



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105209485 B

(45)授权公告日 2019.12.10

(21)申请号 201480026613.0

(22)申请日 2014.05.27

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105209485 A

(43)申请公布日 2015.12.30

(30)优先权数据
2013-111893 2013.05.28 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.11.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2014/002772 2014.05.27

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/192284 EN 2014.12.04

(73)专利权人 武田药品工业株式会社
地址 日本大阪府

(72)发明人 浅见泰司 新居田步

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 张平元

(51)Int.Cl.
C07K 14/605(2006.01)

(56)对比文件
WO 2010011439 A2,2010.01.28,
WO 2012088379 A2,2012.06.28,
Gault VA等.Administration of an
acylated GLP-1 and GIP preparation
provides added beneficial glucose-
lowering and insulinotropic actions over
single incretins in mice with Type 2
diabetes and obesity..《Clinical Science》
.2011,第121卷(第3期),第107-117页.

审查员 陈晋

权利要求书2页 说明书61页
序列表22页

(54)发明名称

肽化合物

(57)摘要

本发明提供了对GLP-1受体和GIP受体具有活化作用的新的肽化合物,以及所述肽化合物作为药物的用途。具体地说,提供了含有式(I)所代表的部分序列的肽或其盐,以及含有所述肽或其盐的药物。P¹-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-A11-A12-A13-Leu-Asp-A16-A17-Ala-Gln-A20-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-A29(I)。其中,每个符号如本文所定义。

1. 由式 (I) 所代表的序列和在A29的C端上的氨基酸序列组成的肽或其盐:

P^1 -Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-A11-A12-A13-Leu-Asp-A16-A17-Ala-Gln-A20-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-A29

式 (I)

式 (I) 中:

P^1 是下式代表的基团:

$-R^{A1}$,

$-CO-R^{A1}$,

或

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

其中, R^{A1} 是氢原子、C1-6烷基、C6-14芳基、C3-10环烷基、或者5或6元单环芳香杂环基,当 P^1 为 $-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$ 时, R^{A1} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 各自都是氢原子;

A11是Aib或Ala;

A12是Ala、Ile、Lys、Phe或Pya (4);

A13是Aib、Cha、 α MePhe或 α MeTyr;

A16是Lys;

A17是Gln;

A20是Ala或Ser;

A29是Gly,

所述在A29的C端上的氨基酸序列为:

Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-或

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

2. 根据权利要求1的肽或其盐,其中, P^1 是

$-R^{A1}$,

其中, R^{A1} 是氢原子、或C1-6烷基。

3. 根据权利要求1的肽或其盐,其中, P^1 是

$-CO-R^{A1}$,

其中, R^{A1} 是C1-6烷基、苯基、环丙基、或者吡啶基。

4. 根据权利要求1的肽或其盐,其中, P^1 选自氢原子、甲基、乙酰基、苯甲酰基、环丙基羰基、4-吡啶基羰基、以及甲脒。

5. 根据权利要求1的肽或其盐,其中, P^1 是氢原子。

6. 根据权利要求1的肽或其盐,其中,A11是Aib。

7. 根据权利要求1的肽或其盐,其中,A12是Ile。

8. 根据权利要求1的肽或其盐,其中,A13是Aib。

9. 根据权利要求1的肽或其盐,其中,A20是Ala。

10. 根据权利要求1的肽或其盐,其中在A29的C端上的氨基酸序列为:Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-

11. 根据权利要求1的肽或其盐,其中, P^1 是氢原子;

A11是Aib;

A12是Ile;

A13是Aib;

A16是Lys;

A17是Gln;

A20是Ala;

A29是Gly;

其中在A29的C端上的氨基酸序列为:

Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-。

12. 一种肽或其盐,其中所述肽为:

H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Lys-Tyr-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂。

13. 一种肽或其盐,其中所述肽为:

H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂。

14. 一种肽或其盐,其中所述肽为:

H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Lys-Tyr-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Gln-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂。

15. 一种肽或其盐,其中所述肽为

H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Lys-Tyr-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Gln-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂。

16. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1-15任一项的肽或其盐。

17. 根据权利要求1-15任一项的肽或其盐在制备用于活化哺乳动物的GLP-1受体和GIP受体的药物的用途。

18. 根据权利要求1-15任一项的肽或其盐在制备用于预防或治疗肥胖症或糖尿病的药物中的用途。

肽化合物

[技术领域]

[0001] 本发明涉及对GLP-1受体和GIP受体具有活化作用的新的肽化合物,以及所述肽化合物作为药物的用途。

[0002] [发明背景]

[0003] 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (GIP) 两者都是被称为肠促胰岛素的肽。GLP-1和GIP分别从小肠L细胞和K细胞中分泌。

[0004] GLP-1通过GLP-1受体起作用,并且已知的是,它具有葡萄糖依赖性促胰岛素分泌作用和摄食抑制作用。另一方面,已知的是,GIP通过GIP受体而具有葡萄糖依赖性促胰岛素分泌作用,不过,它对摄食的影响还不是很清楚。

[0005] 据报道,与单独给予利拉鲁肽 (liraglutide) 相比,共同给予GLP-1受体激动剂利拉鲁肽 (liraglutide) 和GIP受体激动剂N-Ac-GIP,能够更加促进葡萄糖耐量改善作用和降低体重作用(非专利文献1)。同样,据报道,与单独的GLP-1受体激动剂相比,GLP-1受体/GIP受体共激动肽显示了更强的降血糖作用和降低体重作用(专利文献1)。

[0006] 同样,基于天然胰高血糖素、GIP或GLP-1的结构,人们尝试寻找具有GLP-1受体/GIP受体共激动剂活性或胰高血糖素/GLP-1受体/GIP受体三重激动剂活性的肽,并且使这些肽作为抗减肥药物或糖尿病的治疗药物(专利文献1至8)。然而,没有文献公开本发明的肽化合物。

[0007] [引用列表]

[0008] [专利文献]

[0009] [专利文献1]W02010/011439

[0010] [专利文献2]W02010/148089

[0011] [专利文献3]W02011/119657

[0012] [专利文献4]W02012/088379

[0013] [专利文献5]W02012/167744

[0014] [专利文献6]W02013/164483

[0015] [专利文献7]W02013/192129

[0016] [专利文献8]W02013/192130

[0017] [非专利文献]

[0018] [非专利文献1]Clinical Science 121,107-117 (2011)

[0019] [发明概述]

[0020] [技术问题]

[0021] 本发明的目的是,提供具有高GLP-1受体/GIP受体共激动活性的新的肽化合物,并且用作预防或治疗肥胖症等等的药物。

[0022] [解决问题的方案]

[0023] 本发明人对于具有优良的GLP-1受体/GIP受体共激动活性并且用作预防或治疗肥胖症等等的药物的新的肽化合物进行了深入的研究,并因此发现,包含如下所示的式(I)所

代表的部分序列的肽化合物,等等,具有优良的GLP-1受体/GIP受体共激动活性,从而完成本发明。

[0024] 相应地,本发明涉及

[0025] [1]包含式(I)所代表的部分序列的肽:

[0026] P^1 -Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-A11-A12-A13-Leu-Asp-A16-A17-Ala-Gln-A20-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-A29 (SEQ ID NO:1)

[0027] 其中

[0028] P^1 是下式代表的基团:

[0029] $-R^{A1}$,

[0030] $-CO-R^{A1}$,

[0031] $-CO-OR^{A1}$,

[0032] $-CO-COR^{A1}$,

[0033] $-SO-R^{A1}$,

[0034] $-SO_2-R^{A1}$,

[0035] $-SO_2-OR^{A1}$,

[0036] $-CO-NR^{A2}R^{A3}$,

[0037] $-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$,或

[0038] $-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$

[0039] 其中, R^{A1} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地是氢原子、任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团;

[0040] A11是Aib或Ala;

[0041] A12是Ala、Ile、Lys、Phe或Pya(4);

[0042] A13是Aib、Cha、Leu、 α MePhe或 α -MeTyr;

[0043] A16是Lys或Ser;

[0044] A17是Gln或Ile;

[0045] A20是Ala或Ser;

[0046] A29是Gln或Gly,

[0047] 或其盐(在下文中,有时缩写为化合物(I));

[0048] [2]上述[1]的肽或其盐,其中, P^1 是氢原子;

[0049] [3]上述[1]的肽或其盐,其中,A11是Aib;

[0050] [4]上述[1]的肽或其盐,其中,A12是Ile;

[0051] [5]上述[1]的肽或其盐,其中,A13是Aib;

[0052] [6]上述[1]的肽或其盐,其中,A16是Lys;

[0053] [7]上述[1]的肽或其盐,其中,A17是Gln;

[0054] [8]上述[1]的肽或其盐,其中,A20是Ala;

[0055] [9]上述[1]的肽或其盐,其中,A29是Gly;

[0056] [10]上述[1]的肽或其盐,在A29的C端上具有Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-所代表的氨基酸序列;

[0057] [11]上述[1]的肽或其盐,其中, P^1 是氢原子;

- [0058] A11是Aib;
- [0059] A12是Ile;
- [0060] A13是Aib;
- [0061] A16是Lys;
- [0062] A17是Gln;
- [0063] A20是Ala;
- [0064] A29是Gly;
- [0065] 所述肽在A29的C端上具有Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-所代表的氨基酸序列;
- [0066] [12]H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Lys-Tyr-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂或其盐;
- [0067] [13]H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂或其盐;
- [0068] [14]H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Lys-Tyr-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Gln-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂或其盐;
- [0069] [15]H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Lys-Tyr-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Gln-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂或其盐;
- [0070] [16]包含上述[1]的肽或其盐的药物;
- [0071] [17]上述[16]的药物,它是GLP-1受体和GIP受体的活化剂;
- [0072] [18]上述[16]的药物,它是预防或治疗肥胖症或糖尿病的药物;
- [0073] [19]预防或治疗哺乳动物的肥胖症或糖尿病的方法,所述方法包括:给予哺乳动物有效量的上述[1]的肽或其盐;
- [0074] [20]活化哺乳动物的GLP-1受体和GIP受体的方法,所述方法包括:给予哺乳动物有效量的上述[1]的肽或其盐;
- [0075] [21]上述[1]的肽或其盐用于制备药物的用途,所述药物用于预防或治疗肥胖症或糖尿病;
- [0076] [22]上述[1]的肽或其盐,用于预防或治疗肥胖症或糖尿病。
- [0077] [本发明的有利效果]
- [0078] 化合物(I)具有优良的GLP-1受体/GIP受体共激动活性,并且显示出显著的体内抑制摄食和降低体重效果。另外,化合物(I)具有降低高血糖症的危险的作用,并且因为它的低胰高血糖素受体激动活性,所以还用于治疗与糖尿病相关的肥胖症,等等。此外,化合物(I)具有出色的溶解性,所以,所述化合物还具有可以容易配制为药物的优点。
- [0079] [本发明的详细说明]
- [0080] 下面详细描述本说明书中使用的每个取代基的定义。除非另作说明,否则,每个取代基具有下列定义。

[0081] 在本说明书中，“卤素原子”的例子包括氟、氯、溴和碘。

[0082] 在本说明书中，“C1-6烷基”的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、异己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基和2-乙基丁基。

[0083] 在本说明书中，“任选卤代的C1-6烷基”的例子包括任选具有1至7个卤素原子的C1-6烷基，优选1至5个卤素原子。其具体实例包括：甲基、氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、丙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、异丙基、丁基、4,4,4-三氟丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基和6,6,6-三氟己基。

[0084] 在本说明书中，“C2-6烯基”的例子包括：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基和5-己烯基。

[0085] 在本说明书中，“C2-6炔基”的例子包括：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基和4-甲基-2-戊炔基。

[0086] 在本说明书中，“C3-10环烷基”的例子包括：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.2.1]辛基和金刚烷基。

[0087] 在本说明书中，“任选卤代的C3-10环烷基”的例子包括任选具有1至7个卤素原子的C3-10环烷基，优选1至5个卤素原子。其具体实例包括：环丙基、2,2-二氟环丙基、2,3-二氟环丙基、环丁基、二氟环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0088] 在本说明书中，“C3-10环烯基”的例子包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0089] 在本说明书中，“C6-14芳基”的例子包括苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒎基、2-蒎基和9-蒎基。

[0090] 在本说明书中，“C7-16芳烷基”的例子包括苄基、苄乙基、萘甲基和苄丙基。

[0091] 在本说明书中，“C1-6烷氧基”的例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0092] 在本说明书中，“任选卤代的C1-6烷氧基”的例子包括任选具有1至7个卤素原子的C1-6烷氧基，优选1至5个卤素原子。其具体实例包括甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0093] 在本说明书中，“C3-10环烷基氧基”的例子包括环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环庚基氧基和环辛基氧基。

[0094] 在本说明书中，“C1-6烷硫基”的例子包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基和己硫基。

[0095] 在本说明书中，“任选卤代的C1-6烷硫基”的例子包括任选具有1至7个卤素原子的C1-6烷硫基，优选1至5个卤素原子。其具体例子包括甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基和己硫基。

[0096] 在本说明书中，“C1-6烷基-羰基”的例子包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、2-甲基丙酰

基、戊酰基、3-甲基丁酰基、2-甲基丁酰基、2,2-二甲基丙酰基、己酰基和庚酰基。

[0097] 在本说明书中，“任选卤代的C1-6烷基-羰基”的例子包括任选具有1至7个卤素原子的C1-6烷基-羰基，优选1至5个卤素原子。其具体例子包括乙酰基、氯乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和己酰基。

[0098] 在本说明书中，“C1-6烷氧基-羰基”的例子包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基和己氧羰基。

[0099] 在本说明书中，“C6-14芳基-羰基”的例子包括苯甲酰基、1-萘酰基和2-萘酰基。

[0100] 在本说明书中，“C7-16芳烷基-羰基”的例子包括苯乙酰基和苯基丙酰基。

[0101] 在本说明书中，“5至14元芳香杂环基羰基”的例子包括烟酰基、异烟酰基、噻吩甲酰基和糠酰基。

[0102] 在本说明书中，“3至14元非芳香杂环基羰基”的例子包括吗啉基羰基、哌啶基羰基和吡咯烷基羰基。

[0103] 在本说明书中，“单或二-C1-6烷基-氨基甲酰基”的例子包括甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基和N-乙基-N-甲基氨基甲酰基。

[0104] 在本说明书中，“单或二-C7-16芳烷基-氨基甲酰基”的例子包括苄基氨基甲酰基和苯乙基氨基甲酰基。

[0105] 在本说明书中，“C1-6烷基磺酰基”的例子包括甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙基磺酰基、丁磺酰基、仲丁磺酰基和叔丁磺酰基。

[0106] 在本说明书中，“任选卤代的C1-6烷基磺酰基”的例子包括任选具有1至7个卤素原子的C1-6烷基磺酰基，优选1至5个卤素原子。其具体例子包括甲磺酰基、二氟甲磺酰基、三氟甲基磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、异丙基磺酰基、丁磺酰基、4,4,4-三氟丁磺酰基、戊磺酰基和己磺酰基。

[0107] 在本说明书中，“C6-14芳基磺酰基”的例子包括苯磺酰基、1-萘磺酰基和2-萘磺酰基。

[0108] 在本说明书中，“取代基”的例子包括：卤素原子、氰基、硝基、任选取代的烃基团、任选取代的杂环基团、酰基、任选取代的氨基、任选取代的氨基甲酰基、任选取代的硫代氨基甲酰基、任选取代的氨磺酰基、任选取代的羟基、任选取代的硫烷基(SH)和任选取代的甲硅烷基。

[0109] 在本说明书中，“烃基团”（“任选取代的烃基团”的包括“烃基团”）的例子包括：C1-6烷基、C2-6烯基、C2-6炔基、C3-10环烷基、C3-10环烯基、C6-14芳基和C7-16芳烷基。

[0110] 在本说明书中，“任选取代的烃基团”的例子包括任选具有选自下列取代基组A的取代基的烃基团。

[0111] [取代基组A]

[0112] (1) 卤素原子，

[0113] (2) 硝基，

[0114] (3) 氰基，

[0115] (4) 氧代，

[0116] (5) 羟基，

[0117] (6) 任选卤代的C1-6烷氧基，

- [0118] (7) C6-14芳氧基(例如,苯氧基、萘氧基),
- [0119] (8) C7-16芳烷氧基(例如,苄氧基),
- [0120] (9) 5至14元芳香杂环基氧基(例如,吡啶基氧基),
- [0121] (10) 3至14元非芳香杂环基氧基(例如,吗啉基氧基、哌啶基氧基),
- [0122] (11) C1-6烷基-羰基氧基(例如,乙酰氧基、丙酰基氧基),
- [0123] (12) C6-14芳基-羰基氧基(例如,苯甲酰氧基、1-萘甲酰氧基、2-萘甲酰氧基),
- [0124] (13) C1-6烷氧基-羰基氧基(例如,甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基),
- [0125] (14) 单或二-C1-6烷基-氨基甲酰氧基(例如,甲基氨基甲酰氧基、乙基氨基甲酰氧基、二甲基氨基甲酰基氧基、二乙基氨基甲酰基氧基),
- [0126] (15) C6-14芳基-氨基甲酰氧基(例如,苯基氨基甲酰氧基、萘基氨基甲酰氧基),
- [0127] (16) 5至14元芳香杂环基羰基氧基(例如,烟酰氧基),
- [0128] (17) 3至14元非芳香杂环基羰基氧基(例如,吗啉基羰基氧基、哌啶基羰基氧基),
- [0129] (18) 任选卤代的C1-6烷基磺酰氧基(例如,甲磺酰氧基、三氟甲基磺酰氧基),
- [0130] (19) 任选被C1-6烷基取代的C6-14芳基磺酰氧基(例如,苯基磺酰基氧基、甲苯磺酰氧基),
- [0131] (20) 任选卤代的C1-6烷基硫基,
- [0132] (21) 5至14元芳香杂环基团,
- [0133] (22) 3至14元非芳香杂环基团,
- [0134] (23) 甲酰基,
- [0135] (24) 羧基,
- [0136] (25) 任选卤代的C1-6烷基-羰基,
- [0137] (26) C6-14芳基-羰基,
- [0138] (27) 5至14元芳香杂环基羰基,
- [0139] (28) 3至14元非芳香杂环基羰基,
- [0140] (29) C1-6烷氧基-羰基,
- [0141] (30) C6-14芳氧基-羰基(例如,苯氧羰基、1-萘基氧羰基、2-萘基氧羰基),
- [0142] (31) C7-16芳烷氧基-羰基(例如,苄氧羰基、苄乙基氧羰基),
- [0143] (32) 氨基甲酰基,
- [0144] (33) 硫代氨基甲酰基,
- [0145] (34) 单或二-C1-6烷基-氨基甲酰基,
- [0146] (35) C6-14芳基-氨基甲酰基(例如,苯氨基甲酰),
- [0147] (36) 5至14元芳香杂环基氨基甲酰基(例如,吡啶基氨基甲酰基、噻吩基氨基甲酰基),
- [0148] (37) 3至14元非芳香杂环基氨基甲酰基(例如,吗啉基氨基甲酰基、哌啶基氨基甲酰基),
- [0149] (38) 任选卤代的C1-6烷基磺酰基,
- [0150] (39) C6-14芳基磺酰基,
- [0151] (40) 5至14元芳香杂环磺酰基(例如,吡啶基磺酰基、噻吩基磺酰基),

