



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117582516 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 23

(21) 申请号 202311098620.9

(22) 申请日 2015.05.28

(30) 优先权数据

62/004,156 2014.05.28 US

(62) 分案原申请数据

201580041790.0 2015.05.28

(71) 申请人 梅德瑞斯糖尿病有限责任公司

地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 约翰·J·内斯特

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

专利代理师 张晨 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 47/54 (2017.01)

A61K 47/64 (2017.01)

权利要求书4页 说明书98页 附图47页

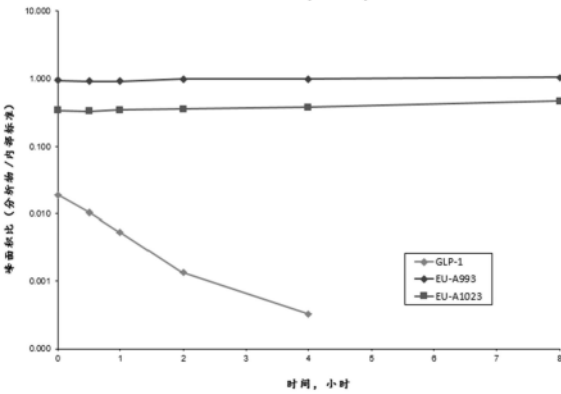
(54) 发明名称

针对胰岛素抵抗的改良肽药物

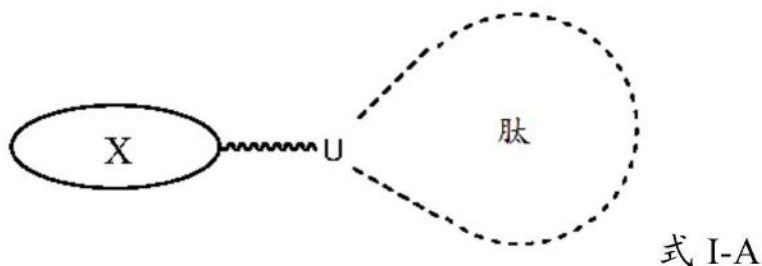
(57) 摘要

本申请涉及针对胰岛素抵抗的改良肽药物。本文描述了经共价修饰的肽和/或蛋白质的合成方法及其治疗用途。所述经共价修饰的肽和/或蛋白质允许实现基于肽和蛋白质的治疗剂的药物性质的改善。

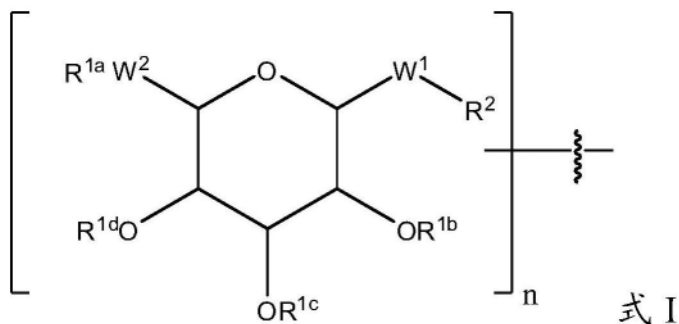
EU-A993、EU-A1023和GLP-1 (7-36) 的体外稳定性
人血浆(37.4°C)



1. 一种肽产物,其包含共价附接至肽的表面活性剂X,该肽包含连接体氨基酸U和至少一个其它氨基酸:



其中表面活性剂X为式I的基团:



其中:

R^{1a} 在每次出现时独立地为键、H、保护基、糖、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团、经取代或未经取代的芳烷基基团,或含甾核的部分;

R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为保护基、糖、键、H、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团;

W^1 在每次出现时独立地为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{-O-}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{-NH-}$ 、 $-(\text{C}=\text{S})$ 、 $-(\text{C}=\text{S})\text{-NH-}$ 或 $-\text{CH}_2\text{-S-}$;

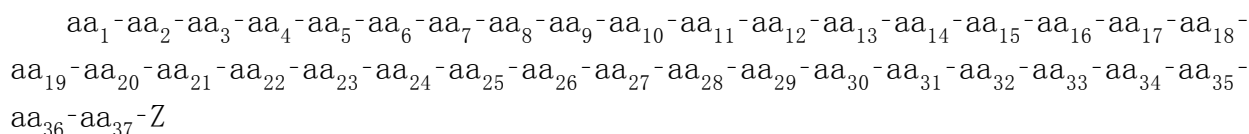
W^2 为 $-\text{O-}$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{S-}$;

R^2 在每次出现时独立地为键接到U的键、H、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团、 $-\text{NH-}$ 、 $-\text{S-}$ 、 $-\text{三唑并-}$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{-CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -马来酰亚胺-;

n 为1、2或3;且

m 为1-10的整数;

所述肽选自式II:



式II (SEQ. ID. NO. 1)

其中:

Z为 OH 、 $\text{N-R}^4\text{-His}$ 或 $-\text{NH-R}^3$,

其中

R^3 为H、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基基团,或小于10Da的PEG链;

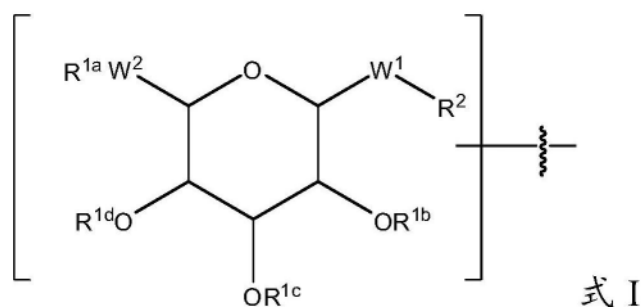
R^4 为 C_2 - C_{10} 酰基基团,例如Ac或Bz;

aa₁为His、N-R⁴-His、pGlu-His或N-R³-His;
aa₂为Ser、D-Ser、Ala、Gly、Pro、MePro、Aib、Ac4c或Ac5c;
aa₃为Gln或Cit;
aa₄为Gly或D-Ala;
aa₅为Thr或Ser;
aa₆为Phe、Trp、2FPhe、MePhe、2FMePhe或Nal2;
aa₇为Thr或Ser;
aa₈为Ser或Asp;
aa₉为Asp或Glu;
aa₁₀为Tyr、Leu、Met、Nal2、Bip、Bip2EtMeO或U;
aa₁₁不存在或为Ser、Asn、Bip或U;
aa₁₂不存在或为Lys、Glu、Ser、Arg或U;
aa₁₃不存在或为Tyr、Gln、Cit或U;
aa₁₄不存在或为Leu、Met、Nle或U;
aa₁₅不存在或为Asp、Glu或U;
aa₁₆不存在或为Ser、Gly、Glu、Ala、Aib、Ac5c、Lys、Arg或U;
aa₁₇不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c、Lys或U;
aa₁₈不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
aa₁₉不存在或为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
aa₂₀不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
aa₂₁不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
aa₂₂不存在或为Phe、Trp、Nal2、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
aa₂₃不存在或为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
aa₂₄不存在或为Ala、Gln、Glu、Cit或U;
aa₂₅不存在或为Trp、Nal2或U;
aa₂₆不存在或为Leu或U;
aa₂₇不存在或为Met、Val、Leu、Nle、Lys或U;
aa₂₈不存在或为Asn、Lys、Gln、Glu、Cit或U;
aa₂₉不存在或为Thr、Gly、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
aa₃₀不存在或为Lys、Aib、Ac4c、Ac5c、Arg或U;
aa₃₁不存在或为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
aa₃₂不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
aa₃₃不存在或为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
aa₃₄不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
aa₃₅不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U;
aa₃₆不存在或为Ile、Aib、Ac4c、Ac5C或U;
aa₃₆不存在或为Ala、Aib、Ac4c、Ac5C或U;
aa₃₇不存在或为U;
U为天然或非天然氨基酸,其包含用于共价附接至表面活性剂X的官能团;

其中 aa_1 - aa_{37} 中的任意两个任选地通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;且条件是 aa_{10} - aa_{37} 中的一个或至少一个为所述共价附接至X的连接体氨基酸U。

2. 根据权利要求1所述的肽产物,其中n为1或2。

3. 根据权利要求1所述的肽产物,其中X具有以下结构:



其中:

R^{1a} 为H、保护基、糖、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团,或含甾核的部分;

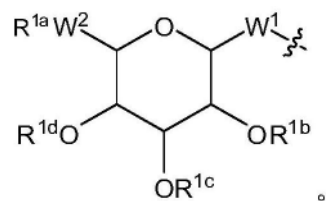
R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为H、保护基、糖或经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团;

W^1 在每次出现时独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$;

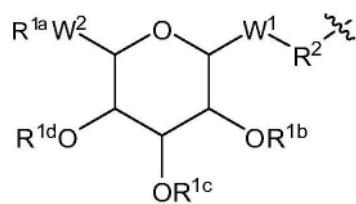
W^2 为 $-O-$ 、 $-S-$;

R^2 为键、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-NH(C=O)-CH_2-$ 或 $-(CH_2)_m-$ 马来酰亚胺-;且m为1-10的整数。

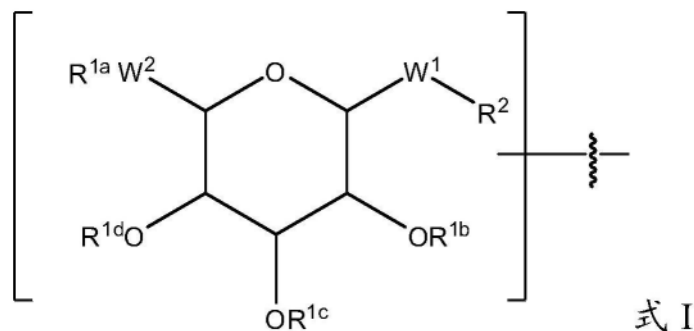
4. 根据权利要求3所述的肽产物,其中X具有以下结构:



5. 根据权利要求3所述的肽产物,其中X具有以下结构:



6. 根据权利要求3所述的肽产物,其中X具有以下结构:



其中:

R^{1a} 为H、保护基、糖、经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团,或含甾核的部分;

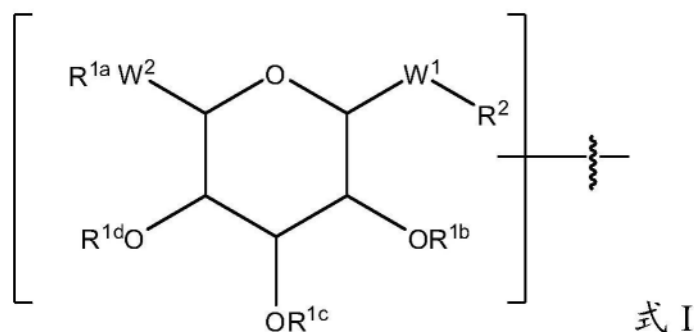
R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为H、保护基或经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团;

W^1 为 $-(C=O)-NH-$;

W^2 为 $-O-$;且

R^2 为键。

7.根据权利要求3所述的肽产物,其中X具有以下结构:



其中:

R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团;

R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 为H;

W^1 为 $-(C=O)-NH-$;

W^2 为 $-O-$;且

R^2 为键。

8.根据权利要求1或权利要求3所述的肽产物,其中 R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团。

9.根据权利要求1或权利要求3所述的肽产物,其中 R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_6-C_{20} 烷基基团。

10.根据权利要求1或权利要求3所述的肽产物,其中 R^{1a} 为经取代或未经取代的 $C_{12}-C_{20}$ 烷基基团。

针对胰岛素抵抗的改良肽药物

[0001] 本申请是申请日为2015年05月28日,申请号为201580041790.0,发明名称为“针对胰岛素抵抗的改良肽药物”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求于2014年5月28日提交、发明名称为“PEPTIDE PHARMACEUTICALS FOR INSULIN RESISTANCE”的第62/004,156号美国临时专利申请的权益,其通过引用以全文并入本文。

[0004] 序列表

[0005] 本申请包含序列表,该序列表已经以ASCII格式电子提交,并且特此通过引用以其全文并入。所述ASCII拷贝创建于2017年1月13日,命名为42474-702.602_SL.TXT,大小为774,426字节。

背景技术

[0006] 日益升高的糖尿病患病率是流行病方面的世界性健康危机,这是患者发病率和死亡率的主要原因及主要经济负担。肥胖是2型糖尿病的重要风险因素,并且大约90%的2型糖尿病患者超重或肥胖。肥胖症是全世界一个快速增长的问题,并且目前在美国有超过65%的成人超重(Hedley, A.A. 等人(2004) JAMA 291:2847-2850)。人们需要研发安全且有效的用于肥胖症和糖尿病的药物疗法。

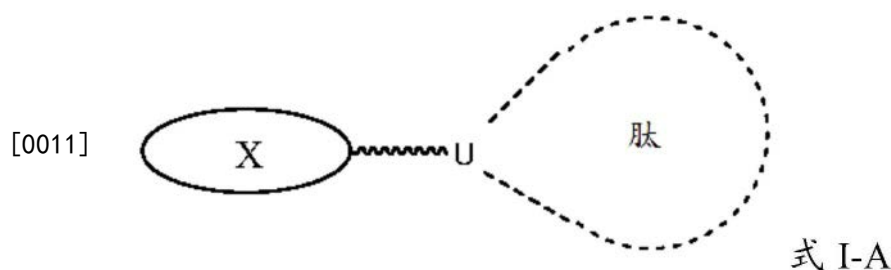
发明内容

[0007] 本文描述了用于治疗或预防与胰岛素抵抗相关的病症的组合物及方法,所述病症包括但不限于肥胖症、综合征X、代谢综合征、胰岛素抵抗(insulin resistance)、2型糖尿病、高血压、心脏保护、动脉粥样硬化、心肌梗死、 β 细胞保护等。在一些实施方案中,所述方法包括利用肽和/或蛋白质进行的预防性和/或治疗性处理。肽和/或蛋白质药物在其用于医疗时经常会受到若干限制(Nestor, J.J., Jr. (2007) Comprehensive Medicinal Chemistry II 2:573-601)——作用持续时间短、生物利用度低和缺乏受体亚型选择性。另外,肽和/或蛋白质在制剂中不稳定,经常会发生聚集。

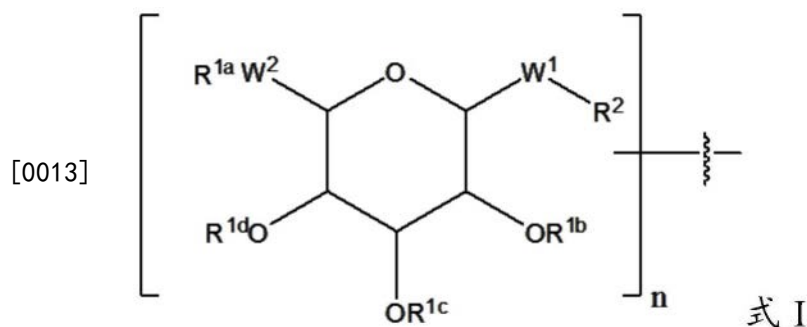
[0008] 本文描述了某些经共价修饰的肽和/或蛋白质(例如, GLP-1、胰高血糖素、有关类似物等),其允许在施用所述经修饰的肽和/或蛋白质时达到更长的作用持续时间和/或提高的生物利用度。这类经共价修饰的肽和/或蛋白质适于预防和/或治疗与肥胖症、代谢综合征、胰岛素抵抗、2型糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等相关的病症。

[0009] 在一些实施方案中,本文所描述的经共价修饰的肽和/或蛋白质附接至糖苷表面活性剂。在一个方面,经共价修饰的肽和/或蛋白质附接至糖苷表面活性剂,其中所述肽和/或蛋白质附接至所述表面活性剂中的糖苷,并且该糖苷然后附接至疏水性基团。在一些实施方案中,本文还提供了用于通过引入表面活性剂来合成经修饰的肽和/或蛋白质(例如,经修饰的GLP-1,胰高血糖素,泌酸调节肽,胰高血糖素、泌酸调节肽或GLP-1的类似物等)的试剂及中间体。

[0010] 在一些实施方案中,本文提供了包含共价附接至肽的表面活性剂X的肽产物,该肽包含连接体氨基酸U和至少一个其它氨基酸:



[0012] 其中表面活性剂X为式I的基团:



[0014] 其中:

[0015] R^{1a} 在每次出现时独立地为键、H、保护基、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团、糖、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团;

[0016] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为键、H、保护基、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团;

[0017] W^1 在每次出现时独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=O)-S-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$;

[0018] W^2 为 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-S-$;

[0019] R^2 在每次出现时独立地为链接至U的键、H、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团、 $-NH$ 、 $-S$ 、 $-$ 三唑并 $-$ 、 $-NH(C=O)-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、马来酰亚胺 $-$;

[0020] n 为1、2或3;且

[0021] m 为1-10的整数;

[0022] 所述肽选自式II:

[0023] $aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-aa_6-aa_7-aa_8-aa_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-aa_{27}-aa_{28}-aa_{29}-aa_{30}-aa_{31}-aa_{32}-aa_{33}-aa_{34}-aa_{35}-aa_{36}-aa_{37}-Z$ 式II (SEQ. ID. NO. 1108)

[0024] 其中:

[0025] Z 为 OH 、 $N-R^4-His$ 或 $-NH-R^3$,

[0026] 其中

[0027] R^3 为H、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基,或小于10Da的PEG链;且

[0028] R^4 为 C_2 - C_{10} 酰基基团,例如Ac或Bz;

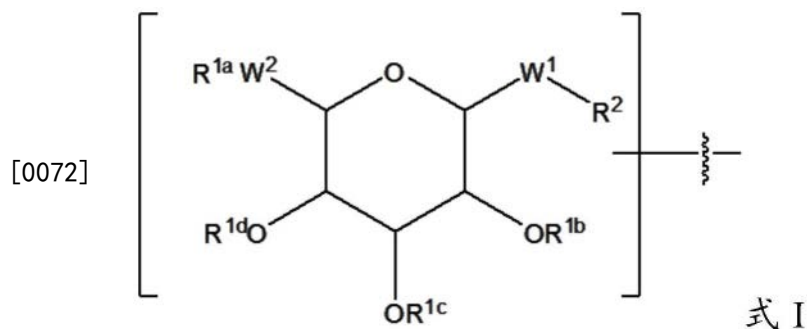
[0029] aa_1 为His、 $N-R^4-His$ 、pGlu-His或 $N-R^3-His$;

- [0030] aa₂为Ser、D-Ser、Ala、Gly、Pro、MePro、Aib、Ac4c或Ac5c；
- [0031] aa₃为Gln或Cit；
- [0032] aa₄为Gly或D-Ala；
- [0033] aa₅为Thr或Ser；
- [0034] aa₆为Phe、Trp、2FPhe、MePhe、2FMePhe或Nal2；
- [0035] aa₇为Thr或Ser；
- [0036] aa₈为Ser或Asp；
- [0037] aa₉为Asp或Glu；
- [0038] aa₁₀为Tyr、Leu、Met、Nal2、Bip、Bip2EtMeO、Glu、Lys或U；
- [0039] aa₁₁不存在或为Ser、Asn、Bip或U；
- [0040] aa₁₂不存在或为Lys、Glu、Ser、Arg或U；
- [0041] aa₁₃不存在或为Tyr、Gln、Cit或U；
- [0042] aa₁₄不存在或为Leu、Met、Nle、Glu、Lys或U；
- [0043] aa₁₅不存在或为Asp、Glu或U；
- [0044] aa₁₆不存在或为Ser、Gly、Glu、Ala、Aib、Ac5c、Lys、Arg或U；
- [0045] aa₁₇不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c、Lys或U；
- [0046] aa₁₈不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0047] aa₁₉不存在或为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0048] aa₂₀不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0049] aa₂₁不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0050] aa₂₂不存在或为Phe、Trp、Nal2、Aib、Ac4c、Ac5c或U
- [0051] aa₂₃不存在或为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0052] aa₂₄不存在或为Ala、Gln、Glu、Cit或U；
- [0053] aa₂₅不存在或为Trp、Nal2或U；
- [0054] aa₂₆不存在或为Leu或U；
- [0055] aa₂₇不存在或为Met、Val、Leu、Nle、Lys或U；
- [0056] aa₂₈不存在或为Asn、Lys、Glu、Gln、Cit或U；
- [0057] aa₂₉不存在或为Thr、Gly、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0058] aa₃₀不存在或为Lys、Aib、Ac4c、Ac5c、Arg或U；
- [0059] aa₃₁不存在或为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0060] aa₃₂不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0061] aa₃₃不存在或为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0062] aa₃₄不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0063] aa₃₅不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0064] aa₃₆不存在或为Ile、Aib、Ac4c、Ac5C或U；
- [0065] aa₃₆不存在或为Ala、Aib、Ac4c、Ac5C或U；
- [0066] aa₃₇不存在或为U；
- [0067] U为天然或非天然氨基酸，其包含用于共价附接至表面活性剂X的官能团；
- [0068] 其中aa₁-aa₃₇中的任意两个任选地通过其侧链而环化以形成内酰胺连接；且

[0069] 条件是 aa_{10} - aa_{37} 中的一个或至少一个为共价附接至X的连接体氨基酸U。

[0070] 在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2,且第一糖苷通过第一糖苷的 W^2 与第二糖苷的 OR^{1b} 、 OR^{1c} 或 OR^{1d} 中的任意一个之间的键附接至第二糖苷。在一些实施方案中,n为3,且第一糖苷通过第一糖苷的 W^2 与第二糖苷的 OR^{1b} 、 OR^{1c} 或 OR^{1d} 中的任意一个之间的键附接至第二糖苷,且第二糖苷通过第二糖苷的 W^2 与第三糖苷的 OR^{1b} 、 OR^{1c} 或 OR^{1d} 中的任意一个之间的键附接至第三糖苷。

[0071] 在一个实施方案中,式I-A化合物为其中X具有以下结构的化合物:



[0073] 其中:

[0074] R^{1a} 为H、保护基、糖、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团,或含甾核的部分;

[0075] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为H、保护基或者经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团;

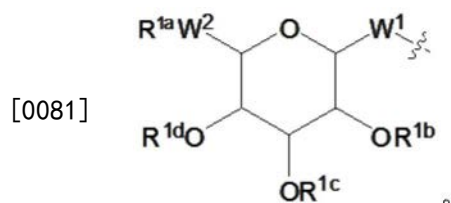
[0076] W^1 在每次出现时独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=O)-S-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$;

[0077] W^2 为 $-O-$ 、 $-S-$;

[0078] R^2 为键、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-NH(C=O)-CH_2-$ 或 $-(CH_2)_m-$ 马来酰亚胺-;且

[0079] m为1-10。

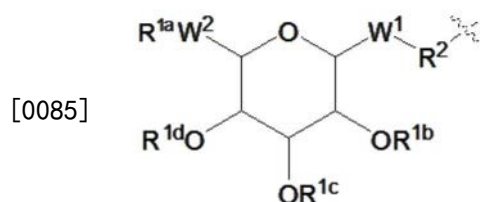
[0080] 在另一实施方案中,式I-A化合物为其中X具有以下结构的化合物:



[0082] 因此,在上述实施方案中, R^2 为键。

[0083] 例如,在上述X结构的示例性实施方案中, W^1 为 $-C(=O)NH-$, R^2 为 W^1 与所述肽内氨基酸残基U(例如,存在于所述肽中的赖氨酸残基侧链中的氨基基团)之间的键。

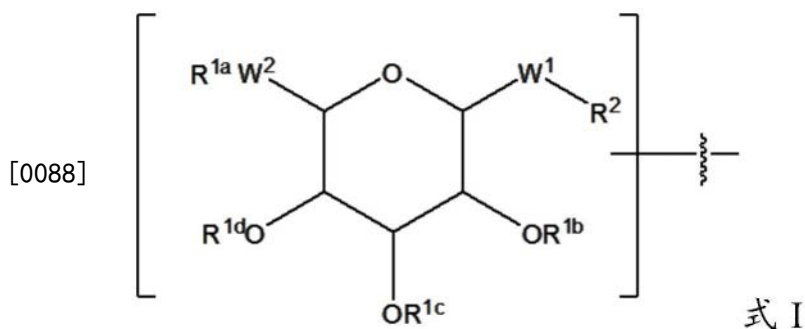
[0084] 在又一实施方案中,式I-A化合物为其中X具有以下结构的化合物:



[0086] 例如,在上述X结构的示例性实施方案中, W^1 为 $-CH_2-$,并且 R^2 为X上的烷基连接的马来酰亚胺官能团,且 R^2 附接至所述肽内氨基酸残基U的适宜部分(例如,所述肽的半胱氨酸

残基中的巯基与X上的马来酰亚胺形成硫醚)。

[0087] 在再一实施方案中,式I-A化合物为其中X具有以下结构的化合物:



[0089] 其中:

[0090] R^{1a} 为H、保护基、经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团,或含甾核的部分;

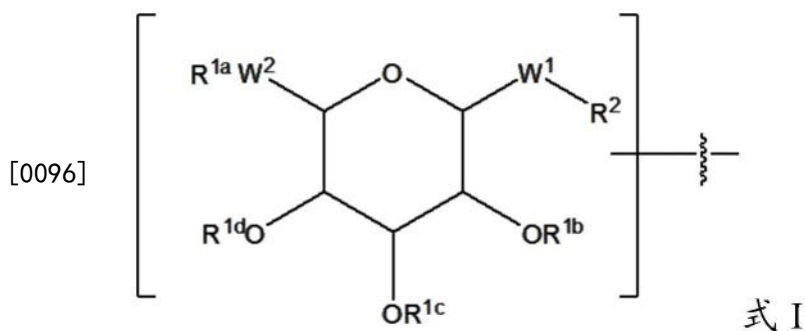
[0091] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为H、保护基或者经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团;

[0092] W^1 为 $-(C=O)-NH-$;

[0093] W^2 为 $-O-$;

[0094] R^2 为键。

[0095] 在又一实施方案中,式I-A化合物为其中X具有以下结构的化合物:



[0097] 其中:

[0098] R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团;

[0099] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 为H;

[0100] W^1 为 $-(C=O)-NH-$;

[0101] W^2 为 $-O-$;且

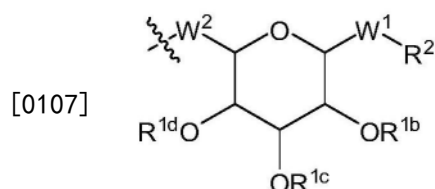
[0102] R^2 为键。

[0103] 在以上及此处所述的一些实施方案中, R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团。

[0104] 在以上及此处所述的一些实施方案中, R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_6-C_{20} 烷基基团。

[0105] 在以上及此处所述的一些实施方案中, R^{1a} 为糖。在一些实施方案中,该糖为半乳糖。在某些实施方案中,该糖为 α -连接的半乳糖。在其它实施方案中,该糖为 α -连接的吡喃半乳糖、 β -连接的吡喃半乳糖、 α -连接的呋喃半乳糖或 β -连接的呋喃半乳糖。

[0106] 本文还涉及式I-A中的X具有以下结构的备选实施方案:



[0108] 例如,在上述X结构的示例性实施方案中, W^1 为-S-, R^2 为 C_1 - C_{30} 烷基基团, W^2 为S, R^{1a} 为 W^2 与所述肽内氨基酸残基U的适宜部分之间的键(例如,所述肽的半胱氨酸残基中的巯基与X形成硫醚)。

[0109] 在上述X结构的另一示例性实施方案中, W^1 为-O-, R^2 为 C_1 - C_{30} 烷基基团, W^2 为O, R^{1a} 为 W^2 与所述肽内氨基酸残基U的适宜部分之间的键(例如,所述肽的丝氨酸或苏氨酸残基中的羟基与X形成醚)。

[0110] 在上述X结构的另一示例性实施方案中, W^2 为-O-, R^2 为 C_1 - C_{30} 烷基基团, W^1 为CO, R^2 为连接至所述肽内氨基酸残基U的适宜部分的间隔基氨基酸结构,诸如Glu_m或Lys_m(例如,通过其 γ CO连接至所述肽中Lys的 ϵ 氨基官能团的Glu间隔基,或者通过其 α CO连接至所述肽中Lys的 ϵ 氨基官能团的Lys)。

[0111] 在一些实施方案中,U用于共价附接至X且为二元(dibasic)天然或非天然氨基酸、包含巯基的天然或非天然氨基酸、包含-N₃基团的非天然氨基酸、包含炔基基团的非天然氨基酸或者包含-NH-C(=O)-CH₂-Br或-(CH₂)_m-马来酰亚胺的非天然氨基酸,其中m为1-10。

[0112] 在所述肽产物的一些实施方案中,所述表面活性剂为1-烷基糖苷类别表面活性剂。在所述肽产物的一些实施方案中,所述表面活性剂通过酰胺键附接至所述肽。

[0113] 在所述肽产物的一些实施方案中,表面活性剂X包含1-二十烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-十八烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-十六烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-十四烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-十二烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-癸基 β -D-葡萄糖醛酸、1-辛基 β -D-葡萄糖醛酸、1-二十烷基 β -D-二葡萄糖醛酸、1-十八烷基 β -D-二葡萄糖醛酸、1-十六烷基 β -D-二葡萄糖醛酸、1-十四烷基 β -D-二葡萄糖醛酸、1-十二烷基 β -D-二葡萄糖醛酸、1-癸基 β -D-二葡萄糖醛酸、1-辛基 β -D-二葡萄糖醛酸,或官能化的1-二十烷基 β -D-葡萄糖、1-十八烷基 β -D-葡萄糖、1-十六烷基 β -D-葡萄糖、1-十四烷基 β -D-葡萄糖、1-十二烷基 β -D-葡萄糖、1-癸基 β -D-葡萄糖、1-辛基 β -D-葡萄糖、1-二十烷基 β -D-麦芽糖苷、1-十八烷基 β -D-麦芽糖苷、1-十六烷基 β -D-麦芽糖苷、1-十四烷基 β -D-麦芽糖苷、1-十二烷基 β -D-麦芽糖苷、1-癸基 β -D-麦芽糖苷、1-辛基 β -D-麦芽糖苷、1-二十烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十八烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十六烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十四烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十二烷基 β -D-蜜二糖苷、1-癸基 β -D-蜜二糖苷、1-辛基 β -D-蜜二糖苷等,以及相应的6'或6',6羧酸,并且所述肽产物通过在上述基团与所述肽上的基团(例如,上述基团中的-COOH基团与所述肽的氨基)之间形成连接来制备。在一些实施方案中,表面活性剂X为1-十四烷基 β -D-麦芽糖苷、1-十二烷基 β -D-麦芽糖苷、1-癸基 β -D-麦芽糖苷、1-辛基 β -D-麦芽糖苷、1-二十烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十八烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十六烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十四烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十二烷基 β -D-蜜二糖苷、1-癸基 β -D-蜜二糖苷或1-辛基 β -D-蜜二糖苷,以及相应的6'或6',6羧酸。在一些实施方案中,表面活性剂X为1-十四烷基 β -D-麦芽糖苷、1-二十烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十八烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十六烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十四烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十二烷基 β -D-蜜二糖苷、1-癸基 β -D-蜜二糖苷或1-辛基 β -D-蜜二糖苷。

[0114] 在所述肽产物的一些实施方案中,U为所述肽的末端氨基酸。在所述肽产物的一些

实施方案中,U为所述肽的非末端氨基酸。在所述肽产物的一些实施方案中,U为天然D-或L-氨基酸。在所述肽产物的一些实施方案中,U为非天然氨基酸。在所述肽产物的一些实施方案中,U选自Lys、Cys、Orn或包含用于共价附接至表面活性剂X的官能团的非天然氨基酸。

[0115] 在所述肽产物的一些实施方案中,用于将所述肽共价附接至表面活性剂X的官能团为-NH₂、-SH、-OH、-N₃、卤代乙酰基、-(CH₂)_m-马来酰亚胺(其中m为1-10)或炔基团。

[0116] 在一些实施方案中,两个不同氨基酸残基的侧链官能团经连接以形成环状内酰胺。该连接在两个如此连接的残基上以星号表示。例如,在一些实施方案中,Lys*侧链与Glu*侧链形成环状内酰胺。在一些实施方案中,这样的内酰胺结构倒置并且由Glu*和Lys*形成。在一些情形下,已知这样的内酰胺连接稳定肽中的 α 螺旋结构(Condon, S.M.等人(2002) *Bioorg Med Chem* 10:731-736; Murage, E.N.等人(2008) *Bioorg Med Chem* 16:10106-12; Murage, E.N.等人(2010) *J Med Chem* 53:6412-20)。在一些实施方案中,半胱氨酸残基可通过形成二硫化物来连接,以便实现类似形式的构象限制并且有助于形成螺旋结构(Li, Y.等人(2011) *Peptides* 32:1400-1407)。在一些实施方案中,两个不同氨基酸残基的侧链官能团经连接以形成通过侧链叠氮化物与炔基官能团之间的“点击反应(click reaction)链而生成的杂环,以便实现类似形式的构象限制及稳定化的螺旋构象(Le Chevalier Isaad A.等人(2009) *J Peptide Sci* 15:451-4)。在一些实施方案中,两个不同氨基酸残基的侧链官能团经连接以通过利用烯烃复分解反应形成C-C双键,并且可通过还原为C-C单键而进一步修饰(Verdine, G.L.和Hilinski, G.J. (2011) *Meth Enzymol* 503:3-33)。

[0117] 在一些实施方案中,包含共价连接的烷基糖苷的肽产物为经共价修饰的胰高血糖素或其类似物。在一些这样的实施方案中,肽产物含有共价连接的1-O-烷基 β -D-葡萄糖醛酸,并且所述肽为胰高血糖素的类似物。

[0118] 在一些实施方案中,包含共价连接的烷基糖苷的肽产物为经共价修饰的GLP-1或其类似物。在一些这样的实施方案中,肽产物包含共价连接的1-O-烷基 β -D-葡萄糖醛酸,并且所述肽为GLP-1的类似物。

[0119] 在一些实施方案中,式I-A的肽产物具有式III-A的结构:

[0120] aa₁-aa₂-aa₃-aa₄-aa₅-aa₆-aa₇-aa₈-aa₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-Z式III-A (SEQ. ID. NO. 1109)

[0121] 其中:

[0122] Z为OH或-NH-R³,其中R³为H或C₁-C₁₂经取代或未经取代的烷基,或小于10Da的PEG链;

[0123] aa₁为His、N-Ac-His、pGlu-His或N-R³-His;

[0124] aa₂为Ser、Ala、Gly、MePro、Aib、Ac4c或Ac5c;

[0125] aa₃为Gln或Cit;

[0126] aa₄为Gly或D-Ala;

[0127] aa₅为Thr或Ser;

[0128] aa₆为Phe、Trp、2FPhe、MePhe、2FMePhe或Nal2;

[0129] aa₇为Thr或Ser;

[0130] aa₈为Ser或Asp;

- [0131] aa₉为Asp或Glu;
- [0132] aa₁₀为Tyr、Leu、Met、Nal2、Bip、Bip2EtMeO、Glu、Lys或U(X);
- [0133] aa₁₁不存在或为Ser、Asn、Bip或U(X);
- [0134] aa₁₂不存在或为Lys、Glu、Ser、Arg或U(X);
- [0135] aa₁₃不存在或为Tyr、Gln、Cit或U(X);
- [0136] aa₁₄不存在或为Leu、Met、Nle、Glu、Lys或U(X);
- [0137] aa₁₅不存在或为Asp、Glu或U(X);
- [0138] aa₁₆不存在或为Ser、Gly、Glu、Ala、Aib、Ac5c、Lys、Arg或U(X);
- [0139] aa₁₇不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Lys、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0140] aa₁₈不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0141] aa₁₉不存在或为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0142] aa₂₀不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0143] aa₂₁不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0144] aa₂₂不存在或为Phe、Trp、Nal2、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0145] aa₂₃不存在或为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0146] aa₂₄不存在或为Ala、Gln、Glu、Cit或U(X);
- [0147] aa₂₅不存在或为Trp、Nal2或U(X);
- [0148] aa₂₆不存在或为Leu或U(X);
- [0149] aa₂₇不存在或为Met、Val、Leu、Nle、Lys或U(X);
- [0150] aa₂₈不存在或为Asn、Lys、Glu、Gln或U(X);
- [0151] aa₂₉不存在或为Thr、Gly、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0152] 其中aa₁-aa₂₉中的任意两个任选地通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;且
- [0153] 条件是aa₁₀、aa₁₁、aa₁₂、aa₁₆、aa₁₇、aa₁₈、aa₁₉、aa₂₀、aa₂₁、aa₂₂、aa₂₃、aa₂₄、aa₂₅、aa₂₆、aa₂₇、aa₂₈或aa₂₉中的一个或至少一个为共价附接至X的天然或非天然氨基酸U。
- [0154] 在一些实施方案中,式I-A的肽产物具有式III-A的结构:
- [0155] aa₁-aa₂-aa₃-aa₄-aa₅-aa₆-aa₇-aa₈-aa₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-Z式III-A (SEQ. ID. NO. 1110)
- [0156] 其中:
- [0157] Z为OH或-NH-R³,其中R³为H或C₁-C₁₂经取代或未经取代的烷基,或小于10Da的PEG链;
- [0158] aa₁为His;
- [0159] aa₂为Aib;
- [0160] aa₃为Gln;
- [0161] aa₄为Gly;
- [0162] aa₅为Thr;
- [0163] aa₆为Phe;
- [0164] aa₇为Thr;
- [0165] aa₈为Ser;
- [0166] aa₉为Asp;

- [0167] aa₁₀为Tyr、Glu、Lys或U(X) ;
- [0168] aa₁₁为Ser;
- [0169] aa₁₂为Lys、Glu;
- [0170] aa₁₃为Tyr;
- [0171] aa₁₄为Leu、Glu、Lys;
- [0172] aa₁₅为Asp;
- [0173] aa₁₆为Glu、Lys;
- [0174] aa₁₇为Gln、Glu或U(X) ;
- [0175] aa₁₈为Ala;
- [0176] aa₁₉为Ala;
- [0177] aa₂₀为Glu、Lys或U(X) ;
- [0178] aa₂₁为Glu;
- [0179] aa₂₂为Phe;
- [0180] aa₂₃为Ile;
- [0181] aa₂₄为Gln、Glu或U(X) ;
- [0182] aa₂₅为Trp;
- [0183] aa₂₆为Leu;
- [0184] aa₂₇为Leu;
- [0185] aa₂₈为Glu或Gln;
- [0186] aa₂₉为Thr;
- [0187] 其中aa₁₆与aa₂₀,或aa₁₀与aa₁₄,或aa₁₂与aa₁₆,任选地通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;且
- [0188] 条件是aa₁₀、aa₁₇、aa₂₀或aa₂₄中的一个或至少一个为共价附接至X的天然或非天然氨基酸U。
- [0189] 在一些实施方案中,式I-A的肽产物具有式III-B的结构:
- [0190] His₁-aa₂-aa₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-aa₃₀-Z式III-B (SEQ.ID.NO.1111)
- [0191] 其中:
- [0192] Z为OH或-NH-R³;
- [0193] 其中R³为H、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基,或小于10Da的PEG链;
- [0194] aa₂为Gly、MePro或Aib;
- [0195] aa₃为Gln或Cit;
- [0196] aa₆为Phe、2FPhe、MePhe、2FMePhe或Na12;
- [0197] aa₁₀为Tyr、Na12、Bip、Bip2EtMeO、Glu、Lys或U(X) ;
- [0198] aa₁₁不存在或为Ser、Asn、Bip或U(X) ;
- [0199] aa₁₂不存在或为Lys、Glu、Ser或U(X) ;
- [0200] aa₁₃不存在或为Tyr、Gln、Cit或U(X) ;
- [0201] aa₁₄不存在或为Leu、Nle、Glu、Lys或U(X) ;

- [0202] aa₁₅不存在或为Asp、Glu或U(X)；
- [0203] aa₁₆不存在或为Ser、Gly、Glu、Ala、Aib、Lys、Arg或U(X)；
- [0204] aa₁₇不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Lys、Cit、Aib或U(X)；
- [0205] aa₁₈不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X)；
- [0206] aa₁₉不存在或为Ala、Aib或U(X)；
- [0207] aa₂₀不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib或U(X)；
- [0208] aa₂₁不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib或U(X)；
- [0209] aa₂₂不存在或为Phe或U(X)；
- [0210] aa₂₃不存在或为Val、Ile、Aib或U(X)；
- [0211] aa₂₄不存在或为Ala、Glu、Gln或U(X)；
- [0212] aa₂₅不存在或为Trp或U(X)；
- [0213] aa₂₆不存在或为Leu或U(X)；
- [0214] aa₂₇不存在或为Met、Val、Leu、Nle、Lys或U(X)；
- [0215] aa₂₈不存在或为Asn、Glu、Gln、Cit或U(X)；
- [0216] aa₂₉不存在或为Thr、Aib或U(X)；
- [0217] aa₃₀不存在或为Arg或U(X)；
- [0218] 其中aa₁-aa₂₃中的任意两个任选地通过其侧链而环化以形成内酰胺连接；且
- [0219] 条件是aa₁₀、aa₁₁、aa₁₂、aa₁₆、aa₁₇、aa₁₈、aa₁₉、aa₂₀、aa₂₁、aa₂₂、aa₂₃、aa₂₄或aa₂₈中的一个或至少一个为共价附接至X的天然或非天然氨基酸U。
- [0220] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中，U为本文所述的任何连接体氨基酸。
- [0221] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中，aa₁₂为赖氨酸。在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中，aa₁₄为亮氨酸。
- [0222] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中，aa₁₈为附接至X的赖氨酸残基。
- [0223] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中，aa₁₇为高精氨酸(hArg)残基。
- [0224] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中，aa₁₇为甘氨酸残基。
- [0225] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中，aa₂为Aib或Ac4c残基。在一些实施方案中，aa₂为Aib残基。
- [0226] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中，所述肽包含一个或多个Aib残基。
- [0227] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中，所述肽在C末端处包含一个或多个Aib残基。
- [0228] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中，肽产物在所述表面活性剂的糖与所述肽中的连接体氨基酸之间包含氨基酸间隔基。
- [0229] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中，所述肽产物具有以下结构：
- [0230] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂；(SEQ. ID. NO. 774)，其中
- [0231] aa₂为Gly或Aib；
- [0232] aa₁₆为Glu、Ser、Ala、Lys或Aib；
- [0233] aa₁₇为Gln、Glu、Lys或U(X)；

- [0234] aa₂₀为Lys、Glu或Arg;
- [0235] aa₂₃为Ile或Val;
- [0236] aa₂₄为Ala、Gln或U(X);
- [0237] aa₂₇为Met、Val或Leu;
- [0238] aa₂₈为Asn、Gln或U(X)。
- [0239] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0240] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 775), 其中
- [0241] aa₂为Gly或Aib;
- [0242] aa₁₆为Glu、Ala、Aib;
- [0243] aa₁₇为Lys或U(X);
- [0244] aa₂₇为Leu或Val。
- [0245] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0246] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 776) 其中
- [0247] aa₂为Gly或Aib;
- [0248] aa₁₆为Glu、Ser、Ala或Aib;
- [0249] aa₁₇为Arg、hArg或Gln;
- [0250] aa₂₀为Lys或U(X);
- [0251] aa₂₃为Ile或Val;
- [0252] aa₂₄为Ala、Gln或U(X);
- [0253] aa₂₇为Leu或Val;且
- [0254] aa₂₈为Asn、Gln或U(X)。
- [0255] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0256] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 777) 其中
- [0257] aa₂为Gly或Aib;
- [0258] aa₁₆为Glu、Ser、Ala、Aib;
- [0259] aa₁₇为Arg、hArg或Gln;
- [0260] aa₂₀为Lys或U(X);
- [0261] aa₂₃为Ile或Val;
- [0262] aa₂₄为Gln、Ala或U(X);
- [0263] aa₂₇为Leu或Val;
- [0264] aa₂₈为Asn、Gln或U(X)。
- [0265] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0266] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-

Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω-X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 778) 其中

[0267] aa₂为Aib或Gly;

[0268] aa₁₆和aa₂₀各自单独地为Lys或Glu,并且通过它们的侧链而环化以形成内酰胺连接;

[0269] aa₁₇为Arg、hArg或Gln;

[0270] aa₂₇为Met、Val、Leu或Nle;

[0271] aa₂₈为Asn或Gln;且

[0272] 烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。

[0273] 在一些实施方案中,Lys(N-ω-X)₂₄为Lys(N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)。

[0274] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:

[0275] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Ala₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 779) 其中

[0276] aa₂为Aib或Gly;

[0277] aa₁₆为Glu、Ala或Aib;

[0278] aa₁₇为Lys或Lys(N-ω-X);

[0279] 且烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。

[0280] 在一些实施方案中,aa₁₇为Lys(N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)。

[0281] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:

[0282] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 780) 其中

[0283] aa₂为Gly或Aib;

[0284] aa₁₆为Glu、Ala、Aib;

[0285] aa₁₇为Arg、hArg;

[0286] aa₂₀为Lys或Lys(N-ω-X);

[0287] aa₂₃为Ile或Val;

[0288] aa₂₄为Gln或Ala;

[0289] aa₂₇为Leu或Val;

[0290] aa₂₈为Asn或Gln;

[0291] 且烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。

[0292] 在一些实施方案中,aa₂₀为Lys(N-ω-1'-烷基β-D-葡萄糖醛酸基)。

[0293] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:

[0294] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-aa₁₀-aa₁₁-Z; (SEQ. ID. NO. 781) 其中

[0295] aa₂为Gly、Aib或MePro;

[0296] aa₆为Phe、2FPhe、MePhe或2FMePhe;

[0297] aa₁₀为Tyr、Nal2、Bip、Bip2Et或Bip2EtMeO;

- [0298] aa₁₁为Lys或Lys(N- ω -X)；
- [0299] 且烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。
- [0300] 在一些实施方案中,aa₁₁为Lys(N- ω -1'-烷基 β -D-葡萄糖醛酸基)。
- [0301] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0302] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-U(X)₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-Z; (SEQ. ID. NO. 1025)
- [0303] 其中:
- [0304] Z为OH或-NH-R³,
- [0305] 其中R³为H,或者包含小于10Da的PEG链,
- [0306] aa₁₆和aa₂₀各自单独地为Lys或Glu,并且通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;
- [0307] aa₁₇为Glu或Gln;
- [0308] aa₂₄为Ala、Glu或Gln;
- [0309] aa₂₈为Asn或Gln。
- [0310] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0311] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆-U(X)₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 795)
- [0312] 其中
- [0313] aa₂为Gly或Aib;
- [0314] aa₂₁为Asn或Gln。
- [0315] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0316] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-U(X)₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-Z; (SEQ. ID. NO. 1026)
- [0317] 其中
- [0318] Z为OH或-NH-R³,
- [0319] 其中R³为H,或者包含小于10Da的PEG链,
- [0320] aa₁₆和aa₂₀各自单独地为Lys或Glu,并且通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;
- [0321] aa₂₄为Ala、Glu或Gln;
- [0322] aa₂₈为Asn或Gln。
- [0323] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0324] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-aa₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-aa₁₄-Asp₁₅-Ser₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-U(X)₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-Z; (SEQ. ID. NO. 1027)
- [0325] 其中:
- [0326] Z为OH或-NH-R³,
- [0327] 其中R³为H,或者包含小于10Da的PEG链,
- [0328] aa₁₀和aa₁₄各自单独地为Lys或Glu,并且通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;

- [0329] aa₁₇为Glu或Gln;
- [0330] aa₂₄为Ala、Glu或Gln;
- [0331] aa₂₈为Asn或Gln。
- [0332] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0333] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-aa₁₂-Tyr₁₃-Gln₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-U(X)₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-Z; (SEQ. ID. NO. 1028)
- [0334] 其中:
- [0335] Z为OH或-NH-R³,
- [0336] 其中R³为H,或者包含小于10Da的PEG链,
- [0337] aa₁₂和aa₁₆各自单独地为Lys或Glu,并且通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;
- [0338] aa₁₇为Glu或Gln;
- [0339] aa₂₄为Ala、Glu或Gln;
- [0340] aa₂₈为Asn或Gln。
- [0341] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0342] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-U(X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-Z; (SEQ. ID. NO. 1029)
- [0343] 其中
- [0344] Z为OH或-NH-R³,
- [0345] 其中R³为H或小于10Da的PEG链,
- [0346] aa₁₆和aa₂₀各自单独地为Lys或Glu,并且通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;
- [0347] 且aa₂₈为Asn或Gln;
- [0348] X包含由1-烷基β-D-葡萄糖苷、1-烷基β-D-麦芽糖苷、1-烷基β-D-蜜二糖苷或相应的α糖苷等制备的葡萄糖醛酸基类别部分,并且其中烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。
- [0349] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0350] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω-X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-Z; (SEQ. ID. NO. 1113)
- [0351] 其中
- [0352] Z为OH或-NH-R³,
- [0353] aa₁₆和aa₂₀通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;
- [0354] 且X包含由1-烷基β-D-葡萄糖苷、1-烷基β-D-麦芽糖苷、1-烷基β-D-蜜二糖苷或相应的α糖苷等制备的葡萄糖醛酸基类别部分,并且其中烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。
- [0355] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0356] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十二烷基β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 601)
- [0357] 其中

