



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102548399 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 04

(21) 申请号 201080041970. 6

(22) 申请日 2010. 07. 30

(30) 优先权数据

61/273, 488 2009. 08. 05 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 03. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/043832 2010. 07. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02011/017209 EN 2011. 02. 10

(71) 申请人 益普生制药股份有限公司

地址 法国布洛涅比扬古

(72) 发明人 H·A·哈勒姆 M·D·卡勒

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 柴云峰 黄革生

(51) Int. Cl.

A01N 37/18 (2006. 01)

A61K 38/00 (2006. 01)

权利要求书 21 页 说明书 79 页

序列表 15 页 附图 5 页

(54) 发明名称

黑皮质素治疗血脂异常的用途

(57) 摘要

本发明涉及黑皮质素受体,尤其是黑皮质素4受体的肽配体,并同样地可用于治疗血脂异常和相关并发症,如酒精性和非酒精性脂肪肝病。

1. 在需要治疗的受试者中治疗血脂异常的方法,其包括外周施用有效量的黑皮质素受体 4 激动剂以在需要治疗的所述受试者中治疗所述血脂异常。

2. 权利要求 1 的方法,其中所述血脂异常的治疗导致降低水平的血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、游离脂肪酸,或升高水平的高密度脂蛋白胆固醇,或其任何组合。

3. 权利要求 1 的方法,其中所述受试者患有肝脂肪变性。

4. 权利要求 3 的方法,其中所述肝脂肪变性是非酒精性脂肪酸肝病或酒精性脂肪酸肝病。

5. 权利要求 4 的方法,其中所述非酒精性脂肪酸肝病或酒精性脂肪酸肝病伴随脂肪性肝炎、脂肪坏死、小叶炎症、气球样变性、纤维变性、肝硬化或癌或其任何组合。

6. 权利要求 1 的方法,其中用于治疗所述血脂异常的所述黑皮质素受体 4 激动剂选自:

Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp β-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂ ;
Ac-A6c-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-D-2-Nal-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
Ac-Oic-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nip-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-hPro-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-D-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
正丁酰基-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-β-hMet-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Gaba-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Leu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-hLeu-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Phe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂ ;
正丁酰基-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂ ;

正丁酰基-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂ ;
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH ;

Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂ ;
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH ;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH ;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH ;
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH ;
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH ;
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH ;
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH ;
Ac-D-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH ;
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH ;
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH ;
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-OH ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-OH ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-OH ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-OH ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-OH ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-OH ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-OH ;
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-OH ;
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH ;
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-OH ;
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂ ;
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂ ;
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂ ;
 Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂ ;
 Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂ ;
 Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Aib-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-A

rg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-A
rg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly
-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-A
rg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-L
ys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys
-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-L
ys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly
-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Ar
g)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg
-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly
-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly
-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Ar
g)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg
-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-L
ys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys
-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly
-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys
-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(
Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(
Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly

-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-N
 H₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃
 -NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-N
 H₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂
 -Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-G
 ln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln
 -(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(
 Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Ar
 g)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃
 -NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Ar
 g)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-N
 H₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-N
 H₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃
 -NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄
 -NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-

NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-N

H₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-N

H₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-N

H₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-N

H₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-N

H₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp- β -Ala-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

H₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

NH₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

H₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-G

In-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-G

In-(Arg)₄-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃

-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅

-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-N

H₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-N

H₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-N

H₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-N

H₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-N
 H₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-
 NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-N
 H₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-
 NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-N
 H₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-N
 H₂ ;
 Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-4-Br-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-β-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;
 Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;
 c[乙内酰胺(C(0)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 c[乙内酰胺(C(0)-(hCys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 c[乙内酰胺(C(0)-(Cys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 c[乙内酰胺(C(0)-(hCys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 c[乙内酰胺(C(0)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 c[乙内酰胺(C(0)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂ ;
 c[乙内酰胺(C(0)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂ ;
 c[乙内酰胺(C(0)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂ ;
 c[乙内酰胺(C(0)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;

c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-A3c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-A5c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-A6c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-Aic))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-Apc))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲-(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲-(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂ ;
c[乙内酰脲(C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲(C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

乙内酰脲 (C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
乙内酰脲 (C(O)-(Nle-Ala))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(Nle-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(D-Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
c[乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
H-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
Ac-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;和

Ac-D-Arg-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂
或其可药用盐。

7. 权利要求 6 的方法,其中所述化合物是 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ 或其可药用盐。

8. 权利要求 6 的方法,其中所述化合物是乙内酰胺 (C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ 或其可药用盐。

9. 权利要求 1-8 任何一项的方法,其中所述受试者是肥胖的、超重的、正常体重的或瘦的。

10. 权利要求 9 的方法,其中所述受试者患有 II 型糖尿病。

11. 权利要求 1 的方法,其中所述外周施用是经口、皮下、腹膜内、肌内、静脉内、直肠、经皮肤或鼻内施用。

12. 权利要求 11 的方法,其中所述施用是连续的、每小时一次、每日四次、每日三次、每日两次、每日一次、每两日一次、每周两次、每周一次、每两周一次、每月一次,或每两月一次。

黑皮质素治疗血脂异常的用途

[0001] 发明背景

[0002] 黑皮质素属于调节肽家族,其通过激素原阿片皮质素原(POMC;131个氨基酸长)的翻译后加工形成。POMC被加工成三类激素:黑皮质素、促肾上腺皮质激素,和多种内啡肽(例如,促脂解素)(Cone,等人,Recent Prog. Horm. Res.,51:287-317,(1996);Cone等人,Ann. N. Y. Acad. Sci.,31:342-363,(1993))。

[0003] 迄今已经表征了五种黑皮质素受体(MC-R)。这些包括黑素细胞特异性受体(MC1-R)、肾上腺皮质特异性ACTH受体(MC2-R)、黑皮质素-3(MC3-R)、黑皮质素-4(MC4-R)和黑皮质素-5受体(MC5-R)。所有的黑皮质素受体都应答肽激素类别的促黑激素(MSH)(Cone,等人,Ann. N. Y. Acad. Sci.,680:342-363(1993);Cone,等人,Recent Prog. Horm. Res.,51:287-318(1996))。

[0004] 对黑皮质素(MC-R)受体作为设计用于治疗体重紊乱如肥胖和恶病质的新的治疗剂的靶标存在极大的兴趣。受体之一MC4-R是在脑以及胎盘和肠组织中表达的332个氨基酸的跨膜蛋白(Cone,等人,Ann. N. Y. Acad. Sci.,680:342-363(1993);Cone,等人,Recent Prog. Horm. Res.,51:287-318(1996))。最近的药理学证明已经确定重要的MC4-R受体是分别为黑皮质素激动剂和拮抗剂报道的减食欲和促进食欲作用的主要介体(Giraud,等人,Brain Res.,809:302-306(1998);Farooqi,等人,NE J Med.,348:1085-1095(2003);MacNeil,等人,Eu. J. Pharm.,44:141-157(2002);MacNeil,等人,Eu. J. Pharm.,450:93-109(2002);Kask,等人,NeuroReport,10:707-711(1999);Chen,等人,Transgenic Res.,9:145-54,(2000);Marsh,等人,Nat Genet.,21:119-22,(1999);Balthasar,等人,Cell,123:493-505(2005))。

[0005] 除了体重紊乱的可见作用,肥胖和超重的人经常发生许多不太明显生理学并发症,如糖尿病、血脂异常、动脉粥样硬化、高血压和肝脂肪变性。肝脂肪变性也影响认为是正常或甚至体重过轻的人。如不加重视,肝脂肪变性可发展成脂肪性肝病、肝炎、损伤、纤维变性和癌症。与发生率升高的肥胖症并发的是,脂肪性肝病迅速变成成人和儿童的全球健康问题(参阅Reddy,等人,Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.,290:G852-858,(2006)及其中的参考文献)。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明涉及肽或其可药用盐治疗患有血脂异常的哺乳动物的用途,所述肽是一种或多种黑皮质素受体(MC-R)的配体。在一个实施方案中,所述配体是黑皮质素4受体的激动剂。在优选的实施方案中,所述黑皮质素受体配体与此处所述通式一致,或选自此处所述特定肽。

[0008] 患有血脂异常的受试哺乳动物可以是肥胖的或超重的。血脂异常受试哺乳动物也可以是正常体重或偏瘦。此外,受试哺乳动物可以是任何年龄的人受试者,如婴儿、儿童、成人或老年人。

[0009] 患有血脂异常的受试哺乳动物血液中也具有升高水平的血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇或游离脂肪酸,或浓度降低的高密度脂蛋白胆固醇。

[0010] 患有血脂异常的受试哺乳动物也患有肝脂肪变性。肝脂肪变性可以是非酒精性脂肪肝病或酒精性脂肪肝病。非酒精性脂肪肝病或酒精性脂肪肝病可伴随有脂肪性肝炎、脂肪坏死、小叶炎症、气球样变性、纤维变性、肝硬化或癌症或其任何组合。

[0011] 在第一个实施方案中,本发明提供了通过施用治疗有效量的通式(I)的黑皮质素受体4配体及其可药用盐、水合物、溶剂合物或前体药物在哺乳动物受试者中治疗血脂异常的方法(参阅国际专利申请公布号W02007/008704,此处以其整体引入作为参考):

[0012] $(R^2R^3)-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9)-A^{10}-R^1$

[0013] (I)

[0014] 其中:

[0015] A^1 是 Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L- 或 D- 氨基酸、或缺失;

[0016] A^2 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp、或 Glu;

[0017] A^3 是 Gly、Ala、 β -Ala、Gaba、Aib、D- 氨基酸、或缺失;

[0018] A^4 是 His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi、或 (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe;

[0019] A^5 是 D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、L-Phe 或 D-(Et)Tyr;

[0020] A^6 是 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn、或 HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

[0021] A^7 是 Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、D-Trp、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Bal 或 D-Bip;

[0022] A^8 是 Gly、D-Ala、Acc、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN-(CH₂)_s-C(O)、或缺失;

[0023] A^9 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn、或 Lys;

[0024] A^{10} 是 Acc、HN-(CH₂)_t-C(O)、L- 或 D- 氨基酸、或缺失;

[0025] R¹ 是 OH 或 NH₂;

[0026] R² 和 R³ 各自在每种情况下独立地选自 H、(C₁-C₃₀) 烷基、(C₁-C₃₀) 杂烷基、(C₁-C₃₀) 酰基、(C₂-C₃₀) 烯基、(C₂-C₃₀) 炔基、芳基 (C₁-C₃₀) 烷基、芳基 (C₁-C₃₀) 酰基、被取代的 (C₁-C₃₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₃₀) 杂烷基、被取代的 (C₁-C₃₀) 酰基、被取代的 (C₂-C₃₀) 烯基、被取代的 (C₂-C₃₀) 炔基、被取代的芳基 (C₁-C₃₀) 烷基、和被取代的芳基 (C₁-C₃₀) 酰基;

[0027] R⁴ 和 R⁵ 各自在每种情况下是 H、(C₁-C₄₀) 烷基、(C₁-C₄₀) 杂烷基、(C₁-C₄₀) 酰基、(C₂-C₄₀) 烯基、(C₂-C₄₀) 炔基、芳基 (C₁-C₄₀) 烷基、芳基 (C₁-C₄₀) 酰基、被取代的 (C₁-C₄₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₄₀) 杂烷基、被取代的 (C₁-C₄₀) 酰基、被取代的 (C₂-C₄₀) 烯基、被取代的 (C₂-C₄₀) 炔基、被取代的芳基 (C₁-C₄₀) 烷基、被取代的芳基 (C₁-C₄₀) 酰基、(C₁-C₄₀) 烷基磺酰基, 或 -C(NH)-NH₂;

[0028] m 在每种情况下独立地是 1、2、3、4、5、6 或 7;

[0029] n 在每种情况下独立地是 1、2、3、4 或 5;

[0030] s 在每种情况下独立地是 1、2、3、4、5、6 或 7;

[0031] t 在每种情况下独立地是 1、2、3、4、5、6 或 7;

[0032] X¹、X²、X³、X⁴ 和 X⁵ 各自在每种情况下独立地是 H、F、Cl、Br、I、(C₁₋₁₀) 烷基、被取代的 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₂₋₁₀) 烯基、被取代的 (C₂₋₁₀) 烯基、(C₂₋₁₀) 炔基、被取代的 (C₂₋₁₀) 炔基、芳基、被取代的芳基、OH、NH₂、NO₂, 或 CN;

[0033] 条件是

[0034] (I) 当 R⁴ 是 (C₁-C₄₀) 酰基、芳基 (C₁-C₄₀) 酰基、被取代的 (C₁-C₄₀) 酰基、被取代的

芳基 (C₁-C₄₀) 酰基、(C₁-C₄₀) 烷基磺酰基、或 -C(NH)-NH₂ 时,那么 R⁵ 是 H 或 (C₁-C₄₀) 烷基、(C₁-C₄₀) 杂烷基、(C₂-C₄₀) 烯基、(C₂-C₄₀) 炔基、芳基 (C₁-C₄₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₄₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₄₀) 杂烷基、被取代的 (C₂-C₄₀) 烯基、被取代的 (C₂-C₄₀) 炔基,或被取代的芳基 (C₁-C₄₀) 烷基;

[0035] (II) 当 R² 为 (C₁-C₃₀) 酰基、芳基 (C₁-C₃₀) 酰基、被取代的 (C₁-C₃₀) 酰基、或被取代的芳基 (C₁-C₃₀) 酰基时, R³ 是 H、(C₁-C₃₀) 烷基、(C₁-C₃₀) 杂烷基、(C₂-C₃₀) 烯基、(C₂-C₃₀) 炔基、芳基 (C₁-C₃₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₃₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₃₀) 杂烷基、被取代的 (C₂-C₃₀) 烯基、被取代的 (C₂-C₃₀) 炔基、或被取代的芳基 (C₁-C₃₀) 烷基;

[0036] (III) A³ 或 A⁸ 之一或两者必须存在于所述化合物中;

[0037] (IV) 当 A² 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen 或 D-Pen 时, A⁹ 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen 或 D-Pen;

[0038] (V) 当 A² 是 Asp 或 Glu 时, A⁹ 是 Dab、Dap、Orn 或 Lys;

[0039] (VI) 当 A⁸ 是 Ala 或 Gly 时, A¹ 不是 Nle;和

[0040] (VII) 当 A¹ 缺失时, R² 和 R³ 不能都是 H;

[0041] 或其可药用盐。

[0042] 在第一个实施方案的一个方面中,本发明提供了通过施用治疗有效量的一小组前述通式 (I) 的黑皮质素受体配体治疗哺乳动物受试者中血脂异常的方法,其中:

[0043] A¹ 是 A6c、Arg、D-Arg、Cha、D-Cha、hCha、Chg、D-Chg、Gaba、Ile、Leu、hLeu、Met、β-hMet、2-Nal、D-2-Nal、Nip、Nle、Oic、Phe、D-Phe、hPhe、hPro、Val、或缺失;

[0044] A² 是 Asp、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Glu、Pen、或 D-Pen;

[0045] A³ 是 D-Abu、Aib、Ala、β-Ala、D-Ala、D-Cha、Gaba、D-Glu、Gly、D-Ile、D-Leu、D-Tle、D-Val、或缺失;

[0046] A⁴ 是 His 或 3-Pal;

[0047] A⁵ 是 D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、D-Trp、或 D-(Et) Tyr;

[0048] A⁶ 是 Arg、或 hArg;

[0049] A⁷ 是 Bal、Bip、1-Nal、2-Nal、Trp、D-Trp;

[0050] A⁸ 是 A6c、D-Ala、Aha、Ahx、Ala、β-Ala、Apn、Gaba、Gly 或缺失;

[0051] A⁹ 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Lys、Pen、或 D-Pen;

[0052] A¹⁰ 是 Thr、或缺失;

[0053] 其中至少 A³ 或 A⁸ 之一但不是两者缺失;

[0054] 或其可药用盐。

[0055] 用于治疗哺乳动物受试者中血脂异常的前面一组通式 (I) 的配体的更优选化合物是以下通式的化合物:

[0056] Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂;

[0057] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂;

[0058] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-A6c-Lys)-NH₂;

[0059] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂;

[0060] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

[0061] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂;

- [0062] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
- [0063] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂ ;
- [0064] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH₂ ;
- [0065] Ac-A6c-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0066] Ac-D-2-Nal-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0067] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0068] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0069] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0070] Ac-Nle-c (Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0071] Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0072] Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0073] Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0074] Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0075] Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0076] Ac-Nle-c (D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0077] Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0078] Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0079] Ac-Nle-c (D-Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0080] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
- [0081] Ac-Nle-c (Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
- [0082] Ac-Nle-c (Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
- [0083] Ac-Nle-c (Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
- [0084] Ac-Nle-c (Cys-Gly-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
- [0085] Ac-Nle-c (D-Cys-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
- [0086] Ac-Nle-c (D-Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
- [0087] Ac-Nle-c (D-Cys-β-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
- [0088] Ac-Nle-c (D-Cys-Gaba-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
- [0089] Ac-Nle-c (D-Cys-Aib-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Cys)-NH₂ ;
- [0090] Ac-Oic-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0091] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0092] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0093] Ac-D-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0094] Ac-Nip-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0095] Ac-hPro-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0096] Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0097] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0098] Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0099] Ac-D-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0100] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;

- [0101] 正丁酰基 -Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0102] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0103] Ac-β -hMet-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0104] Ac-Gaba-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0105] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
- [0106] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
- [0107] Ac-Leu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
- [0108] Ac-hLeu-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
- [0109] Ac-Phe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
- [0110] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂ ;
- [0111] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β -Ala-Lys)-NH₂ ;
- [0112] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
- [0113] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Aha-Lys)-NH₂ ;
- [0114] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Lys)-NH₂ ;
- [0115] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys)-NH₂ ;
- [0116] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
- [0117] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys)-NH₂ ;
- [0118] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β -Ala-Cys)-NH₂ ;
- [0119] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂ ;
- [0120] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0121] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂ ;
- [0122] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂ ;
- [0123] 正丁酰基 -Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂ ;
- [0124] 正丁酰基 -Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0125] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂ ;
- [0126] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-1-Nal-Cys)-NH₂ ;
- [0127] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Cys)-NH₂ ;
- [0128] Ac-Nle-c (Cys-D-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0129] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Lys)-NH₂ ;
- [0130] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂ ;
- [0131] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0132] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;
- [0133] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;
- [0134] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
- [0135] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et) Tyr-Arg-Trp-β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
- [0136] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
- [0137] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et) Tyr-hArg-Trp-β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
- [0138] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
- [0139] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et) Tyr-hArg-Bip-β -Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;

- [0140] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂ ;
[0141] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂ ;
[0142] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂ ;
[0143] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH ;
[0144] Ac-Nle-c (Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0145] Ac-Nle-c (Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0146] Ac-Nle-c (Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0147] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0148] Ac-Nle-c (Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0149] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0150] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0151] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂ ;
[0152] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂ ;
[0153] Ac-Leu-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0154] Ac-Cha-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0155] Ac-Ile-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0156] Ac-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0157] Ac-Val-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0158] Ac-2-Nal-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0159] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0160] Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0161] Ac-Nle-c (Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0162] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH ;
[0163] Ac-Nle-c (Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0164] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
[0165] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂ ;
[0166] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0167] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂ ;
[0168] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
[0169] Ac-Cha-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
[0170] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-OH ;
[0171] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-OH ;
[0172] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-D-Cys)-Thr-OH ;
[0173] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-OH ;
[0174] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-OH ;
[0175] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-OH ;
[0176] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-OH ;
[0177] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH ;
[0178] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-OH ;

- [0179] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH ;
[0180] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH ;
[0181] Ac-D-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH ;
[0182] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH ;
[0183] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH ;
[0184] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -OH ;
[0185] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys) -OH ;
[0186] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) -OH ;
[0187] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys) -OH ;
[0188] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-D-Ala-Cys) -OH ;
[0189] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -OH ;
[0190] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys) -OH ;
[0191] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys) -OH ;
[0192] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys) -OH ;
[0193] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -OH ;
[0194] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -OH ;
[0195] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -OH ;
[0196] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys) -NH₂ ;
[0197] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ ;
[0198] Ac-D-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂ ;
[0199] Ac-D-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂ ;
[0200] Ac-Arg-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂ ;
[0201] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -NH₂ ;
[0202] Ac-D-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys) -NH₂ ;
[0203] Ac-Arg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys) -NH₂ ;
[0204] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ ;
[0205] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et) Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys) -Thr-NH₂ ;
[0206] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) -NH₂ ;
[0207] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen) -NH₂ ;
[0208] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -NH₂ ;
[0209] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys) -NH₂ ;
[0210] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys) -NH₂ ;
[0211] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys) -Thr-NH₂ ;
[0212] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys) -Thr-NH₂ ;
[0213] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) -NH₂ ;
[0214] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys) -NH₂ ;
[0215] Ac-Cha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂ ;
[0216] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂ ;
[0217] Ac-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -NH₂ ;

