,GPCR 配体结合被认为发生在亲水的口袋中,该亲水的口袋是由该细胞外结构域附近的一串螺旋产生的。然而,其他配体,例如大的肽,被认为结合到蛋白的细胞外区上并且疏水性配体被假设通过这些螺旋中间隙之间的膜插入受体结合口袋中。配体结合的过程诱导了受体构象改变。这些改变涉及螺旋 6 的向外移动,这进而改变了细胞内环的构象并且最终导致一种受体形式,该受体形式能够结合并且激活一个异源三聚 G 蛋白 (Farrens, D., et al. Science 274,768-770(1996), Gether, U. and Kobilka, B., J. Biol. Chem. 273, 17979-17982(1998))。当结合时,该受体催化该异源三聚 G 蛋白的 α 亚基中 GDP 转换为 GTP,这导致该 G 蛋白与该受体的分离以及该 G 蛋白自身的 α 和 β/γ 亚基的解离。值得注意的是这个过程是催化的并且导致信号放大,因为激活一个受体可以引起众多的 G 蛋白的激活和转换,这进而可以调节多个第二信使系统。通过众多的 G 蛋白类型以及 α 、 β 和 γ 亚基的不同亚型的存在,信号的多样性被进一步实现。典型地,GPCR 与 G 蛋白相互作用从而调节细胞内第二信使(例如环 AMP、磷酸肌醇、二酰基甘油以及钙离子)的合成或抑制,由此触发了一个级联的细胞内的事件,这些事件最终导致一种生物反应。

[0030] GPCR 信号可以通过细胞机器以及药物介入来调节和衰减。可以通过一个称为快速脱敏的方法以相对快的动力学(数秒至数分钟)将信号转导“关掉”。对于 GPCR,这是通过受体与异源三聚 G 蛋白的功能性解偶联而引起的,在细胞或组织中存在的受体的总数方面没有可检出的改变。这个方法涉及受体 C 末端的磷酸化,这使得蛋白 Arrestin 能够结合到受体上并且避免了进一步的 G 蛋白偶联。一旦被 Arrestin 结合,该受体可以被内化到细胞内并且或者被再循环回到细胞表面亦或被降解。该 G 蛋白的 α 亚基具有内在的 GTP 酶活性,该活性减弱了信号并且促进了与 β/γ 亚基的再结合以及返回到基本状态。GPCR 信号还可以被药理学地调节。促效剂药物直接地起作用来激活这些受体,而拮抗剂药物间接地起作用通过防止促效剂活体(通过它们与受体的结合)来阻断受体信号。

[0031] GPCR 结合和信号还可以来通过变构调节来改进,这是通过不结合在正构结合位点处,但是通过结合在受体中其他地方的变构位点处的多个配体来实现的。别构调变剂可以

包括正构配体介导的活性的正和负调节剂两者、别构促效剂（在正构配体不存在时它起作用），以及促别构调节剂（多种配体，这些配体自身具有促效剂活性，但是它们还可以调节该正构配体的活性）。

[0032] 可以基于结构和功能的相似性将 GPCR 的大的超家族分成多个亚类。GPCR 家族包括 A 类视紫红质样、B 类胰泌素样、C 类代谢型谷氨酸 / 信息素、D 类真菌的信息素、E 类 cAMP 受体（盘基网柄菌）、卷曲型 / 光滑型家族、以及多种孤儿 GPCR (orphan GPCR)。此外，公认的家族包括眼白化病蛋白类、昆虫气味受体类、植物 M1o 受体类、线虫化学受体类、犁鼻器受体类 (VIR&V3R) 以及味觉受体类。

[0033] A 类 GPCR，也称为家族 A 或视紫红质样，是最大类的受体并且其特征是具有相对小的细胞外环，与多种内源促效剂以及小分子药物比较这些细胞外环形成了选择性的基础。此外，A 类受体还具有相对小的细胞内的环。A 类受体包括多种胺家族成员（例如多巴胺和 5-羟色胺），多个肽成员（例如趋化因子和阿片样物质），视觉的视蛋白类、气味受体类以及一组激素受体。

[0034] apelin 受体 (APJ) 是一种 A 类受体，该受体已经隐含于例如心脏病的多种病症中，例如心脏病（例如，高血压以及心衰竭，例如充血性心力衰竭）、癌、糖尿病、干细胞运输、流体稳态、细胞增殖、免疫功能、肥胖症、转移性疾病、以及 HIV 感染。

[0035] 肽类

[0036] 如在此所定义的，P 是一个肽，该肽包括该 apelin (APJ) 受体的细胞内 i1、i2 或 i3 环或细胞内 i4 结构域的至少三个连续的氨基酸残基（例如，至少 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、或 17 个）。应当理解的是该连接部分 C(O) 键连到其上的 P 的 N 末端氨基酸残基的 N 末端氮可以是该至少三个连续的氨基酸残基之一，或它可以是一个与该至少三个连续的氨基酸残基不同的氨基酸残基。

[0037] 如在此使用的细胞内 i1 环是指将 TM1 连接到 TM2 上的环以及相应的跨膜结合的残基。

[0038] 如在此使用的细胞内 i2 环是指将 TM3 连接到 TM4 上的环以及相应的跨膜结合的残基。

[0039] 如在此使用的细胞内 i3 环是指将 TM5 连接到 TM6 上的环以及相应的跨膜结合的残基。

[0040] 如在此使用的细胞内 i4 结构域是指 C 末端胞质尾区以及跨膜结合残基。

[0041] 在一个具体的实施方案中，P 包含该 apelin 受体 (APJ) 的细胞内 i1、i2 或 i3 环或细胞内 i4 结构域的至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、或至少十七个连续的氨基酸残基。

[0042] 在一个更具体的实施方案中，P 的至少三个连续的氨基酸（例如，至少 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、或 17 个）是从该 apelin 受体 (APJ) 的细胞内 i1、i2 或 i3 环或细胞内 i4 结构域衍生的，其中每个环和该 i4 结构域的氨基酸序列是如表 1 中所描述的。

[0043] 表 1：

[0044]

细胞内环编号	APJ 受体细胞间环
i1	TVFRSSREKRRSADIFI SEQ ID NO: 1
i2	DRYLAIVRPVANARLRLRVSGA SEQ ID NO: 56
i3	IAQTIAGHFRKERIEGLRKRRLLSIIVVL SEQ ID NO: 74
i4	FFDPRFRQACTSMLCCGQSRCAGTSHSSSGEKSASYSSGHSQ GPGPNMGKGGEQMHEKSIPYSQETLVVD SEQ ID NO: 100

[0045] 应当理解的是除了表 1 中这些序列中所示的氨基酸之外,用于 i1 环、i2 环、i3 环以及 i4 结构域的细胞内环还可以包括多个跨膜结合的残基。例如, i1 环可以包括 SEQ ID NO:1,其中来自这些跨膜结合的残基的一个或多个残基被包括在或者 C 末端上、N 末端上亦或是两者。例如, SEQ ID NO:1 可以在 C 末端处以两个顺序之一包括或者一个丙氨酸残基、丝氨酸残基亦或两者。这类序列可以被对应地鉴别为 SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、以及 SEQ ID NO:107(即, TVFRSSREKRRSADIFIA, SEQ ID NO:104;TVFRSSREKRRSADIFIS, SEQ ID NO:105;TVFRSSREKRRSADIFISA, SEQ ID NO:106;以及 TVFRSSREKRRSADIFIAS, SEQ ID NO:107)。

[0046] 在另一个实施方案中,P 包含该 APJ 受体的 i1 细胞内环的至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、或至少十七个连续的氨基酸残基。

[0047] 应当理解的是对于在此提出的实施方案,当 P 的氨基酸残基是通过 X、M、Y 或 Z 来表示时,该 C 末端氨基酸残基不包括该氨基酸的 -OH 并且键连到该 C 末端残基上的末端基团 R₁ 包括 -OH 以及在此定义的其他部分。

[0048] 在一个实施方案中,P 是从 i1 环衍生的并且由以下结构式或其药学上可接受的盐来表示,

[0049] $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}-X_{19}-R_1$,

[0050] 其中

[0051] X₁ 是不存在或一个苏氨酸或丙氨酸残基;

[0052] X₂ 是不存在或一个缬氨酸或丙氨酸残基;

[0053] X₃ 是不存在或一个苯丙氨酸或一个丙氨酸残基;

[0054] X₄ 是不存在或一个精氨酸、色氨酸、缬氨酸或丙氨酸残基;

[0055] X₅ 是不存在或一个丝氨酸或丙氨酸残基;

[0056] X₆ 是不存在或一个丝氨酸、谷氨酸或丙氨酸残基;

[0057] X₇ 是不存在或一个精氨酸或丙氨酸残基;

[0058] X₈ 是不存在或一个谷氨酸、丙氨酸或脯氨酸残基;

[0059] X₉ 是不存在或一个赖氨酸、丙氨酸、脯氨酸、谷氨酸、D-2,3-二氨基丙酸(D-2,3-diaminopropionic acid)或 D-鸟氨酸;

[0060] X₁₀ 是不存在或一个精氨酸、丙氨酸或赖氨酸残基;

[0061] X₁₁ 是不存在或一个精氨酸或丙氨酸残基;

[0062] X₁₂ 是不存在或一个丝氨酸、天冬氨酸、丙氨酸或精氨酸残基;

- [0063] X_{13} 是不存在或一个丙氨酸或丝氨酸残基；
- [0064] X_{14} 是不存在或一个天冬氨酸或丙氨酸残基；
- [0065] X_{15} 是不存在或一个异亮氨酸、丙氨酸或天冬氨酸残基；
- [0066] X_{16} 是不存在或一个苯丙氨酸、缬氨酸、丙氨酸或异亮氨酸残基；
- [0067] X_{17} 是不存在或一个异亮氨酸、丙氨酸或苯丙氨酸残基；
- [0068] X_{18} 是不存在或一个丙氨酸或异亮氨酸残基；
- [0069] X_{19} 是不存在或一个丝氨酸残基；
- [0070] 其条件是存在 X_1 - X_{19} 中至少五个；
- [0071] R_1 是 OR_2 或 $N(R_2)_2$ ；
- [0072] 每个 R_2 独立地是氢或 (C_1-C_{10}) 烷基；并且
- [0073] 0 至 5 个氨基酸残基以 D 构型存在。
- [0074] 应当理解的是当 P 被描述成 X_1 - X_{19} 时，它如所写出的键连到 L 上。例如， X_1 键连到 L 上。如果 X_1 不存在，则 X_2 键连到 L 上。
- [0075] 在一个具体的实施方案中，存在 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 和 X_{14} 中至少四个。
- [0076] 在另一个具体的实施方案中，
- [0077] X_7 是一个精氨酸或丙氨酸；
- [0078] X_8 是一个谷氨酸、丙氨酸或脯氨酸；
- [0079] X_9 是一个赖氨酸、丙氨酸、脯氨酸、谷氨酸、D-2,3-二氨基丙酸或 D-鸟氨酸；并且
- [0080] X_{10} 是一个精氨酸、丙氨酸或赖氨酸。
- [0081] 在另一个具体的实施方案中， X_7 、 X_8 、 X_9 、或 X_{10} 中至少一个是丙氨酸。
- [0082] 在另一个具体的实施方案中，
- [0083] X_{11} 是一个精氨酸或丙氨酸；
- [0084] X_{12} 是一个丝氨酸、天冬氨酸、丙氨酸或精氨酸；
- [0085] X_{13} 是一个丙氨酸或丝氨酸；并且
- [0086] X_{14} 是一个天冬氨酸或丙氨酸。
- [0087] 在另一个具体的实施方案中， X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 或 X_{14} 中至少一个是丙氨酸。
- [0088] 在另一个具体的实施方案中，
- [0089] X_7 是一个精氨酸或丙氨酸；
- [0090] X_8 是一个谷氨酸、丙氨酸或脯氨酸；
- [0091] X_9 是一个赖氨酸、丙氨酸、脯氨酸、谷氨酸、D-2,3-二氨基丙酸或 D-鸟氨酸；
- [0092] X_{10} 是一个精氨酸、丙氨酸或赖氨酸；
- [0093] X_{11} 是一个精氨酸或丙氨酸；
- [0094] X_{12} 是一个丝氨酸、天冬氨酸、丙氨酸或精氨酸；
- [0095] X_{13} 是一个丙氨酸或丝氨酸；并且
- [0096] X_{14} 是一个天冬氨酸或丙氨酸。
- [0097] 在另一个具体的实施方案中， X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 或 X_{14} 中至少一个是丙氨酸。
- [0098] 在又另一个具体的实施方案中，
- [0099] X_7 是一个精氨酸；
- [0100] X_8 是一个谷氨酸；

- [0101] X₉ 是一个赖氨酸 ; 并且
 [0102] X₁₀ 是一个精氨酸。
 [0103] 在又一个具体的实施方案中,
 [0104] X₁₁ 是一个精氨酸 ;
 [0105] X₁₂ 是一个丝氨酸 ;
 [0106] X₁₃ 是一个丙氨酸 ; 并且
 [0107] X₁₄ 是一个天冬氨酸。
 [0108] 在一个甚至更具体的实施方案中, P 是选自下组, 该组的组成为 : 如以下表 2a 中所列出的 SEQ ID NO : 1-55 :
 [0109] 表 2a :

[0110]

APJi-环	序列	SEQ ID NO:
i1	TVFRSSREKRRSADIFI	1
i1	AVFRSSREKRRSADIFI	2
i1	TAFRSSREKRRSADIFI	3
i1	TVARSSREKRRSADIFI	4
i1	TVFASSREKRRSADIFI	5
i1	TVFRASREKRRSADIFI	6
i1	TVFRSAREKRRSADIFI	7
i1	TVFRSSAEKRRSADIFI	8
i1	TVFRSSRAKRRSADIFI	9
i1	TVFRSSREARRSADIFI	10
i1	TVFRSSREKARDADIFI	11
i1	TVFRSSREKRRASADIFI	12
i1	TVFRSSREKRRRAADIFI	13
i1	TVFRSSREKRRSAAIFI	14
i1	TVFRSSREKRRSADAFI	15
i1	TVFRSSREKRRSADIAI	16
i1	TVFRSSREKRRSADIFA	17
i1	tVFRSSREKRRSADIFI	18
i1	TvFRSSREKRRSADIFI	19
i1	TVfRSSREKRRSADIFI	20

[0111]

i1	TVFrSSREKRRSADIFI	21
i1	TVFR _s SREKRRSADIFI	22
i1	TVFRS _s REKRRSADIFI	23
i1	TVFRSS _r EKRRSADIFI	24
i1	TVFRSSR _e KRRSADIFI	25
i1	TVFRSSREK _r RSADIFI	26
i1	TVFRSSREKR _r SADIFI	27
i1	TVFRSSREKRRSADiFI	28
i1	TVFRSSREKRRSADIFI	29
i1	TVFRSSREKRR _s ADIFI	30
i1	TVFRSSREKRRSaDIFI	31
i1	TVFRSSREKRRSAdIFI	32
i1	TVFRSSREkRRSADIFI	33
i1	TVFWSSREKRRSADIFI	34
i1	VFRSSREKRRSADIFI	35
i1	FRSSREKRRSADIFI	36
i1	SSREKRRSADIFIAS	37
i1	RSSREKRRSADIFI	38
i1	FRSSREKRRSADIA	39
i1	FRSSREKRRSADIV	40
i1	TVFRSSREKRRSAD	41
i1	SSREKRRSADIFIA	42
i1	VSSREKRRSADIFI	43
i1	SSREKRRSADIFI	44
i1	FRSSREKRRSADI	45
i1	FRSSREKRRSAD	46
i1	SREKRRSADIFI	47
i1	REKRRSADIFI	48
i1	RSSREKRRSAD	49
i1	REKRRSADIF	50

[0112]

i1	SSREKRRSAD	51
i1	REKRRSADI	52
i1	SREKRRSAD	53
i1	EREKRRSAD	54
i1	REKRRSAD	55

[0113] 在另一个甚至更具体的实施方案中,P 是选自下组,该组的组成为:如以下表 2b 中所列出的 SEQ ID NO:108-112:

[0114] 表 2b:

[0115]

APJi-环	序列	SEQ ID NO:
i1	TVFRSSRE(D-Dap)RRSADIFI	108
i1	TVFRSSREpKRRSADIFI	109
i1	TVFRSSRpEKRRSADIFI	110
i1	TVFRSSRE(D-Dab)RRSADIFI	111
i1	TVFRSSRE(D-Orn)RRSADIFI	112

[0116] 在另一个具体的实施方案中,P 包含该 apelin (APJ) 受体的 i2 细胞内环的至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、或至少十七个连续的氨基酸残基。

[0117] 在一个实施方案中,P 是从 i2 环衍生的并且由以下结构式或其一种药学上可接受的盐来表示,

[0118] $Y_1-Y_2-Y_3-Y_4-Y_5-Y_6-Y_7-Y_8-Y_9-Y_{10}-Y_{11}-Y_{12}-Y_{13}-Y_{14}-Y_{15}-Y_{16}-Y_{17}-Y_{18}-Y_{19}-Y_{20}-Y_{21}Y_{22}-R_1$

[0119] 其中:

[0120] Y_1 是不存在或一个天冬氨酸残基;

[0121] Y_2 是不存在或一个精氨酸残基;

[0122] Y_3 是不存在或一个酪氨酸残基;

[0123] Y_4 是不存在或一个亮氨酸残基;

[0124] Y_5 是不存在或一个丙氨酸残基;

[0125] Y_6 是不存在或一个异亮氨酸残基;

[0126] Y_7 是不存在或一个缬氨酸残基;

[0127] Y_8 是不存在或一个精氨酸残基;

[0128] Y_9 是不存在或一个脯氨酸残基;

[0129] Y_{10} 是不存在或一个缬氨酸残基;

[0130] Y_{11} 是不存在或一个丙氨酸残基;

[0131] Y_{12} 是不存在或一个天冬酰胺残基;

- [0132] Y_{13} 是不存在或一个丙氨酸残基；
- [0133] Y_{14} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0134] Y_{15} 是不存在或一个亮氨酸残基；
- [0135] Y_{16} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0136] Y_{17} 是不存在或一个亮氨酸残基；
- [0137] Y_{18} 是不存在或一个精氨酸或亮氨酸残基；
- [0138] Y_{19} 是不存在或一个缬氨酸或亮氨酸残基；
- [0139] Y_{20} 是不存在或一个丝氨酸；
- [0140] Y_{21} 是不存在或一个甘氨酸残基；并且
- [0141] Y_{22} 是不存在或一个丙氨酸，其条件是存在 Y_1 - Y_{22} 中至少五个；
- [0142] R_1 是 OR_2 或 $N(R_2)_2$ ；
- [0143] 每个 R_2 独立地是氢或 (C_1-C_{10}) 烷基；并且
- [0144] 0 至 5 个氨基酸残基以 D 构型存在。
- [0145] 应当理解的是当 P 被描述成 Y_1 - Y_{22} 时，它如所写出的键连到 L 上。例如， Y_1 键连到 L 上。如果 Y_1 不存在，则 Y_2 键连到 L 上。
- [0146] 在一个具体的实施方案中，存在 Y_8 、 Y_9 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 、和 Y_{14} 中至少三个。
- [0147] 在另一个具体的实施方案中，
- [0148] Y_8 是一个精氨酸残基；
- [0149] Y_9 是一个脯氨酸残基；
- [0150] Y_{10} 是一个缬氨酸残基；并且
- [0151] Y_{11} 是一个丙氨酸残基；
- [0152] 在另一个进一步具体的实施方案中，
- [0153] Y_{12} 是一个天冬酰胺残基；
- [0154] X_{13} 是一个丙氨酸；并且
- [0155] Y_{14} 是一个精氨酸残基；并且
- [0156] Y_{15} 是一个亮氨酸残基。
- [0157] 在一个更具体的实施方案中，P 是选自下组，该组的组成为：如以下表 3 中所列出的 SEQ ID NO :56-73。
- [0158] 表 3：
- [0159]

APJ i-环	序列	SEQ ID NOS:
i2	DRYLAIVRPVANARLRLRVSGA	56
i2	LAIVRPVANARLRLRVSG	57
i2	AIVRPVANARLRLRVSG	58
i2	IVRPVANARLRLRVSG	59
i2	VRPVANARLRLRVSG	60
i2	RPVANARLRLRVSG	61
i2	VRPVANARLRLRVS	62
i2	AIVRPVANARLRL	63
i2	RPVANARLRLRVS	64
i2	VRPVANARLRLLL	65
i2	VRPVANARLRLRV	66
i2	RPVANARLRLRV	67
i2	VRPVANARLRLR	68
i2	RPVANARLRLR	69
i2	VRPVANARLRL	70
i2	RPVANARLRL	71
i2	VRPVANARLR	72
i2	VRPVANARL	73

[0160]

[0161] 在又一个具体的实施方案中,P 包含该 apelin (APJ) 受体的 i3 细胞内环的至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、或至少十七个连续的氨基酸残基。

[0162] 在一个实施方案中,P 是从 i3 环衍生的并且由以下结构式或其一种药学上可接受的盐来表示,

[0163] P 是 $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4-Z_5-Z_6-Z_7-Z_8-Z_9-Z_{10}-Z_{11}-Z_{12}-Z_{13}-Z_{14}-Z_{15}-Z_{16}-Z_{17}-Z_{18}-Z_{19}-Z_{20}-Z_{21}-Z_{22}-Z_{23}-Z_{24}-Z_{25}-Z_{26}-Z_{27}-Z_{28}-Z_{29}-Z_{30}-R_1$,

[0164] 其中:

[0165] Z_1 是不存在或一个异亮氨酸残基;

[0166] Z_2 是不存在或一个丙氨酸残基;

[0167] Z_3 是不存在或一个谷氨酰胺或甘氨酸残基;

[0168] Z_4 是不存在或一个苏氨酸或丝氨酸残基;

[0169] Z_5 是不存在或一个异亮氨酸或甘氨酸残基;

- [0170] Z_6 是不存在或一个丙氨酸或丝氨酸残基；
- [0171] Z_7 是不存在或一个甘氨酸残基；
- [0172] Z_8 是不存在或一个组氨酸残基；
- [0173] Z_9 是不存在或一个苯丙氨酸残基；
- [0174] Z_{10} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0175] Z_{11} 是不存在或一个赖氨酸残基；
- [0176] Z_{12} 是不存在或一个谷氨酸残基；
- [0177] Z_{13} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0178] Z_{14} 是不存在或一个异亮氨酸残基；
- [0179] Z_{15} 是不存在或一个谷氨酸或甘氨酸残基；
- [0180] Z_{16} 是不存在或一个甘氨酸残基；
- [0181] Z_{17} 是不存在或一个亮氨酸残基；
- [0182] Z_{18} 是不存在或一个精氨酸或甘氨酸残基；
- [0183] Z_{19} 是不存在或赖氨酸残基；
- [0184] Z_{20} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0185] Z_{21} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0186] Z_{22} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0187] Z_{23} 是不存在或一个亮氨酸残基；
- [0188] Z_{24} 是不存在或一个亮氨酸残基；
- [0189] Z_{25} 是不存在或一个丝氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸或色氨酸残基；
- [0190] Z_{26} 是不存在或一个异亮氨酸残基；
- [0191] Z_{27} 是不存在或一个异亮氨酸残基；
- [0192] Z_{28} 是不存在或一个缬氨酸残基；
- [0193] Z_{29} 是不存在或一个缬氨酸残基；并且
- [0194] Z_{30} 是不存在或一个亮氨酸残基；其条件是存在 Z_1 - Z_{30} 中至少五个；并且
- [0195] R_1 是 OR_2 或 $N(R_2)_2$ ；
- [0196] 每个 R_2 独立地是氢或 (C_1-C_{10}) 烷基；并且
- [0197] 0 至 5 个氨基酸残基以 D 构型存在。
- [0198] 应当理解的是当 P 被描述成 Z_1 - Z_{30} 时，它如所写出的键连到 L 上。例如， Z_1 键连到 L 上。如果 Z_1 不存在，则 Z_2 键连到 L 上。
- [0199] 在一个具体的实施方案中，存在 Z_{12} 、 Z_{13} 、 Z_{14} 、 Z_{15} 、 Z_{16} 、 Z_{17} 、 Z_{18} 、以及 Z_{19} 中至少四个。
- [0200] 在另一个具体的实施方案中，
- [0201] Z_{12} 是一个谷氨酸残基；
- [0202] Z_{13} 是一个精氨酸残基；
- [0203] Z_{14} 是一个异亮氨酸残基；并且
- [0204] Z_{15} 是一个谷氨酸或甘氨酸残基。
- [0205] 在另一个具体的实施方案中，
- [0206] Z_{16} 是一个甘氨酸残基；
- [0207] Z_{17} 是一个亮氨酸残基；

- [0208] Z_{18} 是一个精氨酸残基或甘氨酸残基 ; 并且
- [0209] Z_{19} 是一个赖氨酸残基。
- [0210] 在另一个具体的实施方案中, 存在 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{23} 、 Z_{24} 、以及 Z_{25} 中至少四个。
- [0211] 在另一个具体的实施方案中,
- [0212] Z_{21} 是一个精氨酸残基 ;
- [0213] Z_{22} 是一个精氨酸残基 ;
- [0214] Z_{23} 是一个亮氨酸残基 ;
- [0215] Z_{24} 是一个亮氨酸残基 ; 并且
- [0216] Z_{25} 是一个丝氨酸残基或一个丙氨酸、苯丙氨酸或色氨酸残基。
- [0217] 在另一个进一步具体的实施方案中, Z_{25} 是一个丙氨酸残基。
- [0218] 在另一个具体的实施方案中, 存在 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、以及 Z_6 。
- [0219] 在另一个具体的实施方案中,
- [0220] Z_3 是一个谷氨酰胺残基 ;
- [0221] Z_4 是一个苏氨酸残基 ;
- [0222] Z_5 是一个异亮氨酸残基 ; 并且
- [0223] Z_6 是一个丙氨酸残基。
- [0224] 在另一个进一步具体的实施方案中,
- [0225] Z_3 是一个甘氨酸残基 ;
- [0226] Z_4 是一个丝氨酸残基 ;
- [0227] Z_5 是一个甘氨酸残基 ; 并且
- [0228] Z_6 是一个丝氨酸残基。
- [0229] 在一个更具体的实施方案中, P 是选自下组, 该组的组成为 : 如以下表 4 中所列出的 SEQ ID NO : 74-99 :
- [0230] 表 4 :
- [0231]

APJ i-环	序列	SEQ ID NO:
i3	IAQTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLSIIVVL	74
i3	QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLS	75
i3	QTIAGHFRKERIEGLRKRRLLA	76
i3	QTIAGHFRKERIEGLRKRRLLF	77
i3	QTIAGHFRKERIEGLRKRRLLW	78
i3	GSGSGHFRKERIEGLRKRRLLA	79
i3	SGSGHFRKERIEGLRKRRLLA	80
i3	IAGHFRKERIEGLRKRRRLS	81
i3	QTIAGHFRKERIEGLRKRRRL	82
i3	GSGHFRKERIEGLRKRRLLA	83
i3	SGHFRKERIEGLRKRRLLA	84
i3	GHFRKERIEGLRKRRRLS	85
i3	QTIAGHFRKERIEGLRKRR	86
i3	GHFRKERIEGLRKRRLLA	87
i3	HFRKERIEGLRKRRRLS	88
i3	QTIAGHFRKERIEGLRK	89
i3	FRKERIEGLRKRRLLA	90
i3	RKERIEGLRKRRRLS	91
i3	ERIEGLRKRRRLSII	92
i3	HFRKERIEGLRKRRRL	93
i3	FRKERI G GKRRLLA	94
i3	ERIEGLRKRRRLS	95
i3	HFRKERIEGLRKRR	96
i3	QTIAGHFRKERI	97
i3	EGLRKRRLLA	98
i3	QTIAGHFRKER	99

[0232]

[0233] 在另一个具体的实施方案中，P 包含该 apelin (APJ) 受体的 i4 细胞内结构域的至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少十一个、至少十二个、至少十三个、至少十四个、至少十五个、至少十六个、或至少十七个连

续的氨基酸残基。

[0234] 在一个实施方案中, P 是从 i4 结构域衍生的并且由以下结构式或其一种药学上可接受的盐来表示,

[0235] $M_1-M_2-M_3-M_4-M_5-M_6-M_7-M_8-M_9-M_{10}-M_{11}-M_{12}-M_{13}-M_{14}-R_1$,

[0236] 其中:

[0237] M_1 是不存在或一个苯丙氨酸残基;

[0238] M_2 是不存在或一个苯丙氨酸残基;

[0239] M_3 是不存在或一个天冬氨酸残基;

[0240] M_4 是不存在或一个脯氨酸残基;

[0241] M_5 是不存在或一个精氨酸残基;

[0242] M_6 是不存在或一个苯丙氨酸残基;

[0243] M_7 是不存在或一个精氨酸残基;

[0244] M_8 是不存在或一个谷氨酰胺残基;

[0245] M_9 是不存在或一个丙氨酸残基;

[0246] M_{10} 是不存在或一个丝氨酸残基;

[0247] M_{11} 是不存在或一个苏氨酸残基;

[0248] M_{12} 是不存在或一个丝氨酸残基;

[0249] M_{13} 是不存在或一个甲硫氨酸残基;并且

[0250] M_{14} 是不存在或一个亮氨酸残基;其条件是存在 M_1-M_{14} 中至少五个;

[0251] R_1 是 OR_2 或 $N(R_2)_2$;

[0252] 每个 R_2 独立地是氢或 (C_1-C_{10}) 烷基;并且

[0253] 0 至 5 个氨基酸残基以 D 构型存在。

[0254] 应当理解的是当 P 被描述成 M_1-M_{14} 时, 它如所写出的键连到 L 上。例如, M_1 键连到 L 上。如果 M_1 不存在, 则 M_2 键连到 L 上。

[0255] 在一个具体的实施方案中,

[0256] M_3 是一个天冬氨酸残基;

[0257] M_4 是一个脯氨酸残基;

[0258] M_5 是一个精氨酸残基;并且

[0259] M_6 是一个苯丙氨酸残基。

[0260] 在一个更具体的实施方案中, P 是选自下组, 该组的组成为: 如以下表 5 中所列出的 SEQ ID NO: 101-103:

[0261] 表 5:

[0262]	APJ i-环 序列	SEQ ID NO:
[0263]	i4 FFDPRFRQASTSML	101
[0264]	i4 FDPRFRQASTSML	102
[0265]	i4 DPRFRQASTSML	103

[0266] 应当理解的是表 2-5(2b 包括在内) 中提出的序列可以任选地在 C 末端处进行功能化。在 C 末端处功能化是指用某一其他的官能团来取代 C 末端处存在的酸部分。适合的官能团包括 $-C(O)N(R_2)_2$ 、 $-C(O)OR_3$ 、或 $C(O)NHC(O)OR_2$, 其中 R_2 是氢或一个 (C_1-C_{10}) 烷基基

团并且 R_3 是一个 (C_1-C_{10}) 烷基基团。

[0267] 应当理解的是只要 P 包括来自它从其中衍生的 apelin(APJ) 细胞内环 (i1、i2 或 i3) 或结构域 (i4) 的指出数量的连续的氨基酸残基, 该肽的剩余部分 (如果存在) 就可以选自下组, 该组的组成为:

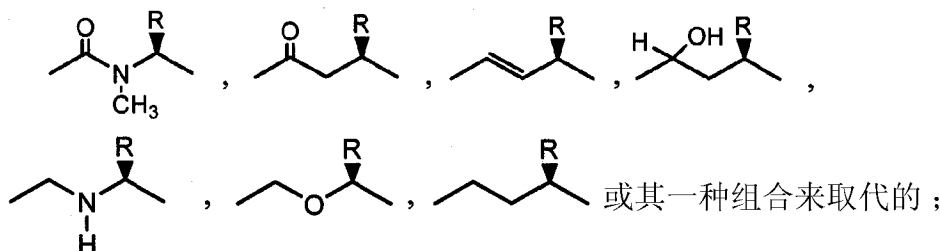
[0268] (a) 任何天然氨基酸残基、非天然氨基酸残基或其一种组合;

[0269] (b) 一个肽序列, 该肽序列包括多个天然氨基酸残基、多个非天然氨基酸残基以及它们的组合;

[0270] (c) 一种根据 (b) 所述的肽序列, 该肽序列包括一个或多个肽主链的修饰;

[0271] (d) 一种根据 (c) 所述的肽序列, 该肽序列包括一个或多个反向 - 翻转肽键;

[0272] (e) 一种根据 (c) 所述的肽序列, 其中一个或多个肽键是由



[0273] (f) 一种根据 (c) 所述的肽序列, 该肽序列包括一个或多个缩酞酸肽键, 其中用一个酯键来替换该酰胺键; 以及

[0274] (g) 一种根据 (c) 所述的肽序列, 该肽序列包括一个或多个构象限制; 以及

[0275] (h) 一种根据 (c) 所述的肽序列, 该肽序列包括 (d) 至 (g) 中一个或多个。

[0276] 此外, 应当理解的是甚至在从 GPCR 细胞内环 (i1、i2 或 i3) 或结构域 (i4) 衍生的指示数量的连续的氨基酸残基内, 可能存在: 肽主链的修饰, 例如但不限于以上 (e) 中所述的那些; 反向 - 翻转的肽键; 缩酞酸肽键; 构象限制; 或它们的一种组合。

[0277] 应当注意的是式 I 的 P 可以在 C 末端处被任选地功能化。在 C 末端处功能化是指用某一其他的官能团来取代 C 末端处存在的酸部分。适合的官能团包括 $-C(O)N(R_2)_2$ 、 $-C(O)OR_3$ 、或 $C(O)NHC(O)OR_2$, 其中 R_2 是氢或一个 (C_1-C_{10}) 烷基基团并且 R_3 是一个 (C_1-C_{10}) 烷基基团。C 末端的功能化可以由用于制备的方法而引起。

[0278] 如在此使用的模拟肽是指一种化合物, 该化合物包括代替一个肽序列的多个非肽结构元件。

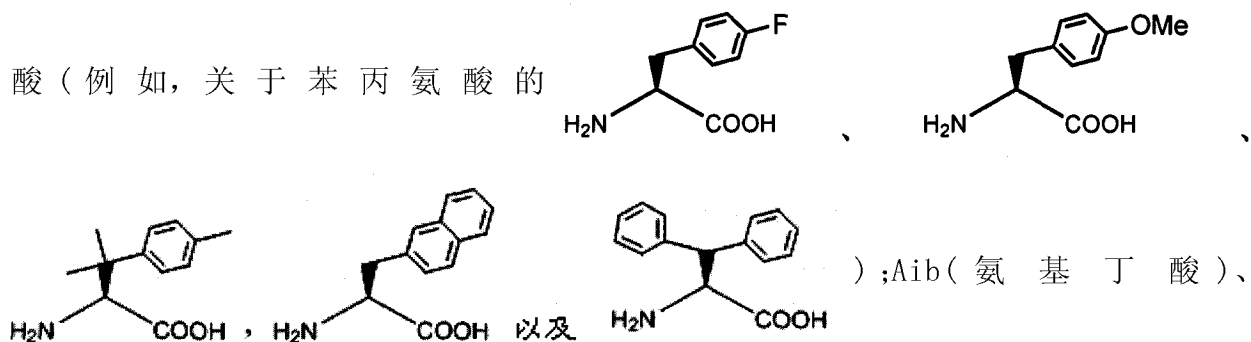
[0279] 如在此使用的, 术语“氨基酸”包括天然发生的氨基酸以及非天然的氨基酸两者。

[0280] 如在此使用的, 术语“天然发生的氨基酸”是指由式 $NH_2-CHR-COOH$ 表示的化合物, 其中 R 是天然发生的氨基酸 (如以下表中所显示的, 例如, 赖氨酸、精氨酸、丝氨酸、酪氨酸、等) 的侧链。

[0281] 普通的天然发生的氨基酸的表

	氨基酸	三字母代码	单字母代码
[0282]	丙氨酸	Ala	A
	异亮氨酸	Ile	I
	亮氨酸	Leu	L
	甲硫氨酸	Met	M
	苯丙氨酸	Phe	F
	脯氨酸	Pro	P
	色氨酸	Trp	W
	缬氨酸	Val	V
极性, 在 pH 7.0 下不带电荷	天冬酰胺	Asn	N
	半胱氨酸	Cys	C
	甘氨酸	Gly	G
	谷氨酰胺	Gln	Q
	丝氨酸	Ser	S
	苏氨酸	Thr	T
	酪氨酸	Tyr	Y
极性; 在 pH 7 下带电荷	谷氨酸	Glu	E
	精氨酸	Arg	R
[0283]	天冬氨酸	Asp	D
	组氨酸	His	H
	赖氨酸	Lys	K