- [0358] Glu*₁₆和Lys*₂₀通过其侧链而环化以形成内酰胺连接。
- [0359] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0360] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十四烷基β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.602)
- [0361] 其中
- [0362] Glu*₁₆和Lys*₂₀通过其侧链而环化以形成内酰胺连接。
- [0363] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0364] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十六烷基β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.603)
- [0365] 其中
- [0366] Glu*₁₆和Lys*₂₀通过其侧链而环化以形成内酰胺连接。
- [0367] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0368] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十八烷基β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.604)
- [0369] 其中
- [0370] Glu*₁₆和Lys*₂₀通过其侧链而环化以形成内酰胺连接。
- [0371] 在一些实施方案中,所述肽产物具有以下结构:
- [0372] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-辛基β-D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.630)
- [0373] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十二烷基β-D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.631)
- [0374] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十四烷基β-D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.632)
- [0375] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十六烷基β-D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.633)
- [0376] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十八烷基β-D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.634)
- [0377] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十六烷基α-D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.805)
- [0378] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-

Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-十四烷基α-D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.819)

[0379] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-十六烷基α-D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.820)

[0380] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-十八烷基α-D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.821)

[0381] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-十二烷基α-D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十二烷基β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1114)

[0382] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-十四烷基α-D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十四烷基β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1115)

[0383] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-十六烷基α-D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十六烷基β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1116)

[0384] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-(13-羧基-十三烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1117)

[0385] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-(15-羧基-十五烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1118)

[0386] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-(17-羧基-十七烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1119)

[0387] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-(13-羧基-十三烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1120)

[0388] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-(15-羧基-十五烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1121) 或

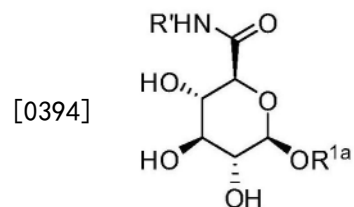
[0389] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-(17-羧基-十七烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1122)。

[0390] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,aa₁₆和aa₂₀环化以形成内酰胺连接。

[0391] 对于式I-A、III-A或III-B,在一些实施方案中,X包含十二烷基、十四烷基、十六烷基或十八烷基烷基链。

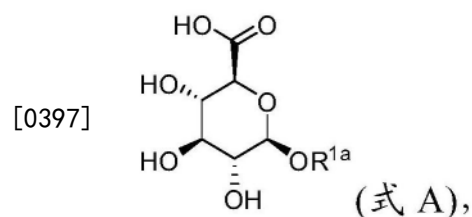
[0392] 在一些实施方案中,所述肽产物是与GLP1R和/或GLCR结合的生物活性肽产物。

[0393] 在具体实施方案中,上文及此处所述的式I-A、III-A或III-B的肽产物具有以下结构:



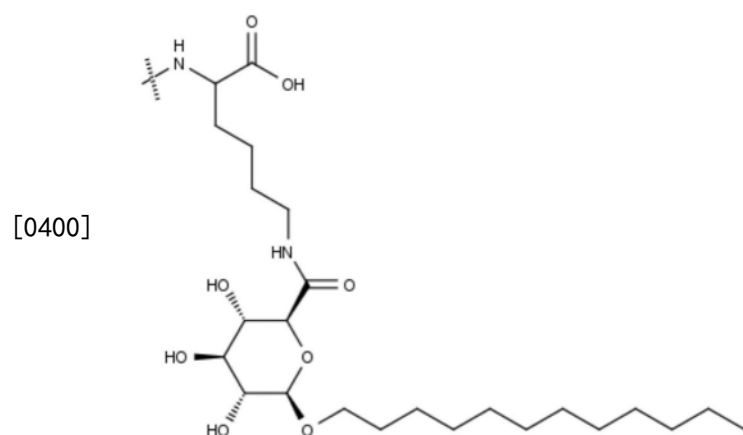
[0395] 其中 R^{1a} 为如图1的表1中所述的 C_1 - C_{20} 烷基链, R' 为如图1的表1、图2的表2及图3的表3中所述的肽,式I-A的 W^2 为-O-,且式I-A的 W^1 为-(C=O)NH-且为连接至肽 R' 的酰胺连接的一部分。在一些这样的实施方案中, R^{1a} 为 C_6 - C_{20} 烷基链。在一些这样的实施方案中, R^{1a} 为 C_8 - C_{20} 烷基链。在一些这样的实施方案中, R^{1a} 为 C_{12} - C_{20} 烷基链。在一些这样的实施方案中, R^{1a} 为 C_{12} - C_{16} 烷基链。

[0396] 在上述实施方案中,氨基酸和/或肽 R' 的氨基部分(例如,氨基酸残基如赖氨酸或肽 R' 内的赖氨酸残基的氨基)用来与以下结构的化合物形成共价连接:



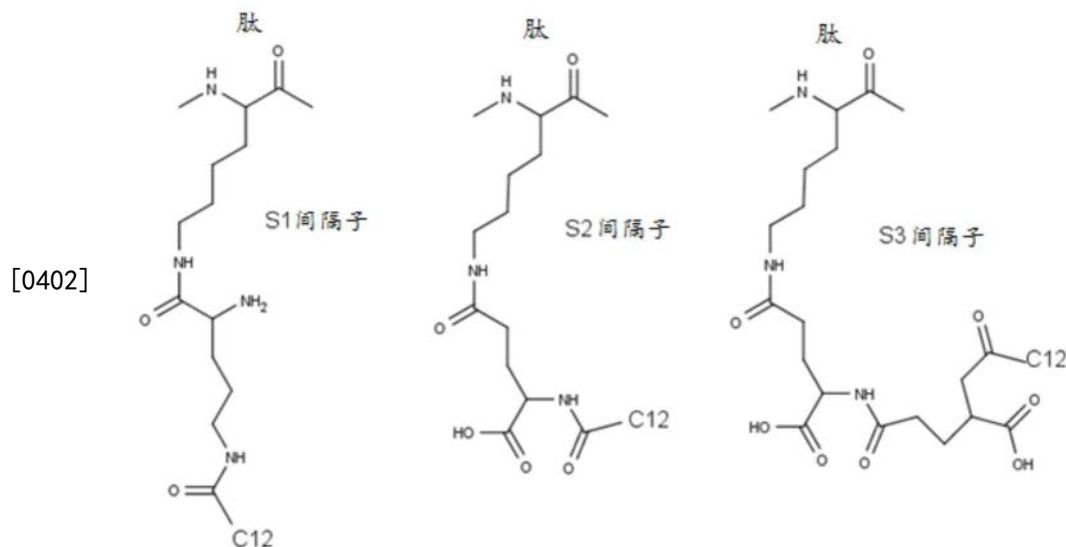
[0398] 其中 R^{1a} 为如上所述以及如图1的表1、图2的表2及图3的表3中所述的 C_1 - C_{20} 烷基链。

[0399] 在此类情况下,具有用来与上述化合物A形成共价连接的氨基部分的氨基酸残基(例如,肽 R' 内的赖氨酸)为附接至具有式A结构的表面活性剂X的连接体氨基酸U。因此,作为一个实例,图1的表1、图2的表2或图3的表3中的Lys(C12)具有以下结构:

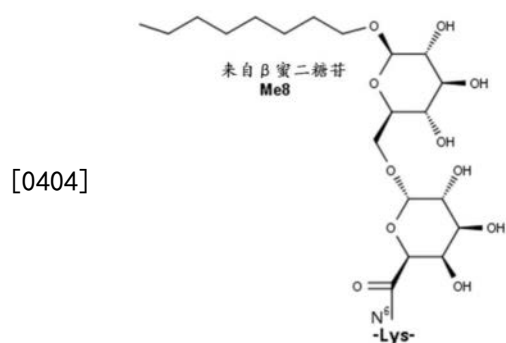


[0401] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,表面活性剂衍生的X的连接通过可增加整体结构溶解度的间隔基氨基酸或肽与连接体氨基酸U相连接。此类间隔基氨基酸或氨基酸序列可由通过以下结构所示的Glu或Lys的氨基基团的连接而衍生得到。此处肽序列位于顶部,间隔基位于中间,并且表面活性剂衍生的X作为C12给出,以实例表示,1-十二烷基

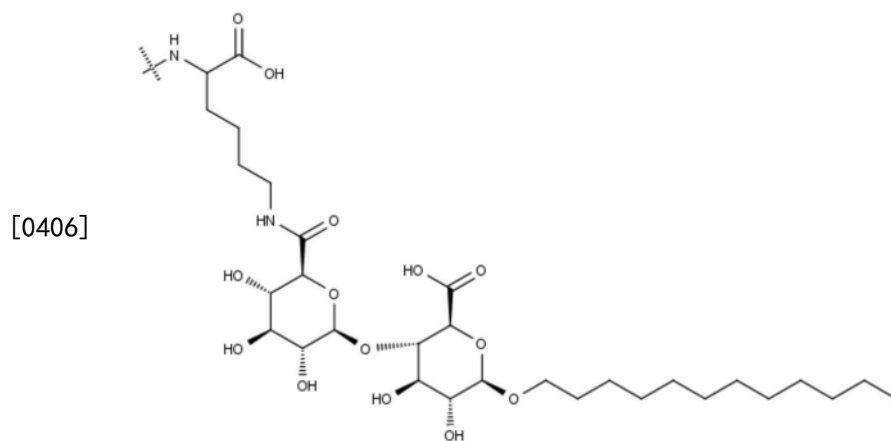
β -D-葡萄糖醛酸:



[0403] 在本文提供的实施方案范围内也涵盖由基于蜜二糖的表面活性剂衍生的式I-A的肽产物。因而,作为一个实例,在图1的表1、图2的表2、图3的表3或图9的表4中的肽包含键接至基于蜜二糖醛酸(melibiouronic acid)的表面活性剂X且具有以下所示结构的赖氨酸连接体氨基酸。此类表面活性剂衍生的结构X可为糖苷的异头(anomeric)位置处的 α 或 β 构型(此处示出 β 构型):



[0405] 在本文提供的实施方案范围内也涵盖由基于麦芽糖醛酸(maltouronic acid)的表面活性剂通过在任意一个或两个羧酸官能团处结合衍生的式I-A的肽产物。因而,作为一个实例,在图1的表1、图2的表2或图3的表3中的肽包含键接至基于麦芽糖醛酸的表面活性剂X且具有以下结构的赖氨酸连接体氨基酸:



[0407] 应理解,在一个实施方案中,通过以下方式制备式I-A化合物:将赖氨酸附接至基团X,随后将另外的氨基酸残基和/或肽附接至赖氨酸-X化合物以获得式I-A化合物。应理解,本文所述的其它天然或非天然氨基酸也适于附接至表面活性剂X且适于附接另外的氨基酸/肽以获得式I-A化合物。应理解,在另一实施方案中,通过以下方式制备式I-A化合物:将全长或部分长度的肽附接至基团X,随后任选地附接另外的氨基酸残基和/或肽以获得式I-A化合物。

[0408] 在具体实施方案中,本文提供了选自图1的表1、图2的表2或图3的表3的化合物中的化合物。

[0409] 本文还提供药物组合物,其包含治疗有效量的上述肽产物或其可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0410] 在药物组合物的一些实施方案中,载体为水基载体。在药物组合物的一些实施方案中,载体为非水基载体。在药物组合物的一些实施方案中,该非水基载体为氢氟烷烃样溶剂,其可包含亚微米无水 α -乳糖或其它赋形剂。

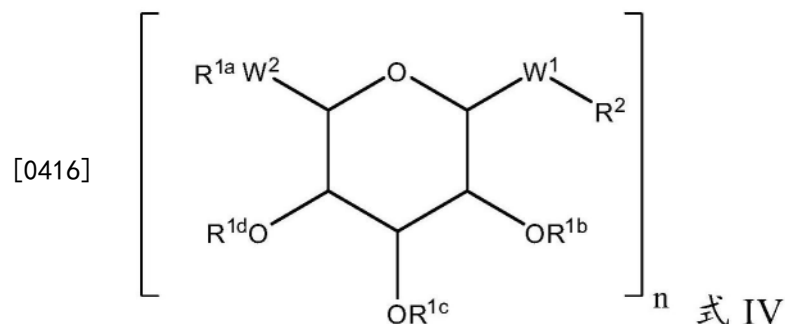
[0411] 在本文所提供的实施方案的范围内涵盖包含带有亲核体的连接体氨基酸U的氨基酸和/或肽与包含带有离去基团或可经活化而含有离去基团的官能团(例如羧酸)或任何其它反应基团的基团X的反应,由此允许该氨基酸和/或肽通过连接体氨基酸U共价连接到表面活性剂X,以提供式I-A的肽产物。

[0412] 在本文所提供的实施方案的范围内也涵盖包含带有离去基团或可经活化而含有离去基团的官能团(例如羧酸)或任何其它反应基团的连接体氨基酸U的氨基酸和/或肽与包含亲核基团的基团X的反应,由此允许该氨基酸和/或肽通过连接体氨基酸U共价连接到表面活性剂X,以提供式I-A肽产物。

[0413] 应理解,在一个实施方案中,通过以下方式制备式I-A化合物:使连接体氨基酸U与X反应,随后将其它残基添加到U以获得式I-A的肽产物。应理解,在备选实施方案中,通过以下方式制备式I-A化合物:使包含连接体氨基酸U的适宜肽与X反应,随后任选地将其它残基添加到U,以获得式I-A的肽产物。

[0414] 本文进一步提供了合成上述肽产物的方法,其包括以下连续步骤:

[0415] (a) 使肽与中间体(即,式IV的化合物)偶合:



[0417] 其中:

[0418] R^{1a} 在每次出现时独立地为键、H、糖、离去基团、保护基、天然或非天然氨基酸、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团;

[0419] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为键、H、离去基团、保护基、经可逆保护的天然

然或非天然氨基酸、经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团；

[0420] W^1 为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$ ；

[0421] W^2 为 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-S-$ ；

[0422] R^2 在每次出现时独立地为链接至U的键、H、经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或经取代或未经取代的芳烷基基团、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、三唑并-、 $-NH(C=O)-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 马来酰亚胺-；

[0423] n 为1、2或3；

[0424] m 为1-10的整数；

[0425] 以及

[0426] (b) 任选地对步骤(a)的经偶合的肽进行脱保护。

[0427] 在所述方法的一些实施方案中，每一天然或非天然氨基酸在每次出现时独立地为经可逆保护的连接体氨基酸。在所述方法的一些实施方案中，每一天然或非天然氨基酸在每次出现时独立地针对游离赖氨酸经可逆保护。

[0428] 在所述方法的一些实施方案中，所述肽为如上所述的式II的肽。

[0429] 在所述方法的一些实施方案中，

[0430] n 为1；

[0431] W^1 为 $-(C=O)-$ ；

[0432] R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的1-烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的1-芳烷基基团，

[0433] R^2 为经可逆保护的D-或L-构型的赖氨酸。

[0434] 在所述方法的一些实施方案中，

[0435] n 为1；

[0436] W^1 为 $-(C=O)-$ ；

[0437] R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_8-C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的1-烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的1-芳烷基基团，

[0438] R^2 为经可逆保护的D-或L-构型的赖氨酸。

[0439] 在所述方法的一些实施方案中， R^{1a} 为辛基、癸基、十二烷基、十四烷基或十六烷基基团。

[0440] 在上文及此处所述的一些实施方案中， R^{1a} 为糖。在一些实施方案中，该糖为半乳糖。在某些实施方案中，该糖为 α -连接的半乳糖。在其它实施方案中，该糖为 α -连接的吡喃半乳糖、 β -连接的吡喃半乳糖、 α -连接的呋喃半乳糖或 β -连接的呋喃半乳糖。

[0441] 在所述方法的一些实施方案中，

[0442] n 为1；

[0443] W^1 为 $-(C=O)-NH-$ 或 $-(C=O)-O-$ ；

[0444] R^2 为经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基疏水性基团、经取代或未经取代的1-烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的1-芳烷基基团，

[0445] R^{1a} 为经可逆保护的D-或L-构型的丝氨酸或苏氨酸。

[0446] 在所述方法的一些实施方案中, R^2 为辛基、癸基、十二烷基、十四烷基或十六烷基基团。

[0447] 在所述方法的一些实施方案中,

[0448] n 为 1;

[0449] m 为 1-6;

[0450] W^1 为 $-\text{CH}_2-$;

[0451] R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基疏水性基团、经取代或未经取代的 1-烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的 1-芳烷基基团,

[0452] R^2 为 -三唑并-、-NH-、 $-(\text{CH}_2)_m$ -马来酰亚胺-、NH- $(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2-$ 。

[0453] 在式 IV 的一些实施方案中,

[0454] n 为 1;

[0455] W^1 为 $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$;

[0456] R^2 为 H,

[0457] R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基疏水性基团。

[0458] 在所述方法的一些实施方案中, W^1 为 $-(\text{CH}_2)_0$ 。在所述方法的一些实施方案中, n 为 1。在所述方法的一些实施方案中, n 为 2, 且第一糖苷通过第一糖苷的 W^2 与第二糖苷的 OR^{1b} 、 OR^{1c} 或 OR^{1d} 中的任意一个之间的键附接至第二糖苷。

[0459] 在所述方法的一些实施方案中, n 为 3, 且第一糖苷通过第一糖苷的 W^2 与第二糖苷的 OR^{1b} 、 OR^{1c} 或 OR^{1d} 中的任意一个之间的键附接至第二糖苷, 且第二糖苷通过第二糖苷的 W^2 与第三糖苷的 OR^{1b} 、 OR^{1c} 或 OR^{1d} 中的任意一个之间的键附接至第三糖苷。

[0460] 在所述方法的一些实施方案中, 式 IV 的化合物为经可逆保护的 D-或 L-构型的 N- ϵ -(1'-烷基葡萄糖醛酸基)-赖氨酸, 其中 R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1 - C_{20} 烷基链、经取代或未经取代的 1-烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的 1-芳烷基基团。

[0461] 在所述方法的一些实施方案中, 式 IV 的化合物为经可逆保护的 D-或 L-构型的 N- ϵ -(1'-十二烷基 β -D-葡萄糖醛酸基)-赖氨酸。

[0462] 在所述方法的一些实施方案中, 脱保护包括采用弱酸和或弱碱处理。在所述方法的一些实施方案中, 脱保护包括采用强酸。

[0463] 在一些实施方案中, 所述方法进一步包括通过中间体的反相高效液相色谱法或离子交换色谱法对中间体进行层析、脱盐的步骤。

[0464] 一种药物组合物, 其包含治疗有效量的上文和此处所述的肽产物或其可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0465] 本文提供了一种治疗与胰岛素抵抗相关的病况的方法, 其包括向有需要的个体施用本文所述的任意肽产物或化合物。

[0466] 本文提供了治疗以下疾病的方法: 糖尿病、糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病、伤口愈合、胰岛素抵抗、高血糖症、超高胰岛素血症、代谢综合征、糖尿病并发症、游离脂肪酸或甘油血液水平升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、急性心血管综合征、梗塞、缺血再灌注或高血压, 该方法包括向有需要的个体施用治疗有效量的上文和此处所述的肽产物。

[0467] 本文提供了减少体重增加或诱导体重减轻的方法, 其包括向有需要的个体施用治

疗有效量的上文和此处所述的肽产物。

[0468] 本文提供了治疗以肥胖症关联性胰岛素抵抗或代谢综合征为特征的哺乳动物病况的方法,其包括向有需要的个体施用诱导体重减轻或胰岛素致敏量的上文和此处所述的肽产物。

[0469] 在一些实施方案中,待治疗的病况为代谢综合征(综合征X)。在一些实施方案中,待治疗的病况为糖尿病。在一些实施方案中,待治疗的病况为高脂血症。在一些实施方案中,待治疗的病况为高血压。在一些实施方案中,待治疗的病况为血管疾病(包括动脉粥样硬化)或以C反应蛋白质升高为特征的全身性炎症。

[0470] 在所述方法的一些实施方案中,肽产物的有效施用量为约0.1 μ g/kg/日到约100.0 μ g/kg/日或0.01 μ g/kg/日到约1mg/kg/日或0.1 μ g/kg/日到约50mg/kg/日。在一些实施方案中,肠胃外施用肽产物。在一些实施方案中,皮下施用肽产物。在一些实施方案中,施用肽产物的方法为鼻吸入。

[0471] 然而,应理解,对于需要治疗的任何特定个体,具体剂量水平和给药频率可有所不同且取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用持续时间、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合、特定病况的严重程度和接受治疗的主体。

[0472] 本文提供了治疗代谢综合征或其组成疾病(component disease)的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的上述肽产物。在一些实施方案中,该代谢综合征病况已进展为糖尿病。

[0473] 本文还提供了经共价修饰的GLCR和/或GLP1R结合肽或其类似物,其包含如本文所述的亲水性基团和共价附接至该亲水性基团的疏水性基团。在具体实施方案中,经共价修饰的肽和/或蛋白质产物包含为糖的亲水性基团和为C₁-C₂₀烷基链或芳烷基链的疏水性基团。

[0474] 在一个实施方案中,提供了一种通过共价连接到表面活性剂上来化学修饰分子以增加或维持组合物或分子的生物作用(例如,受体结合或酶活性)的方法。在一些实施方案中,该分子为肽。该方法另外可包括进一步的修饰,该修饰包括组合物中的分子共价附接至诸如聚乙二醇等聚合物。

[0475] 在另一实施方案中,提供了一种通过将肽链共价附接至至少一个其中烷基具有1到30个碳原子的烷基糖苷来降低或消除肽和/或蛋白质药物的免疫原性的方法。

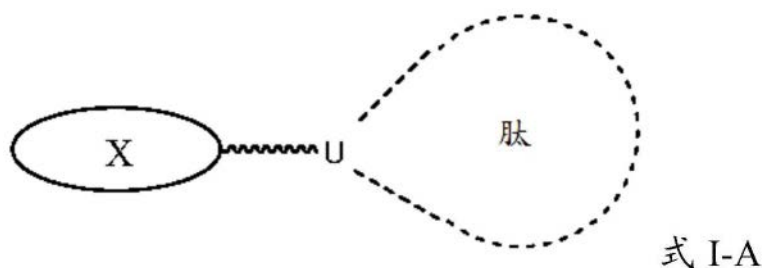
[0476] 还提供了一种治疗与胰岛素抵抗相关的病况的方法,所述病况包括但不限于肥胖症、代谢综合征、2型糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等,该方法包括向脊椎动物施用并递送包含与至少一个烷基糖苷共价连接的肽的药物组合物,其中该烷基具有1到30个碳原子、1到20个碳,或进一步在6到16个碳原子或6到18个碳的范围内,并且其中烷基糖苷与肽的共价连接增加了该药物的稳定性、生物利用度和/或作用持续时间。

[0477] 本文进一步提供了本文所述肽产物(例如,式I-A、式III-A或式III-B的肽产物)在制备用于治疗上文和此处所述的任何病况的药物中的用途。

[0478] 本文还提供了以下项目:

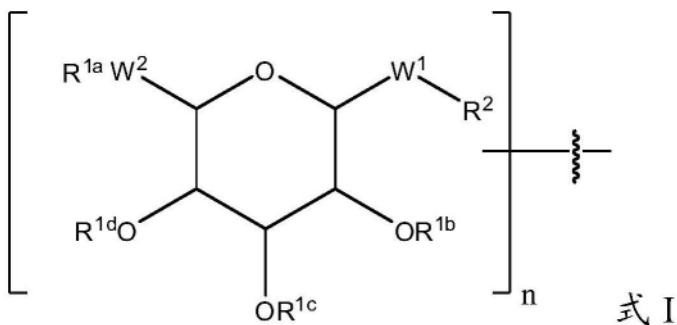
[0479] 1.一种肽产物,其包含共价附接至肽的表面活性剂X,该肽包含连接体氨基酸U和至少一个其它氨基酸:

[0480]



[0481] 其中表面活性剂X为式I的基团:

[0482]



[0483] 其中:

[0484] R^{1a} 在每次出现时独立地为键、H、保护基、糖、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团、经取代或未经取代的芳烷基基团,或含甾核的部分;[0485] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为保护基、糖、键、H、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团;[0486] W^1 在每次出现时独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=O)-S-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$;[0487] W^2 为 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-S-$;[0488] R^2 在每次出现时独立地为键接到U的键、H、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-$ 三唑并 $-$ 、 $-NH(C=O)-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 马来酰亚胺 $-$;[0489] n 为1、2或3;且[0490] m 为1-10的整数;

[0491] 所述肽选自式II:

[0492] $aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-aa_6-aa_7-aa_8-aa_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-aa_{27}-aa_{28}-aa_{29}-aa_{30}-aa_{31}-aa_{32}-aa_{33}-aa_{34}-aa_{35}-aa_{36}-aa_{37}-Z$

[0493] 式II (SEQ. ID. NO. 1)

[0494] 其中:

[0495] Z 为 OH 、 $N-R^4-His$ 或 $-NH-R^3$,

[0496] 其中

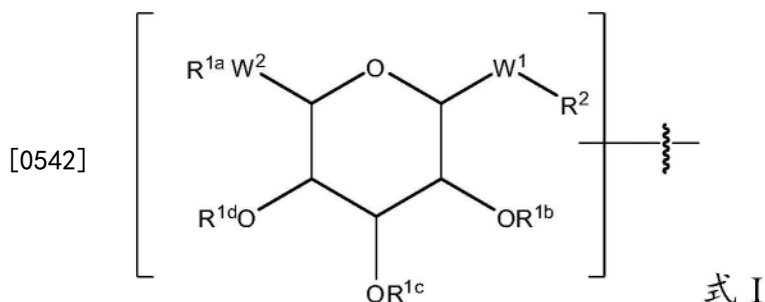
[0497] R^3 为H、经取代或未经取代的 C_1 - C_{12} 烷基基团,或小于10Da的PEG链;[0498] R^4 为 C_2 - C_{10} 酰基基团,例如Ac或Bz;[0499] aa_1 为His、 $N-R^4-His$ 、pGlu-His或 $N-R^3-His$;

- [0500] aa₂为Ser、D-Ser、Ala、Gly、Pro、MePro、Aib、Ac4c或Ac5c；
- [0501] aa₃为Gln或Cit；
- [0502] aa₄为Gly或D-Ala；
- [0503] aa₅为Thr或Ser；
- [0504] aa₆为Phe、Trp、2FPhe、MePhe、2FMePhe或Nal2；
- [0505] aa₇为Thr或Ser；
- [0506] aa₈为Ser或Asp；
- [0507] aa₉为Asp或Glu；
- [0508] aa₁₀为Tyr、Leu、Met、Nal2、Bip、Bip2EtMeO或U；
- [0509] aa₁₁不存在或为Ser、Asn、Bip或U；
- [0510] aa₁₂不存在或为Lys、Glu、Ser、Arg或U；
- [0511] aa₁₃不存在或为Tyr、Gln、Cit或U；
- [0512] aa₁₄不存在或为Leu、Met、Nle或U；
- [0513] aa₁₅不存在或为Asp、Glu或U；
- [0514] aa₁₆不存在或为Ser、Gly、Glu、Ala、Aib、Ac5c、Lys、Arg或U；
- [0515] aa₁₇不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c、Lys或U；
- [0516] aa₁₈不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0517] aa₁₉不存在或为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0518] aa₂₀不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0519] aa₂₁不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0520] aa₂₂不存在或为Phe、Trp、Nal2、Aib、Ac4c、Ac5c或U
- [0521] aa₂₃不存在或为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0522] aa₂₄不存在或为Ala、Gln、Glu、Cit或U；
- [0523] aa₂₅不存在或为Trp、Nal2或U；
- [0524] aa₂₆不存在或为Leu或U；
- [0525] aa₂₇不存在或为Met、Val、Leu、Nle、Lys或U；
- [0526] aa₂₈不存在或为Asn、Lys、Gln、Glu、Cit或U；
- [0527] aa₂₉不存在或为Thr、Gly、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0528] aa₃₀不存在或为Lys、Aib、Ac4c、Ac5c、Arg或U；
- [0529] aa₃₁不存在或为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0530] aa₃₂不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0531] aa₃₃不存在或为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0532] aa₃₄不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0533] aa₃₅不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
- [0534] aa₃₆不存在或为Ile、Aib、Ac4c、Ac5C或U；
- [0535] aa₃₆不存在或为Ala、Aib、Ac4c、Ac5C或U；
- [0536] aa₃₇不存在或为U；
- [0537] U为天然或非天然氨基酸，其包含用于共价附接至表面活性剂X的官能团；
- [0538] 其中aa₁-aa₃₇中的任意两个任选地通过其侧链而环化以形成内酰胺连接；且

[0539] 条件是 aa_{10} - aa_{37} 中的一个或至少一个为所述共价附接至X的连接体氨基酸U。

[0540] 2. 根据项目1所述的肽产物, 其中n为1或2。

[0541] 3. 根据项目1所述的肽产物, 其中X具有以下结构:



[0543] 其中:

[0544] R^{1a} 为H、保护基、糖、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团, 或含甾核的部分;

[0545] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为H、保护基、糖或经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团;

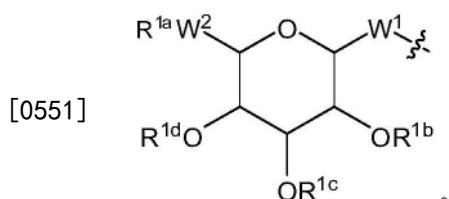
[0546] W^1 在每次出现时独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=O)-S-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$;

[0547] W^2 为 $-O-$ 、 $-S-$;

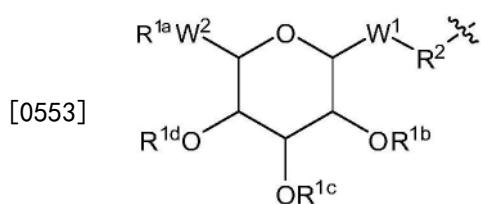
[0548] R^2 为键、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-NH(C=O)-CH_2-$ 或 $-(CH_2)_m-$ 马来酰亚胺-; 且

[0549] m为1-10的整数。

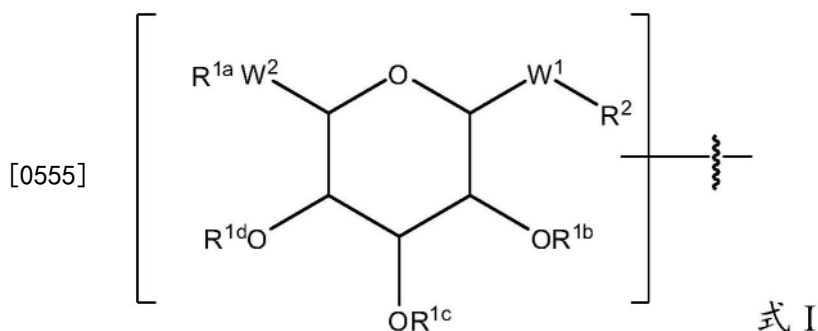
[0550] 4. 根据项目3所述的肽产物, 其中X具有以下结构:



[0552] 5. 根据项目3所述的肽产物, 其中X具有以下结构:



[0554] 6. 根据项目3所述的肽产物, 其中X具有以下结构:



[0556] 其中:

[0557] R^{1a} 为H、保护基、糖、经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团,或含甾核的部分;

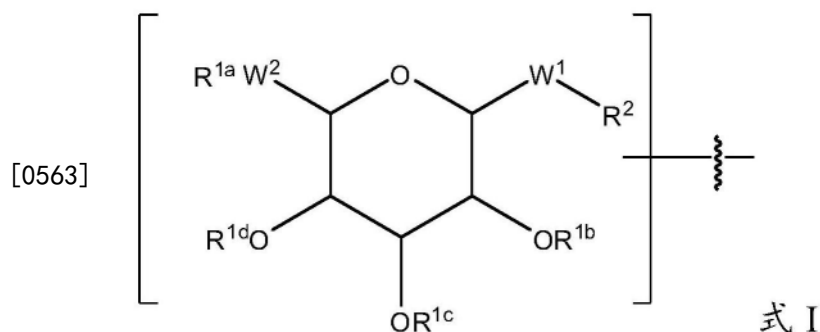
[0558] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为H、保护基或经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团;

[0559] W^1 为 $-(C=O)-NH-$;

[0560] W^2 为 $-O-$;且

[0561] R^2 为键。

[0562] 7.根据项目3所述的肽产物,其中X具有以下结构:



[0564] 其中:

[0565] R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团;

[0566] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 为H;

[0567] W^1 为 $-(C=O)-NH-$;

[0568] W^2 为 $-O-$;且

[0569] R^2 为键。

[0570] 8.根据项目1或项目3所述的肽产物,其中 R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团。

[0571] 9.根据项目1或项目3所述的肽产物,其中 R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_6 - C_{20} 烷基基团。

[0572] 10.根据项目1或项目3所述的肽产物,其中 R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_{12} - C_{20} 烷基基团。

[0573] 11.根据项目1或项目3所述的肽产物,其中所述表面活性剂X为1-烷基糖苷类别表面活性剂。

[0574] 12.根据项目1或项目3所述的肽产物,其中X包含1-二十烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-十八烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-十六烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-十四烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-十二烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-癸基 β -D-葡萄糖醛酸、1-辛基 β -D-葡萄糖醛酸、1-二十烷基 β -D-二葡萄糖醛酸、1-十八烷基 β -D-二葡萄糖醛酸、1-十六烷基 β -D-二葡萄糖醛酸、1-十四烷基 β -D-二葡萄糖醛酸、1-十二烷基 β -D-二葡萄糖醛酸、1-癸基 β -D-二葡萄糖醛酸、1-辛基 β -D-二葡萄糖醛酸,或官能化的1-二十烷基 β -D-葡萄糖、1-十八烷基 β -D-葡萄糖、1-十六烷基 β -D-葡萄糖、1-十四烷基 β -D-葡萄糖、1-十二烷基 β -D-葡萄糖、1-癸基 β -D-葡萄糖、1-辛基 β -D-葡萄糖、1-二十烷基 β -D-麦芽糖苷、1-十八烷基 β -D-麦芽糖苷、1-十六烷基 β -D-麦芽糖苷、1-十四烷基 β -D-麦芽糖苷、1-十二烷基 β -D-麦芽糖苷、1-癸基 β -D-麦芽糖苷或1-辛基 β -D-麦芽糖苷,1-二十烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十八烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十六烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十四烷基 β -D-蜜二糖苷、1-十二烷基 β -D-蜜二糖苷、1-癸基 β -D-蜜二糖苷或1-辛基 β -D-蜜二糖苷,以及相应的6或6,

6'-二羧酸酯。

[0575] 13. 根据项目1-12中任一项所述的肽产物,其中U选自Lys、Cys、Orn、Glu或包含用于共价附接至表面活性剂X的官能团的非天然氨基酸。

[0576] 14. 根据项目1或项目3所述的肽产物,其具有式III-A的结构

[0577] $aa_1-aa_2-aa_3-aa_4-aa_5-aa_6-aa_7-aa_8-aa_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-aa_{27}-aa_{28}-aa_{29}-Z$

[0578] 式III-A (SEQ. ID. NO. 2)

[0579] 其中:

[0580] Z为OH或-NH-R³,

[0581] 其中R³为H、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基,或小于10Da的PEG链;

[0582] aa₁为His、N-Ac-His、pGlu-His或N-R³-His;

[0583] aa₂为Ser、Ala、Gly、MePro、Aib、Ac4c或Ac5c;

[0584] aa₃为Gln或Cit;

[0585] aa₄为Gly或D-Ala;

[0586] aa₅为Thr或Ser;

[0587] aa₆为Phe、Trp、2FPhe、MePhe、2FMePhe或Nal2;

[0588] aa₇为Thr或Ser;

[0589] aa₈为Ser或Asp;

[0590] aa₉为Asp或Glu;

[0591] aa₁₀为Tyr、Leu、Met、Nal2、Bip、Bip2EtMeO或U(X);

[0592] aa₁₁不存在或为Ser、Asn、Bip或U(X);

[0593] aa₁₂不存在或为Lys、Glu、Ser、Arg或U(X);

[0594] aa₁₃不存在或为Tyr、Gln、Cit或U(X);

[0595] aa₁₄不存在或为Leu、Met、Nle或U(X);

[0596] aa₁₅不存在或为Asp、Glu或U(X);

[0597] aa₁₆不存在或为Ser、Gly、Glu、Ala、Aib、Ac5c、Lys、Arg或U(X);

[0598] aa₁₇不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Lys、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0599] aa₁₈不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0600] aa₁₉不存在或为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0601] aa₂₀不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0602] aa₂₁不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0603] aa₂₂不存在或为Phe、Trp、Nal2、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0604] aa₂₃不存在或为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[0605] aa₂₄不存在或为Ala、Gln、Glu、Cit或U(X);

[0606] aa₂₅不存在或为Trp、Nal2或U(X);

[0607] aa₂₆不存在或为Leu或U(X);

[0608] aa₂₇不存在或为Met、Val、Leu、Nle、Lys或U(X);

[0609] aa₂₈不存在或为Asn、Lys、Gln、Glu或U(X);

[0610] aa₂₉不存在或为Thr、Gly、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

- [0611] 其中aa₁-aa₂₉中的任意两个任选地通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;且
- [0612] 条件是aa₁₀、aa₁₁、aa₁₂、aa₁₆、aa₁₇、aa₁₈、aa₁₉、aa₂₀、aa₂₁、aa₂₂、aa₂₃、aa₂₄、aa₂₅、aa₂₆、aa₂₇、aa₂₈或aa₂₉中的一个或至少一个为共价附接至X的天然或非天然氨基酸U。
- [0613] 15. 根据项目1或项目3所述的肽产物,其具有式III-B的结构:
- [0614] His₁-aa₂-aa₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-aa₃₀-Z
- [0615] 式III-B (SEQ. ID. NO. 3)
- [0616] 其中:
- [0617] Z为OH或-NH-R³,
- [0618] 其中R³为H、经取代或未经取代的C₁-C₁₂烷基,或小于10Da的PEG链;
- [0619] aa₂为Gly、MePro或Aib;
- [0620] aa₃为Gln或Cit;
- [0621] aa₆为Phe、2FPhe、MePhe、2FMePhe或Nal2;
- [0622] aa₁₀为Tyr、Nal2、Bip、Bip2EtMeO或U(X);
- [0623] aa₁₁不存在或为Ser、Asn、Bip或U(X);
- [0624] aa₁₂不存在或为Lys、Glu、Ser或U(X);
- [0625] aa₁₃不存在或为Tyr、Gln、Cit或U(X);
- [0626] aa₁₄不存在或为Leu、Nle或U(X);
- [0627] aa₁₅不存在或为Asp、Glu或U(X);
- [0628] aa₁₆不存在或为Ser、Gly、Glu、Ala、Aib、Lys、Arg或U(X);
- [0629] aa₁₇不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Lys、Cit、Aib或U(X);
- [0630] aa₁₈不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0631] aa₁₉不存在或为Ala、Aib或U(X);
- [0632] aa₂₀不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib或U(X);
- [0633] aa₂₁不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib或U(X);
- [0634] aa₂₂不存在或为Phe或U(X);
- [0635] aa₂₃不存在或为Val、Ile、Aib或U(X);
- [0636] aa₂₄不存在或为Ala、Gln或U(X);
- [0637] aa₂₅不存在或为Trp或U(X);
- [0638] aa₂₆不存在或为Leu或U(X);
- [0639] aa₂₇不存在或为Met、Val、Leu、Nle、Lys或U(X);
- [0640] aa₂₈不存在或为Asn、Gln、Cit或U(X);
- [0641] aa₂₉不存在或为Thr、Aib或U(X);
- [0642] aa₃₀不存在或为Arg或U(X);
- [0643] 其中aa₁-aa₂₃中的任意两个任选地通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;且
- [0644] 条件是aa₁₀、aa₁₁、aa₁₂、aa₁₆、aa₁₇、aa₁₈、aa₁₉、aa₂₀、aa₂₁、aa₂₂、aa₂₃、aa₂₄或aa₂₈中的一个或至少一个为共价附接至X的天然或非天然氨基酸U。
- [0645] 16. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其中aa₁₇为附接至X的赖氨酸残基。
- [0646] 17. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其中aa₂₀为附接至X的赖氨酸残基。

- [0647] 18. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其中aa₂₄为附接至X的赖氨酸残基。
- [0648] 19. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其中aa₂₈为附接至X的赖氨酸残基。
- [0649] 20. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其中aa₂为甘氨酸残基。
- [0650] 21. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其中aa₂为Aib残基。
- [0651] 22. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其中所述肽包含一个或多个Aib残基。
- [0652] 23. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其具有以下结构:
- [0653] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 774) 其中
- [0654] aa₂为Gly或Aib;
- [0655] aa₁₆为Glu、Ser、Ala、Lys或Aib;
- [0656] aa₁₇为Gln、Lys或U(X);
- [0657] aa₂₀为Lys、Glu或Arg;
- [0658] aa₂₃为Ile或Val;
- [0659] aa₂₄为Ala、Gln或U(X);
- [0660] aa₂₇为Met、Val或Leu;且
- [0661] aa₂₈为Asn、Gln或U(X)。
- [0662] 24. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其具有以下结构:
- [0663] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 775) 其中
- [0664] aa₂为Gly或Aib;
- [0665] aa₁₆为Glu、Ala、Aib;
- [0666] aa₁₇为Lys或U(X);且
- [0667] aa₂₇为Leu或Val。
- [0668] 25. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其具有以下结构:
- [0669] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 776) 其中
- [0670] aa₂为Gly或Aib;
- [0671] aa₁₆为Glu、Ser、Ala或Aib;
- [0672] aa₁₇为Arg、hArg或Gln、
- [0673] aa₂₀为Lys或U(X);
- [0674] aa₂₃为Ile或Val;
- [0675] aa₂₄为Ala、Gln或U(X);
- [0676] aa₂₇为Leu或Val;且
- [0677] aa₂₈为Asn、Gln或U(X)。
- [0678] 26. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其具有以下结构:

[0679] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂;
(SEQ. ID. NO. 777) 其中

[0680] aa₂为Gly或Aib;

[0681] aa₁₆为Glu、Ala或Aib;

[0682] aa₁₇为Arg、hArg或Gln;

[0683] aa₂₀为Lys或U(X);

[0684] aa₂₃为Ile或Val;

[0685] aa₂₄为Gln或Ala;

[0686] aa₂₇为Leu或Val;且

[0687] aa₂₈为Asn或Gln。

[0688] 27. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其中aa₁₆和aa₂₀经环化以形成内酰胺连接。

[0689] 28. 根据项目23或27任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0690] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω-X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 778)

[0691] 其中

[0692] aa₂为Aib或Gly;

[0693] aa₁₆和aa₂₀各自单独地为Lys或Glu,并且通过它们的侧链而环化以形成内酰胺连接;

[0694] aa₁₇为Arg、hArg或Gln;

[0695] aa₂₇为Met、Val、Leu或Nle;且

[0696] aa₂₈为Asn或Gln;

[0697] X包含由1-烷基β-D-葡萄糖苷、1-烷基β-D-麦芽糖苷、1-烷基β-D-蜜二糖苷等制备的葡萄糖醛酸基类别部分,并且其中烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。

[0698] 29. 根据项目23或27任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0699] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Ala₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 779) 其中

[0700] aa₂为Aib或Gly;

[0701] aa₁₆为Glu、Ala或Aib;且

[0702] aa₁₇为Lys或Lys(N-ω-X);

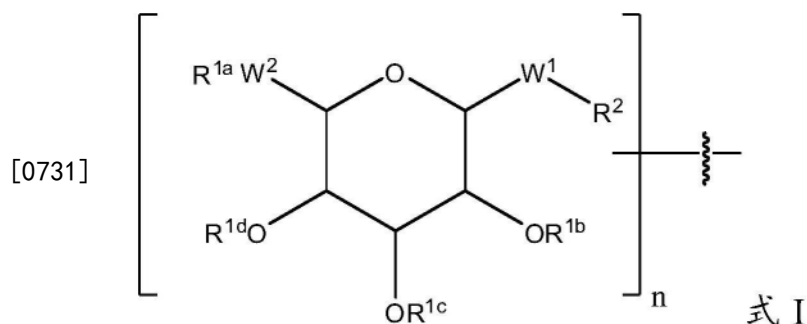
[0703] 其中烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。

[0704] 30. 根据项目1、项目14或项目15或项目26所述的肽产物,其具有以下结构:

[0705] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-aa₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂;
(SEQ. ID. NO. 780) 其中

[0706] aa₂为Gly或Aib;

- [0707] aa₁₆为Glu、Ala或Aib;
- [0708] aa₁₇为Arg或hArg;
- [0709] aa₂₀为Lys或Lys(N- ω -X);
- [0710] aa₂₃为Ile或Val;
- [0711] aa₂₄为Gln或Ala;
- [0712] aa₂₇为Leu或Val;且
- [0713] aa₂₈为Asn或Gln;
- [0714] 其中烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。
- [0715] 31. 根据项目1、项目14或项目15所述的肽产物,其具有以下结构:
- [0716] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-aa₁₀-aa₁₁-Z; (SEQ. ID. NO. 781) 其中
- [0717] aa₂为Gly、Aib或MePro;
- [0718] aa₆为Phe、2FPhe、MePhe或2FMePhe;
- [0719] aa₁₀为Tyr、Nal2、Bip或Bip2EtMeO;且
- [0720] aa₁₁为Lys或Lys(N- ω -X);
- [0721] 其中烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。
- [0722] 32. 根据项目1-31中任一项所述的肽产物,其中X包含十二烷基、十四烷基、十六烷基或十八烷基烷基链。
- [0723] 33. 一种化合物,其选自图1的表1、图2的表2或图3的表3中的化合物。
- [0724] 34. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的根据项目1-33中任一项所述的肽产物或其可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。
- [0725] 35. 一种治疗与胰岛素抵抗相关的病况的方法,其包括向有需要的个体施用根据项目1-33中任一项所述的肽产物。
- [0726] 36. 一种治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包括向所述有需要的个体施用治疗有效量的胰高血糖素类似物,该类似物包含SEQ. ID. NO. 1的氨基酸残基aa₁-aa₂₇。
- [0727] 37. 根据项目35所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物包含SEQ. ID. NO. 1的氨基酸残基aa₁-aa₂₈。
- [0728] 38. 根据项目35所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物包含SEQ. ID. NO. 1的氨基酸残基aa₁-aa₂₉。
- [0729] 39. 根据项目35所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物包含SEQ. ID. NO. 1的氨基酸残基aa₁-aa₃₀。
- [0730] 40. 根据项目34-37中任一项所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物经式I的表面活性剂X修饰:



[0732] 其中:

[0733] R^{1a} 在每次出现时独立地为键、H、糖、经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团、经取代或未经取代的芳烷基基团,或含甾核的部分;

[0734] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为键、H、经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团;

[0735] W^1 在每次出现时独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$;

[0736] W^2 为 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-S-$;

[0737] R^2 在每次出现时独立地为键接到U的键、H、经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、三唑并-、 $-NH(C=O)-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_m$ -马来酰亚胺-;

[0738] n 为1、2或3;且

[0739] m 为1-10。

[0740] 41. 根据项目34-38中任一项所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物的施用引起体重减轻。

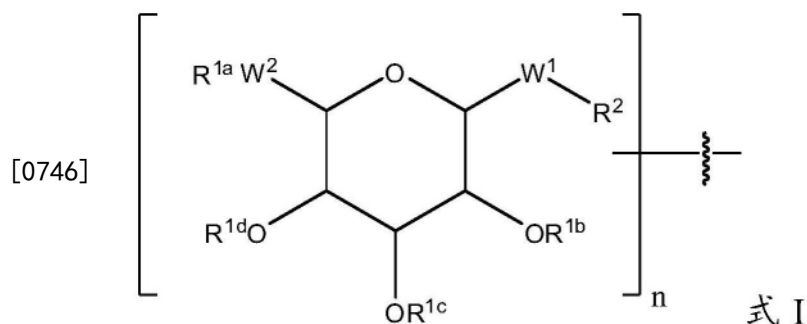
[0741] 42. 一种治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包括向所述有需要的个体施用治疗有效量的胰高血糖素类似物,该类似物包含SEQ. ID. NO. 1的氨基酸残基 aa_1-aa_{17} 。

[0742] 43. 根据项目40所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物包含SEQ. ID. NO. 1的氨基酸残基 aa_1-aa_{28} 。

[0743] 44. 根据项目40所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物包含SEQ. ID. NO. 1的氨基酸残基 aa_1-aa_{29} 。

[0744] 45. 根据项目40所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物包含SEQ. ID. NO. 1的氨基酸残基 aa_1-aa_{30} 。

[0745] 46. 根据项目40-43中任一项所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物经式I的表面活性剂X修饰:



[0747] 其中:

[0748] R^{1a} 在每次出现时独立地为键、H、糖、经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团、经取代或未经取代的芳烷基基团,或含甾核的部分;

[0749] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为键、H、经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团;

[0750] W^1 在每次出现时独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$;

[0751] W^2 为 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-S-$;

[0752] R^2 在每次出现时独立地为键接到U的键、H、经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、三唑并-、 $-NH(C=O)-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 马来酰亚胺-;

[0753] n 为1、2或3;且

[0754] m 为1-10。

[0755] 47.根据项目40-44中任一项所述的方法,其中所述心血管疾病与缺血性事件相关。

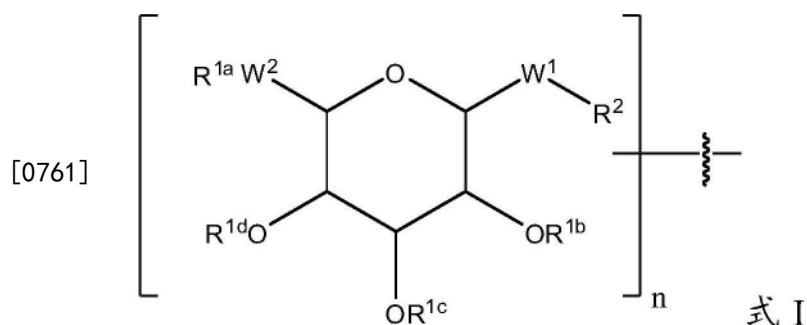
[0756] 48.一种治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包括向所述有需要的个体施用治疗有效量的胰高血糖素类似物,该类似物包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基 aa_1-aa_{27} 。

[0757] 49.根据项目46所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基 aa_1-aa_{28} 。

[0758] 50.根据项目46所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基 aa_1-aa_{29} 。

[0759] 51.根据项目46所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基 aa_1-aa_{30} 。

[0760] 52.根据项目46-49中任一项所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物经式I的表面活性剂X修饰:



[0762] 其中:

[0763] R^{1a} 在每次出现时独立地为键、H、糖、经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团、经取代或未经取代的芳烷基基团,或含甾核的部分;

[0764] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 在每次出现时各自独立地为键、H、经取代或未经取代的 C_1-C_{30} 烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团;

[0765] W^1 在每次出现时独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-(C=S)-NH-$ 或 $-CH_2-S-$;

[0766] W^2 为-O-、-CH₂-或-S-;

[0767] R^2 在每次出现时独立地为键接到U的键、H、经取代或未经取代的C₁-C₃₀烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团、-NH-、-S-、-三唑并-、-NH(C=O)-CH₂-、-(CH₂)_m-马来酰亚胺-;

[0768] n为1、2或3;且

[0769] m为1-10。

[0770] 53. 根据项目46-50中任一项所述的方法,其中所述胰高血糖素类似物的施用引起体重减轻。

[0771] 54. 根据项目1、项目14、项目15或项目23所述的肽产物,其具有以下结构:

[0772] His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆-U(X)₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 795)

[0773] 其中

[0774] aa₂为Gly或Aib;

[0775] aa₂₈为Asn或Gln。

[0776] 55. 根据项目23、27或28任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0777] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω-X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 796)

[0778] 其中

[0779] aa₁₆和aa₂₀各自单独地为Lys或Glu,并且通过它们的侧链而环化以形成内酰胺连接;

[0780] 且aa₂₈为Asn或Gln;

[0781] X包含由1-烷基β-D-葡萄糖苷、1-烷基β-D-麦芽糖苷、1-烷基β-D-蜜二糖苷或相应的α糖苷等制备的葡萄糖醛酸基类别部分,并且其中烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。

[0782] 56. 根据项目23、27、28或55任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0783] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω-X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 797)

[0784] 其中

[0785] aa₁₆和aa₂₀通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;

[0786] 且X包含由1-烷基β-D-葡萄糖苷、1-烷基β-D-麦芽糖苷、1-烷基β-D-蜜二糖苷或相应的α糖苷等制备的葡萄糖醛酸基类别部分,并且其中烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。

[0787] 57. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十二烷基β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 601)。

[0788] 58. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-

Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十四烷基 β -D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.602)。

[0789] 59. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十六烷基 β -D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.603)。

[0790] 60. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十八烷基 β -D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.604)。

[0791] 61. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-辛基 β -D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.630)。

[0792] 62. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十二烷基 β -D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.631)。

[0793] 63. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十四烷基 β -D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.632)。

[0794] 64. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十六烷基 β -D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.633)。

[0795] 65. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十八烷基 β -D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.634)。

[0796] 66. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十六烷基 α -D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.805)。

[0797] 67. 根据项目23、27、28、54、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N- ω (1-十四烷基 α -D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.819)。

[0798] 68. 根据项目23、27、28、54、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:His₁-

Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-十六烷基α-D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 820)。

[0799] 69. 根据项目23、27、28、54、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0800] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-十八烷基α-D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 821)。

[0801] 70. 根据项目23、27、28、54、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0802] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-十二烷基α-D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十二烷基β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1099)。

[0803] 71. 根据项目23、27、28、54、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0804] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-十四烷基α-D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十四烷基β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1100)。

[0805] 72. 根据项目23、27、28、54、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0806] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-十六烷基α-D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-十六烷基β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1101)。

[0807] 73. 根据项目23、27、28、54、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0808] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-(13-羧基-十三烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1102)。

[0809] 74. 根据项目23、27、28、54、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0810] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-(15-羧基-十五烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1103)。

[0811] 75. 根据项目23、27、28、54、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0812] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-(17-羧基-十七烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1104)。

[0813] 76. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0814] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-(13-羧基-十三烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1105)。

[0815] 77. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0816] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-(15-羧基-十五烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1106)。

[0817] 78. 根据项目23、27、28、55或56任一项所述的肽产物,其具有以下结构:

[0818] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-(17-羧基-十七烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1107)。

[0819] 79. 根据项目1或项目3所述的肽产物,其具有式III-A的结构:

[0820] aa₁-aa₂-aa₃-aa₄-aa₅-aa₆-aa₇-aa₈-aa₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-Z

[0821] 式III-A (SEQ.ID.NO.2)。

[0822] 其中:

[0823] Z为OH或-NH-R³,其中R³为H或C₁-C₁₂经取代或未经取代的烷基,或小于10Da的PEG链;

[0824] aa₁为His;

[0825] aa₂为Aib;

[0826] aa₃为Gln;

[0827] aa₄为Gly;

[0828] aa₅为Thr;

[0829] aa₆为Phe;

[0830] aa₇为Thr;

[0831] aa₈为Ser;

[0832] aa₉为Asp;

[0833] aa₁₀为Tyr、Glu、Lys或U(X);

[0834] aa₁₁为Ser;

[0835] aa₁₂为Lys或Glu;

[0836] aa₁₃为Tyr;

[0837] aa₁₄为Leu、Glu或Lys;

[0838] aa₁₅为Asp;

[0839] aa₁₆为Glu或Lys;

[0840] aa₁₇为Gln、Glu或U(X);

[0841] aa₁₈为Ala;

[0842] aa₁₉为Ala;

[0843] aa₂₀为Lys、Glu或U(X);

[0844] aa₂₁为Glu;

[0845] aa₂₂为Phe;

[0846] aa₂₃为Ile;

[0847] aa₂₄为Gln、Glu或U(X);

[0848] aa₂₅为Trp;

- [0849] aa₂₆为Leu;
- [0850] aa₂₇为Leu;
- [0851] aa₂₈为Glu或Gln;
- [0852] aa₂₉为Thr;
- [0853] 其中aa₁₆与aa₂₀,或aa₁₀与aa₁₄,或aa₁₂与aa₁₆,任选地通过它们的侧链而环化以形成内酰胺连接;且
- [0854] 条件是aa₁₀、aa₁₇、aa₂₀或aa₂₄中的一个或至少一个为共价附接至X的天然或非天然氨基酸U。

附图说明

[0855] 图1:图1中的表1描述了通过本文所述方法制备的化合物。本说明书提供SEQ.ID.NO.1-3以及SEQ.ID.NO.774-783、785-797和1025-1029的序列。另外,图1的表1提供如图1的表1中所示分别具有SEQ.ID.NO.4-129的化合物EU-A300到EU-A425的SEQ.ID编号。图1的表1中的化合物和其在图1的表1中所示的相应SEQ.ID.NO.由此并入所提交的说明书中。

[0856] 图2:图2中的表2描述了通过本文所述方法制备的化合物。本说明书提供SEQ.ID.NO.1-3以及SEQ.ID.NO.774-783、785-797和1025-1029。另外,图2的表2提供如图2的表2中所示分别具有SEQ.ID.NO.130-317的化合物EU-A426到EU-A599的SEQ.ID编号。图2的表2中的化合物和其在图2的表2中所示的相应SEQ.ID.NO.由此并入所提交的说明书中。

[0857] 图3:图3中的表3描述了通过本文所述方法制备的化合物。本说明书提供SEQ.ID.NO.1-3以及SEQ.ID.NO.774-783、785-797和1025-1029。另外,图3的表3提供如图3的表3中所示分别具有SEQ.ID.NO.318-773、798-806的化合物EU-A700到EU-A1174的SEQ.ID编号。图3的表3中的化合物和其在图3的表3中所示的相应SEQ.ID.NO.由此并入所提交的说明书中。

[0858] 图4:图4示出了GLP-1受体的胞外域的结合位点的x-射线晶体结构(Runge,S.等人(2008)J Biol Chem 283:11340-7),并且示出了该受体和配体毒蜥外泌肽-4(exendin-4)的关键疏水性结合元件(Val^{19*}、Phe^{22*}、Trp^{25*}、Leu^{26*}),本发明肽上的表面活性剂的疏水性1'-烷基部分模拟并替代所述结合元件。在这种情形下,星号表示该残基位于该配体中。

[0859] 图5:图5示出了在时间t=0、7hr时,经皮下施用列举量的本发明测试化合物(EU-A993和EU-A1023),在db/db小鼠中的体内血糖响应。

[0860] 图6:图6示出了本发明一些化合物的详细结构的实例,以及它们通过Lys残基的ε氨基官能团(在这种情形下于位置24处)与根据本发明一种方法修饰的单糖及双糖表面活性剂实例的连接。

[0861] 图7:图7示出了EU-A992的结构,这是本发明的结构类型的一个实例。

[0862] 图8:图8示出了化合物EU-A993、EU-A1023和天然激素GLP-1(7-36)在人血浆中温育过程中随时间变化的浓度。该数据说明了对于本发明的化合物延长的半衰期以及针对蛋白水解的保护。

[0863] 图9:图9中的表4描述了通过本文所述方法制备的化合物。图9的表4提供如图9的表4中所示分别具有SEQ.ID.NO.807-1024及1030-1098的化合物EU-A1575到EU-A1861的

SEQ. ID编号。图9的表4中的化合物和其在图9的表4中所示的相应SEQ. ID.NO. 由此并入所提交的说明书中。

[0864] 图10:图10显示在用示例性化合物EU-A1024治疗的情况下DIO小鼠的体重减轻。

[0865] 图11:图11显示在用示例性化合物EU-A1024治疗的情况下DIO小鼠中如通过NMR测量的脂肪量和瘦肉量(lean mass)的变化。

具体实施方式

[0866] 本文阐述了某些具有改善的药物性质的经共价修饰的肽和/或蛋白质。本文还提供了使用经共价修饰的肽和/或蛋白质治疗与肥胖症和代谢综合征相关的病症的方法。

[0867] 在一些实施方案中,经修饰的肽和/或蛋白质包含共价附接至亲水性基团“头”(例如,多元醇(例如,糖))的肽和/或蛋白质;该亲水性基团共价附接至疏水性基团“尾”,由此生成表面活性剂。在一些实施方案中,利用疏水连接的糖苷表面活性剂(例如,烷基糖苷)部分共价修饰肽或蛋白质(例如,胰高血糖素或GLP-1相关肽等)通过多种机制延长该肽和/或蛋白质的作用持续时间,所述机制包括在机体内的给药部位形成药物储库(depot)并与疏水性载体蛋白质结合。在一些实施方案中,向肽和/或蛋白质结构中引入位阻可防止蛋白酶接近该肽和/或蛋白质产物,并且由此防止蛋白水解。在一些实施方案中,对如本文所述的肽和/或蛋白质的表面活性剂修饰(例如,烷基糖苷类别表面活性剂的共价附接)增加了跨粘膜屏障的转运。因此,对本文所述的肽和/或蛋白质的修饰提供期望的益处,包括但不限于针对蛋白水解的保护和从给药部位的移动减缓,从而延长药代动力学行为(例如,循环 $t_{1/2}$ 延长)并且提高跨粘膜生物利用度。

[0868] 在一些实施方案中,通过序列的截短、限制因素的引入和/或位阻的引入,以有益方式改变经改进的肽和/或蛋白质与其受体的相互作用。本文阐述了允许在经修饰的肽和/或蛋白质中引入刚性与位阻二者的新型烷基糖苷试剂。在一些实施方案中,位阻使本文所述经修饰的肽和/或蛋白质具有受体选择性。在一些实施方案中,位阻提供针对蛋白水解的保护。

[0869] 蛋白质和肽经历众多可影响效能和安全性的物理及化学变化。其中有聚集,其包括二聚化、三聚化和形成更高级的聚集体,诸如淀粉样蛋白。聚集是基于肽和/或蛋白质的治疗剂的多种可能有害作用的潜在关键问题,这些有害作用包括功效损失、药代动力学改变、稳定性降低或产品贮存期缩短以及诱导不希望的免疫原性。自缩合肽的生物利用度和药代动力学可能受到聚集体大小和皮下部位处非共价分子间相互作用的易破坏性的影响(Maji, S.K.等人(2008) PLoS Biol 6:e17)。在一些情形下,肽可聚集成以30天或更多天的 $t_{1/2}$ 解离的皮下储库。这样的缓慢溶出可产生有利的效果,诸如从单一皮下注射递送一个月引起使肽在体内表现无活性的低血液浓度。因此,在一些情形下,疏水性聚集妨碍肽的生物利用度和有效性(Clodfelter, D.K.等人(1998) Pharm Res 15:254-262)。本文所述的经修饰的肽产物与表面活性剂连接并且任选地被设计成允许根据需要干扰聚集或增强聚集。

[0870] 共价附接至蛋白质的天然存在的寡糖常常不具有表面活性剂特性。在一些实施方案中,本文所述的肽和/或蛋白质产物具有共价附接的糖和附加的疏水性基团,该基团使经修饰的肽具有表面活性剂特性,由此允许调节表面活性剂修饰的肽的生物利用度、免疫原性和/或药代动力学行为。

[0871] 经寡糖修饰的蛋白质和肽阐述于例如Jensen, K. J. 和Brask, J. (2005) *Biopolymers* 80:747-761中, 其中利用酶促方法(Gijsen, H. J. 等人(1996) *Chem Rev* 96: 443-474; Sears, P. 和Wong, C. H. (1998) *Cell Mol Life Sci* 54:223-252; Guo, Z. 和Shao, N. (2005) *Med Res Rev* 25:655-678) 或化学方法(Urge, L. 等人(1992) *Biochem Biophys Res Commun* 184:1125-1132; Salvador, L. A. 等人(1995) *Tetrahedron* 51:5643-5656; Kihlberg, J. 等人(1997) *Methods Enzymol* 289:221-245; Gregoriadis, G. 等人(2000) *Cell Mol Life Sci* 57:1964-1969; Chakraborty, T. K. 等人(2005) *Glycoconj J* 22:83-93; Liu, M. 等人(2005) *Carbohydr Res* 340:2111-2122; Payne, R. J. 等人(2007) *J Am Chem Soc* 129:13527-13536; Pedersen, S. L. 等人(2010) *Chembiochem* 11:366-374) 并入糖或寡糖结构。肽以及蛋白质已经通过糖基化修饰(Filira, F. 等人(2003) *Org Biomol Chem* 1:3059-3063); (Negri, L. 等人(1999) *J Med Chem* 42:400-404); (Negri, L. 等人(1998) *Br J Pharmacol* 124:1516-1522); Rocchi, R. 等人(1987) *Int J Pept Protein Res* 29:250-261; Filira, F. 等人(1990) *Int J Biol Macromol* 12:41-49; Gobbo, M. 等人(1992) *Int J Pept Protein Res* 40:54-61; Urge, L. 等人(1992) *Biochem Biophys Res Commun* 184: 1125-1132; Djedaini-Pilard, F. 等人(1993) *Tetrahedron Lett* 34:2457-2460; Drouillat, B. 等人(1997) *Bioorg Med Chem Lett* 7:2247-2250; Lohof, E. 等人(2000) *Angew Chem Int Ed Engl* 39:2761-2764; Gruner, S. A., 等人(2001) *Org Lett* 3:3723-3725; Pean, C. 等人(2001) *Biochim Biophys Acta* 1541:150-160; Filira, F. 等人(2003) *Org Biomol Chem* 1:3059-3063; Grotenbreg, G. M. 等人(2004) *J Org Chem* 69:7851-7859; Biondi, L. 等人(2007) *J Pept Sci* 13:179-189; Koda, Y. 等人(2008) *Bioorg Med Chem* 16: 6286-6296; Yamamoto, T. 等人(2009) *J Med Chem* 52:5164-5175)。

[0872] 然而, 上述尝试并未描述与肽连接的寡糖附接的附加疏水性基团。因此, 本文提供经修饰的肽和/或蛋白质, 其并入与共价附接至该肽和/或蛋白质的糖和/或寡糖附接的疏水性基团并且允许调节生物利用度、免疫原性和药代动力学行为。因此, 本文还提供包含寡糖和疏水性基团的表面活性剂试剂, 其允许共价修饰肽和/或蛋白质, 例如胰高血糖素和/或GLP-1和/或其类似物。

[0873] 本文提供了与肽共价连接的基于糖的表面活性剂用于改善肽和/或蛋白质性质的用途。在一些实施方案中, 如本文所述的肽和/或蛋白质的表面活性剂修饰(例如, 烷基糖苷类别表面活性剂的共价附接)可增加跨粘膜屏障的转运。在一些实施方案中, 表面活性剂与肽和/或蛋白质产物的共价附接可减少或防止该肽和/或蛋白质的聚集。在一些实施方案中, 经共价修饰的肽和/或蛋白质为经共价修饰的胰高血糖素或GLP-1肽或其类似物, 其通过用烷基糖苷表面活性剂部分共价修饰而修饰以改善其药学及医学性质。这些经表面活性剂修饰的类似物具有增加的位阻, 其可阻碍蛋白水解, 减缓摄取并且减缓从机体内的清除。

[0874] 在某些情形下, 表面活性剂在药物制剂的物理性质或性能方面的作用是有益的, 但会刺激皮肤和/或其它组织, 尤其刺激粘膜, 诸如那些见于鼻、口、眼、阴道、直肠、颊或舌下区域中的粘膜。另外, 在一些情形下, 表面活性剂使蛋白质变性, 由此破坏其生物学功能。由于表面活性剂在高于临界胶束浓度(CMC)时发挥其作用, 因此具有低CMC的表面活性剂是期望的, 以便其可以以低浓度或以少量有效地用于药物制剂中。因此, 在一些实施方案中, 适于本文所述肽修饰的表面活性剂(例如, 烷基糖苷)在纯水中或在水溶液中的CMC小于约

1mM。仅举例而言,烷基糖苷在水中的某些CMC值为:辛基麦芽糖苷19.5mM;癸基麦芽糖苷1.8mM;十二烷基- β -D-麦芽糖苷0.17mM;十三烷基麦芽糖苷0.03mM;十四烷基麦芽糖苷0.01mM;蔗糖十二烷酸酯0.3mM。应了解,适宜的表面活性剂可根据经修饰的肽和/或蛋白质而具有更高或更低的CMC。如本文所使用的,“临界胶束浓度”或“CMC束为溶液中的两亲性组分(烷基糖苷)的浓度,在此浓度下开始在溶液中形成胶束(球形胶束、圆形棒状物、层状结构等)。在某些实施方案中,烷基糖苷十二烷基麦芽糖苷或葡萄糖苷、十三烷基麦芽糖苷或葡萄糖苷和十四烷基麦芽糖苷或葡萄糖苷以及蔗糖十二烷酸酯、蔗糖十三烷酸酯和蔗糖十四烷酸酯具有较低CMC并且适于本文所述的肽和/或蛋白质修饰。

[0875] 胰岛素抵抗

[0876] 与高血糖症延长相关的风险包括微血管并发症、感觉神经病变、心肌梗死、中风、大血管死亡率和所有原因的死亡率的风险增加。2型糖尿病也与另一遍布全球的疾病——肥胖症有因果联系。2007年全世界在糖尿病的治疗和预防上花费至少2320亿美元,该金额中的3/4花费在工业化国家对于长期并发症的治疗和一般护理,诸如预防微血管和大血管并发症的努力。2007年,估计糖尿病对美国造成的间接损失(因糖尿病所致的失能、劳动能力丧失和过早死亡)为580亿美元。

[0877] 肥胖症导致胰岛素抵抗,即由于胰岛素受体数量减少和这些受体与关键细胞内信号传导系统的耦合减少而导致机体内细胞对胰岛素刺激的反应能力降低。肥胖状态进一步导致“代谢综合征”,即一系列具有极大医疗保健后果的疾病(胰岛素抵抗、高血压、动脉粥样硬化等)。如果足够早地诊断出胰岛素抵抗,则可通过目的在于减少卡路里摄入及体脂的生活方式干预以及通过药物治疗以使血糖控制正常化来预防或延迟明显的2型糖尿病。尽管治疗指南在早期推荐侵袭性干预,但许多患者未达到血糖控制目标。许多因素导致未成功地控制2型糖尿病,包括可用抗糖尿病药物的社会心理和经济影响以及在功效、便利性和耐受性特性方面的缺点。本文所述的肽和/或蛋白质产物经设计用来克服这些缺点。

[0878] 肠降血糖素作用

[0879] “肠降血糖素作用”用于描述以下现象:口服递送的葡萄糖负荷产生远远大于经静脉内施用的相同葡萄糖负荷的胰岛素分泌。这种作用由至少两种由肠道L细胞分泌的肠降血糖素激素介导。将葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)和胰高血糖素样肽1(GLP-1)鉴别为肠降血糖素,并且认为健康个体可由肠降血糖素作用产生其高达70%的膳食性胰岛素分泌响应。

[0880] 在正常情况下肠降血糖素肽根据需要响应于所摄入的营养素而分泌,并且由于二肽基肽酶IV(DPP-4)酶的降解而具有短血浆半衰期。在2型糖尿病患者中,胰腺对GLP-1的响应性受损,但胰岛素分泌响应可利用药理学剂量的人类GLP-1得到恢复(Kieffer,T.J.等人(1995)Endocrinology 136:3585-3596)。另外,GLP-1促进 β -细胞新生和保持(Aaboe,K.等人(2008)Diabetes Obes Metab 10:994-1003)。GLP-1对诸如心脏功能具有额外的有益作用(Treiman,M.等人(2010)Trends Cardiovasc Med 20:8-12):例如,其改善人类受试者的左心室功能(Sokos,G.G.等人(2006)J Card Fail 12:694-699)。GLP-1也减缓人类的胃排空并且降低食欲(Toft-Nielsen,M.B.等人(1999)Diabetes Care 22:1137-1143)。

[0881] 用代谢稳定且长效的GLP-1类似物对糖尿病患者的治疗描述于例如Drab,S.R.(2010)Pharmacotherapy 30:609-624中,其具有与使用便利性和副作用如恶心、胰腺炎风

险及甲状腺癌风险有关的问题。GLP-1类似物提供胰岛素分泌的葡萄糖依赖性刺激并且导致低血糖症风险降低。另外,尽管如下文所述,许多现有的糖尿病治疗引起体重增加,但GLP-1类似物诱导饱腹感和轻微的体重减轻。因此,在一些实施方案中,本文提供了长效且以低剂量施用的GLP-1类似物,由此降低与现有治疗相关的副作用。

[0882] 已知许多肽肠激素调节食欲(Sanger,G.J.和Lee,K.(2008)Nat Rev Drug Discov 7:241-254)。若干肽源自对前胰高血糖素原基因产物的组织特异性酶促处理(激素原转化酶;PC):例如胰高血糖素、GLP-1、胰高血糖素样肽-2(GLP-2)、肠高血糖素和泌酸调节肽(OXM)(Drucker,D.J.(2005)Nat Clin Pract Endocrinol Metab 1:22-31;Sinclair,E.M.和Drucker,D.J.(2005)Physiology (Bethesda) 20:357-365)。GLP-1、GLP-2、肠高血糖素和OXM由肠中的L细胞响应于进食而共分泌。或者,前胰高血糖素原经处理(PC2)以在胰岛中的 α 细胞中产生胰高血糖素。OXM的结构基本上为具有8个残基的C末端延伸的胰高血糖素。

[0883] 除了刺激胰岛素生物合成及葡萄糖依赖性胰岛素分泌外,GLP-1及其稳定模拟物(例如毒蜥外泌肽-4、利拉鲁肽)还在动物模型(Mack,C.M.等人(2006)Int J Obes (Lond) 30:1332-1340;Knudsen,L.B.(2010)Int J Clin Pract 64(Suppl.167):4-11)和2型糖尿病患者(DeFronzo,R.A.等人(2005)Diabetes Care 28:1092-1100;Buse,J.B.等人(2010)Diabetes Care 33:1255-1261)中引起适度的体重减轻。胰高血糖素输注减少人的食物摄入(Geary,N.等人(1992)Am J Physiol 262:R975-980),而对脂肪组织进行连续胰高血糖素处理还促进脂解(Heckemeyer,C.M.等人.(1983)Endocrinology 113:270-276)和体重减轻(Salter,J.M.等人(1960)Metabolism 9:753-768;Chan,E.K.等人(1984)Exp Mol Pathol 40:320-327)。胰高血糖素对能量代谢具有广泛作用(Heppner,K.M.等人(2010)Physiol Behav)。胰高血糖素或类似物可用于肠道暂时性麻痹的诊断模式。因此,至少两种来自前胰高血糖素原蛋白质的PC处理的产物与饱腹感和代谢作用相关联。

[0884] 在啮齿动物中,前胰高血糖素原的第三种产物OXM的腹膜内重复施用与相比于对照的白色脂肪组织减少和体重减轻相关(Dakin,C.L.等人(2004)Endocrinology 145:2687-2695)。Oxm在静脉内输注施用至正常体重人类期间将食物摄入减少19.3%,并且这种作用在输注后持续12hr以上(Cohen,M.A.等人(2003)J Clin Endocrinol Metab 88:4696-4701)。对志愿者治疗4周时间以上导致持续性饱腹感作用和体重减轻,这反映出体脂的减少(Wynne,K.等人(2005)Diabetes 54:2390-2395)。

[0885] OXM在结构上与GLP-1和胰高血糖素同源,并且激活胰高血糖素受体(GCGR)和GLP-1受体(GLP1R)二者,但效能为同名配体的1/10到1/100。另外,对OXM与GLP1R的相互作用的研究表明,其与GLP-1相比可能对 β 抑制蛋白募集具有不同的作用(Jorgensen,R.等人(2007)J Pharmacol Exp Ther 322:148-154),因此用作“偏向”配体。已寻找OXM的独特受体多年,但尚未将其阐明并且假定其通过GLP1R和GCGR途径起作用。因此,本文提供了对允许诱导饱腹感、体重减轻、缓解胰岛素抵抗和/或延迟前驱糖尿病进展成糖尿病的肠肽进行表面活性剂修饰的方法。

[0886] GLP-1

[0887] 鉴于前胰高血糖素原蛋白质产物对上述饱腹感和代谢的复杂且相互作用的行为,多组研究人员已对GLP-1和胰高血糖素结构的结构活性关系进行了研究。整个序列内的残基均显示接受替代。例如,广泛接受在GLP-1的N末端区,尤其在2、3、5、8、11和12处用Ala进

行替代(Adelhorst,K.等人(1994)J Biol Chem 269:6275-6278)。

[0888] 已显示,能够与GLP1R和GLCR结合的嵌合类似物可通过将GLP-1的C末端残基接枝到胰高血糖素的N末端上来获得(Hjorth,S.A.等人(1994)J Biol Chem 269:30121-30124)。3位的残基(GLP1中的酸性Glu或胰高血糖素或OXM中的中性Gln)降低胰高血糖素(Runge,S.等人(2003)J Biol Chem 278:28005-28010)或OXM(Pocai,A.等人(2009)Diabetes 58:2258-2266)对GLP1R的亲合力。研究了用在3位具有Gln的经稳定化的GLP-1或胰高血糖素或OXM类似物治疗的动物代谢谱的影响(Day,J.W.等人(2009)Nat Chem Biol 5:749-757;Druce,M.R.等人(2009)Endocrinology 150:1712-1722;Pocai,A.等人(2009)Diabetes 58:2258-2266)。这些类似物被设计成对GLP1R与GCGR二者具有激动作用(Day,J.W.等人US2010/0190701A1;Patterson,J.T.等人(2011)J Pept Sci 17:659-666;Ribier,D.,美国专利申请2012/0178670)。

[0889] 嵌合类似物应具有母体激素作用于其受体的预期作用,因此类似于OXM的作用,OXM明显地作用于GLP-1R和GLCR二者:葡萄糖依赖性胰岛素分泌和饱腹感,加上因胰高血糖素所致的脂解和脂肪燃烧增加。所述类似物显示引起体重减轻和脂肪燃烧增加的期望作用。这样的特征在肥胖症治疗上将具有吸引力,但在肥胖症治疗中的主要挑战是依从性。尽管胰高血糖素和OXM目前已知的分别对GLP-1R和GLCR二者具有亲和力的全长类似物可导致体重减轻,但这些类似物并未针对最佳药物治疗方案所必需的高度生物利用度、药学性质和对患者的便利递送进行优化。因此,本文提供了肠肽(例如,GLP、OXM、胰高血糖素等)的类似物,其具有高度生物利用度和/或长久的作用,从而改善在诸如肥胖症和/或糖尿病和/或代谢综合征等病况的治疗中的治疗结果。

[0890] 用OXM样分子对代谢综合征和糖尿病的优化治疗的其它因素涉及治疗持续时间和胰高血糖素作用量。例如,用激活GLP-1和胰高血糖素受体的类似物(OXM药理学特征)进行连续治疗可导致极大且快速的脂肪量损失(Day,J.W.等人(2009)Nat Chem Biol 5:749-757),但其也可引起瘦肌肉量损失(Kosinski,J.R.等人(2012)Obesity (Silver Spring): doi:10.1038/oby.2012.67),这对该类别中的药物是不利的。例如,在Kosinski,J.R.等人的研究文章中,从Alzet微型泵连续施用天然激素Oxm达14天,并且导致脂肪量降低30%,而且引起瘦肌肉量(肌肉)降低7%。

[0891] 已知胰高血糖素作用刺激糖原分解、脂解和脂肪燃烧增加,但对肌肉也可具有分解代谢作用。利用联合GLP-1与胰高血糖素作用的药剂(OXM特征)的成功治疗将需要利用合理量的胰高血糖素作用(脂肪燃烧)以最佳方式引起饱腹感和GLP-1类似物的增强的葡萄糖依赖性胰岛素分泌。另外,间歇性使用此类药剂将通过脂肪量的损失和瘦肌肉量的最小损失来提供适度的连续体重减轻的所需临床特征。本文提供了具有GLP-1与OXM作用的所需组合以及可调节的药代动力学/药效学特征的分子,以允许在疗法中的最佳应用(例如在代谢综合征、糖尿病、肥胖症等中)。

[0892] 在一个实施方案中,式I-A、III-A和III-B化合物被设计成提供胰高血糖素样活性或GLP-1样活性。在又一实施方案中,式I-A、III-A和III-B化合物提供可调节的活性。例如,在一种情形下,本文所述的肽产物(例如,图1的表1、图2的表2及图3的表3中的化合物)针对胰高血糖素与GLP-1二者的受体的EC50小于约500nM,优选小于约50nM,更优选小于约20nM。在另一情形下,本文所述的肽产物(例如,图1的表1、图2的表2及图3的表3中的化合物)对

GLP-1受体更强效(例如,EC50小于10nM,优选小于5nM,更优选为约1nM),并且对胰高血糖素受体的效能更低(例如,EC50小于50nM,优选小于约20nM,更优选为约5nM)。生物活性的这种可调节性允许一定程度地保留合理量的胰高血糖素作用,由此允许发生脂肪燃烧,同时还保持增强的葡萄糖依赖性胰岛素分泌的有益作用。OXM在结构上与GLP-1和胰高血糖素同源,并且激活胰高血糖素受体(GCGR)和GLP-1受体(GLP1R)二者。因此,在一些实施方案中,式I-A、式III-A和式III-B化合物提供可调节的OXM样生物活性。在一些具体实施方案中,本文所述的肽产物包含具有GLP-1的氨基酸残基1-17的肽和/或其类似物(例如,包含如本文所述的经修饰的非天然氨基酸替代、如本文所述的环化内酰胺连接、如本文所述的表面活性剂修饰或其组合的类似物)。在另外一些实施方案中,本文所述的肽产物包含具有GLP-1的氨基酸残基1-16的肽和/或其类似物(例如,包含如本文所述的经修饰的非天然氨基酸替代、如本文所述的环化内酰胺连接、如本文所述的表面活性剂修饰或其组合的类似物)。在另外的实施方案中,本文所述的肽产物包含具有GLP-1的氨基酸残基1-18的肽和/或其类似物(例如,包含如本文所述的经修饰的非天然氨基酸替代、如本文所述的环化内酰胺连接、如本文所述的表面活性剂修饰或其组合的类似物)。另外,本文所述的肽产物包含一个或多个残基(例如,Aib、Ac4C),该残基提供经设计的式I-A、式III-A及式III-B化合物和图1的表1、图2的表2及图3的表3中的化合物的螺旋稳定。

[0893] 据信,胰高血糖素亚家族的配体以与许多B类受体(促胰液素类别、G蛋白质偶合受体(GPCR))所共有的双结构域模式与其受体结合。对于GLP-1来说,认为存在与跨膜螺旋顶部结合的从残基1到约残基16的N末端区(近膜区)和与受体的细胞外大N末端延伸(ECD)结合的从残基17到残基31的螺旋C末端区。这些配体的结合集中于以下事实:这些肽配体的N末端截短类似物仍然可以保持仅对受体的经分离ECD区的显著结合亲和力和选择性。因此,已表明,N末端区负责受体活化,而C末端区负责结合。最近已显示,GLP-1的短N末端类似物可以既为强效结合剂又为受体激活剂(Mapeilli,C.等人(2009)J Med Chem 52:7788-7799; Haque,T.S.等人(2010)Peptides 31:950-955;Haque,T.S.等人(2010)Peptides 31:1353-1360)。

[0894] 另外,利用在GLP1R的N末端区中结合的GLP-1模拟物毒蜥外泌肽-4(Byetta)的截短拮抗剂类似物对该区的x射线晶体结构的研究(Runge,S.等人(2008)J Biol Chem 283:11340-7)显示ECD中的关键配体结合区具有高度疏水性(图3)。毒蜥外泌肽-4除Glu15以外的序列作为两亲性螺旋与这个极疏水区(Val^{19*}、Phe^{22*}、Trp^{25*}、Leu^{26*})相互作用,其中在这种情形下星号表示其为配体中的残基。在一个实施方案中,GLP-1或胰高血糖素的截短的N末端片段被修饰为与GLCR结合并且共价连接到表面活性剂。表面活性剂的疏水性1'-烷基部分模拟并且替代天然激素配体的C末端区并且增加肽效能、功效和作用持续时间。另外,此类类似物因其尺寸较小而具有主要优点,这降低了其复杂性、合成成本和对蛋白水解的敏感性。另外,较小的肽更容易通过鼻粘膜或肠上皮细胞屏障吸收。

[0895] 低血糖症是可能威胁生命的低血糖病况并且越来越常见,因为在更多患者中采用通过强化胰岛素治疗对血糖升高进行更具侵袭性的治疗。当血糖水平降至太低而不能向脑和肌肉提供对于机体活动而言足够的能量时,可见低血糖症。可采用胰高血糖素来治疗此病况,并且通过刺激肝脏分解糖原以生成葡萄糖并使血糖水平朝正常值上升来达到此目的。可采用保持激活GLCR的能力的胰高血糖素类似物来实现这种对血糖水平的期望作用。

[0896] 激活GLP1R的GLP-1类似物刺激胰腺产生胰岛素且在血糖水平升高的情况下释放胰岛素。如使用诸如艾塞那肽(exenatide)(Byetta®)等现有产品所看到的,这种作用导致血糖水平的有效控制及正常化。另外,此类产品似乎导致食欲降低并且减缓胃中的食物移动。因此,其可通过多种机制有效地治疗糖尿病。结合了激活GLCR和GLP1R二者的胰高血糖素与GLP-1的作用的类似物可通过协调作用以抑制食欲、以葡萄糖依赖性方式释放胰岛素、有助于防止低血糖症并且加速脂肪燃烧,从而在糖尿病治疗中提供益处。

[0897] 预计此类治疗高血糖症(包括胰岛素依赖性或非胰岛素依赖性的糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠期糖尿病)的方法可用于减少糖尿病的并发症,包括肾病、视网膜病变和血管病。在心血管疾病中的应用涵盖微血管以及大血管疾病(Davidson,M.H.,(2011) Am J Cardiol 1108[suppl]:33B-41B;Gejl,M.等人(2012) J Clin Endocrinol Metab 97: doi:10.1210/jc.2011-3456),并且包括对心肌梗死的治疗。预计此类降低食欲或促进体重减轻的方法可用于减轻体重、预防体重增加或治疗各种原因的肥胖症(包括药物诱发的肥胖症),并且减少与肥胖症相关的并发症,包括血管疾病(冠状动脉疾病、中风、外周血管病、缺血再灌注等)、高血压、II型糖尿病的发作、高脂血症和肌骨骼病。

[0898] 如本文所使用的,术语胰高血糖素或GLP-1类似物包括其所有药学上可接受的盐或其酯。

[0899] 肽及其类似物

[0900] 在一个方面,经共价修饰且适用于本文所述方法的肽为胰高血糖素和/或相关激素GLP-1的截短类似物,包括但不限于:

[0901] 胰高血糖素:

[0902] His₁-Ser₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Ser₁₆-Arg₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-Gln₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-Val₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Met₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉(SEQ.ID.NO.782)

[0903] 泌酸调节肽:

[0904] His₁-Ser₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Ser₁₆-Arg₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-Gln₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-Val₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Met₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-Lys₃₀-Arg₃₁-Asn₃₂-Arg₃₃-Asn₃₄-Asn₃₅-Ile₃₆-Ala₃₇(SEQ.ID.NO.783)

[0905] GLP-1(采用胰高血糖素编号):

[0906] His₁-Ala₂-Glu₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Val₁₀-Ser₁₁-Ser₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Glu₁₅-Gly₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Ala₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Val₂₇-Lys₂₈-Gly₂₉-Arg₃₀(SEQ.ID.NO.1123)。

[0907] 在一些实施方案中,本文所述的肽产物具有以下结构:

[0908] aa₁-aa₂-aa₃-aa₄-aa₅-aa₆-aa₇-aa₈-aa₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-aa₃₀-aa₃₁-aa₃₂-aa₃₃-aa₃₄-aa₃₅-aa₃₆-aa₃₇-Z式II(SEQ.ID.NO.1)

[0909] 其中:

[0910] Z为OH、N-R⁴-His或-NH-R³,其中R³为H、C₁-C₁₂经取代或未经取代的烷基,或小于10Da的PEG链;并且R⁴为C₂-C₁₀酰基基团,例如Ac或Bz;

[0911] aa₁为His、N-R⁴-His、pGlu-His或N-R³-His;

- [0912] aa₂为Ser、D-Ser、Ala、Gly、Pro、MePro、Aib、Ac4c或Ac5c；
[0913] aa₃为Gln或Cit；
[0914] aa₄为Gly或D-Ala；
[0915] aa₅为Thr或Ser；
[0916] aa₆为Phe、Trp、2FPhe、MePhe、2FMePhe或Nal2；
[0917] aa₇为Thr或Ser；
[0918] aa₈为Ser或Asp；
[0919] aa₉为Asp或Glu；
[0920] aa₁₀为Tyr、Leu、Met、Nal2、Bip、Bip2EtMeO或U；
[0921] aa₁₁不存在或为Ser、Asn、Bip或U；
[0922] aa₁₂不存在或为Lys、Glu、Ser、Arg或U；
[0923] aa₁₃不存在或为Tyr、Gln、Cit或U；
[0924] aa₁₄不存在或为Leu、Met、Nle或U；
[0925] aa₁₅不存在或为Asp、Glu或U；
[0926] aa₁₆不存在或为Ser、Gly、Glu、Ala、Aib、Ac5c、Lys、Arg或U；
[0927] aa₁₇不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c、Lys或U；
[0928] aa₁₈不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
[0929] aa₁₉不存在或为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
[0930] aa₂₀不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
[0931] aa₂₁不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
[0932] aa₂₂不存在或为Phe、Trp、Nal2、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
[0933] aa₂₃不存在或为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
[0934] aa₂₄不存在或为Ala、Gln、Glu、Cit或U；
[0935] aa₂₅不存在或为Trp、Nal2或U；
[0936] aa₂₆不存在或为Leu或U；
[0937] aa₂₇不存在或为Met、Val、Leu、Nle、Lys或U；
[0938] aa₂₈不存在或为Asn、Lys、Gln、Cit或U；
[0939] aa₂₉不存在或为Thr、Gly、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
[0940] aa₃₀不存在或为Lys、Aib、Ac4c、Ac5c、Arg或U；
[0941] aa₃₁不存在或为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
[0942] aa₃₂不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
[0943] aa₃₃不存在或为Arg、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
[0944] aa₃₄不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
[0945] aa₃₅不存在或为Asn、Aib、Ac4c、Ac5c或U；
[0946] aa₃₆不存在或为Ile、Aib、Ac4c、Ac5C或U；
[0947] aa₃₆不存在或为Ala、Aib、Ac4c、Ac5C或U；
[0948] aa₃₇不存在或为U；
[0949] U为包含用于共价附接至表面活性剂X的官能团的天然或非天然氨基酸；
[0950] 其中aa₁-aa₃₇中的任意两个任选地通过其侧链而环化以形成内酰胺连接；且

- [0951] 条件是 aa_{10} - aa_{37} 中的一个或至少一个为共价连接至X的连接体氨基酸U。
- [0952] 在具体实施方案中,连接氨基酸U为二氨基酸,如Lys或Orn,X为连接到U的来自1-烷基糖苷类的经修饰的表面活性剂,且Z为OH或-NH- R_2 ,其中 R^3 为H或 C_1 - C_{12} ;或小于10Da的PEG链。
- [0953] 在一些实施方案中,式I-A的肽产物具有式III-A的结构:
- [0954] aa_1 - aa_2 - aa_3 - aa_4 - aa_5 - aa_6 - aa_7 - aa_8 - aa_9 - aa_{10} - aa_{11} - aa_{12} - aa_{13} - aa_{14} - aa_{15} - aa_{16} - aa_{17} - aa_{18} - aa_{19} - aa_{20} - aa_{21} - aa_{22} - aa_{23} - aa_{24} - aa_{25} - aa_{26} - aa_{27} - aa_{28} - aa_{29} -Z式III-A (SEQ. ID. NO. 2)
- [0955] 其中:
- [0956] Z为OH或-NH- R^3 ,其中 R^3 为H或 C_1 - C_{12} 经取代或未经取代的烷基;或小于10Da的PEG链;
- [0957] aa_1 为His、N-Ac-His、pGlu-His或N- R^3 -His;
- [0958] aa_2 为Ser、Ala、Gly、MePro、Aib、Ac4c或Ac5c;
- [0959] aa_3 为Gln或Cit;
- [0960] aa_4 为Gly或D-Ala;
- [0961] aa_5 为Thr或Ser;
- [0962] aa_6 为Phe、Trp、2FPhe、MePhe、2FMePhe或Nal2;
- [0963] aa_7 为Thr或Ser;
- [0964] aa_8 为Ser或Asp;
- [0965] aa_9 为Asp或Glu;
- [0966] aa_{10} 为Tyr、Leu、Met、Nal2、Bip、Bip2EtMeO或U(X);
- [0967] aa_{11} 不存在或为Ser、Asn、Bip或U(X);
- [0968] aa_{12} 不存在或为Lys、Glu、Ser、Arg或U(X);
- [0969] aa_{13} 不存在或为Tyr、Gln、Cit或U(X);
- [0970] aa_{14} 不存在或为Leu、Met、Nle或U(X);
- [0971] aa_{15} 不存在或为Asp、Glu或U(X);
- [0972] aa_{16} 不存在或为Ser、Gly、Glu、Ala、Aib、Ac5c、Lys、Arg或U(X);
- [0973] aa_{17} 不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Lys、Cit、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0974] aa_{18} 不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0975] aa_{19} 不存在或为Ala、Val、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0976] aa_{20} 不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0977] aa_{21} 不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0978] aa_{22} 不存在或为Phe、Trp、Nal2、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0979] aa_{23} 不存在或为Val、Ile、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);
- [0980] aa_{24} 不存在或为Ala、Gln、Glu、Cit或U(X);
- [0981] aa_{25} 不存在或为Trp、Nal2或U(X);
- [0982] aa_{26} 不存在或为Leu或U(X);
- [0983] aa_{27} 不存在或为Met、Val、Leu、Nle、Lys或U(X);
- [0984] aa_{28} 不存在或为Asn、Lys、Gln或U(X);
- [0985] aa_{29} 不存在或为Thr、Gly、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

- [0986] 其中aa₁-aa₂₉中的任意两个任选地通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;且
- [0987] 条件是aa₁₀、aa₁₁、aa₁₂、aa₁₆、aa₁₇、aa₁₈、aa₁₉、aa₂₀、aa₂₁、aa₂₂、aa₂₃、aa₂₄、aa₂₅、aa₂₆、aa₂₇、aa₂₈或aa₂₉中的一个或至少一个为共价附接至X的天然或非天然氨基酸U。
- [0988] 在一些实施方案中,式I-A的肽产物具有式III-A的结构:
- [0989] aa₁-aa₂-aa₃-aa₄-aa₅-aa₆-aa₇-aa₈-aa₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-Z式III-A (SEQ. ID. NO. 1110)
- [0990] 其中:
- [0991] Z为OH或-NH-R³,其中R³为H或C₁-C₁₂经取代或未经取代的烷基,或小于10Da的PEG链;
- [0992] aa₁为His;
- [0993] aa₂为Aib;
- [0994] aa₃为Gln;
- [0995] aa₄为Gly;
- [0996] aa₅为Thr;
- [0997] aa₆为Phe;
- [0998] aa₇为Thr;
- [0999] aa₈为Ser;
- [1000] aa₉为Asp;
- [1001] aa₁₀为Tyr、Glu、Lys或U(X);
- [1002] aa₁₁为Ser;
- [1003] aa₁₂为Lys或Glu;
- [1004] aa₁₃为Tyr;
- [1005] aa₁₄为Leu、Glu或Lys;
- [1006] aa₁₅为Asp;
- [1007] aa₁₆为Glu或Lys;
- [1008] aa₁₇为Gln、Glu或U(X);
- [1009] aa₁₈为Ala;
- [1010] aa₁₉为Ala;
- [1011] aa₂₀为Lys、Glu或U(X);
- [1012] aa₂₁为Glu;
- [1013] aa₂₂为Phe;
- [1014] aa₂₃为Ile;
- [1015] aa₂₄为Gln、Glu或U(X);
- [1016] aa₂₅为Trp;
- [1017] aa₂₆为Leu;
- [1018] aa₂₇为Leu;
- [1019] aa₂₈为Glu或Gln;
- [1020] aa₂₉为Thr;
- [1021] 其中aa₁₆与aa₂₀,或aa₁₀与aa₁₄,或aa₁₂与aa₁₆,任选地通过其侧链而环化以形成内酰

胺连接;且

[1022] 条件是 aa_{10} 、 aa_{17} 、 aa_{20} 或 aa_{24} 中的一个或至少一个为共价附接至X的天然或非天然氨基酸U。

[1023] 在一些实施方案中,本文所述的肽产物具有式III-B的结构:

[1024] $His_1-aa_2-aa_3-Gly_4-Thr_5-aa_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-aa_{10}-aa_{11}-aa_{12}-aa_{13}-aa_{14}-aa_{15}-aa_{16}-aa_{17}-aa_{18}-aa_{19}-aa_{20}-aa_{21}-aa_{22}-aa_{23}-aa_{24}-aa_{25}-aa_{26}-aa_{27}-aa_{28}-aa_{29}-aa_{30}-Z$ 式III-B (SEQ. ID. NO. 3)

[1025] 其中:

[1026] Z为OH或 $-NH-R^3$,其中 R^3 为H或经取代或未经取代的 C_1-C_{12} 烷基;或小于10Da的PEG链;