- [0152] (41) 任选卤代的C1-6烷基亚磺酰基，
- [0153] (42) C6-14芳基亚磺酰基(例如，苯亚磺酰基、1-萘基亚磺酰基、2-萘基亚磺酰基)，
- [0154] (43) 5至14元芳香杂环基亚磺酰基(例如，吡啶基亚磺酰基、噻吩基亚磺酰基)，
- [0155] (44) 氨基，
- [0156] (45) 单或二-C1-6烷基氨基(例如，甲基氨基、乙胺基、丙氨基、异丙胺基、丁胺基、二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、N-乙基-N-甲基氨基)，
- [0157] (46) 单或二-C6-14芳氨基(例如，苯基氨基)，
- [0158] (47) 5至14元芳香杂环基氨基(例如，吡啶氨基)，
- [0159] (48) C7-16芳烷基氨基(例如，苄基氨基)，
- [0160] (49) 甲酰氨基，
- [0161] (50) C1-6烷基-羰基氨基(例如，乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基)，
- [0162] (51) (C1-6烷基)(C1-6烷基-羰基)氨基(例如，N-乙酰基-N-甲基氨基)，
- [0163] (52) C6-14芳基-羰基氨基(例如，苯基羰基氨基、萘基羰基氨基)，
- [0164] (53) C1-6烷氧基-羰基氨基(例如，甲氧羰基氨基、乙氧羰基氨基、丙氧羰基氨基、丁氧羰基氨基、叔丁氧羰基氨基)，
- [0165] (54) C7-16芳烷氧基-羰基氨基(例如，苄氧羰基氨基)，
- [0166] (55) C1-6烷基磺酰氨基(例如，甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基)，
- [0167] (56) 任选被C1-6烷基取代的C6-14芳基磺酰氨基(例如，苯磺酰氨基、甲苯磺酰氨基)，
- [0168] (57) 任选卤代的C1-6烷基，
- [0169] (58) C2-6烯基，
- [0170] (59) C2-6炔基，
- [0171] (60) C3-10环烷基，
- [0172] (61) C3-10环烯基，和
- [0173] (62) C6-14芳基。
- [0174] “任选取代的烃基团”中的上述取代基的数目是，例如，1至5个取代基，优选1至3个取代基。当取代基的数目是两个或更多个时，相应的取代基可以相同或不同。
- [0175] 在本说明书中，“杂环基团”(包括“任选取代的杂环基团”的“杂环基团”)的例子包括：(i) 芳香杂环基团，(ii) 非芳香杂环基团，和(iii) 7至10元桥接的杂环基团，作为构成环的原子，除了碳原子之外，每个还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。
- [0176] 在本说明书中，“芳香杂环基团”(包括“5至14元芳香杂环基团”)的例子包括5至14元(优选5至10元)芳香杂环基团，作为构成环的原子，除了碳原子之外，它还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。
- [0177] “芳香杂环基团”的例子包括5或6元单环芳香杂环基团，例如，噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基等等；以及
- [0178] 8至14元稠合的多环(优选二或三环)芳香杂环基团，例如，苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并恶唑基、苯并异恶唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、咪唑

并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡啶并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻啶基、噻吩并噻啶基、呋喃并噻啶基、吡咯并噻啶基、吡啶并噻啶基、噁唑并噻啶基、噻唑并噻啶基、吡啶并三嗪基、萘并[2,3-b]噻吩基、(夹)氧硫蒽基、吡啶基、异氮茛基、1H-吡啶基、嘌呤基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌琳基、咪唑基、β-咪唑基、菲啶基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基，等等。

[0179] 在本说明书中，“非芳香杂环基团”（包括“3至14元非芳香杂环基团”）的例子包括3至14元（优选4至10元）非芳香杂环基团，作为构成环的原子，除了碳原子之外，它还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

[0180] “非芳香杂环基团”的优选例子包括3至8元单环非芳香杂环基团，例如，氮丙啶基、氧杂环丙基、硫杂丙环基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、吡啶啉基、吡啶烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、四氢异噻唑基、四氢噁唑基、四氢异噁唑基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡啶基、二氢吡啶基、二氢硫代吡喃基、四氢噻啶基、四氢哒嗪基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢硫吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、氮杂环庚烷基、二氮杂~~革~~基、氮杂~~革~~基、氧杂环庚烷基、氮杂环辛烷、二氮杂环辛烷，等等；以及

[0181] 9至14元稠合的多环（优选二或三环）非芳香杂环基团，例如，二氢苯并呋喃基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并噁唑基、二氢苯并噻唑基、二氢苯并异噻唑基、二氢萘并[2,3-b]噻吩基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、4H-喹嗪基、二氢吡啶基、异二氢氮茛基、四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、四氢苯并氮杂卓基、四氢喹啉基、四氢菲啶基、六氢吩噻嗪基、六氢吩噁嗪基、四氢酞嗪基、四氢萘啶基、四氢喹唑啉基、四氢噌琳基、四氢咪唑基、四氢-β-咪唑基、四氢吡啶基、四氢吩嗪基、四氢硫氧杂蒽基、八氢异喹啉基等等。

[0182] 在本说明书中，“7至10元桥接的杂环基团”的优选例子包括奎宁环基和7-氮杂双环[2.2.1]庚基。

[0183] 在本说明书中，“含氮杂环基团”的例子包括含有至少一个氮原子作为环构成原子的“杂环基团”。

[0184] 在本说明书中，“任选取代的杂环基团”的例子包括任选具有选自上述取代基组A的取代基的杂环基团。

[0185] “任选取代的杂环基团”中的取代基的数目是，例如，1至3个取代基。当取代基的数目是两个或更多个时，相应的取代基可以相同或不同。

[0186] 在本说明书中，“酰基”的例子包括：甲酰基、羧基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、亚磺基、磺基、氨磺酰基和膦酰基，每个任选具有“1或2个取代基，取代基选自C1-6烷基、C2-6烯基、C3-10环烷基、C3-10环烯基、C6-14芳基、C7-16芳烷基、5至14元芳香杂环基团和3至14元非芳香杂环基团，每个任选具有1至3个取代基，取代基选自卤素原子、任选卤代的C1-6烷氧基、羟基、硝基、氰基、氨基和氨基甲酰基”。

[0187] “酰基”的例子还包括烃-磺酰基、杂环磺酰基、烃-亚磺酰基和杂环基亚磺酰基。

[0188] 本文中，烃-磺酰基是指烃基团键合的磺酰基，杂环磺酰基是指杂环基团键合的磺酰基，烃-亚磺酰基是指烃基团键合的亚磺酰基，杂环基亚磺酰基是指杂环基团键合的亚磺酰基。

[0189] “酰基”的优选例子包括：甲酰基、羧基、C1-6烷基-羰基、C2-6烯基-羰基（例如，巴豆酰基）、C3-10环烷基-羰基（例如，环丁羰基、环戊烷羰基、环己羰基、环庚烷羰基）、C3-10环烯基-羰基（例如，2-环己烯羰基）、C6-14芳基-羰基、C7-16芳烷基-羰基、5至14元芳香杂环基羰基、3至14元非芳香杂环基羰基、C1-6烷氧基-羰基、C6-14芳氧基-羰基（例如，苯氧羰基、萘基氧羰基）、C7-16芳烷氧基-羰基（例如，苄氧羰基、苄乙基氧羰基）、氨基甲酰基、单或二-C1-6烷基-氨基甲酰基、单或二-C2-6烯基-氨基甲酰基（例如，二烯丙基氨基甲酰基）、单或二-C3-10环烷基-氨基甲酰基（例如，环丙基氨基甲酰基）、单或二-C6-14芳基-氨基甲酰基（例如，苯氨基甲酰基）、单或二-C7-16芳烷基-氨基甲酰基、5至14元芳香杂环基氨基甲酰基（例如，吡啶基氨基甲酰基）、硫代氨基甲酰基、单或二-C1-6烷基-硫代氨基甲酰基（例如，甲硫基氨基甲酰基、N-乙基-N-甲硫基氨基甲酰基）、单或二-C2-6烯基-硫代氨基甲酰基（例如，二烯丙基硫代氨基甲酰基）、单或二-C3-10环烷基-硫代氨基甲酰基（例如，环丙基硫代氨基甲酰基、环己基硫代氨基甲酰基）、单或二-C6-14芳基-硫代氨基甲酰基（例如，苯基硫代氨基甲酰基）、单或二-C7-16芳烷基-硫代氨基甲酰基（例如，苯甲基硫代氨基甲酰基、苄乙基硫代氨基甲酰基）、5至14元芳香杂环基硫代氨基甲酰基（例如，吡啶基硫代氨基甲酰基）、亚磺基、C1-6烷基亚磺酰基（例如，甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基）、磺基、C1-6烷基磺酰基、C6-14芳基磺酰基、膦酰基和单或二-C1-6烷基膦酰基（例如，二甲基膦酰基、二乙基膦酰基、二异丙基膦酰基、二丁基膦酰基）。

[0190] 在本说明书中，“任选取代的氨基”的例子包括：任选具有“1或2个选自C1-6烷基、C2-6烯基、C3-10环烷基、C6-14芳基、C7-16芳烷基、C1-6烷基-羰基、C6-14芳基-羰基、C7-16芳烷基-羰基、5至14元芳香杂环基羰基、3至14元非芳香杂环基羰基、C1-6烷氧基-羰基、5至14元芳香杂环基团、氨基甲酰基、单或二-C1-6烷基-氨基甲酰基、单或二-C7-16芳烷基-氨基甲酰基、C1-6烷基磺酰基和C6-14芳基磺酰基的取代基的氨基，每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”。

[0191] 任选取代的氨基的优选例子包括：氨基、单或二-（任选卤代的C1-6烷基）氨基（例如，甲基氨基、三氟甲基氨基、二甲基氨基、乙胺基、二乙基氨基、丙氨基、二丁基氨基）、单或二-C2-6链烯基氨基（例如，二烯丙基氨基）、单或二-C3-10环烷基氨基（例如，环丙基氨基、环己基氨基）、单或二-C6-14芳氨基（例如，苯基氨基）、单或二-C7-16芳烷基氨基（例如，苄基氨基、二苄基）、单或二-（任选卤代的C1-6烷基）-羰基氨基（例如，乙酰氨基、丙酰基氨基）、单或二-C6-14芳基-羰基氨基（例如，苯甲酰氨基）、单或二-C7-16芳烷基-羰基氨基（例如，苄基羰基氨基）、单或二-5至14元芳香杂环基羰基氨基（例如，烟酰氨基、异烟酰氨基）、单或二-3至14元非芳香杂环基羰基氨基（例如，哌啶基羰基氨基）、单或二-C1-6烷氧基-羰基氨基（例如，叔丁氧羰基氨基）、5至14元芳香杂环基氨基（例如，吡啶氨基）、氨基甲酰基、（单或二-C1-6烷基-氨基甲酰基）氨基（例如，甲基氨基甲酰基）、（单或二-C7-16芳烷基-氨基甲酰基）氨基（例如，苄基氨基甲酰基）、C1-6烷基磺酰基氨基（例如，甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基）、C6-14芳基磺酰基氨基（例如，苯磺酰基氨基）、（C1-6烷基）（C1-6烷基-羰基）氨基（例如，N-乙酰基-N-甲基氨基）和（C1-6烷基）（C6-14芳基-羰基）氨基（例如，N-苯甲酰基-N-甲基氨基）。

[0192] 在本说明书中，“任选取代的氨基甲酰基”的例子包括：任选具有“1或2个选自下列的取代基”的氨基甲酰基：C1-6烷基、C2-6烯基、C3-10环烷基、C6-14芳基、C7-16芳烷基、C1-

6烷基-羰基、C6-14芳基-羰基、C7-16芳烷基-羰基、5至14元芳香杂环基羰基、3至14元非芳香杂环基羰基、C1-6烷氧基-羰基、5至14元芳香杂环基团、氨基甲酰基、单或二-C1-6烷基-氨基甲酰基和单或二-C7-16芳烷基-氨基甲酰基，每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基。

[0193] 任选取代的氨基甲酰基的优选例子包括：氨基甲酰基、单或二-C1-6烷基-氨基甲酰基、单或二-C2-6烯基-氨基甲酰基（例如，二烯丙基氨基甲酰基）、单或二-C3-10环烷基-氨基甲酰基（例如，环丙基氨基甲酰基、环己基氨基甲酰基）、单或二-C6-14芳基-氨基甲酰基（例如，苯氨基甲酰基）、单或二-C7-16芳烷基-氨基甲酰基、单或二-C1-6烷基-羰基-氨基甲酰基（例如，乙酰基氨基甲酰基、丙酰基氨基甲酰基）、单或二-C6-14芳基-羰基-氨基甲酰基（例如，苯甲酰基氨基甲酰基）和5至14元芳香杂环基氨基甲酰基（例如，吡啶基氨基甲酰基）。

[0194] 在本说明书中，“任选取代的硫代氨基甲酰基”的例子包括：任选具有“1或2个选自下列的取代基”的硫代氨基甲酰基：C1-6烷基、C2-6烯基、C3-10环烷基、C6-14芳基、C7-16芳烷基、C1-6烷基-羰基、C6-14芳基-羰基、C7-16芳烷基-羰基、5至14元芳香杂环基羰基、3至14元非芳香杂环基羰基、C1-6烷氧基-羰基、5至14元芳香杂环基团、氨基甲酰基、单或二-C1-6烷基-氨基甲酰基和单或二-C7-16芳烷基-氨基甲酰基，每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基。

[0195] 任选取代的硫代氨基甲酰基的优选例子包括：硫代氨基甲酰基基团、单或二-C1-6烷基-硫代氨基甲酰基（例如，甲基硫代氨基甲酰基、乙基硫代氨基甲酰基、二甲基硫代氨基甲酰基、二乙基硫代氨基甲酰基、N-乙基-N-甲基硫代氨基甲酰基）、单或二-C2-6烯基-硫代氨基甲酰基（例如，二烯丙基硫代氨基甲酰基）、单或二-C3-10环烷基-硫代氨基甲酰基（例如，环丙基硫代氨基甲酰基、环己基硫代氨基甲酰基）、单或二-C6-14芳基-硫代氨基甲酰基（例如，苯基硫代氨基甲酰基）、单或二-C7-16芳烷基-硫代氨基甲酰基（例如，苄基硫代氨基甲酰基、苯乙基硫代氨基甲酰基）、单或二-C1-6烷基-羰基-硫代氨基甲酰基（例如，乙酰基硫代氨基甲酰基、丙酰基硫代氨基甲酰基）、单或二-C6-14芳基-羰基-硫代氨基甲酰基（例如，苯甲酰基硫代氨基甲酰基）和5至14元芳香杂环基硫代氨基甲酰基（例如，吡啶基硫代氨基甲酰基）。

[0196] 在本说明书中，“任选取代的氨磺酰基”的例子包括：任选具有“1或2个选自下列的取代基”的氨磺酰基：C1-6烷基、C2-6烯基、C3-10环烷基、C6-14芳基、C7-16芳烷基、C1-6烷基-羰基、C6-14芳基-羰基、C7-16芳烷基-羰基、5至14元芳香杂环基羰基、3至14元非芳香杂环基羰基、C1-6烷氧基-羰基、5至14元芳香杂环基团、氨基甲酰基、单或二-C1-6烷基-氨基甲酰基和单或二-C7-16芳烷基-氨基甲酰基，每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基。

[0197] 任选取代的氨磺酰基的优选例子包括：氨磺酰基、单或二-C1-6烷基-氨磺酰基（例如，甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基、二甲氨磺酰基、二乙氨磺酰基、N-乙基-N-甲基氨磺酰基）、单或二-C2-6烯基-氨磺酰基（例如，二烯丙基氨磺酰基）、单或二-C3-10环烷基-氨磺酰基（例如，环丙基氨磺酰基、环己基氨磺酰基）、单或二-C6-14芳基-氨磺酰基基团（例如，苯氨基磺酰基）、单或二-C7-16芳烷基-氨磺酰基（例如，苄基氨磺酰基、苯乙基氨磺酰基）、单或二-C1-6烷基-羰基-氨磺酰基（例如，乙酰基氨磺酰基、丙酰基氨磺酰基）、单或二-C6-14芳基-羰基-氨磺酰基（例如，苯甲酰基氨磺酰基）和5至14元芳香杂环基氨磺酰基（例如，吡啶基

氨磺酰基)。

[0198] 在本说明书中,“任选取代的羟基”的例子包括:任选具有“1或2个选自下列的取代基”的羟基:C1-6烷基、C2-6烯基、C3-10环烷基、C6-14芳基、C7-16芳烷基、C1-6烷基-羰基、C6-14芳基-羰基、C7-16芳烷基-羰基、5至14元芳香杂环基羰基、3至14元非芳香杂环基羰基、C1-6烷氧基-羰基、5至14元芳香杂环基团、氨基甲酰基、单或二-C1-6烷基-氨基甲酰基、单或二-C7-16芳烷基-氨基甲酰基、C1-6烷基磺酰基和C6-14芳基磺酰基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基。

[0199] 任选取代的羟基的优选例子包括:羟基、C1-6烷氧基、C2-6链烯氧基(例如,烯丙氧基、2-丁烯氧基、2-戊烯氧基、3-己烯氧基)、C3-10环烷基氧基(例如,环己基氧基)、C6-14芳氧基(例如,苯氧基、萘氧基)、C7-16芳烷基氧基(例如,苄氧基、苯乙基氧基)、C1-6烷基-羰基氧基(例如,乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基)、C6-14芳基-羰基氧基(例如,苯甲酰氧基)、C7-16芳烷基-羰基氧基(例如,苄基羰基氧基)、5至14元芳香杂环基羰基氧基(例如,烟酰氧基)、3至14元非芳香杂环基羰基氧基(例如,哌啶基羰基氧基)、C1-6烷氧基-羰基氧基(例如,叔丁氧基羰基氧基)、5至14元芳香杂环基氧基(例如,吡啶基氧基)、氨基甲酰氧基、C1-6烷基-氨基甲酰氧基(例如,甲基氨基甲酰氧基)、C7-16芳烷基-氨基甲酰氧基(例如,苄基氨基甲酰氧基)、C1-6烷基磺酰氧基(例如,甲磺酰氧基、乙基磺酰基氧基)和C6-14芳基磺酰氧基(例如,苯基磺酰基氧基)。

[0200] 在本说明书中,“任选取代的硫烷基”的例子包括:任选具有“选自C1-6烷基、C2-6烯基、C3-10环烷基、C6-14芳基、C7-16芳烷基、C1-6烷基-羰基、C6-14芳基-羰基和5至14元芳香杂环基团的取代基的硫烷基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”,以及卤代的硫烷基。

[0201] 任选取代的硫烷基的优选例子包括:硫烷基(-SH)、C1-6烷硫基、C2-6链烯基硫基(例如,烯丙基硫基、2-丁烯基硫基、2-戊烯基硫基、3-己烯基硫基)、C3-10环烷基硫基(例如,环己基硫基)、C6-14芳硫基(例如,苯硫基、萘硫基)、C7-16芳烷基硫基(例如,苯甲硫基、苯乙基硫基)、C1-6烷基-羰基硫基(例如,乙酰基硫基、丙酰基硫基、丁酰基硫基、异丁酰基硫基、新戊酰基硫基)、C6-14芳基-羰基硫基(例如,苯甲酰基硫基)、5至14元芳香杂环基硫基(例如,吡啶基硫基)和卤代的硫基(例如,五氟硫基)。

[0202] 在本说明书中,“任选取代的甲硅烷基”的例子包括:任选具有“1至3个选自C1-6烷基、C2-6烯基、C3-10环烷基、C6-14芳基和C7-16芳烷基的取代基的甲硅烷基,每个取代基任选具有1至3个选自取代基组A的取代基”。

[0203] 任选取代的甲硅烷基的优选例子包括:三-C1-6烷基甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、叔丁基(二甲基)甲硅烷基)。

[0204] 下面详细描述式(I)中的每个符号的定义。

[0205] P^1 是下式代表的基团:

