



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115335395 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 11

(21) 申请号 202180023814.5

(22) 申请日 2021.03.25

(30) 优先权数据

62/994,716 2020.03.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.09.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2021/014423 2021.03.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/193984 EN 2021.09.30

(71) 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

(72) 发明人 A·C·O·汉尼诺特 D·C·科勒

N·斯科拉

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 李程达

(51) Int.Cl.

C07K 14/605 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

C12N 15/00 (2006.01)

权利要求书8页 说明书115页 附图11页

(54) 发明名称

GIP受体激动剂肽化合物的QD给药及其用途

(57) 摘要

本公开提供适用于每天一次给药(QD)的GIP受体激动剂肽化合物,所述肽化合物对GIP受体具有活化作用,和所述GIP受体激动剂肽作为用于治疗/或预防呕吐或与呕吐相关的症状或病状的药剂的用途。具体地,提供含有由式(I)-(V)中的任一者表示的序列的GIP受体激动剂肽或其盐,和包含其的药剂。

1. 一种由式 (I) 表示的GIP受体激动剂肽：

P^1 -Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-A9-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-A28-Gln-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40- P^2 ,或其药学上可接受的盐；

其中

P^1 表示由下式表示的基团

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

$-CO-OR^{A1}$,

$-CO-COR^{A1}$,

$-SO-R^{A1}$,

$-SO_2-R^{A1}$,

$-SO_2-OR^{A1}$,

$-CO-NR^{A2}R^{A3}$,

$-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$,

$-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,或

不存在,

其中 R^{A1} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地表示氢原子、任选经取代的烃基或任选经取代的杂环基；

P^2 表示 $-NH_2$ 或 $-OH$ ；

A2:表示Aib、D-Ala、Ala、Gly或Pro；

A9:表示Asp或Leu；

A13:表示Aib或Ala；

A14:表示Leu、Aib、Lys；

A16:表示Arg、Ser或Lys；

A17:表示Aib、Gln或Ile；

A18:表示Ala、His或Lys；

A19:表示Gln或Ala；

A20:表示Aib、Gln、Lys或Ala；

A21:表示Asp、Asn或Lys；

A24:表示Asn或Glu；

A26:表示Leu或Lys；

A28:表示Ala、Lys或Aib；

A29:表示Gln、Lys、Gly或Aib；

A30:表示Arg、Gly、Ser或Lys；

A31:表示Gly、Pro或缺失；

A32:表示Ser、Gly或缺失；

A33:表示Ser、Gly或缺失；

A34:表示Gly、Lys、Asn或缺失；

A35:表示Ala、Asp、Ser、Lys或缺失；

A36:表示Pro、Trp、Lys或缺失;

A37:表示Pro、Lys、Gly或缺失;

A38:表示Pro、His、Lys或缺失;

A39:表示Ser、Asn、Gly、Lys或缺失;且

A40:表示Ile、Lys或缺失。

2. 根据权利要求1所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中A31为Gly, A32-A39为缺失;或A32为Gly, A33-A39为缺失。

3. 根据权利要求1所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中A31为Pro且 A32为Gly, 且A33-A39为缺失。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中P² 为OH。

5. 一种由式(II)表示的GIP受体激动剂肽:

P¹-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-
A19-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-Ala-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-
A38-A39-A40-P²,或其药学上可接受的盐,其中:

P¹表示由下式表示的基团

-R^{A1},

-CO-R^{A1},

-CO-OR^{A1},

-CO-COR^{A1},

-SO-R^{A1},

-SO₂-R^{A1},

-SO₂-OR^{A1},

-CO-NR^{A2}R^{A3},

-SO₂-NR^{A2}R^{A3},或

-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}

其中R^{A1}、R^{A2}和R^{A3}各自独立地表示氢原子、任选经取代的烃基或任选经取代的杂环基;

P²表示-NH₂或-OH;

A2:表示Aib、Ser、Ala、D-Ala或Gly;

A13:表示Aib、Tyr或Ala;

A14:表示Leu或Lys(R);

A16:表示Arg、Ser或Lys;

A17:表示Aib、Ile、Gln或Lys(R);

A18:表示Ala、His或Lys(R);

A19:表示Gln或Ala;

A20:表示Aib、Gln或Lys(R);

A21:表示Asn、Glu、Asp或Lys(R);

A24:表示Asn或Glu;

A26:表示Leu或Lys(R);

A28:表示Ala、Aib或Lys(R) ;
A29:表示Gln、Aib或Lys(R) ;
A30:表示Arg、Gly、Lys、Ser或Lys(R) ;
A31:表示Gly、Pro或缺失;
A32:表示Ser、Lys、Pro、Gly或缺失;
A33:表示Ser、Lys、Gly或缺失;
A34:表示Gly、Lys、Asn或缺失;
A35:表示Ala、Asp、Ser、Lys或缺失;
A36:表示Pro、Trp、Lys或缺失;
A37:表示Pro、Lys、Gly或缺失;
A38:表示Pro、His、Lys或缺失;
A39:表示Ser、Asn、Lys、Gly或缺失;
A40:表示Ile、Lys(R) 或缺失;

其中在所述残基Lys(R) 中,所述(R) 部分表示X-L-,其中L表示接头,且选自由gE、GGGGG、GGEEE、G2E3、G3gEgE、20EGgEgE、0EGgEgE、GGPAPAP、20EGgE、30EGgEgE、G4gE、G5gE、20EGgEgEgE、20EG和G5gEgE组成的组;且X表示脂质。

6. 一种由式(IV) 表示的GIP受体激动剂肽:

P¹-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-P²,或其药学上可接受的盐;

其中

P¹表示H、C₁₋₆烷基或不存在;
P²表示-NH₂或-OH;
A2表示Aib、Gly或Ser;
A6表示Phe或Leu;
A7表示Ile或Thr;
A13表示Ala、Aib或Tyr;
A14表示Leu、Lys或Lys(R) ;
A16表示Lys、Arg或Ser;
A17表示Aib、Ile、Lys或Lys(R) ;
A18表示Ala、His、Lys或Lys(R) ;
A20表示Gln、Lys、Lys(R) 或Aib;
A21表示Asp、Lys、Lys(R) 或Asn;
A28表示Ala、Aib或Lys、Lys(R) ;
A29表示Gln、Lys、Lys(R) 或Aib;
A30表示Lys、Ser、Arg、Lys(R) 或Lys(Ac) ;
A31表示Pro、Gly或缺失;
A32表示Ser、Gly或缺失;
A33表示Ser、Gly或缺失;

A34表示Gly、Lys或缺失；

A35表示Ala、Ser、Lys或缺失；

A36表示Pro、Lys或缺失；

A37表示Pro、Lys、Gly或缺失；

A38表示Pro、Lys或缺失；且

A39表示Ser、Gly、Lys或缺失，

其中在所述残基Lys (R) 中，所述 (R) 部分表示X-L-，其中L表示接头且选自由10EGgE、20EG、20EGgE、20EGgEgE、20EGgEgEgE、30EGgE、30EGgEgE、G2E3、G3gEgE、G4E2、G4gE、G4gEgE、GGGGG、G5E、G5gE、G5gEgE、gE、gEgEgE、GGEEE、GGPAPAP、OEGgEgE和OEGgEgEgE组成的组；且X表示C₁₄-C₁₈单酸或C₁₄-C₁₈二酸。

7. 根据权利要求6所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐，其中

A14表示Leu或Lys (R)；

A17表示Aib、Ile或Lys (R)；

A18表示Ala、His或Lys (R)；

A20表示Gln、Lys (R) 或Aib；

A21表示Asp、Lys (R) 或Asn；

A28表示Ala、Aib或Lys (R)；

A29表示Gln、Lys (R) 或Aib；且

A30表示Lys、Ser、Arg、Lys (R) 或Lys (Ac)。

8. 根据权利要求6所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐，其中

A2表示Aib；

A17表示Aib、Lys或Lys (R)；

A20表示Aib；且

A28表示Ala或Aib，

其中L为选自由20EG、20EGgE、20EGgEgE、G2E3、G4gE、G4gEgE、G5、G5E、G5gE、G5gEgE、gEgEgE、GGEEE、GGPAPAP、OEGgEgE和OEGgEgEgE组成的组。

9. 根据权利要求8所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐，其中

A14表示Leu或Lys (R)；

A17表示Aib或Lys (R)；

A18表示Ala、His或Lys (R)；

A21表示Asp、Lys (R) 或Asn；

A29表示Gln、Lys (R) 或Aib；且

A30表示Lys、Ser、Arg、Lys (R) 或Lys (Ac)。

10. 根据权利要求5至9中任一项所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐，其中所述脂质X为C₁₄-C₁₆单酸或二酸。

11. 根据权利要求10所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐，其中所述脂质X为C₁₅二酸或C₁₆二酸。

12. 根据权利要求5至11中任一项所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐，其中所述接头L为20EGgEgE或GGGGG。

13. 根据权利要求5至12中任一项所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐, 其中(R) 为20EGgEgE-C₁₅二酸或20EGgEgE-C₁₆二酸。

14. 如权利要求5至13中任一项所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐, 其中所述肽在氨基酸位置A14处具有Lys (R) 氨基酸残基且(R) 为20EGgEgE-C₁₆二酸。

15. 如权利要求5至13中任一项所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐, 其中所述肽在氨基酸位置A21处具有Lys (R) 氨基酸残基且(R) 为20EGgEgE-C₁₅二酸。

16. 如权利要求5至12中任一项所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐, 其由式(V) 表示:

P¹-Tyr-Aib-Glu-Gly-The-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-Leu-Asp-Arg-Aib-A18-Gln-Aib-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-A30-A31-A32-P², 其中

P¹为甲基;

P²为OH或NH₂;

A13表示Ala或Aib;

A18表示Ala、Lys或Lys (R) ;

A21表示Lys、Lys (R) 或Asp;

A30表示Lys或Ser;

A31表示Gly或Pro; 且

A32表示Gly或缺失;

其中(R) 表示X-L-, L表示20EGgEgE或GGGGG; 且X表示C₁₅二酸或C₁₆二酸。

17. 如权利要求16所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐, 其中

A18表示Ala或Lys (R) ; 且

A21表示Lys (R) 或Asp。

18. 如权利要求5至13和16至17中任一项所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐, 其由下式表示:

P¹-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G-P²; 其中Km为Lys-20EGgEgE-C₁₆二酸,

P¹-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-R-Aib-Km-Q-Aib-D-F-V-N-W-L-L-A-Q-S-P-G-P²; 其中Km为Lys-20EGgEgE-C₁₆二酸, 或

P¹-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G-P²;

其中Km为Lys-20EGgEgE-C₁₅二酸。

19. 如权利要求16至18中任一项所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐, 其由下式表示:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Lys (R) -Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-OH; 其中Lys (R) 为Lys-20EGgEgE-C₁₆二酸。

20. 如权利要求16至18中任一项所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐, 其由下式表示:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Aib-

Lys (R) -Gln-Aib-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Ser-Pro-Gly-OH;其中Lys (R) 为Lys-20EGgEgE-C₁₆二酸。

21. 如权利要求16至18中任一项所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐,其由下式表示:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Lys (R) -Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-OH;其中Lys (R) 为Lys-20EGgEgE-C₁₅二酸。

22. 如权利要求5至7中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包含:Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Lys (R) -Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Arg-NH₂;其中Lys (R) 为Lys-20EGgEgE-C₁₅二酸。

23. 如权利要求5至9中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其由以下表示:

Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys (R) -Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Ser-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-OH;其中Lys (R) 为Lys-GGGGG-C₁₅二酸。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其盐,其中所述GIP受体激动剂肽具有大于10,或大于100,或大于1,000,或大于100,000的选择性比率,表述为 (GLP1R EC50/GIPR EC50) 比率。

25. 根据权利要求1至23中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其盐,其中所述GIP受体激动剂肽具有4-10小时之间范围的IV消除半衰期。

26. 根据权利要求7或9所述的GIP受体激动剂肽或其盐,其中所述GIP受体激动剂肽具有15mg/mL或更大的溶解度。

27. 一种药剂,其包含根据权利要求1至26中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐。

28. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至26中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐。

29. 根据权利要求1至26中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其盐或根据权利要求27所述的药剂或根据权利要求28所述的药物组合物,其作为单一疗法被施用以治疗呕吐。

30. 根据权利要求1至26中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其盐或根据权利要求27所述的药剂或根据权利要求28所述的药物组合物,其Q1D或每24小时一次被施用至个体以治疗或预防呕吐,包括呕吐和/或恶心。

31. 根据权利要求27所述的药剂,其为GIP受体的活化剂。

32. 根据权利要求27所述的药剂,其为用于呕吐或恶心的抑制剂。

33. 根据权利要求1至26中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其盐或根据权利要求27所述的药剂或根据权利要求28所述的药物组合物的用途,其用于制造用于呕吐或恶心的抑制剂。

34. 根据权利要求1至26中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其盐或根据权利要求27所述的药剂或根据权利要求28所述的药物组合物,其用于抑制呕吐或恶心。

35. 一种用于预防或治疗受试者的呕吐的方法, 其包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1至26中任一项所述的肽或其盐或根据权利要求27所述的药剂或根据权利要求28所述的药物组合物。

36. 根据权利要求35所述的方法, 其中所述呕吐为恶心和/或呕吐。

37. 根据权利要求32所述的药剂、根据权利要求33所述的用途、根据权利要求34所述的肽或其盐、药剂或药物组合物或根据权利要求36所述的方法, 其中所述呕吐 (emesis/vomiting) 或所述恶心由选自以下 (1) 至 (10) 的一种或多种病状或原因引起:

(1) 伴随呕吐或恶心的疾病, 诸如胃轻瘫、胃肠运动减弱、腹膜炎、腹部肿瘤、便秘、胃肠阻塞、慢性肠假性阻塞、功能性消化不良、周期性呕吐综合征、慢性不明原因恶心及呕吐、急性胰脏炎、慢性胰腺炎、肝炎、高钾血症、脑水肿、颅内病变、代谢病症、由感染引起的胃炎、手术后疾病、心肌梗塞、偏头痛、颅内高血压和颅内低血压 (例如高空病);

(2) 由化学治疗药物诱导的呕吐和/或恶心, 所述药物诸如 (i) 烷基化剂 (例如, 环磷酰胺、卡莫司汀、洛莫司汀、苯丁酸氮芥、链佐星、达卡巴嗪、异环磷酰胺、替莫唑胺、白消安、苯达莫司汀和美法仑)、细胞毒性抗生素 (例如, 放线菌素D (dactinomycin)、阿霉素、丝裂霉素-C、博来霉素、表柔比星、放线菌素D (actinomycin D)、氨柔比星、伊达比星、道诺霉素和吡柔比星)、抗代谢剂 (例如, 阿糖胞苷、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、依诺他滨和氯法拉滨)、长春花属生物碱 (例如, 依托泊苷、长春花碱和长春新碱)、其他化学治疗剂 (诸如顺铂、丙卡巴肼、羟基脲、氮杂胞苷、伊立替康、干扰素 α 、白介素-2、奥沙利铂、卡铂、奈达铂和米铂); (ii) 类鸦片止痛剂 (例如吗啡); (iii) 多巴胺受体D1D2激动剂 (例如阿扑吗啡); (iv) 大麻和大麻素产品, 包括大麻剧吐综合征;

(3) 由针对胸部、腹部的辐射病或辐射疗法或用于治疗癌症的类似疗法引起的呕吐或恶心;

(4) 由有毒物质或毒素引起的呕吐或恶心;

(5) 由妊娠引起的呕吐和恶心, 包括妊娠剧吐; 和

(6) 由诸如晕动症或头晕目眩的前庭病症引起的呕吐和恶心

(7) 类鸦片戒断;

(8) 妊娠, 包括妊娠剧吐;

(9) 诸如晕动症或头晕目眩的前庭病症; 或

(10) 引起局部、全身性、急性或慢性疼痛的身体损伤。

38. 根据权利要求35所述的方法, 其中所述呕吐为周期性呕吐综合征或化学疗法的结果。

39. 根据权利要求35所述的方法, 其中所述受试者为非2型糖尿病受试者。

40. 根据权利要求35所述的方法, 其中所述呕吐为延迟呕吐或预期性呕吐。

41. 根据权利要求35至40中任一项所述的方法, 其中治疗所述受试者的呕吐, 而未在所述受试者中诱导焦虑或镇静。

42. 根据权利要求35至41中任一项所述的方法, 其中当血浆葡萄糖水平高于空腹水平时, 治疗所述受试者的呕吐, 而未诱导对胰高血糖素分泌的抑制。

43. 根据权利要求35至42中任一项所述的方法, 其中治疗所述受试者的呕吐, 而未实质上活化所述GLP-1受体。

44. 根据权利要求42或43所述的方法, 其中治疗所述受试者的呕吐, 而无GLP-1受体激动剂的相伴、后续或之前施用。

45. 根据权利要求35至44中任一项所述的方法, 其中治疗未服用药剂来控制代谢综合征病症的受试者的呕吐。

46. 根据权利要求35至45中任一项所述的方法, 其中治疗服用药剂来控制代谢综合征病症的受试者的呕吐。

47. 根据权利要求46所述的方法, 其中所述代谢综合征病症为2型糖尿病或肥胖。

48. 根据权利要求35至47中任一项所述的方法, 其中所述呕吐由周期性呕吐综合征或与化学疗法相关的恶心或呕吐引起, 或引起周期性呕吐综合征或与化学疗法相关的恶心或呕吐。

49. 根据权利要求38或48所述的方法, 其中所述化学疗法或化学治疗剂包含: (i) 烷基化剂(例如, 环磷酰胺、卡莫司汀、洛莫司汀、苯丁酸氮芥、链佐星、达卡巴嗪、异环磷酰胺、替莫唑胺、白消安、苯达莫司汀和美法仑)、细胞毒性抗生素(例如, 放线菌素D、阿霉素、丝裂霉素-C、博莱霉素、表柔比星、放线菌素D、氨柔比星、伊达比星、道诺霉素和吡柔比星)、抗代谢剂(例如, 阿糖胞苷、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、依诺他滨和氟达拉滨)、长春花属生物碱(例如, 依托泊苷、长春花碱和长春新碱)、其他化学治疗剂(诸如顺铂、丙卡巴肼、羟基脲、氮杂胞苷、伊立替康、干扰素 α 、白介素-2、奥沙利铂、卡铂、奈达铂和米铂); (ii) 类鸦片止痛剂(例如吗啡); (iii) 多巴胺受体D1D2激动剂(例如阿扑吗啡); (iv) 大麻和大麻素产品, 包括大麻剧吐综合征。

50. 根据权利要求35所述的方法, 其中所述受试者具有2型糖尿病。

51. 根据权利要求35至50中任一项所述的方法, 其中所述GIP受体激动剂肽或药剂经皮下、经静脉内、经肌肉内、经腹膜内、经口或经由吸入施用。

52. 根据权利要求35至51中任一项所述的方法, 其中施用至所述受试者的所述GIP受体激动剂肽的有效量为约0.01至0.5mg/kg/天、0.1至5mg/kg/天、5至10mg/kg/天、10至20mg/kg/天、20至50mg/kg/天、10至100mg/kg/天、10至120mg/kg/天、50至100mg/kg/天、100至200mg/kg/天、200至300mg/kg/天、300至400mg/kg/天、400至500mg/kg/天、500至600mg/kg/天、600至700mg/kg/天、700至800mg/kg/天、800至900mg/kg/天或900至1000mg/kg/天。

53. 根据权利要求35至52中任一项所述的方法, 其中所述受试者为人。

54. 根据权利要求35至53中任一项所述的方法, 其中所述GIP受体激动剂肽或药剂在所述受试者发展出疾病状态之前、期间或之后被施用至所述受试者。

55. 根据权利要求35至54中任一项所述的方法, 其中所述GIP受体激动剂肽或药剂每天1次或每24小时1次被施用至所述受试者。

56. 根据权利要求35至55中任一项所述的方法, 其中所述GIP受体激动剂肽或药剂被施用至所述受试者持续1-5天、1-5周、1-5个月或1-5年。

GIP受体激动剂肽化合物的QD给药及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国临时申请序列号62/994,716的优先权,所述申请的全部内容以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及对GIP受体具有活化作用的新颖肽化合物和所述肽化合物作为可以每天一次给药方案给药的药剂的用途。

背景技术

[0004] 此章节中的声明仅提供关于本公开的背景信息且不可视为先前技术。

[0005] 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 均为称作肠促胰岛素的肽。GLP-1和GIP分别由小肠L细胞和K细胞分泌。

[0006] GLP-1经由GLP-1受体起作用且已知具有葡萄糖依赖性促胰岛素作用和进食抑制性作用。另一方面,已知GIP经由GIP受体 (GIPr) 具有葡萄糖依赖性促胰岛素作用,不过仅GIP对进食的影响尚不清楚。

[0007] 已试图搜查具有GLP-1受体/GIP受体共激动剂或胰高血糖素受体/GLP-1受体/GIP受体三受体激动剂活性及其修饰的肽,且基于天然胰高血糖素GIP或GLP-1的结构开发这些肽作为抗肥胖药物、针对糖尿病的治疗药物或针对神经退化性病症的治疗药物。然而,尚未揭示用于治疗呕吐和与恶心和呕吐相关的相似症状的本公开的肽化合物和对GIP受体具有选择性活化作用的化合物。

[0008] 经历恶心和呕吐的患者通常不愿或不能定期地采用其药物治疗;数项研究已显示,不太频繁给药会引起较高程度顺应性且因此最终引起所述患者的较佳治疗。因此,关于止吐药的长效制剂存在尚未满足的需求。特别是需要止吐GIP受体激动剂肽的长效制剂,其代表每天两次 (BID) 给药制剂的替代以便对给药方案、药物治疗频率或药物治疗类型做出改变,使其更加灵活。延长作用持续时间也将对其中呕吐发作的持续时间较长的疾病提供益处。

[0009] 本文引用的所有公开案、专利和专利申请均以引用的方式整体并入本文。

发明内容

[0010] 本发明的目标为提供一种GIP受体激动剂肽化合物,其具有GIP受体活化作用且可用作针对糖尿病、肥胖的预防/治疗剂,和/或止吐剂以预防/治疗伴随有呕吐或恶心的疾病。

[0011] 本公开提供包含由式 (I) - (V) 表示的序列的GIPr激动剂肽化合物,所述化合物可用作预防或治疗如本文所述的呕吐的治疗剂。令人意外地,式 (I) - (V) 化合物展现卓越GIP受体活化作用、较长消除半衰期和改善的溶解度。出乎意料地,在一些情况下,式 (I) - (V) 的肽相对于本领域中的其他已知GIPr激动剂肽在一个或多个方面具有改善的特性:(1)

血清中的稳定性, (2) 消除半衰期和 (3) 溶解度。在本公开的某些实施方案中, 式 (I) - (V) 的肽相对于每天一次给药以治疗呕吐或可用作恶心和/或呕吐和呕吐的其他症状的预防剂的其他已知GIPr激动剂肽在一个或多个方面具有改善的特性: (1) 血清中的稳定性, (2) 消除半衰期和 (3) 溶解度。

[0012] 更具体地, 本公开包括以下实施方案:

[0013] 实施方案 (1). 一种由式 (I) 表示的GIP受体激动剂肽:

[0014] P^1 -Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-A9-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-A28-Gln-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40- P^2 , 或其药学上可接受的盐;

[0015] 其中

[0016] P^1 表示由下式表示的基团

[0017] $-R^{A1}$,

[0018] $-CO-R^{A1}$,

[0019] $-CO-OR^{A1}$,

[0020] $-CO-COR^{A1}$,

[0021] $-SO-R^{A1}$,

[0022] $-SO_2-R^{A1}$,

[0023] $-SO_2-OR^{A1}$,

[0024] $-CO-NR^{A2}R^{A3}$,

[0025] $-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$,

[0026] $-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$, 或

[0027] 不存在,

[0028] 其中 R^{A1} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地表示氢原子、任选经取代的烃基或任选经取代的杂环基;

[0029] P^2 表示 $-NH_2$ 或 $-OH$;

[0030] A2: 表示Aib、D-Ala、Ala、Gly或Pro;

[0031] A9: 表示Asp或Leu;

[0032] A13: 表示Aib或Ala;

[0033] A14: 表示Leu、Aib、Lys;

[0034] A16: 表示Arg、Ser或Lys;

[0035] A17: 表示Aib、Gln或Ile;

[0036] A18: 表示Ala、His或Lys;

[0037] A19: 表示Gln或Ala;

[0038] A20: 表示Aib、Gln、Lys或Ala;

[0039] A21: 表示Asp、Asn或Lys;

[0040] A24: 表示Asn或Glu;

[0041] A26: 表示Leu或Lys;

[0042] A28: 表示Ala、Lys或Aib;

[0043] A29: 表示Gln、Lys、Gly或Aib;

- [0044] A30:表示Arg、Gly、Ser或Lys;
- [0045] A31:表示Gly、Pro或缺失;
- [0046] A32:表示Ser、Gly或缺失;
- [0047] A33:表示Ser、Gly或缺失;
- [0048] A34:表示Gly、Lys、Asn或缺失;
- [0049] A35:表示Ala、Asp、Ser、Lys或缺失;
- [0050] A36:表示Pro、Trp、Lys或缺失;
- [0051] A37:表示Pro、Lys、Gly或缺失;
- [0052] A38:表示Pro、His、Lys或缺失;
- [0053] A39:表示Ser、Asn、Gly、Lys或缺失;且
- [0054] A40:表示Ile或缺失。
- [0055] 实施方案(2).一种GIP受体激动剂肽,其由式(II)表示:
- [0056] P^1 -Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-A19-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-Ala-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40- P^2 ,或其药学上可接受的盐,其中:
- [0057] P^1 表示由下式表示的基团
- [0058] $-R^{A1}$,
- [0059] $-CO-R^{A1}$,
- [0060] $-CO-OR^{A1}$,
- [0061] $-CO-COR^{A1}$,
- [0062] $-SO-R^{A1}$,
- [0063] $-SO_2-R^{A1}$,
- [0064] $-SO_2-OR^{A1}$,
- [0065] $-CO-NR^{A2}R^{A3}$,
- [0066] $-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$,或
- [0067] $-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$
- [0068] 其中 R^{A1} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地表示氢原子、任选经取代的烃基或任选经取代的杂环基;
- [0069] P^2 表示 $-NH_2$ 或 $-OH$;
- [0070] A2:表示Aib、Ser、Ala、D-Ala或Gly;
- [0071] A13:表示Aib、Tyr或Ala;
- [0072] A14:表示Leu或Lys(R);
- [0073] A16:表示Arg、Ser或Lys;
- [0074] A17:表示Aib、Ile、Gln或Lys(R);
- [0075] A18:表示Ala、His或Lys(R);
- [0076] A19:表示Gln或Ala;
- [0077] A20:表示Aib、Gln或Lys(R);
- [0078] A21:表示Asn、Glu、Asp或Lys(R);
- [0079] A24:表示Asn或Glu;

- [0080] A26:表示Leu或Lys(R) ;
- [0081] A28:表示Ala、Aib或Lys(R) ;
- [0082] A29:表示Gln、Aib或Lys(R)
- [0083] A30:表示Arg、Gly、Lys、Ser或Lys(R) ;
- [0084] A31:表示Gly、Pro或缺失;
- [0085] A32:表示Ser、Lys、Pro、Gly或缺失;
- [0086] A33:表示Ser、Lys、Gly或缺失;
- [0087] A34:表示Gly、Lys、Asn或缺失;
- [0088] A35:表示Ala、Asp、Ser、Lys或缺失;
- [0089] A36:表示Pro、Trp、Lys或缺失;
- [0090] A37:表示Pro、Lys、Gly或缺失;
- [0091] A38:表示Pro、His、Lys或缺失;
- [0092] A39:表示Ser、Asn、Lys、Gly或缺失;
- [0093] A40:表示Ile、Lys(R) 或缺失;
- [0094] 其中在残基Lys(R) 中,(R) 部分表示X-L-,其中L表示接头,且选自由gE、GGGGG、GGEEE、G2E3、G3gEgE、20EGgEgE、0EGgEgE、GGPAPAP、20EGgE、30EGgEgE、G4gE、G5gE、20EGgEgEgE、20EG和G5gEgE组成的组;且X表示脂质。
- [0095] 实施方案(3).一种由式(IV)表示的GIP受体激动剂肽:
- [0096] P^1 -Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39- P^2 ,或其药学上可接受的盐;
- [0097] 其中
- [0098] P^1 表示H、 C_{1-6} 烷基或不存在;
- [0099] P^2 表示-NH₂或-OH;
- [0100] A2表示Aib、Gly或Ser;
- [0101] A6表示Phe或Leu;
- [0102] A7表示Ile或Thr;
- [0103] A13表示Ala、Aib或Tyr;
- [0104] A14表示Leu、Lys或Lys(R) ;
- [0105] A16表示Lys、Arg或Ser;
- [0106] A17表示Aib、Ile、Lys或Lys(R) ;
- [0107] A18表示Ala、His、Lys或Lys(R) ;
- [0108] A20表示Gln、Lys、Lys(R) 或Aib;
- [0109] A21表示Asp、Lys、Lys(R) 或Asn;
- [0110] A28表示Ala、Aib或Lys、Lys(R) ;
- [0111] A29表示Gln、Lys、Lys(R) 或Aib;
- [0112] A30表示Lys、Ser、Arg、Lys(R) 或Lys(Ac) ;
- [0113] A31表示Pro、Gly或缺失;
- [0114] A32表示Ser、Gly或缺失;

- [0115] A33表示Ser、Gly或缺失；
- [0116] A34表示Gly、Lys或缺失；
- [0117] A35表示Ala、Ser、Lys或缺失；
- [0118] A36表示Pro、Lys或缺失；
- [0119] A37表示Pro、Lys、Gly或缺失；
- [0120] A38表示Pro、Lys或缺失；且
- [0121] A39表示Ser、Gly、Lys或缺失，
- [0122] 其中在残基Lys (R) 中，(R) 部分表示X-L-，其中L表示接头且选自由10EGgE、20EG、20EGgE、20EGgEgE、20EGgEgEgE、30EGgE、30EGgEgE、G2E3、G3gEgE、G4E2、G4gE、G4gEgE、GGGGG、G5E、G5gE、G5gEgE、gE、gEgEgE、GGEEE、GGPAPAP、OEGgEgE和OEGgEgEgE组成的组；且X表示C₁₄-C₁₈单酸或C₁₄-C₁₈二酸。
- [0123] 实施方案(4).根据实施方案(3)所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐，其中
- [0124] A14表示Leu或Lys (R)；
- [0125] A17表示Aib、Ile或Lys (R)；
- [0126] A18表示Ala、His或Lys (R)；
- [0127] A20表示Gln、Lys (R) 或Aib；
- [0128] A21表示Asp、Lys (R) 或Asn；
- [0129] A28表示Ala、Aib或Lys (R)；
- [0130] A29表示Gln、Lys (R) 或Aib，且
- [0131] A30表示Lys、Ser、Arg、Lys (R) 或Lys (Ac)。
- [0132] 实施方案(5).根据实施方案(4)所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐，其在pH 7.4磷酸盐缓冲液中具有至少15mg/mL的溶解度。
- [0133] 实施方案(6).根据实施方案(3)所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐，其中
- [0134] A2表示Aib；
- [0135] A17表示Aib、Lys或Lys (R)；
- [0136] A20表示Aib；且
- [0137] A28表示Ala或Aib，
- [0138] 其中L选自由20EG、20EGgE、20EGgEgE、G2E3、G4gE、G4gEgE、G5、G5E、G5gE、G5gEgE、gEgEgE、GGEEE、GGPAPAP、OEGgEgE和OEGgEgEgE组成的组。
- [0139] 实施方案(7).根据实施方案(6)所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐，其中：
- [0140] A14表示Leu或Lys (R)；
- [0141] A17表示Aib或Lys (R)；
- [0142] A18表示Ala、His或Lys (R)；
- [0143] A21表示Asp、Lys (R) 或Asn；
- [0144] A29表示Gln、Lys (R) 或Aib；且
- [0145] A30表示Lys、Ser、Arg、Lys (R) 或Lys (Ac)。

[0146] 实施方案(8).根据实施方案(7)所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其在pH 7.4磷酸盐缓冲液中具有至少30mg/mL的溶解度。

[0147] 实施方案(9).根据实施方案(1)-(8)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中A31为Gly且A32-A39为缺失;或A32为Gly且33-A39为缺失。

[0148] 实施方案(10).根据实施方案(1)-(9)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中P²为-OH。

[0149] 实施方案(11).根据实施方案(2)-(10)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中Lys(R)为Lys残基,且其中所述Lys残基的侧链经(R)取代。

[0150] 实施方案(12).根据实施方案(11)所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中Lys(R)为经(R)取代的Lys残基,且(R)由X-L-表示,其中L选自由10EGgE、20EG、20EGgE、20EGgEgE、30EGgE、G2E3、G3gEgE、G4E2、G4gE、G4gEgE、GGGGG、G5E、G5gE、G5gEgE、gEgEgE、GGEEE、GGPAPAP、OEGgEgE和OEGgEgEgE组成的组。

[0151] 实施方案(13).根据实施方案(12)所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中L选自20EGgEgE、OEGgEgE、20EGgE、GGGGG、G5gEgE、20EG和G5gEgE;且X为C₁₄-C₁₆单酸或二酸,或者X为C₁₅-C₁₈二酸。

[0152] 实施方案(14).根据实施方案(13)所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中L为20EGgEgE或GGGGG。

[0153] 实施方案(15).根据实施方案(13)所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中X为C₁₅二酸或C₁₆二酸。

[0154] 实施方案(16).根据实施方案(15)所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中X为C₁₅二酸。

[0155] 实施方案(17).根据实施方案(13)所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述接头(L)为20EGgEgE或GGGGG,且(R)为20EGgEgE-C₁₅二酸或者(R)为20EGgEgE-C₁₆二酸。

[0156] 实施方案(18).根据实施方案(2)-(15)中任一项所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐,由式(V)表示:

[0157] P¹-Tyr-Aib-Glu-Gly-The-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-Leu-Asp-Arg-Aib-A18-Gln-Aib-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-A30-A31-A32-P²,其中

[0158] P¹为甲基;

[0159] P²为OH或NH₂;

[0160] A13表示Ala或Aib;

[0161] A18表示Ala、Lys或Lys(R);

[0162] A21表示Lys、Lys(R)或Asp;

[0163] A30表示Lys或Ser;

[0164] A31表示Gly或Pro;且

[0165] A32表示Gly或缺失;

[0166] 其中(R)表示X-L-,L表示20EGgEgE或GGGGG;且X表示C₁₅二酸或C₁₆二酸。

[0167] 实施方案(19).如实施方案(18)所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中

[0168] A18表示Ala或Lys (R) ;且

[0169] A21表示Lys (R) 或Asp。

[0170] 实施方案(20).根据实施方案(2)-(5)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包含: P^1 -Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-R- P^2 ;其中Km为Lys-20EGgEgE- C_{15} 二酸。

[0171] 实施方案(21).根据实施方案(20)所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包含:Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Lys (R) -Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Arg-NH₂;其中Lys (R) 为Lys-20EGgEgE- C_{15} 二酸。

[0172] 实施方案(22).根据实施方案(2)-(5)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包含: P^1 -Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-Km-Q-Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-S-P-S-S-G-A-P-P-P-S- P^2 ;其中Km为Lys-20EGgEgE- C_{15} 二酸。

[0173] 实施方案(23).根据实施方案(2)-(19)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包含: P^1 -Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G- P^2 ;

[0174] 其中Km为Lys-20EGgEgE- C_{15} 二酸。

[0175] 实施方案(24).如实施方案(23)所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐,由下式表示:

[0176] Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Lys (R) -Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-OH;其中Lys (R) 为Lys-20EGgEgE- C_{15} 二酸。

[0177] 实施方案(25).根据实施方案(2)-(5)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包含: P^1 -Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-Km-D-R-Aib-A-Q-Aib-D-F-V-N-W-L-L-A-Q-R-G- P^2 ;其中Km为Lys-GGGGG- C_{15} 二酸。

[0178] 实施方案(26).根据实施方案(2)-(5)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包含: P^1 -Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-Km-P-S-S-G-A-P-P-P-S- P^2 ;其中Km为Lys-20EGgEgE- C_{15} 二酸。

[0179] 实施方案(27).根据实施方案(2)-(5)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包含: P^1 -Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-Km-D-R-Aib-A-Q-Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-S-P-S-S-G-A-P-P-P-S- P^2 ;其中Km为Lys-GGGGG- C_{15} 二酸。

[0180] 实施方案(28).根据实施方案(2)-(5)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包含: P^1 -Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-R-Km-A-Q-Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-R-P-S-S-G-A-P-P-P-S- P^2 ;其中Km为Lys-20EGgEgE- C_{15} 二酸。

[0181] 实施方案(29).根据实施方案(2)-(19)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包含:

[0182] P^1 -Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Aib-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G- P^2 ;其中Km为Lys-20EGgEgE- C_{16} 二酸。

[0183] 实施方案(30).如实施方案(29)所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐,由下式表示:

[0184] Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Ala-Leu-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Lys(R)-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Lys-Gly-OH;其中Lys(R)为Lys-20EGgEgE- C_{16} 二酸。

[0185] 实施方案(31).根据实施方案(2)-(19)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包含:

[0186] P^1 -Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-R-Aib-Km-Q-Aib-D-F-V-N-W-L-L-A-Q-S-P-G- P^2 ;其中Km为Lys-20EGgEgE- C_{16} 二酸。

[0187] 实施方案(32).如实施方案(31)所述的GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐,由下式表示:

[0188] Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Leu-Asp-Arg-Aib-Lys(R)-Gln-Aib-Asp-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Ser-Pro-Gly-OH;其中Lys(R)为Lys-20EGgEgE- C_{16} 二酸。

[0189] 实施方案(33).根据实施方案(2)-(8)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包含:

[0190] Me-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Aib-Lys(R)-Asp-Arg-Aib-Ala-Gln-Aib-Asn-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-Ser-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-OH;其中Lys(R)为Lys-GGGGG- C_{15} 二酸。

[0191] 实施方案(34).根据实施方案(1)-(19)中任一项所述的GIP受体激动剂肽,其中 P^1 为甲基-(Me)且 P^2 为-OH或 NH_2 。

[0192] 实施方案(35).根据实施方案(1)-(34)中任一项所述的GIP受体激动剂肽,其中所述GIP受体激动剂肽具有大于10,或大于100,或大于1,000,或大于100,000的选择性比率,表述为(GLP1R EC_{50} /GIPR EC_{50})比率。

[0193] 实施方案(36).一种药剂,其包含根据实施方案1-35中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐。

[0194] 实施方案(37).一种药物组合物,其包含根据实施方案1-35中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其药学上可接受的盐。

[0195] 实施方案(38).根据实施方案(1)-(35)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其盐或根据实施方案(36)所述的药剂或根据实施方案(37)所述的药物组合物,其作为单一疗法或作为辅助疗法每天一次(QD)或每24h一次被施用以减轻或治疗呕吐。

[0196] 实施方案(39).根据实施方案(1)-(35)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其盐或根据实施方案(36)所述的药剂或根据实施方案(37)所述的药物组合物的用途,其用于制造用于呕吐或恶心的抑制剂。

[0197] 实施方案(40).根据实施方案(1)-(35)中任一项所述的肽或其盐或根据实施方案(36)所述的药剂或根据实施方案(37)所述的药物组合物,其用于抑制呕吐或恶心。

[0198] 实施方案(41).一种用于预防或治疗受试者的呕吐的方法,其包括向所述受试者

施用有效量的根据实施方案(1)-(35)中任一项所述的肽或其盐或根据实施方案(36)所述的药剂或根据实施方案(37)所述的药物组合物。

[0199] 实施方案(42).根据实施方案(36)所述的药剂、根据实施方案(39)所述的用途、根据实施方案(40)所述的肽或其盐、药剂或药物组合物、根据实施方案(41)所述的方法,其中所述呕吐(emesis/vomiting)或所述恶心由选自以下(1)-(10)的一种或多种病状或原因引起:

[0200] (1) 伴随有呕吐或恶心的疾病,诸如胃轻瘫、胃肠运动减弱、腹膜炎、腹部肿瘤、便秘、胃肠阻塞、慢性肠假性阻塞、功能性消化不良、周期性呕吐综合征(CVS);化学疗法诱导的恶心和呕吐(CINV)、术后恶心及呕吐(PONV)、慢性不明原因恶心和呕吐、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、肝炎、高钾血症、脑水肿、颅内病变、代谢病症、由感染引起的胃炎、手术后疾病、心肌梗塞、偏头痛、颅内高血压和颅内低血压(例如高空病);

[0201] (2) 由化学治疗药物诱导的呕吐和/或恶心,所述药物诸如(i)烷基化剂(例如,环磷酰胺、卡莫司汀、洛莫司汀、苯丁酸氮芥、链佐星、达卡巴嗪、异环磷酰胺、替莫唑胺、白消安、苯达莫司汀和美法仑)、细胞毒性抗生素(例如,放线菌素D、阿霉素、丝裂霉素-C、博莱霉素、表柔比星、放线菌素D、氨柔比星、伊达比星、道诺霉素和吡柔比星)、抗代谢剂(例如,阿糖胞苷、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、依诺他滨和氟达拉滨)、长春花属生物碱(例如,依托泊苷、长春花碱和长春新碱)、其他化学治疗剂(诸如顺铂、丙卡巴肼、羟基脲、氮杂胞苷、伊立替康、干扰素 α 、白介素-2、奥沙利铂、卡铂、奈达铂和米铂);(ii)类鸦片止痛剂(例如吗啡);(iii)多巴胺受体D1D2激动剂(例如阿扑吗啡);(iv)大麻和大麻素产品,包括大麻剧吐综合征;

[0202] (3) 由针对胸部、腹部的辐射病或辐射疗法或用于治疗癌症的类似疗法引起的呕吐或恶心;

[0203] (4) 由有毒物质或毒素引起的呕吐或恶心;

[0204] (5) 由妊娠引起的呕吐和恶心,包括妊娠剧吐;和

[0205] (6) 由诸如晕动症或头晕目眩的前庭病症引起的呕吐和恶心

[0206] (7) 类鸦片戒断;

[0207] (8) 由术后恶心和呕吐引起的呕吐和恶心;

[0208] (9) 诸如晕动症或头晕目眩的前庭病症;和

[0209] (10) 引起局部、全身性、急性或慢性疼痛的身体损伤。

[0210] 实施方案(43).根据实施方案(41)所述的方法,其中治疗未服用控制代谢综合征病症的药剂的受试者的呕吐。

[0211] 实施方案(44).如实施方案(1)-(35)中任一项所述的GIP受体激动剂肽或其盐,其中所述肽选择性地活化GIP受体且证明体内止吐作用,且其中所述止吐作用为通过每天一次或每24小时一次对有需要的受试者给予所述肽来实现。

