

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07K 14/605 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99814187.9

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100540566C

[22] 申请日 1999.12.7 [21] 申请号 99814187.9

[30] 优先权

[32] 1998.12.7 [33] US [31] 09/206,601

[32] 1998.12.7 [33] US [31] 60/111,255

[86] 国际申请 PCT/EP1999/009660 1999.12.7

[87] 国际公布 WO2000/034331 英 2000.6.15

[85] 进入国家阶段日期 2001.6.7

[73] 专利权人 研究及应用科学协会股份有限公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 董正欣

[56] 参考文献

WO9111457A1 1991.8.8

WO9819698A1 1998.5.14

CN1099416A 1995.3.1

CN1129224A 1996.8.21

审查员 李 珊

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 1 页 说明书 51 页

[54] 发明名称

胰高血糖素样肽 - 1 的类似物

[57] 摘要

本发明涉及胰高血糖素样肽 - 1 的肽类似物、其药学上可接受的盐、用这些类似物治疗哺乳动物的方法以及包含所述类似物的有用的药物组合物。

1. 化合物(Aib^{8, 35})hGLP-1(7-36)NH₂或其药学上可接受的盐。
2. 一种药物组合物, 包括有效量的权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体或稀释剂。
3. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备对GLP-1受体的拮抗剂中的应用。
4. 权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗以下疾病的药剂中的应用, 其中所述疾病选自I型糖尿病、II型糖尿病、肥胖、胰高血糖素瘤、导气管分泌性疾病、代谢性疾病、关节炎、骨质疏松、中枢神经系统疾病、再狭窄和神经变性疾病。
5. 根据权利要求4所述的应用, 其中所述的疾病为I型糖尿病或II型糖尿病。

胰高血糖素样肽-1的类似物

技术领域

本发明涉及胰高血糖素样肽-1的肽类似物、其药学上可接受的盐、用这些类似物治疗哺乳动物的方法以及包含所述类似物的有用的药物组合物。

背景技术

胰高血糖素样肽-1(7-36)酰胺(GLP-1)是通过胰高血糖素前身前高血糖素的组织特异性后-翻译加工在肠的L细胞中合成的(Varndell, J. M. 等,《组织化学细胞化学杂志》,1985:33:1080-6)、并在进餐反应中释放到循环。GLP-1的血浆浓度从约15pmol/L空腹水平升至40pmol/L餐后峰值。已证实,对于升高血浆葡萄糖浓度,当口服给予葡萄糖时,血浆胰岛素的增加大概高于静脉内给药的三倍(Kreymann, B. 等, Lancet 1987:2, 1300-4)。这种胰岛素释放的饮食性增加,叫做肠促胰岛素作用,主要是体液性的,现在人们认为GLP-1是人的最有效的生理性肠促胰岛素。除了促胰岛素作用外, GLP-1还抑制胰高血糖素分泌、延迟胃排空(Wettergren A. 等,《消化性疾病科学》1993:38:665-73)并可提高外周葡萄糖的使用(D'Alessio, D. A. 等,《临床研究杂志》1994:93:2293-6)。

1994年,根据观察提出了GLP-1的治疗潜能,即GLP-1的皮下(s/c)单剂量可使非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)患者的餐后葡萄糖水平完全达到正常(Gutniak, M. K., 等,《糖尿病治疗》1994:17:1039-44)。人们认为这种作用是通过增加胰岛素释放和减少胰高血糖素来进行调节的。而且,已证实GLP-1的静脉内输注可延迟NIDDM患者的餐后胃排空(Williams, B. 等,《临床内分泌代谢杂志》1996:81:327-32)。与磺酰脲不同, GLP-1的促胰岛素作用依赖于血浆葡萄糖浓度(Holz, G. G. 4th, 等,《自然》1993:361:362-5)。因此,低血浆葡萄糖浓度时的GLP-1调节的胰岛素释放的减少可防止重度低血糖。这种结

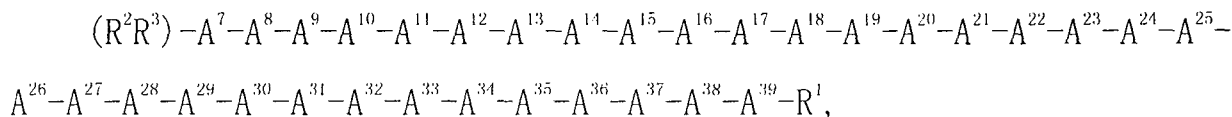
合作用使GLP-1 具有超出其它目前用于治疗NIDDM的试剂的独特的潜在治疗优势。

许多研究表明,当给健康人使用时, GLP-1可有效地影响糖血(glycemic)水平以及胰岛素和胰高血糖素浓度(Orskov, C, 《糖尿病学》(Diabetologia)35:701-711, 1992; Holst, J. J. 等, “GLP-1在胰高血糖素III的糖尿病治疗中的效能”, 《实验药理学手册》, Lefebvre PJ, Ed. Berlin, Springer Verlag, 1996, p. 311-326), 这些作用是葡萄糖依赖性的(Kreymann, B. 等, Lancet ii:1300-1304, 1987; Weir, G. C., 等, 《糖尿病》38:338-342, 1989)。而且, 它对于糖尿病患者也是有效的(Gutniak, M., N. 《英国医学杂志》226:1316-1322, 1992; Nathan, D. M. 等, 《糖尿病治疗》15:270-276, 1992), 使II型糖尿病患者的血糖水平达到正常(Nauck, M. A. 等, 《糖尿病学》(Diabetologia)36:741-744, 1993), 和改善I型糖尿病患者的糖血(glycemic)控制(Creutzfeldt, W. O. 等, 《糖尿病治疗》19:580-586, 1996), 增加其用作治疗剂的可能性。

但是, GLP-1在代谢上是不稳定的, 在体内的血浆半衰期($t_{1/2}$)仅为1-2分钟。外源性给药的GLP-1也会快速降解(Deacon, C. F. 等, 《糖尿病》44:1126-1131, 1995)。这种代谢不稳定性限制了天然GLP-1的治疗效能。因此, 需要一种较天然GLP-1更有效或代谢上更稳定的GLP-1类似物。

发明内容

一方面, 本发明涉及式(I)化合物,



(I)

其中:

A^7 是L-His, Ura, Paa, Pta, Amp, Tma-His, des-氨基-His, 或删除;

A^8 是Ala, D-Ala, Aib, Acc, N-Me-Ala, N-Me-D-Ala或N-Me-Gly;

A^9 是Glu, N-Me-Glu, N-Me-Asp或Asp;

A^{10} 是Gly, Acc, β -Ala或Aib;

A^{11} 是Thr或Ser;

A^{12} 是Phe, Acc, Aic, Aib, 3-Pal, 4-Pal, β -Nal, Cha, Trp或 X^1 -Phe;

A^{13} 是Thr或Ser;

A^{14} 是Ser或Aib;

A^{15} 是Asp或Glu;

A^{16} 是Val, Acc, Aib, Leu, Ile, Tle, Nle, Abu, Ala或Cha;

A^{17} 是Ser或Thr;

A^{18} 是Ser或Thr;

A^{19} 是Tyr, Cha, Phe, 3-Pal, 4-Pal, Acc, β -Nal或 X^1 -Phe;

A^{20} 是Leu, Acc, Aib, Nle, Ile, Cha, Tle, Val, Phe或 X^1 -Phe;

A^{21} 是Glu或Asp;

A^{22} 是Gly, Acc, β -Ala, Glu或Aib;

A^{23} 是Gln, Asp, Asn或Glu;

A^{24} 是Ala, Aib, Val, Abu, Tle或Acc;

A^{25} 是 Ala, Aib, Val, Abu, Tle, Acc, Lys, Arg, hArg, Orn, $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{10}\text{R}^{11}))\text{C(O)}$ 或 $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_e-\text{X}^3)-\text{C(O)}$;

A^{26} 是 Lys, Arg, hArg, Orn, $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{10}\text{R}^{11}))-\text{C(O)}$ 或 $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_e-\text{X}^3)-\text{C(O)}$;

A^{27} 是Glu Asp, Leu, Aib或Lys;

A^{28} 是Phe, Pal, β -Nal, X^1 -Phe, Aic, Acc, Aib, Cha或Trp;

A^{29} 是Ile, Acc, Aib, Leu, Nle, Cha, Tle, Val, Abu, Ala或Phe;

A^{30} 是Ala, Aib或Acc;

A^{31} is Trp, β -Nal, 3-Pal, 4-Pal, Phe, Acc, Aib或Cha;

A^{32} 是 Leu, Acc, Aib, Nle, Ile, Cha, Tle, Phe, X^1 -Phe 或 Ala;

A^{33} 是 Val, Acc, Aib, Leu, Ile, Tle, Nle, Cha, Ala, Phe, Abu, Lys 或 X^1 -Phe;

A^{34} 是 Lys, Arg, hArg, Orn, $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}^{10}\text{R}^{11}))\text{-C(O)}$ 或 $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_e\text{-X}^3)\text{-C(O)}$;

A^{35} 是 Gly, β -Ala, D-Ala, Gaba, Ava, $\text{HN-}(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)}$, Aib, Acc 或 D-氨基酸;

A^{36} 是 L- 或 D-Arg, D- 或 L-Lys, D- 或 L-hArg, D- 或 L- 或 Orn, $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}^{10}\text{R}^{11}))\text{-C(O)}$, $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_e\text{-X}^3)\text{-C(O)}$ 或删除;

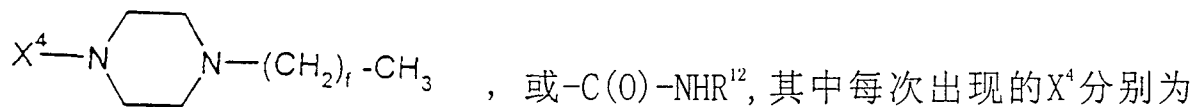
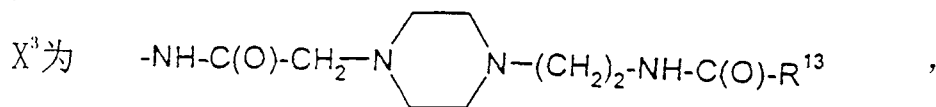
A^{37} 是 Gly, β -Ala, Gaba, Ava, Aib, Acc, Ado, Arg, Asp, Aun, Aec, $\text{HN-}(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)}$, $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}^{10}\text{R}^{11}))\text{-C(O)}$, D-氨基酸, 或删除;

A^{38} 是 D- 或 L-Lys, D- 或 L-Arg, D- 或 L-hArg, D- 或 L-Orn, $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}^{10}\text{R}^{11}))\text{-C(O)}$, $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_e\text{-X}^3)\text{-C(O)}$ Ava, Ado, Aec 或删除;

A^{39} 是 D- 或 L-Lys, D- 或 L-Arg, $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N(R}^{10}\text{R}^{11}))\text{-C(O)}$, Ava, Ado, Aec 或删除;

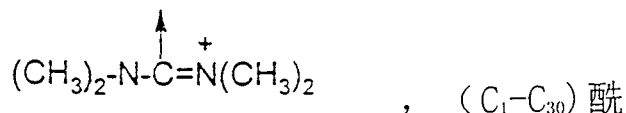
每次出现的 X^1 分别选自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基, OH 和 卤素;

R^1 为 OH, NH_2 , $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷氧基, 或 $\text{NH-X}^2\text{-CH}_2\text{-Z}^0$, 其中 X^2 为 $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烃部分, Z^0 为 H, OH, CO_2H 或 CONH_2 ;



-C(O)- , -NHC(O)- 或 $\text{-CH}_2\text{-}$, 其中每次出现的 f 分别为 1—29 的整数 (包括 29);

R^2 和 R^3 各自分别选自 H, $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基, $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 链烯基, 苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基, 萘基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基, 羟基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基, 羟基 $(\text{C}_2\text{-C}_{30})$ 链烯基, 羟苯基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基, 和 羟萘基 $(\text{C}_1\text{-C}_{30})$ 烷基; 或 R^2 和 R^3 之一为



基, (C_1-C_{30}) 烷基磺酰基, $C(O)X^5$, $Y(CH_2)_r-N$  $N-(CH_2)_qSO_2^-$ 或

$Y(CH_2)_r-N$  $N-(CH_2)_q-CO-$; 其中Y为H, OH或NH₂; r为0—4; q为0—4;

