



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102892425 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 23

(21) 申请号 201180012769. X

(22) 申请日 2011. 01. 20

(30) 优先权数据

61/296, 657 2010. 01. 20 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 09. 06

(86) PCT申请的申请数据

PCT/DK2011/050018 2011. 01. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02011/088837 EN 2011. 07. 28

(71) 申请人 西兰制药公司

地址 丹麦格洛斯楚普

(72) 发明人 约根·索贝格·彼得森

安妮·路易斯·舍尔比

马里耶·斯科夫高

亨利克·迪尤隆德·彼得森

莱娜·阿克塞尔森 迪特·里贝尔

埃迪·迈尔 里·舒尔茨·汉森

克尔德·福斯格劳

比亚内·杜·拉森

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 彭鲲鹏 田旻

(51) Int. Cl.

A61K 38/26 (2006. 01)

A61P 9/04 (2006. 01)

权利要求书 27 页 说明书 46 页 附图 21 页

(54) 发明名称

心脏病症的治疗

(57) 摘要

本发明涉及心功能障碍的治疗。特别地,被认为是胰高血糖素-GLP-1 双重激动剂化合物的某些化合物施加正性变力作用,同时维持心脏的能量平衡,并因此可优于已知的变力剂(例如多巴酚丁胺、去甲肾上腺素和胰高血糖素)。

1. 治疗对象中心脏病或心功能障碍的方法,所述心脏病或心功能障碍例如充血性心力衰竭、收缩功能障碍、舒张功能障碍、心肌梗死、缺血性心脏病、糖尿病性心肌病或其组合,所述方法包括向所述对象施用作为正性变力剂的胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中所述对象用所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂治疗一段时间,所述时间大于 12 小时,大于 24 小时,大于 36 小时,大于 48 小时,大于 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 天,大于 2 周,大于 3 周,大于 4 周,大于 1 个月、2 个月、3 个月、4 个月或大于 5 个月。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法,其中治疗所述对象一段时间,所述时间为:

1 周至 6 周、2 周至 6 周、3 周至 6 周、4 周至 6 周、5 周至 6 周、1 周至 5 周、2 周至 5 周、3 周至 5 周、4 周至 5 周;1 周至 4 周、2 周至 4 周、3 周至 4 周;1 周至 3 周、2 周至 3 周;

1 周至 6 个月、1 周至 5 个月、1 周至 4 个月、1 周至 3 个月、1 周至 2 个月、1 周至 1 个月;

2 周至 6 个月、2 周至 5 个月、2 周至 4 个月、2 周至 3 个月、2 周至 2 个月、2 周至 1 个月;

3 周至 6 个月、3 周至 5 个月、3 周至 4 个月、3 周至 3 个月、3 周至 2 个月、3 周至 1 个月;

4 周至 6 个月、4 周至 5 个月、4 周至 4 个月、4 周至 3 个月、4 周至 2 个月、4 周至 1 个月;

1 个月至 6 个月、2 个月至 6 个月、3 个月至 6 个月、4 个月至 6 个月、5 个月至 6 个月;

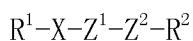
1 个月至 5 个月、2 个月至 5 个月、3 个月至 5 个月、4 个月至 5 个月;

1 个月至 3 个月、2 个月至 3 个月或 1 个月至 2 个月。

4. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂通过静脉内、皮下或透皮途径施用。

5. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂与用于治疗心力衰竭、糖尿病、肥胖、心肌梗死、低脂血症或高血压的药剂组合施用。

6. 根据前述权利要求中任一项的方法,其中所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂是具下式的化合物:



或者其可药用盐或衍生物,

其中: R^1 是氢、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

X 具有式 I:

X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X10-Ser-X12-Tyr-Leu-X15-X16-X17-X18-Ala-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29

其中

X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基-His、乙酰基-His、高-His、 α , α -二甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基 His、 α -甲基 His 或咪唑乙酸;

X2 是 Ser、Aib 或 D-Ser;

X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle;

X10 是 Tyr 或 Trp;

- X12 是 Lys、Arg、His、Ala、Leu、Dpu、Dpr、Orn、瓜氨酸或鸟氨酸；
X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
X16 是 Ser、Thr、Lys、Arg、His、Glu、Asp、Ala、Gly、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
X17 是 Arg、Lys、His、Glu、Gln、Ala、Leu、Dpu、Dpr、Orn、Cys、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
X18 是 Arg、Lys、His、Tyr、Ala、Ser、Leu、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
X20 是 Gln、Lys、Arg、His、Glu、Asp、Ala、Cys、Orn 或瓜氨酸；
X21 是 Asp、Glu、Gln、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
X23 是 Val、Ile 或 Leu；
X24 是 Gln、Lys、Arg、Glu、Asp、Ser、Ala、Leu、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
X27 是 Met、Lys、Arg、Glu、Leu、Nle、Cys 或不存在；
X28 是 Asn、Lys、Arg、Glu、Asp、Ser、Ala、Leu、Cys、瓜氨酸、Orn，或不存在；
X29 是 Thr、Lys、Arg、Glu、Ser、Ala、Gly、Cys、Orn、高半胱氨酸、乙酰基苯丙氨酸或不存在；
 R^2 是 NH_2 或 OH；
 Z^1 不存在或具有以下序列：
Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser；
Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys；
Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala；或
Lys Arg Asn Arg；
 Z^2 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dpu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的肽序列；
其中，如果 Z^1 存在的话，则 X27、X28 和 X29 也存在；以及
如果 Z^1 不存在的话，则该化合物在 X1、X2、X3、X10、X12、X15、X16、X17、X18、X20、X21、X23、X24、X27、X28 和 X29 的一个或更多个位置相对于人胰高血糖素具有替换或缺失；
其中所述化合物具有比人胰高血糖素更高的 GLP-1 受体选择性。
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的方法，其中所述胰高血糖素-GLP-1 双重激动剂具有式 $R^1-X-Z^2-R^2$ ，
或其可药用盐，
其中
 R^1 是氢、 C_{1-4} 烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；
 R^2 是 OH 或 NH_2 ；
X 是具有式 IV 的肽：
His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Leu-Ser-Ala
或者，如果不同于式 IV 的话，则在以下位置的至多 4 处不同于式 IV：
第 2 位残基选自：D-Ser、Aib；
第 16 位残基选自：Ser、Asp、Lys、Arg；

第 18 位残基是 :Ala ;

第 20 位残基选自 :Gln、Arg、Glu、Asp ;

第 21 位残基是 :Glu ;

第 23 位残基是 :Val ;

第 24 位残基选自 :Gln、Asp、Lys、Arg、Ala ;

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys 或不存在 ;

第 28 位残基选自 :Asn、Arg、Lys、Ala、Glu、Asp 或不存在 ;以及

第 29 位残基选自 :Thr、Arg 或不存在 ;

并且 Z^2 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的序列。

8. 根据权利要求 7 的方法,其中如果不同于式 IV 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 IV :

第 2 位残基选自 :D-Ser、Aib ;

第 16 位残基选自 :Ser、Asp、Lys ;

第 20 位残基选自 :Gln、Arg、Glu ;

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys ;以及

第 28 位残基选自 :Asn、Arg、Ala。

9. 根据权利要求 7 或权利要求 8 的方法,其中如果不同于式 IV 的话,则 X 在以下位置的至多 3 处不同于式 IV :

第 2 位残基选自 :D-Ser、Aib ;

第 16 位残基选自 :Ser、Asp、Lys ;以及

第 20 位残基选自 :Gln、Arg、Glu。

10. 根据权利要求 7 至 9 中任一项的方法,其中如果不同于式 IV 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 IV :

第 2 位残基选自 :D-Ser、Aib ;

第 16 位残基选自 :Ser、Asp、Lys ;

第 18 位残基是 :Ala ;以及

第 20 位残基选自 :Gln、Arg、Glu。

11. 根据权利要求 7 至 10 中任一项的方法,其中如果不同于式 IV 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 IV :

第 23 位残基是 :Val ;

第 24 位残基选自 :Gln、Asp、Lys、Arg、Ala ;

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys ;以及

第 28 位残基选自 :Asn、Arg、Ala。

12. 根据权利要求 7 至 11 中任一项的方法,其中在所述肽序列 X 内形成一个或更多个分子内桥。

13. 根据权利要求 12 的方法,其中所述或每个桥在 X 的两个氨基酸残基的侧链之间形成,所述两个氨基酸残基被 X 线性序列中的三个氨基酸所分隔。

14. 根据权利要求 12 或权利要求 13 的方法,其中第 16 和 20 位的残基形成盐桥。

15. 根据权利要求 14 的方法,其中所述第 16 和 20 位的残基选自:
- 16-Asp,20-Lys ;
- 16-Glu,20-Lys ;
- 16-Asp,20-Arg ;
- 16-Glu,20-Arg ;
- 16-Lys,20-Asp ;
- 16-Arg,20-Asp ;
- 16-Lys,20-Glu ;
- 16-Arg,20-Glu。
16. 根据权利要求 12 或权利要求 13 的方法,其中第 20 和 24 位的残基形成盐桥。
17. 根据权利要求 16 的方法,其中所述第 20 和 24 位的残基选自:
- 20-Asp,24-Lys ;
- 20-Glu,24-Lys ;
- 20-Asp,24-Arg ;
- 20-Glu,24-Arg ;
- 20-Lys,24-Asp ;
- 20-Arg,24-Asp ;
- 20-Lys,24-Glu ;
- 20-Arg,24-Glu。
18. 根据权利要求 7 至 17 中任一项的方法,其中 X 包含一个或更多个以下残基组:
- 20-Lys,24-Glu ;
- 20-Lys,23-Ile,24-Glu ;
- 16-Glu,20-Lys ;
- 16-Glu,20-Lys,29-Ala ;
- 16-Glu,20-Lys,23-Ile,24-Glu ;
- 16-Glu,20-Lys,23-Ile,24-Glu,29-Ala ;
- 16-Glu,20-Lys,24-Glu,29-Ala ;
- 20-Lys,23-Ile,24-Glu,29-Ala ;
- 27-Leu,28-Ser,29-Ala ;
- 29-Ala ;
- 16-Ser ;
- 20-Gln ;
- 23-Val ;
- 24-Gln ;
- 16-Ser,20-Gln ;
- 16-Asp,20-Arg,24-Asp ;
- 16-Lys,20-Glu ;
- 24-Arg ;or
- 28-Arg。

19. 根据权利要求 7 至 18 中任一项的方法, 其中 X 具有以下序列:

HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLSA.;
HSQGTFTSDYSKYLDERRAQDFIEWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFVEWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIQWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLSRRAQDFIEWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLDERRARDFIDWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLDKRRRAEDFIKWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIRWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLRA;
HSQGTFTSDYSKYLSRRAKDFIEWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLDERRAAKDFIEWLLSA;
HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIDWLLSA;或
HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLAA。

20. 根据权利要求 6 的方法, 其中所述胰高血糖素-GLP-1 双重激动剂具有式 $R^1-X-Z^2-R^2$ 或其可药用盐,

其中

R^1 是 H、 C_{1-4} 烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

R^2 是 OH 或 NH_2 ;

X 是具有式 II 的肽:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Arg-Ala-Arg-Ala-Asp-Asp-Phe-Val-Ala-Trp-Leu-Lys-Glu-Ala

或者, 如果不同于式 I 的话, 则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 II:

第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser;

第 16 位残基选自 :Lys、Asp、Glu;

第 18 位残基选自 :Lys、His、Ala、Ser、Tyr;

第 20 位残基选自 :Gln、His、Lys、Arg、Glu;

第 21 位残基是 :Glu;

第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Glu、Lys、Arg、Asp;

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Arg、Glu、Leu 或者不存在;

第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Arg、Lys、Ala、Leu、Glu、Asp 或者不存在;以及

第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys 或者不存在;

并且 Z^2 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的序列。

21. 根据权利要求 20 的方法, 其中如果不同于式 II 的话, 则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 II:

第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser;

第 18 位残基选自 :Lys、His、Ala、Ser、Tyr;

第 20 位残基选自 :Gln、His、Lys、Arg、Glu;

第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Glu、Lys、Arg ;

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Arg、Glu、Leu ;

第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Arg、Lys、Ala、Leu ;以及

第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。

22. 根据权利要求 20 的方法,其中 X 包含残基 27-Lys 和 28-Ser。

23. 根据权利要求 22 的方法,其中如果不同于式 II 的话,则 X 还在以下位置的一处或两处不同于式 II :

第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;

第 18 位残基选自 :Lys、His、Ala、Ser、Tyr ;

第 20 位残基选自 :Gln、His、Lys、Arg、Glu ;

第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Glu、Lys、Arg ;以及

第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。

24. 根据权利要求 20 至 23 中任一项的方法,其中在所述肽序列 X 内形成一个或更多个分子内桥。

25. 根据权利要求 24 的方法,其中所述或每个桥在 X 的两个氨基酸残基的侧链之间形成,所述两个氨基酸残基被 X 线性序列中的三个氨基酸所分隔。

26. 根据权利要求 24 或权利要求 25 的方法,其中第 16 和 20 位的残基形成盐桥。

27. 根据权利要求 26 的方法,其中所述盐桥在以下一个残基对之间形成 :

16-Asp, 20-Lys ;

16-Glu, 20-Lys ;

16-Asp, 20-Arg ;

16-Glu, 20-Arg ;

16-Lys, 20-Asp ;

16-Arg, 20-Asp ;

16-Lys, 20-Glu ;和

16-Arg, 20-Glu。

28. 根据权利要求 20 至 27 中任一项的方法,其中 X 包含一个或更多个以下残基组 :

16-Arg ;

16-Ar9, 20-Asp ;

16-Arg, 20-Asp, 24-Ala ;

16-Arg, 20-Asp, 27-Lys, 28-Ser ;

16-Arg, 20-Asp, 29-Ala ;

16-Arg, 27-Lys, 28-Ser ;

16-Arg, 27-Lys, 28-Ser, 29-Ala ;

24-Ala, 27-Lys, 28-Ser ;

24-Ala, 27-Lys, 28-Ser, 29-Ala ;

24-Ala ;

27-Lys ;

28-Ser ;

20-Glu, 28-Ser, 29-Thr ;

24-Glu, 28-Ser, 29-Thr ;

27-Glu, 28-Arg ;

2-D-Ser, 28-Ser, 29-Thr ;或

20-His, 28-Ser, 29-Thr。

29. 根据权利要求 20 至 28 中任一项的方法, 其中 X 具有以下序列 :

HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLKSA ;

HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLKEA ;

HSQGTFTSDYSKYLDRAEDFVAWLKST ;

HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVEWLKST ;

HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLERA ;

H-D-Ser-QGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLKST ;

HSQGTFTSDYSKYLDRAHDFVAWLKST ;或

HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLKST。

30. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的方法, 其中所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂具有式 $R^1-X-Z^2-R^2$ 或其可药用盐,

其中

R^1 是 H、 C_{1-4} 烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基 ;

R^2 是 OH 或 NH_2 ;

X 是具有式 III 的肽 :

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Leu-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Glu-Ser-Ala

或者, 如果不同于式 III 的话, 则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 III :

第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;

第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu、Gly、Asp ;

第 17 位残基选自 :Lys、Leu ;

第 18 位残基选自 :Lys、His、Ala、Ser、Tyr ;

第 20 位残基选自 :Gln、His、Arg、Glu、Asp ;

第 21 位残基是 :Glu ;

第 23 位残基选自 :Val、Leu ;

第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Ala、Lys、Arg、Asp ;

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Leu 或者不存在 ;

第 28 位残基选自 :Asn、Arg、Lys、Glu、Ala、Leu、Asp 或者不存在 ;以及

第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys 或者不存在 ;

并且 Z^2 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的肽序列。

31. 根据权利要求 30 的方法, 其中如果不同于式 III 的话, 则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 III :

第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;

第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu、Gly ;

第 17 位残基选自 :Lys、Leu ;

第 18 位残基选自 :Lys、His、Ala、Ser、Tyr ;

第 23 位残基选自 :Val、Leu ;

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Leu ;

第 28 位残基选自 :Asn、Arg、Lys、Glu、Ala、Leu ;以及

第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。

32. 根据权利要求 30 或权利要求 31 的方法,其中如果不同于式 III 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 III :

第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;

第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu、Gly ;

第 17 位残基选自 :Lys、Leu ;

第 18 位残基选自 :Lys、His、Ala、Ser、Tyr ;以及

第 23 位残基选自 :Val、Leu。

33. 根据权利要求 30 至 32 中任一项的方法,其中如果不同于式 III 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 III :

第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;

第 23 位残基选自 :Val、Leu。

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Leu ;

第 28 位残基选自 :Asn、Arg、Lys、Glu、Ala、Leu ;以及

第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。

34. 根据权利要求 30 至 33 中任一项的方法,其中 X 包含一个或更多个以下残基组 :

20-Lys, 24-Glu ;

20-Lys, 24-Glu, 29-Ala ;

20-Lys, 23-Ile, 24-Glu ;

27-Glu, 28-Ser, 29-Ala ;

29-Ala ;

20-Gln ;

23-Val ;

24-Gln ;

29-Thr ;

27-Met, 28-Asn, 29-Thr ;

20-Gln, 23-Val, 24-Gln ;

20-Glu, 24-Lys ;或

28-Arg。

35. 根据权利要求 30 至 34 中任一项的方法,其中所述肽序列 X 内形成一个或更多个分子内桥。

36. 根据权利要求 35 的方法,其中所述或每个桥在 X 的两个氨基酸残基的侧链之间形成,所述两个氨基酸残基被 X 线性序列中的三个氨基酸所分隔。

37. 根据权利要求 35 或权利要求 36 的方法,其中在残基对 16 与 20、17 与 21、20 与 24 或者 24 与 28 的侧链之间形成所述桥。

38. 根据权利要求 37 的方法,其中第 20 和 24 位的残基形成分子内桥。

39. 根据权利要求 38 的方法,其中第 20 和 24 位的残基选自:

20-Asp, 24-Lys ;

20-Glu, 24-Lys ;

20-Asp, 24-Arg ;

20-Glu, 24-Arg ;

20-Lys, 24-Asp ;

20-Arg, 24-Asp ;

20-Lys, 24-Glu ;和

20-Arg, 24-Glu。

40. 根据权利要求 30 至 39 中任一项的方法,其中 X 具有以下序列:

HSQGTFTSDYSLYLDSTRRAQDFIEWLESA ;

HSQGTFTSDYSLYLDSTRRAKDFVEWLESA ;

HSQGTFTSDYSLYLDSTRRAKDFIQWLESA ;

HSQGTFTSDYSLYLDSTRRAKDFIEWLEST ;

HSQGTFTSDYSLYLDSTRRAKDFIEWLMNT ;

HSQGTFTSDYSLYLDSTRRAQDFVQWLESA ;

HSQGTFTSDYSLYLDSTRRAEDFIKWLESA ;或

HSQGTFTSDYSLYLDSTRRAKDFIEWLERA。

41. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的方法,其中所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂具有式 $R^1-X-Z^2-R^2$ 或其可药用盐,

其中

R^1 是 H、 C_{1-4} 烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

R^2 是 OH 或 NH_2 ;

X 是具有式 V 的肽:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Lys-Ala-Ala-His-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Arg-Ala

或者,如果不同于式 V 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 V:

第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;

第 12 位残基选自 :Leu、Arg、Dpu、Dpr、Orn ;

第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu、Asp ;

第 17 位残基选自 :Arg、Leu、Dpu、Dpr、Orn ;

第 18 位残基选自 :Arg、Lys、His、Ser、Tyr ;

第 20 位残基选自 :Gln、Lys、Arg、Glu、Asp ;

第 21 位残基是 Glu ;

第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Ala、Lys、Arg、Asp ;

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Glu 或不存在 ;

第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Lys、Glu、Ala、Leu、Asp 或不存在 ;以及

第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys 或不存在 ;

并且 Z^2 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的肽序列。

42. 根据权利要求 41 的方法,其中如果不同于式 V 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 V :

第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;

第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu ;

第 17 位残基选自 :Arg、Leu ;

第 18 位残基选自 :Arg、Lys、His、Ser、Tyr ;

第 20 位残基选自 :Gln、Lys、Arg、Glu ;

第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Ala、Lys、Arg ;

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Glu ;

第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Lys、Glu、Ala、Leu ;以及

第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。

43. 根据权利要求 41 或权利要求 42 的方法,其中如果不同于式 V 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 V :

第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;

第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu、Gly ;

第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Ala、Lys、Arg ;

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Glu ;

第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Lys、Glu、Ala、Leu ;以及

第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。

44. 根据权利要求 41 至 43 中任一项的方法,其中 X 包含一个或更多个以下残基组及其组合 :

17-Lys, 18-Ala ;

17-Leu, 18-Ala ;

17-Lys, 18-Ala, 20-His ;

17-Leu, 18-Ala, 20-His ;

17-Lys, 18-Ala, 24-Glu ;

17-Leu, 18-Ala, 24-Glu ;

17-Lys, 18-Ala, 27-Leu ;

17-Leu, 18-Ala, 27-Leu ;

17-Lys, 18-Ala, 29-Ala ;

17-Leu, 18-Ala, 29-Ala ;

17-Lys, 18-Ala, 27-Leu, 29-Ala ;

17-Leu, 18-Ala, 27-Leu, 29-Ala ;

17-Lys, 18-Ala, 27-Leu, 28-Arg, 29-Ala ;

17-Leu, 18-Ala, 27-Leu, 28-Arg, 29-Ala ;

24-Glu, 28-Arg ;
24-Glu, 28-Arg, 27-Leu ;
24-Glu, 28-Arg, 27-Leu, 29-Ala ;
27-Leu, 28-Arg, 29-Ala ;
29-Ala ;
20-Arg, 24-Arg, 27-Lys, 28-Leu ;
17-Arg ;
18-Arg ;
20-Gln ;
24-Gln ;
27-Met, 28-Asn, 29-Thr ;或
24-Lys。

45. 根据权利要求 41 至 45 中任一项的方法, 其中 X 具有以下序列 :

HSQGTFTSDYSKYLDSKAARDFVRWLKLA ;
HSQGTFTSDYSKYLDSRAAHDFVEWLLRA ;
HSQGTFTSDYSKYLDSKRAHDFVEWLLRA ;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAQDFVEWLLRA ;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVQWLLRA ;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLMNT ;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVKWLLRA ;
H-D-Ser-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA ;
H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA ;
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAKDFVEWLLRA ;
HSQGTFTSDYSKYLDKKAHDFVEWLLRA 或
HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA。

46. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的方法, 其中所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂具有式 $R^1-X-Z^2-R^2$ 或其可药用盐,

其中

R^1 是 H、 C_{1-4} 烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基 ;

R^2 是 OH 或 NH_2 ;

X 是具有式 VI 的肽 :

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Lys-Ala-Ala-His-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Arg-Ala

或者, 如果不同于式 VI 的话, 则 X 在以下位置的至多 5 处不同于式 VI :

第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;

第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu ;

第 17 位残基选自 :Arg、Leu、Dpu、Dpr、Orn ;

第 20 位残基选自 :Gln、Lys、Arg、Glu、Asp ;

第 21 位残基是 Glu ;

第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Ala、Lys、Arg、Asp ;

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Glu 或不存在 ;

第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Lys、Glu、Ala、Leu、Asp 或不存在 ;以及

第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys 或不存在 ;

并且 Z² 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的肽序列。

47. 根据权利要求 46 的方法,其中如果不同于式 VI 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 VI :

第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;

第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu、Gly ;

第 17 位残基选自 :Arg、Leu ;

第 18 位残基选自 :Arg、Lys、His、Ser、Tyr ;

第 20 位残基选自 :Gln、Lys、Arg、Glu ;

第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Ala、Lys、Arg ;

第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Glu ;

第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Lys、Glu、Ala、Leu ;以及

第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。

48. 根据权利要求 46 或权利要求 47 的方法,其中 X 包含以下任意残基组 :

17-Lys, 18-Ala ;

17-Leu, 18-Ala ;

17-Lys, 18-Ala, 20-His ;

17-Leu, 18-Ala, 20-His ;

17-Lys, 18-Ala, 24-Glu ;

17-Leu, 18-Ala, 24-Glu ;

17-Lys, 18-Ala, 27-Leu ;

17-Leu, 18-Ala, 27-Leu ;

17-Lys, 18-Ala, 29-Ala ;

17-Leu, 18-Ala, 29-Ala ;

17-Lys, 18-Ala, 27-Leu, 29-Ala ;

17-Leu, 18-Ala, 27-Leu, 29-Ala ;

17-Lys, 18-Ala, 27-Leu, 28-Arg, 29-Ala ;

17-Leu, 18-Ala, 27-Leu, 28-Arg, 29-Ala ;

24-Glu, 28-Arg ;

24-Glu, 28-Arg, 27-Leu ;

24-Glu, 28-Arg, 27-Leu, 29-Ala ;

27-Leu, 28-Arg, 29-Ala ;

29-Ala ;

20-Arg, 24-Arg, 27-Lys, 28-Leu ;

17-Arg ;

18-Arg ;
20-Gln ;
24-Gln ;
27-Met, 28-Asn, 29-Thr ;
24-Lys ;或
20-Gln, 24-Gln, 27-Met, 28-Asn, 29-Thr ;或
17-Leu, 20-Gln, 24-Gln, 28-Asn, 29-Thr。

49. 根据权利要求 46 至 48 中任一项的方法, 其中 X 具有以下序列:

HSQGTFTSDYSKYLD SKAAQDFVQWLMNT 或

HSQGTFTSDYSKYLD SLAAQDFVQWLLNT。

50. 根据权利要求 41 至 49 中任一项的方法, 其中所述肽 X 具有一个或更多个分子内桥。

51. 根据权利要求 50 的方法, 其中所述或每个桥在 X 的两个氨基酸残基的侧链之间形成, 所述两个氨基酸残基被 X 线性序列中的三个氨基酸所分隔。

52. 根据权利要求 50 或权利要求 51 的方法, 其中所述桥在残基对 12 与 16、16 与 20、17 与 21、20 与 24 或者 24 与 28 的侧链之间形成。

