

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 2 月 16 日 (16.02.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/016346 A1

(51) 国际专利分类号:
C07K 14/605 (2006.01) **A61K 39/395** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/110304

(22) 国际申请日: 2022 年 8 月 4 日 (04.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110914496.3 2021年8月10日 (10.08.2021) CN
202111087339.6 2021年9月16日 (16.09.2021) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE
DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路9号商务办公楼218
室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 潘志祥(PAN, Zhixiang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。
贺海鹰(HE, Haiying); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。江志
赶(JIANG, Zhigan); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉
(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI
BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路
681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ,
IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则
4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

(54) Title: POLYPEPTIDE COMPOUND CONTAINING LACTAM BRIDGE

(54) 发明名称: 含内酰胺桥的多肽化合物

(57) Abstract: A polypeptide compound containing a lactam bridge, and an application thereof in the preparation of a drug for the treatment of related diseases. Specifically disclosed is a polypeptide having the sequence shown in formula (I). HAibQGT FTSDY SKYLD EKKAK EFVEW LLEGG PSSG (I)

(57) 摘要: 一类含内酰胺桥的多肽化合物, 及其在制备治疗相关病症的药物中的应用, 具体公开了式(I)所示序列的多肽。HAibQGT FTSDY SKYLD EKKAK EFVEW LLEGG PSSG (I)



WO 2023/016346 A1

含内酰胺桥的多肽化合物

本申请要求申请日为 2021/8/10 的中国专利申请 202110914496.3、申请日为 2021/09/16 的中国专利申请 202111087339.6 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一类含内酰胺桥的多肽化合物，及其在制备治疗相关病症的药物中的应用，具体涉及式 (I) 所示序列的多肽。

背景技术

胰高血糖素样肽1(GLP-1)是由肠道L细胞分泌的激素，它可以通过抑制食欲，减少摄食，并通过增加能量消耗，促进棕色脂肪产热降低体重。除此之外，GLP-1R激动剂如索马鲁肽，利拉鲁肽等上市药物展示了非常优异的降糖及减重效果，并在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)等疾病中展现了疗效。由于世界上肥胖及二型糖尿病人群的快速增长，目前仍需要开发药效更优的药物。其中，在GLP-1R激动活性基础上引入胰高血糖素受体(GCGR)的激动活性是一个非常具有前景的策略。

胰高血糖素(GCG)是由胰腺分泌的，与GCGR结合产生生理功能的激素。胰高血糖素通过增加糖异生及糖原分解的方式促进血糖的升高。另外，GCG还可以减少肝脏脂肪组织中的脂肪酸合成，促进脂肪的分解。结合GLP-1R激动剂降低血糖，抑制食欲的药理作用，GLP-1R/GCGR双重激动剂有希望通过改善患者的新陈代谢实现优异降糖，减重的治疗目的，在相关疾病中展现药效。

发明内容

本发明提供了式 (I) 所示序列的多肽 (SEQ ID NO: 9)，

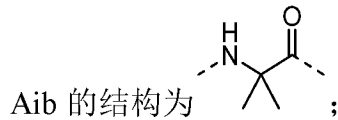
HAibQGT FTSDY SKYLD EKKAK EFVEW LLEGG PSSG

(I)

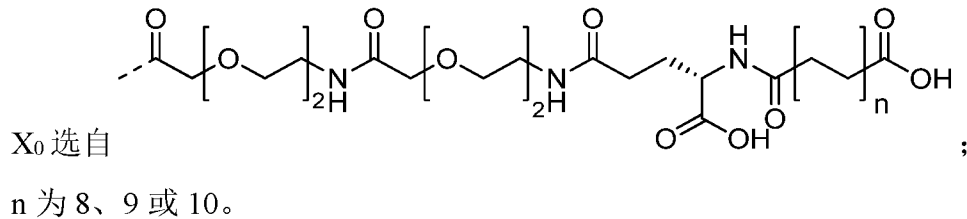
其具有以下修饰：

- 1) 上述第 17、20、24 或 28 位的氨基酸有且只有一个替换为 K₀；和
- 2) 上述 (I) 所示序列的 0-2 个天然氨基酸被替换；和
- 3) i 和 i+3 位置的氨基酸之间或 j 和 j+4 位置的氨基酸之间形成内酰胺桥，其中 i 为 18，其中 j 为 17、20 或 24；

其中，



K₀ 选自被 X₀ 取代的 K，其表示赖氨酸侧链上的氨基与 X₀ 相连；



在本发明的一些方案中，上述式 (I) 所示序列的多肽，

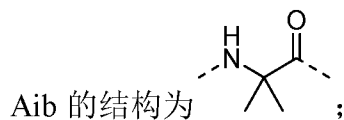
HAibQGT FTSDY SKYLD EKKAK EFVEW LLEGG PSSG

(I)

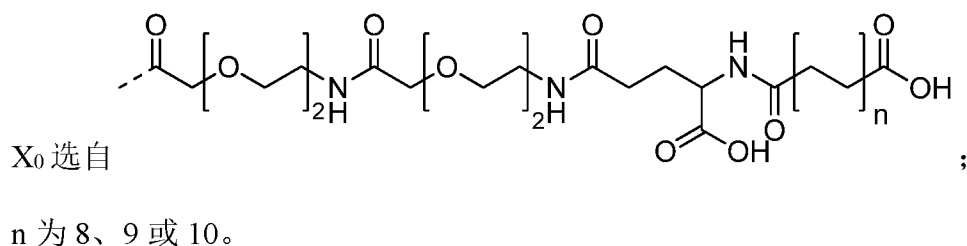
其具有以下修饰：

- 1) 上述第 17、20、24 或 28 位的氨基酸有且只有一个替换为 K₀；
- 2) 上述 (I) 所示序列的 0-1 个天然氨基酸被替换；
- 3) i 和 i+3 位置的氨基酸之间或 j 和 j+4 位置的氨基酸之间形成内酰胺桥，其中 i 为 18，其中 j 为 17、20 或 24；

其中，



K₀ 选自被 X₀ 取代的 K，其表示赖氨酸侧链上的氨基与 X₀ 相连；



在本发明的一些方案中，上述的多肽，其序列如下 SEQ ID NO: 1-8，

SEQ ID NO: 1: HAibQGT FTSDY SKYLD EK₀KAK EFVEW LLEGG PSSG;

SEQ ID NO: 2: HAibQGT FTSDY SKYLD EKKAK EFVK₀W LLEGG PSSG;

SEQ ID NO: 3: HAibQGT FTSDY SKYLD EKKAK EFVEW LLK₀GG PSSG;

SEQ ID NO: 4: HAibQGT FTSDY SKYLD EKKAK₀ EFVEW LLKGG PSSG;

SEQ ID NO: 5: HAibQGT FTSDY SKYLD EK₀KAK EFVEW LLKGG PSSG;

SEQ ID NO: 6: HAibQGT FTSDY SKYLD EKKAK₀ EFVKW LLEGG PSSG;

SEQ ID NO: 7: HAibQGT FTSDY SKYLD EK₀KAK EFVKW LLEGG PSSG;

SEQ ID NO: 8: HAibQGT FTSDY SK α -MeLLD EKKAK₀ EFVEW LLKGG PSSG;

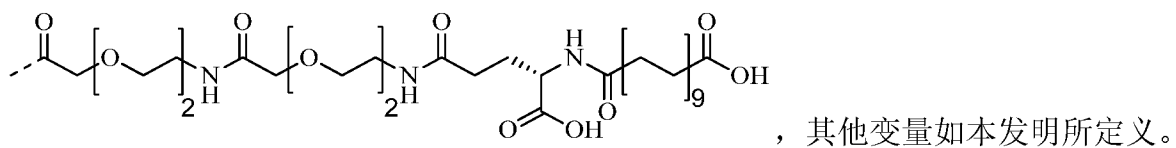
i 和 i+3 位置的氨基酸之间或 j 和 j+4 位置的氨基酸之间形成内酰胺桥, 其中 i 为 18, 其中 j 为 17、20 或 24;

Aib 和 K₀ 如权利要求所定义, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述第 34 位的氨基酸 C-末端酰胺化, 其他变量如本发明所定义。