- [0218] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
[0219] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
[0220] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;
[0221] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂ ;
[0222] Ac-Nle-c (Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0223] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;
[0224] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
[0225] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
[0226] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et) Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
[0227] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
[0228] D-Phe-c (Cys-His-D-(Et) Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH₂ ;
[0229] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH₂ ;
[0230] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH₂ ;
[0231] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH ;
[0232] Ac-Nle-c (Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0233] Ac-Nle-c (Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0234] Ac-Nle-c (Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0235] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0236] Ac-Nle-c (Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0237] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0238] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0239] Ac-Nle-c (Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH₂ ;
[0240] Ac-Leu-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0241] Ac-Cha-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0242] Ac-Ile-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0243] Ac-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0244] Ac-Val-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0245] Ac-2-Nal-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0246] Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0247] Ac-Nle-c (Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0248] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH ;
[0249] Ac-Nle-c (Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0250] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
[0251] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH₂ ;
[0252] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH₂ ;
[0253] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH₂ ;
[0254] Ac-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH₂ ;
[0255] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;
[0256] Ac-Nle-c (Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH₂ ;

[0257] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;

[0258] Ac-Cha-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH₂ ;或

[0259] Ac-Arg-c (Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0260] 或其可药用盐。

[0261] 在第二个实施方案中,本发明提供了通过施用治疗有效量的通式 (II) 的黑皮素受体配体及其可药用盐、水合物、溶剂合物或前体药物治疗哺乳动物受试者中血脂异常的方法 (参阅国际专利申请公布号 W02007/008704,此处以其整体引入作为参考) :

[0262] (R²R³)-A¹-c (A²-A³-A⁴-A⁵-A⁶-A⁷-A⁸-AW)-NH₂

[0263] (II)

[0264] 其中 :

[0265] A¹ 是 Nle 或缺失 ;

[0266] A² 是 Cys 或 Asp ;

[0267] A³ 是 Glu 或 D-Ala ;

[0268] A⁴ 是 His ;

[0269] A⁵ 是 D-Phe ;

[0270] A⁶ 是 Arg ;

[0271] A⁷ 是 Trp、2-Nal 或 Bal ;

[0272] A⁸ 是 Gly、Ala、D-Ala、β-Ala、Gaba 或 Apn ;

[0273] A⁹ 是 Cys 或 Lys ;

[0274] R² 和 R³ 各自独立地选自 H 或 (C₁-C₆) 酰基 ;

[0275] 条件是

[0276] (I) 当 R² 是 (C₁-C₆) 酰基时, R³ 是 H ;和

[0277] (II) 当 A² 是 Cys 时, A⁹ 是 Cys,

[0278] 或其可药用盐。

[0279] 用于治疗哺乳动物受试者中血脂异常的更优选的前面一组化合物是以下通式的化合物 :

[0280] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH₂ ;

[0281] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH₂ ;

[0282] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂ ;

[0283] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;

[0284] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH₂ ;

[0285] Ac-c (Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂ ;

[0286] Ac-c (Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂ ;

[0287] Ac-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂ ;

[0288] Ac-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH₂ ;

[0289] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH₂ ;

[0290] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH₂ ;

[0291] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH₂ ;或

[0292] Ac-Nle-c (Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH₂ ;

[0293] 或其可药用盐。

[0294] 在第三个实施方案中,本发明提供了通过施用治疗有效量的通式(III)的黑皮质素受体化合物及其可药用盐、水合物、溶剂合物或前体药物治疗哺乳动物受试者中血脂异常的方法(参阅国际专利申请公布号 W02007/008684,此处以其整体引入作为参考):

[0295] $(R^2R^3)-B^1-A^1-c(A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}-A^{11}-A^{12}-A^{13}-B^2-B^3-R^1$

[0296] (III)

[0297] 其中:

[0298] B^1 是含有 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 个氨基酸的肽部分,其中至少 5 个氨基酸独立地选自 L-Arg、D-Arg、L-hArg 和 D-hArg,或 B^1 任选缺失;

[0299] A^1 是 Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L- 或 D- 氨基酸或缺失;

[0300] A^2 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Asp 或 Glu;

[0301] A^3 是 Gly、Glu、Ala、 β -Ala、Gaba、Aib、D- 氨基酸或缺失;

[0302] A^4 是 His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、Taz、2-Thi、3-Thi 或 (X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe;

[0303] A^5 是 D-Phe、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Trp、D-Bal、D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、D-(Et)Tyr、D-Dip、D-Bip 或 D-Bpa;

[0304] A^6 是 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn 或 HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

[0305] A^7 是 Trp、1-Nal、2-Nal、Bal、Bip、Dip、Bpa、D-Trp、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Bal、D-Bip、D-Dip 或 D-Bpa;

[0306] A^8 是 Gly、D-Ala、Acc、Ala、 β -Ala、Gaba、Apn、Ahx、Aha、HN-(CH₂)_s-C(O) 或缺失;

[0307] A^9 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen、D-Pen、Dab、Dap、Orn 或 Lys;

[0308] A^{10} 是 Acc、HN-(CH₂)_t-C(O)、Pro、hPro、3-Hyp、4-Hyp、Thr、L- 或 D- 氨基酸或缺失;

[0309] A^{11} 是 Pro、hPro、3-Hyp、4-Hyp 或缺失;

[0310] A^{12} 是 Lys、Dab、Dap、Arg、hArg 或缺失;

[0311] A^{13} 是 Asp、Glu 或缺失;

[0312] B^2 是含有 1、2、3、4 或 5 个氨基酸的肽部分或缺失,

[0313] B^3 是含有 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 个氨基酸的肽部分,其中至少 5 个氨基酸独立地选自 L-Arg、D-Arg、L-hArg 和 D-hArg,或缺失;

[0314] R^1 是 -OH 或 -NH₂;

[0315] R^2 和 R^3 各自在每种情况下独立地选自 H、(C₁-C₃₀) 烷基、(C₁-C₃₀) 杂烷基、(C₁-C₃₀) 酰基、(C₂-C₃₀) 烯基、(C₂-C₃₀) 炔基、芳基 (C₁-C₃₀) 烷基、芳基 (C₁-C₃₀) 酰基、被取代的 (C₁-C₃₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₃₀) 杂烷基、被取代的 (C₁-C₃₀) 酰基、被取代的 (C₂-C₃₀) 烯基、被取代的 (C₂-C₃₀) 炔基、被取代的芳基 (C₁-C₃₀) 烷基和被取代的芳基 (C₁-C₃₀) 酰基;

[0316] R^4 和 R^5 各自在每种情况下独立地是 H、(C₁-C₄₀) 烷基、(C₁-C₄₀) 杂烷基、(C₁-C₄₀) 酰基、(C₂-C₄₀) 烯基、(C₂-C₄₀) 炔基、芳基 (C₁-C₄₀) 烷基、芳基 (C₁-C₄₀) 酰基、被取代的 (C₁-C₄₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₄₀) 杂烷基、被取代的 (C₁-C₄₀) 酰基、被取代的 (C₂-C₄₀) 烯基、被取代的 (C₂-C₄₀) 炔基、被取代的芳基 (C₁-C₄₀) 烷基、被取代的芳基 (C₁-C₄₀) 酰基、(C₁-C₄₀) 烷基磺酰基,或 -C(NH)-NH₂;

[0317] n 在每种情况下独立地是 1、2、3、4 或 5;

[0318] m 在每种情况下独立地是 1、2、3、4、5、6 或 7;

[0319] s 在每种情况下独立地是 1、2、3、4、5、6 或 7；

[0320] t 在每种情况下独立地是 1、2、3、4、5、6 或 7；

[0321] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和 X^5 各自在每种情况下独立地是 H、F、Cl、Br、I、 (C_{1-10}) 烷基、被取代的 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{2-10}) 烯基、被取代的 (C_{2-10}) 烯基、 (C_{2-10}) 炔基、被取代的 (C_{2-10}) 炔基、芳基、被取代的芳基、OH、 NH_2 、 NO_2 ，或 CN；

[0322] 条件是

[0323] (I) 当 R^4 是 (C_1-C_{40}) 酰基、芳基 (C_1-C_{40}) 酰基、被取代的 (C_1-C_{40}) 酰基、被取代的芳基 (C_1-C_{40}) 酰基、 (C_1-C_{40}) 烷基磺酰基、或 $-C(NH)-NH_2$ 时，那么 R^5 是 H、 (C_1-C_{40}) 烷基、 (C_1-C_{40}) 杂烷基、 (C_2-C_{40}) 烯基、 (C_2-C_{40}) 炔基、芳基 (C_1-C_{40}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{40}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{40}) 杂烷基、被取代的 (C_2-C_{40}) 烯基、被取代的 (C_2-C_{40}) 炔基，或被取代的芳基 (C_1-C_{40}) 烷基；

[0324] (II) 当 R^2 为 (C_1-C_{30}) 酰基、芳基 (C_1-C_{30}) 酰基、被取代的 (C_1-C_{30}) 酰基、或被取代的芳基 (C_1-C_{30}) 酰基时， R^3 是 H、 (C_1-C_{30}) 烷基、 (C_1-C_{30}) 杂烷基、 (C_2-C_{30}) 烯基、 (C_2-C_{30}) 炔基、芳基 (C_1-C_{30}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{30}) 烷基、被取代的 (C_1-C_{30}) 杂烷基、被取代的 (C_2-C_{30}) 烯基、被取代的 (C_2-C_{30}) 炔基、或被取代的芳基 (C_1-C_{30}) 烷基；

[0325] (III) B^1 和 B^2 都不含有一种或多种下面的氨基酸序列：Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃(SEQ ID NO :1)、Tyr-Ala-Arg-Lys-Ala-(Arg)₂-Gln-Ala-(Arg)₂(SEQ ID NO :2)、Tyr-Ala-Arg-(Ala)₂-(Arg)₂-(Ala)₂-(Arg)₂(SEQ ID NO :3)、Tyr-Ala-(Arg)₉(SEQ ID NO :4)、Tyr-(Ala)₃-(Arg)₇(SEQ ID NO :5)、Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-(Arg)₂-Ala-(Arg)₃(SEQ ID NO :6) 或 Tyr-Ala-Arg-Ala-Pro-(Arg)₂-Pro-(Arg)₂(SEQ ID NO :7)；

[0326] (IV) B^1 或 B^2 一或两者必须存在于所述化合物中；

[0327] (V) 当 A^2 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen 或 D-Pen 时， A^9 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen 或 D-Pen；和

[0328] (VI) 当 A^2 是 Asp 或 Glu 时， A^9 是 Dab、Dap、Orn 或 Lys；

[0329] 或其可药用盐。

[0330] 在第三个实施方案的一个方面，本发明涉及通式 (III) 的化合物治疗哺乳动物受试者中血脂异常的用途，其中 B^1 是 Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅(SEQ ID NO :8)、Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄(SEQ ID NO :9)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂(SEQ ID NO :10)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg(SEQ ID NO :11)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln(SEQ ID NO :12)、Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅(SEQ ID NO :13)、Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅(SEQ ID NO :14)、Arg-Gln-(Arg)₇(SEQ ID NO :15)、Arg-Gln-(Arg)₈(SEQ ID NO :16)、(Arg)₂-Gln-(Arg)₆(SEQ ID NO :17)、(Arg)₂-Gln-(Arg)₇(SEQ ID NO :18)、(Arg)₃-Gln-(Arg)₅(SEQ ID NO :19)、(Arg)₃-Gln-(Arg)₆(SEQ ID NO :20)、(Arg)₄-Gln-(Arg)₄(SEQ ID NO :21)、(Arg)₄-Gln-(Arg)₅(SEQ ID NO :22)、(Arg)₅(SEQ ID NO :23)、(Arg)₅-Gln-(Arg)₃(SEQ ID NO :24)、(Arg)₅-Gln-(Arg)₄(SEQ ID NO :25)、(Arg)₆(SEQ ID NO :26)、(Arg)₆-Gln-(Arg)₃(SEQ ID NO :27)、(Arg)₇(SEQ ID NO :28)、(Arg)₇-Gln-(Arg)₂(SEQ ID NO :29)、(Arg)₈(SEQ ID NO :30)、(Arg)₈-Gln-Arg(SEQ ID NO :31)、(Arg)₉(SEQ ID NO :32)、(Arg)₉-Gln(SEQ ID NO :33)、(D-Arg)₅、(D-Arg)₆、(D-Arg)₇、(D-Arg)₈、(D-Arg)₉、Gln-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅(SEQ ID NO :34)、Gln-(Arg)₈(SEQ ID NO :35)、Gln-(Arg)₉(SEQ ID

NO :36)、Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃(SEQ ID NO :37)、Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc(SEQ ID NO :38);或缺失;

[0331] B² 是 β-Ala、β-Ala-Gly、β-Ala-Tyr、β-Ala-Tyr-Gly、(β-Ala)₂、(β-Ala)₂-Gly、(β-Ala)₂-Tyr、(β-Ala)₂-Tyr-Gly(SEQ ID NO :39)、Doc、Doc-Gly、Doc-Tyr、Doc-Tyr-Gly、(Doc)₂、(Doc)₂-Gly、(Doc)₂-Tyr、(D0c)₂-Tyr-Gly(SEQ ID NO :40),或缺失;

[0332] B³ 是 Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅(SEQ ID NO :8)、Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃(SEQ ID NO :41)、Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄(SEQ ID NO :9)、Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅(SEQ ID NO :13)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃(SEQ ID NO :1)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂(SEQ ID NO :10)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg(SEQ ID NO :11)、Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln(SEQ ID NO :12)、Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅(SEQ ID NO :14)、Arg-Gln-(Arg)₇(SEQ ID NO :15)、Arg-Gln-(Arg)₈(SEQ ID NO :16)、(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃(SEQ ID NO :42)、(Arg)₂-Gln-(Arg)₆(SEQ ID NO :17)、(Arg)₂-Gln-(Arg)₇(SEQ ID NO :18)、(Arg)₃-Gln-(Arg)₅(SEQ ID NO :19)、(Arg)₃-Gln-(Arg)₆(SEQ ID NO :20)、(Arg)₄-Gln-(Arg)₄(SEQ ID NO :21)、(Arg)₄-Gln-(Arg)₅(SEQ ID NO :22)、(Arg)₅(SEQ ID NO :23)、(Arg)₅-Gln-(Arg)₃(SEQ ID NO :24)、(Arg)₅-Gln-(Arg)₄(SEQ ID NO :25)、(Arg)₆(SEQ ID NO :26)、(Arg)₆-Gln-(Arg)₃(SEQ ID NO :27)、(Arg)₇(SEQ ID NO :28)、(Arg)₇-Gln-(Arg)₂(SEQ ID NO :29)、(Arg)₈(SEQ ID NO :30)、(Arg)₈-Gln-Arg(SEQ ID NO :31)、(Arg)₉(SEQ ID NO :32)、(Arg)₉-Gln(SEQ ID NO :33)、(D-Arg)₅、(D-Arg)₆、(D-Arg)₇、(D-Arg)₈、(D-Arg)₉、Gln-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅(SEQ ID NO :34)、Gln-(Arg)₈(SEQ ID NO :35)、Gln-(Arg)₉(SEQ ID NO :36),或缺失;

[0333] A¹ 是 A6c、Cha、hCha、Chg、D-Chg、hChg、Gaba、hLeu、Met、β-hMet、D-2-Nal、Nip、Nle、Oic、Phe、D-Phe、hPhe、hPro,或缺失;

[0334] A² 是 Cys;

[0335] A³ 是 D-Abu、Aib、Ala、β-Ala、D-Ala、D-Cha、Gaba、Glu、Gly、D-Ile、D-Leu、D-Met、D-Nle、D-Phe、D-Tle、D-Trp、D-Tyr、D-Val,或缺失;

[0336] A⁴ 是 His;

[0337] A⁵ 是 D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、D-Trp,或 D-(Et) Tyr;

[0338] A⁶ 是 Arg 或 hArg;

[0339] A⁷ 是 Bal、Bip、1-Nal、2-Nal、Trp,或 D-Trp;

[0340] A⁸ 是 A5c、A6c、Aha、Ahx、Ala、β-Ala、Apn、Gaba、Gly,或缺失;

[0341] A⁹ 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Lys、Pen,或 D-Pen;

[0342] A¹⁰ 是 Pro、Thr 或缺失;

[0343] A¹¹ 是 Pro 或缺失;

[0344] A¹² 是 arg、Lys,或缺失;

[0345] A¹³ 是 Asp 或缺失;

[0346] R² 和 R³ 各自独立地是 H 或酰基;

[0347] 或其可药用盐。

[0348] 用于治疗哺乳动物受试者中血脂异常的前面一组通式 (III) 的化合物的优选配体是以下通式的化合物：

[0349] Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂；

[0350] Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH₂；

[0351] Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0352] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0353] Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0354] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0355] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0356] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0357] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0358] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0359] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0360] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0361] Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0362] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0363] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0364] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0365] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂；

[0366] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂；

[0367] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-G

ly-Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅-NH₂ ;

[0368] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅-NH₂ ;

[0369] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg-NH₂ ;

[0370] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Aib-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0371] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0372] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0373] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0374] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0375] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0376] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0377] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0378] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0379] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0380] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂-NH₂ ;

[0381] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅-NH₂ ;

[0382] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln-NH₂ ;

[0383] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0384] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0385] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0386] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

- [0387] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0388] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0389] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0390] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0391] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0392] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0393] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0394] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0395] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0396] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0397] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0398] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0399] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0400] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0401] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0402] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0403] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0404] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0405] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0406] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-G

ly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0407] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0408] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0409] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0410] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Gln-(Arg)₅-NH₂ ;

[0411] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Gln-Lys-(Arg)₅-NH₂ ;

[0412] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Gln-(Lys)₂-(Arg)₅-NH₂ ;

[0413] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₃-Gln-(Arg)₂-NH₂ ;

[0414] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₄-Gln-Arg-NH₂ ;

[0415] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₅-Gln-NH₂ ;

[0416] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0417] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0418] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0419] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0420] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0421] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0422] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0423] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0424] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0425] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

- [0426] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0427] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0428] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0429] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0430] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0431] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0432] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0433] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0434] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0435] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0436] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0437] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0438] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0439] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0440] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0441] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0442] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0443] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0444] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0445] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr

-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0446] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0447] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0448] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0449] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0450] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0451] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0452] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0453] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0454] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0455] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0456] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0457] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0458] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0459] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0460] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Arg-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₆-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0461] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0462] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0463] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0464] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

- [0465] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0466] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0467] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0468] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- [0469] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0470] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0471] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0472] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0473] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-(Arg)₂-Lys-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0474] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Arg-Lys-(Arg)₃-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0475] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-Arg-Gln-(Arg)₄-NH₂;
- [0476] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-(Lys)₂-(Arg)₂-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0477] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0478] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0479] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0480] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0481] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0482] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0483] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;
- [0484] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂;

- [0485] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0486] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0487] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0488] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0489] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0490] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0491] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0492] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0493] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0494] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0495] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0496] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0497] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0498] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0499] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0500] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0501] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0502] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0503] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0504] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0505] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

- [0506] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0507] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0508] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0509] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0510] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0511] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) -Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0512] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) -Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0513] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) -Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0514] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0515] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0516] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0517] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0518] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0519] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0520] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0521] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0522] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0523] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) -Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0524] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) -Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0525] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) -Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0526] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0527] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0528] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0529] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0530] Ac-Nle-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0531] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0532] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0533] D-Phe-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys) -Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

- [0534] D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0535] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Asn-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0536] Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Asn-Cys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0537] Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0538] Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0539] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0540] Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0541] Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0542] Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0543] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0544] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0545] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0546] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0547] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0548] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0549] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0550] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0551] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0552] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0553] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0554] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0555] Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

