

一种多肽及其作为CCK受体激动剂/拮抗剂的应用

本申请要求于 2021 年 10 月 20 日提交中国专利局、申请号为 202111222161.1、发明名称为“一种多肽及其作为 CCK 受体激动剂/拮抗剂的应用”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及化学医药技术领域，尤其涉及一种多肽及其作为 CCK 受体激动剂/拮抗剂的应用。

背景技术

胆囊收缩素 (CCK) 是由十二指肠和空肠细胞合成和分泌的一种体液调节因子，是由 33 个氨基酸组成的多肽。它广泛分布于脑，尤其是在皮质，纹状体，海马，大脑前盖，隔膜和下丘脑，也在外周通过小肠分泌，作为神经递质或调质发挥重要作用。它的主要生理作用是使胆囊收缩，刺激胰酶分泌，增加胰岛素的释放，增加肝胆汁的分泌，延缓胃排空，刺激粘液腺分泌，增强小肠蠕动以及抑制空回肠对钾、钠、氯和液体的吸收。在一些情况下，它可对动脉压有作用且可影响免疫系统。在一些中枢神经元中，CCK 是与多巴胺共存的。其在包括乙酰胆碱， γ -氨基丁酸，5-羟色胺，鸦片制剂，生长激素抑制，素物质 P 和离子通道的机理中起重要作用。服用 CCK 可引起生理变化，上睑下垂，低温，高血糖和倔强症及一些行为上的变化，不爱运动，进取心下降，缺少痛觉，对学习知识的影响，性行为和对饮食时的饱腹感的变化。

CCK 要发挥其生物学作用，首先要和存在于其靶细胞表面的 CCK 受体结合。CCK 受体属于 G 蛋白偶联受体，在体内分布十分广泛。CCK 受体根据其对内源性配基亲和力的不同包括两种亚型，即 CCK-A 受体和 CCK-B 受体。目前在外周和中枢神经系统中均已发现两种亚型。实验表明，CCK 受体激动剂和拮抗剂可用作治疗饮食、肥胖、胆囊癌、胰腺癌、癫痫、抑郁以及由胃酸过多引起的消化系统疾病。但 CCK 受体激动剂对失忆和痴呆的治疗尚未见报道。

-2-

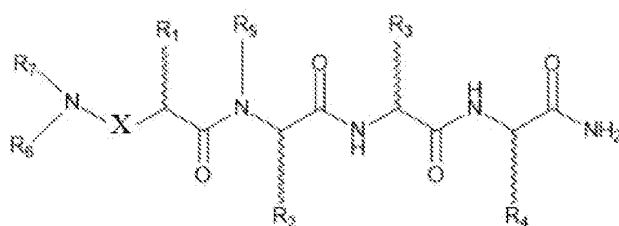
目前已有的肽类CCK受体激动剂和拮抗剂，半衰期很短，无法通过口服或注射在体内长效作用，因此制药意义不大。所以，开发新型的CCK受体激动剂，对相关疾病的治疗将有极大的应用意义。

5 发明内容

有鉴于此，本发明提供了一种多肽及其作为 CCK 受体激动剂/拮抗剂的应用。该多肽对 CCK 受体具有较高的激动活性/拮抗活性。相比 CCK4，本发明多肽在体内半衰期更长，疗效更持久，对老年记忆缺陷型小鼠、阿尔兹海默症小鼠的空间记忆缺陷有改善作用。

10 为了实现上述发明目的，本发明提供以下技术方案：

本发明提供一种多肽，具有式I所示结构或其立体异构体、前药、药学上可接受的溶剂化物或盐：

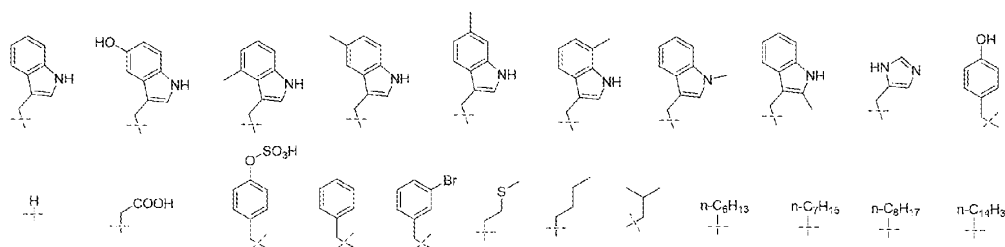


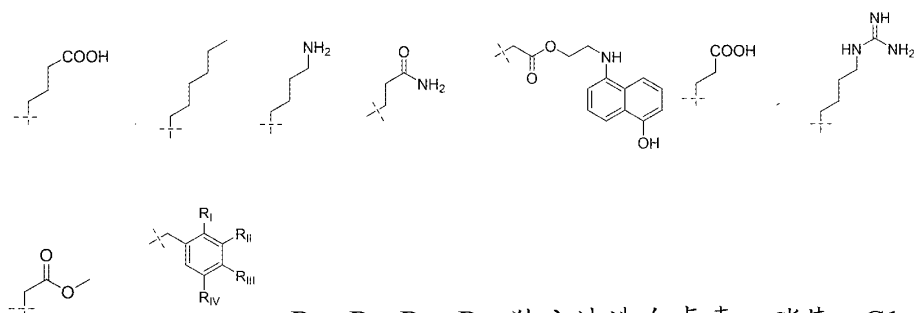
式 I;

15 其中：X 为酰胺键或单键；

 为  或 ，以使对应位置的氨基酸为 D-型氨基酸或 L-型氨基酸；

R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 独立地选自以下任一结构：



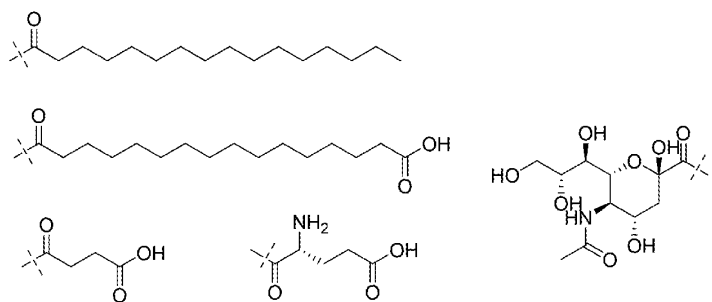


基、叠氮基 N_3 或氰基;

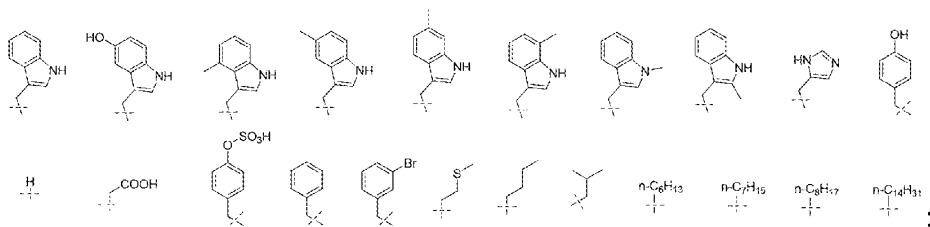
R₅、R₆独立地选自 H、取代或未取代的 C1~C4 的烷基;

5 R₇选自以下任一结构:

Biotin, AC, Fmoc, Cbz, PEG100, PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, PEG800, PEG1000, PEG1500, PEG2000,

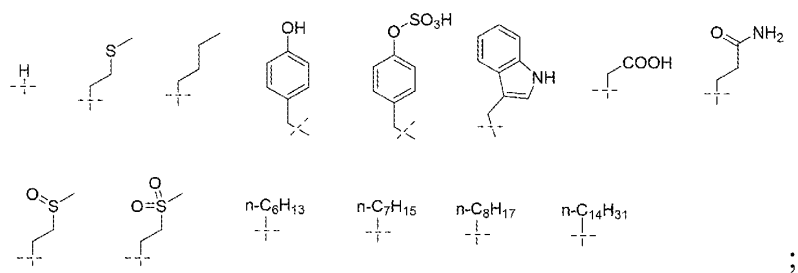
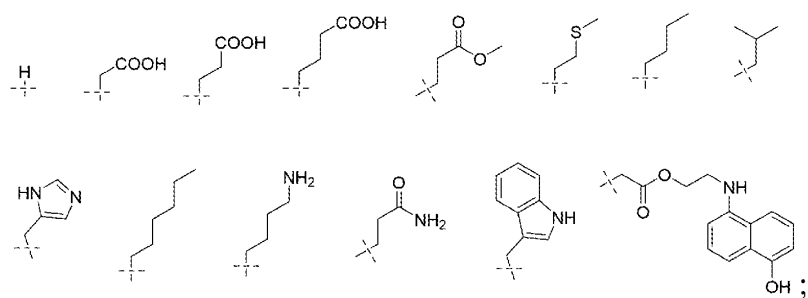


10 优选地， R_1 选自以下任一结构：

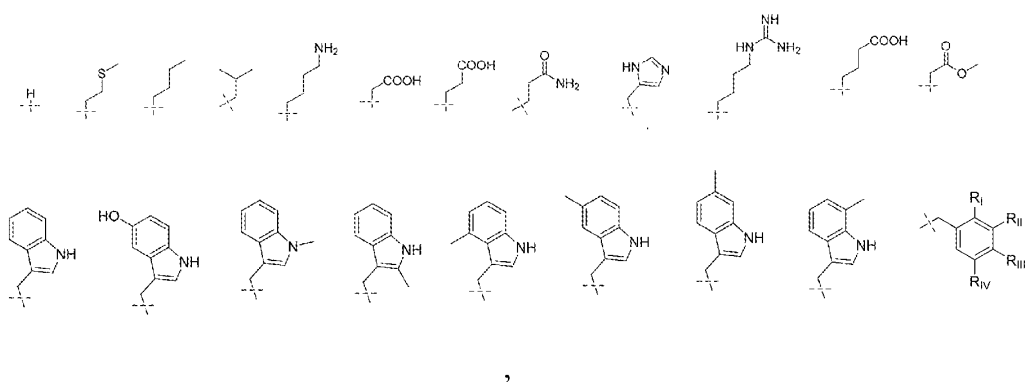


R₂选自以下任一结构:

—4—

R₃选自以下任一结构:R₄选自以下任一结构:

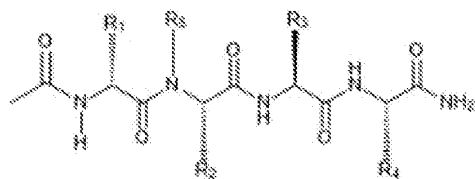
5



R_I、R_{II}、R_{III}、R_{IV}独立地选自卤素、硝基、C1~C4的烷基、叠氮基或氰基。

优选地,所述多肽具有式II所示的结构:

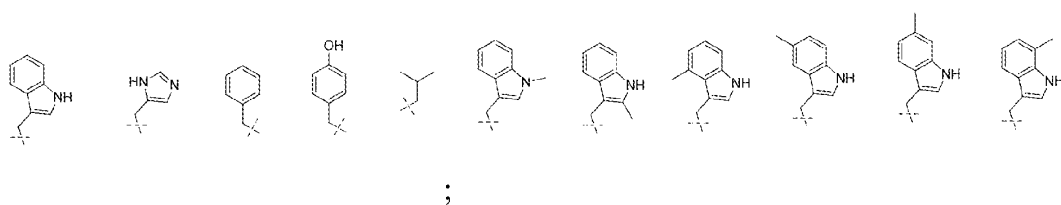
—5—



式II。

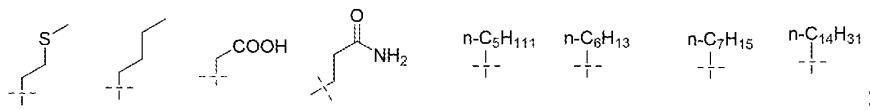
优选地，式II所示的多肽中，所述 R_1 选自以下任一结构：

5



；

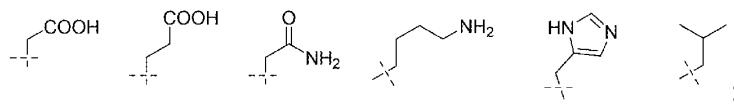
R_2 选自以下任一结构：



；

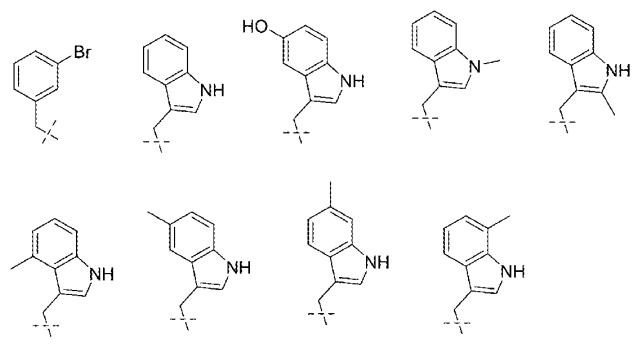
R_3 选自以下任一结构：

10



；

R_4 选自以下任一结构：

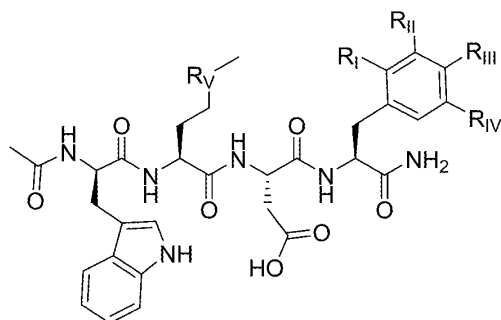


；

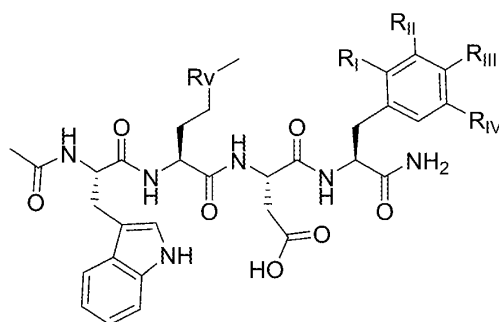
—6—

R₅选自 H 或 CH₃。

优选地，所述多肽具有式 III 或式 IV 所示的结构：



式 III



式 IV;

其中，R_I，R_{II}，R_{III}，R_{IV}独立地选自卤素、硝基、C₁~C₄的烷基、叠氮基 N₃或氰基，R_V为碳原子或硫原子。

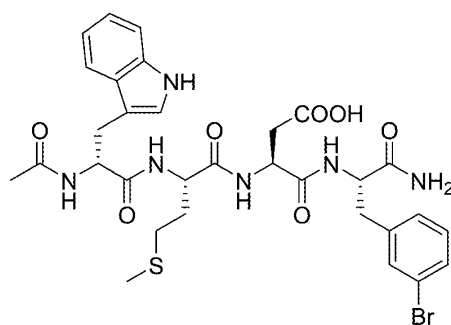
10 优选地，式 III 所示的多肽中，所述 R_I，R_{II}，R_{III}，R_{IV}独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、N₃、Me 或 NO₂。

具体地，本发明提供的多肽具有表 1 结构中的任一种。

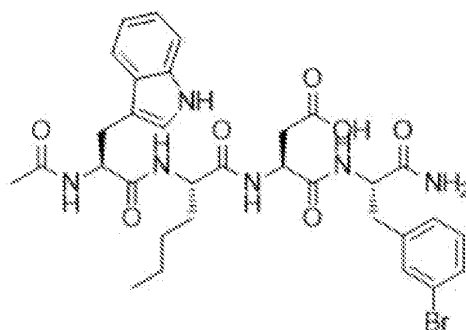
优选地，所述多肽结构化合物 1~4 所示：

(1) Ac-(D-Trp)-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH₂

— 7 —

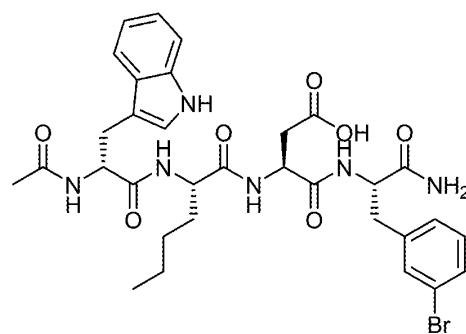


1

(2) Ac-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH₂

2

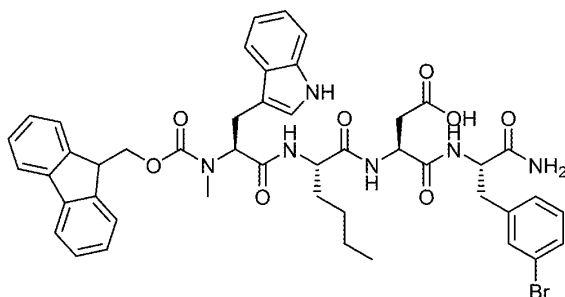
5

(3) Ac-(D-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH₂

3

10 (4) Fmoc-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH₂

— 8 —



4

本发明多肽以氨基酸和修饰氨基酸为原料通过缩合反应制得。本发明对合成方法没有特殊限定，可以使固相合成也可以液相合成。本发明对缩合反应的具体过程以及采用的试剂没有特殊限定，为本领域常用或熟知的即可。