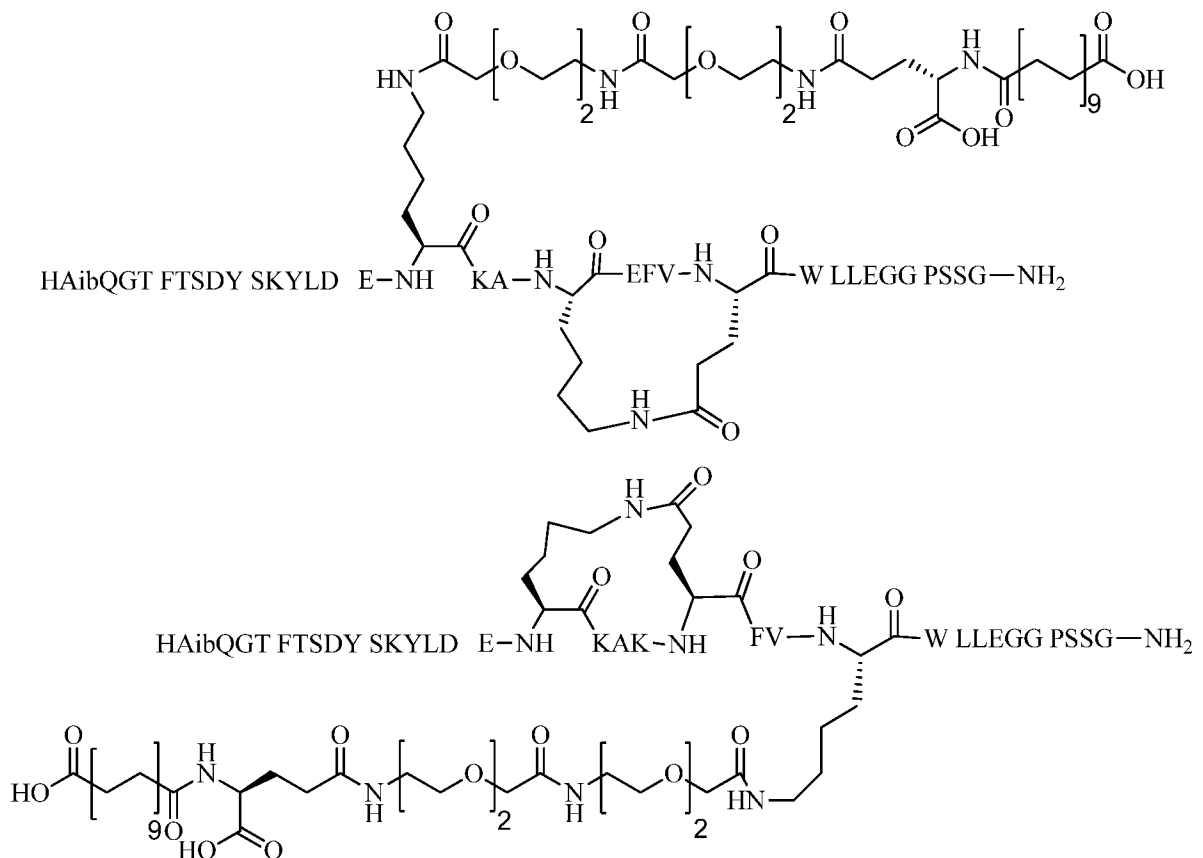
在本发明的一些方案中, 上述 n 为 9, 其他变量如本发明所定义。

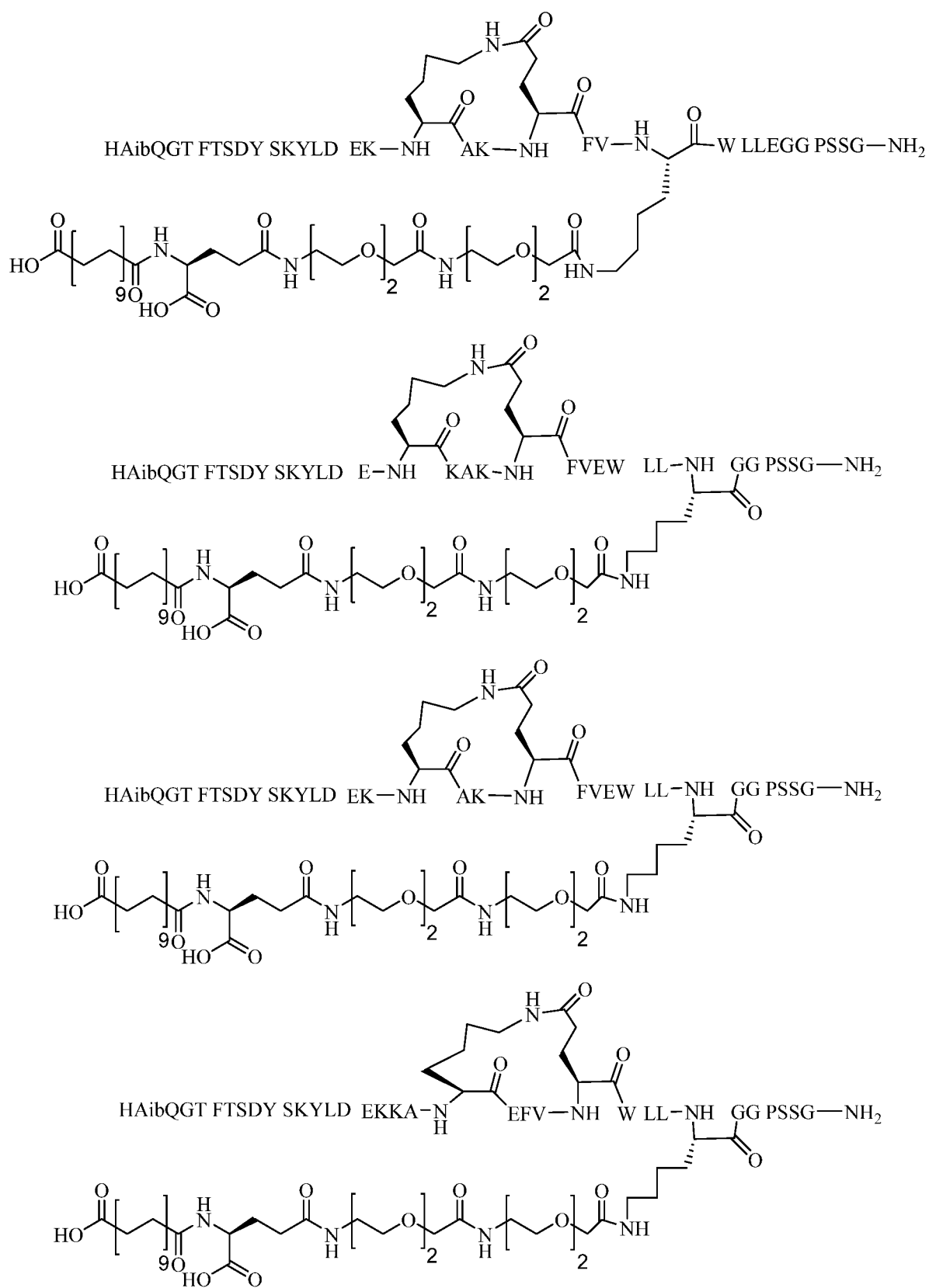
在本发明的一些方案中, 上述 X₀ 选自

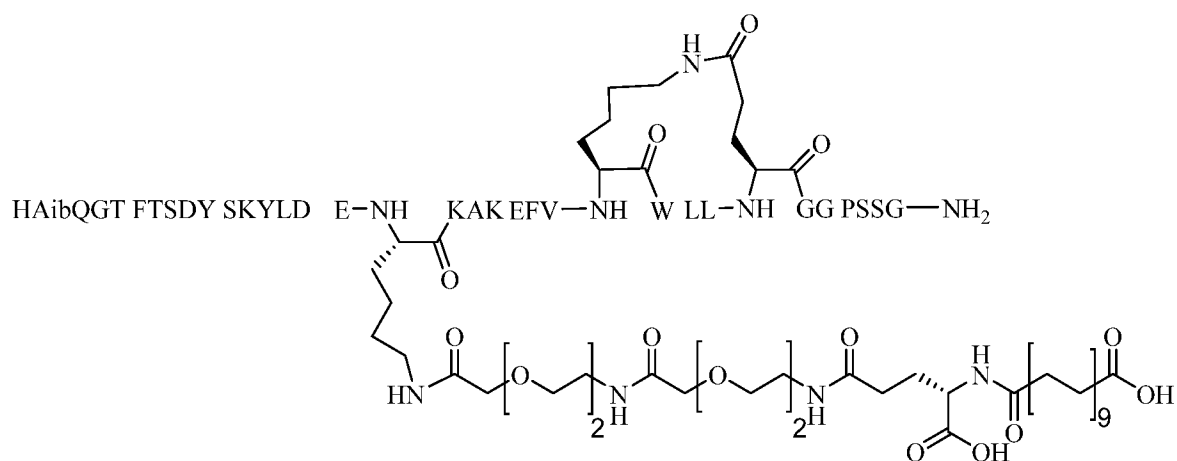
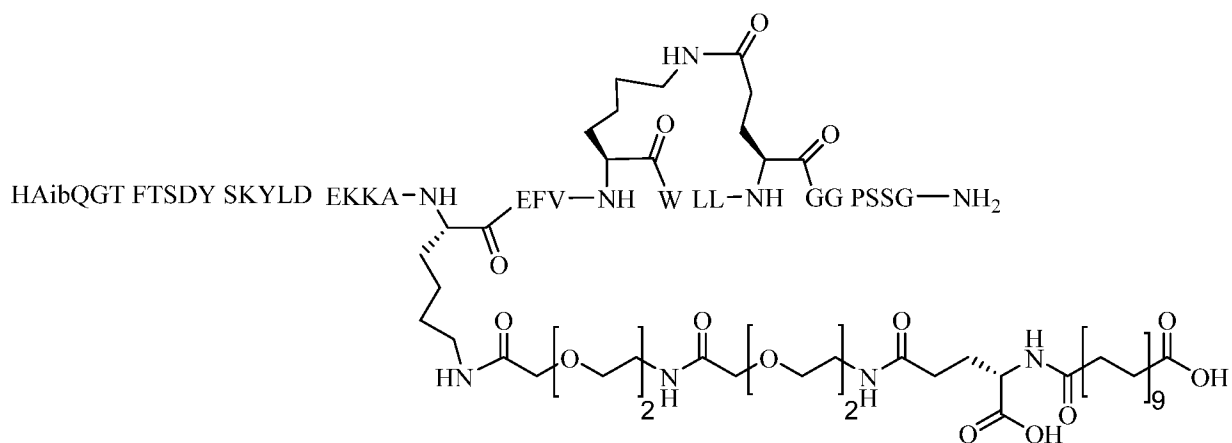
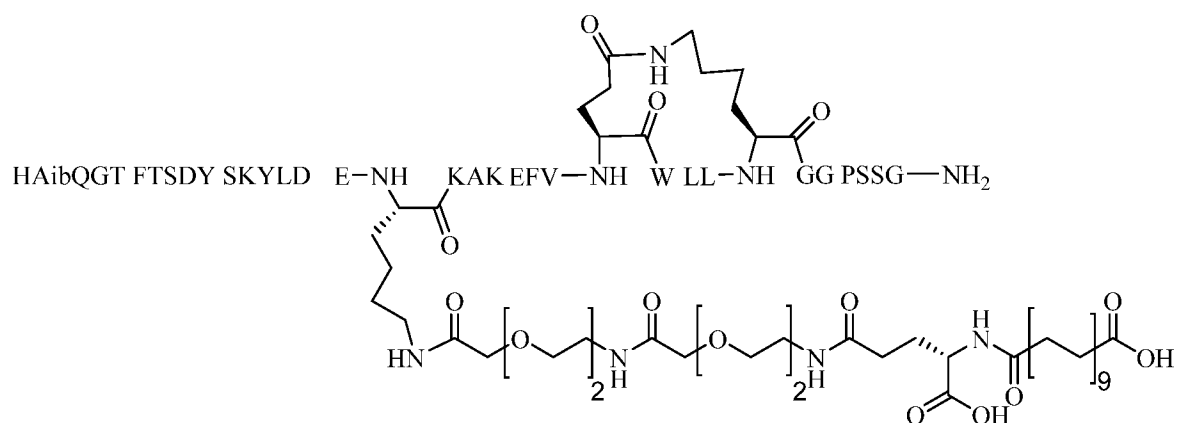
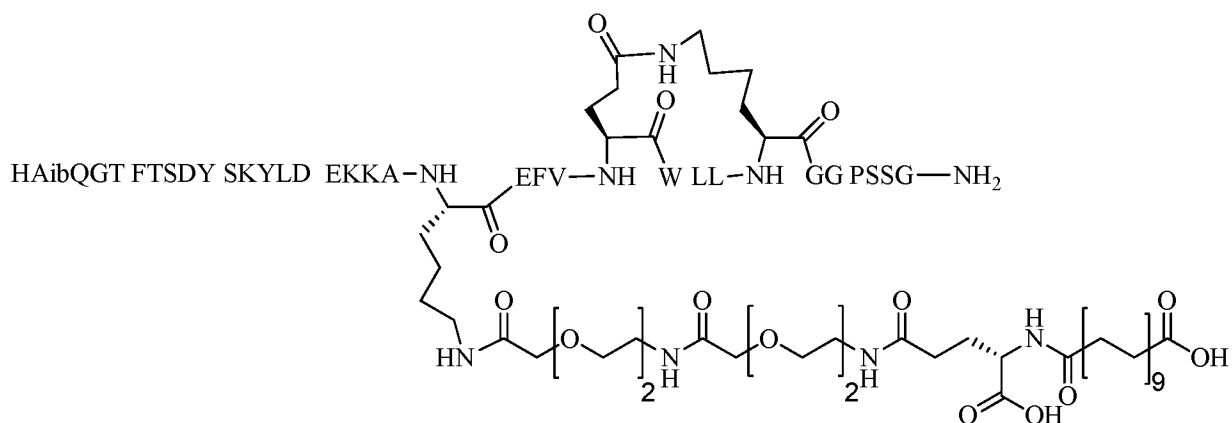


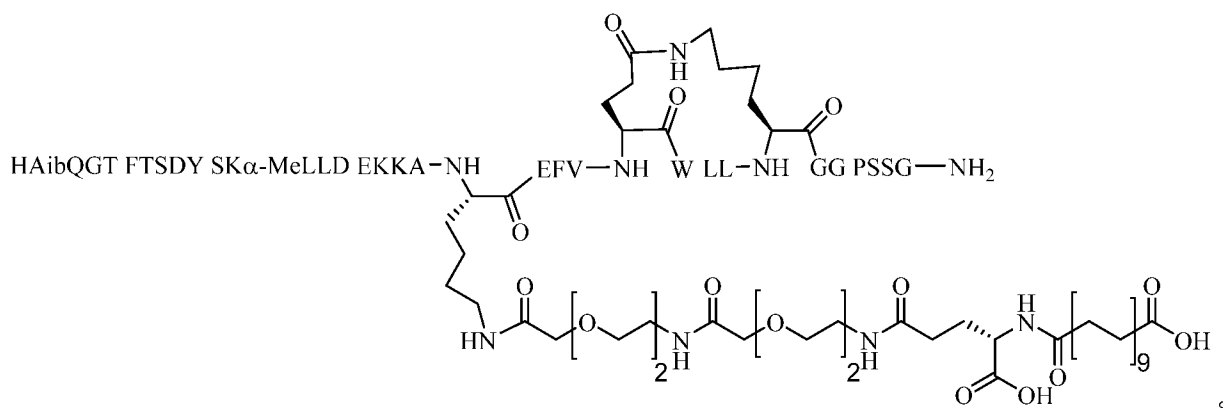
本发明还有一些方案由上述变量任意组合而来。

本发明还提供了下式所示多肽,









本发明还提供上述多肽化合物在制备治疗减重和 NASH 的药物上的应用。

技术效果

本发明的多肽对 GLP-1R/GCG 具有很强的激动活性。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

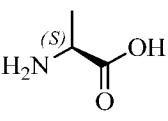
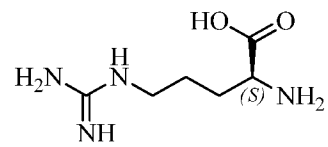
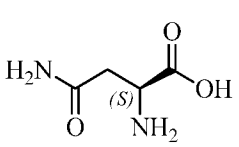
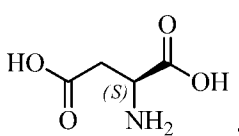
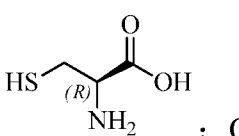
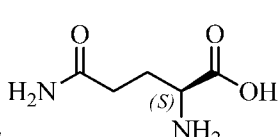
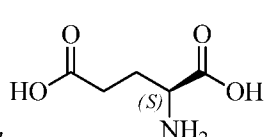
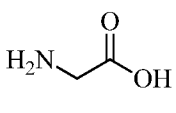
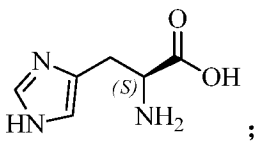
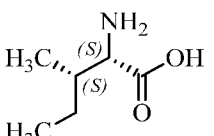
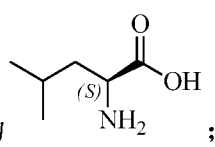
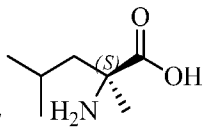
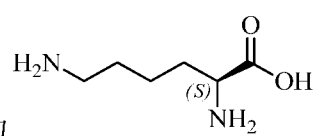
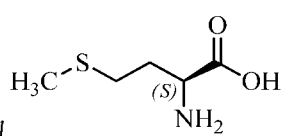
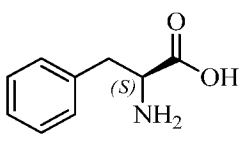
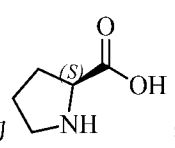
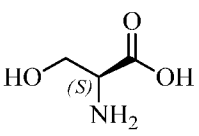
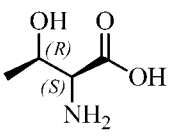
这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