[0206] $-R^{A1}$,

[0207] $-CO-R^{A1}$,

[0208] $-CO-OR^{A1}$,

[0209] $-CO-COR^{A1}$,

[0210] $-SO-R^{A1}$,

- [0211] $-SO_2-R^{A1}$,
- [0212] $-SO_2-OR^{A1}$,
- [0213] $-CO-NR^{A2}R^{A3}$,
- [0214] $-SO_2-NR^{A2}R^{A3}$ 或
- [0215] $-C(=NR^{A1})-NR^{A2}R^{A3}$
- [0216] 其中, R^{A1} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地是氢原子、任选取代的烃基团或任选取代的杂环基团。
- [0217] 优选, P^1 是氢原子。
- [0218] A11是Aib或Ala。
- [0219] 优选,A11是Aib。
- [0220] A12是Ala、Ile、Lys、Phe或Pya (4)。
- [0221] 优选,A12是Ile。
- [0222] 在另一个实施方案中,优选,A12是Lys。
- [0223] A13是Aib、Cha、Leu、 α MePhe或 α MeTyr。
- [0224] 优选,A13是Aib。
- [0225] A16是Lys或Ser。
- [0226] 优选,A16是Lys。
- [0227] A17是Gln或Ile。
- [0228] 优选,A17是Gln。
- [0229] A20是Ala或Ser。
- [0230] 优选,A20是Ala。
- [0231] A29是Gln或Gly。
- [0232] 优选,A29是Gly。
- [0233] 化合物(I)可以在式(I)所代表的部分序列中的A29的C端上具有额外的肽序列(C端序列)。
- [0234] 本文中,对C端序列的长度没有特别限制,优选1至11个氨基酸残基,更优选6至11个氨基酸残基。
- [0235] C端序列的例子可以包括
- [0236] (i) Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys (SEQ ID NO:2) 所代表的氨基酸序列,
- [0237] (ii) 通过缺失、置换(优选,保守置换)或添加1至11个(优选1至5个)氨基酸而衍生自上述(i)的序列的氨基酸序列,和
- [0238] (iii) 从上述(i)或(ii)的序列的N端开始,包含至少1个(连续)氨基酸残基的部分序列,优选包含6个连续的氨基酸残基。
- [0239] 作为C端序列,特别使用
- [0240] (1) Gly-,
- [0241] (2) Gly-Pro-,
- [0242] (3) Gly-Pro-Ser-,
- [0243] (4) Gly-Pro-Ser-Ser- (SEQ ID NO:3),

- [0244] (5) Gly-Pro-Ser-Ser-Gly- (SEQ ID NO:4) ,
- [0245] (6) Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala- (SEQ ID NO:5) ,
- [0246] (7) Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro- (SEQ ID NO:6) ,
- [0247] (8) Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro- (SEQ ID NO:7) ,
- [0248] (9) Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro- (SEQ ID NO:8) ,
- [0249] (10) Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser- (SEQ ID NO:9) ,
- [0250] (11) Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys- (SEQ ID NO:2) ,
- [0251] 等等。
- [0252] 优选,C端序列是Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-或Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-。
- [0253] 特别优选,C端序列是
- [0254] Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-。
- [0255] 具有上述C端序列的化合物(I)具有优良的溶解性。
- [0256] 此外,具有上述C端序列的化合物(I)具有体内高的GLP-1受体和GIP受体活化作用。
- [0257] 化合物(I)的优选例子包括下列肽或其盐。
- [0258] [化合物A]
- [0259] 化合物(I),其中, P^1 是氢原子;
- [0260] A11是Aib;
- [0261] A12是Ile;
- [0262] A13是Aib;
- [0263] A16是Lys;
- [0264] A17是Gln;
- [0265] A20是Ala;
- [0266] A29是Gly;
- [0267] 所述肽在A29的C端上具有Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-所代表的氨基酸序列。
- [0268] 可以按照本来已知的肽合成方法,制备化合物(I)。例如,肽合成方法可以是任何固相合成方法和液相合成方法。简而言之,根据目标序列,使能够构成化合物(I)和其余部分(可以通过两个或多个氨基酸构成)的部分肽或氨基酸重复缩合,可以制备目标肽。当具有目标序列的产物具有保护基时,可以通过除去保护基来制备目标肽。已知的缩合方法和除去保护基的方法的例子包括下面(1)-(5)描述的方法。
- [0269] (1) M. Bodanszky and M. A. Ondetti: Peptide Synthesis, Interscience Publishers, New York (1966)
- [0270] (2) Schroeder and Luebke: The Peptide, Academic Press, New York (1965)
- [0271] (3) Nobuo Izumiya, et al. Peptide Gosei-no-Kiso to Jikken (Basics and experiments of peptide synthesis), published by Maruzen Co. (1975)
- [0272] (4) Haruaki Yajima and Shunpei Sakakibara: Seikagaku Jikken Koza (Biochemical Experiment) 1, Tanpakushitsu no Kagaku (Chemistry of Proteins) IV,

205 (1977)

[0273] (5) Haruaki Yajima, ed.: Zoku Iyakuhin no Kaihatsu (A sequel to Development of Pharmaceuticals), Vol. 14, Peptide Synthesis, published by Hirokawa Shoten

[0274] 反应之后, 可以使用常规纯化方法, 例如, 溶剂提取、蒸馏、柱色谱、液相色谱、重结晶, 等等, 联用这些方法, 将化合物 (I) 纯化和分离。当通过上述方法获得的肽是游离形式时, 利用已知的方法, 它可以转变为合适的盐; 反之, 当获得盐形式的肽时, 利用已知的方法, 盐可以转变为游离形式或其它盐。

[0275] 原料化合物也可以是盐。这种盐的例子包括下面所述的化合物 (I) 的盐所举例说明的那些盐。

[0276] 为了保护的氨基酸或肽的缩合, 可以使用肽合成所使用的各种活化剂, 特别优选三磷盐、四甲基脒盐、碳二亚胺, 等等。三磷盐的例子包括: 苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基) 磷六氟磷酸盐 (PyBOP)、溴三(吡咯烷基) 磷六氟磷酸盐 (PyBroP)、7-氮杂苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基) 磷六氟磷酸盐 (PyAOP), 四甲基脒盐的例子包括: 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-六氟磷酸盐 (HBTU)、2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-六氟磷酸盐 (HATU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脒四氟硼酸盐 (TBTU)、2-(5-降冰片烷-2, 3-二羧基亚胺)-1, 1, 3, 3-四甲基脒四氟硼酸盐 (TNTU)、0-(N-琥珀酰亚胺基)-1, 1, 3, 3-四甲基脒四氟硼酸盐 (TSTU), 碳二亚胺的例子包括: DCC、N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIPCDI)、N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDCI (HCl)), 等等。为了使用这些进行缩合, 优选, 加入外消旋化抑制剂 (例如, HONB、HOBt、HOAt、HOObt, 等等)。缩合所使用的溶剂可以适当地选自肽缩合反应所使用的那些已知溶剂。例如, 可以使用酰胺, 例如, 无水或含水的 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等等, 卤代烃, 例如, 二氯甲烷、氯仿等等, 醇, 例如, 三氟乙醇、苯酚等等, 亚砷, 例如, 二甲亚砷等等, 叔胺, 例如, 吡啶等等, 醚, 例如, 二噁烷、四氢呋喃等等, 腈, 例如乙腈、丙腈等等, 酯, 例如, 乙酸甲酯、乙酸乙酯等等, 这些溶剂的合适混合物, 等等。反应温度适当地选自肽结合反应所使用的已知温度范围, 通常选自大约 -20°C 至 50°C 的范围。通常使用过量 1.5 至 6 倍的活化氨基酸衍生物。在相合成中, 当使用茚三酮反应的试验显示缩合不充分时, 通过重复缩合反应 (不用除去保护基), 可以进行充分缩合。如果缩合仍然不充分, 甚至在重复反应之后还是不充分, 则可以使用乙酸酐、乙酰基咪唑等等, 将未反应的氨基酸酰化, 这样就可以避免对随后反应的影响。

[0277] 起始氨基酸的氨基的保护基的例子包括: Z、Boc、叔戊氧羰基、异冰片基氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、Cl-Z、Br-Z、金刚烷基氧羰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基、甲酰基、2-硝基苯基氧硫基、二苯基膦基亚硫酸基、Fmoc、三苯甲基, 等等。

[0278] 起始氨基酸的羧基保护基的例子包括: 除了上述 C1-6 烷基、C3-10 环烷基、C7-14 芳烷基之外, 还包括烯丙基、2-金刚烷基、4-硝基苄基、4-甲氧苄基、4-氯苄基、苯酰基和苄氧羰基酰肼、叔丁氧羰基酰肼、三苯甲基酰肼, 等等。

[0279] 可以保护丝氨酸或苏氨酸的羟基, 例如, 通过酯化或醚化进行保护。适合于酯化的基团的例子包括: 低级 (C₂₋₄) 烷酰基, 例如, 乙酰基等等, 芳酰基, 例如, 苯甲酰基等等, 以及衍生自有机酸的基团, 等等。另外, 适合于醚化的基团的例子包括: 苄基、四氢吡喃基、叔丁基 (But)、三苯甲基 (Trt), 等等。

[0280] 酪氨酸的酚羟基的保护基的例子包括: Bzl、2,6-二氯苄基、2-硝基苄基、Br-Z、叔丁基,等等。

[0281] 组氨酸的咪唑的保护基的例子包括: Tos、4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺酰基(Mtr)、DNP、Bom、Bum、Boc、Trt、Fmoc,等等。

[0282] 精氨酸的胍基的保护基的例子包括: Tos、Z、4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺酰基(Mtr)、对甲氧基苯磺酰基(MBS)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰基(Pmc)、均三甲苯-2-磺酰基(Mts)、2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基(Pbf)、Boc、Z、NO₂,等等。

[0283] 赖氨酸的侧链氨基的保护基的例子包括: Z、Cl-Z、三氟乙酰基、Boc、Fmoc、Trt、Mtr、4,4-二甲基-2,6-二氧化代环己亚基(Dde),等等。

[0284] 色氨酸的吲哚基的保护基的例子包括: 甲酰基(For)、Z、Boc、Mts、Mtr,等等。

[0285] 天冬酰胺和谷氨酰胺的保护基的例子包括: Trt、占吨基(Xan)、4,4'-二甲氧基二苯甲基(Mbh)、2,4,6-三甲氧基苄基(Tmob),等等。

[0286] 起始原料中的活化羧基的例子包括相应的酸酐、叠氮化物、活性酯[与醇(例如,五氯苯酚、2,4,5-三氯酚、2,4-二硝基酚、氰基甲醇、对硝基酚、HONB、N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt))形成的酯]等等。起始原料中的活化氨基的例子包括相应的磷酸胺。

[0287] 消除(除去)保护基的方法的例子包括: 在氢气流中、在催化剂(例如Pd-碳黑或Pd-碳)的存在下进行催化还原; 使用无水氟化氢、甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸盐、三甲基甲硅烷基溴(TMSBr)、三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯、四氟硼酸、三(三氟)硼酸、三溴化硼或其混合物溶液进行酸处理; 使用二异丙基乙胺、三乙胺、哌啶、哌嗪等等进行处理; 以及在液氨中用钠还原,等等。上述酸处理的消除反应通常在-20℃至40℃的温度下进行; 通过加入阳离子净化剂,例如苯甲醚、苯酚、苯甲硫醚、间甲酚和对甲酚、甲硫醚、1,4-丁二硫醇、1,2-乙二硫醇等等,可有效地进行酸处理。此外,用硫苯酚处理,可除去用作组氨酸的咪唑的保护基的2,4-二硝基苄基; 在1,2-乙二硫醇、1,4-丁二硫醇等等的存在下,以及用稀氢氧化钠、稀氨等等进行碱处理,进行脱保护,可除去用作色氨酸的吲哚的保护基的甲酰基。

[0288] 与起始原料的反应无关的官能团的保护和保护基、保护基的消除、与反应有关的官能团的活化等等,可以恰当地选自己知的保护基和已知的方法。

[0289] 在制备肽的酰胺的方法中,使用酰胺合成的树脂,通过固相合成方法形成,或将羧基端部的氨基酸的 α -羧基酰胺化,并将肽链沿着氨基端延长至目标链长,而后,制备只除去肽链的N端 α -氨基的保护基的肽,以及只除去肽链的C端羧基的保护基的肽,并使两个肽在上述混合溶剂中缩合。关于缩合反应的详细说明,使用与上面相同的方法。将缩合所获得的保护的肽纯化之后,可以利用上述方法,除去所有的保护基,得到目标粗品多肽。使用各种公知的纯化方法,将这种粗品肽纯化,并将主要级分冷冻干燥,可以制备肽的目标酰胺。

[0290] 当化合物(I)以构型异构体(例如,对映体、非对映体等等,构象异构体等等)形式存在时,它们也在化合物(I)的范围内,并且根据需要,可以利用本来已知的方法或上述分离和纯化方法进行分离。另外,当化合物(I)是消旋体形式时,可以利用常规光学拆分方法,将它分离为S和R形式。

[0291] 当化合物(I)包括立体异构体时,单独的两种异构体和每个异构体的混合物也在化合物(I)的范围内。

[0292] 按照本来已知的方法,并且使用聚乙二醇,可以化学修饰化合物(I)。例如,通过聚乙二醇与化合物(I)的Cys残基、Asp残基、Glu残基、Lys残基等等的共轭结合,可以制备化学修饰的化合物(I)。

[0293] 例如,聚乙二醇(PEG)修饰的化合物(I)能够产生下列效果:提高生物活性、延长血液循环时间、降低免疫原性、提高溶解度和提高对于治疗和诊断方面重要的肽的代谢的耐受性。

[0294] 对PEG的分子量没有特别限制,通常为大约1K至大约1000K道尔顿,优选,大约10K至大约100K道尔顿,更优选,大约20K至大约60K道尔顿。

[0295] 本领域众所周知的方法可以用作PEG修饰化合物(I)的方法,例如,可以使用如下所述的方法。

[0296] (1) 具有活性酯的PEG化的试剂(例如,SUNBRIGHT MEGC-30TS(商标名),NOF Corp.)与化合物(I)的氨基键合。

[0297] (2) 具有醛的PEG化的试剂(例如,SUNBRIGHT ME-300AL(商标名),NOF Corp.)与化合物(I)的氨基键合。

[0298] (3) 二价交联试剂(例如,GMBS(Dojindo Laboratories)、EMCS(Dojindo Laboratories)、KMUS(Dojindo Laboratories)、SMCC(Pierce))与化合物(I)键合,然后,具有硫醇基的PEG化试剂(例如,SUNBRIGHT ME-300-SH(商标名),NOF Corp.)与其键合。

[0299] (4) 通过SH-引入试剂(例如,D-半胱氨酸残基、L-半胱氨酸残基、Traut's试剂),将硫醇基引入到化合物(I)中,并且使这种硫醇基与具有马来酰亚胺基团的PEG化试剂(例如,SUNBRIGHT ME-300MA(商标名),NOF Corp.)反应。

[0300] (5) 通过SH-引入试剂(例如,D-半胱氨酸残基、L-半胱氨酸残基、Traut's试剂),将硫醇基引入到化合物(I)中,并且使这种硫醇基与具有碘乙酰胺基团的PEG化试剂(例如,SUNBRIGHT ME-300IA(商标名),NOF Corp.)反应。

[0301] (6) 引入 ω -氨基酸或 α -氨基酸,作为与化合物(I)的N端氨基的连接基,并且使衍生自这种连接基的氨基与具有活性酯的PEG化试剂(例如,SUNBRIGHT MEGC-30TS(商标名),NOF Corp.)反应。

[0302] (7) 引入 ω -氨基酸或 α -氨基酸,作为与化合物(I)的N端氨基的连接基,并且使衍生自这种连接基的氨基与具有醛基的PEG化试剂(例如,SUNBRIGHT ME-300AL(商标名),NOF Corp.)反应。

[0303] 另外,化合物(I)可以是溶剂化物(例如,水合物)或非溶剂化物(例如,非水合物)。

[0304] 可以用同位素(例如, ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I)等等标记化合物(I)。

[0305] 此外,化合物(I)可以是氘转化形式,在这种形式中, ^1H 转变为 ^2H (D)。

[0306] 同位素标记或取代的化合物(I),例如,可以用作正电子发射层析成像(PET)所使用的示踪物(PET示踪物),并可用于医疗诊断领域,等等。

[0307] 对于本文所述的肽,与常规的肽标记一致,左端是N端(氨基端),右端是C端(羧基端)。肽的C端可以是任何酰胺($-\text{CONH}_2$)、羧基($-\text{COOH}$)、羧酸酯基($-\text{COO}^-$)、烷基酰胺($-\text{CONHR}^a$)和酯($-\text{COOR}^a$)。特别优选酰胺($-\text{CONH}_2$)。

[0308] 化合物(I)可以是盐形式。这种盐的例子包括:金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或酸性氨基酸形成的盐,等等。

[0309] 金属盐的优选例子包括:碱金属盐,例如,钠盐、钾盐,等等;碱土金属盐,例如,钙盐、镁盐、钡盐,等等;铝盐,等等。

[0310] 与有机碱形成的盐的优选例子包括:与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺、N,N-二苄基乙二胺等等形成的盐。

[0311] 与无机酸形成的盐的优选例子包括:与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等等形成的盐。

[0312] 与有机酸形成的盐的优选例子包括:与甲酸、乙酸、三氟乙酸、苯二酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、枸橼酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等等形成的盐。

[0313] 与碱性氨基酸形成的盐的优选例子包括:与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等等形成的盐。与酸性氨基酸形成的盐的优选例子包括:与门冬氨酸、谷氨酸等等形成的盐。

[0314] 在上述盐之中,优选药用盐。例如,当化合物具有酸性官能团时,优选无机盐,例如,碱金属盐(例如,钠盐、钾盐等等)、碱土金属盐(例如,钙盐、镁盐、钡盐等等)等等、铵盐等等,当化合物具有碱性官能团时,例如,优选,与无机酸形成的盐,例如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等等,或与有机酸形成的盐,例如乙酸、苯二酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、枸橼酸、琥珀酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等等。

[0315] 化合物(I)可以是前体药物形式。

[0316] 前体药物是指下列化合物:在生物体中,在生理条件下,由于酶、胃酸等等所造成的反应而转变为化合物(I)的化合物,简而言之,根据酶的种类,由于氧化、还原、水解等等而转变为化合物(I)的化合物;由于胃酸,通过水解等等而转变为化合物(I)的化合物,等等。

[0317] 化合物(I)的前体药物的例子包括:化合物(I)的氨基被酰化、烷基化或磷酸化的化合物(例如,化合物(I)的氨基被二十烷酰化、丙氨酰化、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氢呋喃化、吡咯烷基甲基化、戊酰氧基甲基化或叔丁基化的化合物,等等);化合物(I)的羟基被酰化、烷基化、磷酸化或硼酸化的化合物(例如,化合物(I)的羟基被乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、新戊酰化、琥珀酰化、富马酰化、丙氨酰化或二甲基氨基甲基碳酰化的化合物);化合物(I)的羧基被酯化或酰胺化的化合物(例如,化合物(I)的羧基被C₁₋₆烷基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、新戊酰氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯化、环己基氧基羰基乙基酯化或甲基酰胺化的化合物),等等。除此以外,优选使用化合物(I)的羧基被C₁₋₆烷基(例如,甲基、乙基、叔丁基等等)酯化的化合物。这些化合物可以通过本来已知的方法、由化合物(I)来制备。

[0318] A化合物(I)的前体药物也可以是生理条件下转变为化合物(I)的化合物,例如,在下列文献中所描述的那些:YAKUHIN no KAIHATSU(Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN(1990)。

