

说明书

发明名称: 多肽衍生物、其药物组合物及其用途

[0001] 本申请要求于2023年11月1日提交的、申请号为202311442146.7、发明名称为“多肽衍生物、其药物组合物及其用途”的中国专利申请的优先权，其内容应理解为通过引用的方式并入本申请中。

技术领域

[0002] 本文涉及多肽衍生物及其应用技术领域，尤其涉及一种用于治疗与神经损伤相关的疾病的多肽衍生物。

背景技术

[0003] 神经损伤会导致胶状瘢痕的生成，胶状瘢痕的作用主要是用于修复血脑屏障(BB)，将损伤部位与健康组织隔离，以防止进一步损伤并开始愈合过程。然而，在胶质疤痕区，硫酸软骨素蛋白多糖(CSPG)等抑制分子的表达上调，对轴突生长具有较强的抑制作用，阻滞损伤神经的修复(Nat Rev Neurosci.2004； 5:146–156)。研究表明，CSPG是通过作用于蛋白酪氨酸磷酸酶σ (PTP σ)，发挥神经再生抑制作用(Science.2009； 326(5952):592–596)。PTP σ 以及相关的磷酸酯酶含有一个位于细胞内的高度保守的楔形结构域，由24个氨基酸构成，可以调控下游系列信号传导。研究人员设计了一个细胞内σ 肽(intracellular sigma peptide, ISP)，由楔形结构域的24肽连接穿膜肽tat构成。ISP能够与重组人PTP σ 结合，而且可以减弱CSPG的神经抑制作用。在ISP作用下，轴突的生长可以突破CSPG区域，而且具有剂量相关性(Nature.2015； 518:404–40)。体内实验表明，ISP可以促进脊髓损伤大鼠的功能恢复。ISP给药后，膀胱功能、Basso–Beattie–Bresnahan(BBB)评分还有网格行走运动测试都有显著改进。然而，ISP是一个35肽，全部由天然氨基酸构成，代谢稳定性差，严重影响其成药性。

[0004] 发明内容

[0005] 基于以上背景，本申请提供了一种多肽衍生物或其药学上可接受的盐，其中，所述多肽衍生物衍生自以下多肽序列：

[0006] NH₂-GRKKRRQRRRX₁-DMAEHX₂EX₃LKAX₄DSLKLSX₅EYESI-NH₂,

- [0007] 其中：
- [0008] X_1 选自C或不存在；
- [0009] X_2 选自M或T；
- [0010] X_3 选自R、K、A、F、L、D、E或Cit；
- [0011] X_4 选自N或K；
- [0012] X_5 选自Q或K；
- [0013] 并且其中，
- [0014] 当 X_1 为C时，所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处引入脂肪酸侧链：第21位、第23位和第27位，和/或
- [0015] 所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处将E与K的侧链通过酰胺键连接而产生分子内环状结构：第15位与第21位、第18位与第21位、第27位与第31位、第27位与第33位、及第30位与第33位，其中当第30位与第33位连接时，第30位的 X_5 为K；
- [0016] 当 X_1 不存在时，所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处引入脂肪酸侧链：第20位、第22位和第26位，和/或
- [0017] 所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处将E与K的侧链通过酰胺键连接而产生分子内环状结构：第14位与第20位、第17位与第20位、第26位与第30位、第26位与第32位、及第29位与第32位，其中当第29位与第32位连接时，第29位的 X_5 为K。
- [0018] 另一方面，本申请还提供了包含本文描述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐的药物组合物。
- [0019] 另一方面，本申请还提供了本文描述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐或本文描述的药物组合物在制备治疗与神经损伤相关的疾病的药物中的用途。
- [0020] 另一方面，本文还提供了一种治疗与神经损伤相关的疾病的方法，所述方法包括向有相应需要的受试者施用本文描述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐或本文描述的药物组合物。
- [0021] 另一方面，本文还提供了本文描述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐或本文描述的药物组合物，在治疗与神经损伤相关的疾病中使用。

[0022] 本申请在ISP多肽序列的基础上，通过在特定位点引入脂肪酸侧链，使得多肽衍生物的稳定性和活性都显著提高，而其与受体的亲和力保持相当甚至略有提高。第二种方法是，将多肽内部的E与K通过生成酰胺键而在多肽内形成环状结构，得到环肽衍生物，所得的环肽衍生物的稳定性和活性都显著提高。同时，还将两种方法结合起来，既在特定位点引入脂肪酸侧链，又在多肽内形成环状结构，得到的多肽衍生物的稳定性和活性也显著提高。

[0023] 本申请的其它特征和优点将在随后的说明书中阐述，并且，部分地从说明书中变得明显，或者通过实施本申请而了解。本申请的其他优点可通过在说明书以及附图中所描述的方案来实现和获得。

[0024] 附图概述

[0025] 附图用来提供对本申请技术方案的理解，并且构成说明书的一部分，与本申请的实施例一起用于解释本申请的技术方案，并不构成对本申请技术方案的限制。

[0026] 图1示出了本申请的一种实施方案中的各种多肽对蛋白聚糖环境中人神经母细胞瘤(SH-SY5Y)细胞轴突生长的影响。

[0027] 图2示出了各组大鼠进行SCI手术并注射生理盐水或多肽后体重随时间的变化。其中PW337组中的1、2、4分别代表注射1mg/kg、2mg/kg和4mg/kg的PW337的组。

[0028] 图3示出了各组大鼠进行SCI手术并注射生理盐水或多肽后旷场活动的结果。

[0029] 图4示出了各组大鼠进行SCI手术并注射生理盐水或多肽后BBB运动评分的结果。

[0030] 详述

[0031] 除非另有说明，本文使用的技术和科学术语具有与本申请所属领域技术人员通常所理解的相同的含义。当以范围、优选范围、或者优选的数值上限以及优选的数值下限的形式表述某个量、浓度或其他值或参数的时候，应当理解相当于具体揭示了通过将任意一对范围上限或优选数值与任意范围下限或优选数值结合起来的任何范围，而不考虑该范围是否具体揭示。除非另有说明，本文所列出的数值范围旨在包括范围的端点和该范围内的所有整数和分数(小数)。