[1027] aa_2 为Gly、MePro或Aib;

[1028] aa_3 为Gln或Cit;

[1029] aa_6 为Phe、2FPhe、MePhe、2FMePhe或Nal2;

[1030] aa_{10} 为Tyr、Nal2、Bip、Bip2EtMeO或U(X);

[1031] aa_{11} 不存在或为Ser、Asn、Bip或U(X);

[1032] aa_{12} 不存在或为Lys、Glu、Ser或U(X);

[1033] aa_{13} 不存在或为Tyr、Gln、Cit或U(X);

[1034] aa_{14} 不存在或为Leu、Nle或U(X);

[1035] aa_{15} 不存在或为Asp、Glu或U(X);

[1036] aa_{16} 不存在或为Ser、Gly、Glu、Ala、Aib、Lys、Arg或U(X);

[1037] aa_{17} 不存在或为Arg、hArg、Gln、Glu、Lys、Cit、Aib或U(X);

[1038] aa_{18} 不存在或为Arg、hArg、Ala、Aib、Ac4c、Ac5c或U(X);

[1039] aa_{19} 不存在或为Ala、Aib或U(X);

[1040] aa_{20} 不存在或为Gln、Lys、Arg、Cit、Glu、Aib或U(X);

[1041] aa_{21} 不存在或为Asp、Glu、Leu、Aib或U(X);

[1042] aa_{22} 不存在或为Phe或U(X)

[1043] aa_{23} 不存在或为Val、Ile、Aib或U(X);

[1044] aa_{24} 不存在或为Ala、Gln或U(X);

[1045] aa_{25} 不存在或为Trp或U(X);

[1046] aa_{26} 不存在或为Leu或U(X);

[1047] aa_{27} 不存在或为Met、Val、Leu、Nle、Lys或U(X);

[1048] aa_{28} 不存在或为Asn、Gln、Cit或U(X);

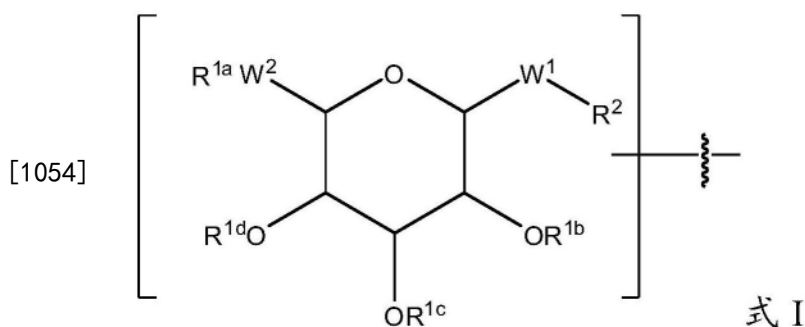
[1049] aa_{29} 不存在或为Thr、Aib或U(X);

[1050] aa_{30} 不存在或为Arg或U(X);

[1051] 其中 aa_1-aa_{23} 中的任意两个任选地通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;且

[1052] 条件是 aa_{10} 、 aa_{11} 、 aa_{12} 、 aa_{16} 、 aa_{17} 、 aa_{18} 、 aa_{19} 、 aa_{20} 、 aa_{21} 、 aa_{22} 、 aa_{23} 、 aa_{24} 或 aa_{28} 中的一个或至少一个为共价附接至X的天然或非天然氨基酸U。

[1053] 在式III-A和式III-B的一些具体实施方案中,X具有以下结构:



[1055] 其中:

[1056] R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团;

[1057] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 为H;

[1058] W^1 为 $-(C=O)-NH-$;

[1059] W^2 为 $-O-$;且

[1060] R^2 为键。

[1061] 在一些上述实施方案中, R^{1a} 为 C_1 - C_{20} 烷基基团、 C_8 - C_{20} 烷基基团、 C_{12-18} 烷基基团或 C_{14} - C_{18} 烷基基团。

[1062] 在式III-B的一些实施方案中,U为本文所述的任何连接体氨基酸。图1中的表1、图2中的表2及图3中的表3示出了与如本文所述的表面活性剂共价连接的肽的某些实例。

[1063] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:

[1064] $His_1-aa_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-Glu_{16}-U(X)_{17}-Ala_{18}-Ala_{19}-Lys_{20}-Glu_{21}-Phe_{22}-Ile_{23}-Gln_{24}-Trp_{25}-Leu_{26}-Leu_{27}-aa_{28}-Thr_{29}-NH_2$; (SEQ. ID. NO. 795)

[1065] 其中:

[1066] aa_2 为Gly或Aib;

[1067] aa_{28} 为Asn或Gln。

[1068] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:

[1069] $His_1-Aib_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-aa_{16}-Gln_{17}-Ala_{18}-Ala_{19}-aa_{20}-Glu_{21}-Phe_{22}-Ile_{23}-Lys(N-\omega-X)_{24}-Trp_{25}-Leu_{26}-Leu_{27}-aa_{28}-Thr_{29}-NH_2$; (SEQ. ID. NO. 796)

[1070] 其中:

[1071] aa_{16} 和 aa_{20} 各自单独地为Lys或Glu,并且通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;且

[1072] aa_{28} 为Asn或Gln;

[1073] X包含由1-烷基 β -D-葡萄糖苷、1-烷基 β -D-麦芽糖苷、1-烷基 β -D-蜜二糖苷或相应的 α 糖苷等制备的葡萄糖醛酸基类别部分,并且其中烷基为 C_8 - C_{20} 直链烷基链。

[1074] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:

[1075] $His_1-Aib_2-Gln_3-Gly_4-Thr_5-Phe_6-Thr_7-Ser_8-Asp_9-Tyr_{10}-Ser_{11}-Lys_{12}-Tyr_{13}-Leu_{14}-Asp_{15}-Glu^*_{16}-Gln_{17}-Ala_{18}-Ala_{19}-Lys^*_{20}-Glu_{21}-Phe_{22}-Ile_{23}-Lys(N-\omega-X)_{24}-Trp_{25}-Leu_{26}-Leu_{27}-Gln_{28}-Thr_{29}-NH_2$; (SEQ. ID. NO. 797)

[1076] 其中:

[1077] aa_{16} 和 aa_{20} 通过其侧链而环化以形成内酰胺连接;

[1078] 并且X包含由1-烷基 β -D-葡萄糖苷、1-烷基 β -D-麦芽糖苷、1-烷基 β -D-蜜二糖苷或相应的 α 糖苷等制备的葡萄糖醛酸基类别部分,并且其中烷基为C₈-C₂₀直链烷基链。

[1079] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:

[1080] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十二烷基 β -D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.601)

[1081] 其中:

[1082] Glu*₁₆和Lys*₂₀通过其侧链而环化以形成内酰胺连接。

[1083] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:

[1084] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十四烷基 β -D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.602)

[1085] 其中:

[1086] Lys*₁₆和Lys*₂₀通过其侧链而环化以形成内酰胺连接。

[1087] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:

[1088] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十六烷基 β -D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.603)

[1089] 其中:

[1090] Glu*₁₆和Lys*₂₀通过其侧链而环化以形成内酰胺连接。

[1091] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:

[1092] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十八烷基 β -D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.604)

[1093] 其中:

[1094] Glu*₁₆和Lys*₂₀通过其侧链而环化以形成内酰胺连接。

[1095] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-辛基 β -D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.630)。

[1096] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十二烷基 β -D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.631)。

[1097] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十四烷基 β -D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.632)。

[1098] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-

Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十六烷基 β -D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 633)。

[1099] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十八烷基 β -D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 634)。

[1100] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十六烷基 α -D-蜜二糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 805)。

[1101] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N- ω (1-十四烷基 α -D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 819)。

[1102] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N- ω (1-十六烷基 α -D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 820)。

[1103] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:

[1104] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N- ω (1-十八烷基 α -D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 821)。

[1105] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N- ω (1-十二烷基 α -D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十二烷基 β -D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1114)。

[1106] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N- ω (1-十四烷基 α -D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十四烷基 β -D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1115)。

[1107] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N- ω (1-十六烷基 α -D-蜜二糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ω (1-十六烷基 β -D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1116)。

[1108] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N- ω (1-(13-羧基-十三烷基氧基) β -D-葡萄糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-

Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1117)。

[1109] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-(15-羧基-十五烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1118)。

[1110] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-ω(1-(17-羧基-十七烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1119)。

[1111] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-(13-羧基-十三烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1120)。

[1112] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-(15-羧基-十五烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1121)。

[1113] 在式I-A、III-A或III-B的一些实施方案中,该肽产物具有以下结构:His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-ω(1-(17-羧基-十七烷基氧基)β-D-葡萄糖醛酸基))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ.ID.NO.1122)。

[1114] 本文所提出的实施方案范围内涵盖式I-A、式III-A或式III-B的肽产物,其中该肽产物包含一个或多于一个表面活性剂基团(例如,具有式I结构的基团X)。在一个实施方案中,式I-A、式III-A或式III-B的肽产物包含一个表面活性剂基团。在另一实施方案中,式I-A、式III-A或式III-B的肽产物包含两个表面活性剂基团。在再一实施方案中,式I-A、式III-A或式III-B的肽产物包含三个表面活性剂基团。

[1115] 本文认识到SEQ.ID.NO.1的某些部分对于治疗与胰岛素抵抗相关的病况和/或心血管病况的重要性。因此,本文提供了一种治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₁₇的胰高血糖素类似物。

[1116] 在又一实施方案中,本文提供了一种治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₁₈的胰高血糖素类似物。

[1117] 在另一实施方案中,本文提供了一种治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₁₉的胰高血糖素类似物。

[1118] 在另一实施方案中,本文提供了一种治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₂₀的胰高血糖素类似物。

[1119] 在另一实施方案中,以上描述的所述胰高血糖素类似物的施用引起体重减轻。

[1120] 本文认识到SEQ.ID.NO.1的某些部分对于治疗与胰岛素抵抗相关的病况和/或心血管病况的重要性。因此,本文提供了一种治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₁₇的胰高血糖素类似物。

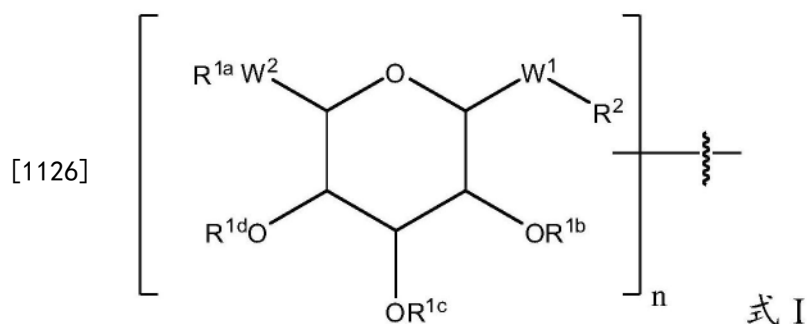
[1121] 在又一实施方案中,本文提供了一种治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₁₈的胰高血糖素类似物。

[1122] 在另一实施方案中,本文提供了一种治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₁₉的胰高血糖素类似物。

[1123] 在另一实施方案中,本文提供了一种治疗有需要的个体的糖尿病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₂₀的胰高血糖素类似物。

[1124] 在另一实施方案中,以上描述的所述胰高血糖素类似物的施用引起体重减轻。

[1125] 在任何上述实施方案中,所述胰高血糖素类似物经式I的表面活性剂X修饰:



[1127] 其中:

[1128] R^{1a}在每次出现时独立地为键、H、糖、经取代或未经取代的C₁-C₃₀烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团、经取代或未经取代的芳烷基基团,或含甾核的部分;

[1129] R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}在每次出现时各自独立地为键、H、经取代或未经取代的C₁-C₃₀烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团;

[1130] W¹在每次出现时独立地为-CH₂-、-CH₂-O-、-(C=O)-、-(C=O)-O-、-(C=O)-NH-、-(C=S)-、-(C=S)-NH-或-CH₂-S-;

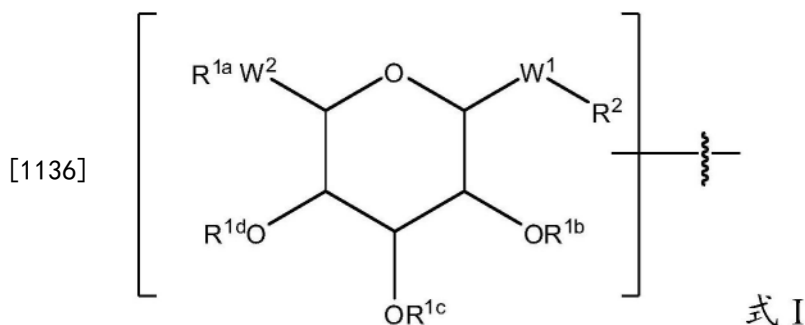
[1131] W²为-O-、-CH₂-或-S-;

[1132] R²在每次出现时独立地为键接到U的键、H、经取代或未经取代的C₁-C₃₀烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团、-NH-、-S-、-三唑并-、-NH(C=O)-CH₂-、-(CH₂)_m-马来酰亚胺-;

[1133] n为1、2或3;且

[1134] m为1-10的整数。

[1135] 在具体实施方案中,所述胰高血糖素类似物经具有以下结构的表面活性剂X修饰:



[1137] 其中:

[1138] R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团;

[1139] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 为H;

[1140] W^1 为 $-(C=O)-NH-$;

[1141] W^2 为 $-O-$;且

[1142] R^2 为键。

[1143] 在一些上述实施方案中, R^{1a} 为 C_1 - C_{20} 烷基基团、 C_8 - C_{20} 烷基基团、 C_{12} - C_{18} 烷基基团或 C_{14} - C_{18} 烷基基团。

[1144] 在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为键、H、离去基团、保护基或经可逆保护的天然或非天然氨基酸。在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为键。在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为H。在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为离去基团。在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为保护基。在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为经可逆保护的天然或非天然氨基酸。在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为 C_1 - C_{30} 烷基基团。在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为经取代或未经取代的烷氧基芳基基团。在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为经取代或未经取代的芳烷基基团。在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为 $-NH-$ 。在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为 $-S-$ 。在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为 $-三唑并-$ 。在一些实施方案中, R^2 在每次出现时独立地为 $-NH(C=O)-CH_2-$ 。 R^2 在每次出现时独立地为 $-(CH_2)_m-$ 马来酰亚胺-。

[1145] 在以上及本文描述的一些实施方案中, R^{1a} 为糖。在一些实施方案中, R^{1a} 为半乳糖。在某些实施方案中,该糖为 α -连接的半乳糖。在其它实施方案中,该糖为 α -连接的吡喃半乳糖、 β -连接的吡喃半乳糖、 α -连接的呋喃半乳糖或 β -连接的呋喃半乳糖。

[1146] 如本文所使用的,术语糖尿病包括1型和2型糖尿病。因此,在一些实施方案中,本文所述的方法包括向罹患1型糖尿病的个体施用本文所述的任何化合物,包括式II、III-A和/或III-B化合物和/或图1的表1、图2的表2及图3的表3中所述的化合物。在一些其它实施方案中,本文所述的方法包括向罹患2型糖尿病的个体施用本文所述的任何化合物,包括式II、III-A和/或III-B化合物和/或图1的表2、图2的表2及图3的表3中所述的化合物。

[1147] 本文还提供了一种治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ. ID. NO. 1的氨基酸残基 aa_1 - aa_{17} 的胰高血糖素类似物。

[1148] 本文还提供了一种治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ. ID. NO. 1的氨基酸残基 aa_1 - aa_{18} 的胰高血糖素类似物。

[1149] 本文还提供了一种治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ. ID. NO. 1的氨基酸残基 aa_1 - aa_{19} 的胰高血糖素类似物。

[1150] 本文还提供了一种治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₂₀的胰高血糖素类似物。

[1151] 在上述实施方案的一些情况下,当心血管疾病与缺血性事件相关时施用所述胰高血糖素类似物。

[1152] 本文还提供了一种治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₁₇的胰高血糖素类似物。

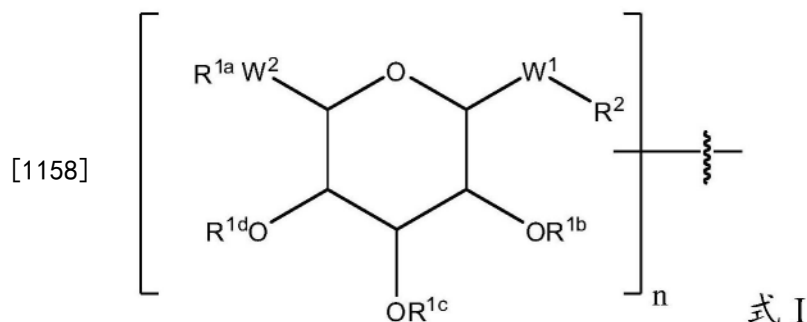
[1153] 本文还提供了一种治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₁₈的胰高血糖素类似物。

[1154] 本文还提供了一种治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₁₉的胰高血糖素类似物。

[1155] 本文还提供了一种治疗有需要的个体的心血管疾病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的包含SEQ.ID.NO.1的氨基酸残基aa₁-aa₂₀的胰高血糖素类似物。

[1156] 在上述实施方案的一些情况下,当心血管疾病与缺血性事件相关时施用所述胰高血糖素类似物。

[1157] 在任何上述实施方案中,所述胰高血糖素类似物经式I的表面活性剂X修饰:



[1159] 其中:

[1160] R^{1a}在每次出现时独立地为键、H、糖、经取代或未经取代的C₁-C₃₀烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团、经取代或未经取代的芳烷基基团,或含甾核的部分;

[1161] R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}在每次出现时各自独立地为键、H、经取代或未经取代的C₁-C₃₀烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团;

[1162] W¹在每次出现时独立地为-CH₂-、-CH₂-O-、-(C=O)、-(C=O)-O-、-(C=O)-NH-、-(C=S)-、-(C=S)-NH-或-CH₂-S-;

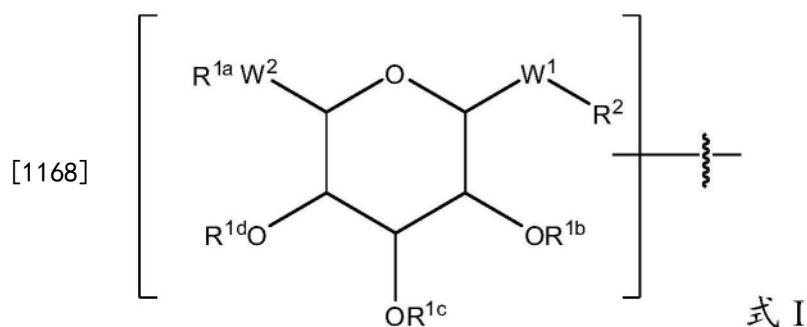
[1163] W²为-O-、-CH₂-或-S-;

[1164] R²在每次出现时独立地为键接到U的键、H、经取代或未经取代的C₁-C₃₀烷基基团、经取代或未经取代的烷氧基芳基基团或者经取代或未经取代的芳烷基基团、-NH-、-S-、-三唑并-、-NH(C=O)-CH₂-、-(CH₂)_m-马来酰亚胺-;

[1165] n为1、2或3;且

[1166] m为1-10。

[1167] 在具体实施方案中,所述胰高血糖素类似物经具有以下结构的表面活性剂X修饰:



[1169] 其中:

[1170] R^{1a} 为经取代或未经取代的 C_1 - C_{30} 烷基基团;

[1171] R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 为H;

[1172] W^1 为 $-(C=O)-NH-$;

[1173] W^2 为 $-O-$;且

[1174] R^2 为键。

[1175] 在一些上述实施方案中, R^{1a} 为 C_1 - C_{20} 烷基基团、 C_8 - C_{20} 烷基基团、 C_{12} - C_{18} 烷基基团或 C_{14} - C_{18} 烷基基团。

[1176] 在以上本文描述的一些实施方案中, R^{1a} 为糖。在一些实施方案中, R^{1a} 为半乳糖。在某些实施方案中,该糖为 α -连接的半乳糖。在其它实施方案中,该糖为 α -连接的吡喃半乳糖、 β -连接的吡喃半乳糖、 α -连接的呋喃半乳糖或 β -连接的呋喃半乳糖。

[1177] 可任选地将氨基或羧基末端处的修饰引入所述肽(例如,胰高血糖素或GLP-1)中(Nestor, J.J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16:4399-4418)。例如,所述肽可在N末端上截短或酰化以产生表现出低功效、部分激动剂及拮抗剂活性的肽类似物,如对于一些肽所看到的(Gourlet, P.等人(1998) Eur J Pharmacol 354:105-111, Gozes, I.和Furman, S. (2003) Curr Pharm Des 9:483-494,其内容通过引用并入本文)。例如,bPTH的前6个残基的缺失产生拮抗性类似物(Mahaffey, J.E.等人(1979) J Biol Chem 254:6496-6498; Goldman, M.E.等人(1988) Endocrinology 123:2597-2599),并且对本文所述肽进行的类似操作生成强效的拮抗性类似物。当经本文所述的修饰如长链烷基糖苷取代时,对肽的N末端的其它修饰,诸如缺失或并入诸如D-Phe的D-氨基酸,也可产生强效且长效的激动剂或拮抗剂。此类激动剂和拮抗剂还具有商业实用性并且在本文所述的预期实施方案的范围内。

[1178] 在本文所述的实施方案的范围内还涵盖共价附接至肽类似物的表面活性剂,其中天然肽通过以下方式进行修饰:乙酰化、酰化、聚乙二醇化、ADP-核糖基化、酰胺化、脂质或脂质衍生物的共价附接、磷脂酰肌醇的共价附接、交联、环化、二硫键形成、脱甲基化、共价交联的形成、半胱氨酸的形成、焦谷氨酸的形成、甲酰化、 γ -羧化、糖基化、GPI锚形成、羟基化、碘化、甲基化、豆蔻酰化、氧化、蛋白水解处理、磷酸化、异戊烯化、外消旋化、糖基化、脂质连接、硫酸化、谷氨酸残基的 γ -羧化、羟基化和ADP-核糖基化、硒化(selenoylation)、硫酸化、转移RNA介导的氨基酸向蛋白质的添加(例如精氨酸酰化)和泛素化。例如,参见(Nestor, J.J., Jr. (2007) Comprehensive Medicinal Chemistry II 2:573-601; Nestor, J.J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16:4399-4418; Creighton, T.E. (1993, Wold, F. (1983) Posttranslational Covalent Modification of Proteins 1-12;

Seifter, S. 和 England, S. (1990) *Methods Enzymol* 182:626-646; Rattan, S. I. 等人 (1992) *Ann N Y Acad Sci* 663:48-62)。在本文所述的实施方案的范围内还涵盖支链肽或具有或不具有分支的环肽。环肽、支链肽和具有分支的环肽由翻译后自然过程产生,并且也通过适宜的合成方法制得。在一些实施方案中,任何本文所述的肽产物包含随后共价附接至烷基-糖苷表面活性剂部分的上述肽类似物。

[1179] 在本文所提出的实施方案的范围内还涵盖在适宜位置经取代的肽链,该取代是通过用具有饱和或不饱和烷基链的脂肪酸(诸如辛酸、癸酸、十二酸、十四酸、十六酸、十八酸、3-苯基丙酸等)在连接体氨基酸上例如在Lys的 ϵ -位处进行酰化,而对本文所请求保护的类似物的取代(Zhang, L. 和 Bulaj, G. (2012) *Curr Med Chem* 19:1602-1618)。类似地,这样的酰化可连接至间隔基如 γ -连接的谷氨酸,或者连接到进一步连接至“微PEG”链如9-氨基-4,7-二氧杂壬酸的 γ -连接的谷氨酸上(DiMarchi, R. D. 和 Ward, B. P (2012) 美国专利申请 US2012/0238493)。这类类似物的非限制性说明性实例为:

[1180] His₁-Gly₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆-Lys(N- ϵ -十二烷酰基)₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Ala₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 785)

[1181] His₁-Gly₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆-Lys(N- ϵ -十六烷酰基)₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Ala₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 786)

[1182] His₁-Gly₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆-Lys(N- ϵ -十八烷酰基)₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Ala₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 787)

[1183] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-环(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ϵ -十六烷酰基)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 788)

[1184] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-环(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ϵ (N- α -十八烷酰基)- γ -谷氨酰基)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 789)

[1185] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-环(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ϵ (N- α -十六烷酰基)- γ -谷氨酰基)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 790)

[1186] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-环(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ϵ (N- α -十八烷酰基(N9- γ -谷氨酰基(9-氨基-4,7-二氧杂壬酰基))))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 791)

[1187] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-环(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N- ϵ (N- α -十六烷酰基(N9- γ -谷氨酰基(9-氨基-4,7-二氧杂壬酰基))))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 792), 等等。

[1188] 在进一步的实施方案中,肽链任选地在适宜位置经取代,该取代通过在连接体氨

基酸(例如Cys的巯基)上与间隔基和疏水性部分(诸如甾核,例如胆固醇部分)反应来实现。在一些此类实施方案中,经修饰的肽进一步包含一条或多条PEG链。此类分子的非限制性实施例为:

[1189] His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-环(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Cys(S-(3-(PEG4-氨基乙基乙酰胺-胆固醇))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂), (SEQ.ID.NO.793)

[1190] His₁-Gly₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-环(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Cys(S-(3-(PEG4-氨基乙基乙酰胺-胆固醇))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂), (SEQ.ID.NO.794), 等等。

[1191] 除20种标准氨基酸以外,如上所述,还存在本领域已知并且可并入本文所述化合物中的大量“非标准氨基酸”或非天然氨基酸。其它非标准氨基酸经反应性侧链修饰以供缀合(Gauthier,M.A.和Klok,H.A. (2008)Chem Commun(Camb) 2591-2611;de Graaf,A.J.等人(2009)Bioconj Chem 20:1281-1295)。在一种方法中,演化的tRNA/tRNA合成酶对在表达质粒中由琥珀抑制基因密码子编码(Deiters,A等人(2004).Bio-org.Med.Chem.Lett.14, 5743-5)。例如,将对叠氮基苯丙氨酸并入肽中,然后与官能化的表面活性剂或具有乙炔部分的PEG聚合物在促进被称作“Huisgen[3+2]环加成”的有机反应的还原剂和铜离子的存在下进行反应。利用含有乙炔修饰的烷基糖苷或PEG修饰的糖苷的本文所述试剂的类似反应次序将产生聚乙二醇化的肽或烷基糖苷修饰的肽。对于小于约50个残基的肽而言,采用标准固相合成在链中的期望位置并入所述反应性氨基酸残基。此类经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质提供与通过单独并入PEG所修饰的肽不同的药理学和医学性质谱。

[1192] 本领域技术人员应了解,肽类似物的许多变换(permutation)是可行的,并且条件是氨基酸序列具有所并入的表面活性剂部分,将具有本文所述经表面活性剂修饰的肽产物的期望属性。

[1193] 某些定义

[1194] 如说明书中所使用的,“一个”意指一个或多个。如权利要求书中所使用的,当与词语“包含”一起使用时,词语“一个”意指一个或多个。如本文所使用的,“另一”意指至少第二个或更多个。

[1195] 如本文所使用的,各种常见氨基酸的单字母和三字母缩写如Pure Appl.Chem.31, 639-645(1972)和40,277-290(1974)中所推荐的并且符合37CFR FR合4)0酸(55FR 18245, 1990年5月1日)。除非另外指定为D-或DL,否则缩写代表L-氨基酸。某些天然和非天然氨基酸是非手性的,例如,甘氨酸、C α -二乙基甘氨酸(Deg)、 α -氨基-异丁酸(Aib)、1-氨基环丁烷-1-甲酸(Ac4c)、1-氨基环戊烷-1-甲酸(Ac5c)、1-氨基环己烷-1-甲酸(Ac6c)。谷氨酰胺的类似物包括瓜氨酸(Cit)。所有肽序列均在左侧显示N末端氨基酸而在右侧显示C末端氨基酸。C- α -甲基脯氨酸(MePro)可用来限制肽连接,C- α -甲基苯丙氨酸(MePhe)、2-氟苯丙氨酸(2FPhe)、C- α -甲基-2-氟苯丙氨酸(2FMePhe)和C- α -甲基赖氨酸(MeLys)亦可如此。另外的非天然芳香族氨基酸如2-萘基丙氨酸(Na12)、联苯基丙氨酸(Bip)、2-乙基-4'-甲氧基联苯基丙氨酸(Bip2EtMeO)可被取代,并且可导致效能增加。

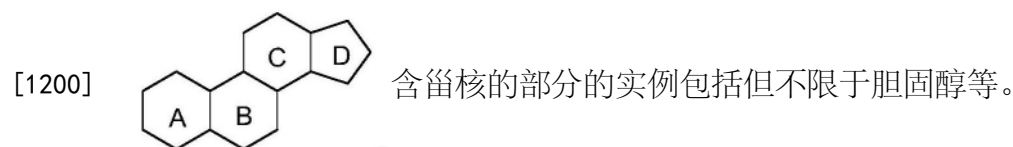
[1196] “烷基”基团是指脂肪族烃基团。提及烷基基团包括“饱和烷基”和/或“不饱和烷基”。无论饱和还是不饱和,烷基基团均包括支链、直链或环状基团。“经取代的”烷基被一个

或多个另外的基团取代。在某些实施方案中,一个或多个另外的基团单独且独立地选自酰胺、酯、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、烷基硫代、芳基硫代、烷基亚砷、芳基亚砷、酯、烷基砷、芳基砷、氰基、卤素、烷酰基(alkoyl)、烷酰基氧代、异氰酸基、硫氰酸基、异硫氰酸基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、氟烷基、氨基、烷基-氨基、二烷基-氨基、酰胺基、氧代、疏水性天然产物(如甾族)、芳烷基链(包括烷氧基芳基)、含有酰基部分的烷基链等。在一些实施方案中,烷基连接至肽中的残基(例如,Tyr或Dmt)的N α 位。这一类被称为N-烷基并且包含直链或支链的C₁-C₁₀烷基基团或芳基取代的烷基基团,诸如苄基、苯乙基等。在一些实施方案中,烷基部分为与糖部分处于糖苷键连接(通常连接至例如葡萄糖的1位)的1-烷基基团。这样的1-烷基基团为C₁-C₃₀烷基。

[1197] “芳基”基团是指其中形成环的每个原子均为碳原子的芳环。本文所述的芳基环包括具有5个、6个、7个、8个、9个或超过9个碳原子的环。芳基基团任选地被选自卤素、烷基、酰基、烷氧基、烷基硫代、磺酰基、二烷基-氨基、羧基酯、氰基等的取代基取代。芳基基团的实例包括但不限于苯基和萘基。

[1198] 术语“酰基”是指C₁-C₂₀酰基链。此链可包含直链脂肪族链、支链脂肪族链、含环烷基部分的链、诸如甾族化合物的疏水性天然产物、芳烷基链或含酰基部分的烷基链。

[1199] 术语“甾核”是指如下所示包含4个被指定为A、B、C和D的稠环的排列的甾族化合物核心:



[1201] 如本文所使用的,“治疗组合物”可包含具有水性或有机载体或赋形剂的混合物,并且可例如与常用于片剂、丸剂、胶囊、冻干物、栓剂、溶液、乳液、悬浮液或其它适用形式的药学上可接受的无毒性载体复合。除上文所公开的那些外,载体还可包括藻酸盐、胶原、葡萄糖、乳糖、甘露糖、阿拉伯胶(gum acacia)、明胶、甘露醇、淀粉糊、三硅酸镁、滑石、玉米淀粉、角蛋白、胶体二氧化硅、马铃薯淀粉、尿素、中等链长的甘油三酯、葡聚糖及其它适用于制造固体、半固体或液体形式的制剂的载体。另外,可使用辅助的稳定剂、增稠剂或着色剂,例如稳定干燥剂,如丙酮糖(triulose)。

[1202] 如本文所使用的,“药学上可接受的载体”或“治疗有效的载体”是水性或非水性的(固体)的,例如醇性或油性的,或其混合物,并且可含有表面活性剂、软化剂、润滑剂、稳定剂、染料、香料、防腐剂、用于调节pH的酸或碱、溶剂、乳化剂、胶凝剂、保湿剂、稳定剂、润湿剂、延时释放剂、湿润剂或通常包含在特定形式的药物组合物中的其它组分。药学上可接受的载体在本领域众所周知,并且包括例如水溶液如水或生理缓冲盐水,或其它溶剂或媒介物,如二醇、甘油和油(如橄榄油)或可注射的有机酯。药学上可接受的载体可含有用来例如稳定或增加特定抑制剂吸收的生理上可接受的化合物,例如,碳水化合物(诸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖)、抗氧化剂(诸如抗坏血酸或谷胱甘肽)、螯合剂、低分子量蛋白质或其它稳定剂或赋形剂。

[1203] 如本文所使用的,肽产物的“胰岛素复敏”量是使有需要的个体的机体对内源性或外源性施用的胰岛素的响应增加(通常同时减轻体重)的量,如通过例如口服葡萄糖激发试

验或正常血糖钳试验(euglycemic clamp test)所证明的。

[1204] 药物组合物根据需要还可含有其它药学上可接受的辅助性物质以接近生理条件,这样的“物质”包括但不限于pH调节剂和缓冲剂、张力调节剂等,例如,乙酸钠、乳酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙等。另外,所述肽或其变体的悬浮液可包含在存储时保护脂质免受自由基和脂质过氧化损害的脂质保护剂。亲脂性自由基猝灭剂如 α -生育酚和水溶性铁特异性螯合剂如铁草胺(ferrioxamine)是合适的。

[1205] 如本文所使用的,“表面活性剂”是调节水的界面张力的表面活性试剂。通常,表面活性剂在分子中具有一个亲脂性基团或区域和一个亲水性基团或区域。宽泛地说,该基团包括皂、去污剂、乳化剂、分散剂和润湿剂以及若干组防腐剂。更具体来说,表面活性剂包括硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸钠、牛磺胆酸钠、月桂基氨基丙酸、卵磷脂、苯扎氯铵(benzalkoniumchloride)、苄索氯铵(benzethoniumchloride)和单硬脂酸甘油酯;以及亲水性聚合物,诸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇(PEG)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基纤维或烷基糖苷。在一些实施方案中,表面活性剂是非离子型表面活性剂(例如,烷基糖苷表面活性剂)。在一些实施方案中,表面活性剂是离子型表面活性剂。

[1206] 如本文所使用的,“烷基糖苷”是指如本领域已知的,通过连接与任何疏水性烷基接合的任何糖。可根据糖部分的期望疏水性和亲水性来选择具有任何所需大小的疏水性烷基。一方面,烷基链的范围为1到30个碳原子;或6到16个碳原子。

[1207] 如本文所使用的,“糖”包括呈直链或环形式的单糖、寡糖或多糖。寡糖为具有两个或更多个单糖残基的糖。许多可能适合以官能化形式使用的糖的一些实例包括葡萄糖、半乳糖、麦芽糖、麦芽三糖、麦芽四糖、蔗糖、海藻糖等。

[1208] 如本文所使用的,“蔗糖酯”为脂肪酸的蔗糖酯。因为蔗糖中有可用于反应的8个羟基基团和可与蔗糖反应的、从乙酸酯到更大脂肪的许多脂肪酸基团,所以蔗糖酯可呈现许多形式。这种灵活性意味着可根据所用脂肪酸部分来调整许多产物和官能团。蔗糖酯具有食品及非食品用途,尤其是作为表面活性剂和乳化剂,并且在药物、化妆品、去污剂和食物添加剂中的应用越来越多。它们是生物可降解、无毒且对皮肤温和的。

[1209] 如本文所使用的,“适宜的”烷基糖苷意指无毒且非离子的烷基糖苷。在一些情形下,当通过眼、鼻、鼻泪、舌下、颊部(buccal)、吸入途径或通过注射途径(诸如皮下、肌内或静脉内途径)将适宜的烷基糖苷与化合物一起施用,该适宜的烷基糖苷降低该化合物的免疫原性或聚集并且增加其生物利用度。

[1210] “连接体氨基酸”是包含用于与官能化表面活性剂共价连接的反应性官能团的任何天然或非天然氨基酸(de Graaf, A.J.等人(2009)Bioconjug Chem 20:1281-1295)。举例而言,在一些实施方案中,连接体氨基酸为具有反应性官能团-NH₂的Lys或Orn;或具有反应性官能团-SH的Cys;或具有反应性官能团-C(=O)-OH的Asp或Glu。举例而言,在另外一些实施方案中,连接体氨基酸为具有用于与适当官能化的表面活性剂形成共价连接的反应性官能团如-OH、-N₃、卤代乙酰基或炔基的任何氨基酸。

[1211] 如本文所使用的,“官能化的表面活性剂”为包含适于与连接体氨基酸共价连接的反应性基团的表面活性剂。举例而言,在一些实施方案中,官能化的表面活性剂包含羧酸基团(例如,在单糖的6-位)作为适于与连接体氨基酸共价连接的反应性基团。举例而言,在一

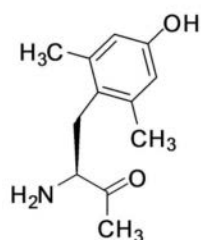
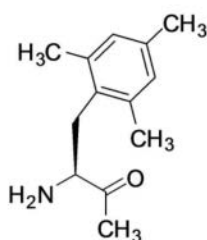
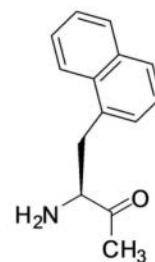
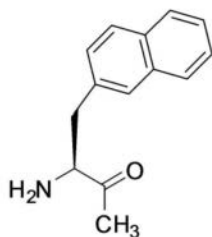
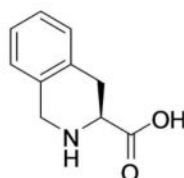
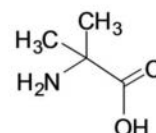
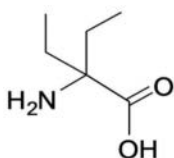
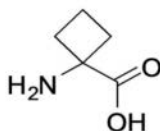
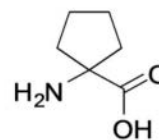
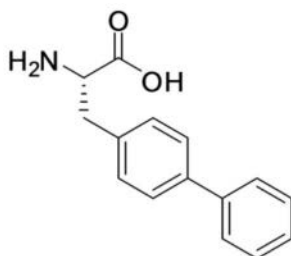
些实施方案中,官能化的表面活性剂例如在单糖的6-位(如方案6中所示)包含允许与适宜连接体氨基酸共价连接的 $-\text{NH}_2$ 基团、 $-\text{N}_3$ 基团、炔基基团、卤代乙酰基、 $-\text{O}-\text{NH}_2$ 基团或 $-(\text{CH}_2)_m$ -马来酰亚胺基团。在一些实施方案中,官能化的表面活性剂为如本文所述的式II化合物。任选地,在一些具体实施方案中,官能化的表面活性剂包含共价附接的连接体氨基酸;随后通过将一个或多个氨基酸依序添加到连接体氨基酸而形成表面活性剂修饰的肽。

[1212] 如本文所使用的,术语“肽”为包含两个或更多个氨基酸的任何肽。术语肽包括多肽、短肽(例如,包含2-14个氨基酸的肽)、中等长度肽(15-50)或长链肽(例如,蛋白质)。术语肽、多肽、中等长度肽和蛋白质可在本文中可互换使用。如本文所使用的,术语“肽”应理解为意指由通过肽键连接的氨基酸残基、其相关的天然存在的结构变体以及合成的非天然存在的类似物组成的聚合物、其相关的天然存在的结构变体和合成的非天然存在的类似物。例如可采用自动化肽合成仪进行合成肽的合成。

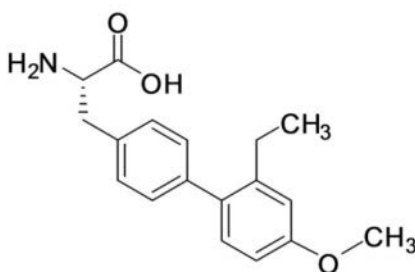
[1213] 肽可含有除20种基因编码的氨基酸以外的氨基酸。“肽”包括通过自然过程如加工和其它翻译后修饰以及通过化学修饰技术修饰的那些。此类修饰于基础教材和更详细的专著中充分描述,并且为本领域技术人员所周知。应了解,在一些实施方案中,相同类型的修饰以相同或不同程度存在于给定肽的若干位点。此外,在一些实施方案中,给定肽含有超过一种类型的修饰。修饰发生于肽中的任何位置,包括肽骨架、氨基酸侧链以及氨基或羧基末端。

[1214] 术语肽包括包含天然和非天然氨基酸或天然氨基酸的类似物的肽或蛋白质。如本文所使用的,肽和/或蛋白质“类似物”包含基于天然氨基酸的非天然氨基酸,如酪氨酸类似物,包括对位取代的酪氨酸、邻位取代的酪氨酸和间位取代的酪氨酸,其中酪氨酸上的取代基包括乙酰基基团、苄酰基基团、氨基基团、胍、羟胺、巯基基团、羧基基团、甲基基团、异丙基基团、 C_2 - C_{20} 直链或支链烃、饱和或不饱和烃、0-甲基基团、聚醚基团、卤素、硝基基团等。Tyr类似物的实例包括2,4-二甲基-酪氨酸(Dmt)、2,4-二乙基-酪氨酸、0-4-烯丙基-酪氨酸、4-丙基-酪氨酸、 α -甲基-酪氨酸等。赖氨酸类似物的实例包括鸟氨酸(Orn)、高赖氨酸、 α -甲基-赖氨酸(CMeLys)等。苯丙氨酸类似物的实例包括但不限于间位取代的苯丙氨酸,其中取代基包括甲氧基基团、 C_1 - C_{20} 烷基基团(例如甲基基团)、烯丙基基团、乙酰基基团等。具体实例包括但不限于2,4,6-三甲基-L-苯丙氨酸(Tmt)、0-甲基-酪氨酸、3-(2-萘基)丙氨酸(Nal(2))、3-(1-萘基)丙氨酸(Nal(1))、3-甲基-苯丙氨酸、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸(Tic)、氟化苯丙氨酸、异丙基-苯丙氨酸、对叠氮基-苯丙氨酸、对酰基-苯丙氨酸、对苄酰基-苯丙氨酸、对碘-苯丙氨酸、对溴苯丙氨酸、对氨基-苯丙氨酸和异丙基-苯丙氨酸等。在肽类似物设计中使用的其它非标准或非天然氨基酸包括但不限于C- α -二取代的氨基酸,诸如Aib、 α -二乙基甘氨酸(Deg)、氨基环戊烷-1-甲酸(Ac5c)等。此类氨基酸常常产生经常偏向 α 螺旋结构的受限结构(Kaul,R.和Balaram,P.(1999) Bioorg Med Chem 7:105-117)。此类可用于类似物设计的非天然氨基酸的其它实例为高精氨酸(Har)等。在某些情形下,还原的酰胺键的取代导致针对酶促破坏的保护的改善或改变受体结合。举例而言,在残基之间具有还原的酰胺键的Tic-Phe二肽单元(指定为Tic- Ψ [CH₂-NH]- Ψ -Phe)的并入会减少酶促降解。因此,在本文所述的实施方案范围内还涵盖与上述包含经修饰的氨基酸的肽和/或肽类似物共价附接的表面活性剂。某些非天然氨基酸如下所示。

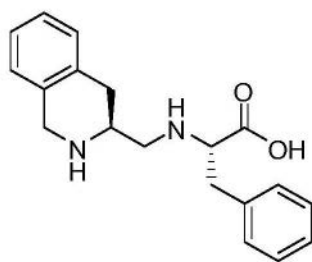
[1215]

2, 6-二甲基-L-酪氨酸
(Dmt)2, 4, 6-三甲基-L-苯丙氨酸
(Tmp)2-(1-萘基)-L-丙氨酸
(Nal(1))2-(2-萘基)-L-丙氨酸
(Nal(2))1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-3-甲酸
(Tic) α -氨基异丁酸
(Aib)2, 2-二乙基甘氨酸
(Deg)2-氨基环丁烷-1-甲酸
(Ac4c)氨基环戊烷-1-甲酸
(Ac5c)

2-L-联苯基-丙氨酸 (Bip)

2-L-(2'-乙基, 4'-甲氧基)-联苯基-丙氨酸
(Bip2EtMeO)

[1216]

(Tic-Ψ[CH₂-NH]-Ψ-Phe)。

[1217] 如本文所使用的,术语“变体”应理解为意指不同于参考肽但保留基本性质的肽。典型肽变体的氨基酸序列与另一参考肽不同。一般来说,差异是有限的,从而使得参考肽与

变体的序列在总体上极为类似并且在许多区域中是相同的。变体和参考肽的氨基酸序列可能因任意组合的一个或多个取代、添加、缺失而不同。经取代或插入的氨基酸残基可以是或可以不是由遗传密码编码的。非天然存在的肽变体可通过诱变技术、通过直接合成以及通过其它适宜的重组方法制得。

[1218] 方法

[1219] 在一些实施方案中,本文提供了预防和/或治疗与胰岛素敏感性降低相关的病况的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本文所述的经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质产物(例如,式I-A、III-A或III-B的肽产物)。在一些实施方案中,特征在于胰岛素敏感性降低的病况包括但不限于代谢综合征、肥胖症相关的胰岛素抵抗、高血压、与高C反应蛋白相关的全身性炎症、糖尿病等。

[1220] 本文还提供了治疗胰岛素抵抗的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本文所述的经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质产物(例如,式I-A、III-A或III-B的肽产物)。在一些实施方案中,该胰岛素抵抗与代谢综合征(综合征X)和/或糖尿病相关。

[1221] 本文进一步提供了刺激机体对胰岛素的复敏的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本文所述的经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质产物(例如式I-A、III-A或III-B的肽产物)。

[1222] 在更进一步的实施方案中,本文提供了通过体重减轻来增加胰岛素敏感性的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本文所述的经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质产物(例如式I-A、III-A或III-B以及图1的表1、图2的表2及图3的表3中的肽产物)。

[1223] 本文还提供了治疗糖尿病或前驱糖尿病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的上文和本文以及图1的表1、图2的表2及图3的表3中所述的肽产物。

[1224] 本文提供了治疗或延迟选自以下的病况进展或发作的方法:糖尿病、糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病、胰岛素抵抗、高血糖症、超高胰岛素血症、代谢综合征、糖尿病并发症、游离脂肪酸或甘油血液水平升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、动脉粥样硬化、急性心血管综合征、梗塞、缺血再灌注高血压,该方法包括向有需要的个体施用治疗有效量的本文和图1的表1、图2的表2及图3的表3中所述的肽产物。在另一实施方案中,本文提供了治疗伤口愈合延迟的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本文和图1的表1、图2的表2及图3的表3中所述的肽产物。

[1225] 在一个实施方案中,所述待治疗的病况为糖尿病。在一个实施方案中,所述待治疗的病况为胰岛素抵抗。在一个实施方案中,所述待治疗的病况为代谢综合征。在一个实施方案中,所述肽的所述有效量为约0.1 μ g/kg/天到约100.0 μ g/kg/天。

[1226] 在一个实施方案中,给药方法为肠胃外给药。在一个实施方案中,给药方法为经口给药。在一个实施方案中,给药方法为皮下给药。在一个实施方案中,给药方法为鼻吸入。

[1227] 本文进一步提供了一种减少体重增加或诱导体重减轻的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本文和图1的表1、图2的表2及图3的表3中所述的肽产物。在一些实施方案中,体重增加与代谢综合征相关。

[1228] 本文提供了一种治疗低血糖症的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本文和图1的表1、图2的表2及图3的表3中所述的肽产物。

[1229] 本文还提供了治疗糖尿病的方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本文

和图1的表1、图2的表2及图3的表3中所述的肽产物和至少一种附加治疗剂；其中所述治疗剂选自抗糖尿病剂、抗肥胖剂、饱腹剂、抗炎剂、抗高血压剂、抗动脉粥样硬化剂和降脂剂。

[1230] 在上述方法的一些实施方案中，共价附接至表面活性剂的肽和/或蛋白质为胰高血糖素或GLP-1肽或其类似物。在一些实施方案中，预防性地施用经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质（例如，式I-A、III-A或III-B的肽产物），并且其延迟与胰岛素抵抗相关的任何病况的发生，该病况包括但不限于代谢综合征、高血压、糖尿病、2型糖尿病、妊娠期糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、全身性炎症等。在一些实施方案中，治疗性地施用经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质（例如，式I-A、III-A或III-B的肽产物），并且其延迟与代谢综合征、高血压、糖尿病、2型糖尿病、妊娠期糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、全身性炎症等相关的任何病况的进展。在一些实施方案中，预防性地并且/或者治疗性地施用经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质（例如，式I-A、III-A或III-B的肽产物），并且其延迟胰岛素抵抗向糖尿病的进展。在一些实施方案中，预防性地并且/或者治疗性地施用经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质（例如，式I-A、III-A或III-B的肽产物），并且其减少或停止胰岛素抵抗的进一步损失，由此稳定病情。