[0284] “非天然氨基酸”是指一种氨基酸,对于这种氨基酸没有核酸密码子。非天然氨基酸的实例包括,例如天然 α -氨基酸的D-同分异构体,例如如以上指示的D-脯氨酸(D-P, D-Pro);具有非天然侧链的天然 α -氨基



bAib(3-氨基异丁酸)、Nva(正缬氨酸)、 β -Ala、Aad(2-氨基己二酸)、bAad(3-氨基己二酸)、Abu(2-氨基丁酸)、Gaba(γ -氨基丁酸)、Acp(6-氨基己酸)、Dbu(2,4-二氨基丁酸)、 α -氨基庚二酸、TMSA(三甲基硅烷基-Ala)、aIle(别异亮氨酸)、Nle(正亮氨酸)、叔-Leu、Cit(瓜氨酸)、orn(鸟氨酸, O)、Dpm(2,2'-二氨基庚二酸)、Dpr(2,3-二氨基

丙酸)、 α 或 β -NaI、Cha(环己基-Ala)、羟基脯氨酸、Sar(肌氨酸)、Dap(2,3-二氨基丙酸)以及类似物。

[0285] 非天然氨基酸还包括环状氨基酸;以及氨基酸类似物,例如, N^q -烷基化的氨基酸例如 MeGly(N^q -甲基甘氨酸)、EtGly(N^q -乙基甘氨酸)以及 EtAsn(N^q -乙基天冬酰胺);以及其中 α -碳带有两个侧链取代基的氨基酸。与天然氨基酸一样,非天然氨基酸的残基是当该非天然氨基酸变成如在此所述的肽序列的一部分时所留下的东西。

[0286] 氨基酸残基是如上所述的氨基酸结构,这些结构缺少氨基基团的一个氢原子或羧基基团的羟基部分或两者,导致肽链的单元是氨基酸残基。

[0287] 天然氨基酸的 D-同分异构体在此用相应的天然发生的氨基酸的一个小写字母来指定。例如,d-脯氨酸被指定为“p”而不是如用于天然发生的脯氨酸的“P”。

[0288] 绳链(T)

[0289] 式 I 的 T 是一个亲脂性绳链部分,该部分为本发明的 APJ 受体化合物提供了亲脂性。T 给予的亲脂性可以促进 APJ 受体化合物穿透进入细胞膜内并且将这些 APJ 受体化合物束缚到细胞膜上。这样,由 T 给予的亲脂性可以有助于本发明的这些 APJ 受体化合物与同源受体受体之间的相互作用。

[0290] 适合用作式 I 的亲脂性绳链部分的化合物的相对亲脂性可以通过测量与水溶剂层(类似于细胞外的或细胞质的环境)相比化合物分配进入有机溶剂层(类似膜的)中的量来定量。在混合溶剂组合物(例如辛醇/水或辛醇/PBS)中的分配系数是在平衡状态下在辛醇中与水溶剂中相比所发现的化合物比率(分配系数 $P = [\text{化合物}]_{\text{辛醇}} / [\text{化合物}]_{\text{水}}$)。经常地,分配系数是以对数形式来表示的,例如 $\log P$ 。与更亲水性的化合物相比具有更高亲脂性的化合物具有更正的 $\log P$,并且倾向于与膜双分子层更强的相互作用。

[0291] 用于计算适合用作亲脂性绳链部分(T)的化合物的分配系数的计算程序也是可以获得的。在其中化学结构以系统的方式进行改变的情况下(例如,通过将另外的亚甲基单位(-CH₂-)加到一个现存的烷基基团上),可以使用例如 ChemDraw(CambridgeSoft, Inc)来计算 $\log P$ 的趋势。

[0292] 在一个实施方案中,T是一个任选地取代的(C₆-C₃₀)烷基、(C₆-C₃₀)链烯基、(C₆-C₃₀)炔基,其中用氧、硫、氮或它们的一个组合来取代0-3个碳原子。

[0293] 在一个具体的实施方案中,用选自下组的基团在一个或多个可取代的碳原子处取代该(C₆-C₃₀)烷基、(C₆-C₃₀)链烯基、(C₆-C₃₀)炔基,该组的组成为:氢、-CN、-OH、-NH₂、-NO₂、-NH(C₁-C₆)烷基、-N((C₁-C₆)烷基)₂、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、芳氧基、(C₁-C₆)烷氧基羰基、-CONH₂、-OCONH₂、-NHCONH₂、-N(C₁-C₆)烷基CONH₂、-N(C₁-C₆)烷基CONH(C₁-C₆)烷基、-NHCONH(C₁-C₆)烷基、-NHCON((C₁-C₆)烷基)₂、-N(C₁-C₆)烷基CON((C₁-C₆)烷基)₂、-NHC(S)NH₂、-N(C₁-C₆)烷基C(S)NH₂、-N(C₁-C₆)烷基C(S)NH(C₁-C₆)烷基、-NHC(S)NH(C₁-C₆)烷基、-NHC(S)N((C₁-C₆)烷基)₂、-N(C₁-C₆)烷基C(S)N((C₁-C₆)烷基)₂、-CONH(C₁-C₆)烷基、-OCONH(C₁-C₆)烷基、-CON((C₁-C₆)烷基)₂、-C(S)(C₁-C₆)烷基、-S(O)_p(C₁-C₆)烷基、-S(O)_pNH₂、-S(O)_pNH(C₁-C₆)烷基、-S(O)_pN((C₁-C₆)烷基)₂、-CO(C₁-C₆)烷基、-OCO(C₁-C₆)烷基、-C(O)O(C₁-C₆)烷基、-OC(O)O(C₁-C₆)烷基、-C(O)H或-CO₂H;并且p是1或2。

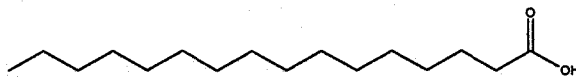
[0294] 在一个具体的实施方案中,T是选自下组,该组的组成为:CH₃(CH₂)₉OPh-

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)_6$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 、以及 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}$ 。

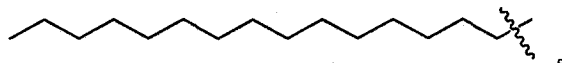
[0295] 在一个具体的实施方案中, T 是选自下组, 该组的组成为: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{OPh}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)_6$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 、和 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 以及 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}$ 。

[0296] 应当理解的是可以从前体亲脂性化合物(例如脂肪酸类和胆汁酸类)来衍生式 I 的亲脂性的部分(T)。如在此使用的相对于 T“从……来衍生”是指从一种前体亲脂性化合物来衍生 T, 并且在制备式 I 的 APJ 受体化合物中该前体亲脂性化合物的反应导致了式 I 中由 T 表示的一种亲脂性绳链部分, 与该前体亲脂性化合物相比该绳链部分进行了结构上的修饰。

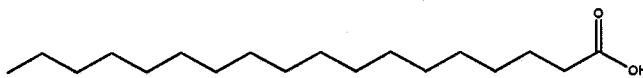
[0297] 例如, 该亲脂性绳链部分(式 I 的 T)可以从一种脂肪酸或一种胆汁酸来衍生。应当理解的是根据式 I, 当 T 是从一种脂肪酸衍生的时(即一种脂肪酸衍生物), 它相对于它从其衍生的该脂肪酸中该酸官能团的羰基碳的 α 碳原子在处附连到 L-P 上。例如, 当 T 是从棕榈酸,



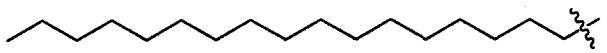
衍生的时, 式 I 的 T 具有以下结构:



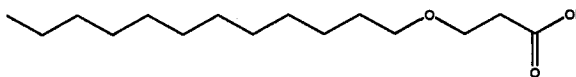
类似地, 当 T 是从硬脂酸,



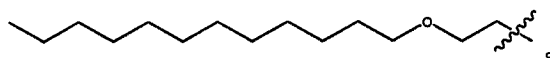
衍生的时, 式 I 的 T 具有以下结构:



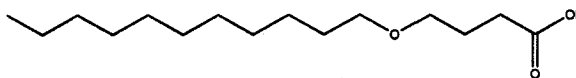
[0298] 类似地, 当 T 是从 3-(十二烷氧基)丙酸,



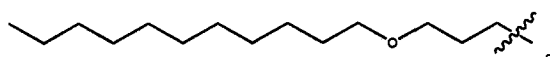
衍生的时, 式 I 的 T 具有以下结构:



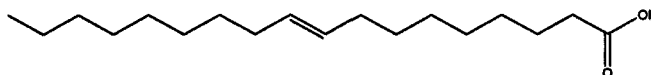
[0299] 类似地, 当 T 是从 4-(十一烷氧基)丁酸,



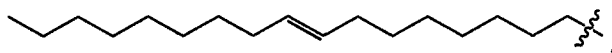
衍生的时, 式 I 的 T 具有以下结构:



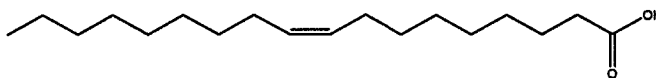
[0300] 类似地, 当 T 是从反油酸,



衍生的时, 式 I 的 T 具有以下结构:



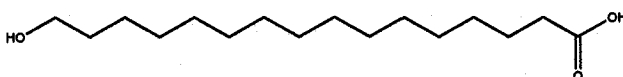
[0301] 类似地,当 T 是从油酸,



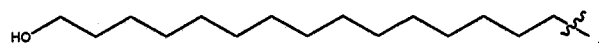
衍生的时,式 I 的 T 具有以下结构:



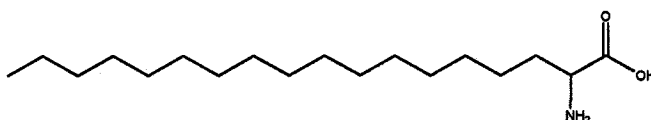
[0302] 类似地,当 T 是从 16-羟基棕榈酸,



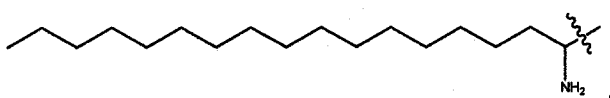
衍生的时,式 I 的 T 具有以下结构:



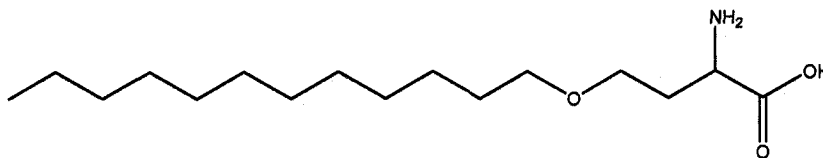
[0303] 类似地,当 T 是从 2-氨基十八烷酸



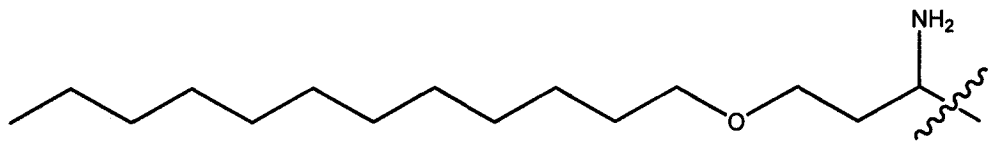
衍生的时,式 I 的 T 具有以下结构:



[0304] 类似地,当 T 是从 2-氨基-4-十二烷氧基丁酸,



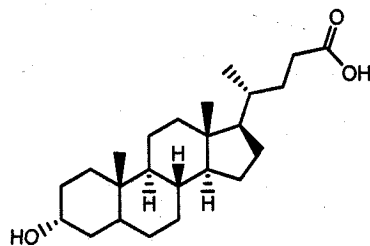
衍生的时,式 I 的 T 具有以下结构:



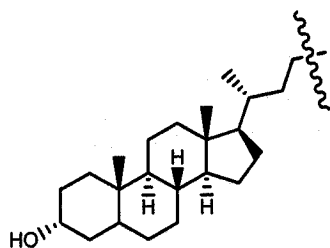
[0305] 在另一个实施方案中,T 是从一种脂肪酸衍生的。在一个具体的实施方案中,T 是从选自下组的一种脂肪酸衍生的,该组的组成为:丁酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山萘酸、以及廿四烷酸。

[0306] 在另一个具体的实施方案中,T 是从选自下组的一种脂肪酸衍生的,该组的组成为:肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸。

[0307] 在另一个实施方案中,式 I 的 T 可以从一种胆汁酸来衍生。与当 T 是一种脂肪酸衍生物时的实施方案类似,应当理解的是根据式 I 当 T 是从一种胆汁酸衍生的时(即,一种胆汁酸衍生物),它在相对于它从其衍生的胆汁酸中该酸官能团的羰基碳的 α 碳原子处附连到 L-P 上。例如,当 T 是从石胆酸,



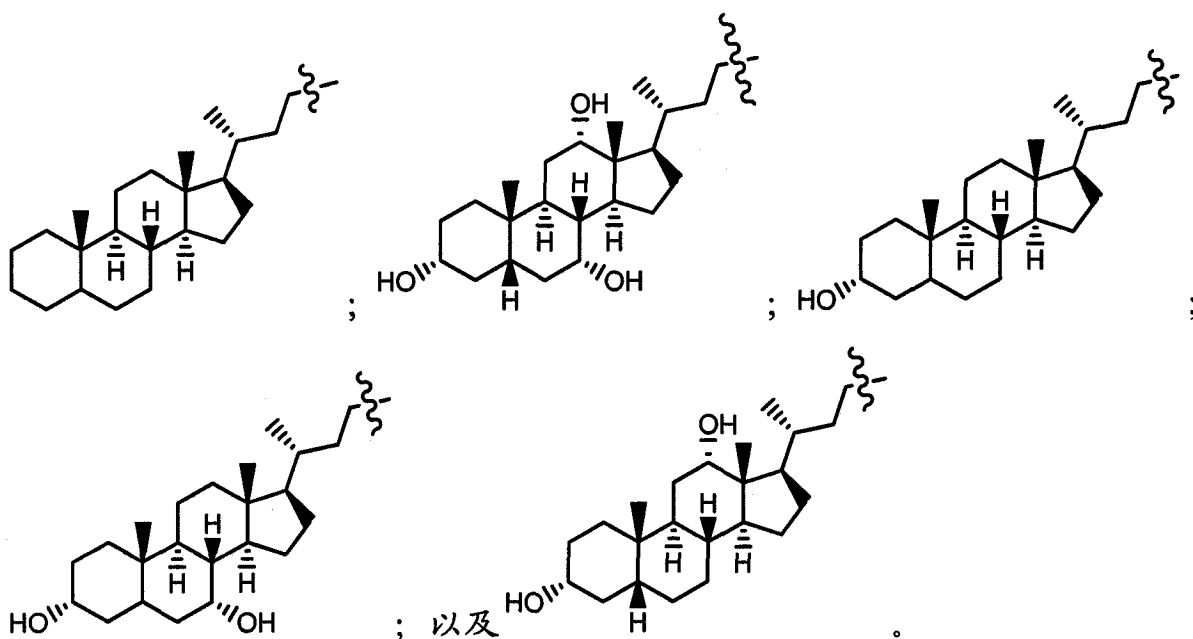
衍生的时,式 I 的 T 具有以下结构:



[0308] 在另一个实施方案中, T 是从一种胆汁酸衍生的。在一个具体的实施方案中, T 是从选自下组的一种胆汁酸衍生的, 该组的组成为: 石胆酸、鹅去氧胆酸、去氧胆酸、胆甾烷酸、胆酸、熊胆酸 (ursocholic acid)、熊去氧胆酸、异熊去氧胆酸、兔去氧胆酸 (lagodeoxycholic acid)、去氢胆酸、猪胆酸、猪去氧胆酸等。

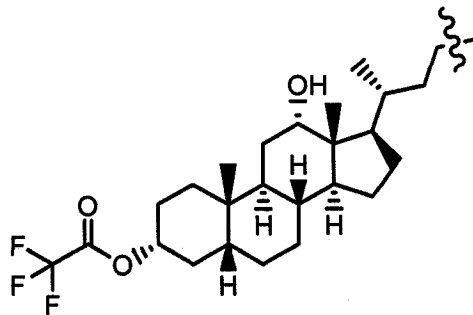
[0309] 例如, T 是选自:

[0310]



[0311] 在另一个进一步的实施方案中, T 是从上述的已经在除该酸性官能团处之外被修饰的一种胆汁酸衍生的。例如, T 可以从任何上述胆汁酸来衍生的, 其中该羟基位置已经被修饰从而形成一种酯或一种卤代酯。例如, T 可以是:

[0312]



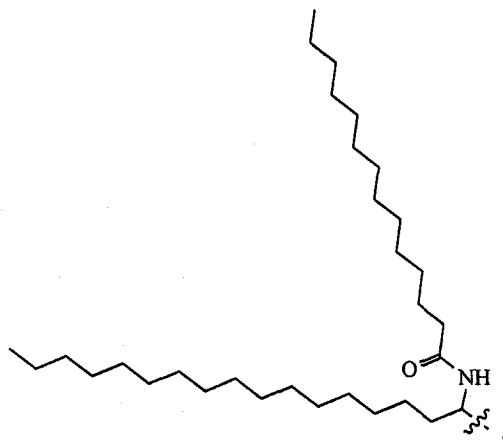
[0313] 适合用作式 I 的该亲脂性膜绳链 T 的其他的亲脂性部分包括但不限于类固醇类。适合类固醇类包括但不限于甾醇类; 孕激素类; 糖皮质激素类; 盐皮质激素类; 雄激素类; 以及雌激素类。总体上可以使用能够附连的或能够被修饰以结合入式 I 中的任何类固醇。应当理解的是作为结合入式 I 中的结果, 该亲脂性膜绳链 T 可以从该前体亲脂性化合物进行微小地修饰。

[0314] 适合的用于本发明 T 处的甾醇, 包括但不限于: 胆甾醇、粪甾醇、胆固醇、表胆甾醇、麦角甾醇、麦角钙化醇、以及类似物。优选的甾醇是提供了亲油性与水溶性的平衡的那些。

[0315] 适合的孕激素类包括但不限于黄体激素。适合的糖皮质激素类包括但不限于氢化可的松。适合的盐皮质激素类包括但不限于醛甾酮。适合的雄激素类包括但不限于睾酮和雄烯二酮。适合的雌激素类包括但不限于雌酮和雌二醇。

[0316] 在另一个具体的实施方案中, T 可以从 2-十四碳酰胺十八烷醇酸来衍生。与当 T 是一种脂肪酸衍生物时的实施方案类似, 应当理解的是根据式 I, 当 T 是从 2-十四碳酰胺十八烷醇酸衍生的时, 它在相对于它从其衍生的胆汁酸中该酸官能团的羰基碳的 α 碳原子处附连到 L-P 上。例如, 当 T 是从 2-十四碳酰胺十八烷醇酸衍生的时, 该绳链是:

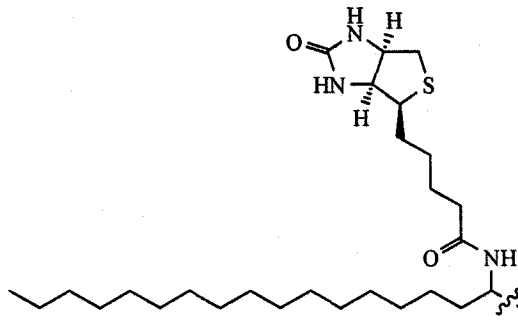
[0317]



[0318] 在另一个实施方案中, 式 I 的 T 可以从 2-(5-((3aS, 4S, 6aR)-2-氧六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰氨基)十八烷酸来衍生。例如, 当 T 是从 2-(5-((3aS, 4S, 6aR)-2-氧六氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊酰氨基)十八烷酸来衍生的时, 该绳

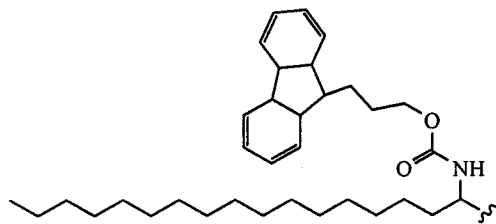
链是：

[0319]



[0320] 在又一个实施方案中，式 I 的 T 可以是：

[0321]



[0322] 应当理解的是，这些化合物可以包含一个或多个绳链部分。在某些方面，这些绳链部分是相同的。在其他实施方案中，这些绳链部分是不同的。

[0323] 化合物 (T-L-P)

[0324] 在一个第一方面中，本发明的 GPCR 化合物通过式 I：

[0325] T-L-P，

[0326] 或其药学上可接受的盐来表示，其中：

[0327] P 是一个肽，该肽包括该 APJ 受体的一个细胞内 i1、i2、i3 环或一个细胞内 i4 结构域的至少三个连续的氨基酸残基；

[0328] L 是一个连接部分，该连接部分由 C(O) 来表示并且在一个 N 末端氨基酸残基的 N 末端氮处键连到 P 上；

[0329] 并且 T 是一个亲脂性的绳链部分，该亲脂性的绳链部分键连到 L 上，其中 P 的 C 末端氨基酸残基是任选地功能化的。

[0330] 在一个第二方面，P 包括至少六个连续的氨基酸残基。

[0331] 在一个第三方面，P 包括 i1 环的至少 3 个连续的氨基酸。

[0332] 在该第三方面的一个具体的实施方案中，P 是从 i1 环衍生的并且由以下结构式或其药学上可接受的盐来表示，

[0333] $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}-X_{19}-R_1$ ，其中：

[0334] X_1 是不存在或一个苏氨酸或丙氨酸残基；

[0335] X_2 是不存在或一个缬氨酸或丙氨酸残基；

[0336] X_3 是不存在或一个苯丙氨酸或丙氨酸残基；

[0337] X_4 是不存在或一个精氨酸、色氨酸、缬氨酸或丙氨酸残基；

[0338] X_5 是不存在或一个丝氨酸或丙氨酸残基；

- [0339] X_6 是不存在或一个丝氨酸、谷氨酸或丙氨酸残基；
- [0340] X_7 是不存在或一个精氨酸或丙氨酸残基；
- [0341] X_8 是不存在或一个谷氨酸、丙氨酸或脯氨酸残基；
- [0342] X_9 是不存在或一个赖氨酸、丙氨酸、脯氨酸、谷氨酸、D-2,3-二氨基丙酸或 D-鸟氨酸；
- [0343] X_{10} 是不存在或一个精氨酸、丙氨酸或赖氨酸残基；
- [0344] X_{11} 是不存在或一个精氨酸或丙氨酸残基；
- [0345] X_{12} 是不存在或一个丝氨酸、天冬氨酸、丙氨酸或精氨酸残基；
- [0346] X_{13} 是不存在或一个丙氨酸或丝氨酸残基；
- [0347] X_{14} 是不存在或一个天冬氨酸或丙氨酸残基；
- [0348] X_{15} 是不存在或一个异亮氨酸、丙氨酸或天冬氨酸残基；
- [0349] X_{16} 是不存在或一个苯丙氨酸、缬氨酸、丙氨酸或异亮氨酸残基；
- [0350] X_{17} 是不存在或一个异亮氨酸、丙氨酸或苯丙氨酸残基；
- [0351] X_{18} 是不存在或一个丙氨酸或异亮氨酸残基；
- [0352] X_{19} 是不存在或一个丝氨酸残基；
- [0353] 其条件是存在 X_1 - X_{19} 中至少五个；
- [0354] R_1 是 OR_2 或 $N(R_2)_2$ ；
- [0355] 每个 R_2 独立地是氢或 (C_1-C_{10}) 烷基；并且
- [0356] 从 0 至 5 个氨基酸残基以 D 构型存在。
- [0357] 在一个具体的实施方案中，存在 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 和 X_{14} 中至少四个。
- [0358] 在另一个具体的实施方案中，
- [0359] X_7 是一个精氨酸或丙氨酸；
- [0360] X_8 是一个谷氨酸、丙氨酸或脯氨酸；
- [0361] X_9 是一个赖氨酸、丙氨酸、脯氨酸、谷氨酸、D-2,3-二氨基丙酸或 D-鸟氨酸；并且
- [0362] X_{10} 是一个精氨酸、丙氨酸或赖氨酸。
- [0363] 在另一个具体的实施方案中， X_7 、 X_8 、 X_9 、或 X_{10} 中至少一个是丙氨酸。
- [0364] 在另一个具体的实施方案中，
- [0365] X_{11} 是一个精氨酸或丙氨酸；
- [0366] X_{12} 是一个丝氨酸、天冬氨酸、丙氨酸或精氨酸；
- [0367] X_{13} 是一个丙氨酸或丝氨酸；并且
- [0368] X_{14} 是一个天冬氨酸或丙氨酸。
- [0369] 在另一个具体的实施方案中， X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 或 X_{14} 中至少一个是丙氨酸。
- [0370] 在另一个具体的实施方案中，
- [0371] X_7 是一个精氨酸或丙氨酸；
- [0372] X_8 是一个谷氨酸、丙氨酸或脯氨酸；
- [0373] X_9 是一个赖氨酸、丙氨酸、脯氨酸、谷氨酸、D-2,3-二氨基丙酸或 D-鸟氨酸；
- [0374] X_{10} 是一个精氨酸、丙氨酸或赖氨酸；
- [0375] X_{11} 是一个精氨酸或丙氨酸；
- [0376] X_{12} 是一个丝氨酸、天冬氨酸、丙氨酸或精氨酸；

- [0377] X_{13} 是一个丙氨酸或丝氨酸;并且
- [0378] X_{14} 是一个天冬氨酸或丙氨酸。
- [0379] 在另一个具体的实施方案中, X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 或 X_{14} 中至少一个是丙氨酸。
- [0380] 在又一个具体的实施方案中,
- [0381] X_7 是一个精氨酸;
- [0382] X_8 是一个谷氨酸;
- [0383] X_9 是一个赖氨酸;并且
- [0384] X_{10} 是一个精氨酸。
- [0385] 在又一个具体的实施方案中,
- [0386] X_{11} 是一个精氨酸;
- [0387] X_{12} 是一个丝氨酸;
- [0388] X_{13} 是一个丙氨酸;并且
- [0389] X_{14} 是一个天冬氨酸。
- [0390] 在该第三方面的另一个具体的实施方案中,P 衍生于其中的 APJ 受体的 i1 环具有以下序列:TVFRSSREKRRSADIFI (SEQ ID NO:1)。
- [0391] 在该第三方面的另一个实施方案中,P 是选自下组的一个序列,该组的组成为:
- [0392]

TVFRSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 1) ;
AVFRSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 2) ;
TAFRSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 3) ;
TVARSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 4) ;
TVFASSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 5) ;
TVFRASREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 6) ;
TVFRSAREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 7) ;
TVFRSSAEKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 8) ;
TVFRSSRAKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 9) ;
TVFRSSREARRSADIFI	(SEQ ID NO: 10) ;
TVFRSSREKARDADIFI	(SEQ ID NO: 11) ;
TVFRSSREKRASADIFI	(SEQ ID NO: 12) ;
TVFRSSREKRRAADIFI	(SEQ ID NO: 13) ;

[0393]

TVFRSSREKRRSAAIFI	(SEQ ID NO: 14) ;
TVFRSSREKRRSADAFI	(SEQ ID NO: 15) ;
TVFRSSREKRRSADIAI	(SEQ ID NO: 16) ;
TVFRSSREKRRSADIFA	(SEQ ID NO: 17) ;
tVFRSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 18) ;
TvFRSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 19) ;
TVfRSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 20) ;
TVFrSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 21) ;
TVFRsSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 22) ;
TVFRSsREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 23) ;
TVFRSSrEKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 24) ;
TVFRSSReKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 25) ;
TVFRSSREKrrRSADIFI	(SEQ ID NO: 26) ;
TVFRSSREKRRsADIFI	(SEQ ID NO: 27) ;
TVFRSSREKRRSADiFI	(SEQ ID NO: 28) ;
TVFRSSREKRRSADIFi	(SEQ ID NO: 29) ;
TVFRSSREKRRsADIFI	(SEQ ID NO: 30) ;
TVFRSSREKRRSaDIFI	(SEQ ID NO: 31) ;
TVFRSSREKRRSAdIFI	(SEQ ID NO: 32) ;
TVFRSSREkRRSADIFI	(SEQ ID NO: 33) ;
TVFWSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 34) ;
VFRSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 35) ;
FRSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 36) ;
SSREKRRSADIFIAS	(SEQ ID NO: 37) ;
RSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 38) ;
FRSSREKRRSADIA	(SEQ ID NO: 39) ;
FRSSREKRRSADIV	(SEQ ID NO: 40) ;

[0394]

TVFRSSREKRRSAD	(SEQ ID NO: 41) ;
SSREKRRSADIFIA	(SEQ ID NO: 42) ;
VSSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 43) ;
SSREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 44) ;
FRSSREKRRSADI	(SEQ ID NO: 45) ;
FRSSREKRRSAD	(SEQ ID NO: 46) ;
SREKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 47) ;
REKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 48) ;
RSSREKRRSAD	(SEQ ID NO: 49) ;
REKRRSADIF	(SEQ ID NO: 50) ;
SSREKRRSAD	(SEQ ID NO: 51) ;
REKRRSADI	(SEQ ID NO: 52) ;
SREKRRSAD	(SEQ ID NO: 53) ;
EREKRRSAD	(SEQ ID NO: 54) ; 以及
REKRRSAD	(SEQ ID NO: 55) 。

[0395] 在该第三方面的另一个实施方案中, P 是选自下组的一个序列, 该组的组成为:
[0396]

TVFRSSRE(D-Dap)RRSADIFI	(SEQ ID NO: 108) ;
TVFRSSREpKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 109) ;
TVFRSSRpEKRRSADIFI	(SEQ ID NO: 110) ;
TVFRSSRE(D-Dab)RRSADIFI	(SEQ ID NO: 111) ; 以及
TVFRSSRE(D-Orn)RRSADIFI	(SEQ ID NO: 112) 。

[0397] 在一个第四方面, P 包括 i2 环的至少 3 个连续的氨基酸。

[0398] 在该第四方面的一个具体的实施方案中, P 是从 i2 环衍生的并且由以下结构式或其一种药学上可接受的盐来表示,

[0399] $Y_1-Y_2-Y_3-Y_4-Y_5-Y_6-Y_7-Y_8-Y_9-Y_{10}-Y_{11}-Y_{12}-Y_{13}-Y_{14}-Y_{15}-Y_{16}-Y_{17}-Y_{18}-Y_{19}-Y_{20}-Y_{21}-Y_{22}-R_1$

[0400] 其中:

[0401] Y_1 是不存在或一个天冬氨酸残基;

[0402] Y_2 是不存在或一个精氨酸残基;

- [0403] Y_3 是不存在或一个酪氨酸残基；
- [0404] Y_4 是不存在或一个亮氨酸残基；
- [0405] Y_5 是不存在或一个丙氨酸残基；
- [0406] Y_6 是不存在或一个异亮氨酸残基；
- [0407] Y_7 是不存在或一个缬氨酸残基；
- [0408] Y_8 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0409] Y_9 是不存在或一个脯氨酸残基；
- [0410] Y_{10} 是不存在或一个缬氨酸残基；
- [0411] Y_{11} 是不存在或一个丙氨酸残基；
- [0412] Y_{12} 是不存在或一个天冬酰胺残基；
- [0413] Y_{13} 是不存在或一个丙氨酸残基；
- [0414] Y_{14} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0415] Y_{15} 是不存在或一个亮氨酸残基；
- [0416] Y_{16} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0417] Y_{17} 是不存在或一个亮氨酸残基；
- [0418] Y_{18} 是不存在或一个精氨酸或亮氨酸残基；
- [0419] Y_{19} 是不存在或一个缬氨酸或亮氨酸残基；
- [0420] Y_{20} 是不存在或一个丝氨酸；
- [0421] Y_{21} 是不存在或一个甘氨酸残基；并且
- [0422] Y_{22} 是不存在或一个丙氨酸，其条件是存在 Y_1 - Y_{22} 中至少五个；
- [0423] R_1 是 OR_2 或 $N(R_2)_2$ ；
- [0424] 每个 R_2 独立地是氢或 (C_1-C_{10}) 烷基；并且
- [0425] 从 0 至 5 个氨基酸残基以 D 构型存在。
- [0426] 应当理解的是当 P 被描述成 Y_1 - Y_{22} 时，它如所写出的键连到 L 上。例如， Y_1 键连到 L 上。如果 Y_1 不存在，则 Y_2 键连到 L 上。
- [0427] 在一个具体的实施方案中，存在 Y_8 、 Y_9 、 Y_{10} 、 Y_{11} 、 Y_{12} 、 Y_{13} 、和 Y_{14} 中至少三个。
- [0428] 在另一个具体的实施方案中，
- [0429] Y_8 是一个精氨酸残基；
- [0430] Y_9 是一个脯氨酸残基；
- [0431] Y_{10} 是一个缬氨酸残基；并且
- [0432] Y_{11} 是一个丙氨酸残基；
- [0433] 在另一个进一步具体的实施方案中，
- [0434] Y_{12} 是一个天冬酰胺残基；
- [0435] X_{13} 是一个丙氨酸残基；并且
- [0436] Y_{14} 是一个精氨酸残基；并且
- [0437] Y_{15} 是一个亮氨酸残基。
- [0438] 在该第四方面的另一个具体的实施方案中，P 衍生于其中的 APJ 受体的 i2 环具有以下序列：DRYLAIVRP VANARLRLRVSGA (SEQ ID NO :56)。
- [0439] 在该第四方面的另一个实施方案中，P 是选自下组的一个序列，该组的组成为：

[0440]

DRYLAIVRPVANARLRLRVSGA	(SEQ ID NO: 56) ;
LAIVRPVANARLRLRVSG	(SEQ ID NO: 57) ;
AIVRPVANARLRLRVSG	(SEQ ID NO: 58) ;
IVRPVANARLRLRVSG	(SEQ ID NO: 59) ;
VRPVANARLRLRVSG	(SEQ ID NO: 60) ;
RPVANARLRLRVSG	(SEQ ID NO: 61) ;
VRPVANARLRLRVS	(SEQ ID NO: 62) ;
AIVRPVANARLRL	(SEQ ID NO: 63) ;
RPVANARLRLRVS	(SEQ ID NO: 64) ;
VRPVANARLRLLL	(SEQ ID NO: 65) ;
VRPVANARLRLRV	(SEQ ID NO: 66) ;
RPVANARLRLRV	(SEQ ID NO: 67) ;
VRPVANARLRLR	(SEQ ID NO: 68) ;
RPVANARLRLR	(SEQ ID NO: 69) ;
VRPVANARLRL	(SEQ ID NO: 70) ;
RPVANARLRL	(SEQ ID NO: 71) ;
VRPVANARLR	(SEQ ID NO: 72) ; 以及
VRPVANARL	(SEQ ID NO: 73) 。

[0441]

[0442] 在一个第五方面, P 包括 i3 环的至少 3 个连续的氨基酸。

[0443] 在该第五方面的一个具体的实施方案中, P 是从 i3 环衍生的并且由以下结构式或其一种药学上可接受的盐来表示,

[0444] P 是 $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4-Z_5-Z_6-Z_7-Z_8-Z_9-Z_{10}-Z_{11}-Z_{12}-Z_{13}-Z_{14}-Z_{15}-Z_{16}-Z_{17}-Z_{18}-Z_{19}-Z_{20}-Z_{21}-Z_{22}-Z_{23}-Z_{24}-Z_{25}-Z_{26}-Z_{27}-Z_{28}-Z_{29}-Z_{30}-R_1$,

[0445] 其中:

[0446] Z_1 是不存在或一个异亮氨酸残基;

[0447] Z_2 是不存在或一个丙氨酸残基;

[0448] Z_3 是不存在或一个谷氨酰胺或甘氨酸残基;

[0449] Z_4 是不存在或一个苏氨酸或丝氨酸残基;

[0450] Z_5 是不存在或一个异亮氨酸或甘氨酸残基;

[0451] Z_6 是不存在或一个丙氨酸或丝氨酸残基;