[0212] 应理解,本公开不限于本文所述的特定方法、方案和试剂等且因而可变化。本文所用的术语仅为为了描述特定实施方案,且旨在限制本公开的范围,本公开的范围仅由权利要求书限定。本公开的其他特征和优势将由以下具体实施方式、附图和权利要求书而显而易见。

附图说明

[0213] 图1.本公开的示例性GIP受体激动剂肽,其由式(I)-(V)中的任一者表示。

[0214] 图2.化合物14对犬中PYY(T-481,10 μ g/kg,s.c.)诱导的呕吐的影响。

[0215] 图3.化合物25、化合物48、化合物58和化合物260对犬中PYY(T-481,10 μ g/kg,s.c.)诱导的呕吐的影响。

[0216] 图4A-4C.化合物25对雪貂中吗啡(0.6mg/kg,s.c.)诱导的呕吐的影响。

[0217] 图5A-5C.化合物14对雪貂中吗啡(0.6mg/kg,s.c.)诱导的呕吐的影响。

具体实施方式

[0218] 用于本说明书中的各取代基的定义详细地描述于下文中。除非另外规定,否则各取代基具有以下定义。

[0219] 在本说明书中,“卤素原子”的实例包括氟、氯、溴和碘。

[0220] 在本说明书中,“C₁₋₆烷基”的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基和2-乙基丁基。

[0221] 在本说明书中,“任选卤化的C₁₋₆烷基”的实例包括任选具有1至7个或1至5个卤素原子的C₁₋₆烷基。其特定实例包括甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、异丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基和6,6,6-三氟己基。

[0222] 在本说明书中,“C₂₋₆烯基”的实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基和5-己烯基。

[0223] 在本说明书中,“C₂₋₆炔基”的实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基和4-甲基-2-戊炔基。

[0224] 在本说明书中,“C₃₋₁₀环烷基”的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.2.1]辛基和金刚烷基。

[0225] 在本说明书中,“任选卤化的C₃₋₁₀环烷基”的实例包括任选具有1至7个或1至5个卤素原子的C₃₋₁₀环烷基。其特定实例包括环丙基、2,2-二氟环丙基、2,3-二氟环丙基、环丁基、二氟环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0226] 在本说明书中,“C₃₋₁₀环烯基”的实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0227] 在本说明书中,“C₆₋₁₄芳基”的实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒎基、2-蒎基和9-蒎基。

[0228] 在本说明书中,“C₇₋₁₆芳烷基”的实例包括苄基、苄乙基、萘基甲基和苯基丙基。

[0229] 在本说明书中,“C₁₋₆烷氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0230] 在本说明书中,“任选卤化的C₁₋₆烷氧基”的实例包括任选具有1至7个或1至5个卤

素原子的C₁₋₆烷氧基。其特定实例包括甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0231] 在本说明书中，“C₃₋₁₀环烷氧基”的实例包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基和环辛氧基。

[0232] 在本说明书中，“C₁₋₆烷硫基”的实例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基和己硫基。

[0233] 在本说明书中，“任选卤化的C₁₋₆烷硫基”的实例包括任选具有1至7个或1至5个卤素原子的C₁₋₆烷硫基。其特定实例包括甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基和己硫基。

[0234] 在本说明书中，“C₁₋₆烷基-羰基”的实例包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、2-甲基丙酰基、戊酰基、3-甲基丁酰基、2-甲基丁酰基、2,2-二甲基丙酰基、己酰基和庚酰基。

[0235] 在本说明书中，“任选卤化的C₁₋₆烷基-羰基”的实例包括任选具有1至7个或1至5个卤素原子的C₁₋₆烷基-羰基。其特定实例包括乙酰基、氯乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和己酰基。

[0236] 在本说明书中，“C₁₋₆烷氧基-羰基”的实例包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基和己氧羰基。

[0237] 在本说明书中，“C₆₋₁₄芳基-羰基”的实例包括苯甲酰基、1-萘甲酰基和2-萘甲酰基。

[0238] 在本说明书中，“C₇₋₁₆芳烷基-羰基”的实例包括苯基乙酰基和苯基丙酰基。

[0239] 在本说明书中，“5元至14元芳族杂环基羰基”的实例包括烟酰基、异烟酰基、噻吩甲酰基和呋喃甲酰基。

[0240] 在本说明书中，“3元至14元非芳族杂环基羰基”的实例包括吗啉基羰基、哌啶基羰基和吡咯烷基羰基。

[0241] 在本说明书中，“单-或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基”的实例包括甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基和N-乙基-N-甲基氨基甲酰基。

[0242] 在本说明书中，“单-或二-C₇₋₁₆芳烷基-氨基甲酰基”的实例包括苄基氨基甲酰基和苯乙基氨基甲酰基。

[0243] 在本说明书中，“C₁₋₆烷基磺酰基”的实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、仲丁基磺酰基和叔丁基磺酰基。

[0244] 在本说明书中，“任选卤化的C₁₋₆烷基磺酰基”的实例包括任选具有1至7个或1至5个卤素原子的C₁₋₆烷基磺酰基。其特定实例包括甲基磺酰基、二氟甲基磺酰基、三氟甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、4,4,4-三氟丁基磺酰基、戊基磺酰基和己基磺酰基。

[0245] 在本说明书中，“C₆₋₁₄芳基磺酰基”的实例包括苯基磺酰基、1-萘基磺酰基和2-萘基磺酰基。

[0246] 在本说明书中，“取代基”的实例包括卤素原子、氰基、硝基、任选经取代的烃基、任选经取代的杂环基、酰基、任选经取代的氨基、任选经取代的氨基甲酰基、任选经取代的硫代氨基甲酰基、任选经取代的氨基磺酰基、任选经取代的羟基、任选经取代的氢硫基(SH)和

任选经取代的硅烷基。

[0247] 在本说明书中，“烃基”（包括“任选经取代的烃基”的“烃基”）的实例包括C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基、C₆₋₁₄芳基和C₇₋₁₆芳烷基。

[0248] 在本说明书中，“任选经取代的烃基”的实例包括任选具有选自以下取代基组A的取代基的烃基。

[0249] [取代基组A]

[0250] (1) 卤素原子，

[0251] (2) 硝基，

[0252] (3) 氰基，

[0253] (4) 氧代，

[0254] (5) 羟基，

[0255] (6) 任选卤化的C₁₋₆烷氧基，

[0256] (7) C₆₋₁₄芳氧基（例如苯氧基、萘氧基），

[0257] (8) C₇₋₁₆芳烷基氧基（例如苄氧基），

[0258] (9) 5元至14元芳族杂环氧基（例如吡啶基氧基），

[0259] (10) 3元至14元非芳族杂环氧基（例如吗啉基氧基、哌啶基氧基），

[0260] (11) C₁₋₆烷基-羰氧基（例如乙酰氧基、丙酰氧基），

[0261] (12) C₆₋₁₄芳基-羰氧基（例如苯甲酰氧基、1-萘甲酰氧基、2-萘甲酰氧基），

[0262] (13) C₁₋₆烷氧基-羰氧基（例如甲氧基羰氧基、乙氧基羰氧基、丙氧基羰氧基、丁氧基羰氧基），

[0263] (14) 单-或二-C₁₋₆烷基-氨基甲酰基氧基（例如甲基氨基甲酰基氧基、乙基氨基甲酰基氧基、二甲基氨基甲酰基氧基、二乙基氨基甲酰基氧基），

[0264] (15) C₆₋₁₄芳基-氨基甲酰基氧基（例如苯基氨基甲酰基氧基、萘基氨基甲酰基氧基），

[0265] (16) 5元至14元芳族杂环基羰氧基（例如烟碱酰基氧基），

[0266] (17) 3元至14元非芳族杂环基羰氧基（例如吗啉基羰氧基、哌啶基羰氧基），

[0267] (18) 任选卤化的C₁₋₆烷基磺酰氧基（例如甲基磺酰氧基、三氟甲基磺酰氧基），

[0268] (19) 任选经C₁₋₆烷基取代的C₆₋₁₄芳基磺酰氧基（例如苯基磺酰氧基、甲苯磺酰氧基），

[0269] (20) 任选卤化的C₁₋₆烷硫基，

[0270] (21) 5元至14元芳族杂环基，

[0271] (22) 3元至14元非芳族杂环基，

[0272] (23) 甲酰基，

[0273] (24) 羧基，

[0274] (25) 任选卤化的C₁₋₆烷基-羰基，

[0275] (26) C₆₋₁₄芳基-羰基，

[0276] (27) 5元至14元芳族杂环基羰基，

[0277] (28) 3元至14元非芳族杂环基羰基，

[0278] (29) C₁₋₆烷氧基-羰基，

- [0279] (30) C_{6-14} 芳氧基-羰基 (例如苯氧羰基、1-萘氧羰基、2-萘氧羰基),
- [0280] (31) C_{7-16} 芳烷氧基-羰基 (例如苄氧羰基、苄乙氧基羰基),
- [0281] (32) 氨基甲酰基,
- [0282] (33) 硫代氨基甲酰基,
- [0283] (34) 单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基,
- [0284] (35) C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基 (例如苯基氨基甲酰基),
- [0285] (36) 5元至14元芳族杂环基氨基甲酰基 (例如吡啶基氨基甲酰基、噻吩基氨基甲酰基),
- [0286] (37) 3元至14元非芳族杂环基氨基甲酰基 (例如吗啉基氨基甲酰基、哌啶基氨基甲酰基),
- [0287] (38) 任选卤化的 C_{1-6} 烷基磺酰基,
- [0288] (39) C_{6-14} 芳基磺酰基,
- [0289] (40) 5元至14元芳族杂环基磺酰基 (例如吡啶基磺酰基、噻吩基磺酰基),
- [0290] (41) 任选卤化的 C_{1-6} 烷基亚磺酰基,
- [0291] (42) C_{6-14} 芳基亚磺酰基 (例如苯基亚磺酰基、1-萘基亚磺酰基、2-萘基亚磺酰基),
- [0292] (43) 5元至14元芳族杂环基亚磺酰基 (例如吡啶基亚磺酰基、噻吩基亚磺酰基),
- [0293] (44) 氨基,
- [0294] (45) 单-或二- C_{1-6} 烷基氨基 (例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、N-乙基-N-甲基氨基),
- [0295] (46) 单-或二- C_{6-14} 芳基氨基 (例如苯基氨基),
- [0296] (47) 5元至14元芳族杂环基氨基 (例如吡啶基氨基),
- [0297] (48) C_{7-16} 芳烷基氨基 (例如苄基氨基),
- [0298] (49) 甲酰基氨基,
- [0299] (50) C_{1-6} 烷基-羰基氨基 (例如乙酰基氨基、丙酰基氨基、丁酰基氨基),
- [0300] (51) (C_{1-6} 烷基) (C_{1-6} 烷基-羰基) 氨基 (例如N-乙酰基-N-甲基氨基),
- [0301] (52) C_{6-14} 芳基-羰基氨基 (例如苯基羰基氨基、萘基羰基氨基),
- [0302] (53) C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基 (例如甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基、丙氧羰基氨基、丁氧羰基氨基、叔丁氧羰基氨基),
- [0303] (54) C_{7-16} 芳烷氧基-羰基氨基 (例如苄氧羰基氨基),
- [0304] (55) C_{1-6} 烷基磺酰基氨基 (例如甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基),
- [0305] (56) 任选经 C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基磺酰基氨基 (例如苯基磺酰基氨基、甲苯磺酰基氨基),
- [0306] (57) 任选卤化的 C_{1-6} 烷基,
- [0307] (58) C_{2-6} 烯基,
- [0308] (59) C_{2-6} 炔基,
- [0309] (60) C_{3-10} 环烷基,
- [0310] (61) C_{3-10} 环烯基和
- [0311] (62) C_{6-14} 芳基。
- [0312] “任选经取代的烃基”中的上文所提及的取代基的数目为例如1至5或1至3。当所述

取代基的数目为两个或更多个时,各别取代基可为相同或不同的。

[0313] 在本说明书中,“杂环基”(包括“任选经取代的杂环基”的“杂环基”)的实例包括(i)芳族杂环基,(ii)非芳族杂环基和(iii)7元至10元桥接杂环基,除碳原子外各自含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子作为成环原子。

[0314] 在本说明书中,“芳族杂环基”(包括“5元至14元芳族杂环基”)的实例包括除碳原子外含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子作为成环原子的5元至14元(或5元至10元)芳族杂环基。

[0315] “芳族杂环基”的实例包括5元或6元单环芳族杂环基,诸如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基等;和8元至14元稠合多环(例如二环或三环)芳族杂环基,诸如苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并恶唑基、苯并异恶唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、恶唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、恶唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并三嗪基、萘并[2,3-b]噻吩基、吩恶噻基、吲哚基、异吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、吡嗪基、β-吡啶基、菲啶基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩恶嗪基等。

[0316] 在本说明书中,“非芳族杂环基”(包括“3元至14元非芳族杂环基”)的实例包括除碳原子外含有1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子作为成环原子的3元至14元(例如4元至10元)非芳族杂环基。

[0317] “非芳族杂环基”的实例包括3元至8元单环非芳族杂环基,诸如氮杂环丙烷基、环氧乙烷基、硫杂丙环基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、恶唑啉基、恶唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、四氢异噻唑基、四氢恶唑基、四氢异恶唑基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡啶基、二氢吡啶基、二氢硫代吡喃基、四氢嘧啶基、四氢哒嗪基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氮杂卓基、氧杂环庚烷基、氮杂环辛烷基、二氮杂环辛烷基等;和9元至14元稠合多环(例如二环或三环)非芳族杂环基,诸如二氢苯并呋喃基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并恶唑基、二氢苯并噻唑基、二氢苯并异噻唑基、二氢萘并[2,3-b]噻吩基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、4H-喹啉基、吲哚啉基、异吲哚啉基、四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氢苯并氮杂卓基、四氢喹啉基、四氢菲啶基、六氢吩噻嗪基、六氢吩恶嗪基、四氢酞嗪基、四氢萘啶基、四氢喹唑啉基、四氢噌啉基、四氢吡嗪基、四氢-β-吡啶基、四氢吡啶基、四氢吩嗪基、四氢硫杂蒽基、八氢异喹啉基等。

[0318] 在本说明书中,“7元至10元桥接杂环基”的实例包括奎宁环基和7-氮杂双环[2.2.1]庚基。

[0319] 在本说明书中,“含氮杂环基”的实例包括含有至少一个氮原子作为成环原子的“杂环基”。

[0320] 在本说明书中,“任选经取代的杂环基”的实例包括任选具有选自上述取代基组A的取代基的杂环基。

[0321] “任选经取代的杂环基”中的取代基的数目为例如1至3。当所述取代基的数目为两

个或更多个时,各别取代基可为相同或不同的。

[0322] 在本说明书中,“酰基”的实例包括甲酰基、羧基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、亚磺基、磺基、氨基磺酰基和膦酰基,其各自任选具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、5元至14元芳族杂环基和3元至14元非芳族杂环基的取代基,其中每一者任选具有1至3个选自卤素原子、任选卤化的 C_{1-6} 烷氧基、羟基、硝基、氰基、氨基和氨基甲酰基的取代基”。

[0323] “酰基”(也称作“Ac”)的实例也包括烃-磺酰基、杂环基磺酰基、烃-亚磺酰基和杂环基亚磺酰基。

[0324] 在一些实施方案中,烃-磺酰基意指烃基键合的磺酰基,杂环基磺酰基意指杂环基键合的磺酰基,烃-亚磺酰基意指烃基键合的亚磺酰基且杂环基亚磺酰基意指杂环基键合的亚磺酰基。

[0325] “酰基”的实例包括甲酰基、羧基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{2-6} 烯基-羰基(例如巴豆酰基)、 C_{3-10} 环烷基-羰基(例如环丁烷羰基、环戊烷羰基、环己烷羰基、环庚烷羰基)、 C_{3-10} 环烯基-羰基(例如2-环己烯羰基)、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5元至14元芳族杂环基羰基、3元至14元非芳族杂环基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、 C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如苯氧基羰基、萘氧基羰基)、 C_{7-16} 芳烷氧基-羰基(例如苄氧基羰基、苄乙基氧基羰基)、氨基甲酰基、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基、单-或二- C_{2-6} 烯基-氨基甲酰基(例如二烯丙基氨基甲酰基)、单-或二- C_{3-10} 环烷基-氨基甲酰基(例如环丙基氨基甲酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基(例如苯基氨基甲酰基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基、5元至14元芳族杂环基氨基甲酰基(例如吡啶基氨基甲酰基)、硫代氨基甲酰基、单-或二- C_{1-6} 烷基-硫代氨基甲酰基(例如甲基硫代氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基硫代氨基甲酰基)、单-或二- C_{2-6} 烯基-硫代氨基甲酰基(例如二烯丙基硫代氨基甲酰基)、单-或二- C_{3-10} 环烷基-硫代氨基甲酰基(例如环丙基硫代氨基甲酰基、环己基硫代氨基甲酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-硫代氨基甲酰基(例如苯基硫代氨基甲酰基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-硫代氨基甲酰基(例如苄基硫代氨基甲酰基、苄乙基硫代氨基甲酰基)、5元至14元芳族杂环基硫代氨基甲酰基(例如吡啶基硫代氨基甲酰基)、亚磺基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基(例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基)、磺基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{6-14} 芳基磺酰基、膦酰基和单-或二- C_{1-6} 烷基膦酰基(例如二甲基膦酰基、二乙基膦酰基、二异丙基膦酰基、二丁基膦酰基)。

[0326] 在本说明书中,“任选经取代的氨基”的实例包括如下氨基,其任选具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5元至14元芳族杂环基羰基、3元至14元非芳族杂环基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5元至14元芳族杂环基、氨基甲酰基、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基和 C_{6-14} 芳基磺酰基的取代基,其中每一者任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”。

[0327] 任选经取代的氨基的实例包括氨基、单-或二-(任选卤化的 C_{1-6} 烷基)氨基(例如甲基氨基、三氟甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、丙基氨基、二丁基氨基)、单-或二- C_{2-6} 烯基氨基(例如二烯丙基氨基)、单-或二- C_{3-10} 环烷基氨基(例如环丙基氨基、环己基氨基)、单-或二- C_{6-14} 芳基氨基(例如苯基氨基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基氨基(例如苄基氨基、二苄基氨基)、单-或二-(任选卤化的 C_{1-6} 烷基)-羰基氨基(例如乙酰基氨基、丙酰基氨基)、

单-或二- C_{6-14} 芳基-羰基氨基(例如苯甲酰基氨基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-羰基氨基(例如苄基羰基氨基)、单-或二-5元至14元芳族杂环基羰基氨基(例如烟碱酰基氨基、异烟碱酰基氨基)、单-或二-3元至14元非芳族杂环基羰基氨基(例如哌啶基羰基氨基)、单-或二- C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基(例如叔丁氧羰基氨基)、5元至14元芳族杂环基氨基(例如吡啶基氨基)、氨基甲酰基氨基、(单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基)氨基(例如甲基氨基甲酰基氨基)、(单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基)氨基(例如苄基氨基甲酰基氨基)、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基(例如甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基)、 C_{6-14} 芳基磺酰基氨基(例如苯基磺酰基氨基)、(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基-羰基)氨基(例如N-乙酰基-N-甲基氨基)和(C_{1-6} 烷基)(C_{6-14} 芳基-羰基)氨基(例如N-苯甲酰基-N-甲基氨基)。

[0328] 在本说明书中,“任选经取代的氨基甲酰基”的实例包括如下氨基甲酰基,其任选具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5元至14元芳族杂环基羰基、3元至14元非芳族杂环基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5元至14元芳族杂环基、氨基甲酰基、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基和单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基的取代基,其中每一者任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”。

[0329] 任选经取代的氨基甲酰基的实例包括氨基甲酰基、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基、单-或二- C_{2-6} 烯基-氨基甲酰基(例如二烯丙基氨基甲酰基)、单-或二- C_{3-10} 环烷基-氨基甲酰基(例如环丙基氨基甲酰基、环己基氨基甲酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基(例如苯基氨基甲酰基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基、单-或二- C_{1-6} 烷基-羰基-氨基甲酰基(例如乙酰基氨基甲酰基、丙酰基氨基甲酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-羰基-氨基甲酰基(例如苯甲酰基氨基甲酰基)和5元至14元芳族杂环基氨基甲酰基(例如吡啶基氨基甲酰基)。

[0330] 在本说明书中,“任选经取代的硫代氨基甲酰基”的实例包括如下硫代氨基甲酰基,其任选具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5元至14元芳族杂环基羰基、3元至14元非芳族杂环基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5元至14元芳族杂环基、氨基甲酰基、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基和单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基的取代基,其中每一者任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”。

[0331] 任选经取代的硫代氨基甲酰基的实例包括硫代氨基甲酰基、单-或二- C_{1-6} 烷基-硫代氨基甲酰基(例如甲基硫代氨基甲酰基、乙基硫代氨基甲酰基、二甲基硫代氨基甲酰基、二乙基硫代氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基硫代氨基甲酰基)、单-或二- C_{2-6} 烯基-硫代氨基甲酰基(例如二烯丙基硫代氨基甲酰基)、单-或二- C_{3-10} 环烷基-硫代氨基甲酰基(例如环丙基硫代氨基甲酰基、环己基硫代氨基甲酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-硫代氨基甲酰基(例如苯基硫代氨基甲酰基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-硫代氨基甲酰基(例如苄基硫代氨基甲酰基、苯乙基硫代氨基甲酰基)、单-或二- C_{1-6} 烷基-羰基-硫代氨基甲酰基(例如乙酰基硫代氨基甲酰基、丙酰基硫代氨基甲酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-羰基-硫代氨基甲酰基(例如苯甲酰基硫代氨基甲酰基)和5元至14元芳族杂环基硫代氨基甲酰基(例如吡啶基硫代氨基甲酰基)。

[0332] 在本说明书中,“任选经取代的氨基磺酰基”的实例包括如下氨基磺酰基,其任选具有“1或2个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5元至14元芳族杂环基羰基、3元至14元非芳族杂环基羰基、

基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5元至14元芳族杂环基、氨基甲酰基、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基和单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基的取代基，其中每一者任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”。

[0333] 任选经取代的氨基磺酰基的实例包括氨基磺酰基、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基磺酰基(例如甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基、二甲基氨基磺酰基、二乙基氨基磺酰基、N-乙基-N-甲基氨基磺酰基)、单-或二- C_{2-6} 烯基-氨基磺酰基(例如二烯丙基氨基磺酰基)、单-或二- C_{3-10} 环烷基-氨基磺酰基(例如环丙基氨基磺酰基、环己基氨基磺酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-氨基磺酰基(例如苯基氨基磺酰基)、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基磺酰基(例如苄基氨基磺酰基、苄乙基氨基磺酰基)、单-或二- C_{1-6} 烷基-羰基-氨基磺酰基(例如乙酰基氨基磺酰基、丙酰基氨基磺酰基)、单-或二- C_{6-14} 芳基-羰基-氨基磺酰基(例如苯甲酰基氨基磺酰基)和5元至14元芳族杂环基氨基磺酰基(例如吡啶基氨基磺酰基)。

[0334] 在本说明书中，“任选经取代的羟基”的实例包括如下羟基，其任选具有“选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、5元至14元芳族杂环基羰基、3元至14元非芳族杂环基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、5元至14元芳族杂环基、氨基甲酰基、单-或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基、单-或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基和 C_{6-14} 芳基磺酰基的取代基，其中每一者任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”。

[0335] 任选经取代的羟基的实例包括羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基(例如烯丙基氧基、2-丁烯基氧基、2-戊烯基氧基、3-己烯基氧基)、 C_{3-10} 环烷氧基(例如环己氧基)、 C_{6-14} 芳氧基(例如苯氧基、萘氧基)、 C_{7-16} 芳烷氧基(例如苄氧基、苄乙基氧基)、 C_{1-6} 烷基-羰氧基(例如乙酰基氧基、丙酰基氧基、丁酰基氧基、异丁酰基氧基、特戊酰基氧基)、 C_{6-14} 芳基-羰氧基(例如苯甲酰基氧基)、 C_{7-16} 芳烷基-羰氧基(例如苄基羰氧基)、5元至14元芳族杂环基羰氧基(例如烟碱酰基氧基)、3元至14元非芳族杂环基羰氧基(例如吡啶基羰氧基)、 C_{1-6} 烷氧基-羰氧基(例如叔丁氧基羰氧基)、5元至14元芳族杂环基氧基(例如吡啶基氧基)、氨基甲酰基氧基、 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基氧基(例如甲基氨基甲酰基氧基)、 C_{7-16} 芳烷基-氨基甲酰基氧基(例如苄基氨基甲酰基氧基)、 C_{1-6} 烷基磺酰基氧基(例如甲基磺酰基氧基、乙基磺酰基氧基)和 C_{6-14} 芳基磺酰基氧基(例如苯基磺酰基氧基)。

[0336] 在本说明书中，“任选经取代的氢硫基”的实例包括如下氢硫基，其任选具有“选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基和5元至14元芳族杂环基的取代基，其中每一者任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”，和卤化氢硫基。

[0337] 任选经取代的氢硫基的实例包括氢硫基(-SH)、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{2-6} 烯基硫基(例如烯丙基硫基、2-丁烯基硫基、2-戊烯基硫基、3-己烯基硫基)、 C_{3-10} 环烷基硫基(例如环己基硫基)、 C_{6-14} 芳基硫基(例如苯基硫基、萘基硫基)、 C_{7-16} 芳烷基硫基(例如苄基硫基、苄乙基硫基)、 C_{1-6} 烷基-羰基硫基(例如乙酰基硫基、丙酰基硫基、丁酰基硫基、异丁酰基硫基、特戊酰基硫基)、 C_{6-14} 芳基-羰基硫基(例如苯甲酰基硫基)、5元至14元芳族杂环基硫基(例如吡啶基硫基)和卤化硫基(例如五氟硫基)。

[0338] 在本说明书中，“任选经取代的硅烷基”的实例包括如下硅烷基，其任选具有“1至3个选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基和 C_{7-16} 芳烷基的取代基，其中每一者任选具

有1至3个选自取代基组A的取代基”。

[0339] 任选经取代的硅烷基的实例包括三-C₁₋₆烷基硅烷基(例如三甲基硅烷基、叔丁基(二甲基)硅烷基)。

[0340] 关于氨基酸残基的描述,可例示以下惯例:Asp=D=天冬氨酸;Ala=A=丙氨酸;Arg=R=精氨酸;Asn=N=天冬酰胺;Cys=C=半胱氨酸;Gly=G=甘氨酸;Glu=E=谷氨酸;Gln=Q=谷氨酰胺;His=H=组氨酸;Ile=I=异亮氨酸;Leu=L=亮氨酸;Lys=K=赖氨酸;Met=M=甲硫氨酸;Phe=F=苯丙氨酸;Pro=P=脯氨酸;Ser=S=丝氨酸;Thr=T=苏氨酸;Trp=W=色氨酸;Tyr=Y=酪氨酸;且Val=V=缬氨酸。

[0341] 也为了便利起见,且本领域技术人员容易已知,使用以下缩写或符号来表示本公开中所用的部分、试剂等:

[0342] Aib为 α -氨基异丁酸;

[0343] 单-卤基Phe-单-卤基苯丙氨酸;

[0344] 双-卤基Phe-双-卤基苯丙氨酸;

[0345] 单-卤基Tyr-单-卤基酪氨酸;

[0346] 双-卤基Tyr-双-卤基酪氨酸;

[0347] (D)-Tyr-D-酪氨酸;

[0348] (D)-Ala-D-丙氨酸

[0349] DesNH₂-Tyr-去氨基酪氨酸;

[0350] (D)-Phe-D-苯丙氨酸;

[0351] DesNH₂-Phe-去氨基苯丙氨酸;

[0352] (D)-Trp-D-色氨酸;

[0353] (D)₃Pyra-D-3-吡啶基丙氨酸;

[0354] 2-Cl-(D)Phe-D-2-氯苯丙氨酸;

[0355] 3-Cl-(D)Phe-D-3-氯苯丙氨酸;

[0356] 4-Cl-(D)Phe-D-4-氯苯丙氨酸;

[0357] 2-F-(D)Phe-D-2-氟苯丙氨酸;

[0358] 3-F(D)Phe-D-3-氟苯丙氨酸;

[0359] 3,5-二F-(D)Phe-D-3,5-二氟苯丙氨酸;

[0360] 3,4,5-三F-(D)Phe-D-3,4,5-三氟苯丙氨酸;

[0361] D-Iva-D-异缬氨酸

[0362] SSA-琥珀酰亚胺基琥珀酰胺;

[0363] PEG-聚乙二醇;

[0364] PEG_m-(甲氧基)聚乙二醇;

[0365] PEG_m(12,000)-具有约12kD的分子量的(甲氧基)聚乙二醇;

[0366] PEG_m(20,000)-具有约20kD的分子量的(甲氧基)聚乙二醇;

[0367] PEG_m(30,000)-具有约30kD的分子量的(甲氧基)聚乙二醇;

[0368] Fmoc-9-苄基甲氧羰基;

[0369] DMF-二甲基甲酰胺;

[0370] DIPEA-N,N-二异丙基乙胺;

- [0371] TFA-三氟乙酸；
[0372] HOBT-N-羟基苯并三唑；
[0373] BOP-六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-三-(二甲基氨基)磷；
[0374] HBTU-六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲；
[0375] NMP-N-甲基-吡咯烷酮；
[0376] FAB-MS快原子轰击质谱法；
[0377] ES-MS-电喷雾质谱法。
[0378] Abu:α-氨基丁酸；
[0379] Acc:1-氨基-1-环(C₃-C₉)烷基甲酸；
[0380] A3c:1-氨基-1-环丙烷甲酸；
[0381] A4c:1-氨基-1-环丁烷甲酸；
[0382] A5c:1-氨基-1-环戊烷甲酸；
[0383] A6c:1-氨基-1-环己烷甲酸；
[0384] Act:4-氨基-4-羧基四氢吡喃；
[0385] Ado:12-氨基十二烷酸；
[0386] Aib:α-氨基异丁酸；
[0387] Aic:2-氨基茛-2-甲酸；
[0388] β-Ala:β-丙氨酸；
[0389] Amp:4-氨基-苯丙氨酸；
[0390] Apc:4-氨基-4-羧基哌啶；
[0391] hArg:高精氨酸；
[0392] Aun:11-氨基十一烷酸；
[0393] Ava:5-氨基戊酸；
[0394] Cha:β-环己基丙氨酸；
[0395] Dhp:3,4-去氢脯氨酸；
[0396] Dmt:5,5-二甲基噻唑烷-4-甲酸；
[0397] Gaba:γ-氨基丁酸；
[0398] 4Hppa:3-(4-羟基苯基)丙酸；
[0399] Hyp:-羟基脯氨酸
[0400] 3Hyp:3-羟基脯氨酸；
[0401] 4Hyp:4-羟基脯氨酸；
[0402] hPro:高脯氨酸；
[0403] 4Ktp:4-酮基脯氨酸；
[0404] Nle:正亮氨酸；
[0405] NMe-Tyr:N-甲基-酪氨酸；
[0406] 1Nal或1-Nal:β-(1-萘基)丙氨酸；
[0407] 2Nal或2-Nal:β-(2-萘基)丙氨酸；
[0408] Nva:正缬氨酸；
[0409] Orn:鸟氨酸；

- [0410] 2Pal或2-Pal:β-(2-吡啶基)丙氨酸;
- [0411] 3Pal或3-Pal:β-(3-吡啶基)丙氨酸;
- [0412] 4Pal或4-Pal:β-(4-吡啶基)丙氨酸;
- [0413] Pen:青霉胺;
- [0414] (3,4,5F)Phe:3,4,5-三氟苯丙氨酸;
- [0415] (2,3,4,5,6)Phe:2,3,4,5,6-五氟苯丙氨酸;
- [0416] Psu:N-丙基琥珀酰亚胺;
- [0417] Iva:异缬氨酸;
- [0418] Sar:肌氨酸;
- [0419] Taz:β-(4-噻唑基)丙氨酸;
- [0420] 3Thi:β-(3-噻吩基)丙氨酸;
- [0421] Thz:硫代脯氨酸;
- [0422] Tic:四氢异喹啉-3-甲酸;
- [0423] Tle:叔亮氨酸;
- [0424] Act:乙腈;
- [0425] Boc:叔丁氧羰基;
- [0426] BSA:牛血清白蛋白;
- [0427] DCM:二氯甲烷;
- [0428] DTT:二硫苏糖醇;
- [0429] ESI:电喷雾电离;
- [0430] Fmoc:9-芴基甲氧羰基;
- [0431] HBTU:六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲;
- [0432] HPLC:高效液相色谱;
- [0433] IBMX:异丁基甲基黄嘌呤;
- [0434] LC-MS:液相色谱-质谱法;
- [0435] Mtt:甲基三苯甲基;
- [0436] NMP:N-甲基吡咯烷酮;
- [0437] 5K PEG:聚乙二醇,其可包括诸如接头的其他官能团或部分,且其如下文所述为直链或支链,具有约5,000道尔顿的重量平均分子量。
- [0438] 10K PEG:聚乙二醇,其可包括诸如接头的其他官能团或部分,且其如下文所述为直链或支链,具有约10,000道尔顿的重量平均分子量。
- [0439] 20K PEG:聚乙二醇,其可包括诸如接头的其他官能团或部分,且其如下文所述为直链或支链,具有约20,000道尔顿的重量平均分子量。
- [0440] 30K PEG:聚乙二醇,其可包括诸如接头的其他官能团或部分,且其如下文所述为直链或支链,具有约30,000道尔顿的重量平均分子量。
- [0441] 40K PEG:聚乙二醇,其可包括诸如接头的其他官能团或部分,且其如下文所述为直链或支链,具有约40,000道尔顿的重量平均分子量。
- [0442] 50K PEG:聚乙二醇,其可包括诸如接头的其他官能团或部分,且其如下文所述为直链或支链,具有约50,000道尔顿的重量平均分子量。

[0443] 60K PEG:聚乙二醇,其可包括诸如接头的其他官能团或部分,且其如下文所述为直链或支链,具有约60,000道尔顿的重量平均分子量。

[0444] PEG可基于分子内的环氧乙烷重复亚单元(即 $\text{—OCH}_2\text{CH}_2\text{—}$)的数目以多种分子量获得。通常mPEG制剂之后为对应于其平均分子量的数字。例如,PEG-200具有200道尔顿的重量平均分子量且可具有190-210道尔顿的分子量范围。在诸如PEG的水溶性聚合物背景中的分子量可表述为数目平均分子量或重量平均分子量。除非另外指示,否则本文中对于mPEG的分子量的所有提及均指重量平均分子量。两种分子测量定(数目平均和重量平均)可使用凝胶渗透色谱或其他液相色谱技术来测量。也可使用用于测量分子量值的其他方法,诸如使用端基分析或依数特性(例如凝固点降低、沸点升高或渗透压)的测量来测定数目平均分子量或使用光散射技术、超速离心或粘度测定法来测定重量平均分子量。

[0445] tBu:叔丁基

[0446] TIS:三异丙基硅烷

[0447] Trt:三苯甲基

[0448] Z:苄氧羰基

[0449] 如本文所用,“PEG部分”是指聚乙二醇(PEG)或其衍生物,例如(甲氧基)聚乙二醇(PEG_m)。

[0450] 如本文所用,“PEG化肽”是指如下肽,其中至少一个氨基酸残基(例如Lys或Cys)已与PEG部分缀合。“缀合”意指所述PEG部分直接地连接至所述残基或经由间隔区部分(例如交联剂)连接至所述残基。当所述缀合为在赖氨酸残基处时,该赖氨酸残基在本文中称作“PEG化Lys”。仅缀合于一个MPEG部分的肽为称为“单-PEG化”。

[0451] 如本文所用,“Lys-PEG”和“Lys-PEG_m”分别是指已与PEG缀合的赖氨酸残基。“Lys(ϵ -SSA-PEG_n)”是指如下赖氨酸残基,其中已使用适当官能化SSA使 ϵ -氨基与MPEG交联。

[0452] 在本说明书中,术语“人天然GIP肽”是指天然存在的人GIP肽。此人天然GIP肽(42个氨基酸)具有氨基酸序列:YAEGTFISDYSIAMDKIHQ QDFVNWLLAQKGKKNWKNITQ(SEQ ID NO:1)且为衍生自美国国家生物技术信息中心(NCBI)参考序列:NP_004114.1;REFSEQ:登录号NM_004123.2中所述的亲本前体的功能活性分子。此全长前体由人胃抑制多肽(GIP)的mRNA序列编码(mRNA;登录号:NM_004123;版本;NM_004123.2)。

[0453] 关于参考多肽序列的“百分比(%)氨基酸序列同一性”为定义为在比对候选多肽序列与参考多肽序列且必要时引入间隙以实现最大百分比序列同一性之后,且不考虑作为序列同一性的一部分的任何保守取代,候选多肽序列中与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分率。为测定百分比氨基酸序列同一性所进行的比对可以本领域技能内的多种方式(例如使用可公开获得的电脑软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件)实现。本领域技术人员可确定用于比对序列的适当参数,包括在所比较的序列的全长上达成最大比对所需的任何算法。

[0454] 如本文所用,“治疗(treatment)”(和变化形式,诸如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指临床介入以试图改变所治疗的个体的自然病程,且可针对预防或在临床病理过程期间执行。治疗的所需效应包括但不限于预防病状的出现或复发、症状的减轻、所述病状或治疗的任何直接或间接病理学后果的削弱、预防呕吐(即,通过预防与已知伴随特定治疗的病状或副作用全部或部分相关的症状的出现)、降低进展速率、与呕吐相关的症状

(诸如恶心和/或呕吐)的改善或缓和以及缓解或改善的预后。在一些实施方案中,使用本公开的GIP受体激动剂肽来抑制或延迟呕吐(即,恶心或呕吐)的发展,或减慢呕吐或与呕吐相关的症状的进展,或预防、延迟或抑制与正在积极治疗的不同疾病的治疗相关的呕吐、恶心和/或呕吐的发展。

[0455] “减少”或“抑制”意指引起20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更大的总体降低的能力。在一些实施方案中,减少或抑制可指与参考(例如,参考生物活性水平)相比的相对减少(例如,在向受试者施用处方量的化学疗法,例如处方剂量的已知引起呕吐的化学治疗剂之后,恶心和/或呕吐的发作次数)。在一些实施方案中,减少或抑制可指与针对病状或疾病的治疗相关的副作用(即,恶心和/或呕吐)的相对减少。

[0456] 用于比较的序列的最佳比对可例如通过Smith和Waterman的局部同源算法(Adv. Appl. Math. 2:482 (1981), 其以引用的方式并入本文),通过Needleman和Wunsch的同源比对算法(J. Mol. Biol. 48:443-53 (1970), 其以引用的方式并入本文),通过Pearson和Lipman的相似性搜索方法(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444-48 (1988), 其以引用的方式并入本文),通过这些算法的电脑实施(例如GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA, Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.)或通过目视检查来进行。(一般参见Ausubel等人(编), Current Protocols in Molecular Biology, 第4版, John Wiley and Sons, New York (1999))。

[0457] 适用于测定百分比序列同一性和序列相似性的算法的一个说明性实例为BLAST算法,其由Altschul等人(J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990), 其以引用的方式并入本文)描述。(也参见Zhang等人, Nucleic Acid Res. 26:3986-90 (1998); Altschul等人, Nucleic Acid Res. 25:3389-402 (1997), 其以引用的方式并入本文)。用于执行BLAST分析的软件可经由美国国家生物技术信息中心互联网网站公开获得。此算法涉及首先通过鉴别查询序列中长度W的短字来鉴别高评分序列对(HSP), 所述短字当与数据库序列中相同长度的字比对时匹配或满足一些正值阈值分数T。T称作相邻字分数阈值(Altschul等人(1990), 同上)。这些初始相邻字命中充当用于起始搜索以发现含有所述命中的较长HSP的启动源。所述字命中接着沿着各序列的两个方向延伸,直至累积比对分数可增加。当累积比对分数下降至距其最大实现值达到量X;所述累积分数由于一个或多个评分残基比对的积聚而达到零或更低时;或到达任一序列的末端时,停止各方向中字命中的延伸。BLAST算法参数W、T和X决定比对的灵敏度和速度。所述BLAST程序使用如下预设值:字长(W)为11, BLOSUM62评分矩阵(参见Henikoff和Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-9 (1992), 其以引用的方式并入本文) 比对值(B)为50, 预期值(E)为10, M=5, N=-4, 以及两条链的比较。

[0458] 除了计算百分比序列同一性以外,所述BLAST算法也执行两个序列之间的相似性的统计学分析(参见例如Karlin和Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-77 (1993), 其以引用的方式并入本文)。由BLAST算法提供的一种相似性量度为最小和可能性(P(N)),其提供了两个核苷酸或氨基酸序列之间偶然将出现匹配的可能性的指示。例如,如果测试氨基酸与参考氨基酸的比较中的最小和可能性小于约0.1,更典型地小于约0.01,且更典型地小于约0.001,则认为所述氨基酸序列与所述参考氨基酸序列相似。

[0459] 变体也可使用本领域中熟知的方法分离或产生的合成、重组或经化学修饰的多核苷酸或多肽。变体可包括保守或非保守氨基酸变化,如下文所述。多核苷酸变化可导致由

参考序列编码的多肽中的氨基酸取代、添加、缺失、融合和截短。变体也可包括氨基酸的插入、缺失或取代,包括通常不存在于作为所述变体的基础的肽序列中的氨基酸和其他分子的插入和取代,例如但不限于通常不存在于人蛋白质中的鸟氨酸的插入。当描述多肽时,术语“保守取代”是指所述多肽的氨基酸组成的变化,其不会实质上改变所述多肽的活性。例如,保守取代是指用氨基酸残基取代具有相似的化学特性的不同氨基酸残基。保守氨基酸取代包括用异亮氨酸或缬氨酸置换亮氨酸、用谷氨酸盐置换天冬氨酸盐或用丝氨酸置换苏氨酸。

[0460] 如本文所提及,“保守氨基酸取代”由用具有相似的结构和/或化学特性的另一种氨基酸置换一种氨基酸,诸如用异亮氨酸或缬氨酸置换亮氨酸、用谷氨酸盐置换天冬氨酸盐或用丝氨酸置换苏氨酸而产生。因此,特定氨基酸序列的“保守取代”是指取代对于多肽活性不重要的那些氨基酸,或用具有相似特性(例如,酸性、碱性、带正电或带负电、极性或非极性等)的其他氨基酸取代氨基酸,使得即使取代重要氨基酸也不会减少所述肽的活性(即,所述肽穿透血脑障壁(BBB)的能力)。提供功能相似氨基酸的保守取代表为本领域中熟知的。例如,以下六组各自含有彼此是保守取代的氨基酸:1) 丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T);2) 天冬氨酸(D)、谷氨酸(E);3) 天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q);4) 精氨酸(R)、赖氨酸(K);5) 异亮氨酸(I)、亮氨酸(L)、甲硫氨酸(M)、缬氨酸(V);和6) 苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)、色氨酸(W)。(也参见Creighton, Proteins, W.H. Freeman and Company (1984), 以引用的方式整体并入)。在一些实施方案中,如果改变、添加单一氨基酸或小百分率的氨基酸或使其缺失的个别取代、缺失或添加不减少所述肽的活性,则所述变化也可被视为“保守取代”。插入或缺失典型地在约1至5个氨基酸范围内。保守氨基酸的选择可基于所述肽中待取代的氨基酸的位置例如若所述氨基酸在所述肽的外部且暴露于溶剂,或在内部且不暴露于溶剂加以选择。