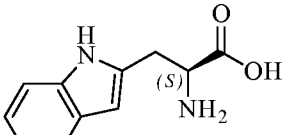
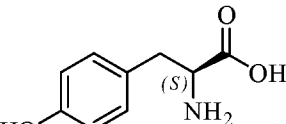
术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

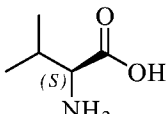
本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

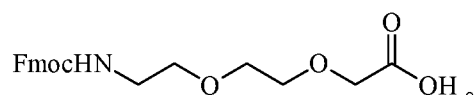
“氨基酸”是指天然存在的和合成的氨基酸，以及起到与天然存在的氨基酸类似的作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的那些氨基酸，以及后来修饰的那些氨基酸，例如，羟脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸和 O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指具有与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构(例如与氢、羧基基团、氨基基团和 R 基团结合的 α 碳)的化合物，例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基砷。这样的类似

物可以具有修饰的 R 基团(例如, 正亮氨酸)或修饰的肽骨架, 但保留与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物是指其结构不同于一般的氨基酸化学结构, 但起到与天然存在的氨基酸相似的作用的化学化合物。

文所述的 A 或 Ala 表示丙氨酸, 结构为  ; R 或 Arg 表示精氨酸, 结构为  ; N 或 Asn 表示天冬酰胺, 结构为  ; D 或 Asp 表示天冬氨酸, 结构为  ; C 或 Cys 表示半胱氨酸, 结构为  ; Q 或 Gln 表示谷氨酰胺, 结构为  ; E 或 Glu 表示谷氨酸, 结构为  ; G 或 Gly 表示甘氨酸, 结构为  ; H 或 His 表示组氨酸, 结构为  ; I 或 Ile 表示异亮氨酸, 结构为  ; L 或 Leu 表示亮氨酸, 结构为  ; α-MeL 或 α-MeLeu 表示 α-甲基亮氨酸, 结构为  ; K 或 Lys 表示赖氨酸, 结构为  ; M 或 Met 表示甲硫氨酸, 结构为  ; F 或 Phe 表示苯丙氨酸, 结构为  ; P 或 Pro 表示脯氨酸, 结构为  ; S 或 Ser 表示丝氨酸, 结构为  ; T 或 Thr 表示苏氨酸, 结构为  ; W 或 Trp 表

示色氨酸, 结构为  ; Y 或 Tyr 表示酪氨酸, 结构为  ;

V 或 Val 表示缬氨酸, 结构为  ; Fmoc-AEEA-OH 表示

。

术语“治疗”包括抑制、减缓、停止或逆转现有症状或病患的进展或严重程度。

除非另有说明, 术语“异构体”意在包括几何异构体、顺反异构体、立体异构体、对映异构体、旋光异构体、非对映异构体和互变异构体。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物, 包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体, 及其外消旋混合物和其他混合物, 例如对映异构体或非对映体富集的混合物, 所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物, 均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明, 术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明, 术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明, 术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心, 并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明, “(+)”表示右旋, “(-)”表示左旋, “(±)”表示外消旋。

除非另有说明, 用楔形实线键 () 和楔形虚线键 () 表示一个立体中心的绝对构型, 用直形实线键 () 和直形虚线键 () 表示立体中心的相对构型, 用波浪线 () 表示楔形实线键 () 或楔形虚线键 (), 或用波浪线 () 表示直形实线键 () 或直形虚线键 ()。

除非另有说明, 术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%, 并且, 该异构体或对映体的含量大于等于 60%, 或者大于等于 70%, 或者大于等于 80%, 或者大于等于 90%, 或者大于等于 95%, 或者大于等于 96%, 或者大于等于 97%, 或者大于等于 98%, 或者大于等于 99%, 或者大于

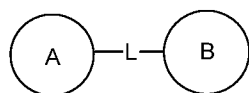
等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量（ee 值）为 80%。

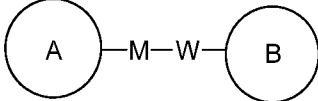
可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

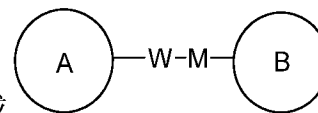
本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（ ^3H ），碘-125（ ^{125}I ）或 C-14（ ^{14}C ）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如，



中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的

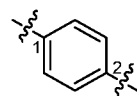
方向连接环 A 和环 B 构成 ，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的

方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成

相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 (—)、直形虚线键 (---)、或波浪线 (~~~~) 表示。例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与

其他基团相连； 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连；



中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连。

除非另有规定，术语“修饰”是指氨基酸的添加、替换和缺失。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法 (SXRD)，把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据，光源为CuK α 辐射，扫描方式： φ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

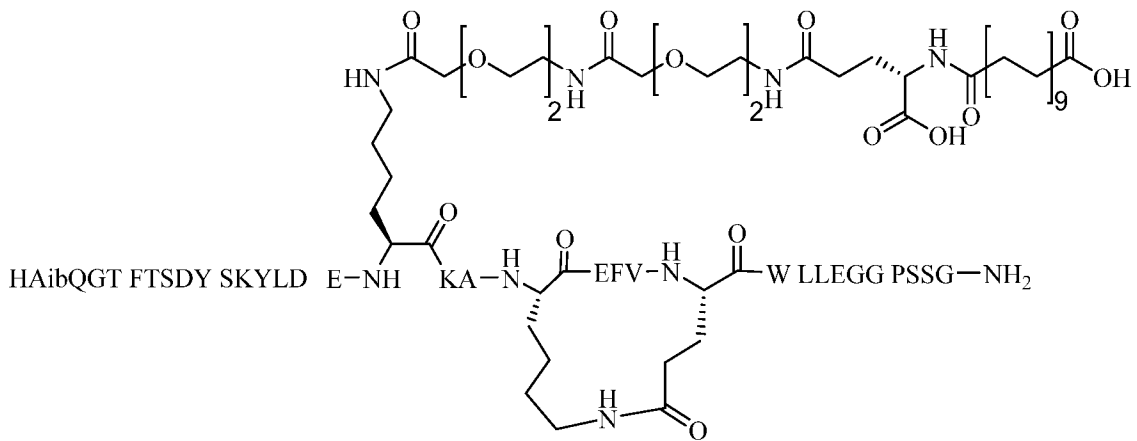
本发明所使用的溶剂可经市售获得。

本发明采用下述缩略词：aq 代表水；eq 代表当量、等量；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DMSO 代表二甲亚砜；MeOH 代表甲醇；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；r.t.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIEA 代表二异丙基乙基胺；DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺；HBTU 代表苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯；HATU 代表 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯；PhSiH₃ 代表苯硅烷；Pd(PPh₃)₄ 代表四三苯基膦钯。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

实施例 1



WX001

1. 称取 0.74 g 4-(2',4'-二甲氧基苯基-苄甲氧羰基-氮甲基)-苯氧基乙酰氨基-甲基二苯甲胺树脂 Rink Amide MBHA Resin(替代度 Sub=0.28 mmol/g), 加入到反应柱中, 再加入 DMF(20 mL)至反应柱氮气鼓气体 2 h, 排废, 直至没有液体流出, 加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。
2. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。

3. 氨基酸的偶联

3.1 Fmoc-Gly-OH 的偶联

1. 称取 Fmoc-Gly-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
2. 在 25°C的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
3. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.2 Fmoc-Ser(tBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Ser(tBu)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.3 Fmoc-Ser(tBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。

2. 称取 Fmoc-Ser(tBu)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(50 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.4 Fmoc-Pro-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Pro-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.5 Fmoc-Gly-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。四氯苯醌检测, 树脂绿色。
2. 称取 Fmoc-Gly-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 四氯苯醌检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.6 Fmoc-Gly-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Gly-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.7 Fmoc-Glu(OtBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Glu(OtBu)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。

4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.8 Fmoc-Leu-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Leu-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.9 Fmoc-Leu-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Leu-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.10 Fmoc-Trp(Boc)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Trp(Boc)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.11 Fmoc-Glu(OAll)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Glu(OAll)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.12 Fmoc-Val-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。

2. 称取 Fmoc-Val-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.13 Fmoc-Phe-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Phe-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.14 Fmoc-Glu(OtBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Glu(OtBu)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.15 Fmoc-Lys(Alloc)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Lys(Alloc)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.16 Fmoc-Ala-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Ala-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.17 Fmoc-Lys(Boc)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Lys(Boc)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.18 Fmoc-Lys(Dde)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Lys(Dde)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 0.5h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.19 Fmoc-Glu(OtBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Glu(OtBu)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.20 Fmoc-Asp(OtBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.21 Fmoc-Leu-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Leu-OH (3.0 eq) 加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反

应柱中，鼓氮气，待氨基酸溶解后加入 HATU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。

3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h，茚三酮检测，树脂无色透明。
4. 抽掉反应液，用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次)，每次 1 min，排废，直至没有液体流出。

3.22 Fmoc-Tyr(tBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中，氮气鼓起 20 min，排废，直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次，每次 1 min，排废，直至没有液体流出。茚三酮检测，树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Tyr(tBu)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中，加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中，鼓氮气，待氨基酸溶解后加入 HATU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h，茚三酮检测，树脂无色透明。
4. 抽掉反应液，用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次)，每次 1 min，排废，直至没有液体流出。

3.23 Fmoc-Lys(Boc)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中，氮气鼓起 20 min，排废，直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次，每次 1 min，排废，直至没有液体流出。茚三酮检测，树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Lys(Boc)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中，加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中，鼓氮气，待氨基酸溶解后加入 HATU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h，茚三酮检测，树脂无色透明。
4. 抽掉反应液，用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次)，每次 1 min，排废，直至没有液体流出。

3.24 Fmoc-Ser(tBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中，氮气鼓起 20 min，排废，直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次，每次 1 min，排废，直至没有液体流出。茚三酮检测，树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Ser(tBu)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中，加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中，鼓氮气，待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h，茚三酮检测，树脂无色透明。
4. 抽掉反应液，用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次)，每次 1 min，排废，直至没有液体流出。

3.25 Fmoc-Tyr(tBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中，氮气鼓起 20 min，排废，直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次，每次 1 min，排废，直至没有液体流出。茚三酮检测，树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Tyr(tBu)-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中，加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中，鼓氮气，待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h，茚三酮检测，树脂无色透明。
4. 抽掉反应液，用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次)，每次 1min，排废，直至没有液体流出。

3.26 Fmoc-Asp(OtBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.27 Fmoc-Ser(tBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Ser(tBu)-OH (3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HATU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 2 h, 茚三酮检测, 树脂蓝色。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.28 Fmoc-Thr(tBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HATU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 2 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.29 Fmoc-Phe-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Phe-OH (3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HATU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.30 Fmoc-Thr(tBu)-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HATU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。

3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.31 Fmoc-Gly-OH 的偶联

1. 加入 20% 的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Gly-OH (3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HATU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.32 Fmoc-Gln(Trt)-OH 的偶联

1. 加入 20% 的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Gln(Trt)-OH (3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HATU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.33 Fmoc-Aib-OH 的偶联

1. 加入 20% 的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Aib-OH (3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HATU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.34 Boc-His(Trt)-OH 的偶联

1. 加入 20% 的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。四氯苯醌检测, 树脂绿色。
2. 称取 Boc-His(Trt)-OH (3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HATU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 2 h, 四氯苯醌检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出

3.35 脱 Alloc 和 OAll

1. 加入 PhSiH_3 (20.0 eq)和 DCM(8 mL) 至反应柱中, 氮气鼓起后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.2 eq), 氮气鼓起 20 min, 反应二次, 排废, 直至没有液体流出。
2. 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.36 酰胺关环

1. 加入 DIEA(3.00 eq)补加 10 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待溶解后加入 HATU(1.5 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
2. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 用 DMF 洗涤 5 次(30 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。
3. 重复上述 1.2 操作, 再关环一次。茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 用 DMF 洗涤 5 次(30 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.37 脱 Dde

1. 加入 3%的水合肼/DMF(20 mL) 至反应柱中, 氮气鼓起 15 min, 排废, 加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。

3.38 Fmoc-AEEA-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

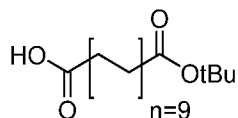
3.39 Fmoc-AEEA-OH 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-AEEA-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

3.40 Fmoc-Glu-OtBu 的偶联

1. 加入 20%的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 Fmoc-Glu-OtBu-OH(3.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(6.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(2.85 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。

3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。

**C20DA****3.41 C20DA 的偶联**

1. 加入 20% 的哌啶/DMF(20 mL)至反应柱中, 氮气鼓起 20 min, 排废, 直至没有液体流出。加入 DMF(20 mL)洗涤 5 次, 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。茚三酮检测, 树脂蓝色。
2. 称取 C20DA(2.0 eq)加入到上述树脂中, 加入 DIEA(4.00 eq)补加 5 mL DMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU(1.90 eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。
3. 在 25°C 的环境中反应 0.5 h, 茚三酮检测, 树脂无色透明。
4. 抽掉反应液, 用 DMF 洗涤 5 次(20 mL 每次), 每次 1 min, 排废, 直至没有液体流出。
5. 用 MeOH(20 mL)收缩树脂, 每次 3 min, 排废, 直至没有液体流出, 将树脂倒出干燥, 备用。