- [0452] Z_7 是不存在或一个甘氨酸残基；
- [0453] Z_8 是不存在或一个组氨酸残基；
- [0454] Y_9 是不存在或一个苯丙氨酸残基；
- [0455] Z_{10} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0456] Z_{11} 是不存在或一个赖氨酸残基；
- [0457] Z_{12} 是不存在或一个谷氨酸残基；
- [0458] Z_{13} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0459] Z_{14} 是不存在或一个异亮氨酸残基；
- [0460] Z_{15} 是不存在或一个谷氨酸或甘氨酸残基；
- [0461] Z_{16} 是不存在或一个甘氨酸残基；
- [0462] Z_{17} 是不存在或一个亮氨酸残基；
- [0463] Z_{18} 是不存在或一个精氨酸或甘氨酸残基；
- [0464] Z_{19} 是不存在或赖氨酸残基；
- [0465] Z_{20} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0466] Z_{21} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0467] Z_{22} 是不存在或一个精氨酸残基；
- [0468] Z_{23} 是不存在或一个亮氨酸残基；
- [0469] Z_{24} 是不存在或一个亮氨酸残基；
- [0470] Z_{25} 是不存在或一个丝氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸或色氨酸残基；
- [0471] Z_{26} 是不存在或一个异亮氨酸残基；
- [0472] Z_{27} 是不存在或一个异亮氨酸残基；
- [0473] Z_{28} 是不存在或一个缬氨酸残基；
- [0474] Z_{29} 是不存在或一个缬氨酸残基；并且
- [0475] Z_{30} 是不存在或一个亮氨酸残基；其条件是存在 Z_1 - Z_{30} 中至少五个；并且
- [0476] R_1 是 OR_2 或 $N(R_2)_2$ ；
- [0477] 每个 R_2 独立地是氢或 (C_1-C_{10}) 烷基；并且
- [0478] 从 0 至 5 个氨基酸残基以 D 构型存在。
- [0479] 在一个具体的实施方案中，存在 Z_{12} 、 Z_{13} 、 Z_{14} 、 Z_{15} 、 Z_{16} 、 Z_{17} 、 Z_{18} 、以及 Z_{19} 中至少四个。
- [0480] 在另一个具体的实施方案中，
- [0481] Z_{12} 是一个谷氨酸残基；
- [0482] Z_{13} 是一个精氨酸残基；
- [0483] Z_{14} 是一个异亮氨酸残基；并且
- [0484] Z_{15} 是一个谷氨酸或甘氨酸残基。
- [0485] 在另一个具体的实施方案中，
- [0486] Z_{16} 是一个甘氨酸残基；
- [0487] Z_{17} 是一个亮氨酸残基；
- [0488] Z_{18} 是一个精氨酸残基或甘氨酸残基；并且
- [0489] Z_{19} 是一个赖氨酸残基。
- [0490] 在另一个具体的实施方案中，存在 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{23} 、 Z_{24} 、以及 Z_{25} 中至少四个。

- [0491] 在另一个具体的实施方案中，
- [0492] Z_{21} 是一个精氨酸残基；
- [0493] Z_{22} 是一个精氨酸残基；
- [0494] Z_{23} 是一个亮氨酸残基；
- [0495] Z_{24} 是一个亮氨酸残基；并且
- [0496] Z_{25} 是一个丝氨酸残基或一个丙氨酸、苯丙氨酸或色氨酸残基。
- [0497] 在另一个进一步具体的实施方案中， Z_{25} 是一个丙氨酸残基。
- [0498] 在另一个具体的实施方案中，存在 Z_3 、 Z_4 、 Z_5 、以及 Z_6 。
- [0499] 在另一个具体的实施方案中，
- [0500] Z_3 是一个谷氨酰胺残基；
- [0501] Z_4 是一个苏氨酸残基；
- [0502] Z_5 是一个异亮氨酸残基；并且
- [0503] Z_6 是一个丙氨酸残基。
- [0504] 在另一个进一步具体的实施方案中，
- [0505] Z_3 是一个甘氨酸残基；
- [0506] Z_4 是一个丝氨酸残基；
- [0507] Z_5 是一个甘氨酸残基；并且
- [0508] Z_6 是一个丝氨酸残基。
- [0509] 在该第五方面的另一个具体的实施方案中，P 衍生于其中的 APJ 受体的 i3 环具有以下序列：IAQTIAGHFRKERIEGLRKRRLLSIIIVVL (SEQ ID NO :74)。
- [0510] 在该第五方面的另一个实施方案中，P 是选自下组的一个序列，该组的组成为：
- [0511]

IAQTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLSIIIVVL	(SEQ ID NO: 74) ;
QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLS	(SEQ ID NO: 75) ;
QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLA	(SEQ ID NO: 76) ;
QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLF	(SEQ ID NO: 77) ;
QTIAGHFRKERIEGLRKRRRLLW	(SEQ ID NO: 78) ;
GSGSGHFRKERIEGLRKRRRLLA	(SEQ ID NO: 79) ;
SGSGHFRKERIEGLRKRRRLLA	(SEQ ID NO: 80) ;
IAGHFRKERIEGLRKRRRLLS	(SEQ ID NO: 81) ;
QTIAGHFRKERIEGLRKRRRL	(SEQ ID NO: 82) ;
GSGHFRKERIEGLRKRRRLLA	(SEQ ID NO: 83) ;
SGHFRKERIEGLRKRRRLLA	(SEQ ID NO: 84) ;
GHFRKERIEGLRKRRRLLS	(SEQ ID NO: 85) ;
QTIAGHFRKERIEGLRKRR	(SEQ ID NO: 86) ;
GHFRKERIEGLRKRRRLLA	(SEQ ID NO: 87) ;
HFRKERIEGLRKRRRLLS	(SEQ ID NO: 88) ;
QTIAGHFRKERIEGLRK	(SEQ ID NO: 89) ;
FRKERIEGLRKRRRLLA	(SEQ ID NO: 90) ;
RKERIEGLRKRRRLLS	(SEQ ID NO: 91) ;
ERIEGLRKRRRLLSII	(SEQ ID NO: 92) ;
HFRKERIEGLRKRRRL	(SEQ ID NO: 93) ;
FRKERI G GKRRRLLA	(SEQ ID NO: 94) ;
ERIEGLRKRRRLLS	(SEQ ID NO: 95) ;
HFRKERIEGLRKRR	(SEQ ID NO: 96) ;
QTIAGHFRKERI	(SEQ ID NO: 97) ;
EGLRKRRRLLA	(SEQ ID NO:98) ; 以及
QTIAGHFRKER	(SEQ ID NO: 99) 。

[0512]

[0513] 在一个第六方面, P 包括 i4 结构域的至少 3 个连续的氨基酸。

[0514] 在该第六方面的一个具体的实施方案中, P 是从 i4 结构域衍生的并且由以下结构

式或其一种药学上可接受的盐来表示,

[0515] $M_1-M_2-M_3-M_4-M_5-M_6-M_7-M_8-M_9-M_{10}-M_{11}-M_{12}-M_{13}-M_{14}-R_1$,

[0516] 其中:

[0517] M_1 是不存在或一个苯丙氨酸残基;

[0518] M_2 是不存在或一个苯丙氨酸残基;

[0519] M_3 是不存在或一个天冬氨酸残基;

[0520] M_4 是不存在或一个脯氨酸残基;

[0521] M_5 是不存在或一个精氨酸残基;

[0522] M_6 是不存在或一个苯丙氨酸残基;

[0523] M_7 是不存在或一个精氨酸残基;

[0524] M_8 是不存在或一个谷氨酰胺残基;

[0525] M_9 是不存在或一个丙氨酸残基;

[0526] M_{10} 是不存在或一个丝氨酸残基;

[0527] M_{11} 是不存在或一个苏氨酸残基;

[0528] M_{12} 是不存在或一个丝氨酸残基;

[0529] M_{13} 是不存在或一个甲硫氨酸残基;并且

[0530] M_{14} 是不存在或一个亮氨酸残基;其条件是存在 M_1-M_{14} 中至少五个;

[0531] R_1 是 OR_2 或 $N(R_2)_2$;

[0532] 每个 R_2 独立地是氢或 (C_1-C_{10}) 烷基;并且

[0533] 从 0 至 5 个氨基酸残基以 D 构型存在。

[0534] 应当理解的是当 P 被描述成 M_1-M_{14} 时,它如所写出的键连到 L 上。例如, M_1 键连到 L 上。如果 M_1 不存在,则 M_2 键连到 L 上。

[0535] 在一个具体的实施方案中,

[0536] M_3 是一个天冬氨酸残基;

[0537] M_4 是一个脯氨酸残基;

[0538] M_5 是一个精氨酸残基;并且

[0539] M_6 是一个苯丙氨酸残基。

[0540] 在该第六方面的一个具体的实施方案中,P 衍生于其中的 APJ 受体的 i4 结构域具有以下序列:FFDPRFRQACTSMLCCGQSRCAGTSHSSSGEKSASYSSGHSQGPQPNMGKGGEQMHEKSIPIYSQETLVVD(SEQ ID NO:100)。

[0541] 在该第六方面的另一个实施方案中,P 是选自下组的一个序列,该组的组成为:

[0542] FFDPRFRQASTSML (SEQ ID NO:101);

[0543] FDPFRFRQASTSML (SEQ ID NO:102);以及

[0544] DPRFRFRQASTSML (SEQ ID NO:103)。

[0545] 在一个第七方面,T 是一个任选地取代的 (C_6-C_{30}) 烷基、 (C_6-C_{30}) 链烯基、 (C_6-C_{30}) 炔基,其中用氧、硫、氮或它们的一个组合来取代 0-3 个碳原子。T 的这个值可应用于该第一、第二、第三、第四、第五以及第六方面以及它的具体的(即,具体的、更具体的以及最具体的)实施方案中。

[0546] 在该第七方面的一个具体的实施方案中,T 是选自 $:CH_3(CH_2)_{16}$ 、 $CH_3(CH_2)_{15}$ 、

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{OPh}$ -、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)_6$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{O}(\text{CH}_2)_3$ 、以及 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 。

[0547] 在该第七方面的另一个具体的实施方案中，T 是一个脂肪酸衍生物。

[0548] 在该第七方面的一个更具体的实施方案中，该脂肪酸是选自下组，该组的组成为：丁酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山萘酸、廿四烷酸、肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸。

[0549] 在一个第八方面，T 是一个胆汁酸衍生物。T 的这个值可应用于该第一、第二、第三、第四、第五以及第六方面以及其具体的（即，具体的、更具体的以及最具体的）实施方案中。

[0550] 在该第八方面的一个具体的实施方案中，该胆汁酸是选自下组，该组的组成为：石胆酸、鹅去氧胆酸、去氧胆酸、胆甾烷酸、胆酸、熊胆酸、熊去氧胆酸、异熊去氧胆酸、兔去氧胆酸、去氢胆酸、猪胆酸、以及猪去氧胆酸。

[0551] 在一个第九方面，T 是选自：甾醇类、孕激素类、糖皮质激素类、盐皮质激素类、雄激素类、以及雌激素类。T 的这个值可应用于该第一、第二、第三、第四、第五以及第六方面以及其具体的（即，具体的、更具体的以及最具体的）实施方案中。

[0552] 在一个第十方面，式 I 的 T-L 是由选自下组的一个部分来表示的，该组的组成为：

[0553] $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}-\text{C}(\text{O})-$ ；

[0554] $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}-\text{C}(\text{O})$ ；

[0555] $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})$ ；

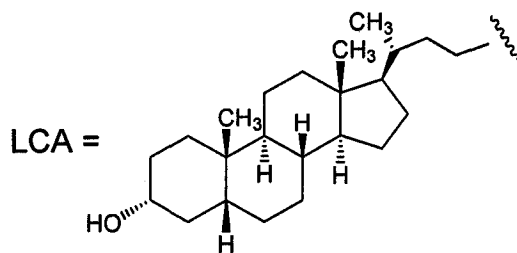
[0556] $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})$ ；

[0557] $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)_6-\text{C}(\text{O})$ ；

[0558] LCA-C(O)；以及

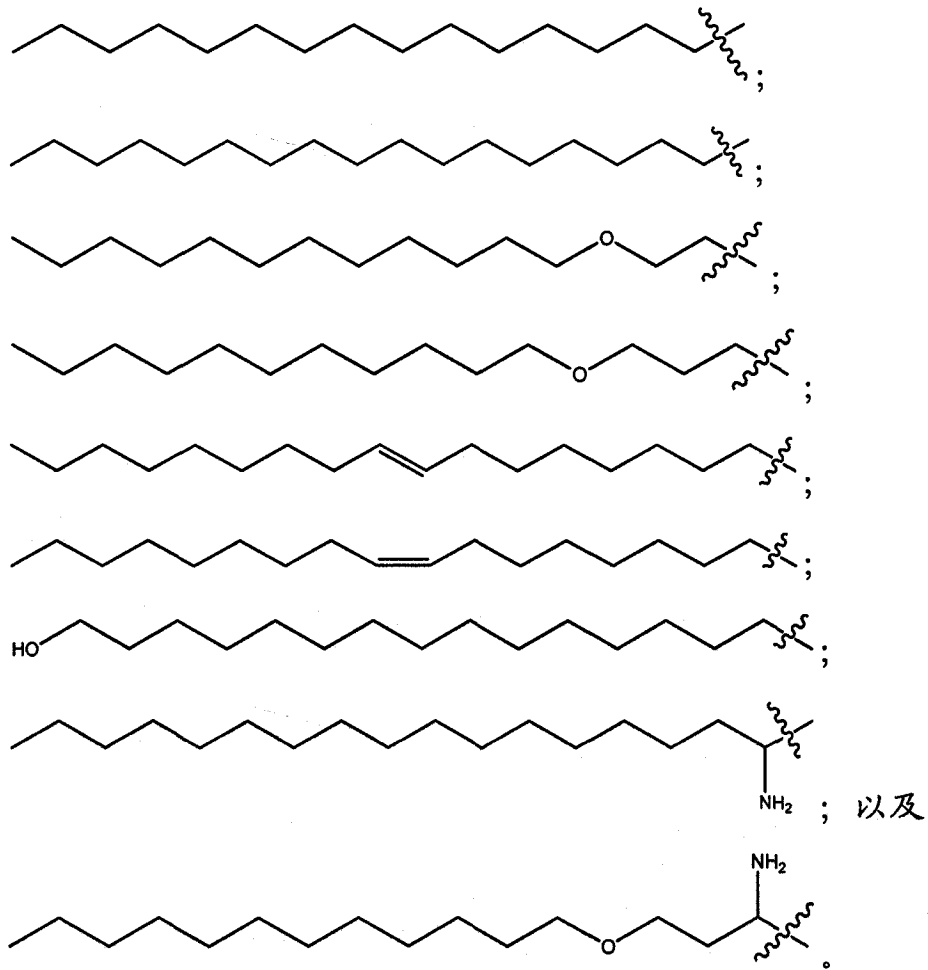
[0559] $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{OPh}-\text{C}(\text{O})$ 其中：

[0560]



[0561] 在一个第十一方面，式 I 的 T 是由选自下组的一个部分来表示的，该组的组成为：

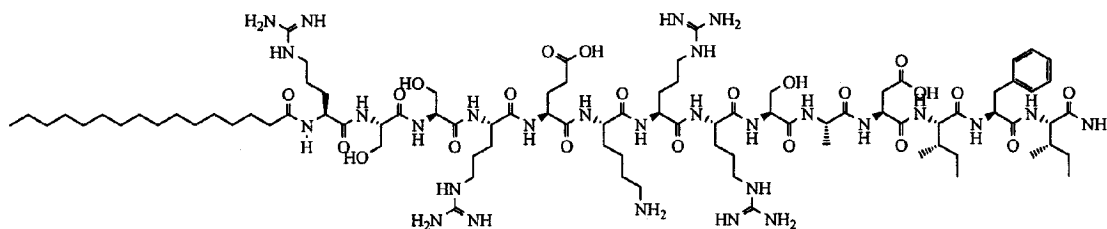
[0562]



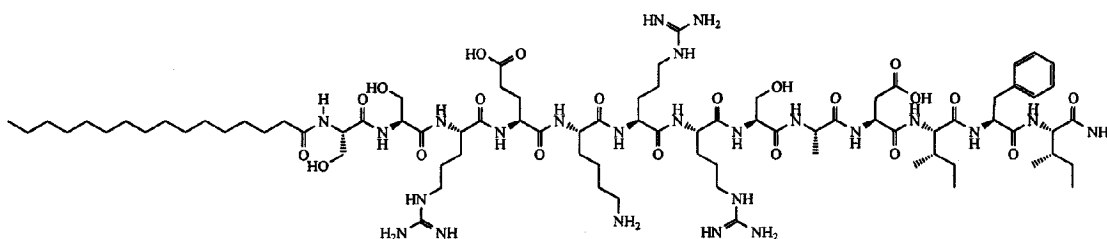
[0563] 在又一个实施方案中,本发明的 GPCR 化合物是选自以下化合物或其一种药学上可接受的盐之一:

[0564]

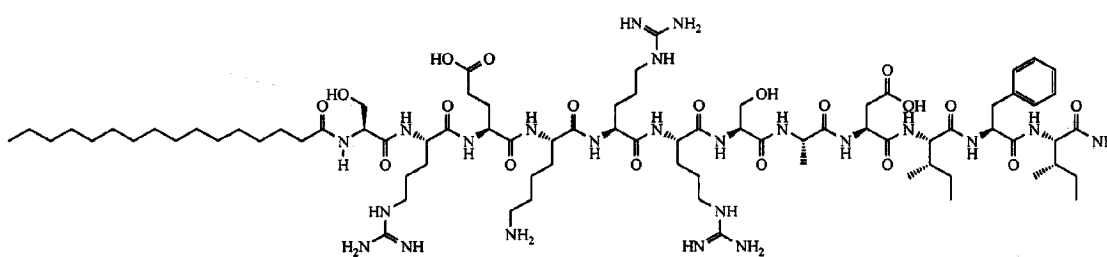
化合物 1



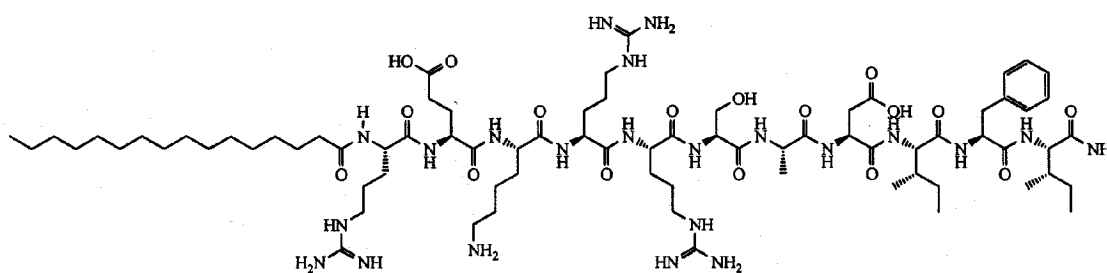
化合物 2



化合物 3

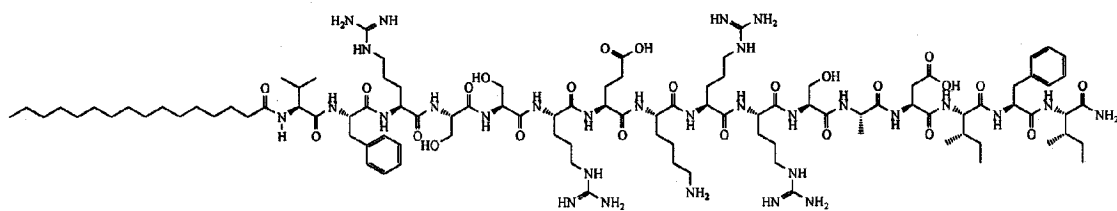


化合物 4

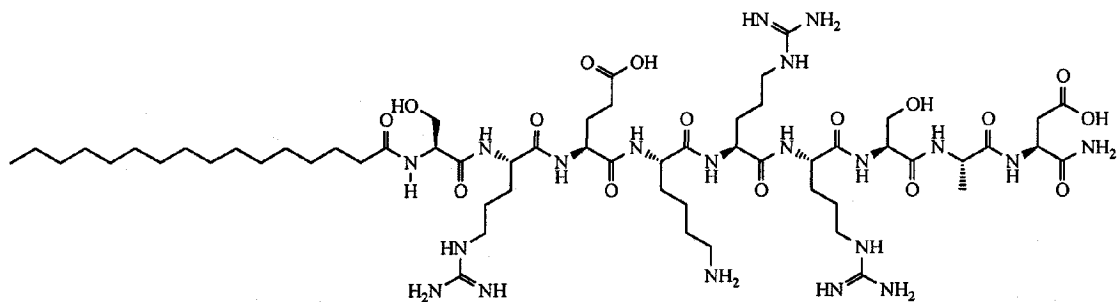


化合物 5

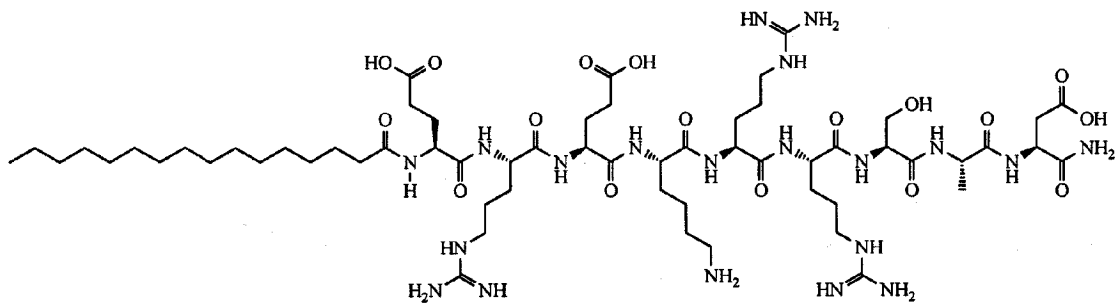
[0565]



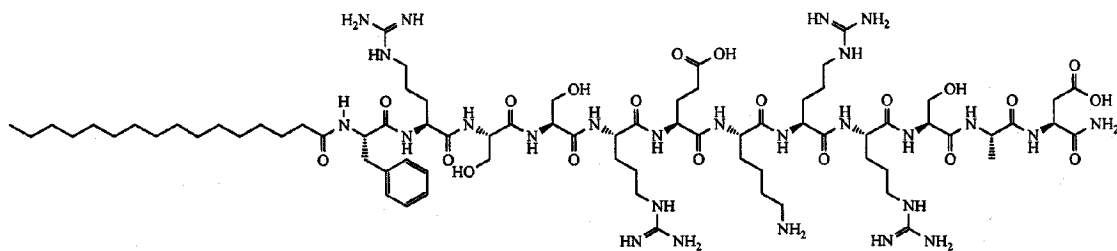
化合物 6



化合物 7

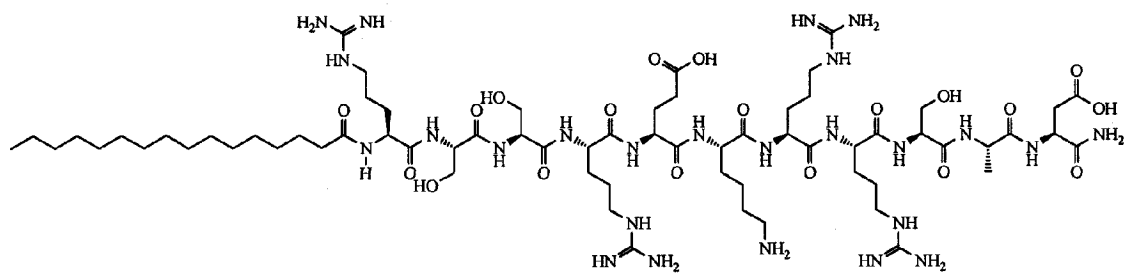


化合物 8

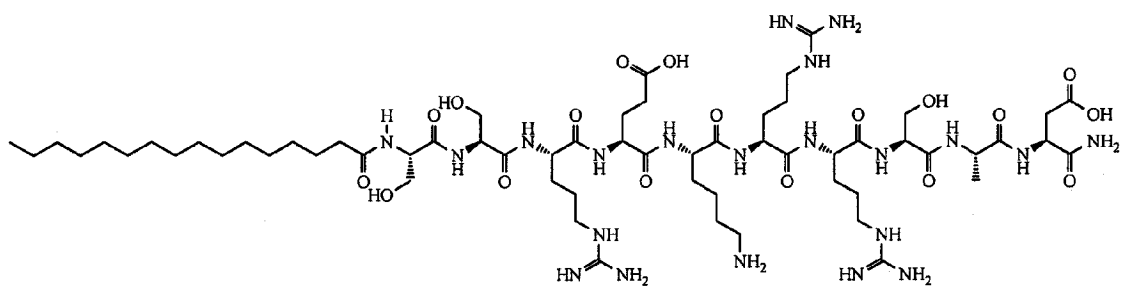


化合物 9

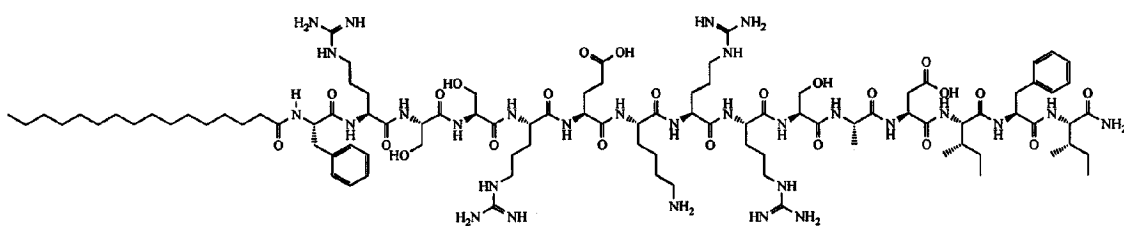
[0566]



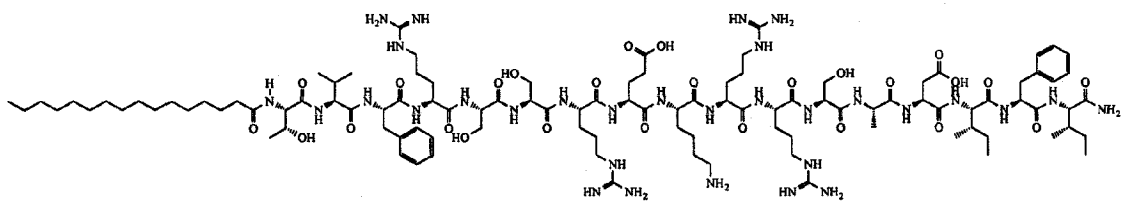
化合物 10



化合物 11

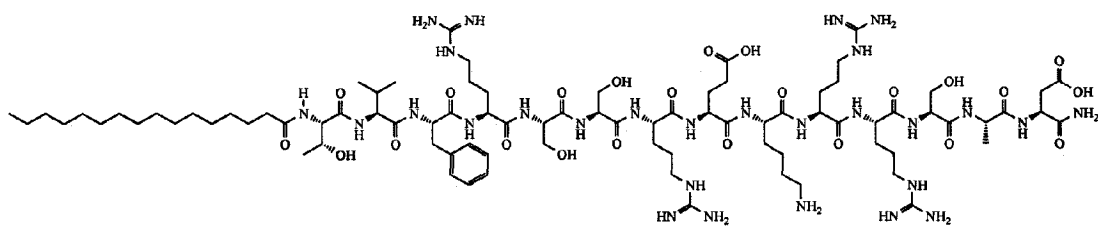


化合物 12

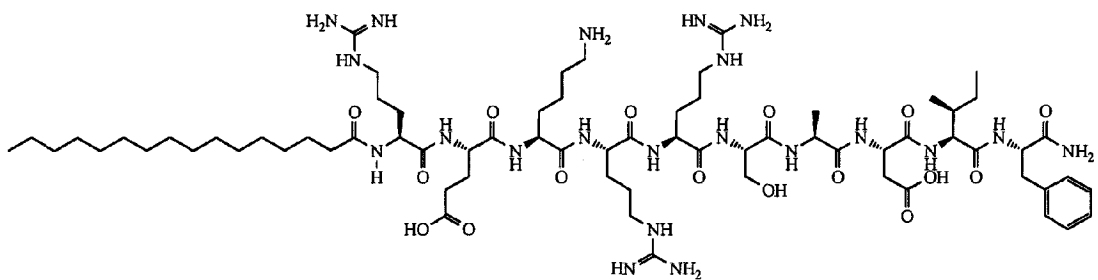


化合物 13

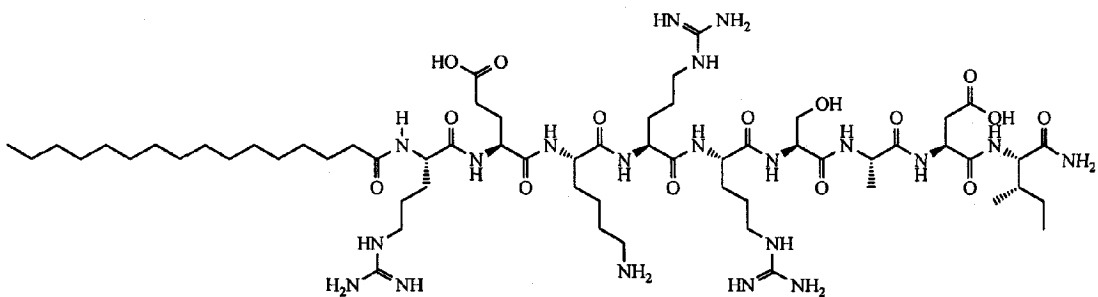
[0567]



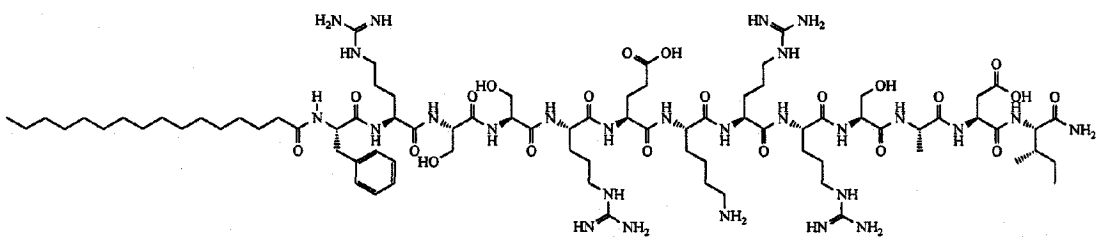
化合物 14



化合物 15

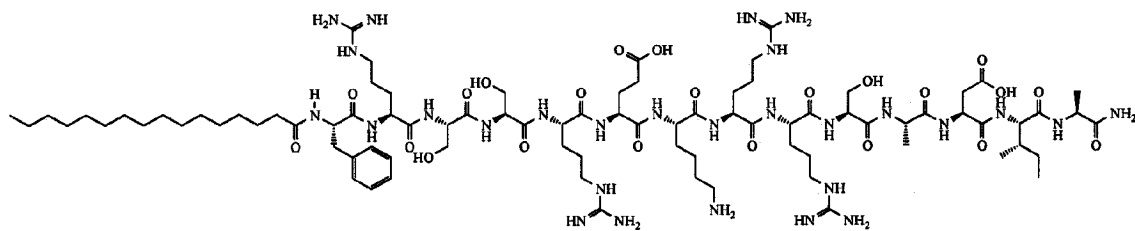


化合物 16

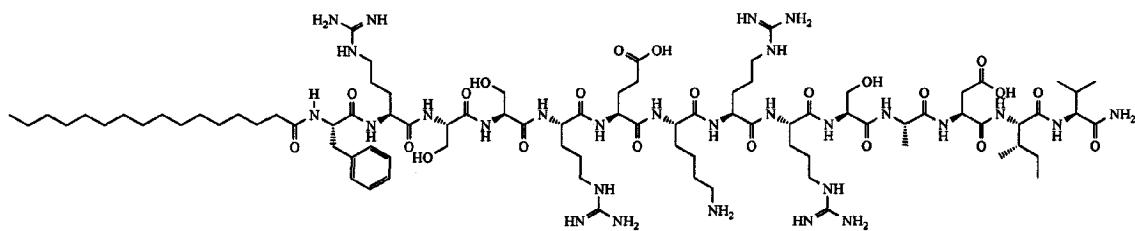


化合物 17

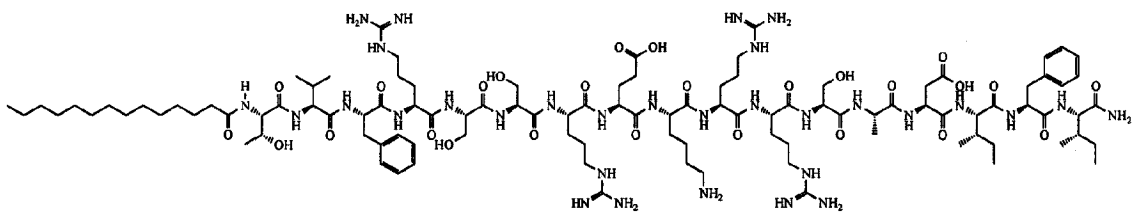
[0568]



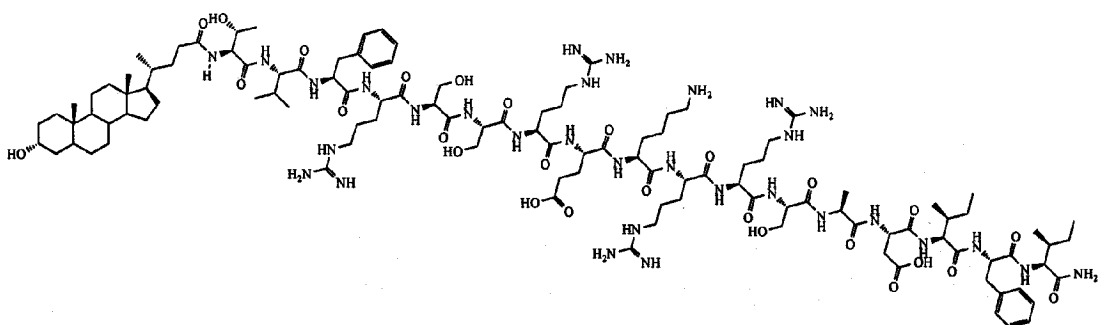
化合物 18



化合物 19

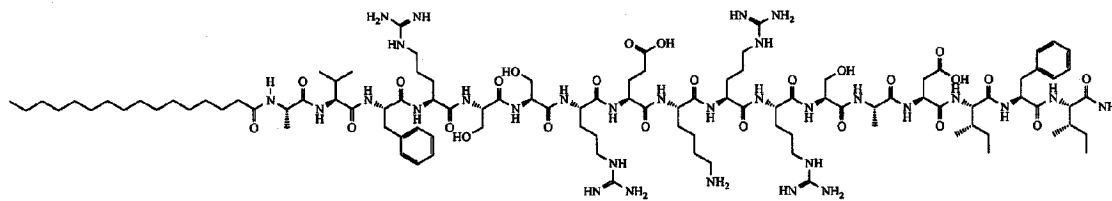


化合物 20

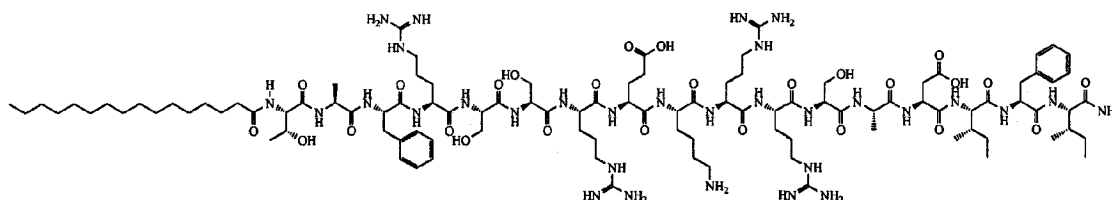


化合物 21

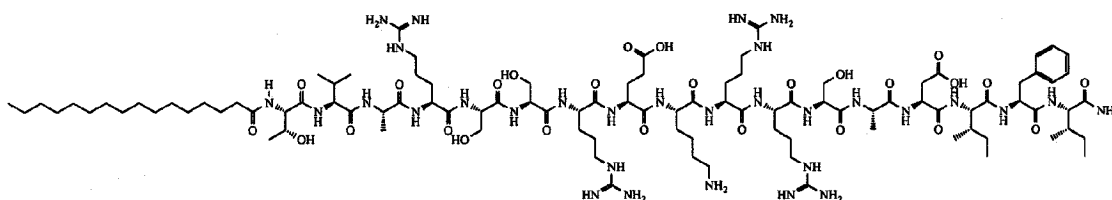
[0569]