- [0032] 如本文所用，术语“约”、“大约”当与数值变量并用时，通常指该变量的数值和该变量的所有数值在实验误差内(例如对于平均值95%的置信区间内)或在指定数值的 $\pm 10\%$ 内，或更宽范围内。
- [0033] 如本文所用，表述“包含”或与其同义类似表述“包括”、“含有”和“具有”等是开放性的，不排除额外的未列举的要素、步骤或成分。表述“由…组成”排除未指明的任何要素、步骤或成分。表述“基本上由…组成”指范围限制在指定的要素、步骤或成分，加上任选存在的不会实质上影响所要求保护的主题的基本和新的特征的要素、步骤或成分。应当理解，表述“包含”涵盖表述“基本上由…组成”和“由…组成”。
- [0034] 如本文所用，表述“至少一种(个)”或“一种(个)或多种(个)”表示1、2、3、4、5、6、7、8、9种(个)或更多种(个)。
- [0035] 如本文所用，术语“肽”包含3个或更多个氨基酸的序列，其中氨基酸为天然存在的或非天然存在的氨基酸。非天然存在的氨基酸指不在体内天然存在的氨基酸，但其可被引入到本文所述的肽结构中。本文中使用氨基酸的三字母或单字母缩写来代表不同的氨基酸，其是本领域公知的。
- [0036] 用于遗传编码的氨基酸的缩写是常规的，并且如下：丙氨酸(Ala或A)、精氨酸(Arg或R)、天冬酰胺(Asn或N)、天冬氨酸(Asp或D)、半胱氨酸(Cys或C)、谷氨酸(Glu或E)、谷氨酰胺(Gln或Q)、组氨酸(His或H)、异亮氨酸(Ile或I)、亮氨酸(Leu或L)、赖氨酸(Lys或K)、甲硫氨酸(Met或M)、苯丙氨酸(Phe或F)、脯氨酸(Pro或P)、丝氨酸(Ser或S)、苏氨酸(Thr或T)、色氨酸(Trp或W)、酪氨酸(Tyr或Y)和缬氨酸(Val或V)、瓜氨酸(或N5-氨基羰基鸟氨酸)(Cit)。
- [0037] 当使用三字母缩写时，除非前面具体地有“L”或“D”，或者从使用缩写的上下文清楚看出，否则氨基酸可以是关于 α -碳($C\alpha$)的L-构型或D-构型。例如，“Ala”表示丙氨酸而不指定关于 α -碳的构型，而“D-Ala”和“L-Ala”分别表示D-丙氨酸和L-丙氨酸。
- [0038] 当使用单字母缩写时，大写字母表示关于 α -碳的L-构型的氨基酸，并且小写字母表示关于 α -碳的D-构型的氨基酸。例如，“A”表示L-丙氨酸并且“a”表示D-丙氨酸。

- [0039] 当多肽序列以一串单字母或三字母缩写(或其混合)呈现时,根据常规惯例将序列呈现为氨基(N)至羧基(C)方向。
- [0040] 如本文所用,术语“衍生物”可以指具有与化合物相同或相似的核心结构但具有至少一个结构差异(包括取代、缺失和/或添加一个或多个原子或官能团)的任何化合物。有关肽的术语“衍生物”表示经化学修饰(如共价修饰等)的肽或其类似物。典型的修饰包括酰胺、糖类、烷基、酰基、酯等。术语“药学上可接受的盐”是指保留母体的生物活性的多肽或蛋白的盐。
- [0041] 如本文所用,多肽序列中的数字上标是为了更好地指代该多肽中氨基酸所在的位置而从左至右给氨基酸的编号。例如,“K²¹”代表从左至右开始的第21位的氨基酸“K”。而“K²⁷-E³¹”代表在第27位的氨基酸“K”和在第31位的氨基酸“E”之间形成酰胺键而连接,进而形成多肽分子内的环状结构。“N²³突变为K²³”代表第23位的氨基酸“N”突变成为了第23位的氨基酸“K”。“N²³突变为K²³后”即“K²³”,这样的表述是为了使本领域技术人员更清楚地了解多肽序列的变化并找到该氨基酸的位置。
- [0042] 如本文所用,多肽序列中的“环0”表示在多肽内部由括号中的氨基酸一起形成了一个环状结构。例如,“环(KLSQE)”表示在多肽内部,由K和E之间的酰胺键连接而环化,由KLSQE这几个氨基酸形成一个多肽分子内的环。
- [0043] 如本文所用,多肽序列中的“K0”表示在多肽的K侧链上引入脂肪酸侧链。括号中为脂肪酸侧链。本文在表示脂肪酸链时采用斜体加粗的方式表示,以与单字母表示的氨基酸序列相区别。例如,“K(-AEEA-AEEA-*γ*E-ODDA)”表示在多肽链中的氨基酸K处引入脂肪酸侧链-AEEA-AEEA-*γ*E-ODDA。
- [0044] 如本文所用,下表1中展示了本文中使用的缩写或英文全称的中文解释:
- [0045] 表1

缩写或英文	含义
Boc	叔丁氧羰基
DCM	二氯甲烷
DIEA	二异丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
MeOH	甲醇
ACN	乙腈
DIC	二异丙基碳二亚胺
HOBt	苯并三氮唑
Fmoc	芴甲氧羰基
HBTU	O-苯并三氮唑-四甲基脒六氟磷酸酯
PYBOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷
OtBu	-O-C(CH ₃) ₃
Dde	1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环己亚基)乙基
Alloc	烯丙氧羰基
Oall	烯丙酯
Resin	树脂
Trt	三苯甲基
TFA	三氟醋酸
TIS	三异丙基硅烷
AE EA	氨基乙氧基乙氧基乙酸
ODDA	十八烷二酸
C16	棕榈酰基
C18	硬脂酰基

C14	肉豆蔻酰基
C12	月桂酰基
γE	γ 谷氨酸，指谷氨酸在肽序列中以 γ-羧基参与生成酰胺键
SCI	脊髓损伤
sham	假手术组
PW6、PW92、PW93、PW98、PW99、PW101、PW106、PW170、PW175、PW182、PW239、PW240、PW242、PW247、PW252、PW253、PW257、PW259、PW261 等	分别等同于 PW-6、PW-92、PW-93、PW-98、PW-99、PW-101、PW-106、PW-170、PW-175、PW-182、PW-239、PW-240、PW-242、PW-247、PW-252、PW-253、PW-257、PW-259、PW-261；化合物编号中间的横杠“-”可以省略

[0046] 一般说明：化合物编号中间的横杠“-”可以省略，部分实验中编号省略了横杠，例如PW-337等同于PW337；如无特殊说明，多肽默认是三氟乙酸盐形式。

[0047] ISP的神经修复机制由许多内源性修复机制介导，包括再生、可塑性、再髓鞘化、免疫调节和突触形成，这些修复机制有助于治疗与神经损伤(脊髓损伤、周

围神经损伤、创伤性脑损伤和中风)和神经退行性疾病(多发性硬化症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、痴呆症(FTD)和帕金森病)相关的神经损伤，具有十分广泛的潜在药用价值。然而，ISP是一个35肽，全部由天然氨基酸构成，代谢稳定性差，严重影响其成药性。