[0461] 在替代实施方案中,也可选择所涵盖的适用于蛋白质或肽的内部的氨基酸的保守氨基酸取代,例如可使用用于蛋白质或肽的内部的氨基酸(即,所述氨基酸未暴露于溶剂)的合适保守取代,例如但不限于可使用以下保守取代:其中Y经F取代,T经A或S取代,I经L或V取代,W经Y取代,M经L取代,N经D取代,G经A取代,T经A或S取代,D经N取代,I经L或V取代,F经Y或L取代,S经A或T取代且A经S、G、T或V取代。在一些实施方案中,非保守氨基酸取代也涵盖于变体的术语内。

[0462] 如本文所用,术语分子对第一受体相对于第二受体的“选择性”是指以下比率:所述分子在第二受体处的 EC_{50} 除以所述分子在第一受体处的 EC_{50} 。例如,在第一受体处具有1nM的 EC_{50} 且在第二受体处具有100nM的 EC_{50} 的分子对第一受体相对于第二受体具有100倍选择性。

[0463] 如本领域技术人员应理解,本文中对“约”值或参数的提及包括(且描述)本身针对该值或参数或具有加或减该值的差额的实施方案,所述差额在比规定值小10%,或小9%,或小8%,或小7%,或小6%,或小5%,或小4%,或小3%,或小2%,或小1%,或小0.1%范围内。例如,提及“约X”的描述包括对“X”的描述。

[0464] 应理解,本文所述的本公开的方面和实施方案包括“由方面和实施方案组成”和/或“基本上由方面和实施方案组成”。除非另外指示,否则如本文所用,单数形式“一(a/an)”和“所述”包括复数个提及物。

[0465] A.GIP受体激动剂肽

[0466] 在本公开的多个实施方案中,提供GIP受体激动剂肽。另外,提供用于预防和/或治疗有需要的受试者的糖尿病(例如2型糖尿病)、肥胖、代谢综合征和呕吐的方法。在多个实施方案中,所述方法提供每天一次或QD(例如Q1D,在本文中可互换使用)向所述受试者施用治疗有效量的GIP受体激动剂肽。

[0467] 如本文所用,本公开的GIPr激动剂肽是指与诸如GLP受体的其他受体相比偏好结合于GIP受体的肽。在一些实施方案中,本公开的示例性GIPr激动剂肽为具有大于10,或大于100,或大于1,000,或大于10,000,或大于100,000的如定义为比率($EC_{50} \text{ GLP1R}/EC_{50} \text{ GIPR}$)的选择性比率的GIPr激动剂肽。示例性GIP受体激动剂肽为如下GIPr激动剂肽,此时所述肽具有大于10或100或1,000或10,000,或约100-1,000,000或更大的选择性比率($EC_{50} \text{ GLP1R}/EC_{50} \text{ GIPR}$)。

[0468] 如本文所用,“Lys(R)”与“Km”同义且可互换使用。

[0469] 在一些实施方案中,提供GIP受体激动剂肽或其盐。

[0470] 在一些实施方案中,所述GIP受体激动剂肽由式(I)表示:

[0471] P^1 -Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-A9-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-A28-Gln-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40- P^2 ,或其药学上可接受的盐;

[0472] 其中

[0473] P^1 表示由下式表示的基团

[0474] $-R^{A1}$,

[0475] $-CO-R^{A1}$,

[0476] $-CO-OR^{A1}$,

[0477] $-CO-COR^{A1}$,

[0478] $-SO-R^{A1}$,

[0479] $-SO_2-R^{A1}$,

[0480] $-SO_2-OR^{A1}$,

[0481] $-CO-NR^{A2}R^{A3}$,

[0482] $-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$,

[0483] $-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$,或

[0484] 不存在,

[0485] 其中 R^{A1} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地表示氢原子、任选经取代的烃基或任选经取代的杂环基;

[0486] P^2 表示 $-NH_2$ 或 $-OH$;

[0487] A2:表示Aib、D-Ala、Ala、Gly或Pro;

[0488] A9:表示Asp或Leu;

[0489] A13:表示Aib或Ala;

[0490] A14:表示Leu、Aib、Lys;

[0491] A16:表示Arg、Ser或Lys;

[0492] A17:表示Aib、Gln或Ile;

- [0493] A18:表示Ala、His或Lys;
- [0494] A19:表示Gln或Ala;
- [0495] A20:表示Aib、Gln、Lys或Ala;
- [0496] A21:表示Asp、Asn或Lys;
- [0497] A24:表示Asn或Glu;
- [0498] A26:表示Leu或Lys;
- [0499] A28:表示Ala、Lys或Aib;
- [0500] A29:表示Gln、Lys、Gly或Aib;
- [0501] A30:表示Arg、Gly、Ser或Lys;
- [0502] A31:表示Gly、Pro或缺失;
- [0503] A32:表示Ser、Gly或缺失;
- [0504] A33:表示Ser、Gly或缺失;
- [0505] A34:表示Gly、Lys、Asn或缺失;
- [0506] A35:表示Ala、Asp、Ser、Lys或缺失;
- [0507] A36:表示Pro、Trp、Lys或缺失;
- [0508] A37:表示Pro、Lys、Gly或缺失;
- [0509] A38:表示Pro、His、Lys或缺失;
- [0510] A39:表示Ser、Asn、Gly、Lys或缺失;且
- [0511] A40:表示Ile、Lys或缺失。
- [0512] 在相关实施方案中,根据式(I)的GIP受体激动剂肽具有式(I)的氨基酸序列,其中A31为Gly且A32-A39为缺失,或A32为Gly且A33-A39为缺失。
- [0513] 在多个实施方案中,式(I)的GIP受体激动剂肽包含如下肽,其中P²为-OH。
- [0514] 在其他实施方案中,式(I)的GIP受体激动剂肽包含如下肽,其中P¹为甲基(Me)。
- [0515] 在多个实施方案中,式(I)的GIP受体激动剂肽包含如下肽,其中P¹为甲基(Me)且P²为-OH。
- [0516] 在一些实施方案中,提供GIP受体激动剂肽或其盐。所述GIP受体激动剂肽由式(II)表示:
- [0517] P¹-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-A19-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-Ala-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P²,或其药学上可接受的盐,其中:
- [0518] P¹表示由下式表示的基团
- [0519] -R^{A1},
- [0520] -CO-R^{A1},
- [0521] -CO-OR^{A1},
- [0522] -CO-COR^{A1},
- [0523] -SO-R^{A1},
- [0524] -SO₂-R^{A1},
- [0525] -SO₂-OR^{A1},
- [0526] -CO-NR^{A2}R^{A3},

- [0527] $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{A}2}\text{R}^{\text{A}3}$, 或
- [0528] $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{A}1})-\text{NR}^{\text{A}2}\text{R}^{\text{A}3}$
- [0529] 其中 $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 和 $\text{R}^{\text{A}3}$ 各自独立地表示氢原子、任选经取代的烃基或任选经取代的杂环基;
- [0530] P^2 表示 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{OH}$;
- [0531] $\text{A}2$:表示Aib、Ser、Ala、D-Ala或Gly;
- [0532] $\text{A}13$:表示Aib、Tyr或Ala;
- [0533] $\text{A}14$:表示Leu或Lys (R) ;
- [0534] $\text{A}16$:表示Arg、Ser或Lys;
- [0535] $\text{A}17$:表示Aib、Ile、Gln或Lys (R) ;
- [0536] $\text{A}18$:表示Ala、His或Lys (R) ;
- [0537] $\text{A}19$:表示Gln或Ala;
- [0538] $\text{A}20$:表示Aib、Gln或Lys (R) ;
- [0539] $\text{A}21$:表示Asn、Glu、Asp或Lys (R) ;
- [0540] $\text{A}24$:表示Asn或Glu;
- [0541] $\text{A}26$:表示Leu或Lys (R) ;
- [0542] $\text{A}28$:表示Ala、Aib或Lys (R) ;
- [0543] $\text{A}29$:表示Gln、Aib或Lys (R) ;
- [0544] $\text{A}30$:表示Arg、Gly、Lys、Ser或Lys (R) ;
- [0545] $\text{A}31$:表示Gly、Pro或缺失;
- [0546] $\text{A}32$:表示Ser、Lys、Pro、Gly或缺失;
- [0547] $\text{A}33$:表示Ser、Lys、Gly或缺失;
- [0548] $\text{A}34$:表示Gly、Lys、Asn或缺失;
- [0549] $\text{A}35$:表示Ala、Asp、Ser、Lys或缺失;
- [0550] $\text{A}36$:表示Pro、Trp、Lys或缺失;
- [0551] $\text{A}37$:表示Pro、Lys、Gly或缺失;
- [0552] $\text{A}38$:表示Pro、His、Lys或缺失;
- [0553] $\text{A}39$:表示Ser、Asn、Lys、Gly或缺失;
- [0554] $\text{A}40$:表示Ile、Lys (R) 或缺失;
- [0555] 其中残基Lys (R) , (R) 部分表示X-L-, 其中L表示接头, 且选自由gE、GGGGG、GGEEE、G2E3、G3gEgE、20EGgEgE、OEGgEgE、GGPAPAP、20EGgE、30EGgEgE、G4gE、G5gE、20EGgEgEgE、20EG和G5gEgE组成的组; 且X表示脂质。
- [0556] 在一些实施方案中, 提供GIP受体激动剂肽或其盐。所述GIP受体激动剂肽由式(III)表示:
- [0557] $\text{P}^1\text{-Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-A24-Trp-A26-Leu-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39-A40-P}^2$, 或其药学上可接受的盐, 其中:
- [0558] P^1 表示由下式表示的基团
- [0559] $-\text{R}^{\text{A}1}$,

- [0560] $-\text{CO}-\text{R}^{\text{A1}}$,
[0561] $-\text{CO}-\text{OR}^{\text{A1}}$,
[0562] $-\text{CO}-\text{COR}^{\text{A1}}$,
[0563] $-\text{SO}-\text{R}^{\text{A1}}$,
[0564] $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{A1}}$,
[0565] $-\text{SO}_2-\text{OR}^{\text{A1}}$,
[0566] $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$,
[0567] $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$,或
[0568] $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{A1}})-\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$
[0569] 其中 R^{A1} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地表示氢原子、任选经取代的烃基或任选经取代的杂环基;
[0570] P^2 表示 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{OH}$;
[0571] A2:表示Aib、D-Ala、Ala、Ser或Gly;
[0572] A13:表示Aib、Tyr或Ala;
[0573] A14:表示Leu或Lys (R) ;
[0574] A16:表示Arg、Ser或Lys;
[0575] A17:表示Aib、Ile、Gln或Lys (R) ;
[0576] A18:表示Ala、His或Lys (R) ;
[0577] A20:表示Aib、Gln或Lys (R) ;
[0578] A21:表示Asp、Asn、Glu或Lys (R) ;
[0579] A24:表示Asn或Glu;
[0580] A26:表示Leu或Lys (R) ;
[0581] A28:表示Ala、Aib或Lys (R) ;
[0582] A29:表示Gln、Aib、Gly或Lys (R) ;
[0583] A30:表示Arg、Lys、Ser或Lys (R) ;
[0584] A31:表示Gly、Pro或缺失;
[0585] A32:表示Ser、Gly或缺失;
[0586] A33:表示Ser、Gly或缺失;
[0587] A34:表示Gly、Lys或缺失;
[0588] A35:表示Ala、Lys、Ser或缺失;
[0589] A36:表示Pro、Lys或缺失;
[0590] A37:表示Pro、Lys、Gly或缺失;
[0591] A38:表示Pro、Lys或缺失;
[0592] A39:表示Ser、Lys、Gly或缺失;
[0593] A40:表示Lys (R) 或缺失;且
[0594] 其中残基Lys (R) , (R) 部分表示 $\text{X}-\text{L}-$,其中L表示接头,且选自由2OEGgEgE、OEGgEgE、2OEGgE、3OEGgEgE、G5gEgE、2OEGgEgEgE、2OEG和G5gEgE组成的组;且X表示脂质。
[0595] 在一些实施方案中,提供GIP受体激动剂肽或其盐。所述GIP受体激动剂肽由式(IV)表示:

[0596] P^1 -Tyr-A2-Glu-Gly-Thr-A6-A7-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-A14-Asp-A16-A17-A18-Gln-A20-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-A28-A29-A30-A31-A32-A33-A34-A35-A36-A37-A38-A39- P^2 ,或其药学上可接受的盐;

[0597] 其中

[0598] P^1 表示H、 C_{1-6} 烷基或不存在;

[0599] P^2 表示-NH₂或-OH;

[0600] A2表示Aib、Gly或Ser;

[0601] A6表示Phe或Leu;

[0602] A7表示Ile或Thr;

[0603] A13表示Ala、Aib或Tyr;

[0604] A14表示Leu、Lys或Lys (R) ;

[0605] A16表示Lys、Arg或Ser;

[0606] A17表示Aib、Ile、Lys或Lys (R) ;

[0607] A18表示Ala、His、Lys或Lys (R) ;

[0608] A20表示Gln、Lys、Lys (R) 或Aib;

[0609] A21表示Asp、Lys、Lys (R) 或Asn;

[0610] A28表示Ala、Aib或Lys、Lys (R) ;

[0611] A29表示Gln、Lys、Lys (R) 或Aib;

[0612] A30表示Lys、Ser、Arg、Lys (R) 或Lys (Ac) ;

[0613] A31表示Pro、Gly或缺失;

[0614] A32表示Ser、Gly或缺失;

[0615] A33表示Ser、Gly或缺失;

[0616] A34表示Gly、Lys或缺失;

[0617] A35表示Ala、Ser、Lys或缺失;

[0618] A36表示Pro、Lys或缺失;

[0619] A37表示Pro、Lys、Gly或缺失;

[0620] A38表示Pro、Lys或缺失;且

[0621] A39表示Ser、Gly、Lys或缺失,

[0622] 其中在残基Lys (R) 中, (R) 部分表示X-L-, 其中L表示接头且选自由10EGgE、20EG、20EGgE、20EGgEgE、20EGgEgEgE、30EGgE、30EGgEgE、G2E3、G3gEgE、G4E2、G4gE、G4gEgE、GGGGG、G5E、G5gE、G5gEgE、gE、gEgEgE、GGEEE、GGPAPAP、0EGgEgE和0EGgEgEgE组成的组; 且X表示 C_{14} - C_{18} 单酸或 C_{14} - C_{18} 二酸。

[0623] 在一些实施方案中, A2表示Aib。

[0624] 在一些实施方案中, A6表示Phe。

[0625] 在一些实施方案中, A7表示Ile。

[0626] 在一些实施方案中, A13表示Ala或Aib。

[0627] 在一些实施方案中, A16表示Arg。

[0628] 在一些实施方案中, A31表示Pro或Gly, 且A32-A39为缺失。

[0629] 在式 (IV) 的一些实施方案中, A14表示Leu或Lys (R) 。

- [0630] 在式(IV)的一些实施方案中,A17表示Aib、Ile或Lys(R)。
- [0631] 在式(IV)的一些实施方案中,A17表示Aib或Lys(R)。
- [0632] 在式(IV)的一些实施方案中,A18表示Ala、His或Lys(R)。
- [0633] 在式(IV)的一些实施方案中,A20表示Gln、Lys(R)或Aib。
- [0634] 在式(IV)的一些实施方案中,A21表示Asp、Lys(R)或Asn。
- [0635] 在式(IV)的一些实施方案中,A28表示Ala、Aib或Lys(R)。
- [0636] 在式(IV)的一些实施方案中,A29表示Gln、Lys(R)或Aib。
- [0637] 在式(IV)的一些实施方案中,A30表示Lys、Ser、Arg、Lys(R)或Lys(Ac)。
- [0638] 在式(IV)的一些实施方案中,A30表示Ser、Arg、Lys(R)或Lys(Ac)。
- [0639] 在式(IV)的一些实施方案中,
- [0640] A14表示Leu或Lys(R) ;
- [0641] A17表示Aib、Ile或Lys(R) ;
- [0642] A18表示Ala、His或Lys(R) ;
- [0643] A20表示Gln、Lys(R)或Aib;
- [0644] A21表示Asp、Lys(R)或Asn;
- [0645] A28表示Ala、Aib或Lys(R) ;
- [0646] A29表示Gln、Lys(R)或Aib;且
- [0647] A30表示Lys、Ser、Arg、Lys(R)或Lys(Ac)。
- [0648] 在式(IV)的一些实施方案中,
- [0649] A2表示Aib;
- [0650] A17表示Aib、Lys或Lys(R) ;
- [0651] A20表示Aib;且
- [0652] A28表示Ala或Aib,
- [0653] 其中L选自由20EG、20EGgE、20EGgEgE、G2E3、G4gE、G4gEgE、G5、G5E、G5gE、G5gEgE、gEgEgE、GGEEE、GGPAPAP、OEGgEgE和OEGgEgEgE组成的组。
- [0654] 在式(IV)的一些实施方案中,
- [0655] A2表示Aib;
- [0656] A14表示Leu或Lys(R) ;
- [0657] A17表示Aib或Lys(R) ;
- [0658] A18表示Ala、His或Lys(R) ;
- [0659] A20表示Aib;
- [0660] A21表示Asp、Lys(R)或Asn;
- [0661] A28表示Ala或Aib;
- [0662] A29表示Gln、Lys(R)或Aib;且
- [0663] A30表示Lys、Ser、Arg、Lys(R)或Lys(Ac) ,
- [0664] 其中L选自由20EG、20EGgE、20EGgEgE、G2E3、G4gE、G4gEgE、G5、G5E、G5gE、G5gEgE、gEgEgE、GGEEE、GGPAPAP、OEGgEgE和OEGgEgEgE组成的组。
- [0665] 在一些实施方案中,所述GIP受体激动剂肽包含如下肽,其中P²为-OH。在一些实施方案中,所述GIP受体激动剂肽包含如下肽,其中P²为-NH₂。

[0666] 在一些实施方案中,所述GIP受体激动剂肽包含如下肽,其中P¹为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,所述GIP受体激动剂肽包含如下肽,其中P¹为甲基(Me)。

[0667] 在一些实施方案中,所述GIP受体激动剂肽包含如下肽,其中P¹为Me且P²为-OH。

[0668] 在一些实施方案中,所述GIP受体激动剂肽包含如下肽,其中L为20EGgEgE或GGGGG。

[0669] 在一些实施方案中,所述GIP受体激动剂肽包含如下肽,其中X为C₁₅二酸或C₁₆二酸。

[0670] 在一些实施方案中,所述GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐由式(V)表示:

[0671] P¹-Tyr-Aib-Glu-Gly-The-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-Leu-Asp-Arg-Aib-A18-Gln-Aib-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-A30-A31-A32-P²,其中

[0672] P¹为甲基;

[0673] P²为OH或NH₂;

[0674] A13表示Ala或Aib;

[0675] A18表示Ala、Lys或Lys(R);

[0676] A21表示Lys、Lys(R)或Asp;

[0677] A30表示Lys或Ser;

[0678] A31表示Gly或Pro;且

[0679] A32表示Gly或缺失;

[0680] 其中(R)表示X-L-,L表示20EGgEgE或GGGGG;且X表示C₁₅二酸或C₁₆二酸。

[0681] 在式(V)的一些实施方案中,A18表示Ala或Lys(R)。

[0682] 在式(V)的一些实施方案中,A21表示Lys(R)或Asp。

[0683] 在式(V)的一些实施方案中,所述GIPR激动剂肽或其药学上可接受的盐由下式表示:

[0684] P¹-Tyr-Aib-Glu-Gly-The-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-A13-Leu-Asp-Arg-Aib-A18-Gln-Aib-A21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Ala-Gln-A30-A31-A32-P²,其中

[0685] P¹为甲基;

[0686] P²为OH或NH₂;

[0687] A13表示Ala或Aib;

[0688] A18表示Ala或Lys(R);

[0689] A21表示Lys(R)或Asp;

[0690] A30表示Lys或Ser;

[0691] A31表示Gly或Pro;且

[0692] A32表示Gly或缺失;

[0693] 其中(R)表示X-L-,L表示20EGgEgE或GGGGG;且X表示C₁₅二酸或C₁₆二酸。

[0694] 在多个实施方案中,用于本文所例示的方法、组合物和药剂的说明性GIP受体激动剂肽与如式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)定义的任何GIP受体激动剂肽具有至少80%,或至少85%,或至少90%,或至少95%,或至少96%,或至少97%,或至少98%,或至少99%,或100%序列同一性。

[0695] 在多个实施方案中,用于本文所例示的方法、组合物和药剂的说明性GIP受体激动

剂肽与如式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 定义的任何GIP受体激动剂肽具有100%序列同一性。

[0696] 在多个实施方案中,如式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 定义的GIP受体激动剂肽具有由羟基 (-OH) 定义的P²。在多个实施方案中,如式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 定义的GIP受体激动剂肽具有由氨基 (-NH₂) 定义的P²。

[0697] 在多个实施方案中,如式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 定义的GIP受体激动剂肽具有由C₁₋₆烷基定义的P¹。在一些实施方案中,P¹为甲基 (Me)。

[0698] 关于如式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 定义的上述GIP受体激动剂肽,在多个实施方案中,GIP受体激动剂肽具有至少一种具有共价偶联至氨基酸的侧链的二价取代基的氨基酸。例如,在一些实施方案中,GIP受体激动剂肽具有如下氨基酸序列,所述序列具有至少一个氨基酸或经修饰氨基酸的侧链,例如所述GIP受体激动剂肽中共价附接至取代基 (R) 的Lys残基。在多个实施方案中,所述GIP受体激动剂肽的Lys残基可共价附接至取代基 (R),如本公开中显示为Lys (R)。

[0699] 例如,本公开的选择性GIP受体激动剂肽可在氨基酸位置A14-A30处,例如在以下氨基酸位置处具有由 (R) 基团取代的Lys残基:A14或A17、A18、A20、A21、A28、A29或A30。在多个实施方案中,所述 (R) 基团表示X-L-,其中L表示二价接头。在一些实施方案中,所述二价接头可包括PEG、Abu-、(Gly) (2-8)-、gGlu (1-3)-、gE、GGGGG、GGEEE、G2E3、G3gEgE、20EGgEgE、OEGgEgE、GGPAPAP、20EGgE、30EGgEgE、G4gE、G5gE、20EGgEgEgE、20EG和G5gEgE、一个至十个氨基酸 (例如具有两个至十个甘氨酸残基、两个至六个或五个至六个所连接的甘氨酸的甘氨酸接头) 或前述接头的组合。在这些实施方案中,X表示取代基,例如脂质。在多个实施方案中,X表示具有C₁₄至C₁₆碳长度的单酸或二酸脂质,例如C₁₄、C₁₅、C₁₆单酸或二酸脂质。在多个实施方案中,X表示具有C₁₄至C₁₈碳长度的单酸或二酸脂质,例如C₁₅、C₁₆、C₁₈单酸或二酸脂质。在一些实施方案中,X为C₁₅二酸、C₁₆二酸或C₁₈二酸。在一些实施方案中,X为C₁₅二酸或C₁₆二酸。在一些实施方案中,X为C₁₅二酸。

[0700] 在多个实施方案中,所述GIP受体激动剂肽可包括一个或两个经X-L-取代基取代的Lys残基。在一些实施方案中,Lys残基经X-L-取代基取代,其中L表示 (PEG3) 2-、Abu-、(Gly) (2-8)-、gGlu (1-3)-或其组合,例如 (PEG3) 2-gGlu-、Abu-gGlu-、(Gly)₅-gGlu-或 (Gly)₆-gGlu-、GGGGG-、(PEG3) 2-、(PEG3) 2-(Gly) 5-6-、gE、GGGGG、GGEEE、G2E3、G3gEgE、20EGgEgE、OEGgEgE、GGPAPAP、20EGgE、30EGgEgE、G4gE、G5gE、20EGgEgEgE、20EG和G5gEgE或其组合。

[0701] 在一些实施方案中,所述GIP受体激动剂肽具有一个或两个具有经取代侧链的Lys残基。例如,选择性GIPr激动剂肽可具有经X-L-取代的Lys残基,其中L表示如本文所论述的二价接头,例如L可表示一键或二价取代基,且其中X表示任选经取代的烃基,例如单酸或二酸脂质或其盐。在一些实施方案中,所述二价取代基包括:亚烷基、羰基、氧羰基、亚氨基、烷基亚氨基、磺酰基、氧基、硫醚基、酯键、酰胺键、碳酸酯键或其组合。

[0702] 在多个实施方案中,所述GIP受体激动剂肽可包括一个或两个可经定义为X-L-取代基的 (R) 基团取代的Lys残基。在一些实施方案中,Lys (R) 为具有经X-L-取代的侧链的Lys残基。在相关实施方案中,所述GIP受体激动剂肽,X部分可为任选经取代的烃。在一些实施方案中,X-L-取代基中的X部分可包括C₁₇-C₂₂单酸、C₁₇-C₂₂二酸、乙酰基或其组合。一些示例

性X部分可包括：(Teda:C14二酸)、(Peda:C15二酸)或(Heda:C16二酸)。

[0703] 在多个实施方案中,式(I)至(V)的GIP受体激动剂肽,X-L-基团的L部分可包括二价接头。在一些实例中,所述二价接头可包括PEG、Abu⁻、(Gly)₍₂₋₈₎⁻、gGlu₍₁₋₃₎⁻、一个至十个氨基酸或其组合。在X-L的这些实例中,X可表示取代基。

[0704] 在一些实施方案中,(R)表示X-L-,其中L表示(PEG3)2⁻、Abu⁻、(Gly)₍₂₋₈₎⁻、gGlu₍₁₋₃₎⁻或其组合。在一些实施方案中,L表示(PEG3)2⁻gGlu⁻、Abu-gGlu⁻、(Gly)₅-gGlu⁻、(Gly)₆-gGlu⁻、GGGGG⁻、GGGGGG⁻、(PEG3)2⁻或(PEG3)2⁻(Gly)₅₋₆⁻、GGGGG⁻、(PEG3)2⁻、PEG3)2⁻(Gly)5-6⁻、gE、GGGGG、GGEEE、G2E3、G3gEgE、20EGgEgE、0EGgEgE、GGPAPAP、20EGgE、30EGgEgE、G4gE、G5gE、20EGgEgEgE、20EG和G5gEgE或其组合。

[0705] 在一些相关实施方案中,L表示一键或二价取代基,且X表示任选经取代的烃基或其盐。例如,说明性GIP受体激动剂肽具有Lys(R)残基,其中所述Lys(R)残基的(R)部分表示为X-L-,其中X为包含亚烷基、羰基、氧羰基、亚氨基、烷基亚氨基、磺酰基、氧基、硫醚基、酯键、酰胺键、碳酸酯键或其组合的二价取代基。

[0706] 在一些实施方案中,说明性Lys(R)可包括定义为X-L-基团的(R)基团,其中二价取代基X为C₁₄-C₁₆单酸、C₁₄-C₁₈二酸、C₁₇-C₂₂二酸或乙酰基。一些示例性X部分可包括：(Teda:C14二酸)、(Peda:C15二酸)、(Heda:C16二酸)。

[0707] 在一些实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的说明性GIP受体激动剂肽可包括具有一个至两个Lys(R)脂化氨基酸的肽,所述氨基酸位于所述肽中残基A14至A30范围内的氨基酸序列中,其中所述Lys(R)残基具有由X-L-定义的经取代侧链。在示例性实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的说明性GIP受体激动剂肽中的Lys(R)残基的X-L-基团可包括：-(g-Glu)₂-Oda、-(g-Glu)₂-Eda、-(g-Glu)₂-Heda、-(PEG3)2⁻gGlu-Eda、-(PEG3)2⁻gGlu-Heda、-(PEG3)2⁻gGlu-Oda、-(PEG3)2⁻gGlu-Ida、-(PEG3)-gGlu-Eda、-(PEG3)-gGlu-Heda、-(PEG3)-gGlu-Oda、-Abu-gGlu-Oda、-(Gly)₅-gGlu-Eda、-(Gly)₅-gGlu-Heda、-(Gly)₅-gGlu-Oda、-(Gly)₅-Heda、-(Gly)₅-Oda、-(Gly)₅-Eda、-(PEG3)2⁻Heda、-(PEG3)2⁻Eda、-(PEG3)2⁻Oda、20EGgEgE-Teda:C14二酸、0EGgEgE-Teda:C14二酸、20EGgE-Teda:C14二酸、30EGgEgE-Teda:C14二酸、G5gEgE-Teda:C14二酸、20EGgEgEgE-Teda:C14二酸、20EG-Teda:C14二酸、G5gEgE-Teda:C14二酸、20EGgEgE-Peda:C15二酸、0EGgEgE-Peda:C15二酸、20EGgE-Peda:C15二酸、30EGgEgE-Peda:C15二酸、G5gEgE-Peda:C15二酸、20EGgEgEgE-Peda:C15二酸、20EG-Peda:C15二酸、G5gEgE-Peda:C15二酸、20EGgEgE-Heda:C16二酸、0EGgEgE-Heda:C16二酸、20EGgE-Heda:C16二酸、30EGgEgE-Heda:C16二酸、G5gEgE-Heda:C16二酸、20EGgEgEgE-Heda:C16二酸、20EG-Heda:C16二酸、G5gEgE-Heda:C16二酸或其组合。

[0708] 在一些说明性实例中,所述(R)基团可共价连接至Lys氨基酸的侧链。在一些实例中,示例性(R)基团表示X-L-,其中L表示包含PEG和/或两个或更多个氨基酸的二价接头,且X表示取代基或其盐。在多个实施方案中,式(I)-(V)的GIP受体激动剂肽或其盐具有一个或两个位于位置A14至A30之间的Lys(R)残基,其中(R)表示取代基。

[0709] 在一些实施方案中,R表示X-L-,其中L是选自20EGgEgE、0EGgEgE、20EGgE、30EGgEgE、G5gEgE、20EGgEgEgE、20EG、G5gEgE中的一者或为选自其中的超过一者的组合,且X表示C₁₄-C₁₆单酸或二酸脂质或乙酰基。

[0710] 或者,在一些实施方案中,(R)表示X-L-,其中L表示选自2OEGgEgE、OEGgEgE、2OEGgE、3OEGgEgE、G5gEgE、2OEGgEgEgE、2OEG和G5gEgE的接头,且X表示C₁₄-C₁₆直链饱和二羧酸。

[0711] 在多个实施方案中,在式(I)至(V)的GIP受体激动剂肽的每一个实例中,A14至A30或A14至A21之间或A14或A21的至少一个氨基酸为Lys(R),其中(R)表示X-L-,其中L表示二价接头L,其中L表示2OEGgEgE、OEGgEgE、2OEGgE、3OEGgEgE、G5gEgE、2OEGgEgEgE、2OEG或G5gEgE。在一些相关实施方案中,(R)表示X-L-,其中L表示一键或二价取代基,且X表示任选经取代的烃基或其盐。在与多个L部分例示相关的多个实施方案中,(R)表示X-L-,其中L论述于上文中且X为C₁₄-C₁₆单酸或C₁₄-C₁₆二酸或乙酰基。例如,在一些实施方案中,X为(Teda:C14二酸)、(Peda:C15二酸)、(Heda:C16二酸)。在多个实施方案中,式(I)至(V)的示例性GIP受体激动剂肽包含具有至少一个Lys氨基酸的肽,所述至少一个Lys氨基酸位于所述肽的A14至A30或A14至A21之间,例如氨基酸位置A14或A17、A18、A20、A21、A26、A29或A30处。所述Lys(R)残基的(R)取代基部分表示X-L-,其中L表示二价接头L,例如L表示2OEGgEgE、OEGgEgE、2OEGgE、3OEGgEgE、G5gEgE、2OEGgEgEgE、2OEG或G5gEgE且X为C₁₄-C₁₆单酸或C₁₄-C₁₆二酸或乙酰基,例如C₁₄单酸或C₁₄二酸或C₁₅单酸或C₁₅二酸或C₁₆单酸或C₁₆二酸。在多个实施方案中,式(I)至(V)的示例性GIP受体激动剂肽包含至少一个位于A14至A30或A14至A21之间或A14或A21处的Lys氨基酸,其中(R)表示X-L-,其中L表示二价接头L,其中L表示2x γ Glu-2x OEG(miniPEG),且X为C₁₅单酸或C₁₅二酸。

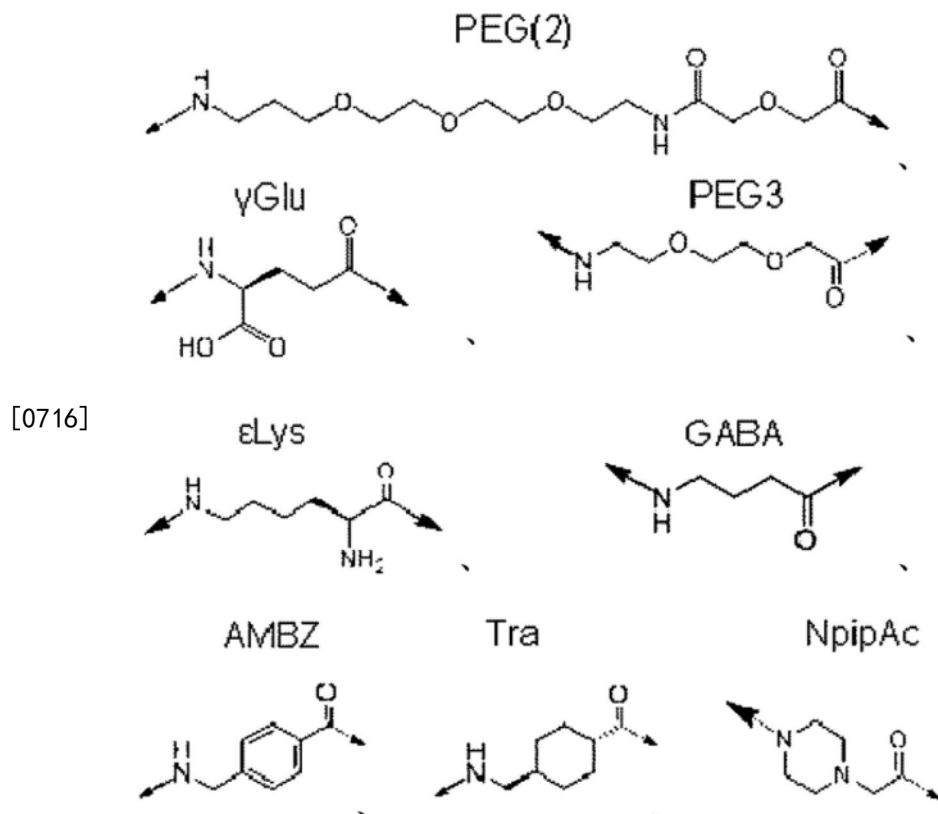
[0712] 在一些实施方案中,(R)表示X-L-,其中L表示包含PEG和/或氨基酸或由PEG和/或一个或多个氨基酸组成的二价接头,例如Gly₂₋₁₀-接头,且X表示取代基。已知PEG接头、氨基酸接头或其组合可用作二价接头的说明性实例,只要其能够连接Lys至取代基。或者,在一些实施方案中,R表示X-L-,其中L表示一键或二价取代基,且X表示任选经取代的烃基或其盐。可使用已知二价取代基,其可包括但不限于亚烷基、羰基、氧羰基、亚氨基、烷基亚氨基、磺酰基、氧基、硫醚基、酯键、酰胺键、碳酸酯键或其组合。

[0713] 在一些实施方案中,L表示(PEG3)2-、Abu-、(Gly)₍₂₋₁₀₎-、gGlu₍₁₋₃₎-或其组合。在一些实施方案中,L表示(PEG3)2-gGlu-。在一些实例中,L表示Abu-gGlu-。在其他实例中,L表示(Gly)₅-gGlu-或(Gly)₆-gGlu-。在一些实施方案中,L表示具有约两个至约十个所连接的甘氨酸或约两个至约七个所连接的甘氨酸的甘氨酸肽。在一些实例中,L表示(Gly)₅₋₆-或(Gly)₅-、GGGGG-或GGGGG-gGlu-。在一些实例中,L表示2OEGgEgE、OEGgEgE、2OEGgE、3OEGgEgE、G5gEgE、2OEGgEgEgE、2OEG或G5gEgE。

[0714] 在一些实施方案中,L表示(PEG3)2-。在一些实施方案中,L表示(Gly)₂₋₁₀-,例如(Gly)₍₅₋₆₎。在一些进一步实施方案中,L表示基团的组合,诸如一个或多个连接至甘氨酸肽的PEG分子:Gly₂₋₁₀,例如L可为(PEG3)2-(Gly)₅₋₆-或(PEG3)2-(Gly)₅-。

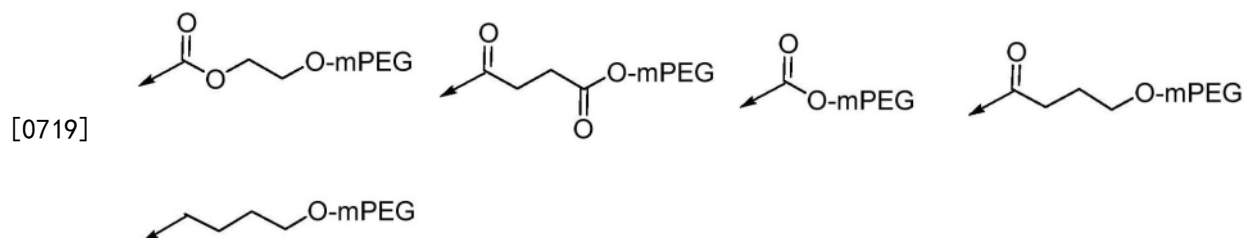
[0715] 在一些实施方案中,所述(R)基团附接至氨基酸,例如Lys残基表示X-L-,其中L表示包含PEG和/或一个或多个氨基酸或由PEG和/或一个或多个氨基酸组成的二价接头,且X表示取代基。已知PEG接头、氨基酸接头或其组合可用作二价接头,只要其能够连接Lys残基至取代基。或者,R表示X-L-,其中L表示一键或二价取代基,且X表示任选经取代的烃基或其盐。可使用已知二价取代基,其包括但不限于亚烷基、羰基、氧羰基、亚氨基、烷基亚氨基、磺酰基、氧基、硫醚基、酯键、酰胺键、碳酸酯键或其组合。在一些实施方案中,(R)表示X-L-,其

中L为选自以下中的一者或为选自以下中的超过一者的组合：

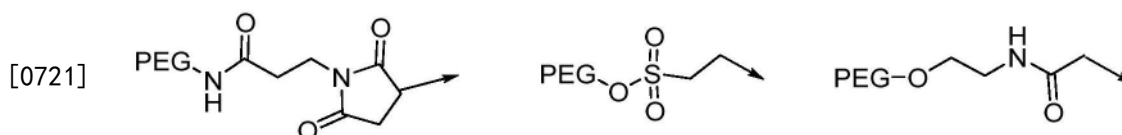


[0717] 包含一个或两个至九个所连接的甘氨酸的甘氨酸接头或单一键，且X表示 C_{17} - C_{22} 单酸或二酸或乙酰基。在一些实施方案中，接头L可共价偶联或连接至至少一个氨基酸或经修饰氨基酸的侧链，例如所述GIP受体激动剂肽的Lys残基共价附接至取代基。在一实施方案中，选择性GIP受体激动剂肽共价附接至(R)基团，其中所述(R)基团为亲水性聚合物，且所述Lys(R)残基位于A14至A30范围内的氨基酸位置处。在一实施方案中，选择性GIP受体激动剂肽共价附接至亲水性聚合物，例如所述亲水性聚合物为聚乙二醇(PEG)分子或其变体。

[0718] 在一些实施方案中，接头L为PEG分子，例如具有约5-30kDa的重量平均分子量的PEG3(n)、PEG(2)(n)或mPEG。在一些实施方案中，L可为PEG3(n)、PEG(2)(n)、gGlu(n)、D-gGlu(n)、AMBZ(n)、GABA(n)、G(x)、NpipAc(n)、Tra(n)、eLys(n)的任何组合，其中 $n=1-5$ 且 $x=1-10$ 。示例性PEG接头可用作经取代Lys残基中的(R)基团的一部分，例如位于A14-A30中的一处或多处，例如氨基酸位置：A14、A17、A18、A20、A21、AA26、A29或A30处，其中MPEG接头可包括以下额外MPEG接头中的一个或多个：



[0720] 在一些实施方案中，可用于偶联取代基X至Cys氨基酸的示例性MPEG接头可包括具有约5-30kDa的重量平均分子量的MPEG分子。在一些实施方案中，用于附接至Cys侧链的说明性PEG接头可包括：



[0722] 在多个实例中,R表示X-L-,其中X-L-表示Teda-GGGG- (Teda:C14二酸)、Teda-GGGGG-、Teda-GGGGGG-、Peda-GGGG- (Peda:C15二酸)、Peda-GGGGG-、Peda-GGGGGG-、Heda-GGGG- (Heda:C16二酸)、Heda-GGGGG-、Heda-GGGGGG-、Heda-GGGGGGGG-。

[0723] 或者,所述(R)基团表示X-L-,其中L表示包含五个或六个所连接的甘氨酸的甘氨酸接头,且X表示C₁₄-C₁₆直链饱和二羧酸。

[0724] 或者,所述(R)基团表示X-L-,其中L表示一键或二价取代基,且X表示C₁₄-C₁₆脂肪酸或C₁₄-C₁₆酰化脂肪酸或C₁₄-C₁₆二羧酸或其盐。在一些实施方案中,X表示用于添加棕榈酰基至Lys残基(例如存在于所述GIP受体激动剂肽中的Lys残基)的ε胺侧基中的棕榈脂肪酸。

[0725] 在其他实施方案中,所述GIP受体激动剂肽具有一个或两个经修饰赖氨酸残基(即,Lys(R)),其中所述(R)基团表示X-L-,其中L表示包含三个、四个、五个或六个所连接的甘氨酸的甘氨酸接头,且X表示C₁₄-C₁₆直链饱和二羧酸。在一实施方案中,所述酰基为C₁₄至C₁₆脂肪酰基,例如棕榈酰基或肉豆蔻酰基脂肪酰基。