[1231] 在一些实施方案中，肠胃外施用经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质（例如，式I-A、III-A或III-B的肽产物）。在一些实施方案中，皮下施用经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质（例如，式I-A、III-A或III-B的肽产物）。在一些实施方案中，通过鼻吸入施用经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质（例如，式I-A、III-A或III-B的肽产物）。

[1232] 在上述方法的一些实施方案中，与包含目前已知的治疗剂（例如，艾塞那肽、二甲双胍（metformin）等）的药物相比，经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质（例如，式I-A、III-A或III-B的肽产物）具有更长的作用持续时间。

[1233] 联合疗法

[1234] 在上述方法的一些实施方案中，经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质（例如，式I-A、III-A或III-B的肽产物）与代谢综合征的其它治疗方法联合施用，该代谢综合征选自抗糖尿病剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、抗动脉粥样硬化剂和降脂剂。举例而言，适于与本文所述经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质产物联合施用的有效抗糖尿病剂包括双胍、磺酰脲、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR γ 激动剂、PPAR P/ γ 双重激动剂、 α P2抑制剂、DPP4抑制剂、胰岛素敏化剂、GLP-1类似物、胰岛素和氯茴苯酸（meglitinide）。另外的实例包括二甲双胍、格列本脲（glyburide）、格列美脲（glimepiride）、格列吡啶（glipiride）、格列吡嗪（glipizide）、氯磺丙脲（chlorpropamide）、格列齐特（gliclazide）、阿卡波糖（carbose）、米格列醇（miglitol）、吡格列酮（pioglitazone）、曲格列酮（troglitazone）、罗格列酮（rosiglitazone）、莫格列他（muraglitazar）、胰岛素、G1-262570、伊沙列酮（isaglitazone）、JTT-501、NN-2344、L895 645、YM-440、R-119702、A19677、瑞格列奈（repaglinide）、那格列奈（nateglinide）、KAD 1129、AR-HO 39242、GW-40I 5 44、KRP2 I 7、AC2993、LY3 I 5902、NVP-DPP-728A以及沙格列汀（saxagliptin）。

[1235] 在上述方法的一些实施方案中，经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质（例如，式I-A、III-A或III-B的肽产物）与选自有效抗肥胖剂的代谢综合征的其它治疗方法联合施用。举例而言，适于与本文所述的肽产物一起施用的有效抗肥胖剂包括 β 3肾上腺素能激动剂、脂肪酶抑制剂、5-羟色胺（和多巴胺）再摄取抑制剂、甲状腺受体 β 化合物、CB-1拮抗剂、NPY-

Y2和NPY-Y4受体激动剂和厌食剂。这些类别的具体成员包括奥利司他 (orlistat)、AfL-962、A19671、L750355、CP331648、托吡酯 (topiramate)、阿索开 (axokine)、芬特明 (phentermine)、苯丙醇胺 (phenylpropanolamine)、利莫那班 (rimonabant) (SR1 4I7164) 和马吲哚 (mazindol)。

[1236] 在上述方法的一些实施方案中,经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A或III-B的肽产物)与选自有效降脂剂的代谢综合征的其它治疗方法联合施用。举例而言,适于与本文所述的肽产物一起施用的有效降脂剂包括选自下组的药剂:MTP抑制剂、胆固醇酯转移蛋白、HMG CoA还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、纤维酸衍生物、LDL受体活性上调节剂、脂氧合酶抑制剂以及ACAT抑制剂。来自这些类别的具体实例包括普伐他汀 (pravastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、辛伐他汀 (simvastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、尼伐他汀 (nisvastatin)、维沙他汀 (visastatin)、非诺贝特 (fenofibrate)、吉非贝齐 (gemfibrozil)、氯贝丁酯 (clofibrate)、阿伐麦布 (avasimibe)、TS-962、MD-700、CP-52941 4和LY295 427。

[1237] 在上述方法的一些实施方案中,经表面活性剂修饰的肽和/或蛋白质(例如,式I-A、III-A或III-B的肽产物)与已知在动物模型和人类中表现出促饱腹感作用的肽激素及其类似物联合施用。在本文所提出的实施方案范围内涵盖了用于治疗肥胖症的本文所述肽产物与长效饱腹剂的组合。此类肽饱腹剂的实例包括GLP-1、胰腺多肽 (PP)、胆囊收缩素 (CCK)、肽YY (PYY)、淀粉不溶素、降钙素、OXM、神经肽Y (NPY) 及其类似物 (Bloom, S.R. 等人 (2008) Mol Interv 8:82-98; Field, B.C., 等人 (2009) Br J Clin Pharmacol 68:830-843)。

[1238] 在本文所提出的实施方案范围内还涵盖用于治疗肥胖症的方法,其包括将本文所述的肽产物与肽激素联合施用,该肽激素包括但不限于瘦素、生长素释放肽 (ghrelin) 和 CART (可卡因和安非他命调节的转录物) 类似物和拮抗剂。

[1239] 机体内的其它肽产物与脂肪细胞或肥胖状态 (脂肪因子) 有关,并且已知具有促炎作用 (Gonzalez-Periz, A. 和 Claria, J. (2010) Scientific World Journal 10:832-856)。当与本文所述的肽产物联合使用时,这类药剂将具有附加的有利作用。与本文所述的肽产物联合使用时提供有益作用的药剂的实例包括以下药剂的类似物和拮抗剂:脂连蛋白、趋化素 (chemerin)、内脏脂肪素 (visfatin)、新脂肪素 (nesfatin)、网膜素 (omentin)、抵抗素 (resistin)、TNF α 、IL-6 和肥胖抑制素 (obestatin)。

[1240] 中间体

[1241] 在一个实施方案中,本文提供了包含表面活性剂部分和能够与天然或非天然氨基酸上的反应性官能团形成键的反应性官能团的中间体和/或试剂。这些中间体和/或试剂允许改善用于人类和动物疾病的肽和/或蛋白质的生物利用度和药物、药代动力学和/或药效学行为。此类中间体和/或试剂通过氨基酸侧链上的官能团 (例如Lys的 ϵ 氨基官能团上、Cys的巯基) 或在肽和/或蛋白质靶标的氨基或羧基末端处的共价附接允许合成本文所述的肽产物。在具体实施方案中,非离子型表面活性剂部分为具有O-烷基糖苷取代的单糖或二糖,所述糖苷连接具有 α 或 β 构型。在具体实施方案中,0-烷基链来自C₁-C₂₀或C₆-C₁₆烷基链。

[1242] 在另一实施方案中,本文提供了包含具有模拟O-烷基糖苷连接的某些烷基糖苷连

接的非离子型表面活性剂部分和能够与天然或非天然氨基酸上的反应性官能团形成键的反应性官能团的中间体和/或试剂。此类中间体和/或试剂含有S-连接的烷基链或N-连接的烷基链,并且相比于O-连接的烷基糖苷连接的产物具有改变的化学和/或酶促稳定性。

[1243] 在一些实施方案中,本文所提供的中间体和/或试剂为这样的化合物,其中亲水性基团为经修饰的葡萄糖、半乳糖、麦芽糖、葡萄糖醛酸、二葡萄糖醛酸等。在一些实施方案中,亲水性基团为葡萄糖、麦芽糖、葡萄糖醛酸或二葡萄糖醛酸,并且疏水性基团为 C_1 - C_{20} 烷基链或芳烷基链。在一些实施方案中,与疏水性基团的糖苷连接在糖上的异头中心处为 α 构型,且在一些实施方案中,该连接为 β 构型。

[1244] 在一些实施方案中,亲水性基团为葡萄糖、麦芽糖、葡萄糖醛酸或二葡萄糖醛酸,并且疏水性基团为 C_1 - C_{20} 烷基或芳烷基链。

[1245] 在一些实施方案中,本文所提供的中间体和/或试剂包含含有反应性官能团的表面活性剂,该反应性官能团为羧酸基团、氨基基团、叠氮基、醛基、马来酰亚胺基、巯基、羟基氨基基团、炔基团等。

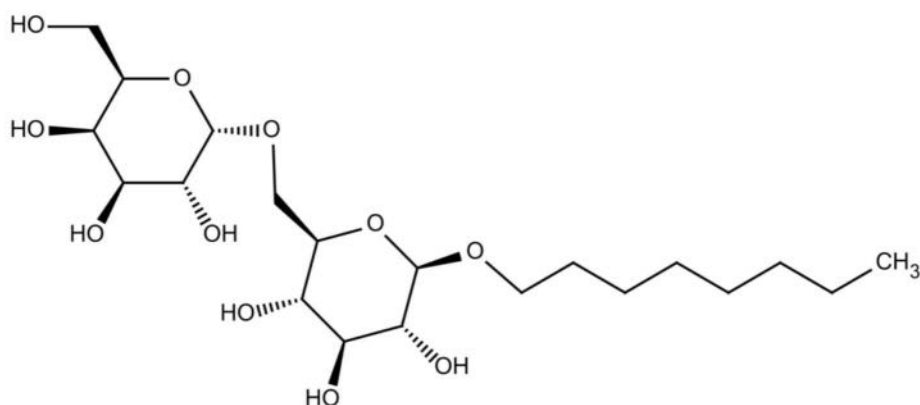
[1246] 在一些实施方案中,所述中间体和/或试剂为其中一个羟基官能团被修改成羧酸或氨基官能团的O-连接的烷基糖苷。在一些实施方案中,该试剂为 α 或 β 构型的1-O-烷基葡萄糖醛酸并且烷基链的长度为 C_1 到 C_{20} 。在一些这样的实施方案中,烷基基团的长度为 C_6 到 C_{16} 。

[1247] 在一些实施方案中,该试剂包含 α 或 β 构型的1-O-烷基二葡萄糖醛酸,并且烷基链的长度为 C_1 到 C_{20} 。在一些这样的实施方案中,烷基基团的长度为 C_6 到 C_{16} 。

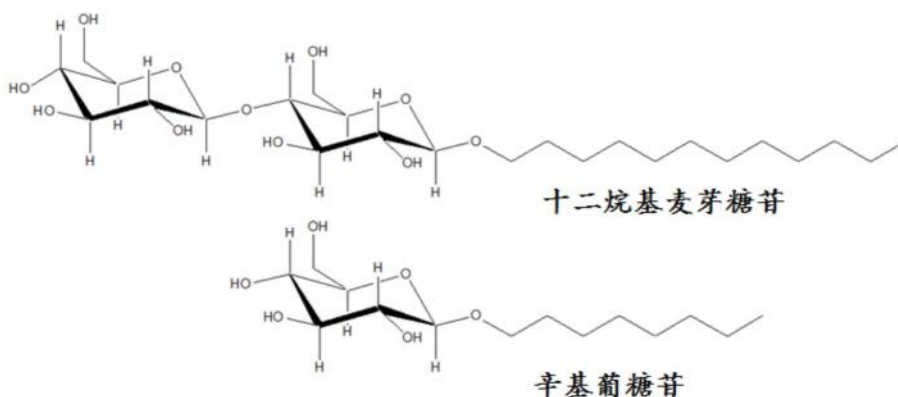
[1248] 在一些实施方案中,该试剂为其中一个羟基官能团被修改成羧酸或氨基官能团的 α 或 β 构型的S-连接的烷基糖苷。

[1249] 在一些实施方案中,该试剂为其中一个羟基官能团被修改成羧酸或氨基官能团的 α 或 β 构型的N-连接的烷基糖苷。

[1250] 在又一实施方案中,本文提供了含有共价连接的烷基糖苷的肽和/或蛋白质产物,其具有用于人类和动物疾病可接受的性质。方案1列举了示例性的非离子型表面活性剂,其可经修饰而产生可用于合成本文所述的经表面活性剂修饰的肽产物的试剂和/或中间体。



[1251]

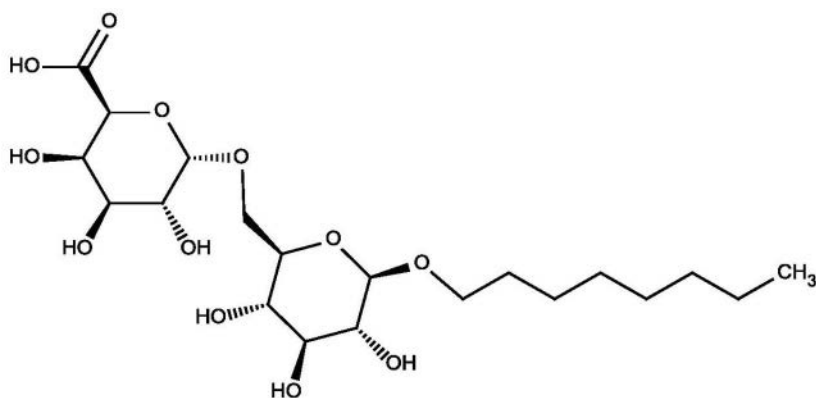
1-辛基 β -D-蜜二糖苷

[1252] 方案1. 市售烷基糖苷类别的非离子型表面活性剂的实例

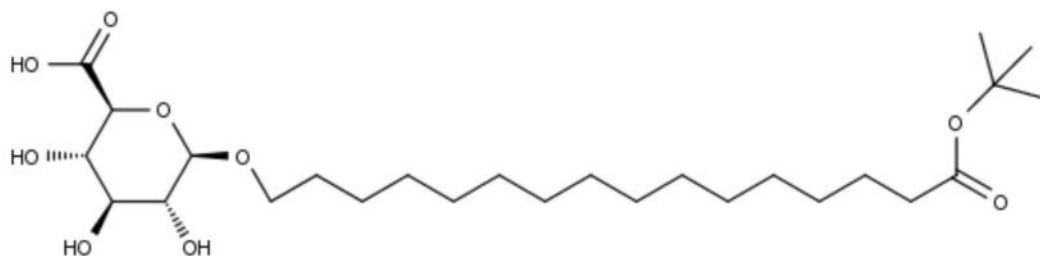
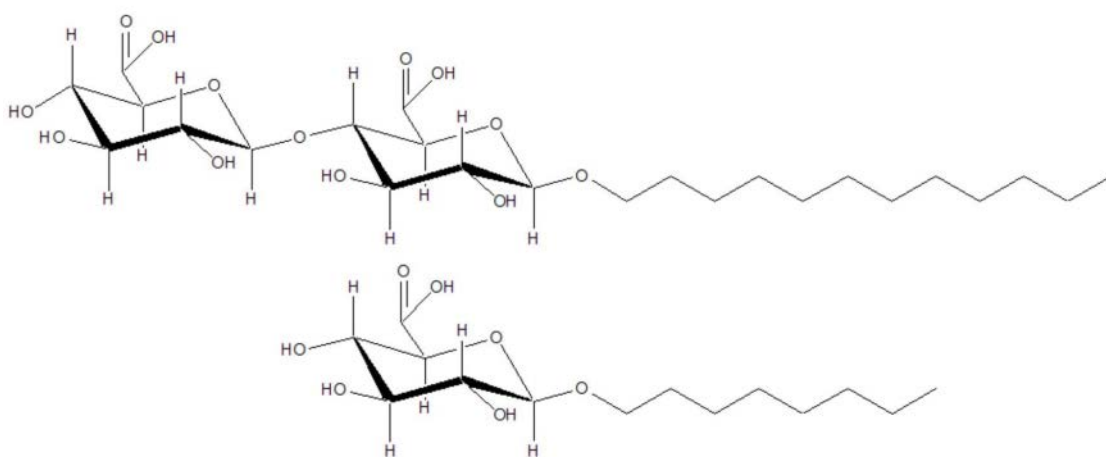
[1253] 在一些实施方案中,本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质将表面活性剂部分并入到肽结构中。在具体实施方案中,本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质并入烷基、任选经取代的烷基、烷氧基芳基或芳烷基糖苷类别的非离子型表面活性剂。烷基糖苷是重要的商品并且广泛地用于食品、服务和清洁行业。因此,其以商业上显著的规模的生产已成为广泛研究的主题。酶促方法与化学方法均可以极低成本实现其生产 (Park, D.W. 等人 (2000) *Biotechnology Letters* 22:951-956)。利用酸催化糖苷化或Koenigs-Knorr偶合得到1-烷基糖苷的熟知途径的其它实例在Milkereit, G. 等人 (2004) *ChemPhysLipids* 127: 47-63; Vill, V. 等人 (2000) *ChemPhysLipids* 104, 75-9; Helferich, B. 等人 (1956) *Chem. Ber.* 89, 314-315以及其中的参考文献中阐述。在任选经取代的醇的情况下,官能团保护(优选酸不稳定的,诸如叔丁基或对甲氧基苄基,例如作为酯)通过本领域技术人员已知的方法予以安置(参见Greene, T.和Wuts, P.G.M. (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, Inc. 及其中的参考文献)。例如,通过利用N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基缩醛或类似试剂形成叔丁酯对16-羟基十六酸的保护提供16-羟基十六酸叔丁酯,用于所需乙酰溴糖 (acetobromsugar) 的糖基化,其由汞盐或银盐催化。

[1254] 这些烷基糖苷以及任选经取代的烷基糖苷可经进一步修饰以生成用于合成本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质的中间体。因此,已知当在氧的存在下采用未经保护的材料和铂黑催化剂时,1-十二烷基 β -D-葡萄糖苷优先在6位氧化而以高产率获得相应葡萄糖醛酸类似物 (vanBekkum, H. (1990) *Carbohydrates as Organic Raw Materials* 289-310)。可使

用烷基葡萄糖苷6位的伯醇氧化的其它化学选择性方法。例如,采用催化量的2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基(TEMPO)与化学计量量的有机氧化剂[双(乙酰氧基)碘]苯(BAIB)(De Mico,A.等人(1997)J Org Chem 1997:6974-6977)通过伯羟基的氧化得到突出产量的核苷-5'-羧酸(Epp,J.B.和Widlanski,T.S.(1999)J Org Chem 64:293-295)。甚至当其它仲羟基未经保护时,此氧化对伯羟基仍具有化学选择性(Codee,J.D.等人(2005)J Am Chem Soc 127:3767-3773)。以类似方式,通过在水中采用KBr和次氯酸钠作为化学计量氧化剂(Milkereit,G.等人(2004)Chem Phys Lipids 127:47-63),利用TEMPO氧化,将1-十二烷基 β -D-吡喃葡萄糖苷、1-十四烷基 β -D-吡喃葡萄糖苷、1-十六烷基 β -D-吡喃葡萄糖苷、1-十八烷基 β -D-吡喃葡萄糖苷和1-二十烷基 β -D-吡喃葡萄糖苷氧化成相应的糖醛酸(1-十二烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-十四烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-十六烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-十八烷基 β -D-葡萄糖醛酸、1-二十烷基 β -D-葡萄糖醛酸)。实施例给出了采用(二乙酰氧基碘)苯(DAIB,也称为BAIB)的温和氧化程序。这些葡萄糖醛酸中间体中的某些可以商购获得(例如辛基 β -D-葡萄糖醛酸; Carbosynth, MO 07928),并且如所示的,通过常规方法制备宽范围的中间体(Schamann,M.和Schafer,H.J.(2003)Eur J Org Chem 351-358; Van den Bos,L.J.等人(2007)Eur J Org Chem 3963-3976),或经请求后从商业来源获得。作为实例,方案2说明了某些用于制备本文所述中间体和/或试剂的、包含-COOH基团作为反应性官能团的官能化表面活性剂中间体。

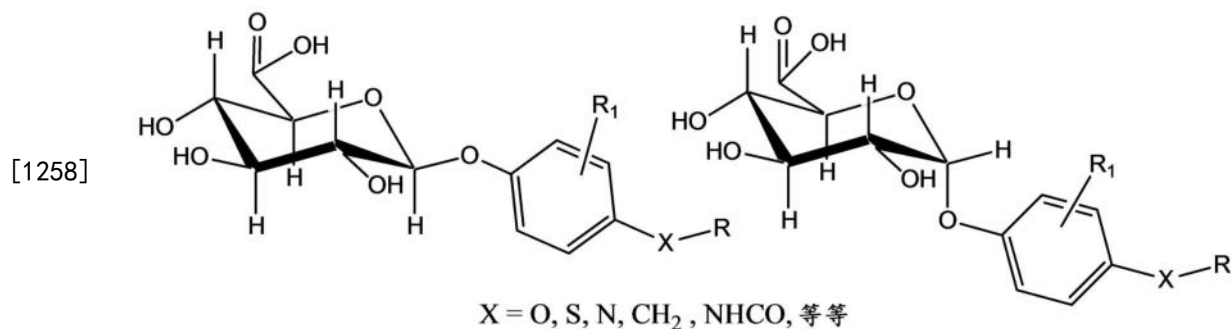


[1255]



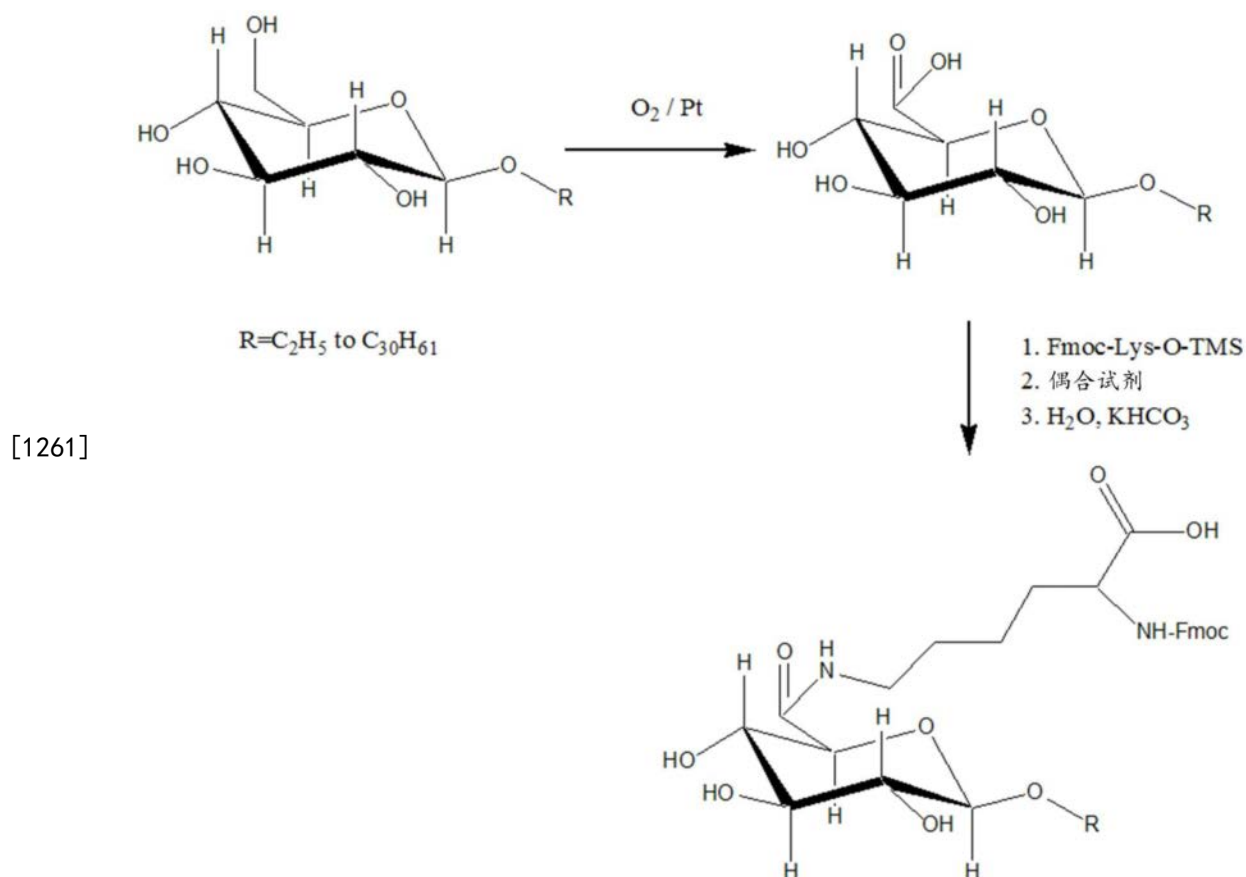
[1256] 方案2. 烷基二葡萄糖醛酸和葡萄糖醛酸类别试剂的实例。

[1257] 类似地, 芳烷基糖苷 (包括烷氧基芳基) 可构成紧密相关的非离子型表面活性剂试剂的基础。例如, 通过在三氟化硼醚合物的存在下使4-烷基氧基苯酚与五-O-乙酰基 β -D-葡萄糖反应来容易地合成4-烷氧基苯基 β -D-吡喃葡萄糖苷。如上文及实施例中所述利用在甲醇/水中的三甲胺的后续脱乙酰化以及选择性氧化获得适于形成本文所述的试剂和肽的烷氧基芳基葡萄糖醛酸试剂 (Smits, E. 等人 (1996) J Chem Soc, Perkin Trans I 2873-2877; Smits, E. 等人 (1997) Liquid Crystals 23:481-488)。



[1259] 方案3. 芳烷基或烷氧基芳基表面活性剂部分的示例性成员。

[1260] 葡萄糖醛酸类别中间体被标准偶合剂容易地激活以供连接到氨基酸侧链,例如Lys侧链。因此,Fmoc-Lys-O-TMS(三甲基硅烷基=TMS)可在偶合剂的存在下与辛基 β -D-葡萄糖醛酸反应,并且O-TMS保护基然后可通过水性处理进行水解以获得Fmoc-Lys(1-辛基 β -D-葡萄糖酰胺),如方案4中所示。当需要在分子的N末端区附近并入表面活性剂部分时,可采用标准偶合方案将此试剂并入到肽的固相合成中。仲羟基基团可因Lys氨基官能团的反应性高得多而保持未被保护,或其可通过全乙酰化得到保护。如果采用乙酰基保护的形式,可通过用MeOH/NaOMe或通过MeOH/Et₃N处理以高产率去除乙酰基保护基。方案4示出了本文所述试剂的制备。



[1262] 方案4. 试剂的制备实例。

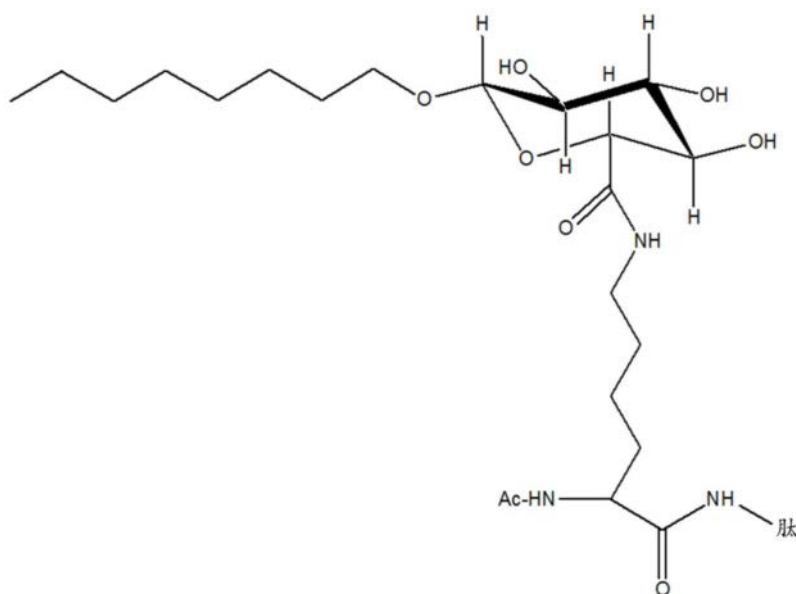
[1263] 在一些实施方案中,用于制备本文所述的生物活性肽产物的试剂和/或中间体包含用于并入到合成肽产物中的经表面活性剂修饰的连接体氨基酸家族。因此在一个实施方案中,以线性方式合成本文所述的肽产物,其中官能化的表面活性剂通过连接体氨基酸侧

链上的官能团(例如,赖氨酸残基的氨基)附接到经可逆保护的连接体氨基酸,以获得可并入到生长肽链中的专有试剂(如方案4中所示),并且随后通过将其余氨基酸附接至半胱氨酸残基来合成剩余的肽。适于合成本文所述的经修饰的肽和/或蛋白质的保护基描述于例如T.W.Green,P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley-Interscience,New York,1999,503-507,736-739中,其公开内容通过引用并入本文。

[1264] 在另一实施方案中,通过经肽链中的连接体氨基酸上的适宜官能团将官能化的表面活性剂共价附接至全长肽来合成本文所述的肽产物。

[1265] 或者,可在肽的固相合成进程期间将官能化的表面活性剂添加到已脱保护的连接体氨基酸侧链。作为实例,可在肽的固相合成期间将烷基葡萄糖醛酸基团直接添加到连接体氨基酸侧链(例如,脱保护的Lys侧链)。例如,采用Fmoc-Lys(Alloc)-OH作为亚单位提供当肽仍在树脂上时可去除的正交保护。因此,利用Pd/硫巴比妥(thiobarbital)、Pd/1,3-二甲基巴比妥酸(DMBA)或其它Alloc脱保护方案对Lys侧链的脱保护,允许暴露氨基以供与酰基保护的或未保护的1-辛基 β -D-葡萄糖醛酸单元偶合或者用于侧链内酰胺形成。然后,用低%的 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (TFA)裂解混合物进行的最终脱保护将得到所需产物。尽管糖苷连接对强酸不稳定,但此处和他人的经验是其对低%的TFA裂解条件相对稳定。或者,可利用糖OH官能团上的酰基保护(例如乙酰基,Ac;苄酰基,Bz)或三烷基硅烷基保护来增加对糖苷连接的保护。随后用碱($\text{NH}_2\text{NH}_2/\text{MeOH}$; NH_3/MeOH ; NaOMe/MeOH)进行的脱保护获得所需的脱保护产物。方案4示出了本文所述的试剂。方案5示出了本文所述肽中间体的非限制性实例。尽管该实例示出了在肽的N末端具有表面活性剂连接的肽,但本文所述的方法适于合成在肽的中间区、C末端区或肽内的任何位置具有与表面活性剂的连接的肽中间体。

[1266]



[1267] 方案5.肽中间体的说明性实例。

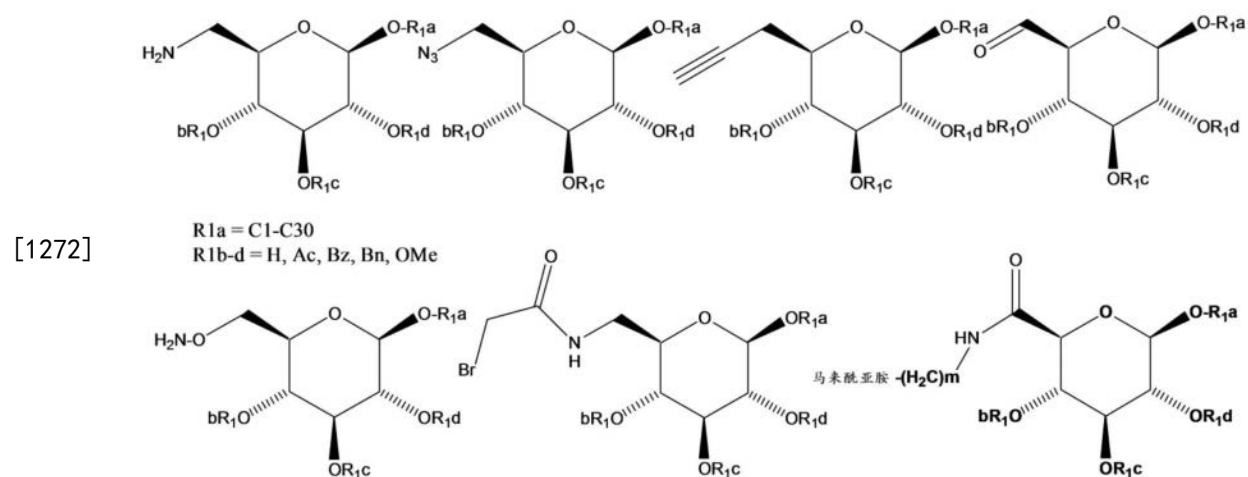
[1268] 如以下方案6中所示,通过对6位官能团的修饰得到与氨基酸侧链官能团的不同方式的连接来生成其它试剂。因此,氨基取代可用于连接到Asp或Glu侧链。叠氮基或炔基取代可用于连接到含有Huisgen 3+2环加成的互补受体的非天然氨基酸(Gauthier,M.A.和Klok,H.A.(2008)Chem Commun(Camb)2591-2611)。氨基或醛官能团可分别用于连接到醛(即肟连接)或氨基官能团(即还原烷基化)。马来酰亚胺或-NH-(C=O)-CH₂-Br官能团可与

Cys或另一SH官能团化学选择性地结合。当与本文所述的试剂一起使用时,这些类型的连接策略是有利的。官能团的相互转化在有机合成中广泛实施,并且可得到用来实现本文所列出的每一官能团修饰的多种途径的综合列表(Larock,R.C.(1999))“Comprehensive Organic Transformations”,VCH Publishers,New York。

[1269] 因此,例如,通过用叠氮阴离子进行活化和置换——诸如在碳水化合物化学中使用的反应(例如通过甲苯磺酰化和随后的 NaN_3),将辛基1- β -D-葡萄糖苷的6位上的伯羟基转化成叠氮基。通过用吡啶中的硫羧乙酸还原(Elofsson,M.等人(1997)Tetrahedron 53:369-390)或通过类似的氨基基团生成方法(Stangier,P.等人(1994)Liquid Crystals 17:589-595),将相应的叠氮基还原成氨基官能团。最好在三乙酰氧基形式上进行获得乙炔、氨基和醛部分的方法,该三乙酰氧基是由市售葡萄糖苷通过用 Ac_2O 处理、之后对伯胺进行温和和水解而获得的。可将此6-羟基形式选择性地氧化成醛,或活化为甲苯磺酸盐或三氟甲磺酸盐,并且由 NH_2OH 或乙炔化钠置换。马来酰亚胺连接可通过如所示的碳连接,或优选地通过O或酰胺连接,再次通过经活化的羟基的置换或葡萄糖醛酸衍生物与氨基连接的马来酰亚胺试剂的偶合(本领域公知的)来实现。其它官能团相互转化是药物化学领域的普通技术人员熟知的,并且在本文所述实施方案的范围内。

[1270] 在本文所述合成方法的范围内还涵盖糖和疏水链通过 α 糖苷连接共价附接的表面活性剂。实现主要为 α -连接的糖苷的合成途径是本领域众所周知的,并且通常始于全乙酰基糖且采用酸性催化(例如 SnCl_4 、 BF_3 或 HCl)来实现 α -糖基化(Cudic,M.和Burstein,G.D.(2008)Methods Mol Biol 494:187-208;Vill,V.等人(2000)Chem Phys Lipids 104:75-91,其公开内容通过引用并入本文)。二糖糖苷存在类似的合成途径(von Minden,H.M.等人(2000)Chem Phys Lipids 106:157-179,其公开内容通过引用并入本文)。然后如上所述进行官能团相互转化以产生用于生成相应的 α -连接试剂的6-羧酸等。

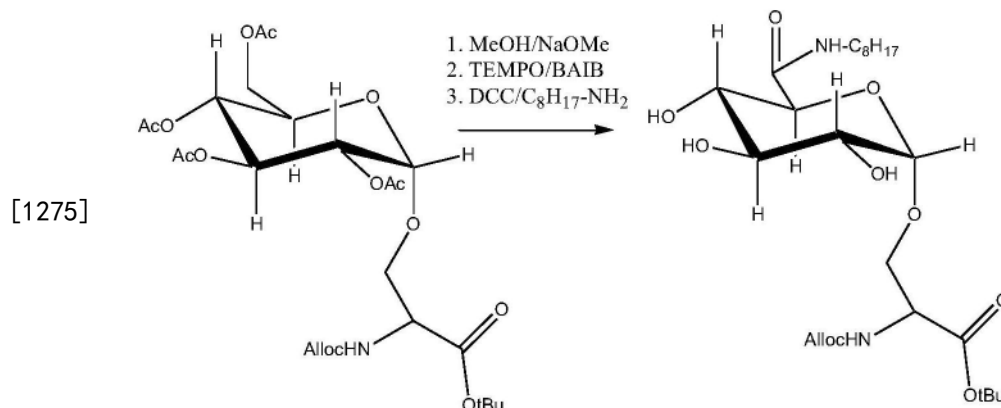
[1271] 方案6列举了可用于合成本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质的某些化合物及试剂。采用以单字母氨基酸缩写为标准命名。



[1273] 方案6.其它试剂实例。

[1274] 许多烷基糖苷可通过如例如(Rosevear,P.等人(1980)Biochemistry 19:4108-4115,Li,Y.T.等人(1991)J Biol Chem 266:10723-10726)或Koeltzow和Urfer,J.Am.Oil Chem.Soc.,61:1651-1655(1984),第3,219,656号美国专利和第3,839,318号美国专利)中所述的已知程序来合成,或如例如(Li,Y.T.等人(1991)J Biol Chem 266:10723-10726;

Gopalan,V.等人(1992)JBiol Chem 267:9629-9638)中所述以酶促方式合成。可采用全乙酰基葡萄糖对Fmoc-Ser-OH进行与天然氨基酸如Ser的O-烷基连接,以获得N α -Fmoc-4-O-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)-L-丝氨酸。此材料于伯碳原子(6位)上选择性地脱保护,并且如上所述用TEMPO/BAIB选择性氧化,以获得相应的6-羧基官能团,该6-羧基官能团可偶合到亲脂性胺以生成新类别的非离子型表面活性剂及试剂(方案7)。



[1276] 方案7.非离子型表面活性剂试剂的备选实例。

[1277] 疏水性烷基与亲水性糖之间的连接可包括糖苷连接、硫代糖苷连接、酰胺连接 (Carbohydrates as Organic Raw Materials, F.W.Lichtenthaler编著, VCH Publishers, New York, 1991)、脲基连接 (奥地利专利386,414(1988); Chem. Abstr. 110:137536p(1989); 参见Gruber, H.和Greber, G., "Reactive Sucrose Derivatives" in Carbohydrates as Organic Raw Materials, pp.95-116) 或酯连接 (Sugar Esters: Preparation and Application, J.C.Colbert编著, (Noyes Data Corp., New Jersey), (1974)) 以及其它可能。

[1278] 可从中选择可用烷基糖苷以对试剂进行修饰或配制本文所述的产物的实例包括: 烷基糖苷, 诸如辛基-、壬基-、癸基-、十一烷基-、十二烷基-、十三烷基-、十四烷基-、十五烷基-、十六烷基-、十七烷基-及十八烷基-D-麦芽糖苷、-蜜二糖苷、-葡萄糖苷或-蔗糖苷(即, 蔗糖酯)(根据以下所述来合成: Koeltzow和Urfer; Anatrace Inc., Maumee, Ohio; Calbiochem, San Diego, Calif.; Fluka Chemie, Switzerland); 烷基硫代麦芽糖苷, 诸如庚基-、辛基-、十二烷基-、十三烷基-及十四烷基- β -D-硫代麦芽糖苷(根据以下所述来合成: Defaye, J.和Pederson, C., "Hydrogen Fluoride, Solvent and Reagent for Carbohydrate Conversion Technology" in Carbohydrates as Organic Raw Materials, 247-265 (F.W.Lichtenthaler编著) VCH Publishers, New York (1991); Ferenci, T., J.Bacteriol, 144:7-11(1980)); 烷基硫基葡萄糖苷, 诸如1-十二烷基-或1-辛基-硫代 α -或 β -D-吡喃葡萄糖苷 (Anatrace, Inc., Maumee, Ohio; 参见Saito, S.和Tsuchiya, T. Chem. Pharm. Bull. 33:503-508(1985)); 烷基硫代蔗糖(根据例如以下所述来合成: Binder, T.P.和Robyt, J.F., Carbohydr. Res. 140:9-20(1985)); 烷基麦芽三糖苷(根据Koeltzow和Urfer所述合成); 蔗糖氨基-烷基醚的长链脂肪族碳酸酰胺(根据以下所述来合成: 奥地利专利382,381(1987); Chem. Abstr., 108:114719(1988) 以及Gruber和Greber, pp.95-116); 通过酰胺键与烷基链连接的帕拉金糖 (palatinose) 和异麦芽胺 (isomaltamine) 的衍生物(根据以下所述来合成: Kunz, M., "Sucrose-based Hydrophilic

Building Blocks as Intermediates for the Synthesis of Surfactants and Polymers” in Carbohydrates as Organic Raw Materials, 127-153); 通过脲与烷基链连接的异麦芽胺的衍生物(根据Kunz所述合成); 蔗糖氨基-烷基醚的长链脂肪族碳酸酐脲(根据Gruber和Greber, pp. 95-116所述合成); 以及蔗糖氨基-烷基醚的长链脂肪族碳酸酰胺(根据以下所述来合成: 奥地利专利382,381 (1987); Chem. Abstr., 108:114719 (1988) 以及 Gruber和Greber, pp. 95-116)。

[1279] 可经进一步修饰以并入用于连接到肽的反应性官能团的一些优选糖苷包括通过糖苷键或酯键与6、8、10、12、14或16个碳原子的烷基链连接的糖——麦芽糖、蔗糖、葡萄糖和半乳糖, 例如, 己基-、辛基-、癸基-、十二烷基-、十四烷基-及十六烷基-麦芽糖苷、-蜜二糖苷、-蔗糖苷、-葡萄糖苷及-半乳糖苷。在机体中, 这些糖苷降解成无毒的醇或脂肪酸以及寡糖或糖。上述实例用于说明将在本文所请求保护的方法中使用的烷基糖苷的类型, 然而这并非穷尽性的列举。

[1280] 一般来说, 这些表面活性剂(例如, 烷基糖苷) 任选地经设计或选择以改变肽的生物性质, 诸如用以调节生物利用度、半衰期、受体选择性、毒性、生物分布、溶解性、稳定性(例如热、水解、氧化稳定性、酶促降解抗性等)、便于纯化和加工、结构性质、光谱性质、化学和/或光化学性质、催化活性、氧化还原电位、与其它分子反应的能力(例如, 共价地或非共价地), 等等。

[1281] 表面活性剂

[1282] 术语“表面活性剂”来自短语“表面活性试剂”的缩写。在药物应用中, 表面活性剂可用于液体药物制剂中, 其中其用于许多目的, 用作乳化剂、增溶剂和润湿剂。乳化剂稳定亲脂性或部分亲脂性物质的水溶液。增溶剂增加药物组合中组分的溶解度, 从而提高可达到的浓度。润湿剂为这样的化学添加剂: 其降低流体的表面张力, 从而诱导该流体在其所施加的表面上容易地扩散, 由此使流体均匀“润湿”该表面。润湿剂为液体制剂提供了实现与药物制剂所接触的粘膜或其它表面区域密切接触的方式。因此, 表面活性剂可以是用于稳定本文所述的肽产物制剂以及用于改变肽自身性质的有用添加剂。

[1283] 在具体实施方案中, 可以经合成方式获得的烷基糖苷(例如, 烷基糖苷十二烷基、十三烷基和十四烷基麦芽糖苷、-蜜二糖苷或-葡萄糖苷) 以及蔗糖十二烷酸酯、十三烷酸酯及十四烷酸酯适于共价附接至如本文所述的肽。类似地, 相应的烷基硫代糖苷是可以经合成方式获得的稳定的表面活性剂, 其对于制剂开发而言是可接受的。

[1284] 可通过对表面活性剂(例如, 烷基糖苷) 的疏水区或亲水区进行适当修饰来实现多种物理和表面活性剂性质。例如, 对十二烷基麦芽糖苷(DM) 与十二烷基葡萄糖苷(DG) 的双层活性的比较研究发现, 尽管具有相同长度的疏水性尾, 但DM的双层活性为DG的3倍以上(Lopez, O. 等人 (2002) Colloid Polym Sci 280:352-357)。在此特定情形下, 极性区的本质(二糖对单糖) 影响表面活性剂的表现。在连接到肽的表面活性剂(例如本文所述的肽产物) 的情况下, 肽区也可有助于整个分子的疏水或亲水特性。因此, 对物理和表面活性剂性质的调节可用来实现适于个别肽靶标的特定物理和药学性质。

[1285] PEG修饰

[1286] 在一些实施方案中, 本文所述的经表面活性剂修饰的肽产物经进一步修饰以并入一个或多个PEG部分(Veronese, F.M. 和Mero, A. (2008) BioDrugs 22:315-329)。在一些情形

下,大PEG链的并入防止了该肽在肾脏肾小球中过滤到在该处形成的稀尿液中(Nestor, J.J., Jr. (2009) *Current Medicinal Chemistry* 16:4399-4418, Caliceti, P. 和 Veronese, F.M. (2003) *Adv Drug Deliv Rev* 55:1261-1277)。在一些实施方案中,任选的PEG亲水链允许平衡已通过并入较长链烷基糖苷部分赋予疏水性的肽或蛋白质的溶解性及物理性质。

[1287] 蛋白质的聚乙二醇化也可能具有潜在的负面作用。因此,聚乙二醇化可引起一些蛋白质的生物活性的实质性损失,并且这可能涉及特定类别的受体的配体。在这样的情形下,可逆聚乙二醇化可能有利的(Peleg-Shulman, T. 等人 (2004) *J Med Chem* 47:4897-4904, Greenwald, R.B. 等人 (2003) *Adv Drug Deliv Rev* 55:217-250, Roberts, M.J. 和 Harris, J.M. (1998) *J Pharm Sci* 87:1440-1445)。

[1288] 另外,增加的分子质量可防止透过除肾小球膜屏障以外的生理屏障。例如,已表明高分子量形式的聚乙二醇化可防止透过到一些组织并且由此降低治疗功效。另外,高分子量可防止穿过粘膜屏障的摄取(经鼻、颊部、阴道、口服、直肠、肺递送)。然而,延迟的摄取对于将稳定分子施用至肺可能极为有利,从而显著延长作用的持续时间。本文所述的肽和/或蛋白质产物具有增加的透粘膜生物利用度,并且这将允许较长链的PEG修饰与表面活性剂修饰结合使用,在鼻内或其它透粘膜途径后实现商业上有意义的生物利用度。

[1289] 在一些实施方案中,长链PEG聚合物和短链PEG聚合物适于修饰本文所述的蛋白质和肽。通过吸入施用针对糖尿病的治疗是药物递送的新方法,并且肺具有高度渗透性屏障(例如Exubera)。对于此应用来说,延迟透过肺屏障,聚乙二醇化的优选形式在 C_{10} 到 C_{400} (约250到10,000Da)的较低分子量范围内。因此,尽管通过PEG实现延长的主要途径是实现高于肾小球过滤截止值的“有效分子量”(大于68kDa),但使用较短链可能是延长在肺中的驻留以用于治疗肺病和其它呼吸性病况的途径。因此,约500到3000Da的PEG链具有的大小足以延缓进入外周循环中,但不足以使其具有极长的循环时间。在一些实施方案中,应用聚乙二醇化以增加本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质对肺组织的局部功效,并且降低全身性副作用的可能性。在一些这样的实施方案中,在约750到约1500Da范围内的PEG链统称为“PEG1K”。

[1290] 另外,其它聚合物可与本文所述的化合物结合使用以便优化其物理性质。例如,聚(2-乙基2-噁唑啉)缀合物具有可变疏水性和足以延长作用持续时间的大小(Mero, A. 等人 (2008) *J Control Release* 125:87-95)。此类聚合物与糖的连接提供了一类适用于修饰本文所述的肽和/或蛋白质的表面活性剂。

[1291] 对聚乙二醇链经进行官能化以允许其缀合到肽和/或蛋白质链上的反应性基团。典型的官能团允许通过聚乙二醇链上相应的羧基、氨基或马来酰胺基(等)与肽上的氨基、羧基或巯基基团反应。在一实施方案中,PEG包含 C_{10} - C_{3000} 链。在另一实施方案中,PEG具有高于40,000道尔顿的分子量。在再一实施方案中,PEG具有低于10,000道尔顿的分子量。作为蛋白质修饰的PEG为本领域众所周知的,并且其用途描述于例如第4,640,835号、第4,496,689号、第4,301,144号、第4,670,417号、第4,791,192号和第4,179,337号美国专利中。

[1292] 将非传统类型的PEG链修饰成在本质上呈两亲性。也就是说,其具有亲水性PEG结构和其它疏水性组分,但PEG结构经修饰而含有疏水区如脂肪酸酯。例如参见(Miller, M.A. 等人 (2006) *Bioconjug Chem* 17:267-274); Ekwuribe 等人 US 6,309,633; Ekwuribe 等人 US 6,815,530; Ekwuribe 等人 US 6,835,802)。尽管这些与蛋白质的两亲性PEG缀合物最初是为

了增加口服生物利用度而开发的,但其在此作用上相对无效。然而,此类两亲性PEG与两亲性肽的缀合物的使用将得到在肺中显著延长的驻留,以延长这些药物的有益生物活性。优选的PEG链在500到3000Da的分子量范围内。上述参考文献中给出了合成这些缀合物的方法的详细说明,所述参考文献的全部内容并入本文中。