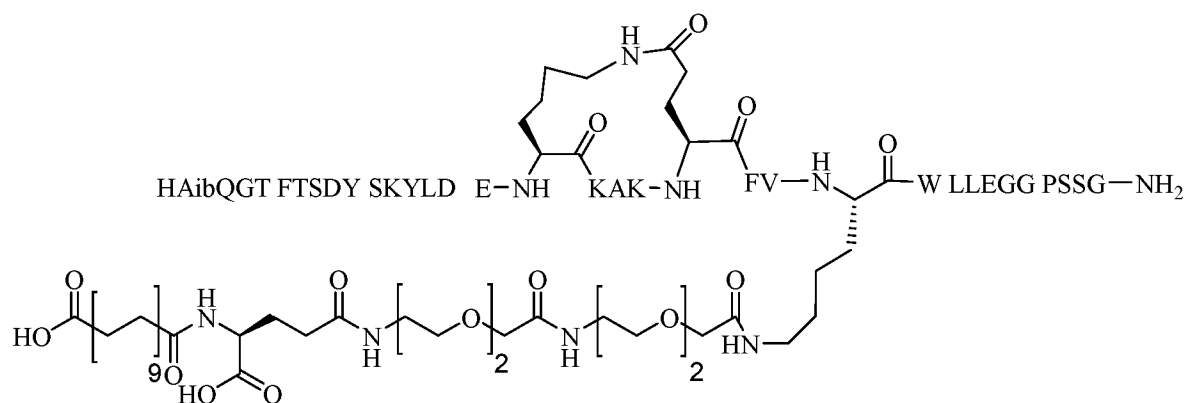
i. 切割及粗肽干燥

按如下体积配置切割液

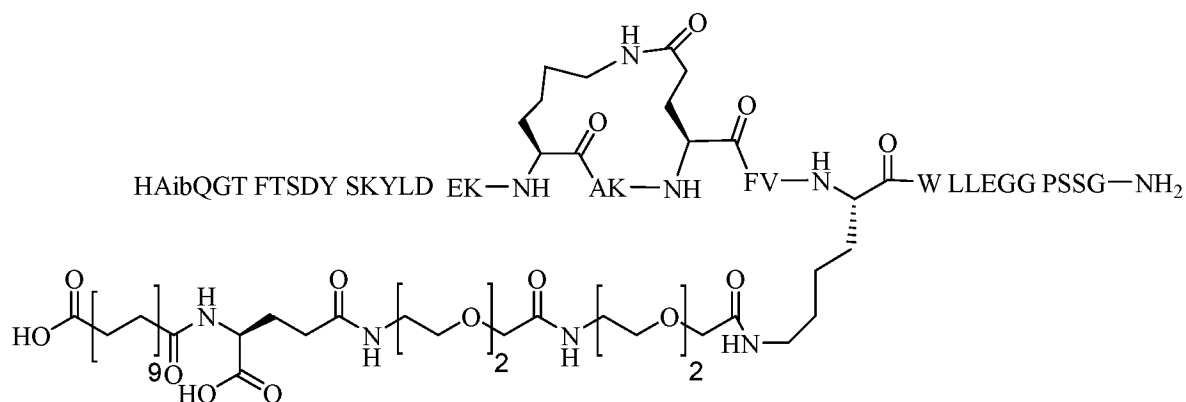
试剂	比例
TFA	92.5
三异丙基硅烷	2.5
H ₂ O	2.5
3-巯基丙酸	2.5

将干燥后的肽树脂加入到配好的切割液中, 在摇床震荡 2.5 h, 过滤, 滤液加入到 10 倍体积冰异丙醚中, 离心, 再用异丙醚洗涤 3 次。在真空干燥 2 h 得到粗肽, 纯化。多肽分子量经 ESI-MS 进行确认, 计算值为 4545.1, 实测值为 4545.0。