[0726] 在一实施方案中,所述GIP受体激动剂肽共价附接至(R)基团,其中所述(R)基团为在A14至A30范围内的任何氨基酸位置处的亲水性聚合物。在一实施方案中,所述GIP受体激动剂肽在氨基酸位置A14、A17、A18、A20、A21、A26、A29或A30或其组合处,例如位置A14-A30或A14至A21处共价附接至亲水性聚合物。例如,所述亲水性聚合物可附接至所述GIP受体激动剂肽的Lys残基的侧链。在一实施方案中,所述亲水性聚合物为聚乙二醇(mPEG)。所述mPEG聚合物也可进一步缀合至甘氨酸接头(即,(Gly)₍₂₋₈₎-)或一个或多个gGlu-残基,例如gGlu₍₁₋₃₎-。在一些实例中,所述mPEG具有约1,000道尔顿至约60,000道尔顿诸如约5,000道尔顿至约40,000道尔顿,或约1,000道尔顿,或5,000道尔顿,或10,000道尔顿,或12,000道尔顿,或14,000道尔顿至约20,000道尔顿的重量平均分子量。

[0727] 在一些实施方案中,用于使聚乙二醇(mPEG)聚合物缀合至反应性胺或巯基的方法为本领域中熟知的。例如,可使用胺反应性聚乙二醇化交联剂使mPEG缀合至赖氨酸胺侧链。双(琥珀酰亚胺基)五(乙二醇)间隔臂可用作同双官能胺-胺交联剂,其在mPEG间隔臂的两个末端含有N-羟基-琥珀酰亚胺(NHS)酯。胺反应性交联剂含有PEG间隔臂。双-琥珀酰亚胺酯活化的mPEG化合物可用于本公开的GIP受体激动剂肽的伯胺(-NH₂)之间的交联。在所述mPEG间隔区的任一末端的N-羟基琥珀酰亚胺酯(NHS)基团在pH 7-9下与赖氨酸和N端氨基特异性地且有效地反应以形成稳定酰胺键。在PEG间隔区的任一末端含有马来酰亚胺基团的其他同双官能巯基反应性交联剂可用于使PEG偶联至GIP受体激动剂肽的Cys氨基酸。当两个不同的反应性基团(例如氨基和巯基)用作键联基团时,也可使用异官能交联间隔臂。含有PEG间隔臂的巯基反应性交联剂可用于使PEG聚合物偶联至GIP受体激动剂肽。在一些实施方案中,双马来酰亚胺活化的PEG化合物可用于蛋白质和其他硫醇分子中的巯基(-SH)之间的交联。在PEG间隔区的任一末端的马来酰亚胺基团可在pH 6.5-7.5下与经还原巯基特异性地且有效地反应以形成稳定硫醚键。在其他实施方案中,PEG分子与GIP受体激动剂肽的直接偶联可使用本领域中已知的方法实现。例如,一种使得肽可经PEG基团共价修饰的熟知技术需要在一末端含有反应性或可靶向官能团的PEG化合物。使表面伯胺中富含的肽

聚乙二醇化的最简单方法为使用在一末端含有NHS酯基的PEG化合物,例如甲基-(PEG) n -NHS酯。甲基-(PEG) n -马来酰亚胺(其中 n 可为20-300)可以相似方式用于使PEG分子偶联至本公开的含Cys肽。本领域中已知的用于1,000道尔顿至20,000道尔顿范围内或更高的多种长度的聚乙二醇聚合物的缀合的方法提供于1.Hermanson,G.T.(2013).第3版.Bioconjugate Techniques,Academic Press,Veronese,F.和Harris,J.M.编(2002).Peptide and protein PEGylation.Advanced Drug Delivery Review 54(4),453-609,Zalipsky,S.,等人,“Use of Functionalized Poly(Ethylene Glycols) for Modification of Polypeptides”,Polyethylene Glycol Chemistry:Biotechnical and Biomedical Applications,J.M.Harris,Plenus Press,New York(1992),和Zalipsky(1995)Advanced Drug Reviews 16:157-182中,所有这些参考文献的公开内容均由此以引用的方式整体并入本文。

[0728] 在多个实施方案中,当与本领域中的GIPR激动剂肽相比时,本文所公开的具有位于氨基酸A14与A30之间,例如氨基酸位置A14、A17、A18、A20、A21、A28、A29或A30处的脂化Lys(R)残基的GIP受体激动剂肽提供的GIPR激动剂肽具有增强的消除半衰期、在血清中48小时之后的剩余%和在多种介质中的溶解度。在一些实施方案中,脂化赖氨酸残基的位置、GIPR肽的序列和用于Lys残基上的(R)取代基的脂质的长度在所述GIPR肽的改善半衰期和溶解度中发挥作用,其使得所述GIPR激动剂肽能够以治疗有效方式对需要止吐活性的受试者每天一次(Q1D),例如每24小时一次给药。增强的消除半衰期、在血清中48小时之后的剩余%和在多种介质中的溶解度说明于本公开的实施例部分中。

[0729] 在多个实施方案中,本文所公开的适用于Q1D给药或每天一次给药以治疗呕吐(包括恶心和/或呕吐)的GIP受体激动剂肽在人血清中具有介于4-10小时之间或例如介于4-6小时之间的人静脉内消除半衰期。在多个实施方案中,本文所公开的适用于Q1D给药或每天一次给药以治疗呕吐(包括恶心和/或呕吐)的GIP受体激动剂肽具有大于10mg/mL,或大于15mg/mL,或大于20mg/mL,或大于30mg/mL,或大于40mg/mL,或大于50mg/mL,或大于60mg/mL,或大于75mg/mL,或大于100mg/mL,或大于125mg/mL的溶解度(例如,当在使用pH 7.4磷酸盐缓冲液在37℃下执行的溶解测试中测试时);和介于5至20小时之间或例如介于8至16小时之间或10至15小时范围内的在人血清中的人静脉内消除半衰期。在多个实施方案中,本文所公开的适用于Q1D给药或每天一次给药以治疗哺乳动物(例如人)的呕吐(包括恶心和/或呕吐)的GIP受体激动剂肽具有15mg/mL或更大溶解度;和介于8-16小时之间或例如介于10-15小时之间的人静脉内消除半衰期。在多个实施方案中,本公开的GIPR激动剂肽具有10至16小时范围内的在人中的消除半衰期,如用下文实施例的方法所测定;和大于25mg/mL,例如大于30mg/mL,或大于40mg/mL,或大于45mg/mL,或大于50mg/mL或更高的溶解度。

[0730] 在多个实施方案中,本文所公开的适用于Q1D给药或每天一次给药以治疗哺乳动物(例如人)的呕吐(包括恶心和/或呕吐)的GIP受体激动剂肽具有15-100mg/mL或更大的溶解度;和10至16小时范围内的人静脉内消除半衰期,如用下文实施例的方法所测定;和30-31个或39个氨基酸的氨基酸序列长度,位于氨基酸位置14或21中的经取代(Lys(R)赖氨酸残基,被表征为C15二酸的脂质和选自20EGgEgE或GGGGG的接头。

[0731] 所述GIPR肽的溶解度可通过磷酸盐缓冲液中的溶解,随后使用液相色谱,例如高效液相色谱(HPLC)的定量来测定。提供说明性方法。关于所述GIPR激动剂肽的溶解度的测

定,在小玻璃小瓶中称出3mg肽。添加pH 7.4的100 μ L 200mM磷酸盐缓冲液且必要时对所述小瓶进行声处理/涡旋持续最多1min。执行目视检查,如果样品充分溶解,则将溶解度记录为30mg/mL。如果在管中观察到不溶性材料,则重复100 μ L缓冲液添加且混合,直至完全溶解。如果所述肽不溶于500 μ L缓冲液,则将其标记为溶解度<6mg/mL。溶解度可在Agilent 1200系统上的0.2 μ m过滤器上过滤之后通过RP-HPLC确认,所述Agilent 1200系统具有保持于40°C下的Kinetex柱形式 **Phenomenex®** (2.6 μ m EV0 C18100 Å, LC柱50 $\times$ 3.0mm),洗脱剂A为含0.05%TFA的水,B为含0.035%TFA的乙腈,在0.6ml/min流速下。梯度为经5min自20至70,所述柱接着在90%B下洗涤持续1min。使用在215nm下的UV监测来监测肽浓度。标准物也可在同一色谱实验中运行以获得在215nm下的标准测量值,可由所述测量值计算标准曲线且可由所述标准曲线外推可溶性肽浓度。

[0732] 在多个实施方案中,本文所公开的例如用于制备药剂、组合物或用于预防和/或治疗病状或病症或用于如本文所公开的预防和/或治疗方法中的GIP受体激动剂肽(如由GIP受体激动剂肽表示)具有如式(I) - (V)中任一者所提供的氨基酸序列。

[0733] 在多个实施方案中,具有患有呕吐或呈现一种或多种呕吐症状的受试者的治疗有效治疗所需的适当药物动力学和药效学或通过Q1D或每天一次(例如,每24小时一次)给药而用于预防呕吐的合适GIPR激动剂肽具有以下氨基酸序列和脂质-接头特征:

[0734] 表1.本公开的示例性GIPR激动剂肽。

	化合物 编号	氨基酸序列 (单字母残基)	接头	脂质
[0735]	14	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Ai b-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-R-NH ₂	2OEG gEgE	C15 二酸
	17	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-Km-Q- Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-S-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH ₂	2OEG gEgE	C15 二酸
	25	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-L-D-R-Aib-A-Q-Ai	2OEG	C15
[0736]		b-Km-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G-OH	gEgE	二酸
	142	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-Km-D-R-Aib-A- Q-Aib-D-F-V-N-W-L-L-A-Q-R-G-OH	GGG GG	C15 二酸
	21	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-R-Aib-A-Q- Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-Km-P-S-S-G-A-P-P-P-S-N H ₂	2OEG gEgE	C15 二酸
	48	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-Km-D-R-Aib-A-Q- Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-S-P-S-S-G-A-P-P-P-S-OH	GGG GG	C15 二酸
	20	Me-Y-Aib-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-Aib-L-D-R-Km-A-Q- Aib-N-F-V-N-W-L-L-A-Q-R-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH ₂	2OEG gEgE	C15 二酸

[0737] 在多个实施方案中,具有如(I) - (V)中任一者所定义的结构示例性GIP受体激动剂肽提供于图1中。

[0738] B. 合成GIPR激动剂肽

[0739] 所述GIP受体激动剂肽可根据本领域中已知的肽合成方法合成。所述肽合成方法可为例如固相合成工艺和液相合成工艺中的任一者。即,目标GIP受体激动剂肽可通过根据所需序列使能够构成所述GIP受体激动剂肽的部分肽或氨基酸和剩余部分(其可由两个或

更多个氨基酸构成)重复缩合而产生。当具有所需序列的产物具有保护基时,目标GIP受体激动剂肽可通过消除保护基而产生。已知的缩合方法和保护基消除方法的实例包括描述于以下(1)-(5)中的方法。

[0740] (1) M. Bodanszky和M. A. Ondetti: Peptide synthesis, Interscience Publishers, New York (1966)

[0741] (2) Schroeder和Luebke: The Peptide, Academic Press, New York (1965)

[0742] (3) Nobuo Izumiya等人: Peptide Gosei-no-Kiso to Jikken (Basics and experiments of peptide synthesis), 由Maruzen Co. 出版 (1975)

[0743] (4) Haruaki Yajima和Shunpei Sakakibara: Seikagaku Jikken Koza (Biochemical Experiment) 1, Tanpakushitsu no Kagaku (Chemistry of Proteins) IV, 205 (1977)

[0744] (5) Haruaki Yajima编: Zoku Iyakuhin no Kaihatsu (Development of Pharmaceuticals的续集), 第14卷, peptide synthesis, 由Hirokawa Shoten出版。

[0745] 在反应之后, 所述GIP受体激动剂肽可使用常规纯化方法进行纯化和分离, 诸如溶剂萃取、蒸馏、柱色谱、液相色谱、重结晶等、其组合。当通过上文所提及的方法获得的肽呈游离形式时, 其可通过已知方法转化为合适盐; 相反, 当所述肽呈盐形式获得时, 所述盐可通过已知方法转化为游离形式或其他盐。

[0746] 起始化合物也可为盐。此类盐的实例包括作为下文所提及的所例示选择性GIPr激动剂的盐例示的那些。

[0747] 关于经保护氨基酸或肽的缩合, 可使用可用于肽合成的多种活化试剂, 其包括三磷盐、四甲基脒盐、碳化二亚胺等。三磷盐的实例包括六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(吡咯嗪并)磷(PyBOP)、六氟磷酸溴三(吡咯嗪并)磷(PyBroP)、六氟磷酸7-氮杂苯并三唑-1-基氧基三(吡咯嗪并)磷(PyAOP), 四甲基脒盐的实例包括六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒(HBTU)、六氟磷酸2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒(HATU)、四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒(TBTU)、四氟硼酸2-(5-降莰烷-2,3-二羧基酰亚胺)-1,1,3,3-四甲基脒(TNTU)、四氟硼酸O-(N-琥珀酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脒(TSTU), 且碳化二亚胺的实例包括N,N'-二环己基碳化二亚胺(DCC)、N,N'-二异丙基碳化二亚胺(DIPCDI)、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(EDCI • HCl)等。关于使用这些的缩合, 外消旋化抑制剂[例如, N-羟基-5-降莰烯-2,3-二羧基酰亚胺(HONB)、1-羟基苯并三唑(HOBt)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt)、3,4-二氢-3-羟基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪(HOObt)、2-羟基-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯(Oxyma)等]的添加为一实例。待用于缩合的溶剂可适当地选自己知可用于肽缩合反应的那些。例如, 可使用诸如无水或含水N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等的酸酰胺, 诸如二氯甲烷、氯仿等的卤化烃, 诸如三氟乙醇、苯酚等的醇, 诸如二甲亚砜等的亚砜, 诸如吡啶等的叔胺, 诸如二恶烷、四氢呋喃等的醚, 诸如乙腈、丙腈等的腈, 诸如乙酸甲酯、乙酸乙酯等的酯, 这些的适当混合物等。反应温度适当地选自己知可用于肽结合反应的范围, 且通常选自约-20℃至90℃的范围。经活化氨基酸衍生物通常1.5至6倍过量使用。在固相合成中, 当使用茚三酮反应的测试揭露出缩合不充分时, 可通过重复所述缩合反应而不消除保护基来进行充分缩合。如果所述缩合甚至在重复所述反应之后仍不充分, 则未反应的氨基酸可用乙酸酐、乙酰基咪

唑等酰化,使得可避免对后续反应的影响。

[0748] 用于起始氨基酸的氨基的保护基的实例包括苄氧羰基(Z)、叔丁氧羰基(Boc)、叔戊氧羰基、异苄基氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-氯苄氧羰基(C1-Z)、2-溴苄氧羰基(Br-Z)、金刚烷基氧羰基、三氟乙酰基、酞酰基、甲酰基、2-硝基苯基磺酸苄基、二苯基膦基硫酰基、9-芴基甲氧羰基(Fmoc)、三苯甲基等。

[0749] 用于起始氨基酸的羧基保护基的实例包括芳基、2-金刚烷基、4-硝基苄基、4-甲氧基苄基、4-氯苄基、苯甲酰甲基和苄氧羰基酰肼、叔丁氧羰基酰肼、三苯甲基酰肼等,以及上文所提及的C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₇₋₁₄芳烷基。

[0750] 丝氨酸或苏氨酸的羟基可例如通过酯化或醚化来保护。适合酯化的基团的实例包括低碳(C₂₋₄)烷酰基,诸如乙酰基等;芳酰基,诸如苯甲酰基等,等;和衍生自有机酸等的基团。另外,适合醚化的基团的实例包括苄基、四氢吡喃基、叔丁基(Bu^t)、三苯甲基(Trt)等。

[0751] 用于酪氨酸的酚羟基的保护基的实例包括Bzl、2,6-二氯苄基、2-硝基苄基、Br-Z、叔丁基等。

[0752] 用于组氨酸的咪唑的保护基的实例包括对甲苯磺酰基(Tos)、4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺酰基(Mtr)、二硝基苯基(DNP)、苄氧甲基(Bom)、叔丁氧甲基(Bom)、Boc、Trt、Fmoc等。

[0753] 用于精氨酸的胍基的保护基的实例包括Tos、Z、4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺酰基(Mtr)、对甲氧基苯磺酰基(MBS)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰基(Pmc)、均三甲苯-2-磺酰基(Mts)、2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基(Pbf)、Boc、Z、NO₂等。

[0754] 用于赖氨酸的侧链氨基的保护基的实例包括Z、C1-Z、三氟乙酰基、Boc、Fmoc、Trt、Mtr、4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基(Dde)等。

[0755] 用于色氨酸的吲哚基的保护基的实例包括甲酰基(For)、Z、Boc、Mts、Mtr等。

[0756] 用于天冬酰胺和谷氨酰胺的保护基的实例包括Trt、黄嘌呤酸基(Xan)、4,4'-二甲氧基二苯甲基(Mbh)、2,4,6-三甲氧基苄基(Tmob)等。

[0757] 起始材料中的经活化羧基的实例包括相应酸酐、叠氮化物、活性酯[具有醇(例如五氯苯酚、2,4,5-三氯苯酚、2,4-二硝基苯酚、氰基甲醇、对硝基苯酚、HONB、N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt))的酯]等。起始材料中的经活化氨基的实例包括相应磷酰胺。

[0758] 用于移除(消除)保护基的方法的实例包括在诸如Pd-black或Pd-碳的催化剂存在下在氢蒸汽中的催化还原;使用无水氟化氢、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、三氟乙酸(TFA)、三甲基溴硅烷(TMSBr)、三氟甲烷磺酸三甲基硅烷酯、四氟硼酸、三(三氟)硼酸、三溴化硼或其混合溶液的酸处理;使用二异丙基乙胺、三乙胺、哌啶、哌嗪等的碱处理;和用液氨中的钠等还原。通过上述酸处理进行的消除反应一般在-20℃至40℃的温度下进行;所述酸处理通过添加阳离子清除剂,诸如苯甲醚、苯酚、硫代苯甲醚、间甲酚和对甲酚;二甲硫醚、1,4-丁烷二硫醇、1,2-乙烷二硫醇、三异丙基硅烷等有效地进行。另外,用作组氨酸的咪唑的保护基的2,4-二硝基苯基通过苯硫酚处理而移除;用作色氨酸的吲哚的保护基的甲酰基通过在1,2-乙烷二硫醇、1,4-丁烷二硫醇等存在下通过酸处理,以及通过用稀氢氧化钠、稀氨等进行碱处理来脱保护而移除。

[0759] 不应涉及起始材料和保护基的反应的官能团的保护、保护基的消除、涉及反应的

官能团的活化等可适当地选自己知保护基和已知方式。

[0760] 在制备所述肽的酰胺的方法中,其通过使用用于酰胺合成的树脂进行固相合成而形成,或羧基末端氨基酸的 α -羧基被酰胺化,且肽链朝向氨基侧被延长至所需链长,此后制备其中仅移除用于肽链的N端 α -氨基的保护基的肽及其中仅自肽链移除用于C端羧基的保护基的肽,且两种肽在上述混合溶剂中缩合。关于有关缩合反应的详情,上文同样适用。在纯化通过缩合获得的经保护肽之后,所有保护基均可通过上述方法被移除以生成所需粗多肽。通过使用多种公开已知的纯化方式纯化此粗肽,且冷冻干燥主要部分,可制得所述肽的所需酰胺。

[0761] 当所述GIP受体激动剂肽作为构型异构体,诸如对映异构体、非对映异构体等、构象异构体等存在时,其也涵盖于GIP受体激动剂肽的描述内且各自可按需通过本身已知的方式或上述分离和纯化方法进行分离。另外,当所述GIP受体激动剂肽呈外消旋体形式时,其可通过常规光学解析分离成S-和R-形式。

[0762] 当GIP受体激动剂肽包括立体异构体时,单独所述异构体和各异构体的混合物也涵盖于GIP受体激动剂肽的含义内。GIP受体激动剂肽可根据本身已知的方法且使用取代基和聚乙二醇进行化学修饰。例如,经化学修饰的GIP受体激动剂肽可通过引入取代基和/或使聚乙二醇缀合结合至GIP受体激动剂肽的Cys残基、Asp残基、Glu残基、Lys残基等而产生。另外,在所述GIP受体激动剂肽的氨基酸与取代基和聚乙二醇之间可存在接头结构。

[0763] 经取代基和/或聚乙二醇(PEG)修饰的GIP受体激动剂肽产生例如一种或多种效应,所述效应与促进治疗学和诊断学重要的肽的生物活性、延长血液循环时间、对消除的抗性、减少免疫原性、增强溶解度和增强对代谢的抗性相关。

[0764] PEG的分子量未受特别限制且通常为约1K至约1000K道尔顿,或约10K至约100K道尔顿,或约20K至约60K道尔顿。

[0765] 通过添加(R)取代基修饰本公开的选择性GIPr激动剂可通过基于已知氧化反应和还原反应引入(R)取代基而进行。

[0766] 本领域中熟知的方法可作为用于通过PEG修饰GIP受体激动剂肽的方法使用且例如除了上文列出的示例性方法,也可使用下文所述的方法。

[0767] (1) 使具有活性酯的PEG化试剂(例如SUNBRIGHT MEGC-30TS(商标名称),NOF Corp.)结合于所述GIP受体激动剂肽的氨基。

[0768] (2) 使具有醛的PEG化试剂(例如SUNBRIGHT ME-300AL(商标名称),NOF Corp.)结合于所述GIP受体激动剂肽的氨基。

[0769] (3) 使二价交联试剂(例如GMBS(Dojindo Laboratories)、EMCS(Dojindo Laboratories)、KMUS(Dojindo Laboratories)、SMCC(Pierce))结合于所述GIP受体激动剂肽的氨基酸(例如Lys和/或Cys),接着使具有硫醇基的PEG化试剂(例如SUNBRIGHT ME-300-SH(商标名称),NOF Corp.)结合于所述氨基酸。

[0770] (4) 经由SH-引入剂(例如D-半胱氨酸残基、L-半胱氨酸残基、Traut氏试剂)将硫醇基引入至GIP受体激动剂肽,且使此硫醇基与具有马来酰亚胺基团的PEG化试剂(例如SUNBRIGHT ME-300MA(商标名称),NOF Corp.)反应。

[0771] (5) 经由SH-引入剂(例如D-半胱氨酸残基、L-半胱氨酸残基、Traut氏试剂)将硫醇基引入至GIP受体激动剂肽,且使此硫醇基与具有碘乙酰胺基团的PEG化试剂(例如

SUNBRIGHT ME-300IA (商标名称), NOF Corp.) 反应。

[0772] (6) 将 ω -氨基酸、 α -氨基酸等作为接头引入至GIP受体激动剂肽的N端氨基, 且使源于此接头的氨基与具有活性酯的PEG化试剂(例如SUNBRIGHT MEGC-30TS (商标名称), NOF Corp.) 反应。

[0773] (7) 将 ω -氨基酸、 α -氨基酸等作为接头引入至GIP受体激动剂肽的N端氨基, 且使源于此接头的氨基与具有醛基的PEG化试剂(例如SUNBRIGHT ME-300AL (商标名称), NOF Corp.) 反应。

[0774] 另外, 所述GIP受体激动剂肽可为溶剂合物(例如水合物) 或非溶剂合物(例如非水合物)。

[0775] 所述GIP受体激动剂肽可用同位素(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I) 等标记。

[0776] 此外, GIP受体激动剂肽可为氘转化形式, 其中 ^1H 被转化为 ^2H (D)。

[0777] 在一些实施方案中, 经同位素标记或经同位素取代的GIP受体激动剂肽可用作例如用于正电子发射断层扫描(PET) 的示踪剂(PET示踪剂), 且可用于医学诊断等领域。

[0778] 关于本文所提及的GIP受体激动剂肽, 根据常规肽标记, 左侧末端为N端(氨基端) 且右侧末端为C端(羧基端)。肽的C端可为酰胺($-\text{CONH}_2$)、羧基($-\text{COOH}$)、羧酸酯($-\text{COO}^-$)、烷基酰胺($-\text{CONHR}^a$) 和酯($-\text{COOR}^a$) 中任一者。在一些实施方案中, C端为酰胺($-\text{CONH}_2$)。

[0779] 本公开的GIP受体激动剂肽可呈盐形式。此类盐的实例包括金属盐、铵盐、具有有机碱的盐、具有无机酸的盐、具有有机酸的盐、具有碱性或酸性氨基酸的盐等。

[0780] 金属盐的实例包括碱金属盐, 诸如钠盐、钾盐等; 碱土金属盐, 诸如钙盐、镁盐、钡盐等; 铝盐等。

[0781] 具有有机碱的盐的实例包括具有三甲胺、三乙胺、吡啶、甲吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己胺、N,N-二苄基乙二胺等的盐。

[0782] 具有无机酸的盐的实例包括具有盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等的盐。

[0783] 具有有机酸的盐的实例包括具有甲酸、乙酸、三氟乙酸、酞酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲烷磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等的盐。

[0784] 具有碱性氨基酸的盐的实例包括具有精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的盐。具有酸性氨基酸的盐的实例包括具有天冬氨酸、谷氨酸等的盐。

[0785] 在上文所提及的盐中, 药学上可接受的盐是令人感兴趣的。例如, 当化合物具有酸性官能团时, 可使用无机盐, 诸如碱金属盐(例如钠盐、钾盐等)、碱土金属盐(例如钙盐、镁盐、钡盐等) 等、铵盐等, 且当化合物具有碱性官能团时, 例如具有诸如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等的无机酸的盐, 或具有诸如乙酸、酞酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、甲烷磺酸、对甲苯磺酸等的有机酸的盐是一些实例。

[0786] 在一些实施方案中, 所述GIP受体激动剂肽可以前药形式来合成和/或使用以治疗或预防本公开的疾病, 例如糖尿病、肥胖和/或呕吐。前药意指在活体内的生理学条件下由于酶、胃酸等用反应转化为GIP受体激动剂肽的化合物, 即根据酶用氧化、还原、水解等转化为GIP受体激动剂肽的化合物; 由于胃酸等通过水解等转化为GIP受体激动剂肽的多肽。

[0787] GIP受体激动剂肽的前药的实例可包括其中GIP受体激动剂肽的氨基被酰化、烷基化或磷酸化的化合物(例如其中GIP受体激动剂肽的氨基被二十烷基化、丙氨酰基化、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧羰基化、四氢呋喃基化、吡咯

烷基甲基化、特戊酰基氧基甲基化或叔丁基化等的化合物)；其中GIP受体激动剂肽的羟基被酰化、烷基化、磷酸化或硼酸化的化合物(例如其中GIP受体激动剂肽的羟基被乙酰基化、棕榈酰基化、丙酰基化、特戊酰基化、琥珀酰基化、富马酰基化、丙氨酰基化或二甲基氨基甲基羰基化的化合物)；其中GIP受体激动剂肽的羧基被酯化或酰胺化的化合物(例如其中GIP受体激动剂肽的羧基被C₁₋₆烷基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、特戊酰基氧基甲基酯化、乙氧羰基氧乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯化、环己基氧羰基乙基酯化或甲基酰胺化的化合物)等。除其他外,可使用其中GIP受体激动剂肽的羧基被诸如甲基、乙基、叔丁基等的C₁₋₆烷基酯化的化合物。这些化合物、肽和多肽可通过本身已知的方法由GIP受体激动剂肽产生。

[0788] GIP受体激动剂肽的前药也可在在生理学条件下转化为GIP受体激动剂肽的前药,诸如描述于IYAKUHN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals),第7卷,Design of Molecules,第163-198页,由HIROKAWA SHOTEN出版(1990)中的那些。

[0789] 在本说明书中,所述前药可形成盐。此类盐的实例包括作为GIP受体激动剂肽的盐例示的那些。

[0790] 在一些实施方案中,本公开的GIP受体激动剂肽可作为晶体来合成和/或使用。具有单一晶形或复数种晶形的混合物的晶体也由GIP受体激动剂肽的实例涵盖。晶体可通过根据本身已知的结晶方法使GIP受体激动剂肽结晶而产生。

[0791] 另外,GIP受体激动剂肽可为药学上可接受的共晶或共晶盐。在这里,所述共晶或共晶盐意指由两种或更多种在室温下呈固体的特定物质组成的结晶物质,所述特定物质各自具有不同物理特性(例如结构、熔点、融解热、吸湿性、溶解度、稳定性等)。所述共晶和共晶盐可通过本身已知的共结晶产生。

[0792] 本公开的GIP受体激动剂肽的晶体在物理化学特性(例如熔点、溶解度、稳定性)和生物特性(例如药物动力学(吸收、分布、代谢、分泌)、功效表述)方面为卓越的,且因此其极其适用作药剂。

[0793] 在一些实施方案中,GIP受体激动剂肽和/或其前药(下文中有时缩写为本公开的GIP受体激动剂肽)具有GIP受体活化作用,且作为所述GIP受体的激动剂相对诸如GLP1R的其他受体可具有选择性。本公开化合物在体内具有高GIP受体选择性活化作用。

[0794] C.GIP介导的病状、疾病和病症的预防和治疗方案

[0795] GIP为称作肠促胰岛素的胃肠激素且对胰脏分泌胰岛素具有促进作用。肠促胰岛素与葡萄糖代谢密切相关且因此具有GIP受体活化作用的化合物可用于预防和治疗与包括糖尿病和肥胖在内的异常葡萄糖代谢相关的症状。另外,本公开化合物具有GIP受体选择性活化作用且通过活化最后区中的GABA能神经元来抑制呕吐。

[0796] 更具体地,本公开的GIP受体激动剂肽具有低血糖作用、止吐作用等。

[0797] 本公开的GIP受体激动剂肽在体内具有高化学稳定性和优良效应持续性。

[0798] 本公开的GIP受体激动剂肽可用作GIP受体活化剂。

[0799] 在本公开中,所述GIP受体活化剂(GIP受体激动剂)意指具有GIP受体活化作用的剂。另外,所述GIP受体选择性活化剂(GIP受体肽激动剂)特定地意指对GIP受体的EC₅₀为对GLP-1受体的EC₅₀的1/10或更低,或1/100或更低,或1/1000或更低,或1/10000或更低的剂。

[0800] 本公开的GIP受体激动剂肽在其毒性方面(例如,急性毒性、慢性毒性、遗传毒性、

生殖毒性、心脏毒性、致癌性) 较低, 显示少量副作用, 且可作为用于下文所提及的多种疾病等的预防或治疗的剂安全地施用至哺乳动物(例如人、牛、马、犬、猫、猴、小鼠、大鼠)。

[0801] 本公开的GIP受体激动剂肽可由于上文所提及的对GIP受体的活化作用用于包括糖尿病和肥胖在内的多种疾病的治疗或预防的剂。本公开的GIP受体激动剂肽可用于用于以下疾病的预防或治疗的剂: 例如, 症状性肥胖、基于单纯性肥胖的肥胖、与肥胖相关的疾病状态或疾病、进食病症、糖尿病(例如1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥胖性糖尿病)、高脂血症(例如高三酸甘油血症、高胆固醇血症、高LDL-胆固醇血症、低HDL-胆固醇血症、餐后高脂血症)、高血压、心脏衰竭、糖尿病并发症[例如神经病变、肾病变、视网膜病变、糖尿病心肌病变、白内障、大血管病变、骨量减少、高渗性糖尿病昏迷、感染性疾病(例如呼吸感染、尿路感染、胃肠感染、真皮软组织感染、下肢感染)、糖尿病性坏疽、口腔干燥、听力减退、脑血管病症、外周血循环病症]、代谢综合征(具有选自高三酸甘油血症、(TG)、低HDL胆固醇(HDL-C)血症、高血压、异常肥胖和葡萄糖耐受性受损中的3种或更多种的疾病状态)、肌肉减少症等。

[0802] 症状性肥胖的实例包括内分泌肥胖(例如库兴氏综合征、甲状腺功能低下、胰岛素瘤、肥胖II型糖尿病、假副甲状腺低能症、性腺低能症)、中心性肥胖(例如下丘脑性肥胖、额叶综合征、Kleine-Levin综合征)、遗传性肥胖(例如Prader-Willi综合征、Laurence-Moon-Biedl综合征)、药物诱导性肥胖(例如类固醇、吩噻嗪、胰岛素、磺酰脲(SU)剂、 β -阻断剂诱导性肥胖)等。

[0803] 与肥胖相关的疾病状态或疾病的实例包括葡萄糖耐受性病症、糖尿病(例如2型糖尿病(T2DM)、肥胖性糖尿病)、脂质代谢异常(与上文所提及的高脂血症同义)、高血压、心脏衰竭、高尿酸血症、痛风、脂肪肝(包括非酒精性脂肪性肝炎)、冠状动脉心脏病(心肌梗塞、心绞痛)、脑梗塞(脑血栓形成、短暂性脑缺血发作)、骨/关节疾病(膝骨关节炎、髌骨关节炎、畸形性脊椎炎、腰痛)、睡眠呼吸暂停综合征/Pickwick综合征、月经病症(异常月经周期、月经流量和周期异常、闭经、异常月经综合征)、代谢综合征等。

[0804] The Japan Diabetes Society在1999年关于糖尿病的诊断准则报告新诊断准则。

[0805] 根据此报告, 糖尿病是指满足以下中任一者的状态: 126mg/dl或更高的空腹血糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)、在75g口服葡萄糖耐受性测试(75g OGTT)中200mg/dl或更高的2-h值(静脉血浆中的葡萄糖浓度)和200mg/dl或更高的随机血糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)。另外, 未适用于上文所提及的糖尿病且并非展现“小于110mg/dl的空腹血糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)或在75g口服葡萄糖耐受性测试(75g OGTT)中小于140mg/dl的2-h值(静脉血浆中的葡萄糖浓度)”的状态(通常类型)的状态称作“边界类型”。

[0806] 此外, 美国糖尿病协会(ADA)在1997年和世界卫生组织(WHO)在1998年关于糖尿病的诊断准则报告新诊断准则。

[0807] 根据这些报告, 糖尿病是指满足126mg/dl或更高的空腹血糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)和在75g口服葡萄糖耐受性测试中200mg/dl或更高的2-h值(静脉血浆中的葡萄糖浓度)的状态。

[0808] 根据上文所提及的报告, 葡萄糖耐受性受损是指满足小于126mg/dl的空腹血糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)和在75g口服葡萄糖耐受性测试中140mg/dl或更高且小于200mg/dl的2-h值(静脉血浆中的葡萄糖浓度)的状态。根据ADA的报告, 展现110mg/dl或更

高且小于126mg/dl的空腹血糖水平(静脉血浆中的葡萄糖浓度)的状态称作空腹葡萄糖受损(IFG)。另一方面,根据WHO的报告,展现在75g口服葡萄糖耐受性测试中小于140mg/dl的2-h值(静脉血浆中的葡萄糖浓度)的空腹葡萄糖受损(IFG)状态称作空腹血糖受损(IFG)。

[0809] 本公开的GIP受体激动剂肽也可用于根据上文所提及的新诊断准则确定的糖尿病、边界类型糖尿病、葡萄糖耐受性受损、空腹葡萄糖受损(IFG)和空腹血糖受损(IFG)的预防或治疗的剂。此外,本公开的GIP受体激动剂肽可预防边界类型、葡萄糖耐受性受损、空腹葡萄糖受损(IFG)或空腹血糖受损(IFG)发展成糖尿病。

[0810] 本公开的GIP受体激动剂肽也可用于代谢综合征的预防或治疗的剂。与患有单一生活方式相关疾病的患者相比,心血管疾病的发生率在代谢综合征患者中显著较高。因此,代谢综合征的预防或治疗对于预防心血管疾病非常重要。

[0811] WHO在1999年和NCEP在2001年宣布代谢综合征的诊断准则。根据WHO的诊断准则,具有高胰岛素血症或异常葡萄糖耐受性作为必要条件且具有内脏肥胖、血脂异常(高TG或低HDL)和高血压中的两种或更多种的个体被诊断为具有代谢综合征(World Health Organization:Definition,Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications.部分I:Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization,Geneva,1999)。根据USA国家胆固醇教育计划(缺血性心脏病指南)的成人治疗组III的诊断准则,具有内脏肥胖、高三酸甘油酯血症、低HDL-胆固醇血症、高血压和异常葡萄糖耐受性中的三种或更多种的个体被诊断为具有代谢综合征(国家胆固醇教育计划:Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program(NCEP)Expert Panel on Detection,Evaluation,and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adults Treatment Panel III).The Journal of the American Medical Association,第285卷,第2486-2497页,2001)。

[0812] 更具体地,本公开的GIP受体激动剂肽具有止吐作用,且当与本文所公开的多种刺激物关联时,例如当受试者具有周期性呕吐综合征或被施用化学治疗药物(例如具有呕吐可能的化学治疗药物,诸如基于铂的化学治疗剂,诸如顺铂、奥沙利铂和卡铂;伊立替康和用于治疗癌症的其他拓扑异构酶抑制剂)时,可抑制或减少恶心和/或呕吐的发生次数和严重程度。本公开的GIP受体激动剂肽在体内具有高化学稳定性和优良效应持续性。

[0813] 本公开的GIP受体激动剂肽可用作GIP受体活化剂。在本公开中,所述GIP受体活化剂(GIP受体激动剂)意指具有GIP受体活化作用的剂。另外,所述GIP受体选择性活化剂(即,如本文所用的GIP受体激动剂)特定地意指对GIP受体的 EC_{50} 为对GLP-1受体的 EC_{50} 的1/1000或更低,或1/10000或更低,或换言之, $EC_{50} \text{ GLP1R} / EC_{50} \text{ GIPR}$ 比率大于10,大于100,或大于1,000,或大于10,000,或为100至1,000,000或更高的剂。

[0814] 本公开的GIP受体激动剂肽具有低毒性(例如,急性毒性、慢性毒性、遗传毒性、生殖毒性、心脏毒性、致癌性),显示少量副作用,且可作为用于呕吐的预防或治疗的剂安全地施用至哺乳动物(例如人、牛、马、犬、猫、猴、小鼠、大鼠)。

[0815] 在通过施用至少一种本文所公开的GIP受体激动剂肽来治疗呕吐的背景中,“治疗”包括预防性治疗和在受试者经历呕吐之后治疗呕吐。预防性治疗包括在受试者经历呕吐之前,诸如当受试者经历恶心时,施用GIP受体激动剂肽,以及在受试者暴露于物质、剂或事件之前,或在受试者染上导致或可能导致受试者经历呕吐的病状之前,施用所述GIP受体

激动剂肽。如本文所用,“治疗有效量”是指足以引起所需生物反应的所述GIP受体激动剂肽的量。在本公开中,所需生物反应为治疗和/或预防受试者(例如,有需要的受试者)的异常葡萄糖代谢,包括糖尿病和肥胖,或预防和/或治疗有需要的受试者的呕吐。

[0816] 本发明化合物也可用于上文所提及的多种疾病(例如心血管事件,诸如心肌梗塞等)的进展的次级预防或抑制。另外,本发明化合物也可用作进食抑制剂和减肥剂。本发明化合物也可与膳食疗法(例如针对糖尿病的膳食疗法)和运动疗法组合使用。本公开的GIP受体激动剂肽可用于治疗或预防糖尿病和/或肥胖、与糖尿病和/或肥胖相关的病理生理学病状、呕吐,例如当受试者经历或将要经历呕吐(诸如恶心和/或呕吐)时。在多个实施方案中,受试者(例如哺乳动物,例如人、非人灵长类动物、猿、猴、实验室哺乳动物(例如小鼠、大鼠、兔、豚鼠、雪貂)、驯养哺乳动物(诸如伴侣哺乳动物、犬、猫和马)和农场哺乳动物(诸如牛、猪、绵羊和山羊)仅为实例,但不旨在为详尽清单)可用本公开的GIP受体激动剂肽治疗。在这些情况中的每一者中,提供本公开方法以治疗或预防有需要的受试者的糖尿病、肥胖或呕吐,减少或抑制糖尿病、肥胖或呕吐,减少或抑制与糖尿病、肥胖或呕吐相关的症状,或减少或抑制与糖尿病、肥胖或呕吐相关的病理学病状或症状,例如恶心和/或呕吐。

[0817] 为了预防或治疗呕吐,每天一次向有需要的受试者/患者(本文中可互换使用)施用有效量的一种或多种在药物组合物中的本公开化合物。经由观察受试者的呕吐,或经由受试者对呕吐的自我报告(在人受试者的情况下),确定所述受试者需要用本公开GIP受体激动剂肽治疗。通过评估患者由于另一医学病状或由于暴露于已知与呕吐相关的剂(诸如由病毒或细菌或化学剂或辐射造成的感染)而处于经历呕吐的风险中,确定所述患者需要预防疗法。

[0818] 本公开GIP受体激动剂肽有益于急性、延迟或预期性呕吐的疗法,所述呕吐包括通过化学疗法、辐射、毒素、病毒或细菌感染、妊娠、前庭病症(例如晕动症、眩晕、头晕目眩和美尼尔氏疾病)、手术、疼痛、类鸦片使用和戒断、偏头痛和颅内压变化诱导的呕吐。本发明的使用在通过辐射诱导的呕吐的疗法中,例如在癌症或辐射病的治疗期间,和在手术后恶心和呕吐的治疗中具有益处。最特别地,本发明的使用有益于通过抗肿瘤(细胞毒性)剂(包括常规用于癌症化学疗法中的那些)诱导的呕吐、通过其他药理剂(例如 α -2肾上腺素受体拮抗剂,诸如育亨宾、MK-912和MK-467,和IV型环核苷酸磷酸二酯酶(PDE4)抑制剂,诸如RS14203、CT-2450和咯利普兰)诱导的呕吐的疗法。

[0819] 化学治疗剂的实例例如由D.J.Stewart描述于Nausea and Vomiting:Recent Research and Clinical Advances,J.Kucharczyk等人编,CRC Press Inc.,Boca Raton, Fla.,USA,1991,第177-203页,尤其第188页中。通常使用的化学治疗剂包括顺铂、卡铂、奥沙利铂、环磷酰胺、达卡巴嗪(DTIC)、放线菌素D、二氯甲基二乙胺(氮芥)、链佐星、环磷酰胺、卡莫司汀(BCNU)、伊立替康和其他拓扑异构酶抑制剂、洛莫司汀(CCNU)、阿霉素(阿德里霉素)、道诺霉素、丙卡巴肼、丝裂霉素、阿糖胞苷、依托泊苷、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、长春花碱、长春新碱、博莱霉素、太平洋紫杉醇和苯丁酸氮芥(R.J.Gralle等人,Cancer Treatment Reports,1984,68,163-172)。也可预防和/或治疗由于其他化学剂(诸如毒素索曼或沙林)或类鸦片药物使用和/或戒断(例如吗啡、海洛因、羟考酮等)的呕吐。