- [0048] ISP的序列如下：
- [0049] $\text{NH}_2\text{-G}^1\text{R}^2\text{K}^3\text{K}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{Q}^7\text{R}^8\text{R}^9\text{R}^{10}\text{C}^{11}\text{-D}^{12}\text{M}^{13}\text{A}^{14}\text{E}^{15}\text{H}^{16}\text{M}^{17}\text{E}^{18}\text{R}^{19}\text{L}^{20}\text{K}^{21}\text{A}^{22}\text{N}^{23}\text{D}^{24}\text{S}^{25}\text{L}^{26}\text{K}^{27}\text{L}^{28}\text{S}^{29}\text{Q}^{30}\text{E}^{31}\text{Y}^{32}\text{E}^{33}\text{S}^{34}\text{I}^{35}\text{-NH}_2$
- [0050] ISP的结构源于小鼠的PTP σ 楔形结构域，而人源的PTP σ 楔形结构域中，第17位的M突变为T，因此在本文提供的多肽衍生物中，该位点可以是M或者T。
- [0051] 在多肽侧链引入长链脂肪酸，可以提高血浆蛋白的结合，提高代谢稳定性，改善成药性。然而，某些位点引入脂肪酸侧链，可能会对多肽与受体的亲和力产生严重影响，因此，合适的修饰位点很重要。本申请发现，在特定位点引入脂肪酸侧链，多肽衍生物稳定性显著提高，而受体亲和力保持相当甚至略有提高。此外，环化也提高了多肽化合物稳定性。ISP在与受体作用时，D¹²-K²¹以及L²⁶-I³⁵分别形成 α -螺旋结构，其中，E-K盐桥对 α -螺旋的稳定发挥重要作用。结合ISP结构特征，在其两个 α -螺旋结构区域的适当位点将E与K的侧链通过酰胺键连接。具体位置包括但不限于：K²⁷-E³¹、E¹⁸-K²¹、K²⁷-E³³、E¹⁵-K²¹以及K³⁰-E³³(Q³⁰突变为K³⁰)。其中，两个 α -螺旋结构区域可以分别或同时环化。本申请通过将E与K生成酰胺键，进一步稳定 α -螺旋，得到环肽衍生物，发现本申请的一些多肽衍生物的稳定性和活性都显著提高。
- [0052] 鉴于此，本申请提供了一种多肽衍生物或其药学上可接受的盐，其中，所述多肽衍生物衍生自以下多肽序列：
- [0053] $\text{NH}_2\text{-GRKKRRQRRRX}_1\text{-DMAEHX}_2\text{EX}_3\text{LKAX}_4\text{DSLKLSX}_5\text{EYESI-NH}_2$ ，
- [0054] 其中：
- [0055] X₁选自C或不存在；
- [0056] X₂选自M或T；
- [0057] X₃选自R、K、A、F、L、D、E或Cit；
- [0058] X₄选自N或K；

- [0059] X_5 选自Q或K;
- [0060] 并且其中,
- [0061] 当 X_1 为C时,所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处引入脂肪酸侧链:第21位、第23位和第27位,和/或
- [0062] 所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处将E与K的侧链通过酰胺键连接而产生分子内环状结构:第15位与第21位、第18位与第21位、第27位与第31位、第27位与第33位、及第30位与第33位,其中当第30位与第33位连接时,第30位的 X_5 为K;
- [0063] 当 X_1 不存在时,所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处引入脂肪酸侧链:第20位、第22位和第26位,和/或
- [0064] 所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处将E与K的侧链通过酰胺键连接而产生分子内环状结构:第14位与第20位、第17位与第20位、第26位与第30位、第26位与第32位、及第29位与第32位,其中当第29位与第32位连接时,第29位的 X_5 为K。
- [0065] 在一些实施方案中,所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处引入脂肪酸侧链: K^{21} 、 K^{27} 和 N^{23} 突变为 K^{23} 后的侧链氨基。
- [0066] 在一些实施方案中,所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处引入脂肪酸侧链: K^{20} 、 K^{26} 和 N^{22} 突变为 K^{22} 后的侧链氨基。
- [0067] 在一些实施方案中,所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处将E与K的侧链通过酰胺键连接而环化: $K^{27}-E^{31}$ 、 $E^{18}-K^{21}$ 、 $K^{27}-E^{33}$ 、 $E^{15}-K^{21}$ 和 Q^{30} 突变为 K^{30} 后- E^{33} 。
- [0068] 在一些实施方案中,所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处将E与K的侧链通过酰胺键连接而环化: $K^{26}-E^{30}$ 、 $E^{17}-K^{20}$ 、 $K^{26}-E^{32}$ 、 $E^{14}-K^{20}$ 和 Q^{29} 突变为 K^{29} 后- E^{32} 。
- [0069] 在一些实施方案中,所述脂肪酸侧链为: $-Y1-Y2-Y3-Y4$;
- [0070] 其中, $Y1$ 可以不存在;或为 $-NH-(CH_2-CH_2-O)_{m1}-(CH_2)_{m2}-CO-$,其中, $m1$ 为2-10的正整数, $m2$ 为1或2;或为L/D-Glu,其 α -或 γ -羧基与所述多肽主链氨基酸的侧链氨基相连,氨基与 $Y2$ 或 $Y3$ 或 $Y4$ 羧基相连;

- [0071] Y2可以不存在；或为 $-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{m3}-(\text{CH}_2)_{m4}-\text{CO}-$ ，其中， $m3$ 为2-10的正整数， $m4$ 为1或2；
- [0072] Y3可以不存在；或为 $-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{m5}-(\text{CH}_2)_{m6}-\text{CO}-$ ，其中， $m5$ 为2-10的正整数， $m6$ 为1或2；或为L/D-Glu，其 α -或 γ -羧基与所述多肽主链氨基酸的侧链氨基或Y1氨基或Y2氨基相连，氨基与Y4羧基相连；
- [0073] Y4为 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ 或 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ ，例如硬脂酰基(-C18)、棕榈酰基(-C16)、肉豆蔻酰基(-C14)或月桂酰基(-C12)，其中， n 为10-20的正整数。
- [0074] 在一些实施方案中，脂肪酸侧链选自： $-\text{AEEA}-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{ODDA}$ 、 $-\text{AEEA}-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{C18}$ 、 $-\text{AEEA}-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{C16}$ 、 $-\text{AEEA}-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{C14}$ 、 $-\text{AEEA}-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{C12}$ 、 $-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{ODDA}$ 、 $-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{C18}$ 、 $-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{C16}$ 、 $-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{C14}$ 或 $-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{C12}$ ；优选地，脂肪酸侧链为 $-\text{AEEA}-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{ODDA}$ 、 $-\text{AEEA}-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{C16}$ 、 $-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{C16}$ 或 $-\text{AEEA}-\gamma\text{E}-\text{C12}$ 。
- [0075] 在一些实施方案中，所述多肽中的穿膜肽tat序列GRKKRRQRRRC(SEQ ID NO:52)中的氨基酸全部是L-氨基酸，或全部是D-氨基酸，或是D/L-氨基酸的混合；并且其中所述穿膜肽tat的C末端的C¹¹存在或不存在。
- [0076] 在一些实施方案中，所述多肽的两个末端的氨基都可以任选地被羧基或酰胺取代。
- [0077] 在一些实施方案中，本文提供的多肽或多肽衍生物如下表2(SEQ ID NO:1-51)所示：
- [0078] 表2

SEQ ID NO:	编号	序列	MW
1	PW-5	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHMERLKANDSLKLSQEYESI-NH ₂	4319
2	PW-6	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTERLKANDSLKLSQEYESI-NH ₂	4289
3	PW-71	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHMERLKANDSLK(- <i>AE EA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂	5034
4	PW-72	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHMERLK(- <i>AE EA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂	5034
5	PW-73	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHMERLKAK(- <i>AE EA-AEEA-γE-ODDA</i>)DSLKLSQEYESI-NH ₂	5047
6	PW-74	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHMERLKANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂	4301
7	PW-75	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHM 环(ERLK)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂	4301
8	PW-89	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLKANDSLK(- <i>AE EA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂	5004
9	PW-90	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLKANDSLK(- <i>AE EA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂	4901
10	PW-92	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLK(- <i>AE EA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂	5004
11	PW-93	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLK(- <i>AE EA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂	4901
12	PW-95	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLKAK(- <i>AE EA-AEEA-γE-ODDA</i>)DSLKLSQEYESI-NH ₂	5017
13	PW-96	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLKAK(- <i>AE EA-AEEA-γE-ODDA</i>)DSLKLSQEYESI-NH ₂	4914
14	PW-98	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLKANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂	4271
15	PW-99	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLKANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂	4168
16	PW-101	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHT 环(ERLK)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂	4271