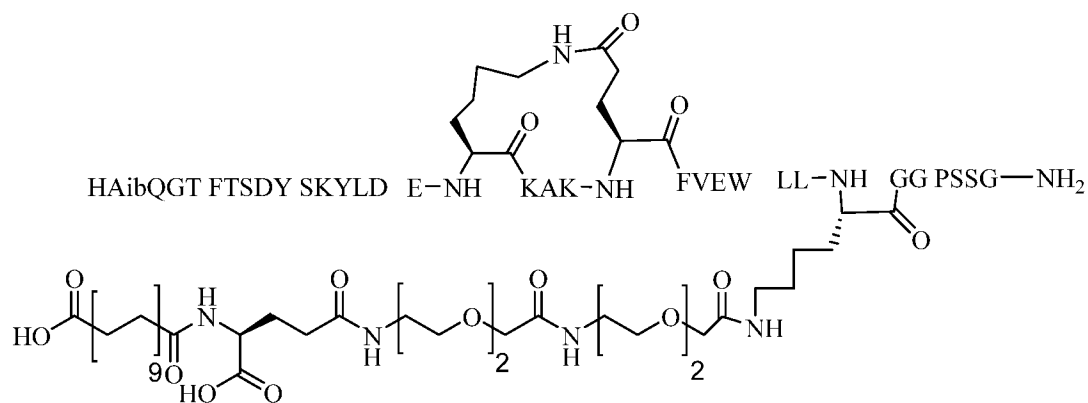
实施例 2

**WX002**

参考 **WX001** 的合成, 得到多肽 **WX002**。多肽分子量经 ESI-MS 进行确认, 计算值为 4544.2, 实测值为 4544.4。

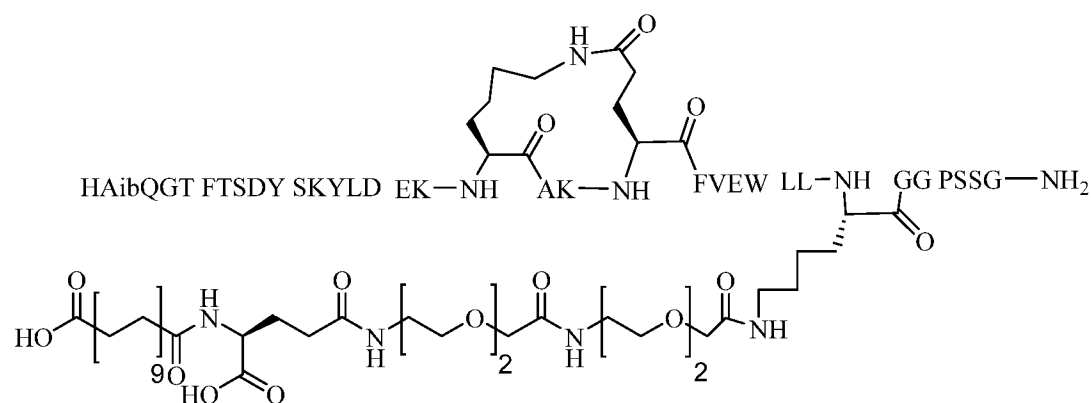
实施例 3**WX003**

参考 **WX001** 的合成, 得到多肽 **WX003**。多肽分子量经 ESI-MS 进行确认, 计算值为 4544.2, 实测值为 4544.1。

实施例 4**WX004**

参考 **WX001** 的合成, 得到多肽 **WX004**。多肽分子量经 ESI-MS 进行确认, 计算值为 4544.2, 实测值为 4544.4。

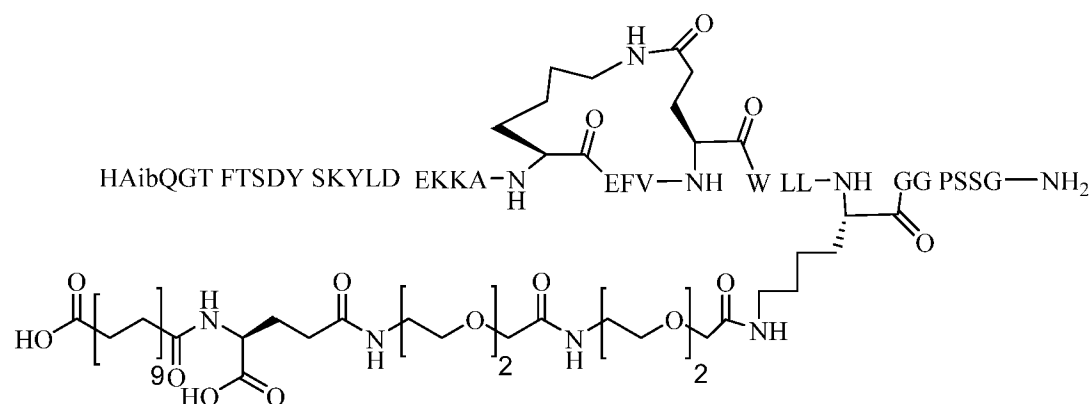
实施例 5



WX005

参考 **WX001** 的合成, 得到多肽 **WX005**。多肽分子量经 ESI-MS 进行确认, 计算值为 4544.2, 实测值为 4544.4。

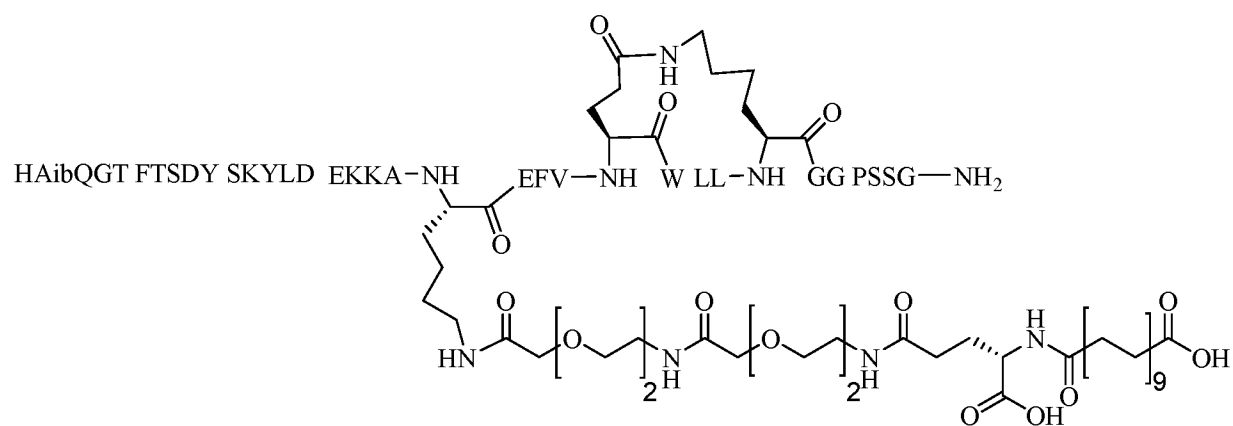
实施例 6



WX006

参考 **WX001** 的合成, 得到多肽 **WX006**。多肽分子量经 ESI-MS 进行确认, 计算值为 4544.2, 实测值为 4544.1。

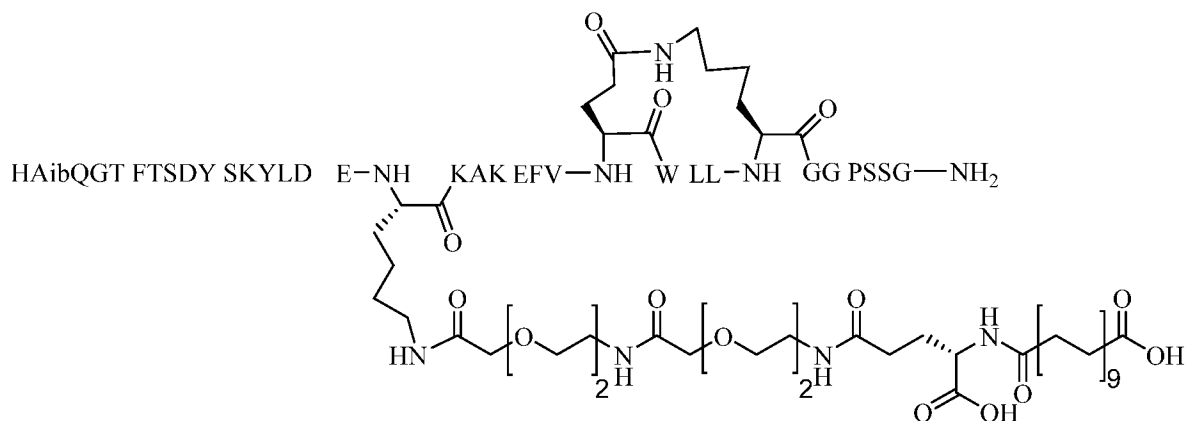
实施例 7



WX007

参考 **WX001** 的合成, 得到多肽 **WX007**。多肽分子量经 ESI-MS 进行确认, 计算值为 4544.2, 实测值为 4543.8。

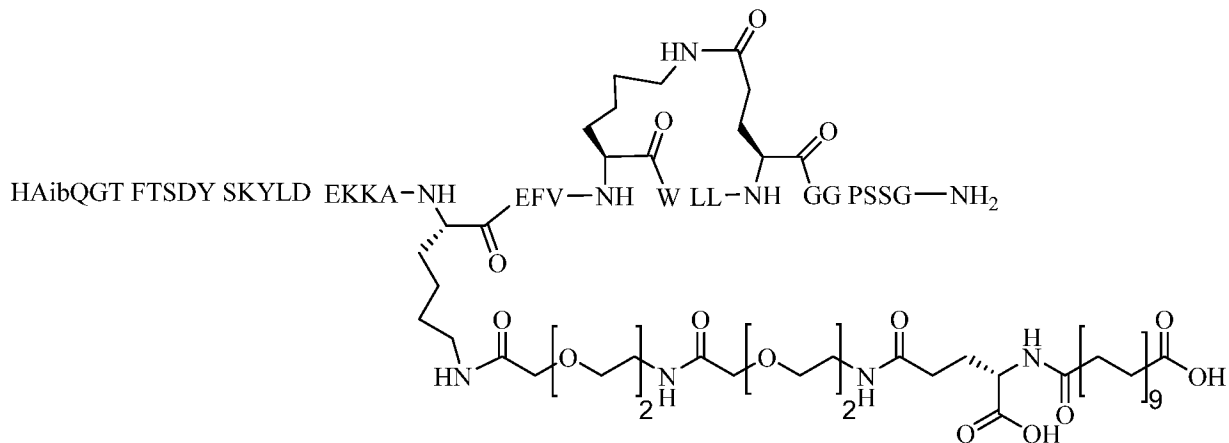
实施例 8



WX008

参考 **WX001** 的合成, 得到多肽 **WX008**。多肽分子量经 ESI-MS 进行确认, 计算值为 4544.2, 实测值为 4544.4。

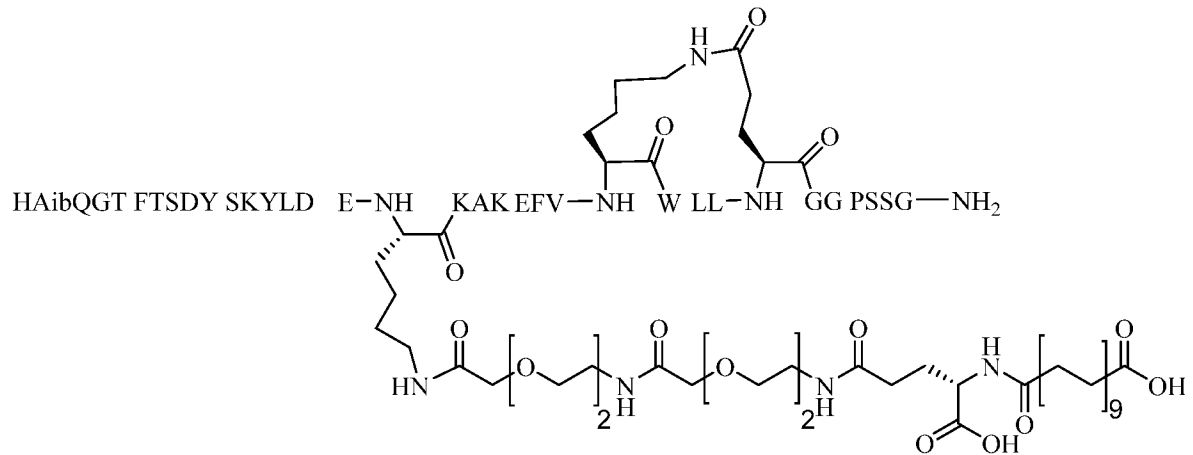
实施例 9



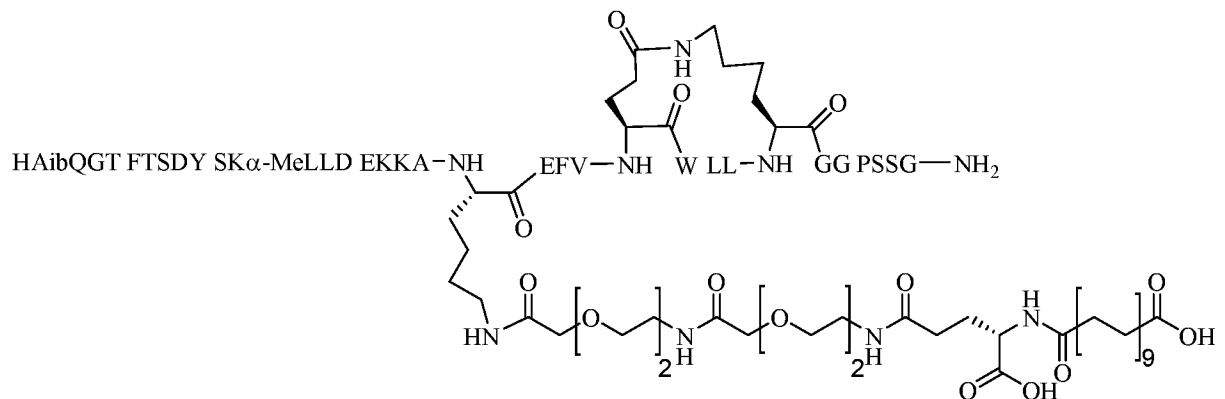
WX009

参考 **WX001** 的合成, 得到多肽 **WX009**。多肽分子量经 ESI-MS 进行确认, 计算值为 4544.2, 实测值为 4544.7。

实施例 10

**WX010**

参考 **WX001** 的合成, 得到多肽 **WX010**。多肽分子量经 ESI-MS 进行确认, 计算值为 4544.2, 实测值为 4543.8。

实施例 11**WX011**

参考 **WX001** 的合成, 得到多肽 **WX011**。多肽分子量经 ESI-MS 进行确认, 计算值为 4508.2, 实测值为 4508.1。

生物测试数据**实施例 1: 体外 GLP-1R/GCGR 激动活性测试****A: 主要材料:****1) 细胞株**

该细胞株由上海药明康德构建。详情见下表1。

表1 细胞株信息

靶点	宿主细胞	克隆
GLP-1R	HEK293	N/A

GCGR	HEK293	N/A
------	--------	-----

2) 试剂与耗材

详情见下表2。

表2 试剂与耗材信息

名称	批次	货号	厂家
cAMP 检测盒	29F	62AM4PEJ	Cisbio
1M HEPES	2120919	15630-106	Invitrogen
Hanks 平衡盐溶液(HBSS)	2185775	14025	Invitrogen
人血清白蛋白(HSA)	SLCF7301	A1653-10G	西格玛
酪蛋白	SLCC9458	C4765-10mL	西格玛
3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMx)	STBF6061V	I5879-5G	西格玛
ECHO qualified 384 孔板	0006433672	PP-0200	Labcyte
OptiPlate-384	8210-19481	6007299	珀金埃尔默

3) 仪器

详情见下表3。

表3 仪器信息

名称	型号	厂家
EnVision	envision2014	珀金埃尔默
Vi-cell counter	Vi-CELL™ XR Cell Viability Analyzer	贝克曼
Bravo	Bravo V11	安捷伦
ECHO	ECHO 555	Labcyte
Centrifuge	Allegra™ 25R Centrifuge	贝克曼

B. 方法

I) 实验材料：详情见下表4和表5。

表4 实验缓冲液信息

试剂	储存浓度	体积	终浓度
Hanks 平衡盐溶液	1x	48.7 mL/ 44.7 mL	≈1x
HEPES 缓冲液	1mol/L	250 μL	5 mmol/L

5%酪蛋白溶液(HEPES)/ 10%人血清白蛋白溶液(HSA)	5%/10%	1000 μ L/ 5000 μ L	0.10%/1%
3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMx)	500 mmol/L	50 μ L	0.5 mmol/L

表5 检测试剂制备信息

试剂	储存浓度	体积	终浓度
细胞裂解液	1x	9.5 mL	$\approx$ 1x
D2-cAMP 溶液	40x	250 μ L	1x
cAMP-抗体溶液	40x	250 μ L	1x

II) 实验方法

a) 制备化合物板:

待测化合物做10个点4倍稀释，起始浓度为30 μ M，Bravo完成稀释

b) 转移化合物:

1) 使用Echo转移100 nL化合物至OptiPlate-384 plate。

2) 将OptiPlate-384 plate在1000 rpm离心5秒。

c) 细胞悬液的制备

1) 将一支GLP-1R/GCGR细胞冻存管迅速置于37°C温水中解冻。

2) 将细胞悬液转移至Transfer15 mL离心管中，用10 ml HBSS轻柔冲洗。

3) 将离心管在1000 rpm室温离心1分钟。

4) 弃去上清。

5) 轻柔打散底部细胞并再用10 mL HBSS轻柔冲洗，离心沉降细胞，最后用实验缓冲液重悬细胞。

6) 利用Vi-cell测量细胞密度与活度。

7) 用实验缓冲液将GLP-1R/GCGR细胞浓度稀释至 2.0×10^5 /mL。

8) 在OptiPlate-384 plate中转入100 nL稀释好的细胞悬液。

9) 室温孵育30分钟。

d) 加入检测试剂:

1) 在OptiPlate-384 plate空孔中加入10 μ L 800nM梯度稀释好的cAMP标准品。

2) 加入10 μ L cAMP检测试剂。

3) 用TopSeal-A film覆盖OptiPlate-384 plate，室温孵育60分钟。

揭去 TopSeal-A,在 EnVision 读数。

C 实验结果

实验结果如表6所示。

表6 体外GLP-1R/GCGR激动活性测试结果

ID	活性测试结果	
	GLP-1 EC ₅₀ (nM)	GCG EC ₅₀ (nM)
WX001	0.015	0.065
WX002	0.015	0.53
WX006	0.020	0.28
WX007	0.019	0.14
WX008	0.010	0.14
WX009	0.017	0.22
WX010	0.011	0.29
WX011	0.015	0.076

结论：本发明化合物对 GLP-1R/GCGR 具有很强的激动活性。

实验例2：血浆蛋白结合度测试（PPB）

A. 实验目的

研究受试化合物与人/小鼠血浆白蛋白的结合度。

B. 实验操作

1. 基质准备：实验当天，将血浆在冷水中解冻，并以 3220 rpm 的速度离心 5 min，以去除所有血块。测量得到的血浆的 pH 值，并根据需要使用 1%的磷酸或 1N 的氢氧化钠将其 pH 调整到 7.4±0.1。
2. 测试化合物的稀释步骤：测试化合物溶解在二甲基亚砜（DMSO）中，以制备浓度分别为 10 mM 和 2 mM 的原液。用 98 μL DMSO 稀释 2 μL 原液（2 mM），制得 40 μM 的工作溶液。用 240 μL DMSO 稀释 10 μL 原液，制得 400 μM 对照化合物的工作溶液。将化合物的工作溶液（5 μL）与空白基质（995 μL）按 1:200 的比例混合均匀以制备负载基质。
3. 分析步骤
 - 3.1 将等量的 30 μL 负载基质（n=2）转移至样品采集板，制备待测时间 0 (T0)样品用于残留测定。样品立即与相应的空白缓冲液进行匹配，最终体积为 60 μL，每孔中血浆与缓冲液的体积比为 1:1。然后，测试化合物的 T0 样品分别加入 60μL 的 4%H₃PO₄ 的 H₂O 和 480 μL 含有内标物的终止液。然后将它们与其他样品一起储存在 2-8°C 下等待进一步处理。
 - 3.2 将剩余的血浆样品放在 37±1°C 的二氧化碳培养箱预培养 30 min。准备无蛋白样品（F 样

品), 负载基质的样品(230 μ L)都被转移到聚碳酸酯管(n=2)中,并在37°C和155000 $\times$ g(35000 rpm)条件下超速离心4 h。

3.3 为了制备T样品(测试样品),额外一份含基质样品转移到单独的96孔板(样品培育板)上,并在37°C下培育4 h。

3.4 离心结束后,从上清液第二层(上层以下)取30 μ L的无蛋白样品和30 μ L的T样品转移到新的样品收集板中。每个样品与相应的空白缓冲液或基质混合,最终体积为60 μ L,基质:缓冲液体积比1:1。在所有样品加入60 μ L 4%的H₃PO₄水溶液和480 μ L的终止溶液(含内标)。混合物在转速4000 rpm下离心20 min,取各样品上清液100 μ L进行LC-MS/MS分析。

C. 实验结果

实验结果如表7所示。

表7 PPB测试结果

化合物编号	WX007	WX011
血浆蛋白未结合比例(人/小鼠)	NA/NA	NA/NA

注:NA表示血浆蛋白结合度过高,在正常血浆蛋白浓度下未检出游离药物。

结论:本发明化合物具有极高的血浆蛋白结合度。

实验例3: 血浆稳定性测试(PLS)

A. 实验目的

研究受试化合物在正常小鼠血浆中的稳定性。

B. 实验操作

1. 实验前,将凝结的冷冻血浆置于37°C的水浴锅中解冻。血浆4000 rpm离心5 min,如有血块,清除血块,将pH值调到7.4 $\pm$ 0.1。
2. 测试化合物溶液的制备:用DMSO稀释制得100 μ M的溶液。
3. 98 μ L的空白对照血浆加入2 μ L的测试化合物溶液(100 μ M),使得两者混合溶液的最终浓度达到2 μ M,将其置于37°C水浴条件下培养。
4. 在每个时间点(0、10、30、60和120 min)分别加入100 μ L H₃PO₄溶液和800 μ L终止溶液(200 ng/mL 甲糖宁和200 ng/mL 拉贝洛尔100%的甲醇溶液)来沉淀蛋白并充分混合。
5. 样品在转速4000 rpm下离心20 min,从每孔取100 μ L上清液进行LC-MS/MS分析。