- [0556] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) -Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0557] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0558] Ac-hCha-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0559] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0560] Ac-D-Chg-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0561] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0562] Ac-hPhe-c (Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0563] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0564] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Apn-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0565] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0566] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Ahx-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0567] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β -Ala-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0568] Ac-Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β -Ala-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0569] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0570] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - β -Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0571] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0572] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0573] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (β -Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0574] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0575] Ac-Nle-c (Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen) -Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

- [0576] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0577] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0578] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0579] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0580] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0581] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0582] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0583] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0584] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0585] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0586] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0587] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0588] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0589] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0590] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0591] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0592] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0593] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0594] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0595] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-(Doc)₂-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

- [0596] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp- β -Ala-D-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0597] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0598] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0599] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0600] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0601] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0602] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0603] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0604] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0605] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0606] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0607] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0608] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0609] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0610] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0611] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp- β -Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0612] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0613] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;
- [0614] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr- β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;
- [0615] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip- β -Ala-D-Cys)-Thr-(β -Ala)₂-Tyr-Gl

y-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0616] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0617] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0618] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0619] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0620] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0621] D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0622] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0623] Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0624] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0625] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0626] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0627] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0628] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0629] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-β-Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0630] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0631] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(β-Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0632] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0633] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0634] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0635] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0636] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0637] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0638] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

NH₂ ;

[0639] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys) - (Doc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂ ;

[0640] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂ ;

[0641] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂ ;

[0642] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂ - Tyr-Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂ ;

[0643] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂ ;

[0644] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-Tyr-Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂ ;

[0645] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂ ;

[0646] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂ - Tyr-Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂ ;

[0647] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂ ;

[0648] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂ ;

[0649] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂ ;

[0650] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂ - Tyr-Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂ ;

[0651] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂ ;

[0652] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc-Tyr-Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂ ;

[0653] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - Doc - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂ ;

[0654] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂ - Tyr-Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂ ;

[0655] Ac-Nle-c (Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₄ - NH₂ ;

[0656] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂ ;

[0657] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂ ;

[0658] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂ - Tyr-Gly - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂ ;

[0659] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂ - (Arg)₅ - Gln - (Arg)₃ - NH₂ ;

NH₂ ;

[0660] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0661] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0662] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0663] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0664] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0665] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0666] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0667] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0668] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0669] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0670] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0671] Ac-Nle-c (Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) - (Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0672] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0673] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0674] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0675] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0676] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β -Ala-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0677] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - β -Ala-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0678] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (β -Ala)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0679] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (β -Ala)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0680] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0681] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) -Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0682] Nle-c (Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys) - (Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

-NH₂ ;

[0683] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₃-NH₂ ;

[0684] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0685] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-Doc-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;

[0686] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-Tyr-Gly-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ;或

[0687] Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-(Doc)₂-(Arg)₅-Gln-(Arg)₄-NH₂ ; ;

[0688] 或其可药用盐。

[0689] 在第四个实施方案中,本发明提供了通过施用治疗有效量的通式(IV)的黑皮质素受体化合物及其可药用盐、水合物、溶剂合物和前体药物,与具有以下通式(通式(IV))的化合物治疗哺乳动物受试者中血脂异常的方法:

[0690] Ac-c(Cys-Glu-His-A¹-Arg-A²-A³-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂

[0691] (IV)

[0692] 其中

[0693] A¹ 是 X-Phe 或 2-Nal 的 D- 异构体,其中 X 是卤素;

[0694] A² 是 Bal、1-Nal、2-Nal, 或 Trp ;和

[0695] A³ 是 Aib、Ala、β-Ala 或 Gly,

[0696] 或其可药用盐。

[0697] 发现治疗哺乳动物受试者中血脂异常的前面通式的优选化合物包括以下:

[0698] Ac-c(Cys-Glu-His-D-4-Br-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;

[0699] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;

[0700] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;

[0701] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;

[0702] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;

[0703] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-β-Ala-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;或

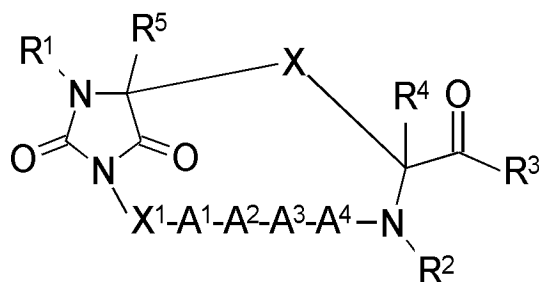
[0704] Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-(Pro)₂-Lys-Asp-NH₂ ;

[0705] 或可药用盐。

[0706] 本发明还提供通过施用治疗有效量的黑皮质素受体化合物及其可药用盐、水合物、溶剂合物或前体药物治疗哺乳动物受试者中血脂异常的方法,利用通式(V)、(VI)或(VII)的乙内酰胺部分修饰所述黑皮质素受体化合物。

[0707] 根据第五个实施方案,本发明提供了通过施用治疗有效量的以下通式(通式(V))的黑皮质素受体配体,其可药用盐、水合物、溶剂合物和/或前体药物治疗哺乳动物受试者中血脂异常的方法(参阅国际专利号 PCT/US08/06675,此处以其整体引入作为参考):

[0708]



(V)

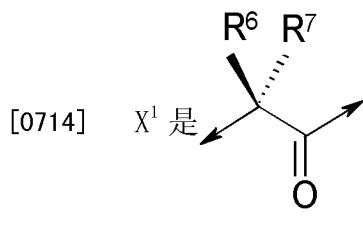
[0709] 其中

[0710] X 选自 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_t-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8-(\text{CH}_2)_r-$ 和 $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_t-$ ；

[0711] R^1 和 R^2 各自独立地为 H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基或被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基；

[0712] R^3 是 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ ；

[0713] R^4 和 R^5 各自独立地为 H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基或被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基；



[0715] A^1 是 His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、 $(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)$ Phe、Taz、2-Thi、3-Thi 或缺失；

[0716] A^2 是 D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe 或 D- $(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)$ Phe；

[0717] A^3 是 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys 或 Orn；

[0718] A^4 是 Bal、1-Nal、2-Nal、 $(\text{X}^1, \text{X}^2, \text{X}^3, \text{X}^4, \text{X}^5)$ Phe 或 Trp；

[0719] R^6 和 R^7 各自在每种情况下独立地为 H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 杂烷基、芳基 (C_1-C_5) 烷基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基、被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 杂烷基或被取代的芳基 (C_1-C_5) 烷基，条件是 R^6 和 R^7 可连接在一起形成环；

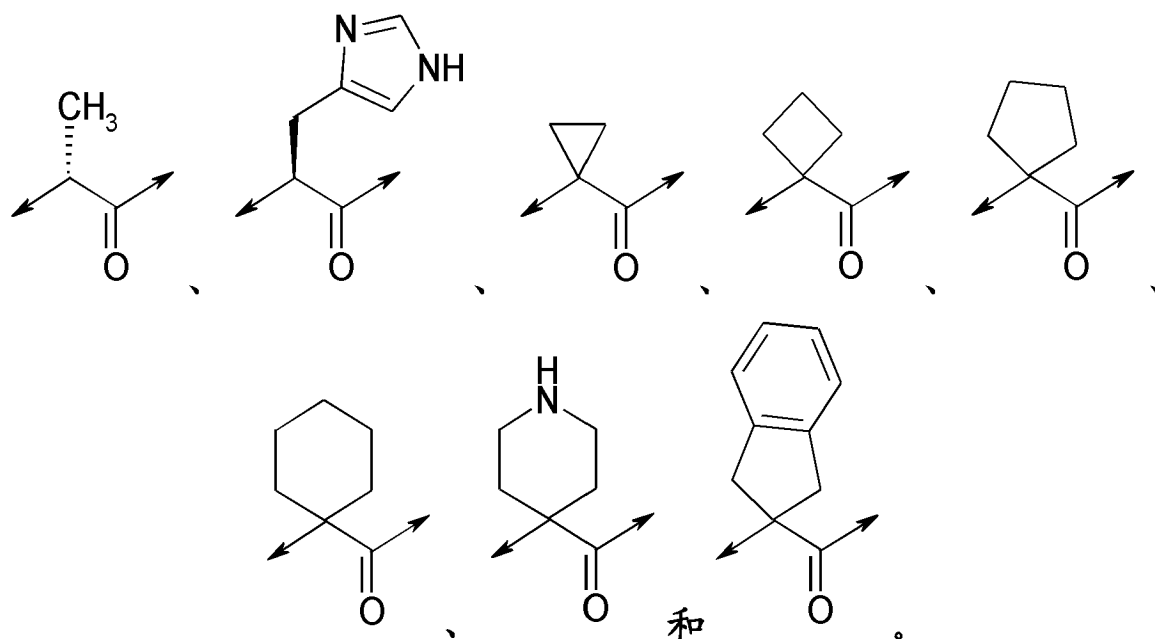
[0720] R^8 是 H、 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基或被取代的 $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 烷基；

[0721] r 在每种情况下独立地是 1、2、3、4 或 5；并且

[0722] t 在每种情况下独立地是 1 或 2。

[0723] 优选地，发现用于治疗哺乳动物受试者中血脂异常的前面通式的化合物包括这样的化合物，其中 X^1 选自：

[0724]



[0725] 用于治疗哺乳动物受试者中血脂异常的前面类型化合物的代表性实施方案如下：

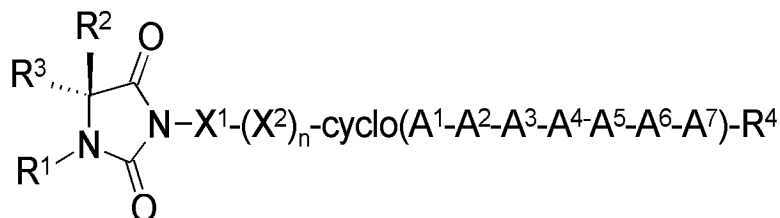
- [0726] c[乙内酰脲 (C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0727] c[乙内酰脲 (C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0728] c[乙内酰脲 (C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0729] c[乙内酰脲 (C(O)-(hCys-D-Ala))-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0730] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0731] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂ ;
 [0732] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂ ;
 [0733] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂ ;
 [0734] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0735] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-His))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0736] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-A3c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0737] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-A5c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0738] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-A6c))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0739] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0740] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0741] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0742] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-Aic))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0743] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-Apc))-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0744] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0745] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0746] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0747] c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH₂ ;
 [0748] c[乙内酰脲 (C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH₂ ;
 [0749] c[乙内酰脲 (C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH₂ ;

[0750] c[乙内酰脲 (C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂、或

[0751] c[乙内酰脲 (C(O)-(Glu-His))-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH₂。

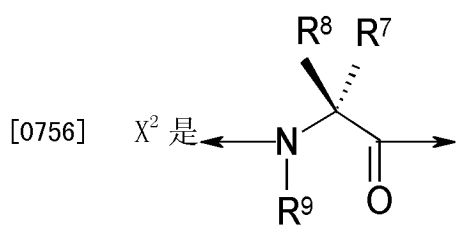
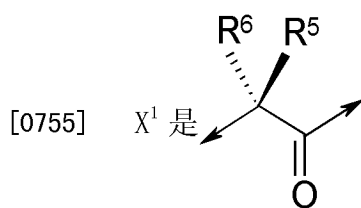
[0752] 根据第六个实施方案,本发明提供了通过施用治疗有效量的通式 (VI) 的黑皮质激素受体化合物,其可药用盐、水合物、溶剂合物和 / 或前体药物治疗哺乳动物受试者中血脂异常的方法 (参阅国际专利申请号 PCT/US08/06675,此处以其整体引入作为参考):

[0753]



(VI)

[0754] 其中



[0757] A¹ 是 Asp、Cys、D-Cys、Dab、Dap、Glu、Lys、Orn、Pen 或 D-Pen ;

[0758] A² 是 L- 或 D- 氨基酸 ;

[0759] A³ 是 His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、Taz、2-Thi 或 3-Thi ;

[0760] A⁴ 是 D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe 或 D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe ;

[0761] A⁵ 是 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys 或 Orn ;

[0762] A⁶ 是 Bal、1-Nal、2-Nal、(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe 或 Trp

[0763] A⁷ 是 Asp、Cys、D-Cys、Dab、Dap、Glu、Lys、Orn、Pen 或 D-Pen ;

[0764] R¹ 是 H、(C₁-C₁₀) 烷基或被取代的 (C₁-C₁₀) 烷基 ;

[0765] R² 和 R³ 各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 杂烷基、芳基 (C₁-C₅) 烷基、被取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₁₀) 杂烷基或被取代的芳基 (C₁-C₅) 烷基,或者 R² 和 R³ 可稠合在一起形成环状部分 ;

[0766] R⁴ 是 CO₂H 或 C(O)NH₂ ;

[0767] R⁵ 和 R⁶ 各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 杂烷基、芳基 (C₁-C₅) 烷基、被取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₁₀) 杂烷基或被取代的芳基 (C₁-C₅) 烷基,或者 R⁵ 和 R⁶ 可稠合在一起形成环状部分 ;

[0768] R⁷ 和 R⁸ 各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 杂烷基、芳基 (C₁-C₅) 烷基、被取代

的 (C₁-C₁₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₁₀) 杂烷基或被取代的芳基 (C₁-C₅) 烷基 ; 或者 R⁷ 和 R⁸ 可稠合在一起形成环状部分 ;

[0769] R⁹ 是 H、(C₁-C₁₀) 烷基或被取代的 (C₁-C₁₀) 烷基 ; 并且

[0770] N 在每种情况下独立为 1、2、3、4、5、6 或 7 ;

[0771] 或其可药用盐。

[0772] 用于治疗哺乳动物受试者中血脂异常的通式 (VI) 的优选类别的化合物是这样的化合物, 其中 :

[0773] A¹ 是 Cys ;

[0774] A² 是 D-Ala、Asn、Asp、Gln、Glu 或 D-Phe ;

[0775] A³ 是 His ;

[0776] A⁴ 是 D-2-Nal 或 D-Phe ;

[0777] A⁵ 是 Arg ;

[0778] A⁶ 是 Trp ; 和

[0779] A⁷ 是 Cys 或 Pen ;

[0780] R¹、R²、R³ 和 R⁹ 各自独立为 H ;

[0781] R⁴ 是 C(O)NH₂ ;

[0782] R⁵ 和 R⁶ 各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 杂烷基、被取代的 (C₁-C₁₀) 烷基或被取代的 (C₁-C₁₀) 杂烷基或者 R⁵ 和 R⁶ 可稠合在一起形成环状部分 ; 和

[0783] R⁷ 和 R⁸ 各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 杂烷基、被取代的 (C₁-C₁₀) 烷基或被取代的 (C₁-C₁₀) 杂烷基 ;

[0784] 或其可药用盐。

[0785] 用于治疗哺乳动物受试者中血脂异常的前面通式 (通式 (VI)) 的优选化合物包括 :

[0786] 乙内酰脲 (C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0787] 乙内酰脲 (C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0788] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0789] 乙内酰脲 (C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0790] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0791] 乙内酰脲 (C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;

[0792] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;

[0793] 乙内酰脲 (C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0794] 乙内酰脲 (C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0795] 乙内酰脲 (C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0796] 乙内酰脲 (C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0797] 乙内酰脲 (C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0798] 乙内酰脲 (C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0799] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0800] 乙内酰脲 (C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0801] 乙内酰脲 (C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

- [0802] 乙内酰脲 (C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0803] 乙内酰脲 (C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0804] 乙内酰脲 (C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0805] 乙内酰脲 (C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0806] 乙内酰脲 (C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0807] 乙内酰脲 (C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0808] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0809] 乙内酰脲 (C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0810] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0811] 乙内酰脲 (C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;
- [0812] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH₂ ;
- [0813] 乙内酰脲 (C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0814] 乙内酰脲 (C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0815] 乙内酰脲 (C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0816] 乙内酰脲 (C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0817] 乙内酰脲 (C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0818] 乙内酰脲 (C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0819] 乙内酰脲 (C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0820] 乙内酰脲 (C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0821] 乙内酰脲 (C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0822] 乙内酰脲 (C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0823] 乙内酰脲 (C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0824] 乙内酰脲 (C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0825] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0826] 乙内酰脲 (C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0827] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0828] 乙内酰脲 (C(O)-(Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0829] 乙内酰脲 (C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0830] 乙内酰脲 (C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0831] 乙内酰脲 (C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0832] 乙内酰脲 (C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0833] 乙内酰脲 (C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0834] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0835] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0836] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0837] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0838] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0839] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
- [0840] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

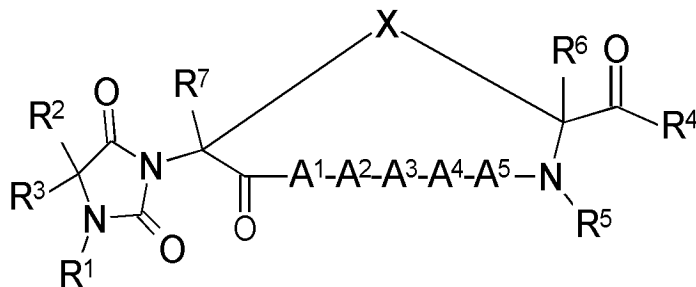
[0841] 乙内酰脲 (C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
或

[0842] 乙内酰脲 (C(O)-(Nle-Ala))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

[0843] 或其可药用盐。

[0844] 在第七个实施方案中,本发明提供了通过施用治疗有效量的黑皮质素受体配体治疗哺乳动物受试者中血脂异常的方法,所述黑皮质素受体配体属于一类环肽类似物,其为具有如下所述通式 (VII) 结构的黑皮质素受体的配体 (参阅国际专利申请号 PCT/US08/06675,此处以其整体引入作为参考):

[0845]



(VII)

[0846] 其中

[0847] X 选自 -CH₂-S-S-CH₂-、-C(CH₃)₂-S-S-CH₂-、-CH₂-S-S-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-S-S-C(CH₃)₂-、-(CH₂)₂-S-S-CH₂-、-CH₂-S-S-(CH₂)₂-、-(CH₂)₂-S-S-(CH₂)₂-、-C(CH₃)₂-S-S-(CH₂)₂-、-(CH₂)₂-S-S-C(CH₃)₂-、-(CH₂)_t-C(O)-NR⁸-(CH₂)_r- 和 -(CH₂)_r-NR⁸-C(O)-(CH₂)_t-;

[0848] R¹ 和 R⁵ 各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基或被取代的 (C₁-C₁₀) 烷基;

[0849] R² 和 R³ 各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₁-C₁₀) 杂烷基、芳基 (C₁-C₅) 烷基、被取代的 (C₁-C₁₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₁₀) 杂烷基或被取代的芳基 (C₁-C₅) 烷基,或者 R² 和 R³ 可稠合在一起形成环;

[0850] R⁴ 是 OH 或 NH₂;

[0851] R⁶ 和 R⁷ 各自独立地为 H、(C₁-C₁₀) 烷基或被取代的 (C₁-C₁₀) 烷基;

[0852] A¹ 是 L- 或 D- 氨基酸或缺失;

[0853] A² 是 His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、Taz、2-Thi 或 3-Thi;

[0854] A³ 是 D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe 或 D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe;

[0855] A⁴ 是 Arg、hArg、Dab、Dap, Lys 或 Orn,;

[0856] A⁵ 是 Bal、1-Nal、2-Nal、(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe 或 Trp,;

[0857] r 在每种情况下独立地是 1、2、3、4 或 5;并且

[0858] t 在每种情况下独立地是 1 或 2;

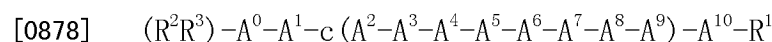
[0859] 或其可药用盐。

[0860] 在用于治疗哺乳动物受试者中血脂异常的通式 (VII) 的化合物的优选方面中, A¹ 是 Ala、D-Ala、Asn、Asp、Gln、Glu 或 Gly;或其可药用盐。

[0861] 用于治疗哺乳动物受试者中血脂异常的通式 (VII) 的优选化合物包括以下化合物:

- [0862] c[乙内酰脲 (C(O)-(Nle-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0863] c[乙内酰脲 (C(O)-(Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0864] c[乙内酰脲 (C(O)-(D-Ala-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0865] c[乙内酰脲 (C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0866] c[乙内酰脲 (C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0867] c[乙内酰脲 (C(O)-(Abu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0868] c[乙内酰脲 (C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0869] c[乙内酰脲 (C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0870] c[乙内酰脲 (C(O)-(Cha-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0871] c[乙内酰脲 (C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0872] c[乙内酰脲 (C(O)-(Phe-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0873] c[乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0874] c[乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;或
 [0875] c[乙内酰脲 (C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH₂ ;
 [0876] 或其可药用盐。