53. 根据权利要求 52 的方法, 其中第 16 和 20 位的残基选自:

16-Glu, 20-Lys ;
16-Asp, 20-Arg ;
16-Glu, 20-Arg ;
16-Lys, 20-Asp ;
16-Arg, 20-Asp ;
16-Lys, 20-Glu ;和
16-Arg, 20-Glu。

54. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的方法, 其中所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂具有式 $R^1-X-Z^1-Z^2-R^2$ 或者其可药用盐或衍生物,

其中:

R^1 是 H、 C_{1-4} 烷基 (例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

其中 X 具有式 VII:

X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X10-Ser-X12-Tyr-Leu-X15-X16-X17-X18-Ala-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29

其中

X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基-His、乙酰基-His、高-His、 α , α -二甲基咪唑乙酸 (DMIA)、N-甲基 His、 α -甲基 His 或咪唑乙酸;

X2 是 Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N-甲基 Ser、氨基异丁酸 (Aib) 或 N-甲基 Ala;

X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle;

X10 是 Tyr 或 Trp;

X12 是 Lys、瓜氨酸、Orn 或 Arg;

X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；

X17 是 Arg、Gln、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；

X18 是 Arg、Ala、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；

X20 是 Gln、Lys、Arg、Orn 或瓜氨酸；

X21 是 Gln、Glu、Asp、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；

X23 是 Val 或 Ile；

X24 是 Ala、Gln、Glu、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；

X27 是 Met、Leu 或 Nle；

X28 是 Asn、Arg、瓜氨酸、Orn、Lys 或 Asp；

X29 是 Thr、Gly、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；

R² 是 NH₂ 或 OH；

Z¹ 不存在或具有以下序列：

Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser；

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys；

Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala；或

Lys Arg Asn Arg；

Z² 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Asn、Gln、Asp、Glu、Lys、Arg、His、Met、Har、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的肽序列；

其中，如果 Z¹ 不存在的话，则所述化合物在 X1、X2、X3、X10、X12、X15、X16、X17、X18、X20、X21、X23、X24、X27、X28 和 X29 的一个或更多个位置处具有相对于人胰高血糖素的替换或缺失；

其中所述化合物具有比人胰高血糖素更高的 GLP-1 受体选择性和 / 或其中所述化合物表现出天然 GLP-1 对 GLP-1 受体之活性的至少 20%。

55. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法，其中 X 在选自 1、2、3、5、7、10、11、13、14、17、18、19、21、24、27、28 和 29 的位置处通过 1 至 3 个氨基酸修饰而与式 VII 不同。

56. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法，其中 X 具有式 VII. 2：

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr

其中

X16 是 Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；

X17 是 Arg、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

57. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法，其中 X 具有式 VII. 3：

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-Gln-X21-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr

其中

X16 是 Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；

X21 是 Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

58. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII.4:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-Gln-X21-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr

其中

X16 是 Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X24 是 Gln、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

59. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII.5:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-Gln-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-X27-Asn-Thr

其中

X16 是 Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X21 是 Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X24 是 Gln、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

60. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII.6:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-X21-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr

其中

X21 是 Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

61. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII.7:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-X27-Asn-Thr

其中

X24 是 Gln、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

62. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII.8:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr

其中

X16 是 Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸。

63. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII.9:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr

其中

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

64. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII.19:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-A

1a-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-X30

其中

X30 是任何合适的氨基酸。

65. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 20:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-X28-X29

其中

X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X20 是 Gln、Lys、Arg、Orn 或瓜氨酸;

X24 是 Gln 或 Glu;

X28 是 Asn、Asp 或 Lys;

X29 是 Thr 或 Gly。

66. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 21:

His-X2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr

其中

X2 是 D-Ser、Ala、Gly、N- 甲基 Ser 或氨基异丁酸。

67. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 22:

His-X2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr

其中

X2 是氨基异丁酸。

68. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 23:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Cys-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr

其中

第 17 位的 Cys 是聚乙二醇化的;

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

69. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 24:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Cys-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr

其中

第 21 位的 Cys 是聚乙二醇化的;

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

70. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 25:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Cys-Trp-Leu-X27-Asn-Thr

其中

第 24 位的 Cys 是聚乙二醇化的;

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

71. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 30:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser

其中

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

72. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 31:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr-Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala

其中

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

73. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 32:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr-Lys-Arg-Asn-Arg

其中

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

74. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 33:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-X28-X29

其中

X15 是 Asp、Glu、高谷氨酸、磺基丙氨酸或高磺基丙氨酸;

X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X20 是 Gln 或 Lys;

X24 是 Gln 或 Glu;

X28 是 Asn、Lys 或酸性氨基酸;

X29 是 Thr、Gly 或酸性氨基酸。

75. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 36:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser。

76. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 37:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Cys-Trp-Leu-Met-Asn-Thr

其中 2- 丁内酯通过 Cys 的巯基连至第 24 位。

77. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 38:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Cys-Trp-Leu-Met-Asn-Thr

其中羧甲基通过 Cys 的巯基连至第 24 位。

78. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 39:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser。

79. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 40:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-X28-Thr

其中

X15 是 Glu 或 Asp;

X28 是 Glu 或 Asp。

80. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 41:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Glu-Arg-Arg-Ala-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-X28-Thr

其中

X15 是 Glu 或 Asp;

X28 是 Glu 或 Asp; 并且

在第 12 和 16 位的侧链之间存在内酰胺环。

81. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 42:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-X28-Thr

其中

X15 是 Glu 或 Asp;

X28 是 Glu 或 Asp; 并且

在第 16 和 20 位的侧链之间存在内酰胺环。

82. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 43:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Ser-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-X28-Thr

其中

X15 是 Glu 或 Asp;

X28 是 Glu 或 Asp; 并且

在第 20 和 24 位的侧链之间存在内酰胺环。

83. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 44:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-X29

其中

X15 是 Glu 或 Asp;

X29 是 Glu 或 Thr。

84. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 45:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-A

1a-X20-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-X28-X29

其中

X12 是 Lys 或 Glu ;

X15 是 Asp、Glu、高谷氨酸、磺基丙氨酸或高磺基丙氨酸 ;

X16 是 Ser、Gln、Glu、Lys、高谷氨酸、磺基丙氨酸或高磺基丙氨酸 ;

X20 是 Gln、Glu 或 Lys ;

X24 是 Gln、Lys 或 Glu ;

X28 是 Asn、Lys 或酸性氨基酸 ;

X29 是 Thr、Gly 或酸性氨基酸。

85. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 46 :

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-A

1a-X20-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-Asn-Thr

其中

X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸 ;

X20 是 Gln 或 Lys ;

X24 是 Gln 或 Glu。

86. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 47 :

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-A

1a-Lys-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr。

87. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 48 :

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-A

1a-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Asn-Thr。

88. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 49 :

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-A

1a-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Asn-Thr。

89. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 50 :

His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-A

1a-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly。

90. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 51 :

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-A

1a-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-X28-X29

其中

X15 是 Asp、Glu、高谷氨酸、磺基丙氨酸或高磺基丙氨酸 ;

X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸 ;

X20 是 Gln、Lys、Arg、Orn 或瓜氨酸 ;

X21 是 Asp、Glu、高谷氨酸或高磺基丙氨酸 ;

X24 是 Gln 或 Glu ;

X28 是 Asn、Lys 或酸性氨基酸 ;

X29 是 Thr、Gly 或酸性氨基酸。

91. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 52:

His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg。

92. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 53:

His-Ser-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-X28-X29

其中

X3 是 Glu、Orn 或 Nle;

X15 是 Asp、Glu、高谷氨酸、磺基丙氨酸或高磺基丙氨酸;

X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X20 是 Gln 或 Lys;

X24 是 Gln 或 Glu;

X28 是 Asn、Lys 或酸性氨基酸;

X29 是 Thr 或酸性氨基酸。

93. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 54:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-X17-X18-Ala-Lys-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-Met-Asn-Thr

其中

X17 是 Arg 或 Gln;

X18 是 Arg 或 Ala;

X21 是 Asp 或 Glu;

X23 是 Val 或 Ile;

X24 是 Gln 或 Ala。

94. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法, 其中 X 具有式 VII. 56:

X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29

其中

X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基-His、乙酰基-His、高-His、DMIA、N-甲基 His、 α -甲基 His 或咪唑乙酸;

X2 是 Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N-甲基 Ser、Aib 或 N-甲基 Ala;

X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle;

X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸、高磺基丙氨酸;

X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X20 是 Gln、Lys、Arg、Orn 或瓜氨酸;

X21 是 Gln、Glu、Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X23 是 Val 或 Ile;

X24 是 Ala、Gln、Glu、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X27 是 Met、Leu 或 Nle;

X28 是 Asn、Lys 或 Asp;

X29 是 Thr、Gly、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸。

95. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 57:

X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Glu-Arg-Arg-Ala-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29

其中

X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基-His、乙酰基-His、高-His、DMIA、N-甲基 His、 α -甲基 His 或咪唑乙酸;

X2 是 Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N-甲基 Ser、Aib 或 N-甲基 Ala;

X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle;

X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X20 是 Gln、Lys、Arg、Orn 或瓜氨酸;

X21 是 Gln、Glu、Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X23 是 Val 或 Ile;

X24 是 Ala、Gln、Glu、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X27 是 Met、Leu 或 Nle;

X28 是 Asn、Lys 或 Asp;

X29 是 Thr、Gly、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

并且其中在第 12 和 16 位的侧链之间存在内酰胺桥。

96. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 58:

X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29

其中

X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基-His、乙酰基-His、高-His、DMIA、N-甲基 His、 α -甲基 His 或咪唑乙酸;

X2 是 Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N-甲基 Ser、Aib 或 N-甲基 Ala;

X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle;

X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X21 是 Gln、Glu、Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X23 是 Val 或 Ile;

X24 是 Ala、Gln、Glu、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X27 是 Met、Leu 或 Nle;

X28 是 Asn、Lys 或 Asp;

X29 是 Thr、Gly、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

并且其中在第 16 和 20 位的侧链之间存在内酰胺桥。

97. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 59:

X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-Lys-X21-Phe-X23-Glu-Trp-Leu-X27-X28-X29

其中

X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基-His、乙酰基-His、高-His、DMIA、N-甲基 His、

α -甲基 His 或咪唑乙酸;

X2 是 Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N-甲基 Ser、Aib 或 N-甲基 Ala;

X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle;

X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X21 是 Gln、Glu、Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X23 是 Val 或 Ile;

X27 是 Met、Leu 或 Nle;

X28 是 Asn、Lys 或 Asp;

X29 是 Thr、Gly、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

并且其中在第 20 和 24 位的侧链之间存在内酰胺桥。

98. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 60:

X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-X20-X21-Phe-X23-Glu-Trp-Leu-X27-Lys-X29

其中

X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基-His、乙酰基-His、高-His、DMIA、N-甲基 His、 α -甲基 His 或咪唑乙酸;

X2 是 Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N-甲基 Ser、Aib 或 N-甲基 Ala;

X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle;

X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X20 是 Gln、Lys、Arg、Orn 或瓜氨酸;

X21 是 Gln、Glu、Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X23 是 Val 或 Ile;

X27 是 Met、Leu 或 Nle;

X29 是 Thr、Gly、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

并且其中在第 24 和 28 位的侧链之间存在内酰胺桥。

99. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 63:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-X27-Asp-Thr

其中

X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X20 是 Gln 或 Lys;

X21 是 Asp、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X24 是 Gln、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

X27 是 Met、Leu 或 Nle。

100. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 66:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-X28-X29

其中

X28 是 Asp 或 Asn ;

X29 是 Thr 或 Gly ;

并且其中第 12 和 16 位的侧链之间存在内酰胺环。

101. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 67 :

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-X28-X29

其中

X28 是 Asp 或 Asn ;

X29 是 Thr 或 Gly ;

并且其中在第 16 和 20 位的侧链之间存在内酰胺环。

102. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 68 :

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-X28-X29

其中

X28 是 Asp 或 Asn ;

X29 是 Thr 或 Gly ;

并且其中在第 20 和 24 位的侧链之间存在内酰胺环。

103. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有式 VII. 69 :

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-X29

其中

X29 是 Thr 或 Gly ;

并且其中在第 24 和 28 位的侧链之间存在内酰胺环。

104. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X 具有图 3 :表 2 中所列出的序列。

105. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X-Z1 具有式 VII. 61 :

X1-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-X18-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-Asn-X29-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys

其中

X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基 -His、乙酰基 -His、高 -His、DMIA、N- 甲基 His、 α - 甲基 His 或咪唑乙酸 ;

X2 是 Ser、D-Ser、Ala、Val、Gly、N- 甲基 Ser、Aib、N- 甲基 Ala 或 D-Ala ;

X18 是 Ala 或 Arg ;

X24 是 Ala、Gln 或 Cys-PEG ;

X29 是 Thr-CONH₂、Cys-PEG 或 Gly ;

第 40 位是 Cys-PEG 或不存在 ;

前提是第 30 至 40 位 (Z²) 仅当第 29 位是 Gly 时才存在。

106. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X-Z1 具有式 VII.62:

X1-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Gln-X18-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-Met-Asn-X29-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys

其中

X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基-His、乙酰基-His、高-His、DMIA、N-甲基 His、 α -甲基 His 或咪唑乙酸;

X2 是 Ser、D-Ser、Ala、Val、Gly、N-甲基 Ser、Aib、N-甲基 Ala 或 D-Ala;

X18 是 Ala 或 Arg;

X24 是 Ala、Gln 或 Cys-PEG;

X29 是 Thr-CONH₂、Cys-PEG 或 Gly;

第 40 位是 Cys-PEG 或不存在;

前提是第 30 至 40 位 (Z²) 仅当第 29 位是 Gly 时才存在。

107. 根据权利要求 1 至 6 或 54 中任一项的方法,其中 X-Z1 具有式 VII.64:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-X28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Pro-Pro-Pro-Ser

其中

X15 是 Asp、Glu、高谷氨酸、磺基丙氨酸或高磺基丙氨酸;

X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

X20 是 Gln 或 Lys;

X24 是 Gln 或 Glu;

X28 是 Asn、Lys 或 Asp。

108. 根据权利要求 1 至 107 中任一项的方法,其中所述肽序列 X 在最少 2 个位置处例如在 29 个位置中的至少 3、4、5、6 个位置处不同于天然人胰高血糖素之序列。

109. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的方法,其中 X 仅在 X12、X17 或 X18 位不同于人胰高血糖素。

110. 根据权利要求 109 的方法,其中 X12 位的残基是 Ala 或 Arg。

111. 根据权利要求 109 的方法,其中 X17 位的残基是 Glu 或 Lys。

112. 根据权利要求 109 的方法,其中 X18 位的残基是 His、Ser、Ala 或 Tyr。

113. 根据权利要求 109 的方法,其中 X 具有以下序列:

HSQGTFTSDYSAYLDSRRAQDFVQWLMNT;

HSQGTFTSDYSRYLDSRRAQDFVQWLMNT;

HSQGTFTSDYSKYLDSERAQDFVQWLMNT;

HSQGTFTSDYSKYLDSKRAQDFVQWLMNT;

HSQGTFTSDYSKYLDSRHAQDFVQWLMNT;

HSQGTFTSDYSKYLDSRSAQDFVQWLMNT;

HSQGTFTSDYSKYLDSRAAQDFVQWLMNT;或

HSQGTFTSDYSKYLDSRYAQDFVQWLMNT。

114. 根据权利要求 108 的方法, 其中 X 具有以下序列:

HSQGTFTSDYSRYLDSRRRAQDFVQWLLNT;

HSQGTFTSDYSRYLDSRRRAQDFVQWLLNT;

HSQGTFTSDYSRYLDSRRRAQDFVQWLLNK;

HSQGTFTSDYSKYLDSALAQDFVQWLLNT;

HSQGTFTSDYSKYLDKRRRAEDFVQWLMNT;

HSQGTFTSDYSKYLDK()RRAE()DFVQWLMNT;

HSQGTFTSDYSRYLDERRAQDFVQWLMNT;

HSQGTFTSDYSK()YLDE()RRAQDFVQWLMNT;

HSQGTFTSDYSKYLDSRRRAQDFIEWLMNT;

HSQGTFTSDYSKYLDSKAAQDFVQWLMNT;或

HSQGTFTSDYSKYLDSLAAQDFVQWLMNT。

115. 根据权利要求 1 至 108 中任一项的方法, 其中 X 在最多 10 个位置处例如在最多 7、8、9 或 10 个位置处不同于人胰高血糖素。

116. 根据权利要求 6 至 115 中任一项的方法, 其中 Z^2 代表 1~15、1~10 或 1~7 个氨基酸残基例如 1、2、3、4、5、6 或 7 个氨基酸残基例如 6 个氨基酸残基的肽序列。

117. 根据权利要求 116 的方法, 其中 Z^2 中氨基酸残基各自独立地选自 Glu、Lys 和 Cys。

118. 根据权利要求 117 的方法, 其中 Z^2 选自 Lys₃、Lys₄、Lys₅、Lys₆ 或 Lys₇。

119. 根据权利要求 6 至 115 中任一项的方法, 其中 Z^2 不存在。

120. 根据权利要求 6 至 104 或 108 至 119 中任一项的方法, 其中 Z^1 不存在。

121. 根据权利要求 6 至 120 中任一项的方法, 其中所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂的 C 末端是酰胺化的。

122. 根据权利要求 6 至 121 中任一项的方法, 其中 X3 位的残基作为替代地选自乙酰氨基甲基 - 半胱氨酸、鲸蜡基二氨基丁酸、氨基甲酰基二氨基丙酸、甲基谷氨酰胺和甲硫氨酸亚砷。

123. 根据权利要求 6 至 122 中任一项的方法, 其中所述胰高血糖素 -GLP-1 激动剂的一个或更多个氨基酸侧链与亲脂取代基缀合。

124. 根据权利要求 123 的方法, 其中所述亲脂取代基与所述氨基酸侧链中的原子直接共价键合。

125. 根据权利要求 123 或权利要求 124 的方法, 其中第 16、17、20、24、27、28 位的一个或更多个残基或者 Z^2 的残基之一的侧链与亲脂取代基缀合。

126. 根据权利要求 125 的方法, 其中第 16、17、20 和 28 位中至少一个与亲脂取代基缀合。

127. 根据权利要求 122 至 126 中任一项的方法, 其中 Z^1 不存在并且 Z^2 仅由一个氨基酸残基 X30 组成。

128. 根据权利要求 127 的方法, 其中 X30 是 Cys 或 Lys。

129. 根据权利要求 127 或权利要求 128 的方法, 其中 X30 与亲脂取代基缀合。

130. 根据权利要求 123 至 129 中任一项的方法, 其中仅一个侧链与亲脂取代基缀合。

131. 根据权利要求 130 的方法, 其中所述一个侧链在第 16、17、18、20、24、27、28 或 30

位,例如在第 16、17 或 20 位,例如在第 17 位。

132. 根据权利要求 123 至 129 中任一项的方法,其中只有两个侧链与亲脂取代基缀合。

133. 根据权利要求 132 的方法,其中每个取代基在第 16、17、18、20、24、27、28 或 30 位中的一个位置,例如在第 16、17 或 20 位中的一个位置。

134. 根据权利要求 123 至 133 中任一项的方法,其中每个亲脂取代基包含与氨基酸侧链通过间隔物缀合的亲脂部分。

135. 根据权利要求 134 的方法,其中亲脂部分与间隔物的组合选自十二烷酰基- γ -Glu、十六烷酰基- γ -Glu、十六烷酰基-Glu、十六烷酰基-[3-氨基丙酰基]、十六烷酰基-[8-氨基辛酰基]、十六烷酰基- ϵ -Lys、2-丁基辛酰基- γ -Glu、十八烷酰基- γ -Glu 和十六烷酰基-[4-氨基丁酰基]。

136. 根据权利要求 6 至 135 中任一项的方法,其中所述胰高血糖素-GLP-1 双重激动剂的一个或更多个氨基酸侧链与聚合物部分缀合。

137. 根据权利要求 136 的方法,其中所述聚合物部分是水溶性的(两亲性的或亲水性的)、无毒的且药学上惰性的。

138. 根据权利要求 136 或权利要求 137 的方法,其中所述聚合物部分选自聚乙二醇(PEG)、PEG 的均聚物或共聚物、单甲基取代的 PEG 聚合物(mPEG)或聚氧乙烯甘油(POG)以及聚氨基酸。

139. 根据权利要求 138 的方法,其中所述聚氨基酸选自聚赖氨酸、聚天冬氨酸和聚谷氨酸。

140. 根据权利要求 136 至 139 中任一项的方法,其中所述聚合物部分是直链。

141. 根据权利要求 136 至 139 中任一项的方法,其中所述聚合物部分是带支链的。

142. 根据权利要求 136 至 139 中任一项的方法,其中所述聚合物部分具有 500 ~ 40,000Da、500 ~ 5,000Da、500 ~ 10,000Da、1000 ~ 5000Da、10,000 ~ 20,000Da 或 20,000 ~ 40,000Da 的分子量。

143. 根据权利要求 136 至 142 中任一项的方法,其中所述胰高血糖素-GLP-1 双重激动剂包含两个或更多个聚合物部分。

144. 根据权利要求 143 的方法,其中所有聚合物部分的总分子量为 500 ~ 40,000Da、500 ~ 5,000Da、500 ~ 10,000Da、1000 ~ 5000Da、10,000 ~ 20,000Da 或 20,000 ~ 40,000Da。

145. 根据权利要求 136 至 144 中任一项的方法,其中所述聚合物部分与氨基酸侧链的氨基、羧基或巯基共价偶联。

146. 根据权利要求 145 的方法,其中所述聚合物部分与 Cys 残基的巯基、Lys 残基的 ϵ 氨基或者 Asp 或 Glu 残基的羧基共价偶联。

147. 根据权利要求 136 至 146 中任一项的方法,其中所述聚合物部分与第 16、17、20、21、24 或 29 位中一个或更多个位置处的残基侧链或者与所述肽的 C 末端偶联。

148. 根据权利要求 147 的方法,其中所述聚合物部分在第 16、17、21 和 24 位中的一个或更多个位置偶联。

149. 胰高血糖素-GLP-1 双重激动剂作为变力剂在治疗心脏病或心功能障碍中的用途。

150. 胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂在制备用于治疗心脏病或心功能障碍之药物中的用途,其中施用所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂用作变力剂。

151. 胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂在制备能够改善心脏收缩性而不伴随心率增加之药物中的用途。

152. 胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂,其在治疗心脏病或心功能障碍中用作变力剂。

153. 胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂,其用于制备治疗心脏病或心功能障碍的药物,其中施用所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂用作变力剂。

154. 胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂,其用于权利要求 149 至 153 中任一项的用途,其中所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂如权利要求 6 至 148 中的任一项所限定。

心脏病症的治疗

技术领域

[0001] 本发明涉及化合物（通常是胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂 (dual agonist) 化合物）作为变力剂用于治疗心功能障碍 (cardiac dysfunction) 的用途。

背景技术

[0002] 正性变力剂 (positive inotropic agent) 用于改善血液动力学参数,并因而在患有心肌梗死、心力衰竭或心源性休克的患者中减轻症状以及保护终末器官。心脏需要大量的化学能以支持收缩和舒张工作。因此,通过提高心脏工作,变力剂还增加心脏的能量需求。然而,衰竭或患病的心脏通常是能量短缺的 (Ingwall, JS 和 Weiss, RG. Circ Res. 2004 ;95 :135-145),因此使用变力剂可导致能量耗竭以及最终提高死亡率 (Hamad, E 等人 American Journal of Cardiovascular Drugs. 2007 ;7 :235-248 ;White, CM. J Clin Pharmacol. 1999 ;39 :442-447)。

[0003] 前胰高血糖素原 (preproglucagon) 是 158 个氨基酸的前体多肽,其在组织中经差异化加工形成多种结构上相关的胰高血糖素原衍生的肽,包括胰高血糖素 (Glu)、胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1)、胰高血糖素样肽 -2 (GLP-2) 和胃泌酸调节素 (oxyntomodulin, OXM)。这些分子参与广泛的生理功能,包括葡萄糖稳态、胰岛素分泌、胃排空和肠生长,以及食物摄入的调节。

[0004] GLP-1 的主要生物活性片段是作为 30 个氨基酸的、C 末端酰胺化的肽而产生的,其对应于前胰高血糖素原的第 98 至 127 位氨基酸。GLP-1 是在肠上皮内分泌 L-细胞中通过差异化加工胰高血糖素原而产生的,其是通常由肠的神经内分泌细胞响应于食物而分泌的激素。它甚至在患有长期的 2 型糖尿病的对象中提高 β 细胞释放胰岛素。GLP-1 治疗比胰岛素治疗有优势,这是因为 GLP-1 刺激内源性胰岛素分泌,这在血糖水平降低时关闭。通过提高胰岛素的释放和合成、抑制胰高血糖素的释放以及降低胃排空, GLP-1 促进血糖正常。已在正常和缺血后大鼠的心脏 (Zhao, T 等人 J Pharmacol Exp Ther. 2006 ;317 :1106-1113)、分离的小鼠心脏 (Ban, K 等人 Circulation. 2008 ;117 :2340-2350) 以及在患有扩张型心肌病的意识清醒的狗中发现 GLP-1 (Hoist, JJ. Physiol Rev. 2007 ;87 :1409-1439) 以胰岛素依赖的方式提高心肌的葡萄糖摄取 (Nikolaidis, LA 等人 Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 ;289 :H2401-H2408 ;Nikolaidis, LA 等人 Circulation. 2004 ;110 :955-961)。

[0005] 胰高血糖素是 29 个氨基酸的肽,其对应于前胰高血糖素原的第 53 至 81 位氨基酸,并具有如下序列:

[0006] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (化合物 1)。胰高血糖素通过与肝细胞上的胰高血糖素受体结合、引起肝通过糖原分解而释放以糖原形式储存的葡萄糖,从而帮助维持血液中的葡萄糖水平。随着这些储备的耗尽,胰高血糖素刺激肝通过糖异生合成额外的葡萄糖。该葡萄糖被释放到血流中,防止低血糖的发生。