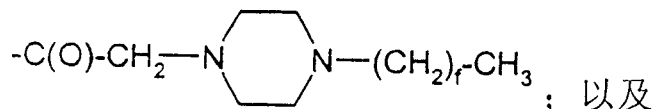
X^5 为 (C_1-C_{30}) 烷基, (C_2-C_{30}) 链烯基, 苯基 (C_1-C_{30}) 烷基, 萘基 (C_1-C_{30}) 烷基, 羟基 (C_1-C_{30}) 烷基, 羟基 (C_2-C_{30}) 链烯基, 羟苯基 (C_1-C_{30}) 烷基或羟萘基 (C_1-C_{30}) 烷基;

每次出现的e分别是1—4的整数 (包括4);

每次出现的m分别是5—24的整数 (包括24);

每次出现的n分别是1—5的整数 (包括5);

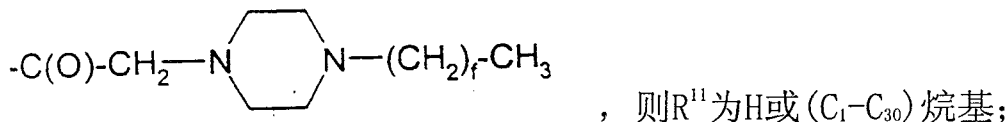
每次出现的 R^{10} 和 R^{11} 分别是H, (C_1-C_{30}) 烷基, (C_1-C_{30}) 酰基, (C_1-C_{30}) 烷基磺酰基, $-C((NH)(NH_2))$ 或



每次出现的 R^{12} 和 R^{13} 分别为 (C_1-C_{30}) 烷基; 条件是:

当 A^7 为Ura, Paa或Pta, 则删除 R^2 和 R^3 ;

当 R^{10} 为 (C_1-C_{30}) 酰基, (C_1-C_{30}) 烷基磺酰基, $-C((NH)(NH_2))$ 或



(i) 至少一种式(I)化合物的氨基酸与hGLP-1(7-36, -37或-38)NH₂或hGLP-1(7-36, -37或-38)OH的天然序列不同;

(ii) 式(I)化合物不是hGLP-1(7-36, -37或-38)NH₂或hGLP-1(7-36, -37或-38)OH的类似物, 其中单个位置被Ala取代;

(iii) 式(I)化合物不是 $(Arg^{26,34}, Lys^{38})$ hGLP-1(7-38)-E, $(Lys^{26}(N_{\epsilon}$ -链烷醇基))hGLP-1(7-36, -37或-38)-E, $(Lys^{34}(N_{\epsilon}$ -链烷醇基))hGLP-1(7-36, -37或-38)-E, $(Lys^{26,34}$ -双 $(N_{\epsilon}$ -链烷醇基))hGLP-1(7-36, -37或-38)-E, $(Arg^{26}, Lys^{34}(N_{\epsilon}$ -链烷醇基))hGLP-1(8-36, -37或-38)-E, $(Arg^{26,34}, Lys^{36}(N_{\epsilon}$ -链烷醇基))hGLP-1(7-36, -37或-38)-E或 $(Arg^{26,34}, Lys^{38}(N_{\epsilon}$ -链烷醇基))

hGLP-1 (7-38)-E, 其中E为-OH或-NH₂;

(iv) 式(I)化合物不是Z¹-hGLP-1 (7-36, -37或-38)-OH, Z¹-hGLP-1 (7-36, -37或-38)-NH₂, 其中Z¹选自:

(a) (Arg²⁶), (Arg³⁴), (Arg^{26,34}), (Lys³⁶), (Arg²⁶, Lys³⁶), (Arg³⁴, Lys³⁶), (D-Lys³⁶), (Arg³⁶), (D-Arg³⁶), (Arg^{26,34}, Lys³⁶)或(Arg^{26,36}, Lys³⁴);

(b) (Asp²¹);

(c) (Aib⁸), (D-Ala⁸)和(Asp⁹)中的至少一种; 以及

(d) (Tyr⁷), (N-酰基-His⁷), (N-烷基-His⁷), (N-酰基-D-His⁷)或(N-烷基-D-His⁷);

(v) 式(I)化合物不是(a)-(d)组所列出的取代物的任意两种的组合; 以及

(vi) 式(I)化合物不是(N-Me-Ala⁸)hGLP-1(8-36或-37), (Glu¹⁵)hGLP-1(7-36或-37), (Asp²¹)hGLP-1(7-36或-37)或(Phe³¹)hGLP-1(7-36或-37)或其药学上可接受的盐。

前面所述化合物组中的优选化合物是, 其中A¹¹为Thr; A¹³为Thr; A¹⁵为Asp; A¹⁷为Ser; A¹⁸为Ser或Lys; A²¹为Glu; A²³为Gln或Glu; A²⁷为Glu, LEU, Aib或Lys; 和A³¹为Trp, Phe或β-Nal的化合物; 或其药学上可接受的盐。

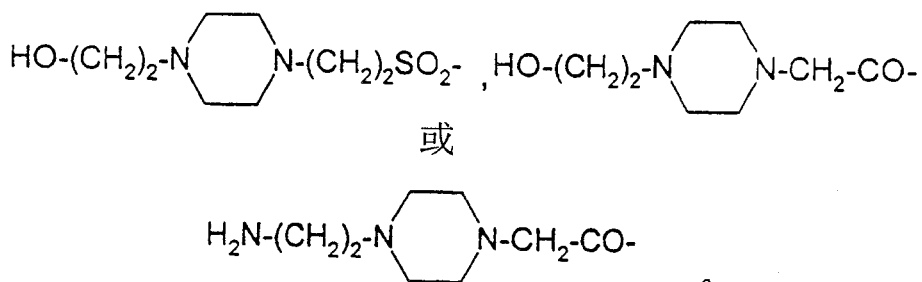
前面所述化合物组中的优选化合物是, 其中A⁹为Glu, N-Me-Glu或N-Me-Asp; A¹²为Phe, Acc, β-Nal或Aic; A¹⁶为Val, Acc或Aib; A¹⁹为Tyr或β-Nal; A²⁰为Leu, Acc或Cha; A²⁴为Ala, Aib或Acc; A²⁵为Ala, Aib, Acc, Lys, Arg, hArg, Orn, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)或HN-CH((CH₂)_n-X³)-C(O); A²⁸为Phe或β-Nal; A²⁹为Ile或Acc; A³⁰为Ala或Aib; A³²为Leu, Acc或Cha; 以及A³³为Val, Lys或Acc的化合物; 或其药学上可接受的盐。

前面所述化合物组中的优选化合物是, 其中A⁸为Ala, D-Ala, Aib, A6c, A5c, N-Me-Ala, N-Me-D-Ala或N-Me-Gly; A¹⁰为Gly; A¹²为Phe, β-Nal,

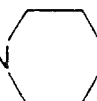
A6c或A5c; A¹⁶为Val, A6c或 A5c; A²⁰为Leu, A6c, A5c或Cha; A²²为Gly, β-Ala, Glu或Aib; A²⁴为Ala或Aib; A²⁹为Ile, A6c或A5c; A³²为Leu, A6c, A5c或Cha; A³³为Val, Lys, A6c或A5c; A³⁵为Aib, β-Ala, Ado, A6c, A5c, D-Arg或Gly; 和A³⁷为 Gly, Aib, β-Ala, Ado, D-Ala, Ava, Asp, Aun, D-Asp, D-Arg, Aec, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)或删除的化合物; 或其药学上可接受的盐。

前面所述化合物组中的优选化合物是, 其中每次出现的X⁴为-C(O)-; R¹为OH或NH₂的化合物; 或其药学上可接受的盐。

前面所述化合物组中的优选化合物或其药学上可接受的盐是以下化合物, 其中R²为H, R³为(C₁-C₃₀)烷基, (C₂-C₃₀)链烯基, (C₁-C₃₀)酰基, (C₁-C₃₀)烷基磺酰基,



式(I)的优选化合物是, 其中A⁸为Ala, D-Ala, Aib, A6c, A5c, N-Me-Ala, N-Me-D-Ala或N-Me-Gly; A¹⁰为Gly; A¹²为Phe, β-Nal, A6c或A5c; A¹⁶为Val, A6c或A5c; A²⁰为Leu, A6c, A5c或Cha; A²²为Gly, β-Ala, Glu或Aib; A²⁴为Ala或Aib; A²⁹为Ile, A6c或A5c; A³²为Leu, A6c, A5c或Cha; A³³为Val, Lys, A6c或A5c; A³⁵为 Aib, β-Ala, Ado, A6c, A5c D-Arg 或 Gly; 和 A³⁷ 为 Gly, Aib, β-Ala, Ado, D-Ala, Ava, Asp, Aun, D-Asp, D-Arg, Aec, HN-CH((CH₂)_n-N(R¹⁰R¹¹))-C(O)或删除; 每次出现的X⁴为-C(O)-; 每次出现的e分别为1或2; R¹为OH或NH₂; R¹⁰为(C₁-C₃₀)酰基, (C₁-C₃₀)烷基磺酰基或-C(O)-CH₂-N  N-(CH₂)_f-CH₃, 且R¹¹为H的化合物, 或其药学上可接受的盐。

前面所述化合物的更优选是以下化合物, 其中R¹⁰为(C₄-C₂₀)酰基, (C₄-C₂₀)烷基磺酰基或-C(O)-CH₂-N  N-(CH₂)_f-CH₃, 或其药学上可接受的盐。

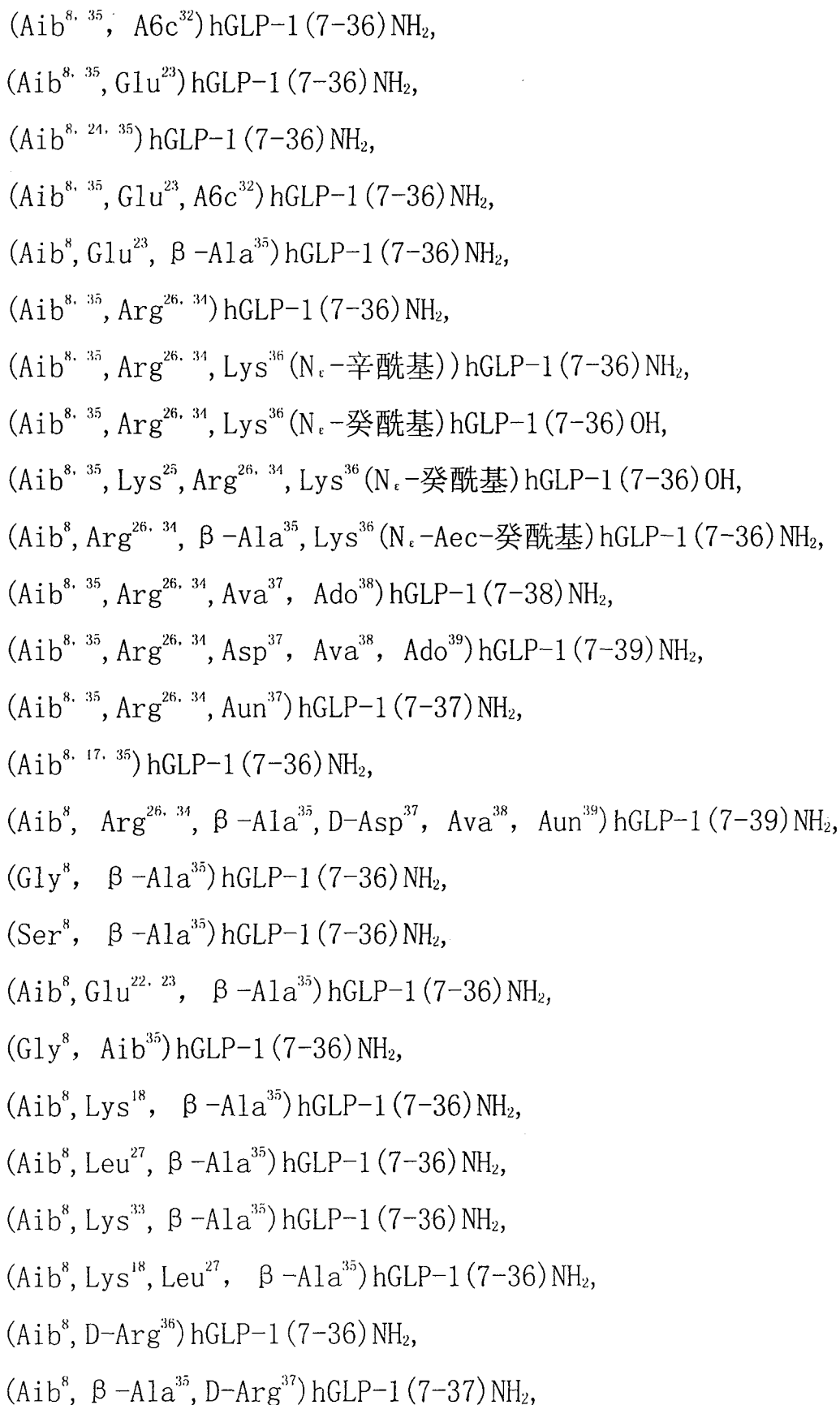
式(I)的更优选化合物是具有下式的化合物:

$(\text{Aib}^{8, 35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $((\text{N}_\alpha\text{-HEPES-His})^7, \text{Aib}^{8, 35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $((\text{N}_\alpha\text{-HEPA-His})^7, \text{Aib}^{8, 35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^8, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}_\epsilon\text{-十四烷基}))\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{34}(\text{N}_\epsilon\text{-十四烷基}))\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35, 37}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}_\epsilon\text{-十四烷基}))\text{hGLP-1 (7-38)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}_\epsilon\text{-癸酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}_\epsilon\text{-十二烷磺酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}_\epsilon\text{-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪))-乙酰基})))\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Asp}^{36}(1\text{-(4-十四烷基-哌嗪)}))\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Asp}^{36}(1\text{-十四烷基氨基}))\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}_\epsilon\text{-十四烷基}), \beta\text{-Ala}^{37})\text{hGLP-1 (7-37)-OH}$ 或
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}_\epsilon\text{-十四烷基}))\text{hGLP-1 (7-36)-OH}$,
 或其药学上可接受的盐。

前面所述化合物的更优选化合物是下式化合物:

$(\text{Aib}^{8, 35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^8, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{34}(\text{N}_\epsilon\text{-十四烷基}))\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35, 37}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}_\epsilon\text{-十四烷基}))\text{hGLP-1 (7-38)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}_\epsilon\text{-癸酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$, 或
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}_\epsilon\text{-十四烷基}), \beta\text{-Ala}^{37})\text{hGLP-1 (7-37)-OH}$,
 或其药学上可接受的盐。

式(I)的其他更优选化合物是具有下式的化合物:



$(\text{Aib}^{8, 27}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 27}, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Arg}^{38})\text{hGLP-1 (7-38)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 27}, \beta\text{-Ala}^{35, 37}, \text{Arg}^{38, 39})\text{hGLP-1 (7-39)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^8, \text{Lys}^{18, 27}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^8, \text{Lys}^{27}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^8, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Arg}^{38})\text{hGLP-1 (7-38)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^8, \text{Arg}^{26, 34}, \beta\text{-Ala}^{35},)\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^8, \text{D-Arg}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^8, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Arg}^{37})\text{hGLP-1 (7-37)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^8, \text{Phe}^{31}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Phe}^{31})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Nal}^{31})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Nal}^{28, 31})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Nal}^{31})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Phe}^{31})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Nal}^{19, 31})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Nal}^{21, 31})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-癸酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{34}, \text{Lys}^{26}(\text{N}^\epsilon\text{-癸酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 35}, \text{Arg}^{26, 34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-十二烷酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^8, \text{B-Ala}^{35}, \text{Ser}^{37}(\text{O-癸酰基}))\text{hGLP-1 (7-37)-NH}_2$,
 $(\text{Aib}^{8, 27}, \beta\text{-Ala}^{35, 37}, \text{Arg}^{38}, \text{Lys}^{39}(\text{N}^\epsilon\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1 (7-39)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^8, \text{Arg}^{26, 34}, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Lys}^{37}(\text{N}^\epsilon\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1 (7-37)NH}_2$,
 $(\text{Aib}^8, \text{Arg}^{26, 34}, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Lys}^{37}(\text{N}^\epsilon\text{-癸酰基}))\text{hGLP-1 (7-37)NH}_2$, 或
 $(\text{Aib}^8, \text{Arg}^{26, 34}, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Lys}^{37}(\text{N}^\epsilon\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1 (7-37)NH}_2$,

或其药学上可接受的盐。

另一更优选的式(I)化合物是在下面本公开说明书的实施例部分特别列举的每一种化合物, 或其药学上可接受的盐。

另一方面, 本发明提供了一种药物组合物, 它包括有效量的上述式(I)化合物、或药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或稀释剂。

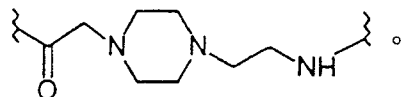
还有, 本发明提供了一种从需要的患者的 GLP-1 受体中引起兴奋剂作用的方法, 它包括给予上述患者有效量的上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

另一方面, 本发明提供了一种对需要的患者治疗其选自以下的疾病的方法, 该疾病为I型糖尿病、II型糖尿病、肥胖、胰高血糖素瘤、导气管分泌性疾病、代谢性疾病、关节炎、骨质疏松、中枢神经系统疾病、再狭窄和神经变性疾病、肾衰竭、充血性心衰、肾病综合症、肝硬化、肺水肿、高血压、和进食减少的疾病, 这种方法包括给予上述患者有效量的上述式(I)化合物或其药学上可接受的盐。前面所述方法的一种优选方法是所治疗的疾病为I型糖尿病或II型糖尿病。

除了N-末端氨基酸外, 本公开说明书中的所有氨基酸的缩写(如Ala)代表 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{R})-\text{CO}-$ 的结构, 其中R为氨基酸的侧链(如, Ala的 CH_3)。对于N-末端氨基酸, 缩写代表 $(\text{R}^2\text{R}^3)-\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{CO}-$ 的结构, 其中R为氨基酸的侧链, R^2 和 R^3 如上所述, 除了当 R^2 为Ura、Paa或Pta时, 由于认为Ura, Paa和Pta是des-氨基酸, 这种情况下 R^2 和 R^3 不存在。Amp、 β -Nal、Nle、Cha、3-Pal、4-Pal和Aib分别是下列氨基酸的缩写: 4-氨基苯基丙氨酸、 β -(2-萘基)丙氨酸、正亮氨酸、环己基丙氨酸、 β -(3-吡啶基)丙氨酸、 β -(4-吡啶基)丙氨酸、和 α -氨基异丁酸。

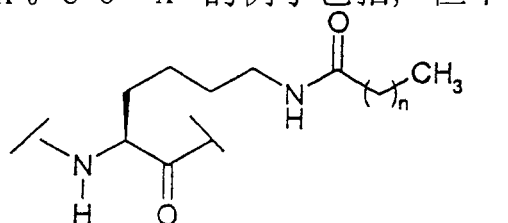
其它氨基酸的定义为: Ura为尿刊酸; Pta为(4-吡啶基硫代)乙酸; Paa为反-3-(3-吡啶基)丙烯酸; Tma-His为N,N-四甲基脒基组氨酸; N-Me-Ala为N-甲基-丙氨酸; N-Me-Gly为N-甲基-甘氨酸; N-Me-Glu为N-甲基-谷氨酸; Tle

为叔-丁基甘氨酸; Abu为 α -氨基丁酸; Tba为叔-丁基丙氨酸; Orn为鸟氨酸; Aib为 α -氨基异丁酸; β -Ala为 β -丙氨酸; Gba为 γ -氨基丁酸; Ava为5-氨基戊酸; Ado为12-氨基月桂酸, Aic为2-氨基1,2-二氢化茛-2-羧酸; Aun为11-氨基十二烷酸; 以及Aec为4-(2-氨基乙基)-1-羧甲基-哌嗪, 其结构为:

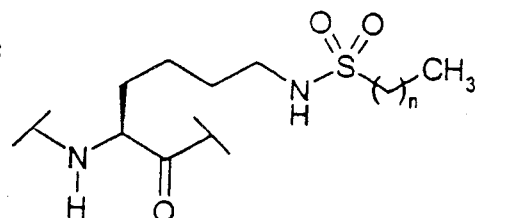


Acc意指选自以下的氨基酸: 1-氨基-1-环丙烷羧酸(A3c); 1-氨基-1-环丁烷羧酸(A4c); 1-氨基-1-环戊烷羧酸(A5c); 1-氨基-1-环己烷羧酸(A6c); 1-氨基-1-环庚烷羧酸(A7c); 1-氨基-1-环辛烷羧酸(A8c); 和1-氨基-1-环壬烷羧酸(A9c)。在上式中, 羟烷基、羟苯基烷基和羟萘基烷基可含有1-4羟基取代基。COX⁵ 代表-C=O·X⁵。C=O·X⁵ 的例子包括, 但不限于, 乙酰基和苯基丙酰基。

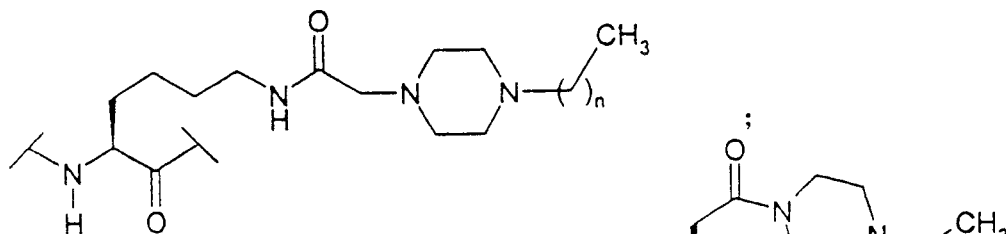
Lys(N_ε-链烷醇基)意指下列结构:



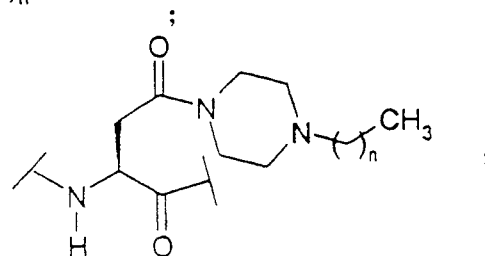
Lys(N_ε-烷基磺酰基)意指下列结构:



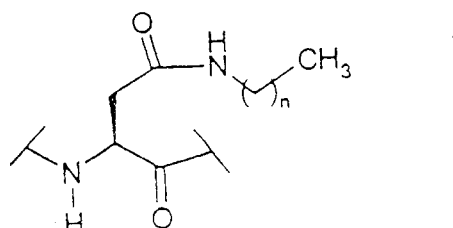
Lys(N_ε-(2-(4-烷基-1-哌嗪)-乙酰基))意指下列结构:



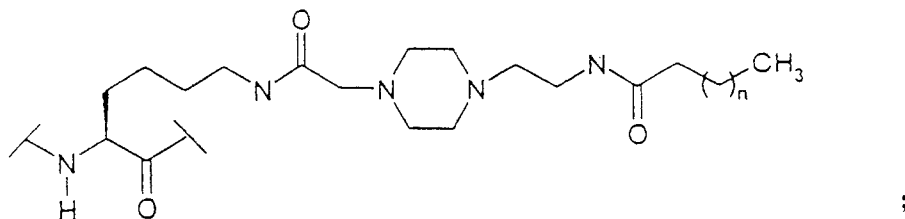
Asp(1-(4-烷基-哌嗪))意指下列结构:



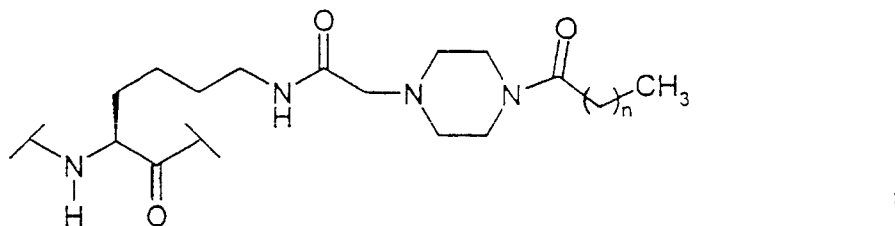
Asp(1-烷基氨基)意指下列结构:



Lys(N_ε-Aec-链烷醇基)意指下列结构:



前面结构中的变量n为1-30。Lys(N_ε-ace-链烷醇基)意指下列结构:



本文所用其它缩写的全名如下: Boc为叔丁氧基羰基, HF为氟化氢, Fm为甲酰基, Xan为咕吨基, Bzl为苄基, Tos为甲苯磺酰基, DNP为2, 4-二硝基苯基, DMF为二甲基甲酰胺, DCM为二氯甲烷, HBTU为2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基六氟磷酸脲(uronium), DIEA为二异丙基乙胺, HOAc为乙酸, TFA为三氟乙酸, 2ClZ为2-氯苄氧基羰基, 2BrZ为2-溴苄氧基羰基, OcHex为O-环己基, Fmoc为9-芴基甲氧基羰基, HOBT为N-羟基苯并三唑, PAM树脂为4-羟甲基苯基乙酰氨基甲基树脂。

术语“卤”包括氟、氯、溴和碘。

术语“(C₁-C₃₀) 烃部分”包括烷基、链烯基和炔基, 在链烯基和炔基中为C₂-C₃₀。

本发明的肽在这也可表示为另一种形式, 例如(A5c⁸)hGLP-1(7-36)NH₂, 含有位于圆括号的第1组间的天然序列的取代氨基酸(如, hGLP-1中的Ala⁸的A5c⁸)。缩写GLP-1意指胰高血糖素样肽-1; hGLP-1意指人的胰高血糖素样肽-1。圆括号之间的数是指肽中的氨基酸数(例如, hGLP-1(7-36)是人GLP-1的肽序列的7-36氨基酸)。hGLP-1(7-37)的序列列在Mojsov, S., 《国际肽蛋白质研究杂志》(Int. J. Peptide Protein Res.,)40, 1992, pp. 333-342中。hGLP-1(7-36)NH₂ 中的NH₂表示肽的C-端被酰胺化。hGLP-1(7-36)表示C-端为

游离酸。在hGLP-1(7-38)中, 37位和38位的残基分别为Gly和Arg。

本发明的肽可通过标准的固相肽合成法来制备, 参见例如Stewart, J. M. 等, 《固相合成》(Pierce 化学公司, 第二版, 1984)。上述通式的取代基R和R³ 可通过本领域已知的标准方法与N-末端氨基酸的游离胺相连。例如, 烷基基团, 如(C₁-C₃₀) 烷基, 可通过还原烷化作用连接。羟基烷基基团, 如, (C₁-C₃₀) 羟基烷基, 也可通过还原烷化作用连接, 其中游离羟基被叔丁基酯保护。酰基基团, 如, COE¹, 可通过偶联游离酸而连接, 例如, E¹COOH, 通过在亚甲基氯化物中将完全树脂与3摩尔当量游离酸和二异丙基二亚胺碳混合1小时、而与N末端氨基酸的游离胺相连。如果游离酸包含游离羟基, 例如对-羟基苯基丙酸, 则应该用另外3摩尔当量HOBt进行偶联。

当 R¹ 为 NH-X²-CH₂-CONH₂ 时, (即, Z⁰=CONH₂), 用与 MBHA 树脂偶联的 BocHN-X²-CH₂-COOH 开始肽的合成。如果 R¹ 为 NH-X²-CH₂-COOH 时, (即, Z⁰=COOH), 用与 PAM 树脂偶联的 BocHN-X²-CH₂-COOH 开始肽的合成。对于这一特定步骤, 使用了4摩尔当量的 Boc-HN-X²-COOH、HBTU 和 HOBt 以及10摩尔当量 DIEA。偶联时间约8小时。

按如下方法合成被护氨基酸1-(N-叔-丁氧基羰基-氨基)-1-环己烷羧酸(Boc-A6c-OH)。将19.1g(0.133 mol)的1-氨基-1-环己烷羧酸(Acros Organics, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)溶解在200 ml 二噁烷和100 ml 水中。在其中加入67 ml 的 2N NaOH。将该溶液在冰水浴中冷却。在此溶液中加入32.0 g(0.147 mol)的二-叔-丁基-碳酸氢盐。在室温下将反应混合物搅拌过夜。然后在减压下去除二噁烷。在剩余的水溶液中加入200 ml 的乙酸乙酯。在冰水浴中冷却混合物。加入4N HCl 将含水层的pH调至约3。分离有机层。用乙酸乙酯(1×100 ml)提取含水层。混合两有机层并用水(2×150 ml)洗涤, 经无水MgSO₄干燥、过滤、并在减压下浓缩至干。在乙酸乙酯/己烷中将残余物重结晶。得到9.2 g 纯产物, 产率为29%。

按与Boc-A6c-OH类似的方法合成Boc-A5c-OH。本领域普通技术人员可根据本文教导所指示的方法、按类似方式制备其它被护Acc氨基酸。

在本发明含A5c、A6c和/或Aib的GLP-1类似物的合成中,对于这些残余物和紧随其后的残余物,偶联时间为2小时。例如(Tma-His⁷)hGLP-1(7-36)NH₂的合成,在最后的偶联反应中,将4 ml的DMF中的HBTU(2 mmol)和DIEA(1.0 ml)与肽-树脂的N-末端游离胺反应,偶联时间约2小时。

上述通式的取代基R²和R³可通过本领域已知的标准方法与N-末端氨基酸的游离胺相连。例如,烷基基团,如(C₁-C₃₀)烷基,可通过还原烷基化作用连接。羟基烷基基团,如,(C₁-C₃₀)羟基烷基,也可通过还原烷基化作用连接,其中游离羟基被叔丁基酯保护。酰基基团,如,COX¹,可通过偶联游离酸而连接,例如,X¹COOH,通过在亚甲基氯化物中将完全树脂与3摩尔当量游离酸和二异丙基二亚胺碳混合1小时、而与N-末端氨基酸的游离胺相连。如果游离酸包含游离羟基,例如对-羟苯基丙酸,则应该用另外3摩尔当量HOBT进行偶联。

根据下列方法可测定本发明化合物作为GLP-1结合化合物的活性。

细胞培养:

将表达GLP-1受体的RIN 5F大鼠胰岛瘤细胞(ATCC-# CRL-2058, 美国模式培养物保藏所, Manassas, VA)在含10%胎牛血清的Dulbecco改进的Eagle培养基(DMEM)中培养,并在约37°C保持在5% CO₂/95% 空气的湿润大气中。

放射性配体结合:

采用Brinkman Polytron(Westbury, NY)(设为6、15秒)、通过RIN细胞在20 ml冰冷的50 mM Tris-HCl中的均化制备用于放射性配体研究的膜。通过离心(39,000 g/10分钟)洗涤匀浆两次,将最终的沉淀再悬浮于含2.5 mM MgCl₂、0.1 mg/ml 杆菌肽(Sigma Chemical, St. Louis, MO)和0.1% BSA的50 mM Tris-HCl中。为了测定,用含有或不含0.05 ml未标记竞争试验肽的0.05 nM (¹²⁵I)GLP-1(7-36)(-2200 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA)

培养等份部分 (0.4 ml)。培养100分钟 (25 °C)，通过经GF/C滤纸 (Brandel, Gaithersburg, MD) 的快速过滤后从游离 (free) 分离出结合 (^{125}I)GLP-1 (7-36)，该滤纸之前在0.5% 聚乙烯亚胺中浸湿。然后用5 ml等份冰冷50 mM Tris-HCl洗涤滤纸三次，通过 γ 光谱测定法 (Wallac LKB, Gaithersburg, MD) 计算残留在滤纸上的结合放射性。将特异性结合定义为总 (^{125}I)GLP-1 (7-36) 结合减去1000nM GLP1 (7-36) 的结合 (Bachem, Torrence, CA)。

本发明肽可以是药学上可接受的盐的形式。这些盐例如包括，但不限于，与有机酸 (例如，醋酸、乳酸、马来酸、柠檬酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、苯甲酸、甲磺酸、甲苯磺酸、或扑酸) 形成的盐，与无机酸 (例如，盐酸、硫酸、或磷酸) 形成的盐，和与聚合酸 (例如，鞣酸、羧甲基纤维素、聚乳酸、聚乙二醇酸、或聚乳酸-聚乙二醇酸的共聚物) 形成的盐。制备本发明肽的盐的典型方法在本领域是公知的，它可通过标准的盐交换法来完成。因此，可以将本发明肽的TFA盐 (采用制备HPLC、用含缓冲溶液的TFA洗脱对肽进行纯化而得到的TFA盐) 转化成另一种盐，例如通过将肽溶解在少量0.25 N醋酸水溶液中得到的醋酸盐。将所得到的溶液用于半制备HPLC柱 (Zorbax, 300 SB, C-8)。用下列溶液洗脱该柱：(1) 0.1 N 醋酸铵水溶液洗脱0.5小时；(2) 0.25 N 醋酸水溶液洗脱0.5 小时；和(3) 4 ml/分钟流速的线性梯度 (20%-100%溶液B 30分钟) (溶液A为0.25N醋酸水溶液； 溶液B为80:20 乙腈/水中的0.25N醋酸)。收集含肽的部分并冷冻至干。

如本领域技术人员所公知的，GLP-1的已知有效的用途是不同的且范围很广的 (参见, Todd, J. F. 等, 《临床科学》，1998, 95, pp. 325-329; 和Todd, J. F. 等, 《欧洲临床研究杂志》，1997, 27, pp. 533-536)。因此，为引起兴奋剂作用而给予本发明化合物可以产生同样效果，并可用作GLP-1。可以将GLP-1的这些不同用途总结如下，治疗：I型糖尿病、II型糖尿病、肥胖、胰高血糖素瘤、导气管分泌性疾病、代谢性疾病、关节炎、骨质疏松、中枢神经系统

疾病、再狭窄、神经变性疾病、肾衰竭、充血性心衰、肾病综合征、肝硬化、肺水肿、高血压、和进食减少的疾病。引起患者的拮抗剂作用的本发明的GLP-1类似物可用于治疗下列疾病：低血糖以及与胃切除术和小肠切除术有关的吸收障碍综合症。

因此，本发明包括其范围内的药物组合物，该组合物包括一种活性成分、至少一种式(I)化合物以及一种药学上可接受的载体。

本发明组合物中的活性成分的剂量可以不同；但是，活性成分的量必须能获得适当的剂型。所选择的剂量根据所需治疗效果、给药途径和治疗周期而改变。一般来说，本发明活性成分的有效量为 1×10^{-7} —200 mg/kg/天，优选 1×10^{-4} —100 mg/kg/天，可以单剂量给药或分成多剂量给药。

本发明化合物可以经口服、非肠道的(如肌内、腹膜内、静脉内、或皮下注射、或植入)、鼻的、阴道的、直肠的、舌下的、或局部的给药途径进行给药，并可与药学上可接受的载体进行配制以提供适合于每一种给药途径的剂型。

口服的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的载体混合，该载体例如蔗糖、乳糖、或淀粉。这些剂型作为正常使用也可包括除惰性稀释剂外的其它物质，例如，如硬脂酸镁的润滑剂。在胶囊、片剂和丸剂中，这些剂型也可包括缓冲剂。片剂和丸剂可另外用肠衣制备。

口服的液体剂型包括药学上可接受的、含本领域通常使用的惰性稀释剂如水的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆剂、酏剂。除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包括辅助剂，例如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂和香味剂。

本发明用于非肠道给药的制剂包括无菌水溶液或非水溶液、悬浮液或乳剂。非水溶剂或赋形剂例如丙二醇、聚乙二醇、植物油例如橄榄油和玉米油、明胶、可注射的有机酯例如油酸乙酯。这些剂型也可包含诸如防腐剂、润湿

剂、乳化剂和分散剂之类的辅助剂。可以通过以下方法进行灭菌，例如经细菌存留过滤器过滤，在组合物中加入灭菌剂，照射组合物，或加热组合物。也可将它们制成无菌固体组合物的形式，使用前立即将其溶解在无菌水、或一些其它可注射的无菌介质中。

直肠或阴道给药的组合物优选栓剂，除了活性物质外，它可包含赋形剂，例如可可脂或栓剂蜡。

也可用本领域公知的赋形剂制备鼻或舌下给药的组合物。

另外，本发明化合物可以以持续释放组合物的形式给药，例如在下列专利和专利申请中所述，美国专利No. 5, 672, 659公开了含生物活性剂和聚酯的持续释放组合物，美国专利No. 5, 595, 760公开了含胶凝形式的生物活性剂的持续释放组合物，1997年9月9日提交的美国专利申请No. 08/929, 363公开了含生物活性剂和壳聚糖的聚合持续释放组合物，1996年11月1日提交的美国专利申请08/740, 778公开了含生物活性剂和环糊精的持续释放组合物，1998年1月29日提交的美国专利申请09/015, 394 公开了含生物活性剂的可吸收持续释放组合物，1998年7月23日提交的美国专利申请No. 09/121, 653公开了一种在水包油过程中制备含诸如肽的治疗剂的微颗粒的方法，1998年8月10日提交的美国专利申请No. 09/131, 472公开了含诸如肽和磷酸化聚合物的治疗剂的复合体，1998年11月2日提交的美国专利申请No. 09/184, 413公开了含诸如肽和具有非可聚合的内酯的聚合物的治疗剂的复合体。前面所述专利和申请的教导在此引作参考。