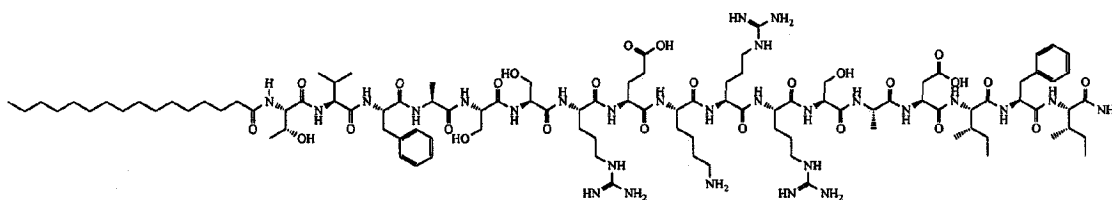
化合物 22



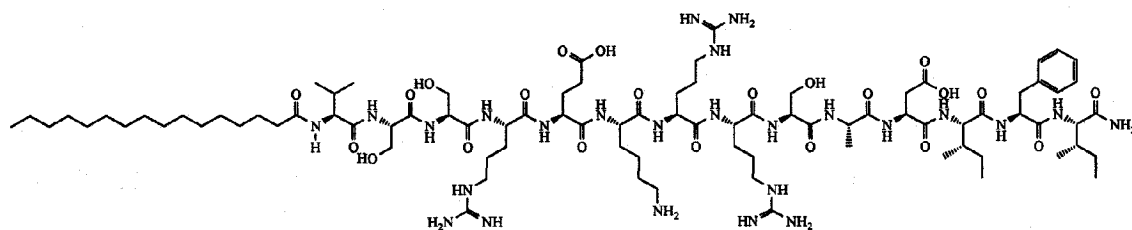
化合物 23



化合物 24

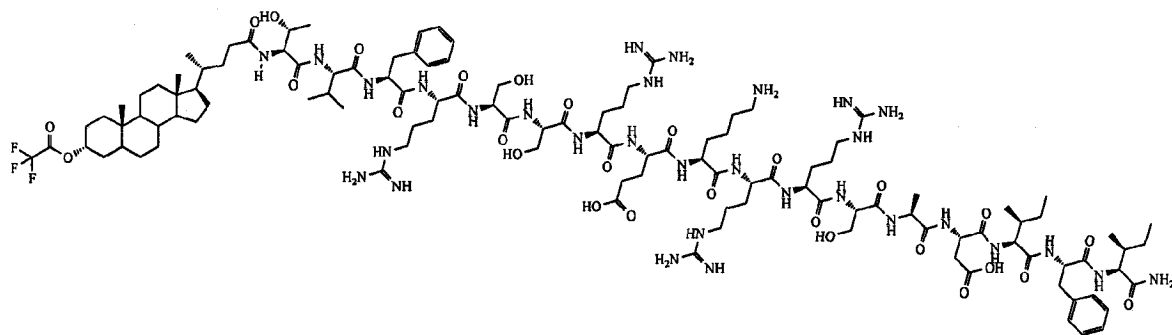


化合物 25

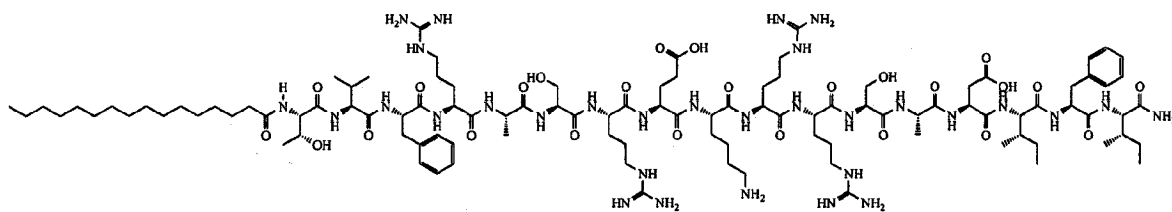


化合物 26

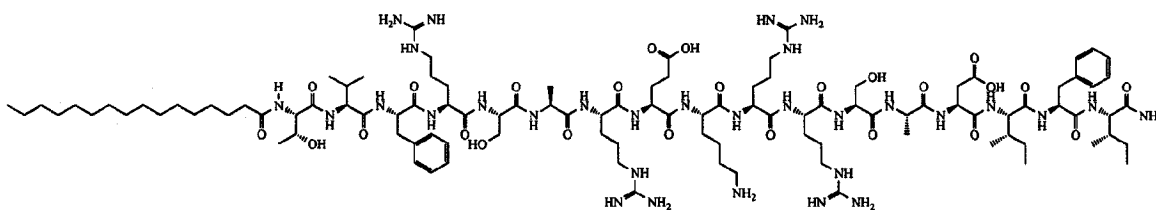
[0570]



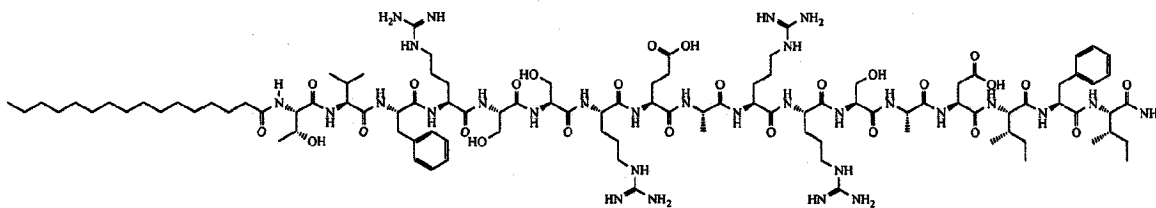
化合物 27



化合物 28

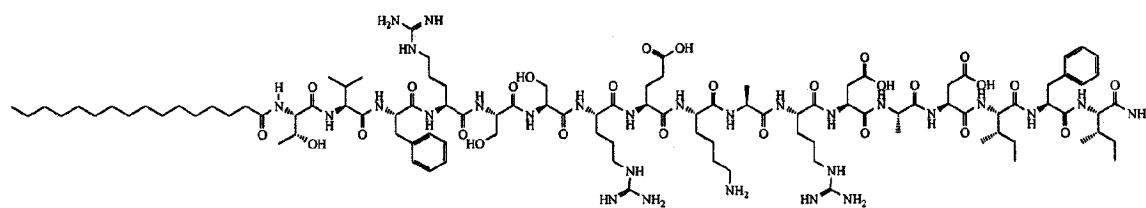


化合物 29

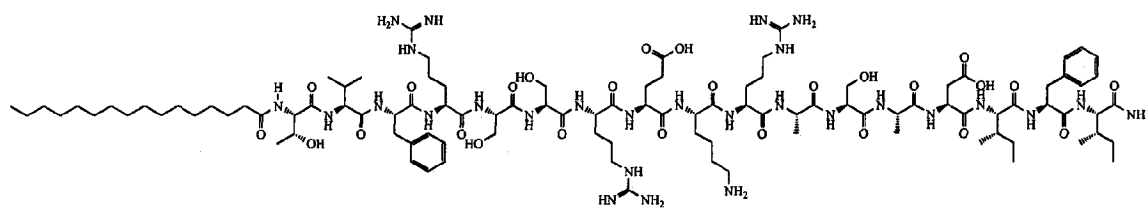


化合物 30

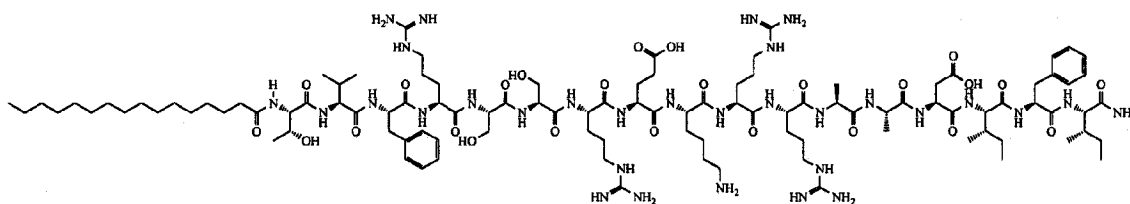
[0571]



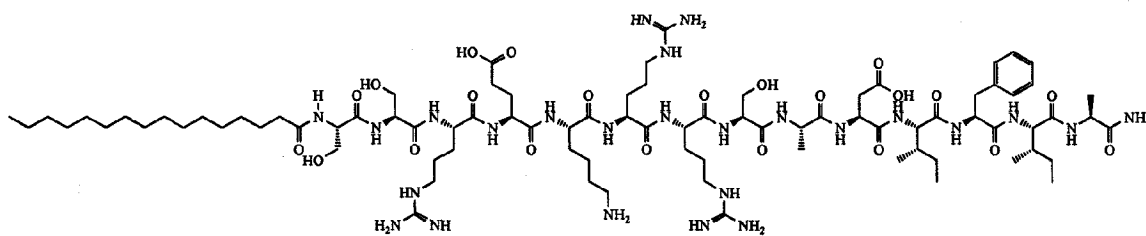
化合物 31



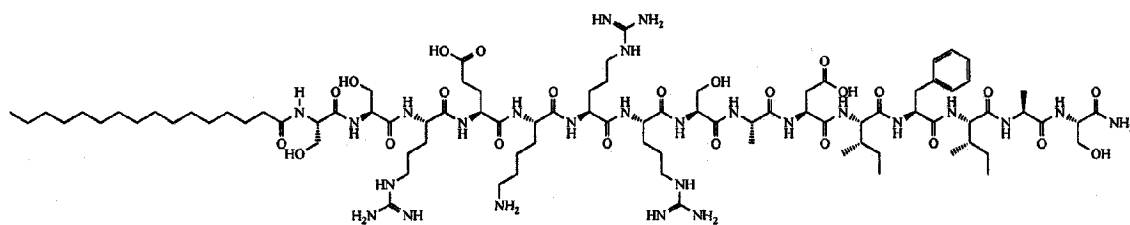
化合物 32



化合物 33

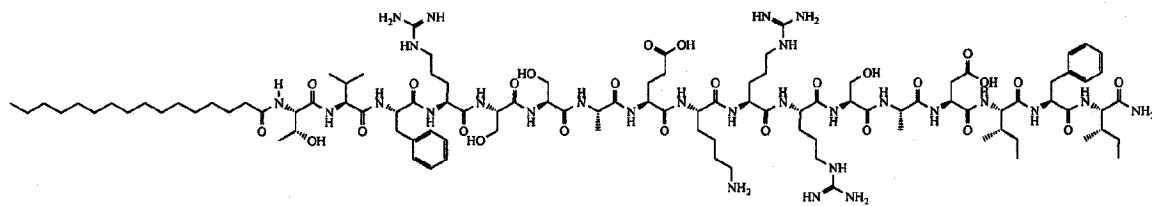


化合物 34

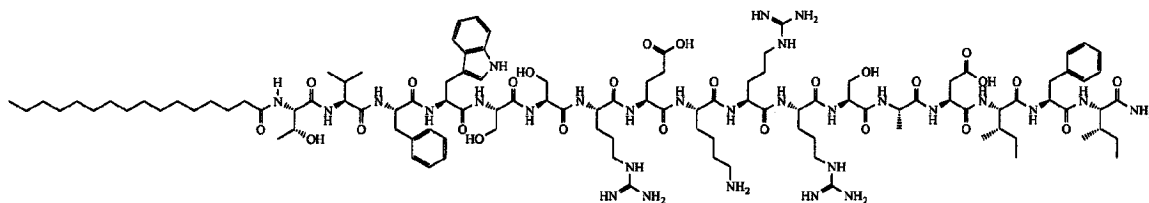


化合物 35

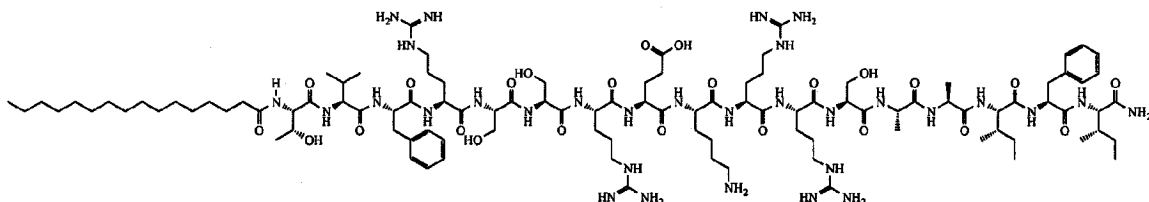
[0572]



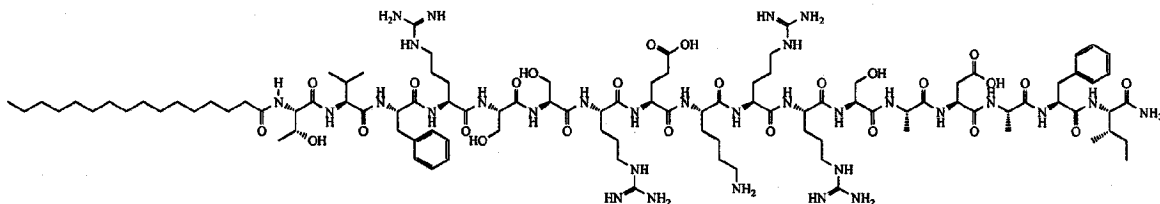
化合物 36



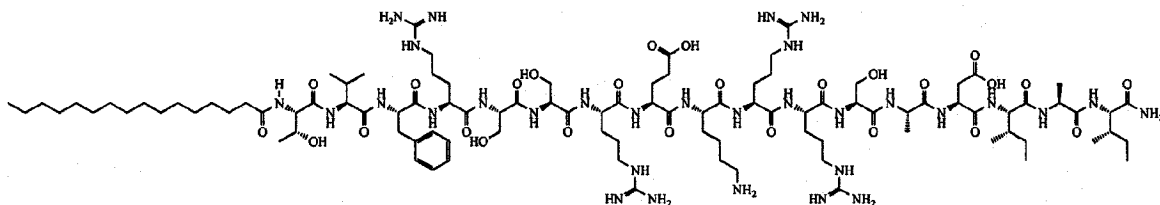
化合物 37



化合物 38

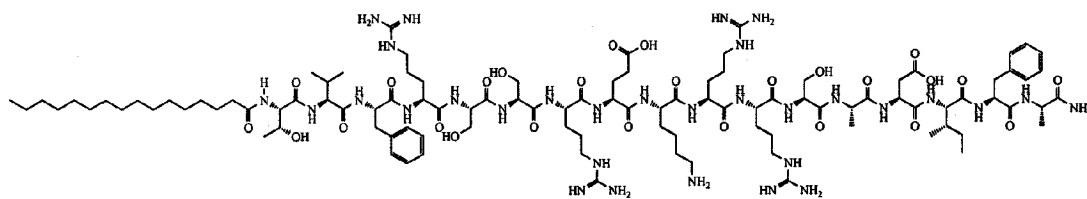


化合物 39

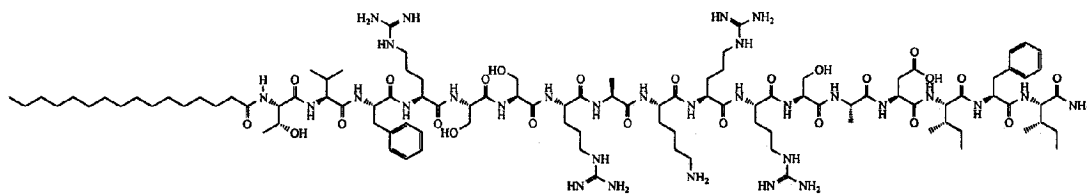


化合物 40

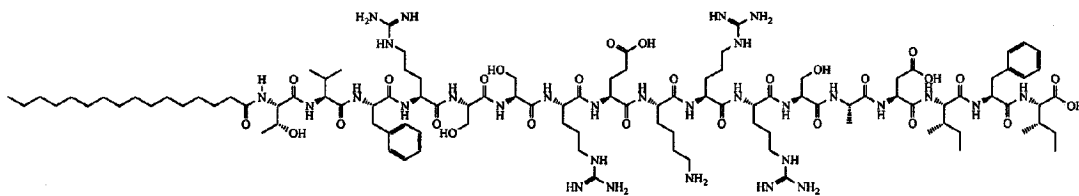
[0573]



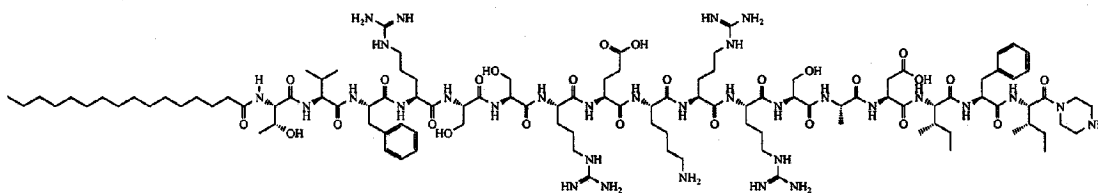
化合物 41



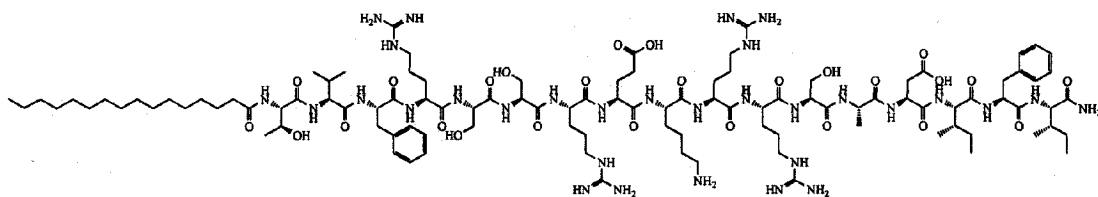
化合物 42



化合物 43

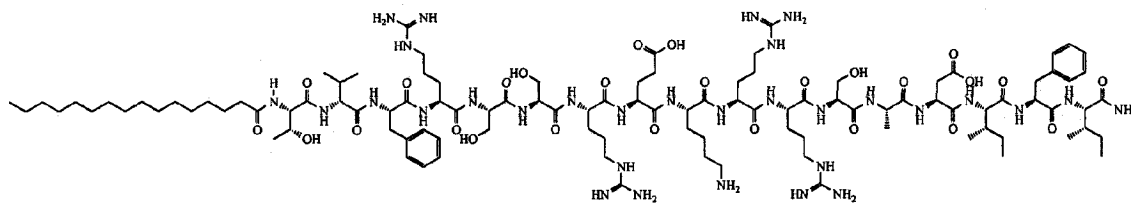


化合物 44

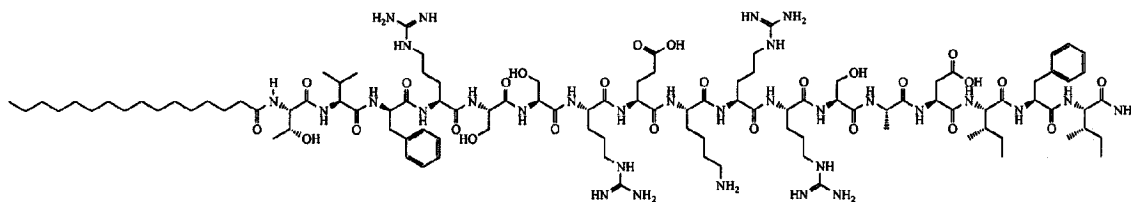


化合物 45

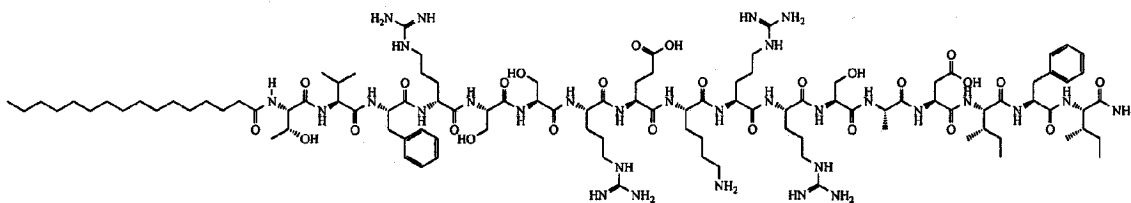
[0574]



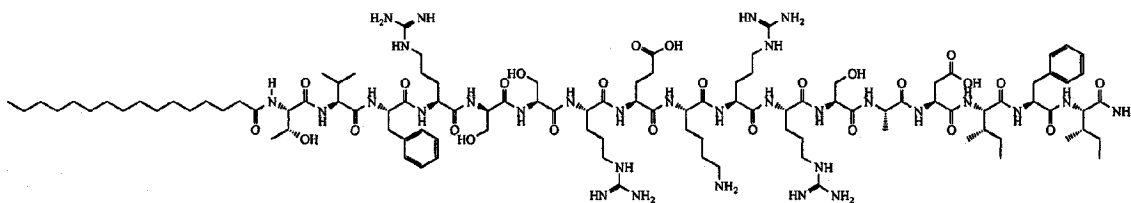
化合物 46



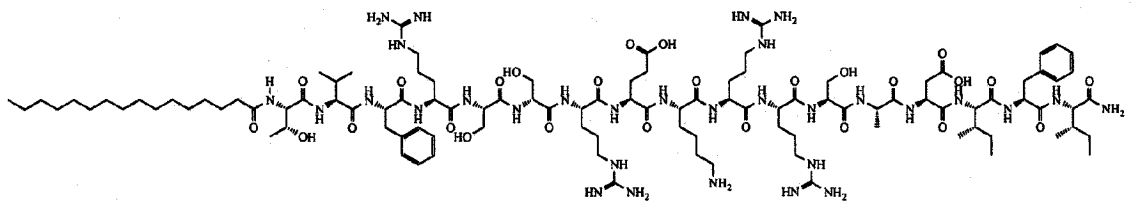
化合物 47



化合物 48

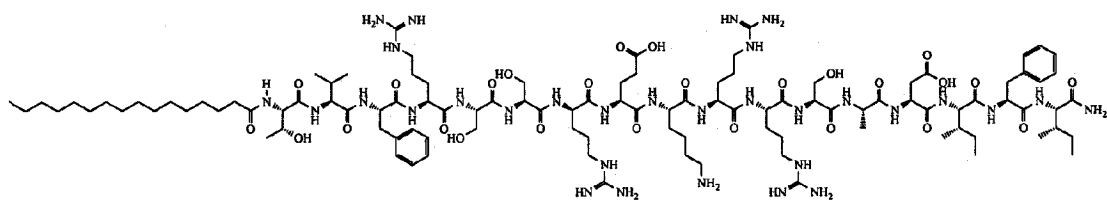


化合物 49

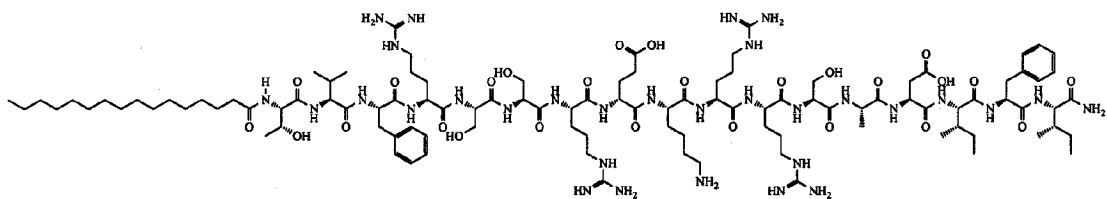


化合物 50

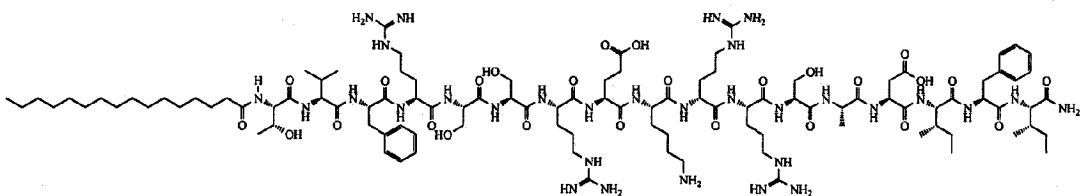
[0575]



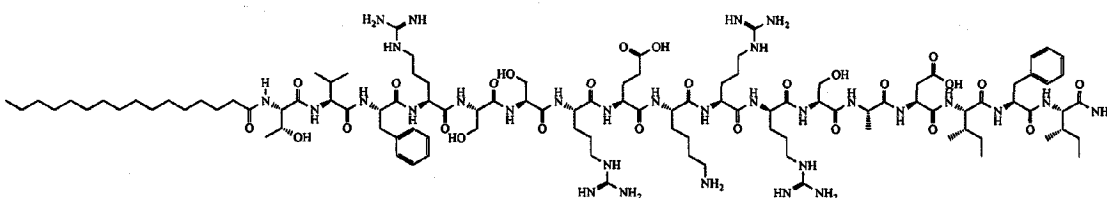
化合物 51



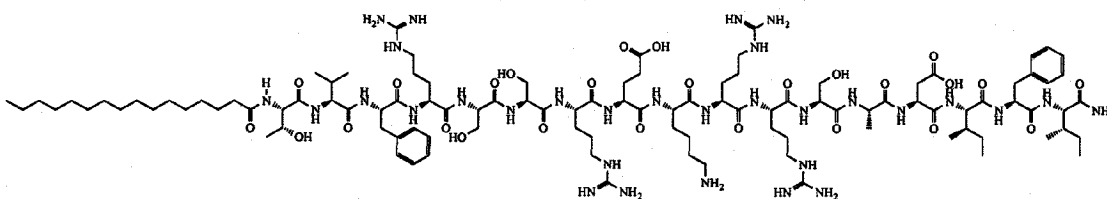
化合物 52



化合物 53

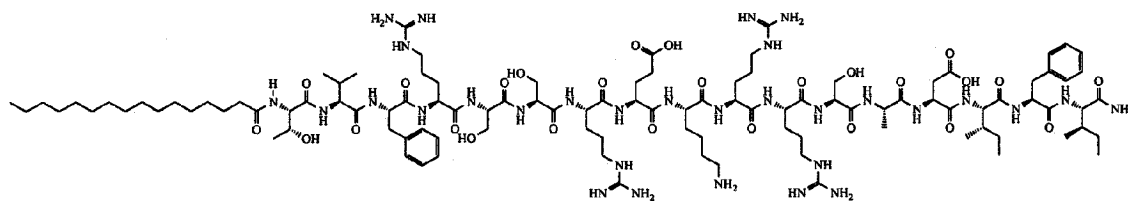


化合物 54

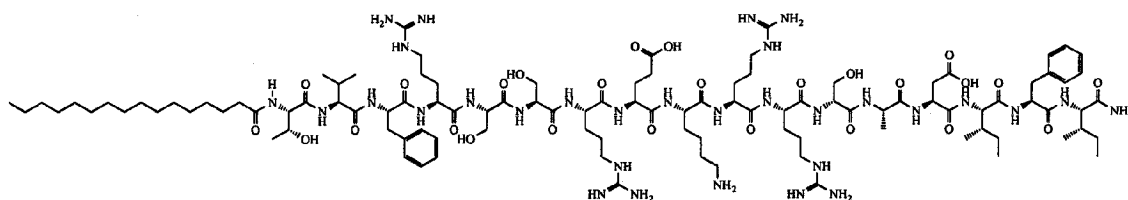


化合物 55

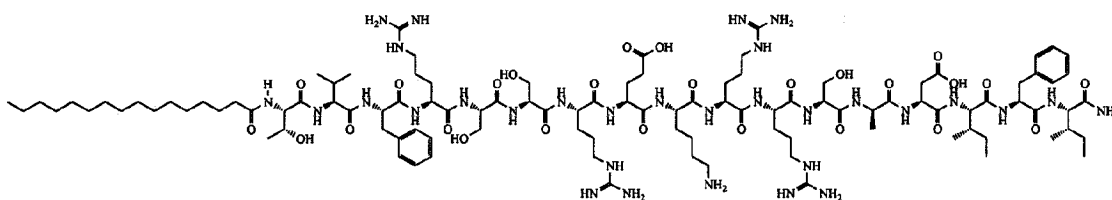
[0576]



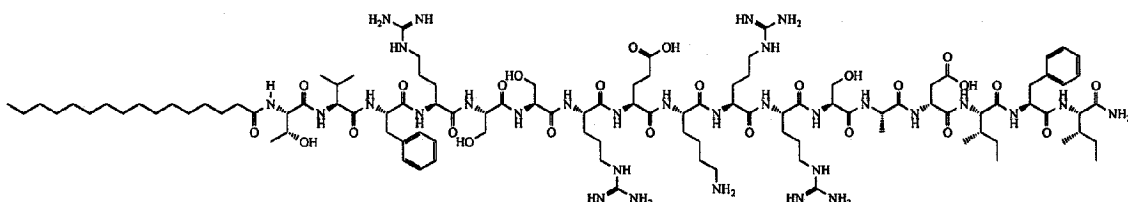
化合物 56



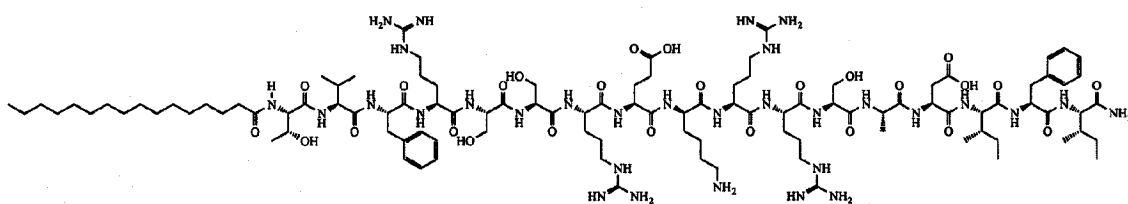
化合物 57



化合物 58

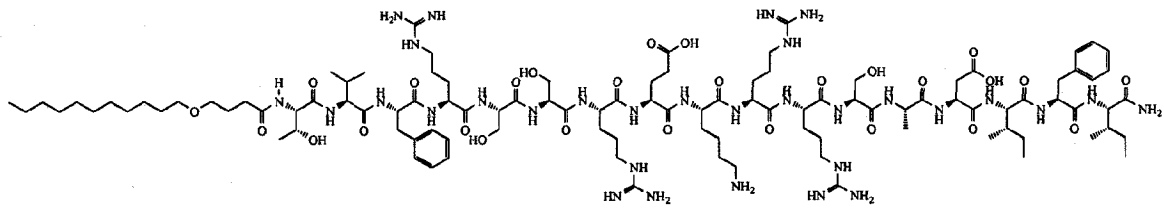


化合物 59

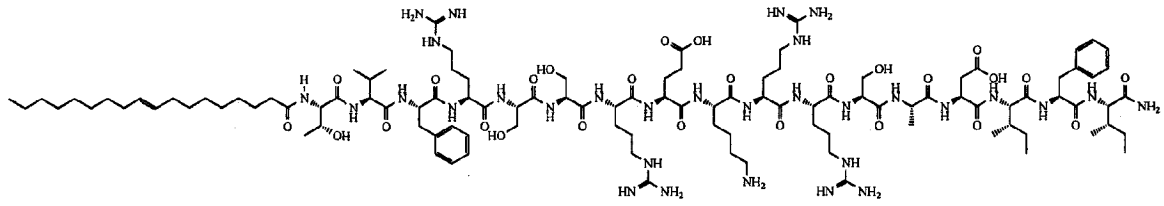


化合物 60

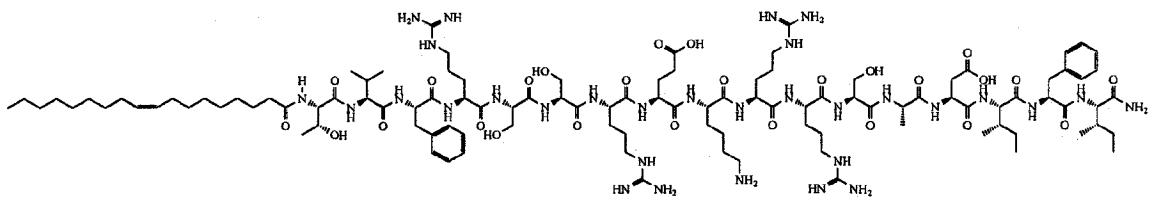
[0577]



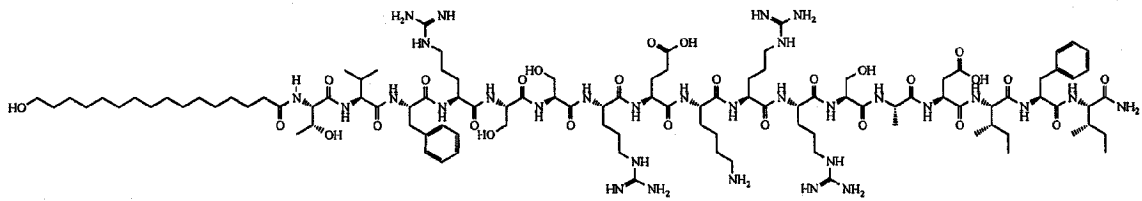
化合物 61



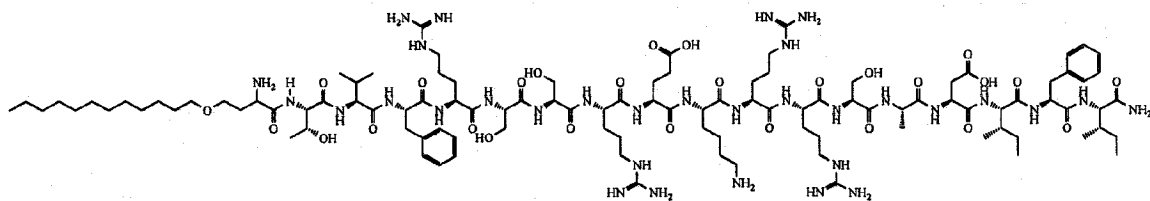
化合物 62



化合物 63

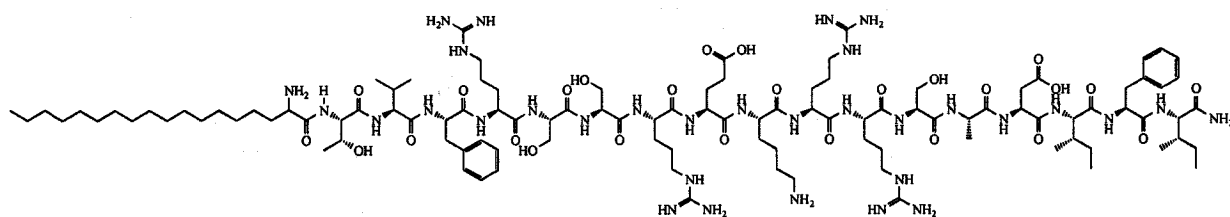


化合物 64

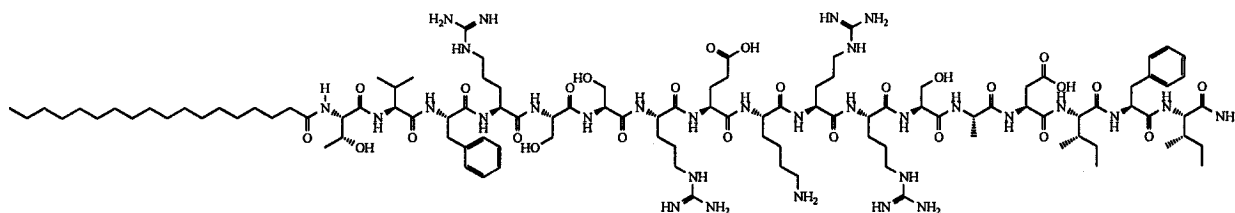


化合物 65

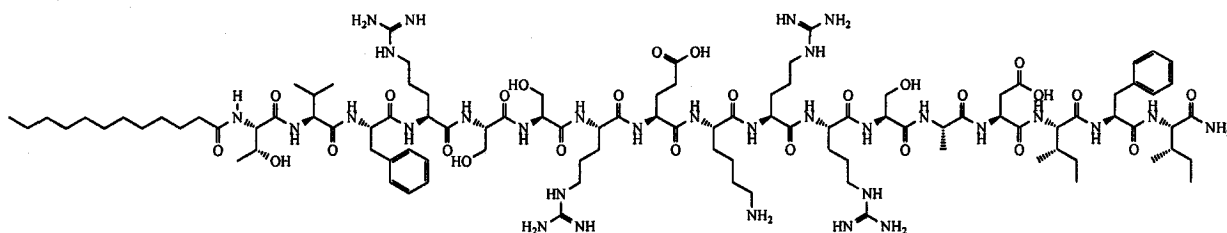
[0578]