[0319] 在本说明书中,前体药物可以形成盐。这种盐的例子包括化合物(I)的盐所举例说明的那些盐。

[0320] 化合物(I)可以是晶体。具有定形的晶体或多个晶体形式的混合物也包括在化合物(I)范围内。可以按照本来已知的结晶方法,将化合物(I)结晶,制备晶体。

[0321] 另外,化合物(I)可以是药用共晶体或共晶体盐。本文中,共晶体或共晶体盐是指由两种或多种具体物质组成的晶体物质,它们在室温下是固体,每个具有不同的物理性能(例如,结构、熔点、熔融热、吸湿性、溶解度、稳定性,等等)。可以利用本来已知的共结晶方法,制备共晶体和共晶体盐。

[0322] 化合物(I)的晶体的物理化学性能(例如,熔点、溶解度、稳定性)和生物学特性(例如,药物动力学(吸收、分布、代谢、排泄)、效能表达)方面具有优越性,并由此特别用作药物。

[0323] 化合物(I)和其前体药物(在下文中,有时缩写为本发明的化合物)对GLP-1受体和GIP受体具有活化作用。

[0324] 本发明的化合物对GLP-1受体和GIP受体具有高活化作用,尤其是体内活化作用。

[0325] GLP-1和GIP是被称为肠促胰岛素的胃肠激素,并且具有促进胰腺分泌胰岛素的作用。由于肠促胰岛素与葡萄糖代谢紧密相关,所以,对GLP-1受体和GIP受体具有活化作用的化合物可用于预防或治疗与葡萄糖代谢病症相关的症状,包括肥胖症。

[0326] 由此,本发明的化合物具有摄食抑制作用、体重增加抑制作用,等等。

[0327] 另外,本发明的化合物具有优良的溶解度。优选,本发明的化合物在水中的溶解度为1mg/mL或更高,更优选10mg/mL或更高。

[0328] 本发明的化合物可以用作GLP-1受体和GIP受体的活化剂(GLP-1受体/GIP受体共激动剂)。

[0329] 在本发明中,GLP-1受体和GIP受体的活化剂(GLP-1受体/GIP受体共激动剂)是指,具有GLP-1受体活化作用(GLP-1受体激动剂作用)和GIP受体活化作用(GIP受体激动剂作用)两种作用的药物。具体地说,GLP-1受体和GIP受体的活化剂(GLP-1受体/GIP受体共激动剂)是指,针对GLP-1受体的 EC_{50} 值和针对GIP受体的 EC_{50} 值是1:20至20:1的药物,优选1:5至5:1。

[0330] 本发明的化合物具有低的胰高血糖素受体活化作用(胰高血糖素受体激动剂),因此,具有低的高血糖症作用。与本发明化合物针对GLP-1受体或GIP受体的 EC_{50} 值相比较,本发明化合物针对胰高血糖素受体的 EC_{50} 值是1/1000或更低,优选1/10000或更低。

[0331] 本发明化合物的毒性低(例如,急性毒性、慢性毒性、遗传毒性、生殖毒性、心脏毒性、致癌性),副作用很小,并且可以安全地给予哺乳动物(例如,人、牛、马、狗、猫、猴子、小鼠、大鼠),作为预防或治疗下面所述的各种疾病的药物,等等。

[0332] 由于本发明的化合物对GLP-1受体和GIP受体的上述活化作用,所以,本发明的化合物可以用作治疗或预防各种疾病的药物,包括肥胖症。本发明的化合物可以用作预防或治疗下列疾病的药物:例如,症状性肥胖症、基于单纯性肥胖的肥胖症、与肥胖症有关的疾病状态或疾病、进食障碍、糖尿病(例如,I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠期的糖尿病、肥胖性糖尿病)、高脂质血症(例如,高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高LDL-胆固醇血、低HDL-胆固醇血、饭后高血脂症)、高血压症、心力衰竭、糖尿病的并发症[例如,神经病、肾病、视网膜病、糖尿病性心肌病、白内障、巨血管病、骨质减少、高渗性糖尿病性昏迷、传染病(例如,呼吸道感染、尿路感染、肠胃感染、表皮软组织感染、下肢感染)、糖尿病性坏疽、口干症、听觉减退、脑血管病症、周围血液循环病症]、代谢性综合症(具有三个或多个选自高甘油三酯血症(TG)、低HDL胆固醇血症(HDL-C)、高血压症、腹部肥胖症和葡萄糖耐量削弱的疾病状态)、肌

肉减少,等等。

[0333] 症状性肥胖症的例子包括:内分泌肥胖症(例如,柯兴氏综合征、甲状腺机能减退、胰岛瘤、肥胖性II型糖尿病、假甲状旁腺机能减退、性腺机能减退)、中心性肥胖症(例如,丘脑下部性肥胖、额叶综合症、克-列二氏综合征)、遗传性肥胖症(例如,Prader-Willi综合症、劳-穆-比三氏综合征)、药物诱导的肥胖症(例如,甾体、吩噻嗪、胰岛素、磺酰脲(SU)药物、 β -阻断剂诱导的肥胖症),等等。

[0334] 与肥胖症有关的疾病状态或疾病的例子包括:葡糖耐量病症、糖尿病(尤其是II型糖尿病、肥胖性糖尿病)、脂类代谢异常(与上述高脂质血症同义)、高血压症、心力衰竭、高尿酸血、脂肪肝(包括非酒精性肝炎)、冠心病(心肌梗塞、心绞痛)、脑梗塞(脑血栓、短暂性大脑缺血性发作)、骨/关节疾病(膝盖骨关节炎、髋骨关节炎、变形性脊椎炎、腰痛)、睡眠无呼吸综合症/Pickwick综合症、月经紊乱(月经周期异常、月经和周期异常、闭经、异常的月经症状)、代谢性综合症,等等。

[0335] 关于糖尿病的诊断标准,Japan Diabetes Society在1999年报道了新的诊断标准。

[0336] 按照该报道,糖尿病是指满足空腹血糖水平(葡萄糖在静脉血中的浓度)为126mg/dl或更高、在75g口服葡萄糖耐量试验(75g OGTT)中的2小时值(葡萄糖在静脉血中的浓度)达到200mg/dl或更高以及随机血糖水平(葡萄糖在静脉血中的浓度)为200mg/dl或更高中的任一项目的状态。此外,不适用于上述糖尿病的状态,以及没有显示出“空腹血糖水平(葡萄糖在静脉血中的浓度)低于110mg/dl或在75g口服葡萄糖耐量试验(75g OGTT)中的2小时值(葡萄糖在静脉血中的浓度)低于140mg/dl”的状态,被称作“边界类型”。

[0337] 此外,关于糖尿病的诊断标准,American Diabetes Association(ADA)在1997年以及World Health Organization(WHO)在1998年报道了新的诊断标准。

[0338] 按照该报道,糖尿病是指满足空腹血糖水平(葡萄糖在静脉血中的浓度)为126mg/dl或更高以及在75g口服葡萄糖耐量试验中的2小时值(葡萄糖在静脉血中的浓度)达到200mg/dl或更高的状态。

[0339] 按照上述报道,葡糖耐量削弱是指满足空腹血糖水平(葡萄糖在静脉血中的浓度)低于126mg/dl以及在75g口服葡萄糖耐量试验中的2小时值(葡萄糖在静脉血中的浓度)达到140mg/dl并且低于200mg/dl的状态。按照ADA的报道,空腹血糖水平(葡萄糖在静脉血中的浓度)为110mg/dl或更高并且低于126mg/dl的状态被称作IFG(空腹血糖受损)。另一方面,按照WHO的报道,在75g口服葡萄糖耐量试验中的2小时值(葡萄糖在静脉血中的浓度)低于140mg/dl的IFG(空腹血糖受损)的状态被称作IFG(空腹葡萄糖障碍)。

[0340] 本发明的化合物还用作预防或治疗按照上述新的诊断标准所确定的糖尿病、边界类型糖尿病、葡糖耐量削弱、IFG(空腹血糖受损)和IFG(空腹葡萄糖障碍)。此外,本发明的化合物可以防止边界类型、葡糖耐量削弱、IFG(空腹血糖受损)或IFG(空腹葡萄糖障碍)发展成为糖尿病。

[0341] 本发明的化合物具有抑制体重增加的作用,因此,可以用作哺乳动物的体重增加的抑制剂。使用本发明化合物的哺乳动物可以是希望避免体重增加的哺乳动物。哺乳动物可以是具有体重增加的遗传危险的哺乳动物,或可以是受生活方式相关的疾病(例如,糖尿病、高血压症和/或高脂质血症)影响的哺乳动物。体重增加可以归因于过度摄入食物或饮

食失衡,或可以是由于并用药物(例如,具有PPAR γ 激动剂作用的胰岛素增敏剂,例如,曲格列酮、罗格列酮、恩格列酮、环格列酮、吡格列酮,等等)造成的体重增加。或者,体重增加可以是达到肥胖症之前的体重增加,或可以是肥胖症患者的体重增加。本文中,肥胖症的定义为:对于日本人,体重指数(BMI:体重(kg) \div [高度(m)]²)为25或更大(按照Japan Society for the Study of Obesity的标准),对于西方人,BMI为30或更大(按照WHO的标准)。

[0342] 本发明的化合物还用作预防或治疗代谢性综合症的药物。与患有单一生活方式相关的疾病的患者相比较,在代谢性综合症患者中,心血管疾病的发病率显著提高。由此,为了预防心血管疾病,预防或治疗代谢性综合症是非常重要的。

[0343] WHO在1999年、NCEP在2001年宣布了代谢性综合症的诊断标准。按照WHO的诊断标准,患有高胰岛素血症或葡糖耐量异常(作为条件)以及患有内脏肥胖症、血脂异常(高TG或低HDL)和高血压症中的两种或多种疾病的个体被诊断为代谢性综合症(World Health Organization:Definition,Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications.Part I:Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999)。按照Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program的诊断标准(缺血性心脏病的指导方针),在美国,患有内脏肥胖症、高甘油三酯血症、低HDL-胆固醇血、高血压症和葡糖耐量异常中的三种或更多种疾病的个体被诊断为患有代谢性综合症(National Cholesterol Education Program:Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adults Treatment Panel III).The Journal of the American Medical Association, Vol.285, 2486-2497, 2001)。

[0344] 本发明的化合物还可以用作预防或治疗下列疾病的药物:例如,骨质疏松症、恶病体质(例如,癌性恶病质、结核病的恶病体质、糖尿病恶病体质、与血液病有关的恶病体质、与内分泌病有关的恶病体质、与传染病有关的恶病体质或爱滋病所引起的恶病体质)、脂肪肝、多囊卵巢综合症、肾病(例如,慢性肾衰竭、糖尿病的肾病、肾小球肾炎、肾小球硬化症、肾病综合症、高血压性肾硬化、终末期肾病)、肌肉营养不良、心肌梗塞、心绞痛、脑血管病症(例如,脑梗塞、中风)、阿尔海默氏疾病、帕金森氏症、焦虑症、痴呆、胰岛素耐受性综合症、综合症X、高胰岛素血症、由高胰岛素血症所引起的感觉异常、急性或慢性腹泻、炎症性疾病(例如,慢性类风湿性关节炎、变形性脊椎炎、关节炎畸形、腰痛、痛风、手术后或外伤后的炎症、腹胀、神经痛、咽喉炎、膀胱炎、肝炎(包括非酒精性脂肪肝)、肺炎、胰腺炎、肠炎、炎症性肠病(包括炎症性的大肠疾病)、溃疡性结肠炎、胃粘膜损伤(包括由阿司匹林所引起的胃粘膜损伤)、小肠粘膜损伤、吸收障碍、睾丸功能障碍、内脏肥胖症综合症和肌肉减少。

[0345] 此外,本发明的化合物还可以用作预防或治疗各种癌症的药物(尤其是乳腺癌(例如,侵入性导管乳腺癌、非侵入性导管乳腺癌、炎症性乳腺癌,等等)、前列腺癌(例如,激素依赖性前列腺癌、非激素依赖性前列腺癌,等等)、胰腺癌(例如,导管胰腺癌,等等)、胃癌(例如,乳头状腺癌、粘液腺癌、腺鳞癌,等等)、肺癌(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮瘤,等等)、结肠癌(例如,胃肠基质肿瘤,等等)、直肠癌(例如,胃肠基质肿瘤,等等)、结肠直肠癌(例如,家族性结肠直肠癌、遗传性的非多发性息肉结肠直肠癌、胃肠基质肿瘤,等等)、小肠癌(例如,非霍奇金氏淋巴瘤、胃肠基质肿瘤,等等)、食道癌、十二指肠癌、

舌癌、咽癌(例如,鼻咽癌、口咽癌、下咽癌,等等)、唾腺癌、脑肿瘤(例如,松果体的星形细胞瘤、纤维性星形细胞瘤、扩散性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤,等等)、神经鞘瘤、肝癌(例如,原发性肝癌、肝外的胆管癌,等等)、肾癌(例如,肾细胞癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌,等等)、胆管癌、子宫内膜癌、子宫的宫颈癌、卵巢癌(例如,上皮卵巢癌、性腺外生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、低恶性潜能的卵巢肿瘤,等等)、膀胱癌、尿道癌、皮肤癌(例如,眼内(眼睛)黑素瘤、Merkel细胞癌,等等)、血管瘤、恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤、甲状腺癌(例如,甲状腺髓样癌,等等)、甲状旁腺癌、鼻腔癌、静脉窦癌、骨肿瘤(例如,骨肉瘤、Ewing肿瘤、子宫肉瘤、软组织肉瘤,等等)、血管纤维瘤、视网膜肉瘤、阴茎癌、睾丸肿瘤、儿科的实质固态瘤(例如,Wilms'肿瘤、儿童期肾脏肿瘤,等等)、卡波济氏肉瘤、AIDS所引起的卡波济氏肉瘤、上颌窦的肿瘤、纤维组织细胞瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、白血病(例如,急性的骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病,等等),等等)。

[0346] 本发明的化合物还可以用于二级预防或抑制上述各种疾病的发展(例如,心血管状况,例如,心肌梗塞,等等)。另外,本发明的化合物还用作摄食抑制剂和体重增加抑制剂。本发明的化合物还可以与膳食疗法(例如,糖尿病的膳食疗法)和锻炼治疗联用。

[0347] 含有本发明化合物的药物显示出低毒性,并且单独使用本发明的化合物或按照通常用作药物制剂的制备方法的本来已知的方法(例如,日本药典所描述的方法),与药理学可接受的载体混合来获得所述药物,安全地口服或胃肠外给药(例如,局部、直肠、静脉内给药),以药物制剂形式给药,例如,片剂(包括糖衣片、膜糖衣片、舌下片、口腔崩解片)、粉剂、颗粒剂、胶囊剂(包括软胶囊、微囊)、液剂、锭剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂、注射剂(例如,皮下注射、静脉注射、肌肉注射、腹膜内注射,等等)、外用制剂(例如,经鼻制剂、表皮制剂、软膏剂)、栓剂(例如,直肠栓剂、阴道栓剂)、丸剂、鼻制剂、肺制剂(吸入剂)、输液,等等。

[0348] 这些制剂可以是控制释放制剂,例如,快速释放制剂、持续释放制剂,等等(例如,持续释放微囊)。

[0349] 在药物制剂中,本发明化合物的含量为整个制剂的大约0.01-大约100wt%。

[0350] 可以利用通常用作制剂材料的各种有机或无机载体材料来举例说明上述药用载体,例如,固体制剂使用的赋形剂、润滑剂、粘结剂和崩解剂;或液体药物使用的溶剂、增溶剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂、抚慰剂,等等。此外,如有必要,还可以恰当地使用合适数量的常规添加剂,例如防腐剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂、吸附剂、湿润剂,等等。

[0351] 赋形剂的例子包括乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、淀粉、玉米淀粉、结晶纤维素、轻质无水硅酸,等等。

[0352] 润滑剂的例子包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉、胶态二氧化硅,等等。

[0353] 粘结剂的例子包括:结晶纤维素、蔗糖、D-甘露糖醇、糊精、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、蔗糖、凝胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠,等等。

[0354] 崩解剂的例子包括淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲淀粉钠、L-羟丙基纤维素,等等。

[0355] 溶剂的例子包括注射用水、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、橄榄油等等。

[0356] 增溶剂的例子包括聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苄酯、乙醇、三氨基甲烷、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、枸橼酸钠,等等。

[0357] 悬浮剂的例子包括表面活性剂,例如,硬脂酰三乙醇胺、月桂基磺酸钠、月桂基氨丙

醇酸、磷脂酰胆碱、苯扎氯铵、苜蓿氯铵、单硬脂酸甘油酯,等等;亲水性聚合物,例如,聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素,等等;等等。

[0358] 等渗剂的例子包括葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化钠、丙三醇、D-甘露糖醇等等。

[0359] 缓冲剂的例子包括缓冲溶液,例如磷酸盐、乙酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐等等。

[0360] 抚慰剂的例子包括苯甲醇,等等。

[0361] 防腐剂的例子包括对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脱氢乙酸、山梨酸,等等。

[0362] 抗氧化剂的例子包括亚硫酸盐、抗坏血酸、 α -生育酚等等。

[0363] 着色剂的例子包括:水溶性的食品煤焦油染料(例如,食用染料,例如,食品红2号和3号、食品黄4号和5号、食品蓝1号和2号,等等)、不溶于水的色淀类染料(例如,上述水溶性的食品煤焦油染料的铝盐)、天然染料(例如, β -胡萝卜素、叶绿素、氧化铁红),等等。

[0364] 甜味剂的例子包括糖精钠、甘草甜素二钾、阿斯巴甜、蛇菊等等。

[0365] 吸附剂的例子包括多孔淀粉、硅酸钙(商标名:Florite RE)、偏硅酸铝镁(商标名:Neusilin)和轻质无水硅酸(商标名:Sylysia)。

[0366] 湿润剂的例子包括单硬脂酸丙二醇酯、单油酸山梨醇酐酯、二甘醇月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。

[0367] 在制备口服制剂期间,可以根据屏蔽味道、肠溶性能或持久性的需要来使用包衣。

[0368] 包衣所使用的包衣基质的例子包括:糖衣基质、水性膜包衣基质、肠溶薄膜包衣基质和缓释薄膜包衣基质。

[0369] 作为糖衣基质,可以使用蔗糖。此外,选自滑石粉、沉淀碳酸钙、凝胶、阿拉伯胶、支链淀粉、加洛巴蜡等等一或多种物质可以联用。

[0370] 水性膜包衣基质的例子包括:纤维素聚合物,例如,羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素,等等;合成聚合物,例如,聚乙烯缩醛二乙氨基乙酯、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物E[Eudragit E(商标名)]、聚乙烯吡咯烷酮,等等;以及聚糖,例如,支链淀粉,等等。

[0371] 肠溶性薄膜包衣基质的例子包括:纤维素聚合物,例如,邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基醋酸纤维素琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素,等等;丙烯酸类聚合物,例如,甲基丙烯酸共聚物L[Eudragit L(商标名)]、甲基丙烯酸共聚物LD[Eudragit L-30D55(商标名)]、甲基丙烯酸共聚物S[Eudragit S(商标名)]等等;和天然存在的物质,例如,片胶,等等。

[0372] 缓释薄膜包衣基质的例子包括:纤维素聚合物,例如,乙基纤维素,等等;和丙烯酸类聚合物,例如,氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS[Eudragit RS(商标名)]、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物悬浮液[Eudragit NE(商标名)],等等。

[0373] 可以将两种或多种上述包衣基质以合适的比例混合,而后使用。为了包衣,例如,可以使用光屏试剂,例如二氧化钛、红色氧化铁等等。

[0374] 根据给药患者、症状、给药方法等等,可以恰当地确定本发明化合物的剂量。例如,当口服给予肥胖症或糖尿病患者(体重60kg)本发明的化合物时,本发明化合物的日剂量为大约0.1至100mg,优选大约1.0至50mg,更优选大约1.0至20mg。当胃肠外给予肥胖症或糖尿