[0877] 在第八个实施方案中,本发明涉及通过施用治疗有效量的通式(VIII)的黑皮质素受体配体治疗哺乳动物受试者中血脂异常的方法(参阅国际专利申请号PCT/US08/07411,此处以其整体引入作为参考):



[0879] (VIII)

[0880] 其中:

[0881] A⁰ 是芳香族氨基酸;

[0882] A¹ 是 Acc、HN-(CH₂)_m-C(O)、L- 或 D- 氨基酸;

[0883] A² 是 Asp、Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Glu、Pen 或 D-Pen;

[0884] A³ 是 Aib、Ala、β-Ala、Gaba、Gly 或 D- 氨基酸;

[0885] A⁴ 是 His、2-Pal、3-Pal、4-Pal、(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、Taz、2-Thi 或 3-Thi;

[0886] A⁵ 是 D-Bal、D-1-Nal、D-2-Nal、D-Phe、L-Phe、D-(X¹, X², X³, X⁴, X⁵)Phe、L-Phe、D-Trp 或 D-(Et)Tyr;

[0887] A⁶ 是 Arg、hArg、Dab、Dap、Lys、Orn 或 HN-CH((CH₂)_n-N(R⁴R⁵))-C(O);

[0888] A⁷ 是 Bal、D-Bal、Bip、D-Bip、1-Nal、D-1-Nal、2-Nal、D-2-Nal 或 D-Trp;

[0889] A⁸ 是 Acc、Aha、Ahx、Ala、D-Ala、β-Ala、Apn、Gaba、Gly、HN-(CH₂)_s-C(O) 或缺失;

[0890] A⁹ 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Dab、Dap、Lys、Orn、Pen 或 D-Pen;

[0891] A¹⁰ 是 Acc、HN-(CH₂)_t-C(O)、L- 或 D- 氨基酸或缺失;

[0892] R¹ 是 OH 或 NH₂;

[0893] R² 和 R³ 各自在每种情况下独立地选自 H、(C₁-C₃₀) 烷基、(C₁-C₃₀) 杂烷基、(C₁-C₃₀) 酰基、(C₂-C₃₀) 烯基、(C₂-C₃₀) 炔基、芳基 (C₁-C₃₀) 烷基、芳基 (C₁-C₃₀) 酰基、被取代的 (C₁-C₃₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₃₀) 杂烷基、被取代的 (C₁-C₃₀) 酰基、被取代的 (C₂-C₃₀) 烯基、被取代的 (C₂-C₃₀) 炔基、被取代的芳基 (C₁-C₃₀) 烷基、和被取代的芳基 (C₁-C₃₀) 酰基;

[0894] R⁴ 和 R⁵ 各自在每种情况下独立地是 H、(C₁-C₄₀) 烷基、(C₁-C₄₀) 杂烷基、(C₁-C₄₀) 酰

基、(C₂-C₄₀) 烯基、(C₂-C₄₀) 炔基、芳基 (C₁-C₄₀) 烷基、芳基 (C₁-C₄₀) 酰基、被取代的 (C₁-C₄₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₄₀) 杂烷基、被取代的 (C₁-C₄₀) 酰基、被取代的 (C₂-C₄₀) 烯基、被取代的 (C₂-C₄₀) 炔基、被取代的芳基 (C₁-C₄₀) 烷基、被取代的芳基 (C₁-C₄₀) 酰基、(C₁-C₄₀) 烷基磺酰基, 或 -C(NH)-NH₂ ;

[0895] m 在每种情况下独立地是 1、2、3、4、5、6 或 7 ;

[0896] n 在每种情况下独立地是 1、2、3、4 或 5 ;

[0897] s 在每种情况下独立地是 1、2、3、4、5、6 或 7 ;

[0898] t 在每种情况下独立地是 1、2、3、4、5、6 或 7 ;

[0899] X¹、X²、X³、X⁴ 和 X⁵ 各自在每种情况下独立地是 H、F、Cl、Br、I、(C₁₋₁₀) 烷基、被取代的 (C₁₋₁₀) 烷基、(C₂₋₁₀) 烯基、被取代的 (C₂₋₁₀) 烯基、(C₂₋₁₀) 炔基、被取代的 (C₂₋₁₀) 炔基、芳基、被取代的芳基、OH、NH₂、NO₂, 或 CN ;

[0900] 条件是

[0901] (I) 当 R⁴ 是 (C₁-C₄₀) 酰基、芳基 (C₁-C₄₀) 酰基、被取代的 (C₁-C₄₀) 酰基、被取代的芳基 (C₁-C₄₀) 酰基、(C₁-C₄₀) 烷基磺酰基、或 -C(NH)-NH₂ 时, 那么 R⁵ 是 H 或 (C₁-C₄₀) 烷基、(C₁-C₄₀) 杂烷基、(C₂-C₄₀) 烯基、(C₂-C₄₀) 炔基、芳基 (C₁-C₄₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₄₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₄₀) 杂烷基、被取代的 (C₂-C₄₀) 烯基、被取代的 (C₂-C₄₀) 炔基, 或被取代的芳基 (C₁-C₄₀) 烷基 ;

[0902] (II) 当 R² 为 (C₁-C₃₀) 酰基、芳基 (C₁-C₃₀) 酰基、被取代的 (C₁-C₃₀) 酰基、或被取代的芳基 (C₁-C₃₀) 酰基时, R³ 是 H、(C₁-C₃₀) 烷基、(C₁-C₃₀) 杂烷基、(C₂-C₃₀) 烯基、(C₂-C₃₀) 炔基、芳基 (C₁-C₃₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₃₀) 烷基、被取代的 (C₁-C₃₀) 杂烷基、被取代的 (C₂-C₃₀) 烯基、被取代的 (C₂-C₃₀) 炔基、或被取代的芳基 (C₁-C₃₀) 烷基 ;

[0903] (III) 当 A² 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen 或 D-Pen 时, A⁹ 是 Cys、D-Cys、hCys、D-hCys、Pen 或 D-Pen ;

[0904] (IV) 当 A² 是 Asp 或 Glu 时, A⁹ 是 Dab、Dap、Orn 或 Lys ;

[0905] (V) 当 A⁸ 是 Ala 或 Gly 时, A¹ 不是 Nle ;或

[0906] 其可药用盐。

[0907] 用于治疗哺乳动物受试者中血脂异常的前面通式的优选组化合物是其中

[0908] A⁰ 是 1-Nal、2-Nal、His、Pff、Phe、Trp 或 Tyr ;

[0909] A¹ 是 Arg ;

[0910] A² 是 Cys ;

[0911] A³ 是 D-Ala ;

[0912] A⁴ 是 His ;

[0913] A⁵ 是 D-Phe- ;

[0914] A⁶ 是 Arg ;

[0915] A⁷ 是 Trp- ;

[0916] A⁸ 缺失 ;

[0917] A⁹ 是 Cys ;并且

[0918] A¹⁰ 缺失 ;

[0919] 或其可药用盐。

[0920] 前面组化合物的优选化合物是用于治疗哺乳动物受试者中血脂异常的以下通式的化合物：

[0921] Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

[0922] Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

[0923] Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

[0924] Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

[0925] Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

[0926] Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

[0927] H-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；或

[0928] Ac-His-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂；

[0929] 或其可药用盐。

[0930] 在另一优选实施方案中，向需要的所述受试者提供组合物中的用于治疗哺乳动物受试者中血脂异常的如上定义的通式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) 或 (VIII) 的化合物或其可药用盐与可药用载体或稀释剂。

[0931] 在优选实施方案中，本发明提供了在需要治疗的受试者中治疗血脂异常的方法，其包括外周施用有效量的黑皮质素受体 4 激动剂，以治疗需要其的血脂异常受试者。

[0932] 一方面，如此处定义的通式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) 或 (VIII) 的任何一种化合物或多种化合物的黑皮质素受体 4 激动剂或其可药用盐可用于在需要其的受试者中治疗血脂异常。

[0933] 在一个优选方面，用于在需要其的受试者中治疗血脂异常的黑皮质素受体 4 激动剂是 Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ 或其可药用盐。

[0934] 在一个优选方面，用于在需要其的受试者中治疗血脂异常的黑皮质素受体 4 激动剂是乙内酰脲 (C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ 或其可药用盐。

[0935] 适合用于实践本发明的其他黑皮质素配体包括在以下公开的化合物、组合物或其组合：

[0936] 美国专利号 7, 517, 854(此处以其整体引入作为参考，尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0937] 美国专利号 7, 501, 525(此处以其整体引入作为参考，尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0938] 美国专利号 7, 495, 009(此处以其整体引入作为参考，尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0939] 美国专利号 7, 473, 760(此处以其整体引入作为参考，尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0940] 美国专利号 7, 456, 184(此处以其整体引入作为参考，尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0941] 美国专利号 7, 419, 990(此处以其整体引入作为参考，尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0942] 美国专利号 7, 417, 027(此处以其整体引入作为参考，尤其是其中公开的化合物、

组合物或其组合)；

[0943] 美国专利号 7, 414, 057 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0944] 美国专利号 7, 368, 453 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0945] 美国专利号 7, 354, 923 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0946] 美国专利号 7, 345, 144 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0947] 美国专利号 7, 342, 089 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0948] 美国专利号 7, 329, 673 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0949] 美国专利号 7, 326, 707 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0950] 美国专利号 7, 314, 879 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0951] 美国专利号 7, 307, 063 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0952] 美国专利号 7, 291, 619 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0953] 美国专利号 7, 276, 520 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0954] 美国专利号 7, 189, 755 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0955] 美国专利号 7, 189, 727 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0956] 美国专利号 7, 186, 715 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0957] 美国专利号 7, 169, 777 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0958] 美国专利号 7, 160, 886 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0959] 美国专利号 7, 157, 463 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0960] 美国专利号 7, 115, 607 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0961] 美国专利号 7, 049, 398 (此处以其整体引入作为参考, 尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

- [0962] 美国专利号 7,034,033(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0963] 美国专利号 6,977,264(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0964] 美国专利号 6,960,582(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0965] 美国专利号 6,794,489(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0966] 美国专利号 6,699,873(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0967] 美国专利号 6,579,968(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0968] 美国专利号 5,731,408(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0969] 美国专利申请公布号 20090069224(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0970] 美国专利申请公布号 20080234289(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0971] 美国专利申请公布号 20080070921(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0972] 美国专利申请公布号 20070155670(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0973] 美国专利申请公布号 20060287332(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0974] 美国专利申请公布号 20060287331(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0975] 美国专利申请公布号 20060287330(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0976] 美国专利申请公布号 20060281784(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0977] 美国专利申请公布号 20060173036(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0978] 美国专利申请公布号 20060111281(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0979] 美国专利申请公布号 20060014676(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0980] 美国专利申请公布号 20060014194(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合);
- [0981] 美国专利申请公布号 20050176728(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公

开的化合物、组合物或其组合)；

[0982] 美国专利申请公布号 20050164914(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0983] 美国专利申请公布号 20050124636(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0984] 美国专利申请公布号 20050038230(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0985] 美国专利申请公布号 20050037951(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0986] 美国专利申请公布号 20040106682(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0987] 美国专利申请公布号 20040224957(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0988] 美国专利申请公布号 20040167201(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0989] 美国专利申请公布号 20040157264(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0990] 美国专利申请公布号 20040152134(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0991] 美国专利申请公布号 20040024211(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)；

[0992] 美国专利申请公布号 20020143141(此处以其整体引入作为参考,尤其是其中公开的化合物、组合物或其组合)。

[0993] 在本发明的其他方面,施用本发明用于治疗血脂异常的化合物或包含化合物的组合物或化合物的可药用盐是连续的、每小时一次、每日四次、每日三次、每日两次、每日一次、每两天一次、每周两次、每周一次、每两周一次、每月一次,或每两月一次或更长。

[0994] 需要治疗的血脂异常受试者是肥胖的、超重的、正常体重的或偏瘦的。肥胖者、超重者、正常体重者或偏瘦受试者可能患有 II 型糖尿病。优选施用用于治疗血脂异常的本发明化合物或包含化合物的组合物或化合物的可药用盐是通过外周施用。外周施用的实例包括口腔、皮下、腹膜内、肌内、静脉、直肠、经皮肤或鼻内形式的施用。

[0995] 附图简述

[0996] 图 1 在肥胖 Zucker 大鼠中通过皮下(sc)输注化合物 A 诱导体重增加的剂量相关性下降。数据呈现为平均体重增加与载体处理组(g)的差异 \pm 平均值的标准误(阴影面积是载体组的平均标准误)。

[0997] 图 2 在肥胖 Zucker 大鼠中通过皮下输注化合物 A 诱导食物摄入的剂量相关性下降。数据呈现为平均体重增加与载体处理组(g)的差异 \pm 平均值的标准误(阴影面积是载体组的平均标准误)。

[0998] 图 3 皮下输注化合物 A 诱导甘油三酯的剂量相关性下降。数据呈现为血清甘油三酯水平(mg/dL) \pm 平均值的标准误。

[0999] 图 4 皮下输注化合物 A 诱导胆固醇的剂量相关性下降。数据呈现为血清胆固醇水平 (g/dL) \pm 平均值的标准误。

[1000] 图 5 皮下输注化合物 A 诱导的游离脂肪酸的下降。数据呈现为血清游离脂肪酸水平 (mmole/L) \pm 平均值的标准误。

[1001] 发明详述

[1002] 近期研究已经报道了,全世界有惊人数量的人超重,并具有广泛严重且昂贵的健康问题。根据世界卫生组织(如 Kouris-Blazos, 等人, *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2007, 16 : 329-338 中报道),世界各地估计十亿人超重,这些中估计 3 亿人肥胖。估计 2200 万 5 岁以下的儿童严重超重,并且仅在欧洲,超重儿童的数量预计每年增加 130 万 (Kosti, 等人, 2006, *Cent. Eur. J. Public Health*, 14 :151-159)。Metropolitan Life Insurance Co., (1959, 40 :1) 提供的 *Statistical Bulletin* 定义的肥胖症是这样的状况,其中人超过正常体重约 20-25%。或者,如果一个人具有高于正常体重 25%或高于正常体重 30%的体重指数,具有危险因子,那么认为该个体肥胖(参阅 Bray, 等人, *Diabetes/Metabolism Review*, 1988, 4 : 653-679 或 Flynn, 等人, *Proc. Nutritional Society*, 1991, 50 :413)。肥胖的一个主要原因是消耗高热量膳食 (Riccardi, 等人, *Clin. Nutr.*, 2004, 23 :447-456)。

[1003] 糖尿病是折磨许多超重和肥胖者的慢性衰竭性疾病。据估计,仅在美国就有 2080 万人患有糖尿病,并且超过 600 万更多额外病例还未得到诊断 (Cornell, *Manag. Care Pharm.*, 2007, 13 :S11-5)。2 型糖尿病(此处也称为 II 型糖尿病)是慢性病,其特征在于胰岛素抗性、胰岛素分泌受损和高血糖。认为 2 型糖尿病影响了世界范围内大约 1.71 亿人,造成了许多微血管和大血管并发症,导致了发病率和死亡率 (Mudaliar, *Indian J. Med. Res.*, 2007, 125 :275-296)。Mudaliar 还指出,尽管可获得抗高血糖药,但葡萄糖的控制许多患者中仍然比较困难。

[1004] 血脂异常是当能量摄入远超过能量消耗时也产生的状况。未使用的能量以脂肪的形式(即,甘油三酯(TG))储存,其在脂肪组织中积累,导致过量体重的累积。经常,过量的 TGs 在肝细胞的大空泡中积累,这种状况称为脂肪肝病(FLD)或肝脂肪变性。在 FLD 的早期阶段,空泡小(微泡),但可扩大并挤满细胞(大泡)。过去,大多数 FLD 病例与乙醇消耗有关,但无该因素时 FLD 变得更常见(非酒精性脂肪肝病或 NAFLD)。FLD 目前划分成两个宽泛的组 ALFD(酒精性 FLD)和 NAFLD,通常与超重和肥胖受试者相关(参阅 Reddy, 等人, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2006, 290 :G852-G858)。

[1005] 据估计,美国 20-35%的一般成人群体患有肝脂肪变性,并且约 10%的这些病例会发展成 NAFLD。相反,在肥胖群体中,据估计 75%患有脂肪肝,约 35%或更多的这个群体会发展成完全的 NAFLD。NAFLD 的其他原因包括肠胃外营养、胃分流术和与脂肪酸代谢相关的某些病症。NAFLD 通常从肝中单一脂肪积累的早期阶段开始恶化并发展成非酒精性脂肪性肝炎(NASH),脂肪坏死,与纤维变性并发的脂肪坏死,导致肝硬化。

[1006] NAFLD 或 AFLD 的其他并发症包括但不限于,细胞死亡、炎症、小叶炎症、肝组织的气球样变性、肝细胞再生、星形细胞激活、纤维形成、肝硬化和肝细胞癌。本质上,过量的能量消耗与降低的能量燃烧(例如因为肝中有缺陷的脂肪酸氧化)偶联可触发肝脂肪变性,其最终可导致肝硬化、肝癌和死亡。

[1007] 认为黑皮质素在能量代谢和内环境稳定中起重大作用。从 POMC 前体切割的黑

皮质素通过结合定位在脑中的黑皮质素受体家族成员发挥其作用。黑皮质素在脑中的主要作用是减少摄食,然而也已经显示撤销食物或摄食保持不变时,直接向脑室中注射黑皮质素激动剂或拮抗剂影响外周的胰岛素作用(参阅 Schwartz, 等人, *Nature*, 2000, 404 : 661-671 ; Seeley, 等人, *Ann. Rev. Nutr.* , 2004, 24 : 133-149 ; Cone, 等人, *Recent Prog. Horm. Res.* , 1996, 51 : 287-317 ; Heijbor, 等人, *Diabetologia*, 2005, 48 : 1621-1626 ; Obici, 等人, *J. Clin. Inv.* , 2001, 108 : 1079-1085)。Banno, 等人, (*FEBS letters*, 2007, 581 : 1131-1136) 证明了经大脑内向 DIO 大鼠注射黑皮质素激动剂减小了白脂肪组织中脂肪细胞的大小并增加了其数量,并且降低了肝中甘油三酯含量。

[1008] 考虑到大量需要治疗的超重受试者,大脑内施用是向患者分散药物的不太可能的方法。因此本领域中需要鉴定适合于外周施用的黑皮质素激动剂和拮抗剂,以影响胰岛素作用的参数和能量代谢,如白脂肪组织的细胞特征、甘油三酯水平等。

[1009] 命名法和缩写

[1010] 如此处所用,“肥胖受试者”或哺乳动物的特征在于具有超过所述受试者正常体重约 20% 或更高的体重。可通过比较之前时间点上受试者的体重或比较受试者体重与相似年龄和 / 或状态的其他受试者的平均值来测定正常体重。

[1011] 如此处所用,“超重受试者”或哺乳动物的特征在于具有超过所述受试者正常体重约 5% 至约 20% 的体重。可通过比较之前时间点上受试者的体重或比较受试者体重与相似年龄和 / 或状态的其他受试者的平均值来测定正常体重。

[1012] 如此处所用,“正常受试者”或哺乳动物的特征在于具有超过所述受试者正常体重量高达约 5% 至低于正常体重约 5% 的体重。可通过比较之前时间点上受试者的体重或比较受试者体重与相似年龄和 / 或状态的其他受试者的平均值来测定正常体重。

[1013] 如此处所用,“偏瘦受试者”或哺乳动物的特征在于具有低于所述受试者正常体重约 5% 至 30% 或甚至 50% 的体重。可通过比较之前时间点上受试者的体重或比较受试者体重与相似年龄和 / 或状态的其他受试者的平均值来测定正常体重。

[1014] 如此处所用,术语“治疗”包括治标性、治愈性和预防性治疗。

[1015] 如此处所用,“可测量的”表示生物学效应是可重复的并且与测定的基线差异性显著不同。

[1016] 如此处所用,“血脂异常”指这样的生物学状况,其中脂代谢异常,包括脂蛋白过量产生或产生不足。过量产生脂蛋白质的血脂异常导致总胆固醇、低密度脂蛋白 (LDL) 胆固醇和甘油三酯浓度升高,并且伴随血液高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇浓度降低。