[0007] 胰高血糖素具有周知的对心脏的变力作用 (Buse, MG 等人 J Biol Chem. 1973 ; 248 :697-706 ;Farah,A和Tuttle,R. J Pharmacol Exp Ther. 1960 ;129 :49-55 ;Levey,GS和 Epstein, SE. Circ Res. 1969 ;24 :151-156 ;Mayer, SE 等人 Circ Res. 1970 ;26 :225-233)。

[0008] 胃泌酸调节素 (OXM) 是 37 个氨基酸的肽,其包含胰高血糖素之完整的 29 个氨基酸序列以及 8 肽的羧基末端延伸 (前胰高血糖素原的第 82 至 89 位氨基酸,序列为 Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala(化合物 2),称为“插入肽 1(intervening peptide 1)”或“IP-1”;因此,人胃泌酸调节素的完整序列是 His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala)(化合物 3)。OXM 响应于食物摄入并且与膳食卡路里含量成比例地释放到血液中。已显示 OXM 在人中抑制食欲并且抑制食物摄取 (Cohen 等人, Journal of Endocrinology and Metabolism, 88, 4696-4701, 2003 ;WO 2003/022304)。除了这些与 GLP-1 类似的厌食作用之外, OXM 一定是还通过另一种机制影响体重,因为用胃泌酸调节素处理的大鼠表现出比配对饲喂 (pair-fed) 之大鼠更少的体重增长 (Bloom, Endocrinology 2004, 145, 2687)。

[0009] OXM 活化胰高血糖素受体和 GLP-1 受体,对胰高血糖素受体的效力比对 GLP-1 受体的效力高出两倍,但是比天然胰高血糖素和 GLP-1 针对其各自受体的效力要低。胰高血糖素还能活化这两种受体,只是对胰高血糖素受体的偏好性比对 GLP-1 受体的要高。另一方面, GLP-1 不能活化胰高血糖素受体。还不清楚胃泌酸调节素的作用机制。特别地,不清楚该激素的作用是否仅通过胰高血糖素受体和 GLP-1 受体而介导,还是通过一种或更多种尚未鉴定出的受体来介导。

[0010] 胃泌酸调节素在鳗鱼中的类似物似乎对鳗鱼心脏具有变力作用 (Uesaka 等人, J Experimental Biol. 2001 ;204, 3019-3026),并且还报道了小鼠中胃泌酸调节素的变力作用 (Sowden 等人 Am J Phys Regul Integr Comp Physiol. 2007 ;292 :R962-R970)。

发明内容

[0011] 本发明人发现,某些化合物可用作变力剂 (更具体地,正性变力剂),但与已知的变力剂 (例如,多巴酚丁胺、去甲肾上腺素和胰高血糖素) 相比,其对心脏的能量状态具有显著更低的作用。因此,这些化合物比已知的变力剂更适合用作治疗剂。

[0012] 不希望受任何特定理论的约束,这些化合物的可用特性可能是由于它们能够活化胰高血糖素受体和 GLP-1 受体两者。因此,可用于本发明方法中的化合物将被称为“胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂”,或简称为“双重激动剂”。

[0013] 因此,本发明提供了胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂作为正性变力剂在治疗心脏病或心功能障碍中的用途。

[0014] 本发明还提供了在治疗心脏病或心功能障碍中用作正性变力剂的胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂。

[0015] 本发明还提供了用于制备治疗心脏病或心功能障碍之药物的胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂,其中施用所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂用作正性变力剂。

[0016] 本发明还提供了胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂在制备用于治疗心脏病或心功能障碍之药物中的用途,其中施用所述胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂用作正性变力剂。

[0017] 本发明还提供了胰高血糖素 -GLP-1 激动剂在制备能够改善心脏收缩性而不伴随心率增加之药物中的用途。

[0018] 本发明还提供了治疗对象心脏病或心功能障碍的方法，其包括向所述对象施用作为正性变力剂的胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂。

[0019] 胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂是本领域中公知的。

[0020] 胃酸调节素是天然双重激动剂的一个实例。胃酸调节素的类似物描述于 W02008/071972 和 W02007/100535 中。

[0021] 另一些双重激动剂描述于 W02008/101017 中。与 OXM 相比，那些化合物中的大多数在长度上与胰高血糖素更相似（约 29 个氨基酸长），所以可被认为是胰高血糖素的类似物。然而，另一些更长。该文件中描述的任一双重激动剂均可适用于本文所述的用途。另一些双重激动剂描述于 W02009/155257 和 W02009/155258 中，并且也可适用于本发明的方法。

[0022] 还有另一些双重激动剂描述于 W02008/152403、PCT/GB2008/004132、PCT/GB2008/004121、PCT/GB2008/004157、PCT/GB2008/004130 和欧洲专利申请 no. 09251780.4 中，并且也可适用于本发明的方法。

[0023] 所述双重激动剂可以是具有下式的化合物：

[0024] $R^1-X-Z^1-Z^2-R^2$

[0025] 或其可药用盐或衍生物，

[0026] 其中： R^1 是氢、 C_{1-4} 烷基（例如甲基）、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

[0027] X 具有式 I：

[0028] X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X10-Ser-X12-Tyr-Leu-X15-X16-X17-X18-Ala-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29

[0029] 其中

[0030] X1 是 His、D-His、（脱氨基）His、羟基 -His、乙酰基 -His、高 -His、 α ， α -二甲基咪唑乙酸（DMIA）、N-甲基 His、 α -甲基 His 或咪唑乙酸；

[0031] X2 是 Ser、Aib 或 D-Ser；

[0032] X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle；

[0033] X10 是 Tyr 或 Trp；

[0034] X12 是 Lys、Arg、His、Ala、Leu、Dpu、Dpr、Orn、瓜氨酸或鸟氨酸；

[0035] X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；

[0036] X16 是 Ser、Thr、Lys、Arg、His、Glu、Asp、Ala、Gly、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；

[0037] X17 是 Arg、Lys、His、Glu、Gln、Ala、Leu、Dpu、Dpr、Orn、Cys、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；

[0038] X18 是 Arg、Lys、His、Tyr、Ala、Ser、Leu、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；

[0039] X20 是 Gln、Lys、Arg、His、Glu、Asp、Ala、Cys、Orn 或瓜氨酸；

[0040] X21 是 Asp、Glu、Gln、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；

[0041] X23 是 Val、Ile 或 Leu；

- [0042] X24 是 Gln、Lys、Arg、Glu、Asp、Ser、Ala、Leu、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
- [0043] X27 是 Met、Lys、Arg、Glu、Leu、Nle、Cys 或不存在；
- [0044] X28 是 Asn、Lys、Arg、Glu、Asp、Ser、Ala、Leu、Cys、瓜氨酸、Orn，或不存在；
- [0045] X29 是 Thr、Lys、Arg、Glu、Ser、Ala、Gly、Cys、Orn、高半胱氨酸、乙酰基苯丙氨酸或不存在；
- [0046] R^2 是 NH_2 或 OH；
- [0047] Z^1 不存在或具有以下序列；
- [0048] GlyProSerSerGlyAlaProProProSer；
- [0049] GlyProSerSerGlyAlaProProProSerCys；
- [0050] LysArgAsnArgAsnAsnIleAla；或
- [0051] LysArgAsnArg；
- [0052] Z^2 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的肽序列；
- [0053] 其中，如果 Z^1 存在，则 X27、X28 和 X29 也存在；并且
- [0054] 如果 Z^1 不存在，则该化合物在 X1、X2、X3、X10、X12、X15、X16、X17、X18、X20、X21、X23、X24、X27、X28 和 X29 的一个或更多个位置处相对于人胰高血糖素具有替换或缺失；
- [0055] 其中所述化合物具有比人胰高血糖素更高的 GLP-1 受体选择性。
- [0056] 当存在时， Z^2 可以独立地是或者包含一个或更多个氨基酸残基。例如， Z^2 可以是 γ -Glu(也称为 isoGlu)、Glu、 β -Ala 或 ϵ -Lys 残基，或者 4-氨基丁酰基、8-氨基辛酰基或 8-氨基-3,6-二氧杂辛酰基部分。
- [0057] 所述化合物可具有式 $R^1-X-Z^2-R^2$
- [0058] 或其可药用盐，
- [0059] 其中
- [0060] R^1 是氢、 C_{1-4} 烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；
- [0061] R^2 是 OH 或 NH_2 ；
- [0062] X 是具有式 II 的肽
- [0063] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Arg-Ala-Arg-Ala-Asp-Asp-Phe-Val-Ala-Trp-Leu-Lys-Glu-Ala(化合物 4)
- [0064] 或者，如果不同于式 I 的话，在以下位置的至多 4 处不同于式 II：
- [0065] 第 2 位残基选自：Aib、D-Ser；
- [0066] 第 16 位残基选自：Lys、Asp、Glu；
- [0067] 第 18 位残基选自：Lys、His、Ala、Ser、Tyr；
- [0068] 第 20 位残基选自：Gln、His、Lys、Arg、Glu；
- [0069] 第 21 位残基是：Glu；
- [0070] 第 24 位残基选自：Gln、Leu、Glu、Lys、Arg、Asp；
- [0071] 第 27 位残基选自：Met、Cys、Arg、Glu、Leu 或者不存在；
- [0072] 第 28 位残基选自：Asn、Ser、Arg、Lys、Ala、Leu、Glu、Asp 或者不存在；以及
- [0073] 第 29 位残基选自：Thr、Glu、Lys 或者不存在；

[0074] 并且 Z^2 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的序列。

[0075] 在一些实施方案中,如果不同于式 II 的话, X 可在以下位置中的至多 4 处不同于式 II:

[0076] 第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser;

[0077] 第 18 位残基选自 :Lys、His、Ala、Ser、Tyr;

[0078] 第 20 位残基选自 :Gln、His、Lys、Arg、Glu;

[0079] 第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Glu、Lys、Arg;

[0080] 第 27 位残基选自 :Met、Cys、Arg、Glu、Leu;

[0081] 第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Arg、Lys、Ala、Leu;以及

[0082] 第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。

[0083] 在另一些实施方案中, X 包含残基 27-Lys 和 28-Ser。在这样的情形中,如果不同于式 II 的话, X 还可在以下位置的一个或两个处不同于式 II:

[0084] 第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser;

[0085] 第 18 位残基选自 :Lys、His、Ala、Ser、Tyr;

[0086] 第 20 位残基选自 :Gln、His、Lys、Arg、Glu;

[0087] 第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Glu、Lys、Arg;以及

[0088] 第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。

[0089] 在上述任意实施方案中,第 16 和 20 位的残基可以能够形成盐桥。合适的残基对实例包括:

[0090] 16-Asp, 20-Lys;

[0091] 16-Glu, 20-Lys;

[0092] 16-Asp, 20-Arg;

[0093] 16-Glu, 20-Arg;

[0094] 16-Lys, 20-Asp;

[0095] 16-Arg, 20-Asp;

[0096] 16-Lys, 20-Glu;和

[0097] 16-Arg, 20-Glu。

[0098] 与上述定义保持一致的同时,可期望 X 包含一个或更多个以下残基组:

[0099] 16-Arg;

[0100] 16-Arg, 20-Asp;

[0101] 16-Arg, 20-Asp, 24-Ala;

[0102] 16-Arg, 20-Asp, 27-Lys, 28-Ser;

[0103] 16-Arg, 20-Asp, 29-Ala;

[0104] 16-Arg, 27-Lys, 28-Ser;

[0105] 16-Arg, 27-Lys, 28-Ser, 29-Ala;

[0106] 24-Ala, 27-Lys, 28-Ser;

[0107] 24-Ala, 27-Lys, 28-Ser, 29-Ala;

[0108] 24-Ala;

- [0109] 27-Lys ;
- [0110] 28-Ser ;
- [0111] 20-Glu, 28-Ser, 29-Thr ;
- [0112] 24-Glu, 28-Ser, 29-Thr ;
- [0113] 27-Glu, 28-Arg ;
- [0114] 2-D-Ser, 28-Ser, 29-Thr ;或
- [0115] 20-His, 28-Ser, 29-Thr。
- [0116] 例如, X 可具有以下序列 :
- [0117] HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLKSA ; (化合物 5)
- [0118] HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLKEA ; (化合物 6)
- [0119] HSQGTFTSDYSKYLDRAAEDFVAWLKST ; (化合物 7)
- [0120] HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVEWLKST ; (化合物 8)
- [0121] HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLERA ; (化合物 9)
- [0122] H-D-Ser-QGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLKST ; (化合物 10)
- [0123] HSQGTFTSDYSKYLDRAAHDFVAWLKST ;或 (化合物 11)
- [0124] HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLKST。(化合物 12)
- [0125] 式 II 所定义的肽可在肽序列 X 内带有一个或多个分子内桥。每个此类桥可在 X 的两个氨基酸残基的侧链之间适当地形成, 所述两个氨基酸残基通常被 X 线性序列中三个氨基酸所分隔 (即, 在氨基酸 A 和氨基酸 A+4 之间)。
- [0126] 更特别地, 所述桥可以在残基对 12 与 16、16 与 20、17 与 21、20 与 24 或者 24 与 28 的侧链之间形成。所述两个侧链可以通过离子相互作用或通过共价键彼此连接。因此, 这些残基对可包含电荷相反的侧链从而通过离子相互作用形成盐桥。例如, 其中一个残基可以是 Glu 或 Asp, 而另一残基可以是 Lys 或 Arg。Lys 与 Glu 以及 Lys 与 Asp 的配对还可以能够反应形成内酰胺环。同样地, Tyr 与 Glu 或者 Tyr 与 Asp 能够形成内酯环。
- [0127] 特别地, 第 16 和 20 位的残基可以能够形成分子内桥。这些位置处合适的残基对实例包括 :
- [0128] 16-Asp, 20-Lys ;
- [0129] 16-Glu, 20-Lys ;
- [0130] 16-Asp, 20-Arg ;
- [0131] 16-Glu, 20-Arg ;
- [0132] 16-Lys, 20-Asp ;
- [0133] 16-Arg, 20-Asp ;
- [0134] 16-Lys, 20-Glu ;和
- [0135] 16-Arg, 20-Glu。
- [0136] 所述化合物可具有式 $R^1-X-Z^2-R^2$
- [0137] 或其可药用盐,
- [0138] 其中
- [0139] R^1 是 H、 C_{1-4} 烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基 ;
- [0140] R^2 是 OH 或 NH_2 ;

[0141] X是具有式 III 的肽：

[0142] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Leu-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Glu-Ser-Ala (化合物 13)

[0143] 或者,如果不同于式 III 的话,则在以下位置的至多 4 处不同于式 III：

[0144] 第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser；

[0145] 第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu、Gly、Asp；

[0146] 第 17 位残基选自 :Lys、Leu；

[0147] 第 18 位残基选自 :Lys、His、Ala、Ser、Tyr；

[0148] 第 20 位残基选自 :Gln、His、Arg、Glu、Asp；

[0149] 第 21 位残基是 :Glu；

[0150] 第 23 位残基选自 :Val、Leu；

[0151] 第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Ala、Lys、Arg、Asp；

[0152] 第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Leu 或者不存在；

[0153] 第 28 位残基选自 :Asn、Arg、Lys、Glu、Ala、Leu、Asp 或者不存在；以及

[0154] 第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys 或者不存在；

[0155] 并且 Z^2 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的肽序列。

[0156] 在一些实施方案中,如果不同于式 III 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 III：

[0157] 第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser；

[0158] 第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu、Gly；

[0159] 第 17 位残基选自 :Lys、Leu；

[0160] 第 18 位残基选自 :Lys、His、Ala、Ser、Tyr；

[0161] 第 23 位残基选自 :Val、Leu；

[0162] 第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Leu；

[0163] 第 28 位残基选自 :Asn、Arg、Lys、Glu、Ala、Leu；以及

[0164] 第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys；

[0165] 在一些实施方案中,如果不同于式 III 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 III：

[0166] 第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser；

[0167] 第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu、Gly；

[0168] 第 17 位残基选自 :Lys、Leu；

[0169] 第 18 位残基选自 :Lys、His、Ala、Ser、Tyr；以及

[0170] 第 23 位残基选自 :Val、Leu。

[0171] 在一些实施方案中,如果不同于式 III 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 III：

[0172] 第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser；

[0173] 第 23 位残基选自 :Val、Leu；

[0174] 第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Leu；

- [0175] 第 28 位残基选自 :Asn、Arg、Lys、Glu、Ala、Leu ;以及
- [0176] 第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。
- [0177] 与上述定义保持一致的同时,可期望 X 包含一个或更多个以下残基组 :
- [0178] 20-Lys,24-Glu ;
- [0179] 20-Lys,24-Glu,29-Ala ;
- [0180] 20-Lys,23-Ile,24-Glu ;
- [0181] 27-Glu,28-Ser,29-Ala ;
- [0182] 29-Ala ;
- [0183] 20-Gln ;
- [0184] 23-Val ;
- [0185] 24-Gln ;
- [0186] 29-Thr ;
- [0187] 27-Met,28-Asn,29-Thr ;
- [0188] 20-Gln,23-Val,24-Gln ;
- [0189] 20-Glu,24-Lys ;或
- [0190] 28-Arg。
- [0191] 例如, X 可具有以下序列 :
- [0192] HSQGTFTSDYSLYLSRRAQDFIEWLESA ;(化合物 14)
- [0193] HSQGTFTSDYSLYLSRRAKDFVEWLESA ;(化合物 15)
- [0194] HSQGTFTSDYSLYLSRRAKDFIQWLESA ;(化合物 16)
- [0195] HSQGTFTSDYSLYLSRRAKDFIEWLEST ;(化合物 17)
- [0196] HSQGTFTSDYSLYLSRRAKDFIEWLMNT ;(化合物 18)
- [0197] HSQGTFTSDYSLYLSRRAQDFVQWLESA ;(化合物 19)
- [0198] HSQGTFTSDYSLYLSRRAEDFIKWLESA ;或(化合物 20)
- [0199] HSQGTFTSDYSLYLSRRAKDFIEWLERA。(化合物 21)
- [0200] 式 III 所定义的肽可在肽序列 X 内带有一个或更多个分子内桥。每个此类桥可在 X 的两个氨基酸残基的侧链之间适当地形成,所述两个氨基酸残基通常被 X 线性序列中三个氨基酸所分隔(即,在氨基酸 A 和氨基酸 A+4 之间)。
- [0201] 更特别地,所述桥可以在残基对 16 与 20、17 与 21、20 与 24 或者 24 与 28 的侧链之间形成。所述两个侧链可以通过离子相互作用或通过共价键彼此连接。因此,这些残基对可包含电荷相反的侧链从而通过离子相互作用形成盐桥。例如,其中一个残基可以是 Glu 或 Asp,而另一残基可以是 Lys 或 Arg。Lys 与 Glu 以及 Lys 与 Asp 的配对还可以能够反应形成内酰胺环。同样地,Tyr 与 Glu 或者 Tyr 与 Asp 能够形成内酯环。
- [0202] 特别地,第 20 和 24 位的残基可以能够形成分子内桥。这些位置处合适的残基对实例包括 :
- [0203] 20-Asp,24-Lys ;
- [0204] 20-Glu,24-Lys ;
- [0205] 20-Asp,24-Arg ;
- [0206] 20-Glu,24-Arg ;

- [0207] 20-Lys, 24-Asp ;
- [0208] 20-Arg, 24-Asp ;
- [0209] 20-Lys, 24-Glu ;和
- [0210] 20-Arg, 24-Glu。
- [0211] 不希望受任何特定理论的约束, 认为这样的分子内桥稳定分子的 α 螺旋结构并因此提高对 GLP-1 受体以及还可能地对胰高血糖素受体的效力和 / 或选择性。
- [0212] 所述化合物可具有式 $R^1-X-Z^2-R^2$ 或其可药用盐, 其中
- [0213] R^1 是 H、 C_{1-4} 烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基 ;
- [0214] R^2 是 OH 或 NH_2 ;
- [0215] X 是具有式 IV 的肽 :
- [0216] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Leu-Ser-Ala (化合物 22)
- [0217] 或者, 如果不同于式 IV 的话, 则在以下位置的至多 4 处不同于式 IV :
- [0218] 第 2 位残基选自 :D-Ser、Aib ;
- [0219] 第 16 位残基选自 :Ser、Asp、Lys、Arg ;
- [0220] 第 18 位残基是 :Ala ;
- [0221] 第 20 位残基选自 :Gln、Arg、Glu、Asp ;
- [0222] 第 21 位残基是 :Glu ;
- [0223] 第 23 位残基是 :Val ;
- [0224] 第 24 位残基选自 :Gln、Asp、Lys、Arg、Ala ;
- [0225] 第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys 或不存在 ;
- [0226] 第 28 位残基选自 :Asn、Arg、Lys、Ala、Glu、Asp 或不存在 ;以及
- [0227] 第 29 位残基选自 :Thr、Arg 或不存在 ;
- [0228] 并且 Z^2 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的序列。
- [0229] 在一些实施方案中, 如果不同于式 IV 的话, 在 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 IV :
- [0230] 第 2 位残基选自 :D-Ser、Aib ;
- [0231] 第 16 位残基选自 :Ser、Asp、Lys ;
- [0232] 第 20 位残基选自 :Gln、Arg、Glu ;
- [0233] 第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys ;以及
- [0234] 第 28 位残基选自 :Asn、Arg、Ala。
- [0235] 在这些实施方案的一些中, 如果不同于式 IV 的话, 则 X 可在以下位置的至多 3 处不同于式 IV :
- [0236] 第 2 位残基选自 :D-Ser、Aib ;
- [0237] 第 16 位残基选自 :Ser、Asp、Lys ;以及
- [0238] 第 20 位残基选自 :Gln、Arg、Glu。
- [0239] 在一些替代性的实施方案中, 如果不同于式 IV 的话, 则 X 可在以下位置的至多 4 处不同于式 IV :

- [0240] 第 2 位残基选自 :D-Ser、Aib ;
- [0241] 第 16 位残基选自 :Ser、Asp、Lys ;
- [0242] 第 18 位残基是 :Ala ;以及
- [0243] 第 20 位残基选自 :Gln、Arg、Glu。
- [0244] 在另一些替代性的实施方案中,如果不同于式 IV 的话,则 X 可在以下位置的至多 4 处不同于式 IV :
- [0245] 第 23 位残基是 :Val ;
- [0246] 第 24 位残基选自 :Gln、Asp、Lys、Arg、Ala ;
- [0247] 第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys ;以及
- [0248] 第 28 位残基选自 :Asn、Arg、Ala。
- [0249] 在上述实施方案的任一个中,第 16 和 20 位的残基可以能够形成盐桥。合适的残基对的实例包括 :
- [0250] 16-Asp, 20-Lys ;
- [0251] 16-Glu, 20-Lys ;
- [0252] 16-Asp, 20-Arg ;
- [0253] 16-Glu, 20-Arg ;
- [0254] 16-Lys, 20-Asp ;
- [0255] 16-Arg, 20-Asp ;
- [0256] 16-Lys, 20-Glu ;
- [0257] 16-Arg, 20-Glu。
- [0258] 此外或作为替代地,第 20 和 24 位的残基可以能够形成盐桥。合适的残基对的实例包括 :
- [0259] 20-Asp, 24-Lys ;
- [0260] 20-Glu, 24-Lys ;
- [0261] 20-Asp, 24-Arg ;
- [0262] 20-Glu, 24-Arg ;
- [0263] 20-Lys, 24-Asp ;
- [0264] 20-Arg, 24-Asp ;
- [0265] 20-Lys, 24-Glu ;
- [0266] 20-Arg, 24-Glu。
- [0267] 与上述定义保持一致的同时,可期望 X 包含一个或更多个以下残基组 :
- [0268] 20-Lys, 24-Glu ;
- [0269] 20-Lys, 23-Ile, 24-Glu ;
- [0270] 16-Glu, 20-Lys, 24-Glu ;
- [0271] 16-Glu, 20-Lys ;
- [0272] 16-Glu, 20-Lys, 29-Ala ;
- [0273] 16-Glu, 20-Lys, 23-Ile, 24-Glu ;
- [0274] 16-Glu, 20-Lys, 23-Ile, 24-Glu, 29-Ala ;
- [0275] 16-Glu, 20-Lys, 24-Glu, 29-Ala ;

[0276] 20-Lys, 23-Ile, 24-Glu, 29-Ala ;

[0277] 27-Leu, 28-Ser, 29-Ala ;

[0278] 29-Ala ;

[0279] 16-Ser ;

[0280] 20-Gln ;

[0281] 23-Val ;

[0282] 24-Gln ;

[0283] 16-Ser, 20-Gln ;

[0284] 16-Asp, 20-Arg, 24-Asp ;

[0285] 16-Lys, 20-Glu ;

[0286] 24-Arg ;或

[0287] 28-Arg。

[0288] 例如, X 可具有以下序列 :

[0289] HSQGTFTSDYSKYLDERRAQDFIEWLLSA ; (化合物 23)

[0290] HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFVEWLLSA ; (化合物 24)

[0291] HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIQWLLSA ; (化合物 25)

[0292] HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFIEWLLSA ; (化合物 26)

[0293] HSQGTFTSDYSKYLDERRARDFIDWLLSA ; (化合物 27)

[0294] HSQGTFTSDYSKYLDKRAEDFIKWLLSA ; (化合物 28)

[0295] HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIRWLLSA ; (化合物 29)

[0296] HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLRA ; (化合物 30)

[0297] HSQGTFTSDYSKYLDSRRAKDFIEWLLSA ; (化合物 31)

[0298] HSQGTFTSDYSKYLDERAAKDFIEWLLSA ; (化合物 32)

[0299] HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIDWLLSA ; (化合物 33)

[0300] HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLAA ;或 (化合物 34)

[0301] HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLSA。(化合物 35)

[0302] 式 IV 所定义的肽可在肽序列 X 内带有一个或更多个分子内桥。每个此类桥可在 X 的两个氨基酸残基的侧链之间适当地形成, 所述两个氨基酸残基通常被 X 线性序列中三个氨基酸所分隔 (即, 在氨基酸 A 和氨基酸 A+4 之间)。