除非另有说明，本文所用的所有技术和科学术语的含义与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同。还有，本文的所有出版物、专利申请、专利和其它参考资料在此引作参考。

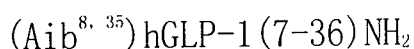
下列实施例描述了制备本发明肽的合成方法，这些方法对于本领域技术人员来说是公知的。其它方法对于本领域技术人员来说也是公知的。这些实

施例是为了举例说明、而不是以任何方式限定本发明的范围。

Boc-β Ala-OH、Boc-D-Arg(Tos)-OH和Boc-D-Asp(OcHex)是从Nova Biochem, San Diego, California购得。Boc-Aun-OH是从Bachem, King of Prussia, PA购得。Boc-Ava-OH和Boc-Ado-OH是从Chem-Impex International, Wood Dale, IL. 购得。Boc-Nal-OH是从Synthetech, Inc. Albany, OR购得。

具体实施方式

实施例1



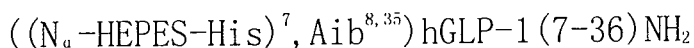
在应用生物系统(Foster City, CA)430A型肽合成器中合成标题肽, 将该合成器改进以进行加速的Boc-化学固相合成。参见Schnolzer等, 《国际肽蛋白质研究杂志》90: 180(1992)。使用含0.91 mmol/g 取代物的4-甲基二苯甲胺(MBHA)树脂(Peninsula, Belmont, CA)。使用具有下列保护侧链的Boc氨基酸(Bachem, CA, Torrance, CA; Nova Biochem., LaJolla, CA): Boc-Ala-OH, Boc-Arg(Tos)-OH, Boc-Asp(OcHex)-OH, Boc-Tyr(2BrZ)-OH, Boc-His(DNP)-OH, Boc-Val-OH, Boc-Leu-OH, Boc-Gly-OH, Boc-Gln-OH, Boc-Ile-OH, Boc-Lys(2CIz)-OH, Boc-Thr(Bzl)-OH, Boc-Ser(Bzl)-OH, Boc-Phe-OH, Boc-Aib-OH, Boc-Glu(OcHex)-OH和Boc-Trp(Fm)-OH。在0.20 mmol规模内进行合成。用100% TFA 处理2×1分钟以去除Boc基团。在4 ml的DMF中用HBTU(2.0 mmol)和DIEA(1.0 ml)使Boc氨基酸(2.5 mmol)预激活, 并在没有前面所述的肽-树脂TFA盐的中和作用的情况下进行偶联。除了Boc-Aib-OH残基和下列残基Boc-Lys(2CIz)-OH和Boc-His(DNP)-OH的偶联时间为2小时外, 偶联时间均为5分钟。

在肽链组合结束时, 用DMF中的20% 巯基乙醇/10% DIEA溶液处理树脂2×30分钟, 以去除His侧链上的DNP基团。然后通过用100% TFA处理2×2分钟去除N-末端Boc基团。用DMF(1×1分钟)中的10% DIEA中和肽——树脂后, 通

过用15%乙醇胺/15%水/70% DMF溶液处理以去除侧链Trp上的甲酰基基团。用DMF和DCM洗涤肽——树脂，并在减压下干燥。在0℃、通过在含1 ml 茴香醚和二硫苏糖醇(24 mg)的10 ml HF中搅拌肽——树脂75分钟、以进行最终裂解。通过氮流去除HF。用乙醚(6×10 ml)洗涤残余物、并用4N HOAc(6 × 10 ml)提取。

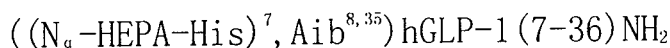
在反相制备高压液相色谱(HPLC)上用反相VYDAC® C₁₈柱(Nest Group, Southborough, MA)纯化水提物中的肽混合物。用线性梯度(20%—50%溶液105分钟以上)以10 ml/分钟的流速(溶液A =含0.1 % TFA的水; 溶液B =含0.1% TFA的乙腈)洗脱该柱。收集各部分并在分析HPLC上检测。混合含纯产物的那些部分并冷冻至干。得到135 mg 白色固体。根据分析HPLC的分析纯度为98.6%。电喷射质谱学(MS(ES))分析得到分子量为3339.7(与3339.7的计算分子量一致)。

实施例2



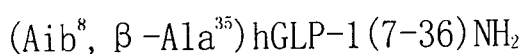
可按如下合成标题化合物(HEPES为(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸))：
根据实施例1的方法组合在MBHA树脂(0.20 mmol)上的肽(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂后，用100% TFA处理肽——树脂(2×2 分钟)，并用DMF和DCM洗涤。然后用DMF中的10% DIEA 中和该树脂2分钟。用DMF和DCM洗涤后，用DMF中的0.23 mmol的 2-氯-乙烷磺酰氯和0.7 mmol的DIEA处理1小时。用DMF和DCM洗涤树脂、并用1.2 mmol的2-羟乙基哌嗪处理约2小时。在最终肽从树脂的HF裂解之前，用DMF和DCM洗涤树脂、并用不同试剂((1)DMF中的20% 巯基乙醇/10% DIEA 和(2)15% 乙醇胺/15%水/70% DMF)处理以去除上述His侧链上的DNP基团和Trp侧链上的甲酰基基团。

实施例3



除了用2-溴乙酸酐代替2-氯-1-乙烷磺酰氯外，可大体上按实施例2所述的制备 $((N_{\alpha}\text{-HEPES-His})^7, \text{Aib}^{8,35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$ 的方法制备标题化合物 (HEPA为(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙酰基))。

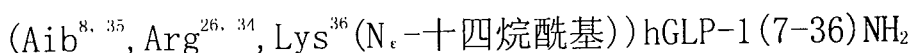
实施例4



使用适当的被护氨基酸、大体上按实施例1所述的方法合成标题化合物。MS (ES)测得分子量为3325.7, 计算的MW=3325.8, 纯度=99%, 产率=85 mg。

本发明其它化合物的合成也可大体上按照实施例1所述的合成 $(\text{Aib}^{8,35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$ 的相同方法进行，但应根据所需的肽使用适当的被护氨基酸。

实施例5



除了本实施例中使用了Fmoc-Lys(Boc)-OH外，所用的Boc氨基酸与实施例1所述的 $(\text{Aib}^{8,35})\text{hGLP-1(7-36)NH}_2$ 合成中的相同。在摇动器中手工将第一氨基酸残基与树脂偶联。将2.5 mmol的Fmoc-Lys(Boc)-OH溶解在DMF中的4 ml的0.5N HBTU中。在溶液中加入1 ml的DIEA。摇动混合物约2分钟。然后在溶液中加入0.2 mmol MBHA树脂(取代物=0.91 mmol/g)。摇动该混合物约1小时。用DMF洗涤该树脂、并用100% TFA处理2×2分钟以去除Boc保护基团。用DMF洗涤树脂。用4 ml DMF中的HBTU(2.0 mmol)和DIEA(1.0 ml)使豆蔻酸(2.5 mmol)预激活2分钟、并与Fmoc-Lys-树脂偶联。偶联时间约1小时。用DMF洗涤树脂、并用DMF中的25%哌啶处理2×20分钟、以去除Fmoc保护基团。用DMF洗涤树脂、

并转移至肽合成器的反应容器中。肽合成和纯化的以下步骤与实施例1中的(Aib^{8, 35})hGLP-1(7-36)NH₂的合成相同。得到43.1 mg呈白色固体的标题化合物。根据分析HPLC的分析纯度为98%。电喷射质谱学分析得到分子量为3577.7, 与计算分子量3578.7一致。

实施例6-8

用适当的被护氨基酸和适当酸代替实施例5中的豆蔻酸、大体上按照实施例5所述的方法合成实施例6-8化合物。

实施例6: (Aib^{8, 35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N_ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂; 产率=89.6 mg; MS(ES)=3577.2, 计算MW=3578.7; 纯度96%。

实施例7: (Aib^{8, 35, 37}, Arg^{26, 34}, Lys³⁸(N_ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-38)NH₂; 产率=63.3 mg; MS(ES)=3818.7; 计算MW=3819.5; 纯度96%。

实施例8: (Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, Lys³⁶(N_ε-癸酰基))hGLP-1(7-36)NH₂; 产率=57.4 mg; MS(ES)=3521.5; 计算MW=3522.7; 纯度98%; 酸=癸酸。

含Lys(N_ε-链烷醇基)残基的本发明其它化合物的合成可以按照类似实施例5所述(Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, Lys³⁶(N_ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂的方法进行。Fmoc-Lys(Boc)-OH氨基酸用于肽中的Lys(N_ε-链烷醇基)残基, 而Boc-Lys(2CIZ)-OH氨基酸用于Lys。如果Lys(N_ε-链烷醇基)残基不在C末端, 首先在肽合成器中应将正好在Lys(N_ε-链烷醇基)残基之前的肽片段组合在树脂上。与所需的链烷醇基相应的适合酸可从Aldrich Chemical Co., Inc. Milwaukee, WI, USA购买, 例如, 辛酸、癸酸、月桂酸和棕榈酸。

实施例9

(Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, Lys³⁶(N_ε-十二烷磺酰基))hGLP-1(7-36)NH₂

用于本实施例合成的Boc氨基酸与实施例5的合成所用的相同。在摇动器

中手工将第一氨基酸残基与树脂偶联。将2.5 mmol的Fmoc-Lys(Boc)-OH溶解在DMF中的4 ml 的0.5N HBTU中。在溶液中加入1 ml DIEA。摇动混合物约2分钟。然后在溶液中加入0.2 mmol的MBHA树脂(取代物=0.91 mmol/g)。摇动该混合物约1小时。用DMF洗涤该树脂、并用100% TFA处理2×2分钟以去除Boc保护基团。用DMF洗涤树脂、并在其中加入4 ml DMF中的0.25 mmol的1-十二烷磺酰基氯和1 ml DIEA。摇动混合物约2小时。用DMF洗涤树脂、并用DMF中的25%哌啶处理2×20分钟、以去除Fmoc保护基团。用DMF洗涤树脂、并转移至肽合成器的反应容器中。其余肽的合成和纯化方法与实施例1所述的相同。

含Lys(N_ε-烷基磺酰基)残基的本发明其它化合物的合成可以按照类似实施例9所述的方法进行。Fmoc-Lys(Boc)-OH氨基酸用于肽中的Lys(N_ε-烷基磺酰基)残基,而Boc-Lys(2CI2)-OH氨基酸用于Lys残基。如果Lys(N_ε-烷基磺酰基)残基不在C末端,首先在肽合成器中应将正好在Lys(N_ε-烷基磺酰基)残基之前的肽片段组合在树脂上。适合的烷基磺酰基氯可从Lancaster Synthesis Inc., Windham, NH, USA获得,例如,1-辛烷磺酰基氯、1-癸烷磺酰基氯、1-十二烷磺酰基氯、1-十六烷磺酰基氯和1-十八烷磺酰基氯。

实施例10

(Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, Lys³⁶(N_ε-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙酰基) hGLP - 1 (7-36) NH₂

本实施例所用的Boc氨基酸与实施例5的合成所用的相同。在摇动器中手工将第一氨基酸残基与树脂偶联。将2.5 mmol Fmoc-Lys(Boc)-OH溶解在DMF中的4 ml 0.5N HBTU中。在溶液中加入1 ml DIEA。摇动混合物约2分钟。然后在溶液中加入0.2 mmol MBHA(取代物=0.91 mmol/g)树脂。摇动该混合物约1小时。用DMF洗涤该树脂、并用100% TFA处理2×2分钟以去除Boc保护基团。用DMF洗涤树脂。用4 ml DMF中的HBTU(2.0 mmol) 和DIEA(1 ml)使2-溴乙酸(2.5 mmol)预激活约2分钟、并将其加入树脂中。摇动混合物约10分钟、并