17	PW-102	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHT 环(ERLK)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂	4168
18	PW-106	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLKANDSL 环(KLSQEYE)SI-NH ₂	4271
19	PW-107	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLKANDSL 环(KLSQEYE)SI-NH ₂	4168
20	PW-109	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMA 环(EHTERLK)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂	4271
21	PW-110	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMA 环(EHTERLK)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂	4168
22	PW-160	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLKANDSLKLS 环(KEYE)SI-NH ₂	4168
23	PW-161	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLKANDSLKLS 环(KEYE)SI-NH ₂	4271
24	PW-164	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHT 环(ERLK)ANDSL 环(KLSQEYE)SI-NH ₂	4150
25	PW-165	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHT 环(ERLK)ANDSL 环(KLSQEYE)SI-NH ₂	4253
26	PW-170	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTERLKANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂	4271
27	PW-173	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)ANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂	4986
28	PW-174	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)ANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂	4883
29	PW-175	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)ANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂	4986
30	PW-176	NH ₂ -GRKKRRQRRR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)ANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂	4883
31	PW-177	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHT 环(ERLK)ANDSLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂	4986
32	PW-178	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHT 环(ERLK)ANDSLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂	4883
33	PW-179	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHT 环(ERLK)ANDSLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂	4986
34	PW-180	NH ₂ -GRKKRRQRRR-DMAEHT 环(ERLK)ANDSLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂	4883
35	PW-181	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTERLKANDSLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂	5004
36	PW-182	NH ₂ -GRKKRRQRRR-DMAEHTERLKANDSLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂	4901
37	PW-337	NH ₂ -GRKKRRQRRR-DMAEHMERLKANDSLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂	4932
38	PW-183	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂	5004

39	PW-184	NH ₂ -GRKKRRQRRR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)ANDS LKLSQEYESI-NH ₂	4901
40	PW-185	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTERLKAK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)D SLKLSQEYESI-NH ₂	5017
41	PW-186	NH ₂ -GRKKRRQRRR-DMAEHTERLKAK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)DS LKLSQEYESI-NH ₂	4914
42	PW-239	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTEALKANDSL 环(KLSQEYE)SI-NH ₂	4185
43	PW-240	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTEALKANDSL 环(KLSQEYE)SI-NH ₂	4082
44	PW-241	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTEALK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)ANDS LKLSQEYESI-NH ₂	4919
45	PW-242	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTEALK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)ANDSLK LSQEYESI-NH ₂	4816
46	PW-247	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTEK(- <i>AEAA-AEAA-γE-ODDA</i>)LKAND SLKLSQEYESI-NH ₂	4977
47	PW-252	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-C16</i>)ANDSLK LSQEYESI-NH ₂	4945
48	PW-253	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEAA-γE-C16</i>)ANDSLKLS QEYESI-NH ₂	4842
49	PW-257	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQE YESI-NH ₂	4756
50	PW-259	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-γE-C16</i>)ANDSLKLSQEYE SI-NH ₂	4697
51	PW-261	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-γE-C12</i>)ANDSLKLSQEYE SI-NH ₂	4641

- [0079] 在另一方面，本文还提供了包含本文描述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐的药物组合物。
- [0080] 在一些实施方案中，所述药物组合物还包含选自以下的一种或更多种药学上可接受的组分：稀释剂、缓冲剂、赋形剂、盐、乳化剂、渗透压调节剂、防腐剂、稳定剂和填料。
- [0081] 在一些实施方案中，适合用于本公开内容的药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括制粒剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、甜味剂、助流剂、抗粘剂、抗静电剂、表面活性剂、抗氧化剂、树胶、包衣剂、着色剂、调味剂、增塑剂、悬浮剂、抗微生物剂、植物纤维素材料和成球剂及其任何组合。

- [0082] 在一些实施方案中，所述药物组合物通过口服、静脉内、皮内、经皮、鞘内、动脉内、腹膜内、鼻内、阴道内、直肠内、膀胱内、肿瘤内、表面、肌肉内、皮下、粘膜、吸入、注射、输注，或其任何组合来施用。
- [0083] 在一些实施方案中，本发明的药物组合物可以通过口服给药，如直接口服、掺入到饮水或食物中或灌胃等。
- [0084] 在一些实施方案中，所述药物组合物的剂型选自胶囊、片剂、丸剂、液体、粉末、颗粒剂、细颗粒剂、薄膜包衣剂、药丸、锭剂、舌下剂、胶溶剂、含服制剂、糊剂、糖浆、悬剂、酏剂、乳剂、包衣剂、软膏剂、硬膏剂、泥罨剂、透皮制剂、洗剂、吸入剂、气雾剂、注射剂或栓剂中的一种或更多种。
- [0085] 在另一方面，本文还提供了本文描述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐或本文描述的药物组合物在制备治疗与神经损伤相关的疾病的药物中的用途。
- [0086] 在一些实施方案中，所述与神经损伤相关的疾病选自脊髓损伤、周围神经损伤、创伤性脑损伤、中风、多发性硬化症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、痴呆症和帕金森病中的一种或更多种。
- [0087] 在另一方面，本文还提供了一种治疗与神经损伤相关的疾病的方法，所述方法包括向有相应需要的受试者施用本文描述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐或本文描述的药物组合物。
- [0088] 在一些实施方案中，所述与神经损伤相关的疾病选自脊髓损伤、周围神经损伤、创伤性脑损伤、中风、多发性硬化症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、痴呆症和帕金森病中的一种或更多种。
- [0089] 在另一方面，本文还提供了本文描述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐或本文描述的药物组合物，在治疗与神经损伤相关的疾病中使用。
- [0090] 在一些实施方案中，所述与神经损伤相关的疾病选自脊髓损伤、周围神经损伤、创伤性脑损伤、中风、多发性硬化症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、痴呆症和帕金森病中的一种或更多种。
- [0091] 本申请描述了多个实施例，但是该描述是示例性的，而不是限制性的，并且对于本领域的普通技术人员来说明显的是，在本申请所描述的实施例包含的范围内可以有更多的实施例和实现方案。尽管在附图中示出了许多可能的特征组

合，并在具体实施方式中进行了讨论，但是所公开的特征的许多其它组合方式也是可能的。除非特意加以限制的情况以外，任何实施例的任何特征可以与任何其它实施例中的任何其他特征结合使用，或可以替代任何其它实施例中的任何其他特征。

[0092] 本申请包括并设想了与本领域普通技术人员已知的特征的组合。本申请已经公开的实施例和特征也可以与任何常规特征组合，以形成由权利要求限定的独特的发明方案。任何实施例的任何特征也可以与来自其它发明方案的特征组合，以形成另一个由权利要求限定的独特的发明方案。因此，应当理解，在本申请中示出和/或讨论的任何特征可以单独地或以任何适当的组合来实现。因此，除了根据所附权利要求及其等同替换所做的限制以外，实施例不受其它限制。此外，可以在所附权利要求的保护范围内进行各种修改和改变。

