



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 103209711 B

(45) 授权公告日 2016.04.13

(21) 申请号 201180054077.1

(22) 申请日 2011.11.09

(30) 优先权数据

10190515.6 2010.11.09 EP

11169276.0 2011.06.09 EP

61/414221 2010.11.16 US

61/497123 2011.06.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013.05.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/069738 2011.11.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/062803 EN 2012.05.18

(73) 专利权人 诺沃—诺迪斯克有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

(72) 发明人 A.R. 马德森 B. 韦乔雷克

J. 科费德 J. 劳 J. 施佩茨勒

J.T. 科德拉 L. 林德罗特

P.W. 加里贝 P. 绍尔贝格

T. 克鲁泽

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 孔青 万雪松

(51) Int. Cl.

A61K 47/48(2006.01)

C07K 14/605(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

(56) 对比文件

WO 99/43706 A1, 1999.09.02, 说明书第 15 页第 16-26 行, 第 16 页第 33 行-第 17 页第 14 行, 第 161 页第 10 行-第 184 页第 28 行, 第 5 页第 5-6、23-31, 10-20 行, 第 9 页第 31 行-第 10 页第 19 行, 权利要求 105.

WO 2009/030771 A1, 2009.03.12, 说明书实施例 20.

WO 2009/083549 A1, 2009.07.09, 说明书第 11 页第 21 行, 权利要求 1-13, 实施例 8.

审查员 康鹏程

权利要求书 75 页 说明书 188 页
序列表 1 页

(54) 发明名称

双-酰化的 GLP-1 衍生物

(57) 摘要

本发明涉及 GLP-1 类似物的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯, 所述类似物包含对应于 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1) 的 18 位位置的第一 K 残基, 在另一个位置的第二个 K 残基, 和与 GLP-1(7-37) 比较, 所述类似物包含最多 12 个氨基酸改变; 所述衍生物包含两个经由接头分别与所述第一和第二 K 残基连接的延长部分, 其中所述延长部分选自 Chem. 1、Chem. 2 和 Chem. 3; Chem. 1: $\text{HOO}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-*$ Chem. 2: $\text{HOO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-*$ Chem. 3: $\text{R}^2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_z-\text{CO}-*$, 其中 x 为 6-18 范围内的整数, y 为 3-17 范围内的整数, z 为 1-5 范围内的整数, 和 R^2 为摩尔质量不高于 150 Da 的基团; 和所述接头包含 Chem. 4: $*-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-(\text{O}-(\text{CH}_2)_2)_k-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-*$, 其中 k 为 1-5 范围内的整数, 和 n 为 1-5

范围内的整数。本发明还涉及其药物用途, 例如在治疗和 / 或预防所有形式的糖尿病和相关疾病中的药物用途, 以及涉及相应的新肽和侧链中间体。所述衍生物适于口服给药。

1. GLP-1 类似物的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，

所述类似物包含对应于 GLP-1 (7-37) 的 18 位位置的第一 K 残基，在另一个位置的第二 K 残基，和与 GLP-1 (7-37) 比较，所述类似物包含最多 12 个氨基酸改变，其中 GLP-1 (7-37) 的序列如 SEQ ID NO :1 所示；

所述衍生物包含两个经由接头分别与所述第一和第二 K 残基连接的延长部分，其中所述延长部分选自 Chem. 2、Chem. 1 和 Chem. 3：

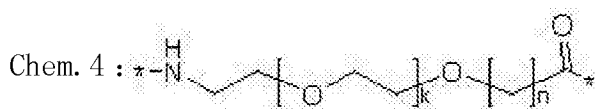
Chem. 2 : $\text{H00C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-*$

Chem. 1 : $\text{H00C}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-*$

Chem. 3 : $\text{R}^2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_z-\text{CO}-*$,