[0303] 更特别地, 所述桥可以在残基对 12 与 16、16 与 20、17 与 21、20 与 24 或者 24 与 28 的侧链之间形成。所述两个侧链可以通过离子相互作用或通过共价键彼此连接。因此, 这些残基对可包含电荷相反的侧链从而通过离子相互作用形成盐桥。例如, 其中一个残基可以是 Glu 或 Asp, 而另一残基可以是 Lys 或 Arg。Lys 与 Glu 以及 Lys 与 Asp 的配对还可以能够反应形成内酰胺环。同样地, Tyr 与 Glu 或者 Tyr 与 Asp 能够形成内酯环。

[0304] 特别地, 第 16 和 20 位和 / 或第 20 和 24 位的残基可以能够形成分子内桥。这些位置处合适的残基对实例包括 :

[0305] 16-Asp, 20-Lys ;

[0306] 16-Glu, 20-Lys ;

[0307] 16-Asp, 20-Arg ;

- [0308] 16-Glu, 20-Arg ;
- [0309] 16-Lys, 20-Asp ;
- [0310] 16-Arg, 20-Asp ;
- [0311] 16-Lys, 20-Glu ;
- [0312] 16-Arg, 20-Glu ;和 / 或
- [0313] 20-Asp, 24-Lys ;
- [0314] 20-Glu, 24-Lys ;
- [0315] 20-Asp, 24-Arg ;
- [0316] 20-Glu, 24-Arg ;
- [0317] 20-Lys, 24-Asp ;
- [0318] 20-Arg, 24-Asp ;
- [0319] 20-Lys, 24-Glu ;
- [0320] 20-Arg, 24-Glu。
- [0321] 不希望受任何特定理论的约束, 认为这样的分子内桥稳定分子的 α 螺旋结构并因此提高对 GLP-1 受体以及还可能地对胰高血糖素受体的效力和 / 或选择性。
- [0322] 所述化合物可具有式 $R^1-X-Z^2-R^2$ 或其可药用盐,
- [0323] 其中
- [0324] R^1 是 H、 C_{1-4} 烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基 ;
- [0325] R^2 是 OH 或 NH_2 ;
- [0326] X 是具有式 V 的肽 :
- [0327] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Lys-Ala-Ala-His-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Arg-Ala (化合物 36)
- [0328] 或者, 如果不同于式 V 的话, 则在以下位置的至多 4 处不同于式 V :
- [0329] 第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;
- [0330] 第 12 位残基选自 :Leu、Arg、Dpu、Dpr、Orn ;
- [0331] 第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu、Asp ;
- [0332] 第 17 位残基选自 :Arg、Leu、Dpu、Dpr、Orn ;
- [0333] 第 18 位残基选自 :Arg、Lys、His、Ser、Tyr ;
- [0334] 第 20 位残基选自 :Gln、Lys、Arg、Glu、Asp ;
- [0335] 第 21 位残基是 Glu ;
- [0336] 第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Ala、Lys、Arg、Asp ;
- [0337] 第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Glu 或不存在 ;
- [0338] 第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Lys、Glu、Ala、Leu、Asp 或不存在 ;以及
- [0339] 第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys 或不存在 ;
- [0340] 并且 Z^2 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的肽序列。
- [0341] 在这一方面的某些实施方案中, 如果不同于式 V 的话, 则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 V :
- [0342] 第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;

- [0343] 第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu ;
- [0344] 第 17 位残基选自 :Arg、Leu ;
- [0345] 第 18 位残基选自 :Arg、Lys、His、Ser、Tyr ;
- [0346] 第 20 位残基选自 :Gln、Lys、Arg、Glu ;
- [0347] 第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Ala、Lys、Arg ;
- [0348] 第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Glu ;
- [0349] 第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Lys、Glu、Ala、Leu ;以及
- [0350] 第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。
- [0351] 在这一方面的某些实施方案中,如果不同于式 V 的话,则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 V :
- [0352] 第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;
- [0353] 第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu、Gly ;
- [0354] 第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Ala、Lys、Arg ;
- [0355] 第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Glu ;
- [0356] 第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Lys、Glu、Ala、Leu ;以及
- [0357] 第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。
- [0358] 与上述涉及式 V 的定义保持一致的同时,可期望 X 包含一个或更多个以下残基组或者其组合 :
- [0359] 17-Lys, 18-Ala ;
- [0360] 17-Leu, 18-Ala ;
- [0361] 17-Lys, 18-Ala, 20-His ;
- [0362] 17-Leu, 18-Ala, 20-His ;
- [0363] 17-Lys, 18-Ala, 24-Glu ;
- [0364] 17-Leu, 18-Ala, 24-Glu ;
- [0365] 17-Lys, 18-Ala, 27-Leu ;
- [0366] 17-Leu, 18-Ala, 27-Leu ;
- [0367] 17-Lys, 18-Ala, 29-Ala ;
- [0368] 17-Leu, 18-Ala, 29-Ala ;
- [0369] 17-Lys, 18-Ala, 27-Leu, 29-Ala ;
- [0370] 17-Leu, 18-Ala, 27-Leu, 29-Ala ;
- [0371] 17-Lys, 18-Ala, 27-Leu, 28-Arg, 29-Ala ;
- [0372] 17-Leu, 18-Ala, 27-Leu, 28-Arg, 29-Ala ;
- [0373] 24-Glu, 28-Arg ;
- [0374] 24-Glu, 28-Arg, 27-Leu ;
- [0375] 24-Glu, 28-Arg, 27-Leu, 29-Ala ;
- [0376] 27-Leu, 28-Arg, 29-Ala ;
- [0377] 29-Ala ;
- [0378] 20-Arg, 24-Arg, 27-Lys, 28-Leu ;
- [0379] 17-Arg ;

- [0380] 18-Arg ;
- [0381] 20-Gln ;
- [0382] 24-Gln ;
- [0383] 27-Met, 28-Asn, 29-Thr ;或
- [0384] 24-Lys
- [0385] 例如, X 可具有以下序列 :
- [0386] HSQGTFTSDYSKYLDSKAARDFVRWLKLA ; (化合物 37)
- [0387] HSQGTFTSDYSKYLDSRAAHDFVEWLLRA ; (化合物 38)
- [0388] HSQGTFTSDYSKYLDSKRAHDFVEWLLRA ; (化合物 39)
- [0389] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAQDFVEWLLRA ; (化合物 40)
- [0390] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVQWLLRA ; (化合物 41)
- [0391] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLMNT ; (化合物 42)
- [0392] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVKWLLRA ; (化合物 43)
- [0393] H-D-Ser-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA ; (化合物 44)
- [0394] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA ; (化合物 45)
- [0395] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAKDFVEWLLRA ; (化合物 46)
- [0396] HSQGTFTSDYSKYLDKKAHDFVEWLLRA 或 (化合物 47)
- [0397] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA。 (化合物 48)
- [0398] 在一个替代性的方面中, 所述化合物可具有式 $R^1-X-Z^2-R^2$ 或其可药用盐,
- [0399] 其中
- [0400] R^1 是 H、 C_{1-4} 烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基 ;
- [0401] R^2 是 OH 或 NH_2 ;
- [0402] X 是具有式 VI 的肽 :
- [0403] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Lys-Ala-Ala-His-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Leu-Arg-Ala (化合物 49)
- [0404] 或者, 如果不同于式 VI 的话, 则在以下位置的至多 5 处不同于式 VI :
- [0405] 第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;
- [0406] 第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu ;
- [0407] 第 17 位残基选自 :Arg、Leu、Dpu、Dpr、Orn ;
- [0408] 第 20 位残基选自 :Gln、Lys、Arg、Glu、Asp ;
- [0409] 第 21 位残基是 Glu ;
- [0410] 第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Ala、Lys、Arg、Asp ;
- [0411] 第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Glu 或不存在 ;
- [0412] 第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Lys、Glu、Ala、Leu、Asp 或不存在 ;以及
- [0413] 第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys 或不存在 ;
- [0414] 并且 Z^2 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的肽序列。
- [0415] 在这一方面的某些实施方案中, 如果不同于式 VI 的话, 则 X 在以下位置的至多 4 处不同于式 VI :

- [0416] 第 2 位残基选自 :Aib、D-Ser ;
- [0417] 第 16 位残基选自 :Arg、His、Lys、Glu、Gly ;
- [0418] 第 17 位残基选自 :Arg、Leu ;
- [0419] 第 18 位残基选自 :Arg、Lys、His、Ser、Tyr ;
- [0420] 第 20 位残基选自 :Gln、Lys、Arg、Glu ;
- [0421] 第 24 位残基选自 :Gln、Leu、Ala、Lys、Arg ;
- [0422] 第 27 位残基选自 :Met、Cys、Lys、Arg、Glu ;
- [0423] 第 28 位残基选自 :Asn、Ser、Lys、Glu、Ala、Leu ;以及
- [0424] 第 29 位残基选自 :Thr、Glu、Lys。
- [0425] 与上述涉及式 VI 的定义保持一致的同时,可期望 X 包含上文第一方面中描述的任何残基组或者一个或更多个以下残基组 :
- [0426] 20-Gln, 24-Gln, 27-Met, 28-Asn, 29-Thr ;或
- [0427] 17-Leu, 20-Gln, 24-Gln, 28-Asn, 29-Thr。
- [0428] X 可具有以下序列 :
- [0429] HSQGTFTSDYSKYLD SKAAQDFVQWLMNT 或 (化合物 50)
- [0430] HSQGTFTSDYSKYLD SLAAQDFVQWLLNT。(化合物 51)
- [0431] 式 V 和 VI 所定义的肽可在肽序列 X 内带有一个或更多个分子内桥。每个此类桥可在 X 的两个氨基酸残基的侧链之间适当地形成,所述两个氨基酸残基通常被 X 线性序列中三个氨基酸所分隔 (即,在氨基酸 A 和氨基酸 A+4 之间)。
- [0432] 更特别地,所述桥可以在残基对 12 与 16、16 与 20、17 与 21、20 与 24 或者 24 与 28 的侧链之间形成。所述两个侧链可以通过离子相互作用或通过共价键彼此连接。因此,这些残基对可包含电荷相反的侧链从而通过离子相互作用形成盐桥。例如,其中一个残基可以是 Glu 或 Asp,而另一残基可以是 Lys 或 Arg。Lys 与 Glu 以及 Lys 与 Asp 的配对还可以能够反应形成内酰胺环。同样地,Tyr 与 Glu 或者 Tyr 与 Asp 能够形成内酯环。
- [0433] 特别地,第 16 和 20 位的残基可以能够形成分子内桥。这些位置处合适的残基对实例包括 :
- [0434] 16-Asp, 20-Lys ;
- [0435] 16-Glu, 20-Lys ;
- [0436] 16-Asp, 20-Arg ;
- [0437] 16-Glu, 20-Arg ;
- [0438] 16-Lys, 20-Asp ;
- [0439] 16-Arg, 20-Asp ;
- [0440] 16-Lys, 20-Glu ;和
- [0441] 16-Arg, 20-Glu。
- [0442] 不希望受任何特定理论的约束,认为这样的分子内桥稳定分子的 α 螺旋结构并因此提高对 GLP-1 受体以及还可能地对胰高血糖素受体的效力和 / 或选择性。
- [0443] 不希望受任何特定理论的约束,天然胰高血糖素的第 17 和 18 位的精氨酸残基似乎提供针对胰高血糖素受体的显著选择性。第 18 位的疏水残基 (例如,Ala) 也可提高对 GLP-1 受体和胰高血糖素受体的效力。其还相对于天然胰高血糖素而言提高酶稳定性。

[0444] 不希望受任何特定理论的约束,天然胰高血糖素的第 27、28 和 29 位的残基似乎提供针对胰高血糖素受体的显著选择性。替换天然胰高血糖素序列这些位置中的一个、两个或全部三个可提高对 GLP-1 受体的效力和 / 或选择性,可能不显著降低对胰高血糖素受体的效力。具体实例包括第 27 位的 Leu 或 Lys、第 28 位的 Arg 或 Ser 以及第 29 位的 Ala。

[0445] 替换第 27 位的天然 Met 残基(例如,用 Leu、Lys、Arg 或 Glu 替换)还降低氧化潜力,从而提高化合物的化学稳定性。

[0446] 替换第 28 位的天然 Asn 残基(例如,以 Glu、Ser、Arg、Lys、Ala 或 Leu 替换)还降低在酸性溶液中脱酰胺的潜力,从而提高化合物的化学稳定性。

[0447] 还可以通过引入可能形成两亲性螺旋结构的残基来提高对 GLP-1 受体的效力和 / 或选择性,可能不显著损失对胰高血糖素受体的效力。这可通过在第 16、20、24 和 28 位中的一处或更多处引入带电残基来实现。因此,第 16 和 20 位的残基可以都是带电的,第 16、20 和 28 位的残基可以都是带电的。当第 16 和 20 位的残基能够形成分子内桥时(例如,当它们是带相反电荷的氨基酸(例如,第 16 位为 Arg,第 20 位为 Asp 或 Glu;或者,第 16 位为 Glu,第 20 位为 His 或 Lys)时),可特别期望第 16 和 20 位残基为带电残基。

[0448] 替换第 20 和 24 位的一个或两个天然 Gln 残基还降低在酸性溶液中脱酰胺的潜力,从而提高化合物的化学稳定性。例如,所述化合物可以在第 20 位具有 Asp 或 His 以及在第 24 位具有 Ala,任选地,还在第 28 位具有 Ser、Glu 或 Arg。

[0449] 所述化合物可具有式 $R^1-X-Z^1-Z^2-R^2$ 或其可药用盐或衍生物,

[0450] 其中

[0451] R^1 是 H、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

[0452] 其中 X 具有式 VII:

[0453] X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X10-Ser-X12-Tyr-Leu-X15-X16-X17-X18-Ala-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29

[0454] 其中

[0455] X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基-His、乙酰基-His、高-His、 α , α -二甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基 His、 α -甲基 His 或咪唑乙酸;

[0456] X2 是 Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N-甲基 Ser、氨基异丁酸(Aib)或 N-甲基 Ala;

[0457] X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle;

[0458] X10 是 Tyr 或 Trp;

[0459] X12 是 Lys、瓜氨酸、Orn 或 Arg;

[0460] X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

[0461] X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸;

[0462] X17 是 Arg、Gln、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

[0463] X18 是 Arg、Ala、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

[0464] X20 是 Gln、Lys、Arg、Orn 或瓜氨酸;

[0465] X21 是 Gln、Glu、Asp、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

[0466] X23 是 Val 或 Ile;

[0467] X24 是 Ala、Gln、Glu、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸;

- [0468] X27 是 Met、Leu 或 Nle；
- [0469] X28 是 Asn、Arg、瓜氨酸、Orn、Lys 或 Asp；
- [0470] X29 是 Thr、Gly、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
- [0471] R^2 是 NH_2 或 OH；
- [0472] Z^1 不存在或具有以下序列：
- [0473] GlyProSerSerGlyAlaProProProSer；
- [0474] GlyProSerSerGlyAlaProProProSerCys；
- [0475] LysArgAsnArgAsnAsnIleAla；或
- [0476] LysArgAsnArg；
- [0477] Z^2 不存在或者是具有 1 ~ 20 个选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Asn、Gln、Asp、Glu、Lys、Arg、His、Met、Har、Dbu、Dpr 和 Orn 之氨基酸单元的肽序列；
- [0478] 其中，如果 Z^1 不存在，则所述化合物在 X1、X2、X3、X10、X12、X15、X16、X17、X18、X20、X21、X23、X24、X27、X28 和 X29 位的一处或更多处具有相对于人胰高血糖素的替换或缺失；
- [0479] 其中所述化合物具有比人胰高血糖素更高的 GLP-1 受体选择性和 / 或其中所述化合物表现出天然 GLP-1 对 GLP-1 受体之活性的至少 20%。
- [0480] 此外，在某些实施方案中，X 可在第 1、2、3、5、7、10、11、13、14、17、18、19、21、24、27、28 和 29 位通过 1 ~ 3 个氨基酸修饰而与式 VII 不同。
- [0481] 具有式 VII 之序列的化合物描述于 W02008/101017 中。
- [0482] X 可具有式 VII. 2：
- [0483] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-X17-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr (化合物 52)
- [0484] 其中
- [0485] X16 是 Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0486] X17 是 Arg、Cys、Orn、高半胱氨酸乙酰基苯丙氨酸；
- [0487] X27 是 Met、Leu 或 Nle。
- [0488] X 可具有式 VII. 3：
- [0489] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-Gln-X21-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr (化合物 53)
- [0490] 其中
- [0491] X16 是 Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0492] X21 是 Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
- [0493] X27 是 Met、Leu 或 Nle。
- [0494] X 可具有式 VII. 4：
- [0495] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-Gln-X21-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr (化合物 54)
- [0496] 其中
- [0497] X16 是 Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0498] X24 是 Gln、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；

- [0499] X27 是 Met、Leu 或 Nle。
- [0500] X 可具有式 VII. 5：
- [0501] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-Gln-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-X27-Asn-Thr (化合物 55)
- [0502] 其中
- [0503] X16 是 Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0504] X21 是 Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
- [0505] X24 是 Gln、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
- [0506] X27 是 Met、Leu 或 Nle。
- [0507] X 可具有式 VII. 6：
- [0508] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-X21-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr (化合物 56)
- [0509] 其中
- [0510] X21 是 Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
- [0511] X27 是 Met、Leu 或 Nle。
- [0512] X 可具有式 VII. 7：
- [0513] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-X27-Asn-Thr (化合物 57)
- [0514] 其中
- [0515] X24 是 Gln、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
- [0516] X27 是 Met、Leu 或 Nle。
- [0517] X 可具有式 VII. 8：
- [0518] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (化合物 58)
- [0519] 其中
- [0520] X16 是 Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸。
- [0521] X 可具有式 VII. 9：
- [0522] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr (化合物 59)
- [0523] 其中
- [0524] X27 是 Met、Leu 或 Nle。
- [0525] X 可具有式 VII. 19：
- [0526] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-X30 (化合物 60)
- [0527] 其中
- [0528] X30 是任何合适的氨基酸。
- [0529] X 可具有式 VII. 20：
- [0530] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-X28-X29 (化合物 61)

- [0531] 其中
- [0532] X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0533] X20 是 Gln、Lys、Arg、Orn 或瓜氨酸；
- [0534] X24 是 Gln 或 Glu；
- [0535] X28 是 Asn、Asp 或 Lys；
- [0536] X29 是 Thr 或 Gly。
- [0537] X 可具有式 VII. 21：
- [0538] His-X2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (化合物 62)
- [0539] 其中
- [0540] X2 是 D-Ser、Ala、Gly、N- 甲基 Ser 或氨基异丁酸。
- [0541] X 可具有式 VII. 22：
- [0542] His-X2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (化合物 63)
- [0543] 其中
- [0544] X2 是氨基异丁酸。
- [0545] X 可具有式 VII. 23：
- [0546] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Cys-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr (化合物 64)
- [0547] 其中
- [0548] 第 17 位的 Cys 是聚乙二醇化的；
- [0549] X27 是 Met、Leu 或 Nle。
- [0550] X 可具有式 VII. 24：
- [0551] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Cys-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr (化合物 65)
- [0552] 其中
- [0553] 第 21 位的 Cys 是聚乙二醇化的；
- [0554] X27 是 Met、Leu 或 Nle。
- [0555] X 可具有式 VII. 25：
- [0556] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Cys-Trp-Leu-X27-Asn-Thr (化合物 66)
- [0557] 其中
- [0558] 第 24 位的 Cys 是聚乙二醇化的；
- [0559] X27 是 Met、Leu 或 Nle。
- [0560] X 可具有式 VII. 30：
- [0561] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (化合物 67)
- [0562] 其中

[0563] X27 是 Met、Leu 或 Nle。

[0564] X 可具有式 VII. 31：

[0565] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr-Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala(化合物 68)

[0566] 其中

[0567] X27 是 Met、Leu 或 Nle。

[0568] X 可具有式 VII. 32：

[0569] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-X27-Asn-Thr-Lys-Arg-Asn-Arg(化合物 69)

[0570] 其中

[0571] X27 是 Met、Leu 或 Nle。

[0572] X 可具有式 VII. 33：

[0573] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-X28-X29(化合物 70)

[0574] 其中

[0575] X15 是 Asp、Glu、高谷氨酸、磺基丙氨酸或高磺基丙氨酸；

[0576] X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；

[0577] X20 是 Gln 或 Lys；

[0578] X24 是 Gln 或 Glu；

[0579] X28 是 Asn、Lys 或酸性氨基酸；

[0580] X29 是 Thr、Gly 或酸性氨基酸。

[0581] X 可具有式 VII. 36：

[0582] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser. (化合物 71)

[0583] X 可具有式 VII. 37：

[0584] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Cys-Trp-Leu-Met-Asn-Thr(化合物 72)

[0585] 其中 2- 丁内酯通过 Cys 的巯基连至第 24 位。

[0586] X 可具有式 VII. 38：

[0587] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Cys-Trp-Leu-Met-Asn-Thr(化合物 73)

[0588] 其中羧甲基通过 Cys 的巯基连至第 24 位。

[0589] X 可具有式 VII. 39：

[0590] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Arg-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser. (化合物 74)

[0591] X 可具有式 VII. 40：

[0592] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-X28-Thr (化合物 75)

[0593] 其中

[0594] X15 是 Glu 或 Asp ;

[0595] X28 是 Glu 或 Asp。

[0596] X 可具有式 VII. 41 :

[0597] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Glu-Arg-Arg-Ala-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-X28-Thr (化合物 76)

[0598] 其中

[0599] X15 是 Glu 或 Asp ;

[0600] X28 是 Glu 或 Asp ;并且

[0601] 在第 12 和 16 位的侧链之间存在内酰胺环。

[0602] X 可具有式 VII. 42 :

[0603] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-X28-Thr (化合物 77)

[0604] 其中

[0605] X15 是 Glu 或 Asp ;

[0606] X28 是 Glu 或 Asp ;并且

[0607] 在第 16 和 20 位的侧链之间存在内酰胺环。

[0608] X 可具有式 VII. 43 :

[0609] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Ser-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-X28-Thr (化合物 78)

[0610] 其中

[0611] X15 是 Glu 或 Asp ;

[0612] X28 是 Glu 或 Asp ;并且

[0613] 在第 20 和 24 位的侧链之间存在内酰胺环。

[0614] X 可具有式 VII. 44 :

[0615] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-X29 (化合物 79)

[0616] 其中

[0617] X15 是 Glu 或 Asp ;

[0618] X29 是 Glu 或 Thr。

[0619] 在上文的式中, Z1 和 Z2 通常不存在。所述化合物的 C 末端可以是酰胺化的 ($R^2 = NH_2$)。

[0620] X 可具有式 VII. 45 :

[0621] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-X12-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-X28-X29 (化合物 80)

[0622] 其中

[0623] X12 是 Lys 或 Glu ;

- [0624] X15 是 Asp、Glu、高谷氨酸、磺基丙氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0625] X16 是 Ser、Gln、Glu、Lys、高谷氨酸、磺基丙氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0626] X20 是 Gln、Glu 或 Lys；
- [0627] X24 是 Gln、Lys 或 Glu；
- [0628] X28 是 Asn、Lys 或酸性氨基酸；
- [0629] X29 是 Thr、Gly 或酸性氨基酸。
- [0630] X 可具有式 VII. 46：
- [0631] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (化合物 81)
- [0632] 其中
- [0633] X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0634] X20 是 Gln 或 Lys；
- [0635] X24 是 Gln 或 Glu。
- [0636] X 可具有式 VII. 47：
- [0637] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr. (化合物 82)
- [0638] X 可具有式 VII. 48：
- [0639] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Asn-Thr. (化合物 83)
- [0640] X 可具有式 VII. 49：
- [0641] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Asn-Thr. (化合物 84)
- [0642] X 可具有式 VII. 50：
- [0643] His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly (化合物 85)
- [0644] X 可具有式 VII. 51：
- [0645] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-X28-X29 (化合物 86)
- [0646] 其中
- [0647] X15 是 Asp、Glu、高谷氨酸、磺基丙氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0648] X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0649] X20 是 Gln、Lys、Arg、Orn 或瓜氨酸；
- [0650] X21 是 Asp、Glu、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0651] X24 是 Gln 或 Glu；
- [0652] X28 是 Asn、Lys 或酸性氨基酸；
- [0653] X29 是 Thr、Gly 或酸性氨基酸。
- [0654] X 可具有式 VII. 52：
- [0655] His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg. (化合物 87)

[0656] X 可具有式 VII. 53 :

[0657] His-Ser-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-X28-X29 (化合物 88)

[0658] 其中

[0659] X3 是 Glu、Orn 或 Nle ;

[0660] X15 是 Asp、Glu、高谷氨酸、磺基丙氨酸或高磺基丙氨酸 ;

[0661] X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸 ;

[0662] X20 是 Gln 或 Lys ;

[0663] X24 是 Gln 或 Glu ;

[0664] X28 是 Asn、Lys 或酸性氨基酸 ;

[0665] X29 是 Thr 或酸性氨基酸。

[0666] X 可具有式 VII. 54 :

[0667] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-X17-X18-Ala-Lys-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (化合物 89)

[0668] 其中

[0669] X17 是 Arg 或 Gln ;

[0670] X18 是 Arg 或 Ala ;

[0671] X21 是 Asp 或 Glu ;

[0672] X23 是 Val 或 Ile ;

[0673] X24 是 Gln 或 Ala。

[0674] X 可具有式 VII. 56 :

[0675] X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29 (化合物 90)

[0676] 其中

[0677] X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基 -His、乙酰基 -His、高 -His、DMIA、N- 甲基 His、 α - 甲基 His 或咪唑乙酸 ;

[0678] X2 是 Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N- 甲基 Ser、Aib 或 N- 甲基 Ala ;

[0679] X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle ;

[0680] X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸、高磺基丙氨酸 ;

[0681] X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸 ;

[0682] X20 是 Gln、Lys、Arg、Orn 或瓜氨酸 ;

[0683] X21 是 Gln、Glu、Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸 ;

[0684] X23 是 Val 或 Ile ;