[0093] 此外，在描述具有代表性的实施例时，说明书可能已经将方法和/或过程呈现为特定的步骤序列。然而，在该方法或过程不依赖于本文所述步骤的特定顺序的程度上，该方法或过程不应限于所述的特定顺序的步骤。如本领域普通技术人员将理解的，其它的步骤顺序也是可能的。因此，说明书中阐述的步骤的特定顺序不应被解释为对权利要求的限制。此外，针对该方法和/或过程的权利要求不应限于按照所写顺序执行它们的步骤，本领域技术人员可以容易地理解，这些顺序可以变化，并且仍然保持在本申请实施例的精神和范围内。

[0094] 下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照国家标准测定。下述实施例中未注明出处的实验材料，均为市售原料。下述实施例中的各步骤中采用的设备均为常规设备。若没有相应的国家标准，则按照通用的国际标准、常规条件、或按照制造厂商所建议的条件进行。除非另有定义或说明，本申请中所使用的所有专业与科学用语与本领域技术熟练人员所熟悉的意义相同。此外任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本申请方法中。

[0095] 实施例中所使用的相关材料如下所示：

[0096] 试剂

编号	原料名称	厂家
1	Rink Amide AM resin	上海吉至生化科技有限公司
2	Fmoc-Ile-OH	
3	Fmoc-Asp(OtBu)-OH	
4	Fmoc-Leu-OH	
5	Fmoc-His(Trt)-OH	
6	Fmoc-Ala-OH	
7	Boc-Gly-OH	
8	Fmoc-Tyr(tBu)-OH	
9	Fmoc-Val-OH	
10	Fmoc-Glu(OtBu)-OH	
11	Fmoc-Glu-OtBu	
12	Fmoc-Glu(OAll)-OH	
13	Fmoc-Asn(Trt)-OH	
14	FmocGln(Trt)-OH	
15	Fmoc-Lys(Boc)-OH	
16	Fmoc-Lys(Dde)-OH	
17	Fmoc-Lys(Alloc)-OH	
18	Fmoc-Cys(Trt)-OH	
19	Fmoc-Met-OH	
20	Fmoc-Ser(tBu)-OH	
21	Fmoc-Arg(Pbf)-OH	
22	Fmoc-Thr(tBu)-OH	
23	Fmoc-AEEA-OH	
24	OtBu-ODDA	
25	DIC	
26	HOBt	
27	HBTU	
28	HATU	
29	PYBOP	
30	DIEA	
31	DMF	
32	DCM	
33	MeOH	
34	ACN	
35	4-Me-Piperidine	
36	水合肼溶液	
37	四三苯基磷钼	
38	苯硅烷	
39	TFA	
40	TIS	

- [0097] 本实验所使用的对照药PW-5和PW-6根据文献报道的序列由本公司按常规合成方法合成得到。
- [0098] 制备例：PW系列化合物的合成
- [0099] 1、PW-89的合成
- [0100] 称取0.50g(0.10mmol)的Rink酰胺树脂于反应器中，加入DCM 10mL溶胀10min，抽滤，DMF洗2次，加25%的4-甲基哌啶/DMF(体积比)反应30min，去除Fm

oc基团。抽滤，用DMF洗涤树脂4遍，DCM洗涤2遍，茚三酮检测，树脂溶液蓝色；称取Fmoc-Ile-OH(0.40mmol, 4eq.)和HBTU(0.36mmol, 3.6eq.)，DMF溶解，加入DIEA(0.80mmol, 8eq.)，混合均匀，加入树脂中，室温磁力搅拌反应1h，抽滤，DMF、MeOH和DCM依次洗涤3遍，茚三酮检测，树脂无色透明，溶液浅黄色，反应完全。加入25%的4-甲基哌啶/DMF(体积比)去除Fmoc基团。依次循环，完成主链序列的偶合。其中，K²⁷采用Fmoc-Lys(Dde)-OH，N端采用Boc-Gly-OH。随后，向肽树脂中加入2%水合肼/DMF，10min*3次，以脱除Lys侧链的Dde，然后依次缩合FMOC-AEEA-OH、FMOC-AEEA-OH、FMOC-Glu- α -OtBu以及OtBu-ODDA。肽树脂抽干，加入预冷裂解液(TFA:TIS:H₂O=95:2.5:2.5)15mL，室温搅拌反应5h，抽出反应液，树脂用少量TFA洗涤2次，抽出。合并反应液，加入预冷的甲基叔丁基醚，析出白色沉淀，离心，倒去上清液，沉淀复加入甲基叔丁基醚，涡旋，离心，弃去上清。沉淀放入真空干燥器中干燥12h，得到粗品。将粗肽用水溶解，超声，过滤，滤液用制备液相纯化。制备柱：C18-10-100，30*250mm。流量：25mL/min。A相：0.1% TFA/水，B相：0.1% TFA/90% 乙腈/水。梯度洗脱以得到目标化合物纯品。将纯度>95%的目标化合物组分合并，减压旋出乙腈，冷冻干燥，得到目标化合物。经质谱鉴定，分子量正确([M+6]⁶⁺=835.1)。

[0101] 2、PW-98的合成

[0102] 参照PW-89的方法完成肽序列的合成。其中，N端采用Boc-Gly-OH，K²⁷采用Fmoc-Lys(Alloc)-OH，E³¹采用Fmoc-Glu(OAll)-OH。之后，氮气保护下，向肽树脂中加入0.3当量的四(三苯基膦)钨和12当量的苯硅烷的DCM溶液，室温反应2h，以脱除Glu侧链的烯丙酯和Lys侧链的烯丙氧羰基。抽滤，DCM洗5遍，DMF洗3遍，加入2当量的PYBOP、2当量的HOBt以及4当量的DIEA，DMF溶解，室温反应5h。抽滤，DMF洗3遍，DCM洗3遍，茚三酮检测，如果反应不完全，重复缩合一次。之后参照PW-89的方法，进行裂解和纯化，得到目标化合物纯品，经质谱鉴定，分子量正确([M+6]⁶⁺=713.0)。

[0103] 3、PW-71的合成

- [0104] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+7]⁷⁺=720.1)。
- [0105] 4、PW-72的合成
- [0106] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+7]⁷⁺=720.1)。
- [0107] 5、PW-73的合成
- [0108] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+7]⁷⁺=722.0)。
- [0109] 6、PW-74的合成
- [0110] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+5]⁵⁺=861.2)。
- [0111] 7、PW-75的合成
- [0112] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+5]⁵⁺=861.2)。
- [0113] 8、PW-90的合成
- [0114] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+7]⁷⁺=701.3)。
- [0115] 9、PW-92的合成
- [0116] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+7]⁷⁺=716.0)。
- [0117] 10、PW-93的合成
- [0118] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+7]⁷⁺=701.2)。
- [0119] 11、PW-95的合成
- [0120] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+7]⁷⁺=718.0)。
- [0121] 12、PW-96的合成

- [0122] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+7]⁷⁺=703.1)。
- [0123] 13、PW-99的合成
- [0124] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+7]⁷⁺=596.4)。
- [0125] 14、PW-101的合成
- [0126] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+6]⁶⁺=712.7)。
- [0127] 15、PW-102的合成
- [0128] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+7]⁷⁺=596.4)。
- [0129] 16、PW-106的合成
- [0130] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+6]⁶⁺=712.7)。
- [0131] 17、PW-107的合成
- [0132] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+6]⁶⁺=695.8)。
- [0133] 18、PW-109的合成
- [0134] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+6]⁶⁺=712.7)。
- [0135] 19、PW-110的合成
- [0136] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+4]⁴⁺=1042.9)。
- [0137] 20、PW-160的合成
- [0138] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+4]⁴⁺=1042.9)。
- [0139] 21、PW-161的合成