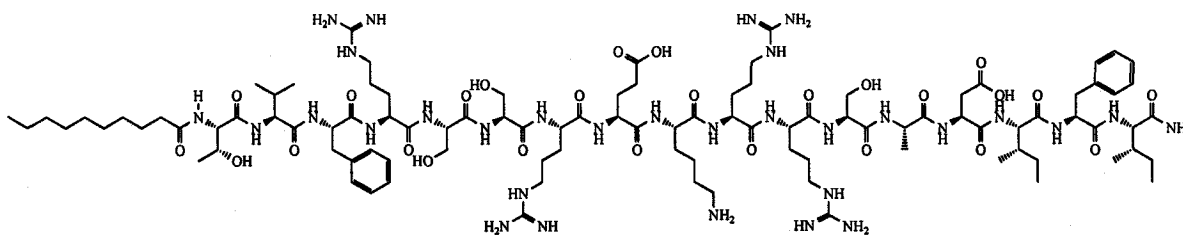
化合物 67



化合物 68



化合物 69



[0579] 在多种化合物的上述列表中,结构列在化合物号码标识符之后。

[0580] 在又一个实施方案中,本发明的 GPCR 化合物是选自以下化合物或其一种药学上可接受的盐之一:

[0581]

化合物	N 末端	序列	C 末端
化合物 70	Pa1	TVFRSSRE(D-Dap)RRSADIFI	酰胺
化合物 71	Pa1	TVFRSSREpKRRSADIFI	酰胺

化合物 72	Pal	TVFRSSRpEKRRSADIFI	酰胺
化合物 73	Pal	TVFRSSRE(D-Dab)RRSADIFI	酰胺
化合物 74	Pal	TVFRSSRE(D-Orn)RRSADIFI	酰胺

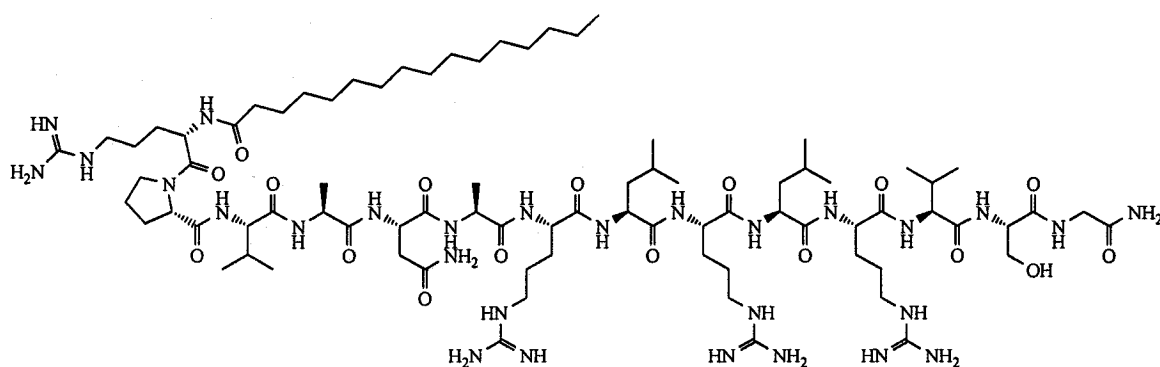
[0582]

[0583] 其中 Pal 是 $C_{15}H_{31}C(O)-$ 。

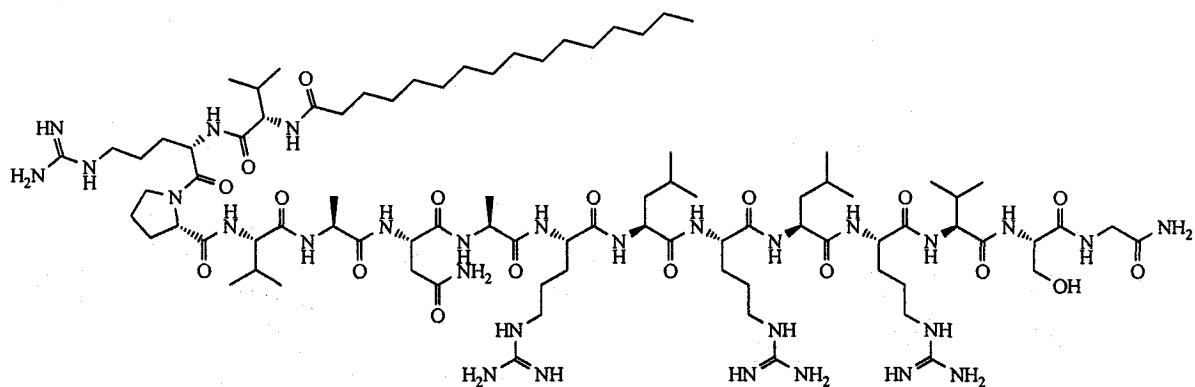
[0584] 在又一个实施方案中,本发明的 GPCR 化合物是选自以下化合物或其一种药学上可接受的盐之一:

[0585]

化合物 75

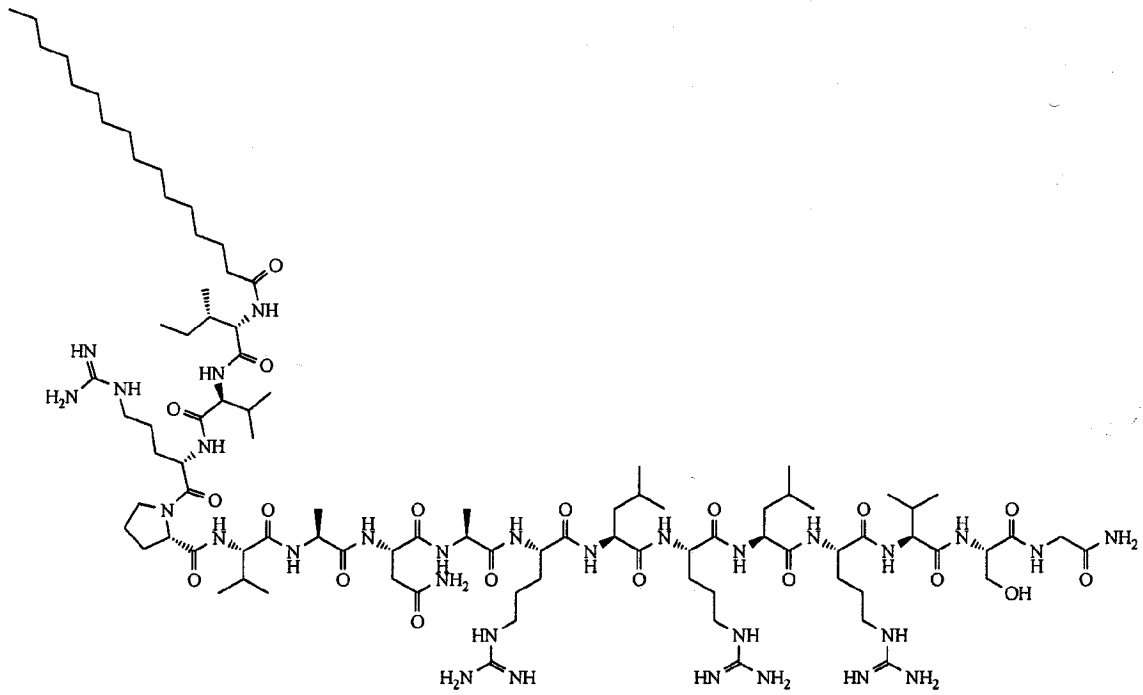


化合物 76

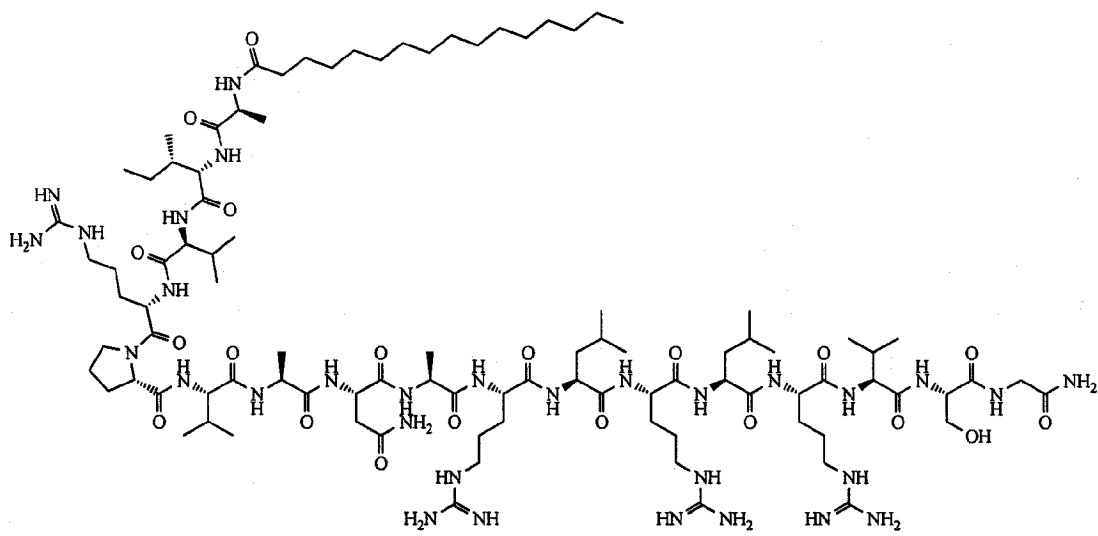


化合物 77

[0586]

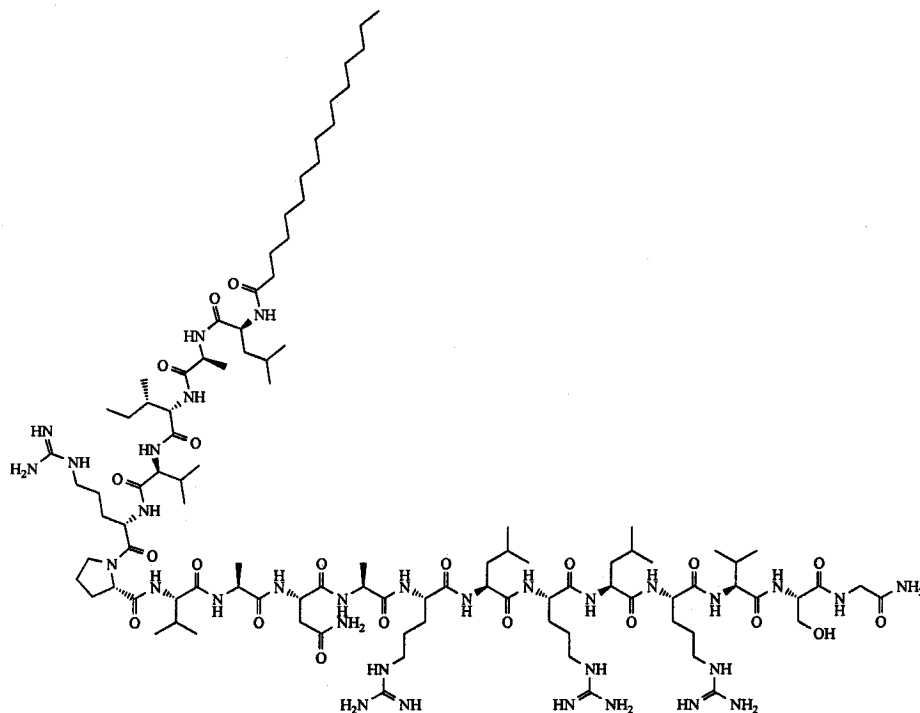


化合物 78

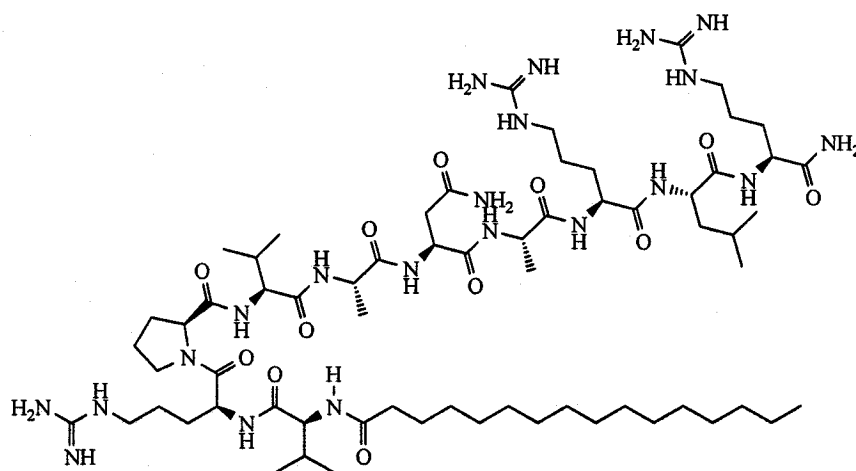


化合物 79 ATI2311_1

[0587]

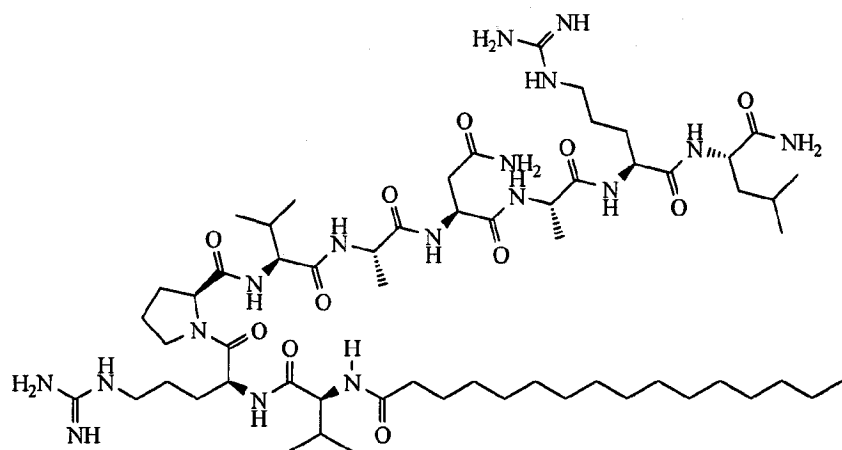


化合物 80

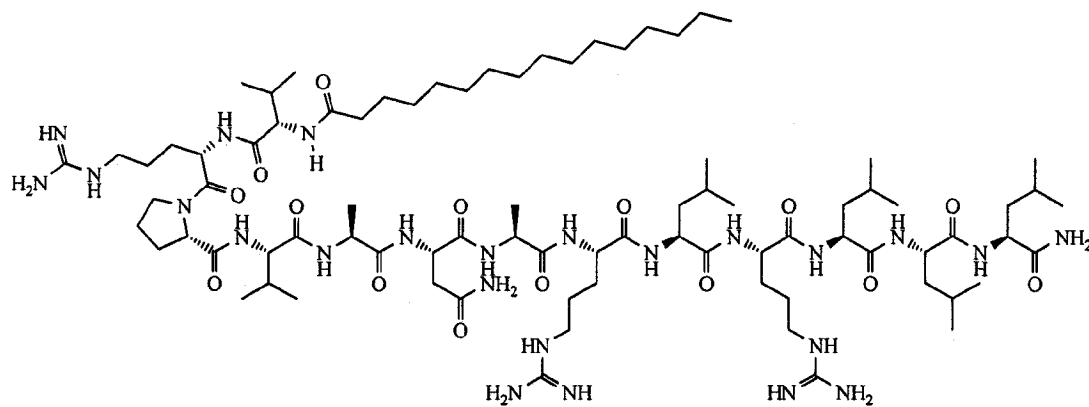


化合物 81

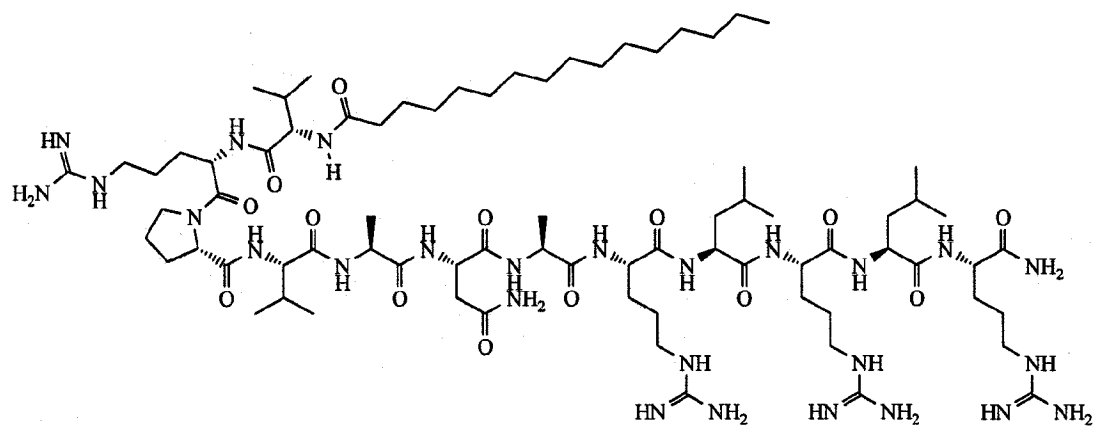
[0588]



化合物 82

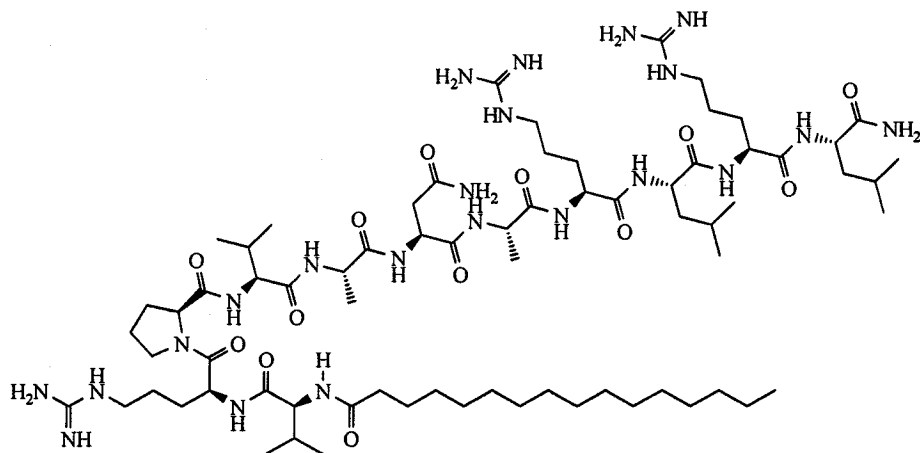


化合物 83

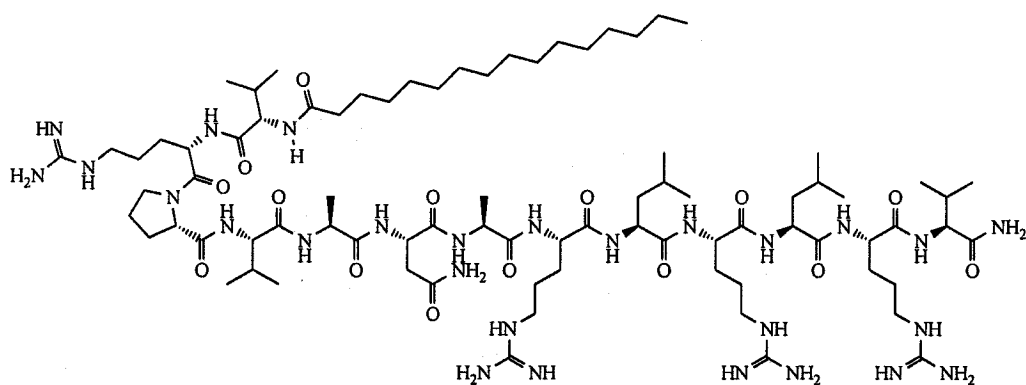


[0589]

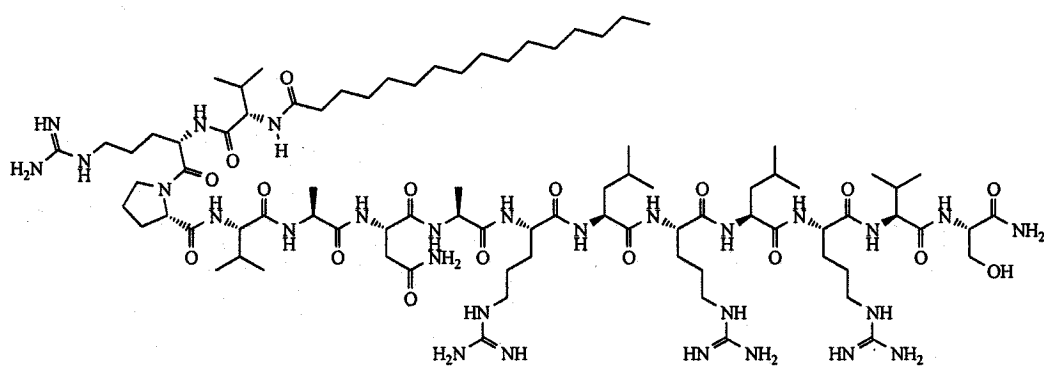
化合物 84



化合物 85



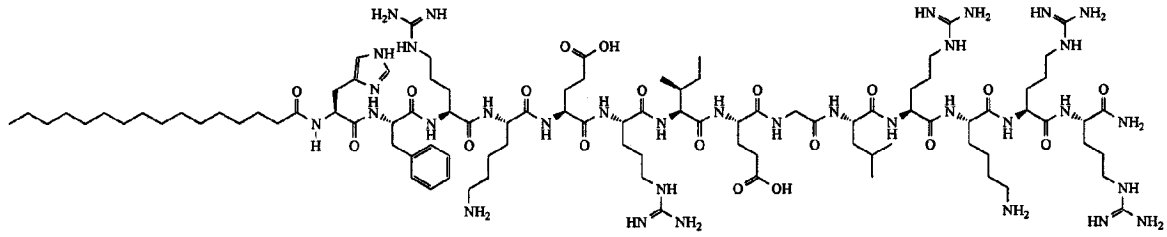
化合物 86



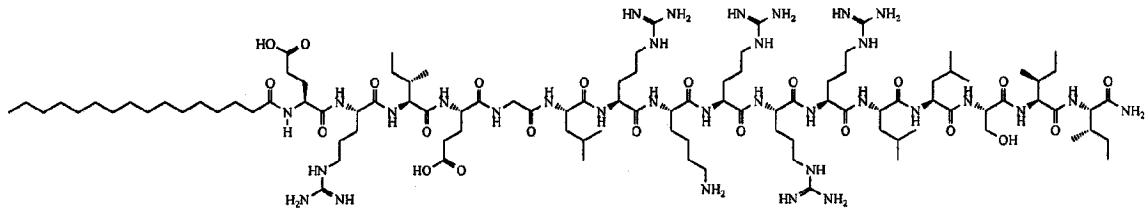
[0590] 在又一个实施方案中,本发明的 GPCR 化合物是选自以下化合物或其一种药学上可接受的盐之一:

[0591]

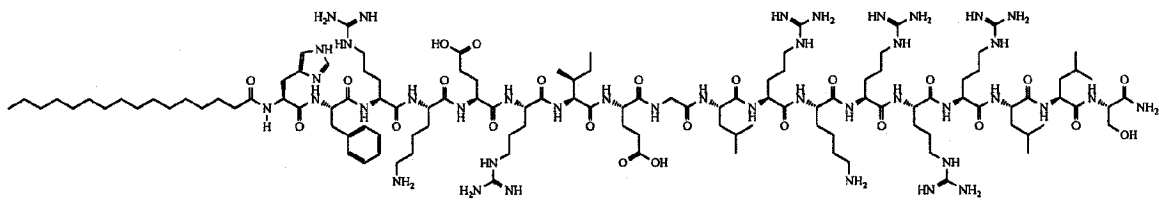
化合物 87



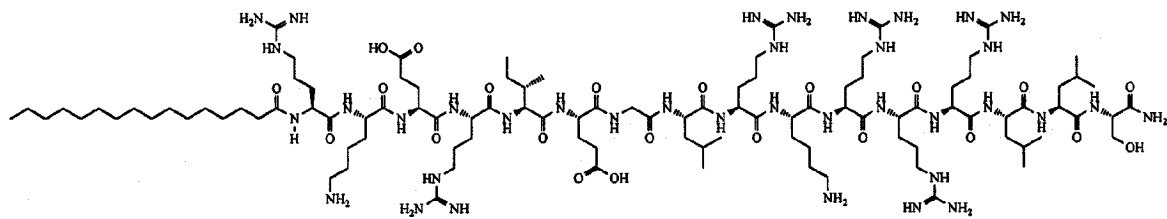
化合物 88



化合物 89

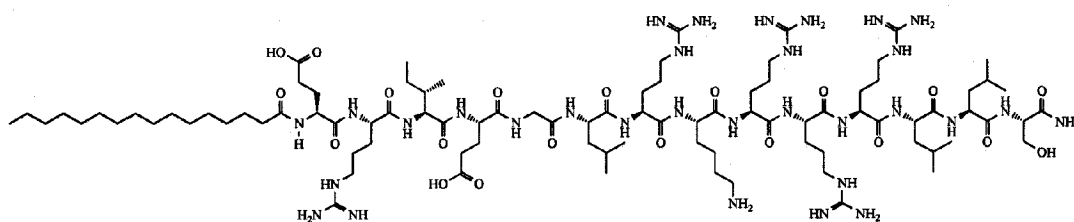


化合物 90

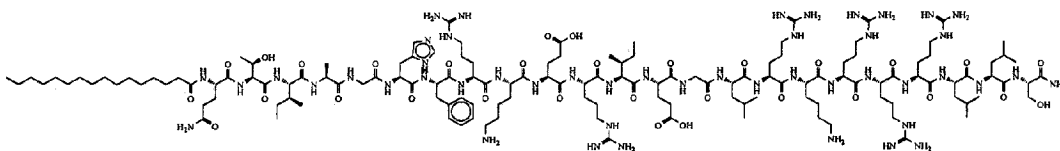


化合物 91

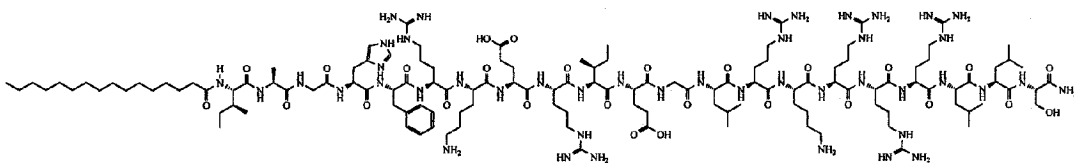
[0592]



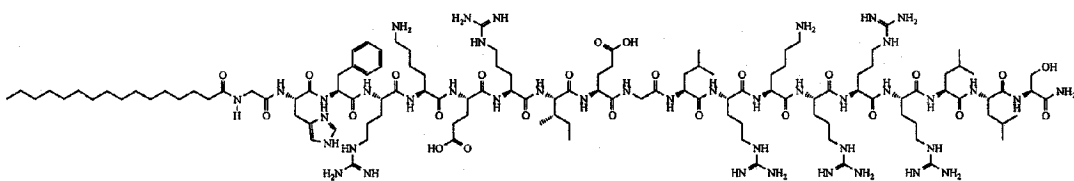
化合物 92



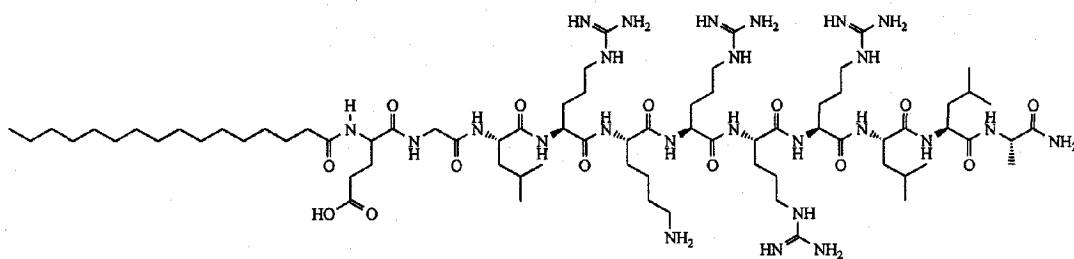
化合物 93



化合物 94

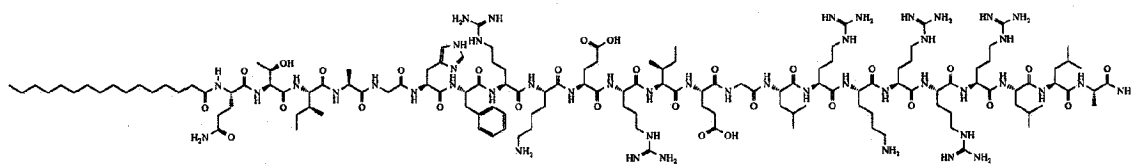


化合物 95

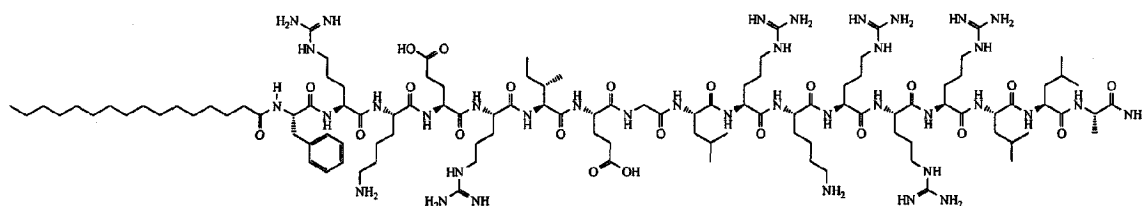


化合物 96

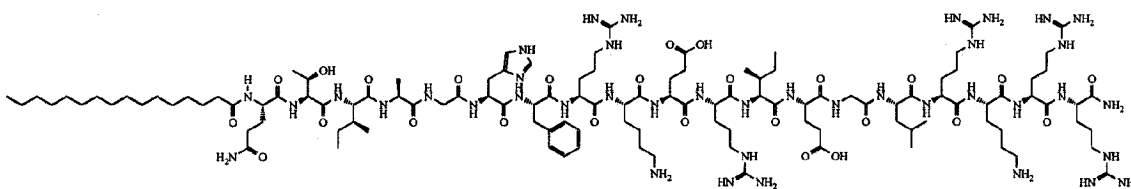
[0593]



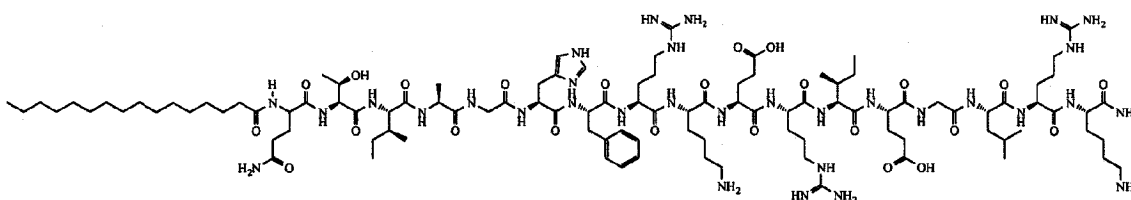
化合物 97



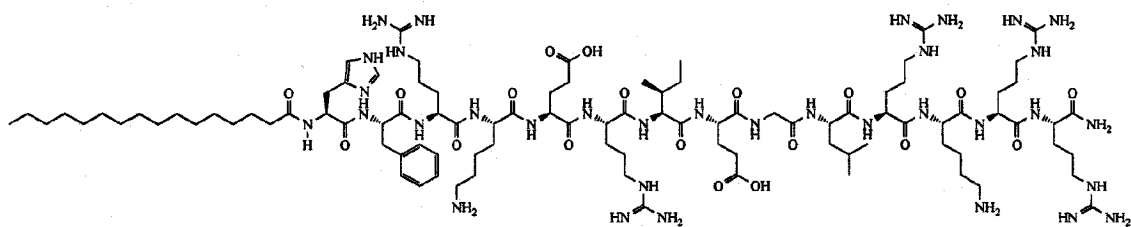
化合物 98



化合物 99

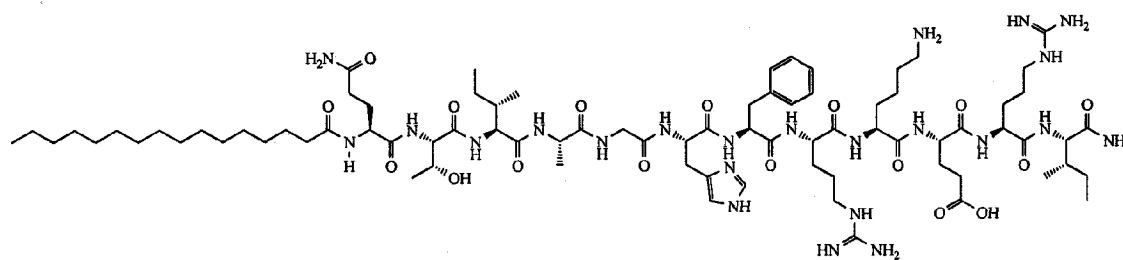


化合物 100

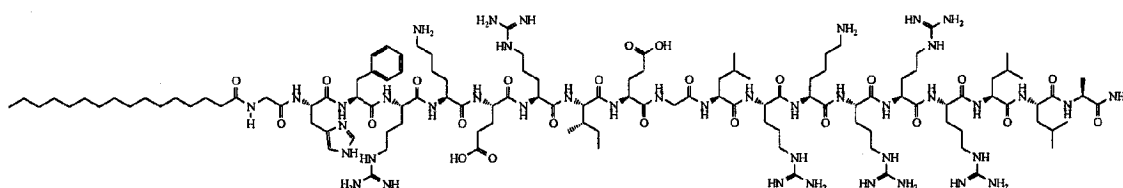


化合物 101

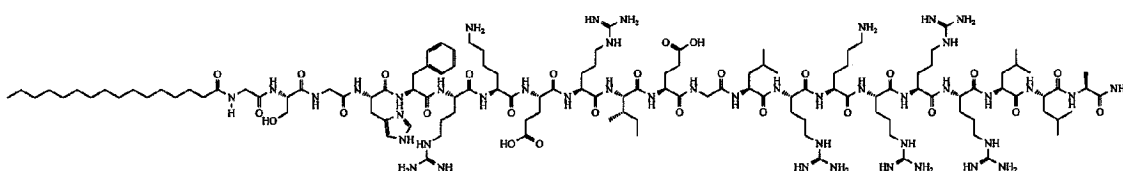
[0594]