[0685] X24 是 Ala、Gln、Glu、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸 ;

[0686] X27 是 Met、Leu 或 Nle ;

[0687] X28 是 Asn、Lys 或 Asp ;

[0688] X29 是 Thr、Gly、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸。

[0689] X 可具有式 VII. 57 :

[0690] X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Glu-Arg-Arg-

Ala-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29 (化合物 91)

[0691] 其中

[0692] X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基 -His、乙酰基 -His、高 -His、DMIA、N- 甲基 His、 α - 甲基 His 或咪唑乙酸 ;

[0693] X2 是 Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N- 甲基 Ser、Aib 或 N- 甲基 Ala ;

[0694] X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle ;

[0695] X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸或高磺基丙氨酸 ;

[0696] X20 是 Gln、Lys、Arg、Orn 或瓜氨酸 ;

[0697] X21 是 Gln、Glu、Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸 ;

[0698] X23 是 Val 或 Ile ;

[0699] X24 是 Ala、Gln、Glu、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸 ;

[0700] X27 是 Met、Leu 或 Nle ;

[0701] X28 是 Asn、Lys 或 Asp ;

[0702] X29 是 Thr、Gly、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸 ;

[0703] 并且其中在第 12 和 16 位的侧链之间存在内酰胺桥。

[0704] X 可具有式 VII. 58 :

[0705] X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29 (化合物 92)

[0706] 其中

[0707] X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基 -His、乙酰基 -His、高 -His、DMIA、N- 甲基 His、 α - 甲基 His 或咪唑乙酸 ;

[0708] X2 是 Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N- 甲基 Ser、Aib 或 N- 甲基 Ala ;

[0709] X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle ;

[0710] X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸或高磺基丙氨酸 ;

[0711] X21 是 Gln、Glu、Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸 ;

[0712] X23 是 Val 或 Ile ;

[0713] X24 是 Ala、Gln、Glu、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸 ;

[0714] X27 是 Met、Leu 或 Nle ;

[0715] X28 是 Asn、Lys 或 Asp ;

[0716] X29 是 Thr、Gly、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸 ;

[0717] 并且其中在第 16 和 20 位的侧链之间存在内酰胺桥。

[0718] X 可具有式 VII. 59 :

[0719] X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-Lys-X21-Phe-X23-Glu-Trp-Leu-X27-X28-X29 (化合物 93)

[0720] 其中

[0721] X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基 -His、乙酰基 -His、高 -His、DMIA、N- 甲基 His、 α - 甲基 His 或咪唑乙酸 ;

[0722] X2 是 Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N- 甲基 Ser、Aib 或 N- 甲基 Ala ;

[0723] X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle ;

- [0724] X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0725] X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0726] X21 是 Gln、Glu、Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
- [0727] X23 是 Val 或 Ile；
- [0728] X27 是 Met、Leu 或 Nle；
- [0729] X28 是 Asn、Lys 或 Asp；
- [0730] X29 是 Thr、Gly、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
- [0731] 并且其中在第 20 和 24 位的侧链之间存在内酰胺桥。
- [0732] X 可具有式 VII. 60：
- [0733] X1-X2-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-X20-X21-Phe-X23-Glu-Trp-Leu-X27-Lys-X29 (化合物 94)
- [0734] 其中
- [0735] X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基 -His、乙酰基 -His、高 -His、DMIA、N- 甲基 His、 α - 甲基 His 或咪唑乙酸；
- [0736] X2 是 Ser、D-Ser、Ala、D-Ala、Val、Gly、N- 甲基 Ser、Aib 或 N- 甲基 Ala；
- [0737] X3 是 Gln、Glu、Orn 或 Nle；
- [0738] X15 是 Asp、Glu、磺基丙氨酸、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0739] X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸；
- [0740] X20 是 Gln、Lys、Arg、Orn 或瓜氨酸；
- [0741] X21 是 Gln、Glu、Asp、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
- [0742] X23 是 Val 或 Ile；
- [0743] X27 是 Met、Leu 或 Nle；
- [0744] X29 是 Thr、Gly、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸；
- [0745] 并且其中在第 24 和 28 位的侧链之间存在内酰胺桥。
- [0746] X-Z¹ 可具有式 VII. 61：
- [0747] X1-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-X18-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-Asn-X29-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Cys (化合物 95)
- [0748] 其中
- [0749] X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基 -His、乙酰基 -His、高 -His、DMIA、N- 甲基 His、 α - 甲基 His 或咪唑乙酸；
- [0750] X2 是 Ser、D-Ser、Ala、Val、Gly、N- 甲基 Ser、Aib、N- 甲基 Ala 或 D-Ala；
- [0751] X18 是 Ala 或 Arg；
- [0752] X24 是 Ala、Gln 或 Cys-PEG；
- [0753] X29 是 Thr-CONH₂、Cys-PEG 或 Gly；
- [0754] 第 40 位是 Cys-PEG 或不存在；
- [0755] 前提是第 30 至 40 位 (Z²) 仅当第 29 位是 Gly 时才存在。
- [0756] X-Z¹ 可具有式 VII. 62：
- [0757] X1-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Gln-X1

8-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-X24-Trp-Leu-Met-Asn-X29-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Cys (化合物 96)

[0758] 其中

[0759] X1 是 His、D-His、(脱氨基)His、羟基 -His、乙酰基 -His、高 -His、DMIA、N- 甲基 His、 α - 甲基 His 或咪唑乙酸 ;

[0760] X2 是 Ser、D-Ser、Ala、Val、Gly、N- 甲基 Ser、Aib、N- 甲基 Ala 或 D-Ala ;

[0761] X18 是 Ala 或 Arg ;

[0762] X24 是 Ala、Gln 或 Cys-PEG ;

[0763] X29 是 Thr-CONH₂、Cys-PEG 或 Gly ;

[0764] 第 40 位是 Cys-PEG 或不存在 ;

[0765] 前提是第 30 至 40 位 (Z²) 仅当第 29 位是 Gly 时才存在。

[0766] X 可具有式 VII. 63 :

[0767] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-X16-Arg-Arg-Ala-X20-X21-Phe-Val-X24-Trp-Leu-X27-Asp-Thr (化合物 97)

[0768] 其中

[0769] X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸 ;

[0770] X20 是 Gln 或 Lys ;

[0771] X21 是 Asp、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸 ;

[0772] X24 是 Gln、Lys、Cys、Orn、高半胱氨酸或乙酰基苯丙氨酸 ;

[0773] X27 是 Met、Leu 或 Nle。

[0774] X-Z¹ 可具有式 VII. 64 :

[0775] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-X15-X16-Arg-Arg-Ala-X20-Asp-Phe-Val-X24-Trp-Leu-Met-X28-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Pro-Pro-Ser (化合物 98)

[0776] 其中

[0777] X15 是 Asp、Glu、高谷氨酸、磺基丙氨酸或高磺基丙氨酸 ;

[0778] X16 是 Ser、Glu、Gln、高谷氨酸或高磺基丙氨酸 ;

[0779] X20 是 Gln 或 Lys ;

[0780] X24 是 Gln 或 Glu ;

[0781] X28 是 Asn、Lys 或 Asp。

[0782] X 可具有式 VII. 66 :

[0783] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-X28-X29 (化合物 99)

[0784] 其中

[0785] X28 是 Asp 或 Asn ;

[0786] X29 是 Thr 或 Gly ;

[0787] 并且其中在第 12 和 16 位的侧链之间存在内酰胺环。

[0788] X 可具有式 VII. 67 :

[0789] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-A

rg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-X28-X29 (化合物 100)

[0790] 其中

[0791] X28 是 Asp 或 Asn ;

[0792] X29 是 Thr 或 Gly ;

[0793] 并且其中在第 16 和 20 位的侧链之间存在内酰胺环。

[0794] X 可具有式 VII. 68 :

[0795] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-X28-X29 (化合物 101)

[0796] 其中

[0797] X28 是 Asp 或 Asn ;

[0798] X29 是 Thr 或 Gly ;

[0799] 并且其中在第 20 和 24 位的侧链之间存在内酰胺环。

[0800] X 可具有式 VII. 69 :

[0801] His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-X29 (化合物 102)

[0802] 其中

[0803] X29 是 Thr 或 Gly ;

[0804] 并且其中在第 24 和 28 位的侧链之间存在内酰胺环。

[0805] 可用于本发明方法的另一些具体化合物显示于图 3 :表 2 和表 3 中

附图说明

[0806] 图 1 :载剂、胰高血糖素和胰高血糖素 -GLP1 双重激动剂 (化合物 12) 对如下项的作用——A :胰岛素抗性 (insulin-resistant, IR) JCR :LA 大鼠心脏中的心率 ;B :IR 心脏中的心输出量 ;C :IR 心脏中心功率 (cardiac power)。值表示为平均值 +SEM。* P < 0.05 ;* P < 0.01 (与基线相比)。

[0807] 图 2 :灌注浓度渐增的载剂 (n = 4)、胰高血糖素 (n = 6) 和胰高血糖素 -GLP1 双重激动剂 (化合物 12) (n = 5) 之后,胰岛素抗性 (IR) JCR :LA 大鼠心脏中的能量状态。A :腺苷一磷酸 (AMP) 浓度。B :腺苷二磷酸 (ADP) 浓度。C :腺苷三磷酸 (ATP) 浓度。D :ATP/AMP 比值。E :ATP/ADP 比值。值表示为平均值 +SEM。* P < 0.05 ;** P < 0.01 (与载剂相比)。

[0808] 图 3 :显示可用于本发明之化合物的序列的表 (表 2)。

[0809] 图 4 :由针对每种化合物的各数据计算出的搏出功 (stroke work),输注了化合物 1 或胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂。以 nmol/kg/min 给出剂量,并示于每幅图的上部。将搏出功最大提高 40% 设定为终点,其后停止输注。

[0810] 图 5 :由针对每种化合物的各数据计算出心率,输注了化合物 1 或胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂。以 nmol/kg/min 给出剂量,并示于每幅图的上部。将搏出功最大提高 40% (图 4) 设定为终点,其后停止输注。

[0811] 图 6 :显示可用于本发明之化合物的序列的表 (表 3)。

[0812] 发明详述

[0813] 在通篇说明书中,对于天然氨基酸,使用常规的单字母和三字母编码,对于其它氨基酸,使用普遍接受的三字母编码(例如 Aib(α -氨基异丁酸)、Orn(鸟氨酸)、Dbu(2,4-二氨基丁酸)和 Dpr(2,3-二氨基丙酸)、Cit(瓜氨酸)、1NaI(1-萘基丙氨酸)、Hph(高苯丙氨酸)、Hse(高丝氨酸)和 Orn(鸟氨酸))。

[0814] 在本发明的上下文中,C1-6 烷基和 C1-4 烷基包括甲基、乙基、1-丙基和 2-丙基。

[0815] 在本发明的上下文中,表述“正性变力”是指提高心肌收缩的力度和速度的药剂,即改善心肌收缩性。

[0816] 术语“天然胰高血糖素”是指具有以下序列的天然人胰高血糖素:

[0817] Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-OH。

[0818] 术语“胃泌酸调节素”和“OXM”是指具有以下序列的天然人胃泌酸调节素:

[0819] H-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala-OH。

[0820] 在本发明化合物的某些实施方案中,其中氨基酸残基 X3 是 3-(杂环基)丙氨酰基[即源自 3-(杂环基)-取代之丙氨酸的氨基酸残基],则 X3 可选自 3-(2-呋喃基)丙氨酰基、3-(4-噻唑基)丙氨酰基、3-(3-吡啶基)丙氨酰基、3-(4-吡啶基)丙氨酰基、3-(1-吡啶基)丙氨酰基、3-(2-噻吩基)丙氨酰基、3-(3-噻吩基)丙氨酰基和 3-(1,2,4-噻唑-1-基)丙氨酰基。

[0821] 肽序列 X

[0822] 为了消除疑问,在上述定义中,一般来说,X 的序列仅在指明允许改变的那些位置不同于所述式。可认为本文所述的序列 X 中的氨基酸在 N 末端至 C 末端的常规方向上从 1 至 29 连续编号。参照 X 中的“位置”应当据此进行解释,如同应当参照天然人胰高血糖素和其它分子中的位置一样。

[0823] 在本文所提供的任意式中,X3 位的残基可作为替代地选自乙酰氨基甲基-半胱氨酸、乙酰基二氨基丁酸、氨基甲酰基二氨基丙酸、甲基谷氨酰胺和甲硫氨酸亚砷。

[0824] 上述某些式允许 X27、X28 和 / 或 X29 位的残基不存在。通常,如果 X28 不存在的话,则 X29 也不存在。如果 X27 不存在的话,则 X28 和 X28 也都不存在。换句话说,如果 X29 存在的话,则 X28 不会不存在,以及如果 X28 或 X29 之一存在的话,则 X27 不会不存在。

[0825] 当 Z¹ 不存在时,可认为肽序列 X 是胰高血糖素的类似物。在这样的实施方案中,肽序列 X 在 29 个位置中的一处或更多处(例如,在 29 个位置中的最少 2 处,例如在 29 个位置中的最少 3、4、5、6 处)不同于天然人胰高血糖素的序列。

[0826] 在某些实施方案中,当 X 仅在一个位置不同于人胰高血糖素时,该位置可以是 X12、X17 或 X18。

[0827] X12 位的残基可以是 Ala 或 Arg。

[0828] X17 位的残基可以是 Glu 或 Lys。

[0829] X18 位的残基可以是 His、Ser、Ala 或 Tyr。

[0830] 因此,肽 X 可具有以下序列:

[0831] HSQGTFTSDYSAYLDSRRAQDFVQWLMNT;(化合物 103)

- [0832] HSQGTFTSDYSRYLDSRRAQDFVQWLMNT ; (化合物 104)
- [0833] HSQGTFTSDYSKYLDSERAQDFVQWLMNT ; (化合物 106)
- [0834] HSQGTFTSDYSKYLDSKRAQDFVQWLMNT ; (化合物 107)
- [0835] HSQGTFTSDYSKYLDSRHAQDFVQWLMNT ; (化合物 108)
- [0836] HSQGTFTSDYSKYLDSRSAQDFVQWLMNT ; (化合物 109)
- [0837] HSQGTFTSDYSKYLDSRAAQDFVQWLMNT ; 或 (化合物 110)
- [0838] HSQGTFTSDYSKYLDSRYAQDFVQWLMNT. (化合物 111)
- [0839] 与人胰高血糖素具有 2 或 3 处不同的序列包括 :
- [0840] HSQGTFTSDYSRYLDSRRAKDFVQWLLNT ; (化合物 112)
- [0841] HSQGTFTSDYSRYLDSRRAQDFVQWLLNT ; (化合物 113)
- [0842] HSQGTFTSDYSRYLDSRRAQDFVQWLLNK ; (化合物 114)
- [0843] HSQGTFTSDYSKYLDSALAQDFVQWLLNT ; (化合物 115)
- [0844] HSQGTFTSDYSKYLDKRAEDFVQWLMNT ; (化合物 116)
- [0845] HSQGTFTSDYSKYLDK () RRAE () DFVQWLMNT ; (化合物 117)
- [0846] HSQGTFTSDYSRYLDERRAQDFVQWLMNT ; (化合物 118)
- [0847] HSQGTFTSDYSK () YLDE () RRAQDFVQWLMNT ; (化合物 119)
- [0848] HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFIEWLMNT ; 和 (化合物 120)
- [0849] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAQDFVQWLMNT ; (化合物 121)
- [0850] HSQGTFTSDYSKYLDSLAAQDFVQWLLNT. (化合物 122)
- [0851] 无论 Z^1 存在或不存在, 均可期望肽序列 X 在 29 个位置中的最多 10 处 (例如, 最多 7、8、9 或 10 个位置处) 不同于人胰高血糖素。
- [0852] Z^1
- [0853] Z^1 可具有以下序列 :
- [0854] GlyProSerSerGlyAlaProProProSer, 代表天然 Exendin-4 的 C- 末端 10 个氨基酸 ;
- [0855] GlyProSerSerGlyAlaProProProSerCys, 代表天然 Exendin-4 的 C- 末端 10 个氨基酸加上额外的 C- 末端 Cys 残基 ;
- [0856] LysArgAsnArgAsnAsnIleAla, 代表天然胃泌酸调节素的 C- 末端 8 个氨基酸 ; 或者
- [0857] LysArgAsnArg。
- [0858] Z^2
- [0859] 所述化合物可包含 1 ~ 20 个氨基酸的 C- 末端肽序列, 例如用以稳定胰高血糖素类似物肽的构象和 / 或二级结构, 和 / 或用以使胰高血糖素类似物肽更耐受酶水解, 例如如 W099/46283 中所描述地。
- [0860] 当存在时, Z^2 代表 1 ~ 20 个氨基酸残基 (例如, 1 ~ 15 个, 更优选地 1 ~ 10 个, 尤其是 1 ~ 7 个氨基酸残基, 例如 1、2、3、4、5、6 或 7 个氨基酸残基, 例如 6 个氨基酸序列) 的肽序列。肽序列 Z^2 中的每个氨基酸残基可独立地选自 Ala、Leu、Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu (2,4 二氨基丁酸)、Dpr (2,3- 二氨基丙酸) 和 Orn (鸟氨酸)。优选地, 所述氨基酸残基选自 Ser、Thr、Tyr、Cys、Glu、Lys、Arg、Dbu、Dpr 和 Orn, 更优选地可仅仅选自 Glu、Lys 和 Cys, 尤其是 Lys。上述氨基酸可具有 D- 或 L- 构型, 但优选具有 L- 构型。特别优选的 Z^2 序列是 4、5、6 或 7 个连续赖氨酸残基的序列 (即, Lys₃、Lys₄、Lys₅、Lys₆ 或 Lys₇),

特别是 5 或 6 个连续赖氨酸残基的序列。Z 的另一些示例性序列见于 W001/04156, 其内容通过引用并入本文。或者, 序列 Z^2 的 C- 末端残基可以是 Cys 残基。这可有助于修饰所述化合物, 例如缀合至下文所述的亲脂取代基或聚合物部分。在这样的实施方案中, 序列 Z^2 可以例如仅一个氨基酸长 (即, $Z^2 = \text{Cys}$) 或者可以为 2、3、4、5、6 或更多个氨基酸长。因此, 其它氨基酸充当肽 X 与末端 Cys 残基之间的间隔物。在这样的实施方案中, Z^1 可以不存在。

[0861] 在一些实施方案中, 肽序列 Z^2 具有与人 OXM 之 IP-1 部分的相应序列 (其具有序列 Lys-Arg-Asn-Arg-Asn-Asn-Ile-Ala) 不高于 25% 的氨基酸序列同一性。

[0862] 给定肽或多肽序列相对于另一多肽序列 (例如 IP-1) 的 “氨基酸序列同一性百分比 (%)” 如下计算: 当两者相互比对时, 给定肽序列中与另一多肽之对应序列中的对应氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比 (必要时引入缺口 (gap) 用于最佳比对)。可利用 WU-BLAST-2 (Altschul 等人, Methods in Enzymology, 266:460-480 (1996)) 确定同一性百分值。WU-BLAST-2 使用若干检索参数, 其中多数被设定为缺省值。可调整参数设定为以下值: 重叠跨度 (overlap span) = 1, 重叠分数 (overlap fraction) = 0.125, 单词阈值 (word threshold) (T) = 11。通过用 WU-BLAST-2 确定匹配的相同残基数目、除以参照序列 (省略了通过 WU-BLAST-2 向参照序列中引入缺口以使比对得分最大化) 的残基总数、再乘以 100 来确定氨基酸序列同一性百分值。

[0863] 因此, 当 Z^2 与 IP-1 的 8 个氨基酸最佳比对时, 不超过两个氨基酸与 IP-1 的对应氨基酸相同。

[0864] 氨基酸修饰

[0865] 在适用于本发明的任意化合物中的一个或多个氨基酸侧链可以与亲脂取代基缀合。所述亲脂取代基可与氨基酸侧链中的原子共价键合, 或者可通过间隔物 (spacer) 与氨基酸侧链缀合。所述氨基酸可以是肽 X 的一部分, 或者是肽 Z^1 或 Z^2 的一部分。所述间隔物 (当存在时) 用于提供所述化合物的其余部分与所述亲脂取代基之间的间隔。

[0866] 不希望受理论的约束, 认为亲脂取代基与血流中的白蛋白结合, 从而保护本发明化合物不被酶降解, 这可提高所述化合物的半衰期。因此, 依此方式修饰的化合物可特别适于长期治疗。

[0867] 亲脂取代基可与氨基酸侧链相连, 或者通过酯、磺酰酯、硫酯、酰胺或磺酰胺与间隔物相连。因此, 应当理解, 所述亲脂取代基优选地包括形成酯、磺酰酯、硫酯、酰胺或磺酰胺之一部分的酰基、磺酰基、N 原子、O 原子或 S 原子。优选地, 亲脂取代基中的酰基与氨基酸侧链或间隔物形成酰胺或酯的一部分。

[0868] 所述亲脂取代基可包含具有 4 至 30 个碳原子的烃链。优选地, 其具有至少 8 或 12 个 C 原子, 优选地具有 24 个 C 原子或更少, 或者 20 个 C 原子或更少。所述烃链可以是线性的或带支链的, 并且可以是饱和或非饱和的。应当理解, 所述烃链优选地被形成连接至所述氨基酸侧链或间隔物之一部分的部分 (例如, 酰基、磺酰基、N 原子、O 原子或 S 原子) 所取代。最优选地, 所述烃链被酰基所取代, 因此, 所述烃链可以是烷酰基 (例如, 棕榈酰基、己酰基、月桂酰基、肉豆蔻酰基或硬脂酰基) 的一部分。

[0869] 在某些实施方案中, 所述亲脂取代基可包含具有 10 至 24 个 C 原子 (例如, 10 至 22 个 C 原子, 例如 10 至 20 个 C 原子) 的烃链。优选地, 其具有至少 11 个 C 原子, 优选地其具有 18 个 C 原子或更少。例如, 所述烃链可含有 12、13、14、15、16、17 或 18 个碳原子。所述

烃链可以是线性的或带支链的,并且可以是饱和或不饱和的。从上述讨论中应当理解,所述烃链优选地被形成连接至所述氨基酸侧链或间隔物之一部分的部分(例如,酰基、磺酰基、N 原子、O 原子或 S 原子)所取代。最优选地,所述烃链被酰基所取代,因此所述烃链可以是烷酰基(例如,十二烷酰基、2-丁基辛酰基、十四烷酰基、十六烷酰基、十七烷酰基、十八烷酰基或二十烷酰基)的一部分。

[0870] 因此,所述亲脂取代基可具有以下所示的式:

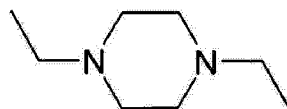
[0871]



[0872] A 可以是例如酰基、磺酰基、NH、N-烷基、O 原子或 S 原子,优选酰基。n 是 3 至 29 的整数,优选至少为 7 或至少为 11,以及优选为 23 或更小,更优选为 19 或更小。

[0873] 还可进一步取代烃链。例如,还可以用至多 3 个选自 NH_2 、OH 和 COOH 的取代基对其进行取代。如果进一步取代烃链的话,优选仅用一个取代基进一步取代。作为替代或另外地,烃链可包括环烷或杂环烷,例如以下所示:

[0874]

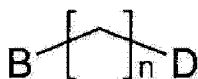


[0875] 优选地,环烷或杂环烷是六元环。最优选地,其为哌啶。

[0876] 或者,亲脂取代基可基于环戊烷并菲骨架,其可以是部分或完全不饱和或饱和的。可用 Me 或 OH 取代骨架中的各个碳原子。例如,所述亲脂取代基可以是胆酰基、脱氧胆酰基或石胆酰基(lithocholyl)。

[0877] 如上所述,可利用间隔物将亲脂取代基缀合至氨基酸侧链。所述间隔物(当存在时)被连接至亲脂取代基以及氨基酸侧链。可独立地通过酯、磺酰酯、硫酯、酰胺或磺酰胺将所述间隔物连接至亲脂取代基和氨基酸侧链。因此,其可包含独立地选自酰基、磺酰基、N 原子、O 原子或 S 原子的两个部分。所述间隔物可具有下式:

[0878]



[0879] 其中 B 和 D 各自独立地选自酰基、磺酰基、NH、N-烷基、O 原子或 S 原子,优选地选自酰基和 NH。优选地,n 是 1 至 10(优选 1 至 5)的整数。所述间隔物还可被一个或更多个选自以下的取代基取代: C_{1-6} 烷基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基和羧基- C_{1-6} 烷基。

[0880] 或者,所述间隔物可具有两个或更多个上式的重复单元。对于每个重复单元,各自独立地选择 B、D 和 n。邻近的重复单元可通过其各自的 B 和 D 部分而彼此共价连接。例如,邻近重复单元的 B 和 D 部分可一起形成酯、磺酰酯、硫酯、酰胺或磺酰胺。所述间隔物每端的游离 B 和 D 单元与上文所述的氨基酸侧链和亲脂取代基相连。

[0881] 优选地,所述间隔物具有 5 个或更少、4 个或更少或者 3 个或更少的重复单元。最优选地,所述间隔物具有两个重复单元,或者是单个单元。

[0882] 所述间隔物(或者所述间隔物的一个或更多个重复单元,如果其具有重复单元的话)可以是例如天然或非天然的氨基酸。应当理解,对于具有功能化侧链的氨基酸来说,B