- [0140] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确($[M+6]^{6+}=712.7$)。
- [0141] 22、PW-164的合成
- [0142] 参照PW-98的合成方法,首先完成C端9肽的合成,其中, K²⁶采用Fmoc-Lys(Alloc)-OH, E³²采用Fmoc-Glu(OAll)-OH。然后,参照PW-98的合成方法,完成第一个环化。然后继续完成余下序列的合成,其中, N端采用Boc-Gly-OH, K²⁰采用Fmoc-Lys(Alloc)-OH, E¹⁷采用Fmoc-Glu(OAll)-OH。然后,参照PW-98的合成方法,完成第二个环化,并裂解纯化,得到目标化合物纯品。经质谱鉴定,分子量正确($[M+6]^{6+}=692.7$)。
- [0143] 23、PW-165的合成
- [0144] 参照PW-164的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确($[M+6]^{6+}=709.8$)。
- [0145] 24、PW-170的合成
- [0146] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确($[M+6]^{6+}=712.8$)。
- [0147] 25、PW-173的合成
- [0148] 参照PW-98的合成方法,完成主链的合成,其中, N端采用Boc-Gly-OH, K²¹采用Fmoc-Lys(Dde)-OH, K²⁷采用Fmoc-Lys(Alloc)-OH, E³¹采用Fmoc-Glu(OAll)-OH。之后,参照PW-89的合成方法,脱除Dde,完成侧链合成;然后,参照PW-98的合成方法,完成环化。最后,裂解,纯化,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确($[M+6]^{6+}=832.1$)。
- [0149] 26、PW-174的合成
- [0150] 参照PW-173的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确($[M+6]^{6+}=814.8$)。
- [0151] 27、PW-175的合成
- [0152] 参照PW-173的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确($[M+6]^{6+}=832.1$)。
- [0153] 28、PW-176的合成

- [0154] 参照PW-173的合成方法，得到目标化合物纯品，经质谱鉴定，分子量正确([M+6]⁶⁺=814.8)。
- [0155] 29、PW-177的合成
- [0156] 参照PW-173的合成方法，得到目标化合物纯品，经质谱鉴定，分子量正确([M+6]⁶⁺=832.1)。
- [0157] 30、PW-178的合成
- [0158] 参照PW-173的合成方法，得到目标化合物纯品，经质谱鉴定，分子量正确([M+6]⁶⁺=814.8)。
- [0159] 31、PW-179的合成
- [0160] 参照PW-173的合成方法，得到目标化合物纯品，经质谱鉴定，分子量正确([M+6]⁶⁺=832.1)。
- [0161] 32、PW-180的合成
- [0162] 参照PW-173的合成方法，得到目标化合物纯品，经质谱鉴定，分子量正确([M+6]⁶⁺=814.8)。
- [0163] 33、PW-181的合成
- [0164] 参照PW-89的合成方法，得到目标化合物纯品，经质谱鉴定，分子量正确([M+6]⁶⁺=835.1)。
- [0165] 34、PW-182的合成
- [0166] 参照PW-89的合成方法，得到目标化合物纯品，经质谱鉴定，分子量正确([M+7]⁷⁺=701.2)。
- [0167] 35、PW-337的合成
- [0168] 参照PW-89的合成方法，得到目标化合物纯品，经质谱鉴定，分子量正确([M+4]⁴⁺=1234.1)。
- [0169] 36、PW-183的合成
- [0170] 参照PW-89的合成方法，得到目标化合物纯品，经质谱鉴定，分子量正确([M+6]⁶⁺=835.1)。
- [0171] 37、PW-184的合成

- [0172] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+7]⁷⁺=701.2)。
- [0173] 38、PW-185的合成
- [0174] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+6]⁶⁺=837.5)。
- [0175] 39、PW-186的合成
- [0176] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+6]⁶⁺=820.1)。
- [0177] 40、PW-239的合成
- [0178] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+6]⁶⁺=698.6)。
- [0179] 41、PW-240的合成
- [0180] 参照PW-98的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+6]⁶⁺=681.4)。
- [0181] 42、PW-241的合成
- [0182] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+6]⁶⁺=820.8)。
- [0183] 43、PW-242的合成
- [0184] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+6]⁶⁺=803.7)。
- [0185] 44、PW-247的合成
- [0186] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+6]⁶⁺=830.3)。
- [0187] 45、PW-252的合成
- [0188] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确([M+5]⁵⁺=990.4)。
- [0189] 46、PW-253的合成

- [0190] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确($[M+5]^{\oplus}=969.4$)。
- [0191] 47、PW-257的合成
- [0192] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确($[M+7]^{\oplus}=680.5$)。
- [0193] 48、PW-259的合成
- [0194] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确($[M+5]^{\oplus}=940.7$)。
- [0195] 49、PW-261的合成
- [0196] 参照PW-89的合成方法,得到目标化合物纯品,经质谱鉴定,分子量正确($[M+6]^{\oplus}=774.7$)。
- [0197] 实验例生物活性测定
- [0198] 1.SH-SY5Y细胞轴突生长
- [0199] SH-SY5Y(人神经母细胞瘤)细胞系经过视黄酸(retinoic acid, RA)诱导分化后,形态及基因表达均近似神经元,且能够表达PTP σ 膜受体。因此,RA诱导分化的SH-SY5Y可用于体外模拟神经元轴突生长及测试PW多肽对轴突生长的影响。
- [0200] 配制SH-SY5Y的培养基: 1)DMEM/F12+10% FBS+1 $\times$ 青链霉素+1mM丙酮酸钠; 2)DMEM/F12+1% FBS+1 $\times$ 青链霉素+1mM丙酮酸钠。配制视黄酸50mM储备液: 称取15.02mg视黄酸溶于1mL二甲基亚砜(DMSO)中, -80°C 分装冻存。蛋白聚糖(ACAN/CSPG1)是硫酸软骨素蛋白多糖(CSPG)的一种。配制1mg/mL蛋白聚糖储备液: 将1mg ACAN固体溶解于1mL蒸馏水, -80°C 分装冻存。配制PW多肽细胞用溶液(1mM): 称取相应质量的多肽粉末,溶解于PBS并用0.2 μm 滤膜过滤, -20°C 分装冻存。
- [0201] 用蒸馏水将1mg/mL蛋白聚糖稀释为250 $\mu\text{g/mL}$, 包被24孔细胞培养板: 每孔包被3个ACAN液滴, 每滴2 μL 。使用含10% FBS的培养基, 将SH-SY5Y细胞接种于蛋白聚糖包被的24孔板(20000细胞/孔), 孵育(37°C , 5% CO_2)20h。更换为含1% FBS的培养基, 并加入PW多肽(2.5 μM)或等体积的PBS溶液。孵育72h后, 使

用4%多聚甲醛固定细胞(室温, 30min), 用10×光学显微镜拍照记录细胞形态。

每个视野下随机选取20–30个细胞, 使用Image J–SNT测量轴突长度。

[0202] 数据分析: 每个蛋白聚糖包被范围内的所有被测量轴突长度取均值, 作为一个数据点。使用单因素方差分析及Tukey检验比较组间差异。P<0.05被认为有显著差异。实验结果见图1。