C. 实验结果

实验结果如表8所示。

表8 血浆稳定性测试结果

化合物编号	WX007	WX011
PLS (人/小鼠) $T_{1/2}$ (min)	>289/>221	>289/>175

结论：本发明化合物具有优异的血浆稳定性。

实验例4：肾匀浆稳定性测试（BHS）

A. 实验目的

研究受试化合物在正常小鼠肾匀浆中的稳定性。

B. 实验操作

1. 实验前，将冷冻肾匀浆放入37°C水浴中解冻。
2. 测试化合物：用DMSO稀释10 mM的原液，制备1 mM的中间溶液；
3. 测试化合物：用DMSO稀释1 mM的中间溶液，制备50 μ M的加药溶液；
4. 在每个时间点(0、10、30、60、120、180、240 min)分别加入100 μ L的4%的 H_3PO_4 和800 μ L的终止液来沉淀蛋白并充分混合。
5. 样品4000 rpm离心10 min，每孔取100 μ L上清液至板上。样品在800 rpm下振荡约10 min，然后提交LC-MS/MS测试。

C. 实验结果

实验结果如表9所示。

表9 肾匀浆稳定性测试结果

化合物编号	WX007	WX011
BHS ($T_{1/2}$ (min))	57.6	142.9

结论：本发明化合物在肾匀浆中稳定性相比血浆稳定性较差，推测肾为可能的代谢器官。

实验例5：化合物小鼠药代动力学评价

A. 实验目的

测试化合物在C57BL/6小鼠体内药代动力学

B. 实验操作

以标准方案测试化合物皮下注射给药后的啮齿类动物药代特征，实验中候选化合物配成澄清溶液，给予小鼠皮下注射给药(SC, 10 nmol/kg)。皮下注射溶媒为柠檬酸盐缓冲液(20 mM, pH=7)。收集全血，制备得到血浆，以LC-MS/MS方法分析药物浓度，并用Phoenix WinNonlin软件计算药代参数。

C. 实验结果

实验结果如表10所示。

表10 药代动力学测试结果

化合物编号	最大血浆浓度 (nM)	达峰时间 $T_{\max}$ (h)	半衰期 $T_{1/2}$ (h)	药时曲线下面积 $AUC_{0-72h}(nM.hr)$
WX007	44.8	8	10.9	933
WX011	44.4	8	9.7	1182

结论：本发明化合物具有优异的小鼠药代动力学性质。

实验例6：化合物食蟹猴药代动力学评价

A. 实验目的

测试化合物在食蟹猴体内药代动力学

B. 实验操作

以标准方案测试化合物皮下注射给药后的哺乳类动物药代特征，实验中候选化合物配成澄清溶液，给予食蟹猴单次皮下注射给药(SC, 4 nmol/kg)。皮下注射溶媒为柠檬酸盐缓冲液(20 mM, pH=7)。收集全血，制备得到血浆，以LC-MS/MS方法分析药物浓度，并用Phoenix WinNonlin软件计算药代参数。

C. 实验结果

实验结果如表11所示。

表11 药代动力学测试结果

化合物编号	最大血浆浓度(nM)	达峰时间 $T_{\max}$ (h)	半衰期 $T_{1/2}$ (h)	药时曲线下面积 $AUC_{0-240h}(nM.hr)$
WX007	30	37	70	3538
WX011	43	24	70	4206

结论：本发明化合物具有优异的猴药代动力学性质。

实验例7：在DIO小鼠中的药效研究-体内药效评价

A. 实验目的

研究受试化合物在 DIO 小鼠中的减重作用

B. 实验操作

1. DIO小鼠动物到达药明康德设施后，将其饲养于严格控制环境条件的动物饲养间中，饲养间的温度维持在20~24°C，湿度维持在30~70%。通过温湿度计对饲养间的温度和湿度进行实时监控，并且每天对温度和湿度记录两次（上午和下午各1次）。动物饲养间的采光由一个电子定时开灯系统来控制，每天开灯12小时关灯12小时（上午7:00开，下午19:00关）。实验过程中，动物单笼饲养，并给每个笼中提供玩具。实验过程中动物自由采食（大小鼠生长/繁殖饲料）和饮水。

2. 对每组动物分别皮下注射溶媒和待测化合物(10 nmol/kg)，给药时间：早上9:30，给药频率三天一次，给药周期为22天。

C. 实验结果

实验结果如表12所示。

表12 测试化合物在DIO小鼠中的药效

化合物编号	溶媒	WX001	WX007	WX011
Δ体重% (20天后与第1天相比)	-5.5%	-5.1%	-28.9%	-29.9%

结论：本发明化合物在 DIO 小鼠中展现了优异的减重药效。

实施例8：STZ-NASH小鼠模型体内药效验证

A. 实验目的

验证受试物在 C57BL/6 小鼠经 STZ-HFD 饲料诱导的 NASH 模型中的药效。

B. 实验操作

建模方法：新生鼠在出生 48 小时内皮下注射 STZ（200 ug/只），母乳喂养 4 周后挑选空腹血糖值>12 mmol/L 的动物连续 6 周 HFD 喂养，最终建立 NASH 模型。另挑选 8 只动物不进行 STZ 注射和 HFD 喂养（正常对照组）。

给药方案：HFD 喂养一周后开始给药，设定首次给药当天为 Day1，之后每隔两天进行皮下注射，连续给药 5 周。

实验终点检测：病理 HE 和 SR 染色。

C. 实验结果

实验结果如表13所示。

表13 STZ-NASH模型终点动物病理指标

	模型溶媒对照组	WX007	WX011
脂肪变性评分	1.917	1	1.286
炎症评分	1.292	1.238	1.286
气球样变评分	0.667	0.143	0.19
NAS 评分	3.875	2.381	2.762
纤维化(%)	1.08	1.11	0.99

结论：本发明化合物在STZ-NASH小鼠模型中可显著改善NAS评分。

权 利 要 求

1. 下式 (I) 所示序列的多肽,

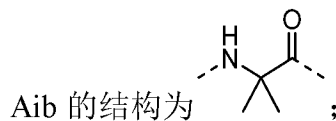


(I)

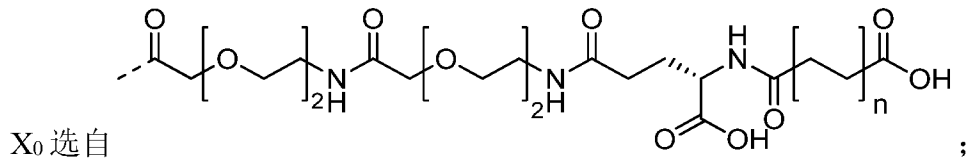
其具有以下修饰:

- 1) 上述第 17、20、24 或 28 位的氨基酸有且只有一个替换为 K_0 ; 和
- 2) 上述 (I) 所示序列的 0-2 个天然氨基酸被替换; 和
- 3) i 和 i+3 位置的氨基酸之间或 j 和 j+4 位置的氨基酸之间形成内酰胺桥, 其中 i 为 18, 其中 j 为 17、20 或 24;

其中,



K_0 选自被 X_0 取代的 K, 其表示赖氨酸侧链上的氨基与 X_0 相连;



n 为 8、9 或 10。

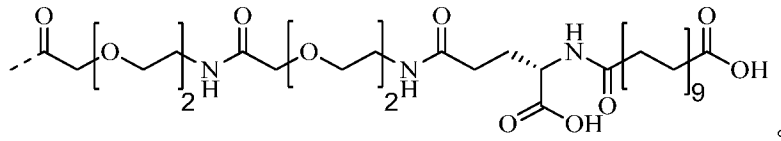
2. 根据权利要求 1 所述的多肽, 其序列如下 SEQ ID NO: 1- SEQ ID NO: 8,
 SEQ ID NO: 1: HAibQGT FTSDY SKYLD EK $_0$ KAK EFVEW LLEGG PSSG;
 SEQ ID NO: 2: HAibQGT FTSDY SKYLD EKKAK EFVK $_0$ W LLEGG PSSG;
 SEQ ID NO: 3: HAibQGT FTSDY SKYLD EKKAK EFVEW LLK $_0$ GG PSSG;
 SEQ ID NO: 4: HAibQGT FTSDY SKYLD EKKAK $_0$ EFVEW LLKGG PSSG;
 SEQ ID NO: 5: HAibQGT FTSDY SKYLD EK $_0$ KAK EFVEW LLKGG PSSG;
 SEQ ID NO: 6: HAibQGT FTSDY SKYLD EKKAK $_0$ EFVKW LLEGG PSSG;
 SEQ ID NO: 7: HAibQGT FTSDY SKYLD EK $_0$ KAK EFVKW LLEGG PSSG;
 SEQ ID NO: 8: HAibQGT FTSDY SK α -MeLLD EKKAK $_0$ EFVEW LLKGG PSSG;

i 和 i+3 位置的氨基酸之间或 j 和 j+4 位置的氨基酸之间形成内酰胺桥, 其中 i 为 18, 其中 j 为 17、20 或 24;