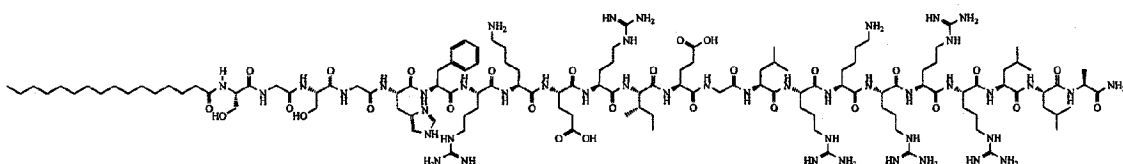
化合物 102



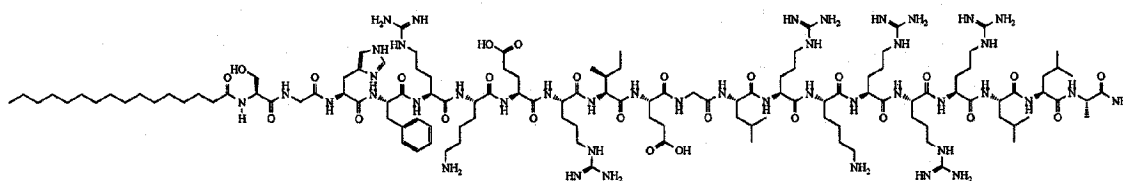
化合物 103



化合物 104

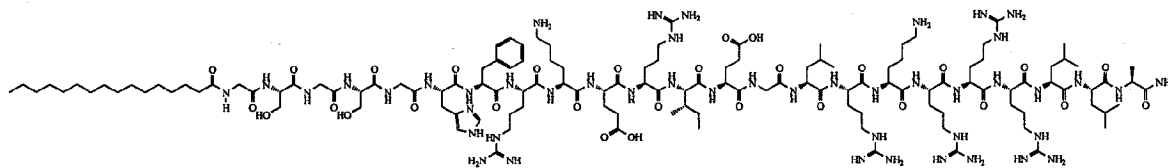


化合物 105

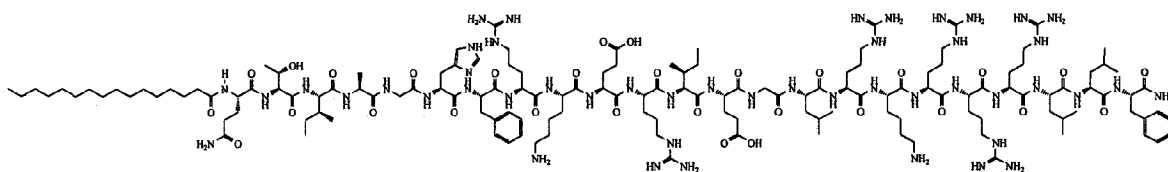


化合物 106

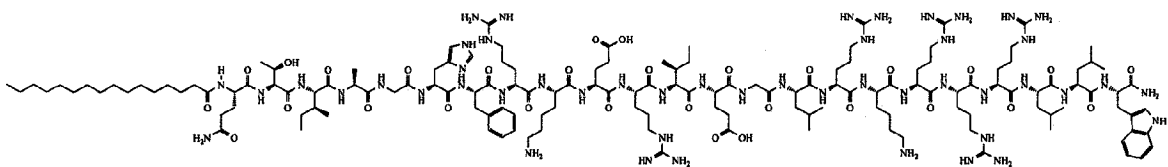
[0595]



化合物 107



化合物 108

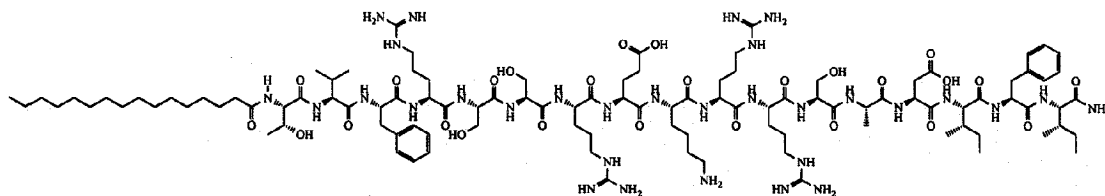


[0596] 在多种化合物的上述列表中,结构列在化合物号码标识符之后。

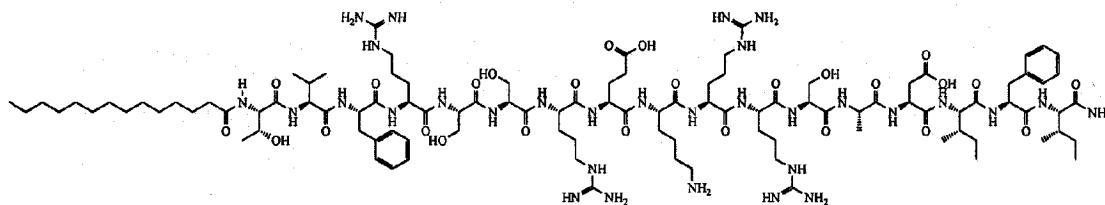
[0597] 在又一个实施方案中,本发明的 GPCR 化合物是选自以下化合物或其一种药学上可接受的盐之一:

[0598]

化合物 12

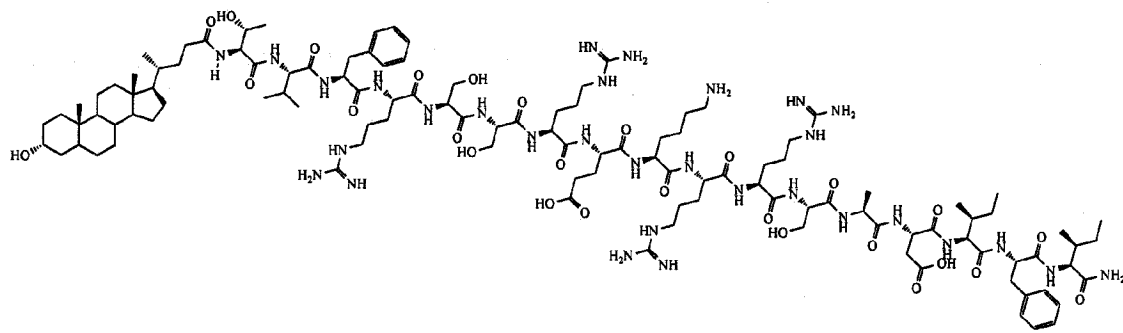


化合物 19

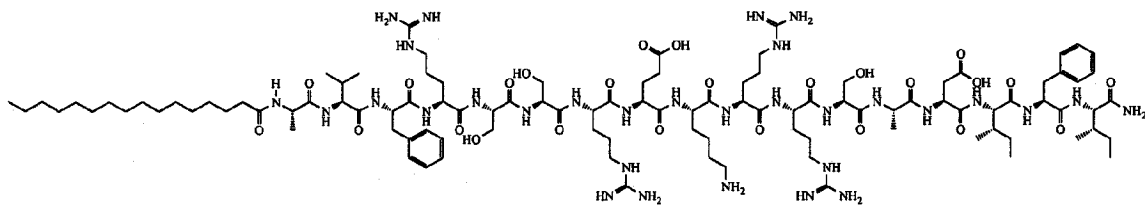


化合物 20

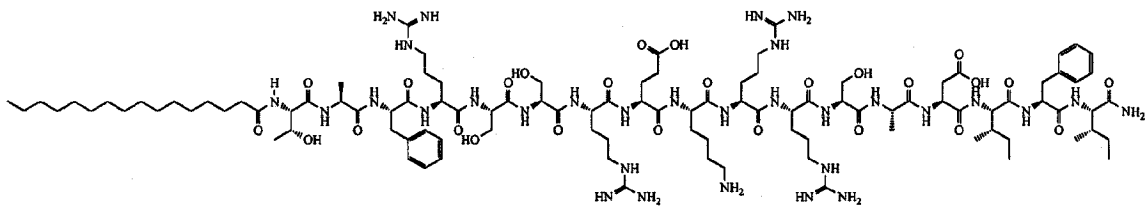
[0599]



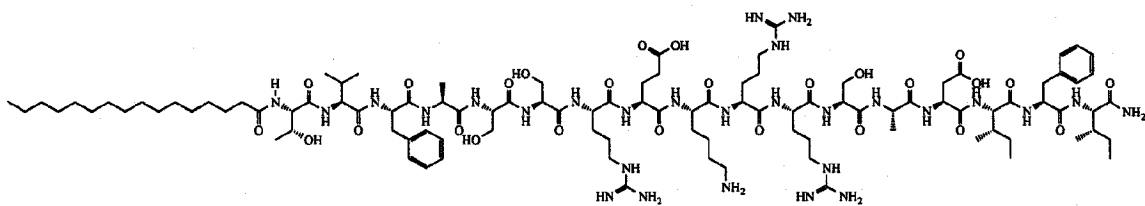
化合物 21



化合物 22

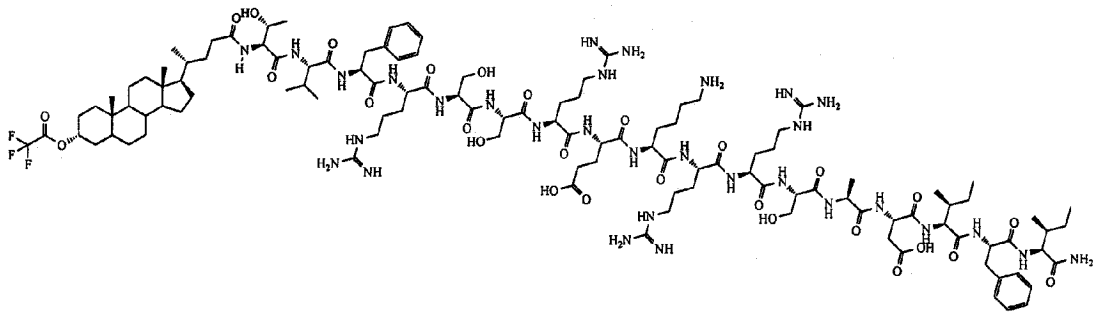


化合物 24

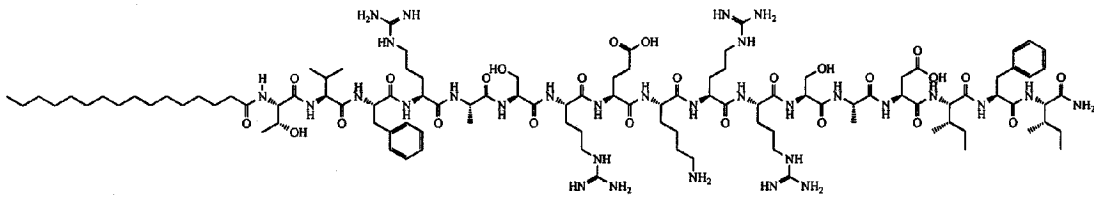


化合物 26

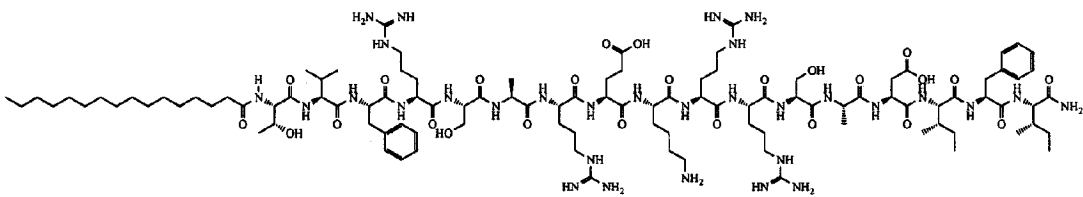
[0600]



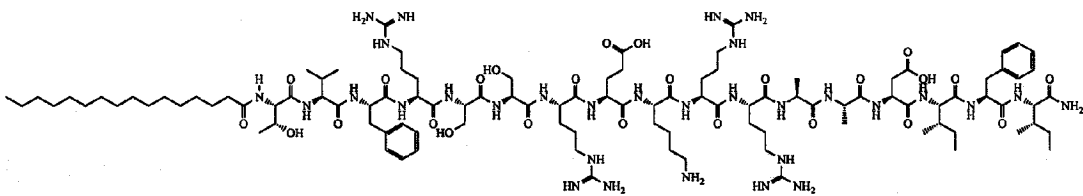
化合物 27



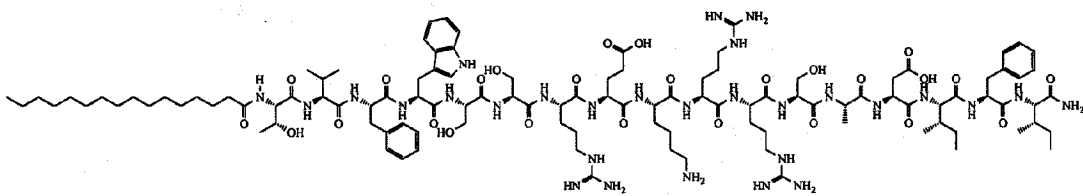
化合物 28



化合物 32

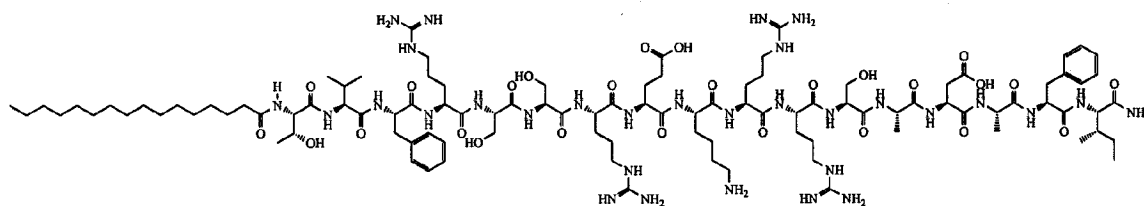


化合物 36

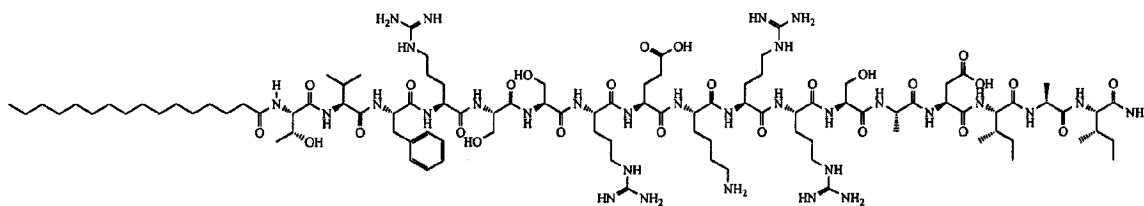


[0601]

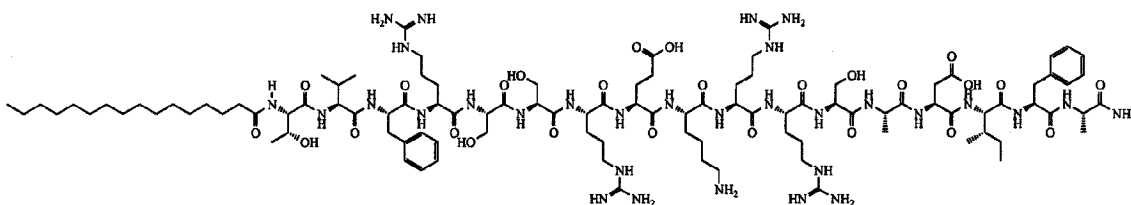
化合物 38



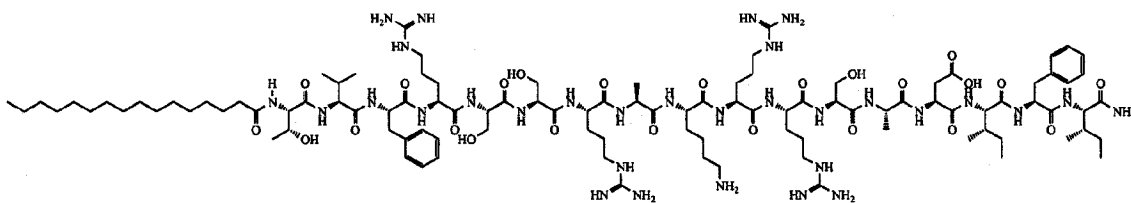
化合物 39



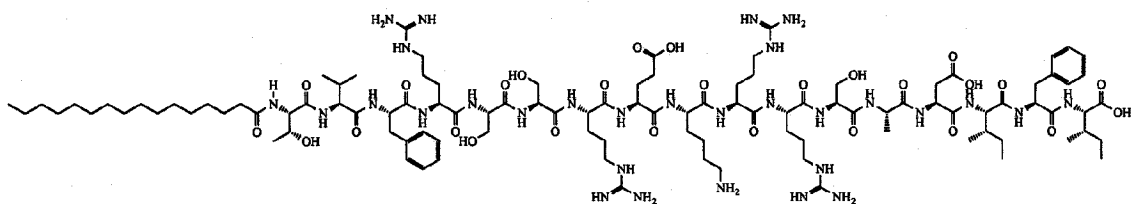
化合物 40



化合物 41

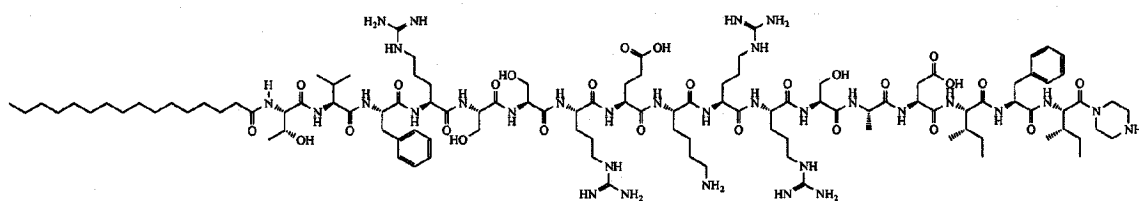


化合物 42

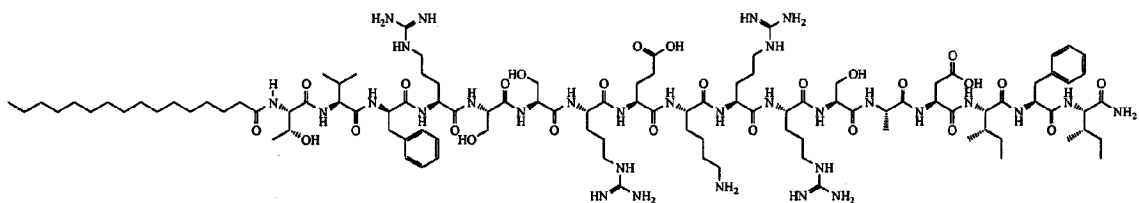


化合物 43

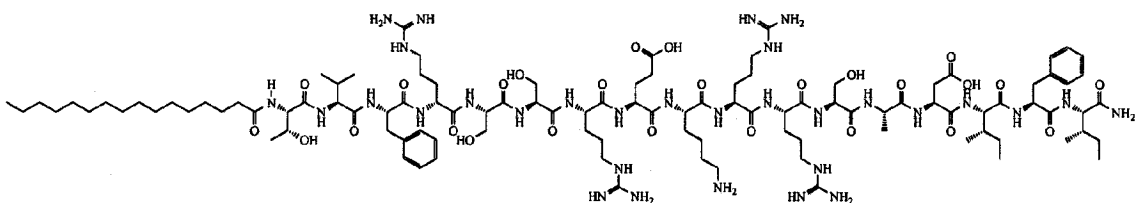
[0602]



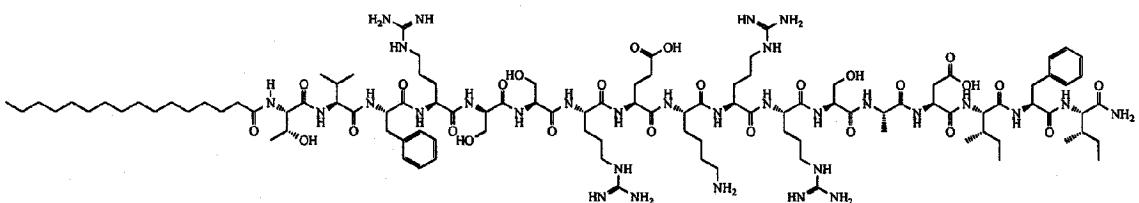
化合物 46



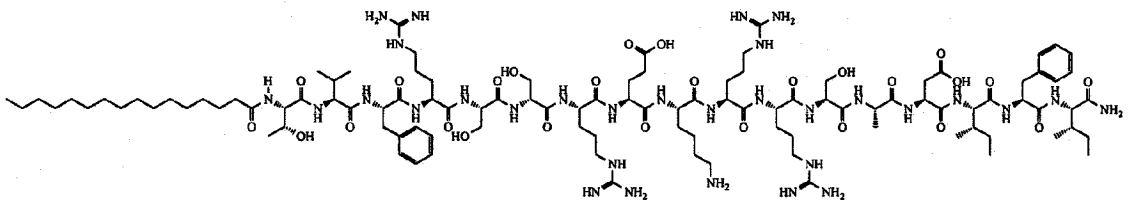
化合物 47



化合物 48

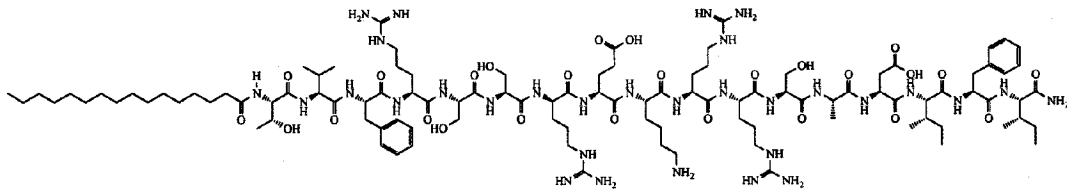


化合物 49

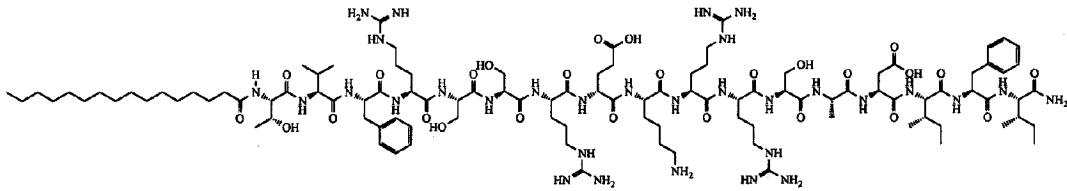


化合物 50

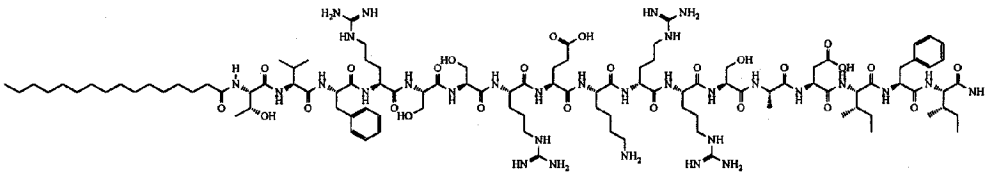
[0603]



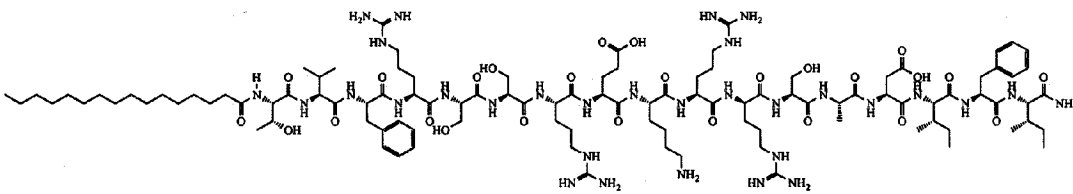
化合物 51



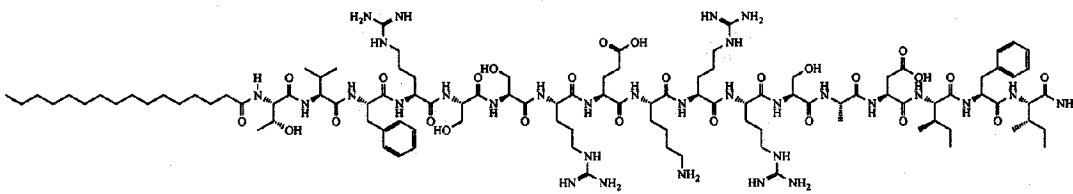
化合物 52



化合物 53

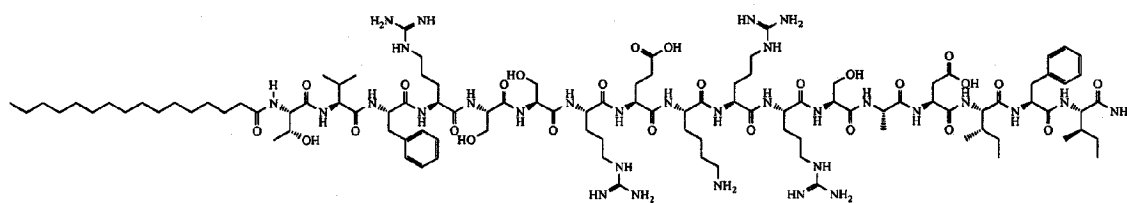


化合物 54

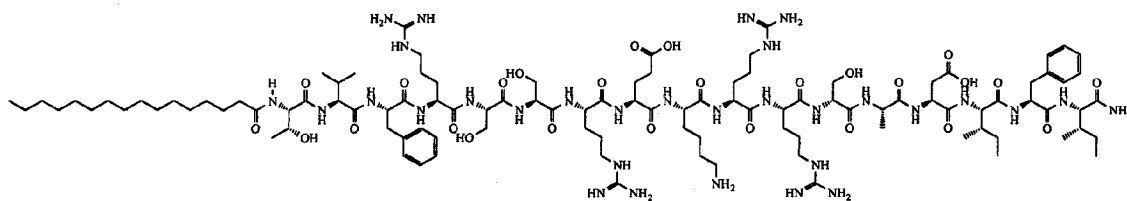


化合物 55

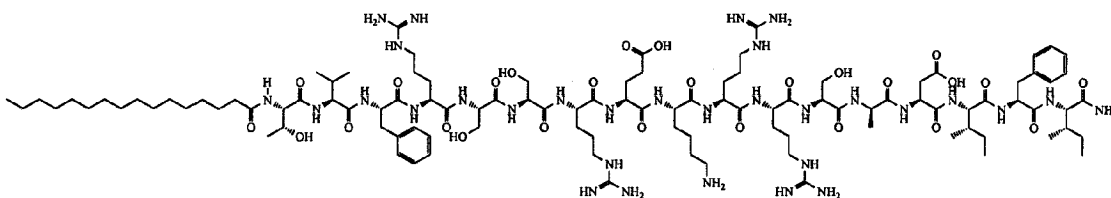
[0604]



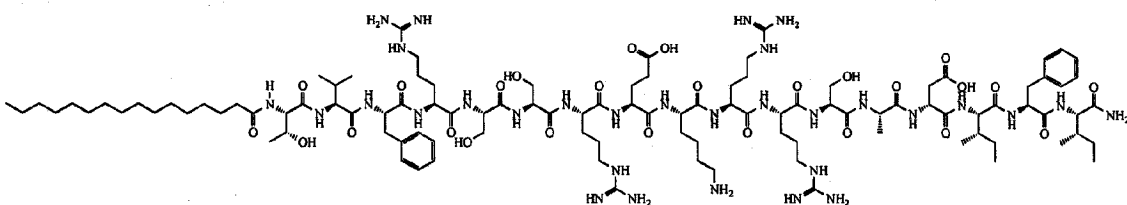
化合物 56



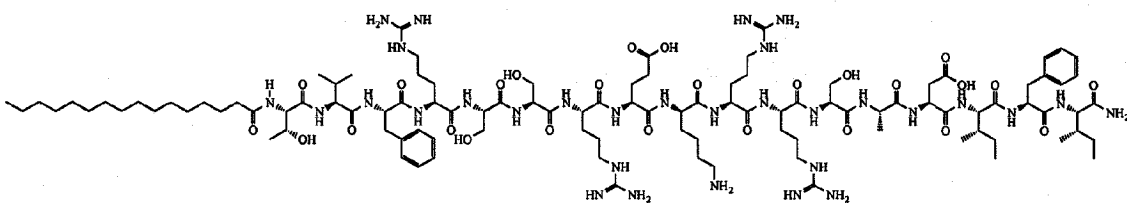
化合物 57



化合物 58

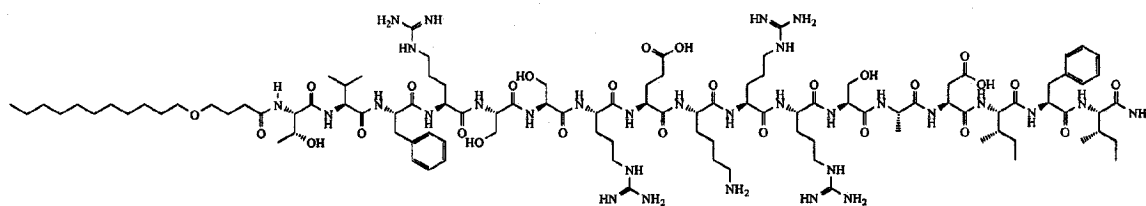


化合物 59

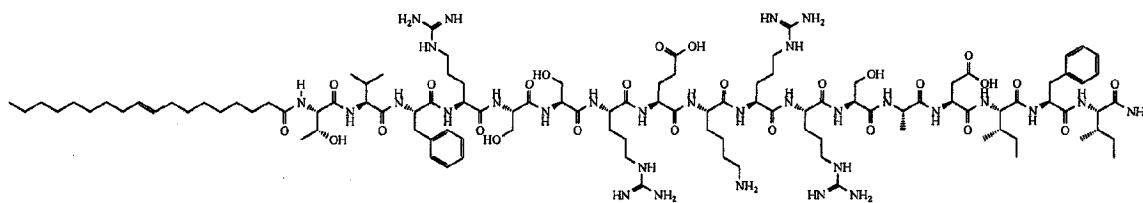


化合物 60

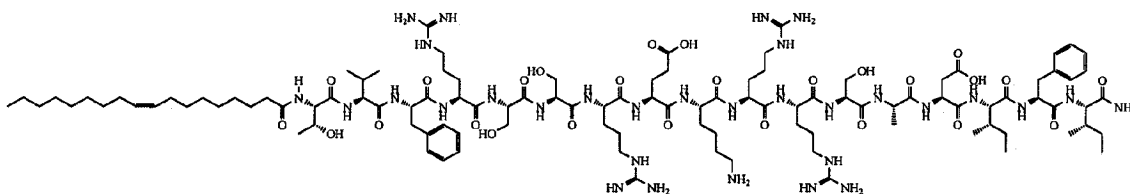
[0605]



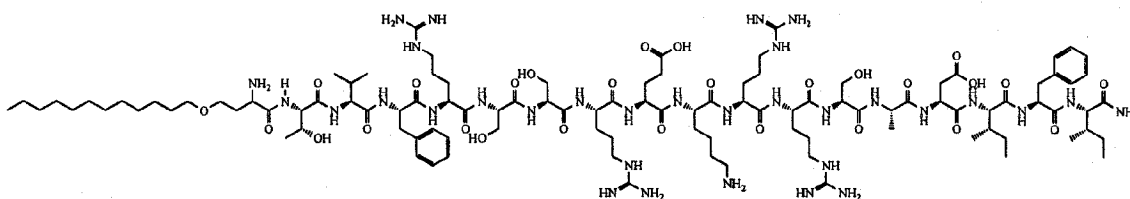
化合物 61



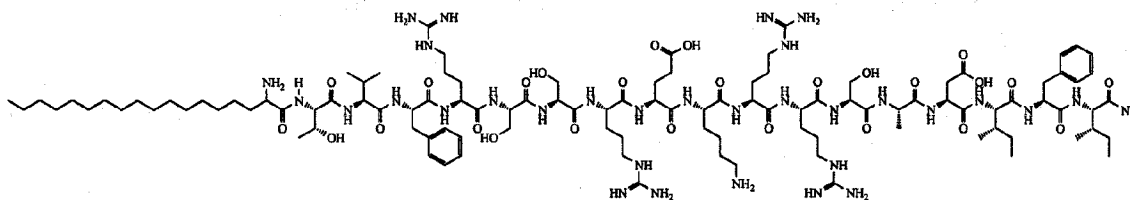
化合物 62



化合物 64

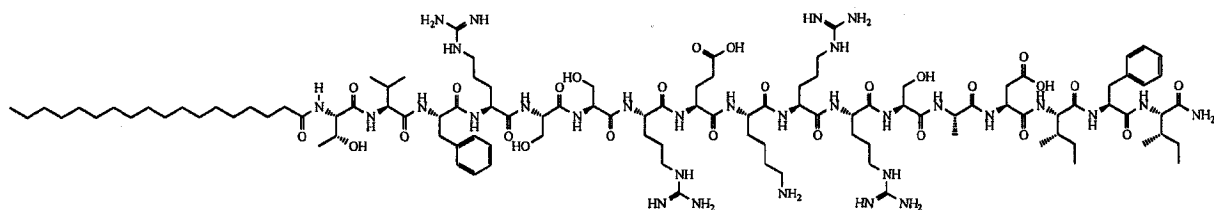


化合物 65

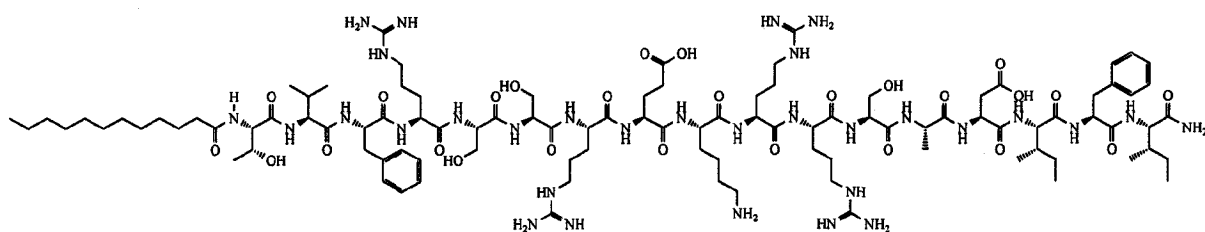


化合物 67

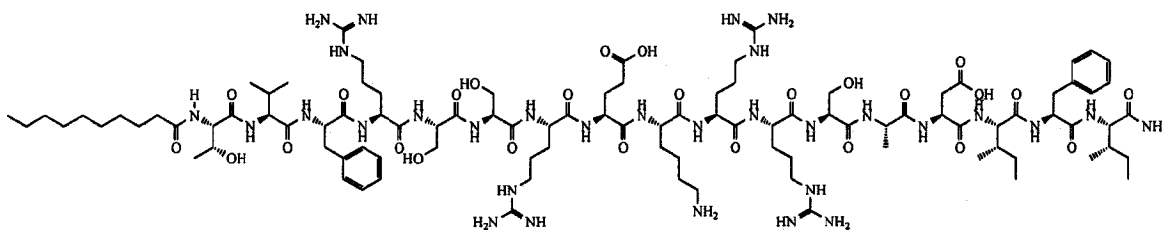
[0606]



化合物 68



化合物 69

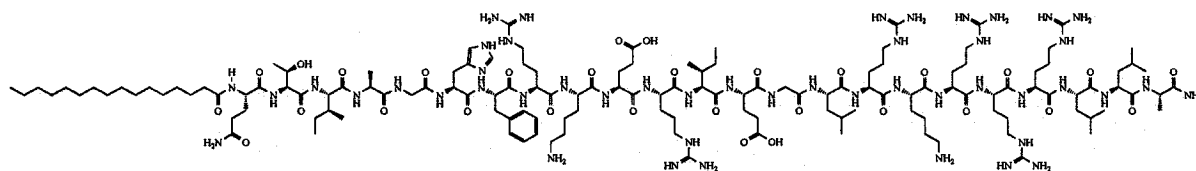


[0607] 在多种化合物的上述列表中, 结构列在化合物号码标识符之后。

[0608] 在又一个实施方案中, 本发明的 GPCR 化合物是选自以下化合物或其一种药学上可接受的盐之一:

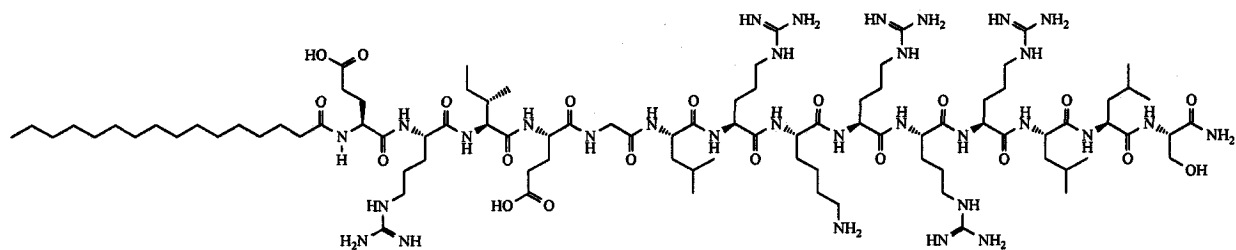
[0609]

化合物 96

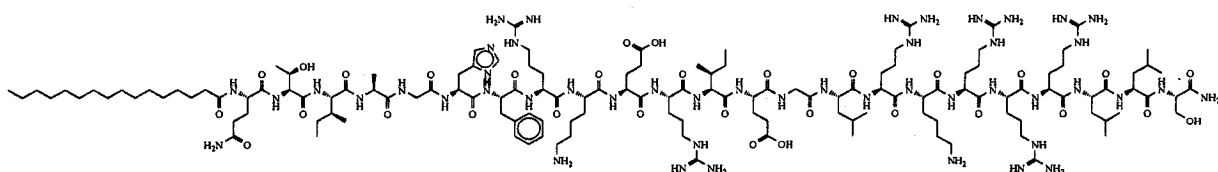


化合物 99

[0610]