[0203] 图1的结果显示, 相比正常细胞对照(Ctrl), 蛋白聚糖(ACAN)显著抑制了SH-SY5Y细胞(PBS组)的轴突生长。相比乱序多肽(Scr, 阴性对照), PW6(阳性对照)、PW92、PW93、PW98、PW99、PW101、PW106、PW170、PW175、PW182、PW239、PW240、PW242、PW247、PW252、PW253、PW257、PW259、PW261均表现出显著的促进轴突生长的作用。相比于PW6, PW93、PW98、PW182对轴突生长的促进作用显著增强。PW92、PW99、PW101、PW106、PW170、PW175、PW242、PW247、PW252、PW253、PW257、PW259、PW261对轴突生长的促进作用相比PW6无明显差异。PW95、PW96、PW239、PW240对轴突生长的促进作用相比PW6无明显增强。每组数据以均值±标准差表示; *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001; 单因素方差分析及Tukey检验。

[0204] 2.PW337(1、2、4mg/kg)对脊髓损伤大鼠的体重与活动状态的影响

[0205] 雌性SD大鼠(250–270g)称重后随机分组。大鼠背侧T10节段椎骨板摘除后, 对各脊髓损伤手术(SCI)组大鼠进行脊髓撞击, 对假手术(sham)组大鼠仅摘除T10节段椎骨板、不予撞击。排除脊髓损伤手术后1天BBB运动评分>1分的大鼠, 并将其余大鼠随机分组后每天皮下注射: 等体积生理盐水(溶剂对照)、PW5(1mg/kg)、PW337(1、2、4mg/kg), 假手术组大鼠不予注射。脊髓损伤术后每周测量大鼠体重并进行BBB评分、旷场活动测试。

[0206] 图2的体重结果显示, 相比脊髓损伤(SCI)组大鼠, PW337(2mg/kg)组大鼠在术后6–57天体重恢复明显加快; PW5(1mg/kg)、PW337(1mg/kg)组大鼠在术后27–57天体重恢复明显加快; PW337(4mg/kg)组大鼠在术后6–42天体重恢复明显加快。*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001, t检验。

[0207] 图3的旷场活动结果显示, 术后6、7周相比术后1天, PW337(2mg/kg)组大鼠的活动距离增幅(%)高于脊髓损伤(SCI)组。术后6–8周相比术后1天, PW337(2mg/

kg)组大鼠的活动时间增幅(%)高于SCI组。 $\star p < 0.05$, $\star\star\star p < 0.001$, $\star\star\star\star p < 0.0001$, t检验。

[0208] 综合图2-图3的实验结果,可以发现PW337能够明显改善脊髓损伤术后大鼠的整体状态,表现为体重与自主活动能力恢复加快。其中2mg/kg剂量的PW337能够明显提高大鼠的自主活动能力,提示该剂量可能改善大鼠的运动功能。

[0209] 3.PW337(2mg/kg)对脊髓损伤慢性期大鼠运动功能恢复的影响

[0210] 雌性SD大鼠(250-270g)称重后随机分组。大鼠背侧T10节段椎骨板摘除后,对各脊髓损伤手术(SCI)组大鼠进行脊髓撞击,对假手术(sham)组大鼠仅摘除T10节段椎骨板、不予撞击。排除脊髓损伤手术后1天BBB运动评分>1分的大鼠,并将其余大鼠随机分组后每天皮下注射:等体积生理盐水(溶剂对照)、PW5(2mg/kg)、PW337(2mg/kg),假手术组大鼠不予注射。脊髓损伤术后每周进行BBB评分。图4的BBB评分结果显示, 术后1天,脊髓损伤(SCI)组与各给药组大鼠的BBB评分为0,符合入组标准。术后1-14天(脊髓损伤的急性、亚急性期),SCI、PW5、PW337组大鼠的BBB评分相互之间无明显差异。术后56天(脊髓损伤慢性期),PW337组大鼠的BBB评分明显高于SCI组,表明PW337能够改善脊髓损伤慢性期大鼠的运动功能。对比第56天与第14天的BBB评分,可以发现PW337组大鼠的BBB评分增幅明显高于PW5组,表明PW337相比PW5能够使脊髓损伤慢性期大鼠的运动功能更快恢复。 $\star p < 0.05$, $\star\star\star\star p < 0.0001$, t检验。

[0211] 4.多肽在大鼠体内的半衰期测定

[0212] 本实施例中的多肽由本发明制备例制得。

[0213] 血浆样本采集方法:用PW5、PW6、PW182、PW337各静脉注射2只雄性SD大鼠(280-300g),纯肽剂量为4mg/kg,给药体积2mL/kg。尾静脉注射药物后0.5min、2min、5min、10min、15min、30min、60min、120min经颈静脉留置管采血(400 μ L/次)至含EDTA-K2的抗凝管中,加入100x蛋白酶抑制剂(1:50, v:v; Roche, 11873580001)。全血样本置于冰上,在采血后1小时内离心(3200g, 4 $^{\circ}$ C, 10min)。取血浆至预冷的离心管,再次加入蛋白酶抑制剂(1:50, v:v),混匀后储存在-80 $^{\circ}$ C。

- [0214] 血浆样本处理方法：将血浆样品吸入96孔板中(50 μ L/孔)，加入纯甲醇(300 μ L/孔)，涡旋(1500rpm，10min)混匀。离心(4800g，4℃，10min)，取上清至新的96孔板中(100 μ L/孔)，加入含0.2%甲酸的20%甲醇水溶液(100 μ L/孔)，涡旋(1500rpm，3min)混匀。进样10.0 μ L进行LC-MS/MS分析，得到样品中的药物浓度。
- [0215] 仪器型号：(Waters TQ-XS)
- [0216] 色谱柱：SHIMADZU Shim-Pack Scepter Claris C4-300(2.1 × 50mm，1.9 μ m)
- [0217] 检测结果：
- [0218] 表3.缀合物的半衰期、血药浓度和AUC数据

化合物编号	静脉给药剂量 (mg/kg)	半衰期 (min)	30min 血药浓度 (ng/mL)	AUClast (0-120 min)
PW-5	4	4.3	0	928
PW-6	4	2.2	0	1787
PW-182	4	61.6	64400	4927113
PW-337	4	95.6	56750	4157725

权利要求书

- [权利要求 1]

一种多肽衍生物或其药学上可接受的盐，其中，所述多肽衍生物衍生自以下多肽序列：

$\text{NH}_2\text{-GRKKRRQRRRX}_1\text{-DMAEHX}_2\text{EX}_3\text{LKAX}_4\text{DSLKLSX}_5\text{EYESI-NH}_2$ ，

其中：

X_1 选自C或不存在；

X_2 选自M或T；

X_3 选自R、K、A、F、L、D、E或Cit；

X_4 选自N或K；

X_5 选自Q或K；

并且其中，

当 X_1 为C时，所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处引入脂肪酸侧链：第21位、第23位和第27位，和/或所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处将E与K的侧链通过酰胺键连接而产生分子内环状结构：第15位与第21位、第18位与第21位、第27位与第31位、第27位与第33位、及第30位与第33位，其中当第30位与第33位连接时，第30位的 X_5 为K；

当 X_1 不存在时，所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处引入脂肪酸侧链：第20位、第22位和第26位，和/或所述多肽衍生物在所述多肽的选自由以下组成的组的位置处将E与K的侧链通过酰胺键连接而产生分子内环状结构：第14位与第20位、第17位与第20位、第26位与第30位、第26位与第32位、及第29位与第32位，其中当第29位与第32位连接时，第29位的 X_5 为K。
- [权利要求 2]