[0820] 本公开化合物以足以治疗或预防患者的与呕吐相关的症状和/或潜在病因的量施用至所述患者。在一优选实施方案中,所述GIP受体激动剂肽在可能引起呕吐的剂(诸如一

种或多种上述化学治疗剂)的施用之前被施用。本公开GIP受体激动剂肽也可与此类剂组合施用,呈物理组合或经由接连地(以任何次序)施用本公开化合物和剂呈组合疗法。尽管本发明可用于罹患呕吐的任何哺乳动物,优选受试者为人。

[0821] 在一些实施方案中,当受试者正针对糖尿病和/或肥胖相伴地进行治疗时,可施用本公开的选择性GIPr激动剂以治疗呕吐。已知数种已知的抗糖尿病药剂引起呕吐,例如二甲双胍(Glucophage、Glumetza等)、磺酰脲、美格列奈、噻唑烷二酮、DPP-4抑制剂、SGLT2抑制剂和GLP-1受体激动剂。在一些实施方案中,用于治疗受试者(例如有需要的受试者)的呕吐的方法可包括向未患2型糖尿病的受试者或未服用药剂来治疗2型糖尿病但经历呕吐的受试者施用有效量的GIP受体激动剂肽。

[0822] 恶心为在受试者的喉咙和胃的后面的主观令人不快感觉,其可导致呕吐。存在数种描述恶心的文字,包括但不限于:反胃、欲吐或胃不舒服。恶心可具有同时发生的其他症状,诸如增加的唾液(口水)、头晕目眩、头昏、吞咽困难、皮肤温度变化和心率加快。呕吐也描述为“呕出(throwing up)”。当受试者呕吐时,受试者的胃肌肉收缩(挤压)且经由其口腔推出受试者的胃的内含物。受试者可能或可能不感觉想吐。干呕(Retching)为当受试者试图呕吐而未自受试者的胃吐出任何物质时的情况。用于描述干呕的其他文字为作呕(gagging)或干呕(dry heave)。恶心和呕吐通常同时发生,但其可为可相互排斥或相互关联的2种不同病状。相比其他药物,一些化学疗法药物更有可能引起恶心和呕吐。医生根据化学疗法药物的致呕可能(所述药物将有多大可能引起恶心或呕吐)将其归类为高、中等、低或最低风险。

[0823] 在多个实施方案中,所述GIPR激动剂肽化合物可每天一次给药以提供针对呕吐和呕吐相关症状的治疗和预防性治疗。本公开的肽化合物可优先用于治疗周期性呕吐综合征(CVS);化学疗法诱导性恶心和呕吐(CINV)以及手术后恶心和呕吐(PONV)。周期性呕吐综合征(CVS)为一种慢性功能性胃肠病症,其越来越多地在成人中被识别。其特征阵发性恶心和呕吐且导致显著发病率。

[0824] 据估计80%癌症患者将经历化学疗法诱导性恶心和呕吐(CINV)。术语CINV包括呕吐和恶心,其可涉及食欲缺乏且导致降低的流体和卡路里经口摄入。五种不同类型的CINV已经定义且包括急性、延迟、突破性、预期性和难治性CINV。

[0825] 手术后恶心和呕吐(PONV)为在麻醉后监护病室(PACU)中或在手术程序后24小时由患者经历的恶心、呕吐或干呕现象。它是每年影响约10%经历全身麻醉的群体的令人不快并发症。

[0826] 在一示例性实施方案中,本公开提供周期性呕吐综合征(CVS);化学疗法诱导性恶心和呕吐(CINV)以及手术后恶心和呕吐(PONV)的预防性治疗或维持疗法,其包含向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本公开的GIPR激动剂肽化合物,例如选自化合物17、25、21、48、142、14和20的GIPR激动剂肽化合物。

[0827] 本公开的GIP受体激动剂肽可用作例如通过下文所述的临床病理学病状或原因引起的呕吐和/或恶心的预防/治疗剂,即预防性治疗或维持疗法。

[0828] 本发明的GIP受体激动剂肽可用作例如通过以下(1)至(10)所述的临床病理学病状或原因引起的呕吐和/或恶心的预防/治疗剂。另外,本公开的GIP受体激动剂肽可用作慢性不明原因恶心和呕吐的预防/治疗剂。恶心或呕吐也包括想要经由口腔喷出胃的内含物

的迫切令人不快感觉,诸如感觉欲吐和干呕,且也可伴随自主症状,诸如面色苍白、冷汗、唾液分泌、心动过速和腹泻。呕吐也包括急性呕吐、持久性呕吐和预期性呕吐。

[0829] (1) 伴随有呕吐或恶心的疾病,诸如胃轻瘫、胃肠运动减弱、腹膜炎、腹部肿瘤、便秘、胃肠阻塞、慢性肠假性阻塞、功能性消化不良、周期性呕吐综合征、慢性不明原因恶心和呕吐、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、肝炎、高钾血症、脑水肿、颅内病变、代谢病症、由感染引起的胃炎、手术后疾病、心肌梗塞、偏头痛、颅内高血压和颅内低血压(例如高空病);

[0830] (2) 由化学治疗药物诱导的呕吐和/或恶心,诸如(i) 烷基化剂(例如,环磷酰胺、卡莫司汀、洛莫司汀、苯丁酸氮芥、链佐星、达卡巴嗪、异环磷酰胺、替莫唑胺、白消安、苯达莫司汀和美法仑)、细胞毒性抗生素(例如,放线菌素D、阿霉素、丝裂霉素-C、博来霉素、表柔比星、放线菌素D、氨柔比星、伊达比星、道诺霉素和吡柔比星)、抗代谢剂(例如,阿糖胞苷、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、依诺他滨和氟达拉滨)、长春花属生物碱(例如,依托泊苷、长春花碱和长春新碱)、其他化学治疗剂(诸如顺铂、丙卡巴肼、羟基脲、氮杂胞苷、伊立替康、干扰素 α 、白介素-2、奥沙利铂、卡铂、奈达铂和米铂);(ii) 类鸦片止痛剂(例如吗啡);(iii) 多巴胺受体D1D2激动剂(例如阿扑吗啡);(iv) 大麻和大麻素产品,包括大麻剧吐综合征;

[0831] (3) 由针对胸部、腹部的辐射病或辐射疗法或用于治疗癌症的类似疗法引起的呕吐或恶心;

[0832] (4) 由有毒物质或毒素引起的呕吐或恶心;

[0833] (5) 由妊娠引起的呕吐和恶心,包括妊娠剧吐;和

[0834] (6) 由诸如晕动症或头晕目眩的前庭病症引起的呕吐和恶心

[0835] (7) 类鸦片戒断;

[0836] (8) 由术后恶心和呕吐引起的呕吐和恶心;

[0837] (9) 诸如晕动症或头晕目眩的前庭病症;和

[0838] (10) 引起局部、全身性、急性或慢性疼痛的身体损伤。

[0839] 呕吐或恶心或呕吐的这些原因不意在为详尽的。其他病状、活性、副作用可引起呕吐,例如恶心和/或呕吐。恶心可以本领域已知的方式,诸如经由使用视觉模拟量表(VAS)来测量。

[0840] 本发明化合物也可用于上文所提及的多种疾病(例如心血管事件,诸如心肌梗塞等)的进展的次级预防或抑制。另外,本发明化合物也可用作进食抑制剂及减肥剂。本发明化合物也可与膳食疗法(例如针对糖尿病的膳食疗法)及运动疗法组合物使用。

[0841] D. 制剂

[0842] 含有本公开的GIP受体激动剂肽的药剂显示低毒性且使用单独本公开化合物或与药理学上可接受的载剂混合根据一般用作药物制剂的产生方法的本身已知的方法(例如,日本药典中描述的方法)获得,且作为药物制剂安全地经口或非经肠施用(例如经表面、经直肠、静脉内施用),所述药物制剂例如片剂(包括糖包被的片剂、膜包被的片剂、舌下片剂、经口崩解片剂)、散剂、颗粒、胶囊(包括软胶囊、微胶囊)、液体、口含锭、糖浆、乳液、混悬液、注射液(例如皮下注射液、静脉内注射液、肌肉内注射液、腹膜内注射液等)、外部制剂(例如经鼻制剂、皮肤制剂、软膏)、栓剂(例如直肠栓剂、阴道栓剂)、丸剂、鼻制剂、肺制剂(吸入剂)、输液等。

[0843] 这些制剂可为控释制剂,诸如速释制剂、缓释制剂等(例如缓释微胶囊)。药物制剂

中的本公开化合物的含量为整个制剂的约0.01-约100重量%。

[0844] 上文所提及的药理学上可接受的载体可由常规用作制剂材料的多种有机或无机载体材料例示,例如用于固体制剂的赋形剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂;或用于液体制剂的溶剂、增溶剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂、安抚剂等。此外,必要时也可适当地使用适量的一般添加剂,诸如防腐剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂、吸附剂、湿润剂等。

[0845] 赋形剂的实例包括乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、淀粉、玉米淀粉、结晶纤维素、轻质无水硅酸等。

[0846] 润滑剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、胶体二氧化硅等。

[0847] 粘合剂的实例包括结晶纤维素、蔗糖、D-甘露糖醇、糊精、羟基丙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、蔗糖、明胶、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠等。

[0848] 崩解剂的实例包括淀粉、羧基甲基纤维素、羧基甲基纤维素钙、羧基甲基淀粉钠、L-羟基丙基纤维素等。

[0849] 溶剂的实例包括注射用水、醇、丙二醇、Macrogol、芝麻油、玉米油、橄榄油等。

[0850] 增溶剂的实例包括聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三氨基甲烷、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠等。

[0851] 悬浮剂的实例包括表面活性剂,诸如硬脂酰基三乙醇胺、月桂基硫酸钠、月桂基氨基丙酸、卵磷脂、氯苄烷铵、苄索氯铵、甘油单硬脂酸酯等;亲水性聚合物,诸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟基甲基纤维素、羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素等;等。

[0852] 等渗剂的实例包括葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化钠、甘油、D-甘露糖醇等。

[0853] 缓冲剂的实例包括缓冲溶液,诸如磷酸盐、乙酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐等。

[0854] 安抚剂的实例包括苄醇等。

[0855] 防腐剂的实例包括对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苄醇、苯乙醇、去氢乙酸、山梨酸等。

[0856] 抗氧化剂的实例包括亚硫酸盐、抗坏血酸、 α -生育酚等。

[0857] 着色剂的实例包括水溶性食用煤焦油染料(例如食用染料,诸如Food Red 2号和3号、Food Yellow 4号和5号、Food Blue 1号和2号等)、水不溶性色淀染料(例如前述水溶性食用煤焦油染料的铝盐)、天然染料(例如 β -胡萝卜素、叶绿素、氧化铁红)等。

[0858] 甜味剂的实例包括糖精钠、甘草酸二钾、阿斯巴甜、甜菊等。

[0859] 吸附剂的实例包括多孔淀粉、硅酸钙(商标名称:Florite RE)、偏硅酸镁铝(商标名称:Neusilin)和轻质无水硅酸(商标名称:Sylsia)。

[0860] 湿润剂的实例包括丙二醇单硬脂酸酯、山梨醇酐单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。

[0861] 在经口制剂的产生期间,必要时可出于遮蔽味道、肠特性或持久性的目的应用包衣。

[0862] 待用于包衣的包衣基剂的实例包括糖包衣基剂、水性膜包衣基剂、肠溶膜包衣基剂和缓释膜包衣基剂。

[0863] 作为糖包衣基剂,使用蔗糖。此外,可组合使用选自滑石、沉淀碳酸钙、明胶、阿拉伯胶、普鲁兰多糖、棕榈蜡等的一个或多个种类。

[0864] 水性膜包衣基剂的实例包括纤维素聚合物,诸如羟基丙基纤维素、羟基丙基甲基

纤维素、羟基乙基纤维素、甲基羟基乙基纤维素等；合成聚合物，诸如聚乙烯缩醛二乙基氨基乙酸酯、甲基丙烯酸氨基烷酯共聚物E[Eudragit E(商标名称)]、聚乙烯吡咯烷酮等；和多糖，诸如普鲁兰多糖等。

[0865] 肠溶膜包衣基剂的实例包括纤维素聚合物，诸如羟基丙基甲基纤维素酞酸酯、羟基丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羧基甲基乙基纤维素、纤维素乙酸酞酸酯等；丙烯酸聚合物，诸如甲基丙烯酸共聚物L[Eudragit L(商标名称)]、甲基丙烯酸共聚物LD[Eudragit L-30D55(商标名称)]、甲基丙烯酸共聚物S[Eudragit S(商标名称)]等；和天然存在的物质，诸如虫胶等。

[0866] 缓释膜包衣基剂的实例包括纤维素聚合物，诸如乙基纤维素等；和丙烯酸聚合物，诸如甲基丙烯酸氨基烷酯共聚物RS[Eudragit RS(商标名称)]、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物悬浮液[Eudragit NE(商标名称)]等。

[0867] 上文所提及的包衣基剂可在与其两个或更多个种类以适当比率混合之后使用。关于包衣，例如可使用遮光剂，诸如氧化钛、红氧化铁等。

[0868] E. 施用

[0869] 待施用至受试者的含有GIP受体激动剂肽的组合物或药剂的治疗有效量或剂量将取决于患者的年龄、性别和重量，以及患者的当前医学病状。熟练技术人员将能够根据这些和实现所需生物反应的其他因素确定适当剂量。

[0870] 本公开的GIP受体激动剂肽的剂量根据受试者的施用、症状、施用方法等适当地确定。例如，当本公开的GIP受体激动剂肽在参与将可能引起呕吐的行为之前或在人受试者(大约60kg的体重)开始呕吐之后经口施用至受试者时，本公开化合物的每天剂量为约0.01至100mg，或约1.0至50mg，或约1.0至20mg。当本公开化合物非经肠施用至肥胖或糖尿病患者或胃轻瘫(体重60kg)时，本公开化合物的每天剂量为约0.001至30mg，或约0.01至20mg，或约0.1至10mg。这些量可以一天约1份至数份施用。在一些实施方案中，GIP受体激动剂肽预防和/或治疗有需要的受试者的呕吐的治疗有效量可在约0.01至0.5mg/kg/天、0.1至5mg/kg/天、5至10mg/kg/天、10至20mg/kg/天、20至50mg/kg/天、10至100mg/kg/天、10至120mg/kg/天、50至100mg/kg/天、100至200mg/kg/天、200至300mg/kg/天、300至400mg/kg/天、400至500mg/kg/天、500至600mg/kg/天、600至700mg/kg/天、700至800mg/kg/天、800至900mg/kg/天或900至1000mg/kg/天范围内。

[0871] 本公开的GIP受体激动剂肽可例如每天一次、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天、每周、每周两次、每隔一周、每3周、每个月、每2个月、每3个月、每4个月、每5个月或每6个月被施用。在一些实施方案中，本公开的GIP受体激动剂肽可每天1次、QD或每周1-7次施用至受试者，持续1-5天、1-5周、1-5个月或1-5年。

[0872] 本公开的GIP受体激动剂肽可与不会不利地影响本公开的GIP受体激动剂肽的另一药物组合使用，以便达成例如促进本公开的GIP受体激动剂肽的作用(止吐作用)、减少本公开的GIP受体激动剂肽的剂量等目的。

[0873] 可与本公开的GIP受体激动剂肽组合使用的药物(下文中有时缩写为相伴药物)的实例包括抗肥胖剂、针对糖尿病的治疗剂、针对糖尿病并发症的治疗剂、针对高脂血症的治疗剂、抗高血压剂、利尿剂、化学治疗剂、免疫治疗剂、消炎药物、抗血栓形成剂、针对骨质疏松症的治疗剂、维生素、抗痴呆药物、勃起功能障碍药物、针对尿频或尿失禁的治疗药物、针

对排尿困难的治疗剂、中枢D2受体拮抗剂、促胃肠蠕动剂、抗组织胺、蕈毒碱受体拮抗剂、血清素5HT3受体拮抗剂、体抑素类似物、皮质类固醇、苯二氮平抗焦虑药、NK-1受体拮抗剂、高钙血症治疗药物等。相伴药物的特定实例包括下文所提及的那些。

[0874] 抗肥胖剂的实例包括单胺摄取抑制剂(例如芬特明、西布曲明、马吲哚、氟西汀、特索芬辛)、血清素2C受体激动剂(例如氯卡色林)、血清素6受体拮抗剂、组织胺H3受体调节剂、GABA调节剂(例如托吡酯)、神经肽Y拮抗剂(例如韦利贝特)、大麻素受体拮抗剂(例如利莫那班、泰伦那班)、脑肠肽拮抗剂、脑肠肽受体拮抗剂、脑肠肽酰化酶抑制剂、类鸦片受体拮抗剂(例如GSK-1521498)、食欲素受体拮抗剂、黑皮质素4受体激动剂、11 β -羟基类固醇去氢酶抑制剂(例如AZD-4017)、胰脏脂肪酶抑制剂(例如奥利司他、西替利司他)、 β 3激动剂(例如N-5984)、二酰基甘油酰基转移酶1(DGAT1)抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、硬脂酰基辅酶A去饱和酶抑制剂、微粒体三酸甘油酯转运蛋白抑制剂(例如R-256918)、钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂(例如JNJ-28431754、瑞格列净)、NF κ B抑制(例如HE-3286)、PPAR激动剂(例如GFT-505、DRF-11605)、磷酸酪氨酸磷酸酶抑制剂(例如钒酸钠、Trodusquemin)、GPR119激动剂(例如PSN-821、MBX-2982、APD597)、葡萄糖激酶活化剂(例如AZD-1656)、瘦素、瘦素衍生物(例如美曲普汀)、睫状神经营养因子(CNTF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、胆囊收缩素激动剂、淀粉素制剂(例如普兰林肽、AC-2307)、神经肽Y激动剂(例如PYY3-36、PYY3-36衍生物、奥奈普泰、TM-30339、TM-30335)、调酸素制剂:FGF21制剂(例如,自牛或猪的胰脏提取的动物FGF21制剂;使用大肠杆菌或酵母以基因方式合成的人FGF21制剂;FGF21的片段或衍生物)、食欲抑制剂(例如P-57)、GLP-1受体激动剂、GLP-1受体/GIP受体共激动剂、胰高血糖素受体/GLP-1受体/GIP受体三受体激动剂等。

[0875] 在这里,作为针对糖尿病的治疗剂,可提及例如胰岛素制剂(例如,自牛或猪的胰脏提取的动物胰岛素制剂;使用大肠杆菌或酵母以基因方式合成的人胰岛素制剂;胰岛素锌;鱼精蛋白胰岛素锌;胰岛素的片段或衍生物(例如INS-1)、经口胰岛素制剂)、胰岛素增敏剂(例如吡咯列酮或其盐(例如盐酸盐)、罗格列酮或其盐(例如马来酸盐)、Metaglidasen、AMG-131、巴格列酮、MBX-2044、利格列酮、阿格列扎、西格列羧、洛贝格列酮、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、描述于W0007/013694、W02007/018314、W02008/093639或W02008/099794中的化合物)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如伏格列波糖、阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯)、双胍(例如二甲双胍、丁双胍或其盐(例如盐酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐))、胰岛素促泌素(例如磺酰脲(例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、氯磺丙脲、妥拉磺脲、醋磺己脲、格列吡脲、格列美脲、格列吡嗪、格列丁唑)、瑞格列奈、那格列奈、米格列奈或其钙盐水合物)、二肽基肽酶IV抑制剂(例如阿格列汀或其盐(例如苯甲酸盐)、维达列汀、西格列汀、沙格列汀、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、曲格列汀或其盐(例如琥珀酸盐))、 β 3激动剂(例如N-5984)、GPR40激动剂(例如Fasigliam或其水合物、描述于W02004/041266、W02004/106276、W02005/063729、W02005/063725、W02005/087710、W02005/095338、W02007/013689或W02008/001931中的化合物)、钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂(例如达格列净、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、瑞格列净、ASP1941)、SGLT1抑制剂、11 β -羟基类固醇去氢酶抑制剂(例如BVT-3498、INCB-13739)、脂联素或其激动剂、IKK抑制剂(例如AS-2868)、瘦素抗性改良药物、体抑素受体激动剂、葡萄糖激酶活化剂(例如吡格列汀、AZD1656、

AZD6370、TTP-355、描述于W0006/112549、W0007/028135、W0008/047821、W0008/050821、W0008/136428或W0008/156757中的化合物)、GPR119激动剂(例如PSN821、MBX-2982、APD597)、FGF21、FGF类似物、ACC2抑制剂、GLP-1受体激动剂、GLP-1受体/GIP受体共激动剂、胰高血糖素受体/GLP-1受体/GIP受体三受体激动剂等。

[0876] 作为针对糖尿病并发症的治疗剂可包括,可提及醛糖还原酶抑制剂(例如托瑞司他、依帕司他、唑泊司他、非达司他、CT-112、雷尼司他(AS-3201)、利多司他)、神经营养因子及其增加剂(例如NGF、NT-3、BDNF、描述于W001/14372中的神经营养产生/分泌促进剂(例如4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]恶唑)、描述于W02004/039365中的化合物)、PKC抑制剂(例如鲁伯斯塔甲磺酸盐)、AGE抑制剂(例如ALT946、N-苯甲酰甲基噻唑溴化物(ALT766)、EXO-226、Pyridorin、吡哆胺)、GABA受体激动剂(例如加巴喷丁、普瑞巴林)、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如度洛西汀)、钠通道抑制剂(例如拉科酰胺)、活性氧清除剂(例如硫辛酸)、脑血管扩张剂(例如泰必利、美西律)、体抑素受体激动剂(例如BIM23190)、细胞凋亡信号调控激酶-1(ASK-1)抑制剂、GLP-1受体激动剂、GLP-1受体/GIP受体共激动剂、胰高血糖素受体/GLP-1受体/GIP受体三受体激动剂等。

[0877] 作为针对高脂血症的治疗剂,可提及HMG-CoA还原酶抑制剂(例如普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀或其盐(例如钠盐、钙盐))、角鲨烯合酶抑制剂(例如描述于W097/10224中的化合物,例如N-[[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂卓-3-基]乙酰基]哌啶-4-乙酸)、贝特化合物(例如苯扎贝特、氯贝特、双贝特、克利贝特)、阴离子交换树脂(例如考来烯胺)、普罗布考、烟碱酸药物(例如尼可莫尔、戊四烟酯、缓释型烟酸)、二十碳五烯酸乙酯、植物固醇(例如豆固醇、 γ -谷维素(γ -谷维素))、胆固醇吸收抑制剂(例如zechia)、CETP抑制剂(例如达塞曲匹、安塞曲匹)、 ω -3脂肪酸制剂(例如 ω -3-脂肪酸乙酯90(ω -3-酸乙酯90))等。

[0878] 抗高血压剂的实例包括血管紧张素转化酶抑制剂(例如卡托普利、依那普利、地拉普利等)、血管紧张素II拮抗剂(例如坎地沙坦西来替昔酯、坎地沙坦、氯沙坦、氯沙坦钾、依普沙坦、缬沙坦、替米沙坦、厄贝沙坦、他索沙坦、奥美沙坦、奥美沙坦酯、阿齐沙坦、阿齐沙坦酯等)、钙拮抗剂(例如马尼地平、尼非地平、胺氯地平、依福地平、尼卡地平、西尼地平等)、 β 阻断剂(例如美托洛尔、阿替洛尔、普萘洛尔、卡维洛尔、吡洛洛尔等)、可尼丁等。

[0879] 作为利尿剂,可提及例如黄嘌呤衍生物(例如可可碱水杨酸钠、可可碱水杨酸钙等)、噻嗪化物制剂(例如乙噻嗪、环戊噻嗪、三氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、苄氢氯噻嗪、戊氟噻嗪、聚5噻嗪、甲氯噻嗪等)、抗醛固酮制剂(例如螺内酯、三胺喋呤等)、碳酸酐酶抑制剂(例如乙酰唑胺等)、氯苯磺酰胺剂(例如氯噻酮、美夫西特、吲达帕胺等)、阿佐塞米、异山梨醇、依他尼酸、吡咯他尼、布美他尼、呋塞米等。

[0880] 化学治疗剂的实例包括烷基化剂(例如环磷酰胺、异环磷酰胺)、抗代谢物(例如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶)、抗癌抗生素(例如丝裂霉素、阿德力霉素)、植物源性抗癌剂(例如长春新碱、长春地辛、紫杉醇)、顺铂、卡铂、依托泊苷等。除其他外,可使用5-氟尿嘧啶衍生物Furtulon或Neofurtulon等。另外,包含本公开的GIP受体激动剂肽的组合物可在以下抗癌剂的施用之前、之后或期间施用:顺铂、卡铂、奥沙利铂、环磷酰胺、达卡巴嗪(DTIC)、放线菌素D、二氯甲基二乙胺(氮芥)、链佐星、环磷酰胺、卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)、阿霉素

(阿德力霉素)、道诺霉素、丙卡巴肼、丝裂霉素、阿糖胞苷、依托泊苷、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、长春花碱、长春新碱、博来霉素、太平洋紫杉醇和苯丁酸氮芥。

[0881] 免疫治疗剂的实例包括微生物或细菌组分(例如胞壁酰二肽衍生物、毕西巴尼)、具有免疫增强活性的多糖(例如香菇多糖、西佐喃、云芝多糖)、通过遗传工程改造方法获得的细胞因子(例如干扰素、白介素(IL))、集落刺激因子(例如粒细胞集落刺激因子、红血球生成素)等。除其他外,诸如IL-1、IL-2、IL-12等的白介素为一些实例。

[0882] 消炎药物的实例包括非类固醇消炎药物,诸如阿司匹灵、乙酰胺酚、吲哚美辛等。

[0883] 作为抗血栓形成剂,可提及例如肝素(例如肝素钠、肝素钙、依诺肝素钠、达肝素钠)、杀鼠灵(例如杀鼠灵钾)、抗凝血酶药物(例如阿加曲班、达比加群)、Fxa抑制剂(例如利伐沙班、阿哌沙班、依杜沙班、YM150、描述于W002/06234、W02004/048363、W02005/030740、W02005/058823或W02005/113504中的化合物)、血栓溶解剂(例如尿激酶、替索激酶、阿替普酶、那替普酶、孟替普酶、帕米普酶)、血小板凝集抑制剂(例如盐酸噻氯匹定、氯吡格雷、普拉格雷、E5555、SHC530348、西洛他唑、二十碳五烯酸乙酯、贝前列素钠、盐酸沙格雷酯)等。

[0884] 针对骨质疏松症的治疗剂的实例包括阿法骨化醇、骨化三醇、依降钙素、鲑鱼降钙素、雌三醇、依普黄酮、帕米膦酸二钠、阿仑膦酸钠水合物、英卡膦酸二钠、利塞膦酸二钠等。

[0885] 维生素的实例包括维生素B1、维生素B12等。

[0886] 抗痴呆药物的实例包括他克林、多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏等。

[0887] 勃起功能障碍药物的实例包括阿朴吗啡、柠檬酸西地那非等。

[0888] 针对尿频或尿失禁的治疗药物的实例包括盐酸黄酮哌酯、盐酸奥昔布宁、盐酸丙哌维林等。

[0889] 针对排尿困难的治疗剂的实例包括乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如地斯的明)等。

[0890] 中枢D2受体拮抗剂的实例包括典型精神药物(丙氯拉嗪、氟哌啶醇、氯丙嗪等)、血清素多巴胺拮抗剂(哌罗匹隆、利培酮等)和多受体作用靶向抗精神病药物(奥氮平等)。

[0891] 促胃肠蠕动剂的实例包括外周D2受体拮抗剂(甲氧氯普胺、多潘立酮等)和5HT4受体拮抗剂(莫沙必利等)。

[0892] 抗组胺药的实例包括羟嗪、苯海拉明和氯苯那敏。

[0893] 蕈毒碱受体拮抗剂的实例包括中枢蕈毒碱受体拮抗剂(东莨菪碱等)和外周蕈毒碱受体拮抗剂(丁基莨菪胺等)。

[0894] 血清素5HT3受体拮抗剂的实例包括格拉司琼、昂丹司琼、阿扎司琼、吲地司琼、帕洛司琼和雷莫司琼。

[0895] 体抑素类似物的实例包括奥曲肽。

[0896] 皮质类固醇的实例包括地塞米松、倍他米松和甲泼尼龙。

[0897] 苯二氮平抗焦虑药的实例包括劳拉西泮和阿普唑仑,NK-1受体拮抗剂的实例包括阿瑞匹坦和福沙匹坦,且高钙血症治疗药物的实例包括双膦酸盐。

[0898] 此外,经确认在动物模型中或临床上具有恶病质改善作用的药物,即环加氧酶抑制剂(例如吲哚美辛)、孕酮衍生物(例如乙酸甲地孕酮)、糖皮质激素(例如地塞米松)、甲氧氯普胺药物、四氢大麻醇药物、用于改善脂肪代谢的剂(例如二十碳五烯酸)、生长激素、IGF-1或针对恶病质诱导因子TNF- α 、LIF、IL-6或抑瘤素M的抗体等,也可与本公开化合物组

合使用。

[0899] 或者,糖化抑制剂(例如ALT-711)、神经再生促进药物(例如Y-128、VX853、神经营养肽)、抗抑郁剂(例如地昔帕明、阿米替林、丙咪嗪)、抗癫痫药物(例如拉莫三嗪、曲莱、开普兰、Zonegran、普瑞巴林、Harkoseride、卡马西平)、抗心律失常药物(例如美西律)、乙酰胆碱受体配位体(例如ABT-594)、内皮素受体拮抗剂(例如ABT-627)、单胺摄取抑制剂(例如曲马多)、麻醉性止痛剂(例如吗啡)、GABA受体激动剂(例如加巴喷丁、加巴喷丁的MR制剂)、 $\alpha 2$ 受体激动剂(例如可尼丁)、局部止痛剂(例如辣椒素)、抗焦虑药物(例如苯并硫氮杂卓)、磷酸二酯酶抑制剂(例如西地那非)、多巴胺受体激动剂(例如阿扑吗啡)、咪达唑仑、酮康唑等可与本公开化合物组合使用。

[0900] 本公开的GIP受体激动剂肽的施用时间和相伴药物的施用时间不受限制,且其可同时或以交错方式施用至施用受试者。

[0901] 此类施用方式的实例包括以下:

[0902] (1) 施用通过同时处理本公开的GIP受体激动剂肽和相伴药物获得的单一制剂, (2) 通过同一施用途径同时施用两个种类的本公开的GIP受体激动剂肽和相伴药物的制剂, 所述制剂已经单独地产生, (3) 通过同一施用途径以交错方式施用两个种类的本公开的GIP受体激动剂肽和相伴药物的制剂, 所述制剂已经单独地产生, (4) 通过不同施用途径同时施用两个种类的本公开的GIP受体激动剂肽和相伴药物的制剂, 所述制剂已经单独地产生, (5) 通过不同施用途径以交错方式(例如, 以本公开的GIP受体激动剂肽和相伴药物的次序或以相反次序施用)施用两个种类的本公开化合物和相伴药物的制剂, 所述制剂已经单独地产生等。

[0903] 相伴药物的剂量可基于用于临床情形中的剂量适当地确定。本公开的GIP受体激动剂肽和相伴药物的混合比率可根据施用受试者、症状、施用方法、靶疾病、组合等适当地确定。当施用受试者为人时, 例如, 相伴药物可相对于1重量份的本公开的GIP受体激动剂肽以0.01-100重量份使用。

[0904] 通过组合本公开的GIP受体激动剂肽和相伴药物, 可实现: (1) 如与本公开的GIP受体激动剂肽或相伴药物的单一施用相比, 本公开的GIP受体激动剂肽或相伴药物的剂量可减少,

[0905] (2) 待与本公开的GIP受体激动剂肽组合使用的药物可根据患者的病状(轻度、严重等)加以选择,

[0906] (3) 可通过选择作用和机制不同于本公开的GIP受体激动剂肽的那些的相伴药物将治疗时期设定为更久,

[0907] (4) 可通过选择作用和机制不同于本公开的GIP受体激动剂肽的那些的相伴药物来设计持续治疗效应, 和

[0908] (5) 可通过组合使用本公开的GIP受体激动剂肽和相伴药物提供协同效应等。

[0909] F. 实施例

[0910] 本说明书中所用的缩写意指以下(表2)。如本文所述的诸如 α -MePhe等的术语中的连字符可省略, 且省略事件也表示相同含义。

[0911] 在本说明书中所用的氨基酸序列中, 左端表示N端且右端表示C端。

[0912] 表2. 本公开中常用的缩写

[0913]

Ac	乙酰基
Aib	α -氨基异丁酸
Ambz (4)	4-氨基甲基苯甲酰基
GABA	γ -氨基丁酸
Iva	异缬氨酸
Lys (Ac)	N ϵ -乙酰基赖氨酸
α -MePhe	α -甲基苯基丙氨酸
MeTyr	N-甲基酪氨酸
Hda	
Doda	
Trda	
Teda	
Peda	
Heda	
Hepda	
Oda	
Eda	
Dda	
Pal	
PEG (2)	
PEG3	

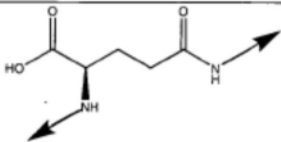
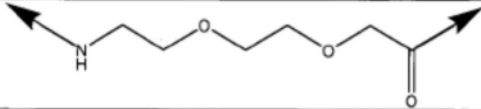
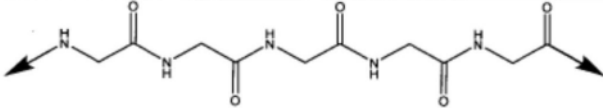
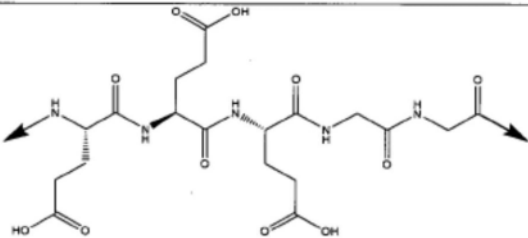
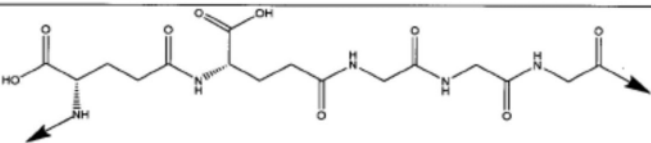
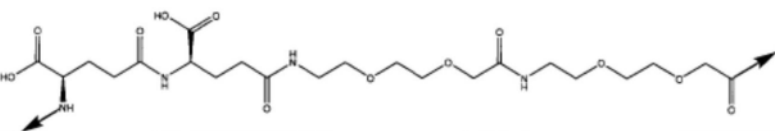
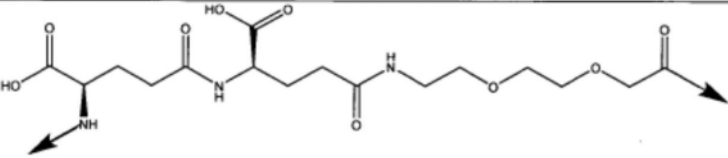
[0914]

(PEG3) 2	
(PEG3) 3	
(PEG3) 4	
(PEG3) 5	
PEG (4)	
γGlu	
(γGlu) 2	
(γGlu) 3	
(γGlu) 2-PEG3	
AMBZ-PEG3	
GABA-(PEG3) 2	
GABA-GGG	
GG	
GGG	
GGGG	
GGGGG	

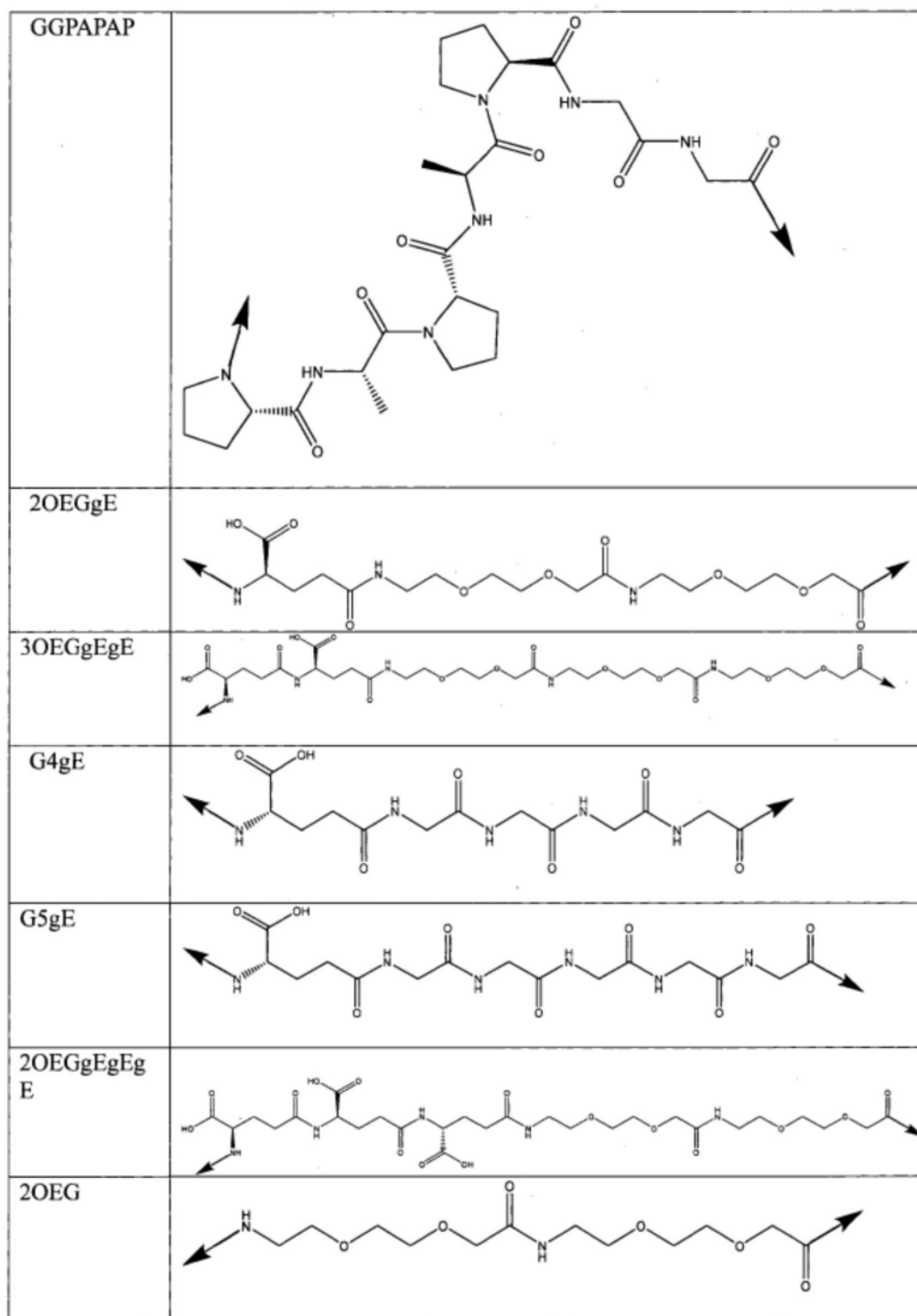
[0915]

GGGGGG	
G9	
NpipAc	
NpipAc-PEG3	
Tra	
Tra-GGG	
Tra-PEG3	
γGlu-PEG3	
γGlu-(PEG3)2	
γGlu-AMB2-PEG3	
γGlu-GGG	
εLys	
εLys-GGG	
εLys-PEG3	

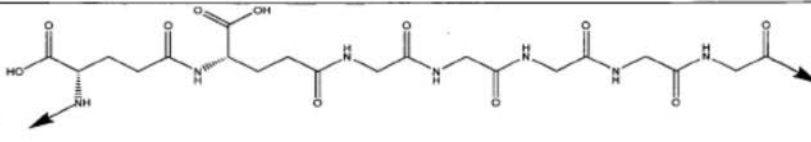
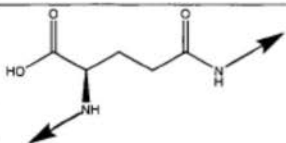
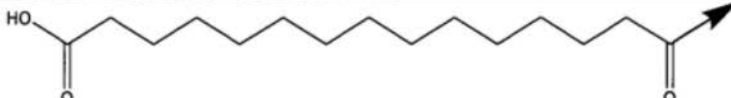
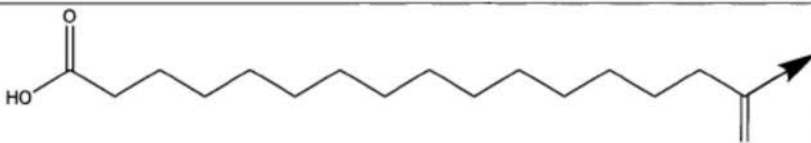
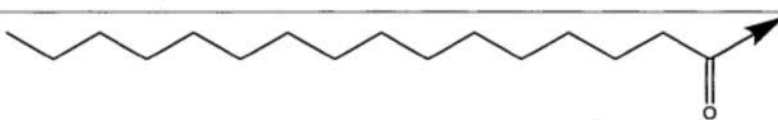
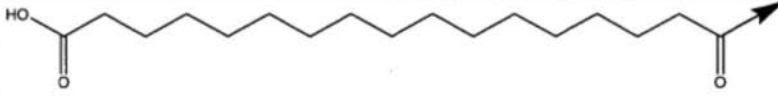
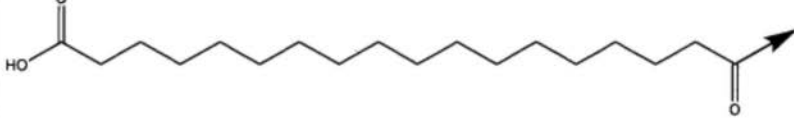
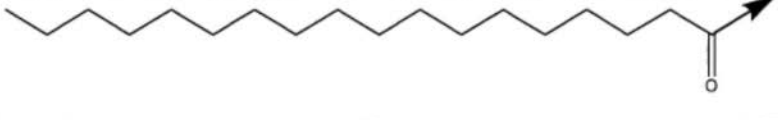
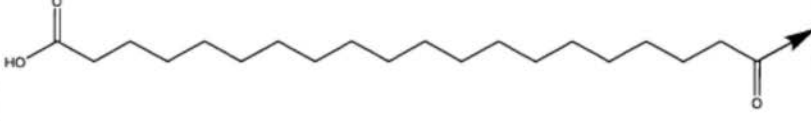
[0916]

gE	
OEG = AEEA = PEG3	
GGGGG	
GGEEE = G2E3	
G3gEgE	
2OEGgEgE	
OEGgEgE	

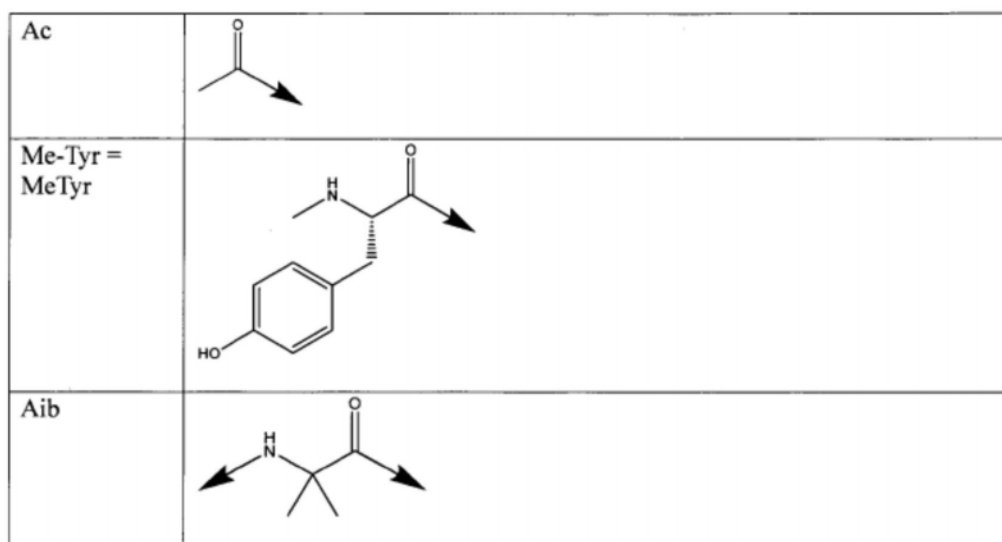
[0917]