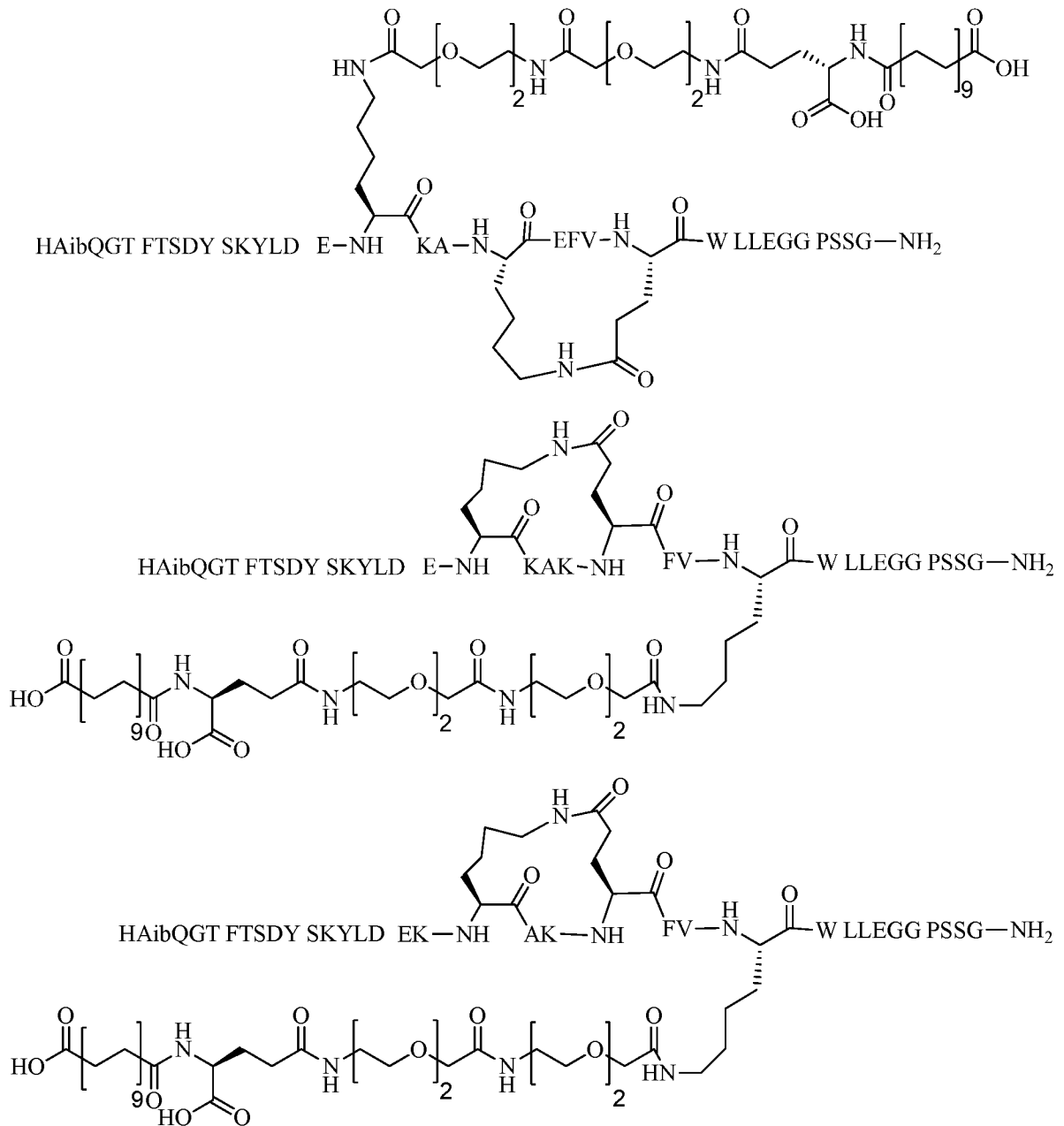
Aib 和 K_0 如权利要求 1 所定义。

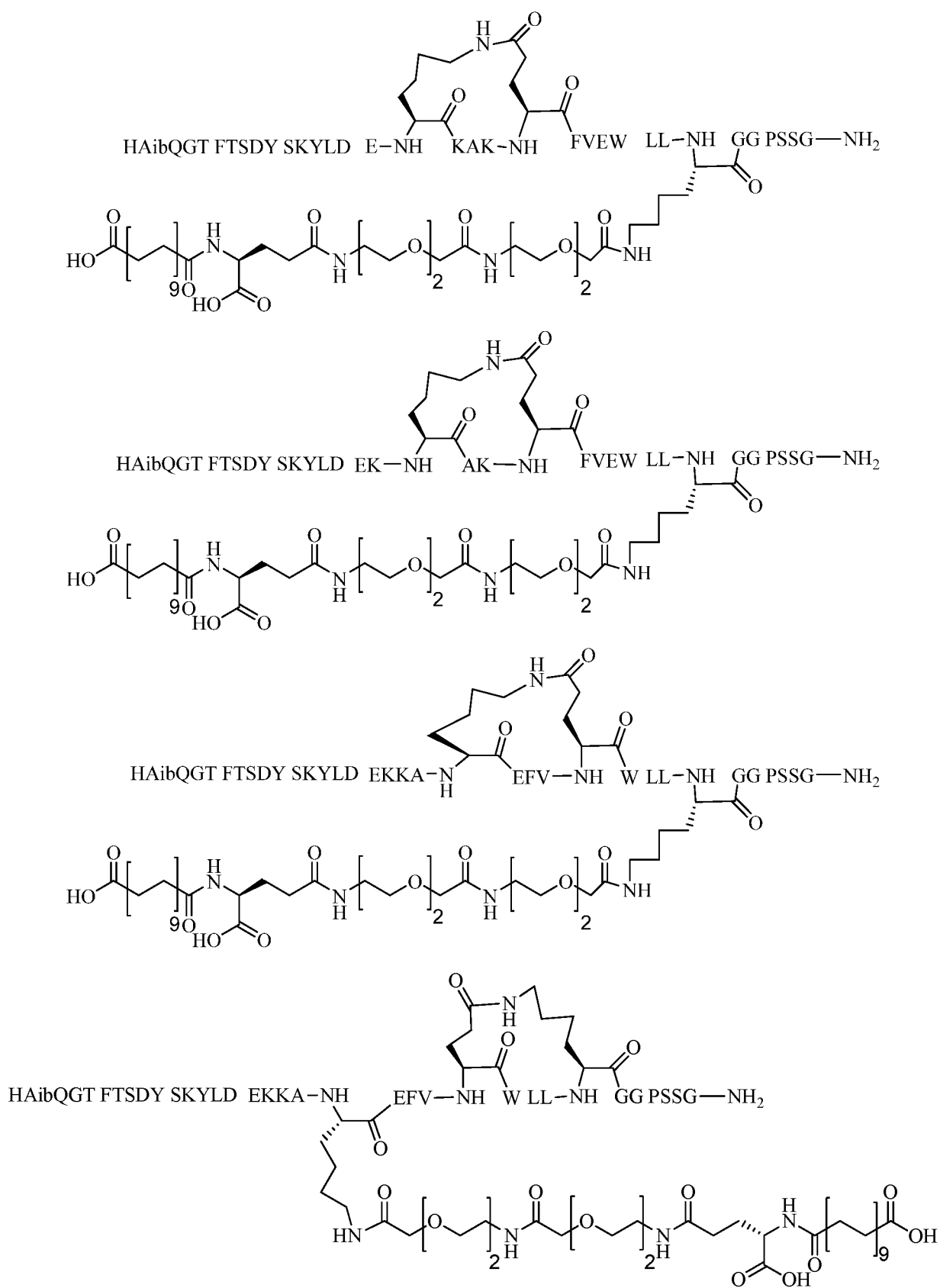
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的多肽, 其中, 第 34 位的氨基酸 C-末端酰胺化。

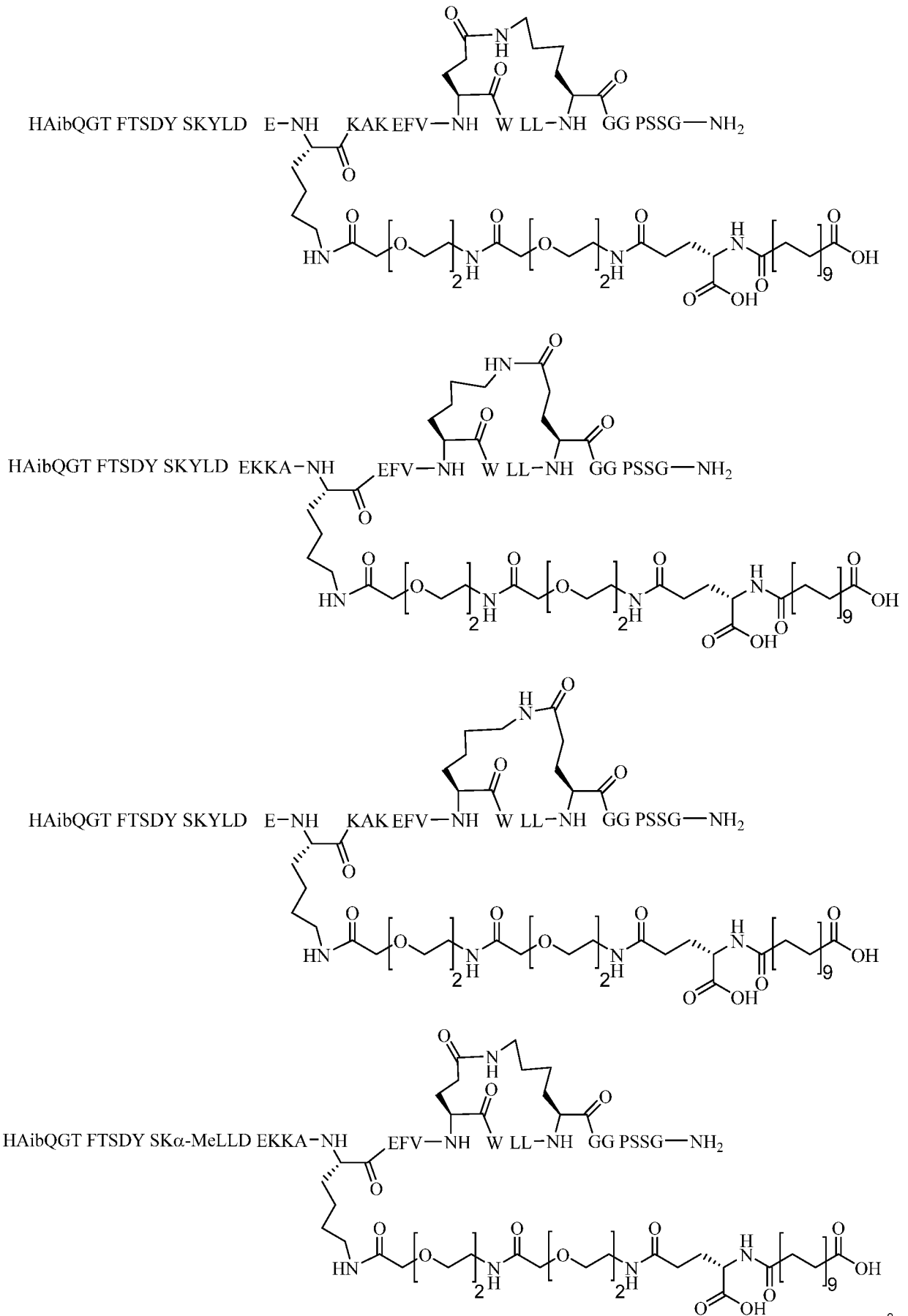
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的多肽，其中，n 为 9。
5. 根据权利要求 1 或 2 所述的多肽，其中，X₀ 选自



6. 下式所示多肽，







7. 根据权利要求 1~6 任意一项所述的多肽化合物在制备治疗减重和 NASH 的药物上的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/110304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 14/605(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, DWPI, CNTXT, USTXT, EPTXT, WOTXT, JPTXT, CNKI, Web of Science, 万方数据检索系统 WANFANG DATABASE, pubmed, patentics, 中国专利生物序列检索系统, China Patent Biological Sequence Retrieval System, GENBANK, STN: SEQ ID NOs: 1-8, 内酰胺桥, 内酰胺, lactam bridge, GLP-1R, GCGR, 胰高血糖素受体, 胰高血糖素样肽 1受体, 侧链, side chain, 激动剂, agonist

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016368960 A1 (ELI LILLY AND CO.) 22 December 2016 (2016-12-22) claims 1, 15, and 17, description, embodiments 1-2, and description abstract	1-7
Y	US 2012288511 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION) 15 November 2012 (2012-11-15) claims 1 and 17, description, paragraphs 153, 155, and 162, and sequence table sequences 76 and 173	1-7
A	US 2011257092 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORP.) 20 October 2011 (2011-10-20) entire document	1-7
A	US 2012322725 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORP.) 20 December 2012 (2012-12-20) entire document	1-7
A	CN 101790538 A (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY) 28 July 2010 (2010-07-28) entire document	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2022

Date of mailing of the international search report

28 October 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/110304

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013157929 A1 (ZEALAND PHARMA A/S) 20 June 2013 (2013-06-20) entire document	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/110304

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

[1] the sequence table actually submitted is an XML document of an ST.26 standard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/110304

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2016368960	A1	22 December 2016	ES	2833458	T3	15 June 2021
				IL	255723	A	31 January 2018
				CL	2017003185	A1	01 June 2018
				KR	20190119676	A	22 October 2019
				MA	46219	A	25 April 2018
				MD	3310371	T2	31 December 2020
				PH	12017502359	A1	25 June 2018
				MA	54407	A	13 October 2021
				HU	E052684	T2	28 May 2021
				CA	2987489	A1	29 December 2016
				IL	294099	A	01 August 2022
				CO	2018000078	A2	28 March 2018
				AU	2016283984	A1	23 November 2017
				HK	1245669	A1	31 August 2018
				JP	2020007338	A	16 January 2020
				LT	3310371	T	28 December 2020
				EC	SP17084280	A	28 February 2018
				RS	61107	B1	31 December 2020
				UA	122692	C2	28 December 2020
				JP	2022031787	A	22 February 2022
				AR	104932	A1	23 August 2017
				SV	2017005594	A	24 April 2018
				WO	2016209707	A1	29 December 2016
				PE	20180523	A1	14 March 2018
				TW	201716431	A	16 May 2017
				HR	P20201881	T1	22 January 2021
				TW	202118775	A	16 May 2021
				CR	20170534	A	27 February 2018
				BR	112017024684	A2	11 September 2018
				EA	201792562	A1	31 May 2018
				JO	3686	B1	27 August 2020
				DO	P2017000303	A	15 January 2018
				DK	3310371	T3	12 October 2020
				MY	190210	A	05 April 2022
				NZ	737050	A	30 August 2019
				PL	3310371	T3	08 March 2021
				CN	113956348	A	21 January 2022
				TW	201906857	A	16 February 2019
				IL	285231	A	30 September 2021
				PT	3310371	T	15 December 2020
				SI	3310371	T1	30 November 2020
				KR	20180004276	A	10 January 2018
				TN	2017000531	A1	12 April 2019
				CN	107735100	A	23 February 2018
				EP	3785724	A1	03 March 2021
				JP	2018521043	A	02 August 2018
				MX	2017016198	A	01 March 2018
				EP	3310371	A1	25 April 2018
US	2012288511	A1	15 November 2012	WO	2011075393	A2	23 June 2011
				TW	201130503	A	16 September 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/110304

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)			Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)		
US	2011257092	A1	20 October 2011	TW	201605469	A		16 February 2016		
				EP	2512503	A2		24 October 2012		
				JP	2013173756	A		05 September 2013		
				EP	2300037	A2		30 March 2011		
				AU	2009260302	A1		23 December 2009		
				CN	102123723	A		13 July 2011		
				PE	20100255	A1		25 April 2010		
				EP	2676673	A2		25 December 2013		
				ES	2579502	T3		11 August 2016		
				CN	103641907	A		19 March 2014		
				US	2013090286	A1		11 April 2013		
				EA	201100038	A1		30 August 2011		
				AR	072160	A1		11 August 2010		
				MX	2010013454	A		21 January 2011		
				WO	2009155258	A2		23 December 2009		
				JP	2011524419	A		01 September 2011		
				JP	2015187113	A		29 October 2015		
				MX	337038	B		10 February 2016		
				CA	2728284	A1		23 December 2009		
				PA	8830501	A1		27 July 2010		
US	2012322725	A1	20 December 2012	IL	209750	D0		28 February 2011		
				NZ	589847	A		25 January 2013		
				CL	2009001424	A1		30 April 2010		
				TW	201010716	A		16 March 2010		
				CN	102834108	A		19 December 2012		
				KR	20120123443	A		08 November 2012		
				MX	2012008603	A		25 January 2013		
				BR	112012018585	A2		10 January 2017		
				WO	2011094337	A1		04 August 2011		
				US	2014107021	A1		17 April 2014		
CN	101790538	A	28 July 2010	JP	2016183177	A		20 October 2016		
				EP	2528618	A1		05 December 2012		
				IN	6437DEN2012	A		09 October 2015		
				RU	2012136450	A		10 March 2014		
				JP	2013518115	A		20 May 2013		
				CA	2788304	A1		04 August 2011		
				DO	P2009000194	A		30 June 2010		
				PE	20090108	A1		15 February 2009		
				CR	11028	A		29 October 2009		
				WO	2008101017	A2		21 August 2008		
US	2013203660	A1	08 August 2013	EA	200901108	A1		26 February 2010		
				US	2013203660	A1		08 August 2013		
				MA	31242	B1		01 March 2010		
				AR	065349	A1		03 June 2009		
				HN	2009001593	A		13 August 2012		
				CA	2677932	A1		21 August 2008		
				GE	P20135944	B		25 October 2013		
				NI	200900158	A		07 September 2010		
				EC	SP099622	A		30 October 2009		
				US	2015126440	A1		07 May 2015		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/110304