[1293] PEG实体本身不具有将与靶分子如肽相附接的官能团。因此,为了形成PEG附接,必须首先对PEG实体进行官能化,然后利用官能化的附接将PEG实体附接至靶分子如肽 (Greenwald,R.B.等人(2003) *Adv Drug Deliv Rev* 55:217-250;Veronese,F.M.和Pasut,G.(2005) *Drug Discov Today* 10:1451-1458;Roberts,M.J.等人(2002) *Adv Drug Deliv Rev* 54:459-476)。在一个实施方案中,位点特异性聚乙二醇化可通过肽分子上的Cys取代来实现。靶肽可通过如本文所述的固相合成、重组方式或其它方式合成。

[1294] 因此,在一些实施方案中,本文所述的肽产物包含经烷基糖苷修饰的Lys或其它反应性残基,以及在至少一个Cys残基、Lys残基或该分子中其它地方的其它反应性氨基酸残基上的特异性聚乙二醇化。

[1295] 在另一实施方案中,Lys或具有亲核侧链的其它残基可用于并入PEG残基。这可以通过采用与PEG-羧基或PEG-碳酸酯链的酰胺连接或氨基甲酸酯连接来实现。例如如所述参见 (Veronese,F.M.和Pasut,G.(2005) *Drug Discov Today* 10:1451-1458)。一种备选方法是通过附接含SH的残基如巯基乙酰基、巯基丙酰基(CO-CH₂-CH₂-CH₂-SH)等来修饰Lys侧链氨基官能团。或者,PEG链可在合成进程中于C末端处作为酰胺并入。用于附接PEG链的其它方法则利用与His和Trp的侧链的反应。修饰肽链以允许附接PEG链的其它类似方法为本领域已知的,并且通过引用并入本文 (Roberts,M.J.等人(2002) *Adv Drug Deliv Rev* 54:459-476)。

[1296] 制剂

[1297] 在一个实施方案中,在制剂中提供如本文所公开的经共价修饰的肽或蛋白质,该制剂进一步减少、防止或减轻组合物中的肽和/或蛋白质缔合或聚集,例如,减少肽和/或蛋白质自缔合或自聚集,或在施用于受试者时减少与其它肽或蛋白质的缔合或聚集。

[1298] 高蛋白质浓度的自缔合在治疗性制剂中是有问题的。例如,自缔合增加浓缩单克隆抗体在水溶液中的粘度。自聚集将浓缩胰岛素制剂灭活。这些尤其以高蛋白质浓度自缔合的蛋白质相互作用减少、调节或消除许多治疗剂的生物活性(Clodfelter,D.K.等人(1998) *Pharm Res* 15:254-262)。以高浓度配制以供通过注射或其它方式递送的治疗性蛋白质可因这些蛋白质相互作用而在物理上不稳定或变得不溶。

[1299] 肽和蛋白质制剂制备中的一个重要挑战是研发可制造且稳定的剂型。对于加工和处理至关重要的物理稳定性性质常常表征不佳且难以预测。遇到多种物理不稳定现象,诸如缔合、聚集、结晶和沉淀,如通过蛋白质相互作用和溶解性性质所确定的。这会产生明显的制造、稳定性、分析和递送难题。在许多临床情况下需要开发需要高剂量(mg/kg数量级)的肽和蛋白质药物制剂。例如,采用皮下途径时,约<1.5mL为可允许的施用量。这可能需要>100mg/mL的蛋白质浓度来实现充分的给药。在研发单克隆抗体的高浓度冻干制剂时存在类似考虑因素。一般来说,较高蛋白质浓度允许使用较小的注射量,这对于患者舒适性、便利性和依从性极其重要。本文所述的经表面活性剂修饰的化合物被设计成将此类聚集事件减至最少,并且可通过使用少量如本文所述的表面活性剂而更加有利。

[1300] 由于注射对于许多人来说是不适的给药方式,因此已在寻找肽治疗剂的其它给药方式。某些肽和蛋白质治疗剂可通过例如鼻内、颊部、口服、阴道、吸入或其它透粘膜给药来施用。实例为作为商用鼻喷雾制剂施用的那法瑞林(nafarelin)(Synarel[®])及降钙素。本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质被设计成促进这样的透粘膜给药,并且此类制剂可通过使用少量如本文所述的表面活性剂而更加有利。

[1301] 典型的制剂参数包括最佳溶液pH、缓冲液和稳定赋形剂的选择。另外,冻干饼的重建对于冻干制剂或粉状制剂非常重要。另一个重要的问题包括自缔合后蛋白质制剂粘度的变化。粘度的变化可显著地改变例如用于鼻内、肺部或口腔喷雾剂的喷雾(气雾剂)递送的递送性质。此外,增加的粘度可使得通过注射器或静脉管线进行的注射递送更加困难或无法进行。

[1302] 已报道了稳定和维持肽的完整性和生理活性的许多尝试。一些尝试已产生针对热变性及聚集的稳定化,尤其对于胰岛素泵系统来说。描述了聚合物表面活性剂(Thurrow, H. 和Geisen, K. (1984) *Diabetologia* 27:212-218; Chawla, A.S. 等人(1985) *Diabetes* 34:420-424)。相信通过这些化合物对胰岛素的稳定化具有立体性质。所用的其它体系有糖(Arakawa, T. 和Timasheff, S.N. (1982) *Biochemistry* 21:6536-6544)、渗透调节物(osmolyte)如氨基酸(Arakawa, T. 和Timasheff, S.N. (1985) *Biophys J* 47:411-414)和水结构破坏剂如脲(Sato, S. 等人(1983) *J Pharm Sci* 72:228-232)。这些化合物通过调节蛋白质或肽的分子内疏水性相互作用来发挥其作用。

[1303] 各种肽、肽或蛋白质在本文中阐述,并且可经任何本文所述的共价结合的表面活性剂试剂进行修饰。有利地,本文所述的肽修饰包括含有亲水性(例如糖)和疏水性(例如烷基链)基团的表面活性剂的共价附接,由此允许该肽在生理条件下的稳定化。在一些实施方案中,包含亲水性基团和疏水性基团的部分(例如糖苷表面活性剂)与本文所述的肽和/或蛋白质的共价连接导致不需要修饰该肽和/或蛋白质的氨基酸序列来增强稳定性(例如,减少聚集)。

[1304] 在一些实施方案中,该制剂包含至少一种含有经本文所述的表面活性剂衍生试剂修饰的肽的药物,并且在制剂中,另外可与表面活性剂缔合,其中该表面活性剂进一步包括例如糖、烷基糖苷或其它赋形剂,并且可以由选自如下组的形式予以施用:滴剂、喷雾剂、气雾剂、冻干物、喷雾干燥产物、注射剂以及持续释放形式。喷雾剂和气雾剂可通过采用适宜的分配器来实现,并且可通过鼻内、透颊、吸入或其它透粘膜途径施用。冻干物可含有其它化合物,如甘露醇、糖、亚微米无水 α -乳糖、明胶、生物相容性凝胶或聚合物。持续释放形式可为眼部插入物、易蚀性微粒、可水解聚合物、溶胀性粘膜粘着颗粒、pH敏感性微粒、纳米颗粒/乳胶体系、离子交换树脂和其它聚合凝胶和植入物(Ocusert, Alza Corp., California; Joshi, A., S. Ping 和 K. J. Himmelstein, 专利申请W091/19481)。显著的口服生物利用度也可实现。

[1305] 本文所述的肽和蛋白质修饰可减少并且在一些情况下可消除对有机溶剂的需要。已利用海藻糖、乳糖和甘露醇以及其它糖来防止聚集。通过用海藻糖以300:1到500:1(赋形剂:蛋白质)范围内的摩尔比或更高摩尔比进行配制而将抗IgE人源化单克隆抗体的聚集降到最少。然而,粉末过粘并且不适于气雾剂给药,或者在存储期间表现出不利的蛋白质糖化(Andya, J.D. 等人(1999) *Pharm Res* 16:350-358)。所发现的每一种添加剂作为治疗剂的添

加剂都具有局限性,包括异生物质代谢、刺激或毒性或高成本。对于与本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质一起使用所预期的是这样的赋形剂,其为有效、无刺激且无毒的,由于其包含天然糖、脂肪酸或长链醇而无需异生物质代谢,并且其还可用来将水溶液中的聚集降到最少,或通过水性体液如血浆或唾液的生理水性重建而在原位发生干燥肽和/或蛋白质制剂的水性重建后将聚集降到最少。

[1306] 其它制剂组分尤其可包括缓冲液和生理盐、无毒蛋白酶抑制剂如抑肽酶和大豆胰蛋白酶抑制剂、 α -1-抗胰蛋白酶以及蛋白酶灭活单克隆抗体。缓冲液可包括有机物,诸如乙酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、聚赖氨酸、聚谷氨酸盐、壳聚糖、硫酸葡聚糖等;或无机物,诸如磷酸盐及硫酸盐。这类制剂另外可含有低浓度的抑菌剂,如苄醇等。

[1307] 适于鼻内给药的制剂还包含本文所述经修饰的肽和/或蛋白质产物在可接受的蒸发溶剂如氢氟烷烃中的溶液或悬浮液。此类制剂适于由计量剂量吸入器(MDI)施用,并且具有不离开给药部位、低刺激及无须灭菌的优点。这类制剂还可含有可接受的赋形剂或填充剂,如亚微米无水 α -乳糖。

[1308] 在再一方面,本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质表现出延长的贮藏期。如本文所使用的,措辞“贮藏期”被宽泛地描述为产品可存储且未变得无法使用或消费的时长。本文所述组合物的“贮藏期”还可表示对应于组合物质量的可容忍损失的时长。如本文所使用的组合物贮藏期有别于失效期;“贮藏期”涉及本文所述组合物的质量,而“失效期”更多地涉及组合物的制造和测试要求。例如,已超过其“失效期”的组合物可能仍然安全且有效,但制造商不再确保其最佳质量。

[1309] 给药

[1310] 本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质可以在许多疾病状态中提供有益治疗效果的任何量进行施用。在一些实施方案中,本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质可用于治疗炎症。在一实施方案中,本文所提出的化合物在术后或慢性疼痛的调节中提供有益活性。在一实施方案中,将肽以高于或低于调节疼痛的其它治疗形式的浓度施用于患者。在再一实施方案中,将肽与其它化合物一起施用以产生协同治疗效果。

[1311] 代表性递送方案包括口服、透粘膜给药、肠胃外(包括皮下、腹膜内、肌内和静脉内注射)、直肠、颊部(包括舌下)、透皮、吸入、经眼和透粘膜(包括鼻内)给药方式。一种有吸收力且广泛使用的肽递送方法采用控制释放可注射制剂的皮下注射。在一些实施方案中,本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质可用于皮下、鼻内和吸入给药。此外,根据所治疗的病况,全身地或局部地施用这些治疗组合物。配制和给药技术可见于“Remington's Pharmaceutical Sciences”(Mack Publishing Co, Easton Pa.)的最新版本。

[1312] 确切剂量和组成以及最合理递送方案的选择将尤其受到所选肽的药理学性质、所治疗病况的性质和严重程度以及接受者的身体状况和精神敏度的影响。另外,给药途径将导致所吸收物质的量不同。通过不同途径施用肽的生物利用度尤其多变,其中观察到小于1%到接近100%的量。通常,除静脉内、腹膜内或皮下注射以外的途径的生物利用度为50%或更低。

[1313] 一般来说,通过皮下注射,以约0.1 μ g/kg体重/天到1000 μ g/kg体重/天或约0.1 μ g/kg体重/天到约100 μ g/kg体重/天的量施用本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质或其盐。对于50kg人类女性受试者来说,活性成分通过皮下注射的日剂量为约5 μ g到约5000 μ g或

约5 μ g到约5000 μ g。根据给药途径、化合物效能、药代动力学谱和所观察到的适用生物利用度,将需要不同剂量。通过吸入,日剂量为1000 μ g到约20,000 μ g,每日两次。在其它哺乳动物如马、狗和牛中,可能需要更高剂量。此剂量可根据需要以常规药物组合物形式通过单次给药、通过多次施用或通过控制释放来递送,以实现最有效的结果。

[1314] 药学上可接受的盐保持亲本肽的所需生物活性而有毒副作用。此类盐的实例为(a)以无机酸形成的酸加成盐,该无机酸例如是盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等;和以有机酸形成的盐,该有机酸例如是乙酸、三氟乙酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、葡萄糖酸、柠檬酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、双羟萘酸、海藻酸、聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸、聚半乳糖醛酸等;(b)以多价金属阳离子形成的碱加成盐或络合物,该多价金属阳离子例如是锌、钙、铋、钡、镁、铝、铜、钴、镍、镉等;或利用由N,N'-二苄基乙二胺或乙二胺形成的有机阳离子形成的碱加成盐或络合物;或(c) (a)与(b)的组合,例如,鞣酸锌盐等。

[1315] 在一些实施方案中,还涵盖药物组合物,其包含本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质或其药学上可接受的盐作为活性成分,该活性成分与药学上可接受的无毒载体混合。如上文所提及的,这类组合物可经制备用于肠胃外(皮下、肌内或静脉内)给药,尤其以液体溶液或悬浮液的形式;用于口服或颊部给药,尤其以片剂或胶囊的形式;用于鼻内给药,尤其以粉末、滴鼻剂、蒸发溶液或气雾剂的形式;用于吸入,尤其以具有经宽泛定义的赋形剂的液体溶液或干粉的形式;以及用于直肠或透皮给药。

[1316] 所述组合物可以方便地以单位剂型施用,并且可通过药物领域众所周知(例如,如Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton, Pa., (1985)所述)的任何方法制备,该文献通过引用并入本文。用于肠胃外给药的制剂可含有无菌水或盐水、亚烷基二醇如丙二醇、聚亚烷基二醇如聚乙二醇、糖、植物来源的油、氢化萘、血清白蛋白纳米颗粒(如AbraxaneTM, American Pharmaceutical Partners, Inc. Schaumburg IL中使用的)等作为赋形剂。对于口服给药来说,制剂可通过添加胆汁盐或酰基肉碱来增强。用于鼻给药的制剂可以是固体或在蒸发溶剂如氢氟碳化合物中的溶液,并且可含有用于稳定的赋形剂,例如,糖、表面活性剂、亚微米无水 α -乳糖或葡聚糖,或者可以是以滴鼻剂或计量喷雾剂形式使用的水性或油性溶液。对于颊部给药来说,典型的赋形剂包括糖、硬脂酸钙、硬脂酸镁、预胶化淀粉等。

[1317] 当配制用于鼻给药时,可进一步通过约0.1重量%至15重量%、约0.5重量%至4重量%范围内或约2重量%的量的表面活性剂来增强跨鼻粘膜的吸收,该表面活性剂例如是甘胆酸、胆酸、牛磺胆酸、乙基胆酸(ethocholic acid)、脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氢胆酸、甘氨酸脱氧胆酸、环糊精等。据报道表现出较高功效且刺激减小的另一类别的吸收促进剂为烷基麦芽糖苷类别,诸如十四烷基麦芽糖苷(Arnold, J.J.等人(2004) J Pharm Sci 93:2205-2213; Ahsan, F.等人(2001) Pharm Res 18:1742-1746)和其中的参考文献,全部通过引用并入本文。

[1318] 当配制用于通过吸入递送时,许多制剂具有优点。活性肽吸附到容易分散的固体如二酮哌嗪(例如Technosphere颗粒; Pfutzner, A.和Forst, T. (2005) Expert Opin Drug Deliv 2:1097-1106)或类似结构得到使治疗剂在开始时迅速摄取的制剂。含有活性肽和赋形剂的冻干粉末,尤其是玻璃质颗粒,可用于以良好生物利用度递送到肺,例如,参见Exubera® (由Pfizer和Aventis Pharmaceuticals Inc.制造的吸入胰岛素)。描述了通过

吸入递送肽的其它系统(Mandal, T.K., Am. J. Health Syst. Pharm. 62:1359-64 (2005))。

[1319] 经延长的时间(例如, 1周到1年的时间)将本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质递送到受试者可通过在所需释放时期内单次施用含有足够活性成分的控制释放系统来实现。各种控制释放系统, 如单片或贮器型微胶囊、储库式植入物、聚合水凝胶、渗透泵、囊泡、胶束、脂质体、透皮贴片、离子电渗装置以及替代可注射剂型, 可用于此目的。也已开发用于每周两次或每周一次给药的控制释放赋形剂, 例如, 受保护的接枝共聚物系统(Castillo, G.M.等人(2012) Pharm Res 29:306-18)可用于疏水肽或经疏水修饰的肽, 诸如本发明的那些。在活性成分的所需递送部位的定位是一些控制释放装置的附加特征, 这可证明对于某些病症的治疗是有益的。

[1320] 控制释放制剂的一种形式含有分散或封装在缓慢降解的无毒非抗原聚合物如共聚(乳酸/羟基乙酸)中的肽或其盐, 如Kent, Lewis, Sanders和Tice的第4,675,189号美国专利中的开拓性研究所述, 其通过引用并入本文。化合物或其盐还可配制成胆固醇或其它脂质基质丸剂或硅橡胶(silastomer)基质植入物。其它缓慢释放储库式植入物或可注射制剂对于技术人员将是显而易见的。例如, 参见Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson编著, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978, 和R.W. Baker, Controlled Release of Biologically Active Agents, John Wiley & Sons, New York, 1987。

[1321] 控制释放制剂的另一种形式包含生物可降解聚合物如共聚(乳酸/羟基乙酸)或乳酸和PEG的嵌段共聚物的溶液, 该生物可降解聚合物是生物可接受的溶剂, 该制剂经皮下或肌肉注射以实现储库式制剂。混合本文所述的肽与这样的聚合制剂适于实现极长作用持续时间的制剂。

[1322] 如本文所使用的, “治疗有效量”可与“有效量”互换用于本文目的, 并且由本领域已知的考虑因素来确定。所述量必须在罹患疾病的受治疗受试者中有效地实现所需的药物介导作用。治疗有效量还包括但不限于由本领域技术人员选择的合理量度, 例如, 提高的存活率, 更快速的恢复, 或症状的减轻、改善或消除, 或其它可接受的生物标记物或替代标记物。

[1323] 然而, 应理解, 对于需要治疗的任何特定受试者, 具体剂量水平和给药频率可有所不同并且取决于多种因素, 包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用持续时间、年龄、体重、总体状况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合、具体病况的严重程度以及接受治疗的主体。

[1324] 给药方法包括本文所述组合物的所有方面, 所述组合物包括但不限于以下组合物: 其降低或消除肽和/或蛋白质药物的免疫原性, 无刺激性, 具有抗细菌或抗真菌活性, 具有增加的药物稳定性或生物利用度, 降低该药物的生物利用度变化, 避免首过肝清除, 并且降低或消除任何不良反应。如本文所使用的, 术语“免疫原性”为特定物质或组合物或药剂诱发免疫应答的能力。本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质的免疫原性通过本领域已知的方法来确认。

[1325] 本说明书中所提及的所有出版物和专利申请都通过引用并入本文, 其并入程度如同明确地且单独地指出每一独立的出版物或专利申请都通过引用并入于此。

[1326] 本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质以及用于其合成的试剂在以下实施例中

更具体地阐述,这些实施例仅为说明性的,因为其中的许多修改和改变对本领域技术人员而言将是显而易见的。

[1327] 实施例

[1328] 实施例1:试剂-N- α -Fmoc,N- ϵ -(1-辛基 β -D-葡萄糖苷酸-6-基)-L-赖氨酸

[1329] 在烘干的250mL Erlenmeyer烧瓶中放置1-辛基 β -D-葡萄糖醛酸(Carbosynth Ltd., 3.06g, 10mmol)、50mL无水DMF以及无水1-羟基苯并三唑(1.62g, 12mmol)。在搅拌的同时添加N,N'-二环己基碳二亚胺(2.48g, 12mmol)在50mL DMF中的冷却(4°C)溶液,并且使反应进行5min。在烧结玻璃漏斗上过滤N,N'-二环己基脒的丰富白色沉淀物,并且将滤液添加到N- α -Fmoc-L-赖氨酸(3.68g, 10mmol)在25mL无水DMF中的溶液中。使反应进行25min,同时升温到室温,或直至茚三酮颜色极淡。将反应混合物过滤,汽提至干,并且通过在MeOH中溶解并用Et₂O缓慢稀释到浊点而从MeOH/Et₂O中结晶,之后冷藏。可通过硅胶色谱法采用从EtOAc到EtOAc/EtOH/AcOH的溶剂梯度实现进一步纯化。

[1330] 以类似方式但代以N- α -Boc-L-赖氨酸,获得N- α -Boc-,N- ϵ -(1-辛基 β -D-葡萄糖苷酸-6-基)-L-赖氨酸,其适于N末端并入及切割为游离N末端。以类似方式但代以N- α -Ac-L-赖氨酸,获得N- α -Ac,N- ϵ -(1-辛基 β -D-葡萄糖苷酸-6-基)-L-赖氨酸,其适于在具有封闭的N末端的肽的N末端并入。以类似方式但代以适量的N- α -Fmoc-L-鸟氨酸,获得N- α -Fmoc,N- δ -(1-辛基 β -D-葡萄糖苷酸-6-基)-L-鸟氨酸。以类似方式但代以其它N-单保护的二氨基酸,获得相应的试剂。或者,在偶合期间使用短时Me₃Si酯保护基并且不预先激活1-辛基 β -D-葡萄糖醛酸,提供形成所述试剂的简易途径。通过Fmoc-Lys-OH与等摩尔量的N,O-双(三甲基硅烷基)乙酰胺在二氯甲烷(CH₂Cl₂)中的反应产生短时Me₃Si酯。有机层含有呈存在于CH₂Cl₂中的溶液形式的所需试剂,该试剂准备用于与如上文所述的1-烷基葡萄糖苷酸进行偶合。用NaHSO₄水溶液洗涤经过滤的反应混合物以水解该Me₃Si酯,经MgSO₄干燥并且去除溶剂。

[1331] 类似地,但采用全乙酰基或全苄酰基1-辛基 β -D-葡萄糖醛酸,获得Ac或Bz保护形式的试剂(例如2,3,4-三乙酰基1-辛基 β -D-葡萄糖醛酸等,通过用Ac₂O处理而形成)。这类试剂在从树脂上进行酸切期间具有增加的稳定性并且当在脱保护期间检测到不稳定性时使用,参见(Kihlberg,J.等人(1997)Methods Enzymol 289:221-245)和其中的参考文献。如上文所述,通过使用MeOH/NH₃、MeOH/NaOMe、MeOH/NH₂NH₂,在切割后通过碱催化的酯交换进行这类产物的最终脱保护。

[1332] 实施例2:合成的肽类似物

[1333] 一般来说,肽合成方法涉及将受保护的氨基酸依序添加至生长的肽链。通常,保护第一个氨基酸的氨基或羧基基团和任何反应性侧链基团。然后将这种受保护的氨基酸附接到惰性固体支持体上或在溶液中使用,并且在适于形成酰胺连接的条件添加该序列中也经适当保护的下一氨基酸。在所有所需氨基酸都已按适当顺序连接后,去除保护基和任何固体支持体以提供粗肽。将该肽脱盐并且以色谱方式纯化。

[1334] 制备具有不到约50个氨基酸的生理活性截短肽类似物的优选方法涉及固相肽合成。在此方法中,用酸敏感性或碱敏感性基团保护 α -氨基(N α)官能团及任何反应性侧链。保护基应当对肽连接形成条件稳定,同时易于去除而不会影响现有肽链。适宜的 α -氨基保护基包括但不限于叔丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、邻氯苄氧羰基、联苯基异丙氧羰基、叔戊氧羰基(Amoc)、异冰片基氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基-羰基、邻硝基苯基

硫基、2-氰基-叔丁氧羰基、9-苄基-甲氧羰基(Fmoc)等,优选Boc或更优选Fmoc。适宜的侧链保护基包括但不限于:乙酰基、苄基(Bzl)、苄氧基甲基(Bom)、Boc、叔丁基、邻溴苄氧基羰基、叔丁基、叔丁基二甲基硅烷基、2-氯苄基(Cl-z)、2,6-二氯苄基、环己基、环戊基、异丙基、新戊酰基、四氢吡喃-2-基、甲苯磺酰基(Tos)、2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基(Pbf)、三甲基硅烷基和三苯甲基。用于合成化合物的优选N α -保护基为Fmoc基团。优选的侧链保护基对于Glu、Tyr、Thr、Asp和Ser为O-叔丁基基团;对于Lys和Trp侧链为Boc基团;对于Arg为Pbf基团;对于Asn、Gln和His为Trt基团。对于Lys残基的选择性修饰来说,优选用保护基进行正交保护,该保护基不被裂解基于Fmoc或叔丁基的保护基的试剂去除。用于修饰Lys侧链的优选实例包括但不限于被胍去除而不被哌啶去除的那些;例如1-(4,4-二甲基-2,6-二氧化代环己-1-亚基)-3-甲基丁基(ivDde)或1-(4,4-二甲基-2,6-二氧化代环己-1-亚基)乙基(Dde)和烯丙氧羰基(Alloc)。

[1335] 在期望形成侧链内酰胺的情况下优选Fmoc-Lys(ivDde)或Fmoc-Lys(Dde)保护基方案(Houston, M.E., Jr.等人(1995) J Pept Sci 1:274-282; Murage, E.N.等人(2010) J Med Chem), 因为在此情况下,可并入Fmoc-Glu(O-烯丙基)和Fmoc-Lys(Alloc), 并且用其提供短时保护, 然后脱保护用于形成内酰胺, 同时保留Lys(Dde)保护基以供随后去除并且与官能化的表面活性剂进行反应。采用本领域熟知的标准方案, 通过用N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)/1-羟基苯并三唑(HOBt)或六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵(HBTU)/N,N-二异丙基乙胺(DIEA)激活羧基侧链官能团来去除基于烯丙基的保护之后, 获得在酸性和碱性残基(例如Glu和Lys)之间的侧链内酰胺。

[1336] 在固相合成中, 首先将C末端氨基酸附接到适宜的树脂支持体上。适宜的树脂支持体是那些对逐步缩合和脱保护反应的试剂及反应条件为惰性以及不溶于所用介质的材料。市售树脂的实例包括经反应性基团修饰的苯乙烯/二乙烯基苯树脂, 例如, 氯甲基化的共聚(苯乙烯-二乙烯基苯)、羟基甲基化的共聚(苯乙烯-二乙烯基苯)等。苄基化、羟甲基化的苯基乙酰胺基甲基(PAM)树脂和羟甲基苯氧基乙酰胺基甲基(HMPA)优选用于制备肽C-末端酸。当化合物的C末端为酰胺时, 优选的树脂为对甲基二苯甲基氨基-共聚(苯乙烯-二乙烯基-苯)树脂、基于2,4-二甲氧基二苯甲基氨基的树脂("Rink酰胺")等。用于合成较大肽的特别优选的支持体为含有接枝到其它聚合基质上的PEG序列的市售树脂, 诸如Rink酰胺-PEG和PAL-PEG-PS树脂(Applied Biosystems)或使用Fmoc方案设计用于肽酰胺合成的类似树脂。因此, 在某些情况下期望具有与PEG链的酰胺连接。在这些情况下, 方便地将N-Fmoc-氨基-PEG-羧酸连接到上述酰胺形成树脂(例如Rink酰胺树脂等)。该链的第一个氨基酸可作为N-Fmoc-氨基酸偶合到PEG链的氨基官能团。最终的脱保护将获得所需的肽-NH-PEG-CO-NH₂产物。

[1337] 与PAM或HMPA树脂的附接可通过以下反应实现: N α 保护的氨基酸(例如Boc-氨基酸)作为其在乙醇、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)等中的铵、铯、三乙铵、1,5-二氮杂二环-[5.4.0]十一-5-烯、四甲基铵或类似盐, 优选在DMF中的铯盐, 与树脂在升高温度(例如在约40°C与60°C之间, 优选约50°C)下反应约12小时到72小时, 优选约48小时。这在酸裂解后或在酰胺氨解后将最终获得肽酸产物。

[1338] 可借助于例如在约10°C与50°C之间、优选25°C的温度下在诸如CH₂Cl₂或DMF、优选CH₂Cl₂的溶剂中由(DIC)/(HOBt)介导的持续约2小时到约24小时、优选约2小时的偶合, 将N

α -Boc-氨基酸附接到二苯甲基胺树脂上。

[1339] 对于基于Boc的方案,受保护的氨基酸的连续偶合可通过本领域众所周知的方法,通常在自动化肽合成仪中进行。在用三乙胺、DIEA、N-甲基吗啉(NMM)、可力丁(collidine)或类似碱中和后,以接近约1.5到2.5倍摩尔过量引入每一受保护的氨基酸,并且在惰性非水性极性溶剂如 CH_2Cl_2 、DMF、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)或其混合物中、优选在二氯甲烷中在环境温度下进行偶合。对于基于Fmoc的方案,脱保护不使用酸,但通常将碱、优选DIEA或NMM引入偶合混合物中。通常在DMF、NMP、DMA或混合溶剂、优选DMF中进行偶合。代表性偶合剂为N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、N,N'-二异丙基-碳二亚胺(DIC)或其它碳二亚胺,其为单独的或者存在HOBt、O-酰基脲、苯并三唑-1-基-氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐(PyBop)、N-羟基琥珀酰亚胺、其它N-羟基酰亚胺或酐。或者,可采用受保护的氨基酸活性酯(例如对硝基苯基、五氟苯基等)或对称酸酐。优选的偶合剂属于铵/脲阳离子(由供应商使用的替代命名)类别,例如HBTU、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)、2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐(HCTU)等。

[1340] 附接至Fmoc-PAL-PEG-PS树脂的优选方法可如下实现:用DMF中的20%哌啶对树脂连接体进行脱保护,之后在微波辅助的肽合成仪中采用DMF中的HBTU:二异丙基乙胺(DIEA)(1:2),利用5min、75°最大偶合循环,进行N- α -Fmoc保护的氨基酸(约5倍摩尔过量的N- α -Fmoc-氨基酸)的反应。

[1341] 本说明书中的某些类似物于C末端处含有离散的PEG连接体(dPEG)。此类连接体为具有氨基末端和羧基末端的聚乙烯短链。因此,它们实质上为非天然氨基酸,并且进行类似于其它氨基酸的处理用于合成。例如,Fmoc-胺基氧基-dPEG4-酸从Quanta Biodesign(#10213)商购,并且其以类似上述用于N-Fmoc或N-Boc氨基酸的方式在合成的第一步中附接至Rink或HMPA树脂。采用标准强酸条件的脱保护提供了具有相应酸或酰胺C-末端的相应短dPEG C-末端修饰的肽。

[1342] 对于在微波辅助的肽合成仪中的这种基于Fmoc的方案,在持续30sec然后持续3min且将最大温度设定于75°C的双重脱保护方案中,用在含有0.1M 1-羟基苯并三唑(HOBt)的DMF中的20%哌啶去除N- α -Fmoc氨基酸保护基。将HOBt添加到脱保护溶液中以减少天冬酰亚胺形成。下一氨基酸的偶合然后采用5倍摩尔过量,以5min、75°最大双重偶合循环,采用HBTU:DIEA(1:2)。

[1343] 在固相合成结束时,从树脂上移除完全保护的肽。当与树脂支持体的连接为苄酯类型时,可在约-10°C与50°C之间、优选约25°C的温度下经约12小时与24小时之间、优选约18小时,借助于用烷基胺或氟烷基胺进行氨解(对于具有烷基酰胺C-末端的肽)或通过用例如氨/甲醇或氨/乙醇进行氨解(对于具有未经取代的酰胺C-末端的肽)来实现切割。具有羟基C-末端的肽可通过HF或其它强酸性脱保护方案或通过皂化来切割。或者,可通过例如用甲醇进行酯交换、之后进行氨解或皂化从树脂移除该肽。受保护的肽可通过硅胶或反相HPLC来纯化。

[1344] 侧链保护基可通过以下方式从肽上去除:在茴香醚或其它碳鎓离子清除剂的存在下,用例如无水液体氟化氢处理氨解产物,用氟化氢/吡啶复合物处理,用三(三氢乙酰基)硼和三氟乙酸处理,用氢和碳载钨或聚乙烯吡咯烷酮还原,或用在液氨中的钠还原,优选在

约-10℃与+10℃之间、优选约0℃的温度下用液体氟化氢和茴香醚处理约15分钟至2小时、优选约1.5小时。

[1345] 对于二苯甲基胺型树脂上的肽来说,树脂裂解和脱保护步骤可合并在利用如上文所述的液体氟化氢和茴香醚或优选地通过使用更温和的裂解混合物的单一步骤中。例如,对于PAL-PEG-PS树脂来说,优选的方法是通过在微波辅助的肽合成仪中采用双重脱保护方案,其采用一种本领域已知的温和裂解混合物,诸如TFA/水/三异丙基硅烷/3,6-二氧杂-1,8-辛烷二硫醇(DODT) (92.5/2.5/2.5/2.5),其中每次在38℃下进行18min。含烷基糖苷的材料裂解已显示采用TFA/水比率在9/1到19/1范围内的方案具有烷基糖苷连接的残留。典型的混合物为94%TFA:2%EDT:2%H₂O:2%TIS。通常使完全脱保护的产物沉淀并且用冷(-70℃到4℃)Et₂O洗涤,溶解于去离子水中并冻干。

[1346] 可将肽溶液脱盐(例如用BioRad **AG-3®**离子交换树脂)并且通过一系列采用以下类型中任一种或全部的色谱步骤纯化所述肽:在乙酸盐形式的弱碱性树脂上的离子交换;在未衍生化的共聚(苯乙烯-二乙烯基苯)(例如**Amberlite®**XAD)上的疏水性吸附色谱法;硅胶吸附色谱法;在羧甲基纤维素上的离子交换色谱法;在例如**Sephadex®**G-25上的分配色谱法;逆流分布;超临界流体色谱法;或在辛基-或十八烷基硅烷基二氧化硅(ODS)键合相柱填充物上的HPLC、尤其是反相HPLC。

[1347] 本文还提供了制备本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质及其药学上可接受的盐的方法,该方法包括在适宜的树脂支持体上依序缩合受保护的氨基酸,去除保护基和树脂支持体,并且纯化产物,以提供本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质的生理活性截短同源物和类似物的类似物。在一些实施方案中,本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质并入如上所述的烷基糖苷修饰。

[1348] 另一方面涉及制备本文所述经共价修饰的肽和/或蛋白质及其药学上可接受的盐的方法,该方法包括使用基于微波辅助的固相合成的方法或标准肽合成方案,在适宜的树脂支持体上依序缩合受保护的氨基酸,去除保护基和树脂载体,并且纯化产物,以提供如上所述的生理活性肽的类似物。

[1349] 实施例3.糖醛酸的一般氧化方法

[1350] 向1-十二烷基β-D-吡喃葡萄糖苷(Carbosynth) [2.0g, 5.74mmol]在20mL乙腈和20mL去离子水中的溶液中添加(二乙酰氧基碘)苯(Fluka) [4.4g, 13.7mmol]和TEMPO (SigmaAldrich) [0.180g, 1.15mmol]。在室温下将所得混合物搅拌20h。随后对反应进行质谱分析(例如LCQ ESI),并且到结束时,用水稀释反应混合物并将其冻干至干,得到1.52g(粗产率为73.1%)呈白色粉末的粗产物1-十二烷基β-D-葡萄糖醛酸,其不经进一步纯化即直接用于固相合成。此产物以前是利用NaOCl作为氧化剂通过替代方法制备的,如说明书中所述,并且也已经用于较长烷基基团。对于较长烷基基团,采用1,4-二杂环己烷代替乙腈并且使温度升高至30℃。以类似方式制备用来制备本文所述产物和试剂的所需烷基糖糖醛酸。

[1351] 以同样方式但采用例如相应的1-辛基、1-癸基、1-十一烷基、1-十四烷基、1-十六烷基和1-十八烷基糖苷(购自Anatrace, Maumee, OH)制备用来制备本文所述产物和试剂的所需1-烷基糖糖醛酸。以同样方式但采用例如相应的1-辛基、1-癸基、1-十一烷基、1-十四烷基、1-十六烷基和1-十八烷基β-D-蜜二糖苷或β-D-麦芽糖苷(购自Anatrace, Maumee, OH)制备用来制备本文所述产物和试剂的所需1-烷基二糖糖醛酸。

[1352] 实施例4:C-末端酰胺类似物(EU-A387)的制备.

[1353] 通过依序添加如实施例1中所述的N- α -Fmoc保护的氨基酸来制备Fmoc-His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Bip-Ser-Lys-Tyr-Leu-Glu-Ser-Lys(Alloc)-Rink酰胺树脂(SEQ ID NO:1124)样品,并且通过在黑暗中在室温下与DMF/CH₂Cl₂(1:1)中的Pd(PPh₃)₄(0.5当量)和DMBA(20当量)温育过夜在Lys-N- ϵ 位上脱保护。在用DMF/CH₂Cl₂洗涤后,通过采用DIC/HOBt用在DMF/CH₂Cl₂中的1'-十二烷基 β -D-葡萄糖醛酸将Lys侧链酰化。通过茚三酮检测耦合的完成并且用CH₂Cl₂充分洗涤产物。

[1354] 通过在室温下用裂解混合物(94%TFA;2%EDT;2%H₂O;2%TIS)处理240min时长对产物树脂进行最终脱保护并且从树脂上切下。用Et₂O处理该混合物以沉淀产物并且用Et₂O充分洗涤,在真空中干燥后获得粗制标题肽产物。

[1355] 分两批通过反相(C18)HPLC进行纯化。在4.1 $\times$ 25cm HPLC柱上以15mL/min的流速加载粗肽(15%有机改性剂;乙酸缓冲剂)并且用15-45%缓冲液B梯度在50 $^{\circ}$ C下在60min内洗脱。将产物级分冻干,获得标题产物肽,其具有通过分析型HPLC(18.6min;0.1%TFA中的30-60%CH₃CN)/质谱法(M+1峰=2382.14)测得的98.03%纯度。以类似方式制备本发明的其它类似物,其特征如下所述。

[1356] 以类似方式但使用试剂1'-甲基 β -D-葡萄糖醛酸和1'-辛基 β -D-葡萄糖醛酸(Carbosynth)制备标题化合物的相应1-甲基和1-辛基类似物。利用如上所述制备的相应单糖和二糖糖醛酸制备相应的1-癸基、1-十二烷基、1-十四烷基、1-十六烷基、1-十八烷基、1-二十烷基和更大的类似物。或者,可通过首先纯化脱保护或部分脱保护的肽、之后用所需糖醛酸试剂进行酰化来制备1-烷基葡萄糖醛酸基或其它糖醛酸酰化类似物。

[1357] 实施例5:肽C-末端酸类似物的制备.

[1358] 通过依序添加如实施例1中所述的N- α -Fmoc保护的氨基酸来制备Boc-His(Trt)-Aib-Gln(Trt)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Tyr(tBu)-Leu-Asp(OtBu)-Glu(O-烯丙基)-Gln(Trt)-Ala-Ala-Lys(Alloc)-Glu(O-tBu)-Phe-Ile-Lys(Dde)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Gln(Trt)-Thr(tBu)-HMPA(SEQ ID NO:1125)树脂(从Fmoc-Thr(tBu)-HMPA树脂开始,取代0.45mmol/g)样品。位于Glu和Lys上的基于烯丙基的侧链通过在黑暗中在室温下与DMF/CH₂Cl₂(1:1)中的Pd(PPh₃)₄(0.5当量)和DMBA(20当量)温育过夜来脱保护。用在DMF中的0.5%DIEA(两次)、在DMF中的0.5%二乙基二硫代氨基甲酸钠(两次)以及DMF/CH₂Cl₂洗涤该树脂直至获得浅黄色树脂。通过将Glu和Lys用在DMF中的DIC/HOBT(5当量)耦合而形成侧链内酰胺连接。用茚三酮检查反应的完成度,并且必要时进行再耦合。在用DMF/CH₂Cl₂洗涤后,通过与DMF(10当量)中的5%水合肼温育两次而将Lys侧链脱保护,每次15min。在用DMF/CH₂Cl₂洗涤后,通过采用DIC/HOBt使脱保护的Lys残基的侧链氨基基团与在DMF/CH₂Cl₂中的1'-十四烷基 β -D-蜜二糖醛酸反应。通过茚三酮检查耦合的完成度,并且用CH₂Cl₂充分洗涤产物。通过茚三酮检测到的任何未完成的耦合将重新进行。一般而言,由2mmol合成获得10-12g肽产物树脂。

[1359] 通过在室温下用裂解混合物(94%TFA;2%EDT;2%H₂O;2%TIS)处理240min时长对产物树脂进行最终脱保护并且从树脂上切下。用Et₂O处理该混合物以沉淀产物并且用Et₂O充分洗涤,在真空中干燥后获得粗制标题肽产物。一般而言,获得5g到8g粗产物肽。

[1360] 分两批通过反相(C18)HPLC进行纯化。在4.1 $\times$ 25cm HPLC柱上以15mL/min的流速

加载粗肽 (1-1.5g) (15%有机改性剂;0.1%TFA缓冲液) 并且用35-55%缓冲剂B梯度在室温下在70min内洗脱。对不太纯的级分进行再纯化以得到纯度>70%的级分。将产物级分冻干, 获得EU-A1077, 其具有通过分析型HPLC (10.3min;0.1%TFA中的45-75%CH₃CN) /质谱法 (1317.67,+3电荷;1976.13,+2电荷;分子量3950.44) 测得的98.7%纯度。以类似方式制备本发明的其它类似物, 其特征如下所述。

[1361] 以类似方式但使用试剂1'-甲基 β -D-葡萄糖醛酸和1'-辛基 β -D-葡萄糖醛酸 (Carbosynth) 制备标题化合物的相应1-甲基和1-辛基类似物。以同样方式但使用相应的1-辛基、1-癸基、1-十一烷基、1-十四烷基、1-十六烷基和1-十八烷基 β -D-葡萄糖醛酸 (如上文所述制备的) 制备本发明的产物。以同样方式但使用相应的1-辛基、1-癸基、1-十一烷基、1-十四烷基、1-十六烷基和1-十八烷基 β -D-蜜二糖醛酸或 β -D-麦芽糖醛酸 (如上文所述制备的) 制备本文所述的产物及试剂。或者, 可通过首先纯化脱保护或部分脱保护的肽、之后通过所需糖醛酸试剂进行酰化来制备1-烷基葡萄糖醛酸基或其它糖醛酸酰化类似物。或者, HMPA树脂结合的中间体的氨解将产生相应的酰胺C-末端。

[1362] 使用下表中给出的洗脱液梯度通过HPLC/质谱法以正离子模式进行分析及表征。

化合物 名称	预期 分子量	实测 分子量	HPLC (min;洗脱)
EU-A387	2379.66	2380.14	18.6[b]
EU-A388	2393.69	2393.74	16.0 [a]
EU-A391	2317.62	2318.26	11.2 [b]
EU-A455	2988.36	2988.00	11.5 [b]
EU-A474	2570.86	2570.54	11.3 [b]
EU-A478	2459.75	2459.74	11.1 [b]
[1363] EU-A484	2544.86	2545.06	9.6 [b]
EU-A501	2904.2	2903.34	7.9 [b]
EU-A502	2776.07	2776.14	8.0 [b]
EU-A503	2704.98	2704.40	8.0 [b]
EU-A504	2548.80	2548.00	9.1 [b]
EU-A505	2392.61	2392.40	10.5 [b]
EU-A506	2305.53	2305.06	10.7 [b]
EU-A507	3763.23	3762.66	9.0 [b]
EU-A521	2303.56	2303.60	8.2 [c]

[1364]

EU-A522	2315.60	2315.60	14.2 [d]
EU-A523	2615.94	2616.00	8.1 [b]
EU-A524	2459.75	2459.74	12.7 [d]
EU-A525	2459.75	2459.06	6.0 [c]
EU-A526	2473.75	2473.60	12.7 [d]
EU-A527	2390.64	2390.40	14.6 [d]
EU-A529	2546.83	2546.80	9.5 [b]
EU-A531	2546.83	2546.80	9.5 [b]
EU-A532	2559.00	2558.66	9.6 [b]
EU-A533	2560.96	2560.66	9.5 [b]
EU-A534	2544.99	2544.94	9.7 [b]
EU-A535	2573.05	2574.00	12.0 [b]
EU-A536	2602.96	2603.46	14.3 [b]
EU-A538	2516.99	2516.40	10.3 [b]
EU-A539	2657.20	2656.80	10.8 [b]
EU-A540	2685.20	2684.94	9.8 [c]
EU-A541	2713.20	2712.80	13.0 [c]
EU-A544	2631.94	2632.26	10.8 [b]
EU-A546	2687.94	2688.80	9.1 [c]
EU-A549	2388.67	2388.66	6.3 [c]
EU-A551	2444.67	2445.20	11.4 [e]
EU-A552	2472.67	2473.14	10.7 [f]
EU-A554	2560.86	2560.40	10.3 [c]
EU-A556	2616.86	2616.40	11.7 [e]
EU-A557	2644.86	2645.74	10.4 [f]
EU-A560	2570.86	2571.06	8.3 [c]
EU-A562	2626.86	2626.66	9.9 [c]
EU-A563	2654.86	2655.06	8.7 [f]
EU-A565	2542.80	2542.54	9.5 [c]
EU-A567	2598.80	2599.06	12.0 [e]
EU-A568	2626.80	2626.54	10.1 [f]

[1365] 在0.1% TFA中的HPLC梯度[a.] 35%到65%CH₃CN经30min。[b.] 30%到60%CH₃CN经20min。[c.] 35%到65%CH₃CN经20min。[d.] 25%到55%CH₃CN经20min。[e.] 40%到70%CH₃CN经20min。

[1366] [f.] 45%到75%CH₃CN经20min。

[1367] 在Phenomenex Luna C18 5微米, 250×4.6mm上进行HPLC。如上所述合成及分析的其它化合物为:

[1368]

化合物 名称	预期 分子量	实测 分子量	HPLC (min;洗脱)
EU-A570	2656.16	2656.00	10.4 [b]
EU-A571	2684.16	2683.34	11.2 [c]
EU-A575	2670.16	2670.94	11.8 [b]
EU-A576	2698.16	2697.20	11.2 [c]
EU-A580	2668.20	2667.20	12.3 [b]
EU-A581	2696.20	2695.46	11.1 [c]
EU-A592	2724.20	2724.58	9.9 [e]
EU-A595	2682.20	2682.40	9.7 [c]
EU-A596	2710.20	2710.46	10.4 [c]
EU-A597	2738.20	2738.18	10.9 [e]
EU-A721	2461.85	2461.74	10.3 [b]
EU-A722	2475.85	2475.34	10.8 [b]
EU-A723	2459.88	2459.86	7.7 [c]
EU-A724	2473.88	2473.34	11.1 [b]
EU-A725	2471.92	2472.00	10.8 [b]
EU-A726	2557.03	2556.80	11.0 [b]
EU-A727	2485.92	2485.74	10.9 [b]
EU-A728	2513.92	2513.86	10.6 [c]
EU-A729	2541.92	2541.86	9.7 [e]
EU-A730	2569.92	2569.74	9.4 [f]
EU-A731	2425.88	2425.32	10.6 [d]
EU-A732	2476.95	2476.40	9.4 [c]
EU-A733	2381.83	2382.02	11.4 [b]
EU-A734	2616.09	2616.18	11.4 [b]
EU-A750	1611.89	1611.56	9.4 [c]
EU-A751	1625.89	1625.35	9.7 [c]
EU-A752	1709.93	1709.41	11.7 [g]
EU-A753	1637.84	1637.46	12.5 [b]
EU-A754	1651.84	1651.18	9.9 [c]
EU-A755	1711.93	1711.46	10.3 [h]
EU-A756	1671.98	1671.37	9.8 [e]
EU-A757	1770.02	1769.17	14.9 [g]
EU-A770	3333.61	3334.65	9.5 [b]
EU-A771	3678.25	3677.96	11.3 [c]
EU-A772	3762.25	3763.35	14.9 [e]
EU-A773	3790.31	3791.31	11.1 [f]
EU-A774	3475.74	3477.15	10.5 [d]

[1369]

EU-A775	3820.38	3821.52	10.4 [c]
EU-A776	3904.38	3905.76	10.2 [f]
EU-A777	3932.44	3933.69	9.7 [f]
EU-A792	3793.43	3793.52	8.9 [f]
EU-A793	3821.43	3821.60	10.8 [f]
EU-A794	3849.43	3848.78	10.5 [g]
EU-A945	3777.18	3777.54	12.2 [e]
EU-A948	3861.18	3862.14	13.0 [f]
EU-A993	3759.22	3759.00	9.3 [f]
EU-A994	3787.22	3787.44	11.4 [f]
EU-A995	3815.22	3815.52	14.5 [g]
EU-A996	3843.22	3843.12	12.3 [g]
EU-A999	3935.35	3934.66	13.4 [e]
EU-A1011	3854.21	3854.38	14.2 [c]
EU-A1017	3896.26	3895.77	12.3 [c]
EU-A1023	3921.35	3921.15	10.5 [e]
EU-A1024	3949.42	3950.22	5.8 [g]
EU-A1025	3977.47	3976.84	7.96 [g]
EU-A1026	4005.55	4004.64	12.8 [g]
EU-A1029	3939.31	3939.06	10.7 [e]
EU-A1032	4023.51	4025.22	13.9 [f]
EU-A1035	3840.21	3838.21	9.8 [e]
EU-A1041	3882.26	3880.50	9.6 [e]
EU-A1044	3966.46	3965.46	12.6 [f]
EU-A1167	3731.15	3731.42	8.9 [f]
EU-A1168	3745.15	3745.20	10.8 [i]
EU-A1173	3978.49	3977.00	12.9 [f]
EU-A1576	3922.37	3922.08	10.2 [e]
EU-A1577	3950.44	3949.95	10.3 [f]
EU-A1581	3923.35	3921.21	13.1 [j]
EU-A1587	3949.42	3949.92	9.6 [f]
EU-A1588	3977.47	3977.97	8.3 [f]
EU-A1589	4005.55	4005.18	9.2 [g]
EU-A1590	3922.37	3923.01	12.5 [j]
EU-A1591	3922.33	3922.80	12.4 [j]
EU-A1592	3923.35	3921.74	13.0 [j]
EU-A1595	3914.38	3915.45	11.5 [e]
EU-A1596	3942.43	3942.48	7.1 [g]
EU-A1598	3887.29	3886.80	12.4 [j]
EU-A1599	3888.31	3888.00	12.5 [j]
EU-A1601	4049.52	4051.35	10.1[e]
EU-A1602	4077.59	4075.41	12.4 [n]
EU-A1606	4050.46	4051.77	10.4[e]
EU-A1607	4078.53	4077.99	12.7 [n]

[1370]

EU-A1611	4050.54	4051.44	10.1 [e]
EU-A1612	4078.61	4078.86	12.3 [e]
EU-A1617	4079.55	4079.55	13.0 [j]
EU-A1620	4180.59	4181.49	11.0 [e]
EU-A1622	4208.66	4208.31	12.9 [j]
EU-A1627	4207.64	4208.28	12.8 [j]
EU-A1634	4035.78	4037.34	13.9 [e]
EU-A1635	4063.78	4065.54	9.5 [g]
EU-A1639	4169.54	4167.99	7.7 [k]
EU-A1645	4183.76	4182.60	13.2 [e]
EU-A1646	4211.99	4213.32	23.5 [l]
EU-A1647	4239.74	4239.21	12.2 [m]
EU-A1651	4345.89	4345.41	10.8 [o]
EU-A1679	3704.17	3704.85	9.0 [e]
EU-A1680	3732.17	3732.45	7.0 [f]
EU-A1681	3760.24	3761.31	8.8 [f]
EU-A1682	3788.24	3788.52	11.9 [f]
EU-A1710	3859.32	3859.71	6.4 [f]
EU-A1711	3887.39	3888.12	8.0 [f]
EU-A1712	3915.39	3915.72	12.1 [e]
EU-A1713	3943.39	3943.32	11.2 [f]
EU-A1716	3860.26	3860.49	9.8 [e]
EU-A1717	3888.33	3889.23	8.4 [f]
EU-A1718	3916.33	3916.98	12.6 [i]
EU-A1719	3944.33	3944.31	9.0 [g]
EU-A1722	3989.37	3990.03	6.1 [f]
EU-A1723	4017.44	4017.54	7.8 [f]
EU-A1730	3916.35	3917.76	7.8 [f]
EU-A1734	3726.10	3726.63	14.0 [e]
EU-A1735	3754.10	3754.26	12.9 [f]
EU-A1739	3949.38	3950.31	13.0 [f]
EU-A1740	3977.43	3978.30	8.9 [g]
EU-A1745	3815.18	3815.10	13.8 [g]
EU-A1784	3915.35	3917.31	11.0 [f]
EU-A1785	3943.35	3944.40	14.6 [i]
EU-A1787	3916.25	3917.46	9.1 [g]
EU-A1788	3944.29	3945.45	10.8 [f]
EU-A1841	3788.20	3789.36	6.6 [f]
EU-A1842	3816.20	3817.80	11.3 [m]
EU-A1847	3727.08	3728.46	10.9 [f]
EU-A1848	3755.08	3756.96	10.2 [g]

[1371] 在0.1% TFA中的HPLC梯度

[1372] [a] 35至65% CH₃CN经30min.[1373] [b] 30至60% CH₃CN经20min.[1374] [c] 35至65% CH₃CN经20min.