[1017] 如此处所用,“脂肪肝病”或“肝脂肪变性”指这样的状况,其中肝脏积累了比肝脏的肝细胞中正常水平高的甘油三酯。甘油三酯包含在肝细胞内的微泡或大泡或微泡和大泡中。当肝的脂含量以重量计超过 5010% 时被诊断。FLD 可能与或不与酒精的消费有关(参阅 Reddy, 等人, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* , 2006, 290 : G852-G858)。

[1018] 如此处所用,“酒精性脂肪肝病”指这样的脂肪肝病状况,其中受试者平均每天消费超过 20 克酒精。AFLD 基本上在每天消耗约 60 或更多克酒精的所有个体中发生。在摄入适度至大量酒精甚至短时间后都可发生 AFLD。受试者可能会或不会超重或肥胖。

[1019] 如此处所用,“非酒精性脂肪肝病”指这样的脂肪肝病状况,其中受试者平均每天消费少于 20 克醇。受试者可能会或不会超重或肥胖。

[1020] 如此处所用,“非酒精性脂肪性肝炎”或 NASH 指 NA 脂肪肝病发展的这样的阶段,其中在肝中伴随着小叶炎症会发生脂肪的大泡。在酒精性脂肪肝病中也会发生脂肪性肝炎,其中在肝中伴随着小叶炎症会发生脂肪的大泡。

[1021] 如此处所用,“脂肪坏死”指 NA 脂肪肝病的这样阶段,其中在肝中伴随着小叶炎症和气球样变性会发生脂肪的大泡。除了在肝中存在脂肪大泡、炎症和气球样变性,NAFLD 从脂肪坏死水平进一步发展包括纤维变性的发生。除了在肝中存在脂肪大泡、炎症和气球样变性,在酒精性脂肪肝病中也会发生脂肪坏死以及纤维变性,在所述脂肪坏死中,在肝中伴随小叶炎症和气球样变性发生脂肪的大泡。

[1022] 如此处所用,外周施用包括本发明化合物或包含本发明化合物的组合物所有形式的施用,其不包括颅内施用。外周施用的实例包括,但不限于口腔、肠胃外(例如,肌内、腹膜内、静脉内或皮下注射,植入等)、鼻、阴道、直肠、舌下或局部施用途径,包括透皮贴剂应用等。

[1023] 如此处和该申请通篇所使用,“受试者”指哺乳动物或非哺乳动物,包括例如但不限于人、大鼠、小鼠或农场动物。提及受试者无需指出存在疾病或病症。术语“受试者”包括例如作为实验一部分给予黑皮质素类似物的哺乳动物或非哺乳动物、被治疗以帮助缓解疾病或病症的哺乳动物或非哺乳动物和被预防性治疗以延缓或预防疾病或病症发作的哺乳动物或非哺乳动物。受试哺乳动物可以是任何年龄的人受试者,如婴儿、儿童、成人或老年人。

[1024] 本发明化合物或组合物的“治疗接受量”,不管制剂或施用途径如何,是在受试者中引起目的生物学反应的量。治疗量的生物学效应可在生物的多种水平上出现和测量。例如,治疗量的生物学效应可以在细胞水平出现并且可以通过测量结合黑皮质素和/或黑皮质素类似物的受体处反应在细胞水平上测定,或者治疗量的生物学效应可以在系统水平上出现和测量,例如影响胰岛素水平的增加/降低。治疗量的生物学效应可以在器官水平出现和测量,例如缓解受试者中疾病或病症的症状或进展。本发明化合物或组合物的治疗接受量,不管制剂或施用途径如何,可导致在受试者中产生一种或一种以上生物学反应。在本发明的化合物或组合物在体外系统中接受测试的情况下,化合物或组合物的治疗接受量可以看作是在所选择体外系统中产生可测量反应的量。

[1025] 用于定义肽的术语是通常用于本领域的术语,其中 N-末端氨基出现在左边,C-末端羧基出现在右边。当氨基酸具有 D 和 L 异构形式时,除非明确指出相反,它是所代表氨基酸的 L 形式。

[1026] 用于治疗血脂异常的本发明化合物可具有一个或多个手性中心,并因此以许多种立体异构形式存在。所有立体异构体及其混合物包括在本发明的范围内。可使用制备型 HPLC 和具有手性静止相的柱子分离外消旋化合物,或使用本领域技术人员已知的方法拆分所述外消旋化合物以产生单个异构体。此外,可拆分手性中间化合物并用于制备本发明的手性化合物。

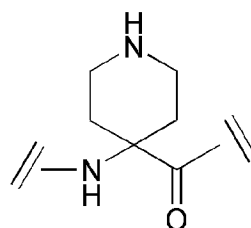
[1027] 用于治疗血脂异常的本发明化合物可以一种或多种互变异构形式存在。所有互变异构体及其混合物包括在本发明的范围内。例如,2-羟基吡啶基也涵盖其互变异构形式, α -吡啶酮基。

[1028] 除非另外定义,此处使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术

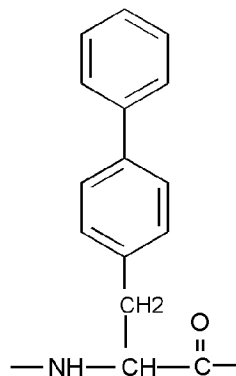
人员通常理解的相同的含义。而且,本文提到的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献以其整体被引入作为参考。

	符号	含义
	Abu	α -氨基丁酸
[1029]	Ac	酰基
	Acc	1-氨基-1-环(C ₃ -C ₉)烷基羧酸
	A3c	1-氨基-1-环丙烷羧酸
	A4c	1-氨基-1-环丁烷羧酸

A5c	1-氨基-1-环戊烷羧酸
A6c	1-氨基-1-环己烷羧酸
Aha	7-氨基庚酸
Ahx	6-氨基己酸
Aib	α -氨基异丁酸
Aic	2-氨基茚满-2-羧酸
Ala 或 A	丙氨酸
β-Ala	β -丙氨酸

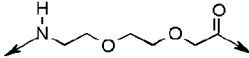


Apc	表示结构:
Apn	5-氨基戊酸(HN-(CH ₂) ₄ -C(O))
Arg 或 R	精氨酸
hArg	高精氨酸
Asn 或 N	天冬酰胺
Asp 或 D	天冬氨酸
Bal	3-苯并噻吩基丙氨酸
Bip	4,4'-联苯基丙氨酸, 由下面的结构表示



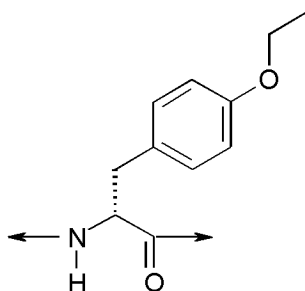
Bpa	4-苯甲酰基苯丙氨酸
4-Br-Phe	4-溴-苯丙氨酸
Cha	β -环己基丙氨酸

[1031]

hCha	高-环己基丙氨酸
Chg	环己基甘氨酸
Cys 或 C	半胱氨酸
hCys	高半胱氨酸
Dab	2,4-二氨基丁酸
Dap	2,3-二氨基丙酸
Dip	β,β -二苯基丙氨酸
Doc	8-氨基-3,6-二氧杂辛酸, 具有结构: 
2-Fua	β -(2-呋喃基)-丙氨酸
Gaba	4-氨基丁酸
Gln 或 Q	谷氨酰胺
Glu 或 E	谷氨酸
Gly 或 G	甘氨酸
His 或 H	组氨酸
3-Hyp	反式-3-羟基-L-脯氨酸, 即, (2S, 3S)-3-羟基吡咯烷-2-羧酸
4-Hyp	4-羟基脯氨酸, 即, (2S, 4R)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸
Ile 或 I	异亮氨酸
Leu 或 L	亮氨酸
hLeu	高亮氨酸
Lys 或 K	赖氨酸
Met 或 M	甲硫氨酸
β-hMet	β -高甲硫氨酸
1-Nal	β -(1-萘基)丙氨酸:
2-Nal	β -(2-萘基)丙氨酸
Nip	3-吡啶甲酸
Nle	正亮氨酸

Oic	八氢吲哚-2-羧酸
Orn	鸟氨酸
2-Pal	β -(2-吡啶基)丙氨酸
3-Pal	β -(3-吡啶基)丙氨酸
4-Pal	β -(4-吡啶基)丙氨酸
Pen	青霉胺
Pff	(S)-五氟苯丙氨酸
Phe 或 F	苯丙氨酸
hPhe	高苯丙氨酸
Pro 或 P	脯氨酸
hPro	高脯氨酸
Ser 或 S	丝氨酸
[1032] Tle	叔-亮氨酸
Taz	β -(4-噻唑基)丙氨酸
2-Thi	β -(2-噻吩基)丙氨酸
3-Thi	β -(3-噻吩基)丙氨酸
Thr 或 T	苏氨酸
Trp 或 W	色氨酸
Tyr 或 Y	酪氨酸

D-(Et)Tyr 具有结构:



Val 或 V 缬氨酸

[1033] 本文中使用的某些其他缩写如下定义:

[1034] Boc: 叔丁氧基羰基

[1035] Bzl: 苯甲基

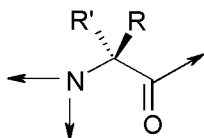
[1036] DCM: 二氯甲烷

- [1037] DIC : N, N- 二异丙基碳二亚胺
- [1038] DIEA : 二异丙基乙胺
- [1039] Dmab : 4- {N-(1-(4,4- 二甲基 -2,6- 二氧代环亚己基)-3- 甲基丁基)- 氨基 } 苯甲基
- [1040] DMAP : 4-(二甲基氨基) 吡啶
- [1041] DMF : 二甲基甲酰胺
- [1042] DNP : 2,4- 二硝基苯基
- [1043] Fm : 苄基甲基
- [1044] Fmoc : 苄基甲氧基羰基
- [1045] For : 甲酰基
- [1046] HBTU : 六氟磷酸 2-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脒^鎓
- [1047] cHex : 环己基
- [1048] HOAT : 六氟磷酸 O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脒^鎓
- [1049] HOBt : 1- 羟基 - 苯并三唑
- [1050] MBHA : 4- 甲基二苯甲基胺
- [1051] Mmt : 4- 甲氧基三苯甲基
- [1052] NMP : N- 甲基吡咯烷酮
- [1053] O-tBu : 叔丁氧基
- [1054] Pbf : 2,2,4,6,7- 五甲基二氢苯并呋喃 -5- 磺酰基
- [1055] PyBroP : 溴 - 三 - 吡咯烷 - 鎓六氟磷酸盐
- [1056] tBu : 叔丁基
- [1057] TIS : 三异丙基甲硅烷
- [1058] TOS : 甲苯磺酰基
- [1059] Trt : 三苯甲基
- [1060] TFA : 三氟乙酸
- [1061] TFFH : 甲基氟代甲亚胺酸酰胺^鎓六氟磷酸盐
- [1062] Z : 苯甲氧基羰基

[1063] 除非指出相反,除了 N- 末端氨基酸外,本公开中氨基酸的所有缩写(例如 Ala) 都代表 $-\text{NH}-\text{C}(\text{R})(\text{R}')-\text{CO}-$ 的结构,其中 R 和 R' 各自独立地为氢或者氨基酸的侧链(例如,对于丙氨酸, $\text{R} = \text{CH}_3$ 且 $\text{R}' = \text{H}$),或者 R 和 R' 可以结合形成环体系。

[1064] 对于 N- 末端氨基酸,该缩写代表结构:

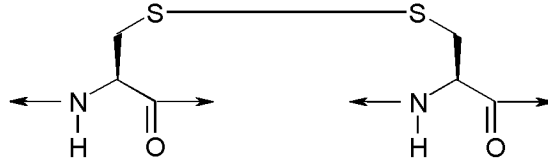
[1065]



[1066] 在例如 $\text{Ac-Nle-c}(\text{Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys})-\text{NH}_2$ 中的名称 " NH_2 " 表示该肽的 N- 末端被酰胺化。 $\text{Ac-Nle-c}(\text{Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys})$, 或备选地 $\text{Ac-Nle-c}(\text{Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys})-\text{OH}$ 表示 C- 末端是游离酸。

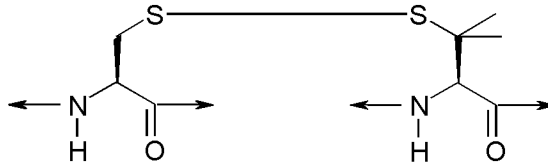
[1067] " $-\text{c}(\text{Cys-Cys})-$ " 或 " $-\text{环}(\text{Cys-Cys})-$ " 表示结构:

[1068]



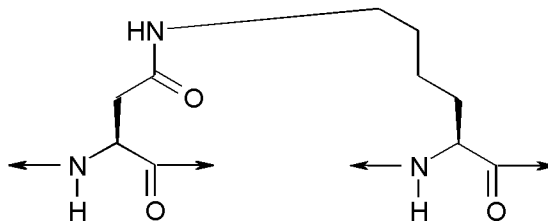
[1069] “-c(Cys-Pen)-”或“-环(Cys-Pen)-”表示结构：

[1070]



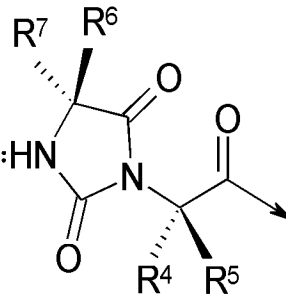
[1071] “-c(Asp-Lys)-”或“-环(Asp-Lys)-”表示结构：

[1072]

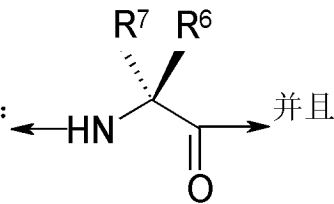


[1073] 申请人已经设计了用于命名特定实施方案和 / 或种类的以下速记法：

[1074] “乙内酰脲 C(O)-(A^a-A^b)”表示结构：

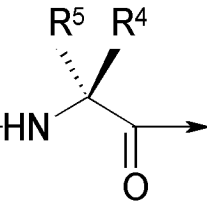


[1075] 其中氨基酸“A^a”具有结构：



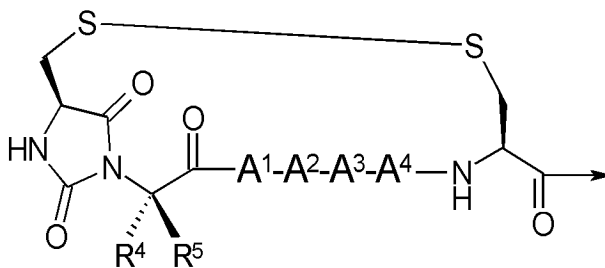
并且

[1076] 氨基酸“A^b”具有结构：



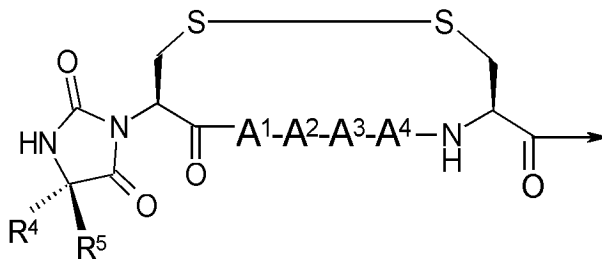
[1077] 例如,表示为“c[乙内酰脲(C(O)-(Cys-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Cys]-”的化合物具有以下结构：

[1078]



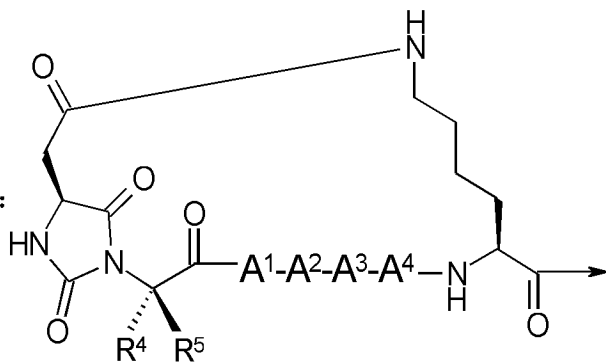
[1079] 而表示为“c[乙内酰脲 (C(O)-(A^b-Cys))-A¹-A²-A³-A⁴-Cys]-”的化合物将具有结构：

[1080]



[1081] 对于进一步指导，“c[乙内酰脲 (C(O)-(Asp-A^b))-A¹-A²-A³-A⁴-Lys]-”表示以下化

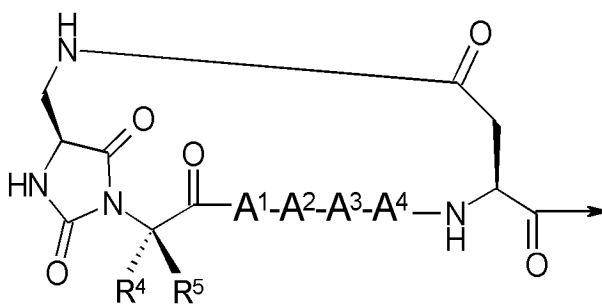
合物：



而“c[乙内酰脲 (C(O)-(Dap-A^b))-A¹-

A²-A³-A⁴-Asp]-”具有以下通式：

[1082]



[1083] “酰基”指 R-C(O)-, 其中 R”是 H、烷基、被取代的烷基、杂烷基、被取代的杂烷基、烯基、被取代的烯基、芳基、烷基芳基, 或被取代的烷基芳基, 并且在特定实施方案的通式中表示为“Ac”。

[1084] “烷基”指含有一个或多个碳原子的烃基, 其中多个碳原子 (如果存在) 通过单键连接。烷基烃基可以是直链或者含有一个或多个支链或者环状基团。

[1085] “羟基烷基”指烷基, 其中烃基的一个或多个氢原子被一个或多个羟基取代, 如羟

基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基、羟基戊基、羟基己基等等。

[1086] “被取代的烷基”指烷基，其中烃基的一个或多个氢原子被选自卤素（即，氟、氯、溴和碘）、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NHCH₃、-NO₂ 和 -C₁₋₂₀ 烷基的一个或多个取代基取代，其中所述 -C₁₋₂₀ 烷基任选可以被在每种情况下独立地选自卤素、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃ 和 -(CH₂)₀₋₂₀-COOH 的一个或多个取代基取代。在不同的实施方案中，存在 1、2、3 或 4 个取代基。-(CH₂)₀₋₂₀-COOH 的存在导致产生烷基酸。含有或者组成为 -(CH₂)₀₋₂₀-COOH 的烷基酸的非限制性实例包括 2- 降冰片烷乙酸、叔丁酸、3- 环戊基丙酸，等等。

[1087] 术语“卤”包括氟、氯、溴和碘。

[1088] “杂烷基”指烷基，其中烃基中的一个或多个碳原子被选自下面基团：氨基、酰氨基、-O-、-S- 或羰基的一个或多个取代。在不同实施方案中，存在 1 或 2 个杂原子。

[1089] “被取代的杂烷基”指杂烷基，其中烃基的一个或多个氢原子被选自卤素（即，氟、氯、溴和碘）、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NHCH₃、-NO₂ 和 -C₁₋₂₀ 烷基的一个或多个取代基取代，其中所述 -C₁₋₂₀ 烷基任选可以被在每种情况下独立地选自卤素、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃ 和 -(CH₂)₀₋₂₀-COOH 的一个或多个取代基取代。在不同实施方案中，存在 1、2、3 或 4 个取代基。

[1090] “烯基”指由两个或多个碳组成的烃基，其中存在一个或多个碳-碳双键。烯基烃基可以是直链或含有一个或多个支链或者环状基团。

[1091] “被取代的烯基”指烯基，其中一个或多个氢被选自卤素（即，氟、氯、溴和碘）、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NHCH₃、-NO₂ 和 -C₁₋₂₀ 烷基的一个或多个取代基取代，其中所述 -C₁₋₂₀ 烷基任选可以被在每种情况下独立地选自卤素、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃ 和 -(CH₂)₀₋₂₀-COOH 的一个或多个取代基取代。在不同实施方案中，存在 1、2、3 或 4 个取代基。