病患者(体重60kg)本发明的化合物时,本发明化合物的日剂量为大约0.01至30mg,优选大约0.1至20mg,更优选大约0.5至10mg。可以将这些数量每天分为大约一至几份给予。

[0375] 例如,可以每天(每天1次、每天2次、每天3次、每天4次、每天5次、每天6次)、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天、每周、每周两次、每隔一周、每3周、每月、每2个月、每3个月、每4个月、每5个月或每6个月给予本发明的化合物。

[0376] 本发明的化合物可以与不会不利地影响本发明化合物的其它药物联用,例如,为了提高本发明化合物的作用(肥胖症、糖尿病等等的治疗效果)、降低本发明化合物的剂量等等的目的。

[0377] 可以与本发明的化合物联用的药物(在下文中,有时缩写为并用药物)的例子包括:抗肥胖剂、糖尿病的治疗剂、糖尿病的并发症的治疗剂、高脂质血症的治疗剂、抗高血压剂、利尿剂、化疗药物、免疫治疗剂、抗炎症药物、抗血栓形成的药物、骨质疏松症的治疗剂、维生素、抗痴呆药物、勃起功能障碍药物、尿频或尿失禁的治疗药物、排尿困难的治疗剂,等等。并用药物的具体例子包括下面所述的并用药物。

[0378] 抗肥胖药物的例子包括:一元胺吸收抑制剂(例如,苯丁胺、西布曲明、氯苯咪唑啉、氟西汀、特索芬辛(tesofensine))、血清素2C受体激动剂(例如,氯卡色林(lorcaserin))、血清素6受体拮抗剂、组胺H3受体调节剂、GABA调节剂(例如,托吡酯)、神经肽Y拮抗剂(例如,韦利贝特(velneperit))、大麻素受体拮抗剂(例如,利莫那班、taranabant)、生长素释放肽拮抗剂、生长素释放肽受体拮抗剂、生长素释放肽酰化酶抑制剂、阿片样物质受体拮抗剂(例如,GSK-1521498)、食欲素受体拮抗剂、黑皮质素4受体激动剂、11 β -羟甾醇脱氢酶抑制剂(例如,AZD-4017)、胰脂肪酶抑制剂(例如,奥利司他、赛利司他(cetilistat))、 β 3激动剂(例如,N-5984)、甘油二酯酰基转移酶1(DGAT1)抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、硬脂酰基-CoA不饱和酶抑制剂、微粒体的甘油三酯转移蛋白抑制剂(例如,R-256918)、钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂(例如,JNJ-28431754、瑞格列净(remogliflozin))、NF κ B抑制剂(例如,HE-3286)、PPAR激动剂(例如,GFT-505、DRF-11605)、磷酸酪氨酸磷酸酶抑制剂(例如,钒酸钠、trodesquemin)、GPR119激动剂(例如,PSN-821、MBX-2982、APD597)、葡糖激酶活化剂(例如,AZD-1656)、瘦素、瘦素衍生物(例如,美曲普汀(metreleptin))、CNTF(睫状神经营养因子)、BDNF(脑衍生神经营养因子)、缩胆囊肽激动剂、糊精制剂(例如,普兰林肽、AC-2307)、神经肽Y激动剂(例如,PYY3-36、PYY3-36的衍生物、obineptide、TM-30339、TM-30335)、胃泌酸调节素(oxyntomodulin)制剂:FGF21制剂(例如,从牛或猪的胰腺提取的动物FGF21制剂;使用大肠杆菌或酵母遗传合成的人FGF21制剂;FGF21的片段或衍生物)、减食欲剂(例如,P-57),等等。

[0379] 本文中,作为糖尿病的治疗剂,例如,可以提到胰岛素制剂(例如,从牛或猪的胰腺提取的动物胰岛素制剂;使用大肠杆菌或酵母遗传合成的人胰岛素制剂;锌胰岛素;鱼精蛋白锌胰岛素;胰岛素的片段或衍生物(例如,INS-1)、口服胰岛素制剂)、胰岛素增敏剂(例如,吡格列酮或其盐(优选,盐酸盐)、罗格列酮或其盐(优选,马来酸盐)、Metaglidasen、AMG-131、巴格列酮、MBX-2044、利格列酮、Aleglitazar、西格列羧(Chiglitazar)、洛贝格列酮(Lobeglitazone)、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、W0007/013694、W02007/018314、W02008/093639或W02008/099794所描述的化合物)、 α -葡糖苷酶抑制剂(例如,伏格列醇、阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯)、双缩脲(例如,二甲双胍、丁福明或其盐(例如,盐酸

盐、富马酸盐、琥珀酸盐)、胰岛素促泌剂(例如,磺酰脲(例如,甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特、氯磺丙脲、甲磺吡啶脲、醋酸己脲、格列吡脲、格列美脲、格列甲脲、格列丁唑)、瑞格列奈、那格列奈、米格列奈或其钙盐水合物)、二肽基肽酶IV抑制剂(例如,阿洛利停(Alogliptin)或其盐(优选,苯甲酸盐)、维格列汀(vildagliptin)、西他列汀、沙格列汀(Saxagliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、曲格列汀(Trelagliptin)或其盐(优选琥珀酸盐))、 β 3激动剂(例如,N-5984)、GPR40激动剂(例如,Fasiglifam或其水合物、W02004/041266、W02004/106276、W02005/063729、W02005/063725、W02005/087710、W02005/095338、W02007/013689或W02008/001931所描述的化合物)、SGLT2(钠-葡萄糖协同转运蛋白2)抑制剂(例如,Depagliflozin、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、瑞格列净(Remogliflozin)、ASP1941)、SGLT1抑制剂、11 β -羟甾醇脱氢酶抑制剂(例如,BVT-3498、INCB-13739)、脂联素或其激动剂、IKK抑制剂(例如,AS-2868)、瘦素耐受性改善药物、抑生长素受体激动剂、葡糖激酶活化剂(例如,Piragliatin、AZD1656、AZD6370、TTP-355、W0006/112549、W0007/028135、W0008/047821、W0008/050821、W0008/136428或W0008/156757所描述的化合物)、GPR119激动剂(例如,PSN821、MBX-2982、APD597)、FGF21、FGF类似物、acc2抑制剂,等等。

[0380] 作为糖尿病的并发症的治疗剂,可以提到醛糖还原酶抑制剂(例如,脱瑞司他、依帕司他、唑泊司他、法地司他、CT-112、雷尼司他(AS-3201)、利多司他(lidorestat))、神经营养因子和其增强药物(例如,NGF、NT-3、BDNF、W001/14372所描述的神经营养产物/分泌促进剂(例如,4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)、W02004/039365所描述的化合物)、PKC抑制剂(例如,甲磺酸鲁伯斯塔)、AGE抑制剂(例如,ALT946、N-苯甲酰基噻唑溴化物(ALT766)、EX0-226、Pyridorin、吡哆胺)、GABA激动剂(例如,加巴喷丁、普加巴林)、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如,度洛西汀)、钠通道抑制剂(例如,拉科酰胺(lacosamide))、活性氧净化剂(例如,硫辛酸)、脑血管扩张剂(例如,tiapuride、慢心律)、抑生长素受体激动剂(例如,BIM23190)、细胞程序死亡信号调节激酶-1(ASK-1)抑制剂,等等。

[0381] 作为高脂质血症的治疗剂,可以提到HMG-CoA还原酶抑制剂(例如,普伐他汀、西伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、罗苏伐他汀、匹伐他汀或其盐(例如,钠盐、钙盐))、鲨烯合成酶抑制剂(例如,W097/10224所描述的化合物,例如,N-[[(3R,5S) -1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂-3-基]乙酰基]哌啶-4-乙酸)、贝特类(fibrate)化合物(例如,苯扎贝特、氯贝特、双贝特(Simfibrate)、克利贝特)、阴离子交换树脂(例如,考来烯胺)、普罗布考、烟酸药物(例如,烟酸环己醇酯、烟酸戊四醇酯、niaspan)、廿六烷五烯酸乙酯、植物甾醇(例如,黄豆固醇、gamma谷维素(γ -谷维素))、胆固醇吸收抑制剂(例如,zechia)、CETP抑制剂(例如,达塞曲匹(dalcetrapib)、安塞曲匹(anacetrapib))、 ω -3脂肪酸制剂(例如, ω -3-脂肪酸乙酯90(ω -3-酸乙酯90)),等等。

[0382] 抗高血压药的例子包括:血管紧张肽转化酶抑制剂(例如,卡托普利、依那普利、地拉普利、等等)、血管紧张素II拮抗剂(例如,坎地沙坦西酯、坎地沙坦、氯沙坦、氯沙坦钾、依普罗沙坦、丙戊沙坦、替米沙坦、伊贝沙坦、他索沙坦、奥美沙坦、奥美沙坦酯、阿齐沙坦(azilsartan)、阿齐沙坦酯,等等)、钙拮抗剂(例如,马尼地平、硝苯地平、氨氯地平、依福地

平、尼卡地平、西尼地平,等等)、β阻断剂(例如,美托洛尔、阿替洛尔、普奈洛尔、卡维地洛、吡哌洛尔,等等)、可乐定,等等。

[0383] 作为利尿剂,可以提到,例如,黄嘌呤衍生物(例如,可可碱水杨酸钠、可可碱水杨酸钙,等等)、噻嗪制剂(例如,乙噻嗪、环戊噻嗪、三氯噻嗪、双氢氯噻嗪、双氢氟噻嗪、苄基双氢氯噻嗪、戊氟噻嗪、多噻嗪、氯甲噻嗪,等等)、抗醛甾酮制剂(例如,螺甾内酯、三氨蝶啶,等等)、碳酸酐酶抑制剂(例如,乙酰唑胺,等等)、氯苯磺酰胺药物(例如,氯噻酮、美夫西特、吡达帕胺,等等)、阿佐寒米、异山梨醇、依他尼酸、吡咯他尼、布美他尼、利尿磺胺,等等。

[0384] 化学疗法的例子包括:烷基化剂(例如,环磷酰胺、异环磷酰胺)、代谢拮抗剂(例如,氨甲喋呤、5-氟尿嘧啶)、抗癌剂抗生素(例如,丝裂霉素、多柔比星)、植物衍生的抗癌剂(例如,长春花新碱、去乙酰长春酰胺、紫杉酚)、顺铂、卡铂、依托泊苷,等等。除此以外,优选5-氟尿嘧啶衍生物Furtulon或Neofurtulon等等。

[0385] 免疫治疗剂的例子包括:微生物或细菌组份(例如,胞壁酰二肽衍生物、溶链菌制剂(Picibanil))、具有免疫增强活性的多糖(例如,蘑菇多糖、西佐喃、云芝多糖K(Krestin))、利用遗传工程方法获得的细胞素(例如,干扰素、白介素(IL))、菌落-刺激因子(例如,粒细胞菌落-刺激因子、红细胞生成素),等等。除此以外,优选白介素,例如IL-1、IL-2、IL-12,等等。

[0386] 抗炎症药物的例子包括非甾体抗炎症药物,例如,阿司匹林、醋氨酚、消炎痛,等等。

[0387] 作为抗血栓形成的药物,可以提到,例如,肝素(例如,肝素钠、肝素钙、依诺肝素钠、达肝素钠)、华法林(例如,华法林钾)、抗凝血酶药物(例如,阿加曲班、达比加群(dabigatran))、FXa抑制剂(例如,利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、伊多塞班(edoxaban)、YM150、W002/06234、W02004/048363、W02005/030740、W02005/058823或W02005/113504所描述的化合物)、溶解血栓剂(例如,尿激酶、替来激酶(tisokinase)、阿替普酶、那替普酶、孟替普酶、帕米普酶)、血小板聚集抑制剂(例如,盐酸噻氯匹定、氯吡格雷、普拉格雷(prasugrel)、E5555、SHC530348、西洛他唑、廿六烷五烯酸乙酯、贝前列素钠、盐酸沙格雷酯),等等。

[0388] 骨质疏松症的治疗剂的例子包括:阿法骨化醇、骨化三醇、依降钙素、鲑鱼降钙素、雌三醇、依普黄酮、帕米膦酸二钠、水合阿仑膦酸钠、因卡膦酸二钠、利塞膦酸二钠,等等。

[0389] 维生素的例子包括维生素B₁、维生素B₁₂,等等。

[0390] 抗痴呆药物的例子包括他克林、多奈哌齐、利凡斯的明、加兰他敏,等等。

[0391] 勃起功能障碍药物的例子包括阿扑吗啡、柠檬酸西地那非,等等。

[0392] 尿频或尿失禁的治疗药物的例子包括盐酸黄酮哌酯、盐酸羟丁宁、盐酸丙哌维平,等等。

[0393] 排尿困难的治疗剂的例子包括:乙酰化胆碱脂酶抑制剂(例如,地斯的明(distigmine)),等等。

[0394] 此外,在动物模型中或临床上证明具有恶病体质改善作用的药物,即,环加氧酶抑制剂(例如,消炎痛)、黄体酮衍生物(例如,甲地孕酮)、糖皮质激素(例如,地塞米松)、灭吐灵药物、四氢大麻酚药物、改善脂肪代谢的药物(例如,二十碳五烯酸)、生长激素、IGF-1或针对恶病体质诱发因子TNF-α、LIF、IL-6或制瘤素M的抗体,等等,也可以与本发明的化合物

联用。

[0395] 或者,糖化抑制剂(例如,ALT-711)、神经再生促进药物(例如,Y-128、VX853、prosaptide)、抗抑郁剂(例如,地昔帕明、阿米替林、丙咪嗪)、抗癫痫药物(例如,乐命达、曲莱(Trileptal)、左乙拉西坦(Keppra)、唑尼沙胺(Zonegran)、普加巴林、Harkoseride、卡马西平)、抗心律失常药物(例如,慢心律)、乙酰胆碱受体配体(例如,ABT-594)、内皮素受体拮抗剂(例如,ABT-627)、一元胺吸收抑制剂(例如,反胺苯环醇)、麻醉止痛剂(例如,吗啡)、GABA受体激动剂(例如,加巴喷丁、加巴喷丁的MR制剂)、 $\alpha 2$ 受体激动剂(例如,可乐定)、局部止痛剂(例如,辣椒碱)、抗焦虑药物(例如,苯并噻氮)、磷酸二酯酶抑制剂(例如,西地那非)、多巴胺受体激动剂(例如,阿扑吗啡)、咪达唑仑、酮康唑,等等,可以与本发明的化合物联用。

[0396] 对本发明的化合物和并用药物的给药时间没有限制,可以同时给予它们,或以交错方式给予患者。

[0397] 这种给药模式的例子包括下列模式:

[0398] (1) 给予同时加工本发明的化合物和并用药物所获得的单一制剂,(2) 通过相同给药途径,同时给予分别制备的本发明化合物和并用药物的两种制剂,

[0399] (3) 通过相同给药途径,以交错方式给予分别制备的本发明化合物和并用药物的两种制剂,(4) 通过不同给药途径,同时给予分别制备的本发明化合物和并用药物的两种制剂,(5) 通过不同给药途径,以交错方式给予分别制备的本发明化合物和并用药物的两种制剂(例如,以本发明的化合物和并用药物的顺序给药,或以这种顺序的倒序形式给药),等等。

[0400] 基于临床上使用的剂量,可以恰当地确定并用药物的剂量。根据给药患者、症状、给药方法、靶向疾病、联用药等等,可以恰当地确定本发明化合物与并用药物的混合比例。当给药患者是人时,例如,相对于1重量份数的本发明的化合物,可以使用0.01-100重量份数的并用药物。

[0401] 通过本发明化合物与并用药物的联用,可以实现:

[0402] (1) 与单一给予本发明的化合物或并用药物相比较,可以降低本发明的化合物或并用药物的剂量,

[0403] (2) 根据患者的状况(轻微、严重,等等),可以选择与本发明的化合物联用所使用的药物,

[0404] (3) 通过选择与本发明化合物的作用和机理不同的并用药物,可以设定更长时间的疗程,

[0405] (4) 通过选择与本发明化合物的作用和机理不同的并用药物,可以设计持续治疗效果,

[0406] (5) 通过联合使用本发明化合物与并用药物,可以提供协同效应,等等。

[0407] [实施例]

[0408] 在本说明书中使用的缩写是指下列缩写(表1-1和表1-2)。本文所描述的术语中的短线,例如, α -MePhe等等,可以省略,并且这种省略的状况也代表相同含义。

[0409] [表1-1]

[0410]

Aad	2-氨基己二酸
Abu	2-氨基丁酸
Abz(2)	2-氨基苯甲酸
Ac	乙酰基
Acp	6-氨基己酸
Acpc	1-氨基环丙烷羧酸
Adc(12)	12-氨基十二酸
Aib	α -氨基异丁酸
Aipe	3-氨基丁酸
Ala(4Pip)	4-哌啶基丙氨酸
Ala(cPr)	环丙基丙氨酸
Alb	脲基丙氨酸 2-氨基-3-脲基丙酸

[0411]

Ambz(4)	4-氨基甲基苯甲酰基
Aoc(8)	8-氨基辛酸
Arg(Me)	N ω -甲基精氨酸
Asn(Me)	N ω -甲基天冬酰胺
Aze(2)	氮杂环丁烷-2-甲酸
Aze(3)	氮杂环丁烷-3-甲酸
CC(Acp)	6-羧基戊基氨基甲酰基
CC(β -Ala)	2-羧基乙基氨基甲酰基
CC(GABA)	3-羧基丙基氨基甲酰基
CC(Gly)	羧基甲基氨基甲酰基
CC(Leu)	[(1S)-1-羧基-3-甲基丁基]氨基甲酰基
CC(Ser)	[(1S)-1-羧基-2-羟乙基]氨基甲酰基
CC(Tyr)	[(1S)-1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基]氨基甲酰基
Cha	环己基丙氨酸
cisHyp	顺式-4-羟基脯氨酸
Cit	瓜氨酸
cPrCO	环丙羧基
Dab	2,4-二氨基丁酸
Dap	2,3-二氨基丙酸
GABA	γ -氨基丁酸
Gly(cPr)	环丙基甘氨酸
Gly- ψ [(E)CH=CH]-Leu	在 Gly 和 Leu 之间的-CONH-键被(E)型烯烃取代
Har	高精氨酸
homoLeu	高亮氨酸
Hse	高丝氨酸
Hyp	反式-4-羟基脯氨酸
Iva	异缬氨酸
Leu(Me)	γ -甲基亮氨酸
Lys(Ac)	N ϵ -乙酰基赖氨酸

[0415]

Pya(2)	2-吡啶基丙氨酸
Pya(3)	3-吡啶基丙氨酸
Pya(4)	4-吡啶基丙氨酸
4-PyCO	4-吡啶基羧基
Ser(Me)	O-甲基丝氨酸
Thp(4)	四氢-2H-吡喃-4-基
Thr(Me)	O-甲基苏氨酸
threo-PhSer	苏式-3-苯基丝氨酸
Tic	1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸
Tyr(2F)	2-氟酪氨酸
Tyr(3F)	3-氟酪氨酸
Tyr(Me)	O-甲基酪氨酸
Z	苄氧基羧基
α -MePhe	α -甲基苯基丙氨酸
α -MePro	α -甲基脯氨酸
β -Ala	β -丙氨酸
β -HOAla	β -高丙氨酸

[0416] 在本说明书中,在用代码表示碱基、氨基酸的情况下,这些代码基于符合IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature的常规代码,或利用本领域的常规代码,其实例如下所示。对于可以具有旋光异构体的氨基酸,提供L型,除非另有陈述(例如,“Ala”是Ala的L型)。另外,“D-”是指D型(例如,“D-Ala”是Ala的D型),“DL-”是指D型和L型的外消旋体(例如,“DL-Ala”是Ala的DL外消旋体)。