[1375] [d] 25至55% CH₃CN经20min.

[1376] [e] 40至70% CH₃CN经20min.

[1377] [f] 45至75% CH₃CN经20min.

[1378] [g] 50至80% CH₃CN经20min.

[1379] [h] 10至40% CH₃CN经20min.

[1380] [i] 30至90% CH₃CN经20min.

[1381] [j] 10至90% CH₃CN经20min.

[1382] [k] 30至95% CH₃CN经20min.

[1383] [l] 30至60% CH₃CN经30min

[1384] [m] 20至100% CH₃CN经20min

[1385] [n] 20至80% CH₃CN经20min

[1386] [o] 30至50% CH₃CN经20min

[1387] 在Phenomenex Luna C18 5微米250×4.6mm分析柱上进行HPLC。

[1388] 实施例6:化合物的细胞试验。

[1389] 以约1mg的量精确地称量化合物并且在标准细胞试验 (Cerep SA) 中进行分析。读出值是以激动剂或拮抗剂模式用测试化合物处理的细胞中生成的cAMP的量。所用的试验是胰高血糖素(人类,克隆到CHO细胞中)和GLP-1(鼠细胞系)细胞试验中的cAMP水平的刺激。所述试验描述于Chicchi,G.G.等人(1997)J Biol Chem 272:7765-7769以及Runge,S.等人(2003)Br J Pharmacol 138:787-794中。

[1390] 对于化合物EU-A391,GLCR细胞响应没有变化并且GLP1R细胞响应急剧上升,EC50为420nM。

化合物	结构	EC ₅₀ GLP-1 R (nM)	EC ₅₀ 鼠胰高血 糖素 R (nM)
EU-A391	1-十二烷基	420	n.c.
EU-A455	1-十二烷基	59	770
EU-A474	1-十二烷基	3000	n.c.
EU-A478	1-十二烷基	n.c.	n.c.
EU-A484	1-十二烷基	n.c.	n.c.
EU-A501	1-十二烷基	20000	12000
EU-A502	1-十二烷基	9400	n.c.
EU-A503	1-十二烷基	n.c.	n.c.
EU-A504	1-十二烷基	3100	1100
EU-A505	1-十二烷基	8500	6100
EU-A506	1-十二烷基	4600	1300
EU-A507	1-十二烷基	18	1
EU-A521	1-十二烷基	n.c.	n.c.
EU-A522	1-十二烷基	n.c.	9000
EU-A523	1-十二烷基	n.c.	n.c.
EU-A524	1-十二烷基	n.c.	n.c.
EU-A525	1-十二烷基	n.c.	n.c.
EU-A526	1-十二烷基	n.c.	n.c.
EU-A527	1-十二烷基	n.c.	5000
EU-A529	1-十二烷基	n.c.	7000
EU-A531	1-十二烷基	2100	1100
EU-A532	1-十二烷基	5000	2600
EU-A533	1-十二烷基	770	780
EU-A534	1-十二烷基	290	1900
EU-A535	1-十四烷基	§4800	2100
EU-A536	1-十六烷基	>10000	4400
EU-A538	1-十二烷基	270	n.c.
EU-A539	1-十二烷基	860	2300
EU-A540	1-十四烷基	n.c.	8800
EU-A541	1-十六烷基	800	5000

[1392] n.c.表示EC₅₀不可计算

[1393] §表示超激动剂

[1394] 利用标准细胞试验 (DiscoverX, LeadHunter 试验) 采用cAMP刺激或抑制蛋白激活的读出值进行另外一系列细胞试验。以约1mg的量精确地称量化合物并且移至DiscoverX以稀释并分析。所用试验针对细胞试验中的胰高血糖素 (人类, 克隆到CHO细胞中) 和GLP-1 (人类, 克隆到CHO细胞中) 受体。

[1395]

化合物	EC ₅₀ cAMP GLP-1 R (nM)	EC ₅₀ 抑制蛋白 GLP-1 R (nM)	EC ₅₀ cAMP 胰高血糖素 R (nM)	EC ₅₀ 抑制蛋白 胰高血糖素 R (nM)
EU-A507	0.01	9	0.02	100
EU-A534	87		1100	
EU-A538	55		3500	
EU-A750	>1000		>1000	
EU-A751	>1000		>1000	
EU-A752	146		>1000	
EU-A753	>1000		>1000	
EU-A754	360		>1000	
EU-A755	486		471	
EU-A756	611		>1000	
EU-A757	6.7		>1000	
EU-A770	0.01	2.3	0.5	>100
EU-A771	0.07	14.2	0.4	>100
EU-A772	0.07	8.4	5.4	>100
EU-A773	0.08	8.3	1.5	>100
EU-A774	0.009	6.8	0.15	22.7
EU-A775	0.16	17	0.3	33.6
EU-A776	1.2	>100	6.5	>100
EU-A777	0.1	34.5	0.6	73
EU-A792	<0.05	27.9	<0.05	
EU-A793	<0.05	23.8	<0.05	
EU-A794	0.05	59.4	0.18	
EU-A945	<0.05	9.4	0.06	
EU-A948	0.08	25.6	9.1	
EU-A992	0.009		0.019	
EU-A993	<0.05	12.3	<0.05	
EU-A994	0.05	10.2	<0.05	
EU-A995	0.035	59.5	0.15	
EU-A996	0.05	>100	0.87	
EU-A999	0.05		0.015	
EU-A1011	0.16		0.51	
EU-A1017	0.44		0.10	
EU-A1023	0.028		0.035	
EU-A1024	0.005		0.035	
EU-A1025	0.008		0.240	
EU-A1026	0.034		0.486	
EU-A1029	0.019		0.06	
EU-A1032	0.03		5.4	
EU-A1035	0.02		0.19	
EU-A1041	0.02		0.13	

[1396]

EU-A1044	0.07		0.57	
EU-A1167	0.013		0.019	
EU-A1168	0.07		0.14	
EU-A1173	0.021		0.463	
EU-A1576	0.032		0.070	
EU-A1577	0.007		0.069	
EU-A1578	0.008		0.355	
EU-A1581	0.086		1.032	
EU-A1586	0.029		0.107	
EU-A1587	0.081		0.253	
EU-A1588	0.023		0.043	
EU-A1589	0.236		0.655	
EU-A1590	0.094		0.343	
EU-A1591	0.073		0.286	
EU-A1592	0.25		0.78	
EU-A1594	0.011		0.068	
EU-A1595	0.021		0.113	
EU-A1596	0.493		1.230	
EU-A1598	0.026		0.199	
EU-A1599	0.061		0.317	
EU-A1601	0.007		0.048	
EU-A1602	0.035		0.162	
EU-A1606	0.017		0.058	
EU-A1607	0.022		0.126	
EU-A1611	0.015		0.16	
EU-A1612	0.011		0.059	
EU-A1616	0.079		0.204	
EU-A1617	0.119		0.598	
EU-A1620	0.051		0.24	
EU-A1622	0.774		2.08	
EU-A1627	0.304		0.705	
EU-A1633	0.008		0.053	
EU-A1634	0.052		0.493	
EU-A1635	0.071		1.983	
EU-A1639	0.385		2.292	
EU-A1645	0.029		0.091	
EU-A1646	0.029		0.332	
EU-A1647	0.113		1.895	
EU-A1651	0.033		0.149	
EU-A1679	0.009		0.14	
EU-A1680	0.026		0.114	
EU-A1681	.0.009		0.132	
EU-A1682	0.21		1.263	
EU-A1710	0.026		0.065	

[1397]

EU-A1711	0.009		0.026	
EU-A1712	0.037		0.175	
EU-A1713	0.308		2.509	
EU-A1716	0.013		0.032	
EU-A1717	0.011		0.035	
EU-A1718	0.043		0.097	
EU-A1719	0.095		0.746	
EU-A1722	0.006		0.012	
EU-A1723	0.028		0.062	
EU-A1729	0.006		0.558	
EU-A1730	0.008		1.172	
EU-A1734	0.006		0.387	
EU-A1735	0.008		0.931	
EU-A1739	0.056		2.223	
EU-A1740	0.077		3.825	
EU-A1745	1.017		10.	
EU-A1784	0.048		1.907	
EU-A1785	0.239		5.145	
EU-A1787	0.246		10.0	
EU-A1788	0.232		10.0	
EU-A1841	0.316		0.475	
EU-A1842	1.209		2.109	
EU-A1847	0.032		1.95	
EU-A1848	0.060		3.064	

[1398] 实施例7:化合物的体内试验-db/db小鼠

[1399] 用于本研究的60只雌性db/db B6BKS (D) Leprdb/J (品系000697) 小鼠在到达时大约为8至9周龄(Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine)。小鼠按体重随机分组,并且两个治疗组的各8只雌性小鼠各自以100nmol/kg或300nmol/kg的剂量水平施用测试品,EU-A994、EU-A995或EU-A1026。一组8只雌性小鼠作为媒介物(vehicle)对照,并且接受该媒介物:在生理盐水中的0.2%BSA,pH 7.4。另一组8只雌性小鼠以50nmol/kg的剂量水平接受阳性对照品:利拉鲁肽。在研究过程中,在第一天于大约第0小时、第7小时和第24小时,以6mL/kg的剂量体积通过皮下注射施用测试品、媒介物及阳性对照品。

[1400] 在小鼠到达时,在随机分组之前,以及从第一天到第五天每天进行临床观察。在小鼠到达时,在随机分组之前,以及从第一天到第五天进行体重测量并记录。从第一天到第五天每天进行食物消耗测量并记录。在测试前(第-3天)以及在第一天第一次给药后的0、1、2、4、8、10、24、48、72和96小时采集用于葡萄糖分析的血样。在研究结束时,对所有动物施以安乐死并丢弃尸体,不再进一步评价。

[1401] 对于利拉鲁肽和高剂量EU-A994和高剂量EU-A1026在第2天及第3天以及对于低剂量EU-A1026在第3天及第4天注意到相对于媒介物的显著的体重变化。在食物消耗分析中,利拉鲁肽处理的动物第1天和第2天、高剂量EU-A994在第1天、低剂量EU-A995在第1天和第2天显著不同于媒介物,高剂量EU-A994第1天、和低及高剂量EU-A1026在第2天显著不同于利拉鲁肽。第10小时针对利拉鲁肽的葡萄糖水平及第10小时和第24小时针对高剂量EU-A994的葡萄糖水平明显不同于媒介物。在第10个小时的低剂量EU-A995和EU-A1026明显不同于

利拉鲁肽(图5)。在相同的方式中,所述系列中的其它类似物测试血糖、体重以及食物消耗方面的效果。

	化合物	剂量	db/db 小鼠 - 平均血糖(mg/dL)			
		(nmol/kg)	0 hr	10hr	24hr	48hr
[1402]	利拉鲁肽	50	595	265	347	377
	EU-A994	300	554	242	209	385
	EU-A995	300	503	471	493	527
	EU-A1026	300	531	399	438	505
	利拉鲁肽	50	528	286	404	477
	EU-A993	250	503	305	324	426
	EU-A995	250	539	584	548	546
	EU-A1023	50	507	310	355	375
	EU-A1023	250	508	264	194	375
	利拉鲁肽	50	442	174	244	439
	EU-A992	250	405	104	112	130
	EU-A1167	250	379	171	117	113
	EU-A1168	250	380	133	169	164

[1403] 实施例8:化合物的体内试验-DIO小鼠

[1404] 从JAX实验室接收五十(50)只6周龄饮食诱导性肥胖(DIO) C57BL/6J雄性小鼠。对小鼠进行耳切以供标识,并且以每笼5只小鼠的密度分别圈养在具有HEPA过滤空气的正压通风的聚碳酸酯笼中。利用人工荧光照明将动物室完全照亮,使用受控的12h光/暗循环。动物室中的正常温度和相对湿度范围分别为 $22 \pm 4^{\circ}\text{C}$ 和 $50 \pm 15\%$ 。任意提供酸化至pH 2.8到3.1的过滤自来水和高脂肪饮食(Research Diets D12492;60千卡%)。

[1405] 在2周适应后,将50只小鼠随机分组($n=10$)如下。组1.媒介物处理;组2.低剂量EU-A994;组3.高剂量EU-A594;组4.低剂量EU-A1024;组5.高剂量EU-A1024。在第1天(0、7hr)、第3天、第6天、第9天、第12天、第15天、第18天、第21天、第24天通过皮下向小鼠给药。每日记录体重和笼侧观察值。每周记录食物和水摄入。在第1天(给药前)和第26天,对小鼠进行NMR测量以测定全身脂肪和瘦肉组成。在第26天,使小鼠禁食过夜以供口服葡萄糖耐量测试。次日,通过尾切收集第一份血样($t=0$)。然后向小鼠施用1.0g/kg浓注葡萄糖。在施用葡萄糖后0min、15min、30min、60min、90min及120min通过尾切获得血样,并且立即使用血糖仪测定血浆葡萄糖。

[1406] 处死及组织收集:在第28天处死小鼠。将末梢血处理成血清/血浆,并且对等份进行葡萄糖、胰岛素和脂质分布的分析。通过NMR测定身体组成。示例性化合物EU-A1024显示OGTT中的葡萄糖波动减小、基础胰岛素分泌减少、葡萄糖依赖性胰岛素分泌增强、体重增加减少(图10)、脂肪量降低但对瘦肉量的影响最小(图11)。

[1407] 实施例9:血浆蛋白酶稳定性

[1408] 生物分析方法开发概述I.所用仪器:API-4000质谱仪(API-4000Mass Spectrometer),ESI正,MRM扫描;Shimadzu HPLC/CTC自动进样器,其具有ACE C8柱(2.1x50mm,5 μm),流动相A:于水中的0.1%甲酸、5mM NH_4OAc ,流动相B:在 CH_3CN 中的0.1%甲酸,注射10 μL 样品,II.标准和质控(QC)样品制备:i.在DMSO/ CH_3CN (1/1)中制备1mg/mL储备溶液,ii.用储备溶液在50% CH_3CN 中制备标准工作溶液。工作溶液的浓度为20ng/mL、50ng/mL、100ng/mL、200ng/mL、500ng/mL、1000ng/mL、2000ng/mL、5000ng/mL、10000ng/mL和20000ng/mL,iii.将10 μL 工作溶液加入90 μL 空白血浆中并且对其进行涡旋,iv.加入300 μL

内部标准溶液(维拉帕米,在100%CH₃CN中20ng/mL),涡旋并且离心,v.将上清液移入HPLC注入板中以供加载至HPLC柱上,vi.标准样品为2ng/mL、5ng/mL、10ng/mL、20ng/mL、50ng/mL、100ng/mL、200ng/mL、500ng/mL、1000ng/mL和2000ng/mL。QC样品为5(LQC)ng/mL、50(MQC)ng/mL和500(HQC)ng/mL。对于血浆稳定性研究,在人血浆中制备了EU-A993、EU-A1023和人GLP-1(7-36, Bachem)的样品(比定量极限高的大约6-20ng/mL或类似浓度),并且在30摄氏度下温育过程中的时间点t=0、0.5、1、2、4、8小时进行取样。用上述内部标准溶液(100%CH₃CN)处理样品以沉淀蛋白质,并且将上清液加至HPLC注入板中以将其加载至HPLC柱上以便通过质谱法进行定量。化合物信号(量)对时间的曲线图显示G1P-1(7-36)迅速减少,而用于本发明化合物的人血浆中的完整化合物的量在8小时内基本上无变化(参见图8)。

[1409] 实施例10:化合物的使用

[1410] 本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质可用于预防和治疗多种与肥胖症、代谢综合征、心血管疾病和糖尿病相关的疾病。可采用经适当标记的表面活性剂修饰的肽作为诊断探针。

[1411] 代表性递送方案包括口服、肠胃外(包括皮下、肌内和静脉内注射)、直肠、颊部(包括舌下)、透皮、吸入、经眼及鼻内。有吸收力且广泛使用的递送肽的方法需要皮下注射控制释放可注射制剂。施用本文所述的经共价修饰的肽和/或蛋白质的其它给药途径为皮下、鼻内和吸入给药。

[1412] 实施例11.治疗胰岛素抵抗的药物用途

[1413] 通过从本领域所用的标准喷雾器经鼻内施用(200μL)在生理盐水中的药剂溶液来用EU-A596治疗具有胰岛素或代谢综合征迹象的人类患者,该溶液含有0.5mg/mL到10mg/mL的该药剂并且含有标准赋形剂如苄醇。必要时重复该治疗用于减轻诸如肥胖症、血糖升高等症状。以类似方式,根据需要通过计量剂量吸入器(MDI)经鼻内施用EU-A596和所选赋形剂在含有诸如氢氟烷烃的蒸发溶剂中的溶液以减轻胰岛素抵抗。采用标准试验测定治疗的效果,包括测量血糖水平、身体质量指数和/或体重和/或测量腰臀比。

[1414] 以类似方式,测试通过透颊、阴道内、吸入、皮下、静脉内、眼内或口服途径施用的调节量以测定GLP1R和/或GLCR对机体内细胞的刺激水平并且确定治疗效果。

[1415] 序列

[1416] 本说明书提供SEQ.ID.NO.1-3和1108-1111以及SEQ.ID.NO.774-783、785-797和1113和1025-1029的序列。另外,图1的表1提供如图1的表1中所示分别具有SEQ.ID.NO.4-129的化合物EU-A300到EU-A425的SEQ.ID编号。图1的表1中的化合物和其在图1的表1中所示的相应SEQ.ID.NO.由此并入所提交的说明书中。另外,图2的表2提供如图2的表2中所示分别具有SEQ.ID.NO.130-317的化合物EU-A426到EU-A599的SEQ.ID编号。图2的表2中的化合物和其在图2的表2中所示的相应SEQ.ID.NO.由此并入所提交的说明书中。另外,图3的表3提供如图3的表3中所示分别具有SEQ.ID.NO.318-773、798-806的化合物EU-A700到EU-A1174的SEQ.ID编号。图3的表3中的化合物和其在图3的表3中所示的相应SEQ.ID.NO.由此并入所提交的说明书中。另外,图9的表4提供如图9的表4中所示分别具有SEQ.ID.NO.807-1024和1030-1107及1114-1122的化合物EU-A1575到EU-A1870的SEQ.ID编号。图9的表4中的化合物和其在图9的表4中所示的相应SEQ.ID.NO.由此并入所提交的说明书中。

	SEQ. ID. NO.	1			5					10					15			20
EU-A300	4	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C8)#						
EU-A301	5	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C12)#						
EU-A302	6	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C16)#						
EU-A303	7	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C8)#						
EU-A304	8	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C12)#						
EU-A305	9	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C16)#						
EU-A306	10	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nal (2)	Lys(C8)#						
EU-A307	11	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nal (2)	Lys(C12)#						
EU-A308	12	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nal (2)	Lys(C16)#						
EU-A309	13	H	Alb	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2Ei4MeO	Lys(C8)#						
EU-A310	14	H	Alb	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2Ei4MeO	Lys(C12)#						
EU-A311	15	H	Alb	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2Ei4MeO	Lys(C16)#						
EU-A312	16	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C8)#		
EU-A313	17	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C12)#		
EU-A314	18	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C16)#		
EU-A315	19	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C8)#		
EU-A316	20	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C12)#		
EU-A317	21	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C16)#		
EU-A318	22	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C8)#		
EU-A319	23	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C12)#		
EU-A320	24	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C16)#		
EU-A321	25	H	Alb	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2Ei4MeO	S	K	Y	L	Lys(C8)#		
EU-A322	26	H	Alb	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2Ei4MeO	S	K	Y	L	Lys(C12)#		
EU-A323	27	H	Alb	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2Ei4MeO	S	K	Y	L	Lys(C16)#		
EU-A324	28	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	K	Y	L	D	G	Lys(C8)#
EU-A325	29	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	D	G	Lys(C8)#
EU-A326	30	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	D	G	Lys(C12)#
EU-A327	31	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	D	G	Lys(C16)#
EU-A328	32	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	G	Lys(C8)#
EU-A329	33	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	G	Lys(C12)#
EU-A330	34	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	G	Lys(C16)#

表 1

图1

	SEQ. ID. NO.	1			5					10						15		20
EU-A331	35	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	D	G	Lys(C8)-#
EU-A332	36	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	D	G	Lys(C12)-#
EU-A333	37	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	D	G	Lys(C16)-#
EU-A334	38	H	Aib	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	D	G	Lys(C8)-#
EU-A335	39	H	Aib	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	D	G	Lys(C12)-#
EU-A336	40	H	Aib	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	D	G	Lys(C16)-#
EU-A337	41	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C8)-#						
EU-A338	42	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C12)-#						
EU-A339	43	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C16)-#						
EU-A340	44	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C8)-#						
EU-A341	45	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C12)-#						
EU-A342	46	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C16)-#						
EU-A343	47	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	Lys(C8)-#						
EU-A344	48	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	Lys(C12)-#						
EU-A345	49	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	Lys(C16)-#						
EU-A346	50	H	Aib	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	Lys(C8)-#						
EU-A347	51	H	Aib	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	Lys(C12)-#						
EU-A348	52	H	Aib	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	Lys(C16)-#						
EU-A349	53	H	Aib	Q	G	T	26MeF	T	S	D	Bip	Lys(C8)-#						
EU-A350	54	H	Aib	Q	G	T	26MeF	T	S	D	Bip	Lys(C12)-#						
EU-A351	55	H	Aib	Q	G	T	26MeF	T	S	D	Bip	Lys(C16)-#						
EU-A352	56	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C8)-#		
EU-A353	57	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C12)-#		
EU-A354	58	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C16)-#		
EU-A355	59	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C8)-#		
EU-A356	60	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C12)-#		
EU-A357	61	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C16)-#		
EU-A358	62	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C8)-#		
EU-A359	63	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C12)-#		
EU-A360	64	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C16)-#		
EU-A361	65	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	Lys(C8)-#		

表 1 (续)

图1 (续)

SEQ. ID. NO.	1		5						10						15			20
EU-A362	66	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	Lys(C12)#		
EU-A363	67	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	Lys(C16)#		
EU-A364	68	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	K	Y	L	E	S	
EU-A365	69	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)#
EU-A366	70	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)#
EU-A367	71	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)#
EU-A368	72	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C16)#
EU-A369	73	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)#
EU-A370	74	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)#
EU-A371	75	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Na(2)	S	K	Y	L	E	S	Lys(C16)#
EU-A372	76	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Na(2)	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)#
EU-A373	77	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Na(2)	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)#
EU-A374	78	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	E	S	Lys(C16)#
EU-A375	79	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	E	S	Lys(C8)#
EU-A376	80	H	Aib	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2Et4MeO	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)#
EU-A377	81	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S	Lys(C16)#
EU-A378	82	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S	Lys(C8)#
EU-A379	83	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S	Lys(C12)#
EU-A380	84	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S	Lys(C16)#
EU-A381	85	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	R	Lys(C8)#
EU-A382	86	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	R	Lys(C12)#
EU-A383	87	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Lys(C16)#
EU-A384	88	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Lys(C8)#
EU-A385	89	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Lys(C12)#
EU-A386	90	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Har	Lys(C16)#
EU-A387	91	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C12)#
EU-A388	92	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S	Lys(C16)#
EU-A389	93	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	Alb	Y	L	E	S	Lys(C12)#
EU-A390	94	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	Alb	Lys(C16)#
EU-A391	95	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Lys(C12)#
EU-A392	96	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Alb	K	Y	L	D	Alb	Lys(C12)#

表 1 (续)

图1 (续)

	SEQ. ID. NO.	1			5				10				15				20
EU-A393	97	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A394	98	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A395	99	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A396	100	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A397	101	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A398	102	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A399	103	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A400	104	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A401	105	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A402	106	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A403	107	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A404	108	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D							
EU-A405	109	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D							
EU-A406	110	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D							
EU-A407	111	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A408	112	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A409	113	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A410	114	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A411	115	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A412	116	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A413	117	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A414	118	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D							
EU-A415	119	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D							
EU-A416	120	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D							
EU-A417	121	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A418	122	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A419	123	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A420	124	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A421	125	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A422	126	H	Aib	Q	G	T	MeF	T	S	D							
EU-A423	127	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D							

表 1 (续)

图1 (续)

	SEQ. ID. NO.	1				5					10					15			20
EU-A424	128	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C12)
EU-A425	129	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C16)
																			Ac5c#
																			Ac5c#

MeF 意指 C-α Me-Phe; Har 意指 homoArg; 2,6F-F 意指 2',6'-二氟-Phe; Bip2Et4MeO 意指 2'-乙基-4'-MeO-联苯基丙氨酸。
Lys (C12) 意指 N-ε-(1'-十二烷基 β-D-葡萄糖醛基)-L-赖氨酸, 并且其它 C 数意指相应的 1'-烷基葡萄糖苷酸。
意指酰胺 C-末端。

表 1 (续)

图1 (续)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								</
--------------	---	---	----	----	----	----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

表 2

图2

	SEQ. ID. NO.	1		5				10		15				20			25								
	EU-A438	151	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	Q	Lys(C8))	F	Ac5c-#
	EU-A439	152	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	Q	Lys(C1 2)	F	Ac5c-#
	EU-A440	153	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	Q	Lys(C1 6)	F	Ac5c-#
	EU-A441	154	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	Q	Lys(C8))	F	Ac5c-#
	EU-A442	155	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	Q	Lys(C1 2)	F	Ac5c-#
	EU-A443	156	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	Q	Lys(C1 6)	F	Ac5c-#
	EU-A444	157	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	Q	Lys(C8))	F	Alb-#
	EU-A445	158	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	Q	Lys(C1 2)	F	Alb-#
	EU-A446	159	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	Q	Lys(C1 6)	F	Alb-#
	EU-A447	160	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C8))	F	Alb-#
	EU-A448	161	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C1 2)	F	Alb-#
	EU-A449	162	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C1 6)	F	Alb-#
	EU-A450	163	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C8))	F	Ac5c-#
	EU-A451	164	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C1 2)	F	Ac5c-#
	EU-A452	165	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C1 6)	F	Ac5c-#
	EU-A447	166	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C8))	F	Alb-#
	EU-A448	167	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C1 2)	F	Alb-#
	EU-A449	168	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C1 6)	F	Alb-#

表 2 (续)

图2 (续)

	SEQ. ID. NO.	1		5				10			15				20					25					
	EU-A450	169	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C8))	F	Ac5c-#
	EU-A451	170	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C1 2)	F	Ac5c-#
	EU-A452	171	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C1 6)	F	Ac5c-#
	EU-A453	172	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	Lys(C1 2)	F	Alb-#
	EU-A454	173	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	Lys(C1 6)	F	Alb-#
	EU-A455	174	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C1 2)	F	Alb-#
	EU-A456	175	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C1 6)	F	Alb-#
	EU-A457	176	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C1 2)	F	Ac5c-#
	EU-A458	177	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C1 6)	F	Ac5c-#
	EU-A459	178	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	Lys(C1 2)	F	Ac5c-#
	EU-A460	179	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	R	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C1 2)	F	Alb-#
	EU-A461	180	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C12)	Alb-#				
	EU-A462	181	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Alb-#				
	EU-A463	182	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Ac5c-#				
	EU-A464	183	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C8)	Alb-#				
	EU-A465	184	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C16)	Alb-#				
	EU-A466	185	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C12)	Alb-#				
	EU-A467	186	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C8)	Alb-#				
	EU-A468	187	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C1)	Alb-#				
	EU-A469	188	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C16)	Alb-#				
	EU-A470	189	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Alb	Lys(C16)	Alb-#				
	EU-A471	190	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Alb	Lys(C12)	Alb-#				
	EU-A472	191	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Alb	Lys(C8)	Alb-#				
	EU-A473	192	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C16)	Alb-#				

表 2 (续)

图2 (续)

	SEQ. ID. NO.	1							5					10				15					20				25	
EU-A474	193	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C12)	Alb-#								
EU-A475	194	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C8)	Alb-#								
EU-A476	195	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C12)	Ac5c-#								
EU-A477	196	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Alb	Lys(C8)	#								
EU-A478	197	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Alb	Lys(C12)	#								
EU-A479	198	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Alb	Lys(C16)	#								
EU-A480	199	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Alb	Lys(C8)	#							
EU-A481	200	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Alb	Lys(C12)	#							
EU-A482	201	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Alb	Lys(C16)	#							
EU-A483	202	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	R	Alb	Lys(C8)	#							
EU-A484	203	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	R	Alb	Lys(C12)	#							
EU-A485	204	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	R	Alb	Lys(C16)	#							
EU-A486	205	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	R	Alb	Lys(C16)	#							
EU-A487	206	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	R	Alb	Lys(C8)	#								
EU-A488	207	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	R	Alb	Lys(C12)	#								
EU-A489	208	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	R	Alb	Lys(C16)	#								
EU-A490	209	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	Alb	R	Lys(C8)	Lys(C8)	#							
EU-A491	210	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	Alb	R	Lys(C12)	Lys(C12)	#							
EU-A492	211	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	Alb	R	Lys(C16)	Lys(C16)	#							
EU-A493	212	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	hArg	Alb	Lys(C8)	#								
EU-A494	213	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	hArg	Alb	Lys(C12)	#								
EU-A495	214	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	hArg	Alb	Lys(C16)	#								
EU-A496	215	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	hArg	Alb	Lys(C8)	#							
EU-A497	216	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	hArg	Alb	Lys(C12)	#							
EU-A498	217	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	hArg	Alb	Lys(C16)	#								
EU-A499	218	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	hArg	Alb	Lys(C8)	#								

表 2 (续)

图2 (续)

[illegible]

表 2 (续)

图2(续)

SEQ. ID. NO.	1					5				10				15						20			25
EU-A535	252	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C14)	Alb	#		
EU-A536	253	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C16)	Alb	#		
EU-A537	254	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C18)	Alb	#		
EU-A538	255	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Q	Lys(C12)	Alb	#		
EU-A539	256	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	Lys(C12)	A	K*	#	
EU-A540	257	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	Lys(C14)	A	K*	#	
EU-A541	258	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	Lys(C16)	A	K*	#	
EU-A542	259	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	Lys(C18)	A	K*	#	
EU-A543	260	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	Lys(C20)	A	K*	#	
EU-A544	261	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Alb	Alb	#	
EU-A545	262	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C14)	Alb	Alb	#	
EU-A546	263	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C16)	Alb	Alb	#	
EU-A547	264	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C18)	Alb	Alb	#	
EU-A548	265	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C20)	Alb	Alb	#	
EU-A549	267	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Alb	Lys(C12)	#			
EU-A550	268	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Alb	Lys(C14)	#			
EU-A551	269	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Alb	Lys(C16)	#			
EU-A552	270	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Alb	Lys(C18)	#			
EU-A553	271	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Alb	Lys(C20)	#			
EU-A554	272	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C12)	Alb	Alb	#	
EU-A555	273	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C14)	Alb	Alb	#	
EU-A556	274	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C16)	Alb	Alb	#	
EU-A557	275	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C18)	Alb	Alb	#	
EU-A558	276	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C20)	Alb	Alb	#	
EU-A559	277	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C22)	Alb	Alb	#	
EU-A560	278	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C12)	Alb	#		
EU-A561	279	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C14)	Alb	#		
EU-A562	280	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C16)	Alb	#		
EU-A563	281	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C18)	Alb	#		
EU-A564	282	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C20)	Alb	#		
EU-A565	283	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	Lys(C12)	Alb	#		
EU-A566	284	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	Lys(C14)	Alb	#		
EU-A567	285	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	Lys(C16)	Alb	#		
EU-A568	286	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	Lys(C18)	Alb	#		
EU-A569	287	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	Lys(C20)	Alb	#		

表 2 (续)

图2 (续)

[illegible]

表 3

图3

SEQ. ID. NO.	1				5				10				15					20		25	30										
EUA733	351	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	E*	L	D	S	K*	Lys(C12)	#											
EUA734	352	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	E*	Lys(C12)	A	K*	#									
EUA735	353	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	E*	Lys(C12)	A	R	K*									
EUA736	354	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	E*	Lys(C14)	A	R	K*									
EUA737	355	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	E*	Lys(C16)	A	R	K*									
EUA738	356	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	E*	Lys(C18)	A	R	K*									
EUA739	357	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	E*	Lys(C20)	A	R	K*									
EUA740	358	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	E*	Lys(C12)	A	Q	K*									
EUA741	359	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	E*	Lys(C14)	A	Q	K*									
EUA742	360	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	E*	Lys(C16)	A	Q	K*									
EUA743	361	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	E*	Lys(C18)	A	Q	K*									
EUA744	362	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	E*	Lys(C20)	A	Q	K*									
EUA745	363	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	E*	Lys(C12)	V	R	K*									
EUA746	364	H	Ab	Q	G	T	aMeF	T	S	D	Y	Lys(C8)	#																		
EUA747	365	H	Ab	Q	G	T	aMeF	T	S	D	Y	Lys(C14)	#																		
EUA748	366	H	Ab	Q	G	T	aMeF	T	S	D	Y	Lys(C16)	#																		
EUA749	367	H	Ab	Q	G	T	aMeF	T	S	D	Y	Lys(C20)	#																		
EUA750	368	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	Lys(C12)	#																		
EUA751	369	H	Ab	Q	G	T	aMeF	T	S	D	Y	Lys(C12)	#																		
EUA752	370	H	Ab	Q	G	T	aMeF	T	S	D	Y	Lys(C18)	#																		
EUA753	371	H	aMePro	Q	G	T	F	T	S	D	Y	Lys(C12)	#																		
EUA754	372	H	aMePro	Q	G	T	aMeF	T	S	D	Y	Lys(C12)	#																		
EUA755	373	H	aMePro	Q	G	T	aMeF	T	S	D	Bip	Lys(C12)	#																		
EUA756	374	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C12)	#																		
EUA757	375	H	Ab	Q	G	T	aMeF	T	S	D	Bip	Lys(C18)	#																		
EUA758	376	H	aMePro	Q	G	T	aMeF	T	S	D	Y	Lys(C8)	#																		
EUA759	377	H	aMePro	Q	G	T	aMeF	T	S	D	Y	Lys(16)	#																		
EUA760	378	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C8)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EUA761	379	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EUA762	380	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EUA763	381	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EUA764	382	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EUA765	383	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EUA766	384	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C8)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EUA767	385	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#

表 3 (续)

图3 (续)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EUA768	H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E Lys(C16) A A K E F I A W L L N T #					
EUA769	387 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E Lys(C20) A A K E F I A W L L N T #					
EUA770	388 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E K A A K E F I A W L L N T #					
EUA771	389 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E Lys(C12) A A K E F I A W L L N T #					
EUA772	390 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E Lys(C18) A A K E F I A W L L N T #					
EUA773	391 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E Lys(C18) A A K E F I A W L L N T #					
EUA774	392 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A K D F V Q W L L N T #					
EUA775	393 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C12) D F V Q W L L N T #					
EUA776	394 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C18) D F V Q W L L N T #					
EUA777	395 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C18) D F V Q W L L N T #					
EUA778	396 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C8) D F V Q W L L N T #					
EUA779	397 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C12) D F V Q W L L N T #					
EUA780	398 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C14) D F V Q W L L N T #					
EUA781	399 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C16) D F V Q W L L N T #					
EUA782	400 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C18) D F V Q W L L N T #					
EUA783	401 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C20) D F V Q W L L N T #					
EUA784	402 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C8) D F V Q W L L N T #					
EUA785	403 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C12) D F V Q W L L N T #					
EUA786	404 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C14) D F V Q W L L N T #					
EUA787	405 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C16) D F V Q W L L N T #					
EUA788	406 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C18) D F V Q W L L N T #					
EUA789	407 H G	Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Lys(C20) D F V Q W L L N T #					
EUA790	408 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E Lys(C8) A A K E F I A W L L N T #					
EUA791	409 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E Lys(C12) A A K E F I A W L L N T #					
EUA792	410 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E Lys(C14) A A K E F I A W L L N T #					
EUA793	411 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E Lys(C16) A A K E F I A W L L N T #					
EUA794	412 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E Lys(C18) A A K E F I A W L L N T #					
EUA795	413 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E Lys(C20) A A K E F I A W L L N T #					
EUA796	414 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E* Q A A K* E F I Lys(C8) W L M N T #					
EUA797	415 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E* Q A A K* E F I Lys(C12) W L M N T #					
EUA798	416 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E* Q A A K* E F I Lys(C14) W L M N T #					
EUA799	417 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E* Q A A K* E F I Lys(C16) W L M N T #					
EUA800	418 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E* Q A A K* E F I Lys(C18) W L M N T #					
EUA801	419 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E* Q A A K* E F I Lys(C20) W L M N T #					
EUA802	420 H Ab	Q G T F T S D Y S K Y L D E* Q A A K* E F I Lys(C8) W L L N T #					

表 3 (续)

图3 (续)

SEQ. 1	5	10	15	20	25	30																									
ID.																															
NO.																															
EU-A803	421	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C12)	W	L	L	N	T	#
EU-A804	422	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C14)	W	L	L	N	T	#
EU-A805	423	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C16)	W	L	L	N	T	#
EU-A806	424	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C18)	W	L	L	N	T	#
EU-A807	425	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C20)	W	L	L	N	T	#
EU-A808	426	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C8)	W	L	L	N	T	#
EU-A809	427	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C12)	W	L	L	N	T	#
EU-A810	428	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C14)	W	L	L	N	T	#
EU-A811	429	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C16)	W	L	L	N	T	#
EU-A812	430	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C18)	W	L	L	N	T	#
EU-A813	431	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C20)	W	L	L	N	T	#
EU-A814	432	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C8)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A815	433	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A816	434	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A817	435	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A818	436	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A819	437	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A820	438	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C8)	W	L	L	N	T	#
EU-A821	439	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C12)	W	L	L	N	T	#
EU-A822	440	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C14)	W	L	L	N	T	#
EU-A823	441	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C16)	W	L	L	N	T	#
EU-A824	442	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C18)	W	L	L	N	T	#
EU-A825	443	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C20)	W	L	L	N	T	#
EU-A826	444	H	atMePro	Q	G	T	atMeF	T	S	D	Bip	Lys(C8)	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
EU-A827	445	H	atMePro	Q	G	T	atMeF	T	S	D	Bip	Lys(C12)	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
EU-A828	446	H	atMePro	Q	G	T	atMeF	T	S	D	Bip	Lys(C14)	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
EU-A829	447	H	atMePro	Q	G	T	atMeF	T	S	D	Bip	Lys(C16)	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
EU-A830	448	H	atMePro	Q	G	T	atMeF	T	S	D	Bip	Lys(C18)	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
EU-A831	449	H	atMePro	Q	G	T	atMeF	T	S	D	Bip	Lys(C20)	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
EU-A832	450	H	atMePro	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	Bip	Lys(C8)	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
EU-A833	451	H	atMePro	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	Bip	Lys(C12)	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
EU-A834	452	H	atMePro	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	Bip	Lys(C14)	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
EU-A835	453	H	atMePro	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	Bip	Lys(C16)	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
EU-A836	454	H	atMePro	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	Bip	Lys(C18)	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
EU-A837	455	H	atMePro	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	Bip	Lys(C20)	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#

表 3 (续)

图3 (续)

	SEQ. ID.	1			5				10			15			20			25	30
	NO.	H	Aib	Q G	T	aMeF	T S D	Bip	Lys(C8)	#									
EU-A838	456	H	Aib	Q G	T	aMeF	T S D	Bip	Lys(C8)	#									
EU-A839	457	H	Aib	Q G	T	aMeF	T S D	Bip	Lys(C12)	#									
EU-A840	458	H	Aib	Q G	T	aMeF	T S D	Bip	Lys(C14)	#									
EU-A841	459	H	Aib	Q G	T	aMeF	T S D	Bip	Lys(C16)	#									
EU-A842	1112	H	Aib	Q G	T	aMeF	T S D	Bip	Lys(C20)	#									
EU-A843	1129	H	Aib	Q G	T	aMeFF	T S D	Bip	Lys(C8)	#									
EU-A844	1130	H	Aib	Q G	T	aMeFF	T S D	Bip	Lys(C12)	#									
EU-A845	1131	H	Aib	Q G	T	aMeFF	T S D	Bip	Lys(C14)	#									
EU-A846	1132	H	Aib	Q G	T	aMeFF	T S D	Bip	Lys(C16)	#									
EU-A847	1133	H	Aib	Q G	T	aMeFF	T S D	Bip	Lys(C18)	#									
EU-A848	1134	H	Aib	Q G	T	aMeFF	T S D	Bip	Lys(C20)	#									
EU-A849	1135	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D A	Lys(C8)	A			A	R E F I A			W L L N T #	
EU-A850	1136	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D A	Lys(C12)	A			A	R E F I A			W L L N T #	
EU-A851	1137	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D A	Lys(C14)	A			A	R E F I A			W L L N T #	
EU-A852	460	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D A	Lys(C16)	A			A	R E F I A			W L L N T #	
EU-A853	461	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D A	Lys(C18)	A			A	R E F I A			W L L N T #	
EU-A854	462	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D A	Lys(C20)	A			A	R E F I A			W L L N T #	
EU-A855	463	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D A	Lys(C6)	A			A	K E F I A			W L L N T #	
EU-A856	464	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D A	Lys(C12)	A			A	K E F I A			W L L N T #	
EU-A857	465	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D A	Lys(C14)	A			A	K E F I A			W L L N T #	
EU-A858	466	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D A	Lys(C16)	A			A	K E F I A			W L L N T #	
EU-A859	467	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D A	Lys(C18)	A			A	K E F I A			W L L N T #	
EU-A860	468	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D A	Lys(C20)	A			A	K E F I A			W L L N T #	
EU-A861	469	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D Alb	Lys(C6)	A			A	K E F I A			W L L N T #	
EU-A862	470	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D Alb	Lys(C12)	A			A	K E F I A			W L L N T #	
EU-A863	471	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D Alb	Lys(C14)	A			A	K E F I A			W L L N T #	
EU-A864	472	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D Alb	Lys(C16)	A			A	K E F I A			W L L N T #	
EU-A865	473	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D Alb	Lys(C18)	A			A	K E F I A			W L L N T #	
EU-A866	474	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D Alb	Lys(C20)	A			A	K E F I A			W L L N T #	
EU-A867	475	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D Alb	Lys(C6)	A			A	R E F I A			W L L N T #	
EU-A868	476	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D Alb	Lys(C12)	A			A	R E F I A			W L L N T #	
EU-A869	477	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D Alb	Lys(C14)	A			A	R E F I A			W L L N T #	
EU-A870	478	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D Alb	Lys(C16)	A			A	R E F I A			W L L N T #	
EU-A871	479	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D Alb	Lys(C18)	A			A	R E F I A			W L L N T #	
EU-A872	480	H	G	Q G	T	F	T S D	Y S	K Y L D Alb	Lys(C20)	A			A	R E F I A			W L L N T #	

表 3 (续)

图3 (续)

SEQ. 1 ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EUA873	481	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Lys(C8) A A A K E F I A W L L N T #
EUA874	482	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Lys(C12) A A A K E F I A W L L N T #
EUA875	483	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Lys(C14) A A A K E F I A W L L N T #
EUA876	484	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Lys(C16) A A A K E F I A W L L N T #
EUA877	485	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Lys(C18) A A A K E F I A W L L N T #
EUA878	486	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Lys(C20) A A A K E F I A W L L N T #
EUA879	487	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Lys(C8) A A A R E F I A W L L N T #
EUA880	488	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Lys(C12) A A A R E F I A W L L N T #
EUA881	489	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Lys(C14) A A A R E F I A W L L N T #
EUA882	490	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Lys(C16) A A A R E F I A W L L N T #
EUA883	491	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Lys(C18) A A A R E F I A W L L N T #
EUA884	492	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Lys(C20) A A A R E F I A W L L N T #
EUA885	493	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Q A A A R E F I Lys(C8) W L L N T #
EUA886	494	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Q A A A R E F I Lys(C12) W L L N T #
EUA887	495	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Q A A A R E F I Lys(C14) W L L N T #
EUA888	496	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Q A A A R E F I Lys(C16) W L L N T #
EUA889	497	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Q A A A R E F I Lys(C18) W L L N T #
EUA890	498	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	Q A A A R E F I Lys(C20) W L L N T #
EUA891	499	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Lys(C8) D F V Q W L L N T #
EUA892	500	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Lys(12) D F V Q W L L N T #
EUA893	501	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Lys(C14) D F V Q W L L N T #
EUA894	502	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Lys(C16) D F V Q W L L N T #
EUA895	503	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Lys(C18) D F V Q W L L N T #
EUA896	504	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Lys(C20) D F V Q W L L N T #
EUA897	505	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Lys(C8) D F V Q W L L N T #
EUA898	506	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Lys(C14) D F V Q W L L N T #
EUA899	507	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Lys(C16) D F V Q W L L N T #
EUA900	508	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Lys(C18) D F V Q W L L N T #
EUA901	509	H	Ab	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Lys(C20) D F V Q W L L N T #
EUA902	510	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Q D F V Lys(C8) W L L N T #
EUA903	511	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Q D F V Lys(C12) W L L N T #
EUA904	512	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Q D F V Lys(C14) W L L N T #
EUA905	513	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Q D F V Lys(C16) W L L N T #
EUA906	514	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Q D F V Lys(C18) W L L N T #
EUA907	515	H	G	Q G T	F T S D	Y S K Y L D A	R A A A Q D F V Lys(C20) W L L N T #