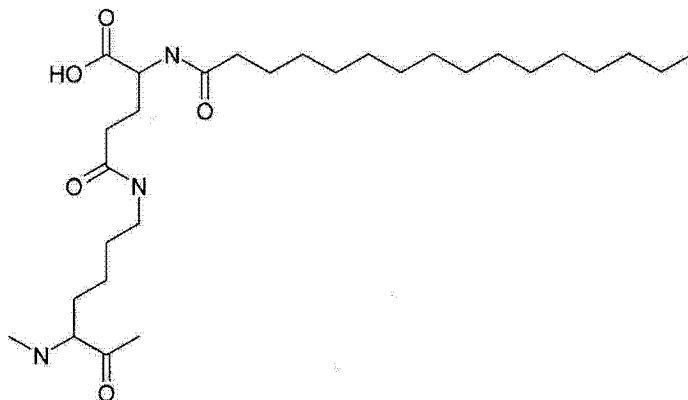
和 / 或 D 可以是氨基酸侧链内的一部分。所述间隔物可以是任何天然或非天然的氨基酸。例如,所述间隔物 (或者所述间隔物的一个或更多个重复单元,如果其具有重复单元的话) 可以是 Gly、Pro、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Cys、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Gln、Asn、Glu、 γ -Glu、 ϵ -Lys、Asp、Ser、Thr、Gaba、Aib、 β -Ala (即,3-氨基丙酰基)、4-氨基丁酰基、5-氨基戊酰基、6-氨基己酰基、7-氨基庚酰基、8-氨基辛酰基、9-氨基壬酰基、10-氨基癸酰基或 8-氨基-3,6-二氧杂辛酰基。在某些实施方案中,所述间隔物是 Glu、 γ -Glu、 ϵ -Lys、 β -Ala (即,3-氨基丙酰基)、4-氨基丁酰基、8-氨基辛酰基或 8-氨基-3,6-二氧杂辛酰基残基。

[0883] 例如,所述间隔物可以是选自 γ -Glu、Gaba、 β -Ala 和 Gly 的单个氨基酸。

[0884] 所述亲脂取代基可与所述化合物中任何氨基酸侧链缀合。优选地,所述氨基酸侧链包括羧基、羟基、巯基、酰胺或胺基团,用于与所述间隔物或亲脂取代基形成酯、磺酰酯、硫酸酯、酰胺或磺酰胺。例如,所述亲脂取代基可缀合至 Asn、Asp、Glu、Gln、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Tyr、Trp、Cys 或 Dbu、Dpr 或 Orn 残基的侧链,例如 Glu、Lys、Ser、Cys、Dbu、Dpr 或 Orn 残基的侧链。例如,其可以是 Lys、Glu 或 Cys 残基的侧链。当两个或更多个侧链带有亲脂取代基时,它们可以独立地选自这些残基。优选地,所述亲脂取代基与 Lys 缀合。然而,在本文所提供的式中显示为 Lys 的任何氨基酸均可被 Dbu、Dpr 或 Orn 替换,从而在此处添加亲脂取代基。

[0885] 亲脂取代基和间隔物的实例如下式所示 :

[0886]



[0887] 此时,来自肽 X 的 Lys 残基的侧链与 γ -Glu 间隔物通过酰胺键共价连接。十六烷酰基通过酰胺键与 γ -Glu 间隔物共价连接。与 Lys 残基缀合的这种亲脂部分与间隔物的组合可用速记符号 K (十六烷酰基 - γ -Glu) 表示,例如,当显示具体化合物的式时。 γ -Glu 还可称为 isoGlu,十六烷酰基称为棕榈酰基。因此,很显然,符号 (十六烷酰基 - γ -Glu) 等同于符号 (isoGlu (Palm)) 或 (isoGlu (棕榈酰基)),例如 PCT/GB2008/004121 中使用的那样。

[0888] 在某些实施方案中, Z^2 的第 16、17、18、20、24、27 或 28 位的一个或更多个残基的侧链与亲脂取代基缀合。例如,这样残基的一个侧链可与亲脂取代基缀合。或者,这些残基的两个或多于两个侧链可与亲脂取代基缀合。

[0889] 在一些实施方案中, Z^1 不存在并且 Z^2 仅由一个氨基酸残基组成,其因而可认作第 30 位。优选地,第 30 位可以是 Cys 或 Lys。

[0890] 例如,第 16、17、18、20 和 28 位中至少一处可与亲脂取代基缀合。在这样的情形中,

第 30 位可不存在。当存在第 30 位时,其通常与亲脂取代基缀合。

[0891] 因此,所述化合物可在第 16、17、18、20、24、27、28 或 30 位(优选地在第 16、17 或 20 位,特别是在第 17 位)仅具有一个亲脂取代基。

[0892] 或者,所述化合物可以确切地具有两个亲脂取代基,其中每个亲脂取代基位于第 16、17、18、20、24、27、28 或 30 位中的一处。优选地,一个或两个亲脂取代基存在于第 16、17 或 20 位中的一处。

[0893] 因此,所述化合物可在以下位置具有亲脂取代基:在第 16 和 17 位、第 16 和 18 位、第 16 和 20 位、第 16 和 24 位、第 16 和 27 位、第 16 和 28 位或者第 16 和 30 位;在第 17 和 18 位、第 17 和 20 位、第 17 和 24 位、第 17 和 27 位、第 17 和 28 位或者第 17 和 30 位;在第 18 和 20 位、第 18 和 24 位、第 18 和 27 位、第 18 和 28 位或者第 18 和 30 位;在第 20 和 24 位、第 20 和 27 位、第 20 和 28 位或者第 20 和 30 位;在第 24 和 27 位、第 24 和 28 位或者第 24 和 30 位;在第 27 和 28 位或者第 27 和 30 位;或者在第 28 和 30 位。

[0894] 在另一些实施方案中,所述化合物可在选自第 16、17、18、20、24、27、28 或 30 位的另一些位置具有一个或更多个另外的亲脂取代基(总共三个或更多个)。然而,可以期望最多两个位置以此方式衍生化。

[0895] 亲脂部分与间隔物的某些组合有:十二烷酰基- γ -Glu、十六烷酰基- γ -Glu、十六烷酰基-Glu、十六烷酰基-[3-氨基丙酰基]、十六烷酰基-[8-氨基辛酰基]、十六烷酰基- ϵ -Lys、2-丁基辛酰基- γ -Glu、十八烷酰基- γ -Glu 和十六烷酰基-[4-氨基丁酰基]。

[0896] 在某些实施方案中,肽 X 可具有以下序列:

[0897] HSQGTFTSDYSKYLDKKAHDFVEWLLRA;(化合物 123)

[0898] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAKDFVEWLLRA;(化合物 124)

[0899] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLKRA;(化合物 125)

[0900] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLKA;(化合物 126)

[0901] HSQGTFTSDYSRYLDSKAAHDFVEWLLRA;(化合物 127)

[0902] HSQGTFTSDYSLYLDSKAAHDFVEWLLRA;(化合物 128)

[0903] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRAK;(化合物 129)

[0904] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLSAK(化合物 130)

[0905] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLKSA;(化合物 131)

[0906] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVKWLLRA;(化合物 132)

[0907] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA;(化合物 133)

[0908] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLSA;(化合物 134)

[0909] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA;(化合物 135)

[0910] HSQGTFTSDYSKYLDKSAHDFVEWLLRA;(化合物 136)

[0911] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLSA;(化合物 137)

[0912] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLSAK;(化合物 138)

[0913] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVAVLLRA;(化合物 139)

[0914] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVAVLLRA;(化合物 140)

[0915] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLKA(化合物 141)

- [0916] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAKDFVAWLLSA (化合物 142)
- [0917] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVAWLLKA ; (化合物 143)
- [0918] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDKKAHDFVAWLLRA ; (化合物 144)
- [0919] H-Aib-QGTFTSDYSRYLDSKAAHDFVEWLLSA ; (化合物 145)
- [0920] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAH DFVKWLLSA ; (化合物 146)
- [0921] H-Aib-QGTFTSDYSLYLDSKAAHDFVEWLLSA ; (化合物 147)
- [0922] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLSA ; (化合物 148)
- [0923] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAACDFVEWLLRA ; (化合物 149)
- [0924] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDK () KAAE () DFVEWLLRA ; (化合物 150)
- [0925] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVE () WLLK () A (化合物 151)
- [0926] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAK () DFVE () WLLRA ; (化合物 152)
- [0927] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSK () AAHE () FVEWLLKA ; 或 (化合物 153)
- [0928] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSK () AAKE () FVEWLLRA. (化合物 154)
- [0929] HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLKSA ; (化合物 155)
- [0930] HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLKEA ; (化合物 156)
- [0931] HSQGTFTSDYSKYLDRARAEDFVAWLKST ; (化合物 157)
- [0932] HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVEWLKST ; (化合物 158)
- [0933] H-DSer-QGTFTSDYSKYLDRARADDFVAWLKST ; (化合物 159)
- [0934] HSQGTFTSDYSKYLDRARAHDFVAWLKST ; (化合物 160)
- [0935] HSQGTFTSDYSKYLDKARADDFVAWLKST ; (化合物 161)
- [0936] HSQGTFTSDYSKYLDRAKADDFVAWLKST ; (化合物 162)
- [0937] HSQGTFTSDYSKYLDRARAKDFVAWLKST, 或 (化合物 163)
- [0938] HSQGTFTSDYSKYLDRARADDFVKWLKST (化合物 164)
- [0939] 在某些实施方案中, 这些肽可在如下标记“*”的位置处带有亲脂取代基:
- [0940] HSQGTFTSDYSKYLDS-K^{*}-AAHDFVEWLLRA ; (化合物 165)
- [0941] HSQGTFTSDYSKYLD-K^{*}-KAAHDFVEWLLRA ; (化合物 166)
- [0942] HSQGTFTSDYSKYLDSKAA-K^{*}-DFVEWLLRA ; (化合物 167)
- [0943] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWL-K^{*}-RA ; (化合物 168)
- [0944] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLL-K^{*}-A ; (化合物 169)
- [0945] HSQGTFTSDYSRYLDS-K^{*}-AAHDFVEWLLRA ; (化合物 170)
- [0946] HSQGTFTSDYSLYLDS-K^{*}-AAHDFVEWLLRA ; (化合物 171)
- [0947] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA-K^{*} ; (化合物 172)
- [0948] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLSA-K^{*} ; (化合物 173)
- [0949] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWL-K^{*}-SA ; (化合物 174)
- [0950] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFV-K^{*}-WLLRA ; (化合物 175)
- [0951] HSQGTFTSDYSKYLDS-C^{*}-AAHDFVEWLLRA ; (化合物 176)
- [0952] HSQGTFTSDYSKYLDS-C^{*}-AAHDFVEWLLSA ; (化合物 177)
- [0953] HSQGTFTSDYSKYLDSKAA-C^{*}-DFVEWLLRA ; (化合物 178)
- [0954] HSQGTFTSDYSKYLD-K^{*}-SAAHDFVEWLLRA ; (化合物 179)

- [0955] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K^{*}-AAHDFVEWLLSA;(化合物 180)
- [0956] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLSA-K^{*};(化合物 181)
- [0957] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K^{*}-AARDFVAWLLRA;(化合物 182)
- [0958] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAA-K^{*}-DFVAWLLRA;(化合物 183)
- [0959] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLL-K^{*}-A;(化合物 184)
- [0960] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K^{*}-AAHDFVEWLLKA;(化合物 185)
- [0961] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K^{*}-AAHDFVEWLLRA;(化合物 186)
- [0962] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAA-K^{*}-DFVAWLLSA;(化合物 187)
- [0963] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVAWLL-K^{*}-A;(化合物 188)
- [0964] H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-K^{*}-KAAHDFVAWLLRA;(化合物 189)
- [0965] H-Aib-QGTFTSDYSRYLDS-K^{*}-AAHDFVEWLLSA;(化合物 190)
- [0966] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFV-K^{*}-WLLSA;(化合物 191)
- [0967] H-Aib-QGTFTSDYSLYLDS-K^{*}-AAHDFVEWLLSA;(化合物 192)
- [0968] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-C^{*}-AAHDFVEWLLSA;(化合物 193)
- [0969] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAA-C^{*}-DFVEWLLRA;(化合物 194)
- [0970] H-Aib-QGTFTSDYSKYLD-S^{*}-KAAHDFVEWLLSA;(化合物 195)
- [0971] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDK()^{*}K^{*}AAE()^{*}DFVEWLLRA;(化合物 196)
- [0972] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSK^{*}AAHDFVE()^{*}WLLK()^{*}A;(化合物 197)
- [0973] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSK^{*}AAK()^{*}DFVE()^{*}WLLRA;(化合物 198)
- [0974] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSK()^{*}AAHE()^{*}FVEWLLK^{*}A;或(化合物 199)
- [0975] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSK()^{*}AAK^{*}E()^{*}FVEWLLRA.(化合物 200)
- [0976] 标记“()”的残基参与分子内键,例如上文所述的内酰胺环。
- [0977] 在一些具体实施方案中,衍生化的肽 X 具有下式:
- [0978] HSQGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基- γ -Glu)-AAHDFVEWLLRA;(化合物 201)
- [0979] HSQGTFTSDYSKYLD-K(十六烷酰基- γ -Glu)-KAAHDFVEWLLRA;(化合物 202)
- [0980] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWL-K(十六烷酰基- γ -Glu)-RA;(化合物 203)
- [0981] HSQGTFTSDYSKYLDSKAA-K(十六烷酰基- γ -Glu)-DFVEWLLRA;(化合物 204)
- [0982] HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLL-K(十六烷酰基- γ -Glu)-A;(化合物 205)
- [0983] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基- γ -Glu)-AAHDFVEWLLRA;(化合物 206)
- [0984] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基- γ -Glu)-AARDFVAWLLRA;(化合物 207)
- [0985] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;(化合物 208)
- [0986] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLL-K(十六烷酰基- γ -Glu)-A;(化合物 209)
- [0987] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基- γ -Glu)-AAHDFVE()^{*}WLLK()^{*}A;(化合物 210)
- [0988] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基- γ -Glu)-AAHDFVEWLLKA;(化合物 211)
- [0989] HSQGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基- γ -Glu)-AAHDFVEWLLRA;(化合物 212)
- [0990] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAA-K(十六烷酰基- γ -Glu)-DFVAWLLRA;(化合物 213)
- [0991] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十二烷酰基- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;(化合物 214)
- [0992] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-[3-氨基丙酰基])-AAHDFVEWLLSA;(化

合物 215)

[0993] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDs-K(十六烷酰基-[8-氨基辛酰基])-AAHDFVEWLLSA;(化合物 216)

[0994] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDs-K(十六烷酰基- ϵ -Lys)-AAHDFVEWLLSA;(化合物 217)

[0995] HSQGTFTSDYSKYLDs-K(十六烷酰基)-AAHDFVEWLLSA;(化合物 218)

[0996] HSQGTFTSDYSKYLDs-K(十八烷酰基- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;(化合物 219)

[0997] HSQGTFTSDYSKYLDs-K([2-丁基辛酰基]- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;(化合物 220)

[0998] HSQGTFTSDYSKYLDs-K(十六烷酰基-[4-氨基丁酰基])-AAHDFVEWLLSA;(化合物 221)

[0999] HSQGTFTSDYSKYLDs-K(十八烷酰基- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;(化合物 222)

[1000] HSQGTFTSDYSKYLDs-K(十六烷酰基-E)-AAHDFVEWLLSA;(化合物 223)

[1001] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDs-K(十六烷酰基)-AAHDFVEWLLSA;(化合物 224)

[1002] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDs-K(十八烷酰基- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;(化合物 225)

[1003] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDs-K([2-丁基辛酰基]- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;(化合物 226)

[1004] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDs-K(十六烷酰基-[4-氨基丁酰基])-AAHDFVEWLLSA;(化合物 227)

[1005] HSQGTFTSDYSKYLDRAADDFVAWLK(十六烷酰基- γ -Glu)-SA;(化合物 228)

[1006] HSQGTFTSDYSKYLDRAADDFVAWLK(十六烷酰基- γ -Glu)-EA;(化合物 229)

[1007] HSQGTFTSDYSKYLDRAAEDFVAWLK(十六烷酰基- γ -Glu)-ST;(化合物 230)

[1008] HSQGTFTSDYSKYLDRAADDFVEWLK(十六烷酰基- γ -Glu)-ST;(化合物 231)

[1009] H-DSer-QGTFTSDYSKYLDRAADDFVAWLK(十六烷酰基- γ -Glu)-ST;(化合物 232)

[1010] HSQGTFTSDYSKYLDRAAHDFVAWLK(十六烷酰基- γ -Glu)-ST;(化合物 233)

[1011] HSQGTFTSDYSKYLDRAADDFVAWLK(十六烷酰基- γ -Glu)-ST;(化合物 234)

[1012] HSQGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基- γ -Glu)-ARADDFVAWLKST;(化合物 235)

[1013] HSQGTFTSDYSKYLDRAK(十六烷酰基- γ -Glu)-ADDFVAWLKST;(化合物 236)

[1014] HSQGTFTSDYSKYLDRAK(十六烷酰基- γ -Glu)-DFVAWLKST;(化合物 237)

[1015] HSQGTFTSDYSKYLDRAADDFVK(十六烷酰基- γ -Glu)-WLKST;(化合物 238)

[1016] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDs-K(十八烷酰基- γ -Glu)-AAHDFVEWLLSA;或(化合物 239)

[1017] H-Aib-QGTFTSDYSKYLDs-K(十六烷酰基-E)-AAHDFVEWLLSA。(化合物 240)

[1018] 标记“()”的残基参与分子内键,例如内酰胺环。

[1019] 作为替代或另外地,本发明化合物中的一个或多个氨基酸侧链可与聚合物部分缀合,例如用以提高体内溶解度和/或半衰期(例如,血浆中)和/或生物利用度。还已知这样的修饰降低治疗性蛋白质和肽的清除率(例如,肾清除率)。

[1020] 所述聚合物部分优选是水溶性的(两亲性的或亲水性的)、无毒的且药学上惰性的。合适的聚合物部分包括聚乙二醇(PEG)、PEG的均聚物或共聚物、单甲基取代的PEG聚合物(mPEG)或聚氧乙烯甘油(polyoxyethylene glycerol, POG)。参见例如 Int. J. Hematology 68:1(1998);Bioconjugate Chem. 6:150(1995);和 Crit. Rev. Therap. Drug

Carrier Sys. 9 :249(1992)。

[1021] 另一些合适的聚合物部分包括聚氨基酸,例如聚赖氨酸、聚天冬氨酸和聚谷氨酸(参见例如Gombotz 等人(1995),Bioconjugate Chem.,卷6 :332-351 ;Hudecz 等人(1992),Bioconjugate Chem.,卷3,49-57 ;Tsukada 等人(1984),J.Natl.Cancer Inst.,卷73 :721-729 ;以及 Pratesi 等人(1985),Br. J. Cancer,卷52 :841-848)。

[1022] 所述聚合物部分可以是直链的或带支链的。其可具有 500 ~ 40,000Da(例如 500 ~ 5,000Da、500 ~ 10,000Da、1000 ~ 5000Da、10,000 ~ 20,000Da 或 20,000 ~ 40,000Da) 的分子量。

[1023] 化合物可包含两个或更多个此类部分,在这种情况下,所有此类部分的总分子量一般会落入上文所提供的范围之内。

[1024] 所述聚合物部分可与氨基酸侧链的氨基、羧基或巯基偶联(通过共价键)。优选的实例是 Cys 残基的巯基和 Lys 残基的 ϵ 氨基,并且还可使用 Asp 和 Glu 残基的羧基。

[1025] 例如,所述聚合物部分可与第 16、17、18、20、21、24 或 29 位中的一处或更多处残基的侧链相偶联,或者与肽的 C 末端相偶联。例如,其可在第 16、17、21 和 24 位中的一处或更多处偶联。

[1026] 本领域技术人员很清楚地了解可用于进行偶联反应的合适技术。例如,使用可购自 Nektar Therapeutics AL 的试剂可将带有甲氧基的 PEG 部分通过马来酰亚胺键与 Cys 巯基偶联。对于合适化学反应的细节还参见 WO 2008/101017 以及上文中所引用的参考文献。

[1027] 生物活性

[1028] 相关化合物与 GLP-1 或胰高血糖素 (Glu) 受体结合可用作激动剂活性的指示,但一般优选使用生物学测定(其测量由化合物与相关受体结合所引起的细胞内信号传导)。例如,由胰高血糖素激动剂活化胰高血糖素受体会刺激形成细胞环化 AMP(cAMP)。类似地,由 GLP-1 激动剂活化 GLP-1 受体会刺激形成细胞 cAMP。因此,在表达这两种受体之一的合适细胞中产生 cAMP 可用于监控相关受体的活性。因此,可使用各自表达一种受体而不表达另一种受体的成对的合适细胞类型来测定针对这两种类型受体的激动剂活性。

[1029] 本领域技术人员了解合适的测定形式,下文提供了实例。GLP-1 受体和 / 或胰高血糖素受体可具有实例中所述的受体序列。例如,所示测定可利用具有主登记号(primary accession number)GI :4503947 的人胰高血糖素受体(胰高血糖素-R)和 / 或具有主登记号 GI :166795283 的人胰高血糖素样肽 1 受体(GLP-1R)。(当涉及前体蛋白质的序列时,应当理解,测定可利用缺少信号序列的成熟蛋白质)。

[1030] EC_{50} 值可用作激动剂针对给定受体之效力的数值量度。 EC_{50} 值是在特定测定中实现化合物最大活性之一半所需的化合物浓度的测量值。因此,例如,在特定测定中, EC_{50} [GLP-1] 低于胰高血糖素之 EC_{50} [GLP-1R] 的化合物可认为对 GLP-1R 具有比胰高血糖素更高的效力。

[1031] 本说明书中所述的化合物通常是 Glu-GLP-1(胰高血糖素-GLP-1) 双重激动剂,即其能够在胰高血糖素受体和 GLP-1 受体处刺激形成 cAMP。可在独立测定中测量对每种受体的刺激,并随后相互比较。

[1032] 通过比较给定化合物对胰高血糖素受体的 EC_{50} 值(EC_{50} [胰高血糖素-R])与对

GLP-1 受体的 EC_{50} 值 (EC_{50} [GLP-1R]), 可获得该化合物的相对胰高血糖素选择性 (%) :

[1033] 相对胰高血糖素 -R 选择性 [化合物] = $(1/EC_{50}$ [胰高血糖素 -R]) $\times$ 100 / $(1/EC_{50}$ [胰高血糖素 -R] + $1/EC_{50}$ [GLP-1R])

[1034] 可同样地获得相对 GLP-1R 选择性 :

[1035] 相对 GLP-1R 选择性 [化合物] = $(1/EC_{50}$ [GLP-1R]) $\times$ 100 / $(1/EC_{50}$ [胰高血糖素 -R] + $1/EC_{50}$ [GLP-1R])

[1036] 化合物的相对选择性允许直接比较其对 GLP-1 或胰高血糖素受体的作用以及对其受体作用。例如, 与胰高血糖素受体相比, 化合物的相对 GLP-1 选择性越高, 该化合物对 GLP-1 受体就更有效。

[1037] 使用下文所述的测定, 我们已发现人胰高血糖素的相对 GLP-1 选择性约为 5%。

[1038] 适用于本发明方法的化合物通常具有比人胰高血糖素更高的相对 GLP-1R 选择性。因此, 对于特定水平的胰高血糖素 -R 激动剂活性, 该化合物将展示出比胰高血糖素更高水平的 GLP-1R 激动剂活性 (即, 对 GLP-1 受体具有更高的效力)。应理解, 只要实现合适的相对 GLP-1R 选择性, 特定化合物对胰高血糖素受体和 GLP-1 受体的绝对效力可以高于、低于或约等于天然人胰高血糖素的绝对效力。

[1039] 然而, 所述化合物可具有比人胰高血糖素更低的 EC_{50} [GLP-1R]。这些化合物可具有比胰高血糖素更低的 EC_{50} [GLP-1R], 同时维持 EC_{50} [胰高血糖素 -R] 低于人胰高血糖素的 10 倍, 低于人胰高血糖素的 5 倍, 或低于人胰高血糖素的 2 倍。

[1040] 所述化合物可具有低于人胰高血糖素 2 倍的 EC_{50} [胰高血糖素 -R]。所述化合物可具有低于人胰高血糖素 2 倍的 EC_{50} [胰高血糖素 -R], 并且具有低于人胰高血糖素一半、低于人胰高血糖素 1/5、或低于人胰高血糖素 1/10 的 EC_{50} [GLP-1R]。

[1041] 所述化合物的相对 GLP-1 选择性可以为 10% ~ 95%。例如, 所述化合物可具有 10 ~ 20%、10 ~ 30%、20 ~ 50%、30 ~ 70% 或 50 ~ 80% 的相对选择性, 或者 30 ~ 50%、40 ~ 60%、50 ~ 70% 或 75 ~ 95% 的相对选择性。

[1042] 治疗应用

[1043] 本发明的方法适用于期望直接改善心脏功能的病症, 例如心肌本身有功能障碍的情形。这样的病症包括心肌梗死、心力衰竭和心源性休克。正性变力剂提高心肌收缩的强度, 并且用于改善血液动力学参数, 从而在患有心肌梗死、心源性休克或心力衰竭的患者中缓解症状并保护终末器官。已知的变力剂 (例如, 多巴酚丁胺、去甲肾上腺素和胰高血糖素) 以提高心脏能量需求为代价而发挥作用 (增加心脏做功), 因此对心脏能量储备具有严重的消耗作用 (例如通过总磷酸肌酸 (phosphocreatine, PCr)、总 ATP 或者通过 PCr/ATP、ATP/ADP 或 ATP/AMP 比值所测量地)。由于衰竭或患病的心脏常常是能量短缺的, 因此使用变力剂可导致能量耗竭并因而导致心律失常发病率升高以及导致短期和长期死亡率的升高 (Jessup M 等人, *Circulation* 2009 ; 119 : 1977-2016)。因此, 当前针对治疗心力衰竭的指导方针指明正性变力剂应当仅“考虑用于缓解患有难治性终末期心力衰竭的患者中的症状” (Dickstein K 等人, *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 2388-2442), 以及此类药剂应当“在恢复了充足的器官灌注和 / 或充血减轻之后尽快撤除” (Jessup 等人, 同上)。通常, 随后仅施用变力剂以稳定患者的状况, 但在几小时或几天之后撤除。