另一方面，本发明涉及一种药物组合物，包括本发明所述的多肽、其药学上可接受的盐、立体异构体或前药分子，以及药学上可接受的赋形剂。

“药学上可接受的赋形剂”可以包括药学上可接受的载体、稀释剂、防腐剂、增溶剂、稳定剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、添味剂、盐、缓冲剂、包衣剂和抗氧化剂。本领域技术人员知道用于配制药组合物的合适的赋形剂和技术。

本发明对所述化合物进行了体外 CCK-B 受体激动和拮抗实验。实验表明，上述化合物具有较好的对 CCK-B 受体的激动或拮抗作用，可用于需要通过全部或部分激动或拮抗作用刺激胆囊收缩素受体的疾病，例如肥胖，抑郁，失忆，或老年痴呆等疾病的治疗和预防。因此，本发明还涉及式 I、II、III 或 IV 所示的任一结构的多肽作为 CCK 受体激动剂或拮抗剂的应用，或在制备治疗或预防 CCK 受体相关疾病的药物中的应用。

本发明中，所述 CCK 受体相关疾病包括失忆、痴呆、癫痫、抑郁、肥胖症、胆囊癌、胰腺癌、消化系统疾病中的至少一种。

其中，失忆包括顺行性失忆症和逆行性失忆症，痴呆包括阿尔兹海默症（老年痴呆）、额颞叶痴呆、帕金森症、Prion 病（克-雅病）、路易体痴呆、亨廷顿病等。“治疗或预防”失忆或痴呆特别包括但不限于改善或部分改善失忆症、改善学习过程、提高记忆能力、阻止或逆转失忆发作、改

善或阻止失忆或痴呆并发症，如焦虑、抑郁、易怒、兴趣缺失、社会性退缩等等。在本发明的具体实施方式中，向受试对象施用具有式 I 结构的多肽可显著提高受试对象的学习能力及改善受试对象的记忆缺陷，并具有长效作用。

5 表述“有效量”通常表示足以产生治疗上期望的结果的量，其中结果的确切性质根据所治疗的特定病症而变化。本发明的具有式 I 结构的多肽可以以有效量，即适于治疗或预防受试对象，特别是哺乳动物失忆或痴呆的量包含在组合物，特别是药物组合物中。

10 受试对象可以是人或动物，特别地受试对象是哺乳动物，优选人。因此，受试对象优选是罹患失忆或痴呆的人。本发明具有序列式 I 结构的多肽的有效量可取决于受试对象的种类、体重、年龄和个体状况，并可通过标准方法如实验动物测定。

15 技术人员可以基于诱病因素确定受试对象是否需要根据本发明进行对失忆或痴呆的治疗。失忆或痴呆的诱病因素可以包括但不限于中枢神经系统(CNS)的任何类型的损伤或创伤，包括中枢神经系统变性疾病和非变性病，前者如阿尔茨海默病、额-颞叶痴呆、Prion 病（克-雅病）、路易体痴呆、帕金森病、亨廷顿病等，后者如血管性痴呆、占位性病变（肿瘤、慢性硬膜下血肿、慢性脑脓肿）、感染（脑膜脑炎、神经梅毒、艾滋病痴呆、朊蛋白病）、脑外伤性痴呆、正常颅压性脑积水、内分泌代谢障碍、20 中毒、缺氧及副肿瘤综合征等。

 根据本发明的具有式 I 结构的多肽可通过口服、注射、直肠、局部、肠胃外、经皮或吸入途径施用至受试对象。在受试对象是小鼠的实施方式中，具有式 I 结构的多肽通过注射施用至受试对象。术语注射包括腹膜内、静脉内、肌肉、皮下和皮内给药。

25 与现有技术相比，本发明多肽具有更长的体内半衰期，疗效持续时间更长。实验表明，该多肽发现对老年和记忆缺陷型小鼠模型的记忆有显著的改善作用，因此具有很大的应用潜力。

附图说明

图 1 示 CCK8 对 CHO-CCK 细胞作用曲线图;

图 2 示不同处理组后视皮层的荧光信号观察结果, A 为未注射化合物 HT-177 的空白对照组结果, B 腹腔注射化合物 HT-177 后的结果;

5 图 3 示腹腔注射 CCK4 提高了老年小鼠在 Morris 水迷宫测试中的行为表现; (A) 给药组及对照组小鼠在定位航行实验中每天的学习表现; (B) 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中的轨迹图;

图 4 示腹腔注射 CCK4 和化合物 HT-267 提高了阿尔兹海默症小鼠在 Morris 水迷宫测试中的行为表现; (A) CCK4 给药组及对照组小鼠在定位
10 航行实验中每天的学习表现; (B) CCK4 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中的轨迹热图, 虚线圆圈表示原平台所在位置; (C) CCK4 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中在目标象限探索时长占比; (D) HT-267 给药组及对照组小鼠在定位航行实验中每天的学习表现; (E) HT-267 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中的轨迹热图, 虚线圆圈表示原平台所在
15 位置; (F) HT-267 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中在目标象限探索时长占比;

图 5 示腹腔注射 CCK4 和化合物 HT-267、HT-177 和 HT-178 提高了记忆缺陷型小鼠在 Morris 水迷宫测试中的行为表现; (A) CCK4 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中在目标象限探索时长占比; (B) 化合物
20 HT-267、HT-177 和 HT-178 给药组及对照组小鼠在空间探索实验中在目标象限探索时长占比;

图 6 示腹腔注射化合物 HT-267 中化合物提高了阿尔兹海默症小鼠在新物体识别实验中的行为表现; (A) 小鼠在熟悉期和测试期的轨迹示例, 蓝色方块代表旧物体, 黄色三角形代表新物体。(B) 给药组及对照组小
25 鼠对新物体的识别指数;

图 7 示 给药组及对照组小鼠在新物体识别实验中对新物体的识别指数; 腹腔注射化合物 HT-267 (给药组 1)、HT-177 (给药组 2)、HT-178 (给药组 3) 中化合物提高了记忆缺陷型小鼠在新物体识别实验中的行为表现;

-11-

图 8 示 化合物 HT-267(给药组)在老年鼠皮层上的长时程增强效应;时间点 0 左边为给药前的基础场电位水平,时间点 0 右边为给药后的场电位记录;

图 9 示 化合物 HT-267(给药组)在阿尔兹海默症小鼠皮层上的长时程增强效应;时间点 0 左边为给药前的基础场电位水平,时间点 0 右边为给药后的场电位记录;

图 10 示化合物 HT-267(给药组 1)、化合物 HT-177(给药组 2)、化合物 HT-178(给药组 3)中化合物在记忆缺陷型小鼠皮层上的长时程增强效应, 100%为归一化后给药前的基础场电位水平, 图示为给药后的场电位水平。

具体实施方式

本发明提供了一种多肽及其作为 CCK 受体激动剂/拮抗剂的应用。本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明的方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文的方法和应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

本发明采用的试材皆为普通市售品,皆可于市场购得。

下面结合实施例,进一步阐述本发明:

实施例 1 本发明多肽化合物的结构对 CCK 受体的激动活性的关系

以氨基酸和修饰氨基酸为原料,通过缩合反应,生成多肽类似物化合物,按照以下方法测定多肽的活性,结构和活性如表 1 所示。

(一) 试剂、材料:

细胞系: CHO-CCK模型细胞

检测试剂: Fluo-8 No Wash Calcium Assay Kit (AAT Bioquest, #36316)

阳性对照药: CCK8

(二) 测试内容:

- 12 -

检测化合物作用于含CCK-B受体的模型细胞(CHO-CCK)后胞内钙离子浓度的变化。

(三) 化合物配制方法:

1、将化合物用DMSO配制成10 mM母液，再3倍梯度稀释成9个浓度
5 梯度，成1000×储存液

2、(1) 激动剂

用HHBS缓冲液将化合物储存液200倍稀释，成5×工作液

(2) 拮抗剂

先在HHBS缓冲液中加入CCK8至终浓度50 nM，再用该HHBS缓冲液
10 200倍稀释化合物成5×工作液

(四) 测试方案:

1、用含1% FBS的培养基铺CHO-CCK细胞96孔板，30000个细胞/孔/100 μL，37°C培养过夜。

2、配制1×Fluo-8分析缓冲液: 将9 mL HHBS, 1 mL 10×Pluronic F127
15 Plus 和20 μL Fluo-8充分混匀备用。

3、将Fluo-8染料工作溶液加入细胞板，100 μL/孔，先置于37°C培养箱中孵育30 min，再取出置于室温避光孵育30 min。

4、孵育细胞的过程中用HHBS配制待检测化合物。

5、逐行将化合物加入96孔CHO-CCK细胞板中，50 μL/孔，然后立即放入酶标仪逐行检测 Ex/Em=490 nm/520 nm 动态荧光信号变化。
20

(五) 测试结果分析方法:

1、CCK8对CHO-CCK细胞作用曲线图见图1。

结果显示，CCK8作为阳性对照，认为其激动活性为最强，其高浓度作用效果为细胞的饱和状态。分析CCK8的浓度作用曲线，计算其激动效果达到饱和的90%即其 $EC_{90} \approx 10$ nM，所以将拮抗剂筛选方法中的CCK8浓度设为10 nM，分析结果时，计算化合物与10 nM CCK8同时作用细胞组信号占10 nM CCK8单独作用细胞组信号的百分率。
25

CCK8 20 nM时激动效果基本已达到饱和，所以将该浓度对应的荧光强度作为激动剂筛选结果分析中的100%对照，分析结果时，计算化合物

单独作用细胞组信号占20 nM CCK8单独作用细胞组信号的百分率。

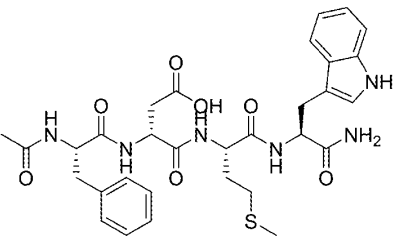
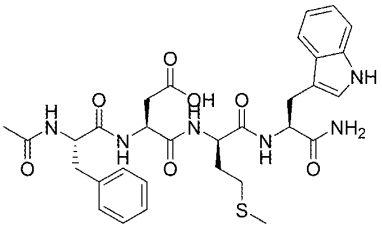
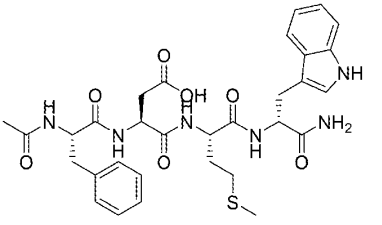
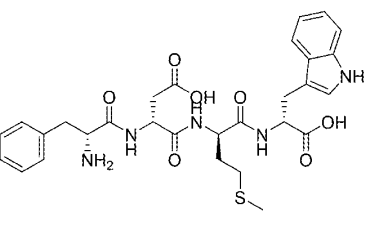
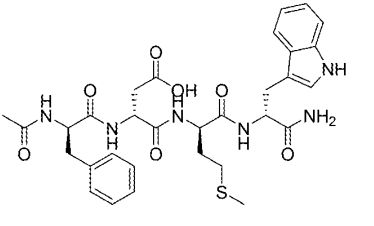
以激动/拮抗百分比为纵坐标，化合物作用浓度为横坐标绘制拟合曲线，即可得到该化合物的激动/拮抗EC₅₀。

表 1 多肽结构和活性

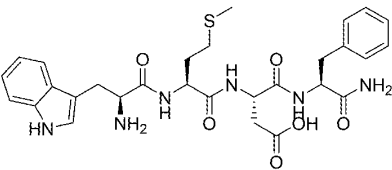
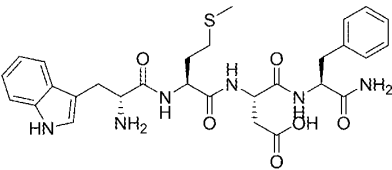
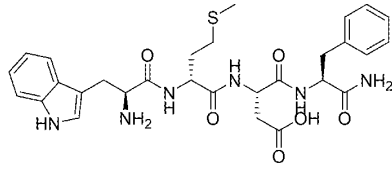
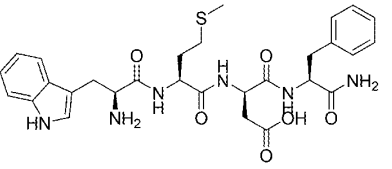
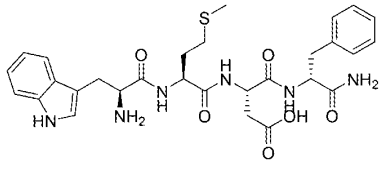
5

No.	Sequence	Structure	EC50 (M) agonist	EC50 (M) antagonist	Agonistic Activity (%) at 10 μM	%Act-Ave @ 50 nM	%Act-Ave @ 1 nM
HT-1	Phe-Asp-Met-Trp-COOH		>10 μM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-2	Ac-Phe-Asp-Met-Trp-COOH		>10 μM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-3	Ac-Phe-Asp-Met-Trp-NH2		>10 μM	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

— 14 —

HT-4	Ac-Phe-D-Asp-Met-Trp-NH ₂		>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-5	Ac-Phe-Asp-D-Met-Trp-NH ₂		>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-6	Ac-Phe-Asp-Met-D-Trp-NH ₂		>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-7	D-Phe-D-Asp-D-Met-D-Trp-COOH		>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-8	Ac-D-Phe-D-Asp-D-Met-D-Trp-NH ₂		>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

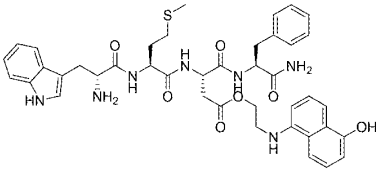
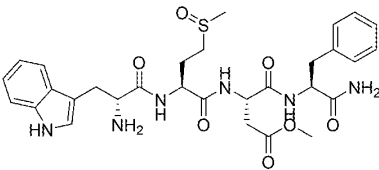
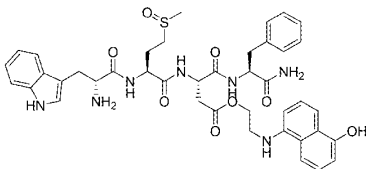
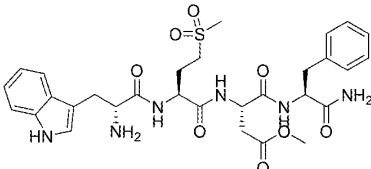
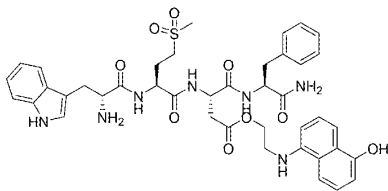
— 15 —

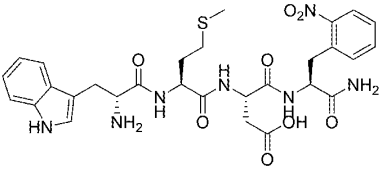
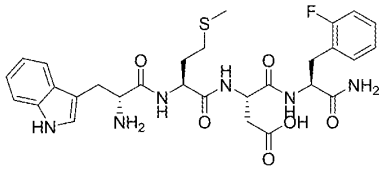
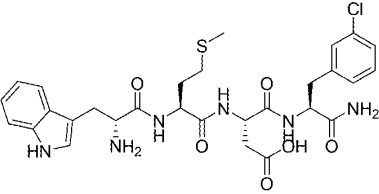
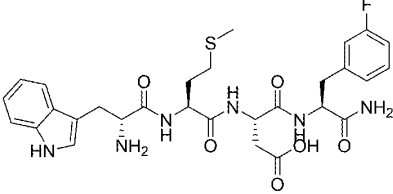
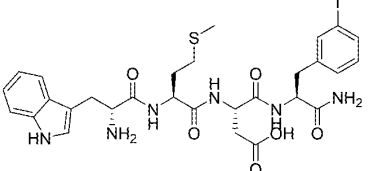
HT-9	Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂		1.94E-08	>50 μ M	N.A.	94.51	68.19
HT-10	D-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂		2.11E-07	>50 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-11	Trp-D-Met-Asp-Phe-NH ₂		2.49E-05	>50 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-12	Trp-Met-D-Asp-Phe-NH ₂		6.27E-06	>50 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-13	Trp-Met-Asp-D-Phe-NH ₂		4.02E-06	>50 μ M	N.A.	N.A.	N.A.