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
					TW 200848423 A	16 December 2008
					BR P10807728 A2	17 April 2012
					US 2010190701 A1	29 July 2010
					JP 2014141500 A	07 August 2014
					TN 2009000313 A1	31 December 2010
					MX 2009008241 A	08 October 2009
					PA 8769301 A1	18 December 2008
					JP 2011511753 A	14 April 2011
					IL 200396 D0	29 April 2010
					KR 20150116465 A	15 October 2015
					AR 080904 A2	16 May 2012
					PE 20140159 A1	08 February 2014
					AU 2008216265 A1	21 August 2008
					GT 200900229 A	21 January 2011
					EP 2111414 A2	28 October 2009
					EP 2487184 A1	15 August 2012
					ZA 200905521 B	26 October 2011
					KR 20090119876 A	20 November 2009
					CL 2008000479 A1	22 August 2008
					HK 1135993 A1	18 June 2010
					NZ 578948 A	30 March 2012
US	2013157929	A1	20 June 2013		PE 20130338 A1	16 March 2013
					AP 201306671 A0	31 January 2013
					CL 2012003641 A1	06 September 2013
					EP 2585482 A1	01 May 2013
					KR 20130086343 A	01 August 2013
					CN 103068841 A	24 April 2013
					NZ 604208 A	31 October 2014
					TN 2012000560 A1	01 April 2014
					AU 2011269430 A1	10 January 2013
					BR 112012033225 A2	20 June 2017
					WO 2011160633 A1	29 December 2011
					US 2015376257 A1	31 December 2015
					CO 6660483 A2	30 April 2013
					MA 34383 B1	03 July 2013
					MX 2012014961 A	26 February 2013
					JP 2013530969 A	01 August 2013
					EA 201291234 A1	30 July 2013
					SG 186764 A1	28 February 2013
					CA 2802897 A1	29 December 2011
					EC SP12012357 A	31 January 2013

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/110304

A. 主题的分类 C07K 14/605(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																							
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07K A61K 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, DWPI, CNTXT, USTXT, EPTXT, WOTXT, JPTXT, CNKI, Web of Science, 万方数据检索系统, pubmed, patents, 中国专利生物序列检索系统, GENBANK, STN: SEQ ID N0s:1-8, 内酰胺桥, 内酰胺, lactam bridge, GLP-1R, GCGR, 胰高血糖素受体, 胰高血糖素样肽 1受体, 侧链, side chain, 激动剂, agonist																							
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 2016368960 A1 (Eli Lilly and Company) 2016年12月22日 (2016 - 12 - 22) 权利要求1, 15, 17, 说明书实施例1-2, 说明书摘要</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2012288511 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION) 2012年11月15日 (2012 - 11 - 15) 权利要求1, 17, 说明书第153, 155, 162段, 序列表序列76, 173</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2011257092 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORP.) 2011年10月20日 (2011 - 10 - 20) 全文</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2012322725 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION) 2012年12月20日 (2012 - 12 - 20) 全文</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101790538 A (印第安纳大学研究与科技公司) 2010年7月28日 (2010 - 07 - 28) 全文</td> <td>1-7</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2013157929 A1 (ZEALAND PHARMA A/S) 2013年6月20日 (2013 - 06 - 20) 全文</td> <td>1-7</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	US 2016368960 A1 (Eli Lilly and Company) 2016年12月22日 (2016 - 12 - 22) 权利要求1, 15, 17, 说明书实施例1-2, 说明书摘要	1-7	Y	US 2012288511 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION) 2012年11月15日 (2012 - 11 - 15) 权利要求1, 17, 说明书第153, 155, 162段, 序列表序列76, 173	1-7	A	US 2011257092 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORP.) 2011年10月20日 (2011 - 10 - 20) 全文	1-7	A	US 2012322725 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION) 2012年12月20日 (2012 - 12 - 20) 全文	1-7	A	CN 101790538 A (印第安纳大学研究与科技公司) 2010年7月28日 (2010 - 07 - 28) 全文	1-7	A	US 2013157929 A1 (ZEALAND PHARMA A/S) 2013年6月20日 (2013 - 06 - 20) 全文	1-7
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
Y	US 2016368960 A1 (Eli Lilly and Company) 2016年12月22日 (2016 - 12 - 22) 权利要求1, 15, 17, 说明书实施例1-2, 说明书摘要	1-7																					
Y	US 2012288511 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION) 2012年11月15日 (2012 - 11 - 15) 权利要求1, 17, 说明书第153, 155, 162段, 序列表序列76, 173	1-7																					
A	US 2011257092 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORP.) 2011年10月20日 (2011 - 10 - 20) 全文	1-7																					
A	US 2012322725 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION) 2012年12月20日 (2012 - 12 - 20) 全文	1-7																					
A	CN 101790538 A (印第安纳大学研究与科技公司) 2010年7月28日 (2010 - 07 - 28) 全文	1-7																					
A	US 2013157929 A1 (ZEALAND PHARMA A/S) 2013年6月20日 (2013 - 06 - 20) 全文	1-7																					
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																							
<table border="0"> <tr> <td> * 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 </td> <td> “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件 </td> </tr> </table>			* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																			
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																						
国际检索实际完成的日期 2022年10月17日		国际检索报告邮寄日期 2022年10月28日																					
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 李宁 电话号码 86-(10)-53961932																					

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:

☒ 附件C/ST. 25文本文件形式

☐ 纸件或图形文件形式

b. ☐ 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:

c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:

☐ 附件C/ST. 25文本文件形式(细则13之三. 1(a))

☐ 纸件或图形文件形式(细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段)

2. ☐ 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围(如适用)的所需声明。

3. 补充意见:

[1] 实际提交的序列表是ST. 26标准的XML文件。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/110304

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2016368960	A1	2016年12月22日	ES	2833458	T3	2021年6月15日
				IL	255723	A	2018年1月31日
				CL	2017003185	A1	2018年6月1日
				KR	20190119676	A	2019年10月22日
				MA	46219	A	2018年4月25日
				MD	3310371	T2	2020年12月31日
				PH	12017502359	A1	2018年6月25日
				MA	54407	A	2021年10月13日
				HU	E052684	T2	2021年5月28日
				CA	2987489	A1	2016年12月29日
				IL	294099	A	2022年8月1日
				CO	2018000078	A2	2018年3月28日
				AU	2016283984	A1	2017年11月23日
				HK	1245669	A1	2018年8月31日
				JP	2020007338	A	2020年1月16日
				LT	3310371	T	2020年12月28日
				EC	SP17084280	A	2018年2月28日
				RS	61107	B1	2020年12月31日
				UA	122692	C2	2020年12月28日
				JP	2022031787	A	2022年2月22日
				AR	104932	A1	2017年8月23日
				SV	2017005594	A	2018年4月24日
				WO	2016209707	A1	2016年12月29日
				PE	20180523	A1	2018年3月14日
				TW	201716431	A	2017年5月16日
				HR	P20201881	T1	2021年1月22日
				TW	202118775	A	2021年5月16日
				CR	20170534	A	2018年2月27日
				BR	112017024684	A2	2018年9月11日
				EA	201792562	A1	2018年5月31日
				JO	3686	B1	2020年8月27日
				DO	P2017000303	A	2018年1月15日
				DK	3310371	T3	2020年10月12日
				MY	190210	A	2022年4月5日
				NZ	737050	A	2019年8月30日
				PL	3310371	T3	2021年3月8日
				CN	113956348	A	2022年1月21日
				TW	201906857	A	2019年2月16日
				IL	285231	A	2021年9月30日
				PT	3310371	T	2020年12月15日
				SI	3310371	T1	2020年11月30日
				KR	20180004276	A	2018年1月10日
				TN	2017000531	A1	2019年4月12日
				CN	107735100	A	2018年2月23日
				EP	3785724	A1	2021年3月3日
				JP	2018521043	A	2018年8月2日
				MX	2017016198	A	2018年3月1日
				EP	3310371	A1	2018年4月25日
US	2012288511	A1	2012年11月15日	WO	2011075393	A2	2011年6月23日
				TW	201130503	A	2011年9月16日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/110304

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
US	2011257092	A1	2011年10月20日	TW	201605469	A	2016年2月16日
				EP	2512503	A2	2012年10月24日
				JP	2013173756	A	2013年9月5日
				EP	2300037	A2	2011年3月30日
				AU	2009260302	A1	2009年12月23日
				CN	102123723	A	2011年7月13日
				PE	20100255	A1	2010年4月25日
				EP	2676673	A2	2013年12月25日
				ES	2579502	T3	2016年8月11日
				CN	103641907	A	2014年3月19日
				US	2013090286	A1	2013年4月11日
				EA	201100038	A1	2011年8月30日
				AR	072160	A1	2010年8月11日
				MX	2010013454	A	2011年1月21日
				WO	2009155258	A2	2009年12月23日
				JP	2011524419	A	2011年9月1日
				JP	2015187113	A	2015年10月29日
				MX	337038	B	2016年2月10日
				CA	2728284	A1	2009年12月23日
				PA	8830501	A1	2010年7月27日
US	2012322725	A1	2012年12月20日	IL	209750	D0	2011年2月28日
				NZ	589847	A	2013年1月25日
				CL	2009001424	A1	2010年4月30日
				TW	201010716	A	2010年3月16日
				CN	102834108	A	2012年12月19日
				KR	20120123443	A	2012年11月8日
				MX	2012008603	A	2013年1月25日
				BR	112012018585	A2	2017年1月10日
				WO	2011094337	A1	2011年8月4日
				US	2014107021	A1	2014年4月17日
CN	101790538	A	2010年7月28日	JP	2016183177	A	2016年10月20日
				EP	2528618	A1	2012年12月5日
				IN	6437DEN2012	A	2015年10月9日
				RU	2012136450	A	2014年3月10日
				JP	2013518115	A	2013年5月20日
				CA	2788304	A1	2011年8月4日
				DO	P2009000194	A	2010年6月30日
				PE	20090108	A1	2009年2月15日
				CR	11028	A	2009年10月29日
				WO	2008101017	A2	2008年8月21日
CN	101790538	A	2010年7月28日	EA	200901108	A1	2010年2月26日
				US	2013203660	A1	2013年8月8日
				MA	31242	B1	2010年3月1日
				AR	065349	A1	2009年6月3日
				HN	2009001593	A	2012年8月13日
				CA	2677932	A1	2008年8月21日
				GE	P20135944	B	2013年10月25日
				NI	200900158	A	2010年9月7日
				EC	SP099622	A	2009年10月30日
				US	2015126440	A1	2015年5月7日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/110304

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		TW 200848423 A	2008年12月16日
		BR P10807728 A2	2012年4月17日
		US 2010190701 A1	2010年7月29日
		JP 2014141500 A	2014年8月7日
		TN 2009000313 A1	2010年12月31日
		MX 2009008241 A	2009年10月8日
		PA 8769301 A1	2008年12月18日
		JP 2011511753 A	2011年4月14日
		IL 200396 D0	2010年4月29日
		KR 20150116465 A	2015年10月15日
		AR 080904 A2	2012年5月16日
		PE 20140159 A1	2014年2月8日
		AU 2008216265 A1	2008年8月21日
		GT 200900229 A	2011年1月21日
		EP 2111414 A2	2009年10月28日
		EP 2487184 A1	2012年8月15日
		ZA 200905521 B	2011年10月26日
		KR 20090119876 A	2009年11月20日
		CL 2008000479 A1	2008年8月22日
		HK 1135993 A1	2010年6月18日
		NZ 578948 A	2012年3月30日
US 2013157929 A1	2013年6月20日	PE 20130338 A1	2013年3月16日
		AP 201306671 A0	2013年1月31日
		CL 2012003641 A1	2013年9月6日
		EP 2585482 A1	2013年5月1日
		KR 20130086343 A	2013年8月1日
		CN 103068841 A	2013年4月24日
		NZ 604208 A	2014年10月31日
		TN 2012000560 A1	2014年4月1日
		AU 2011269430 A1	2013年1月10日
		BR 112012033225 A2	2017年6月20日
		WO 2011160633 A1	2011年12月29日
		US 2015376257 A1	2015年12月31日
		CO 6660483 A2	2013年4月30日
		MA 34383 B1	2013年7月3日
		MX 2012014961 A	2013年2月26日
		JP 2013530969 A	2013年8月1日
		EA 201291234 A1	2013年7月30日
		SG 186764 A1	2013年2月28日
		CA 2802897 A1	2011年12月29日
		EC SP12012357 A	2013年1月31日