[1044] 不希望受任何特定理论的约束, 认为上文所述的用于本发明方法的化合物作为胰

高血糖素-GLP-1 双重激动剂起作用（尽管它们可通过不同的机制（例如经由不同的受体）对心脏施加有益的作用）。出人意料地发现它们提高心脏变力性，同时提高心肌代谢，特别是维持心脏的能量状态，或者至少比上文所述的其它变力剂更低程度地消耗高能磷酸盐储备。因此，它们特别可用于治疗患有心肌梗死、心力衰竭、心源性休克或者期望提高心脏变力性而不破坏心脏能量状态之任何其它病症（即，导致心脏不能以与代谢组织之需要相称的速率泵血和 / 或仅允许心脏通过异常升高的心室舒张期容积 (ventricular diastolic volume) 来实现此的任何心功能异常）的个体。这包括但不限于充血性心力衰竭、收缩功能障碍、舒张功能障碍、心肌梗死、缺血性心脏病、糖尿病性心肌病或其组合。

[1045] 可通过测定总磷酸肌酸 (PCr)，总 ATP 或者 PCr/ATP、ATP/ADP 或 ATP/AMP 比值来监控心肌能量状态。可通过活检（例如 Ally A 和 Park G. Rapid determination of creatine, phosphocreatine, purine bases and nucleotides (ATP, ADP, AMP, GTP, GDP) in heart biopsies by gradient ion-pair reversed-phase liquid chromatography. J Chromatogr 1992 ;575 :19-27 中所述地）或通过磁共振谱 (Neubauer S 等人, Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. Circulation 1997 ;96 :2190-2196 ;Yabe T 等人, Quantitative measurements of cardiac phosphorus metabolites in coronary artery disease by ³¹P magnetic resonance spectroscopy. Circulation 1995 ;92 :15-23) 进行此类测定。

[1046] 通过改善心肌代谢同时具有正性变力作用，本发明使用的化合物与目前的正性变力剂相比可引起更少的心律失常和 / 或更低的死亡率。因此，与目前推荐的方法相比，本发明的方法可用于患有严重程度较低疾病的患者和 / 或较长时间用于患有严重心力衰竭的患者。

[1047] 例如，可用合适的化合物治疗对象大于 12 小时、大于 24 小时、大于 36 小时或大于 48 小时的时间。例如，可治疗对象大于 3 天（例如，大于 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 天）的时间。可治疗患者大于 2 周、大于 3 周或大于 4 周的时间。可治疗患者大于 1 个月、2 个月、3 个月、4 个月或 5 个月的时间，即长期 / 终生治疗。

[1048] 可治疗患者 1 周至 6 周（例如，2 周至 6 周、3 周至 6 周、4 周至 6 周或 5 周至 6 周）的时间。

[1049] 可治疗患者 1 周至 5 周（例如，2 周至 5 周、3 周至 5 周、4 周至 5 周）的时间。

[1050] 可治疗患者 1 周至 4 周（例如，2 周至 4 周、3 周至 4 周）的时间。

[1051] 可治疗患者 1 周至 3 周（例如，2 周至 3 周）的时间。

[1052] 例如，可治疗患者 1 周至 6 个月（例如，1 周至 5 个月、1 周至 4 个月、1 周至 3 个月、1 周至 2 个月或 1 周至 1 个月）的时间。

[1053] 可治疗患者 2 周至 6 个月（例如，2 周至 5 个月、2 周至 4 个月、2 周至 3 个月、2 周至 2 个月或 2 周至 1 个月）的时间。

[1054] 可治疗患者 3 周至 6 个月（例如，3 周至 5 个月、3 周至 4 个月、3 周至 3 个月、3 周至 2 个月或 3 周至 1 个月）的时间。

[1055] 可治疗患者 4 周至 6 个月（例如，4 周至 5 个月、4 周至 4 个月、4 周至 3 个月、4 周至 2 个月或 4 周至 1 个月）的时间。

[1056] 可治疗患者 1 个月至 6 个月（例如，2 个月至 6 个月、3 个月至 6 个月、4 个月至 6

个月、5 个月至 6 个月)的时间。

[1057] 可治疗患者 1 个月至 5 个月(例如,2 个月至 5 个月、3 个月至 5 个月、4 个月至 5 个月)的时间。

[1058] 可治疗患者 1 个月至 3 个月(例如,2 个月至 3 个月)的时间。

[1059] 可治疗患者 1 个月至 2 个月的时间。

[1060] 在本发明的一些情形中,治疗可包括每天两次或每天一次连续输注的给药方案。

[1061] 考虑其它给药方案,包括可以每天一次、每天两次、每周一次、每两周一次或每月一次的给药方案。

[1062] 药物组合物

[1063] 可将用于本发明的所述化合物或其盐配制成制备用于储存或施用的药物组合物,其通常包含可药用运载体中的治疗有效量之化合物或其盐。

[1064] 待施用的精确量将取决于施用途径、接受治疗的哺乳动物类型以及所考虑之具体哺乳动物的身体特征。这些因素及其与测定该量的关系是医学领域技术人员公知的。可调整施用的量和方法以实现最佳效力,这可取决于医学领域技术人员公知的体重、饮食、同时用药等因素。可在本发明所获得结果的基础上确立最适于人使用的剂量水平和给药方案,并且可在适当设计的临床试验中对其进行验证。

[1065] 可通过常规手段确定有效剂量和治疗方案,起初在实验室动物中使用低剂量,随后在监控效用的同时提高剂量,以及系统性地改变给药方案。当确定用于给定对象的最佳剂量时,临床医生可考虑很多因素。这些考虑是本领域技术人员已知的。

[1066] 术语“可药用运载体”包括任何标准药物运载体。用于治疗应用的可药用运载体是药学领域中公知的,并且描述于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro 编 1985) 中。例如,可使用微酸性或生理 pH 下的无菌盐水和磷酸盐缓冲液。pH 缓冲剂可以是磷酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)、N-三(羟甲基)甲基-3-氨基丙磺酸(N-Tris(hydroxymethyl)methyl-3-aminopropanesulphonic acid, TAPS)、碳酸氢铵、二乙醇胺、组氨酸(其是优选的缓冲剂)、精氨酸、赖氨酸或乙酸盐或者其混合物。该术语还涵盖美国药典中所列出的用于动物(包括人)的任何药剂。

[1067] 术语“可药用盐”是指所述双重激动剂化合物的盐。可药用盐通常包括酸加成盐和碱盐。可药用酸加成盐的实例包括盐酸盐、柠檬酸盐和乙酸盐。可药用碱盐的实例包括这样的盐:其中的阳离子选自碱金属(例如,钠和钾)、碱土金属(例如,钙)以及铵离子 $^+N(R^3)_3(R^4)$ (其中, R^3 和 R^4 独立地指任选取代的 C_{1-6} -烷基、任选取代的 C_{2-6} -烯基、任选取代的芳基或者任选取代的杂芳基。可药用盐的另一些实例描述于“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第 17 版 Ed. Alfonso R. Gennaro(编),Mark Publishing Company, Easton, PA, U. S. A., 1985 及更近的版本中,以及描述于 Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology 中。

[1068] “治疗”是用于获得有益或期望的临床结果的方法。就本发明的目的而言,有益或期望的临床结果包括但不限于可检出或不可检出的缓解症状、减轻疾病程度、稳定(即,不恶化)疾病的状态、延迟或减缓疾病的进展、改善或减轻疾病状态以及减退(部分或完全地)。“治疗”还可意为与不接受治疗的预期存活相比延长存活。“治疗”是旨在预防疾病的

发生或改变其病理状况而进行的干预。因此,“治疗”是指治疗性治疗和预防性措施。需要治疗的那些包括已患有疾病的那些以及待预防疾病的那些。

[1069] 药物组合物可采用单位剂型。以这样的形式,所述组合物被分成含有合适量之活性组分的单位剂量。单位剂型可以是经包装的制剂,所述包装含有离散量的制剂(例如,成包的片剂、胶囊,以及小瓶或安瓿中的粉末剂)。所述单位剂型还可以是胶囊、扁囊剂或片剂本身,或者它可以是合适数目的这些包装形式的任一种。它可以以单剂量可注射形式(例如,以笔(pen)的形式)提供。可配制组合物用于任何合适的施用途径和方式。可药用运载体或稀释剂包括用于如下制剂中的那些,所述制剂适用于经口、经直肠、经鼻、表面(包括经口腔和舌下)、经阴道或肠胃外(包括皮下、肌肉、静脉内、皮内和透皮)施用。可方便地以单位剂型的形式提供所述制剂,并且其可通过药学领域中公知的任何方法制备。

[1070] 静脉内、皮下或透皮施用模式可尤其适用于本文所述的化合物。

[1071] 联合治疗

[1072] 上述化合物可作为联合治疗的一部分而与治疗心力衰竭、糖尿病、肥胖、心肌梗死、高血压或低脂血症的药剂一起施用。

[1073] 在这样的情形中,所述两种活性剂可一起或分别给药,以及作为同一药物制剂的一部分或作为分别的制剂给药。

[1074] 因此,所述化合物(或其盐)可与抗糖尿病剂联合使用,所述抗糖尿病剂包括但不限于二甲双胍(metformin)、磺酰脲类(sulfonylurea)、格列奈类(glinide)、DPP-IV 抑制剂、格列酮类(glitazone)或胰岛素。在一个优选的实施方案中,所述化合物或其盐与胰岛素、DPP-IV 抑制剂、磺酰脲类或二甲双胍(尤其是磺酰脲类或二甲双胍)联合使用以实现充分的血糖控制。在一个更优选的实施方案中,所述化合物或其盐与胰岛素或胰岛素类似物联合使用以实现充分的血糖控制。胰岛素类似物的实例包括但不限于 Lantus™、Novorapid™、Humalog™、Novomix™ 和 ActraphaneHM™。

[1075] 所述化合物或其盐还可与抗肥胖剂联合使用,所述抗肥胖剂包括但不限于胰高血糖素样肽受体 1 激动剂、肽 YY 或其类似物、大麻素受体 1 拮抗剂、脂肪酶抑制剂、黑皮质素受体 4 激动剂或黑色素聚集激素受体 1 拮抗剂。

[1076] 化合物类似物或其盐可与抗高血压剂联合使用,所述抗高血压剂包括但不限于血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB)、利尿剂、 β -阻断剂或钙通道阻断剂。

[1077] 特别地,化合物类似物或其盐可与用于治疗心肌梗死、心力衰竭或心源性休克的药剂联合使用,所述药剂包括但不限于利尿剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB)、醛固酮拮抗剂、洋地黄、急性变力剂(acute inotrope)和变力舒张剂。

[1078] 特别地,化合物类似物或其盐可与降血脂类药物联合使用,所述降血脂类药物例如降胆固醇剂,包括但不限于他汀类(HMG-CoA 还原酶抑制剂)、贝特类(fibrates)和烟酸。

[1079] 重组表达

[1080] 可通过重组技术表达用于本发明的化合物,特别是当它们完全由天然氨基酸组成时。对于重组表达,通常将编码相关化合物的核酸插入合适的载体中以形成携带编码序列的克隆或表达载体。根据应用的目的和类型,所述载体可采用质粒、噬菌体、粘粒、微小染色

体 (mini-chromosome) 或病毒的形式,同时仅在某些细胞中瞬时表达的裸 DNA 也是重要的载体。克隆和表达载体 (质粒载体) 能够自主复制,从而能够获得高拷贝数以用于高水平表达或高水平复制用于随后克隆的目的。

[1081] 一般地,表达载体在 5' → 3' 方向上以及有效连接时包含以下特征:用于驱动相关编码核酸之表达的启动子、任选地编码允许分泌 (至细胞外的相,或适当时至周质中) 之前导肽的核酸序列、编码化合物的核酸片段以及任选地编码终止子的核酸序列。它们可包含额外的特征,例如选择标记和复制起始点。当在生产株或细胞系中操作表达载体时,可优选所述载体能够整合到宿主细胞基因组中。本领域技术人员非常熟悉合适的载体并且能够根据其具体要求进行设计。

[1082] 本发明的载体用于转化宿主细胞以生产化合物。这样的经转化细胞可以是用于扩增本发明核酸片段和载体的培养细胞或细胞系,或者是用于重组生产本发明肽的培养细胞或细胞系。

[1083] 优选的宿主细胞是微生物 (例如,细菌 (例如,埃希氏菌属物种 (例如,大肠杆菌 (*E. coli*))、芽孢杆菌属物种 (例如,枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*))、沙门氏菌属物种或分支杆菌属物种 (优选非致病性的,例如牛分枝杆菌 (*M. bovis*) BCG)、酵母 (例如,酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)) 和原生动物。或者,所述宿主细胞可源自多细胞生物,其可以是真菌细胞、昆虫细胞、植物细胞或哺乳动物细胞。为克隆和 / 或优化表达的目的,适用时,优选宿主细胞能够复制核酸片段或载体。表达核酸片段的细胞可用于本发明的实施方案;它们可用于小规模或大规模制备所述化合物。

[1084] 当通过经转化细胞生产所述化合物时,使表达产物分泌到培养基中是方便的,尽管这并不必要。

[1085] 应当理解,这样的核酸、表达载体和宿主细胞可用于治疗本文所述的可使用所述化合物本身治疗的任何病症。例如,编码所述化合物的核酸 (特别是含有此类核酸的表达载体) 可适用于向对象直接施用,从而使所述核酸被对象自己的细胞摄入并产生所述化合物。优选地,所述化合物由含有所述核酸的细胞分泌。类似地,可向对象施用能够产生和分泌所述化合物的宿主细胞从而原位产生所述化合物。可处理 (例如包封) 宿主细胞以抑制或降低其对接受对象的免疫原性。因此,除非上下文中另有要求,提及包含化合物的治疗性组合物、施用化合物或此种化合物的任何治疗应用时,应当理解为涵盖了本文所述的核酸、表达载体或宿主细胞的等同应用。

实施例

[1086] 实施例 1. 在工作的心脏模型 (working heart model) 中评估变力作用

[1087] 在来自对照和胰岛素抗性的 JCR:LA-cp 大鼠的分离的工作心脏中评估变力化合物胰高血糖素和胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂 (化合物 12, 具有序列 HSQGTFTSDYSKYLDRAADDFVAVLKST) 对心功能、代谢和能量状态的作用 (Lopaschuk, GD 和 Barr, RL. Measurements of fatty acid and carbohydrate metabolism in the isolated working rat heart. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1997;172:137-147)。用 Krebs-Henseleit 溶液 (11mM 葡萄糖、2000 μ U/ml 胰岛素、1.25mM 游离 Ca^{2+} 、0.8mM 棕榈酸盐和 3% BSA) 对分离的工作心脏进行有氧灌注,并且在灌注期间向灌注缓冲液中添加

渐增浓度 (10、50 和 100mM) 的胰高血糖素或化合物 12。灌注之后,通过高效液相色谱 (HPLC) 测量高能磷酸核苷酸浓度 (Ally,A 和 Park,G. Rapid determination of creatine, phosphocreatine, purine bases and nucleotides(ATP, ADP, AMP, GTP, GDP) in heart biopsies by gradient ion-pair reversed-phase liquid chromatography. Journal of Chromatography. 1992 ;575 :19-27)。

[1088] 胰高血糖素和化合物 12 在正常 (数据未显示) 和胰岛素抗性的 JCR-LA 大鼠中对心功能具有类似的变力作用 (图 1)。尽管对心功能以及因而对心脏能量需求具有类似的作用,但胰高血糖素和化合物 12 对胰岛素抗性心脏的能量状态具有统计学显著的不同作用 (图 2)。具体来说,用胰高血糖素处理引起 AMP 和 ADP 水平统计学显著地升高,并因而导致降低的 ATP/AMP 和 ATP/ADP 比值。然而,用化合物 12 处理之后,心脏的能量状态与用载剂灌注的心脏没有显著差别。用 GLP-1 激动剂 exendin-4[1-39]-K₆ (H-HGEGTFTSDLSKQMEEEA VRLFIEWLKNGGPSSGAS-K₆-NH₂) (化合物 241) 未观察到任何作用 (数据未显示)。

[1089] 实施例 2. 测定对 GLP-1 和胰高血糖素受体的效力

[1090] 以 40,000 个细胞 / 孔将表达人胰高血糖素受体或人 GLP-1R 的 HEK293 细胞 (详见上文) 接种到包被有 0.01% 聚-L-赖氨酸的 96 孔微量滴定板中,并在 100 μ l 生长培养基的培养物中培养 1 天。分析当天,弃去生长培养基,用 200 μ l Tyrode 缓冲液清洗细胞一次。37°C 下,在 100 μ l 含有渐增浓度之受试肽、100 μ M IBMX 和 6mM 葡萄糖的 Tyrode 缓冲液中孵育细胞 15 分钟。通过添加 25 μ l 0.5M HCl 终止反应,并在冰上孵育 60 分钟。使用来自 Perkin-Elmer 的 **FlashPlate®** cAMP 试剂盒评估 cAMP 含量。通过计算机辅助曲线拟合评估 EC₅₀ 值。

[1091] 表 1 显示样品化合物 EC₅₀ 值的结果。

[1092]

化合物 编号	受试化合物	EC ₅₀ (nM) GLP-1R	EC ₅₀ (nM) GluR
1	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{SRRAQDFVWLMNT-OH} (人胰高血糖素)	2,0	0,1
12	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{RARADDFVAWLKST-NH2}	0,23	0,50
242	H-HSQGTFTSDYSAYLD ^{SRRAQDFVWLMNT-NH2}	1,4	0,4
243	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{SRAQDFVWLMNT-NH2}	0,6	0,06
244	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{SRHAQDFVWLMNT-NH2}	0,5	0,05
245	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{SRSAQDFVWLMNT-NH2}	0,1	0,05
246	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{SRAAQDFVWLMNT-NH2}	0,3	0,05
247	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{SRYAQDFVWLMNT-NH2}	0,3	0,1
248	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{SRRAQDFVWLESA-NH2}	0,5	0,1
249	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{SRRAQDFVWLKSA-NH2}	0,1	0,1
250	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{SRRAQDFVWLKRA-NH2}	0,3	0,1
251	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{SRRAQDFVWLLERA-NH2}	0,2	0,1
252	H-HSQGTFTSDYSRYLD ^{SRRAQDFVWLLNT-NH2}	0,5	0,3
253	H-HSQGTFTSDYSRYLD ^{SRRAQDFVWLLNT-NH2}	0,2	0,1
254	H-HSQGTFTSDYSRYLD ^{SRRAQDFVWLLNK-NH2}	0,2	0,2
255	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{SALAQDFVWLLNT-NH2}	0,24	0,1
256	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{KRAEDFVWLMNT-NH2}	0,2	0,07
257	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{()RRAE()DFVWLMNT-NH2}	0,1	0,09
258	H-HSQGTFTSDYSRYLD ^{ERRAQDFVWLMNT-NH2}	0,07	0,06
259	H-HSQGTFTSDYSK ^{()YLDE()RRAQDFVWLMNT-NH2}	0,04	0,03
120	H-HSQGTFTSDYSKYLD ^{SRRAQDFIEWLMNT-NH2}	0,2	0,2

[1093]

化合物 编号	受试化合物	EC ₅₀ (nM) GLP-1R	EC ₅₀ (nM) GluR
260	H-HSQGTFTSDYSKYLDSKAAQDFVWLMNT-NH ₂	0,02	0,07
48	H-HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA-NH ₂	0,06	0,06
44	H-H-DSer-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA-NH ₂	0,09	0,11
45	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLLRA-NH ₂	0,08	0,06
261	H-HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVE()WLLK()A-NH ₂	0,03	0,07
202	H-HSQGTFTSDYSKYLD-K(十六烷酰基 -γ-Glu)- KAAHDFVEWLLRA-NH ₂	0,20	0,13
262	H-HSQGTFTSDYSKYLD-S-K(十六烷酰基 -γ-Glu)- AAHDFVEWLLRA-NH ₂	0,11	0,12
204	H-HSQGTFTSDYSKYLDSKAA-K(十六烷酰基 -γ-Glu)- DFVEWLLRA-NH ₂	0,10	0,04
203	H-HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWL-K(十六烷酰基 -γ- Glu)-RA-NH ₂	0,57	0,22
205	H-HSQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLL-K(十六烷酰基 - γ-Glu)-A-NH ₂	0,09	0,10
208	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -γ-Glu)- AAHDFVEWLLSA-NH ₂	0,11	0,16
263	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDE-K(十六烷酰基 -γ-Glu)- RAKDFIEWLLSA-NH ₂	0,10	0,16
207	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -γ-Glu)- AARDFVAWLLRA-NH ₂	0,12	0,17
213	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAA-K(十六烷酰基 -γ-Glu)- DFVAWLLRA-NH ₂	0,15	0,63
206	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -γ-Glu)- AAHDFVEWLLRA-NH ₂	0,09	0,16
209	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVEWLL- K(十六烷酰基 -γ-Glu)-A-NH ₂	0,27	0,27
210	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -γ-Glu)- AAHDFVE()WLLK()A-NH ₂	0,08	0,26
214	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十二烷酰基 -γ-Glu)- AAHDFVEWLLSA-NH ₂	0,14	0,78
215	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -[3- 氨基丙酰基])-AAHDFVEWLLSA-NH ₂	0,23	1,87
216	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -[8- 氨基辛酰基])-AAHDFVEWLLSA-NH ₂	0,24	0,46
217	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -ε-Lys)- AAHDFVEWLLSA-NH ₂	0,09	0,39

[1094] 括号 () 表示分子内内酰胺环。

[1095] 实施例 3. 在麻醉的大鼠中评估变力作用

[1096] 在体重约为 300 ~ 400g 的经麻醉的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (Taconic) 中检测变力化合物 1 和胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂 (化合物 12) 对心功能和心率的作用。

[1097] 将大鼠暴露于 1 : 2 N₂O : O₂ 中的 5% 异氟烷, 直至确认麻醉。体温保持恒定 (37.5 ± 0.5 °C), 通过气管内插管对动物进行人工通气, 并维持麻醉。

[1098] 将导管插入到左股静脉用于药物施用, 并将压力容积导管 (pressure-volume catheter) 通过右颈动脉插入到左心室。安装仪器后, 在实验期间用纯 O₂ 递送异氟烷。稳定 20 分钟之后, 记录基线数据 15 分钟, 同时输注载体剂 (以 7L/min)。随后, 输注化合物。输注 2.5nmol/kg/min 剂量 (或者, 如果心率或搏出功升高超过 40% 的话, 则输注更低的剂量), 之后输注载体剂 15 分钟, 随后使动物安乐死。

[1099] 在麻醉的大鼠中检测化合物 1 和多种胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂（化合物 7、9、12、35、37、206）对心脏血液动力学参数的影响。心搏出功描述心室为将一定体积的血液射到主动脉中需要做的功，因而是心脏变力状态的良好代表。图 4a ~ d 中显示所测量搏出功作为每种化合物输注剂量的函数。水平线标志搏出功升高 40%，这被定义为实验期间应当获得的最大升高。化合物 1 分别以 0.1 和 0.2nmol/kg/min 的输注速度使搏出功升高约 40%（图 4b 和 4c），随后终止输注该化合物。除了化合物 12 和化合物 7 之外，所有胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂均在给定的输注速度下使搏出功升高 40%。乙酰化的（因而更稳定的）化合物 206 显示出比化合物输注更长的延长升高的搏出功，并且在整个最终载剂输注的过程中维持高水平。

[1100] 在同样的实验中，通过血液动力学参数计算心率，结果在图 5 中给出，其显示针对每种输注速率的心率变化。每个柱代表不同的化合物。在 0.1nmol/kg/min 和更高剂量下，化合物 1 显示心率与对照相比显著升高（图 5b 和 c）。其它化合物均未显示出显著的剂量依赖性心率改变，尽管在 0.2 和 0.5nmol/kg/min 下，化合物 35 和 37 均有心率增加的趋势（图 5c 和 d）。

[1101] 结合上述结果，尽管已知胰高血糖素提高心脏收缩性，但伴随产生的心率增加导致心肌氧需求提高，这可在患有冠状动脉疾病的患者中诱发心绞痛，并因而对心力衰竭患者构成重大风险。本发明的实验显示胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂可与胰高血糖素同等程度地改善心脏变力状态，但变力性的提高似乎不与输注胰高血糖素时观察到的心率增加相关联。综上，上述结果表明胰高血糖素 -GLP-1 双重激动剂通过改善心脏收缩性而不伴随胰高血糖素所观察到的心率增加而发挥作用。