根据权利要求1所述多肽衍生物或其药学上可接受的盐，其中，所述脂肪酸侧链为： -Y1-Y2-Y3-Y4 ；

其中，Y1不存在；或为 $-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{m1}-(\text{CH}_2)_{m2}-\text{CO}-$ ，其中， $m1$ 为2-10的正整数， $m2$ 为1或2；或为L/D-Glu，其 α -或 γ -羧基与所述多肽主链氨基酸的侧链氨基相连，氨基与Y2或Y3或Y4羧基相连；

Y2不存在；或为 $-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{m3}-(\text{CH}_2)_{m4}-\text{CO}-$ ，其中， $m3$ 为2-10的正整数， $m4$ 为1或2；

Y3不存在；或为 $-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{m5}-(\text{CH}_2)_{m6}-\text{CO}-$ ，其中， $m5$ 为2-10的正整数， $m6$ 为1或2；或为L/D-Glu，其 α -或 γ -羧基与所述多肽主链氨基酸的侧链氨基或Y1氨基或Y2氨基相连，氨基与Y4羧基相连；

Y4为 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ 、棕榈酰基(-C16)或月桂酰基(-C12)，其中， n 为10-20的正整数。

[权利要求 3] 根据权利要求1或2所述多肽衍生物或其药学上可接受的盐，其中，所述多肽中的穿膜肽tat序列GRKKRRQRRRC中的氨基酸全部是L-氨基酸，或全部是D-氨基酸，或是D/L-氨基酸的混合；并且其中所述穿膜肽tat的C末端的C存在或不存在。

[权利要求 4] 根据权利要求1-3中任一项所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐，其中，所述多肽衍生物选自以下任何一种：

编号	序列
PW-71	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHMERLKANDSLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂
PW-72	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHMERLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-73	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHMERLKAK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)DSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-74	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHMERLKANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂
PW-75	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHM 环(ERLK)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-89	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLKANDSLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂
PW-90	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLKANDSLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂
PW-92	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-93	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-95	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLKAK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)DSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-96	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLKAK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)DSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-98	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLKANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂
PW-99	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLKANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂
PW-101	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHT 环(ERLK)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-102	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHT 环(ERLK)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-106	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLKANDSL 环(KLSQEYE)SI-NH ₂
PW-107	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLKANDSL 环(KLSQEYE)SI-NH ₂
PW-109	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMA 环(EHTERLK)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-110	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMA 环(EHTERLK)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-160	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLKANDSLKLS 环(KEYE)SI-NH ₂
PW-161	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLKANDSLKLS 环(KEYE)SI-NH ₂
PW-164	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHT 环(ERLK)ANDSL 环(KLSQEYE)SI-NH ₂
PW-165	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHT 环(ERLK)ANDSL 环(KLSQEYE)SI-NH ₂
PW-170	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTERLKANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂
PW-173	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂
PW-174	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂
PW-175	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂
PW-176	NH ₂ -GRKKRRQRRR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSL 环(KLSQE)YESI-NH ₂
PW-177	NH ₂ -GrKKRrQrRR-C-DMAEHT 环(ERLK)ANDSLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂
PW-178	NH ₂ -GrKKRrQrRR-DMAEHT 环(ERLK)ANDSLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂
PW-179	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHT 环(ERLK)ANDSLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂
PW-180	NH ₂ -GRKKRRQRRR-DMAEHT 环(ERLK)ANDSLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂
PW-181	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTERLKANDSLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂

PW-182	NH ₂ -GRKKRRQRRR-DMAEHTERLKANDSLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂
PW-337	NH ₂ -GRKKRRQRRR-DMAEHMERLKANDSLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)LSQEYESI-NH ₂
PW-183	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-184	NH ₂ -GRKKRRQRRR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-185	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTERLKAK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)DSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-186	NH ₂ -GRKKRRQRRR-DMAEHTERLKAK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)DSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-239	NH ₂ -G ₁ KKRrQ ₁ RR-C-DMAEHTEALKANDSL 环(KLSQEYE)SI-NH ₂
PW-240	NH ₂ -G ₁ KKRrQ ₁ RR-DMAEHTEALKANDSL 环(KLSQEYE)SI-NH ₂
PW-241	NH ₂ -G ₁ KKRrQ ₁ RR-C-DMAEHTEALK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-242	NH ₂ -G ₁ KKRrQ ₁ RR-DMAEHTEALK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-247	NH ₂ -GRKKRRQRRR-C-DMAEHTEK(- <i>AEAA-AEEA-γE-ODDA</i>)LKANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-252	NH ₂ -G ₁ KKRrQ ₁ RR-C-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-C16</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-253	NH ₂ -G ₁ KKRrQ ₁ RR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-AEEA-γE-C16</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-257	NH ₂ -G ₁ KKRrQ ₁ RR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-γE-ODDA</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-259	NH ₂ -G ₁ KKRrQ ₁ RR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-γE-C16</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂
PW-261	NH ₂ -G ₁ KKRrQ ₁ RR-DMAEHTERLK(- <i>AEAA-γE-C12</i>)ANDSLKLSQEYESI-NH ₂

- [权利要求 5]

包含权利要求1-4中任一项所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐的药物组合物。
- [权利要求 6]

根据权利要求5所述的药物组合物，其中，所述药物组合物还包含选自以下的一种或更多种药学上可接受的组分：稀释剂、缓冲剂、赋形剂、盐、乳化剂、渗透压调节剂、防腐剂、稳定剂和填料。
- [权利要求 7]

根据权利要求5所述的药物组合物，其中，所述药物组合物通过口服、静脉内、皮内、经皮、鞘内、动脉内、腹膜内、鼻内、阴道内、直肠内、膀胱内、肿瘤内、表面、肌肉内、皮下、粘膜、吸入、注射、输注，或其任何组合来施用。
- [权利要求 8]

权利要求1-4中任一项所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐或权利要求5-7中任一项所述的药物组合物在制备治疗与神经损伤相关的疾病的药物中的用途。
- [权利要求 9]

根据权利要求8所述用途，其中，所述与神经损伤相关的疾病选自脊髓损伤、周围神经损伤、创伤性脑损伤、中风、多发性硬化症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、痴呆症和帕金森病中的一种或更多种。

- [权利要求 10] 一种治疗与神经损伤相关的疾病的方法，所述方法包括向有相应需要的受试者施用权利要求1-4中任一项所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐或权利要求5-7中任一项所述的药物组合物。
- [权利要求 11] 根据权利要求10所述的方法，其中，所述与神经损伤相关的疾病选自脊髓损伤、周围神经损伤、创伤性脑损伤、中风、多发性硬化症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、痴呆症和帕金森病中的一种或更多种。
- [权利要求 12] 权利要求1-4中任一项所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐或权利要求5-7中任一项所述的药物组合物，在治疗与神经损伤相关的疾病中使用。
- [权利要求 13] 根据权利要求12所述的用于使用的多肽衍生物或其药学上可接受的盐或药物组合物，其中，所述与神经损伤相关的疾病选自脊髓损伤、周围神经损伤、创伤性脑损伤、中风、多发性硬化症、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、痴呆症和帕金森病中的一种或更多种。