[1092] “芳基”指具有至少一个环的任选被取代的芳族基团，所述环具有共轭 π 电子体系，其含有高达三个共轭或稠合的环体系。芳基包括碳环芳基、杂环芳基和联芳基基团。优选地，芳基是 5- 或 6 元环。杂环芳基的优选原子是一个或多个硫、氧和 / 或氮。芳基的非限制性实例包括苯基、1- 萘基、2- 萘基、吡啶、喹啉、2- 咪唑、9- 蒽，等等。芳基取代基选自 -C₁₋₂₀ 烷基、-C₁₋₂₀ 烷氧基、卤素（即，氟、氯、溴和碘）、-OH、-CN、-SH、-NH₂、-NO₂、被卤素取代的 -C₁₋₂₀ 烷基、-CF₃、-OCF₃、和 -(CH₂)₀₋₂₀-COOH。在不同实施方案中，芳基含有 0、1、2、3 或 4 个取代基。

[1093] “烷基芳基”指连接“芳基”的“烷基”。

[1094] 术语“(C₁-C₁₂) 烃部分”包括烷基、烯基和炔基，并且在烯基和炔基的情况下，存在 C₂-C₁₂。

[1095] 为了避免怀疑，除非另外说明，术语被取代的表示被一个或多个确定基团取代。在其中基团选自许多备选基团的情况下，所选基团可以相同或不同。为了避免怀疑，术语独立地表示其中多于一个取代基选自许多可能取代基时，那些取代基可以相同或不同。

[1096] 含有碱性中心的本发明化合物的可药用盐是例如，无毒的酸加成盐，其由与无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸，羧酸或有机磺酸形成。实例包括 HCl、HBr、HI、硫酸盐或硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐或磷酸氢盐、乙酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、蔗糖酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、右旋樟脑磺酸盐、甲磺酸

盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。本发明的化合物还可提供与碱的可药用金属盐,尤其是无毒的碱和碱土金属盐。实例包括钠盐、钾盐、铝盐、钙盐、镁盐、锌盐和二乙醇胺盐 (Berge, S. M., 等人, J. Pharm. Sci., 66 :1-19(1977) ;Gould, P. L., Int' l J. Pharmaceutics, 33 :201-17(1986) ; 和 Bighley, L. D., 等人, Encyclo. Pharma. Tech., Marcel Dekker Inc, New York, 13 :453-97(1996)。

[1097] 本发明化合物的可药用溶剂包括其水合物。本发明范围内还包括本发明的多种盐及其多晶型物。此后,本发明任何方面定义的化合物及其可药用盐、其溶剂合物或多晶型物(除了化学过程中的中间化合物)称为“本发明的化合物”。

实施例

[1098] 体外研究

[1099] 可以根据以下方法检测本发明的化合物作为一种或多种黑皮质素受体的配体的活性。本领域的技术人员将知道,类似于此处描述的那些方法的方法可用于测定本发明的化合物与黑皮质素受体分子的结合活性。

[1100] 放射配体结合测定

[1101] 从稳定表达 hMC-R 受体亚型 1、3、4 或 5 的转基因 CHO-K1 细胞中获得用于体外受体结合测定的细胞膜。在冰预冷的 50mM Tris-HCl, pH7.4 中超声 (**Branson**[®] setting 7, 大约 30 秒) 处理表达目的 hMC-R 受体类型的 CHO-K1 细胞,然后在约 4°C, 39,000g 下离心 10 分钟。在相同的缓冲液中重悬浮沉淀,并在约 4°C, 50,000g 下离心 10 分钟。在约 -80°C 下储存含有细胞膜的经洗涤沉淀。

[1102] 在聚丙烯 96 孔板中进行 [¹²⁵I] (Tyr²)-(Nle⁴-D-Phe⁷) α-MSH ([¹²⁵I]-NDP-α-MSH, Amersham **Biosciences**[®]) 结合的竞争性抑制。如上制备的细胞膜 (1-10 μg 蛋白质/孔) 在含有 0.2% 牛血清白蛋白 (BSA)、5mM MgCl₂、1mM CaCl₂ 和 0.1mg/mL 杆菌肽中与升高浓度的测试化合物以及 0.1-0.3nM [¹²⁵I]-NDP-α-MSH 在大约 37°C 下温育大约 90-120 分钟。使用 Packard **Filtermate**[®] 收集器,通过与 0.1% (w/v) 聚氮丙啶 (PEI) 预先浸渍的 GF/C 玻璃纤维滤器平板 (**Unifilter**[®]; Packard) 过滤从游离的 [¹²⁵I]-NDP-α-MSH 分离结合的 [¹²⁵I]-NDP-α-MSH 配体。在大约 0-4°C 的温度下用 50mM Tris-HCl, pH 7.4 洗涤滤器三次,然后使用 Packard **Topcount**[®] 闪烁计数器测定放射活性。通过计算机辅助的非线性回归分析 (XL 拟合; IDBS) 分析结合数据。使用上文谈论的测定法测试一组优选实施方案,并在表 5、6、7 和 8 中报道了结合常数 (K_i, nM)。

[1103] 表 5- 所选化合物的放射配体结合测定数据

[1104] 表 5A

[1105]

化合物(根据通式 I)	Ki hMC1 -R	Ki hMC3 -R	Ki hMC4 -R	Ki hMC5 -R	Ki hMC1 -R/ MC4 -R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3.87	10.1	2.09	430	1.9
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.01	12.1	1.76	352	2.3
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	8.29	13.3	2.78	816	3.0
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	3.93	172	11.0	538	0.36
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	1.81	20.5	4.57	502	0.4
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	9.67	22.0	4.2	1900	2.3

[1106]

化合物(根据通式 I)	Ki hMC1 -R	Ki hMC3 -R	Ki hMC4 -R	Ki hMC5 -R	Ki hMC1 -R/ MC4 -R
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.79	45.5	1.21	493	0.6
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.68	20.7	1.01	783	0.7

[1107] 表 5B

[1108]

化合物(根据通式 I)	Ki hMC1 -R	Ki hMC3 -R	Ki hMC4 -R	Ki hMC5 -R	Ki hMC1 -R /MC4 -R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	114	63.9	3.07	1657	37.1
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11	26	7.6	1800	1.4
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.05	9.3	1.1	2.9	0.0
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.07	4.1	0.85	8.8	0.1
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.12	10	0.43	0.42	0.3
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.05	1.3	0.47	0.2	0.1
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.0996	9318	0.617	10.9	0.16
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	.0132	16.1	1.23	0.359	0.11
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.207	43.2	2.58	344	0.08
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.420	106	4.75	1260	0.09
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.0951	9.33	0.894	13.4	0.11
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Lys)-NH ₂	0.999	300	11.1	431	0.09
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.106	11.8	1.49	110	0.07
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.0506	9.89	1.04	16.3	0.05
Ac-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.884	223	22.5	609	0.04
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.721	93.5	56.0	747	0.01

[1109]

化合物(根据通式 I)	Ki hMC1 -R	Ki hMC3 -R	Ki hMC4 -R	Ki hMC5 -R	Ki hMC1 -R /MC4 -R
Ac-D-Chg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.227	14.5	2.99	164	0.08
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.277	25.2	3.37	203	0.08
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	0.323	14.1	1.96	24.0	0.16
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	34.1	118	17.0	5560	2.01
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	29.1	22.8	3.84	2550	7.58
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.442	123	10.3	521	0.04
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	5.80	3370	583	1130	0.01
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.0567	31.4	14.7	9.27	0
D-Phe-c(Cys-His-D-Phe-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	1.68	1260	172	1220	0.01
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.128	85.6	36.9	38.0	0
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Cys)-NH ₂	0.352	149	3.01	339	0.12
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-D-Ala-Cys)-NH ₂	3.93	876	48.0	4940	0.08
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	0.995	287	4.80	766	0.21
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.848	184	3.76	956	0.23
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	1.10	228	7.58	859	0.15
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	0.659	98.9	2.55	4.19	0.26
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	4.12	445	50.6	4300	0.08
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	111	1710	47.7	694	2.33
Ac-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	262	2500	96.4	1460	2.72
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	199	5990	96.7	> 10000	2.06
Ac-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-NH ₂	132	4560	40.7	8810	3.24
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Cys)-NH ₂	9.12	1130	22.1	2860	0.41
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Cys)-NH ₂	1.00	227	5.55	496	0.18
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.536	169	3.12	358	0.17
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-OH	32.1	330	17.4	165	1.84

[1110]

化合物(根据通式 I)	Ki hMC1 -R	Ki hMC3 -R	Ki hMC4 -R	Ki hMC5 -R	Ki hMC1 -R /MC4 -R
Ac-Nle-c(Cys-D-Abu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	10.6	41.1	7.69	54.9	1.38
Ac-Nle-c(Cys-D-Val-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	13.0	104	10.1	40	1.29
Ac-Nle-c(Cys-D-Ile-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.28	38.5	9.0	12.5	0.48
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1.60	6.82	4.13	5.57	0.39
Ac-Nle-c(Cys-D-Tle-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	12.0	85.8	11.2	40	1.07
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0.353	2.08	1.41	0.857	0.25
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.537	86.1	5.89	2.56	0.09
Ac-Nle-c(Pen-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.744	178	3.51	2.69	0.21
Ac-Leu-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.216	17.4	0.995	0.486	0.22
Ac-Cha-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.107	9.11	0.884	0.354	0.12
Ac-Ile-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.148	13.9	1.06	0.423	0.14
Ac-Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.254	18.5	2.13	0.714	0.12
Ac-Val-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.256	29.9	1.98	0.864	0.13
Ac-2-Nal-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.560	39.2	2.94	2.73	0.19
Phe-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.186	15.2	4.93	0.537	0.04
Ac-Nle-c(Cys-3-Pal-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	21.1	151	10.4	92.6	2.03
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-OH	30.7	152	15.6	114	1.97
Ac-Nle-c(Cys-His-Phe-Arg-D-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	5.20	150	138	20.3	0.04
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Ala-Lys)-NH ₂	4.89	290	21.3	11.1	0.23
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	25.5	3.82	7.61	102	3.35
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Cys)-NH ₂	32.5	5.85	2.53	94.6	12.85
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Cys)-NH ₂	22.2	12.7	16.6	125	1.34
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.17	1.56	0.277	3.24	4.22
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.648	2.78	0.329	1.4	1.97
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.393	1.86	0.375	1.11	1.05
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0.333	2.91	0.998	0.366	0.33

[1111]

化合物(根据通式 I)	Ki hMC1 -R	Ki hMC3 -R	Ki hMC4 -R	Ki hMC5 -R	Ki hMC1 -R /MC4 -R
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.461	2.45	0.931	1.37	0.50
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.576	3.98	2.82	3.91	0.20

[1112] 表 5C

[1113]

化合物(根据通式 I)	Ki hMC1 -R	Ki hMC3 -R	Ki hMC4 -R	Ki hMC5 -R	Ki hMC1 -R /MC4 -R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.9	1.68	0.256	23.4	69.9

[1114] 表 6- 所选化合物的放射配体结合测定数据

[1115] 表 6A

[1116]

化合物(根据通式 III)	Ki hMC1 -R	Ki hMC3 -R	Ki hMC4 -R	Ki hMC5 -R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	49.9	9.00	0.569	218
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	11.9	38.1	5.70	11.8
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Doc-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	3.46	16.6	6.65	4.88
Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH ₂	0.614	5.09	2.31	3.23
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH ₂	1.56	14.1	5.17	7.12

[1117]

H-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-Doc-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.10	1.58	6.00	0.629
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.0868	0.751	0.0944	0.147
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.66	4.80	0.250	9.62
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.0452	0.298	0.169	0.386
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.0808	0.396	0.0747	0.311
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.41	4.23	0.455	12.9
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.25	0.661	0.292	5.94
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.89	0.546	0.166	6.06
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	87.8	9.08	1.20	359
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	124	17.8	1.11	348
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	163	23.0	0.586	844
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-Doc-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.144	0.352	0.0845	0.415
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.74	0.590	0.170	4.38
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.86	4.97	0.192	38.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	12.8	15.9	0.950	165
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.07	4.05	0.498	31.1

[1118]

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-βAla -Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.792	0.570	0.162	4.18
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Al a-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Gln-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.726	0.474	0.209	5.12
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Al a-Tyr-Gly-Arg-Lys-Gln-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.857	0.580	0.209	4.42
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Al a-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-NH ₂	0.813	0.675	0.269	4.20
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala -Tyr-Aib-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	7.84	10.2	0.783	91.8
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β- Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.93	9.07	0.293	59.0
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β- Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.42	6.56	0.238	41.7
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β- Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	6.66	19.3	0.819	88.8
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β- Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.63	2.09	0.0737	11.6
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β- Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.48	1.21	0.209	9.17
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β- Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.65	2.26	0.261	12.1
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β-Al a-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	7.32	11.0	0.659	78.0
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β-Al a-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.11	7.26	0.302	48.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala -Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	6.77	14.3	0.781	84.0
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Al a-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH ₂ (85)	3.04	3.22	0.230	3.85

[1119]

Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Gln-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.24	2.66	0.208	5.96
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-NH ₂	1.58	1.43	0.275	2.97
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.59	6.28	0.588	22.6
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	6.46	5.22	0.380	15.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.62	5.68	0.505	45.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.12	3.99	0.352	27.5
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.41	0.975	0.549	11.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.18	1.12	0.223	15.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.71	0.732	0.202	5.53
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	5.66	1.40	0.446	6.23
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)2-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.211	0.665	0.635	118
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.351	0.891	0.503	102
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.209	0.699	0.596	137
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.439	1.52	0.476	115
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.821	2.50	0.700	148

[1120]

Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.406	1.11	0.602	131
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.27	4.63	1.51	220

[1121] 表 6B

[1122]

化合物(根据通式 IV)	Ki	Ki	Ki	Ki
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
	-R	-R	-R	-R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal- β -Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	2058	113	10.7	239
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	1818	306	5.87	979
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.75	1.74	0.15	16.8
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.50	1.61	0.301	10.4
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.81	2.08	0.305	19.3
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.69	2.59	0.243	19.2
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.25	0.62	0.303	2.77
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.49	0.604	0.865	3.13
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.28	1.95	0.575	15.5
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.24	1.57	0.437	16.4
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.14	1.12	0.624	11.9

[1123]

化合物(根据通式 IV)	Ki hMC1 -R	Ki hMC3 -R	Ki hMC4 -R	Ki hMC5 -R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.50	1.59	0.573	15.7
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.00	1.70	0.442	15.5
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp- β -Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.29	2.15	0.425	15.5
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.410	0.837	0.246	56.3
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.572	1.07	0.210	63.6
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.475	0.800	0.196	53.8
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.779	1.21	0.293	56.0
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.212	1.23	0.484	58.5
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)- β -Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.778	1.22	0.468	47.0

[1124] 表 7- 通式 (V) 实例的结合常数

[1125] 表 7A

[1126]

通式(V)化合物	Ki hMC1	Ki hMC3	Ki hMC4	Ki hMC5
c[乙内酰脲(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	230	7590	126	7020
c[乙内酰脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	72.6	1920	45.2	>10000
c[乙内酰脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH ₂	60.4	2840	52.4	>10000
c[乙内酰脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dab]-NH ₂	28	90.5	12.7	877
c[乙内酰脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH ₂	16.4	863	4.97	>10000

[1127]

通式(V)化合物	Ki	Ki	Ki	Ki
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
c[乙内酰胺(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH ₂	37.7	576	7.81	6400
c[乙内酰胺(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH ₂	66.6	1820	19.9	>10000
c[乙内酰胺(C(O)-(Asp-His))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	200	68.8	6.63	142
c[乙内酰胺(C(O)-(Asp-Aic))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	9028	2628	35.8	1156
c[乙内酰胺(C(O)-(Asp-A5c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	9938	2390	44.6	1103
c[乙内酰胺(C(O)-(Asp-A6c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	2170	1479	16.5	451
c[乙内酰胺(C(O)-(Asp-Apc))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	1276	2756	266	1096
c[乙内酰胺(C(O)-(Asp-A3c))-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	7567	1922	420	2879

[1128] 表 7B- 通式 (VI) 实例的结合常数

[1129]

通式(VI) 化合物	Ki	Ki	Ki	Ki
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
乙内酰胺(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	14.3	198	5.76	67.8
乙内酰胺(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11.9	311	5.41	73.9
乙内酰胺(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	31.6	224	19.6	2500
乙内酰胺(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	16.0	63.9	8.64	1820
乙内酰胺(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	33.7	132	40.2	3210
乙内酰胺(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	48.3	534	74.1	3290
乙内酰胺(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	40.8	870	137	3560
乙内酰胺(C(O)-(Aib-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.7	73.6	8.40	2120
乙内酰胺(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	7.92	46.4	6.70	21.3
乙内酰胺(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	20.9	69.7	8.32	50.0
乙内酰胺(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	12.9	38.5	3.53	27.1
乙内酰胺(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	127	811	10.4	381
乙内酰胺(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	13.9	38.4	5.73	18.9
乙内酰胺(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11.7	73.1	4.28	34.7
乙内酰胺(C(O)-(Aib-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	36.8	290	13.7	133
乙内酰胺(C(O)-(Val-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	15.3	160	8.66	33.4
乙内酰胺(C(O)-(Ile-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11.6	194	11.5	28.9

[1130]

通式(VI) 化合物	Ki	Ki	Ki	Ki
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
乙内酰胺(C(O)-(Leu-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	19.3	331	26.7	44.6
乙内酰胺(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	9.49	124	2.95	2260
乙内酰胺(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.30	78.0	1.77	4540
乙内酰胺(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	8.59	94.1	2.44	7760
乙内酰胺(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	5.68	55.5	2.44	4220
乙内酰胺(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	2.65	41.3	4.17	650
乙内酰胺(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3.52	48.7	5.78	872
乙内酰胺(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂ (SEQ ID NO288)	3.51	29.2	6.04	914
乙内酰胺(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1.14	01.7	4.53	783
乙内酰胺(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11.9	7.43	0.195	14.6

[1131] 表 7C- 通式 (VII) 实例的结合常数

[1132]

通式(VII) 化合物	Ki	Ki	Ki	Ki
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
c[乙内酰胺(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	47.6	1100	47.1	>10000
c[乙内酰胺(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	21.2	730	34.5	>10000
c[乙内酰胺(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	47.4	1550	27.9	>10000
c[乙内酰胺(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	53.4	1760	41.6	>10000
c[乙内酰胺(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	38.5	1760	53.2	9270
c[乙内酰胺(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	15.6	305	8.92	3070

[1133] 表 8- 所选化合物的放射配体结合测定数据

[1134]

化合物	Ki	Ki	Ki	Ki
	hMC1-R	hMC3-R	hMC4-R	hMC5-R
Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	8.53	21.2	3.72	714
Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6.09	34.9	2.02	864
Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6.27	36.4	1.53	888

[1135]

化合物	Ki	Ki	Ki	Ki
	hMC1-R	hMC3-R	hMC4-R	hMC5-R
Ac-Phe-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	1.48	14.8	2.34	491
Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.7	42	2.25	1470
Ac-Pff-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0.323	1.33	1.95	786

[1136] 黑皮质素功能活性和选择性

[1137] 本发明的化合物相对于其他黑皮质素受体将优先（即选择性地）与 MC-4 相互作用。当向人或其他动物施用化合物以将与其施用相关的副作用降到最小时，选择性尤其重要。此处将化合物的 MC-4 选择性定义为化合物对 MC-1 受体的 EC₅₀ (EC₅₀-MC-1) 相对于化合物对 MC-3 受体的 EC₅₀ 的比值 (EC₅₀-MC-3)/MC-4 (EC₅₀-MC-4)，如上所述测定 EC₅₀ 值。公式如下：

[1138] MC-3 选择性 = [EC₅₀-MC-1]/[EC₅₀-MC-3]

[1139] MC-4 选择性 = [EC₅₀-MC-1]/[EC₅₀-MC-4]

[1140] 当上文提及的比值“MC-3 选择性”是至少约 10，优选至少约 100，更优选至少约 500 时，此处将化合物定义为“对 MC-3 受体具有选择性”。

[1141] 当上文提及的比值“MC-4 选择性”是至少约 10，优选至少约 100，更优选至少约 500 时，此处将化合物定义为“对 MC-4 受体具有选择性”。