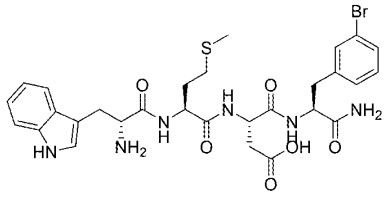
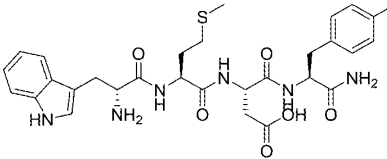
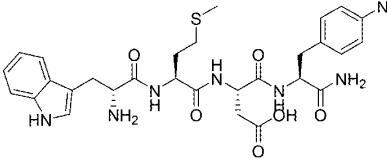
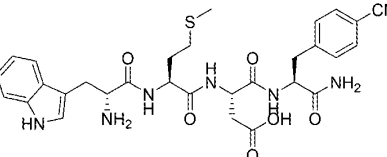
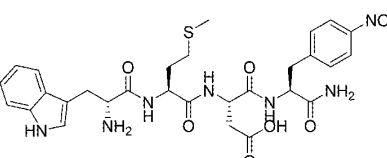
- 16 -

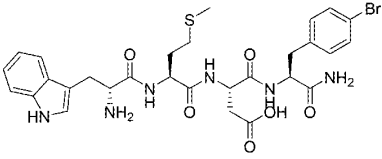
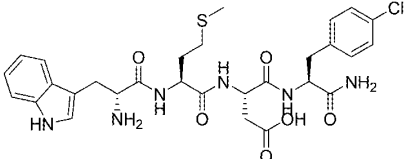
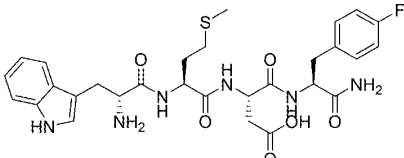
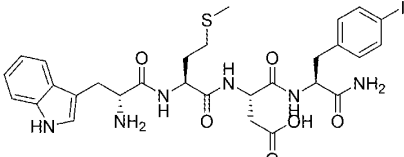
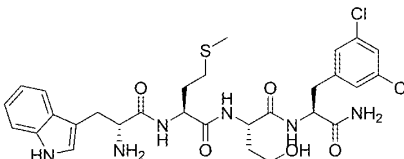
HT-14	Trp-Met-Asp-Phe-COOH		6.48E-06	>50 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-15	D-Trp-D-Met-D-Asp-D-Phe-NH ₂		1.54E-05	>50 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-16	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe-NH ₂		N.A.	N.A.	19.11	N.A.	N.A.
HT-17	D-Trp-Met(O ₂)-Asp-Phe-NH ₂		N.A.	N.A.	19.12	N.A.	N.A.
HT-18	D-Trp-Met-Asp(OMe)-Phe-NH ₂		N.A.	N.A.	7.59	N.A.	N.A.

- 17 -

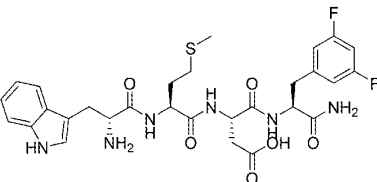
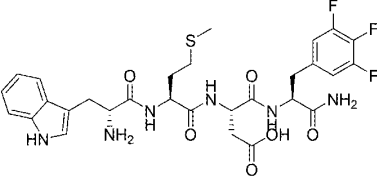
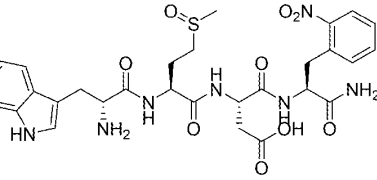
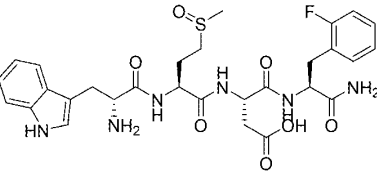
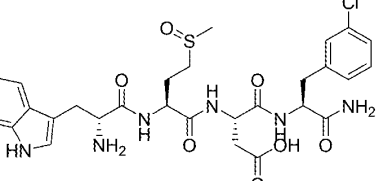
HT-19	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe-NH ₂		N.A.	N.A.	-7.97	N.A.	N.A.
HT-20	D-Trp-Met(O)-Asp(OMe)-Phe-NH ₂		N.A.	N.A.	-9.73	N.A.	N.A.
HT-21	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe-NH ₂		N.A.	N.A.	-9.61	N.A.	N.A.
HT-22	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(OMe)-Phe-NH ₂		N.A.	N.A.	0.98	N.A.	N.A.
HT-23	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(EDANS)-Phe-NH ₂		N.A.	N.A.	-12.85	N.A.	N.A.

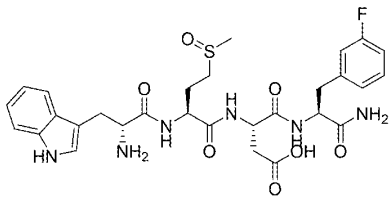
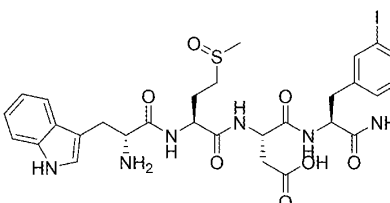
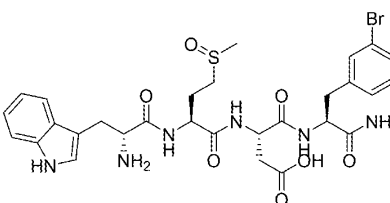
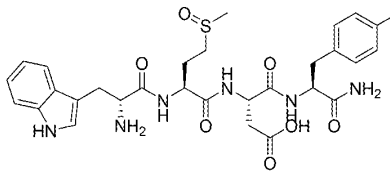
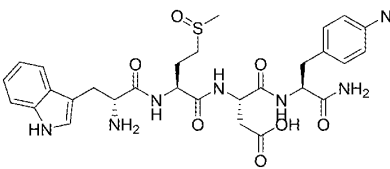
HT-24	D-Trp-Met-Asp-Phe(2-NO ₂)-NH ₂		2.06E-07	6.24E-07	50.60	N.A.	N.A.
HT-25	D-Trp-Met-Asp-Phe(2-F)-NH ₂		2.25E-07	6.03E-07	89.41	N.A.	N.A.
HT-26	D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Cl)-NH ₂		7.84E-08	6.35E-07	85.75	N.A.	N.A.
HT-27	D-Trp-Met-Asp-Phe(3-F)-NH ₂		1.55E-07	1.34E-06	79.08	N.A.	N.A.
HT-28	D-Trp-Met-Asp-Phe(3-I)-NH ₂		1.54E-07	1.49E-07	49.93	N.A.	N.A.

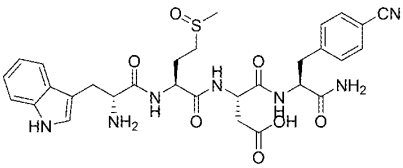
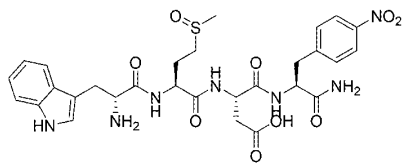
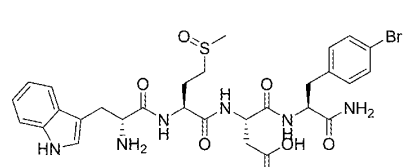
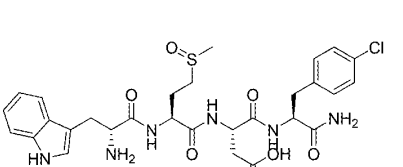
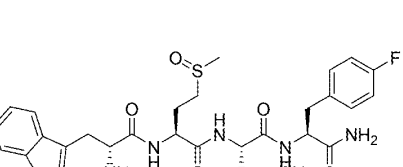
HT-29	D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		8.10E-09	1.06E-07	85.68	N.A.	N.A.
HT-30	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-Me)-NH ₂		9.32E-08	6.83E-07	88.74	N.A.	N.A.
HT-31	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-N ₃)-NH ₂		N.A.	N.A.	6.07	N.A.	N.A.
HT-32	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-CN)-NH ₂		1.13E-06	2.66E-06	57.37	N.A.	N.A.
HT-33	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-NO ₂)-NH ₂		2.41E-07	1.20E-06	71.20	N.A.	N.A.

HT-34	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-Br)-NH ₂		3.69E-07	2.25E-06	98.24	N.A.	N.A.
HT-35	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-Cl)-NH ₂		1.80E-07	7.55E-07	109.16	N.A.	N.A.
HT-36	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-F)-NH ₂		8.88E-08	8.76E-07	-3.55	N.A.	N.A.
HT-37	D-Trp-Met-Asp-Phe(4-I)-NH ₂		8.64E-07	1.22E-06	52.04	N.A.	N.A.
HT-38	D-Trp-Met-Asp-Phe(3,5-DiCl)-NH ₂		4.93E-08	9.97E-08	122.74	N.A.	N.A.

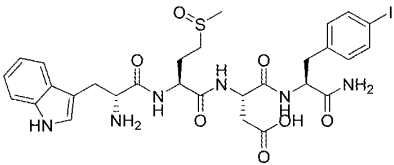
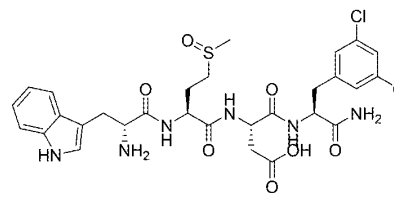
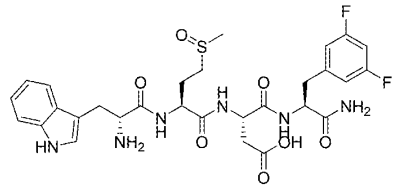
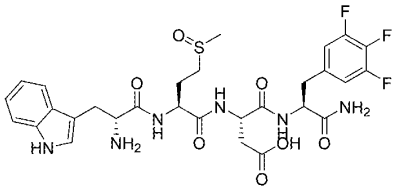
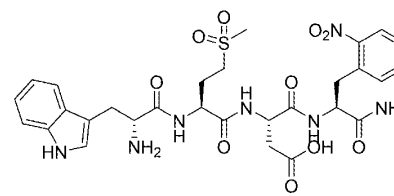
- 21 -

HT-39	D-Trp-Met-Asp-Phe(3,5-DiF)-NH ₂		4.42E-08	6.31E-07	119.04	N.A.	N.A.
HT-40	D-Trp-Met-Asp-Phe(3,4,5-TriF)-NH ₂		7.80E-08	2.44E-07	98.25	N.A.	N.A.
HT-41	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(2-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	-11.17	N.A.	N.A.
HT-42	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(2-F)-NH ₂		N.A.	8.41E-06	17.97	N.A.	N.A.
HT-43	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(3-Cl)-NH ₂		3.02E-06	8.97E-06	62.14	N.A.	N.A.

HT-44	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe (3-F)-NH ₂		N.A.	>10 μ M	34.63	N.A.	N.A.
HT-45	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe (3-I)-NH ₂		4.38E-06	3.37E-06	58.98	N.A.	N.A.
HT-46	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe (3-Br)-NH ₂		3.80E-06	6.24E-06	53.69	N.A.	N.A.
HT-47	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe (4-Me)-NH ₂		N.A.	N.A.	26.99	N.A.	N.A.
HT-48	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe (4-N ₃)-NH ₂		N.A.	N.A.	17.23	N.A.	N.A.

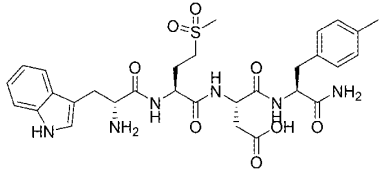
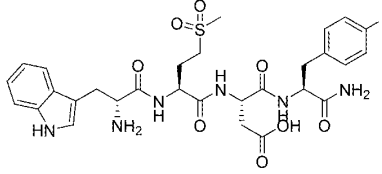
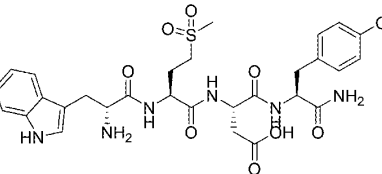
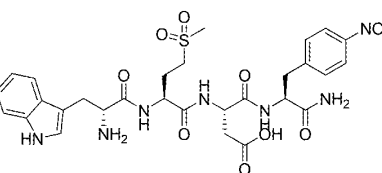
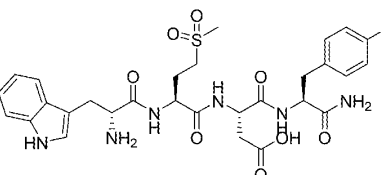
HT-49	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-CN)-NH ₂ 2		N.A.	N.A.	1.03	N.A.	N.A.
HT-50	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	11.85	N.A.	N.A.
HT-51	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	17.18	N.A.	N.A.
HT-52	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	15.71	N.A.	N.A.
HT-53	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-F)-NH ₂		N.A.	8.88E-06	30.00	N.A.	N.A.

— 24 —

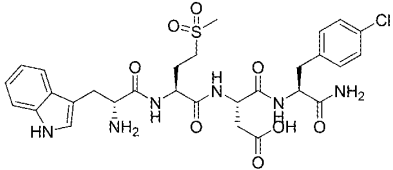
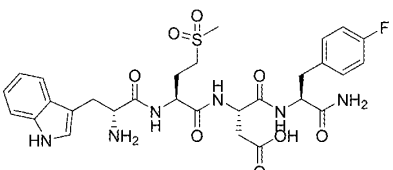
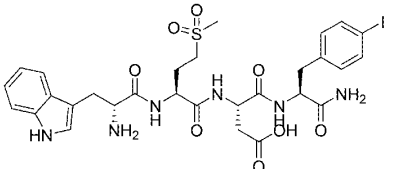
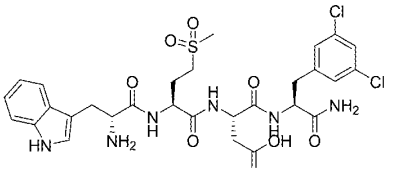
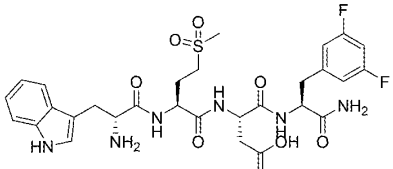
HT-54	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(4-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	3.14	N.A.	N.A.
HT-55	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(3,5-DiCl)-NH ₂		1.65E-06	1.79E-06	62.28	N.A.	N.A.
HT-56	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(3,5-DiF)-NH ₂		N.A.	N.A.	43.98	N.A.	N.A.
HT-57	D-Trp-Met(O)-Asp-Phe(3,4,5-TriF)-NH ₂		6.79E-06	N.A.	56.81	N.A.	N.A.
HT-58	D-Trp-Met(O ₂)-Asp-Phe(2-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	23.63	N.A.	N.A.

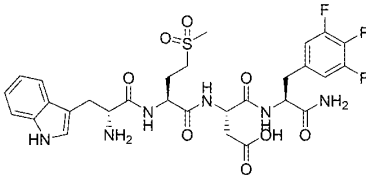
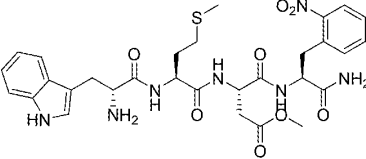
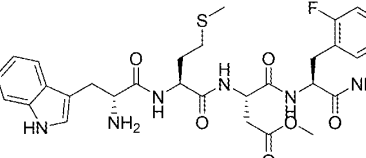
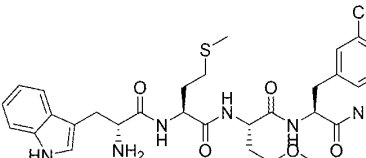
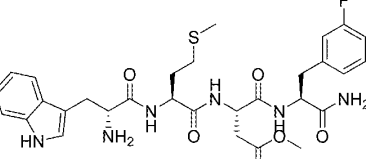
HT-59	D-Trp-Met(O ₂)-Asp-Ph c(2-F)-NH ₂		N.A.	9.22E-06	39.73	N.A.	N.A.
HT-60	D-Trp-Met(O ₂)-Asp-Ph c(3-Cl)-NH ₂ 2		9.24E-06	6.61E-06	50.72	N.A.	N.A.
HT-61	D-Trp-Met(O ₂)-Asp-Ph c(3-F)-NH ₂		N.A.	>10μM	36.66	N.A.	N.A.
HT-62	D-Trp-Met(O ₂)-Asp-Ph c(3-I)-NH ₂		4.37E-06	N.A.	4.26	N.A.	N.A.
HT-63	D-Trp-Met(O ₂)-Asp-Ph c(3-Br)-NH ₂ 2		6.05E-06	7.50E-06	48.46	N.A.	N.A.

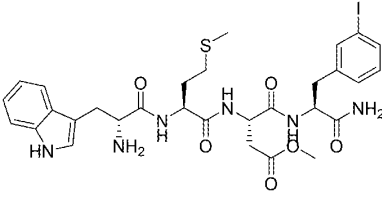
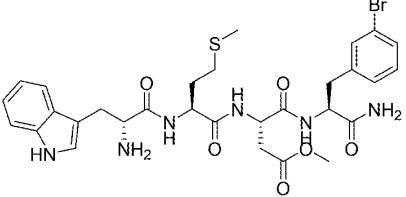
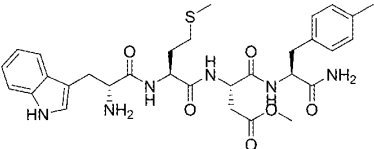
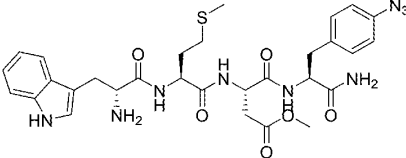
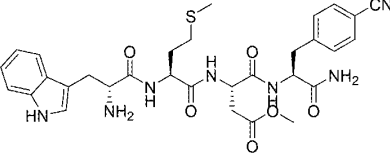
— 26 —

HT-64	D-Trp-Met(O ₂)-Asp-Ph e(4-Me)-NH 2		N.A.	N.A.	17.43	N.A.	N.A.
HT-65	D-Trp-Met(O ₂)-Asp-Ph e(4-N ₃)-NH 2		N.A.	>10 μM	8.35	N.A.	N.A.
HT-66	D-Trp-Met(O ₂)-Asp-Ph e(4-CN)-NH 2		N.A.	N.A.	0.33	N.A.	N.A.
HT-67	D-Trp-Met(O ₂)-Asp-Ph e(4-NO ₂)-NH 2		N.A.	N.A.	-1.49	N.A.	N.A.
HT-68	D-Trp-Met(O ₂)-Asp-Ph e(4-Br)-NH 2		N.A.	N.A.	15.61	N.A.	N.A.