[0417] TFA:三氟乙酸

[0418] Gly或G:甘氨酸

[0419] Ala或A:丙氨酸

[0420] Val或V:缬氨酸

[0421] Leu或L:亮氨酸

[0422] Ile或I:异亮氨酸

[0423] Ser或S:丝氨酸

[0424] Thr或T:苏氨酸

[0425] Cys或C:半胱氨酸

[0426] Met或M:甲硫氨酸

[0427] Glu或E:谷氨酸

[0428] Asp或D:天冬氨酸

- [0429] Lys或K:赖氨酸
[0430] Arg或R:精氨酸
[0431] His或H:组氨酸
[0432] Phe或F:苯丙氨酸
[0433] Tyr或Y:酪氨酸
[0434] Trp或W:色氨酸
[0435] Pro或P:脯氨酸
[0436] Asn或N:天冬酰胺
[0437] Gln或Q:谷氨酰胺
[0438] pGlu:焦谷氨酸
[0439] α -MeTyr: α -甲基酪氨酸

[0440] 在下文中,通过下列参考实施例、实施例、试验实施例和制剂实施例,详细说明本发明,这些实施例仅仅是实施方案,并不具有限制性。另外,在不背离发明范围的条件下,可以修改本发明。

[0441] 在下面的实施例中,术语“室温”通常表示大约10°C至大约35°C的范围。对于“%”,产率用mol/mol%表示,色谱所使用的溶剂用体积%表示,其它“%”是重量%。

- [0442] THF:四氢呋喃
[0443] DMF:N,N-二甲基甲酰胺
[0444] WSC:1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0445] HOBt:1-羟基苯并三唑一水合物
[0446] 参考实施例1
[0447] 合成

[0448] H-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂(SEQ ID NO:10)

[0449] 将Sieber酰胺树脂(0.69meq/g,362mg)加入到反应管中,然后装填到肽合成仪中。根据Fmoc/DCC/HOBt方案,将氨基酸连续缩合。在最后一步,除去N端Fmoc基团。终止缩合之后,用MeOH洗涤树脂,并减压干燥。结果,获得1025mg(0.244meq/g)目标的保护的肽树脂。

[0450] 参考实施例2

[0451] 合成

[0452] H-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Sieber酰胺树脂(SEQ ID NO:11)

[0453] 将Sieber酰胺树脂(0.69meq/g,362mg)加入到反应管中,然后装填到肽合成仪中。根据Fmoc/DCC/HOBt方案,将氨基酸连续缩合。在最后一步,除去N端Fmoc基团。终止缩合之后,用MeOH洗涤树脂,并减压干燥。结果,获得1331mg(0.188meq/g)目标的保护的肽树脂。

[0454] 参考实施例3

[0455] 合成

[0456] H-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-

Sieber酰胺树脂 (SEQ ID NO:12)

[0457] 将Sieber酰胺树脂 (0.61meq/g, 410mg) 加入到反应管中, 然后装填到肽合成仪中。根据Fmoc/DCC/HOBt方案, 将氨基酸连续缩合。为了引入18位和20位Ala和19位Gln (Trt), 进行双偶合。在最后一步, 除去N端Fmoc基团。终止缩合之后, 用MeOH洗涤树脂, 并减压干燥。结果, 获得1110mg (0.225meq/g) 目标的保护的肽树脂。

[0458] 实施例1

[0459] 合成

[0460] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ala-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:13)

[0461] 将参考实施例1制备的

[0462] H-Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Lys (Boc) -Sieber酰胺树脂 (0.244meq/g, 41.0mg) 称量到反应管中, 并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后, 将Fmoc-Ala-OH (31.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L) 依次加入到树脂中, 而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液, 然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后, 向其中加入20%哌啶的DMF溶液, 并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液, 然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液, 并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液, 然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环, 连续缩合Gln (Trt)、Ala、Gln (Trt)、Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Ala、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*: 过夜反应)。用MeOH洗涤树脂, 而后减压干燥, 得到83mg的

[0463] H-Tyr (tBu) -Aib-Glu (OtBu) -Gly-Thr (tBu) - α MePhe-Thr (tBu) -Ser (tBu) -Asp (OtBu) -Tyr (tBu) -Ala-Ile-Aib-Leu-Asp (OtBu) -Lys (Boc) -Gln (Trt) -Ala-Gln (Trt) -Ala-Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Lys (Boc) -Sieber酰胺树脂。

[0464] 向83mg所获得的树脂中加入1mL的TFA: 间甲酚: 茴香硫醚: 乙二硫醇 (ethanedithiol): 水: 三异丙基硅烷 (80:5:5:5:2.5:2.5), 并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中, 获得沉淀, 并将该沉淀重复洗涤三次, 离心之后, 取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物, 过滤取出树脂, 而后进行制备HPLC, 使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱 (250 \times 20mm I.D.) [溶液A: 0.1% TFA-水, 溶液B: 含有0.1% TFA的乙腈, 流速8mL/min, A/B: 65/35-55/45线性浓度梯度洗脱 (60min)]。收集含有目标产物的级分, 冷冻干燥, 得到22.5mg白色粉末。

[0465] 质谱: (M+H)⁺4267.4 (计算值: 4267.2)

[0466] HPLC洗脱时间: 7.1min

[0467] 洗脱条件:

[0468] 柱: Merck Chromolith Performance RP-18e (100 \times 4.6mm I.D.)

[0469] 洗脱液: 使用溶液A: 0.1% TFA-水, 溶液B: 含有0.1% TFA的乙腈, A/B: 95/5-35/65线性浓度梯度洗脱 (10min)

[0470] 流速:3.0mL/min

[0471] 实施例2

[0472] 合成

[0473] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:14)

[0474] 将参考实施例1制备的

[0475] H-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂(0.244meq/g, 41.0mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ala-OH(31.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln(Trt)、Ala、Gln(Trt)、Lys(Boc)、Asp(OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Aib、Tyr(tBu)、Asp(OtBu)、Ser(tBu)、Thr(tBu)、 α MePhe、Thr(tBu)*、Gly、Glu(OtBu)、Aib和Tyr(tBu)(* :过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到84.5mg的

[0476] H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0477] 向84.5mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250 \times 20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min, A/B:65/35-55/45线性浓度梯度洗脱(60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到21.5mg白色粉末。

[0478] 质谱:(M+H)⁺4281.5(计算值:4281.2)

[0479] HPLC洗脱时间:7.2min

[0480] 洗脱条件:

[0481] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100 \times 4.6mm I.D.)

[0482] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈, A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)

[0483] 流速:3.0mL/min

[0484] 实施例3

[0485] 合成

[0486] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ala-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ser-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-

Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:15)

[0487] 将参考实施例1制备的

[0488] H-Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Lys (Boc) -Sieber酰胺树脂 (0.244meq/g, 41.0mg) 称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ser (tBu)-OH (38.3mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200μL) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9μL) 依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln (Trt)、Ala、Gln (Trt)、Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Ala、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、αMePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到73.3mg的

[0489] H-Tyr (tBu) -Aib-Glu (OtBu) -Gly-Thr (tBu) -αMePhe-Thr (tBu) -Ser (tBu) -Asp (OtBu) -Tyr (tBu) -Ala-Ile-Aib-Leu-Asp (OtBu) -Lys (Boc) -Gln (Trt) -Ala-Gln (Trt) -Ser (tBu) -Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Lys (Boc) -Sieber酰胺树脂。

[0490] 向73.3mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷 (80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱 (250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:65/35-55/45线性浓度梯度洗脱 (60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到17.1mg白色粉末。

[0491] 质谱: (M+H)⁺4283.6 (计算值:4283.2)

[0492] HPLC洗脱时间:7.1min

[0493] 洗脱条件:

[0494] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e (100×4.6mm I.D.)

[0495] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱 (10min)

[0496] 流速:3.0mL/min

[0497] 实施例4

[0498] 合成

[0499] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-αMePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ser-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:16)

[0500] 将参考实施例1制备的

[0501] H-Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Lys (Boc) -Sieber酰胺树脂 (0.244meq/g, 41.0mg) 称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ser

(tBu)-OH (38.3mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L) 依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln (Trt)、Ala、Gln (Trt)、Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到63mg的

[0502] H-Tyr (tBu)-Aib-Glu (OtBu)-Gly-Thr (tBu)- α MePhe-Thr (tBu)-Ser (tBu)-Asp (OtBu)-Tyr (tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp (OtBu)-Lys (Boc)-Gln (Trt)-Ala-Gln (Trt)-Ser (tBu)-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0503] 向63mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷 (80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱 (250 \times 20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:64/36-54/46线性浓度梯度洗脱 (60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到14.7mg白色粉末。

[0504] 质谱: (M+H)⁺4297.8 (计算值:4297.2)

[0505] HPLC洗脱时间:7.2min

[0506] 洗脱条件:

[0507] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e (100 \times 4.6mm I.D.)

[0508] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱 (10min)

[0509] 流速:3.0mL/min

[0510] 实施例5

[0511] 合成

[0512] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ala-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂ (SEQ ID NO:17)

[0513] 将参考实施例2制备的

[0514] H-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Sieber酰胺树脂 (0.188meq/g, 53.2mg) 称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ala-OH (31.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L) 依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln (Trt)、Ala、Gln (Trt)、Lys (Boc)、

Asp (OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Ala、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到97mg的

[0515] H-Tyr (tBu)-Aib-Glu (OtBu)-Gly-Thr (tBu)- α MePhe-Thr (tBu)-Ser (tBu)-Asp (OtBu)-Tyr (tBu)-Ala-Ile-Aib-Leu-Asp (OtBu)-Lys (Boc)-Gln (Trt)-Ala-Gln (Trt)-Ala-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Sieber酰胺树脂。

[0516] 向97mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:63/37-53/47线性浓度梯度洗脱(60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到25.2mg白色粉末。

[0517] 质谱:(M+H)⁺4139.2(计算值:4139.1)

[0518] HPLC洗脱时间:7.3min

[0519] 洗脱条件:

[0520] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100×4.6mm I.D.)

[0521] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)

[0522] 流速:3.0mL/min

[0523] 实施例6

[0524] 合成

[0525] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂(SEQ ID NO:18)

[0526] 将参考实施例2制备的

[0527] H-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Sieber酰胺树脂(0.188meq/g, 53.2mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ala-OH(31.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln (Trt)、Ala、Gln (Trt)、Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到78.1mg的

[0528] H-Tyr (tBu)-Aib-Glu (OtBu)-Gly-Thr (tBu)- α MePhe-Thr (tBu)-Ser (tBu)-Asp (OtBu)-Tyr (tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp (OtBu)-Lys (Boc)-Gln (Trt)-Ala-Gln (Trt)-Ala-

Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Sieber酰胺树脂。

[0529] 向78.1mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷 (80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱 (250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:63/37-53/47线性浓度梯度洗脱 (60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到18.4mg白色粉末。

[0530] 质谱: (M+H)⁺4152.9 (计算值:4153.1)

[0531] HPLC洗脱时间:7.4min

[0532] 洗脱条件:

[0533] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e (100×4.6mm I.D.)

[0534] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱 (10min)

[0535] 流速:3.0mL/min

[0536] 实施例7

[0537] 合成

[0538] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ala-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ser-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂ (SEQ ID NO:19)

[0539] 将参考实施例2制备的

[0540] H-Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Sieber酰胺树脂 (0.188meq/g, 53.2mg) 称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ser (tBu) -OH (38.3mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L,0.1mmol) 依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln (Trt)、Ala、Gln (Trt)、Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Ala、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到87mg的

[0541] H-Tyr (tBu) -Aib-Glu (OtBu) -Gly-Thr (tBu) - α MePhe-Thr (tBu) -Ser (tBu) -Asp (OtBu) -Tyr (tBu) -Ala-Ile-Aib-Leu-Asp (OtBu) -Lys (Boc) -Gln (Trt) -Ala-Gln (Trt) -Ser (tBu) -Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Sieber酰胺树脂。

[0542] 向87mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷 (80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,

过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:65/35-55/45线性浓度梯度洗脱(60min)].收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到17mg白色粉末。

[0543] 质谱:(M+H)⁺4154.8(计算值:4155.1)

[0544] HPLC洗脱时间:7.3min

[0545] 洗脱条件:

[0546] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100×4.6mm I.D.)

[0547] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)

[0548] 流速:3.0mL/min

[0549] 实施例8

[0550] 合成

[0551] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ser-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂(SEQ ID NO:20)

[0552] 将参考实施例2制备的

[0553] H-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Sieber酰胺树脂(0.188meq/g, 53.2mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ser(tBu)-OH(38.3mg)、0.5M OxymaPure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln(Trt)、Ala、Gln(Trt)、Lys(Boc)、Asp(OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Aib、Tyr(tBu)、Asp(OtBu)、Ser(tBu)、Thr(tBu)、 α MePhe、Thr(tBu)*、Gly、Glu(OtBu)、Aib和Tyr(tBu)(* :过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到76.8mg的

[0554] H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ser(tBu)-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Sieber酰胺树脂。

[0555] 向76.8mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:63/37-53/47线性浓度梯度洗脱(60min)].收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到16.6mg白色粉末。

[0556] 质谱:(M+H)⁺4169.2(计算值:4169.1)

[0557] HPLC洗脱时间:7.4min

- [0558] 洗脱条件:
- [0559] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100×4.6mm I.D.)
- [0560] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)
- [0561] 流速:3.0mL/min
- [0562] 实施例9:
- [0563] 合成
- [0564] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Lys-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂(SEQ ID NO:21)
- [0565] 将参考实施例3制备的
- [0566] H-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂(0.225meq/g,44.4mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Gln(Trt)-OH(61.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Lys(Boc)、Asp(OtBu)、Leu、Aib、Lys(Boc)、Aib、Tyr(tBu)、Asp(OtBu)、Ser(tBu)、Thr(tBu)、 α MePhe、Thr(tBu)*、Gly、Glu(OtBu)、Aib和Tyr(tBu)(*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到72.4mg的
- [0567] H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Lys(Boc)-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂。
- [0568] 向72.4mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250×20mm I.D.)[溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:67/33-57/43线性浓度梯度洗脱(60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到13.9mg白色粉末。
- [0569] 质谱:(M+H)⁺4295.8(计算值:4296.2)
- [0570] HPLC洗脱时间:6.9min
- [0571] 洗脱条件:
- [0572] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100×4.6mm I.D.)
- [0573] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)
- [0574] 流速:3.0mL/min

[0575] 实施例10

[0576] 合成

[0577] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ala-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:22)

[0578] 将参考实施例3制备的

[0579] H-Ala-Gln (Trt) -Ala-Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Lys (Boc) -Sieber酰胺树脂 (0.225meq/g, 44.4mg) 称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Gln (Trt) -OH (61.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L) 依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合 Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Aib、Ala、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到86.1mg的

[0580] H-Tyr (tBu) -Aib-Glu (OtBu) -Gly-Thr (tBu) - α MePhe-Thr (tBu) -Ser (tBu) -Asp (OtBu) -Tyr (tBu) -Aib-Ala-Aib-Leu-Asp (OtBu) -Lys (Boc) -Gln (Trt) -Ala-Gln (Trt) -Ala-Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Lys (Boc) -Sieber酰胺树脂。

[0581] 向86.1mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷 (80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱 (250 \times 20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:66/34-56/44线性浓度梯度洗脱 (60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到16.2mg白色粉末。

[0582] 质谱: (M+H)⁺4238.6 (计算值:4239.2)

[0583] HPLC洗脱时间:7.1min

[0584] 洗脱条件:

[0585] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e (100 \times 4.6mm I.D.)

[0586] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱 (10min)

[0587] 流速:3.0mL/min

[0588] 实施例11

[0589] 合成

[0590] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Phe-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:23)

[0591] 将参考实施例3制备的

[0592] H-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂(0.225meq/g, 44.4mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Gln(Trt)-OH(61.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Lys(Boc)、Asp(OtBu)、Leu、Aib、Phe、Aib、Tyr(tBu)、Asp(OtBu)、Ser(tBu)、Thr(tBu)、 α MePhe、Thr(tBu)*、Gly、Glu(OtBu)、Aib和Tyr(tBu)(* : 过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到76.4mg的

[0593] H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Phe-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0594] 向76.4mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250 \times 20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min, A/B:65/35-55/45线性浓度梯度洗脱(60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到4.7mg白色粉末。

[0595] 质谱:(M+H)⁺4315.1(计算值:4315.2)

[0596] HPLC洗脱时间:7.2min

[0597] 洗脱条件:

[0598] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100 \times 4.6mm I.D.)

[0599] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈, A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)

[0600] 流速:3.0mL/min

[0601] 实施例12

[0602] 合成

[0603] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Pya(4)-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂(SEQ ID NO:24)

[0604] 将参考实施例3制备的

[0605] H-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂(0.225meq/g, 44.4mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Gln(Trt)-OH(61.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ

L) 依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合 Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Aib、Pya (4)*、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)**、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:在缩合期间,加入17.4 μ L DIPEA;** :过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到78.4mg的H-Tyr (tBu)-Aib-Glu (OtBu)-Gly-Thr (tBu)- α MePhe-Thr (tBu)-Ser (tBu)-Asp (OtBu)-Tyr (tBu)-Aib-Pya (4)-Aib-Leu-Asp (OtBu)-Lys (Boc)-Gln (Trt)-Ala-Gln (Trt)-Ala-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0606] 向78.4mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷 (80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱 (250 \times 20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:67/33-57/43线性浓度梯度洗脱 (60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到15.2mg白色粉末。

[0607] 质谱: (M+H)⁺4316.2 (计算值:4316.2)

[0608] HPLC洗脱时间:6.9min

[0609] 洗脱条件:

[0610] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e (100 \times 4.6mm I.D.)

[0611] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱 (10min)

[0612] 流速:3.0mL/min

[0613] 实施例13

[0614] 合成

[0615] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile- α MePhe-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:25)

[0616] 将参考实施例3制备的

[0617] H-Ala-Gln (Trt)-Ala-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂 (0.225meq/g,44.4mg) 称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Gln (Trt)-OH (61.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L) 依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合 Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、 α MePhe、Ile、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α

MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到69.1mg的H-Tyr (tBu)-Aib-Glu (OtBu)-Gly-Thr (tBu)- α MePhe-Thr (tBu)-Ser (tBu)-Asp (OtBu)-Tyr (tBu)-Aib-Ile- α MePhe-Leu-Asp (OtBu)-Lys (Boc)-Gln (Trt)-Ala-Gln (Trt)-Ala-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0618] 向69.1mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:64/36-54/46线性浓度梯度洗脱(60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到14.4mg白色粉末。

[0619] 质谱:(M+H)⁺4356.9(计算值:4357.3)

[0620] HPLC洗脱时间:7.4min

[0621] 洗脱条件:

[0622] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100×4.6mm I.D.)

[0623] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)

[0624] 流速:3.0mL/min

[0625] 实施例14

[0626] 合成

[0627] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Cha-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂(SEQ ID NO:26)

[0628] 将参考实施例3制备的

[0629] H-Ala-Gln (Trt)-Ala-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂(0.225meq/g,44.4mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Gln (Trt)-OH(61.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Cha、Ile、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到71.5mg的H-Tyr (tBu)-Aib-Glu (OtBu)-Gly-Thr (tBu)- α MePhe-Thr (tBu)-Ser (tBu)-Asp (OtBu)-Tyr (tBu)-Aib-Ile-Cha-Leu-Asp (OtBu)-Lys (Boc)-Gln (Trt)-Ala-Gln (Trt)-Ala-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0630] 向71.5mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙

基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:63/37-53/47线性浓度梯度洗脱(60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到16mg白色粉末。

[0631] 质谱:(M+H)⁺4348.7(计算值:4349.3)

[0632] HPLC洗脱时间:7.5min

[0633] 洗脱条件:

[0634] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100×4.6mm I.D.)