[1142] 本领域的技术人员将知道，与此处描述的那些方法类似的方法可用于测定本发明化合物与黑皮质素受体分子的结合活性。

[1143] 环 AMP 生物测定

[1144] 通过电化学发光 (ECL) 测定 (Meso Scale **Discovery**[®], Gaithersburg, MD; 下文称为 MSD) 来测定细胞内环 AMP (cAMP) 的水平。在 RMP1 **1640**[®] 测定缓冲液 (RMP1 1640 缓冲液含有 0.5mM 异丁基甲基黄嘌呤 (IBMX) 和 0.2% 蛋白质混合物 (MSD 封闭剂 A)) 中将稳定表达 hMC 受体亚型的 CHO-K1 细胞悬浮。在含有集成碳电极并包被了抗 cAMP 抗体的 384-孔 **Multi-Array**[®] 平板 (MSD) 中以大约 7,000 细胞/孔的密度分散稳定表达 hMC 受体亚型 1、3、4 或 5 的转基因 CHO-K1 细胞。加入升高浓度的测试化合物并将细胞在大约 37°C 下温育大约 40 分钟。该温育后，加入含有 0.2% 蛋白质混合物和 2.5nM TAG[™] 标记的 cAMP (MSD) 的裂解缓冲液 (含有 MgCl₂ 和 Triton **X-100**[®] 的 HEPES- 缓冲盐溶液, ph 7.3)，并将细胞在室温下温育大约 90 分钟。第二次温育期结束时，加入读数缓冲液 (含有 ECL 共反应剂和 Triton X-100 的 Tris 缓冲液, ph 7.8)，并通过 ECL 检测，利用 Sector Imager 6000 **reader**[®] (MSD) 立即测定细胞裂解物中 cAMP 的水平。使用计算机辅助的非线性回归分析 (XL fit; IDBS) 分析数据，并报道为 EC₅₀ 值或 Kb 值。

[1145] EC₅₀ 表示获得 50% 最大反应响应，例如使用上述测定法测定的 cAMP 最大水平的 50% 所需要的激动剂化合物的浓度。Kb 值反映了拮抗剂的潜力，并通过 Schild 分析测定。简言之，在存在升高浓度的拮抗剂下进行激动剂的浓度-响应曲线。Kb 值是拮抗剂的浓度，其在激动剂的浓度-响应曲线中将产生 2 倍偏移。它通过外推 Schild 曲线上的线到 y 轴

上的 0 来计算。

[1146] 使用上文讨论的测定法测试一组化合物,并在表 9、10、11 和 12 中报道了结果。

[1147] 表 9- 所选化合物的 cAMP 生物测定数据

[1148] 表 9A

[1149]

化合物(根据通式 I)	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5	hMC1-R
	-R	-R	-R	-R	/MC4-R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	5.79	5.25	0.313	1630	18.0
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6.17	5.6	0.397	1020	16.0
Ac-D-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	26.5	10.5	0.493	2440	54.0
Ac-D-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	8.43	32.4	0.959	2140	9.0
Ac-Arg-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	4.23	8.09	0.719	23.2	6.0
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	48.3	13.3	0.79	10000	61.0
Ac-D-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.48	5.76	0.078	297	19.0

[1150]

化合物(根据通式 I)	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5	hMC1-R
	-R	-R	-R	-R	/MC4-R
Ac-Arg-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	1.39	2.89	0.055	467	25.0

[1151] ND = 未测定

[1152] 表 9B

[1153]

化合物(根据通式 I)	EC ₅₀ hMC1 -R	EC ₅₀ hMC3 -R	EC ₅₀ hMC4 -R	EC ₅₀ hMC5 -R	EC ₅₀ hMC1 -R /MC4 -R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	2.4	0.33	0.078	420	31
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-Arg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.35	1.1	0.11	0.37	3
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.31	0.27	0.018	3.1	17
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Pen)-NH ₂	0.28	0.24	0.028	3.9	10
Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.37	0.1	0.021	1.7	18
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.834	0.145	0.128	2.79	6.52
Ac-Nle-c(Cys-His-D-Phe-Arg-Trp-Apn-Cys)-NH ₂	0.76	0.199	0.0492	1.73	15.45
Ac-Cha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	3.26	0.189	0.0949	30.2	34.35
Ac-Nle-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1.37	0.628	0.131	3.48	10.46
Ac-hCha-c(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	2.27	3.32	7.24	415	0.31
Ac-Nle-c(Pen-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	ND	1.89	0.531	ND	ND
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	14.3	2.03	0.183	2240	78.14
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Trp-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.345	2.71	5376	2.38	0.06
D-Phe-c(Cys-His-D-(Et)Tyr-hArg-Bip-β-Ala-D-Cys)-Thr-NH ₂	0.685	81.8	86.9	31.8	0.01
Ac-Nle-c(Asp-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Bal-Lys)-NH ₂	0.931	3.22	1.65	>10000	0.56
Ac-Nle-c(Cys-D-Leu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	3.24	0.465	0.0915	78.5	35.41
Ac-Nle-c(Cys-D-Cha-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	0.819	0.541	0.453	45.3	1.81

[1154] ND = 未测定

[1155] 表 9C

[1156]

化合物(根据通式 I)	EC50	Kb	Kb	EC50
	hMC1-R	hMC3-R	MC4-R	hMC5-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.6	12.4	38.8	11.8
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Lys)-NH ₂	0.619	2.98	0.109	0.189
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-β-Ala-Lys)-NH ₂	0.913	0.536	0.346	0.489
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Cys)-NH ₂	0.231	18.4	0.782	0.153
Ac-Nle-c(Cys-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ahx-Cys)-NH ₂	0.581	10.8	0.967	0.126
Ac-hPhe-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	0.413	9.32	0.824	0.307
Ac-Cha-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gaba-Lys)-NH ₂	1.27	3.02	0.442	0.736
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Cys)-NH ₂	383	61.5	53.6	2842

[1157] 表 9D

[1158]

化合物(根据通式 I)	EC50	Kb	Kb	EC50
	hMC1-R	hMC3-R	MC4-R	hMC5-R
Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	193	5.72	1.58	1111

[1159] 表 10A

[1160]

化合物(根据通式 III)	EC ₅₀	Kb	Kb	EC ₅₀
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
	-R	-R	-R	-R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	66.1	33.4	0.687	6.84
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	ND	4500	105	ND
Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Doc-Nle-c (Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-NH ₂	ND	395	16.8	ND
Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys- Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	ND	207	18.5	ND
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys- Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	ND	220	4.07	ND

[1161]

化合物(根据通式 III)	EC ₅₀	Kb	Kb	EC ₅₀
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
	-R	-R	-R	-R
H-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-Doc-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	ND	261	3.11	ND
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	ND	14.1	22.8	ND
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	ND	233	26.0	ND
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-β-Ala-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	1.39	16.2	7.94	0.839
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.65	19.4	3.73	1.61
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Gly-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	ND	17.7	1.49	ND
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	6.3	70.0	1.66	38.2
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	12.1	30.3	1.81	70.0
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	33.6	140	12.2	66.9
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	269	105	5.92	104
Ac-c Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	690	70.7	4.56	177
Ac-Nle-c(Asp-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Lys)-Doc-Doc-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	3.23	8.97	4.61	2.86
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	52.0	170	6.14	328
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	146	104	32.0	1400
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	114	44.6	28.4	879

[1162]

化合物(根据通式 III)	EC ₅₀	Kb	Kb	EC ₅₀
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
	-R	-R	-R	-R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Aib-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	67.1	439	46.5	582
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	144	116	8.93	819
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	36.0	46.5	11.4	56.1
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	93.0	71	15.9	> 10000
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	39.7	30.9	6.66	501
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	35.2	22.9	12.6	199
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	29.1	13.6	13.4	204
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	86.1	41.7	19.4	2360
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Arg-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	38.3	20.2	21.2	> 10000
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	68.6	153	33.2	> 10000
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	70.4	286	18.6	> 10000
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	33.1	65.1	15.3	1720
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	88.2	10.6	17.4	514
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	58.7	39.3	10.3	460

[1163]

化合物(根据通式 III)	EC ₅₀	Kb	Kb	EC ₅₀
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
	-R	-R	-R	-R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	45.4	12.7	12.7	162
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	309	22.8	17.1	570
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	7.86	10.5	0.843	4900
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	29.7	25.6	7.37	82.9
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	15.2	14.6	4.52	36.8
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Gln-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	6.7	9.38	11.7	46.2
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Gln-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	7.9	41.7	10.9	62.4
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-NH ₂	16.9	36.0	7.12	58.9
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH ₂	16.4	20.8	7.31	44.2
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Gln-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	12.0	13.7	9.38	54.2
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-NH ₂	7.5	12.2	7.61	51.7
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	43.3	215	5.87	1286
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	37.9	112	41.1	1798

[1164] ND = 未测定

[1165] 表 10B

[1166]

化合物(根据通式 III)	EC50 hMC1 -R	EC50 hMC3 -R	EC50 hMC4 -R	EC50 hMC5 -R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-(Doc)2-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	4.70	4.56	0.634	147
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Lys-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-Arg-NH ₂	5.90	7.73	1.02	2890
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	0.481	7.32	0.964	2010
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Arg-Arg-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	7.15	9.37	1.25	1570

[1167] 表 10C

[1168]

化合物(根据通式 IV)	EC ₅₀ hMC1 -R	Kb hMC3 -R	Kb hMC4 -R	EC ₅₀ hMC5 -R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-β-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	ND	ND	ND	ND
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Aib-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-NH ₂	770	221	4.52	869
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	29	22.6	16.7	173
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	102	26.3	14.6	261
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	26.6	101	9.34	351
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-1-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	45.5	181	6.35	149
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	23.7	9.22	5.87	39.7

[1169]

化合物(根据通式 IV)	EC ₅₀	Kb	Kb	EC ₅₀
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
	-R	-R	-R	-R
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-2-Nal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	34.7	15.0	8.68	28.2
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	19.1	106	4.59	100
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	19.8	37.8	8.43	158
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	11.2	52.1	9.45	95.7
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	33.8	93.6	4.42	89.5
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	232	68.8	10.0	250
Ac-c(Cys-Glu-His-D-2-Nal-Arg-Bal-Ala-Cys)-Pro-Pro-Lys-Asp-β-Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	32.2	98.3	5.23	194

[1170] ND = 未测定

[1171] 表 10D

[1172]

化合物(根据通式 IV)	EC50	EC50	EC50	EC50
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
	-R	-R	-R	-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	5.66	4.70	0.422	1551
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Tyr-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	7.57	4.18	0.600	1792
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.36	2.74	0.260	500
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Gly-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-Arg-NH ₂	2.81	3.29	0.298	566

[1173]

化合物(根据通式 IV)	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
	-R	-R	-R	-R
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Arg-Arg-Lys-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH ₂	1.86	1.39	0.367	165
Ac-Nle-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-β-Ala-Arg-Lys-Arg-Arg-Arg-Gln-Arg-Arg-NH ₂	2.06	1.61	0.394	199

[1174] 通式 (I) 实例的细胞内环 AMP (cAMP) 水平

[1175] 表 11A

[1176]

通式(V)化合物	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
c[乙内酰脲(C(O)-(Cys-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	-	218	5.42	-
c[乙内酰脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH ₂	-	22.3	3.62	-
c[乙内酰脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH ₂	-	39.2	4.94	-
c[乙内酰脲(C(O)-(Glu-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH ₂	56.7	18.2	0.182	>10000
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Orn]-NH ₂	56.6	88.6	4.50	9300
c[乙内酰脲(C(O)-(Asp-D-Ala))-His-D-Phe-Arg-Trp-Dap]-NH ₂	-	49.3	2.12	-

[1177] 表 11B

[1178]

通式(VI) 化合物	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀
	hMC	hMC	hMC	hMC
	1	3	4	5
乙内酰脲(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	54.3	12.2	0.177	>10000
乙内酰脲(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	124	8.05	0.214	>10000
乙内酰脲(C(O)-(A6c-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	-	4.89	1.80	-
乙内酰脲(C(O)-(D-Ala-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	-	2.56	1.47	-
乙内酰脲(C(O)-(Val-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	-	4.61	0.977	-
乙内酰脲(C(O)-(Leu-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	-	9.68	1.83	-

[1179]

通式(VI) 化合物	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀
	hMC	hMC	hMC	hMC
	1	3	4	5
乙内酰脲(C(O)-(Cha-Nle))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	-	9.97	13.9	-
乙内酰脲(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	14.2	2.46	0.336	201
乙内酰脲(C(O)-(Nle-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	17.0	21.5	0.584	352
乙内酰脲(C(O)-(Gly-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Pen)-NH ₂	40.2	8.90	0.495	8300
乙内酰脲(C(O)-(Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	17.6	2.23	0.241	516
乙内酰脲(C(O)-(D-Ala-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	4.70	2.22	0.309	355
乙内酰脲(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	18.0	17.1	0.160	2710
乙内酰脲(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	12.9	10.3	0.125	7440
乙内酰脲(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	8.83	7.86	0.0979	4010
乙内酰脲(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	9.97	3.63	0.0687	335
乙内酰脲(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	8.81	18.2	0.503	3560
乙内酰脲(C(O)-(D-Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	11.5	23.2	0.513	3950
乙内酰脲(C(O)-(Gly-D-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	7.53	11.6	0.435	9840
乙内酰脲(C(O)-(Gly-Arg))-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	8.85	5.17	0.599	3610
乙内酰脲(C(O)-(Arg-Gly))-c(Cys-D-Ala-His-D-2-Nal-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	96.6	13.1	21.2	103

[1180] 表 11C

[1181]

通式(VII) 化合物	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀
	hMC1	hMC3	hMC4	hMC5
c[乙内酰脲(C(O)-(Aib-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	-	6.28	0.407	-
c[乙内酰脲(C(O)-(Val-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	-	3.77	0.214	-
c[乙内酰脲(C(O)-(Leu-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	-	4.72	0.428	-
c[乙内酰脲(C(O)-(Ile-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	-	8.51	1.85	-
c[乙内酰脲(C(O)-(A6c-Cys))-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	-	5.66	1.72	-
c[乙内酰脲(C(O)-(Gly-Cys))-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys]-NH ₂	14.5	21.8	0.576	1780

[1182] 表 12- 所选化合物的 cAMP 生物测定数据

[1183]

化合物	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀
	hMC1-R	hMC3-R	hMC4-R	hMC5-R
Ac-Tyr-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	6.42	2.39	0.194	1540
Ac-2-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	9.66	6.11	0.275	1730
Ac-1-Nal-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	8.67	4.21	0.363	1320
Ac-Trp-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂	5.78	3.95	0.219	2580

[1184] 体内研究

[1185] 可以根据以下方法检测本发明的化合物对血脂异常、胰岛素抗性和 / 或体重的影响。本领域技术人员将知道与此处所述的那些类似的方法可用于测定本发明的化合物对胰岛素抗性和 / 或体重的影响。

[1186] 在体内研究中检测的激活黑皮质素受体的配体化合物如下 (表 13) :

[1187] 表 13

[1188]

配体代码	结构
化合物 A	Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH ₂

[1189] 以在含 5% DMA, 2% tween-80 和 2% 热灭活正常大鼠血清的 0.9% NaCl 中适当浓度溶解的 50 或 500nmole/kg/ 天的剂量使用化合物 A。将皮下 (sc) 输注泵 (Alzet 2002) 植入大鼠内, 并用于施用化合物 A 或载体。在实验开始时制备剂量形式, 并用于在无菌条件下填充泵。在无菌盐水中 37°C 下启动泵过夜, 并在实验开始的那天进行植入。

[1190] 肥胖 Zucker 大鼠用于研究化合物 A 对血脂异常、食物消耗和体重的影响。因为在瘦蛋白基因中发生了自发突变, Zucker 大鼠是肥胖的。除了肥胖症的可见表型外, 这些 *lep⁻/lep⁻* 动物也显示高胰岛素血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症和升高的血压。

[1191] 将三组八只肥胖雄性 Zucker 大鼠 (350-400g) 放在单独的笼子中, 并在 12 : 12 小时光 : 暗条件下维持, 无限制地获得食物 (Harlan Teklad Sterilized Rodent Diet LM-485) 和水。在实验的第 1 天前, 在无菌盐水中 37°C 下启动泵过夜, 并以在含 5% DMA, 2% tween-80 和 2% 加热灭活正常大鼠血清的 0.9% NaCl 中的适当浓度溶解化合物 A。

[1192] 第一天的早晨, 使用氯水合物 (chlorohydrate) 麻醉剂麻醉大鼠并利用皮下输注泵 (Alzet® 2002) 恰好植入皮下。以 50 或 500nmole/kg/ 天的化合物 A 或载体 (含 5% DMA, 2% tween-80 和 2% 加热灭活正常大鼠血清的 0.9% NaCl) 填充泵。每天在 0800 小时测定个体体重和食物以及水消耗, 测定 7 天。

[1193] 在第 7 天, 在氯水合物麻醉剂下在颈静脉中植入右心房套管。动物过夜禁食, 并进行静脉内 (iv) 葡萄糖耐受测试。在时间 0 上注射葡萄糖 (1g/kg), 并在注射后 0、2.5、5、10、20 和 40 分钟通过插管获取血样品。收集血浆并测定葡萄糖 (Glucose (Trinder) Assay ;

Diagnostic Chemicals Limited, Charlottetown, P. E. I., Canada ;Cat#220-32) 和胰岛素 (Mercodia Rat Insulin ELISA ;Mercodia, Uppsala, Sweden ;ALPCO 10-1124-10) 含量。葡萄糖耐受测试得到结论后,收集额外的血浆样品并测定甘油三酯 (Triglyceride L-Type TG H kit ;Wako Diagnostics, Richmond, VA)、胆固醇 (Cholesterol E assay kit ;Wako Diagnostics, Richmond, VA) 和游离脂肪酸 (Fatty Acid HR series NEFA-HR2 kit ;Wako Diagnostics, Richmond, VA)。

[1194] 到第 7 天时,以 50nmole/kg/ 天低剂量和 500nmole/kg/ 天高剂量的化合物 A 进行处理诱导体重增长分别为 35g 和 60g 的剂量相关性降低 (图 1)。在第 7 天治疗结束时也观察到了食物摄取的类似的剂量相关性降低 ;低剂量组减少了其食物摄取 60g,而高剂量组减少了 100g (图 2)。

[1195] 利用 500nmole/kg/ 天的化合物 A 进行处理降低了基础禁食血浆葡萄糖。葡萄糖攻击后低剂量和高剂量的化合物 A 降低了血浆葡萄糖水平 (图 3)。如图 4 所示,7 天输注化合物 A 降低了清除葡萄糖耐受测试的葡萄糖攻击所需要的胰岛素的量。

[1196] 图 5、6 和 7 显示了利用化合物 A 处理引起的甘油三酯、胆固醇和游离脂肪酸的剂量相关性降低。

[1197] 组织学研究

[1198] 可通过组织检查监测 AFLD 和 NAFLD 经历脂肪积累 (在小囊泡和大囊泡中)、细胞死亡、小叶炎症、气球样变性、肝硬化、肿瘤和癌形成、炎症和纤维变性多个阶段的进展。

[1199] 可在总的组织水平上观察 AFLD 和 NAFLD 发生和进展。在施用化合物 A 或载体对照之前和之后的多个阶段上观察原位或从对照或测试动物切下的肝的形态、重量、颜色、气味和其他可见观察的特征。

[1200] 也可在精细组织水平上观察 AFLD 和 NAFLD 发生和进展。在施用化合物 A 之前和之后的多个阶段上从测试和对照动物中提取肝组织。快速冰冻组织或保存用于固定、切片和染色过程等。

[1201] 技术人员将知道并理解,可获得多种方法研究组织样品 (参阅例如 Matteoni CA et al. Gastroenterology 116 :1413, 1999), 并且可使用多种观察辅助手段,例如但不限于油红染色、免疫组织化学染色用于观察巨噬细胞、成纤维细胞、collage 等、NAFLD 活性得分、ALFD 活性得分、谷氨酰胺合成的观察、嗜酸性粒细胞的检测、HE 或内源 ALP 的检测、浸润细胞的出现、BrdU 的掺入以测定细胞增殖、苏木精伊红染色、Masson 三色染色和肿瘤坏死因子,如 TNF- α , 白细胞介素如 IL-6 或 IL-10 和干扰素如 IFN- γ 等的基因表达分析。