用DMF洗涤。然后用4 ml DMF中的1.2 mmol 哌嗪处理树脂约2小时。用DMF洗涤树脂、并用2 mmol 1-碘十四烷处理约4小时。用DMF洗涤后，用4 ml DMF中的3 mmol乙酸酐和1 ml DIEA处理树脂约0.5小时。用DMF洗涤树脂、并用DMF中的25%哌啶处理2×20分钟。用DMF洗涤树脂、并转移至肽合成器的反应容器中以继续合成。其余的肽的合成和纯化方法与实施例1所述的相同。

含Lys(N_ε-(2-(4-烷基-1-哌嗪))-乙酰基)残基的本发明其它化合物的合成可以按照类似实施例10所述的方法进行。Fmoc-Lys(Boc)-OH氨基酸用于肽中的Lys(N_ε-(2-(4-烷基-1-哌嗪))-乙酰基)残基，而Boc-Lys(2CIZ)-OH氨基酸用于Lys残基。在烷基化步骤中相应的碘链烷用于Lys(N_ε-(2-(4-烷基-1-哌嗪))-乙酰基)残基。如果Lys(N_ε-(2-(4-烷基-1-哌嗪))-乙酰基)残基不在C-末端，首先在肽合成器中应将正好在Lys(N_ε-(2-(4-烷基-1-哌嗪))-乙酰基)残基之前的肽片段组合在树脂上。

实施例11

(Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, Asp³⁶(1-(4-十四烷基-哌嗪)))hGLP-1(7-36)NH₂

除了Fmoc-Asp(O-tBu)-OH用在36位之外，本实施例中所用的Boc氨基酸与实施例5的合成中所用的相同。在摇动器中手工将第一氨基酸残基与树脂偶联。将2.5 mmol的Fmoc-Asp(O-tBu)-OH溶解在DMF中的4 ml 0.5N HBTU中。在溶液中加入1 ml DIEA。摇动混合物约2分钟。然后在溶液中加入0.2 mmol MBHA(取代物=0.91 mmol/g)树脂。摇动该混合物约1小时。用DMF洗涤该树脂、并用100% TFA处理2×15分钟以去除tBu保护基团。用DMF洗涤树脂、并用4 ml DMF中的HBTU(0.6 mmol)和DIEA(1 ml)处理约15分钟。在反应混合物中加入0.6 mmol哌嗪、并摇动混合物约1小时。用DMF洗涤树脂、并用3 mmol的1-碘十四烷处理约4小时。用DMF洗涤后，用4 ml DMF中的3 mmol乙酸酐和1 ml DIEA处理树脂约0.5小时。用DMF洗涤树脂、并用DMF中的25%哌啶处理2×20分钟以

去除Fmoc保护基团。用DMF洗涤树脂、并转移至肽合成器的反应容器中以继续合成。其余的肽的合成和纯化方法与实施例1所述的相同。

含Asp(1-(4-烷基哌嗪))或Glu(1-(4-烷基哌嗪))残基的本发明其它化合物的合成可以按照类似实施例11所述的方法进行。Fmoc-Asp(O-tBu)-OH或Fmoc-Glu(O-tBu)-OH氨基酸用于肽中的Asp(1-(4-烷基哌嗪))或Glu(1-(4-烷基哌嗪))残基,而Boc-Asp(OcHex)-OH或Boc-Glu(OcHex)-OH氨基酸用于Asp或Glu残基。在烷基化步骤中相应的碘链烷用于Lys(N_ε-(2-(4-烷基-1-哌嗪)-乙酰基)残基。如果Asp(1-(4-烷基哌嗪))或Glu(1-(4-烷基哌嗪))残基不在C末端,首先在肽合成器中应将正好在Asp(1-(4-烷基哌嗪))或Glu(1-(4-烷基哌嗪))残基之前的肽片段组合在树脂上。

实施例12

(Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, Asp³⁶(1-十四烷基氨基))hGLP-1(7-36)NH₂

本实施例所用的Boc氨基酸与实施例5所用的相同。在摇动器中手工将第一氨基酸残基与树脂偶联。将2.5 mmol Fmoc-Asp(O-tBu)-OH溶解在DMF中的4 ml 0.5N HBTU中。在溶液中加入1 ml DIEA。摇动混合物约2分钟。然后在溶液中加入0.2 mmol MBHA(取代物=0.91 mmol/g)树脂。摇动该混合物约1小时。用DMF洗涤该树脂、并用100% TFA处理2×15分钟以去除tBu保护基团。用DMF洗涤树脂、并用4 ml DMF中的HBTU(0.6 mmol)和DIEA(1 ml)处理约15分钟。在反应混合物中加入0.6 mmol的1-十四烷胺、并摇动混合物约1小时。用DMF洗涤树脂、并用DMF中的25%哌啶处理2×20分钟以去除Fmoc保护基团。用DMF洗涤树脂、并转移至肽合成器的反应容器中以继续合成。其余的肽的合成和纯化方法与实施例1所述的相同。

含Asp(1-烷基氨基))或Glu(1-烷基氨基))残基的本发明其它化合物的合成可以按照类似实施例12所述的方法进行。Fmoc-Asp(O-tBu)-OH或

Fmoc-Glu(O-tBu)-OH氨基酸分别用于肽中的Asp(1-烷基氨基))或Glu(1-烷基氨基))残基,而Boc-Asp(OcHex)-OH或Boc-Glu(OcHex)-OH氨基酸分别用于Asp或Glu残基。如果Asp(1-烷基氨基))或Glu(1-烷基氨基))残基不在C末端,首先在肽合成器中应将正好在Asp(1-烷基氨基))或Glu(1-烷基氨基))残基之前的肽片段组合在树脂上。

实施例13

(Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, Lys³⁶(N_ε-十四烷酰基), β-Ala³⁷)hGLP-1(7-37)-OH

所用的Boc氨基酸与(Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, Lys³⁶(N_ε-十四烷酰基)hGLP-1(7-36)NH₂ (实施例5)的合成中的相同。使用了270 mg的Boc-β-Ala-PAM 树脂(Novabiochem, San Diego, California, 取代物=0.74 mmol/g)。首先在摇动器中用100% TFA使Boc-β-Ala-PAM 树脂上的Boc保护基团解封2×2分钟。剩余物的合成和纯化方法与实施例5所述的相同。得到83.0 mg 呈白色固体的标题肽。根据分析HPLC的分析,其纯度为99%。电喷射质谱学分析得到分子量为3650.5,与计算分子量3650.8一致。

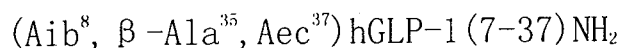
实施例14

(Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, Lys³⁶(N_ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-36)-OH

所用的Boc氨基酸与(Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, Lys³⁶(N_ε-十四烷酰基)hGLP-1(7-36)NH₂ (实施例5)的合成中的相同。用DMF(4 ml)中的HBTU(2.0 mmol)、HOBt(2.0 mmol)和DIEA(2.5 ml)使Fmoc-Lys(Boc)-OH(2.5 mmol)预激活。在摇动器中手工使这种氨基酸与235 mg PAM树脂(Chem-Impex, Wood Dale, IL; 取代物=0.85 mmol/g)偶联。偶联时间约8小时。剩余物的合成和纯化方法与实施例5所述的相同。电喷射质谱学分析得到分子量为3579.15,与计算分子量3579.5一致。

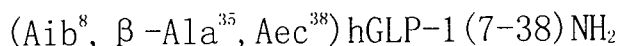
本发明含 Lys(N ϵ -链烷醇基)残基的 hGLP-1(7-36)-OH、hGLP-1(7-37)-OH 和 hGLP-1(7-38)-OH 的其它类似物的合成可以按照类似实施例 14 所述的方法进行。Fmoc-Lys(Boc)-OH 氨基酸用于肽中的 Lys(N ϵ -链烷醇基)，而 Boc-Lys(2CI2)-OH 氨基酸用于 Lys 残基。

实施例 366



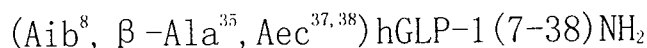
于室温下在摇动器上摇动反应容器中的 MBHA 树脂(0.2mmol, 取代物=0.91mmol/g)、Fmoc-Aec-OH(0.40g, 0.829 mmol)、HBTU(DMF 中的 1.5 ml@0.5M)和 DIEA(0.5ml)的混合物 4 小时。用 DMF 洗涤树脂、并用 DMF 中的 25%哌啶处理 2×20 分钟。用 DMF 和 DCM 洗涤树脂、并转移至肽合成器的反应容器中以继续如实施例 1 所述的剩余肽的合成。纯化方法也与实施例 1 所述的相同。电喷射质谱学分析得到分子量为 3494.8, 与计算分子量 3494.99 一致。纯度 93%; 产率 79.1mg。

实施例 367



大体上按照实施例 366 所述的方法合成实施例 367 化合物。MS(ES)=3551.7, 计算 MW=3552.04; ; 纯度 97%; 产率 97.4mg。

实施例 368



于室温下在摇动器上摇动反应容器中的 MBHA 树脂(0.2mmol, 取代物=0.91 mmol/g)、Fmoc-Aec-OH(0.289g, 0.6mmol)、HBTU(DMF 中的 1.12 ml@0.5M)和 DIEA(0.4ml)的混合物 2 小时。然后用 DMF 洗涤树脂、并用 DMF 中的 30%

哌啶处理 2×15 分钟。用 DMF 洗涤树脂。在反应容器中加入 Fmoc-Aec-OH (0.289g, 0.6mmol)、HBTU (DMF 中的 1.12 ml @ 0.5M) 和 DIEA (0.4ml)。于室温下摇动混合物 2 小时。用 DMF 洗涤树脂、并用 DMF 中的 30%哌啶处理 2×15 分钟。用 DMF 和 DCM 洗涤树脂、并转移至肽合成器的反应容器中以继续如实施例 1 所述的剩余肽的合成。纯化方法也与实施例 1 所述的相同。电喷射质谱学分析得到分子量为 3663.9, 与计算分子量 3664.26 一致。纯度 100%; 产率 75.3mg。

实施例 369

(Aib⁸, Arg^{26,34}, β -Ala³⁵, Lys³⁶ (N_ε-Aec-癸酰基)) hGLP-1 (7-36)NH₂

于室温下在摇动器上摇动反应容器中的 MBHA 树脂 (0.2mmol, 取代物 = 0.91 mmol/g)、Boc-Lys (Fmoc)-OH (1.17g, 2.5mmol)、HBTU (DMF 中的 4 ml @ 0.5M) 和 DIEA (1ml) 的混合物 10 分钟。用 DMF 洗涤树脂、并用 DMF 中的 25%哌啶处理 2×15 分钟。用 DMF 洗涤树脂。在反应容器中加入 Fmoc-Aec-OH (0.289g, 0.6mmol)、HBTU (DMF 中的 1.12 ml @ 0.5M) 和 DIEA (0.4ml)。于室温下摇动混合物 10 分钟。用 DMF 洗涤树脂、并用 DMF 中的 30%哌啶处理 2×15 分钟。用 DMF 洗涤树脂、并用癸酸 (431 mg, 2.5 mmol)、HBTU (DMF 中的 4 ml @ 0.5M) 和 DIEA (1ml) 的混合物处理 10 分钟。用 DMF 洗涤树脂、并用 100%TFA 处理 2×2 分钟。用 DMF 和 DCM 洗涤树脂、并转移至肽合成器的反应容器中以继续如实施例 1 所述的剩余肽的合成。纯化方法也与实施例 1 所述的相同。电喷射质谱学分析得到分子量为 3677.0, 与计算分子量 3677.26 一致。纯度 97.6%; 产率 44.8mg。

可以根据上述适合的方法制备下列实施例化合物:

实施例 15: (Aib³⁵) hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 16: (β -Ala³⁵) hGLP-1 (7-36)NH₂;

- 实施例 17: $((N^{\alpha}\text{-Me-His})^7, \text{Aib}^{8,35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 18: $((N^{\alpha}\text{-Me-His})^7, \text{Aib}^8, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 19: $((N^{\alpha}\text{-Me-His})^7, \text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 20: $((N^{\alpha}\text{-Me-His})^7, \text{Aib}^8, \text{Arg}^{26,34}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 21: $(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 22: $(\text{Aib}^8, \text{A5c}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 23: $(\text{Aib}^8, \text{D-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 24: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{32})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 25: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{A5c}^{32})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 26: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 27: $(\text{Aib}^{8,24,35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 28: $(\text{Aib}^{8,30,35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 29: $(\text{Aib}^{8,25,35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 30: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{16,20})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 31: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{16,29,32})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 32: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{20,32})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 33: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{20})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 34: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Lys}^{25})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 35: $(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{A6c}^{20})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 36: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{29,32})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 37: $(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{A6c}^{29,32})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 38: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{12})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 39: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Cha}^{20})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 40: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{33})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 41: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{A6c}^{20,32})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;