[0635] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)

[0636] 流速:3.0mL/min

[0637] 实施例15

[0638] 合成

[0639] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Lys- α MePhe-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂(SEQ ID NO:27)

[0640] 将参考实施例3制备的H-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂(0.225meq/g,44.4mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Gln(Trt)-OH(61.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Lys(Boc)、Asp(OtBu)、Leu- α MePhe、Lys(Boc)、Aib、Tyr(tBu)、Asp(OtBu)、Ser(tBu)、Thr(tBu)、 α MePhe、Thr(tBu)*、Gly、Glu(OtBu)、Aib和Tyr(tBu)(* :过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到77.9mg的H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Lys(Boc)- α MePhe-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0641] 向77.9mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:65/35-55/45线性浓度梯度洗脱(60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到13.4mg白色粉末。

[0642] 质谱:(M+H)⁺4371.7(计算值:4372.3)

- [0643] HPLC洗脱时间:7.1min
- [0644] 洗脱条件:
- [0645] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e (100×4.6mm I.D.)
- [0646] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65
线性浓度梯度洗脱(10min)
- [0647] 流速:3.0mL/min
- [0648] 实施例16
- [0649] 合成
- [0650] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Lys-Cha-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:28)
- [0651] 将参考实施例3制备的
- [0652] H-Ala-Gln (Trt) -Ala-Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Lys (Boc) -Sieber酰胺树脂 (0.225meq/g,44.4mg) 称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Gln (Trt) -OH (61.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L) 依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合 Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Cha、Lys (Boc)、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到75.1mg的
- [0653] H-Tyr (tBu) -Aib-Glu (OtBu) -Gly-Thr (tBu) - α MePhe-Thr (tBu) -Ser (tBu) -Asp (OtBu) -Tyr (tBu) -Aib-Lys (Boc) -Cha-Leu-Asp (OtBu) -Lys (Boc) -Gln (Trt) -Ala-Gln (Trt) -Ala-Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Lys (Boc) -Sieber酰胺树脂。
- [0654] 向75.1mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷 (80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱 (250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:65/35-55/45线性浓度梯度洗脱(60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到14.7mg白色粉末。
- [0655] 质谱: (M+H)⁺4364.7 (计算值:4364.3)
- [0656] HPLC洗脱时间:7.1min
- [0657] 洗脱条件:
- [0658] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e (100×4.6mm I.D.)
- [0659] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65
线性浓度梯度洗脱(10min)

[0660] 流速:3.0mL/min

[0661] 实施例17

[0662] 合成

[0663] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile- α MeTyr-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:29)

[0664] 将参考实施例3制备的

[0665] H-Ala-Gln (Trt) -Ala-Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Lys (Boc) -Sieber酰胺树脂 (0.225meq/g, 44.4mg) 称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Gln (Trt) -OH (61.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L) 依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、 α MeTyr、Ile、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到56.2mg的

[0666] H-Tyr (tBu) -Aib-Glu (OtBu) -Gly-Thr (tBu) - α MePhe-Thr (tBu) -Ser (tBu) -Asp (OtBu) -Tyr (tBu) -Aib-Ile- α MeTyr-Leu-Asp (OtBu) -Lys (Boc) -Gln (Trt) -Ala-Gln (Trt) -Ala-Glu (OtBu) -Phe-Val-Lys (Boc) -Trp (Boc) -Leu-Leu-Lys (Boc) -Gly-Gly-Pro-Ser (tBu) -Ser (tBu) -Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu) -Lys (Boc) -Sieber酰胺树脂。

[0667] 向56.2mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:二乙硫醇:水:三异丙基硅烷 (80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱 (250 \times 20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:65/35-55/45线性浓度梯度洗脱 (60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到1.4mg白色粉末。

[0668] 质谱: (M+H)⁺4373.8 (计算值:4373.2)

[0669] HPLC洗脱时间:7.2min

[0670] 洗脱条件:

[0671] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e (100 \times 4.6mm I.D.)

[0672] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱 (10min)

[0673] 流速:3.0mL/min

[0674] 实施例18

[0675] 合成

[0676] Ac-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-

Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:30)

[0677] 将利用与参考实施例1相似的方法制备的

[0678] H-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂 (0.253meq/g, 39.5mg) 称量到反应管中, 并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后, 将Fmoc-Ala-OH (31.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200μL) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9μL) 依次加入到树脂中, 而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液, 然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后, 向其中加入20%哌啶的DMF溶液, 并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液, 然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液, 并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液, 然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环, 连续缩合Gln (Trt)、Ala、Gln (Trt)、Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、αMePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*: 过夜反应)。接下来, 用哌啶处理, 除去N端Fmoc基团, 而后将DMF (200μL)、DIPEA (17.4μL) 和Ac₂O (9.4μL) 依次加入到树脂中, 并将该混合物摇动90分钟。过滤该反应溶液, 然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后, 用MeOH洗涤树脂, 并减压干燥, 得到43mg的

[0679] Ac-Tyr (tBu)-Aib-Glu (OtBu)-Gly-Thr (tBu)-αMePhe-Thr (tBu)-Ser (tBu)-Asp (OtBu)-Tyr (tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp (OtBu)-Lys (Boc)-Gln (Trt)-Ala-Gln (Trt)-Ala-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0680] 向43mg所获得的树脂中加入1mL的TFA: 间甲酚: 茴香硫醚: 乙二硫醇: 水: 三异丙基硅烷 (80:5:5:5:2.5:2.5), 并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中, 获得沉淀, 并将该沉淀重复洗涤三次, 离心之后, 取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物, 过滤取出树脂, 而后进行制备HPLC, 使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱 (250×20mm I.D.) [溶液A: 0.1% TFA-水, 溶液B: 含有0.1% TFA的乙腈, 流速8mL/min, A/B: 62/38-52/48线性浓度梯度洗脱 (60min)]。收集含有目标产物的级分, 冷冻干燥, 得到7.8mg白色粉末。

[0681] 质谱: (M+H)⁺4323.4 (计算值: 4323.2)

[0682] HPLC洗脱时间: 7.5min

[0683] 洗脱条件:

[0684] 柱: Merck Chromolith Performance RP-18e (100×4.6mm I.D.)

[0685] 洗脱液: 使用溶液A: 0.1% TFA-水, 溶液B: 含有0.1% TFA的乙腈, A/B: 95/5-35/65线性浓度梯度洗脱 (10min)

[0686] 流速: 3.0mL/min

[0687] 实施例19

[0688] 合成

[0689] Benzoyl-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr-αMePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:31)

[0690] 将参考实施例1制备的

[0691] H-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-

Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂 (0.253meq/g, 39.5mg) 称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ala-OH (31.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L) 依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln (Trt)、Ala、Gln (Trt)、Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。接下来,用哌啶处理,除去N端Fmoc基团,而后将苯甲酸 (12.2mg)、0.5M Oxymapure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L) 依次加入到树脂中,并将该混合物摇动过夜。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到54.8mg的

[0692] Benzoyl-Tyr (tBu)-Aib-Glu (OtBu)-Gly-Thr (tBu)- α MePhe-Thr (tBu)-Ser (tBu)-Asp (OtBu)-Tyr (tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp (OtBu)-Lys (Boc)-Gln (Trt)-Ala-Gln (Trt)-Ala-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0693] 向54.8mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷 (80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱 (250 \times 20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min, A/B:60/40-50/50线性浓度梯度洗脱 (60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到10.1mg白色粉末。

[0694] 质谱: (M+H)⁺4385.2 (计算值:4385.2)

[0695] HPLC洗脱时间:7.7min

[0696] 洗脱条件:

[0697] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e (100 \times 4.6mm I.D.)

[0698] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈, A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱 (10min)

[0699] 流速:3.0mL/min

[0700] 实施例20

[0701] 合成

[0702] 4PyCO-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:32)

[0703] 将参考实施例1制备的

[0704] H-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂 (0.253meq/g, 39.5mg) 称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ala-OH

(31.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L) 依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln (Trt)、Ala、Gln (Trt)、Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。接下来,用哌啶处理,除去N端Fmoc基团,而后将4-吡啶甲酸 (12.3mg)、0.5M Oxymapure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L) 依次加入到树脂中,并将该混合物摇动过夜。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到62.9mg的4PyCO-Tyr (tBu)-Aib-Glu (OtBu)-Gly-Thr (tBu)- α MePhe-Thr (tBu)-Ser (tBu)-Asp (OtBu)-Tyr (tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp (OtBu)-Lys (Boc)-Gln (Trt)-Ala-Gln (Trt)-Ala-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0705] 向62.9mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷 (80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱 (250 \times 20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:62/38-52/48线性浓度梯度洗脱 (60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到13.3mg白色粉末。

[0706] 质谱: (M+H)⁺4386.2 (计算值:4386.2)

[0707] HPLC洗脱时间:7.3min

[0708] 洗脱条件:

[0709] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e (100 \times 4.6mm I.D.)

[0710] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱 (10min)

[0711] 流速:3.0mL/min

[0712] 实施例21

[0713] 合成

[0714] cPrCO-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:33)

[0715] 将参考实施例1制备的

[0716] H-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂 (0.253meq/g,39.5mg) 称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ala-OH (31.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200 μ L) 和二异丙基碳二亚胺 (15.9 μ L) 依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然

后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln(Trt)、Ala、Gln(Trt)、Lys(Boc)、Asp(OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Aib、Tyr(tBu)、Asp(OtBu)、Ser(tBu)、Thr(tBu)、 α MePhe、Thr(tBu)*、Gly、Glu(OtBu)、Aib和Tyr(tBu)(* : 过夜反应)。接下来,用哌啶处理,除去N端Fmoc基团,而后再将环丙烷甲酸(8.6mg)、0.5M Oxymapure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,并将该混合物摇动过夜。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到61.8mg的

[0717] cPrCO-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0718] 向61.8mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:二乙硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250 \times 20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:61/39-51/49线性浓度梯度洗脱(60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到11.7mg白色粉末。

[0719] 质谱:(M+H)⁺4349.2(计算值:4349.2)

[0720] HPLC洗脱时间:7.6min

[0721] 洗脱条件:

[0722] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100 \times 4.6mm I.D.)

[0723] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)

[0724] 流速:3.0mL/min

[0725] 实施例22

[0726] 合成肽基

[0727] -Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂(SEQ ID NO:34)

[0728] 将参考实施例1制备的

[0729] H-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂(0.253meq/g,39.5mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ala-OH(31.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,而后再将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln(Trt)、Ala、Gln

(Trt)、Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。接下来,用哌啶处理,除去N端Fmoc基团,而后再将DMF (200 μ L)、N,N'-二(叔丁氧羰基)-1H-吡唑并-1-甲脒 (31mg)和DIPEA (17.4 μ L)依次加入到树脂中,并将该混合物摇动过夜。过滤该反应溶液,而后再将DMF (200 μ L)、N,N'-二(叔丁氧羰基)-1H-吡唑并-1-甲脒(carboxamidine) (31mg)和DIPEA (17.4 μ L)依次加入到树脂中,并将该混合物再次摇动过夜。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到54.7mg的

[0730] BocNHC(=NBoc)-Tyr (tBu)-Aib-Glu (OtBu)-Gly-Thr (tBu)- α MePhe-Thr (tBu)-Ser (tBu)-Asp (OtBu)-Tyr (tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp (OtBu)-Lys (Boc)-Gln (Trt)-Ala-Gln (Trt)-Ala-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0731] 向54.7mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:二乙硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250 \times 20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:62/38-52/48线性浓度梯度洗脱(60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到10.7mg白色粉末。

[0732] 质谱:(M+H)⁺4323.2(计算值:4323.2)

[0733] HPLC洗脱时间:7.3min

[0734] 洗脱条件:

[0735] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100 \times 4.6mm I.D.)

[0736] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)

[0737] 流速:3.0mL/min

[0738] 实施例23

[0739] 合成

[0740] H-NMeTyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂(SEQ ID NO:35)

[0741] 将参考实施例1制备的

[0742] H-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂(0.253meq/g,39.5mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ala-OH (31.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF (200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,而后再将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln (Trt)、Ala、Gln

(Trt)、Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Aib、Ile*、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和NMeTyr (tBu) (*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到66.2mg的

[0743] H-NMeTyr (tBu)-Aib-Glu (OtBu)-Gly-Thr (tBu)- α MePhe-Thr (tBu)-Ser (tBu)-Asp (OtBu)-Tyr (tBu)-Aib-Ile-Aib-Leu-Asp (OtBu)-Lys (Boc)-Gln (Trt)-Ala-Gln (Trt)-Ala-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0744] 向66.2mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:63/37-53/47线性浓度梯度洗脱(60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到9mg白色粉末。

[0745] 质谱:(M+H)⁺4295.1(计算值:4295.2)

[0746] HPLC洗脱时间:7.2min

[0747] 洗脱条件:

[0748] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100×4.6mm I.D.)

[0749] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)

[0750] 流速:3.0mL/min

[0751] 实施例24

[0752] 合成

[0753] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Lys-Tyr-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Ala-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂(SEQ ID NO:36)

[0754] 将参考实施例1制备的

[0755] H-Glu (OtBu)-Phe-Val-Lys (Boc)-Trp (Boc)-Leu-Leu-Lys (Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser (tBu)-Ser (tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (tBu)-Lys (Boc)-Sieber酰胺树脂(0.244meq/g,41.0mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Ala-OH(31.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln (Trt)、Ala、Gln (Trt)、Lys (Boc)、Asp (OtBu)、Leu、Tyr (tBu)、Lys (Boc)*、Aib、Tyr (tBu)、Asp (OtBu)、Ser (tBu)、Thr (tBu)、 α MePhe、Thr (tBu)*、Gly、Glu (OtBu)、Aib和Tyr (tBu) (*:过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到66.8mg的

[0756] H-Tyr (tBu)-Aib-Glu (OtBu)-Gly-Thr (tBu)- α MePhe-Thr (tBu)-Ser (tBu)-Asp (OtBu)-Tyr (tBu)-Aib-Lys (Boc)-Tyr (tBu)-Leu-Asp (OtBu)-Lys (Boc)-Gln (Trt)-Ala-Gln

(Trt)-Ala-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0757] 向66.8mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:66/34-56/44线性浓度梯度洗脱(60min)]。收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到16.1mg白色粉末。

[0758] 质谱:(M+H)⁺4374.6(计算值:4374.2)

[0759] HPLC洗脱时间:6.9min

[0760] 洗脱条件:

[0761] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100×4.6mm I.D.)

[0762] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)

[0763] 流速:3.0mL/min

[0764] 实施例25

[0765] 合成

[0766] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Lys-Tyr-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Gln-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-Lys-NH₂(SEQ ID NO:37)

[0767] 将参考实施例1制备的

[0768] H-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂(0.244meq/g,41.0mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Gln(Trt)-OH(61.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln(Trt)、Ala、Gln(Trt)、Lys(Boc)、Asp(OtBu)、Leu、Tyr(tBu)、Lys(Boc)*、Aib、Tyr(tBu)、Asp(OtBu)、Ser(tBu)、Thr(tBu)、 α MePhe、Thr(tBu)*、Gly、Glu(OtBu)、Aib和Tyr(tBu)(* :过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到55.0mg的

[0769] H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Lys(Boc)-Tyr(tBu)-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Gln(Trt)-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Sieber酰胺树脂。

[0770] 向55.0mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余

物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:66/34-56/44线性浓度梯度洗脱(60min)].收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到13.7mg白色粉末。

[0771] 质谱:(M+H)⁺4431.5(计算值:4431.3)

[0772] HPLC洗脱时间:6.9min

[0773] 洗脱条件:

[0774] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100×4.6mm I.D.)

[0775] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)

[0776] 流速:3.0mL/min

[0777] 实施例26

[0778] 合成

[0779] H-Tyr-Aib-Glu-Gly-Thr- α MePhe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Aib-Lys-Tyr-Leu-Asp-Lys-Gln-Ala-Gln-Gln-Glu-Phe-Val-Lys-Trp-Leu-Leu-Lys-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂(SEQ ID NO:38)

[0780] 将参考实施例2制备的

[0781] H-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Sieber酰胺树脂(0.188meq/g, 53.2mg)称量到反应管中,并用DMF溶胀。过滤除去DMF之后,将Fmoc-Gln(Trt)-OH(61.1mg)、0.5M OxymaPure/DMF(200 μ L)和二异丙基碳二亚胺(15.9 μ L)依次加入到树脂中,而后将该混合物摇动1.5小时。过滤该反应溶液,然后用DMF洗涤树脂6次。在Kaiser试验中确定阴性之后,向其中加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动1分钟。过滤该溶液,然后向其中再次加入20%哌啶的DMF溶液,并将该混合物摇动20分钟。过滤该溶液,然后用DMF洗涤树脂10次。重复这种Fmoc氨基酸缩合-Fmoc脱保护循环,连续缩合Gln(Trt)、Ala、Gln(Trt)、Lys(Boc)、Asp(OtBu)、Leu、Tyr(tBu)、Lys(Boc)*、Aib、Tyr(tBu)、Asp(OtBu)、Ser(tBu)、Thr(tBu)、 α MePhe、Thr(tBu)*、Gly、Glu(OtBu)、Aib和Tyr(tBu)(* :过夜反应)。用MeOH洗涤树脂,而后减压干燥,得到95.4mg的

[0782] H-Tyr(tBu)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)- α MePhe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Aib-Lys(Boc)-Tyr(tBu)-Leu-Asp(OtBu)-Lys(Boc)-Gln(Trt)-Ala-Gln(Trt)-Gln(Trt)-Glu(OtBu)-Phe-Val-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-Gly-Pro-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(tBu)-Sieber酰胺树脂。

[0783] 向95.4mg所获得的树脂中加入1mL的TFA:间甲酚:茴香硫醚:乙二硫醇:水:三异丙基硅烷(80:5:5:5:2.5:2.5),并将该混合物搅拌1.5小时。将二乙醚加入到该反应溶液中,获得沉淀,并将该沉淀重复洗涤三次,离心之后,取出上清液。用50%乙酸水溶液提取残余物,过滤取出树脂,而后进行制备HPLC,使用Daisopak SP-100-5-ODS-P柱(250×20mm I.D.) [溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,流速8mL/min,A/B:61/39-51/49线性浓度梯度洗脱(60min)].收集含有目标产物的级分,冷冻干燥,得到20.0mg白色粉末。

[0784] 质谱:(M+H)⁺4303.0(计算值:4303.2)