[1202] 施用和用途

[1203] 本发明的肽可以以可药用盐的形式提供。此类盐的实例包括,但不限于,用有机酸 (例如,乙酸、乳酸、马来酸、柠檬酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、苯甲酸、甲磺酸、甲苯磺酸或双羟萘酸)、无机酸 (例如,盐酸、硫酸或磷酸) 和聚合酸 (如鞣酸、羧甲基纤维素、聚乳酸、聚乙醇酸或聚乳酸-乙醇酸共聚物) 形成的盐。制备本发明肽的盐的典型方法是本领域公知的并且可以通过盐交换的标准方法完成。因此,通过将本发明的肽溶解在少量 0.25N 乙酸水溶液中,可以将本发明肽的 TFA 盐 (通过使用制备 HPLC 用含有 TFA 的缓冲液洗脱纯化所述肽得到的 TFA 盐) 转化成另一种盐,如乙酸盐。将所得的溶液应用于半制备 HPLC 柱 (**Zorbax**[®], 300SB, C-8)。将柱子用:(1)0.1N 乙酸铵水溶液洗脱 0.5 小时;(2)0.25N 乙

酸水溶液洗脱 0.5 小时 ;和 (3) 线性梯度 (30 分钟内 20% 到 100% 溶液 B) 以 4ml/ 分钟的流速洗脱 (溶液 A 是 0.25N 乙酸水溶液 ;溶液 B 是乙腈 / 水 (80 : 20) 中的 0.25N 乙酸)。收集含有所述肽的级分并冻干。

[1204] 如本领域技术人员公知的,具有黑皮质素受体 (MC-R) 激动剂或拮抗剂活性的肽的已知的和潜在用途是不同的和多样的,从而为了引起激动剂效果的目的,施用本发明的化合物可以具有与黑皮质素自身相同的效果和用途。

[1205] 因此,本发明在其范围内包括药物组合物,其包含作为活性成分的至少一种式 (I) 的化合物与可药用载体。

[1206] 本发明组合物中的活性成分的剂量可以改变 ;然而,活性成分的量必须使得得到合适的剂型。所选的剂量依赖于所希望的治疗效果、施用途径、和治疗持续时间。通常,本发明活性的有效剂量为 1×10^{-7} 到 200mg/kg/ 天,优选 1×10^{-4} 到 100mg/kg/ 天,其可以作为单次剂量或者分成多次剂量施用。

[1207] 本发明的化合物可以通过经口、肠胃外 (例如,肌内、腹膜内、静脉内或皮下注射或植入)、经鼻、阴道、直肠、舌下或者局部施用途径施用并且可以与可药用载体配制以提供适于每种施用途径的剂型。

[1208] 用于经口施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和粒剂。在此类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的可药用载体如蔗糖、乳糖或者淀粉混合。如此类剂型可以还包括 (如常规实践) 除了此类惰性稀释剂之外的额外物质,如润滑剂,如硬脂酸镁。对于胶囊剂、片剂和丸剂的情况,剂型还可以包含缓冲剂。可以额外用肠包衣制备片剂和丸剂。

[1209] 用于经口施用的液体剂型包括可药用乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、酏剂,其含有本领域常用的惰性稀释剂,如水。除了此类惰性稀释剂外,组合物可以还包括辅剂,如增湿剂、乳化和混悬剂,和增甜剂、调味剂和芳香剂。

[1210] 用于肠胃外施用的根据本发明的制剂包括无菌水性或非水性溶液剂、混悬剂或乳剂。非水性溶剂或载体的实例是丙二醇、聚乙二醇、植物油,如橄榄油和玉米油、明胶和可注射的有机酯,如油酸乙酯。此类剂型还可以含有辅剂,如防腐剂、增湿剂、乳化剂和分散剂。通过例如经阻止细菌的过滤器过滤、通过向组合物中掺入消毒剂,通过辐射组合物,或者通过加热组合物,可以对制剂消毒。也可以以无菌固体组合物的形式生产制剂,所述组合物可以临用前溶解在无菌水或者一些其他无菌可注射介质中。

[1211] 用于直肠或阴道施用的组合物优选是栓剂,其除了活性物质外还可以含有赋形剂,如可可脂或栓剂蜡。

[1212] 也可以用本领域公知的标准赋形剂制备用于经鼻或舌下施用的组合物。

[1213] 此外,可以以如下面专利和专利申请中描述的那些持续释放组合物施用本发明的化合物。美国专利号 5,672,659 教导了包含生物活性剂和聚酯的持续释放组合物。美国专利号 5,595,760 教导了可胶化形式的包含生物活性剂的持续释放组合物。美国专利号 5,821,221 教导了包含生物活性剂和壳聚糖的聚合的持续释放组合物。美国专利号 5,916,883 教导了包含生物活性剂和环糊精的持续释放组合物。将前面专利和申请的教导引入本文作为参考。

[0001]

序列表

- <110> 益普生制药股份有限公司
 H·A·哈勒姆
 迈克尔·德威特·卡勒
- <120> 黑皮质素治疗血脂异常的用途
- <130> 210P/PCT
- <150> 61/273488
 <151> 2009-08-05
- <160> 42
- <170> PatentIn 版本 3.5
- <210> 1
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 合成的肽部分
- <400> 1
- Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 1 5
- <210> 2
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
- <220>
 <223> 合成的肽部分
- <400> 2
- Tyr Ala Arg Lys Ala Arg Arg Gln Ala Arg Arg
 1 5 10

[0002]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 9

Arg Lys Lys Arg Gln Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 10

Arg Lys Lys Arg Arg Arg Gln Arg Arg
1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 11

Arg Lys Lys Arg Arg Arg Arg Gln Arg
1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

[0005]

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 12

Arg Lys Lys Arg Arg Arg Arg Arg Gln
1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 13

Arg Lys Lys Gln Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 14

Arg Gln Lys Lys Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0006]

<223> 合成的肽部分

<400> 15

Arg Gln Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 16

Arg Gln Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 17

Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

[0007]

<400> 18

Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 19

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 20

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 21

[0008]

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 22
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的肽部分

<400> 22

Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 23
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的肽部分

<400> 23

Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的肽部分

<400> 24

Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5

[0009]

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的肽部分

<400> 28

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的肽部分

<400> 29

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gln Arg Arg
1 5 10

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的肽部分

<400> 30

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 31
<211> 10

[0011]

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 34

Gln Arg Lys Lys Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 35

Gln Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 36

Gln Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0013]

<223> 合成的肽部分

<400> 37

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa = 8-氨基-3,6-二氧杂辛酸 (Doc)

<400> 38

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 39

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa - β -丙氨酸(B-Ala)

<220>

<221> MISC_FEATURE

[0014]

<222> (2).. (2)

<223> Xaa = β -丙氨酸(B-Ala)

<400> 39

Xaa Xaa Tyr Gly

1

<210> 40

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (1)

<223> Xaa = 8-氨基-3,6-二氧杂辛酸 (Doc)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2).. (2)

<223> Xaa = 8-氨基-3,6-二氧杂辛酸 (Doc)

<400> 40

Xaa Xaa Tyr Gly

1

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 41

[0015]

Arg Lys Arg Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽部分

<400> 42

Arg Arg Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5

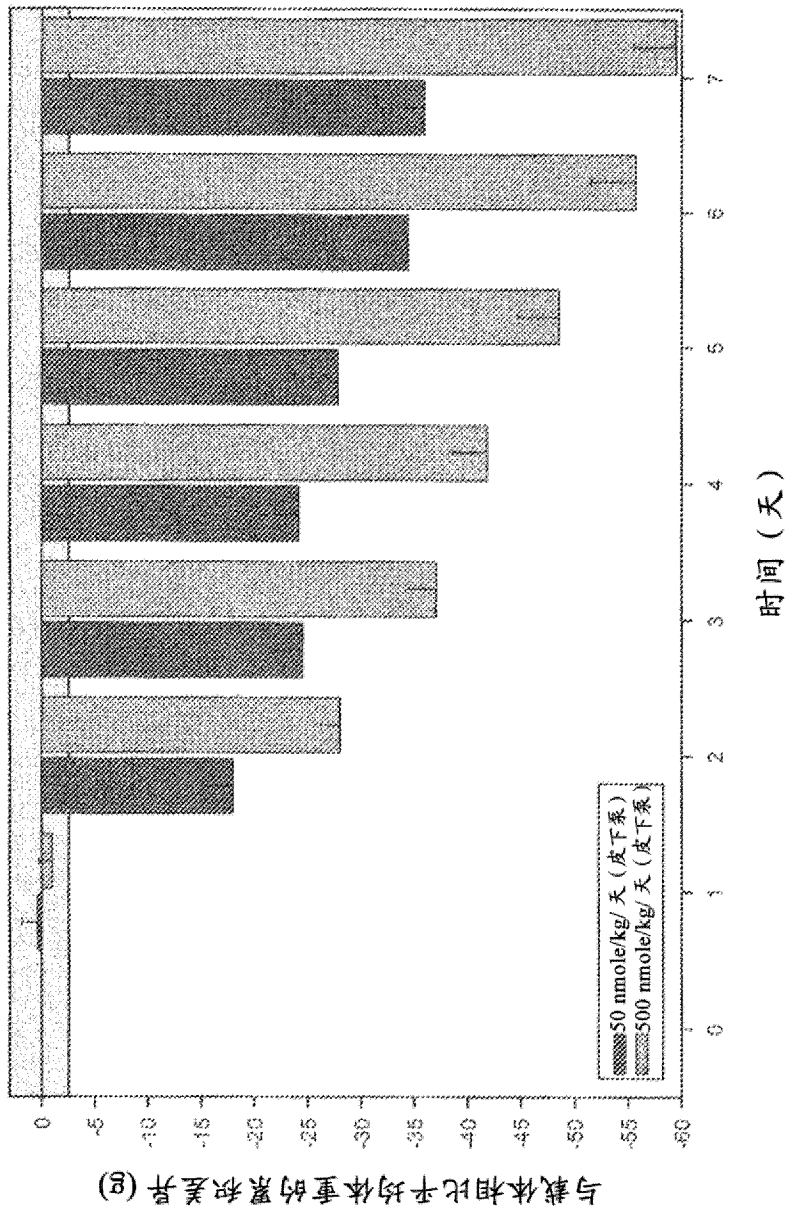


图 1

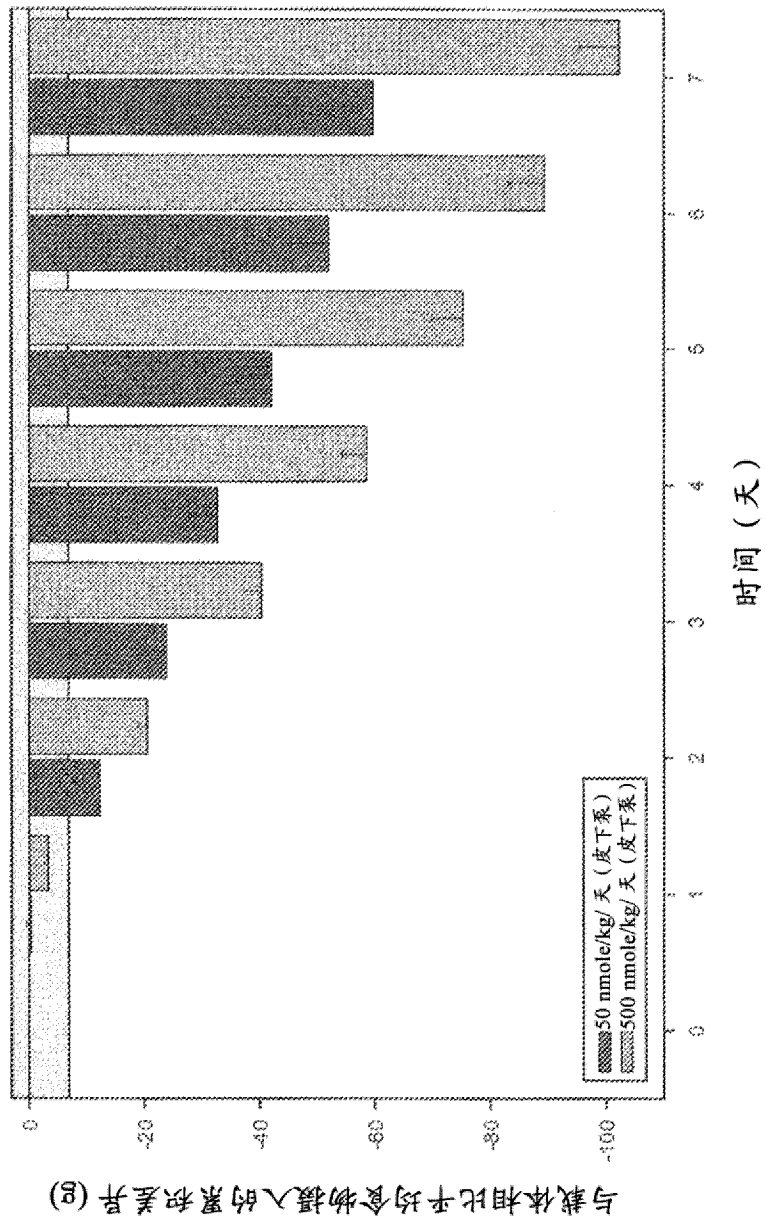


图 2

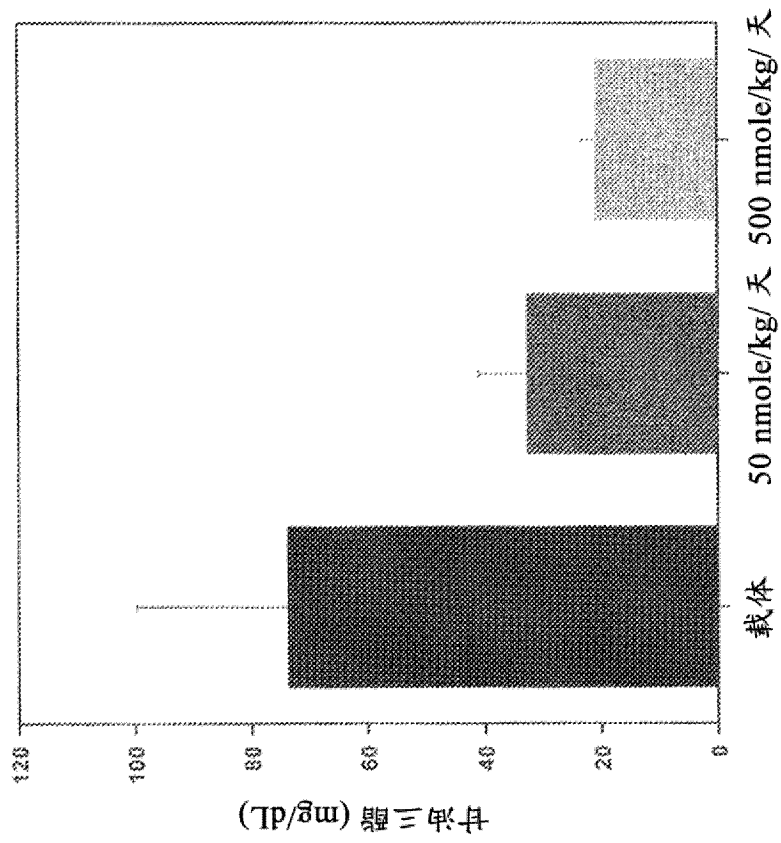


图 3

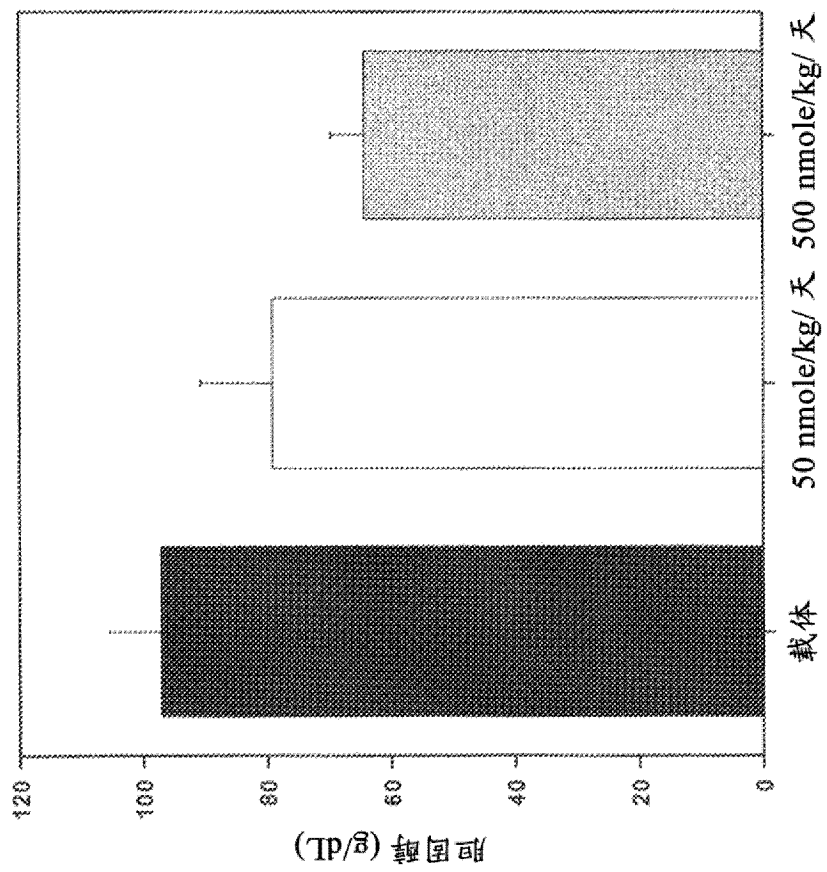


图 4

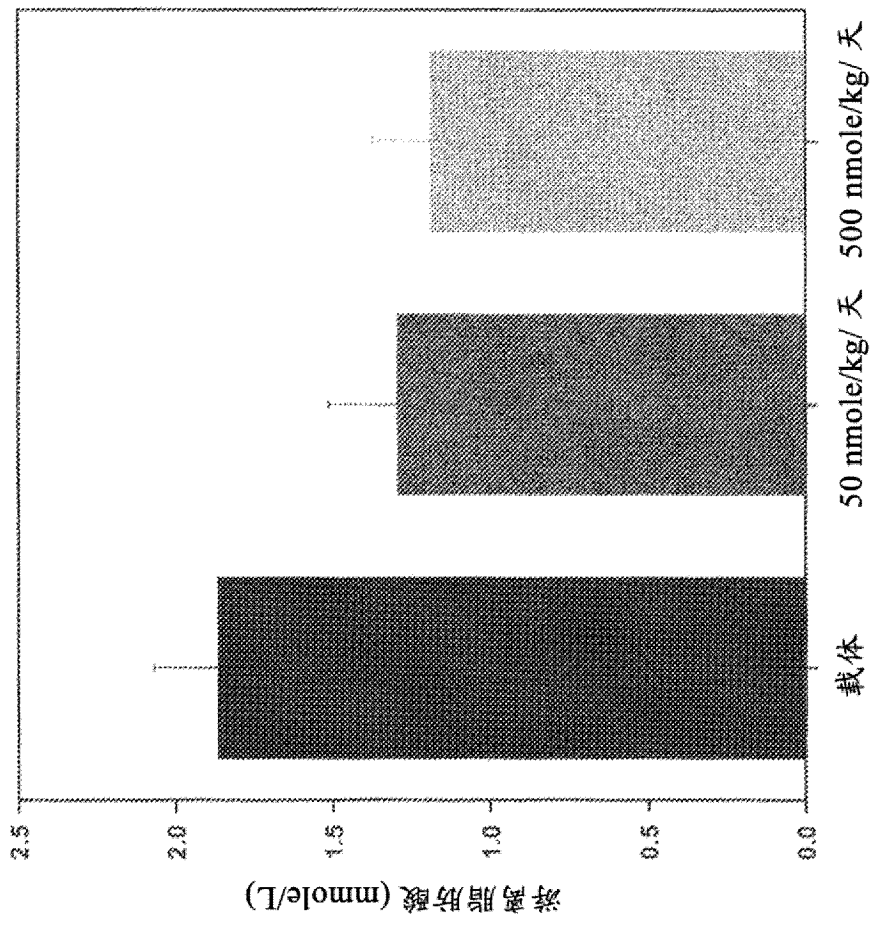


图 5