- 实施例 42: $(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{16,20}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 43: $(\text{Aib}^{8,35}, \beta\text{-Ala}^{22})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 44: $(\text{Aib}^{8,22,35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 45: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{A6c}^{32})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 46: $(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{Glu}^{23}, \text{A6c}^{32})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 47: $(\text{Aib}^{8,24,25,35}, \text{Glu}^{23}, \text{A6c}^{32})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 48: $(\text{Aib}^{8,24,25,35}, \text{A6c}^{16,20,32}, \text{Glu}^{23})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 49: $(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{32}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 50: $(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{32}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 51: $(\text{Aib}^8, \text{Glu}^{23}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 52: $(\text{Aib}^{8,24}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 53: $(\text{Aib}^{8,30}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 54: $(\text{Aib}^{8,25}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 55: $(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{16,20}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 56: $(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{16,29,32}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 57: $(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{20,32}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 58: $(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{20}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 59: $(\text{Aib}^8, \text{Lys}^{25}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 60: $(\text{Aib}^{8,24}, \text{A6c}^{20}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 61: $(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{29,32}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 62: $(\text{Aib}^{8,24}, \text{A6c}^{29,32}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 63: $(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{12}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 64: $(\text{Aib}^8, \text{Cha}^{20}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 65: $(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{33}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;
- 实施例 66: $(\text{Aib}^8, \text{A6c}^{20,32}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$;

实施例 67: $(\text{Aib}^8, \beta\text{-Ala}^{22,35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 68: $(\text{Aib}^{8,22}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 69: $(\text{Aib}^8, \text{Glu}^{23}, \text{A6c}^{32}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 70: $(\text{Aib}^{8,24}, \text{Glu}^{23}, \text{A6c}^{32}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 71: $(\text{Aib}^{8,24}, \text{Glu}^{23}, \text{A6c}^{32}, \text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-辛酰基}), \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 72: $(\text{Aib}^{8,24,25}, \text{Glu}^{23}, \text{A6c}^{32}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 73: $(\text{Aib}^{8,24,25}, \text{A6c}^{16,20,32}, \text{Glu}^{23}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 74: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{D-Arg}^{36})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 75: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{D-Lys}^{36})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 76: $(\text{Aib}^8, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{D-Arg}^{36})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 77: $(\text{Aib}^8, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{D-Lys}^{36})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 78: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 79: $(\text{Aib}^8, \text{Arg}^{26,34}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 80: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{25,26,34})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 81: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{25,26,34}, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$;

实施例 82: $(\text{Aib}^8, \text{Arg}^{26,34}, \beta\text{-Ala}^{35}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1}(7-36)\text{OH}$;

实施例 83: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1}(7-37)\text{OH}$;

实施例 84: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1}(7-37)\text{OH}$;

实施例 85: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-十四烷酰基}), \text{D-Ala}^{37})\text{hGLP-1}(7-37)\text{OH}$;

实施例 86: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^\epsilon\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1}(7-38)\text{OH}$;

实施例 87: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \beta\text{-Ala}^{37}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^\epsilon\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1}(7-38)\text{OH}$;

实施例 88: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-38)OH;

实施例 89: (Aib⁸, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基), β-Ala³⁷,)hGLP-1(7-37)OH;

实施例 90: (Aib^{8,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-37)OH;

实施例 91: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Ado³⁷)hGLP-1(7-37)OH;

实施例 92: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Ado³⁷)hGLP-1(7-37)NH₂;

实施例 93: (Aib⁸, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基), D-Ala³⁷,)hGLP-1(7-37)OH;

实施例 94: (Aib^{8,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-38)OH;

实施例 95: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁷, Lys³⁸(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-38)OH;

实施例 96: (Aib^{8,35}, Lys²⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 97: (Aib^{8,35}, Lys²⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 98: (Aib^{8,35}, Lys²⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 99: (Aib⁸, Lys²⁶(N^ε-辛酰基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 100: (Aib⁸, Lys²⁶(N^ε-十四烷酰基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 101: (Aib⁸, Lys²⁶(N^ε-十六烷酰基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 102: (Aib^{8,35}, Lys²⁶(N^ε-辛酰基), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 103: (Aib^{8,35}, Lys²⁶(N^ε-十四烷酰基), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 104: (Aib^{8,35}, Lys²⁶(N^ε-十六烷酰基), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 105: (Aib^{8,35}, Lys²⁶(N^ε-癸酰基), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 106: (Aib^{8,35}, Lys²⁵, Lys²⁶(N^ε-辛酰基), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 107: (Aib^{8,35}, Lys²⁵, Lys²⁶(N^ε-十四烷酰基), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 108: (Aib^{8,35}, Lys²⁵, Lys²⁶(N^ε-十六烷酰基), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 109: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 110: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 111: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 112: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-癸酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 113: (Aib⁸, Lys²⁶(N^ε-辛酰基), Arg³⁴, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 114: (Aib⁸, Lys²⁶(N^ε-十四烷酰基), Arg³⁴, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 115: (Aib⁸, Lys²⁶(N^ε-十六烷酰基), Arg³⁴, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 116: (Aib⁸, Lys²⁶(N^ε-癸酰基), Arg³⁴, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 117: (Aib^{8,35}, Lys³⁴(N^ε-辛酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 118: (Aib^{8,35}, Lys³⁴(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 119: (Aib^{8,35}, Lys³⁴(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 120: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-辛酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 121: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 122: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-癸酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 123: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-辛酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 124: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 125: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 126: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-癸酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 127: (Aib^{8,35}, Lys²⁵, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-辛酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 128: (Aib^{8,35}, Lys²⁵, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 129: (Aib^{8,35}, Lys²⁵, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 130: (Aib^{8,35}, Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 131: (Aib^{8,35}, Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 132: (Aib^{8,35}, Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 133: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

- 实施例 134: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}36)\text{NH}_2$;
- 实施例 135: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}36)\text{NH}_2$;
- 实施例 136: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}36)\text{NH}_2$;
- 实施例 137: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}36)\text{NH}_2$;
- 实施例 138: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 139: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-癸酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 140: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 141: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 142: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{25,26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 143: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{25,26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-癸酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 144: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{25,26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 145: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{25,26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 146: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 147: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-癸酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 148: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 149: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{25,26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 150: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{25,26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-癸酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 151: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{25,26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 152: $(\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{25,26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}38)\text{NH}_2$;
- 实施例 153: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Lys}^{25}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}36)\text{NH}_2$;
- 实施例 154: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Lys}^{25}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}36)\text{NH}_2$;
- 实施例 155: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Lys}^{25}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}36)\text{NH}_2$;
- 实施例 156: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{25,26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1}(7\text{-}36)\text{NH}_2$;

实施例 157: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-十四烷基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 158: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-十六烷基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 159: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-癸基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 160: (Aib⁸, Lys³⁴(N^ε-辛基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 161: (Aib⁸, Lys³⁴(N^ε-十四烷基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 162: (Aib⁸, Lys³⁴(N^ε-十六烷基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 163: (Aib⁸, A6c³², Lys³⁴(N^ε-辛基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 164: (Aib⁸, Glu²³, Lys³⁴(N^ε-辛基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 165: (Aib⁸, Glu²³, A6c³², Lys³⁴(N^ε-辛基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 166: (Aib⁸, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-辛基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 167: (Aib⁸, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-十四烷基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 168: (Aib⁸, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-十六烷基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 169: (Aib⁸, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-癸基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 170: (Aib⁸, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-辛基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 171: (Aib⁸, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-十四烷基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 172: (Aib⁸, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-十六烷基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 173: (Aib⁸, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-癸基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 174: (Aib⁸, Lys²⁵, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-辛基), β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 175: (Aib⁸, Lys²⁵, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-十四烷基), β-Ala³⁵)hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 176: (Aib⁸, Lys²⁵, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-十六烷酰基), β-Ala³⁵) hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 177: (Aib⁸, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 178: (Aib⁸, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 179: (Aib⁸, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 180: (Aib⁸, Arg²⁶, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 181: (Aib⁸, Arg²⁶, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1
(7-36)NH₂;

实施例 182: (Aib⁸, Arg²⁶, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1
(7-36)NH₂;

实施例 183: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 184 (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1
(7-36)NH₂;

实施例 185: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1
(7-36)NH₂;

实施例 186: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-癸酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 187: (Aib⁸, Lys²⁵, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1
(7-36)NH₂;

实施例 188: (Aib⁸, Lys²⁵, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 189: (Aib⁸, Lys²⁵, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 190: (Aib⁸, Arg^{25,26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 191: (Aib⁸, Arg^{25,26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1
(7-36)NH₂;

实施例 192: (Aib⁸, Arg^{25, 26, 34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 193: (Aib⁸, Arg^{25, 26, 34}, β-Ala³⁵, Lys³⁶(N^ε-癸酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 194: (Aib^{8, 35}, Lys²⁶(N^ε-辛酰基), A6c³², Arg³⁴)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 195: (Aib^{8, 35}, Lys²⁶(N^ε-十四烷酰基), A6c³², Arg³⁴)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 196: (Aib^{8, 35}, Lys²⁶(N^ε-十六烷酰基), A6c³², Arg³⁴)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 197: (Aib^{8, 35}, A6c³², Lys³⁴(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 198: (Aib^{8, 35}, A6c³², Lys³⁴(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 199: (Aib^{8, 35}, A6c³², Lys³⁴(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 200: (Aib^{8, 35}, Arg²⁶, A6c³², Lys³⁴(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 201: (Aib^{8, 35}, Arg²⁶, A6c³², Lys³⁴(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 202: (Aib^{8, 35}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 203: (Aib^{8, 35}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 204: (Aib^{8, 35}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 205: (Aib^{8, 35}, Arg²⁶, A6c³², Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 206: (Aib^{8, 35}, Arg²⁶, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 207: (Aib^{8, 35}, Arg²⁶, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 208: (Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 209: (Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-癸酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 210: (Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 211: (Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 212: (Aib^{8, 24, 35}, Lys²⁶(N^ε-辛酰基), Arg³⁴)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 213: (Aib^{8, 24, 35}, Lys²⁶(N^ε-十四烷酰基), Arg³⁴)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 214: $(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}), \text{Arg}^{34})\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 215: $(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 216: $(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 217: $(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}), \text{Arg}^{34})\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 218: $(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 219: $(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 220: $(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 221: $(\text{Aib}^{8,24,35}, \text{Glu}^{23}, \text{A6c}^{32}, \text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 222: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}), \text{Arg}^{34})\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 223: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷酰基}), \text{Arg}^{34})\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 224: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{Lys}^{26}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}), \text{Arg}^{34})\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 225: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 226: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{A6c}^{32}, \text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 227: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 228: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 229: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{34}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 230: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 231: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 232: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十六烷酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 233: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-辛酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 234: $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Glu}^{23}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷酰基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$;