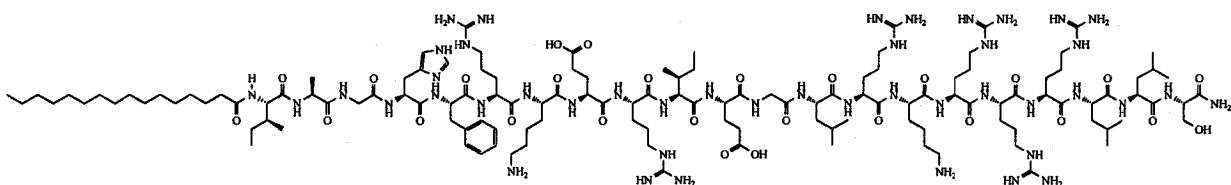


化合物 92



以及

化合物 93



[0611] 在多种化合物的上述列表中, 结构列在化合物标识符之后。

[0612] 单独地或作为一个较大部分例如“环烷基烷基”的一部分来使用的“环烷基”是指一个单环的或多环的非芳香族的 3 至 20 个碳原子、3 至 12 个碳原子、或 3 至 9 个碳原子的环系统, 它可以是饱和的或不饱和的。环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环己-1,3-二烯基、环辛基、环庚基、降冰片基、金刚烷基、以及类似物。

[0613] “杂环烷基”是指一个饱和的或不饱和的, 非芳香族的, 单环的或多环的 3 至 20 个原子、3 至 12 个原子、或 3 至 8 个原子的环系统, 包含选自 O、N 和 S 的一至四个环杂原子。杂环基基团的实例包括吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻吩、四氢噻喃、异噻唑烷、1,3-二氧戊环、1,3-二硫戊环、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,3-二噻烷、1,4-二噻烷、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢-2H-1,2-噻嗪-1,1-二氧化物、异噻唑烷-1,1-二氧化物、吡咯烷-2-酮、哌啶-2-酮、哌嗪-2-酮、以及吗啉-2-酮, 以及类似物。

[0614] “卤素”以及“卤”是指氟、氯、溴或碘。

[0615] “卤烷基”是指用一个或多个卤原子取代的烷基基团。通过类比, “卤链烯基”、“卤炔基”、等是指用一个或多个卤素原子取代的基团 (例如链烯基或炔基)。

[0616] “氰基”是指基团 -CN。

[0617] “氧代”是指一个二价的 = O 基团。

[0618] “硫代”是指一个二价的 = S 基团。

[0619] “苯基”是指一个苯基基团。

[0620] “羰基”是指一个二价的 $-C(O)-$ 基团。

[0621] 单独地或作为一个较大部分例如“羟烷基”、“烷氧基烷基”、“烷基胺”的一部分来使用的“烷基”是指一个直链的或支链的,饱和的脂肪烃基团,该基团具有限定数量的碳,典型地具有 1 至 12 个碳原子。更具体地,该脂肪烃基团可以具有 1 至 10、1 至 8、1 至 6、或 1 至 4 个碳原子。这个术语是通过以下基团来举例说明的,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基,以及类似物。

[0622] “链烯基”是指直链的或支链的具有至少一个双键的脂肪烃基团。典型地,链烯基基团具有 2 至 12 个碳原子,2 至 8 个、2 至 6 个、或 2 至 4 个碳原子。链烯基基团的实例包括乙烯基 ($-CH=CH_2$)、正-2-丙烯基(烯丙基, $-CH_2CH=CH_2$)、戊烯基、己烯基、以及类似物。

[0623] “炔基”是指一个直链的或支链的具有至少 1 个炔基不饱和位点的脂肪烃基团。典型地,炔基基团包含 2 至 12、2 至 8、2 至 6、或 2 至 4 个碳原子。炔基基团是实例包括乙炔基 ($-C\equiv CH$)、炔丙基 ($-CH_2C\equiv CH$)、戊炔基、己炔基、以及类似物。

[0624] “亚烷基”是指一个二价的饱和的直链的烃,例如 C_1-C_6 亚烷基包括 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH_2-CH-(CH_2)_3CH_3$,以及类似物。“二价的”是指该亚烷基基团通过两个不同的碳原子附连到该分子的剩余部分上。

[0625] “亚链烯基”是指具有其中用一个双键来替换一个碳-碳单键的亚烷基基团。

[0626] “亚炔基”是指具有其中用一个三键来替换一个碳-碳单键的亚烷基基团。

[0627] 单独地或作为一个较大部分例如“芳烷基”的一部分来使用的“芳基”是指一个芳香族的 6 至 14 个碳原子的碳环基团,具有一个单一的环或多个缩合的环。术语“芳基”还包括稠合到环烷基或杂环烷基基团上的一个或多个芳香族碳环。芳基基团的实例包括苯基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯、萘基、菲基(phenantrenyl)、以及类似物。

[0628] “芳氧基”是指一个 $-OAr$ 基团,其中 O 是一个氧原子并且 Ar 是一个如上定义的芳基基团。

[0629] “芳烷基”是指一个烷基,该烷基具有用一个芳基部分(例如,苄基、 $-(CH_2)_2$ 苄基、 $-(CH_2)_3$ 苄基、 $-CH(\text{苯基})_2$ 、以及类似物)替换的至少一个烷基氢原子。

[0630] “烷基环烷基”是指一个烷基,该烷基具有用一个环烷基部分(例如, $-CH_2-$ 环己基、 $-CH_2-$ 环己烯基、以及类似物)取代的至少一个烷基氢原子。

[0631] 单独地或作为一个较大部分(例如“杂芳烷基”中)的一部分来使用的“杂芳基”是指一个 5 元至 14 元的单环的、二环的或三环的杂芳香族的环系统,包含独立地选自氮、氧和硫的一至四个环杂原子。术语“杂芳基”还包括稠合到环烷基或杂环烷基基团上的一个或多个杂芳香族环。杂芳基基团的具体实例包括任选地取代的吡啶基、吡咯基、噻啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、异苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基(phthalazinyl)、喹啉基、噌啉基、萘啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、嘌呤基、蝶啶基、

咪唑基、夹氧杂蒽基、苯并喹啉基、以及类似物。

[0632] “杂芳基氧基”是指一个 -OHet 基团,其中 O 是一个氧原子并且 Het 是一个如上定义的杂芳基基团。

[0633] “杂芳烷基”是指一个烷基,该烷基具有用一个杂芳基部分(例如, -CH₂- 吡啶基、-CH₂- 嘧啶基、以及类似物)取代的至少一个烷基氢原子。

[0634] “烷氧基”是指基团 -O-R,其中 R 是“烷基”、“环烷基”、“链烯基”、或“炔基”。烷氧基基团的实例包括例如甲氧基、乙氧基、氧乙烯基、以及类似物。

[0635] “烷基杂环烷基”是指一个烷基,该烷基具有用一个杂环烷基部分(例如, -CH₂- 吗啉代、-CH₂- 哌啶基、以及类似物)取代的至少一个烷基氢原子。

[0636] “烷氧基羰基”是指基团 -C(O)OR,其中 R 是“烷基”、“链烯基”、“炔基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、或“杂芳基”。

[0637] “羟烷基”和“烷氧基烷基”是对应地用羟基和烷氧基取代的烷基基团。

[0638] “氨基”是指 -NH₂;“烷基胺”和“二烷基胺”对应地是指 -NHR 和 -NR₂,其中 R 是一个烷基基团。“环烷基胺”和“二环烷基胺”对应地是指 -NHR 和 -NR₂,其中 R 是一个环烷基基团。“环烷基烷基胺”是指 -NHR,其中 R 是一个环烷基烷基基团。“[环烷基烷基][烷基]胺”是指 -N(R)₂,其中一个 R 是环烷基烷基并且另一个 R 是烷基。

[0639] 卤烷基和卤环烷基包括单、多、以及全卤烷基基团,其中这些卤素是独立地选自氟、氯、溴以及碘。

[0640] 适合用于“烷基”、“链烯基”、“炔基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、或“杂芳基”、等的取代基是将形成本发明的稳定的化合物的那些。适合的取代基的实例是选自下组的那些,该组的组成为:卤素、-CN、-OH、-NH₂、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 卤烷基、芳基、杂芳基、(C₃-C₇) 环烷基、(5-7 元) 杂环烷基、-NH(C₁-C₆) 烷基、-N((C₁-C₆) 烷基)₂、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基羰基、-CONH₂、-OCONH₂、-NHCONH₂、-N(C₁-C₆) 烷基 CONH₂、-N(C₁-C₆) 烷基 CONH(C₁-C₆) 烷基、-NHCONH(C₁-C₆) 烷基、-NHCON((C₁-C₆) 烷基)₂、-N(C₁-C₆) 烷基 CON((C₁-C₆) 烷基)₂、-NHC(S)NH₂、-N(C₁-C₆) 烷基 C(S)NH₂、-N(C₁-C₆) 烷基 C(S)NH(C₁-C₆) 烷基、-NHC(S)NH(C₁-C₆) 烷基、-NHC(S)N((C₁-C₆) 烷基)₂、-N(C₁-C₆) 烷基 C(S)N((C₁-C₆) 烷基)₂、-CONH(C₁-C₆) 烷基、-OCONH(C₁-C₆) 烷基 -CON((C₁-C₆) 烷基)₂、-C(S)(C₁-C₆) 烷基、-S(O)_p(C₁-C₆) 烷基、-S(O)_pNH₂、-S(O)_pNH(C₁-C₆) 烷基、-S(O)_pN((C₁-C₆) 烷基)₂、-CO(C₁-C₆) 烷基、-OCO(C₁-C₆) 烷基、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-OC(O)O(C₁-C₆) 烷基、-C(O)H 或 -CO₂H。更具体地,这些取代基是选自下组,该组的组成为:卤素、-CN、-OH、-NH₂、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 卤烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、苯基、以及 (C₃-C₇) 环烷基。在本发明的框架内,所述“取代”也旨在包括其中用一个氘原子来替换一个氢原子的情况。P 是具有值为 1 或 2 的一个整数。

[0641] 在此披露的这些化合物的药学上可接受的盐包括在本发明中。例如,可以通过将该化合物与适合的有机或无机酸反应来得到包含胺或其他碱基的化合物的酸性盐,导致药学上可接受的阴离子盐形式。阴离子盐的实例包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重碳酸盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二氢氯化物、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、glyceptate、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯胂酸盐、己基间苯二酚盐、氢溴化物、盐酸盐、羟萘甲酸盐、碘化物、羟

乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、扑酸盐、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、以及三乙基碘盐。

[0642] 可以通过与一种适合的碱反应来制备包含酸性官能团的化合物的盐类。可以用提供了一种药学上可接受的阳离子的碱来制造这类药学上可接受的盐,该盐包括碱金属盐类(特别是钠和钾)、碱土金属盐类(特别是钙和镁)、铝盐类以及铵盐类,以及由生理学可接受的有机碱来制造的盐类,这些有机碱例如:三甲胺、三乙胺、吗啉、吡啶、哌啶、甲基吡啶、二环己胺、N,N'-二苄基乙二胺、2-羟乙胺、双-(2-羟乙基)胺、三-(2-羟乙基)胺、普鲁卡因、二苄基哌啶、脱氢松香胺、N,N'-双脱氢松香胺、葡糖胺、N-甲葡糖胺、三甲基吡啶、奎宁、喹啉、以及碱性氨基酸例如赖氨酸和精氨酸。

[0643] 药物组合物

[0644] 本发明还提供了多种药物组合物,这些药物组合物包括一个有效量的式 I 的化合物(例如,包括在此所述的公式中任何一个)、或所述化合物的一个药学上可接受的盐;以及一个药学上可接受的载体。这种或这些载体是“药学上可接受的”因为它们在药物中所使用的量下对于其接受者是无毒的。

[0645] 可以用于本发明的药物组合物中的药学上可接受的载体、辅助剂以及运载体包括但不限于离子交换剂类、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白类,例如人血清白蛋白、缓冲剂物质,例如磷酸盐类、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和的植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐类或电解质类,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐类、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯类、蜡类、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物类、聚乙二醇和羊毛脂。

[0646] 如果需要,可以通过本领域熟知的方法来增强药物组合物中本发明的化合物的溶解度和生物利用率。一种方法包括在该配制品中使用脂类赋形剂。参见“Oral Lipid-Based Formulations:Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs(Drugs and the Pharmaceutical Sciences),”David J.Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007;以及“Role of Lipid Excipients in Modifying oral and Parenteral Drug Delivery:Basic Principles and Biological Examples,”Kishor M.Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006。

[0647] 增强生物利用率的另一种已知的方法是使用一种无定形形式的本发明的化合物,该化合物是任选地用一种聚羟体,例如 LUTROL™ 和 PLURONIC™(BASF Corporation),或环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物来配制的。参见美国专利 7,014,866;以及美国专利公开 20060094744 以及 20060079502。

[0648] 本发明的药物组合物包括适合用于口、直肠、鼻、局部(包括口腔和舌下)、肺、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内以及真皮内)给药的那些。在某些实施方案中,在此公式中的化合物是经皮给药的(例如,使用透皮贴剂或离子电渗技术)。其他配制品可以方便地以单位剂型的形式(例如片剂、持续释放的胶囊)和以脂质体的形式存在,并且可以通过药学领域内熟知的任何方法来制备。参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA(17th ed. 1985)。

[0649] 这类制备方法包括使有待施用的分子与多种成分相结合的步骤,这些成分是例如构成一个或多个配合剂的载体。总体上,通过均匀地并且直接地使这些活性成分与液体载体类、脂质体类或精细分散的固体载体、或两者相结合来制备这些组合物,并且然后如果需要,将该产物成型。

[0650] 在某些实施方案中,该化合物是口服给药的。适合用于口服给药的本发明的组合物能够以离散的单位存在,例如各自包含预定量的活性成分的胶囊类、囊剂类、或片剂类;一种粉末或颗粒;一种水性液体或一种非水性液体中的一种溶液或悬浮液;一种水包油液体乳剂;一种油包水液体乳剂;包装在脂质体中;或作为一种大丸剂,等。对于包含这类悬浮液,软胶胶囊可能是有用的,它可以有利地增加化合物吸收的速率。

[0651] 在用于口服使用的片剂的情况下,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。典型地还加入多种润滑剂,例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式的口服给药,有用的稀释剂包括乳糖和干的玉米淀粉。当口服给药水性悬浮液时,该活性成分与乳化剂和悬浮剂结合。如果想要,可以加入某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

[0652] 适合用于口服给药的组合物包括多种锭剂,这些锭剂基于口味包括多种成分,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶;以及软锭剂,这些软锭剂包括基于惰性的活性成分,例如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶。

[0653] 适合用于肠胃外给药的组合物包括水性的和非水性的无菌注射液,这些溶液可以包括氧化剂类、缓冲剂类、抑菌剂类、以及多种溶质,这些溶质为该配制品提供了与所预期的接受者的血液的等渗性;以及水性和非水性的灭菌混悬剂类,这些混悬剂可以包括多种助悬剂和增稠剂。这些配制品可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶,并且可以存储在冷冻干燥(冻干)的条件下,在立即使用前仅需要加入无菌液体载体,例如注射用水。可以从无菌粉末、颗粒或片剂来制备临时性注射溶液和悬浮液。

[0654] 这些注射溶液可以是处于例如无菌的可注射的水溶液或油性悬浮液的形式。可以根据本领域中已知的技术使用适合的分散剂或湿润剂(像,例如,Tween 80)以及助悬剂来配制这种混悬液。无菌可注射的制剂还可以是在非毒性的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的一种溶液。在可以采用的可接受的运载体以及溶剂之中有甘露醇、水、林格氏溶液、以及等渗氯化钠溶液。此外,无菌的、非挥发油通常作为一种溶剂或悬浮介质采用。为此目的,可采用任何温和的非挥发油包括合成的单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸类,例如油酸及其甘油酯衍生物在制备可注射物(例如,天然的药学上可接受的油类,例如橄榄油或蓖麻油,尤其是它们的聚氧乙烯化的形式)方面是有用的。这些油溶液或混悬液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂。

[0655] 本发明的药物组合物能够以栓剂的形式来施用,用于直肠给药。可以通过将本发明的化合物与一种适合的非刺激性赋形剂混合来制备这些组合物,这些赋形剂在室温下是固体并且在直肠温度下是液体并且因此在直肠中将熔化从而释放活性组分。这类物质包括但不限于,可可脂、蜂蜡以及聚乙二醇。

[0656] 本发明的药物组合物可以通过鼻用气溶胶或吸入来给药。根据药物配方领域中熟知的技术来制备这类化合物,并且可以使用苯甲醇或其他适合的防腐剂、用于增强生物利用率的吸收促进剂、氟烷、和/或本领域已知的其他增溶剂或分散剂将其制备为盐水中的溶液。参见,例如Rabinowitz JD和Zaffaroni AC转让给Alexza Molecular Delivery公

司的美国专利 6,803,031。

[0657] 当所希望的治疗涉及区域或器官易于通过局部应用进入时,本发明的药物组合物的局部给药是特别有用的。对于局部应用典型地用于皮肤,可以使用一种适合的软膏来配制该药物组合物,该软膏包含悬浮或溶解于载体中的这些活性成分。用于本发明的化合物的局部给药的载体包括但不限于矿物油、液体石油、白色石油、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡、以及水。可替代地,可以使用一种适合的洗剂或乳剂来配制该药物组合物,该洗剂或乳剂包含悬浮于或溶解于载体中的该活性化合物。适合的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨酯 60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇、以及水。本发明的药物组合物还可以通过直肠栓剂制品或以适合的灌肠制品形式被局部地用于下肠道。局部地透皮贴剂以及离子电渗给药也包括在本发明中。

[0658] 患者疗法的使用可以是局部性的,从而在感兴趣的位点处给药。可以使用不同的技术以在感兴趣的位点处向患者提供组合物,例如注射液、使用导管、套针、抛射体、pluronic 凝胶、支架、持续释放药物的聚合物或提供进入体内的其他装置。

[0659] 因此,根据又一个实施方案,可以将本发明的化合物结合到组合物中来包被可植入的医疗装置,例如假体、人工瓣膜、人造血管、支架、或导管。适合的包衣以及包被的可植入装置的一般的制备方法在本领域中是已知的,并且在美国专利 6,099,562; 5,886,026; 以及 5,304,121 中进行举例说明。这些包衣典型地是生物相容的聚合材料,例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己酸内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙酸乙烯酯、以及它们的混合物。这些涂层可以任选地用一种适合的氟硅氧烷、多糖类、聚乙二醇、磷脂类或其组合的顶部涂层来进一步覆盖从而为该组合物中提供了控制释放的特征。用于侵入性装置的涂层将包括在药学上可接受的载体、辅助剂或运载体的定义内,与在此使用的那些术语一样。

[0660] 根据另一个实施方案,本发明提供了涂覆可植入的医疗装置的一种方法,包括将所述装置与上述涂覆组合物接触的步骤。装置的涂覆应该在植入哺乳动物体内之前发生,这对于本领域普通技术人员应该是清楚的。

[0661] 根据另一个实施方案,本发明提供了浸渍可植入的药物释放装置的一种方法,包括将所述药物释放装置与本发明的化合物或组合物进行接触的步骤。可植入的药物释放装置包括但不限于生物可降解聚合物胶囊或弹丸,不可降解的、可扩散的聚合物胶囊以及生物可降解聚合物晶片。

[0662] 根据另一个实施方案,本发明提供了一种可植入的涂覆有一种化合物或一种包括本发明的化合物的组合物的医疗装置,从而所述化合物是治疗活性的。

[0663] 根据另一个实施方案,本发明提供了一种可植入的浸渍有或含有一种化合物或一种包括本发明的化合物的组合物的药物释放装置,从而所述化合物是从所述装置中释放的并且是治疗活性的。

[0664] 当由于从患者体内切除而可以得到一个器官或组织时,可以将这样的器官或组织浸泡在包含本发明的组合物的培养基中,可以将本发明的组合物涂在该器官上或可以将本发明的组合物以任何其他方便的方式来使用。

[0665] 在另一个实施方案中,本方面的组合物进一步包含一个第二治疗剂。在一个实施方案中,该第二治疗剂是本发明的一个或多个另外的化合物。

[0666] 在另一个实施方案中,该第二治疗剂可以是选自已知具有或当与具有与式 I 的 APJ 受体化合物相同的作用原理的化合物一起施用证实了有利的特性的任何化合物或治疗剂。

[0667] 在一个具体的实施方案中,该第二治疗剂是一种在治疗或预防选自下组的疾病或病症中有用的试剂,该组的组成为:心脏病(例如,高血压和心衰竭、例如充血性心力衰竭)、癌、糖尿病、干细胞运输、流体稳态、细胞增殖、免疫功能、肥胖症、转移性疾病、以及 HIV 感染。在另一个实施方案中,该第二治疗剂是一种在治疗或预防选自下组的疾病或病症中有用的试剂,该组的组成为:高血压和心衰竭,具体是充血性心力衰竭。

[0668] 例如,当该疾病或病症是充血性心力衰竭时,该第二治疗剂可以是选自:ACE 抑制剂、 β -阻滞剂、血管舒张剂、钙通道阻滞剂、髓祥利尿剂、醛固酮拮抗剂、以及血管紧张素受体阻滞剂。

[0669] 当有待治疗的疾病或病症是高血压时,该第二治疗剂可以是选自: α -阻滞剂、 β -阻滞剂、钙通道阻滞剂、利尿剂、促尿钠排泄药、促尿食盐排泄药、中枢系统激活的抗高血压药(centrally acting antihypertensive)、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、二元 ACE 以及中性肽链内切酶(NEP)抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、醛固酮合酶抑制剂、醛固酮-受体拮抗剂、或内皮素受体拮抗剂。

[0670] α -阻滞剂包括多沙唑嗪、哌唑嗪、坦洛新、以及特拉唑嗪。

[0671] 用于联合治疗的 β -阻滞剂是选自:阿替洛尔、比索洛尔、美托洛尔、acetutolol、艾司洛尔、塞利洛尔、taliprolol、醋丁洛尔、氧烯洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、布洛洛尔、喷布洛尔、甲吲洛尔、卡替洛尔、纳多洛尔、卡维地洛、以及它们的药学上可接受的盐类。

[0672] 钙通道阻滞剂包括二氢吡啶类(DHP)和非-DHP类。优选的DHP类是选自下组,该组的组成为:氨氯地平、非洛地平、ryosidine、伊拉地平、拉西地平、尼卡地平、硝苯地平、nigulpidine、尼鲁地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、和尼伐地平以及它们的药学上可接受的盐类。非DHP类是选自:氟桂利嗪、普尼拉明、地尔硫卓、芬地林、戈洛帕米、米贝拉地尔、阿尼帕米、噻帕米、和维拉帕米以及它们的药学上可接受的盐类。

[0673] 利尿剂是例如选自下组的一种噻嗪类衍生物,该组的组成为:阿米洛利、氯噻嗪、氢氯噻嗪、甲基氯噻嗪、以及氯噻酮。

[0674] 中枢系统激活的抗高血压药物包括可乐定、胍那苄、胍法辛以及甲基多巴。

[0675] ACE抑制剂类包括: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、恩纳普利、依那普利拉、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、莫维普利、培哚普利、喹那普利、喹普利拉、雷米普利、雷米普利拉、螺普利、替莫普利、群多普利、以及佐芬普利。优选的ACE抑制剂是贝那普利、恩纳普利(enalapril)、赖诺普利、以及雷米普利。

[0676] 二元ACE/NEP抑制剂是例如奥马曲拉、法西多曲、以及法西曲拉(fasidotrilat)。

[0677] 优选的ARB包括坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、他索沙坦、替米沙坦、以及缬沙坦。

[0678] 优选的醛固酮合酶抑制剂是阿那曲唑、法倔唑、以及依西美坦。

[0679] 优选的醛固酮受体拮抗剂是螺内酯以及依普利酮。

[0680] 一个优选的内皮素拮抗剂是例如波生坦、恩拉生坦、阿曲生坦、达卢生坦、西他生坦、和替唑生坦以及它们的药学上可接受的盐类。

[0681] 在一个实施方案中,本发明提供了本发明的化合物和任何上述第二治疗剂中的一个或多个的分离的剂型,其中该化合物和第二治疗剂是彼此相结合的。如在此使用的术语“彼此相结合”是指这些分离的剂型被包装在一起或另外地附连到彼此上,这样容易清楚的是这些分离剂型是旨在被一起销售和给药的(在彼此小于 24 小时内,连续地或同时地)。

[0682] 在本发明的药物组合物中,本发明的化合物以有效量的方式存在。如在此使用的,术语“有效量”是指一个量值,当以适当的给药方案给药时,该量值对于治疗(治疗性或预防性)目标疾病是足够的。例如,该有效量足以用于减轻或改善严重性、正在治疗的疾病的持续时间或进展、防止正在治疗的疾病的发展、引起正在治疗的疾病退行、或增强或改善另一种治疗的预防性或治疗性作用。优选地,该化合物以一个量值存在于该组合物中,该量值为从 0.1wt. % 至 50wt. %、更优选地从 1wt. % 至 30wt. %、最优选地从 5wt. % 至 20wt. %。

[0683] 用于动物和人的剂量的相互关系(基于毫克/平方米体表)描述于 Freireich et al., (1966) Cancer Chemother. Rep 50 :219 中。可以大致地从患者的身高和体重来确定身体表面积。参见,例如 Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N. Y., 1970, 537。

[0684] 对于包括一个第二治疗剂的药物组合物,该第二治疗剂的一个有效量是在正好用于该患者的在单一疗法方案中所正常地使用的剂量的约 20% 至 100% 之间。优选地,一个有效量是在该正常的单一疗法剂量的约 70% 至 100% 之间。这些第二治疗剂的正常的单一疗法剂量在本领域中是熟知的。参见,例如 Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), 这些参考文献的每一个都通过引用以其全部内容结合在此。

[0685] 能够以单位剂型的方式配制用于本发明的方法中的化合物。术语“单位剂型”是指适合作为单一剂量用于经受治疗的受试者的物理地分离的单位,其中每个单位包含一个预定量的计算以产生所希望的治疗效果的活性物质,任选地与一种适合的药物载体相结合。单位剂型可以用于每天单次的治疗剂量或每天多次治疗剂量中的一次(例如,约每天 1 至 4 次或更多次)。当使用每天多次治疗剂量时,对于每个剂量单位剂型可以是相同的或不同的。

[0686] 治疗的方法

[0687] 如在此使用的术语“受试者”和“患者”典型地是指人但也可以是需治疗的动物,例如伴侣动物(狗、猫、等)、家畜(母牛、猪、马、绵羊、山羊、等)以及实验动物(大鼠、小鼠、豚鼠、等)。

[0688] 术语“治疗”和“治疗了”是可互换地使用的并且包括治疗性治疗和预防性治疗(降低发生的可能性)两者。两个术语都是指减少、抑制、减弱、消除、阻止或稳定疾病(例如,在此所描述的疾病或失调)的发生或发展,减轻该疾病的严重性或改善与该疾病相关的症状。

[0689] “疾病”是指损害或干扰细胞、组织、或器官的正常的功能的任何病症或失调。

[0690] 如在此使用的,术语“有效量”是指一个量值,当以适当的给药方案给药时,该量值对于治疗(治疗性或预防性)该目标疾病是足够的。例如,该有效量足以减轻或改善严重

性、正在治疗的疾病的持续时间或进展、防止正在治疗的疾病的发展、引起正在治疗的疾病退行、或增强或改善另一种治疗的预防性或治疗性作用。

[0691] 本发明还包括治疗疾病、失调或病理学病症的方法，这从调节 APJ 受体中获得益处，该方法包括向需要它的受试者施用一个有效量的本发明的 APJ 受体化合物。可以从 APJ 受体的调节（抑制或激活）中获得益处的疾病和病症包括但不限于心脏病（例如，高血压和心衰竭、例如充血性心力衰竭）、癌、糖尿病、干细胞运输、流体稳态、细胞增殖、免疫功能、肥胖症、转移性疾病、以及 HIV 感染。

[0692] 在一个实施方案中，本发明的 APJ 受体化合物作为收缩性试剂用于患有心衰竭的患者体内是有用的。

[0693] 在另一个实施方案中，可以施用本发明的 APJ 受体化合物来治疗高血压。

[0694] 在另一个实施方案中，可以施用本发明的 APJ 受体化合物来治疗 HIV 感染。

[0695] 在另一个方面，可以施用本发明的 APJ 受体化合物来治疗瘤转移。

[0696] 在一个实施方案中，一个有效量的本发明的化合物范围可以从约 0.005mg/ 治疗至约 5000mg/ 治疗。在更具体的实施方案中，该范围是从约 0.05mg 至约 1000mg、或从约 0.5mg 至约 500mg、或从约 5mg 至约 50mg。可以每天一次或多次施用治疗（例如，每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、等）。当使用多次治疗时，该量可以是相同的或不同的。

[0697] 应当理解的是可以每天、每隔一日、每 2 天、每 3 天、每 4 天、每 5 天，等来施用治疗。例如，在每隔一日给药时，可以在周一开始一个治疗剂量，在周三施用一个第一后续治疗，在周五施用一个第二后续治疗，等。治疗典型地是每天一次至两次来施用的。如本领域普通技术人员公认的，有效剂量也可以改变，这取决于所治疗的疾病、疾病的严重性、给药途径、患者的性别、年龄以及总体健康情况、赋形剂用法、与其他治疗性治疗共同使用的可能性，例如使用其他试剂以及治疗医生的判断。

[0698] 可替代地，本发明的化合物的有效量是从约 0.01mg/kg/ 天至约 1000mg/kg/ 天、从约 0.1mg/kg/ 天至约 100mg/kg/ 天、从约 0.5mg/kg/ 天至约 50mg/kg/ 天、或从约 1mg/kg/ 天至 10mg/kg/ 天。

[0699] 在另一个实施方案中，任何一种上述治疗方法包括将一个或多个第二治疗剂共同施用于所述患者的另一个步骤。可以从已知的对于与调节该 APJ 受体的化合物共同施用有用的任何第二治疗剂中进行第二治疗剂的选择。第二治疗剂的选择还取决于有待治疗的具体的疾病或病症。可以用于本发明的方法中的第二治疗剂的实例是以上提供的用于组合物中的那些，这些组合物包括本发明的化合物以及一个第二治疗剂。

[0700] 如在此使用的术语“共同施用”是指可以将该第二治疗剂与本发明的化合物一起作为单剂型的一部分（例如，包括本发明的化合物和如上所述的一个第二治疗剂的本发明的组合物）、或作为分开的、多剂型来施用。可替代地，可以在施用本发明的化合物之前、与其连续地、或之后施用另外的试剂。在这类联合治疗处理中，本发明的化合物和这种或这些第二治疗剂两者都是通过常规的方法来给药的。将本发明的组合物（包括本发明的化合物和一个第二治疗剂两者）施用于受试者不排除在治疗过程期间另一个时间点将相同的治疗剂、任何其他的第二治疗剂或任何本发明的化合物分别施用于所述受试者。

[0701] 在本发明的一个实施方案中，当将一个第二治疗剂施用于受试者时，本发明的化

合物的有效量小于当不施用该第二治疗剂时其应有的有效量。在另一个实施方案中,该第二治疗剂的有效量小于当不施用本发明的化合物时其应有的有效量。以此方式,可以将与两个试剂任何一个的高剂量相关的所不希望的副反应减少到最小。其他潜在的优点(包括但不限于改进的给药方案和/或降低药物成本)对于本领域普通技术人员应该是清楚的。

[0702] 试剂盒

[0703] 本发明还提供了用于治疗目标疾病、失调或病症的试剂盒。这些试剂盒包括(a)一种药物组合物,该药物组合物包括一种式 I 的化合物,或其一种盐,其中所述药物组合物是在一种容器中;以及(b)说明书,这些说明书描述了使用该药物组合物来治疗该目标疾病、失调或病症的方法。

[0704] 该容器可以是容纳所述药物组合物的任何管或其他密封的或可密封的装置。实例包括多种瓶、多种安瓿、多种分开的或多室的夹持器的瓶,其中每个分区或室包括单剂量的所述组合物、一种分开的箔片包,其中每个分区包括单剂量的所述组合物、或一种分配器,该分配器分配单剂量的所述组合物。该容器可以是如本领域中已知的任何常规的形状或形式,它由一种药学上可接受的材料制成,例如一种纸盒或纸板盒、一种玻璃的或塑料的瓶或罐、一种可再次密封的袋(例如,用于容纳“再装入”的片剂以置于不同的容器中)、或一个用于根据治疗性的方案压出该包装的具有单独的剂量的泡罩包装。所使用的容器可以取决于所涉及的确切的剂型,例如常规的纸板盒通常不被用于容纳液体悬浮液。可以将一种以上的容器以单一包装一起使用从而以单剂型的方式进行销售是可行的。例如,可以将片剂包含在一个瓶中,该瓶进而被包含在一个纸盒内。在一个实施方案中,该容器是一个泡罩包装。

[0705] 本发明的试剂盒还可以包括用于施用或用于测量出该药物组合物的单位剂量的装置。这类装置可以包括一种吸入器,如果所述组合物是一种可吸入的组合物;一种注射器和针头,如果所述组合物是一种可注射的组合物;一种注射器、匙、泵、或一种具有或不具有体积标记的管,如果所述组合物是一个口服液体组合物;或对于该试剂盒中存在的该组合物的剂量配制品适当的任何其他测量或递送装置。

[0706] 在某一实施方案中,本发明的试剂盒可以在容器的分开的管中包括一种药物组合物,该组合物包括一个第二治疗剂,例如以上列出的用于与本发明的化合物共同施用的那些中的一个。

[0707] 用于制备 APJ 受体化合物的一般方法

[0708] 肽的合成

[0709] 可以通过以逐步的方式结合正交保护的氨基酸来合成本发明的化合物的肽组分(P)。可以使用任何适合的合成方法。可以容易地使传统的 Fmoc 或 Boc 化学被适应以提供所希望的本发明的化合物的肽组分(P)。总体上, Fmoc 是优选的,因为与 Boc 切割所要求的酸脱保护相比用于 Fmoc 保护基团的切割是更温和的,酸脱保护要求反复的酸脱保护,这导致敏感的残基的改变,并且增加了酸催化的副反应(G. B. FIELDS et al. in Int. J. Pept. Protein, 1990, 35, 161)。

[0710] 这些肽可以通过固相肽合成法(SPPS)线性地装配,可以在溶液中使用模数浓度的保护的或无保护的肽组分或两者的组合来装配。

[0711] 固相肽合成法

[0712] 对于 SPPS, 选择一种适当的树脂, 该树脂将在切割时在 C 末端上提供所希望的部分。例如, 当切割线性肽时, Rink 酰胺树脂将在 C 末端上提供一种伯胺, 然而 Rink 酸性树脂将提供一种酸。Rink 酸性树脂比 Rink 酰胺树脂更不稳定, 并且还可以切割保护的肽并且随后将自由的酸激活以与胺或其他亲核体进行反应。可替代地, 其他的树脂可以在酰化前提供其他部分的附连, 导致切割烷基化的仲酰胺、酯或其他想要的 C 末端修饰。通常使用的树脂以及切割后得到的功能部分的回顾可以在生产厂家文献 (例如 NovaBiochem 或 Advanced Chemtech 目录) 中找到。

[0713] 典型的, 选择一种树脂从而切割后该 C 末端是一个酰胺键。Rink 酰胺树脂是一种树脂, 该树脂在切割期间导致一个 C- 末端酰胺。使用文献中熟知的方法逐步地加入正交保护的 Fmoc 氨基酸 (Bodansky M. Principles of Peptide synthesis (1993) 318p; Peptide Chemistry, a Practical Textbook (1993); Springer-Verlag)。这些操作可以手动地或通过使用自动化的肽合成仪来实现。

[0714] 该方法涉及使用活化剂 (例如 HBTU、HATU、PyBop 或简单的碳二亚胺) 来激活保护的氨基酸的酸性部分。通常在偶联期间加入一种添加剂以减少外消旋作用, 例如 HOBt 或 HOAt (M. SCHNÖLZER et al., Int. J. Pept. Protein Res., 1992, 40, 180)。手动地, 可以使用水合茚三酮测定法通过光度计来确定偶联效率。如果偶联效率低于 98%, 一个第二偶联可能是希望的。该第二偶联后, 可以使用一个加帽步骤来防止长缺失序列形成, 简化了所希望的最终化合物的纯化。在自动化下, 第二偶联通常不是必需的, 除非已知一个残基是有问题的, 例如精氨酸。