表 3 (续)

图3 (续)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30																								
EU-A908	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C18)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A909	516	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C8)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A910	517	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C12)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A911	518	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C14)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A912	519	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C16)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A913	520	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C18)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A914	521	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C20)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A915	522	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C8)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A916	523	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C12)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A917	524	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C14)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A918	525	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C16)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A919	526	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C18)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A920	527	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C20)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A921	528	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C8)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A922	529	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A923	530	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Lys(C8)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A924	531	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Lys(C14)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A925	532	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Lys(C16)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A926	533	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Lys(C20)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A927	534	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Lys(C8)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A928	535	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Lys(C12)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A929	536	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Lys(C14)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A930	537	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Lys(C16)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A931	538	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A932	539	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Lys(C20)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A933	540	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	A	R	E	F	I	Lys(C8)	W	L	L	N	T	#	
EU-A934	541	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	A	R	E	F	I	Lys(C12)	W	L	L	N	T	#	
EU-A935	542	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	A	R	E	F	I	Lys(C14)	W	L	L	N	T	#	
EU-A936	543	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	A	R	E	F	I	Lys(C16)	W	L	L	N	T	#	
EU-A937	544	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	A	R	E	F	I	Lys(C18)	W	L	L	N	T	#	
EU-A938	545	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	A	R	E	F	I	Lys(C20)	W	L	L	N	T	#	
EU-A939	546	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Q	D	F	V	Lys(C8)	W	L	L	N	T	#	
EU-A940	547	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Q	D	F	V	Lys(C12)	W	L	L	N	T	#	
EU-A941	548	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Q	D	F	V	Lys(C14)	W	L	L	N	T	#	
EU-A942	549	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Q	D	F	V	Lys(C16)	W	L	L	N	T	#	
EU-A943	550	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Q	D	F	V	Lys(C18)	W	L	L	N	T	#	

表 3 (续)

图3 (续)

SEQ. 1 ID. NO.			5		10			15							20				25		30							
EU-A943	551	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	R	R	A	A	Lys(C20)	W	L	L	N	T	#
EU-A944	552	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	A	Lys(C8)	W	L	L	Q	T	#
EU-A945	553	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	A	Lys(C12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A946	554	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	A	Lys(C14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A947	555	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	A	Lys(C16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A948	556	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	A	Lys(C18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A949	557	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	A	Lys(C20)	W	L	L	Q	T	#
EU-A950	558	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C8)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A951	559	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A952	560	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A953	561	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A954	562	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A955	563	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A956	564	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C8)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A957	565	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A958	566	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A959	567	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A960	568	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A961	569	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A962	570	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C8)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A963	571	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A964	572	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A965	573	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A966	574	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A967	575	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A968	576	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Lys(C8)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A969	577	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Lys(C12)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A970	578	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Lys(C14)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A971	579	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Lys(C16)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A972	580	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Lys(C18)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A973	581	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Lys(C20)	A	A	A	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A974	582	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	A	Lys(C8)	D	F	V	Q	T	#
EU-A975	583	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	A	Lys(C12)	D	F	V	Q	T	#
EU-A976	584	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	A	Lys(C14)	D	F	V	Q	T	#
EU-A977	585	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	A	Lys(C16)	D	F	V	Q	T	#

表 3 (续)

图3 (续)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30																		
EU-A978 586	H	G	Q	G	T	F	K	Y	L	D	E	R	A	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#	
EU-A979 587	H	G	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	R	A	Lys(C20)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A980 588	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	R	A	Lys(C8)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A981 589	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	R	A	Lys(C12)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A982 590	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	R	A	Lys(C14)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A983 591	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	R	A	Lys(C16)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A984 592	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	R	A	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A985 593	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	R	A	Lys(C20)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A986 594	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(C8)	W	L	L	Q	T	#
EU-A987 595	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(C12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A988 596	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(C14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A989 597	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(C16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A990 598	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(C18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A991 599	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(C20)	W	L	L	Q	T	#
EU-A992 600	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(C8)	W	L	L	Q	T	#
EU-A993 601	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(C12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A994 602	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(C14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A995 603	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(C16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A996 604	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(C18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A997 605	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(C20)	W	L	L	Q	T	#
EU-A998 606	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(M8)	W	L	L	Q	T	#
EU-A999 607	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(M12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1000 608	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(M14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1001 609	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(M16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1002 610	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(M18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1003 611	H	Aib	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	K*	E	F	I	Lys(M20)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1004 612	H	G	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	Q	A	R	E	F	I	Lys(M8)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1005 613	H	G	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	Q	A	R	E	F	I	Lys(M12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1006 614	H	G	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	Q	A	R	E	F	I	Lys(M14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1007 615	H	G	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	Q	A	R	E	F	I	Lys(M16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1008 616	H	G	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	Q	A	R	E	F	I	Lys(M18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1009 617	H	G	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	Q	A	R	E	F	I	Lys(M20)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1010 618	H	G	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	Lys(M8)	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1011 619	H	G	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	Lys(M12)	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1012 620	H	G	Q	G	T	F	S	K	Y	L	D	E	Lys(M14)	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#

表 3 (续)

图3 (续)

SEQ. ID. NO.	1		5		10			15			20			25	30																
EU-A1013	621	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me16)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1014	622	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me18)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1015	623	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me20)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1016	624	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me8)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A1017	625	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me12)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A1018	626	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me14)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A1019	627	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me16)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A1020	628	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me18)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A1021	629	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me20)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A1022	630	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me8)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1023	631	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1024	632	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1025	633	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1026	634	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1027	635	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me20)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1028	636	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(Me8)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1029	637	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(Me12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1030	638	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(Me14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1031	639	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(Me16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1032	640	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1033	641	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(Me20)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1034	642	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me8)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1035	643	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me12)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1036	644	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me14)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1037	645	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me16)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1038	646	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me18)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1039	647	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me20)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1040	648	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me8)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A1041	649	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me12)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A1042	650	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me14)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A1043	651	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me16)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A1044	652	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me18)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A1045	653	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(Me20)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A1046	654	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBip	Lys(C8)	#																		
EU-A1047	655	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBip	Lys(C12)	#																		

表 3 (续)

图3 (续)

	SEQ. ID. NO.	1				5				10					15				20					25				30
EU-A1048	656	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	Lys(C14)	#															
EU-A1049	657	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	Lys(C16)	#															
EU-A1050	658	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	Lys(C18)	#															
EU-A1051	659	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	Lys(C20)	#															
EU-A1052	660	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	Lys(C8)	#															
EU-A1053	661	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	Lys(C12)	#															
EU-A1054	662	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	Lys(C14)	#															
EU-A1055	663	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	Lys(C16)	#															
EU-A1056	664	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	Lys(C18)	#															
EU-A1057	665	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	Lys(C20)	#															
EU-A1058	666	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	Lys(C8)	#															
EU-A1059	667	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	Lys(C12)	#															
EU-A1060	668	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	Lys(C14)	#															
EU-A1061	669	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	Lys(C16)	#															
EU-A1062	670	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	Lys(C18)	#															
EU-A1063	671	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	Lys(C20)	#															
EU-A1064	672	H	Alb	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	Lys(C8)	#															
EU-A1065	673	H	Alb	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	Lys(C12)	#															
EU-A1066	674	H	Alb	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	Lys(C14)	#															
EU-A1067	675	H	Alb	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	Lys(C16)	#															
EU-A1068	676	H	Alb	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	Lys(C18)	#															
EU-A1069	677	H	Alb	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	Lys(C20)	#															
EU-A1070	678	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	MeLys(C8)	#															
EU-A1071	679	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	MeLys(C12)	#															
EU-A1072	680	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	MeLys(C14)	#															
EU-A1073	681	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	MeLys(C16)	#															
EU-A1074	682	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	MeLys(C18)	#															
EU-A1075	683	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	MeLys(C20)	#															
EU-A1076	684	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	MeLys(C8)	#															
EU-A1077	685	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	MeLys(C12)	#															
EU-A1078	686	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	MeLys(C14)	#															
EU-A1079	687	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	MeLys(C16)	#															
EU-A1080	688	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	MeLys(C18)	#															
EU-A1081	689	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EBp	MeLys(C20)	#															
EU-A1082	690	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EBp	MeLys(C8)	#															

表 3 (续)

图3 (续)

SEQ. ID. NO.	1				5					10				15						20					25					30
EU-A1083	691	H	Alb	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	MeLys(C12)	#																	
EU-A1084	692	H	Alb	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	MeLys(C14)	#																	
EU-A1085	693	H	Alb	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	MeLys(C16)	#																	
EU-A1086	694	H	Alb	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	MeLys(C18)	#																	
EU-A1087	695	H	Alb	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	MeLys(C20)	#																	
EU-A1088	696	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	MeLys(C8)	#																	
EU-A1089	697	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	MeLys(C12)	#																	
EU-A1090	698	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	MeLys(C14)	#																	
EU-A1091	699	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	MeLys(C16)	#																	
EU-A1092	700	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	MeLys(C18)	#																	
EU-A1093	701	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	MeLys(C20)	#																	
EU-A1094	702	H	atMePro	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	Me8	#																	
EU-A1095	703	H	atMePro	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	Me12	#																	
EU-A1096	704	H	atMePro	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	Me14	#																	
EU-A1097	705	H	atMePro	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	Me16	#																	
EU-A1098	706	H	atMePro	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	Me18	#																	
EU-A1099	707	H	atMePro	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	Me20	#																	
EU-A1100	708	H	atMePro	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me8	#																	
EU-A1101	709	H	atMePro	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me12	#																	
EU-A1102	710	H	atMePro	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me14	#																	
EU-A1103	711	H	atMePro	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me16	#																	
EU-A1104	712	H	atMePro	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me18	#																	
EU-A1105	713	H	atMePro	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me20	#																	
EU-A1106	714	H	Alb	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	Me8	#																	
EU-A1107	715	H	Alb	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	Me12	#																	
EU-A1108	716	H	Alb	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	Me14	#																	
EU-A1109	717	H	Alb	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	Me16	#																	
EU-A1110	718	H	Alb	Q	G	T	atMeF	T	S	D	EBip	Me18	#																	
EU-A1111	719	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me20	#																	
EU-A1112	720	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me8	#																	
EU-A1113	721	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me12	#																	
EU-A1114	722	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me14	#																	
EU-A1115	723	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me16	#																	
EU-A1116	724	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me18	#																	
EU-A1117	725	H	Alb	Q	G	T	atMeFF	T	S	D	EBip	Me20	#																	

表 3 (续)

图3 (续)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EU-A1118 726	H	Q G T	D Bp				
EU-A1119 727	H	Q G T	D Bp				
EU-A1120 728	H	Q G T	D Bp				
EU-A1121 729	H	Q G T	D Bp				
EU-A1122 730	H	Q G T	D Bp				
EU-A1123 731	H	Q G T	D Bp				
EU-A1124 732	H	Q G T	D Bp				
EU-A1125 733	H	Q G T	D Bp				
EU-A1126 734	H	Q G T	D Bp				
EU-A1127 735	H	Q G T	D Bp				
EU-A1128 736	H	Q G T	D Bp				
EU-A1129 737	H	Q G T	D Bp				
EU-A1130 738	H	Q G T	D Bp				
EU-A1131 739	H	Q G T	D Bp				
EU-A1132 740	H	Q G T	D Bp				
EU-A1133 741	H	Q G T	D Bp				
EU-A1134 742	H	Q G T	D Bp				
EU-A1135 743	H	Q G T	D Bp				
EU-A1136 744	H	Q G T	D Bp				
EU-A1137 745	H	Q G T	D Bp				
EU-A1138 746	H	Q G T	D Bp				
EU-A1139 747	H	Q G T	D Bp				
EU-A1140 748	H	Q G T	D Bp				
EU-A1141 749	H	Q G T	D Bp				
EU-A1142 750	H	Q G T	D Bp				
EU-A1143 751	H	Q G T	D Bp				
EU-A1144 752	H	Q G T	D Bp				
EU-A1145 753	H	Q G T	D Bp				
EU-A1146 754	H	Q G T	D Bp				
EU-A1147 755	H	Q G T	D Bp				
EU-A1148 756	H	Q G T	D Bp				
EU-A1149 757	H	Q G T	D Bp				
EU-A1150 758	H	Q G T	D Bp				
EU-A1151 759	H	Q G T	D Bp				

表 3 (续)

图3 (续)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EU-A1152 760	H	αMePro	Q G T	αMeFF	T S D	Bip	Me18
EU-A1153 761	H	αMePro	Q G T	αMeFF	T S D	Bip	Me20
EU-A1154 762	H	Aib	Q G T	αMeF	T S D	Bip	Me8
EU-A1155 763	H	Aib	Q G T	αMeF	T S D	Bip	Me12
EU-A1156 764	H	Aib	Q G T	αMeF	T S D	Bip	Me14
EU-A1157 765	H	Aib	Q G T	αMeF	T S D	Bip	Me16
EU-A1158 766	H	Aib	Q G T	αMeF	T S D	Bip	Me18
EU-A1159 767	H	Aib	Q G T	αMeF	T S D	Bip	Me20
EU-A1160 768	H	Aib	Q G T	αMeFF	T S D	Bip	Me8
EU-A1161 769	H	Aib	Q G T	αMeFF	T S D	Bip	Me12
EU-A1162 770	H	Aib	Q G T	αMeFF	T S D	Bip	Me14
EU-A1163 771	H	Aib	Q G T	αMeFF	T S D	Bip	Me16
EU-A1164 772	H	Aib	Q G T	αMeFF	T S D	Bip	Me18
EU-A1165 773	H	Aib	Q G T	αMeFF	T S D	Bip	Me20
EU-A1166 798	H	Aib	Q G T	F	T S D	Y	S
EU-A1167 799	H	Aib	Q G T	F	T S D	Y	S
EU-A1168 800	H	Aib	Q G T	F	T S D	Y	S
EU-A1169 801	H	Aib	Q G T	F	T S D	Y	S
EU-A1170 802	H	Aib	Q G T	F	T S D	Y	S
EU-A1171 803	H	Aib	Q G T	F	T S D	Y	S
EU-A1172 804	H	Aib	Q G T	F	T S D	Y	S
EU-A1173 805	H	Aib	Q G T	F	T S D	Y	S
EU-A1174 806	H	Aib	Q G T	F	T S D	Y	S

表 3 (续)

图3 (续)

具有数字的 C 意指 1-烷基 β-D-葡萄糖醛基酯基团，同时该数字表示链长度。

MeLys = C-α-甲基-赖氨酸，EtBip = 2'-乙基-联苯基丙氨酸；αMeF = C-α-甲基-Phe；αMeFF = C-α-甲基-2-氟-Phe。

M 为麦芽糖苷且 Me 为基于蜜二糖苷的表面活性剂，同时该数字为 1-烷基取代的碳链长度。星号意指 α 连接的糖苷。例如 Me* 意指 α-蜜二糖苷。

Lys(C12) 意指 N-ε-(1'-十二烷基 β-D-葡萄糖醛基)-L-赖氨酸并且其它 C 数意指相应的 1'-烷基葡萄糖苷酸。由 4 个残基隔开的成对氨基酸 E*，K* 或 K*，

E* 表示在这些氨基酸上侧链官能团间形成的侧链内酰胺连接。

意指酰胺 C-末端。

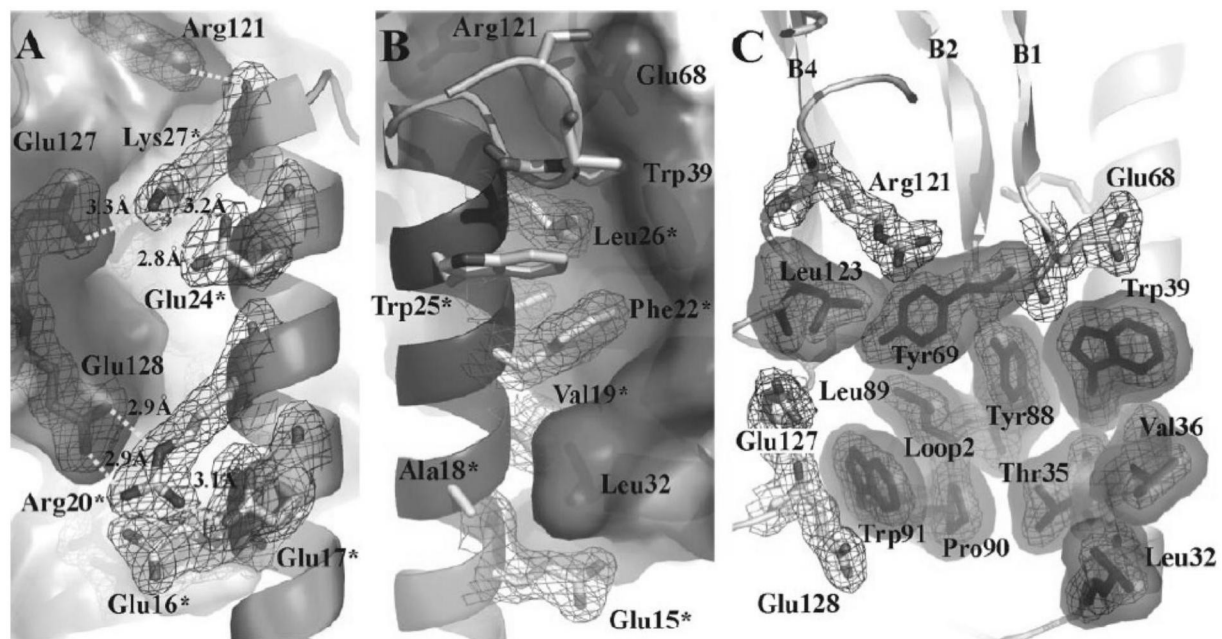


图4

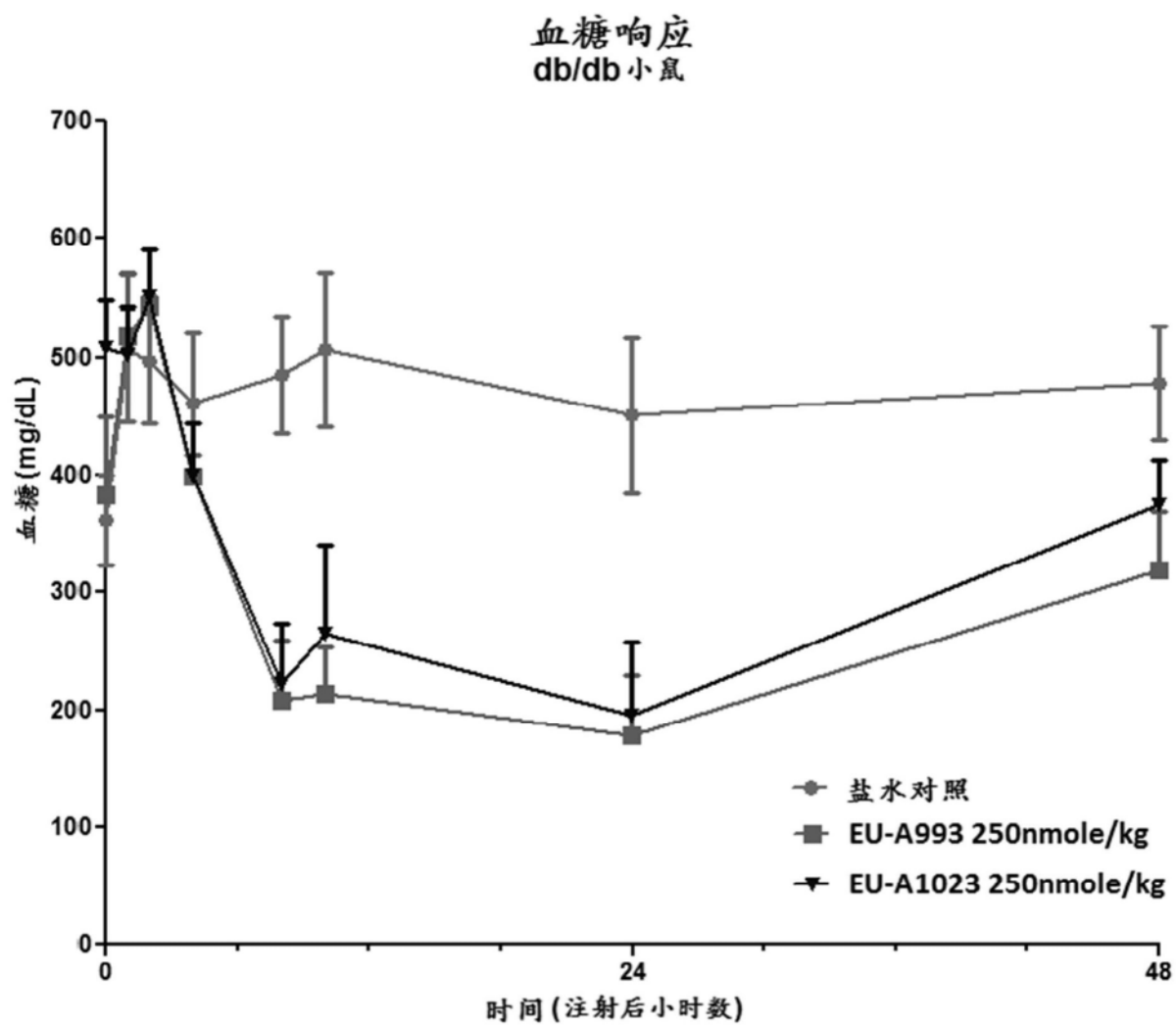
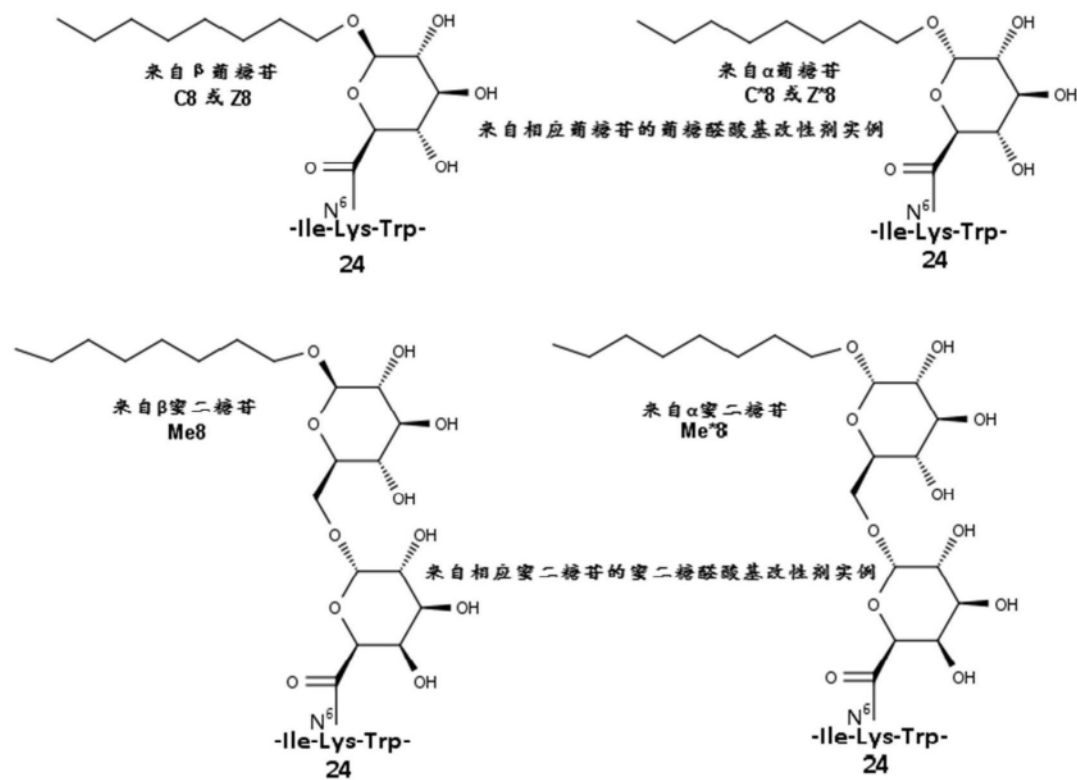


图5



EU-A992	600	H	<u>Ajb</u>	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C8)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1022	630	H	<u>Ajb</u>	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me8)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1169	801	H	<u>Ajb</u>	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me*8)	W	L	L	Q	T	#

图6

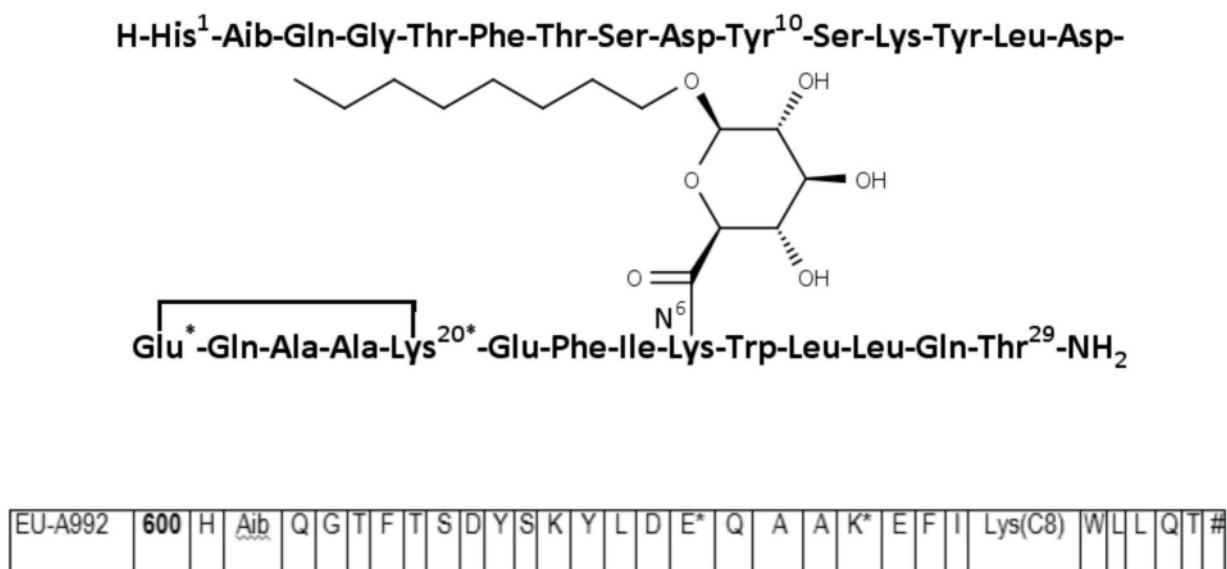


图7

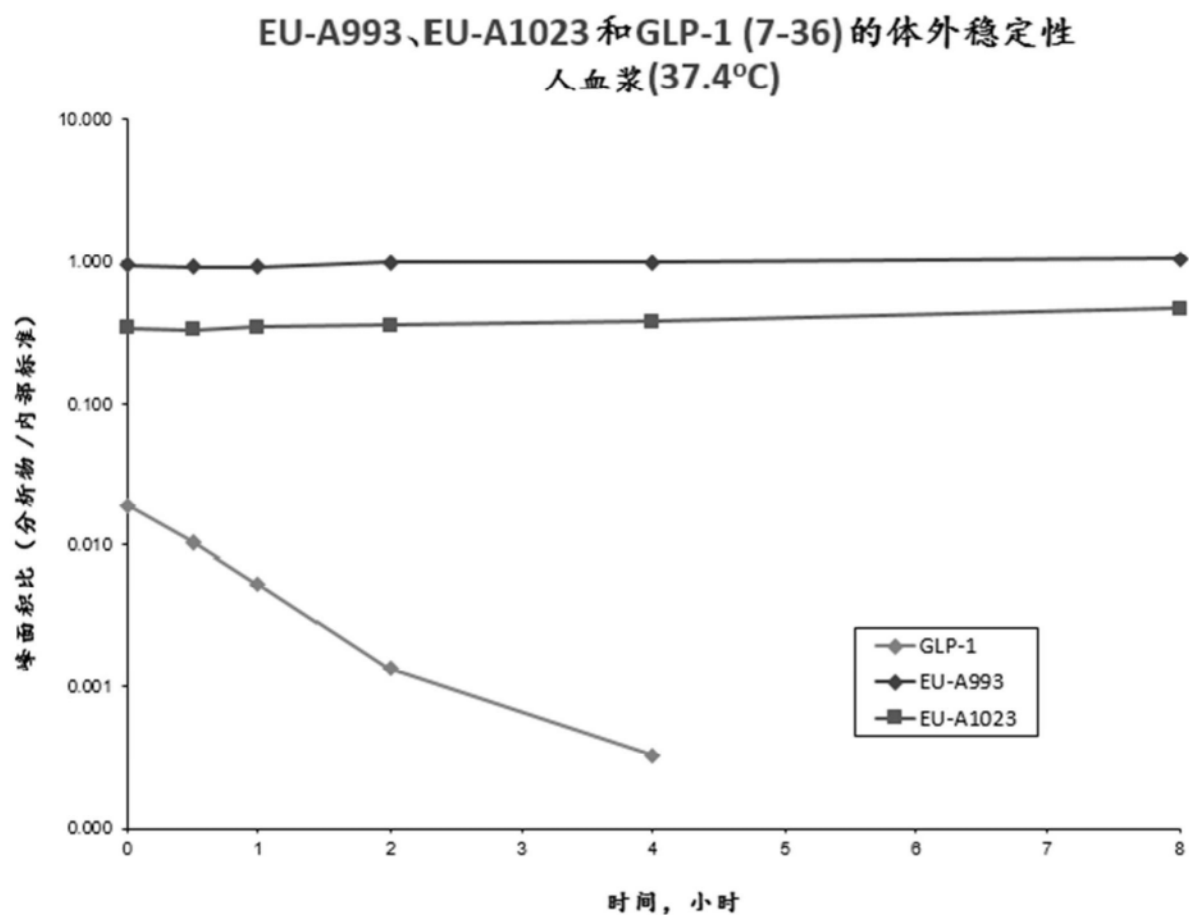


图8

	SEQ ID NO	1				5				10					15					20					25			29	30	
EU-A1575	807	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me10)	W	L	Q	T	OH
EU-A1576	808	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me12)	W	L	Q	T	OH
EU-A1577	809	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me14)	W	L	Q	T	OH
EU-A1578	810	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me16)	W	L	Q	T	OH
EU-A1579	811	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	Q	T	OH
EU-A1580	812	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me10)	W	L	Q	T	OH
EU-A1581	813	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me12)	W	L	Q	T	OH
EU-A1582	814	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me14)	W	L	Q	T	OH
EU-A1583	815	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me16)	W	L	Q	T	OH
EU-A1584	816	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	Q	T	OH
EU-A1585	817	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Me10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
EU-A1586	818	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Me12)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
EU-A1587	819	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Me14)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
EU-A1588	820	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Me16)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
EU-A1589	821	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Me18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
EU-A1590	822	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Me12)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	Q	T	OH
EU-A1591	823	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Me12)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	Q	T	#
EU-A1592	824	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Me12)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	Q	T	OH
EU-A1593	825	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Lys(Me10)	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
EU-A1594	826	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Lys(Me12)	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#

表 4

图9

SEQ ID NO	1					5				10					15					20					25			29	30		
EU-A1595	827	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Lys(Me14)	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1596	828	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Lys(Me16)	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1597	829	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Lys(Me18)	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1598	830	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Lys(Me12)	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
EU-A1599	831	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Lys(Me12)	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1600	832	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me10)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1601	833	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1602	834	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1603	835	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1604	836	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1605	837	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me10)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1606	838	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1607	839	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1608	840	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1609	841	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1610	842	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me10)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1611	843	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me12)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1612	844	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me14)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1613	845	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me16)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1614	846	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me18)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1615	847	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me10)	W	L	L	Q	T	OH

表 4 (续)

图9 (续)

	SEQ ID NO	1				5				10					15					20						25			29	30	
EU-A1616	848	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me12)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1617	849	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me14)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1618	850	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me16)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1619	851	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me18)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1620	852	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me12)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1621	853	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me10)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1622	854	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me14)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1623	855	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me16)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1624	856	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me18)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1625	857	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me10)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1626	858	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1627	859	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1628	860	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1629	861	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1630	862	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1631	863	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z8)	W	L	L	Q	T	PEGa
EU-A1632	864	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z10)	W	L	L	Q	T	PEGa
EU-A1633	865	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z12)	W	L	L	Q	T	PEGa
EU-A1634	866	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z14)	W	L	L	Q	T	PEGa
EU-A1635	867	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z16)	W	L	L	Q	T	PEGa
EU-A1636	868	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z18)	W	L	L	Q	T	PEGa

表 4 (续)

图9 (续)

	SEQ ID NO	1				5				10					15					20						25			29	30
	EU-A1637	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me8)	W	L	Q	T	PEGa
	EU-A1638	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me10)	W	L	Q	T	PEGa
	EU-A1639	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me12)	W	L	Q	T	PEGa
	EU-A1640	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me14)	W	L	Q	T	PEGa
	EU-A1641	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me16)	W	L	Q	T	PEGa
	EU-A1642	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	Q	T	PEGa
	EU-A1643	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z8)	W	L	Q	T	PEGb
	EU-A1644	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z10)	W	L	Q	T	PEGb
	EU-A1645	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z12)	W	L	Q	T	PEGb
	EU-A1646	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z14)	W	L	Q	T	PEGb
	EU-A1647	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z16)	W	L	Q	T	PEGb
	EU-A1648	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z18)	W	L	Q	T	PEGb
	EU-A1649	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me8)	W	L	Q	T	PEGb
	EU-A1650	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me10)	W	L	Q	T	PEGb
	EU-A1651	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me12)	W	L	Q	T	PEGb
	EU-A1652	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me14)	W	L	Q	T	PEGb
	EU-A1653	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me16)	W	L	Q	T	PEGb
	EU-A1654	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	Q	T	PEGb
	EU-A1655	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z8)	W	L	Q	T	PEGc
	EU-A1656	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z10)	W	L	Q	T	PEGc
	EU-A1657	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z12)	W	L	Q	T	PEGc

表 4 (续)

图9 (续)

SEQ ID NO	1								10						15					20					25			29	30
EU-A1658	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z14)	W	L	Q	T	PEGc
EU-A1659	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z16)	W	L	Q	T	PEGc
EU-A1660	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z18)	W	L	Q	T	PEGc
EU-A1661	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me8)	W	L	Q	T	PEGc
EU-A1662	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me10)	W	L	Q	T	PEGc
EU-A1663	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me12)	W	L	Q	T	PEGc
EU-A1664	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me14)	W	L	Q	T	PEGc
EU-A1665	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me16)	W	L	Q	T	PEGc
EU-A1666	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	Q	T	PEGc
EU-A1667	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z8)	W	L	Q	T	PEGd
EU-A1668	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z10)	W	L	Q	T	PEGd
EU-A1669	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z12)	W	L	Q	T	PEGd
EU-A1670	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z14)	W	L	Q	T	PEGd
EU-A1671	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z16)	W	L	Q	T	PEGd
EU-A1672	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z18)	W	L	Q	T	PEGd
EU-A1673	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me8)	W	L	Q	T	PEGd
EU-A1674	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me10)	W	L	Q	T	PEGd
EU-A1675	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me12)	W	L	Q	T	PEGd
EU-A1676	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me14)	W	L	Q	T	PEGd
EU-A1677	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me16)	W	L	Q	T	PEGd
EU-A1678	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	Q	T	PEGd

表 4 (续)

图9 (续)

SEQ ID NO	1	5	10	15	20	25	29	30
EU-A1679	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	Lys(Z8)	W L Q	OH
EU-A1680	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	Lys(Z10)	W L Q	OH
EU-A1681	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	Lys(Z12)	W L Q	OH
EU-A1682	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	Lys(Z14)	W L Q	OH
EU-A1683	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	Lys(Z16)	W L Q	OH
EU-A1684	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	Lys(Z18)	W L Q	OH
EU-A1685	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	Lys(Z8)	W L Q	OH
EU-A1686	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	Lys(Z10)	W L Q	OH
EU-A1687	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	Lys(Z12)	W L Q	OH
EU-A1688	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	Lys(Z14)	W L Q	OH
EU-A1689	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	Lys(Z16)	W L Q	OH
EU-A1690	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	Lys(Z18)	W L Q	OH
EU-A1691	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	LysS1(Z8)	W L Q	OH
EU-A1692	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	LysS1(Z10)	W L Q	OH
EU-A1693	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	LysS1(Z12)	W L Q	OH
EU-A1694	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	LysS1(Z14)	W L Q	OH
EU-A1695	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	LysS1(Z16)	W L Q	OH
EU-A1696	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	LysS1(Z18)	W L Q	OH
EU-A1697	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	LysS2(Z8)	W L Q	OH
EU-A1698	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	LysS2(Z10)	W L Q	OH
EU-A1699	H A1b	Q G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	LysS2(Z12)	W L Q	OH

表 4 (续)

图9 (续)

	SEQ ID NO	1								10						15					20					25			29	30	
EU-A1700	932	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z14)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1701	933	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z16)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1702	934	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z18)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1703	935	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z28)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1704	936	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z10)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1705	937	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z12)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1706	938	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z14)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1707	939	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z16)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1708	940	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z18)	W	L	L	Q	T	OH
EU-A1709	941	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z28)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1710	942	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z10)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1711	943	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1712	944	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1713	945	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1714	946	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1715	947	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z28)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1716	948	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z10)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1717	949	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1718	950	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1719	951	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1720	952	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z18)	W	L	L	Q	T	#

表 4 (续)

图9 (续)

	SEQ ID NO	1							10					15					20					25			29	30			
	EU-A1721	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z8)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1722	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z10)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1723	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z12)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1724	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z14)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1725	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z16)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1726	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z18)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1727	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Me10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1728	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Me12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1729	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1730	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1731	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1732	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1733	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1734	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1735	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1736	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1737	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Me10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1738	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Me12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1739	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1740	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1741	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

表 4 (续)

图9 (续)

	SEQ ID NO	1							10					15						20						25			29	30	
	EU-A1742	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Z10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1743	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Z12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1744	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1745	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1746	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1747	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Me10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1748	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Me12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1749	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1750	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1751	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1752	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Me10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1753	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Me12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1754	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS3(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1755	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS3(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1756	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1757	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1758	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1759	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Z10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1760	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Z12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1761	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1762	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

表 4 (续)

图9 (续)

	SEQ ID NO	1							10						15						20					25			29	30	
EU-A1763	995	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1764	996	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1765	997	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1766	998	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1767	999	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS3(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1768	1000	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS3(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1769	1001	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS3(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1770	1002	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Me10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1771	1003	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Me12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1772	1004	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1773	1005	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1774	1006	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1775	1007	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Me10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1776	1008	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Me12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1777	1009	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS3(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1778	1010	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS3(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1779	1011	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1780	1012	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1781	1013	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1782	1014	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Z10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1783	1015	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Z12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

表 4 (续)

图9 (续)

	SEQ ID NO	1							10							15					20					25			29	30	
	EU-A1784	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1785	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1786	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1787	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1788	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1789	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1790	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS3(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1791	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS3(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1792	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS3(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1793	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Me10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1794	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Me12)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1795	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Me14)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1796	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Me16)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1797	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Me18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1798	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Me14)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1799	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Me16)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1800	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Me18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1801	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Me10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1802	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Me12)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1803	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Me14)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1804	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Me16)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

表 4 (续)

图9 (续)

	SEQ ID NO	1							10									20						25				29	30
EU-A1805	1042	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#
EU-A1806	1043	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	E		W	L	L	Q	T	#
EU-A1807	1044	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	E		W	L	L	Q	T	#
EU-A1808	1045	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	E		W	L	L	Q	T	#
EU-A1809	1046	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#
EU-A1810	1047	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#
EU-A1811	1048	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#
EU-A1812	1049	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#
EU-A1813	1050	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#
EU-A1814	1051	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	E		W	L	L	Q	T	#
EU-A1815	1052	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	E		W	L	L	Q	T	#
EU-A1816	1053	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	E		W	L	L	Q	T	#
EU-A1817	1054	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#
EU-A1818	1055	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#
EU-A1819	1056	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#
EU-A1820	1057	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#
EU-A1821	1058	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#
EU-A1822	1059	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	E		W	L	L	Q	T	#
EU-A1823	1060	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	E		W	L	L	Q	T	#
EU-A1824	1061	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#
EU-A1825	1062	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D								K*	E	F	I	Q		W	L	L	Q	T	#

表 4 (续)

图9 (续)

	SEQ ID NO	1							10						15					20				25			29	30			
	EU-A1826	1063	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Z14)	A	A			Q	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1827	1064	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Z16)	A	A			Q	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1828	1065	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Z18)	A	A			Q	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1829	1066	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Z16)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1830	1067	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Z18)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1831	1068	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z10)	A	A			Q	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1832	1069	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z12)	A	A			Q	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1833	1070	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z14)	A	A			Q	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1834	1071	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z16)	A	A			Q	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1835	1072	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z18)	A	A			Q	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1836	1073	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z16)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1837	1074	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z18)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1838	1075	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Me14)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1839	1076	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Me16)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1840	1077	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Me18)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1841	1078	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Z14)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1842	1079	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Z16)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1843	1080	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Z18)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#	
	EU-A1844	1081	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	Lys(Me14)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1845	1082	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	Lys(Me16)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1846	1083	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	Lys(Me18)	A	A			E	W	L	L	Q	T	#

表 4 (续)

图9 (续)

SEQ ID NO	1								10						15				20						25				29	30
EU-A1847	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z14)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
EU-A1848	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z16)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
EU-A1849	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z18)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
EU-A1850	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Met14)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
EU-A1851	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Met16)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
EU-A1852	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Met18)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
EU-A1853	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Z14)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
EU-A1854	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Z16)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
EU-A1855	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Z18)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
EU-A1856	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Met14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1857	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Met16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1858	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Met18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1859	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1860	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1861	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1862	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(Z12)	A	A	Gln	E	F	I	Lys(Z12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1863	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(Z14)	A	A	Gln	E	F	I	Lys(Z14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1864	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(Z16)	A	A	Gln	E	F	I	Lys(Z16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1865	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(Z14CO ₂)	A	A	Gln	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1866	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(Z16CO ₂)	A	A	Gln	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1867	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(Z18CO ₂)	A	A	Gln	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

表 4 (续)

图9 (续)

经治疗相对第0天的%体重变化
C57Bl/6J DIO小鼠 JAX SP-M06

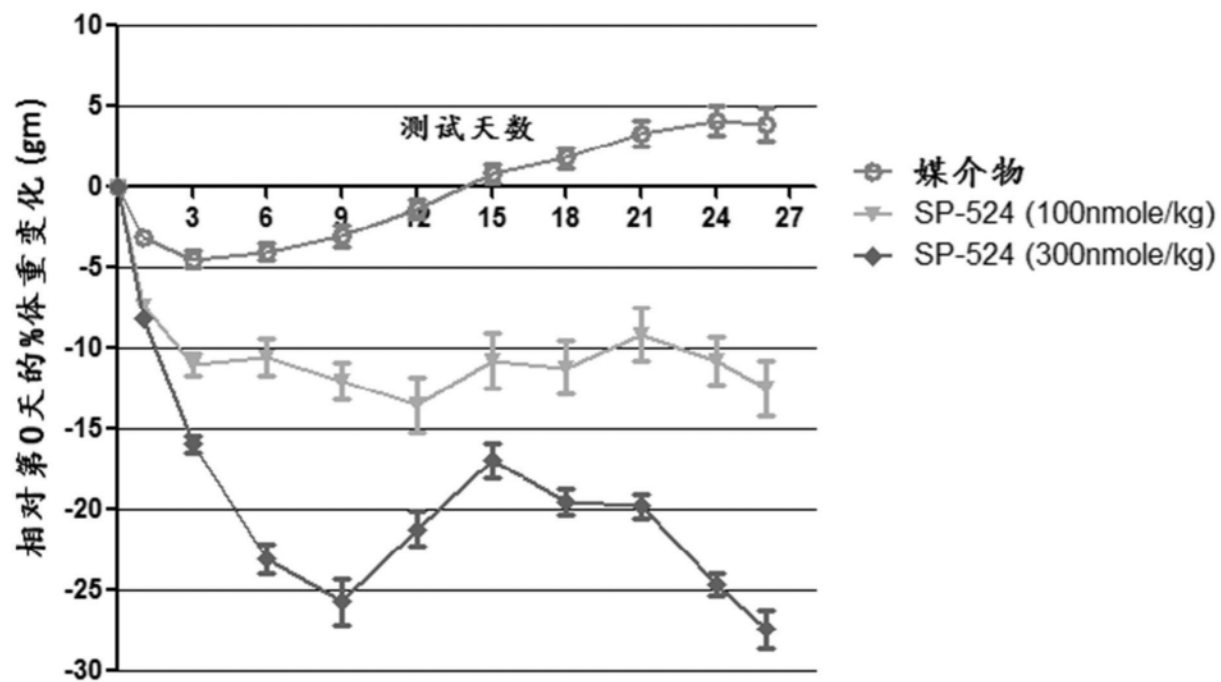


图10

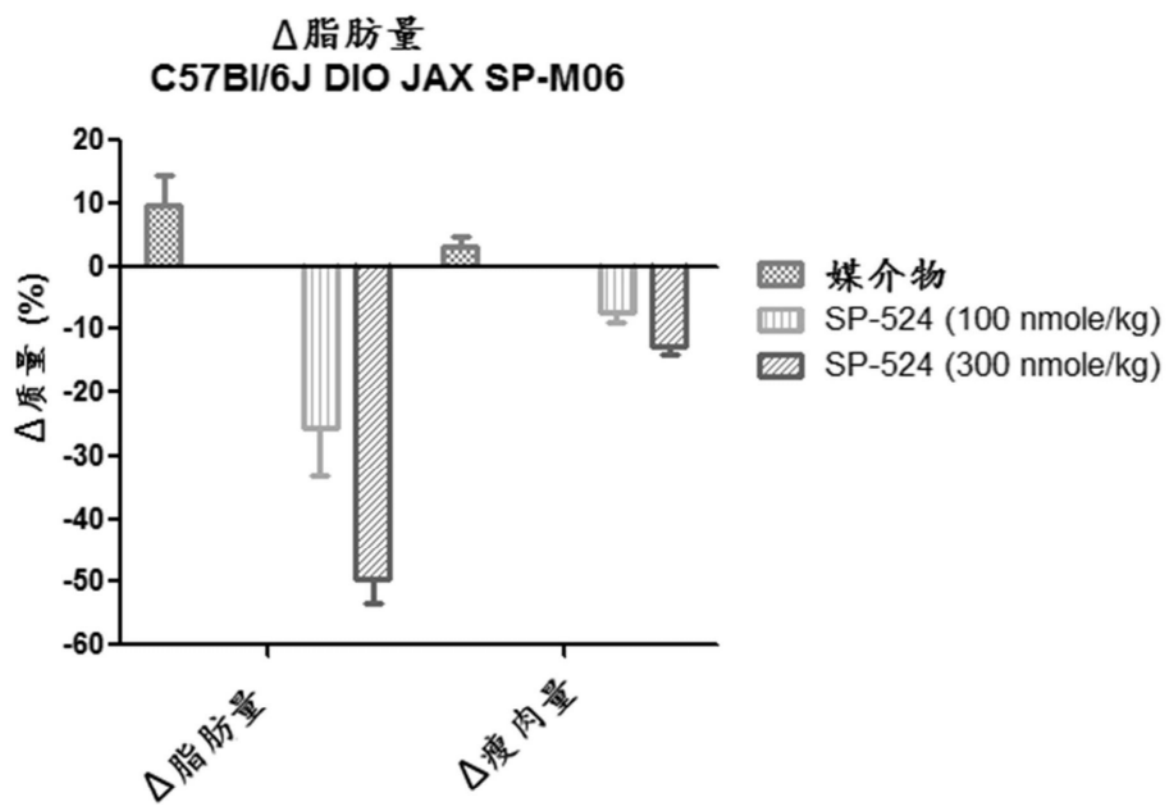


图11