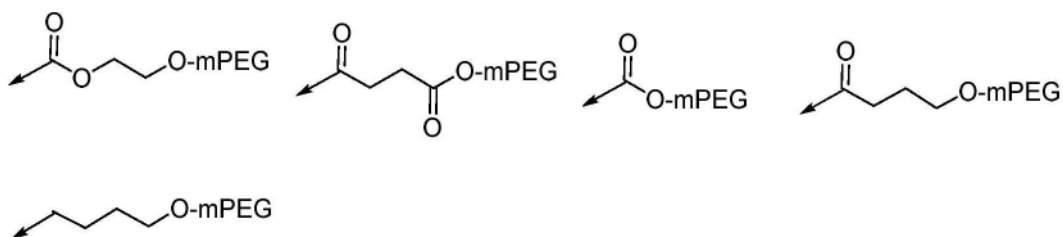
[0918]

G5gEgE	
gE = γ Glu	
C15DA = C ₁₅ 二酸	
C16DA = C ₁₆ 二酸	
C16	
C17DA = C ₁₇ 二酸	
C18DA = C ₁₈ 二酸	
C18	
C20DA = C ₂₀ 二酸	

[0919]

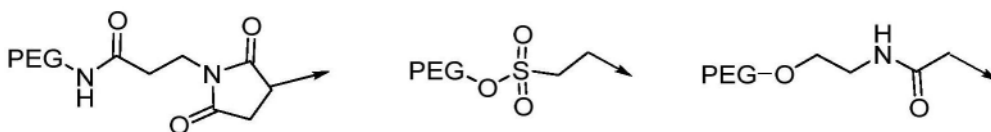


[0920]



[0921] 用于Cys的PEG接头。PEG=5-30kDa PEG

[0922]



[0923] 在本说明书中,在碱基、氨基酸等由其代码表示时,其为基于根据IUPAC-IUB生物化学命名委员会的常规代码或本领域中的常见代码,所述代码的实例显示于下文中。关于可具有光学异构体的氨基酸,除非另外指示,否则呈现L-形式(例如,“Ala”为Ala的L-形式)。另外,“D-”意指D-形式(例如,“D-Ala”为Ala的D-形式),且“DL-”意指D-形式和L-形式的外消旋体(例如,“DL-Ala”为Ala的DL外消旋体)。

[0924] 本公开在下文中通过提及以下参考实施例、实施例、测试实施例和配制实施例详细地加以解释,所述实施例仅为实施方案且不意图解释为限制性的。另外,本公开可在不偏离本发明的范围的情况下进行修改。

[0925] 以下实施例中的术语“室温”指示一般约10℃至约35℃的范围。关于“%”,产率以mol/mol%计,用于色谱的溶剂以体积%计且其他“%”以重量%计。

[0926] NMP: 甲基吡咯烷酮

[0927] THF: 四氢呋喃

[0928] DMF: N,N-二甲基甲酰胺

[0929] WSC: 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐

[0930] DCC: N,N'-二环己基碳化二亚胺

[0931] DIPCDI: N,N'-二异丙基碳化二亚胺

[0932] HOBt: 1-羟基苯并三唑单水合物

[0933] Oxyma: 2-氰基-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯

[0934] 实施例1.合成方案

[0935] 用于合成GIP受体激动剂肽的示例性方法公开于例如申请人在2018年3月30日提交的国际PCT申请号PCT/JP2018/013540中,在第162页至第213页范围内,所述申请的公开内容特定地以引用的方式整体并入本文。

[0936] 实施例2.合成本公开的选择性GIP受体激动剂肽。化合物编号25;SEQ ID NO:26

[0937] 使用标准Fmoc化学来合成肽化合物25。

[0938] 1.树脂制备:向2-CTC树脂(100g,50.0mmol,1.00eq,Sub 0.50mmol/g)中添加DCM(250mL)中的Fmoc-Gly-OH(14.9g,50.0mmol,1.00eq)和DIEA(25.8g,200mmol,33.1mL,4.00eq)。所述混合物在25℃下用N₂搅拌持续2h,接着添加MeOH(100mL),再用N₂搅拌持续30min。所述树脂用DMF(900mL×5)洗涤。接着添加含20%哌啶的DMF(900mL)且所述混合物在25℃下用N₂搅拌持续20min。接着过滤混合物以得到树脂。所述树脂用DMF(900mL×5)洗涤且过滤以得到树脂。

[0939] 2.偶联:将Fmoc-Lys(Boc)-OH(70.3g,150mmol,3.00eq)、DIEA(38.8g,300mmol,49.7mL,6.00eq)和HBTU(54.1g,143mmol,2.85eq)于DMF(250mL)中的溶液添加至树脂中且在30℃下用N₂搅拌持续35min。所述树脂接着用DMF(900mL×5)洗涤。

[0940] 3.脱除保护基:将含20%哌啶的DMF(900mL)添加至树脂中且所述混合物在30℃下用N₂搅拌持续20min。

[0941] 4.针对以下氨基酸的偶联重复步骤2和3:(1-29):

[0942]

#	材料	偶联试剂
1	FMOC-GLN(TRT)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
2	FMOC-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
3	FMOC-LEU-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
4	FMOC-LEU-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
5	FMOC-TRP(BOC)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
6	FMOC-ASN(TRT)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
7	FMOC-VAL-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
8	FMOC-PHE-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
9	FMOC-LYS(DDE)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
10	FMOC-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
11	FMOC-GLN(TRT)-OH (6.00 eq)	HATU (5.70eq)和 DIEA (12.0 eq)
12	FMOC-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
13	FMOC-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
14	FMOC-ARG(PBF)-OH (6.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
15	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
16	FMOC-LEU-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
17	FMOC-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
18	FMOC-ILE-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
19	FMOC-SER(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
20	FMOC-TYR(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
21	FMOC-ASP(OTBU)-OH (4.00 eq)	HBTU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)

[0943]

22	FMOC-SER(TBU)-OH (4.00 eq)	HBTU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
23	FMOC-ILE-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
24	FMOC-PHE-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
25	FMOC-THR(TBU)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
26	FMOC-GLY-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
27	FMOC-GLU(OTBU)-OH (6.00 eq)	HATU (5.70 eq)和 DIEA (12.0 eq)
28	FMOC-AIB-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
29	FMOC-N-ME-TYR(TBU)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)

[0944] 5. 偶联: Boc₂O/DIPEA/DMF (10/5/85) 1400mL持续30min,接着树脂用DMF (1600mL×5) 洗涤。

[0945] 6. 脱除保护基: Dde用水合肼/DMF (3/97) 1400mL处理持续30min,接着树脂用DMF (1600mL×5) 洗涤。

[0946] 7. 针对以下氨基酸的偶联重复步骤2和3: (1-5):

[0947]

1	Fmoc-AEEA-OH (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
2	Fmoc-AEEA-OH (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
3	Fmoc-Glu-OtBu (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
4	Fmoc-Glu-OtBu (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
5	十五烷二酸 (4.00eq)	HOBt (4.00eq) 和DIC (4.00eq)

[0948] 肽裂解和纯化:

[0949] 1. 在偶联之后,所述树脂用DMF洗涤5次。在最后步骤之后,所述树脂用MeOH洗涤3次且在真空中干燥以得到301g肽树脂。接着,3000mL裂解缓冲液 (92.5%TFA/2.5%3-巯基丙酸/2.5%TIS/2.5%H₂O) 在25℃下添加至含有侧链经保护的肽树脂的烧瓶中且所述混合物搅拌持续2.5h。所述裂解缓冲液在减压下浓缩以生成1000mL。所述肽用冷叔丁基甲醚 (7000mL) 沉淀,接着过滤以生成滤饼,经真空干燥滤饼持续2h以生成粗肽 (182g),所述肽通过LCMS (R_t=1.563min) 确认。

[0950] 2. 所述粗肽通过制备型HPLC (TFA条件;A:含0.075%TFA的H₂O,B:CH₃CN) 纯化以生成所述肽,接着所述肽通过制备型HPLC (HOAC条件;A:含0.5%HOAC的H₂O,B:ACN) 纯化以生成最终产物化合物25 (11.86g,5.23%产率,96.23%纯度,H₂OAC),呈白色固体状获得。

[0951] 纯化条件:

[0952]

第一纯化条件	
溶解条件	溶解于含 20% ACN 的 H ₂ O 中
仪器	Gilson GX-281
流动相	A: H ₂ O (含 0.075% TFA 的 H ₂ O)
	B: ACN
梯度	21-51-60 min。保留时间: 39 min
柱	luna, c18, 10 um, 100A+Gemini, 5 um, c18, 110A
流速	20 mL/Min
波长	214/254 nm
烘箱温度	50℃
第二纯化条件	
溶解条件	液体直接纯化
仪器	Gilson GX-281
流动相	A: H ₂ O (含 0.5% HOAc 的 H ₂ O)
	B: ACN
梯度	0.4 M NH ₄ Ac 25 min, 0.5% HOAc 10 min, 29-49-50 min。 保留时间: 61 min
柱	luna, c18, 10 um, 100A+Gemini, 5 um, c18, 110A
流速	20 mL/Min
波长	214/254 nm
烘箱温度	30℃

[0953] 实施例3.合成本公开的选择性GIP受体激动剂肽。化合物编号142;SEQ ID NO:143

[0954] 使用标准Fmoc化学合成肽142。

[0955] 1.树脂制备:2-CTC树脂(100g,50.0mmol,1.00eq,Sub 0.50mmol/g)添加至DCM(280mL)中的Fmoc-GLY-OH(14.9g,50.0mmol,1.00eq)和DIEA(25.85g,200.0mmol,33.14mL,4.00eq)中。所述混合物在25℃下用N₂搅拌持续2h,接着添加MeOH(100.0mL),再用N₂搅拌持续30min。所述树脂用DMF(400mL×5)洗涤。接着添加含20%哌啶的DMF(400mL)且所述混合物在25℃下用N₂搅拌持续15min。接着过滤所述混合物以得到树脂。所述树脂用DMF(400mL×5)洗涤且过滤以得到树脂。

[0956] 2.偶联:Fmoc-ARG(PBF)-OH(97.32g,150mmol,3.00eq)、HBTU(53.87g,142.5mmol,2.85eq)和DIEA(38.772g,300mmol,49.707mL,6.00eq)于DMF(300mL)中的溶液添加至所述树脂中且在20℃下用N₂搅拌持续40min。所述树脂接着用DMF(400mL×3)洗涤。

[0957] 3.脱除保护基:含20%哌啶的DMF(400mL)添加至所述树脂中且所述混合物在20℃下用N₂搅拌持续15min。所述树脂用DMF(400mL×5)洗涤且过滤以得到树脂。

[0958] 4.针对下一氨基酸偶联重复步骤2至3:

#	材料	偶联试剂
1	FMOC-GLN(TRT)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
2	FMOC-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
3	FMOC- LEU -OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
4	FMOC-LEU-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
5	FMOC-TRP(BOC)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
6	FMOC-ASN(TRT)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
7	FMOC-VAL-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
8	FMOC-PHE-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
9	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
[0959] 10	FMOC-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
11	FMOC-GLN(TRT)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
12	FMOC-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
13	FMOC-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
14	FMOC-ARG(PBF)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
14	FMOC-ARG(PBF)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
15	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
16	FMOC-LYS(DDE)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
17	FMOC-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
18	FMOC-ILE-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
18	FMOC-ILE-OH (5.00 eq)	HOAT (5.00 eq)和 DIC (5.00 eq)
19	FMOC-SER(TBU)-OH (4.00 eq)	HBTU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
20	FMOC-TYR(TBU)-OH (4.00 eq)	HBTU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
21	FMOC-ASP(OTBU)-OH (4.00 eq)	HBTU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
22	FMOC-SER(TBU)-OH (4.00 eq)	HBTU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
23	FMOC-ILE-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
24	FMOC-PHE-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
[0960] 25	FMOC-THR(TBU)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
26	FMOC-GLY-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
27	FMOC-GLU(OTBU)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
27	FMOC-GLU(OTBU)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
28	FMOC-AIB-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
29	FMOC-N-ME-TYR(TBU)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)

[0961] 5. Boc_2O /DIPEA/DMF (10/5/85) 500mL持续30min,且接着将其再重复一次,接着所述树脂用DMF (500mL $\times$ 5) 洗涤。

[0962] 6. 脱除保护基:Dde用水合肼/DMF (3/97) 500mL处理持续10min且接着将其再重复一次,接着所述树脂用DMF (500mL $\times$ 5) 洗涤。

[0963] 7. 针对所有其他氨基酸重复步骤2和3:(FMOC-GLY-GLY-GLY-OH, FMOC-GLY-GLY--OH, 十五烷二酸)。

[0964] 肽裂解和纯化:

[0965] 1.所述树脂用MeOH (500mL×3) 洗涤且在真空下干燥以得到270g肽树脂。接着, 2800mL裂解缓冲液 (92.5%TFA/2.5%3-巯基丙酸/2.5%TIS/2.5%H₂O) 在20℃下添加至含有侧链经保护的肽树脂的烧瓶中且所述混合物搅拌持续2.5h。所述裂解缓冲液在减压下浓缩以生成900mL。所述肽用冷叔丁基甲醚 (7.20L) 沉淀,接着过滤以生成滤饼,经真空干燥滤饼持续2h以生成粗肽 (179.5g),呈白色固体状获得且LCMS。

[0966] 2.所述粗肽通过制备型HPLC (TFA条件;A:含0.075%TFA的H₂O,B:CH₃CN) 纯化以生成所述肽,接着所述肽通过制备型HPLC (HOAc条件;A:含0.5%HOAc的H₂O,B:ACN) 纯化以生成最终产物。组合所述产物 (8.39g) 和 (3.56g) 用于冻干以生成最终产物化合物142 (11.95g,98.49%纯度,HOAc),呈白色固体状获得。

[0967] 纯化条件:

第一纯化条件	
溶解条件	溶解于含 20% ACN 的 H ₂ O 中
仪器	Gilson GX-281
流动相	A: H ₂ O (含 0.075% TFA 的 H ₂ O)
	B: ACN
梯度	24-44-60 min。保留时间: 42 min
柱	luna, c18, 10 um, 100A+Gemini, 5 um, c18, 110A
流速	20 mL/Min
波长	214/254 nm
烘箱温度	50℃
第二纯化条件	
溶解条件	溶解于含 20% ACN 的 H ₂ O 中
仪器	Gilson GX-281
流动相	A: H ₂ O (含 0.5% HOAc 的 H ₂ O)
	B: ACN
梯度	0.4 M NH ₄ Ac 25 min, 0.5% HOAc 10 min, 30-45-53 min。 保留时间: 53 min
柱	luna, c18, 10 um, 100A+Gemini, 5 um, c18, 110A
流速	20 mL/Min
波长	214/254 nm
烘箱温度	50℃

[0969] 实施例4.合成本发明的选择性GIP受体激动剂肽。化合物编号17;SEQ ID NO:18。

[0970] 使用标准Fmoc化学来合成肽化合物17。

[0971] 1.树脂制备:DMF (250mL) 中的Rink Amine MBHA树脂 (6mmol,1.00eq,24g,Sub 0.25mmol/g) 在20℃下用N₂搅拌持续2h。接着添加含20%哌啶的DMF (500mL) 且所述混合物在20℃下用N₂搅拌持续15min。接着过滤所述混合物以得到所述树脂。所述树脂用DMF (500mL×5) 洗涤且过滤以得到树脂。

[0972] 2.偶联:Fmoc-SER (TBU) -OH (3.00eq) 和HBTU (2.85eq)、DIEA (6.00eq) 于DMF (250mL) 中的溶液添加至所述树脂中且在20℃下用N₂搅拌持续30min。所述树脂接着用DMF (500mL×3) 洗涤。

[0973] 3. 脱除保护基: 含20%哌啶的DMF (500mL) 添加至所述树脂中且所述混合物在20℃下用N₂搅拌持续15min。所述树脂用DMF (500mL×5) 洗涤且过滤以得到树脂。

[0974] 4. 针对以下氨基酸的偶联重复步骤2至3: (1-38)

[0975]

#	材料	偶联试剂
1	FMOC-PRO-OH(3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
2	FMOC-PRO-OH(3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
3	FMOC-PRO-OH(3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
4	FMOC-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
5	FMOC-GLY-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
6	FMOC-SER(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
7	FMOC-SER(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
8	FMOC-PRO-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
9	FMOC-SER(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
10	FMOC-GLN(TRT)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
11	FMOC-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
12	FMOC-LEU-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
13	FMOC-LEU-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
14	FMOC-TRP(BOC)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
15	FMOC-ASN(TRT)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
16	FMOC-VAL-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
17	FMOC-PHE-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
18	FMOC-ASN(TRT)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
19	FMOC-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
20	FMOC-GLN(TRT)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
21	FMOC-LYS(DDE)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
22	FMOC-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
23	FMOC-ARG(PBF)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
24	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
25	FMOC-LEU-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
26	FMOC-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
27	FMOC-ILE-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
28	FMOC-SER(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
29	FMOC-TYR(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
30	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
31	FMOC-SER(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
32	FMOC-ILE-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)

[0976]

33	FMOC-PHE-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
34	FMOC-THR(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
35	FMOC-GLY-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
36	FMOC-GLU(OTBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
37	FMOC-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
38	FMOC-N-ME-TYR(TBU)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)

[0977] 5. DIEA (5.00eq) 和 Boc_2O (10.00eq) 于 DMF (300mL) 中的溶液添加至所述树脂中且在 20℃ 下用 N_2 搅拌持续 1 小时。接着, 所述树脂用 DMF (500mL $\times$ 3) 洗涤。

[0978] 6. 添加 3% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /DMF 且经 20min 反应且接着将其再重复一次。排水且用 DMF (500mL $\times$ 5) 洗涤。

[0979] 7. 针对以下氨基酸的偶联重复步骤 2 至 3: (1-4)

[0980]

#	材料	偶联试剂
1	FMOC-AEEA-OH (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 及 DIEA (6.00eq)
2	FMOC-AEEA-OH (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 及 DIEA (6.00eq)
3	FMOC-GLU-OTBU (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 及 DIEA (6.00eq)
4	FMOC-GLU-OTBU (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 及 DIEA (6.00eq)

[0981] 8. 偶联: 十五烷二酸 (2.00eq) 和 HOBT (2.00eq)、DIC (2.00eq) 于 DMF (250mL) 中的溶液添加至所述树脂中且在 20℃ 下用 N_2 搅拌持续 12h。所述树脂接着用 DMF (500mL $\times$ 3) 洗涤。

[0982] 9. 通过茚三酮显色反应监测所述偶联反应。

[0983] 肽裂解和纯化:

[0984] 1. 在偶联之后, 所述树脂用 DMF 洗涤 5 次。在最后步骤之后, 所述树脂用 MeOH 洗涤 3 次, 且在真空下干燥。接着, 50g 肽树脂用裂解混合液 (500mL, 90% TFA/3% 3-巯基丙酸/3% TIS/4% H_2O) 处理持续 2.5 小时。所述肽在减压下浓缩且用冷异丙醚沉淀, 过滤且用异丙醚洗涤两次以生成 22g 残余物。

[0985] 2. 所述粗肽通过制备型 HPLC (A: 含 0.075% TFA 的 H_2O , B: ACN) 纯化且接着通过制备型 HPLC (A: 含 0.5% HOAc 的 H_2O , B: ACN) 第二次纯化以生成化合物 17 (1.23g, 97.46% 纯度, HOAc), 呈白色固体状获得, 所述化合物通过 LCMS ($R_t = 1.563\text{min}$) 和 HPLC 确认。

[0986] 纯化条件:

[0987]

第一纯化条件	
溶解条件	溶解于 20% ACN-H ₂ O 中
仪器	Gilson GX-281
流动相	A: H ₂ O (含 0.075% TFA 的 H ₂ O)
	B: ACN
梯度	24-44-60 min。保留时间: 47.5 min
柱	luna, c18, 10 um, 100A+Gemini, 5 um, c18, 110A
流速	20 mL/Min
波长	214/254 nm
烘箱温度	30℃
第二纯化条件	
溶解条件	溶解于含 20% ACN 的 H ₂ O 中
仪器	Gilson GX-281
流动相	A: H ₂ O (含 0.5% HOAc 的 H ₂ O)
	B: ACN
梯度	0.4 M NH ₄ Ac 25 min, 0.5% HOAc 10 min, 33-48-60 min。 保留时间: 57 min
柱	luna, c18, 10 um, 100A+Gemini, 5 um, c18, 110A
流速	20 mL/Min
波长	214/254 nm
烘箱温度	30℃

[0988] 实施例5.合成本公开的选择性GIP受体激动剂肽。化合物编号21;SEQ ID NO:22

[0989] 使用标准Fmoc化学来合成肽化合物21。

[0990] 1.树脂制备:DMF (5mL) 中的Rink Amine MBHA树脂 (0.300mmol, 1.00eq, 1.00g, Sub 0.30mmol/g) 在20℃下用N₂搅拌持续2h。接着添加含20%哌啶的DMF (10mL) 且所述混合物在20℃下用N₂搅拌持续15min。接着过滤所述混合物以得到所述树脂。所述树脂用DMF (20mL × 5) 洗涤且过滤以得到树脂。

[0991] 2.偶联:Fmoc-SER (TBU) -OH (345mg, 0.900mmol, 3.00eq) 和HBTU (323mg, 0.855mmol, 2.85eq)、DIEA (233mg, 1.80mmol, 6.00eq) 于DMF (50mL) 中的溶液添加至所述树脂中且在20℃下用N₂搅拌持续30min。所述树脂接着用DMF (20mL × 5) 洗涤。

[0992] 3.脱除保护基:含20%哌啶的DMF (20mL) 添加至所述树脂中且所述混合物在20℃下用N₂搅拌持续15min。所述树脂用DMF (20mL × 5) 洗涤且过滤以得到树脂。

[0993] 4.针对以下氨基酸的偶联重复步骤2至3: (1-38)

#	材料	偶联试剂
1	FMOC-PRO-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
2	FMOC-PRO-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
3	FMOC-PRO-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
4	FMOC-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
5	FMOC-GLY-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
6	FMOC-SER(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
7	FMOC-SER(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
8	FMOC-PRO-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
9	FMOC-LYS(DDE)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
10	FMOC-GLN(TRT)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
11	FMOC-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
[0994] 12	FMOC-LEU-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
13	FMOC-LEU-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
14	FMOC-TRP(BOC)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
15	FMOC-ASN(TRT)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
16	FMOC-VAL-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
17	FMOC-PHE-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
18	FMOC-ASN(TRT)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
19	FMOC-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
20	FMOC-GLN(TRT)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
21	FMOC-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
22	FMOC-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
23	FMOC-ARG(PBF)-OH (6.00 eq)	HATU (5.70 eq)和 DIEA (12.00 eq)
24	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
25	FMOC-LEU-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
26	FMOC-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
27	FMOC-ILE-OH (6.00 eq)	HATU (5.70 eq)和 DIEA (12.00 eq)
28	FMOC-SER(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
29	FMOC-TYR(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
30	FMOC-ASP(OTBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
31	FMOC-SER(TBU)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
[0995] 32	FMOC-ILE-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
33	FMOC-PHE-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
34	FMOC-THR(TBU)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
35	FMOC-GLY-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
36	FMOC-GLU(OTBU)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
37	FMOC-AIB-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
38	FMOC-N-ME-TYR(TBU)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)

[0996] 5. 偶联: Boc₂O/DIPEA/DMF (10/5/85) 20mL持续15min×2,接着所述树脂用DMF (20mL×5) 洗涤。

[0997] 6. 添加3% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /DMF且经20min反应且接着将其再重复一次。排水且用DMF (20mL $\times$ 5) 洗涤。

[0998] 7. 针对以下氨基酸的偶联重复步骤2至3: (1-4)

[0999]	#	材料	偶联试剂
	1	FMOC-AEEA-OH (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
	2	FMOC-AEEA-OH (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
	3	FMOC-GLU-OTBU (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
	4	FMOC-GLU-OTBU (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)

[1000] 8. 偶联: 十五烷二酸 (3.00eq) 和HOBt (3.00eq)、DIC (3.00eq) 于DMF (10mL) 中的溶液添加至所述树脂中且在20℃下用 N_2 搅拌持续12h。所述树脂接着用DMF (20mL $\times$ 3) 洗涤。

[1001] 9. 通过茚三酮显色反应监测所述偶联反应。

[1002] 肽裂解和纯化:

[1003] 1. 在偶联之后, 所述树脂用DMF洗涤5次。在最后步骤之后, 所述树脂用MeOH洗涤3次, 且在真空下干燥以得到1.5g肽树脂。接着, 所述肽树脂用裂解混合液 (15mL, 92.5% TFA/2.5% 3-巯基丙酸/2.5% TIS/2.5% H_2O) 处理持续2.5小时。所述肽在减压下浓缩且用冷异丙醚沉淀, 过滤且用异丙醚洗涤两次以生成1.2g残余物。

[1004] 2. 所述粗肽通过制备型HPLC (A: 含0.075% TFA的 H_2O , B: ACN) 纯化且接着通过制备型HPLC (A: 含0.5% HOAc的 H_2O , B: ACN) 第二次纯化以生成呈白色固体状的化合物21 (60.6mg, 99.13% 纯度, HOAc), 所述化合物通过LCMS ($R_t = 1.533\text{min}$) 和HPLC ($R_t = 11.392\text{min}$) 确认。

[1005] 纯化条件:

[1006]

第一纯化条件	
溶解条件	溶解于 10% ACN-H ₂ O 中
仪器	Gilson GX-281
流动相	A: H ₂ O (含 0.075% TFA 的 H ₂ O)
	B: ACN
梯度	27-47-60 min。保留时间: 42 min
柱	luna, c18, 10 um, 100A+Gemini, 5 um, c18, 110A
流速	20 mL/Min
波长	214/254 nm
烘箱温度	30℃
第二纯化条件	
溶解条件	溶解于含 10% ACN 的 H ₂ O 中
仪器	Gilson GX-281
流动相	A: H ₂ O (含 0.5% HOAc 的 H ₂ O)
	B: ACN
梯度	0.4 M NH ₄ Ac 25 min, 0.5% HOAc 10min, 30-45-60 min。 保留时间: 65 min
柱	luna, c18, 10 um, 100A+Gemini, 5 um, c18, 110A
流速	20 mL/Min
波长	214/254 nm
烘箱温度	30℃

[1007] 实施例6.合成本公开的选择性GIP受体激动剂肽。化合物编号48;SEQ ID NO:43

[1008] 使用标准Fmoc化学来合成肽化合物48。

[1009] 1.树脂制备:2-CTC树脂(800mg,0.400mmol,1.00eq,Sub 0.50mmol/g)添加至DCM(5.00mL)中的Fmoc-Ser(tBu)-OH(153mg,0.400mmol,1.00eq)和DIEA(207mg,1.60mmol,0.279mL,4.00eq)中。所述混合物在25℃下用N₂搅拌持续2h,接着添加MeOH(0.800mL),再用N₂搅拌持续30min。所述树脂用DMF(30.0mL×5)洗涤。接着添加含20%哌啶的DMF(30.0mL)且所述混合物在25℃下用N₂搅拌持续15min。接着过滤所述混合物以得到树脂。所述树脂用DMF(30.0mL×5)洗涤且过滤以得到树脂。

[1010] 2.偶联:Fmoc-Pro-OH(405mg 1.20mmol,3.00eq)、DIEA(310mg,2.40mmol,0.418mL,6.00eq)和HBTU(432mg,1.14mmol,2.85eq)于DMF(5.00mL)中的溶液添加至所述树脂中且在25℃下用N₂搅拌持续30min。所述树脂接着用DMF(30.0mL×5)洗涤。

[1011] 3.脱除保护基:含20%哌啶的DMF(30.0mL)添加至树脂中且所述混合物在25℃下用N₂搅拌持续15min。

[1012] 4.针对以下氨基酸的偶联重复步骤2及3:(1-37):

[1013]

#	材料	偶联试剂
1.	Fmoc-Pro-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
2.	Fmoc-Pro-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
3.	Fmoc-Ala-OH (3.0 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
4.	Fmoc-Gly-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
5.	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
6.	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
7.	Fmoc-Pro-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
8.	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
9.	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
10.	Fmoc-Ala-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
11.	Fmoc-Leu-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
12.	Fmoc-Leu-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
13.	Fmoc-Trp(Boc)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
14.	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
15.	Fmoc-Val-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)

[1014]

16.	Fmoc-Phe-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
17.	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
18.	Fmoc-Aib-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
19.	Fmoc-Gln(Trt)-OH (6.00 eq)	HATU (5.70 eq)和 DIEA (12.0 eq)
20.	Fmoc-Ala-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
21.	Fmoc-Aib-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
22.	Fmoc-Arg(pbf)-OH (6.00 eq)	HATU (5.70 eq)和 DIEA (12.0 eq)
23.	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
24.	Fmoc-Lys(Dde)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
25.	Fmoc-Ala-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
26.	Fmoc-Ile-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
27.	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
28.	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (4.00 eq)	HBTU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
29.	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
30.	Fmoc-Ser(tBu)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
31.	Fmoc-Ile-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
32.	Fmoc-Phe-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
33.	Fmoc-Thr(tBu)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
34.	Fmoc-Gly-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
35.	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
36.	Fmoc-Aib-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
37.	Fmoc-N-Me-Tyr(tBu)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)

[1015] 5. 偶联: Boc₂O/DIPEA/DMF (10/5/85) 50.0mL持续30min,接着树脂用DMF (30.0mL×5) 洗涤。

[1016] 6. 脱除保护基: Dde用水合肼/DMF (3/97) 50.0mL处理持续30min,接着树脂用DMF

(30.0mL×5) 洗涤。

[1017] 针对以下氨基酸的偶联重复步骤2和3: (1-3)

[1018]	1	Fmoc-Gly-Gly-Gly-OH (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
	2	Fmoc-Gly-Gly-OH (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
	3	十五烷二酸 (4.00eq)	HOBt (4.00eq) 和DIC (4.00eq)

[1019] 肽裂解和纯化:

[1020] 1. 所述树脂用MeOH (30mL×3) 洗涤且在真空下干燥以得到3.00g肽树脂。接着, 30.0mL裂解缓冲液 (92.5%TFA/2.5%3-巯基丙酸/2.5%TIS/2.5%H₂O) 在25℃下添加至含有侧链经保护的肽树脂的烧瓶中且所述混合物搅拌持续2.5h。所述肽用冷异丙醚 (200mL) 沉淀且进行离心 (3min, 在3000rpm下)。再用叔丁基甲醚洗涤肽沉淀物两次 (200mL)。经真空干燥粗肽持续2h以生成粗肽 (1.70g)。

[1021] 2. 所述粗肽通过制备型HPLC (TFA条件; A: 含0.075%TFA的H₂O, B: CH₃CN) 纯化以生成所述肽, 接着所述肽通过制备型HPLC (HOAc条件; A: 含0.5%HOAc的H₂O, B: ACN) 纯化以生成最终产物化合物48 (152.7mg, 8.08%产率, 97.1%纯度, HOAc), 呈白色固体状获得。

[1022] 纯化条件:

第一纯化条件	
溶解条件	溶解于含 20% ACN 的 H ₂ O 中
仪器	Gilson GX-281
流动相	A: H ₂ O (含 0.075% TFA 的 H ₂ O)
	B: ACN
梯度	25-45-60 min。保留时间: 42.5 min
柱	luna, c18, 10 um, 100A+Gemini, 5 um, c18, 110A
流速	20 mL/Min
波长	214/254 nm
烘箱温度	50℃
第二纯化条件	
溶解条件	溶解于含 20% ACN 的 H ₂ O 中
仪器	Gilson GX-281
流动相	A: H ₂ O (含 0.5% HOAc 的 H ₂ O)
	B: ACN
梯度	0.4 M NH ₄ Ac 25 min, 0.5% HOAc 10 min, 25-40 -50 min。保留时间: 68 min
柱	luna, c18, 10 um, 100A+Gemini, 5 um, c18, 110A
流速	20 mL/Min
波长	214/254 nm
烘箱温度	50℃

[1023]

[1024] 实施例7. 合成本公开的选择性GIP受体激动剂肽。化合物编号14; SEQ ID NO:15

[1025] 使用标准Fmoc化学来合成肽化合物14。

[1026] 1. 树脂制备: DMF (5.00mL) 中的Rink Amide MBHA树脂 (0.300mmol, 1.00eq, Sub 0.280mmol/g) 在20℃下用N₂搅拌持续2h。接着添加含20%哌啶的DMF (20.0mL) 且所述混合

物在20℃下用N₂搅拌持续30min。所述树脂用DMF (20.0mL×5) 洗涤且过滤以得到树脂。

[1027] 2. 偶联: Fmoc-ARG (PBF) -OH (584mg, 900μmol, 3.00eq)、DIEA (232mg, 1.80mmol, 314μL, 6.00eq) 和HBTU (324mg, 855μmol, 2.85eq) 于DMF (2.00mL) 中的溶液添加至所述树脂中且在20℃下用N₂搅拌持续30min。所述树脂接着用DMF (20.0mL×3) 洗涤。

[1028] 3. 脱除保护基: 含20%哌啶的DMF (20.0mL) 添加至该树脂中且所述混合物在20℃下用N₂搅拌持续30min。所述树脂用DMF (20.0mL×5) 洗涤且过滤以得到树脂。

[1029] 4. 针对以下氨基酸的偶联重复步骤2至3: (1-29):

#	材料	偶联试剂
1	Fmoc-GLN(TRT)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
2	Fmoc-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
3	Fmoc-LEU -OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
4	Fmoc-LEU-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
5	Fmoc-TRP(BOC)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
6	Fmoc-ASN(TRT)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
7	Fmoc-VAL-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
8	Fmoc-PHE-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
[1030] 9	Fmoc-LYS(DDE)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
10	Fmoc-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
11	Fmoc-GLN(TRT)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
12	Fmoc-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
13	Fmoc-AIB-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
14	Fmoc-ARG(PBF)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
15	Fmoc-ASP(OTBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
16	Fmoc-LEU-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
17	Fmoc-ALA-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
18	Fmoc-ILE-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
19	Fmoc-SER(TBU)-OH (3.00 eq)	HBTU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
20	Fmoc-TYR(TBU)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)
21	Fmoc-ASP(OTBU)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
22	Fmoc-SER(TBU)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
23	Fmoc-ILE-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
24	Fmoc-PHE-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
[1031] 25	Fmoc-THR(TBU)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
26	Fmoc-GLY-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
27	Fmoc-GLU(OTBU)-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
28	Fmoc-AIB-OH (4.00 eq)	HATU (3.80 eq)和 DIEA (8.00 eq)
29	Fmoc-N-ME-TYR(TBU)-OH (3.00 eq)	HATU (2.85 eq)和 DIEA (6.00 eq)

[1032] 5. 偶联: Boc₂O/DIPEA/DMF (10/5/85) 20.0mL持续30min, 接着树脂用DMF (20.0mL×5) 洗涤。

[1033] 6. 脱除保护基: Dde用水合肼/DMF (3/97) 20.0mL处理持续30min,接着树脂用DMF (30.0mL×5) 洗涤。

[1034] 7. 针对以下氨基酸的偶联重复步骤2至3: (1-5):

[1035]	1	FMOC-AEEA-OH (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
	2	FMOC-AEEA-OH (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
	3	FMOC-GLU-OTBU (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
	4	FMOC-GLU-OTBU (3.00eq)	HBTU (2.85eq) 和DIEA (6.00eq)
	5	十五烷二酸 (4.00eq)	HOBT (4.00eq) 和DIC (4.00eq)

[1036] 肽裂解和纯化:

[1037] 1. 所述树脂用MeOH (30mL×2) 洗涤且在真空下干燥以得到3.5g肽树脂。接着, 30mL裂解缓冲液 (92.5%TFA/2.5%3-巯基丙酸/2.5%TIS/2.5%H₂O) 在20℃下添加至含有侧链经保护的肽树脂的烧瓶中且所述混合物搅拌持续2h。所述肽用冷叔丁基甲醚 (250mL) 沉淀且进行离心 (3min, 在3000rpm下)。再用叔丁基甲醚洗涤肽沉淀物两次 (120mL)。经真空干燥粗肽 (1.4g) 持续2h。

[1038] 2. 残余物通过制备型HPLC (TFA条件; 30℃, A: 0.075%TFA/H₂O, B: CH₃CN) 纯化且接着通过制备型HPLC (HOAc条件; 30℃, A: 0.5%HOAc/H₂O, B: CH₃CN) 第二次纯化以生成产物, 生成呈白色固体状的化合物14 (79.8mg, 6.22%产率, 96.4%纯度, HOAc)。

[1039] 纯化条件:

第一纯化条件	
溶解条件	溶解于 20% TFA、10% CH ₃ CN 和 70% H ₂ O 中
仪器	Gilson GX-281
流动相	A: H ₂ O (含 0.075% TFA 的 H ₂ O)
	B: ACN
梯度	24-44-60 min。保留时间: 43 min
柱	luna, c18, 10 um, 100A+Gemini, 5 um, c18, 110A
流速	20 mL/Min
波长	214/254 nm
烘箱温度	20℃
第二纯化条件	
溶解条件	液体直接纯化
仪器	Gilson GX-281
流动相	A: H ₂ O (含 0.5% HOAc 的 H ₂ O)
	B: ACN
梯度	0.4 M NH ₄ Ac 25 min, 0.5% HOAc 10 min, 28-38-60 min。保留时间: 52 min
柱	luna, c18, 10 um, 100A+Gemini, 5 um, c18, 110A
流速	20 mL/Min
波长	214/254 nm
烘箱温度	室温

[1041] 下表3列出根据实施例1-7中所述的方法制得的示例性GIP受体激动剂肽。

[1042]

表3. 根据实施例1-7中所述的方法制得的示例性GIP受体激动剂肽

化合物 编号	接头	脂质	N- TER	C- TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	ID	SEQ			
1	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Q	M	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													2		
2	1OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Q	M	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													3		
3	3OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Q	M	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													4		
4	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Km	M	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													5		
5	2OEGgE	C15DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Km	M	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													6		
6	2OEGgE	C16DA			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													7		
7	2OEGgE	C16DA			Y	S	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													8		
8	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													9		
9	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													10		
10	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K														11	
11	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K														12	
12	2OEGgE	C15DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	H	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K														13	
13	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	L	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R			OH										14		
14	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R			NH2										15		
15	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R			OH											16	
16	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S			OH											17	
17	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S			P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	18	
18	gEgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S			P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	19	
19	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R			P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	20	
20	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Km	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R			P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	21	
21	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R			P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	22	
22	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km			P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	23	
23	OEGgEgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K			NH2												24
24	OEGgEgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K			NH2												25
25	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K			G		OH									26	
26	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K			OH												27

[1043]

化合物 编号	接头	脂质	N- TER	C- TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ No.			
					27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54																
27	2OEGgEGE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	OH													
28	OEGgEGE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	Ab	Q	K	NH2													
29	OEGgEGE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	Ab	Q	K	NH2													
30	GZE3	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2													
31	GZE3	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2													
32	GZE3	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	33			
33	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	34			
34	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	OH													
35	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	OH													
36	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Ab	H	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	OH													
37	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH													
38	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Ab	Q	K	OH												
39	OEGgEGE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Ab	Q	K	OH												
40	OEGgEGE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Ab	K	OH													
41	OEGgEGE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	Ab	Q	K	OH													
42	GZE3	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	OH													
43	GZE3	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2													
44	OEGgEGE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	OH													
45	OEGgEGE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2													
46	OEGgEGE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Ab	K	OH													
47	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Y	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	47			
48	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Y	Km	D	R	Km	H	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	48			
49	G5	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	49			
50	GZE3	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	50			
51	2OEG	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	51			
52	GZE3	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	52			
53	OEGgEGE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	53			
54	GZE3	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	54			

[1044]

化合物 编号	接头	脂质	N ₁ TER	C ₁ TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.
54	OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	55
55	G2E3	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	Km	D	R	Ab	Km	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	56
56	G4E2	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	57
57	G5gE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	58
58	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	59
59	G3gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2									60	
60	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2									61	
61	G5E	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2									62	
62	G5gE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	63
63	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	64
64	OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	65
65	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	66
66	OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	67
67	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	68
68	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	69
69	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	70
70	OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	71
71	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	72
72	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	73
73	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	74
74	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	75
75	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	76
76	2OEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	77
77	G4gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	78
78	G4gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	79
79	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	80
80	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	81

[1045]

化合物 编号	接头	脂质	N ₁ TER	C ₁ TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.	
81	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	82	
82	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	83	
83	ZOEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	84	
84	ZOEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	H	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	A	Km	S	NH2								85		
85	ZOEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	NH2									86		
86	OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2									87		
87	ZOEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	A	Km	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	88
88	ZOEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	A	Km	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	89
89	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	Km	NH2									90	
90	G5gEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	Km	NH2									91	
91	ZOEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	Km	NH2									92	
92	ZOEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	93
93	ZOEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	94
94	OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	95
95	GGEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	96
96	ZOEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	R	G	G	S	NH2							97
97	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	R	G	G	S	NH2							98
98	ZOEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	R	G	G	S	NH2							99
99	GGEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	100
100	ZOEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	101
101	ZOEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	102
102	ZOEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	103
103	ZOEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	104
104	ZOEGgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	105
105	GGEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	106
106	GGPAPAP	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	107
107	GGPAPAP	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	A	Km	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	108