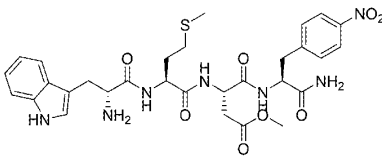
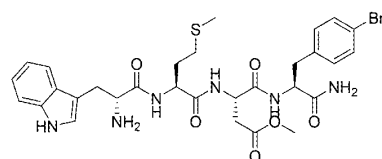
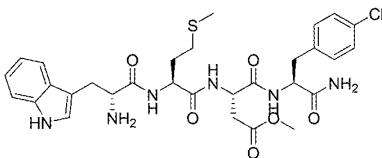
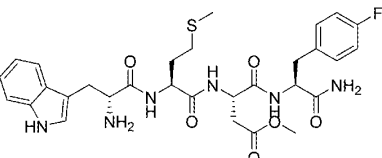
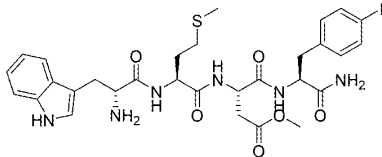
- 27 -

HT-69	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phc(4-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	20.02	N.A.	N.A.
HT-70	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phc(4-F)-NH ₂		1.14E-05	N.A.	35.31	N.A.	N.A.
HT-71	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phc(4-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	13.13	N.A.	N.A.
HT-72	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phc(3,5-DiCl)-NH ₂		1.51E-06	2.62E-06	82.71	N.A.	N.A.
HT-73	D-Trp-Met(O2)-Asp-Phc(3,5-DiF)-NH ₂		1.26E-05	8.82E-06	55.41	N.A.	N.A.

HT-74	D-Trp-Met(O ²)-Asp-Phe(3,4,5-TriF)-NH ₂		1.10E-05	8.42E-06	55.05	N.A.	N.A.
HT-75	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(2-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	-0.20	N.A.	N.A.
HT-76	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(2-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	23.09	N.A.	N.A.
HT-77	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	1.83	N.A.	N.A.
HT-78	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3-F)-NH ₂		N.A.	~10μM	20.83	N.A.	N.A.

HT-79	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3-I)-NH ₂		2.29E-06	1.99E-06	38.37	N.A.	N.A.
HT-80	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3-Br)-NH ₂		5.72E-07	8.07E-07	57.83	N.A.	N.A.
HT-81	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-Me)-NH ₂		N.A.	N.A.	12.27	N.A.	N.A.
HT-82	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-N ₃)-NH ₂		N.A.	N.A.	12.78	N.A.	N.A.
HT-83	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-CN)-NH ₂		N.A.	N.A.	1.91	N.A.	N.A.

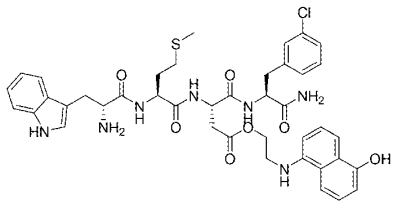
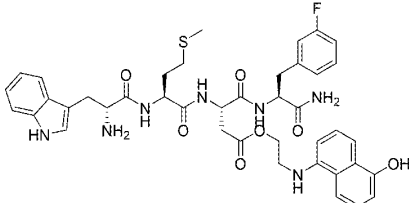
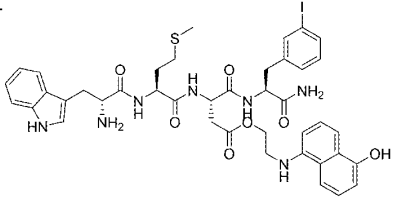
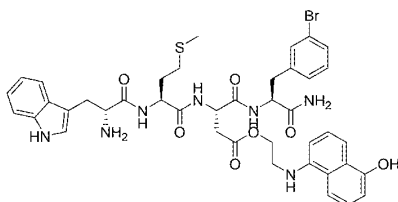
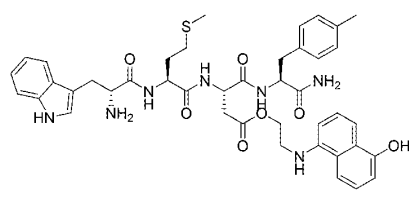
— 30 —

HT-84	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	3.24	N.A.	N.A.
HT-85	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	7.32	N.A.	N.A.
HT-86	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	-0.94	N.A.	N.A.
HT-87	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-F)-NH ₂		N.A.	9.98E-06	28.73	N.A.	N.A.
HT-88	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(4-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	-4.64	N.A.	N.A.

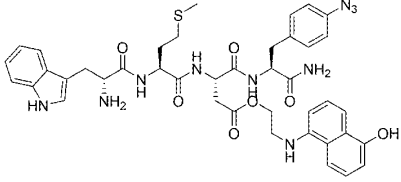
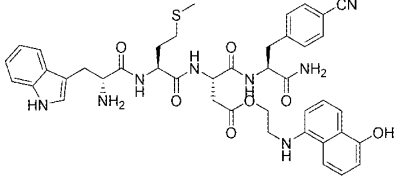
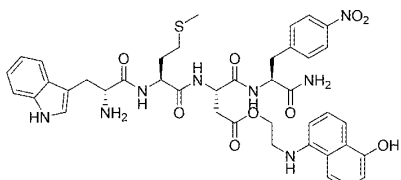
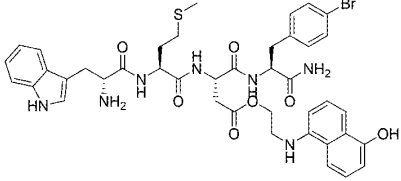
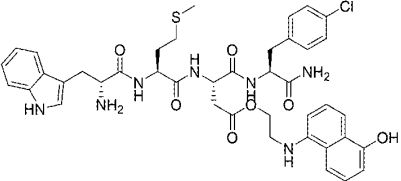
- 31 -

HT-89	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3,5-DiCl)-NH ₂		3.21E-06	3.62E-06	44.86	N.A.	N.A.
HT-90	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3,5-DiF)-NH ₂		9.30E-06	5.91E-06	59.76	N.A.	N.A.
HT-91	D-Trp-Met-Asp(Ome)-Phe(3,4,5-TriF)-NH ₂		N.A.	N.A.	3.12	N.A.	N.A.
HT-92	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(2-N _O 2)-NH ₂		N.A.	N.A.	-0.46	N.A.	N.A.
HT-93	D-Trp-Met-Asp(EDANS)-Phe(2-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	-8.42	N.A.	N.A.

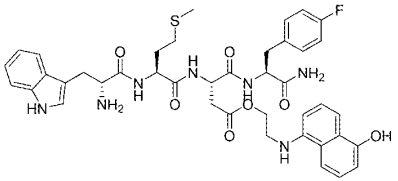
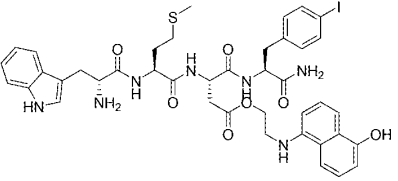
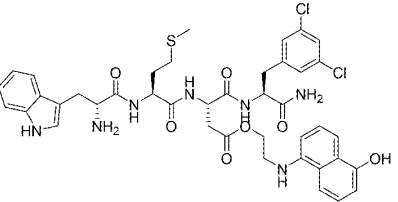
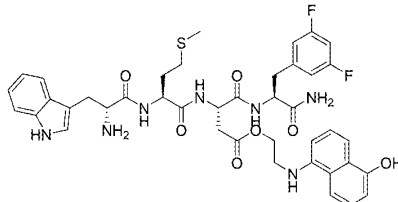
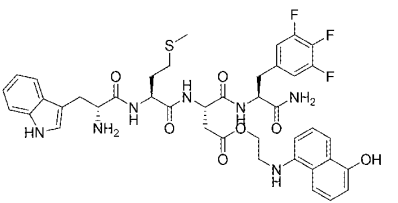
— 32 —

HT-94	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(3-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	4.60	N.A.	N.A.
HT-95	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(3-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	10.52	N.A.	N.A.
HT-96	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(3-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	5.10	N.A.	N.A.
HT-97	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	4.67	N.A.	N.A.
HT-98	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(4-Me)-NH ₂		N.A.	N.A.	3.54	N.A.	N.A.

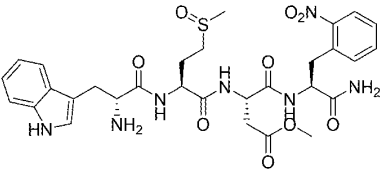
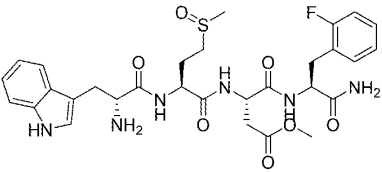
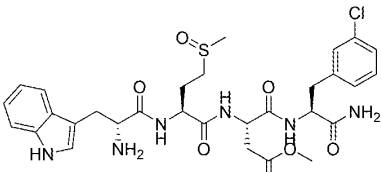
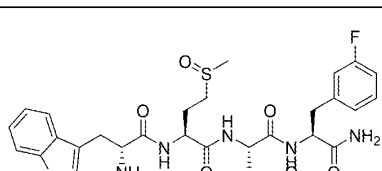
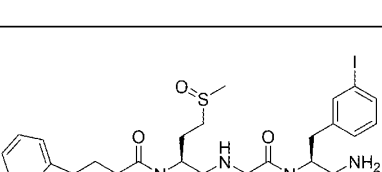
— 33 —

HT-99	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(4-N ₃)-NH ₂		N.A.	N.A.	4.81	N.A.	N.A.
HT-100	wD-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(4-CN)-NH ₂		N.A.	N.A.	8.55	N.A.	N.A.
HT-101	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(4-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	-1.10	N.A.	N.A.
HT-102	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(4-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	-2.74	N.A.	N.A.
HT-103	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(4-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	1.03	N.A.	N.A.

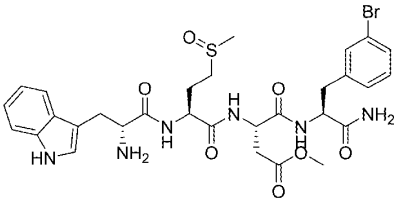
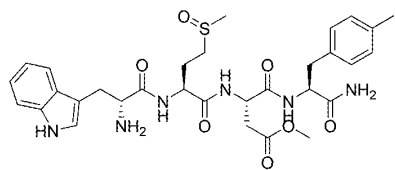
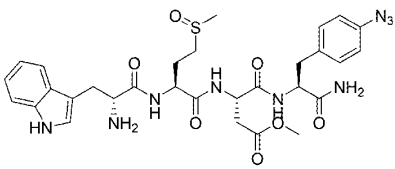
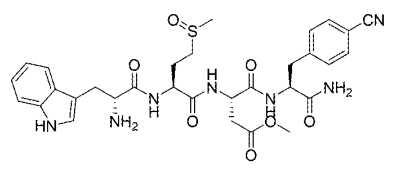
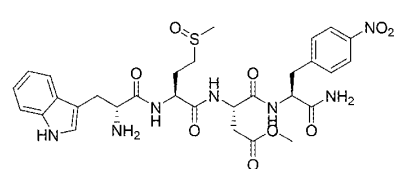
— 34 —

HT-104	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(4-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	-0.28	N.A.	N.A.
HT-105	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(4-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	4.03	N.A.	N.A.
HT-106	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(3,5-DiCl)-NH ₂		N.A.	N.A.	3.74	N.A.	N.A.
HT-107	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(3,5-DiF)-NH ₂		N.A.	N.A.	4.54	N.A.	N.A.
HT-108	D-Trp-Met-Asp(EDAN S)-Phe(3,4,5-TriF)-NH ₂		N.A.	N.A.	2.27	N.A.	N.A.

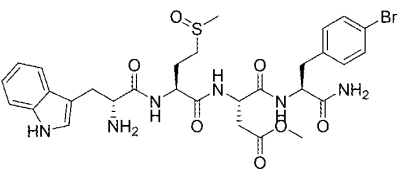
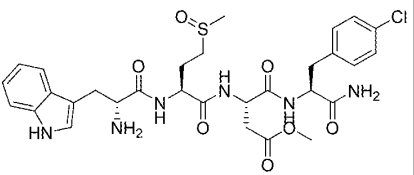
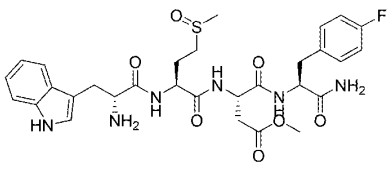
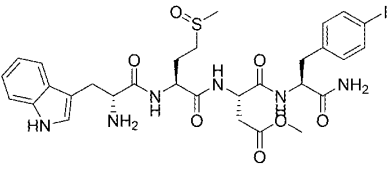
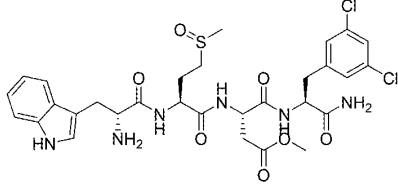
— 35 —

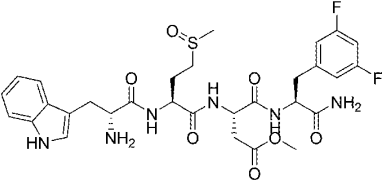
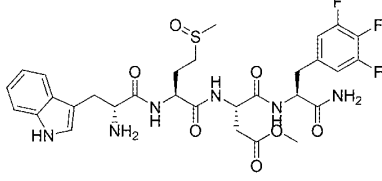
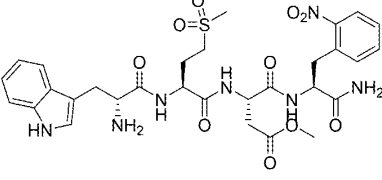
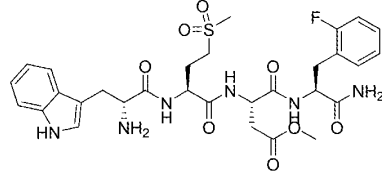
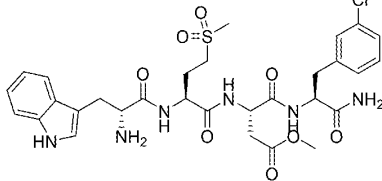
HT-109	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(2-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	3.33	N.A.	N.A.
HT-110	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(2-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	1.36	N.A.	N.A.
HT-111	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	-7.28	N.A.	N.A.
HT-112	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	2.89	N.A.	N.A.
HT-113	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	6.21	N.A.	N.A.

— 36 —

HT-114	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	-8.48	N.A.	N.A.
HT-115	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-Me)-NH ₂		N.A.	N.A.	9.82	N.A.	N.A.
HT-116	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-N ₃)-NH ₂		N.A.	N.A.	10.90	N.A.	N.A.
HT-117	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-CN)-NH ₂		N.A.	N.A.	9.81	N.A.	N.A.
HT-118	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	0.13	N.A.	N.A.

- 37 -

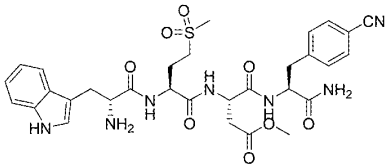
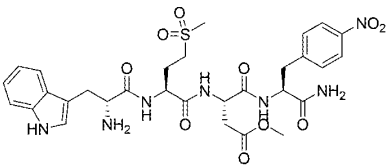
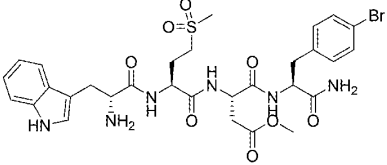
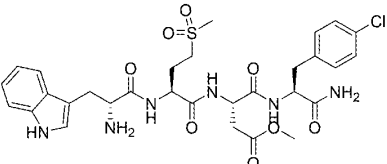
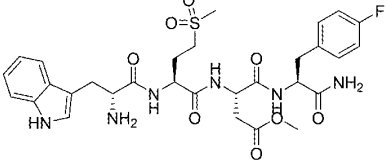
HT-119	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	6.93	N.A.	N.A.
HT-120	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	-1.00	N.A.	N.A.
HT-121	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	10.99	N.A.	N.A.
HT-122	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(4-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	5.16	N.A.	N.A.
HT-123	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3,5-DiCl)-NH ₂		N.A.	N.A.	0.84	N.A.	N.A.

HT-124	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3,5-DiF)-NH ₂		N.A.	N.A.	0.71	N.A.	N.A.
HT-125	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(3,4,5-TriF)-NH ₂		N.A.	N.A.	-4.16	N.A.	N.A.
HT-126	D-Trp-Met(O)-Asp(Ome)-Phe(2-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	9.50	N.A.	N.A.
HT-127	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(2-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	1.79	N.A.	N.A.
HT-128	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(3-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	0.73	N.A.	N.A.

— 39 —

HT-129	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(3-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	-4.28	N.A.	N.A.
HT-130	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(3-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	0.86	N.A.	N.A.
HT-131	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	5.87	N.A.	N.A.
HT-132	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(4-Me)-NH ₂		N.A.	N.A.	-14.42	N.A.	N.A.
HT-133	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(4-N ₃)-NH ₂		N.A.	N.A.	8.66	N.A.	N.A.