实施例 235: (Aib^{8,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 236: (Aib^{8,30,35}, Lys²⁶(N^ε-辛酰基), Arg³⁴)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 237: (Aib^{8,30,35}, Lys²⁶(N^ε-十四烷酰基), Arg³⁴)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 238: (Aib^{8,30,35}, Lys²⁶(N^ε-十六烷酰基), Arg³⁴)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 239: (Aib^{8,30,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 240: (Aib^{8,30,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 241: (Aib^{8,30,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 242: (Aib^{8,30,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 243: (Aib^{8,30,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 244: (Aib^{8,30,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 245: (Aib^{8,35}, Glu²³, A6c³², Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 246: (Aib^{8,35}, Glu²³, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 247: (Aib^{8,35}, Glu²³, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 248: (Aib^{8,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 249: (Aib^{8,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 250: (Aib^{8,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 251: (Aib^{8,24,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 252: (Aib^{8,24,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 253: (Aib^{8,24,35}, Glu²³, Arg^{26,34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 254: (Aib^{8, 24, 30, 35}, Glu²³, Arg^{26, 34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-辛酰基))hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 255: (Aib^{8, 24, 30, 35}, Glu²³, Arg^{26, 34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 256: (Aib^{8, 24, 30, 35}, Glu²³, Arg^{26, 34}, A6c³², Lys³⁶(N^ε-十六烷酰基))hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 257: ((N^α-HEPES-His)⁷, Aib³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 258: ((N^α-HEPES-His)⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 259: ((N^α-HEPES-His)⁷, Aib⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 260: ((N^α-HEPA-His)⁷, Aib³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 261: ((N^α-HEPA-His)⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 262: ((N^α-HEPA-His)⁷, Aib⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 263: ((N^α-十四烷酰基-His)⁷, Aib³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 264: ((N^α-十四烷酰基-His)⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 265: ((N^α-十四烷酰基-His)⁷, Aib^{8, 35})hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 266: ((N^α-十四烷酰基-His)⁷, Aib⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 267: ((N^α-十四烷酰基-His)⁷, Arg^{26, 34}, Aib³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 268: ((N^α-十四烷酰基-His)⁷, Arg^{26, 34}, β-Ala³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 269: ((N^α-十四烷酰基-His)⁷, Aib^{8, 35}, Arg^{26, 34})hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 270: ((N^α-十四烷酰基-His)⁷, Aib⁸, Arg^{26, 34}, β-Ala³⁵)hGLP-1
(7-36)NH₂;

实施例 271: ((N^α-十四烷酰基-His)⁷, Arg^{25, 26, 34}, β-Ala³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 272: ((N^α-十四烷酰基-His)⁷, Aib^{8, 35}, Arg^{25, 26, 34})hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 273: ((N^α-十四烷酰基-His)⁷, Aib⁸, Arg^{25, 26, 34}, β-Ala³⁵)hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 274: (Aib^{8,35}, Lys²⁶(N^α-辛烷磺酰基), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 275: (Aib^{8,35}, Lys²⁶(N^α-十二烷磺酰基), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 276: (Aib^{8,35}, Lys²⁶(N^α-十六烷磺酰基), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 277: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^α-辛烷磺酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 278: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^α-十二烷磺酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 279: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^α-十六烷磺酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 280: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^α-辛烷磺酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 281: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^α-十六烷磺酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 282: (Aib^{8,35}, Asp²⁶(1-(4-癸基哌嗪)), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 283: (Aib^{8,35}, Asp²⁶(1-(4-十二烷基哌嗪))), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 284: (Aib^{8,35}, Asp²⁶(1-(4-十四烷基哌嗪))), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 285: (Aib^{8,35}, Asp²⁶(1-(4-十六烷基哌嗪))), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 286: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Asp³⁴(1-(4-癸基哌嗪)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 287: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Asp³⁴(1-(4-十二烷基哌嗪)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 288: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Asp³⁴(1-(4-十四烷基哌嗪)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 289: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Asp³⁴(1-(4-十六烷基哌嗪)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 290: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁶(1-(4-癸基哌嗪)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 291: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁶(1-(4-十二烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 292: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁶(1-(4-十六烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 293: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-癸基哌嗪)))hGLP-1 (7-38)NH₂;

实施例 294: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-十二烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-38)NH₂;

实施例 295: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-十四烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-38)NH₂;

实施例 296: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-十六烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-38)NH₂;

实施例 297: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-癸基哌嗪)))hGLP-1 (7-38)NH₂;

实施例 298: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-十二烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-38)NH₂;

实施例 299: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-十四烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-38)NH₂;

实施例 300: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Asp³⁸(1-(4-十六烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-38)NH₂;

实施例 301: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Asp²⁶(1-(4-癸基哌嗪)))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 302: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Asp²⁶(1-(4-十二烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 303: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Asp²⁶(1-(4-十四烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 304: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Asp²⁶(1-(4-十六烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 305: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Asp³⁴(1-(4-癸基哌嗪)))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 306: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Asp³⁴ (1-(4-十二烷基哌嗪)))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 307: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Asp³⁴ (1-(4-十四烷基哌嗪)))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 308: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Asp³⁴ (1-(4-十六烷基哌嗪)))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 309: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶ (1-(4-癸基哌嗪)))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 310: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶ (1-(4-十二烷基哌嗪)))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 311: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶ (1-(4-十四烷基哌嗪)))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 312: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁶ (1-(4-十六烷基哌嗪)))hGLP-1 (7-36)NH₂;

实施例 313: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁸ (1-(4-癸基哌嗪)))hGLP-1 (7-38)NH₂;

实施例 314: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁸ (1-(4-十二烷基哌嗪)))hGLP-1 (7-38)NH₂;

实施例 315: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁸ (1-(4-十四烷基哌嗪)))hGLP-1 (7-38)NH₂;

实施例 316: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁸ (1-(4-十六烷基哌嗪)))hGLP-1 (7-38)NH₂;

实施例 317: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁸ (1-(4-癸基哌嗪)))hGLP-1 (7-38)NH₂;

实施例 318: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁸ (1-(4-十二烷基哌嗪)))hGLP-1 (7-38)NH₂;

实施例 319: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁸ (1-(4-十四烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-38)NH₂;

实施例 320: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Asp³⁸(1-(4-十六烷基哌嗪)))hGLP-1

(7-38)NH₂;

实施例 321: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Glu³⁶(1-十二烷基氨基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 322: (Aib^{8,35}, Glu²⁶(1-十二烷基氨基), Arg³⁴)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 323: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Glu³⁴(1-十二烷基氨基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 324: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Glu³⁸(1-十二烷基氨基))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 325: (Aib^{8,35}, Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-癸基-1-哌嗪))-乙酰基))hGLP-1

(7-36)NH₂;

实施例 326: (Aib^{8,35}, Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪))-乙酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 327: (Aib^{8,35}, Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪))-乙酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 328: (Aib^{8,35}, Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪))-乙酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 329: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-癸基-1-哌嗪))-乙酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 330: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪))-乙酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 331: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪))-乙酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 332: (Aib^{8,35}, Arg²⁶, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪))-乙酰基))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 333: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-癸基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 334: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 335: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 336: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-癸基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 337: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 338: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 339: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 340: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-癸基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 341: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 342: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 343: (Aib^{8,35,37}, Arg^{26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 344: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-癸基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 345: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 346: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 347: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys²⁶(N^ε-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 348: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-癸基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 349: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 350: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26}, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 351: (Aib^{8,35}, Arg^{25,34}, Lys³⁴(N^ε-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 352: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-癸基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 353: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 354: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 355: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁶(N^ε-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 356: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-癸基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 357: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 358: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪))-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 359: (Aib^{8,35}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 360: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-癸基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 361: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 362: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 363: (Aib^{8,35,37}, Arg^{25,26,34}, Lys³⁸(N^ε-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪)-乙酰基)))hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 364: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-癸酰基))hGLP-1(7-36)OH;

实施例 365: (Aib^{8,35}, Lys²⁵, Arg^{26,34}, Lys³⁶(N^ε-癸酰基))hGLP-1(7-36)OH;

实施例 370: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Ava³⁷, Ado³⁸)hGLP-1(7-38)NH₂;

实施例 371: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Asp³⁷, Ava³⁸, Ado³⁹)hGLP-1(7-39)NH₂;

实施例 372: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Aun³⁷)hGLP-1(7-37)NH₂;

实施例 373: (Aib^{8,17,35})hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 374: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, D-Asp³⁷, Ava³⁸, Aun³⁹)hGLP-1(7-39)NH₂;

实施例 375: (Gly⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 376: (Ser⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 377: (Aib⁸, Glu^{22,23}, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 378: (Gly⁸, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 379: (Aib⁸, Lys¹⁸, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 380: (Aib⁸, Leu²⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 381: (Aib⁸, Lys³³, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

实施例 382: (Aib⁸, Lys¹⁸, Leu²⁷, β-Ala³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;

- 实施例 383: (Aib⁸, D-Arg³⁶) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 384: (Aib⁸, β-Ala³⁵, D-Arg³⁷) hGLP-1 (7-37) NH₂;
- 实施例 385: (Aib^{8,27}, β-Ala³⁵) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 386: (Aib^{8,27}, β-Ala^{35,37}, Arg³⁸) hGLP-1 (7-38) NH₂;
- 实施例 387: (Aib^{8,27}, β-Ala^{35,37}, Arg^{38,39}) hGLP-1 (7-39) NH₂;
- 实施例 388: (Aib⁸, Lys^{18,27}, β-Ala³⁵) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 389: (Aib⁸, Lys²⁷, β-Ala³⁵) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 390: (Aib⁸, β-Ala³⁵, Arg³⁸) hGLP-1 (7-38) NH₂;
- 实施例 391: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 392: (Aib⁸, D-Arg³⁵) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 393: (Aib⁸, β-Ala³⁵, Arg³⁷) hGLP-1 (7-37) NH₂;
- 实施例 394: (Aib⁸, Phe³¹, β-Ala³⁵) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 395: (Aib^{8,35}, Phe³¹) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 396: (Aib^{8,35}, Nal³¹) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 397: (Aib^{8,35}, Nal^{28,31}) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 398: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Nal³¹) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 399: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Phe³¹) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 400: (Aib^{8,35}, Nal^{19,31}) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 401: (Aib^{8,35}, Nal^{12,31}) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 402: (Aib^{8,35}, Lys³⁶ (N^ε-癸酰基)) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 403: (Aib^{8,35}, Arg³⁴, Lys²⁶ (N^ε-癸酰基)) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 404: (Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys³⁶ (N^ε-十二烷酰基)) hGLP-1 (7-36) NH₂;
- 实施例 405: (Aib⁸, B-Ala³⁵, Ser³⁷ (O-癸酰基)) hGLP-1 (7-37) NH₂;
- 实施例 406: (Aib^{8,27}, β-Ala^{35,37}, Arg³⁸, Lys³⁹ (N^ε-辛酰基)) hGLP-1 (7-39) NH₂;
- 实施例 407: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷ (N^ε-辛酰基)) hGLP-1 (7-37) NH₂;

实施例 408: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷(N^ε-癸酰基))hGLP-1(7-37)NH₂;

实施例 409: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷(N^ε-十四烷酰基))hGLP-1(7-37)NH₂;

实施例 410: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷(N^ε-十二烷酰基))hGLP-1(7-37)NH₂;

实施例 411: (Aib⁸, Arg^{26,34}, β-Ala³⁵, Lys³⁷(N^ε-十二烷酰基))hGLP-1(8-37)NH₂;

实施例中具有代表性的样品化合物的物理参数如下表 1 所示:

表 1

实施例序号	预计分子量	MS(ES)分子量	纯度 (HPLC)
24	3351.8	3352.2	88%
26	3340.17	3340.9	99%
27	3353.81	3353.9	99%
29	3353.81	3353.9	99%
45	3352.6	3352.5	97%
51	3326.74	3326.6	99%
78	3395.81	3395.5	96%
136	3494	3494	99%
364	3523.02	3523.6	99%
365	3580.13	3580.3	95%
369	3677.25	3677	97%
370	3692.28	3692.4	98%
371	3807.37	3807.3	98%
372	3579.11	3579.7	97.90%

373	3337.81	3338.5	94%
374	3779.3	3779.5	94%
375	3297.7	3297.5	99%
376	3327.7	3327.4	98%
377	3398.8	3398.7	97.50%
378	3311.6	3311	93%
379	3366.85	3366.5	97%
380	3309.8	3309.4	99%
381	3354.8	3354.5	97.70%
382	3350.9	3350.3	97.20%
383	3311.73	3310.7	92%
384	3481.95	3481.3	94.30%
385	3281.76	3281.6	98%
386	3509.02	3509.1	99.40%
387	3665.2	3665.1	99%
388	3365.91	3365	97%
389	3324.79	3324.2	95%
390	3539	3539.2	93%
391	3381.74	3381.3	97%
392	3410.89	3409.8	99%
393	3481.95	3481.1	90%
394	3286.76	3286.2	99.20%
395	3300.76	3299.4	93%
396	3350.81	3349.4	99%
397	3400.87	3400.1	99%

398	3406.84	3406.4	99%
399	3356.77	3356.6	99%
400	3384.87	3384.43	94%
401	3400.87	3401.3	99%
402	3466.03	3466.9	97.40%
403	3522.05	3522.06	93%
404	3550.11	3550.2	98%
405	3567.09		99%
406	3763.38	3763.2	95%
407	3636.15	3635.8	99%
408	3664.21	3663.3	99%
409	3720.32	3719.5	99%
410	3692.27	3691.7	99%
411	3555.13	3554.4	99%