[0785] HPLC洗脱时间:7.1min

- [0786] 洗脱条件:
- [0787] 柱:Merck Chromolith Performance RP-18e(100×4.6mm I.D.)
- [0788] 洗脱液:使用溶液A:0.1%TFA-水,溶液B:含有0.1%TFA的乙腈,A/B:95/5-35/65线性浓度梯度洗脱(10min)
- [0789] 流速:3.0mL/min
- [0790] 试验实施例1
- [0791] 使用胞内cAMP浓度的升高作为指标,评价激动剂针对人GIPR、人GLP-1R和人胰高血糖素R的活性
- [0792] (1) 人GIPR基因的表达质粒的构建
- [0793] 将具有与GenBank登记号U39231的序列相同序列的人GIPR基因克隆到pMSR α -neo载体中,制备hGIPR/pMSR α -neo。
- [0794] (2) 报告质粒-表达细胞的构建
- [0795] 将具有上游cAMP响应序列的萤光素酶报告基因引入到CHO-K1细胞中,构成CRE-LUC/CHO-K1细胞。
- [0796] (3) 报告质粒的构建
- [0797] 将cAMP响应序列和博莱霉素(Zeocin)抗性基因的四个备份引入到pGL3(R2.2)-Basic Vector(Promega)中,构成Cre-luc(Zeo)报告质粒。
- [0798] (4) 将人GIPR基因引入到CRE-LUC/CHO-K1细胞中,获得表达细胞
- [0799] 将(1)中获得的质粒hGIPR/pMSR α -neo引入到(2)中获得的CRE-LUC/CHO-K1细胞中,得到转化体。接下来,通过加入GIP,从获得的转化体中选择诱导表达萤光素酶的细胞系,即,hGIPR/CRE-LUC/CHO-K1细胞。
- [0800] (5) 人GLP-1R基因的表达质粒的组成
- [0801] 将具有与GenBank登记号NM_002062的序列相同序列的人GLP-1R基因克隆到pIRESneo3载体中,制备hGLP-1/pIRESneo3。
- [0802] (6) 将人GLP-1R基因和报告质粒引入到CHO-K1细胞中,获得表达细胞
- [0803] 将(3)中获得的Cre-luc(Zeo)和(5)中获得的质粒hGLP-1/pIRESneo3引入到CHO-K1细胞中,得到转化体。接下来,通过加入GLP-1,从获得的转化体中选择诱导表达萤光素酶的细胞系,即,hGLP-1R/CRE-luc/CHO-K1细胞。
- [0804] (7) 人胰高血糖素R基因的表达质粒的构建
- [0805] 将具有与GenBank登记号NM_000160的序列相同序列的人胰高血糖素R基因克隆到pMSR α -neo中,制备hGlucagonR/pMSR α -neo。
- [0806] (8) 将人胰高血糖素R基因引入到CRE-LUC/CHO-K1细胞中,获得表达细胞
- [0807] 将(7)中获得的质粒hGlucagonR/pMSR α -neo引入到(2)中获得的CRE-LUC/CHO-K1细胞中,得到转化体。接下来,通过加入胰高血糖素,从获得的转化体中选择诱导表达萤光素酶的细胞系,即,hGlucagonR/CRE-LUC/CHO-K1细胞。
- [0808] (9) 报告试验
- [0809] 将hGIPR/CRE-LUC/CHO-K1细胞播种在384孔白色板(Corning)中,细胞密度为25 μ L/孔(5×10⁴个细胞/孔),并在37℃的CO₂培养箱中,在含有10%胎牛血清、100U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素的Ham F12培养基中培养过夜。向细胞中加入含有试验化合物的培养基,浓

度为5 μ L/孔,并将得到的细胞在37 $^{\circ}$ C的CO₂培养箱中培养4小时,得到1 μ M的最终浓度。向其中加入PicaGene LT7.5(Toyo Ink Co.,Ltd.),浓度为30 μ L/孔,并将该混合物在光屏蔽的条件下摇动。30分钟之后,使用板读数器Envision(PerkinElmer),测定萤光素酶活性。将在10nM GIP存在下的萤光素酶活性定义为100%,加入DMSO代替试验化合物的萤光素酶活性定义为0%。用作为指标的胞内cAMP浓度的升高,计算GIPR激动剂活性。结果示于表2中。

[0810] 利用与上面一样的方法,使用hGLP-1R/CRE-luc/CHO-K1细胞,测定GLP-1R激动剂活性。将在10nM GLP-1存在下的萤光素酶活性定义为100%,加入DMSO代替试验化合物的萤光素酶活性定义为0%。用作为指标的胞内cAMP浓度的升高,计算GLP-1R激动剂活性。结果示于表2中。

[0811] 利用与上面一样的方法,使用hGlucagonR/CRE-LUC/CHO-K1细胞,测定胰高血糖素R激动剂活性。将在10nM胰高血糖素存在下的萤光素酶活性定义为100%,加入DMSO代替试验化合物的萤光素酶活性定义为0%。用作为指标的胞内cAMP浓度的升高,计算胰高血糖素激动剂活性。结果示于表2中。

[0812] 如表2所示,本发明的化合物对GLP-1受体和GIP受体具有优良的活化作用。另外,本发明的化合物具有低的胰高血糖素受体活化作用。

[0813] [表2]

[0814]

实施例	激动剂活性(EC ₅₀ 值)		
	hGIPR	hGLP-1R	hGCGR
1	8.1E-12	1.2E-11	>1.0E-06
2	6.8E-12	1.6E-11	>1.0E-06
3	7.1E-12	1.3E-11	>1.0E-06
4	4.9E-12	9.9E-12	>1.0E-06
5	5.5E-12	7.2E-12	>1.0E-06
6	7.3E-12	1.6E-11	>1.0E-06
7	6.9E-12	8.8E-12	>1.0E-06
8	8.0E-12	1.4E-11	>1.0E-06
9	8.0E-12	1.5E-11	>1.0E-06
10	5.4E-12	8.3E-12	>1.0E-06
11	1.5E-11	2.2E-11	>1.0E-06
12	7.2E-12	1.4E-11	>1.0E-06
13	7.2E-12	1.1E-11	>1.0E-06
14	1.3E-11	2.1E-11	>1.0E-06
15	1.3E-11	1.5E-11	>1.0E-06
16	9.1E-12	1.5E-11	>1.0E-06
17	1.4E-11	1.8E-11	>1.0E-06
18	2.7E-11	1.3E-10	>1.0E-06
19	2.4E-11	3.7E-11	>1.0E-06
20	2.6E-11	1.3E-10	>1.0E-06
21	2.4E-11	5.5E-11	>1.0E-06
22	1.9E-11	3.5E-11	>1.0E-06
23	1.6E-11	1.6E-11	>1.6E-11
24	9.9E-12	1.1E-11	>1.0E-06
25	1.3E-11	1.4E-11	>1.0E-06
26	1.3E-11	1.5E-11	>1.0E-06

[0815] 试验实施例2

[0816] 2天持续皮下给药试验

[0817] 利用如下所述的方法,检测试验化合物的摄食抑制活性。

[0818] 将试验化合物溶于溶剂(50%DMSO)中,使得可以每天10nmol/kg的量持续释放,并将该溶液装在Alzet泵(DURECT Corporation,型号:1003D)中。将充满给药溶液的泵浸在生理盐水中,进行启动,而后使用。利用下列方法包埋该泵。将8-9周龄的每个雄性C57BL/6J小鼠(20-26°C,允许进食和水,不限量;12小时照明-12小时黑暗周期)麻醉;切开其上背皮肤,并将上述泵包埋在皮下;将切口缝合。称重之后,使该小鼠回到饲养笼中(单独饲养),给予先前称重的食品;测定开始给药之后2天的食物消耗。从开始给药的当天所给予食品的重量中减去剩余食品的量,计算食物消耗。当认为单独接受溶剂的对照组的食物消耗的抑制率为0%时,基于开始给药之后2天的累积食物消耗,评价每个试验化合物的摄食抑制活性。试验化合物的食物摄入抑制率(%)定义为:(对照组的食物消耗-试验化合物给予组的食物消耗)/对照组的食物消耗×100。

[0819] 如表3所示,本发明的化合物具有优良的食物摄入抑制作用。

[0820] [表3]

实施例	食物摄入抑制 (%)
1	42.68
2	64.80
3	46.49
4	57.01
5	60.99
6	65.20
8	48.34
9	45.23
10	62.04
11	49.99
12	55.07
13	57.12
14	47.47

[0821]

[0822]	15	58.80
	16	54.24
	17	55.42
	19	34.79
	22	35.51
	23	52.62
	24	54.18
	25	53.12
	26	53.06

[0823] 试验实施例3

[0824] 在DIO小鼠中,持续2周皮下给药研究

[0825] 利用如下所述的方法,检测试验化合物的抗肥胖活性。

[0826] 用高油脂饮食(D12451:Research Diets, Inc.) 喂养雄性C57BL/6J小鼠,得到饮食诱导的肥胖症(DIO)小鼠。将试验化合物溶于溶剂(50%DMSO)中,使得可以以1nmol/kg/天持续释放,并将该溶液装在Alzet泵(DURECT Corporation, 型号:1002)中。将充满给药溶液的泵浸在生理盐水中,进行启动,而后使用。利用下列方法包埋该泵。将35-37周大的每个雄性DIO-C57BL/6J小鼠(20-26℃,允许进食和水,不限量;12小时照明-12小时黑暗周期)麻醉;切开其上背的皮肤,并将上述泵包埋在皮下;将切口缝合。称重之后,使该小鼠回到饲养笼中(单独饲养),给予先前称重的食品;开始给药之后,每1至3天测定体重。基于开始给药之后2周的失重率,同时,认为单独接受溶剂的对照组的失重率为0%,评价每个试验化合物的抗肥胖活性。

[0827] 如表4所示,本发明的化合物具有优良的抗肥胖活性。

[0828] [表4]

[0829]

实施例	体重变化
2	-16.3
24	-11.1
25	-11.2
26	-16.2

[0830] 试验实施例4

[0831] 溶解试验

[0832] 利用如下所述的方法,检测试验化合物的溶解性。

[0833] 精确测定大约2mg的试验化合物。在25℃,将不同pH值(Britton-Robinson缓冲剂(pH3、5、7、9))的溶剂(10μL、20μL或40μL)加入到每个试验化合物中,并目测观察溶解状况。

[0834] 如表5所示,在每个pH值下,所有试验化合物都具有良好的溶解性。

[0835] [表5]

[0836]

实施例	溶解度(mg/ml)			
	pH 3	pH 5	pH 7	pH 9
2	> 100	> 100	> 50	> 50
24	> 200	> 200	> 200	> 200
25	> 200	> 200	> 200	> 200
26	> 200	> 200	> 200	> 200

[0837] 制剂实施例1

[0838] (1) 实施例1的化合物:10.0mg

[0839] (2) 乳糖:70.0mg

[0840] (3) 玉米淀粉:50.0mg

[0841] (4) 可溶性淀粉:7.0mg

[0842] (5) 硬脂酸镁:3.0mg

[0843] 将实施例1的化合物(10.0mg)和硬脂酸镁(3.0mg)与可溶性淀粉水溶液(0.07ml)(7.0mg可溶性淀粉)一起造粒,干燥,并与乳糖(70.0mg)和玉米淀粉(50.0mg)混合。将该混合物挤压,得到片剂。

[0844] 制剂实施例2

[0845] (1) 实施例1的化合物:5.0mg

[0846] (2) 氯化钠:20.0mg

[0847] (3) 蒸馏水:总量达到2mL

[0848] 将实施例1的化合物(5.0mg)和氯化钠(20.0mg)溶于蒸馏水中,并加入水,达到总量2.0ml。过滤该溶液,并在无菌条件下,装填在2ml小瓶中。将小瓶消毒,并紧紧地密封,得到注射溶液。

[0849] [工业实用性]

[0850] 本发明的化合物具有优良的GLP-1受体/GIP受体共激动剂活性,并用作预防或治疗与GLP-1受体/GIP受体有关的各种疾病的药物,例如,肥胖症。

[0851] 本文引用的所有出版物、专利和专利申请,以引证的方式结合它们的全部内容。

[0852] [自由本文的序列列表]

[0853] SEQ ID NO:1:人工序列(合成肽(式(I)))

[0854] SEQ ID NO:2:人工序列(合成肽(C端序列))

[0855] SEQ ID NO:3:人工序列(合成肽(C端序列))

[0856] SEQ ID NO:4:人工序列(合成肽(C端序列))

[0857] SEQ ID NO:5:人工序列(合成肽(C端序列))

[0858] SEQ ID NO:6:人工序列(合成肽(C端序列))

[0859] SEQ ID NO:7:人工序列(合成肽(C端序列))

[0860] SEQ ID NO:8:人工序列(合成肽(C端序列))

- [0861] SEQ ID NO:9:人工序列(合成肽(C端序列))
- [0862] SEQ ID NO:10:人工序列(合成肽(参考实施例1))
- [0863] SEQ ID NO:11:人工序列(合成肽(参考实施例2))
- [0864] SEQ ID NO:12:人工序列(合成肽(参考实施例3))
- [0865] SEQ ID NO:13:人工序列(合成肽(实施例1))
- [0866] SEQ ID NO:14:人工序列(合成肽(实施例2))
- [0867] SEQ ID NO:15:人工序列(合成肽(实施例3))
- [0868] SEQ ID NO:16:人工序列(合成肽(实施例4))
- [0869] SEQ ID NO:17:人工序列(合成肽(实施例5))
- [0870] SEQ ID NO:18:人工序列(合成肽(实施例6))
- [0871] SEQ ID NO:19:人工序列(合成肽(实施例7))
- [0872] SEQ ID NO:20:人工序列(合成肽(实施例8))
- [0873] SEQ ID NO:21:人工序列(合成肽(实施例9))
- [0874] SEQ ID NO:22:人工序列(合成肽(实施例10))
- [0875] SEQ ID NO:23:人工序列(合成肽(实施例11))
- [0876] SEQ ID NO:24:人工序列(合成肽(实施例12))
- [0877] SEQ ID NO:25:人工序列(合成肽(实施例13))
- [0878] SEQ ID NO:26:人工序列(合成肽(实施例14))
- [0879] SEQ ID NO:27:人工序列(合成肽(实施例15))
- [0880] SEQ ID NO:28:人工序列(合成肽(实施例16))
- [0881] SEQ ID NO:29:人工序列(合成肽(实施例17))
- [0882] SEQ ID NO:30:人工序列(合成肽(实施例18))
- [0883] SEQ ID NO:31:人工序列(合成肽(实施例19))
- [0884] SEQ ID NO:32:人工序列(合成肽(实施例20))
- [0885] SEQ ID NO:33:人工序列(合成肽(实施例21))
- [0886] SEQ ID NO:34:人工序列(合成肽(实施例22))
- [0887] SEQ ID NO:35:人工序列(合成肽(实施例23))
- [0888] SEQ ID NO:36:人工序列(合成肽(实施例24))
- [0889] SEQ ID NO:37:人工序列(合成肽(实施例25))
- [0890] SEQ ID NO:38:人工序列(合成肽(实施例26))。

序列表

<110> 武田药品工业株式会社(Takeda Pharmaceutical Company Limited)
 <120> 肽化合物
 <130> PT38-9002W0
 <150> JP2013-111893
 <151> 2013-05-28
 <160> 38
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成肽 (式(I))
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa 代表 Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6).. (6)
 <223> α -甲基化
 <220>
 [0001] <221> misc_feature
 <222> (11).. (11)
 <223> Xaa 代表 Aib 或 Ala
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12).. (12)
 <223> Xaa 代表 Ala, Ile, Lys, Phe 或 Pya (4)
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13).. (13)
 <223> Xaa 代表 Aib, Cha, Leu, α -MePhe, 或 α -MeTyr
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16).. (16)
 <223> Xaa 代表 Lys 或 Ser
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (17).. (17)
 <223> Xaa 代表 Gln 或 Ile
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20).. (20)
 <223> Xaa 代表 Ala 或 Ser
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (29).. (29)
 <223> Xaa 代表 Gln 或 Gly
 <220>
 <221> NON_TER
 <222> (29).. (29)

<400> 1

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Xaa Xaa Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Ala Gln Xaa Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Xaa
20 25

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽 (C-端序列)

<220>

<221> NON-TER

<222> (1)..(1)

<400> 2

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
1 5 10

<210> 3

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0002]

<223> 合成肽 (C-端序列)

<220>

<221> NON-TER

<222> (1)..(1)

<400> 3

Gly Pro Ser Ser
1

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽 (C-端序列)

<220>

<221> NON-TER

<222> (1)..(1)

<400> 4

Gly Pro Ser Ser Gly
1 5

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽 (C-端序列)

<220>
<221> NON_TER
<222> (1).. (1)

<400> 5

Gly Pro Ser Ser Gly Ala
1 5

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽 (C-端序列)

<220>
<221> NON_TER
<222> (1).. (1)

<400> 6

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro
1 5

[0003]

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽 (C-端序列)

<220>
<221> NON_TER
<222> (1).. (1)

<400> 7

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽 (C-端序列)

<220>
<221> NON_TER
<222> (1).. (1)

<400> 8

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro
1 5

<210> 9
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (C-端序列)

<220>
 <221> NON_TER
 <222> (1)..(1)

<400> 9

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 1 5 10

<210> 10
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (参考例 1)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> OtBu 保护

[0004]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4, 5, 8, 20)..(4, 5, 8, 20)
 <223> Boc 保护

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12, 13, 19)..(12, 13, 19)
 <223> tBu 保护

<400> 10

Gln Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro
 1 5 10 15

Pro Pro Ser Lys
 20

<210> 11
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (参考例 2)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> OtBu 保护

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4, 5, 8)..(4, 5, 8)
 <223> Boc 保护

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12, 13, 19).. (12, 13, 19)
 <223> tBu 保护

<400> 11

Gln Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro
 1 5 10 15

Pro Pro Ser

<210> 12
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (参考例 3)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2).. (2)
 <223> Trt 保护

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4).. (4)
 <223> OtBu 保护

[0005]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7, 8, 11, 23).. (7, 8, 11, 23)
 <223> Boc 保护

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15, 16, 22).. (15, 16, 22)
 <223> tBu 保护

<400> 12

Ala Gln Ala Gln Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser Ser
 1 5 10 15

Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 20

<210> 13
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (实施例 1)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6).. (6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa 代表 Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> C 端酰胺化

 <400> 13

 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ala Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 14
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 合成肽 (实施例 2)

[0006]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> α -甲基化

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 代表 Aib

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa 代表 Aib

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> C 端酰胺化

 <400> 14

 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> C端酰胺化

 <400> 16

 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Gln Ala Gln Ser Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 17
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (实施例 5)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

[0008]

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> C端酰胺化

<400> 17

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ala Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 18
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (实施例 6)

Gln Ala Gln Ser Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 20
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (实施例 8)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 代表 Aib

[0010]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> C 端酰胺化

<400> 20

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Gln Ala Gln Ser Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 21
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (实施例 9)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> C 端酰胺化

<400> 21

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

[0011]

<210> 22
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (实施例 10)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> C 端酰胺化

<400> 22

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Ala Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 23
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (实施例 11)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 代表 Aib

[0012]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> C 端酰胺化

<400> 23

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Phe Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 24
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (实施例 12)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<400> 25

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Ile Phe Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 26

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽 (实施例 14)

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 代表 Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> α -甲基化

[0014]

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa 代表 Aib

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa 代表 Cha

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C 端酰胺化

<400> 26

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 27

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽 (实施例 15)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> C 端酰胺化

<400> 27

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Phe Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

[0015]

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 28
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (实施例 16)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa 代表 Cha

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> C 端酰胺化

<400> 28

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 29

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽 (实施例 17)

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 代表 Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> α -甲基化

[0016]

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa 代表 Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> α -甲基化

<220>

<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C 端酰胺化

<400> 29

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 30

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽 (实施例 18)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N端(乙酰基)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> C端酰胺化

<400> 30

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

[0017]

Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 31
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (实施例 19)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N端(苯甲酰)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> N端(脞基)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6).. (6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11).. (11)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13).. (13)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40).. (40)
 <223> C端酰胺化

<400> 34

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

[0020]

Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 35
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成肽 (实施例 23)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> N-甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6).. (6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11).. (11)

<223> Xaa 代表 Aib
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13).. (13)
 <223> Xaa 代表 Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40).. (40)
 <223> C 端酰胺化
 <400> 35
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 <210> 36
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成肽 (实施例 24)

[0021]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2).. (2)
 <223> Xaa 代表 Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6).. (6)
 <223> α -甲基化
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11).. (11)
 <223> Xaa 代表 Aib
 <400> 36
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Gln Ala Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 <210> 37
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成肽 (实施例 25)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 代表 Aib

<400> 37

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Gln Ala Gln Gln Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 38
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0022]

<220>
 <223> 合成肽 (实施例 26)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa 代表 Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> α -甲基化

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa 代表 Aib

<400> 38

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Gln Ala Gln Gln Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35