— 40 —

HT-134	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(4-CN)-NH ₂		N.A.	N.A.	11.25	N.A.	N.A.
HT-135	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(4-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	11.52	N.A.	N.A.
HT-136	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(4-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	2.69	N.A.	N.A.
HT-137	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(4-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	2.10	N.A.	N.A.
HT-138	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(4-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	-3.84	N.A.	N.A.

HT-139	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(4-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	13.02	N.A.	N.A.
HT-140	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(3,5-DiCl)-NH ₂		N.A.	N.A.	10.66	N.A.	N.A.
HT-141	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(3,5-DiF)-NH ₂		N.A.	N.A.	5.60	N.A.	N.A.
HT-142	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(Ome)-Phe(3,4,5-TriF)-NH ₂		N.A.	N.A.	0.79	N.A.	N.A.
HT-143	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(2-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	4.33	N.A.	N.A.

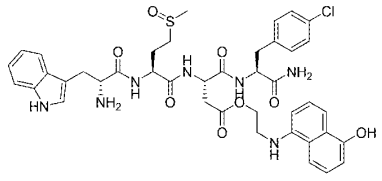
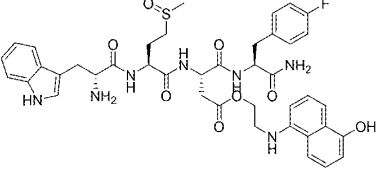
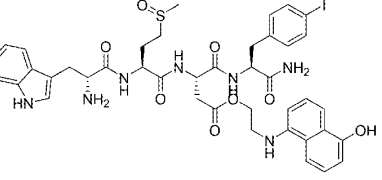
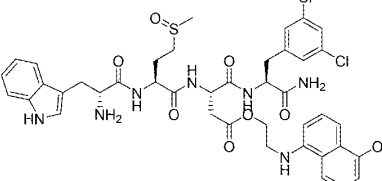
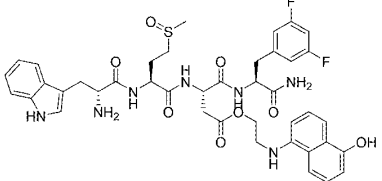
— 42 —

HT-144	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(2-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	5.33	N.A.	N.A.
HT-145	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	-5.52	N.A.	N.A.
HT-146	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	3.97	N.A.	N.A.
HT-147	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	5.29	N.A.	N.A.
HT-148	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	0.77	N.A.	N.A.

— 43 —

HT-149	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-Me)-NH ₂		N.A.	N.A.	0.39	N.A.	N.A.
HT-150	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-N ₃)-NH ₂		N.A.	N.A.	0.81	N.A.	N.A.
HT-151	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-CN)-NH ₂		N.A.	N.A.	3.44	N.A.	N.A.
HT-152	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	8.55	N.A.	N.A.
HT-153	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	-4.28	N.A.	N.A.

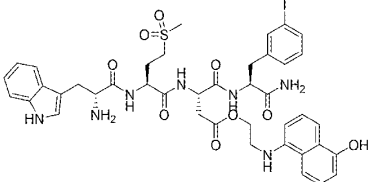
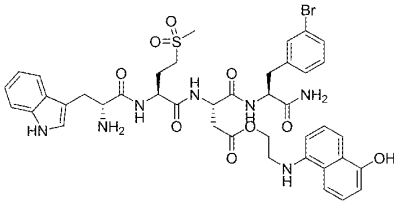
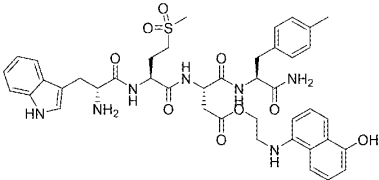
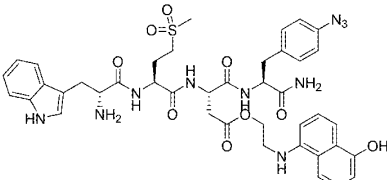
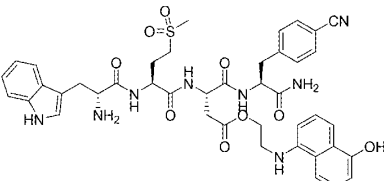
— 44 —

HT-154	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	-4.86	N.A.	N.A.
HT-155	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	0.50	N.A.	N.A.
HT-156	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(4-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	-2.39	N.A.	N.A.
HT-157	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3,5-DiCl)-NH ₂		N.A.	N.A.	0.51	N.A.	N.A.
HT-158	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3,5-DiF)-NH ₂		N.A.	N.A.	-12.29	N.A.	N.A.

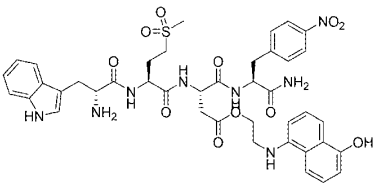
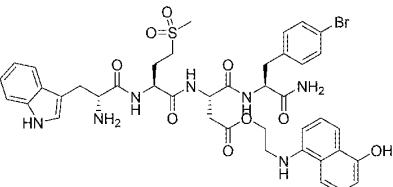
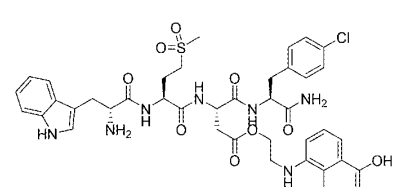
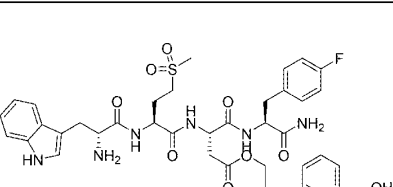
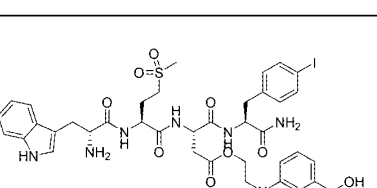
— 45 —

HT-159	D-Trp-Met(O)-Asp(EDANS)-Phe(3,4,5-TriF)-NH ₂		N.A.	N.A.	4.93	N.A.	N.A.
HT-160	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(EDANS)-Phe(2-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	10.11	N.A.	N.A.
HT-161	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(EDANS)-Phe(2-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	4.67	N.A.	N.A.
HT-162	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(EDANS)-Phe(3-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	-3.89	N.A.	N.A.
HT-163	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(EDANS)-Phe(3-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	2.64	N.A.	N.A.

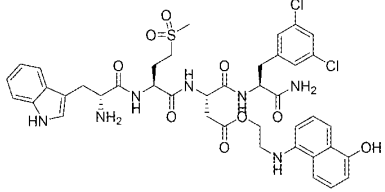
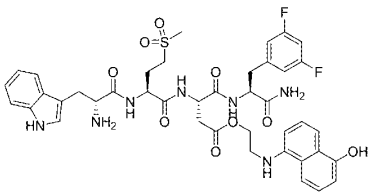
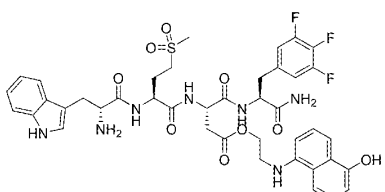
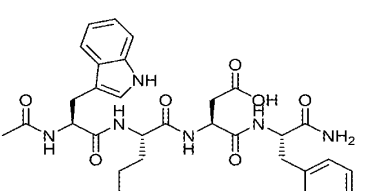
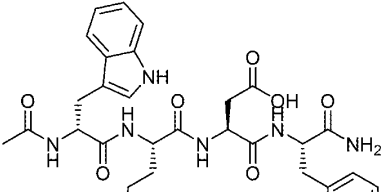
— 46 —

HT-164	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(3-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	4.22	N.A.	N.A.
HT-165	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	6.29	N.A.	N.A.
HT-166	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(4-Me)-NH ₂		N.A.	N.A.	3.59	N.A.	N.A.
HT-167	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(4-N ₃)-NH ₂		N.A.	N.A.	6.78	N.A.	N.A.
HT-168	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(4-CN)-NH ₂		N.A.	N.A.	7.41	N.A.	N.A.

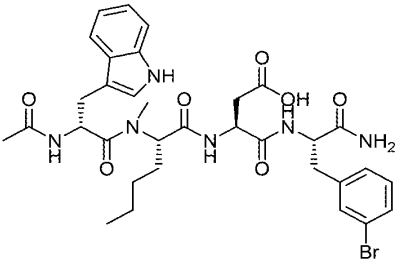
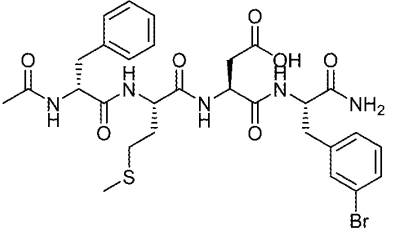
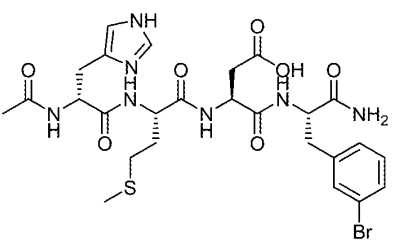
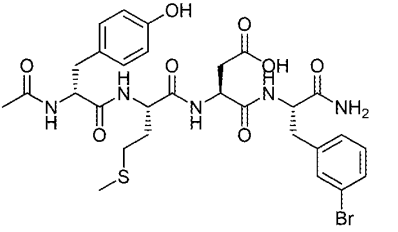
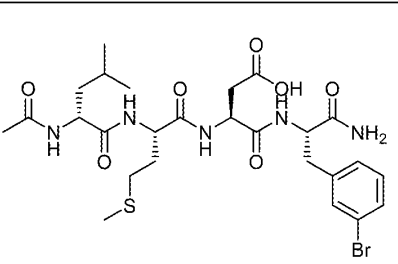
— 47 —

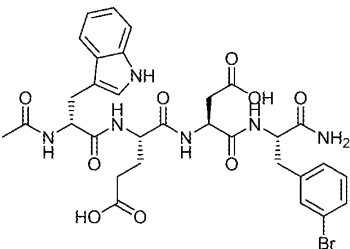
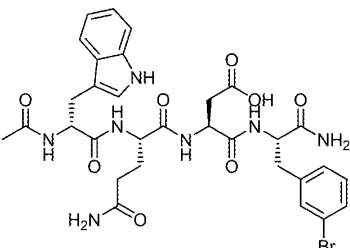
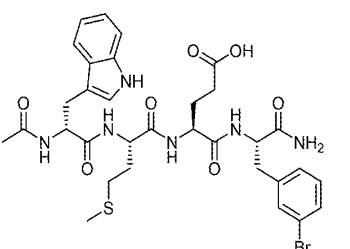
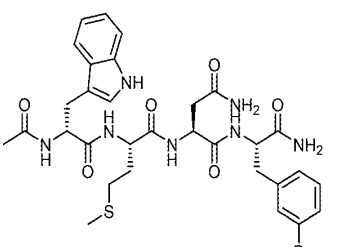
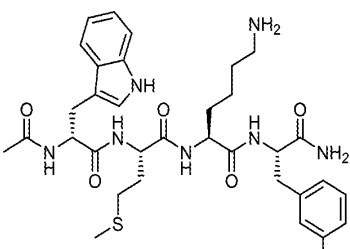
HT-169	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(4-NO ₂)-NH ₂		N.A.	N.A.	8.39	N.A.	N.A.
HT-170	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(4-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	4.26	N.A.	N.A.
HT-171	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(4-Cl)-NH ₂		N.A.	N.A.	-0.24	N.A.	N.A.
HT-172	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(4-F)-NH ₂		N.A.	N.A.	-0.36	N.A.	N.A.
HT-173	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(4-I)-NH ₂		N.A.	N.A.	1.94	N.A.	N.A.

— 48 —

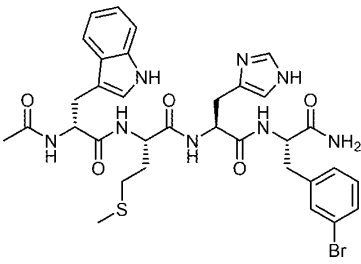
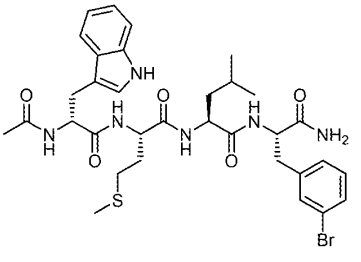
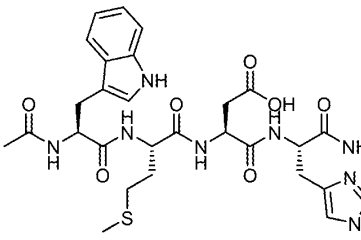
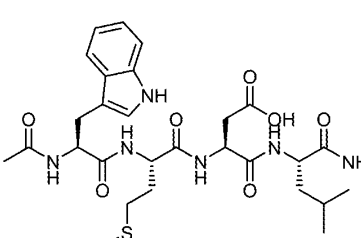
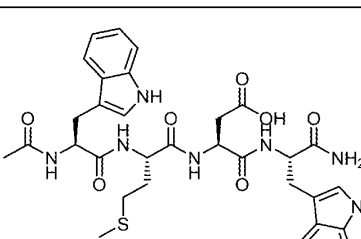
HT-174	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(3,5-DiCl)-NH ₂		N.A.	N.A.	-2.20	N.A.	N.A.
HT-175	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(3,5-DiF)-NH ₂		N.A.	N.A.	-5.59	N.A.	N.A.
HT-176	D-Trp-Met(O ₂)-Asp(E-DANS)-Phe(3,4,5-TriF)-NH ₂		N.A.	N.A.	-1.93	N.A.	N.A.
HT-177	Ac-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		5.60E-11	2.79E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-178	Ac-D-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		2.81E-09	5.28E-07	N.A.	N.A.	N.A.

— 49 —

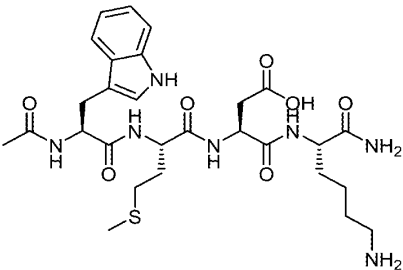
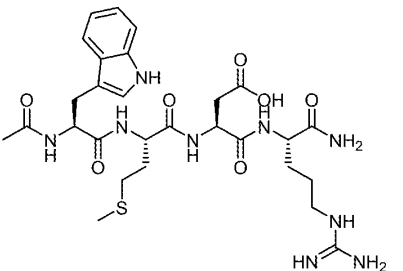
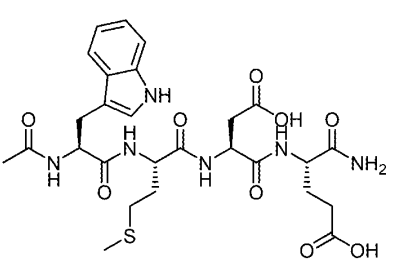
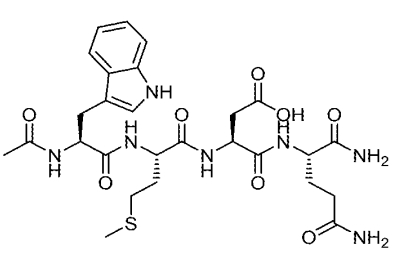
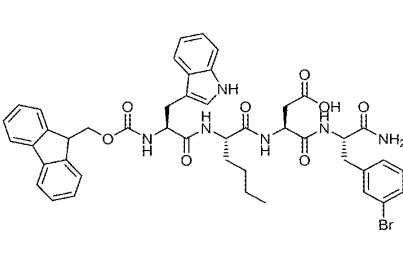
HT-179	Ac-D-Trp-(N-Me-Nle)- Asp-Phe(3- Br)-NH ₂		1.63E-06	>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-180	Ac-D-Phe- Met-Asp-Phe e(3-Br)-NH 2		4.47E-07	3.56E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-181	Ac-D-His- Met-Asp-Phe e(3-Br)-NH 2		3.90E-06	>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-182	Ac-D-Tyr- Met-Asp-Phe e(3-Br)-NH 2		4.21E-07	3.30E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-183	Ac-D-Leu- Met-Asp-Phe e(3-Br)-NH 2		4.46E-06	9.41E-06	N.A.	N.A.	N.A.