[1046]

SEQ	ID	No.	40	39	38	37	36	35	34	33	32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	N ₂ TER	C ₁ TER	脂質	接头	化合物编号
108		109										NH2	R	Q	A	L	W	N	V	F	Km	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	2OEGgEgE
109					P	P						R	R	Km	A	L	W	N	V	F	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	2OEGgE
110	NH2								G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	G5gE
111							NH2		G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	2OEGgEgE
112	NH2		P	P	P				G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	Km	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	OEgEgEgE
113												NH2	K	Q	A	L	W	N	V	F	Km	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	GG-EEE
114												NH2	K	Q	A	L	W	N	V	F	Km	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	2OEGgEgE
115							NH2		G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	Km	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	2OEGgEgE
116												NH2	R	Q	A	L	W	N	V	F	N	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	2OEGgE
117	NH2		P	P	P				G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	2OEGgEgE
118												NH2	R	Q	A	L	W	N	V	F	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	2OEGgE
119												NH2	R	Q	A	L	W	N	V	F	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C16DA	2OEGgEgE
120	NH2		P	P	P				G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	N	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C16DA	2OEGgEgE
121	NH2		P	P	P				G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	Km	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C16DA	2OEGgEgE
122												NH2	R	Q	A	L	W	N	V	F	N	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C16DA	2OEGgEgE
123	NH2		P	P	P				G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C16DA	2OEGgEgE
124												Km	P	S	S	G	A	P	P	P	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	G5
125	NH2		P	P	P				G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C16DA	G5gE
126	NH2		P	P	P				G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C16DA	G5gE
127												P	S	S	G	A	P	P	P	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	2OEGgE	
128	NH2		P	P	P				G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	N	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C16DA	2OEGgE
129												P	S	S	G	A	P	P	P	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C16DA	2OEGgE	
130	NH2		P	P	P				G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C16DA	2OEGgEgE
131												P	S	S	G	A	P	P	P	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	G5gE	
132												P	S	S	G	A	P	P	P	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	G5	
133	NH2		P	P	P				G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	2OEGgEgE
134												G	R	Q	A	L	W	N	V	F	Ab	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	2OEGgEgE
135							NH2		G	G	G	R	R	Q	A	L	W	N	V	F	N	Ab	Q	Ab	A	R	Ab	D	R	Ab	L	Ab	I	Y	S	I	S	D	Y	S	I	Ab	Y	Ab	Y	C15DA	2OEGgEgE

[1047]

化合物 编号	接头	脂质	N _{TER}	C _{TER}	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.		
135	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Km	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	S	NH2							136	
136	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Arb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	G	G	G	S	NH2							137	
137	G5gE	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	138	
138	GZE3	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	139	
139	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	140	
140	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	141	
141	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	OH						142		
142	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH								143			
143	2OEGgEgE	C16DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Arb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								144			
144	2OEGgEgE	C16DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Arb	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	145	
145	2OEGgEgE	C16DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Km	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	146	
146	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	147	
147	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	148	
148	2OEGgEgE	C18DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Arb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									149		
149	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Arb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	OH						150		
150	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	151	
151	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	152	
152	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	S	G	A	P	P	P	G	OH	153	
153	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Arb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	154
154	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Arb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	155
155	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	156
156	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	157
157	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	158
158	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	S	S	G	A	P	G	OH		159	
159	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	P	G	OH							160	
160	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	G	OH								161	
161	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Arb	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	OH							162	

[illegible]

[1049]

化合物 编号	接头	脂质	N- TER	C- TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.
189	GS	C15DA	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	190	
190	gE	C16	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	H	Q	Ab	N	F	V	N	W	Km	L	A	Q	R	NH2										191
191		C16		NH2	Y	Ab	E	G	T	F	Y	S	D	Y	S	I	Y	L	D	K	Q	A	A	Ab	E	F	V	N	W	L	L	A	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	S	Km	192
192	2OEGgE	C16DA			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K											193
193	PEG10gE	C16DA			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K											194
194	PEG8gE	C16DA			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K											195
195	PEG6gE	C16DA			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K											196
196	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K											197
197	BEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K											198
198	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								199	
199	GS	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	Km	D	R	Ab	A	Q	Ab	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH								200	
200	2OEGgEgE	C16DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	Km	Q	Ab	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	201
201	2OEGgEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								202	
202	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	H	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								203	
203	2OEGgEgE	C16 (Pal)	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH								204	
204	2OEGgEgE	C16 (Pal)	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								205	
205	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	NH2								206	
206	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								207	
207	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH								208	
208	2OEGgEgE	C16DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Ab	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH								209	
209	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	210
210	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2									211	
211	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH								212	
212	OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								213	
213	2OEGgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								214	
214	3OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								215	
215	GSgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Ab	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Ab	A	Q	Ab	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								216	

[1050]

化合物 编号	接头	脂质	N _{TER}	C _{TER}	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.		
216	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	da	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									217		
217	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	A	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									218		
218	2OEG	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									219		
219	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									220		
220	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									221		
221	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									222		
222	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	G	OH									223		
223	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	G	OH									224		
224	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	E	W	L	L	A	Q	K	G	OH									225		
225	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Km	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									226		
226	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km										227			
227	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K										228			
228	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K											229		
229	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km											230		
230	2OEGgE	C15DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km											231		
231	G5	C16DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2									232			
232	G5	C16DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2										233		
233	2OEGgE	C16DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2										234		
234	2OEGgE	C16DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2											235	
235	2OEGgE	C16DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2											236	
236	2OEGgE	C16DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2											237	
237	2OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												238	
238	4OEGgE	C16DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												239	
239	2OEGgE	C15DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													240
240	2OEGgE	C15DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													241
241	2OEGgE	C16DA			Y	A	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													242
242	2OEGgE	C15DA	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S												243	

化合物编号	接头	脂质	N ₁ -TER	C ₂ -TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ No.	
243	2OEGgE	C15DA	Me		Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Arb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												244
244	2OEGgE	C15DA			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	H	Q	Arb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												245
245	2OEGgE	C15DA			Y	S	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	H	Q	Arb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												246
246	2OEGgEgE	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Arb	L	D	R	Arb	A	Q	Arb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	247		
247	2OEGgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Arb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH								248		
248	OEGgEgEgE	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Arb	Km	Q	Arb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	OH	249		
249	G2E3	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Arb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH									250		
250	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Arb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH									251		
251	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Arb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH									252		
252	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Arb	H	Q	Arb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH									253		
253	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Arb	A	Q	Arb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2									254		
254	G5	C15DA	Me	OH	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Arb	A	Q	Arb	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	OH									255		
255	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Arb	A	Q	Arb	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	NH2									256		
256	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Arb	Km	Q	Arb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2									257		
257	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Arb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Arb	A	Q	Arb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2											

[1052]

化合物 编号	接头	脂质	N ₁ TER	C ₁ TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.
270	G5gEgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 271	
271	G5gE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 272	
272	G5gE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 273	
273	2OEGgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 274	
274	G5gE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 275	
275	G5gEgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 276	
276	G5gE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 277	
277	2OEGgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 278	
278	2OEGgEgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2										279
279	G5gE	C15DA Me	OH		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH NH2									280
280	2OEGgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2 281	
281	G5gE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2										282
282	2OEGgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2										283
283	G5gE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	NH2										284
284	2OEGgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	NH2										285
285	2OEGgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 286	
286	2OEGgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 287	
287	G5gE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 288	
288	G5gE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 289	
289	OEGgEgEgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2										290
290	2OEGgEgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2										291
291	G5	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	K	K	K	K	K	NH2 292		
292	2OEG	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	K	K	K	K	K	NH2 293		
293	2OEGgE	C16DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 294	
294	2OEGgEgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	G	S	NH2					295
295	2OEGgEgE	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 296	
296	G5	C15DA Me	NH2	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2 297	

[1053]

化合物 编号	接头	脂质	N- TER	C- TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.
297	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	298
298	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	299
299	G5	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH									300
300	G5	C15DA	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	301
301	G5	C16DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH									302
302	G5	C15DA	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	K	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									303
303	gE	C16			Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	M	D	K	Km	H	Q	Q	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	K	K	N	D	W	K	H	N	I	304
304	Ac		Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
305	Ac		Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH									

N-TER意指N端; C-TER意指C端; C15DA意指C₁₅二酸; C16DA意指C₁₆二酸

[1054] 生物实施例

[1055] 用于执行GIP和GLP受体结合测定的方法、用于抑制由多种刺激物引起的呕吐、呕吐和恶心(包括药物或化学疗法诱导性呕吐)的测定特定地描述于申请人在2018年3月30日提交的国际PCT申请号PCT/JP2018/013540中,在第213页至第255页范围内,且特定地以引

用的方式整体并入本文。

[1056] 实施例8. 通过测量细胞内cAMP积累来评估肽激动剂对人GIPR和人GLP1R的活性

[1057] GIPR测定

[1058] 过表达具有与GenBank登录号NM_000164相同的序列且具有N端FLAG标签的全长人GIPR的HEK-293T细胞购自Multispan, Inc (Hayward, CA)。细胞根据制造商的方案在具有10%胎牛血清和1 μ g/mL嘌呤霉素的DMEM中培养且储存于冷冻等分试样中以用作准备测定细胞。在测定当天, 将细胞自冷冻储存液中移出, 用1x Kreb氏Ringer缓冲液 (Zenbio, Research Triangle Park, NC) 洗涤两次, 且重悬于1x Kreb氏Ringer缓冲液中至 4×10^5 个细胞/mL的浓度。将50nL在100%DMSO中的测试化合物 (跨 3×10^{-10} - 5.08×10^{-15} M的最终浓度范围) 在声学上分配于低体积、白色、384孔聚丙烯板 (Corning, Tewksbury, MA) 中, 随后添加每孔 4×10^3 个细胞, 总体积为10 μ L。将细胞在室温下在暗处用测试化合物孵育持续1h, 且使用Cisbio HiRange cAMP测定试剂盒 (Bedford, MA) 根据制造商的方案测量cAMP积累。将稀释于溶解/检测缓冲液中的抗cAMP抗体和d2-cAMP示踪剂试剂在暗处孵育持续1h, 且在Envision板式读取器 (Perkin Elmer, Waltham, MA) 上测量结果。数据使用1nM GIP作为100%活性, 且使用单独DMSO作为0%活性标准化。

[1059] 过表达具有与GenBank登录号NM_002062相同的序列且具有N端FLAG标签的全长人GLP-1R的HEK-293T细胞可购自Multispan, Inc (Hayward, CA)。细胞根据制造商的方案在具有10%胎牛血清和1 μ g/mL嘌呤霉素的DMEM中培养且储存于冷冻等分试样中以用作准备测定细胞。在测定当天, 将细胞自冷冻储存液中移出, 用1x Kreb氏Ringer缓冲液 (Zenbio, Research Triangle Park, NC) 洗涤两次, 且重悬于1x Kreb氏Ringer缓冲液中至 4×10^5 个细胞/mL的浓度。将50nL在100%DMSO中的测试化合物 (跨 1×10^{-6} - 1.69×10^{-11} M的最终浓度范围) 在声学上分配于低体积、白色、384孔聚丙烯板 (Corning, Tewksbury, MA) 中, 随后添加每孔 4×10^3 个细胞, 总体积为10 μ L。将细胞在室温下在暗处用测试化合物孵育持续1h, 且使用Cisbio HiRange cAMP测定试剂盒 (Bedford, MA) 根据制造商的方案测量cAMP积累。将稀释于溶解/检测缓冲液中的抗cAMP抗体和d2-cAMP示踪剂试剂在暗处孵育持续1h, 且在Envision板式读取器 (Perkin Elmer, Waltham, MA) 上测量结果。数据使用1nM GLP-1作为100%活性, 且使用单独DMSO作为0%活性标准化。

[1060] 表4. 多种本公开的GIP受体激动剂肽的GIP受体选择性活化

[1061]

化合物编号	序列 ID 编号	人 GIPR cAMP, HEK293T EC50 (nM)	人 GLP1R cAMP HEK293T EC50 (nM)
1	2	0.0002	870.9636
2	3	0.0001	1000
3	4	0.0004	691.831
4	5	0.0005	691.831
5	6	0.0008	954.9926
6	7	0.0537	691.831
7	8	0.0016	257.0396
8	9	0.0001	100
9	10	0.0002	95.4993
10	11	0.0006	954.9926
11	12	0.0003	144.544
12	13	0.0002	363.0781
13	14	0.0002	142.8894
14	15	0.0004	61.0942
15	16	0.0003	154.8817
16	17	0.0003	263.0268
17	18	0.0004	160.3245
18	19	0.0002	1000
19	20	0.0004	119.3072
20	21	0.0003	116.1449
21	22	0.0003	152.5223

[1062]

化合物编号	序列 ID 编号	人 GIPR cAMP, HEK293T EC50 (nM)	人 GLP1R cAMP HEK293T EC50 (nM)
22	23	0.0003	630.9573
23	24	0.0004	363.0781
24	25	0.0004	16.8526
25	26	0.0005	37.368
26	27	0.0003	1000
27	28	0.0006	144.544
28	29	0.0001	60.256
29	30	0.0001	47.1339
30	31	0.0001	441.5704
31	32	0.0002	0.7762
32	33	0.0002	4.7315
33	34	0.0002	37.5837
34	35	0.0003	117.4898
35	36	0.0003	67.6083
36	37	0.001	25.1189
37	38	0.0002	43.6516
38	39	0.0002	524.8075
39	40	0.0005	398.1072
40	41	0.0008	114.8154
41	42	0.0004	112.2018
42	43	0.0006	237.1374
43	44	0.0003	173.7801
44	45	0.0004	630.9573
45	46	0.0003	48.4172
46	47	0.0002	0.1445
47	48	0.0003	109.6478
48	49	0.0002	47.863
49	50	0.0002	794.3282
50	51	0.0004	44.6684
51	52	0.0003	1000
52	53	0.0003	239.8833
53	54	0.0001	616.595
54	55	0.0001	446.6836
55	56	0.0002	239.8833
56	57	0.0003	263.0268
59	60	0.0004	56.2341
63	64	0.0002	141.2538
64	65	0.0005	1000
65	66	0.0003	128.825
66	67	0.0004	1000
67	68	0.0006	524.8075
68	69	0.0007	199.5262
69	70	0.0004	1000
70	71	0.0009	91.2011
71	72	0.0006	954.9926

[1063]

化合物编号	序列 ID 编号	人 GIPR cAMP, HEK293T EC50 (nM)	人 GLP1R cAMP HEK293T EC50 (nM)
72	73	0.0006	190.5461
73	74	0.0005	1000
74	75	0.0004	549.5409
75	76	0.0011	1000
76	77	0.0005	295.1209
77	78	0.0002	331.1311
78	79	0.0003	112.2018
79	80	0.0002	707.9458
80	81	0.0004	467.7351
81	82	0.0002	1000
82	83	0.0003	295.1209
84	85	0.0012	371.5352
85	86	0.0009	63.0957
86	87	0.0014	93.3254
87	88	0.0009	199.5262
88	89	0.0006	165.9587
89	90	0.0006	83.1764
90	91	0.0007	295.1209
91	92	0.0008	125.8925
92	93	0.0013	74.131
93	94	0.0002	489.7788
94	95	0.0006	501.1872
95	96	0.0002	537.0318
96	97	0.0004	89.1251
97	98	0.0002	489.7788
98	99	0.0006	1000
99	100	0.0002	1000
100	101	0.0007	1000
101	102	0.0002	549.5409
102	103	0.0005	31.6228
103	104	0.0005	147.9108
104	105	0.0004	1000
105	106	0.0003	1000
106	107	0.0005	120.2264
107	108	0.0008	891.2509
108	109	0.0005	41.6869
109	110	0.0005	831.7638
110	111	0.0004	323.5937
111	112	0.0004	7.0795
112	113	0.0004	12.0226
113	114	0.0004	44.6684
114	115	0.0007	114.8154
115	116	0.0005	436.5158
116	117	0.0003	338.8442
117	118	0.0006	1000

[1064]

化合物编号	序列 ID 编号	人 GIPR cAMP, HEK293T EC50 (nM)	人 GLP1R cAMP HEK293T EC50 (nM)
118	119	0.0009	524.8075
119	120	0.0005	1000
120	121	0.0004	5.2481
121	122	0.0003	5.4954
122	123	0.0004	20.4174
123	124	0.0004	22.9087
124	125	0.004	125.8925
125	126	0.0002	165.9587
126	127	0.0002	588.8437
127	128	0.0005	66.0693
128	129	0.0004	457.0882
129	130	0.0005	1000
130	131	0.0004	91.2011
131	132	0.0003	75.8578
132	133	0.0001	21.8776
133	134	0.0005	1000
134	135	0.0004	1000
135	136	0.0005	645.6542
136	137	0.0009	407.3803
137	138	0.0002	478.6301
138	139	0.0004	1000
139	140	0.0004	1000
140	141	0.0004	177.8279
141	142	0.0003	64.5654
142	143	0.0001	84.1395
143	144	0.0004	141.2538
144	145	0.0001	18.8365
145	146	0.0004	912.0108
146	147	0.0005	112.2018
147	148	0.0011	16.5959
148	149	0.0011	13.8038
149	150	0.0007	25.704
150	151	0.0003	30.1995
151	152	0.0004	144.544
152	153	0.0003	301.9952
153	154	0.0002	389.0451
154	155	0.0003	288.4032
155	156	0.0003	295.1209
156	157	0.0002	89.1251
157	158	0.0001	346.7368
158	159	0.0002	245.4709
159	160	0.0002	144.544
160	161	0.0003	23.9883
161	162	0.0003	>1000.0000
162	163	0.0002	512.8614

[1065]

化合物编号	序列 ID 编号	人 GIPR cAMP, HEK293T EC50 (nM)	人 GLP1R cAMP HEK293T EC50 (nM)
163	164	0.0003	>1000.0000
164	165	0.0002	9.7724
165	166	0.0004	85.1138
166	167	0.0004	89.1251
167	168	0.0004	41.6869
168	169	0.0003	17.378
169	170	0.0006	>1000.0000
170	171	0.0004	>1000.0000
171	172	0.0005	>1000.0000
172	173	0.0004	64.5654
173	174	0.0005	>1000.0000
174	175	0.0003	10.7152
175	176	0.0004	44.6684
176	177	0.0004	89.1251
177	178	0.0002	1000
180	181	0.0003	>1000.0000
181	182	0.0004	162.181
182	183	0.0002	154.8817
183	184	0.0005	89.1251
184	185	0.0003	>1000.0000
185	186	0.0004	>1000.0000
186	187	0.0003	26.9153
187	188	0.0002	51.2861
188	189	0.0003	22.9087
189	190	0.0003	15.4882
190	191	0.0158	1000
191	192	0.0049	0.0058
192	193	0.1479	741.3102
193	194	0.0741	17.7828
194	195	0.0389	125.8925
195	196	0.0708	1000
196	197	0.0002	691.831
201	202	0.0002	9.1201
202	203	0.0003	14.7911
203	204	0.003	2.6303
204	205	0.0008	3.0903
205	206	0.0002	13.4896
206	207	0.0013	144.544
207	208	0.0004	9.3325
208	209	0.0003	57.544
209	210	0.0003	478.6301
210	211	0.0003	128.825
211	212	0.0002	173.7801
212	213	0.0002	66.0693
213	214	0.0003	16.9824

[1066]	化合物编号	序列 ID 编号	人 GIPR cAMP, HEK293T EC ₅₀ (nM)	人 GLP1R cAMP HEK293T EC ₅₀ (nM)
	214	215	0.0003	56.2341
	215	216	0.0002	45.7088
	216	217	0.0003	34.6737
	217	218	0.0002	4.8978
	218	219	0.0006	89.1251
	219	220	0.0004	6.7608

[1067] 表4提供本公开的GIPR激动剂肽的选择性结合活性。如可见,此处提供的肽化合物具有在约800至约10,000,000范围内的人GLP1R cAMP EC₅₀/人GIPR cAMP EC₅₀比率,因此指示惊人地选择性GIPR激动剂结合活性。大多数GIPR激动剂肽化合物呈现大于1,000,或大于5,000,或大于10,000,或大于50,000,或大于100,000,或大于500,000的人GLP1R cAMP EC₅₀/人GIPR cAMP EC₅₀比率。

[1068] 实施例9.口服葡萄糖耐受性测试

[1069] 使用具有2.5g/kg的葡萄糖负载的C57BL/6J小鼠通过经口施用来进行口服葡萄糖耐受性测试(OGTT)。视所述肽而定,选择0.1、0.3或3nmol/kg的测试浓度。各肽或媒介物(对照组)在葡萄糖负载之前30min经皮下施用且在经口葡萄糖施用后15、30、60及120min测量血糖水平以评估所述化合物的作用。所述化合物的作用通过以下计算式计算且表述为葡萄糖的%下降,如使用AUC经120min所测量。

[1070] $\%抑制 = (1 - (AUC_{化合物} / AUC_{媒介物})) \times 100$ 。

[1071] 结果显示于表5中。如表5所示,已证实本发明化合物抑制通过口服葡萄糖负载引起的血糖水平增加。

[1072] 表5.口服葡萄糖耐受性测试

[1073]	化合物编号	序列 ID 编号	口服葡萄糖耐受性测试 在不同化合物剂量(nmol/kg)下经 120 min 血糖 AUC 的降低百分比(%)
	14	15	23% (0.1 nmol/kg)、37% (3 nmol/kg)

[1074]

化合物编号	序列 ID 编号	口服葡萄糖耐受性测试 在不同化合物剂量(nmol/kg)下经 120 min 血糖 AUC 的降低百分比(%)
17	18	24% (0.1 nmol/kg)、39% (3 nmol/kg)
18	19	29% (3 nmol/kg)
19	20	38% (3 nmol/kg)
20	21	42% (3 nmol/kg)
21	22	29% (0.1 nmol/kg)、36% (0.3 nmol/kg)、44% (3 nmol/kg)
24	25	40% (3 nmol/kg)
25	26	28% (0.1 nmol/kg)、33% (0.3 nmol/kg)/kg、41% (3 nmol/kg)
29	30	20% (0.1 nmol/kg)
30	31	30% (3 nmol/kg)
31	32	20% (0.1 nmol/kg)
32	33	35% (3 nmol/kg)
33	34	34% (3 nmol/kg)
34	35	38% (3 nmol/kg)
37	38	44% (3 nmol/kg)
41	42	12% (0.1 nmol/kg)
42	43	35% (3 nmol/kg)
43	44	39% (3 nmol/kg)
44	45	42% (3 nmol/kg)
45	46	39% (3 nmol/kg)
48	49	22% (0.1 nmol/kg)、35% (0.3 nmol/kg)、43% (3 nmol/kg)
49	50	29% (3 nmol/kg)
50	51	41% (3 nmol/kg)
52	53	34% (3 nmol/kg)
54	55	14% (0.1 nmol/kg)
55	56	36% (3 nmol/kg)
58	59	17% (0.1 nmol/kg)
60	61	06% (0.1 nmol/kg)
63	64	10% (0.1 nmol/kg)
65	66	21% (0.1 nmol/kg)
68	69	24% (0.1 nmol/kg)
69	70	18% (0.1 nmol/kg)
70	71	23% (0.1 nmol/kg)
71	72	24% (0.1 nmol/kg)
72	73	28% (0.1 nmol/kg)
74	75	27% (0.1 nmol/kg)
75	76	24% (0.1 nmol/kg)
78	79	28% (0.1 nmol/kg)
83	84	26% (0.1 nmol/kg)
84	85	14% (0.1 nmol/kg)
87	88	19% (0.1 nmol/kg)
88	89	14% (0.1 nmol/kg)
90	91	06% (0.1 nmol/kg)

[1075]

化合物编号	序列 ID 编号	口服葡萄糖耐受性测试 在不同化合物剂量(nmol/kg)下经 120 min 血糖 AUC 的降低百分比(%)
91	92	00% (0.1 nmol/kg)
92	93	18% (0.1 nmol/kg)
93	94	36% (0.1 nmol/kg)、39% (0.3 nmol/kg)
96	97	31% (0.1 nmol/kg)
98	99	09% (0.1 nmol/kg)
100	101	11% (0.1 nmol/kg)
101	102	27% (0.1 nmol/kg)
102	103	37% (0.1 nmol/kg)
103	104	32% (0.1 nmol/kg)
106	107	26% (0.1 nmol/kg)
107	108	25% (0.1 nmol/kg)
108	109	28% (0.1 nmol/kg)
109	110	13% (0.1 nmol/kg)
111	112	31% (0.1 nmol/kg)
114	115	28% (0.1 nmol/kg)
117	118	11% (0.1 nmol/kg)
121	122	01% (0.1 nmol/kg)
123	124	10% (0.1 nmol/kg)
124	125	12% (0.1 nmol/kg)
131	132	36% (0.1 nmol/kg)
132	133	38% (0.1 nmol/kg)、33% (0.3 nmol/kg)
133	134	35% (0.1 nmol/kg)
136	137	23% (0.1 nmol/kg)
140	141	21% (0.1 nmol/kg)
141	142	10% (0.1 nmol/kg)
142	143	33% (0.1 nmol/kg)、21 和 28% (0.3 nmol/kg)
143	144	13% (0.1 nmol/kg)
144	145	26% (0.1 nmol/kg)、25% (0.3 nmol/kg)
146	147	30% (0.1 nmol/kg)
147	148	28% (0.1 nmol/kg)
148	149	045 及 042% (3 nmol/kg)
149	150	20% (0.1 nmol/kg)
150	151	23% (0.1 nmol/kg)
151	152	24% (0.1 nmol/kg)
152	153	18% (0.1 nmol/kg)
153	154	21% (0.1 nmol/kg)
154	155	18% (0.1 nmol/kg)
155	156	18% (0.1 nmol/kg)
156	157	31% (0.1 nmol/kg)
157	158	20% (0.1 nmol/kg)
158	159	20% (0.1 nmol/kg)
159	160	32% (0.1 nmol/kg)、18% (0.3 nmol/kg)
160	161	20% (0.1 nmol/kg)
162	163	00% (0.1 nmol/kg)

化合物编号	序列 ID 编号	口服葡萄糖耐受性测试
		在不同化合物剂量(nmol/kg)下经 120 min 血糖 AUC 的降低百分比(%)
164	165	34% (0.1 nmol/kg)
165	166	29% (0.1 nmol/kg)
166	167	12% (0.1 nmol/kg)
167	168	34% (0.1 nmol/kg)
169	170	10% (0.1 nmol/kg)
171	172	23% (0.1 nmol/kg)
173	174	14% (0.1 nmol/kg)
[1076]	175	17% (0.1 nmol/kg)、25% (0.3 nmol/kg)
	176	14% (0.1 nmol/kg)、16% (0.3 nmol/kg)
	177	18% (0.1 nmol/kg)
	178	11% (0.1 nmol/kg)
	180	18% (0.1 nmol/kg)
	181	02% (0.1 nmol/kg)
	182	09% (0.1 nmol/kg)
	183	24% (0.1 nmol/kg)
	184	32% (0.1 nmol/kg)
	185	08% (0.1 nmol/kg)
	186	07% (0.1 nmol/kg)
	187	30% (0.1 nmol/kg)、38% (0.3 nmol/kg)

[1077] 如表5所示,具有20%或更大血糖降低的本发明的GIPR激动剂肽化合物抑制通过经口葡萄糖负载引起的血糖水平增加。

[1078] 实施例10:犬的PYY-1119诱导的呕吐

[1079] 在犬中评估本公开的GIPR激动剂化合物的单一皮下施用对神经肽Y2受体(Y2R)激动剂化合物PYY-1119(4-咪唑羰基-Ser-D-Hyp-Iva-Pya(4)-Cha-Leu(Me)-Asn-Lys-Aib-Thr-Arg-Gln-Arg-Cha-NH₂)(10μg/kg[约5nmol/kg],s.c.)诱导的呕吐的影响。本公开的GIPR激动剂肽化合物或媒介物(0.09%[w/v]Tween 80/10%DMSO/PBS)以不同剂量经皮下(sc)施用至雌性米格鲁犬(10月龄),随后在给药后1小时或表中规定的小时数sc注射Y2R激动剂((4-咪唑羰基-Ser-D-Hyp-Iva-Pya(4)-Cha-Leu(Me)-Asn-Lys-Aib-Thr-Arg-Gln-Arg-Cha-NH₂),10μg/kg),10μg/kg)。在施用之后对呕吐发作计数持续2小时(通过盲法分析)。

[1080] 表6显示所述化合物抑制PYY-1119诱导的呕吐症状。在下表中,结果显示为在所示化合物剂量(nmol/kg)下,在PYY-1119给药后1个或数个小时的抑制百分比(%),计算为(1-(使用肽化合物时的呕吐发作次数/使用媒介物时的呕吐发作次数))×100。

[1081] 表6. 当用PYY-1119攻击时用本发明的肽化合物治疗的犬的呕吐发作的抑制百分比。

[1082]

化合物编号	SEQ ID No.	在不同化合物剂量下在给药后 1 小时(或*72 小时) PYY-1119 诱导的呕吐症状的抑制百分比 (%)
14	15	91% (3 nmol/kg)
17	18	100% (3 nmol/kg)
19	20	86% (3 nmol/kg)
20	21	96% (3 nmol/kg) 82% (3 nmol/kg) *72 h
21	22	96% (3 nmol/kg)
24	25	81% (3 nmol/kg)
25	26	100% (3 nmol/kg) 92% (1 nmol/kg) 58% (0.3 nmol/kg)
43	44	83% (3 nmol/kg)
44	45	90% (10 nmol/kg)
48	49	96.3% (3 nmol/kg)
50	51	100% (10 nmol/kg)
54	55	43% (1 nmol/kg)
55	56	86% (3 nmol/kg)
58	59	93.8% (3 nmol/kg)
60	61	57% (1 nmol/kg)
72	73	98% (1 nmol/kg)
78	79	96% (1 nmol/kg)
96	97	90% (1 nmol/kg)
132	133	68% (1 nmol/kg)
140	141	63% (1 nmol/kg)
142	143	63% (1 nmol/kg) 92% (3nmol/kg)
144	145	89%(3 nmol/kg); 70% (1 nmol/kg); 62%(3 nmol/kg) *72 h
148	149	88% (3 nmol/kg) 78% (3 nmol/kg) *72 h,
159	160	59% (1 nmol/kg)
182	183	71% (1 nmol/kg)
183	184	79% (1 nmol/kg)

[1083]

化合物编号	SEQ ID No.	在不同化合物剂量下在给药后 1 小时(或*72 小时) PYY-1119 诱导的呕吐症状的抑制百分比 (%)
184	185	79% (1 nmol/kg)

[1084] 如表6所示,已确认本发明化合物抑制PYY-1119诱导的呕吐,包括呕吐症状。

[1085] 表7显示化合物14对犬的PYY(T-481,10 μ g/kg,s.c.)诱导的呕吐的影响。结果也显示于图2中。

[1086] 表7.测试肽对犬的T-481(10 μ g/kg,s.c.)诱导的呕吐的影响

[1087]

施用 T-481	化合物 编号	剂量 (nmol/kg, s.c.)	动物数量 (反应/使 用)	呕吐反应 ^a (计数)	潜伏期 ^b (min)	持续时间 ^c (min)	抑制 (%)
之后8 h	媒介物 ^d	-	4/4	13.0 ± 1.5	6.5 ± 0.9	67.3 ± 14.1	
	14	1	1/4	0.3 ± 0.3 ***	93.7 ± 26.3 *	0.1 ± 0.1 ***	97.7
	14	3	1/4	1.8 ± 1.8 ***	92.3 ± 27.7 *	2.5 ± 2.5 ***	86.2

[1088] *P<0.05,**P<0.01,***P<0.001对媒介物。

[1089] 各值表示平均值±SE。

[1090] a:呕吐反应的累积总计数。

[1091] b:不显示呕吐反应的犬的潜伏期被视为120min。

[1092] c:显示一次呕吐反应的犬的呕吐反应和持续时间的累积总持续时间被视为0.5min。

[1093] d:0.09w/v%聚山梨醇酯80/10%DMSO/生理盐水1mL/kg,s.c.

[1094] 表8显示化合物25、化合物48、化合物58和化合物260对犬的PYY(T-481,10μg/kg,s.c.)诱导的呕吐的影响。结果也显示于图3中。

[1095] 表8.测试肽对犬的T-481(10μg/kg,s.c.)诱导的呕吐的影响

[1096]

施用 T-481	化合物 编号	剂量 (nmol/kg, s.c.)	动物数量 (反应/使 用)	呕吐反应 ^a (计数)	潜伏期 ^b (min)	持续时间 ^c (min)
之后1 h	媒介物 ^d	-	4/4	8.0 ± 1.9	5.0 ± 0.9	55.7 ± 22.4
	25	3	0/4	0.0 ± 0.0 ***	120.0 ± 0.0 ***	0.0 ± 0.0 **
	48	3	1/4	0.3 ± 0.3 ***	91.6 ± 28.4 *	0.1 ± 0.1 **
	58	3	2/4	0.5 ± 0.3 ***	81.7 ± 25.8 *	0.3 ± 0.1 **
	260	3	2/4	0.5 ± 0.3 ***	65.6 ± 31.4	0.3 ± 0.1 **

[1097] *P<0.05,**P<0.01,***P<0.001对媒介物。

[1098] 各值表示平均值±SE。

[1099] a:呕吐反应的累积总计数。

[1100] b:不显示呕吐反应的犬的潜伏期被视为120min。

[1101] c:显示一次呕吐反应的犬的呕吐反应和持续时间的累积总持续时间被视为0.5min。

[1102] d:0.09w/v%聚山梨醇酯80/10%DMSO/生理盐水1mL/kg,s.c.

[1103] 如表7和表8所示,已确认本发明化合物抑制PYY(T-481)诱导的呕吐,包括呕吐症状。

[1104] 实施例11:犬的Y2R激动剂诱导的呕吐

[1105] 为了评估犬的Y2R激动剂诱导的呕吐,测试化合物或媒介物(0.09% [w/v] Tween 80/10%DMSO/PBS)经皮下(sc)施用至雌性米格鲁犬(11月龄),随后在给药后8和72小时sc注射Y2R激动剂(T-3127481,10μg/kg)。在每次Y2R激动剂施用之后对呕吐发作计数持续2小时(通过盲法分析)。

[1106] 表9显示犬的Y2R激动剂诱导的呕吐的结果。

天 [在给药 之后]	化合物 编号	剂量 (nmol/kg)	N	未 呕吐的 动物 数量	呕吐 发作的 次数 [%抑制 ^{a)}]	呕吐的 潜伏期 (min)	呕吐的 持续时间 (min)	PK ^{b)} (nmol/L)
1 [1小时]	媒介物	0	4	0	6.5±0.6	6.3±0.5	43.8±35.3	ND
	142	3	4	3	0.5±1.0** [92.3%]	93.0±54.0 [#]	0.3±0.5	3.8±1.4

[1107]

	25	0.3	4	0	2.8±2.1 [#] [57.7%]	11.5±3.1 [#]	6.0±8.5	0.47±0.0 ₃
	143	3	4	1	4.3±5.9 [34.6%]	39.5±53.8	8.8±16.2	2.4±0.9
4 [72小时]	媒介物	0	4	0	5.5±1.3	6.0±1.2	40.3±33.5	ND
	142	3	4	0	3.8±2.5 [31.8%]	7.8±2.8	7.3±7.1	0±0
	25	0.3	4	0	8.3±2.6 [-50%]	7.3±3.0	56.3±24.0	0±0
	143	3	4	1	1.8±1.7* [68.2%]	37.5±55.0	7.5±14.3	2.6±2.1

[1108] 显著不同于媒介物组;*: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$ (学生t检验), [#]: $p \leq 0.05$, ^{##}: $p \leq 0.01$ (阿斯平-韦尔奇t检验), 数据表述为平均值±S.D., ND: 未确定

[1109] a) 与媒介物组中的那些相比, 平均呕吐发作的降低比率

[1110] b) 在化合物142、化合物25和化合物143的给药之后8和72小时 (在Y2R激动剂施用之前立即) 的血浆测试制品浓度。

[1111] 如表9所示, 已确认本发明化合物抑制Y2R激动剂诱导的呕吐, 包括呕吐症状。

[1112] 实施例12: 雪貂的呕吐抑制测试

[1113] 1. 经皮下施用的GIP受体激动剂肽在吗啡诱导的急性呕吐模型中的效应。

[1114] 为了评估止吐效应, 所述GIP受体激动剂肽化合物25、14、142、48、17和20 (非天然人GIP) 在吗啡施用之前30分钟经皮下施用至雄性雪貂中。在吗啡施用之后长达60分钟, 监测雪貂的情况以记录腹部收缩动作、呕吐行为、用舌头舔和烦躁行为发生的频率和时间点。

[1115] 本公开的GIP受体激动剂肽化合物以0.1-10nmol/kg给药来减弱雪貂的吗啡 (0.6mg/kg, s.c.) 诱导的呕吐。

[1116] GIP受体激动剂肽分别用媒介物 (0.09w/v% tween 80/10%DMSO/生理盐水) 溶解以制备测试溶液。0.5mg/kg测试溶液和媒介物分别经皮下施用至雪貂 (每组4只)。在每一者施用之后4小时, 经皮下施用0.6mg/kg吗啡。在吗啡施用之后长达60分钟, 监测雪貂的情况以记录未呕吐的动物数目、呕吐发作的次数、以分钟计的潜伏期以观察呕吐发作、所观察到的呕吐的持续时间 (若存在)。

[1117] 表10.用本公开的GIPr激动剂肽治疗的雪貂中通过吗啡诱导的呕吐症状的抑制百分比

[1118]	化合物编号	SEQ ID No.	在雪貂吗啡模型中显示的剂量 (nmol/kg)下呕吐事件的%抑制
	25	26	54% (0.1 nmol/kg); 100% (0.3 nmol/kg); 100% (1 nmol/kg)
	14	15	87% (1 nmol/kg); 100% (3 nmol/kg); 100% (10 nmol/kg)
	142	143	71% (0.3 nmol/kg)
	48	49	75% (0.3 nmol/kg)
	17	18	100% (3 nmol/kg)
	20	21	83% (3 nmol/kg)

[1119] 来自以上实施例的结果清楚地说明多种GIPr激动剂肽25、14、142、48、17和20有效地强烈抑制雪貂的由吗啡诱导的呕吐。

[1120] 表11.化合物25对雪貂的吗啡 (0.6mg/kg, s.c.) 诱导的呕吐的影响

[1121]	施用吗啡	病征	化合物编号	剂量 (nmol/kg, s.c.)	动物数量(反应/使用)	潜伏期 ^a (min)	持续时间 ^b (min)	频率

[1122]

之后 4 小时	干呕	媒介物 ^c	-	4/4	1.8± 1.0	10.5± 5.6	37.8± 20.1
		25	0.1	2/4	16.5± 15.6	3.5± 4.7	17.3± 20.0
			0.3	0/4#	30.0± 0.0**	0.0± 0.0*	0.0± 0.0*
			1	0/4#	30.0± 0.0**	0.0± 0.0*	0.0± 0.0*
	呕吐 (Vomiting)	媒介物 ^c	-	4/4	1.8± 1.0	3.8± 2.1	4.8± 3.9
		25	0.1	2/4	16.5± 15.6	2.8± 4.9	2.3± 3.9
			0.3	0/4#	30.0± 0.0**	0.0± 0.0*	0.0± 0.0*
			1	0/4#	30.0± 0.0**	0.0± 0.0*	0.0± 0.0*
	呕吐 (Emesis)	媒介物 ^c	-	4/4	1.8± 1.0	10.8± 5.3	42.5± 24.0
		25	0.1	2/4	16.5± 15.6	3.5± 4.7*	19.5± 22.9
			0.3	0/4#	30.0± 0.0**	0.0± 0.0*	0.0± 0.0*
			1	0/4#	30.0± 0.0**	0.0± 0.0*	0.0± 0.0*
	舔	媒介物 ^c	-	3/4	9.8± 13.7	2.5± 2.4	2.5± 2.4
		25	0.1	2/4	16.8± 15.3	1.0± 1.4	1.0± 1.4
			0.3	0/4	30.0± 0.0*	0.0± 0.0	0.0± 0.0
			1	0/4	30.0± 0.0*	0.0± 0.0	0.0± 0.0
	烦躁	媒介物 ^c	-	4/4	1.8± 1.0	10.3± 5.9	4.3± 2.6
		25	0.1	2/4	16.5± 15.6	2.5± 4.4*	1.3± 1.5*
			0.3	0/4#	30.0± 0.0**	0.0± 0.0*	0.0± 0.0*
			1	0/4#	30.0± 0.0**	0.0± 0.0*	0.0± 0.0*

[1123] 各值表示平均值±S.D.

[1124] a:不显示呕吐反应的雪貂的潜伏期被视为30min。

[1125] b:呕吐反应的累积总持续时间。

[1126] c:0.09w/v%聚山梨醇酯80/10%DMSO/PBS 0.5mL/kg, s.c.

[1127] #:显著不同于媒介物治疗p<0.05(费雪精确检验)

[1128] *和**:显著不同于媒介物治疗,分别地p<0.05和p<0.01(学生t检验或阿斯平-韦尔奇t检验,单侧)

[1129] 表12.化合物14对雪貂中的吗啡(0.6mg/kg, s.c.)诱导的呕吐的影响

[1130]

施用 吗啡	病征	化合物 编号	剂量 (nmol/kg, s.c.)	动物数量 (反应/ 使用)	潜伏期 ^a (min)	持续时间 ^b (min)	频率
之后4 小时	干呕	媒介物 ^c	-	4/4	4.0 ± 0.8	9.3 ± 5.9	26.8 ± 11.4
		14	1	1/4	23.8 ± 12.5*	0.3 ± 0.5*	3.5 ± 7.0**
			3	0/4#	30.0 ± 0.0**	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0**
			10	0/4#	30.0 ± 0.0**	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0**
	呕吐 (Vomiting)	媒介物 ^c	-	4/4	5.5 ± 2.1	8.3 ± 5.0	3.5 ± 1.7
		14	1	1/4	24.0 ± 12.0*	0.3 ± 0.5*	0.3 ± 0.5**
			3	0/4#	30.0 ± 0.0**	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0*
			10	0/4#	30.0 ± 0.0**	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0*
	呕吐 (Emesis)	媒介物 ^c	-	4/4	4.0 ± 0.8	9.8 ± 6.3	30.3 ± 13.1
		14	1	1/4	23.8 ± 12.5*	0.3 ± 0.5*	3.8 ± 7.5**
			3	0/4#	30.0 ± 0.0**	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0**
			10	0/4#	30.0 ± 0.0**	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0**
	舔	媒介物 ^c	-	4/4	4.0 ± 0.8	8.3 ± 6.6	4.5 ± 3.7
		14	1	1/4	23.8 ± 12.5*	0.3 ± 0.5*	0.3 ± 0.5
			3	0/4#	30.0 ± 0.0**	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0*
			10	0/4#	30.0 ± 0.0**	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0*
	烦躁	媒介物 ^c	-	4/4	4.0 ± 0.8	9.3 ± 5.9	4.5 ± 2.6
		14	1	1/4	23.8 ± 12.5*	0.3 ± 0.5*	0.5 ± 1.0*
			3	0/4#	30.0 ± 0.0**	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0*
			10	0/4#	30.0 ± 0.0**	0.0 ± 0.0*	0.0 ± 0.0*

[1131] 各值表示平均值±S.D.