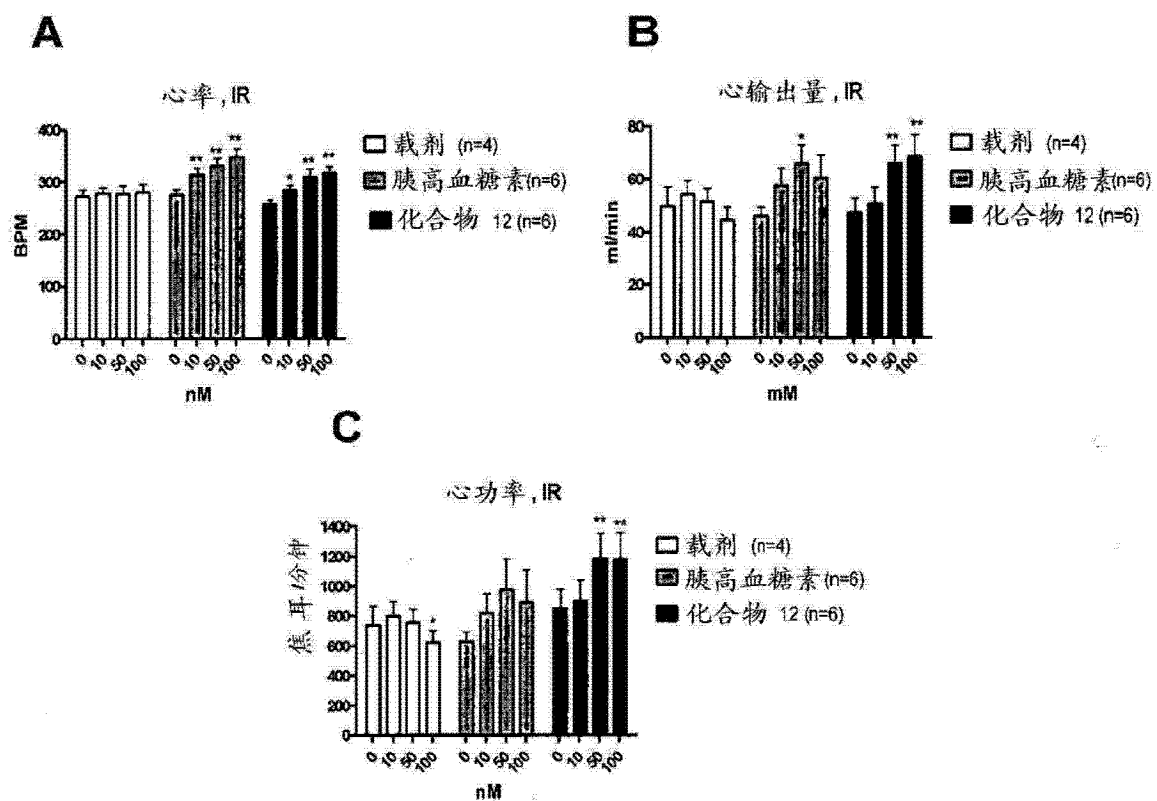


图 1

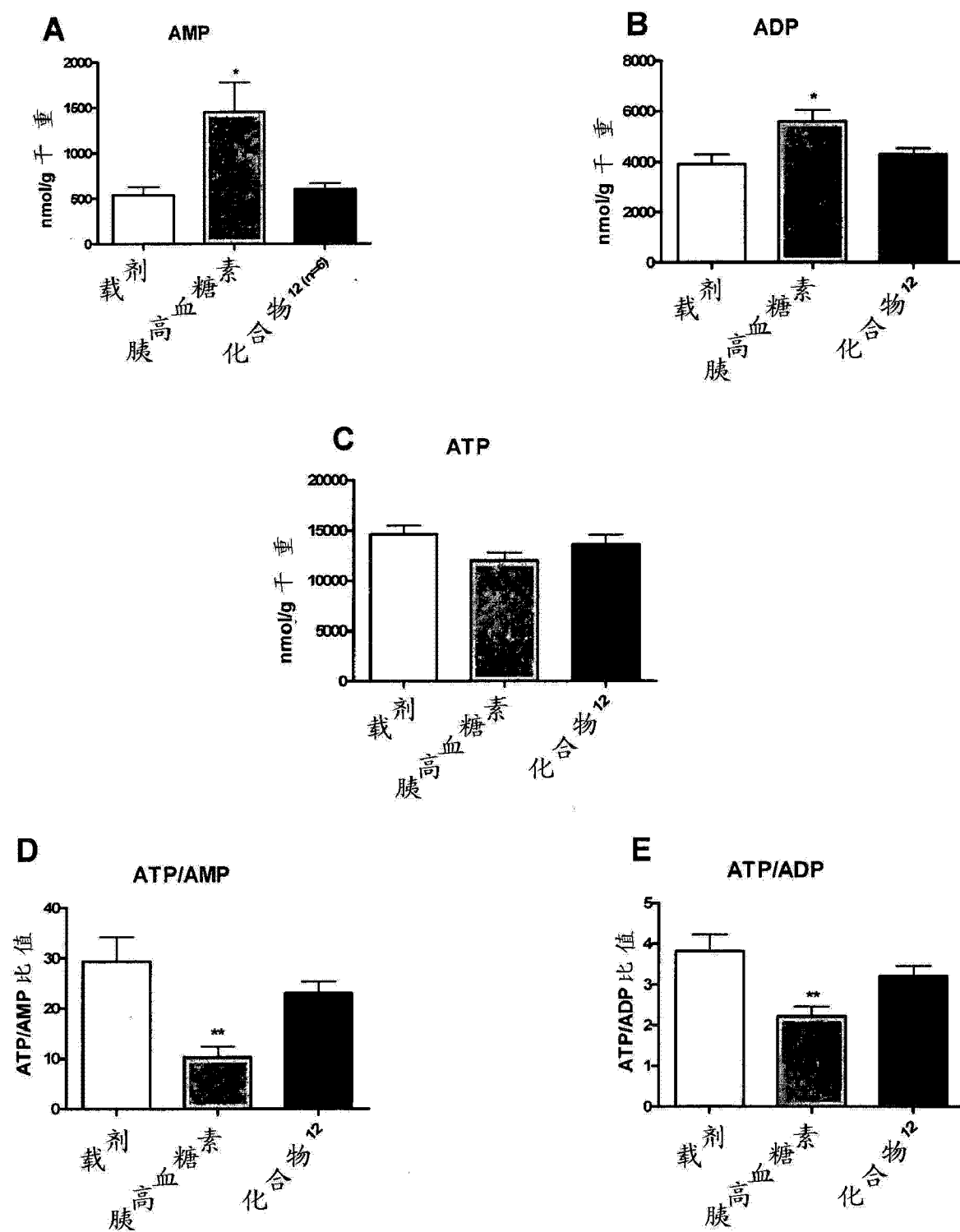


图 2

表 2

DAH=(脱氨基) His

标记“O”的残基参与内酰胺环或其他分子内键。

标记“*”的残基是衍生化的，例如以PEG衍生化的。

以下分开的化合物列表中的化合物编号 (D# 10、11、12等) 仅适用于所涉化合物

D#	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
10	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
11	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
12	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
13	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
14	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	K	D	F	V	E	W	L	M	N	T	NH2
15	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Q	D	F	V	E	W	L	M	K	T	NH2
16	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	E	W	L	M	N	T	NH2
17	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	D	D	F	V	E	W	L	M	K	T	NH2
18	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	E	W	L	M	K	T	NH2
70	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
71	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
72	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
73	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
74	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
75	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
76	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
77	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
78	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
79	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
80	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
81	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
82	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
83	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
84	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	V	K	G	NH2

图 3-1

85	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	K	G	NH2
86	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	A	W	L	V	K	G	NH2
87	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
88	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
89	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
90	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
91	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
92	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
93	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
94	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
95	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
96	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
97	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
98	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
99	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
100	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
101	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
102	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
103	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
104	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
105	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
106	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
107	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
108	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
109	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
110	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
111	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
112	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
113	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
114	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
115	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
116	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
117	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
118	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
119	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2

图 3-2

120	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	A	W	L	V	K	G	NH2
121	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	K	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
122	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
123	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
124	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
125	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
126	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
127	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
128	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	K()	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
129	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	A	Q	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
130	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
131	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	E()	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
132	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	N	T	NH2
133	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	N	T	NH2
134	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	N	T	NH2
135	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	N	T	NH2
136	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	N	T	NH2
137	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	A	W	L	V	N	T	NH2
138	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
139	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
140	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
141	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
142	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
143	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
144	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
145	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	K()	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
146	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	A	Q	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
147	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
148	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	E()	D	F	V	Q	W	L	V	N	T	NH2
149	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	N	T	NH2
150	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	N	T	NH2
151	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	N	T	NH2
152	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	A	W	L	V	N	T	NH2
153	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	N	T	NH2
154	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	A	W	L	V	N	T	NH2

图 3-3

155	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
156	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
157	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
158	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
159	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
160	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
161	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
162	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
163	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
164	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
165	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
166	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
167	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
168	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
169	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
170	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
171	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
172	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
173	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
174	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
175	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
176	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
177	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
178	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
179	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
180	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
181	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
182	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
183	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
184	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
185	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K()	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
186	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
187	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
188	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
189	H	D-Ala	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2

图 3-4

190	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
191	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
192	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
193	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
194	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
195	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
196	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
197	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
198	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
199	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
200	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
201	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
202	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
203	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
204	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
205	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
206	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
207	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
208	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
209	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
210	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
211	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
212	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
213	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
214	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
215	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
216	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
217	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
218	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
219	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
220	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
221	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
222	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
223	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂
224	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH ₂

图 3-5

225	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
226	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
227	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
228	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
229	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
230	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
231	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
232	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
233	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
234	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
235	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
236	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K()	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
237	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
238	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
239	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K()	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
240	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
241	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
242	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
243	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
244	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
245	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
246	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
247	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
248	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
249	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
250	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
251	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
252	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
253	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K()	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
254	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
255	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
256	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K()	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
257	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
258	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
259	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2

图 3-6

260	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
261	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
262	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
263	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
264	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
265	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
266	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
267	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
268	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
269	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
270	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
271	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
272	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
273	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K()	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
274	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
275	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
276	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
277	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
278	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
279	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
280	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
281	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
282	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
283	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
284	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
285	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
286	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
287	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
288	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
289	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
290	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K()	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
291	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
292	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
293	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	E	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
294	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2

图 3-7

295	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
296	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
297	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
298	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
299	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
300	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
301	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
302	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
303	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
304	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K()	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
305	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
306	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
307	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K()	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
308	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
309	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
310	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
311	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
312	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
313	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
314	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
315	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
316	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
317	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
318	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
319	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
320	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
321	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K()	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
322	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
323	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
324	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	K()	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
325	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
326	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
327	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
328	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
329	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2

图 3-8

330	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	A	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
331	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
332	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	K()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
333	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	A	Q	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
334	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	K	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
335	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	E()	D	F	V	C*	W	L	M	N	T	NH2
336	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
337	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
338	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2
339	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
340	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
341	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	C*	W	L	V	K	G	NH2
342	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
343	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
344	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	K	T	NH2
345	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	K	T	NH2
346	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
347	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
348	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
349	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	K	T	NH2
350	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
351	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
352	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
353	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	K	T	NH2
354	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
355	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
356	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
357	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	K	T	NH2
358	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
359	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
360	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH2
361	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH2
362	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	K	T	NH2
363	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	K	T	NH2
364	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	K	T	NH2

图 3-9

365	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	K	G	NH ₂
366	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
367	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
368	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
369	H	Aib	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
370	H	D-Ala	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
371	H	D-Ala	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
372	H	D-Ala	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
373	H	D-Ala	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
374	H	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
375	H	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
376	H	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
377	H	S	Q	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
378	H	S	Q	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
379	H	S	R	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	X	R	R	A	E	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
380	H	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
381	H	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
382	H	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
383	H	S	Q	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
384	H	S	Q	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
385	H	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
386	H	S	Q	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
387	H	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
388	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	T	NH ₂
389	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
390	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
391	DAH	S	Q	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
392	DAH	S	Q	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
393	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
394	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
395	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
396	DAH	S	Q	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
397	DAH	S	Q	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
398	DAH	S	Q	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂
399	DAH	S	E	G	T	F	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E	D	F	V	Q	W	L	M	N	T	NH ₂

图 3-10

400	DAH	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2
401	DAH	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2
402	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
403	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
404	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
405	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
406	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
407	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K()	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
408	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
409	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
410	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
411	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
412	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
413	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2
414	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2
415	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2
416	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
417	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
418	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
419	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
420	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
421	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
422	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
423	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
424	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
425	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
426	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
427	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2
428	H	D-Ala	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2
429	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2
430	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
431	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
432	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
433	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2
434	H	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2

图 3-11

NH2	T	D	M	L	W	Q	V	F	D	E()	A	R	R	K()	D	L	Y	K	S	Y	D	S	T	F	T	G	E	S	H	435
NH2	T	D	M	L	W	Q	V	F	D	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	436
NH2	T	D	M	L	W	Q	V	F	D	A	A	R	R	E()	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	437
NH2	T	D	M	L	W	Q	V	F	D	A	A	R	R	E()	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	438
NH2	T	D	M	L	W	Q	V	F	D	A	A	R	R	E()	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	439
NH2	T	D	M	L	W	Q	V	F	D	A	A	R	R	E()	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	440
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	441
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E()	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	442
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E()	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	443
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E()	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	444
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	445
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	446
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	447
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	448
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	449
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	450
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	451
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	452
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	453
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	454
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	455
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	456
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	457
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	458
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	459
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	460
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	461
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	462
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	463
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	464
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	465
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	466
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	467
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	468
NH2	T	D	M	L	W	A	I	F	E	A	A	R	R	E	D	L	Y	S	S	H	D	S	T	F	T	G	E	S	H	469

图 3-12

470	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2										
471	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2										
472	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2										
473	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2										
474	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	R	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2										
475	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2										
476	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2										
477	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	R	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2										
478	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2										
479	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	K()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2										
480	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2										
481	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2										
482	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	R	A	A	E()	D	F	V	Q	W	L	M	D	T	NH2										
483	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2										
484	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K()	Y	L	D	E()	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2										
485	H	D-Ala	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E()	Q	A	A	K()	E	F	I	A	W	L	M	D	T	NH2										
486	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	C*	W	L	M	N	T	NH2										
487	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	C*	NH2										
488	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	G	P	S	G	A	P	P	P	S	C*	NH2	
489	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S	C*	NH2
490	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	C	W	L	M	N	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	
491	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	C	W	L	M	N	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	
492	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	D	F	V	C	W	L	M	N	T	2	NH									
493	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	* 2	NH										
494	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S	C*	NH2
495	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S	C*	NH2
496	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	D	F	V	C	W	L	M	N	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	
497	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	D	F	V	C	W	L	M	N	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	

图 3-13

498	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	*	W	L	M	N	T	2	NH											
499	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	*	2	NH											
500	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	S	G	P	S	S	G	A	P	P	P	P	S	C*	NH2
501	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	P	S	C*	NH2
502	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	*	W	L	M	N	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	P	S	NH2	
503	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	*	W	L	M	N	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	P	S	NH2	
504	H	Aib	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	*	W	L	M	N	T	2	NH											
505	IA	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	*	W	L	M	N	T	2	NH											
506	IA	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	*	2	NH											
507	IA	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	M	N	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	P	S	C*	NH2
508	IA	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	P	S	C*	NH2
509	IA	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	*	W	L	M	N	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	P	S	NH2	
510	IA	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	*	W	L	M	N	T	2	NH											
511	H	X2	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	*	W	L	M	N	T	2	NH											
512	IA	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	Q	W	L	M	N	*	2	NH											
513	IA	S	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	K	D	F	V	*	W	L	M	N	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	P	S	NH2	
514			E	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	I	*	W	L	M	N	T	2	NH											

任选的
内酰胺

图 3-14

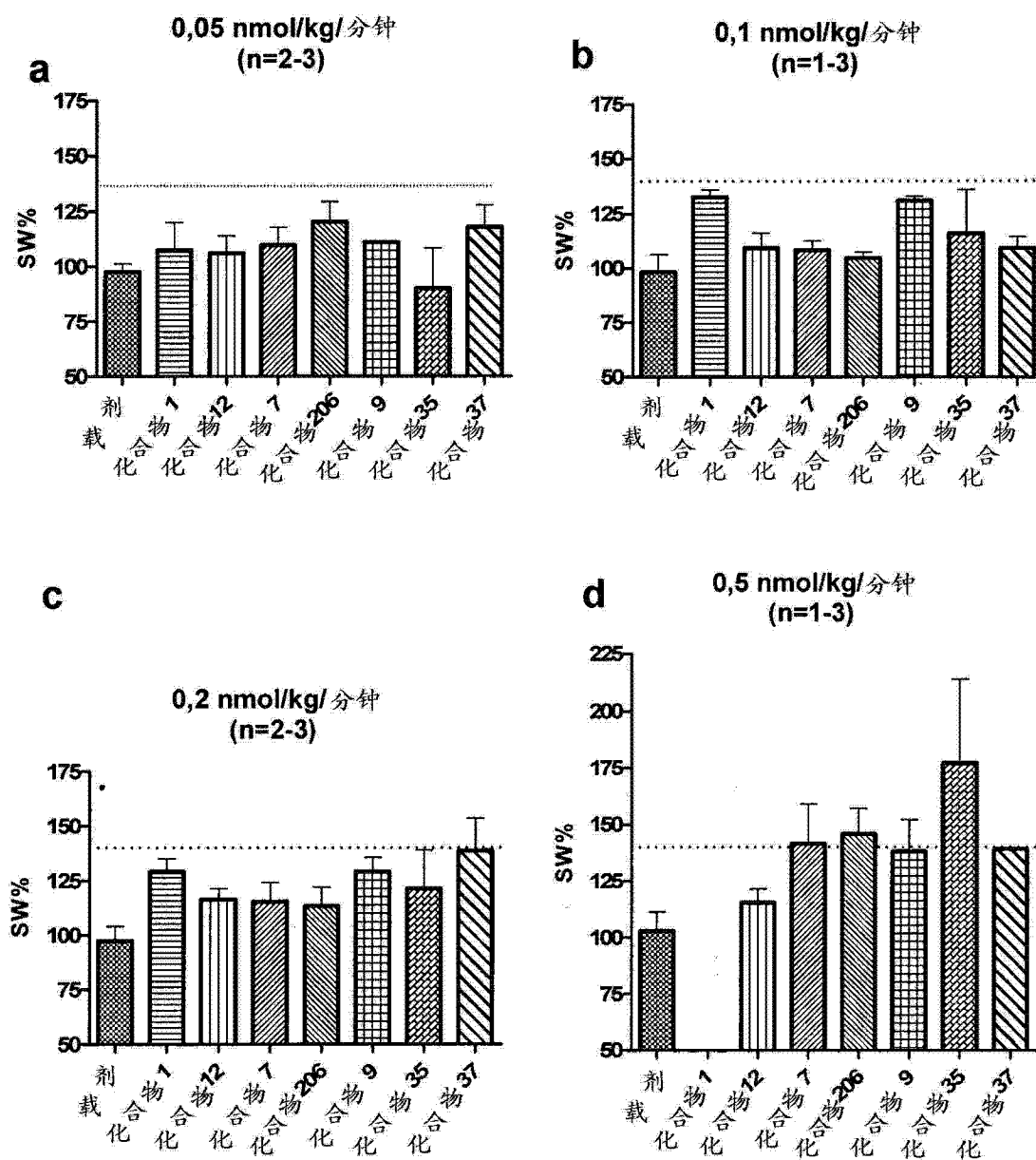


图 4

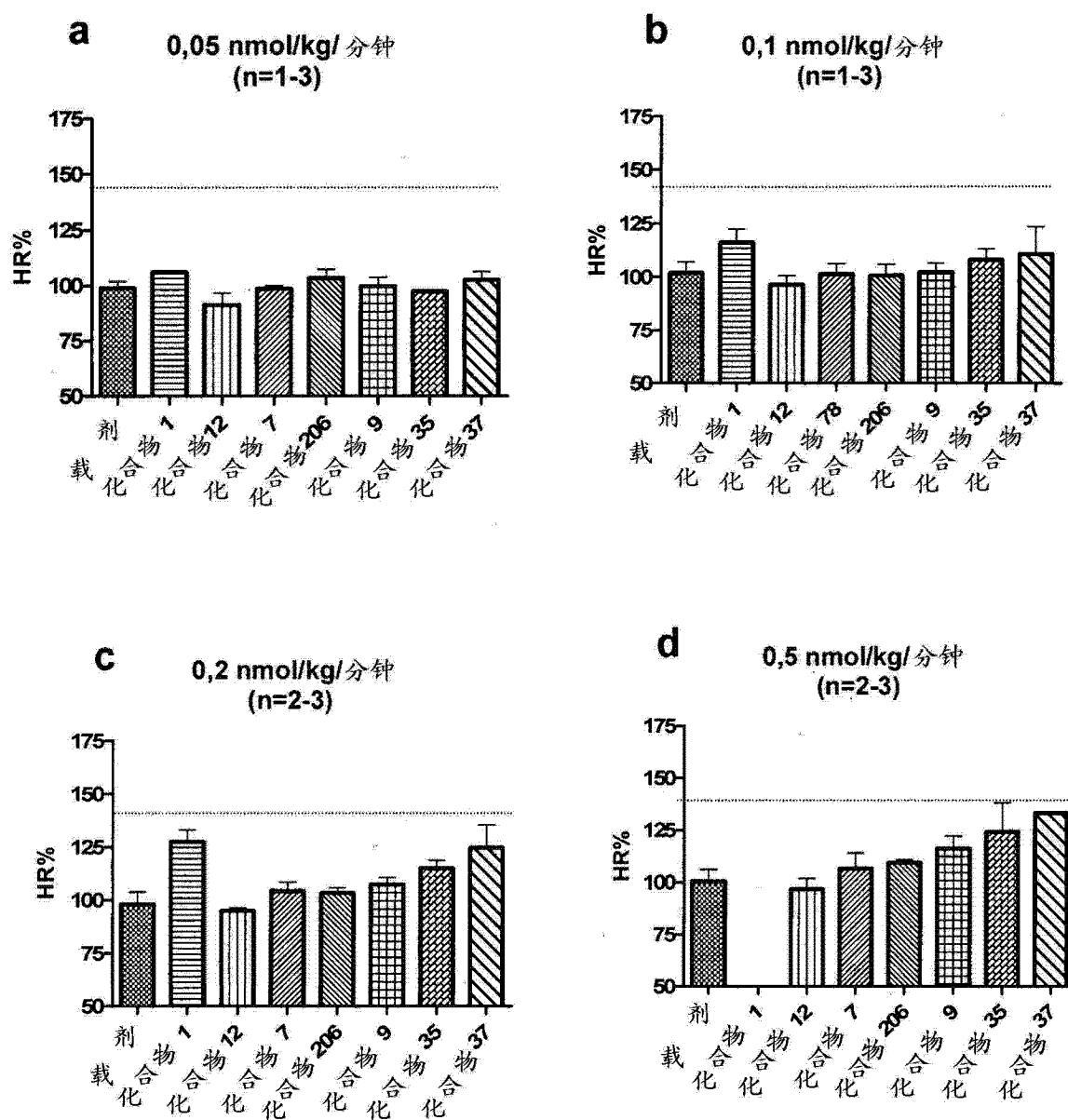


图 5

表3

化合物 编号	序列
264	H-HSQGTFTSDYSKY-Nle-DSKAAHDFVEWLLRA-NH2
265	H-HSQGT-Hph-TSDYSKYLDKAAHDFVEWLLRA-NH2
266	H-HSQGTFTSDYSKY-Cha-DSKAAHDFVEWLLRA-NH2
267	H-HSQGTFTSDYSKYLDKAAHDFVEWL-C({PEG12}3PEG4-Mal)-RA-NH2
268	H-H-Aib-QGT-Hph-TSDYSKY-Nle-DS-K(isoGlu(Palm))-AAHDFVEWLLRA-NH2
269	H-H-Aib-QGT-Hph-TSDYSKY-Nle-DSK()AAHE()FVAWLLRA-NH2
270	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLDK(isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
271	H-H-Aib-QGTFTSEYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
272	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLES-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
273	H-HSQGTFTSDYSKYLDERRAKDFIEWLLSAKKKKKK-NH2
274	H-HGQGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
275	H-H-Aib-QGTFTSSYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
276	H-H-Aib-QGTFTSDYSKYLSS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
277	H(H)-Aib-E()GTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2 (环状的)
278	H-H-Aib-[3-(4-噻唑基)-丙氨酰基]-GTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)- AAHDFVEWLLSA-NH2
279	H-HGQ-Aib-TFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
280	H-HGEGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
281	H-HSQ-Aib-TFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
282	H-H-Aib-QLTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
283	H-H-Aib-QPTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
284	H-H-Aib-QETFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
285	H-H-Aib-Q-Aib-TFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
286	H-H-Aib-QFTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
287	H-H-Aib-FGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
288	H-H-Aib-Q-DPhe-TFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA- NH2
289	H-H-Aib-QRTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
290	H-H-Aib-LGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
291	H-H-Aib-Hph-GTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
292	H-H-Aib-WGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
293	H-H-Aib-YGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
294	H-H-Aib-VGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
295	H-H-Aib-QKTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
296	H-H-Aib-RGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
297	H-H-Aib-AGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
298	H-H-Aib-SGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
299	H-H-Aib-IGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
300	H-H-Aib-GGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2
301	H-H-Aib-PGTFTSDYSKYLDK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH2

图 6-1

- 302 H-H-Aib-HGTFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHEFVEWLLEA-NH₂
- 303 H-H-Aib-Cit-GTFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 304 H-H-Aib-Q-DAla-TFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 305 H-H-Aib-Hse-GTFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 306 H-H-Aib-Q-DLeu-TFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 307 H-H-Aib-HGTFTSDYSKYLESK(十六烷酰基-isoGlu)-AAEFVEWLLEA-NH₂
- 308 H-H-Aib-1Nal-GTFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 309 H-H-Aib-[3-(2-咪唑基)丙氨酰基]-GTFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 310 H-H-Aib-[3-(4-噻唑基)丙氨酰基]-GTFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 311 H-H-Aib-[3-(3-吡啶基)丙氨酰基]-GTFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 312 H-H-Aib-[3-(4-吡啶基)丙氨酰基]-GTFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 313 H-H-Aib-[3-(2-噻吩基)丙氨酰基]-GTFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 314 H-H-Aib-[3-(3-噻吩基)丙氨酰基]-GTFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 315 H-H-Aib-[3-(1-吡唑基)丙氨酰基]-GTFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 316 H-H-Aib-[3-(1,2,4-三唑基-1-基)丙氨酰基]-GTFTSDYSKYLDSK(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 317 H-H-Aib-HGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 318 H-H-Aib-Q-DPhe-TFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 319 H-H-Aib-YGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 320 H-H-Aib-PGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 321 H-H-Aib-HGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHEFVEWLLEA-NH₂
- 322 H-H-Aib-Q-DAla-TFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 323 H-H-Aib-EGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 324 H-H-Aib-QATFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 325 H-HSQ-Aib-TFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 326 H-H-Aib-QETFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 327 H-H-Aib-Q-Aib-TFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 328 H-H-Aib-QFTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 329 H-H-Aib-LGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 330 H-H-Aib-Hph-GTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂
- 331 H-H-Aib-WGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基-isoGlu)-AAHDFVEWLLEA-NH₂

图 6-2

- 332 H-H-Aib-VGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH₂
- 333 H-H-Aib-AGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH₂
- 334 H-H-Aib-SGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH₂
- 335 H-H-Aib-IGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH₂
- 336 H-H-Aib-GGTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH₂
- 337 H-H-Aib-Cit-GTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH₂
- 338 H-H-Aib-[3-(2-咪唑基) 丙氨酰基]-GTFTSDYSKYLDS-K(十六烷酰基 -isoGlu)-AAHDFVEWLLSA-NH₂

图 6-3