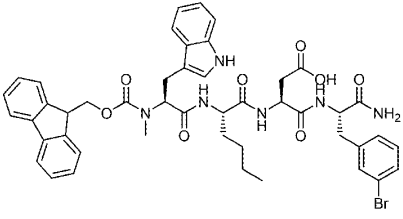
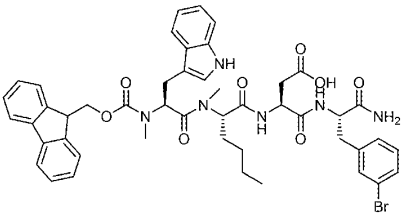
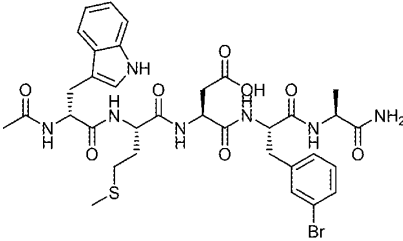
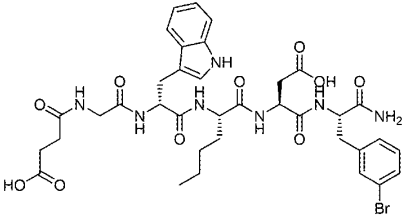
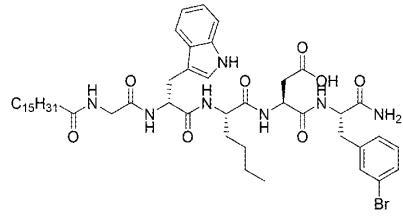
HT-184	Ac-D-Trp-Glu-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		4.32E-06	4.41E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-185	Ac-D-Trp-Gln-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		3.82E-06	1.20E-05	N.A.	N.A.	N.A.
HT-186	Ac-D-Trp-Met-Glu-Phe(3-Br)-NH ₂		1.34E-06	7.71E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-187	Ac-D-Trp-Met-Asn-Phe(3-Br)-NH ₂		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-188	Ac-D-Trp-Met-Lys-Phe(3-Br)-NH ₂		1.84E-06	7.55E-06	N.A.	N.A.	N.A.

— 51 —

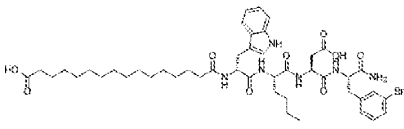
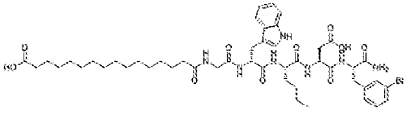
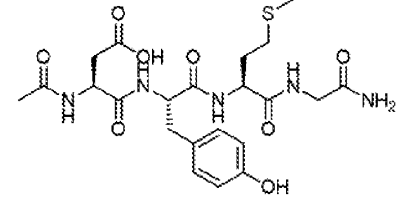
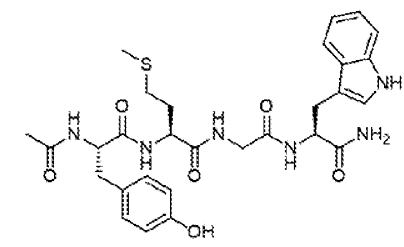
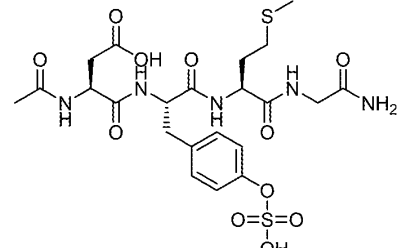
HT-189	Ac-D-Trp-Met-His-Ph e(3-Br)-NH 2		1.99E-06	5.95E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-190	Ac-D-Trp-Met-Leu-Ph e(3-Br)-NH 2		4.75E-06	6.16E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-191	Ac-Trp-Met-Asp-His-NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-192	Ac-Trp-Met-Asp-Leu-NH2		>10μM	8.76E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-193	Ac-Trp-Met-Asp-Trp-NH2		8.14E-10	5.70E-08	N.A.	N.A.	N.A.

— 52 —

HT-194	Ac-Trp-Met -Asp-Lys-N H2		>10 μ M	2.22E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-195	Ac-Trp-Met -Asp-Arg-N H2		>10 μ M	2.20E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-196	Ac-Trp-Met -Asp-Glu-N H2		>10 μ M	>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-197	Ac-Trp-Met -Asp-Gln-N H2		>10 μ M	1.67E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-198	Fmoc-Trp- Nle-Asp-Ph c(3-Br)-NH 2		2.05E-07	9.08E-07	N.A.	N.A.	N.A.

HT-199	Fmoc-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		1.47E-09	6.96E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-200	Fmoc-(N-Me-Trp)-(N-Me-Nle)-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		6.16E-07	1.77E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-201	Ac-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-Ala-NH ₂		4.29E-06	3.60E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-202	(Suc)-Gly-D-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		5.10E-09	1.92E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-203	(Pal)-Gly-D-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		3.60E-08	1.59E-06	N.A.	N.A.	N.A.

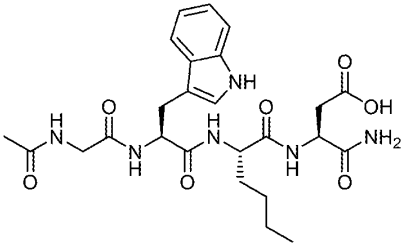
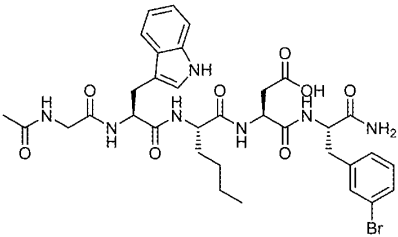
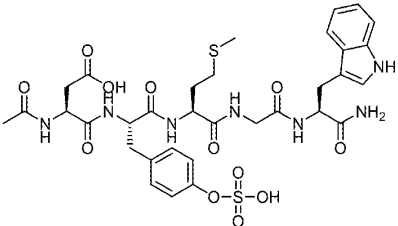
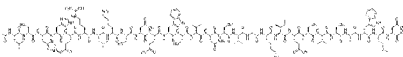
— 54 —

HT-204	(Hexadecanedioic acid)-D-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		4.98E-08	2.65E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-205	(Hexadecanedioic acid)-Gly-D-Trp-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		1.56E-07	5.88E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-206	Ac-Asp-Tyr-Met-Gly-NH ₂		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-207	Ac-Tyr-Met-Gly-Trp-NH ₂		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-208	Ac-Asp-Tyr(SO ₃ H)-Met-Gly-NH ₂		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.

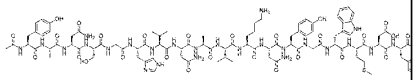
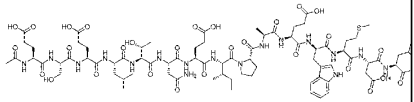
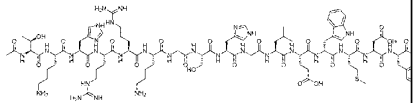
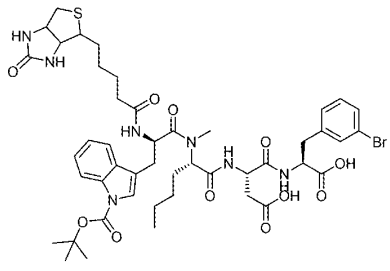
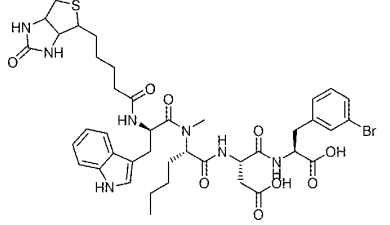
— 55 —

HT-209	Ac-Tyr(S O ₃ H)-Met- Gly-Trp-NH 2		>10μM	2.15E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-210	Ac-Met-Gly -Trp-Met-N H2		3.98E-07	6.45E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-211	Ac-Gly-Tr p-Met-Asp- NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-212	Ac-Nle-G ly-Trp-Met- NH2		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-213	Ac-Nle-Gly -Trp-Nle-N H2		5.33E-07	4.92E-06	N.A.	N.A.	N.A.

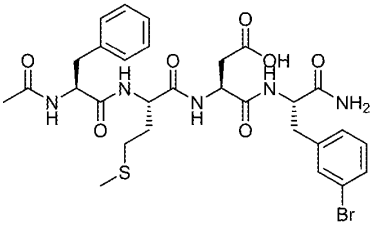
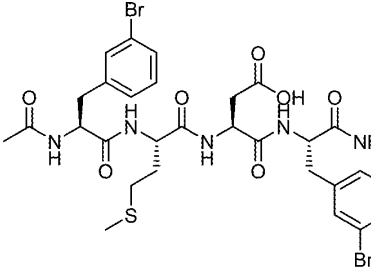
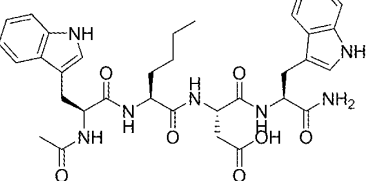
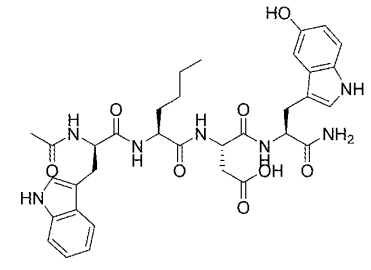
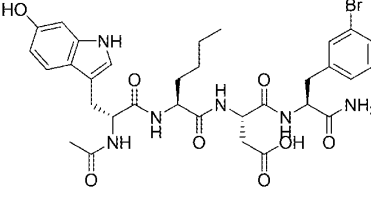
— 56 —

HT-214	Ac-Gly-Trp p-Nle-Asp-NH ₂		>10 μ M	>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-215	Ac-Gly-Trp -Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		<0.1nm	2.37E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-216	Ac-Asp-Tyr(SO ₃ H)-Met-Gly-Trp-p-NH ₂		5.88E-07	1.44E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-217	Ac-Leu-Ser-His-His-Glu-Arg-Leu-Lys-Cys-Asp-Glu-Trp-Ser-Val-Asn-Ser-Val-Gly-Lys-Ile-Glu-Cys-Val-Ser-Ala-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		4.65E-07	>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.

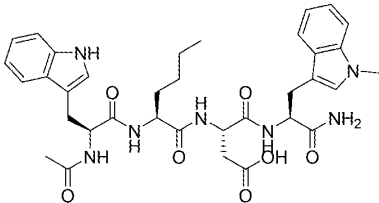
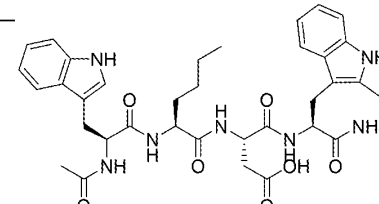
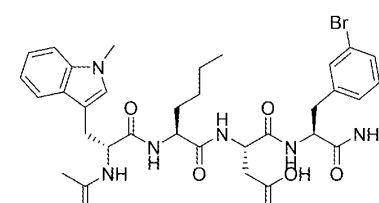
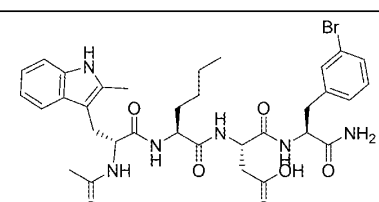
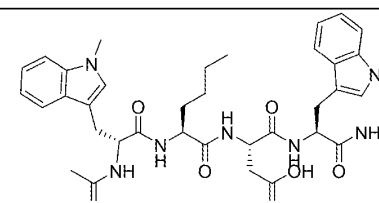
— 57 —

HT-218	Ac-Tyr-Ala-Asn-Ser-Gly-His-Val-Ala-Asn-Ala-Val-Lys-Asn-Tyr-Gly-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		3.95E-07	6.80E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-219	Ac-Glu-Ser-Glu-Leu-Thr-Asn-Glu-Ile-Pro-Ala-Glu-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		3.27E-07	2.58E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-220	Ac-Thr-Lys-His-Arg-Arg-Lys-Gly-Ser-His-Gly-Leu-Glu-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		8.39E-06	2.88E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-221	Biotin-D-Trp(Boc)-(N-Me-Nle)-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-222	Biotin-D-Trp(N-Me-Nle)-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		6.24E-08	1.90E-07	N.A.	N.A.	N.A.

— 58 —

HT-223	Ac-Phe-Met -Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		2.25E-07	1.88E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-224	Ac-Phe(3-Br)-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		2.54E-08	8.03E-08	N.A.	N.A.	N.A.
HT-225	Ac-D-Trp-Nle-Asp-Trp-NH ₂		3.32E-08	4.75E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-226	Ac-D-Trp-Nle-Asp-(5-HTP)-NH ₂		1.42E-05	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-227	Ac-(5-HTP)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		2.20E-08	3.40E-06	N.A.	N.A.	N.A.

— 59 —

HT-228	Ac-D-Trp-Nle-Asp-(1-Me-Trp)-NH ₂		2.62E-07	3.07E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-229	Ac-D-Trp-Nle-Asp-(2-Me-Trp)-NH ₂		8.20E-06	>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-230	Ac-(1-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂ 1-Me-W:1-Me-Trp/Nle : norleucine		1.92E-09	5.75E-08	N.A.	N.A.	N.A.
HT-231	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		2.52E-07	1.43E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-232	Ac-(1-Me-Trp)-Nle-Asp-(1-Me-Trp)-NH ₂		3.76E-07	3.28E-06	N.A.	N.A.	N.A.

— 60 —

HT-233	Ac-(1-Me-Trp)-Nle-Asp-(2-Me-Trp)-NH ₂		>10 μ M	3.65E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-234	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Asp-(1-Me-Trp)-NH ₂		5.46E-06	4.00E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-235	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Asp-(2-Me-Trp)-NH ₂		>10 μ M	>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-236	Ac-Phe(3-Br)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		9.77E-08	3.57E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-237	Ac-Phe(3-Br)-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH ₂		>10 μ M	>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.

— 61 —

HT-238	Ac-D-Trp-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH ₂		3.44E-08	2.82E-05	N.A.	N.A.	N.A.
HT-239	Ac-D-Trp-Nle-Glu-(5-HTP)-NH ₂		>10μM	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-240	Ac-(5-HTP)-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH ₂		5.27E-07	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-241	Ac-D-Trp-Nle-Glu-(1-Me-Trp)-NH ₂		3.55E-06	>10μM	N.A.	N.A.	N.A.
HT-242	Ac-D-Trp-Nle-Glu-(2-Me-Trp)-NH ₂		>10μM	1.31E-06	N.A.	N.A.	N.A.

— 62 —

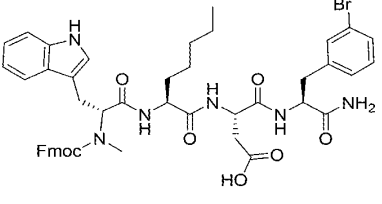
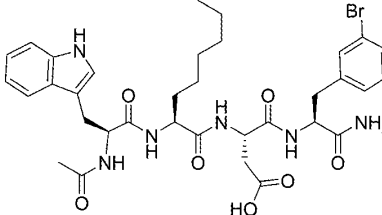
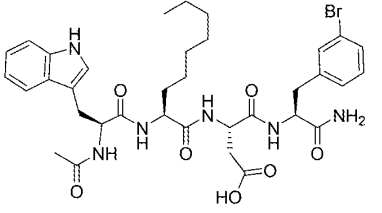
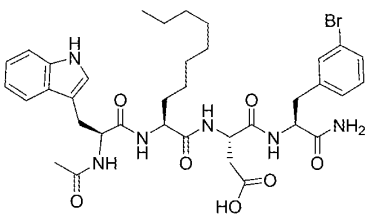
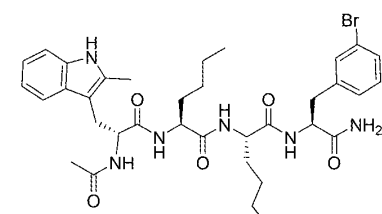
HT-243	Ac-(1-Me-Trp)-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH ₂		4.40E-07	1.41E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-244	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH ₂		7.32E-06	1.36E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-245	Ac-(1-Me-Trp)-Nle-Glu-(1-Me-Trp)-NH ₂		>10μM	1.76E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-246	Ac-(1-Me-Trp)-Nle-Glu-(2-Me-Trp)-NH ₂		>10μM	2.13E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-247	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Glu-(1-Me-Trp)-NH ₂		1.90E-06	6.20E-07	N.A.	N.A.	N.A.

HT-248	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Glu-(2-Me-Trp)-NH ₂		3.31E-08	4.70E-07	N.A.	N.A.	N.A.
HT-249	Fmoc-(N-Me-D-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		2.263E-09	4.55E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-250	Fmoc-Gly-(N-Me-D-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		3.86E-07	2.85E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-251	Fmoc-Gly-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		5.924E-09	1.61E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-252	Fmoc-(N-Me-Gly)-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		2.55E-07	1.03E-06	N.A.	N.A.	N.A.

— 64 —

HT-253	Fmoc-(N-Me-Trp)-Nle-Asp(O-Me)-Phe(3-Br)-NH ₂		7.44E-07	1.92E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-254	Fmoc-(N-Me-Trp)-Pasp(O-Me)-Phe(3-Br)-NH ₂		2.255E-08	1.04E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-255	Glu-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		5.69E-10	4.03E-08	N.A.	N.A.	N.A.
HT-256	Sia-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		6.72E-10	4.19E-08	N.A.	N.A.	N.A.
HT-257	Ac-D-Trp-Pasp(O-Me)-Phe(3-Br)-NH ₂		3.34E-09	1.32E-07	N.A.	N.A.	N.A.