[1132] a:不显示呕吐反应的雪貂的潜伏期被视为30min。

[1133] b:呕吐反应的累积总持续时间。

[1134] c:0.09w/v%聚山梨醇酯80/10%DMSO/PBS 0.5mL/kg, s.c.

[1135] #:显著不同于媒介物治疗p<0.05(费雪精确检验)

[1136] *和**:显著不同于媒介物治疗,分别地p<0.05和p<0.01

[1137] (学生t检验或阿斯平-韦尔奇t检验,单侧)

[1138] 表13.化合物142和化合物48对雪貂的吗啡(0.6mg/kg, s.c.)诱导的呕吐的影响

[1139]

施用 吗啡	病征	化合物 编号	剂量 (nmol/kg, s.c.)	动物数量 (反应/ 使用)	潜伏期 ^a (min)	持续时间 ^b (min)	频率
之后4 小时	干呕	媒介物 ^c	-	4/4	4.3 ± 2.6	9.8 ± 3.1	28.8 ± 9.9
		142	0.3	3/4	9.8 ± 13.6	1.5 ± 1.7**	9.0 ± 11.7*
		48	0.1	4/4	3.5 ± 0.6	2.3 ± 2.5**	8.3 ± 5.1**
		48	0.3	1/4	23.3 ± 13.5*	0.8 ± 1.5**	7.5 ± 15.0*
	呕吐 (Vomiting)	媒介物 ^c	-	4/4	5.3 ± 4.6	8.5 ± 2.4	4.5 ± 2.1
		142	0.3	1/4	23.0 ± 14.0*	1.0 ± 2.0**	0.5 ± 1.0**
		48	0.1	2/4	16.8 ± 15.3	0.5 ± 0.6**	0.5 ± 0.6**
		48	0.3	1/4	23.3 ± 13.5*	0.8 ± 1.5**	0.8 ± 1.5*
	呕吐 (Emesis)	媒介物 ^c	-	4/4	4.3 ± 2.6	10.0 ± 3.2	33.3 ± 8.2
		142	0.3	3/4	9.8 ± 13.6	1.5 ± 1.7**	9.5 ± 12.7**
		48	0.1	4/4	3.5 ± 0.6	2.3 ± 2.5**	8.8 ± 5.6**
		48	0.3	1/4	23.3 ± 13.5*	0.8 ± 1.5**	8.3 ± 16.5*
	舔	媒介物 ^c	-	4/4	6.5 ± 3.0	5.3 ± 5.3	3.8 ± 3.4
		142	0.3	1/4	24.0 ± 12.0*	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5
		48	0.1	1/4	24.8 ± 10.5**	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5
		48	0.3	1/4	24.0 ± 12.0*	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5
	烦躁	媒介物 ^c	-	4/4	4.5 ± 2.4	6.5 ± 2.9	3.3 ± 1.3
		142	0.3	3/4	9.8 ± 13.6	1.5 ± 1.7*	1.3 ± 1.3*
		48	0.1	4/4	3.5 ± 0.6	1.3 ± 0.5*	1.5 ± 0.6*
		48	0.3	1/4	23.3 ± 13.5*	0.8 ± 1.5**	0.5 ± 1.0**

[1140] 各值表示平均值±S.D.

[1141] a:不显示呕吐反应的雪貂的潜伏期被视为30min。

[1142] b:呕吐反应的累积总持续时间。

[1143] c:0.09w/v%聚山梨醇酯80/10%DMSO/PBS 0.5mL/kg, s.c.

[1144] 未显著不同于媒介物治疗(费雪精确检验)

[1145] *和**:显著不同于媒介物治疗,分别地 $p < 0.05$ 和 $p < 0.01$ (学生t检验或阿斯平-韦尔奇t检验,单侧)

[1146] 来自以上吗啡诱导的呕吐实施例的结果清楚地说明化合物14(SEQ ID NO:15)、化合物48(SEQ ID NO:)、化合物25(SEQ ID NO:26)和化合物142(SEQ ID NO:143)有效抑制呕吐事件的频率,包括用吗啡给药的雪貂的干呕和呕吐事件的频率。

[1147] 实施例13:犬的阿扑吗啡诱导的呕吐

[1148] 在各阿扑吗啡攻击之前第1天,将犬转移至观察笼(700mm W×700mm D×700mm H [W×D×H],无食物)。通过使用电子天平对所述犬称重,接着将经由皮下途径施用测试制品。阿扑吗啡在施用之后8h进行攻击且将通过录像监测呕吐事件持续1h。第二次阿扑吗啡攻击将在施用之后72h且将通过相同方案记录呕吐事件。使用摄像机持续地记录呕吐症状且储存于蓝光光碟上。症状的观察包括干呕(腹部有节奏收缩)和呕吐(呕吐行为,包括呕吐物排泄或相似行为)。此外,干呕和呕吐的组合定义为呕吐,且计算这些症状中每一者的发

作次数、潜伏期(自吗啡施用直至第一呕吐症状的开始所用时间)、持续时间(第一呕吐发作与最终呕吐发作之间所用时间)和频率(显示呕吐的动物的数目/实验动物的数目)。在其中未记录呕吐症状的情况下的潜伏期被视为观察结束时的最大值(关于阿扑吗啡攻击,1h)。当呕吐症状的持续时间小于1min时,所述持续时间为便利起见记录为1min。

[1149] 表14显示阿扑吗啡测试的结果:

[1150]	化合物编号	序列 ID 编号	8 h (或*72 小时)之后在犬阿扑吗啡模型中显示的剂量 (nmol/kg)下呕吐事件的%抑制
	14	15	92% (30 nmol/kg)
	17	18	92% (30 nmol/kg); 68% (10 nmol/kg)
	20	21	69% (30 nmol/kg)
	21	22	71% (10 nmol/kg)
	25	26	78% (30 nmol/kg); 70% (10 nmol/kg); 39% (3 nmol/kg)
	48	49	71% (10 nmol/kg); 38% (3 nmol/kg)
	140	141	76% (10 nmol/kg)
	141	142	52% (10 nmol/kg)
	142	143	76% (10 nmol/kg); 77% (30 nmol/kg); 54% (3 nmol/kg)
	148	149	55% (30 nmol/kg), 69% (60 nmol/kg*)

[1151] 来自以上实施例的结果清楚地说明化合物14、17、20、21、25、48、140、142和148以剂量依赖性方式有效抑制用吗啡给药的雪貂的呕吐事件频率。

[1152] 实施例14:血清半衰期和48小时的剩余百分率

[1153] 血清半衰期分析

[1154] 将人血浆(混合性别:肝素钠用作抗凝剂;预调节至pH 7.4-可使用NB替代物质)加标各测试肽(500nM)且在37°C下在5%CO₂环境中孵育 • cn=3)持续48小时。在0.1、2、4、7、24和46小时取得等分试样且在分析之前用20%甲酸将pH调节至pH 3。适当阳性对照化合物将平行孵育,加上无血浆对照,在0和8小时取样。所有样品均将用含有内部标准的冰冷乙腈/甲醇(4:1 (v/v))处理,接着在2000g和4°C下离心持续10分钟且进行LC-MS/MS分析。

[1155] 样品分析

[1156] 所述样品使用与适当液相色谱(LC)系统偶联的6500(或等效物)三重四极质谱仪(AB Sciex)通过LC-MS/MS进行分析。在化合物优化之后,使用多反应监测(MRM)参数经由峰面积比率测定蛋白质结合和稳定性值。多反应监测(MRM)为靶向质谱分析(MS)的高度灵敏性方法,其可用于基于规定前体肽-片段离子变换的筛选来选择性地检测和量化肽。

[1157] 表15显示所述化合物的血清半衰期和48小时的剩余百分率的结果:

[1158]

化合物编号	序列 ID 编号	血清 $t_{1/2}$ (小时)	48 h 的剩余%
5	6	0.6	0
11	12	1.99	0
12	13	0.97	0
16	17	> 48	107.1
17	18	> 48	116
18	19	> 48	145.3
19	20	> 48	131.5

[1159]

化合物编号	序列 ID 编号	血清 $t_{1/2}$ (小时)	48 h 的剩余%
20	21	> 48	122
21	22	> 48	116.5
22	23	11.82	5.6
23	24	13.33	6.5
24	25	16.31	12.1
25	26	18.14	14.2
26	27	0.67	0
27	28	1.13	0
28	29	37.88	41.5
29	30	30.65	34.1
30	31	13.49	8
31	32	16.84	12.5

[1160] 表15提供与本公开的GIPR激动剂肽的药物动力学活性相关的两个数据点。关于每天一次给药,针对本公开的GIPR激动剂肽的使用的最佳值介于10-20小时的血清 $T_{1/2}$ (半衰期)范围内。如自表15可见,当血清 $T_{1/2}$ 接近30小时和更长时间时,48小时之后的剩余量超过30%,这指示所述肽正在积聚且无法用于发挥其药理学活性。

[1161] 实施例15:人血浆蛋白结合 (PPB)

[1162] 储存溶液

[1163] 储存溶液:在DMSO中制备 (1000 μ M) 所述肽。

[1164] 血浆蛋白结合 (PPB) 分析

[1165] 将人血浆 (混合性别:含有K2-EDTA作为抗凝剂;预调节至pH 7.4-可使用NB替代物质) 个别地加标各测试肽 (1000nmol/L), 取样用于分析且接着在37 $^{\circ}$ C下在水浴中孵育 (n=4) 持续30分钟。在孵育期之后,对血浆取样用于分析,接着转移至超速离心管中且在-450,000g和4 $^{\circ}$ C下离心 (n=3) 持续3小时,之后对上清液取样用于分析。在离心期结束时取得上清液的额外等分试样以测定总蛋白质浓度。孵育的血浆的等分试样将在4 $^{\circ}$ C下储存持续3小时且接着取样用于分析。在取样时,所有样品均经基质匹配,用含有内部标准的冰冷乙腈/甲醇 (4:1 (v/v)) 处理,在2000g和4 $^{\circ}$ C下离心持续10分钟且储存,之后进行LC-MS/MS分析。适当阳性对照化合物对照将被平行孵育和离心;对照血浆也被离心以产生样品用于基质匹配。通过比较血浆中的分析物反应与上清液中的分析物反应来测定未结合分数 (Fu) 值,经由峰面积反应比率测定。

[1166] 血浆稳定性分析

[1167] 将人血浆(混合性别:肝素钠用作抗凝剂;预调节至pH 7.4-可使用NB替代物质)加标各测试肽(500nM)且在37℃下在5%CO₂环境中孵育 • cn=3)持续48小时。在0.1、2、4、7、24和46小时取得等分试样且在分析之前用20%甲酸将pH调节至pH 3。适当阳性对照化合物将被平行培育,加上无血浆对照,在0和8小时取样。所有样品均将用含有内部标准的冰冷乙腈/甲醇(4:1 (v/v))处理,之后在2000g和4℃下离心持续10分钟且进行LC-MS/MS分析。

[1168] 样品分析

[1169] 所述样品使用与适当液相色谱(LC)系统偶联的6500(或等效物)三重四极质谱仪(AB Sciex)通过LC-MS/MS进行分析。在化合物优化之后,使用多反应监测(MRM)参数经由峰面积比率测定蛋白质结合和稳定性值。多反应监测(MRM)为靶向质谱分析(MS)的高度灵敏性方法,其可用于基于规定前体肽-片段离子变换的筛选来选择性地检测和量化肽。

[1170] 下文呈现的犬PPB值基本上如关于人PPB样品所述而获得,其中差异在于使用犬血清替代人血清。提供表16,其中作为未结合分数的(F_u,血浆)值表述为与结合百分比相比的百分率,即如果所述值为0.0123,则未结合分数为(0.0123/100)%,即血浆中1.23%所述肽未结合且98.77%结合。

[1171] 表16显示犬PPB和人PPB的结果:

化合物 编号	SEQ ID No.	人 PPB (F _u , 血浆)	犬 PPB (F _u ,血浆)
14	15	0.0533	0.0439
16	17	0.0441	0.0151
17	18	0.064	0.0675
18	19	0.0588	0.0517
19	20	0.0321	0.0361
20	21	0.0013	0.0021
[1172] 21	22	0.0414	0.037
22	23	0.0413	
23	24	0.0734	
24	25	0.0512	
25	26	0.0459	0.0401
29	30	0.018	
30	31	0.0407	
119	120	0.0185	0.0105
142	143	0.0111	0.003

[1173] 如表16中可见,本公开的GIPR激动剂肽提供针对止吐活性的未结合或活性药物百分比,其在约0.1%至约7.3%范围内。所述GIPR激动剂肽的功效将与血浆中未结合药物的暴露量(即,穿透至周围组织中的游离肽的比例)相关。血浆中的结合肽也可充当通过多种消除过程移除的游离肽的储器,因此延长作用的持续时间。这些GIPR激动剂肽也证明由于结合的药物的高比例(98.9%至92.7%),作用的持续时间可延伸持续较长期。本公开的GIPR激动剂肽提供关于每天一次给药于人受试者,在1-5%未结合之间的未结合于血浆蛋白的最佳范围。据信具有约1%至约5%的游离分数的本公开的GIPR激动剂肽意同具有所需pK曲线的肽,证明快速吸收和快速消除以预防过量积累。表16中的数种化合物证明最佳游

离未结合肽,例如化合物14、16、18、19、21、22、24、25和30。

[1174] 实施例16:GIPR激动剂化合物的溶解度

[1175] 在小玻璃小瓶中称出3mg肽。添加100uL 200mM磷酸盐缓冲液pH 7.4且必要时对所述小瓶进行声处理/涡旋持续最多1min。执行目视检查,若样品充分溶解,则将溶解度记录为30mg/mL。若在管中观察到不溶性材料,则重复100uL缓冲液添加和混合,直至完全溶解。若所述肽不溶于500uL缓冲液中,则将其标记为溶解度<6mg/mL。溶解度可在Agilent 1200系统上的0.2μm过滤器上过滤之后通过RP-HPLC确认,所述Agilent 1200系统具有保持于40℃下的Kinetex柱形式 **Phenomenex®** (2.6μm EVO C18**100 Å**, LC柱50×3.0mm),洗脱剂A为含0.05%TFA的水,B为含0.035%TFA的乙腈,在0.6ml/min流速下。梯度为经5min自20至70,所述柱接着在90%B下洗涤持续1min。使用在215nm下的UV监测来监测肽浓度。

[1176] 表17显示所述化合物在pH 7.4磷酸盐缓冲液中的溶解度结果:

[1177]

化合物编号	SEQ ID No.	pH 7.4 磷酸盐缓冲液-溶解度(mg/mL)
1	2	15
2	3	15
3	4	15
4	5	15
5	6	15
6	7	15
7	8	15
8	9	15
9	10	15
10	11	15
11	12	15
12	13	15
13	14	30
14	15	15
15	16	30
16	17	30
17	18	30
18	19	30
19	20	30
20	21	30
21	22	30
22	23	30
23	24	30
24	25	30
25	26	30
26	27	30
27	28	30
28	29	30
29	30	30
30	31	30
31	32	30
32	33	30
33	34	30

[1178]

化合物编号	SEQ ID No.	pH 7.4 磷酸盐缓冲液-溶解度(mg/mL)
34	35	30
35	36	30
36	37	30
37	38	15
38	39	30
39	40	30
40	41	30
41	42	30
42	43	30
43	44	30
44	45	30
45	46	30
46	47	30
47	48	30
48	49	30
49	50	30
50	51	30
51	52	30
52	53	30
53	54	30
54	55	30
55	56	30
56	57	15
57	58	15
58	59	15
59	60	15
60	61	30
61	62	30
62	63	30
63	64	15
64	65	30
65	66	15
66	67	15
67	68	15
68	69	15
69	70	15
70	71	15
71	72	15
72	73	15
73	74	30
74	75	30
75	76	15
76	77	15
77	78	30
78	79	30
79	80	15

[1179]

化合物编号	SEQ ID No.	pH 7.4 磷酸盐缓冲液-溶解度(mg/mL)
80	81	30
81	82	30
82	83	30
83	84	30
84	85	30
85	86	30
86	87	30
87	88	30
88	89	30
89	90	15
90	91	15
91	92	15
92	93	15
93	94	30
94	95	30
95	96	30
96	97	30
97	98	30
98	99	30
99	100	30
100	101	30
101	102	30
102	103	30
103	104	30
104	105	30
105	106	30
106	107	30
107	108	30
108	109	15
109	110	30
110	111	30
111	112	30
112	113	30
113	114	30
114	115	30
115	116	15
116	117	30
117	118	30
118	119	30
119	120	30
120	121	30
121	122	30
122	123	30
123	124	30
124	125	30
125	126	30

[1180]

化合物编号	SEQ ID No.	pH 7.4 磷酸盐缓冲液-溶解度(mg/mL)
126	127	30
127	128	30
128	129	30
129	130	30
130	131	30
131	132	30
132	133	30
133	134	30
134	135	30
135	136	30
136	137	30
137	138	30
138	139	30
139	140	30
140	141	30
141	142	30
142	143	30
143	144	30
144	145	30
145	146	30
146	147	30
147	148	30
148	149	30
149	150	30
150	151	30
151	152	30
152	153	30
153	154	30
154	155	30
155	156	30
156	157	30
157	158	30
158	159	30
159	160	30
160	161	30
161	162	30
162	163	30
163	164	30
164	165	<16
165	166	30
166	167	30
167	168	30
168	169	30
169	170	30
170	171	30
171	172	30

[1181]

化合物编号	SEQ ID No.	pH 7.4 磷酸盐缓冲液-溶解度(mg/mL)
172	173	30
173	174	30
174	175	30
175	176	30
176	177	30
177	178	30
178	179	30
179	180	30
180	181	30
181	182	30
182	183	30
183	184	30
184	185	30
185	186	30
186	187	30
187	188	60
188	189	30
189	190	30
226	227	0.8
227	228	0.7
228	229	0.7
229	230	7.7
230	231	6.8
231	232	0.7
232	233	0.7
233	234	7.1
234	235	7
235	236	0.8
236	237	0.7
237	238	0.8
238	239	13.7
239	240	6
240	241	6
241	242	0.9
242	243	7.5
243	244	10
244	245	10
245	246	7.5
246	247	6
247	248	10
248	249	7.5
249	250	7.5
250	251	10
251	252	<6.00
252	253	<6.00
253	254	10

[1182]

化合物编号	SEQ ID No.	pH 7.4 磷酸盐缓冲液-溶解度(mg/mL)
254	255	10
255	256	<6.00
256	257	<6.00
257	258	6
258	259	6
259	260	<6.00
260	261	6
261	262	6
262	263	6
263	264	6
264	265	<6.00
265	266	6
266	267	6
267	268	6
268	269	6
269	270	6
270	271	10
271	272	7.5
272	273	<6.00
273	274	6
274	275	<6.00
275	276	<6.00
276	277	<6.00
277	278	<6.00
278	279	<6.00
279	280	7.5
280	281	<6.00
281	282	<6.00
282	283	6
283	284	6
284	285	10
285	286	<6.00
286	287	<6.00
287	288	7.5
288	289	7.5
289	290	<6.00
290	291	7.5
291	292	<6.00
292	293	<6.00
293	294	6
294	295	7.5
295	296	7.5
296	297	6
297	298	10
298	299	6
299	300	<15

[1183]

化合物编号	SEQ ID No.	pH 7.4 磷酸盐缓冲液-溶解度(mg/mL)
300	301	<15
301	302	<15
302	303	<6
303	304	<6

[1184] 如表17所示,数种测试的GIPR激动剂肽证明在生理缓冲液(pH7.4磷酸盐缓冲液)中15mg/mL和以上的高溶解度。化合物1-189展现在pH 7.4磷酸盐缓冲液中15mg/mL或更大的溶解度,所述化合物为以促进每天一次或QD给药的体积给药的优选化合物。具有小于15mg/mL,例如小于15mg/mL或10mg/mL至15mg/mL的溶解度的化合物较不优选,且自适用于QD给药的GIPR激动剂肽中排除如实施例16中所述具有小于10mg/mL溶解度的肽化合物。在一些实施方案中,自适用于QD给药的GIPR激动剂肽中排除如实施例16中所述具有小于15mg/mL溶解度的本公开的GIPR激动剂肽化合物。

[1185] 实施例17:选择性GIP受体激动剂肽的药物动力学(PK)和药效学(PD)研究的概述。

[1186] 在犬中进行药物动力学(PK)以便在IV和SC给药之后测定半衰期。所述肽溶解于10%DMSO/0.09%聚山梨醇酯/PBS pH 7.4中至3nmol/mL的浓度且以1mL/kg体积对所述动物SC或IV给药。针对IV给药在0、0.0330、0.0830、0.250、0.500、1.00、2.00、4.00、6.00、8.00、12.0、24.0、48.0小时且针对SC给药在0.250、0.500、1.00、2.00、4.00、6.00、8.00、12.0、24.0、48.0收集血样,EDTA-K2用作抗凝剂。使用LCMS测量所述肽的血浆浓度。关于啮齿动物至犬和小型猪以及至人,本领域中已知包括T_{1/2}和MRT在内的脂化肽药物动力学的异速生长定标。在一个说明性实施方案中,显示脂化肽在犬中在s.c.给药之后具有MRT=16.5h且在人中QD给药。参见例如Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. Knudsen, L.B.; Lau, J. Frontiers, Endocrinology, 2019, 第10卷, 论文155。

[1187] 表18显示选择性化合物的PK数据

[1188]

化合物编号	SEQ ID No.	犬 PK
		IV 和 SC 3 nmol/kg
		IV T _{1/2} 以小时计的(SC MRT 0-最后)
17	18	2.6 (7.3)
25	26	5.3 (9.9)
21	22	4.6 (8.7)
48	49	7.4 (15.2)
142	143	8.4 (13.8)
14	15	4.5 (8.1)
20	21	20.6 (21.8)

[1189] 如上文表18所示,肽化合物14、17、20、21、25、48和142均证明示例性药物动力学活性,提供关于每天一次给药的最佳暴露。如表18所示,IV半衰期(关于犬所提供的数据)可外推至人暴露,当以3nmol/kg给药时,在6至16小时范围内的IV半衰期范围内。

[1190] 制剂实例1

[1191] (1) 化合物10 10.0mg

[1192] (2) 乳糖70.0mg

[1193] (3) 玉米淀粉50.0mg

[1194] (4) 可溶性淀粉7.0mg

[1195] (5) 硬脂酸镁3.0mg

[1196] 将化合物10 (10.0mg) 和硬脂酸镁 (3.0mg) 用可溶性淀粉水溶液 (0.07mL) (7.0mg呈可溶性淀粉) 造粒,干燥且与乳糖 (70.0mg) 和玉米淀粉 (50.0mg) 混合。对所述混合物进行压制以得到片剂。

[1197] 制剂实例2

[1198] (1) 化合物5 5.0mg

[1199] (2) 氯化钠20.0mg

[1200] (3) 蒸馏水至总量2mL

[1201] 将化合物5 (5.0mg) 和氯化钠 (20.0mg) 溶解于蒸馏水中,且添加水至2.0ml的总量。将所述溶液过滤,且在无菌条件下填充于2ml安瓿中。对所述安瓿进行灭菌且紧密地密封以得到注射用溶液。

[1202] 工业适用性

[1203] 本公开的GIP受体激动剂肽具有卓越GIP受体选择性激动剂活性,且可用于预防或治疗呕吐和由与GIP受体活性相关引起的病状(例如,呕吐和与呕吐或恶心相关的疾病等)的药物。在一个实施方案中,所述选择性GIP受体激动剂肽可用作药物或药剂,或用于预防或治疗呕吐和由与GIP受体活性相关引起的病状,例如周期性呕吐综合征和与如本文所说明的化学治疗剂或抗癌剂的施用相关的恶心和/或呕吐。

[1204] 本文所引用的所有公开案、专利和专利申请均以引用的方式整体并入本文。

[1205] [关于序列表的自由文本]

[1206] SEQ ID NO:1:天然人GIP (1-42肽)

[1207] SEQ ID NO:2至305合成肽(式(I) - (III))

[1208] 其他实施方案

[1209] 应理解,尽管已结合本发明的具体实施方式描述了本发明,但前述描述旨在说明而非限制由所附权利要求书的范围所限定的本发明的范围。其他方面、优点和修改在权利要求书的范围内。

化合物 编号	N TER	C TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.			
1	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												2		
2	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												3		
3	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												4		
4	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Km	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												5		
5	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Km	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												6		
6			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												7		
7			Y	S	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												8		
8	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												9		
9	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Alb	Km	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K											10		
10	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	I	H	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												11		
11	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K												12		
12	Me		Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	H	Q	Alb	Km	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K											13		
13	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	L	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	OH											14		
14	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2											15	
15	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	OH											16	
16	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH												17	
17	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P			S	S	G	A	P	P	S	NH2	18		
18	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P			S	S	G	A	P	P	S	NH2	19		
19	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P			S	S	G	A	P	P	S	NH2	20		
20	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Km	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P			S	S	G	A	P	P	S	NH2	21		
21	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P			S	S	G	A	P	P	S	NH2	22		
22	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2												23	
23	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2												24	
24	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2												25
25	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											26
26	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	OH													27

图 1-1

化合物 编号	N ₁ TER	C ₁	I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.	
27	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	OH											
28	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	Alb	Q	K	NH2											
29	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	Alb	Q	K	NH2											
30	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2											
31	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2											
32	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH		
33	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH		
34	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	OH											
35	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	OH											
36	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Alb	H	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	OH											
37	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	OH											
38	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	Alb	Q	K	OH											
39	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Alb	K	OH											
40	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Alb	Q	K	OH										
41	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Alb	Q	K	OH										
42	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	OH											
43	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2											
44	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	OH											
45	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2											
46	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Alb	K	OH											
47	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	T	S	D	Y	S	I	Y	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH		
48	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	P	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH		
49	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	P	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH		
50	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH		
51	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH		
52	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH		
53	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH		
54	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH		
55	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH		
56	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH		

图 1-2

化合物 编号	N- TER	C- TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.
56	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	57
57	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	58
58	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	59
59	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2									60	
60	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2									61	
61	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2									62	
62	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	63
63	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	64
64	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	65
65	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	66
66	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	67
67	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	68
68	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	69
69	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	H	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	70
70	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	71
71	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	72
72	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	73
73	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	74
74	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	75
75	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	76
76	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	77
77	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	78
78	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	79
79	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	80
80	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	81
81	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	82
82	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	83
83	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	84
84	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	H	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	NH2										85

图 1-3

化合物 编号	N ₁ TER	C ₁ TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.		
85	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	NH2												86
86	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2												87
87	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	88			
88	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Km	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	89			
89	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	R	NH2										90	
90	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	NH2											91	
91	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	NH2												92
92	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	93			
93	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	94			
94	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	95			
95	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	96			
96	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	S	NH2							97	
97	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	S	NH2								98
98	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	P	S	S	G	NH2								99
99	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	100			
100	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	101			
101	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	102			
102	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	103			
103	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	104			
104	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	105			
105	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	106			
106	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	107			
107	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	108			
108	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	NH2											109	
109	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	110			
110	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	G	G	S	NH2								111
111	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	112			
112	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2												113
113	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2												114

图 1-4

化合物 编号	N ₁ TER	C ₁ TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.				
114	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	L	A	Q	R	G	G	G	S	NH2						115			
115	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	A	Q	R	NH2									116			
116	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	117			
117	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	L	L	A	Q	R	NH2									118			
118	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	L	L	A	Q	R	NH2									119			
120	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	120			
121	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	121		
122	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	L	L	L	A	Q	R	NH2									122		
123	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	123		
124	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	A	Q	Km	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	124		
125	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	A	Q	R	P	S	S	K	K	K	K	S	NH2	125	
126	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	126	
127	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	127	
128	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	128	
129	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	129	
130	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	130
131	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	131
132	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	132
133	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	133
134	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	S	G	G	S	NH2					134	
135	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	R	G	G	S	NH2					135	
136	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	R	G	G	S	NH2					136	
137	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	Km	G	G	S	NH2					137	
138	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	138	
139	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	139
140	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	140
141	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	S	NH2	141
142	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	S	G	OH							142	
143	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	L	L	L	L	L	A	Q	R	G	OH							143	

图 1-5

化合物 编号	N TER	C TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.	
143	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH										144
144	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	145	
145	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Km	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	146	
146	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	147	
147	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	148	
148	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									149	
149	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH									150	
150	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	151	
151	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	152	
152	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	G	OH	153	
153	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	154	
154	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	155	
155	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	156	
156	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	157	
157	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	158	
158	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	G	OH			159	
159	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	OH							160
160	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Alb	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH									161	
161	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH									162	
162	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH									163	
163	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH										164
164	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	165	
165	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	166	
166	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	167	
167	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	OH	168	
168	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	169	
169	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH										170
170	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH										171
171	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH										172

图 1-6

化合物 编号	N- TER	C- TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.		
172	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH											
173	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH											
174	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	G	OH											
175	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											
176	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH											
177	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	S	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											
178	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	S	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											
179	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	S	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											
180	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	S	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											
181	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											
182	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K(Ac)	G	OH											
183	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH										
184	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH										
185	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH										
186	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH										
187	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	L	D	R	Km	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH										
188	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	G	OH										
189		OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											
190	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	NH2										
191		NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Y	L	D	K	Q	A	A	Aib	E	F	V	N	W	L	L	A	G	G	P	S	S	G	A	P	P	P	P	P	P		
192			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													
193			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													
194			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													
195			Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	H	Q	Q	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													
196	Me		Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	I	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													
197	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	K													
198	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	A	Q	Aib	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH											
199	Me	OH	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Aib	Km	D	R	Aib	A	Q	Aib	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH											
200	Me	NH2	Y	Aib	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Aib	Km	Q	Aib	N	F	V	N	W	L	L	A	Q	S	P	S	S	G	A	P	P	P	P	P	P		
201																																													

图 1-7

化合物 编号	N- TER	C- TER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	SEQ ID No.
201	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
202	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	H	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
203	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH									
204	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
205	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	NH2									
206	Me	OH	Y	G	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
207	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH									
208	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	Alb	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	R	G	OH									
209	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	P	S	S	G	A	P	P	P	S	NH2	
210	Me	NH2	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	NH2										
211	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	OH										
212	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
213	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
214	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
215	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
216	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
217	Me	OH	Y	dA	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
218	Me	OH	Y	A	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
219	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
220	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	K	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
221	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	Km	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
222	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Km	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
223	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Km	K	G	OH									
224	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	Km	G	OH									
225	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Alb	Km	F	V	E	W	L	L	A	Q	K	G	OH									
226	Me	OH	Y	Alb	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	L	D	R	Alb	A	Q	Km	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	OH									

N-TER意指N端; C-TER意指C端; C15DA意指C15二酸; C16DA意指C16二酸

图 1-8

图1.选择肽化合物序列表

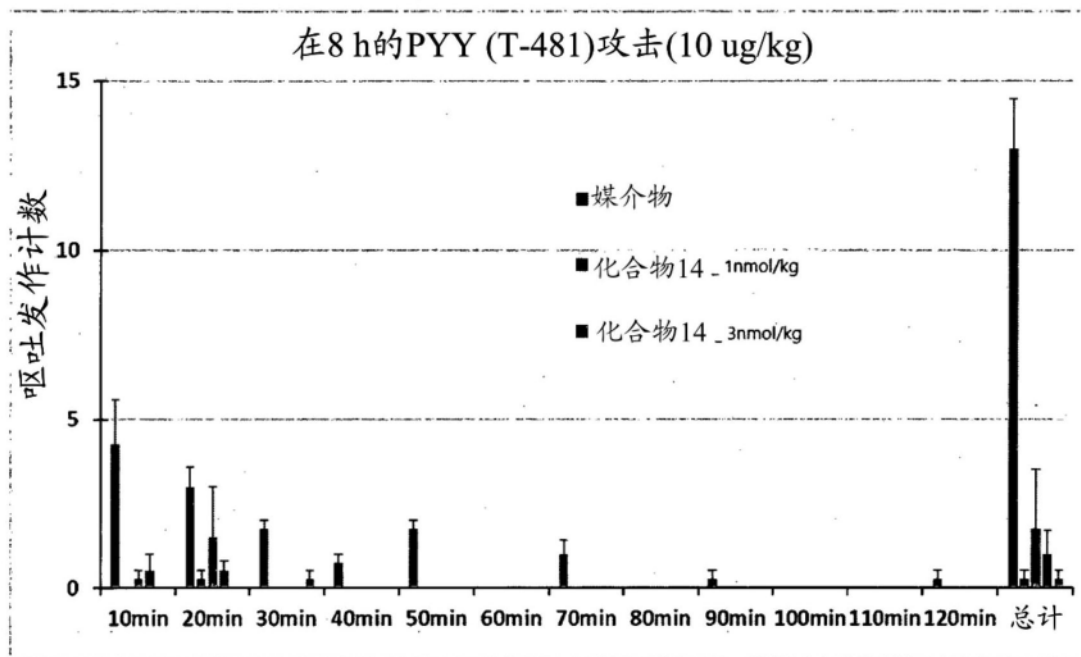


图2. 化合物14对犬中PYY (T-481, 10 μ g/kg, s.c.) 诱导的呕吐的影响

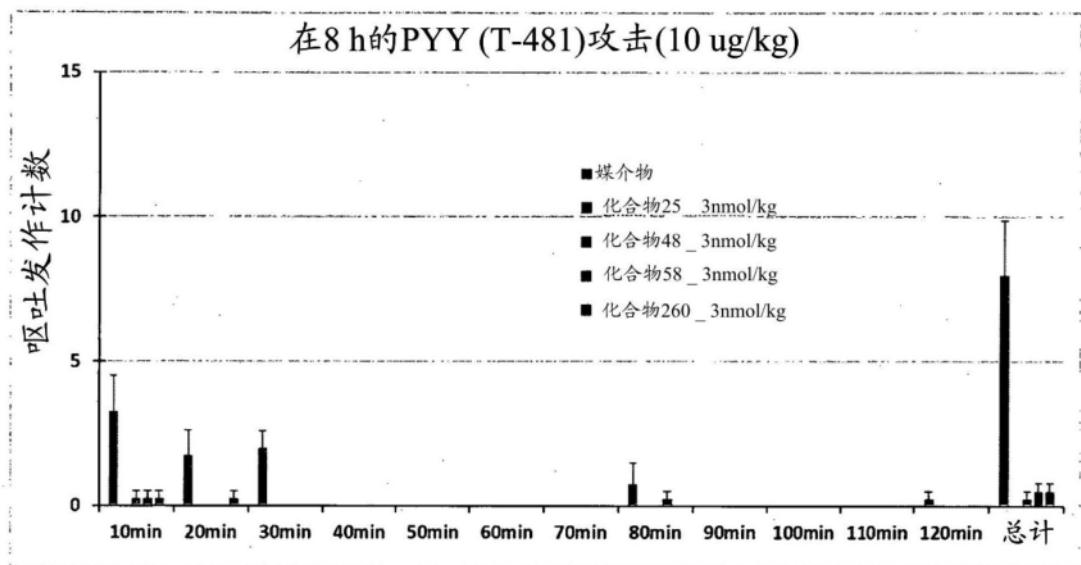


图3. 选择化合物对犬中PYY (T-481) 诱导的呕吐的影响

在药物施用之后4 h施用吗啡之后的呕吐次数

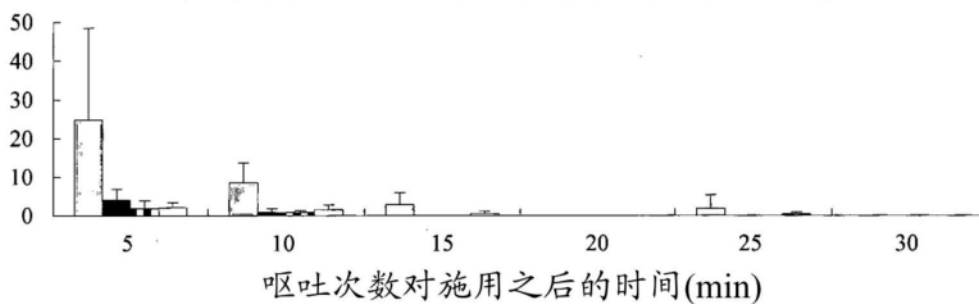


图4A.化合物25 (0.1 nmol/kg, s.c.)

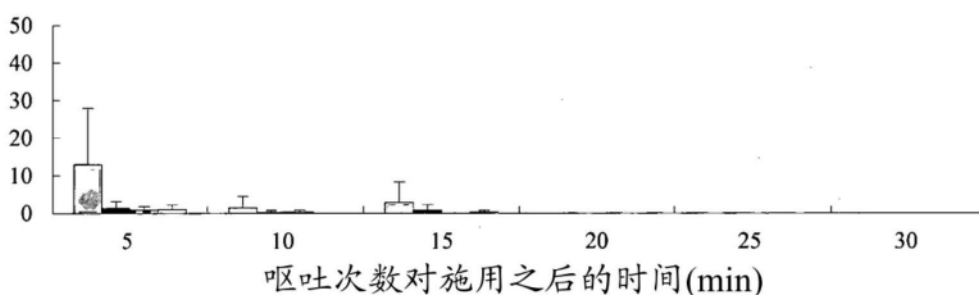


图4B.化合物25 (0.3 nmol/kg, s.c.)

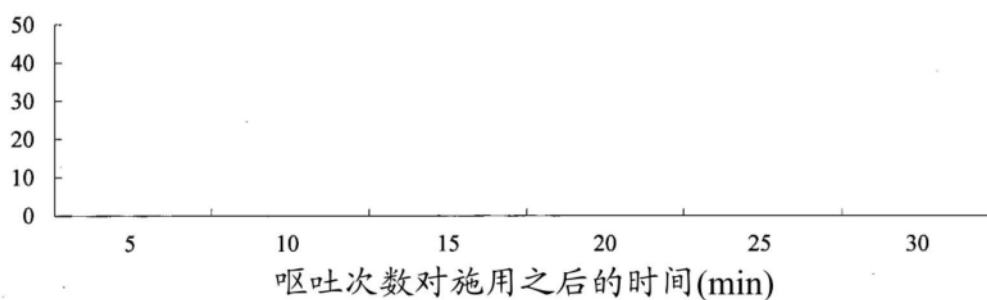


图4C.化合物25 (1 nmol/kg, s.c.)

a: 0.09 w/v%聚山梨醇酯80/10 % DMSO/PBS 0.5 mL/kg, s.c.

各值表示平均值± S.D. (n=4)

	:干呕		:呕吐
	:舔		:烦躁

图4A-图4C. 化合物25对雪貂中吗啡 (0.6mg/kg, s.c.) 诱导的呕吐的影响

在药物施用之后4 h施用吗啡之后的呕吐次数

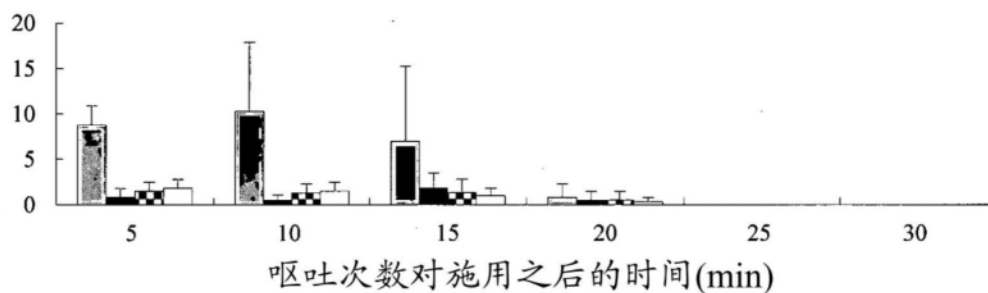


图5A. 化合物14 (1 nmol/kg, s.c.)

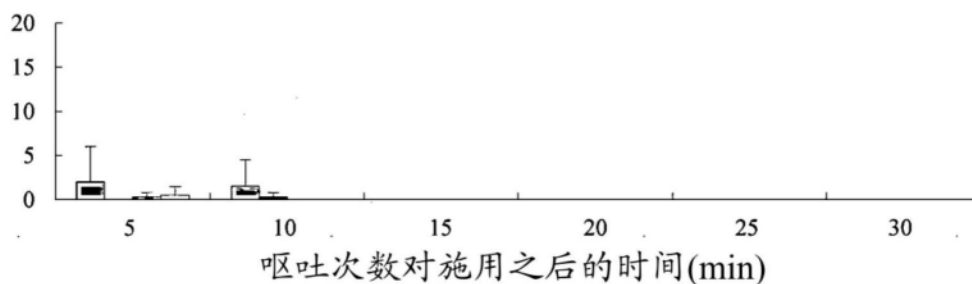


图5B. 化合物14 (3 nmol/kg, s.c.)

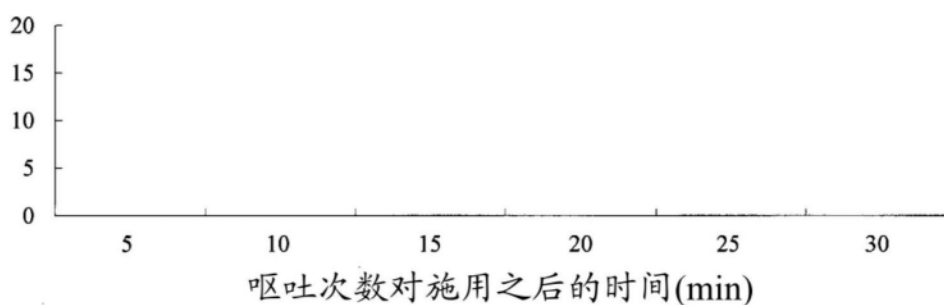


图5C. 化合物14 (10 nmol/kg, s.c.)

a: 0.09 w/v% 聚山梨醇酯80/10 % DMSO/PBS 0.5 mL/kg, s.c.

各值表示平均值± S.D. (n=4)

	: 干呕		: 呕吐
	: 舔		: 烦躁

图5A-图5C. 化合物14对雪貂中吗啡 (0.6mg/kg, s.c.) 诱导的呕吐的影响