[0715] Fmoc 的脱保护最通常地是使用二甲基甲酰胺 (DMF) 中的哌啶 (20%) 来实现的。可替代地, 还可以使用其他仲胺, 例如吗啉、二乙胺或哌嗪。该反应是容易的并且正常地使用哌啶在 20 分钟内完成。脱保护后, 在与下个残基偶联之前用 DMF 和 DCM 将树脂洗涤数次。重复该过程, 线性地装配该肽直至序列完成。将最终的 Fmoc 去除, 允许它与绳链部分偶联。

[0716] 在一个优选的合成法中, 通过 SPPS 形成了肽, 该 SPPS 是手动地或以一种自动的方式使用一台商购的合成仪 (例如, CEM 微波肽合成仪、Rainin Symphony 合成仪、或 ABI 433 流通式合成仪) 来实现的。使用商购的 Rink 酰胺树脂来合成该 C- 末端酰胺肽 (Rink, H. Tetrahedron Lett, 28, 4645, 1967)。肽合成试剂 (偶联剂、脱保护剂) 是可以商购的并且包括 HOBt、HBTU (Novabiochem) 以及 DMF、DCM、哌啶、NMP、以及 DIEA (Sigma-Aldrich)。适合于固相肽合成的保护的氨基酸是从多个来源商购的, 包括 Sigma-Aldrich 以及 CEM 公司。

[0717] 例如, 在 0.1mmol 或 0.25mmol 规模上肽的方便的制备使用具有约 0.6mmol/g 的取代的 Rink 酰胺固相树脂。在一台 ABI 连续流自动合成仪上使用 5 当量的正交保护的氨基酸 (AA), 并且使用 HBTU/HOBt 偶联方案, (每个试剂 5 当量) 实现了氨基酸的线性附连。在另一个优选的合成方法中, 可以使用一台微波仪器使用 10 当量的试剂来合成肽。可以使用 DMF 中 20% 的哌啶, 随后用 DMF 和 DCM 洗涤来实现 Fmoc 的脱保护。

[0718] 在这两种情况下 (即 Rink 酸性树脂和 Rink 酰胺树脂), 在从树脂上切下后该 N 末端的最终的 Fmoc 脱保护将留下一个自由的胺, 除非在切割前对它进行修饰。在本发明的化合物中, 通过酰胺键附连绳链部分。

[0719] 肽的溶液相合成

[0720] 对于溶液相合成,将所希望的肽大致地分解成以 2 至 4 个氨基酸为单位的多个肽片段。选定的单位是取决于该序列、该片段对于外消旋作用的稳定性、以及装配的容易性。与对于 SSPS 需要 5 至 10 当量的试剂相比较,当加入每个氨基酸时,仅 1 至 1.5 当量的残基是必需的。还可以使用预先活化的氨基酸例如 OSu 活性的酯和酸氟化物,仅需要一个碱来完成该反应。

[0721] 对于每一步偶联时间要求 1.5 至 2 小时。在溶液中将两个片段缩合,生成一个较大的片段,然后可以用另外的片段进一步缩合该较大的片段直至完成所希望的序列。溶液相方案仅使用 1 当量的各片段并且将使用偶联剂例如碳二亚胺 (DIC)。对于易于外消旋的片段,可以使用 PyBop 或 HBTU/HOBt。具有 Bsmoc/tBu 或 Fmoc/tBu 以及 Boc/ 苄基保护的氨基酸是同样适合使用的。

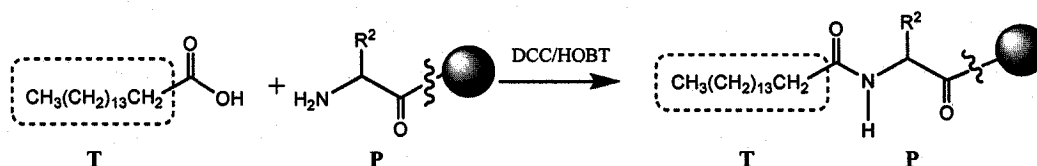
[0722] 当使用 Fmoc 时,使用 4-(氨甲基)哌啶或三(2-氨乙基)胺作为去阻断剂可以避免不希望的副反应。可以用 pH 5.5 的磷酸盐水溶液缓冲剂 (Organic Process Research & Development 2003, 7, 2837) 来萃取得到的 Fmoc 加合物。如果使用 Bsmoc,不需要缓冲剂,仅需要水溶液萃取。使用这些试剂的脱保护在 30 至 60 分钟内发生。将 N 末端残基上的 Fmoc 基团去阻断提供了自由的末端胺,该末端胺被用于附连该绳链部分。在本发明的化合物中,多个绳链部分通过酰胺键附连到 N 末端胺上。

[0723] 溶液相合成的一个优点是能够在每个偶联步骤后通过质谱法来监测该化合物从而看到该产物正在形成。此外,可以使用简单的 TLC 系统来确定反应的完成。

[0724] 绳链的附连

[0725] 使用酰胺键偶联将绳链附连到该肽链的 N 末端氨基酸的末端氮上:

[0726]



[0727] 可以使用固相方法或在溶液中使用酰胺键偶联来附连该绳链。在该 N 末端被适合地偶联之后,使用一种酸性混合物 (Peptide Synthesis and Applications, John Howl, Humana Press, 262p, 2005) 从该树脂上切下最终的化合物。典型地这些混合物使用浓三氟乙酸 (80% 至 95%) 和多种清除剂来捕获碳阳离子并且防止侧链反应。典型的清除剂包括异丙基硅烷类、硫醇类、酚类以及水。通过该肽的残基来确定该鸡尾酒混合物。对于敏感性残基需要特别加以注意,例如甲硫氨酸、天冬氨酸、以及半胱氨酸。典型的脱保护在该混合物中 2 至 5 小时内发生。优选的脱保护混合物包括使用三异丙基硅烷 (TIS)、苯酚、苯甲硫醚、十二烷硫醇 (DDT) 以及水。还可以将甲磺酸 (MSA) 用于该混合物中 (4.8%)。更优选的混合物由 (TFA : MSA : TIS : DDT : 水 82 : 4.5 : 4.5 : 4.5 : 4.5 ; 10mL/0.1mmol 树脂) 构成。

[0728] 脱保护后,通过过滤将树脂去除,并且通过从有机溶剂 (例如二乙醚、间-叔丁基醚、或乙酸乙酯) 中沉淀来分离最终的化合物,并通过过滤收集得到的固体或冻干成粉末。可能需要使用反相 HPLC 来纯化该肽从而实现足够的纯度。总体上,具有有机溶剂的水溶液的一个梯度将提供与杂质和缺失序列的足够的分离。典型地使用 0.1% TFA 作为水性和有

机的改性剂,然而,还可以使用其他改性剂,例如乙酸铵。纯化后,将化合物收集、分析并且将足够纯度的馏分结合并且冻干,提供了该化合物,为一种固体。

[0729] 氨基酸试剂

[0730] 可以将下面所使用的可商购的正交保护的氨基酸用于本发明的化合物的合成中:Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Ala-OH*H₂O、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Asp(tBu)、Fmoc-Cys(tBu)-OH、Fmoc-Glu(tBu)-OH、Fmoc-Glx(Pbf)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Lys(tBu)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Typ-OH、以及Fmoc-Val-OH。适合用于加入本发明的化合物中的另外的氨基酸(例如,D氨基酸、取代的氨基酸以及其他保护基团的变体)也是可以商购的或通过本领域已知的方法来合成。

[0731] 分析方法

[0732] 使用以下列出的方法通过HPLC来分析本发明的化合物的纯度。通过制备型HPLC实现了纯化。

[0733] 快速LC/MS法

[0734] 柱子:Phenomenex Luna C-5 20x30mm

[0735] 流量:1.0ml/分钟

[0736] 溶剂A:I型水中0.1%TFA

[0737] 溶剂B:乙腈中0.1%TFA

[0738] UV 220nm

[0739] 注入:20ul

[0740] 梯度5%B-95%B(7分钟);95%B-5%B(1分钟);5%B(4分钟)

[0741] 分析纯度的方法

[0742] 柱子:Phenomenex Luna C-5 20x30mm

[0743] 流量:1.0ml/分钟

[0744] 溶剂A:I型水中0.1%TFA

[0745] 溶剂B:乙腈中0.1%TFA

[0746] UV: 220nm

[0747] 注入:20ul

[0748] 梯度:2%B-95%B(10分钟);95%B-2%B(2分钟);2%B(2分钟)

[0749] 制备型LC/MS方法

[0750] 柱子:Phenomenex Luna C-5 250x150mm

[0751] 流量:5.0ml/分钟

[0752] 溶剂A:I型水中0.1%TFA

[0753] 溶剂B:乙腈中0.1%TFA

[0754] UV: 220nm

[0755] 注入:900ul

[0756] 梯度:35%B(5分钟);35%至85%B(13分钟);85%至35%B(0.5分钟);35%B(1.5分钟)。

[0757] 化合物的合成

[0758] 化合物 12 Pal-TVFRSSREKRRSADIFI- 酰胺

[0759] 化合物 12 是如上述在 Rink 酰胺树脂上以 0.1mmol 的规模合成的。如上述将氨基酸顺序地偶联。将 N- 末端残基丝氨酸上的 Fmoc 基团脱保护之后,如上述用棕榈酸(10 当量)、HBTU(10 当量)以及 DIEA(10 当量)将 N 末端胺加帽。通过包含 MS、TIS、DDT、以及水(82 : 4.5 : 4.5 : 4.5 : 4.5 ;10mL)的 TFA 将 pepducin 从树脂中切下,通过一个中号玻璃布氏漏斗过滤,用醚研磨并且通过离心收集得到的沉淀。将粗肽吸收于最小量的 DMSO(约 1ml)中并且如上述通过 RP-HPLC 来纯化。收集具有正确的 MW 的部分并且冻干并且使用方法 A 来分析纯度。在下表中说明了代表性的批次的产量。

[0760]

批号	产量 (mg)
1	2.3
2	4.6
3	5.1
4	26.3
5	14.5
6	28

[0761] 化合物 96 Pal-QTIAGHFRKERIEGLRKRRLLA- 酰胺

[0762] 如对于化合物 12 所描述合成了化合物 96。在下表中说明了代表性批次的产量。

批号	产量 (mg)
1	3.7
2	20
3	9.3

[0763]

[0764] 化合物 11 Pal-FRSSREKRRSADIFI- 酰胺

[0765] 如对于化合物 12 所描述合成了化合物 11。在下表中说明了代表性批次的产量。

[0766]

批号	产量 (mg)
1	4.5
2	9

[0767] 按照上述方法合成的另外的化合物列于表 6 中。

[0768] 表 6

[0769]

化合物	环	MS 理论值	MS 观察值	MW
化合物 1	i1	653.8	653.8	1958.355
化合物 2	i1	902.1	902.5	1802.169
化合物 3	i1	572.7	572.9	1715.092
化合物 4	i1	543.5	543.3	1628.014
化合物 5	i1	735.9	735.8	2204.66
化合物 6	i1	671.8	671.5	1341.603
化合物 7	i1	527.9	628	1383.639
化合物 8	i1	866.7	867	1732.039
化合物 9	i1	793.2	793.4	1584.865
化合物 10	i1	1429.68	1429.7	1428.68
化合物 11	i1	1053.9	1053.7	2105.529
化合物 12	i1	769.5	769.3	2305.763
化合物 13	i1	967.1	967.1	1932.274
化合物 14	i1	758.4	758	1514.857
化合物 15	i1	684.8	684.5	1367.683
化合物 16	i1	616.06	616	1845.197
化合物 17	i1	639.8	639.6	1916.275
化合物 18	i1	649.14	648.8	1944.328
化合物 19	i1	760.2	760.3	2277.71
化合物 20	i1	607.47	607.3	2425.912
化合物 21	i1	759.56	759.35	2275.738
化合物 22	i1	760.2	760.3	2277.71
化合物 23	i1	744.2	744	2229.667

化合物 24	i1	741.2	741.2	2220.656
化合物 25	i1	634.8	634.6	1901.3
化合物 26	i1			2521.92
化合物 27	i1	573.5	573.3	2289.764
化合物 28	i1	573.5	573.35	2289.764
化合物 29	i1	563.2	563.05	2248.669
化合物 30	i1	740.8	741.45	2248.666
化合物 31	i1	741.4	741.5	2220.656
化合物 32	i1	764.2	764.1	2289.764
化合物 33	i1	625.4	625.3	1873.247
化合物 34	i1	654.4	654.3	1960.324
化合物 35	i1	556.2	556	2220.656
化合物 36	i1	779.5	779.6	2335.788
化合物 37	i1	754.6	754.9	2261.754
化合物 38	i1	566.9	566.8	2263.684
化合物 39	i1	744.2	744.1	2229.667
化合物 40	i1	566.9	566.5	2263.684
化合物 41	i1	562.9	562.6	2247.727
化合物 42	i1	577.7	577.3	2306.748
化合物 44	i1	577.4	577.1	2305.763
化合物 45	i1	577.4	577	2305.763
化合物 46	i1	577.4	577	2305.763
化合物 47	i1	577.4	577	2305.763
化合物 48	i1	577.4	577.2	2305.763

化合物 49	i1	577.4	577.1	2305.763
化合物 50	i1	577.4	577.1	2305.763
化合物 51	i1	577.4	577	2305.763
化合物 52	i1	577.4	577.1	2305.763
化合物 53	i1	577.4	576.9	2305.763
化合物 54	i1	577.4	577	2305.763
化合物 55	i1	577.4	577.1	2305.763
化合物 56	i1	577.4	577.1	2305.763
化合物 57	i1	577.4	577	2305.763
化合物 58	i1	577.4	577	2305.763
化合物 59	i1	577.4	577	2305.763
化合物 60	i1	770.2	769.8	2307.736
化合物 61	i1	778.2	777.6	2331.801
化合物 62	i1	778.2	777.8	2331.801
化合物 63	i1	581.4	581	2321.763
化合物 64	i1	585.2	584.7	2336.778
化合物 65	i1	588.2	587.8	2348.831
化合物 67	i1	778.9	778.4	2333.817
化合物 68	i1	750.9	750.3	2249.657
化合物 69	i1	741.5	741	2221.604
化合物 75	i2	902.1	902	1802.262
化合物 76	i2	951.7	951.7	1901.393
化合物 77	i2	1008.3	1008.1	2014.55
化合物 78	i2	696.2	696	2085.628

化合物 79	i2	733.9	733.3	2198.786
化合物 80	i2	695.4	695.1	1388.79
化合物 81	i2	617.3	617	1232.604
化合物 82	i2	865.13	865	1728.263
化合物 83	i2	830.1	830	1658.133
化合物 84	i2	751.5	751.5	1501.947
化合物 85	i2	879.6	879.4	1757.264
化合物 86	i2	615.8	615.5	1844.341
化合物 87	i3	706.7833333	707.1	2117.35
化合物 88	i3	749.614	749.7	2245.842
化合物 89	i3	863.7326667		2588.198
化合物 90	i3	768.9616667		2303.885
化合物 91	i3	674.1756667		2019.527
化合物 92	i3	765.225	765.7	3056.9
化合物 93	i3	944.1616667	944	2829.485
化合物 94	i3	882.75	882.5	2645.25
化合物 95	i3	536.0233333	535.8	1605.07
化合物 96	i3	1013.976667	1015.1	3038.93
化合物 97	i3	812.6866667	812.4	2435.06
化合物 98	i3	864.0466667	864.35	2589.14
化合物 99	i3	760.5946667	760	2278.784
化合物 100	i3	707.2066667	707.25	2118.62
化合物 101	i3	565.3626667	565.45	1693.088
化合物 102	i3	877.4166667	877.3	2629.25

化合物 103	i3	925.4596667	925.4	2773.379
化合物 104	i3	954.4853333	954.3	2860.456
化合物 105	i3	906.4423333	906.3	2716.327
化合物 106	i3	973.5023333	973.2	2917.507
化合物 107	i3	780.70375	780.65	3118.815
化合物 108	i3	790.46275	790.35	3157.851

[0770]

[0771]

[0772] 筛选的方法

[0773] 功能测定法

[0774] 适合用于检测和表征 GPCR 信号的功能测定法包括报告基因测定法和钙流测定法, cAMP 和激酶激活测定法。几种适合的测定法在以下详细地描述。

[0775] 报告基因测定法

[0776] 可以用包含一个增强子元件的报告基因质粒构建体来瞬时地或稳定地转染表达该 APJ 受体的细胞, 该增强子元件应答于一个或多个一个第二信使信号传导途径的激活, 由此控制对一个可检出的报告蛋白进行编码的 cDNA 的转录。APJ 表达可以是在一个细胞系或细胞类型上内源性表达的结果或通过本领域通常使用的手段将对感兴趣的受体进行编码的 DNA 稳定地或瞬时地转染到一个细胞系中的结果。可以使用无限增殖化细胞或原代细胞培养物。

[0777] 如果激活的途径是刺激 (例如, G_s 或 G_q), 促效剂活性导致了转录因子的激活, 进而引起报告基因转录的增加, 这通过报告基因活性的增加是可检出的。为了对促效剂或反促效剂活性进行测试, 可以通过测试化合物来激发表达该 APJ 受体和该报告基因构建体的细胞持续一个预定的时间期间 (例如, 2 至 12 小时, 典型地 4 小时)。然后可以对细胞进行评估, 检测报告基因产物的水平。反促效剂将以剂量依赖的方式将报告基因的水平抑制到基础水平之下。为了测试拮抗剂或贯穿一个刺激性通道的抑制性活性, 可以通过一个受体促效剂来激活表达该 APJ 受体和该报告基因构建体两者的细胞从而增加报告基因产物的水平。用拮抗剂来治疗将以剂量和受体依赖的方式抵消促效剂刺激的作用。

[0778] 为了对贯穿一个抑制性通道 (例如, G_i, 它偶联到 APJ 上) 的受体信号上促效剂的活性进行测试, 可以用一种系统性的激活剂 (例如, 毛喉素) 来处理细胞从而增加报告基因产物的水平。通过用受体促效剂处理来激活 G_i 将通过抑制腺苷酸环化酶来抑制该表达。为了筛选拮抗剂活性, 可以对测试化合物进行评估, 检测抵消腺苷酸环化酶的促效剂抑制作用的能力, 导致了报告基因转录的增加。

[0779] 可替代地, 可以使用表达广宿性 G- 蛋白 Ga16 的质粒构建体以从 GPCR 获得一个正信号, 该 GPCR 正常地偶联到一个抑制性 G 蛋白上。嵌合体 G- 蛋白 Gaq/Gai5 (Coward et al. Analytical Biochemistry 270, 242-248 (1999)) 的共表达允许偶联到 G_i- 偶联的受体

上并且将第二信使信号从该抑制性 Gi 通道转变到该刺激性 Gq 通道中。在这些系统中促效剂和拮抗剂是与刺激性通道相同的。由这类因素（例如转染率、不均匀地铺展细胞、以及细胞存活率）引起的孔间改变可以通过共转染一个组成型表达的具有独立于该调节的报告基因的无干扰信号的报告基因在瞬时转染测定中被规一化。

[0780] 钙流测定法

[0781] 钙流测定法是最普及的基于细胞的 GPCR 功能测定之一。它最通常地使用钙敏感性荧光染料例如 fura2 AM、fluo-4 以及 Calcium-4 来测量细胞内钙浓度的改变。它主要地用于通过 G α q 亚基检测 GPCR 信号。这些 Gq- 偶联的 GPCR 的激活导致磷脂酶 C 的激活，这随后导致肌醇磷酸盐生产的增加。内质网上的 IP3 受体感受到这个改变然后将钙释放到细胞质中。可以通过定量荧光强度的多种仪器来检测细胞内的钙结合到这些荧光染料上，例如 FLIPR Tetra、Flexstation (MDS) 以及 FDSS (Hamamatsu)。除了评估 Gq- 偶联受体信号，还可以使用钙流测定法通过共表达 CNG（环核苷酸门控的钙通道）或嵌合体的 G- 蛋白（例如，Gqi5、Gsi5 f）来研究 Gs 和 Gi 偶联受体。还可以通过钙流测定法通过 G β γ 介导的磷脂酶 C 激活来检测一些 Gi- 偶联受体的激活。

[0782] APJ 测试

[0783] 该钙流测定法的用途的一个实例可以是评估用 APJ 温度转染的 Molt3 人细胞系中或大鼠 RBL 细胞中 APJ 受体的 Apelin 激活作用。可以将细胞以 200K/孔（含有 20mM HEPES、0.1% BSA 的 Hank 平衡盐溶液中）接种在具有透明底部的 96 孔黑板中。通过在室温下在 Calcium-4 染料中孵育 1 小时载入染料之后，可以将细胞板置于 Flexstation 3 中。加入测试化合物或参照拮抗剂可以或者通过手动移液亦或通过 Flexstation 上液体处理来实现。后者允许对测试化合物的促效剂活性进行评估。在 37C 下孵育 15 分钟后，可以将 Apelin 加到 Flexstation 上并且可以通过测量荧光强度的改变来评估受体激活。这种模式的测定法还允许检测 APJ 的活性的促效剂和拮抗的调节剂。

[0784] HTRF cAMP 测定法以及 IP-One 测定法 (Cisbio)

[0785] HTRF（均匀的时间分辨荧光）是由 Cisbio Bioassays 基于 TR-FRET（时间分辨荧光共振能量转移）开发的一种技术。Cisbio Bioassays 已经开发了与整个细胞相容的基于 HTRF 测定法的广泛的选择，由此使得功能性测定法能够在更多的生理条件下运行。该 P-One 测定法是使用穴状化合物标记的抗-IP1 单克隆抗体和 d2- 标记的 IP1 的竞争性免疫测定法。IP1 是 IP3 的一种相对稳定的下游代谢产物，并且在 Gq 受体激活后在细胞中积累。

[0786] 使用穴状化合物-标记的抗-cAMP 抗体以及 d2- 标记的 cAMP 的基于竞争性免疫测定法的 cAMP 试剂盒被用于测定本发明的 APJ 化合物的作用。这个测定法测量了当 Gs- 偶联的受体激活时细胞内 cAMP 的增加以及当 Gi- 偶联的受体激活时毛喉素（或更可溶的形式，毛喉素-NKH477）的降低刺激了 cAMP 的增加。例如，用其内源性配体 Apelin 来处理稳定表达该 Gi- 偶联受体 APJ 的 HEK 细胞抑制了 NKH477 刺激的 cAMP 的增加，其中 EC₅₀ 为 5e-10M。

[0787] 对于图 1A 和 1B 中的化合物 51 和化合物 12 对应地描述了这个测定法的代表性的数据。对化合物进行了进一步的测试并且将这些结果列于表 7 中。对于表 7 中的数据，EC₅₀ 值从 1nM 至 500nM 被指定为 *****；501nM 至 1000nM 被指定为 ****；1001nM 至 5000nM 被指定为 ***；5001nM 至 10,000nM 被指定为 **；并且大于 10,000nM 被指定为 *。

[0788] 表 7

[0789]

化合物	环	EC ₅₀ 值 (nM), SEM
化合物 1	i1	*****
化合物 2	i1	*****
化合物 3	i1	*
化合物 4	i1	*
化合物 5	i1	*****
化合物 6	i1	*
化合物 7	i1	*
化合物 8	i1	*
化合物 9	i1	*
化合物 10	i1	*
化合物 11	i1	*****
化合物 12	i1	*****
化合物 13	i1	*
化合物 14	i1	*
化合物 15	i1	*
化合物 16	i1	*
化合物 17	i1	*
化合物 18	i1	*
化合物 19	i1	*****
化合物 20	i1	****
化合物 21	i1	*****
化合物 22	i1	*****

化合物 24	i1	***
化合物 25	i1	***
化合物 26	i1	****
化合物 27	i1	****
化合物 28	i1	*****
化合物 32	i1	*****
化合物 33	i1	*
化合物 36	i1	***
化合物 38	i1	*****
化合物 39	i1	*****
化合物 40	i1	****
化合物 41	i1	*****
化合物 42	i1	***
化合物 44	i1	*
化合物 45	i1	*
化合物 46	i1	*****
化合物 47	i1	*****
化合物 48	i1	*****
化合物 49	i1	*****
化合物 50	i1	*****
化合物 51	i1	*****
化合物 52	i1	*****
化合物 53	i1	*****
化合物 54	i1	*****

化合物 55	i1	*****
化合物 56	i1	****
化合物 57	i1	****
化合物 58	i1	*****
化合物 59	i1	*****
化合物 60	i1	*****
化合物 75	i2	*
化合物 76	i2	*
化合物 77	i2	*
化合物 78	i2	*
化合物 79	i2	*
化合物 80	i2	*
化合物 81	i2	*
化合物 82	i2	*
化合物 83	i2	*
化合物 84	i2	*
化合物 85	i2	*
化合物 86	i2	*
化合物 87	i3	***
化合物 88	i3	***
化合物 89	i3	***
化合物 90	i3	***
化合物 91	i3	*****
化合物 92	i3	*****

化合物 93	i3	*****
化合物 94	i3	*
化合物 95	i3	*
化合物 96	i3	*****
化合物 97	i3	*
化合物 98	i3	*
化合物 99	i3	*
化合物 100	i3	*
化合物 101	i3	*
化合物 102	i3	*
化合物 103	i3	*
化合物 104	i3	*
化合物 105	i3	*

[0790]

[0791]

[0792] AlphaScreen 细胞激酶测定法

[0793] GPCR 激活导致了下游激酶系统的调节并且通常用于探测 GPCR 功能和调节。TGR Bioscience 和 PerkinElmer 已经开发出 Surefire 细胞激酶测定试剂盒, 这些试剂盒是具有 HTS 功能的并且在筛选激酶调节中是有用的。这类试剂盒能够监测 Gi 调节的下游激酶样 ERK1/2。该测定法允许测量当 Gi 偶联的受体 (例如, APJ) 激活时 ERK1/2 激酶磷酸化的增加并且这个信号进而可以用于测定 Gi 偶联的受体调节剂。类似的试剂盒也可以获得以测定其他通路依赖型信号激酶, 例如 MAP 和 BAD。

[0794] 体内测定法

[0795] G 蛋白偶联受体 APJ 在几个治疗领域 (包括心衰竭、高血压、HIV 感染、以及肿瘤学) 中是重要的。可以使用适合的体内模型来评估本发明的 APJ 化合物 (促效剂、拮抗剂、调节剂)。这类体内模型包括心衰竭以及高血压的啮齿动物模型或对离体的灌注心脏中心肌收缩性的评估。

[0796] 自发性高血压大鼠 (SHR) 是一种慢性心室压过载的特别有用的急性大鼠模型, 而雄性 wt Wistar 或 SHR 大鼠体内的平均动脉压可以通过颈动脉中股动脉插管通过血压传感器来评估 (Regul. Pept. 2001 :99 :87)。此外, 离体的大鼠心脏制备已经被用于证实 apelin 的收缩能效应并且因此可以被用于评估 APJ 促效剂、拮抗剂、或调节剂 (Circ. Res 2002 ;

91 (5) :434-40)。对于心衰竭的一个更慢性的模型,一个有用的示例性的模型是具有主动脉缩窄的小鼠 (Circ Res. 2007 :101 :e32-e42)。

[0797] 小鼠和大鼠的 Langendorff 心脏制品被用于表征 apelin 和 APJ pepducin 对靶组织所具有的直接的心脏作用 (Szokodi, Circ. Res 2002 :91 434-440)。用 (以 mM 计) 118 NaCl、4.7 KCl、1.2 KH₂PO₄、1.5 CaCl₂、1.2 MgCl₂、23 NaHCO₃、以及 10.0 葡萄糖来灌注心脏,用 95% O₂-5% CO₂ 来充气并且调节至 pH 为 7.4。将一个压力敏感的气囊式导管插入 LV 腔中以记录发展压的变化。通过测量标准参数 (例如心率、平均峰值收缩压、平均舒张末期压、发展压、dP/dt max、以及 dP/dt min) 来评估心脏功能。发展压的增加是与已知的 APJ 的内源性配体 (apelin) 的收缩能效应相一致的。图 2A 展示了内源性配体 apelin-13 在小鼠心脏功能方面的作用。在 15 分钟时发展压的增加是与天然 APJ 配体和 apelin 的已知的收缩能效应相一致的。类似地,图 2B 显示了化合物 12 证实了在功能性心脏组织中的收缩性活性,与 APJ 受体上的促效剂作用相一致。

[0798] 在此引用的所有专利、公开申请以及参考文献的传授的内容都通过引用以其全部内容结合在此。

[0799] 虽然通过参考其实例性的实施方案本发明已经进行了具体的展示和说明,本领域普通技术人员应当理解的是在不偏离由所附权利要求所包括的本发明的范围下其中可以在形式和细节方面进行多种改变。

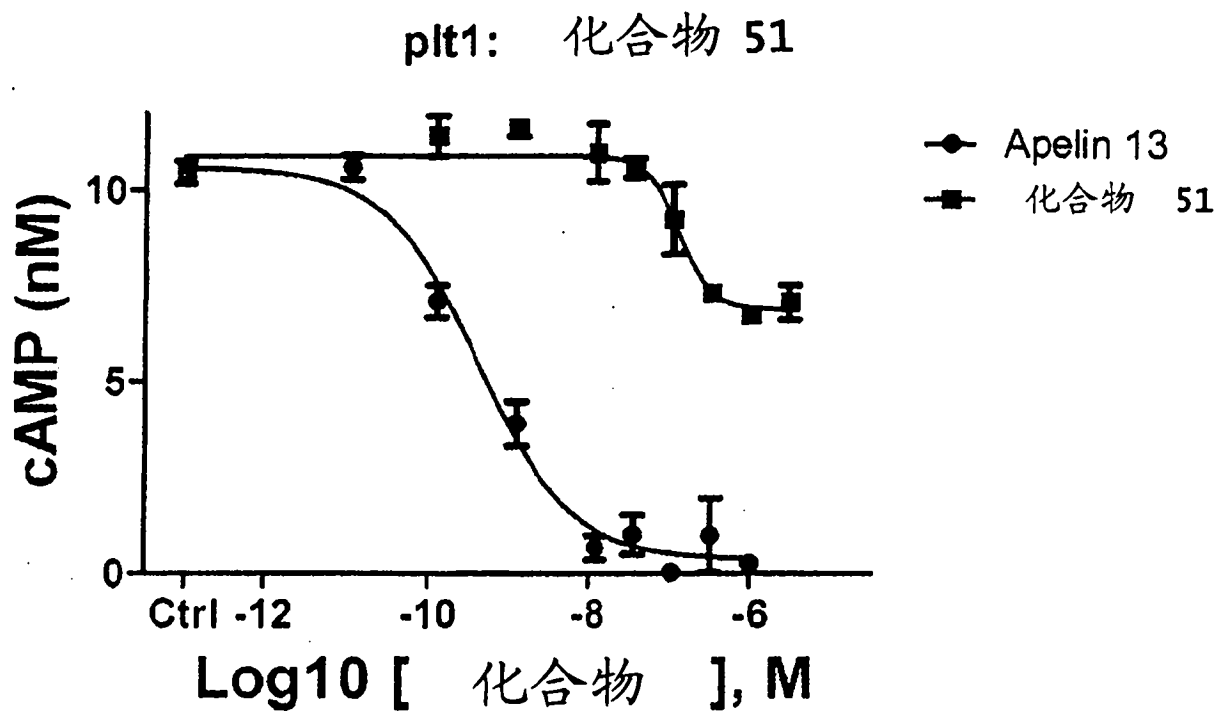


图 1A

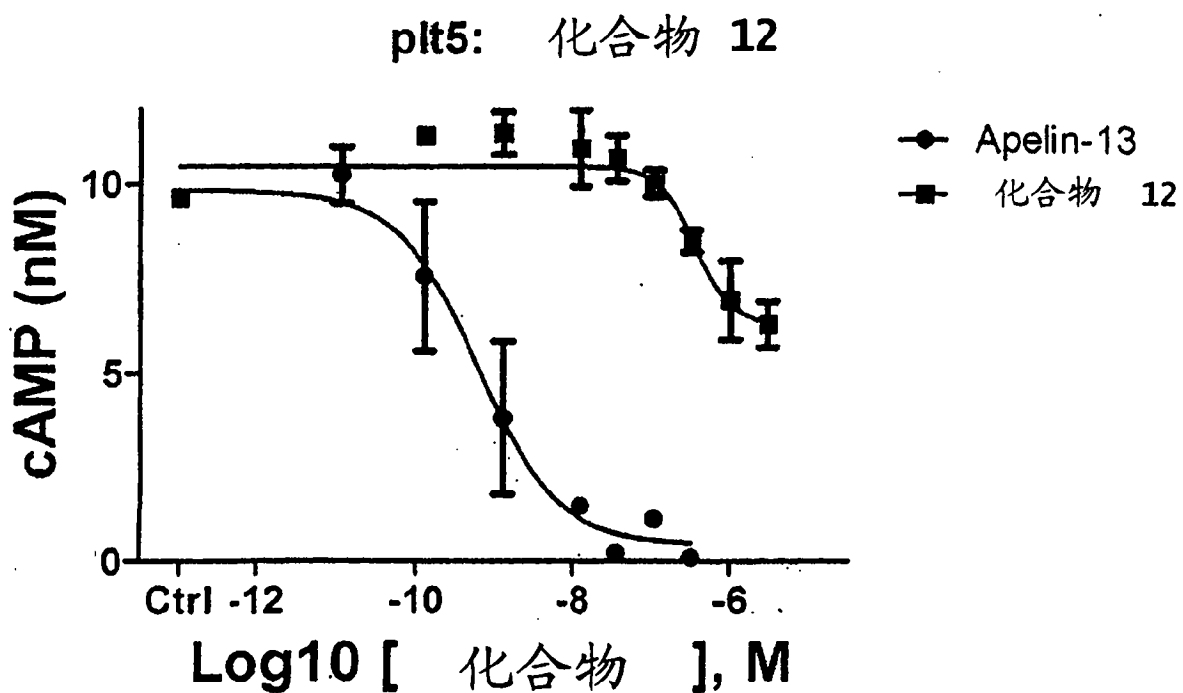


图 1B

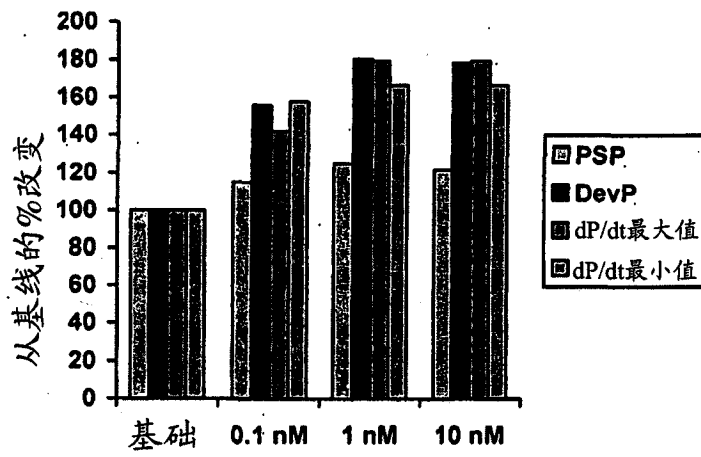


图 2A

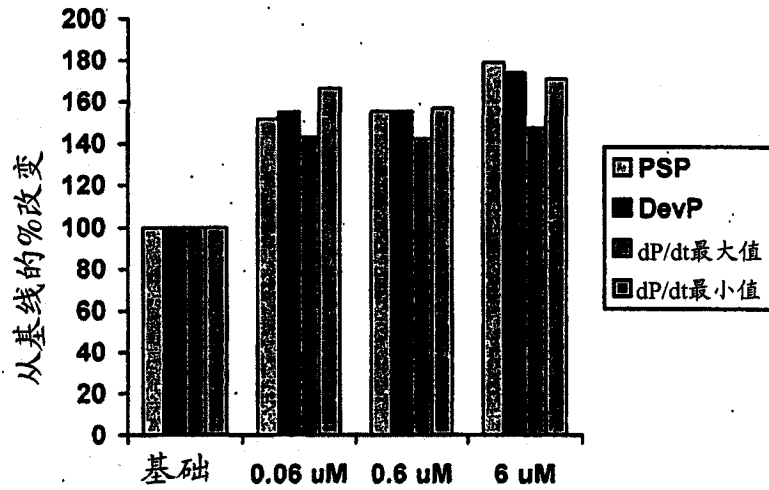


图 2B