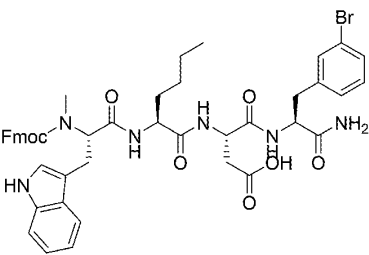
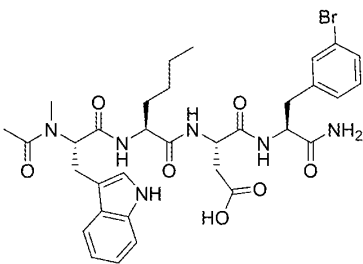
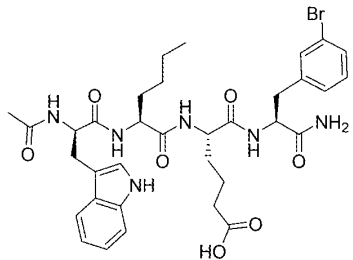
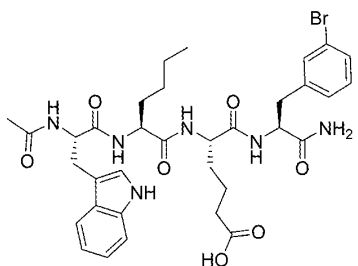
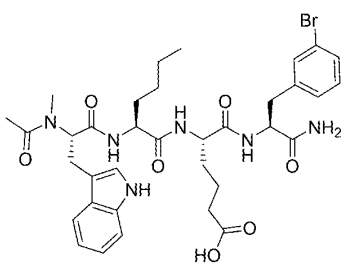
— 65 —

HT-258	Fmoc-(N-Me-Trp)-Pa-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		2.255E-08	1.04E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-259	Ac-D-Trp-Oa-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂ Oa: 2-aminooctanoic acid		2.29E-09	5.92E-08	N.A.	N.A.	N.A.
HT-260	Ac-D-Trp-Na-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		1.60E-07	2.74E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-261	Ac-D-Trp-Da-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		3.62E-07	3.82E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-262	Ac-(2-Me-Trp)-Nle-Aa-Phe(3-Br)-NH ₂		1.18E-06	>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.

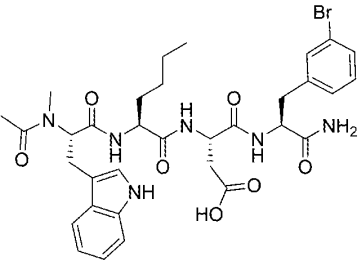
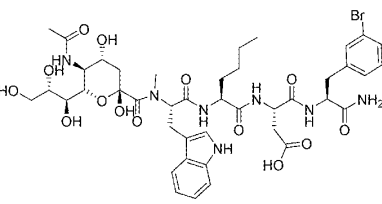
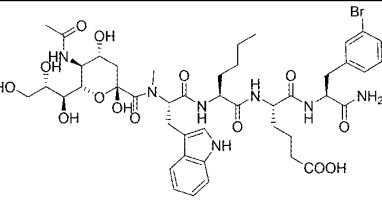
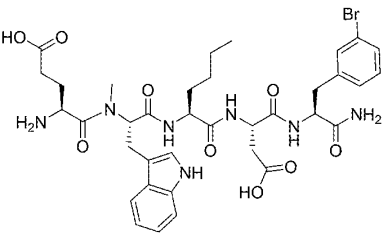
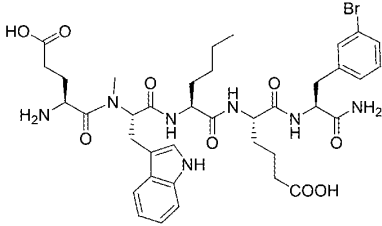
— 66 —

HT-263	Ac-Oa-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH ₂		6.45E-05	>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-264	Ac-Na-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH ₂		1.10E-05	>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-265	Ac-Da-Nle-Glu-Phe(3-Br)-NH ₂ Da: 2-aminodecanoic acid		1.30E-05	>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.
HT-266	Ac-Ha-Nle-Oa-Phe(3-Br)-NH ₂		4.02E-08	1.29E-06	N.A.	N.A.	N.A.
HT-267	Ac-D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		1.13E-10	2.38E-08	N.A.	N.A.	N.A.

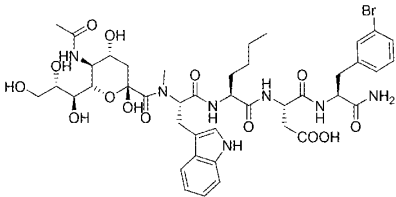
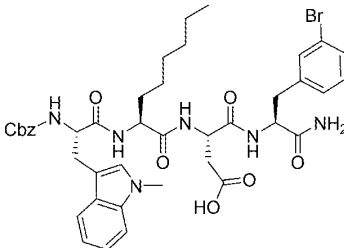
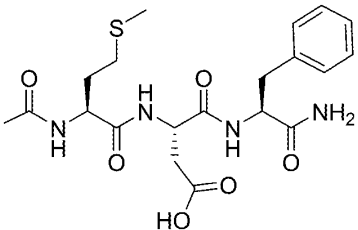
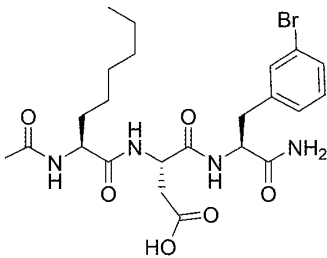
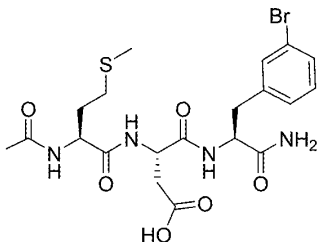
— 67 —

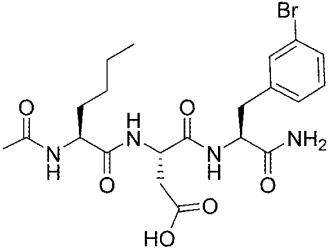
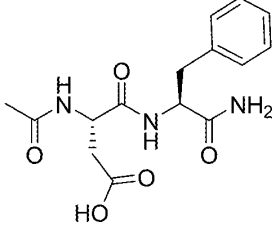
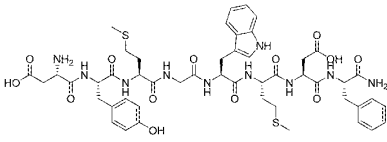
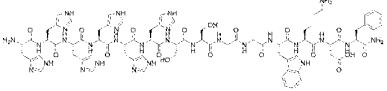
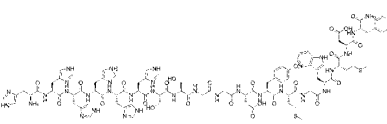
HT-268	Fmoc-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		1.30E-09	4.97E-08	N.A.	N.A.	N.A.
HT-269	Ac-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	33.52	0.05
HT-270	Ac-D-Trp-Nle-Aa-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	80.85	-0.03
HT-271	Ac-Trp-Nle-Aa-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	104.56	40.66
HT-272	Ac-(N-Me-Trp)-Nle-Aa-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	86.09	-0.33

— 68 —

HT-273	Ac-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	96.54	52.14
HT-274	Sia-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	72.88	0.10
HT-275	Sia-(N-Me-Trp)-Nle-Aa-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	100.24	62.28
HT-276	Glu-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	101.04	4.91
HT-277	Glu-(N-Me-Trp)-Nle-Aa-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	13.46	-0.13

— 69 —

HT-278	Sia-(N-Me-Trp)-Nle-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	93.12	40.85
HT-279	Cbz-(1-Me-Trp)-Oa-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	90.99	-0.19
HT-280	Ac-Met-Asp-Phe-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	-0.16	-0.33
HT-281	Ac-Oa-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	0.03	-0.09
HT-282	Ac-Met-Asp-Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	0.45	0.13

HT-283	Ac-Nle-Asp -Phe(3-Br)-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	-0.03	-0.04
HT-284	Ac-Asp-Phe -NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	0.09	0.01
HT-285	Asp-Tyr-Me t-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂		1.38E-09	N.A.	N.A.	92.06	N.A.
HT-286	His-His-His -His-His-His-Ser-Ser-Gly-Gly-Trp-Lys-Asp-Phe-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	-0.52	-0.40
HT-287	His-His-His -His-His-His-Ser-Ser-Gly-Gly-Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Lys-Asp-Phe-NH ₂		N.A.	N.A.	N.A.	99.10	77.83

- 71 -

HT-288	D-Trp-Lys-Asp-Phe(3-Br)-D-Ala-NH ₂		>10 μ M	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-289	D-Trp-Val-Asp-Phe(3-Br)-D-Ala-NH ₂		3.19E-06	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-290	D-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-D-Ala-NH ₂		6.68E-06	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-291	cyclo(Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-Gly-Gly-Gly)		1.06E-05	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
HT-292	D-Ala-Trp-Met-Asp-Phe(3-Br)-D-Ala-NH ₂		1.45E-06	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

注：NA 表示未检测。

由表 1 中活性数据可以看出，第一个氨基酸色氨酸为 D-型和 L-型都可，但 L-型活性更强，第 2~4 位的氨基酸分别为蛋氨酸/正亮氨酸、天冬

氨酸和苯丙氨酸。第 2~4 位氨基酸为 L-型氨基酸是多肽类似物活性必需；R2 为正亮氨酸侧链，R4 为 3-Br 代苯丙氨酸侧链时化合物活性较好；R7 为乙酰基时化合物活性较高，如化合物 HT-177 和 HT-267。

5 实施例2

本实施例中，通过静脉给药后测定 HT-267、HT-177 和 CCK4 (HT-9) 在 KM 小鼠(雄性)的药代动力学特性(n = 4)。具体的，将以上三种多肽分别溶于 5% DMSO 和 95% 二次去离子水的溶液中。并分别按照 1mg/kg 剂量注入 KM 小鼠尾静脉。单次给药后，分别于不同时间点从眶静脉取全血(100 μL)，并在肝素化管中收集全血样本，血浆组分立即通过离心分离，并通过 LC/MS/MS 分析相应浓度。

表 2

	HT-267 I.V.	HT-177 I.V.	CCK4 (HT-9) I.V.
Animal Number	♂4	♂4	♂4
Dose level (mg/kg)	1	1	1
AUC(0-∞) μg/L*h	302.083	640.851	~
T _{1/2} (h)	1.601	0.721	~
T _{max} (h)	0.033	0.25	~
C _{max} (μg/L)	1929.095	403.377	~

注：~表示未检测到。

结果显示，CCK4 在进行尾静脉注射后，在血液样本中不能被检测到 CCK4 的存在，说明其浓度低于检测线 (50 ng/ml)，可能的原因是 CCK4 在静脉注射后快速分解导致。检测化合物 HT-267 及 HT-177 都表现出较好的半衰期，分别为 1.601 小时和 0.721 小时。同时，Tmax 的时间分别为 0.033 小时和 0.25 小时。此外，最大浓度 (Cmax) 也表现出较好的结果，尤其是 HT-267 达到了 1929.095 μg/L。

实施例3

成年（八周）野生型小鼠（C57BL/6）用 100 mg/kg 剂量的戊巴比妥麻醉后，将小鼠头部轻轻固定在数字脑立体定位仪（RWD Life Science, China）上，注射 AAV9-hsyn-cck-2.0-GFP (3.2×10^{12} vg/ml) 病毒到皮层表面区域 (DV=300 μ m) 的多个位点 (250 nl/每个位点)。对于皮质成像，进行 3mm $\times$ 3mm 矩形开颅手术并植入盖玻片作为观察窗，硬脑膜没有被去除。病毒注射两周后，表达携带绿色荧光的 CCK-B 受体。当配体与这种人工受体结合时，会观察到绿色荧光信号，以宽场荧光显微镜来监测信号，如图 2 所示。

结果显示，打过上述病毒的小鼠在腹腔注射化合物 HT-177 溶液后，观察到绿色荧光信号(图 2B)，说明 HT-177 药物穿过血脑屏障，与病毒表达的 CCK-B 受体结合。

实施例4

成年野生型小鼠（C57BL/6）在标准条件下饲养，可自由获得食物和水。Morris水迷宫是英国心理学家Morris于1981年设计并应用于脑学习记忆机制研究的一种实验手段，被广泛应用于学习记忆、老年痴呆、智力与衰老、新药开发/筛选/评价等多个学科的科学研究中。我们用于测试小鼠空间记忆能力的Morris水迷宫实验主要包括定位航行实验和空间探索实验两个部分。其中定位航行实验历时10天，每天将小鼠面向池壁分别从4个入水点放入水中四次，记录其寻找到隐藏在水面下平台的时间（逃避潜伏期）。空间探索实验是在定位航行实验24小时后，去除平台，然后将小鼠放入水池中，记录其在一分钟时间内的游泳轨迹，考察小鼠对原平台的记忆，并计算小鼠在原平台所在象限（目标象限）中探索时长占比。

使用Morris水迷宫实验测试老年野生型小鼠的空间记忆能力，并给予 CCK4（HT-9）治疗。我们将老年小鼠随机分为两组，一组给予腹腔注射 CCK4溶液，另一组给予腹腔注射药物溶剂作为对照。如图3A所示，在定位航行实验中，经过几天的训练，给药组的逃避潜伏期比对照组短，表示

— 74 —

给药组比对照组表现出更好的学习能力。图3B是两组小鼠在空间探索实验中的轨迹图，给药组在平台原位置表现出更多的空间探索轨迹，表示小鼠对平台位置有更好的记忆回溯能力。此实验表明CCK4对老年小鼠的空间记忆缺陷有改善作用。

5

实施例5

成年雄性三转基因阿尔兹海默症小鼠(3xTg-AD)在标准条件下饲养，可自由获得食物和水。我们用于测试阿尔兹海默症小鼠的Morris水迷宫实验主要包括定位航行实验和空间探索实验两个部分。其中定位航行实验历时8-10天，每天将小鼠面向池壁分别从4个入水点放入水中四次，记录其寻找到隐藏在水面下平台的时间（逃避潜伏期）。空间探索实验是在定位航行实验后去除平台，然后将小鼠放入水池中，记录其在一分钟时间内的游泳轨迹，考察小鼠对原平台的记忆，并计算小鼠在原平台所在象限（目标象限）中探索时长占比。阿尔兹海默症小鼠被证实在Morris水迷宫实验中有记忆缺陷，不仅在定位航行实验中表现出更长的定位隐藏平台的逃避潜伏期，在空间探索实验中也表现出更差的记忆回溯能力。

我们将阿尔兹海默症小鼠随机分为四组，第一组给予腹腔注射CCK4溶液，第二组给予腹腔注射CCK4溶液的溶剂作为对照；第三组给予腹腔注射化合物HT-267溶液，第四组给予腹腔注射HT-267溶液的溶剂作为对照。在CCK4治疗实验的定位航行训练中，因为CCK4半衰期太短（少于5分钟），在每次训练前都给予腹腔注射药物，每天治疗四次，训练四次，一共训练10天。如图4A所示，经过10天的训练，CCK4给药组的逃避潜伏期比同样操作下的对照组短，表示给药组比对照组表现出更好的学习能力。图4B是两组小鼠在空间探索实验中的轨迹热图，下图CCK4给药组在平台原位置表现出更多的空间探索轨迹，表示小鼠对平台位置有更好的记忆回溯能力。图4C比较了两组小鼠在目标象限中探索的时长占比，CCK4给药组明显高于对照组。

在化合物HT-267治疗实验的定位航行训练中，因HT-267半衰期长达1.601小时，每天只需腹腔注射给药一次，即可作用于四次训练，因此每

- 75 -

天治疗一次，训练四次，一共训练8天。如图4D所示，经过8天的训练，HT-267给药组的逃避潜伏期比同样操作下的对照组短，表示给药组比对照组表现出更好的学习能力。图4E是两组小鼠在空间探索实验中的轨迹热图，下图HT-267给药组在平台原位置表现出更多的空间探索轨迹，表示小鼠对平台位置有更好的记忆回溯能力。图4F比较了两组小鼠在目标象限中探索的时长占比，HT-267给药组明显高于对照组。将图4F与图4C相比，可以看出，HT-267给药组的表现略优于CCK4给药组，考虑到HT-267的治疗次数和治疗天数少于CCK4，我们认为HT-267相比CCK4有更好的治疗效果。

10 此实验表明 CCK4 和化合物 HT-267 对阿尔兹海默症小鼠的空间记忆缺陷均有改善作用；且 HT-267 的治疗效果更好。

实施例6

15 成年记忆缺陷型小鼠在标准条件下饲养，可自由获得食物和水。我们用于测试记忆缺陷型小鼠的Morris水迷宫实验主要包括定位航行实验和空间探索实验两个部分。实验方法与实施例5相同。

我们将记忆缺陷型小鼠随机分为六组，第一组给予腹腔注射CCK4溶液，第二组给予腹腔注射CCK4溶液的溶剂作为对照；第三组给予腹腔注射化合物HT-267溶液，第四组给予腹腔注射化合物HT-177溶液，第五组20 给予腹腔注射化合物HT-178溶液，第六组给予腹腔注射化合物溶液的溶剂作为对照。其中，在定位航行实验中，第一组与第二组的治疗与训练方法与实施例5中第一组与第二组相同，即每天治疗四次，训练四次，一共训练10天；第三组到第六组的治疗与训练方法与实施例5中第三组与第四组相同，即每天治疗一次，训练四次，一共训练8天。空间探索实验中，25 各组对小鼠的空间记忆能力进行测试的操作相同。

图5比较了各组小鼠在空间探索实验中对目标象限进行探索的时长占比，由图5A可知，CCK4治疗组的探索时长占比明显高于对照组，说明CCK4对记忆缺陷型小鼠的空间记忆缺陷有改善作用；由图5B可知，HT-267、HT-177与HT-178治疗组的探索时长占比均明显高于对照组，说

- 76 -

明化合物HT-267、HT-177与HT-178对记忆缺陷型小鼠的空间记忆缺陷有改善作用，其中HT-267治疗组的作用最好；考虑到化合物HT-267、HT-177与HT-178的治疗效果与CCK4相当，但治疗次数和治疗天数少于CCK4，我们认为化合物HT-267、HT-177与HT-178相比CCK4有更大的治疗潜力。

- 5 此实验表明 CCK4 和化合物 HT-267、HT-177 和 HT-178 对记忆缺陷型小鼠的空间记忆缺陷均有改善作用，且化合物 HT-267、HT-177 与 HT-178 相比 CCK4 有更大的治疗潜力。

实施例7

- 10 新物体识别实验是认知记忆的一种高度验证方法，是 Ennaceur & Delacour (1988)根据啮齿类对新环境的探索特性设计，该模型依据动物对环境中原来见过的熟悉物体和没有见过的新物体的探索时间的长短来评价被测试动物的记忆功能。倘若被测试动物没有遗忘环境中见过的熟悉物体，便会用更多的时间探索没有见过的新物体；若遗忘了见过的熟悉物体，
15 则动物对环境中没有见过的新物体和见过的熟悉物体的探索时间应基本相同。实验通常分为三个阶段：1、适应期：让动物熟悉实验环境，实验箱内不放置任何物体；2、熟悉期：在实验箱内放置两个相同的物体，让小鼠自由探索 10 分钟；3、测试期：在实验箱中放入新物体以替换其中一个旧物体，物体位置保持不变。用视频记录小鼠探索情况，并分析小鼠探
20 索新旧物体的时间，计算小鼠在测试期探索新物体的时间占探索物体总时间的比例，即对新物体的识别指数。

- 成年雄性三转基因阿尔兹海默症小鼠(3xTg-AD)在标准条件下饲养，可自由获得食物和水。阿尔兹海默症小鼠被证实在新物体识别实验中有记忆缺陷，对新物体的识别能力下降。我们将阿尔兹海默症小鼠随机分为两
25 组，一组给予腹腔注射化合物 HT-267 溶液，另一组给予腹腔注射药物溶剂作为对照。如图 6B 所示，给药组对新物体的识别指数明显高于对照组，表示给药提高了小鼠的识别记忆。

实施例8

- 77 -

成年记忆缺陷型小鼠在标准条件下饲养，可自由获得食物和水。我们用于测试记忆缺陷型小鼠的新物体识别实验主要包括适应期、熟悉期、测试期。实验方法与实施例12相同。

我们将记忆缺陷型小鼠随机分为四组，一组给予腹腔注射药物溶剂作为对照组，给药组1给予腹腔注射化合物HT-267溶液，给药组2给予腹腔注射化合物HT-177溶液，给药组3给予腹腔注射化合物HT-178溶液。经过适应期和熟悉期训练，我们在测试期实验中对几组小鼠的识别记忆进行测试。图7比较了四组小鼠在测试期对新物体探索的识别指数，由图7可知，三个给药组对新物体的探索识别指数明显高于对照组。

此实验表明化合物HT-267、HT-177和HT-178对记忆缺陷型小鼠的识别记忆缺陷有改善作用。

实施例9

长时程增强（long-term potentiation, LTP）被研究者认为是记忆机制之一。我们使用体外电生理电信号记录方法，来研究化合物HT-267是否可以诱导老年鼠新皮层中的长时程增强。

我们使用MED64低噪音多电极记录系统来记录体外培养的脑片的电信号。在稳定记录至少15分钟的兴奋性突触后场电位之后，我们往脑片上注入五分钟的化合物HT-267，我们发现基础场电位得到增强，增强作用持续一小时以上，如图8所示。这个实验说明化合物HT-267能诱导老年鼠皮层中的长时程增强。

实施例10

使用体外电生理电信号记录方法，来研究化合物HT-267是否可以诱导阿尔兹海默症小鼠新皮层中的长时程增强。使用MED64低噪音多电极记录系统来记录体外培养的脑片的电信号。在稳定记录至少15分钟的兴奋性突触后场电位之后，往脑片上注入五分钟的化合物HT-267，结果发现基础场电位得到增强，增强作用持续一小时以上，如图9所示。说明，化合物HT-267能诱导阿尔兹海默症小鼠新皮层中的长时程增强。

实施例11

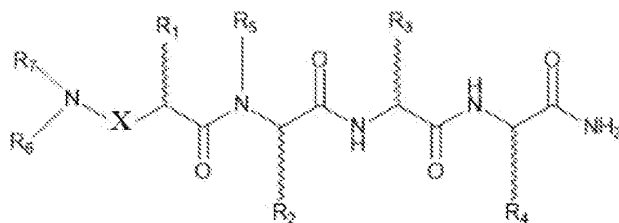
使用体外电生理电信号记录方法，来研究化合物HT-267、化合物HT-177、化合物HT-178是否可以诱导记忆缺陷型小鼠新皮层中的长时程增强。使用MED64低噪音多电极记录系统来记录体外培养的脑片的电信号。在稳定记录至少15分钟的兴奋性突触后场电位之后，分别往各组脑片上注入五分钟的化合物HT-267（给药组1）、化合物HT-177（给药组2）、化合物HT-178（给药组3）中化合物，发现各组脑片的基础场电位都得到增强，增强作用持续一小时以上，如图10所示，与给药前的基础场电位归一化计算之后，三组给药组的场电位都显著增强到120% - 140%。这个实验说明化合物HT-267、化合物HT-177、化合物HT-178能诱导记忆缺陷型小鼠新皮层中的长时程增强。

以上仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

- 79 -

权 利 要 求

1、一种多肽，其特征在于，具有式I所示结构或其立体异构体、前药、药学上可接受的溶剂化物或盐：



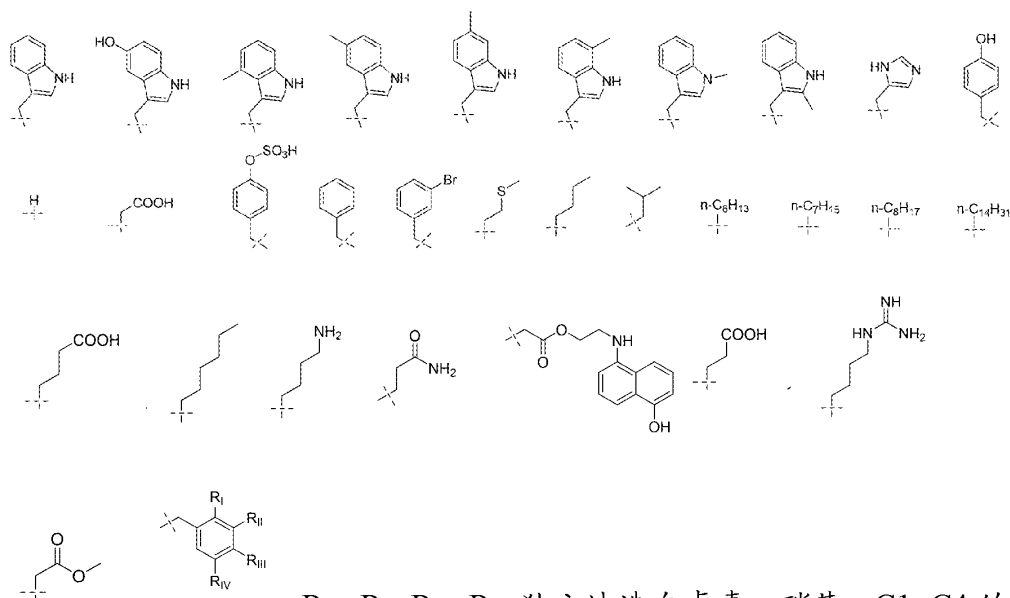
5

式 I;

其中：X 为酰胺键或单键；

为 或 ，以使对应位置的氨基酸为 D-型氨基酸或 L-型氨基酸；

10 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地选自以下任一结构：



， R_I 、 R_{II} 、 R_{III} 、 R_{IV} 独立地选自卤素、硝基、C1~C4 的烷

— 80 —

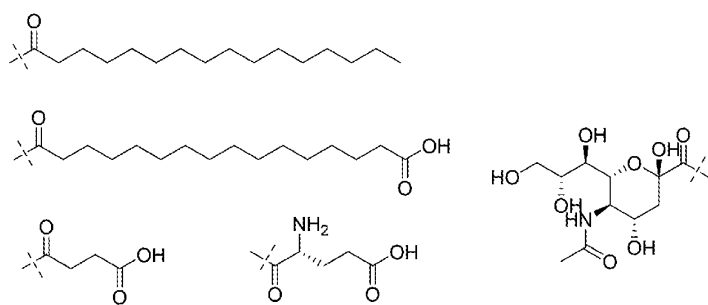
基、叠氮基或氰基；

R₅、R₆独立地选自H、取代或未取代的C1~C4的烷基；

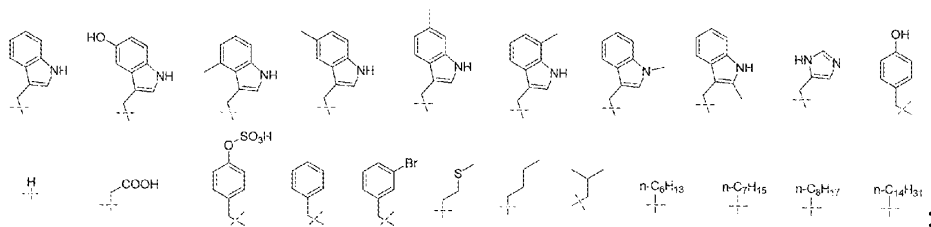
R₇选自以下任一结构：

Biotin、AC、Fmoc、Cbz、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、

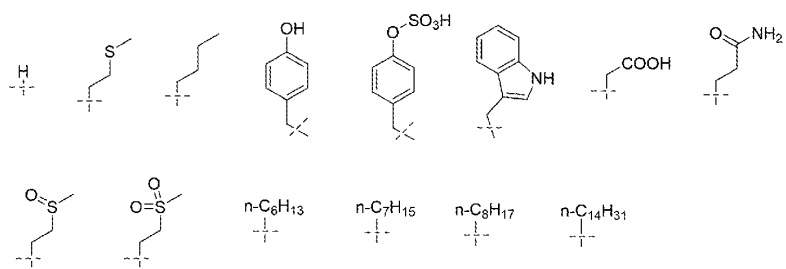
5 PEG600、PEG800、PEG1000、PEG1500、PEG2000，



2、根据权利要求1所述的多肽，其特征在于，R₁选自以下任一结构：

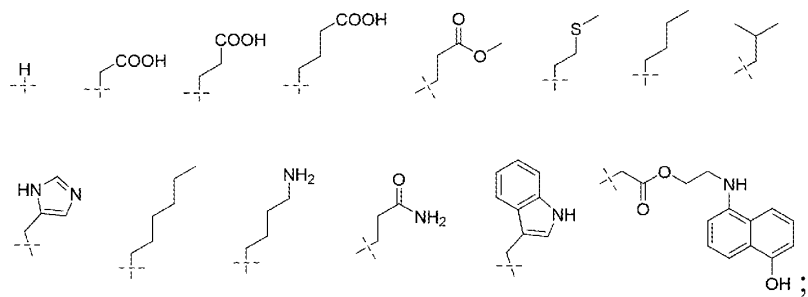
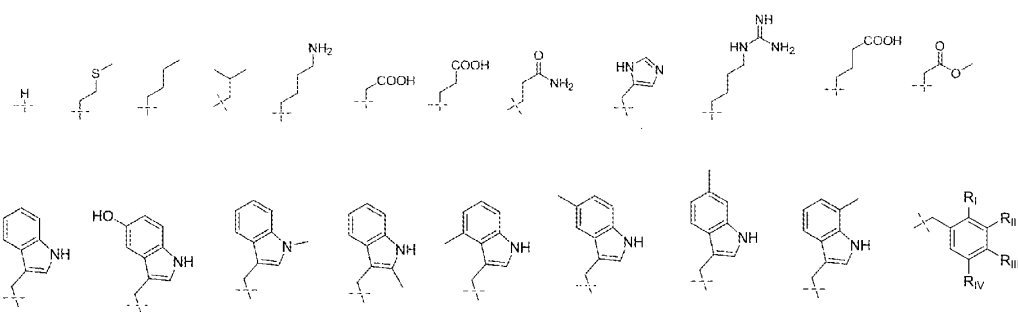


10 R₂选自以下任一结构：



R₃选自以下任一结构：

- 81 -

R₄选自以下任一结构:

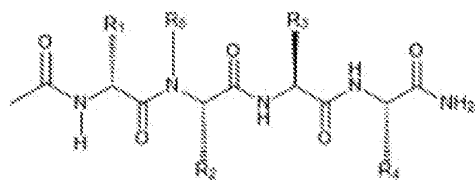
5

,

R_I、R_{II}、R_{III}、R_{IV}独立地选自卤素、硝基、C₁~C₄的烷基、叠氮基或氰基。

3、根据权利要求1所述的多肽，其特征在于，所述多肽具有式II所示的结构：

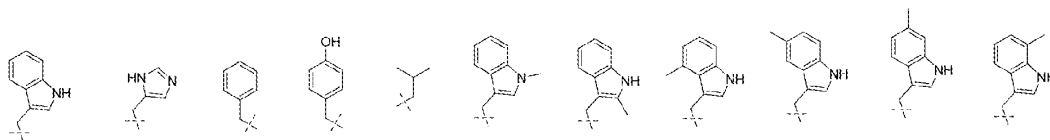
10



式II。

4、根据权利要求 3 所示的多肽，其特征在于，

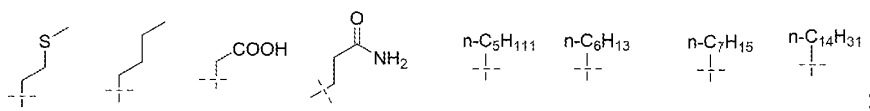
所述 R₁ 选自以下任一结构：



5

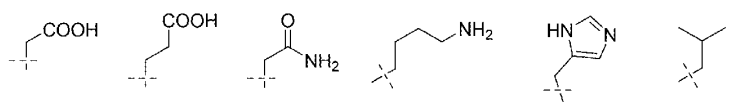
;

R₂ 选自以下任一结构：



;

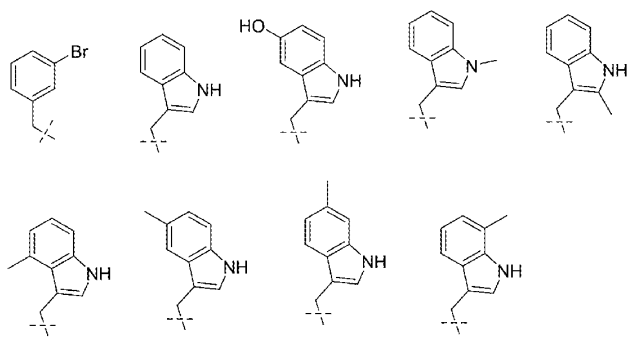
R₃ 选自以下任一结构：



;

10

R₄ 选自以下任一结构：



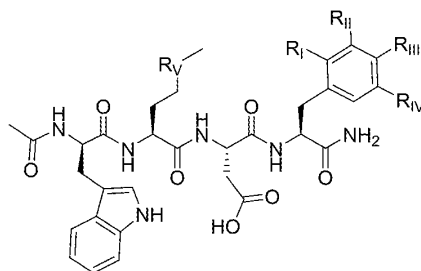
;

R₅ 选自 H 或 CH₃。

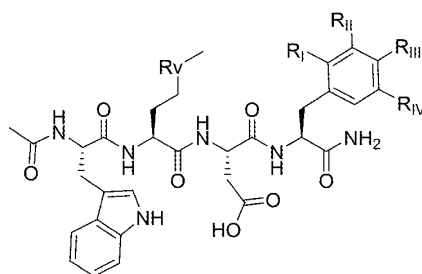
5、根据权利要求 1 所述的多肽，其特征在于，所述多肽具有式 III 或式 IV 所示的结构：

15

— 83 —



式III



式 IV;

5 其中, R_I , R_{II} , R_{III} , R_{IV} 独立地选自独立地选自卤素、硝基、C1~C4 的烷基、叠氮基 N₃ 或氰基, R_V 为碳原子或硫原子。

6、根据权利要求 5 所述的多肽, 其特征在于, 所述 R_I , R_{II} , R_{III} , R_{IV} 独立地选自独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、N₃、Me 或 NO₂。

7、根据权利要求 1 所述的多肽, 其特征在于, 为表 1 中 HT-1 ~HT292
10 化合物中的任一种。

8、一种药物组合物, 其特征在于, 包括权利要求 1~7 任一项所述的多肽、其药学上可接受的盐、立体异构体或前药分子, 以及药学上可接受的辅料。

9、权利要求 1~7 任一项所述的多肽或权利 8 所述的药物组合物作为
15 CCK 受体激动剂或拮抗剂的应用, 或在制备治疗或预防 CCK 受体相关疾病的药物中的应用。

10、根据权利要求 所述的应用, 其特征在于, 所述 CCK 受体相关

— 84 —

疾病包括失忆、痴呆、癫痫、抑郁、肥胖症、胆囊癌、胰腺癌、消化系统疾病中的至少一种。