其中 x 为 6-18 范围内的整数，y 为 3-17 范围内的整数，z 为 1-5 范围内的整数，和 R^2 为摩尔质量不高于 150Da 的基团；和

所述接头包含



其中 k 为 1-5 范围内的整数，和 n 为 1-5 范围内的整数。

2. 权利要求 1 的衍生物，其中所述延长部分选自 Chem. 1 和 Chem. 2。

3. 权利要求 1-2 中任一项的衍生物，其中所述第二 K 残基被命名为 K^T 。

4. 权利要求 3 的衍生物，其中 T 选自 19-37 的范围。

5. 权利要求 4 的衍生物，其中 T 为 22、26、27、30、31、34 或 37。

6. 权利要求 4 的衍生物，其中 T 为 26、27 或 31。

7. 权利要求 4 的衍生物，其中 T 为 26 或 31。

8. 权利要求 1-7 中任一项的衍生物，其中所述类似物包含式 I 的 GLP-1 类似物：

式 I : $\text{Xaa}_7-\text{Xaa}_8-\text{Glu}-\text{Gly}-\text{Thr}-\text{Xaa}_{12}-\text{Thr}-\text{Ser}-\text{Asp}-\text{Xaa}_{16}-\text{Ser}-\text{Lys}-\text{Xaa}_{19}-\text{Xaa}_{20}-\text{Glu}-\text{Xaa}_{22}-\text{Xaa}_{23}-\text{Ala}-\text{Xaa}_{25}-\text{Xaa}_{26}-\text{Xaa}_{27}-\text{Phe}-\text{Ile}-\text{Xaa}_{30}-\text{Xaa}_{31}-\text{Leu}-\text{Xaa}_{33}-\text{Xaa}_{34}-\text{Xaa}_{35}-\text{Xaa}_{36}-\text{Xaa}_{37}-\text{Xaa}_{38}$, 其中

Xaa_7 为 L-组氨酸、咪唑丙酰基、 α -羟基-组氨酸、D-组氨酸、脱氨基-组氨酸、2-氨基-组氨酸、 β -羟基-组氨酸、高组氨酸、 N^a -乙酰基-组氨酸、 N^a -甲酰基-组氨酸、 α -氟甲基-组氨酸、 α -甲基-组氨酸、3-吡啶基丙氨酸、2-吡啶基丙氨酸或 4-吡啶基丙氨酸；

Xaa_8 为 Ala、Gly、Val、Leu、Ile、Thr、Ser、Lys、Aib、(1-氨基环丙基)羧酸、(1-氨基环丁基)羧酸、(1-氨基环戊基)羧酸、(1-氨基环己基)羧酸、(1-氨基环庚基)羧酸或(1-氨基环辛基)羧酸；

Xaa_{12} 为 Phe 或 Leu；

Xaa_{16} 为 Val 或 Leu；

Xaa_{19} 为 Tyr 或 Gln；

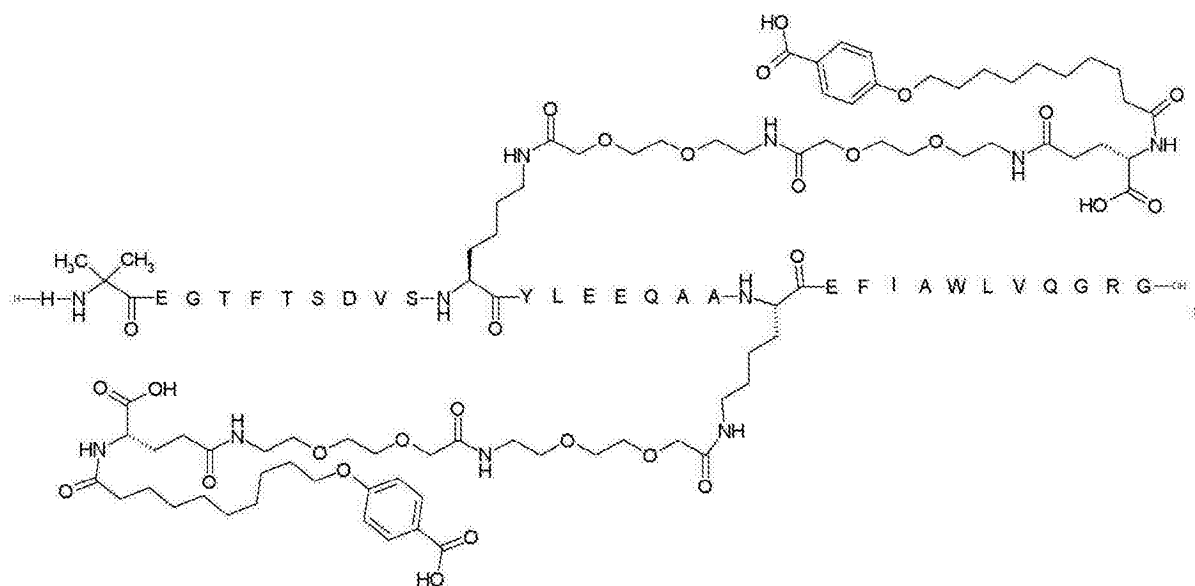
Xaa_{20} 为 Leu 或 Met；

Xaa_{22} 为 Gly、Glu、Lys 或 Aib；

Xaa_{23} 为 Gln、Glu 或 Arg；

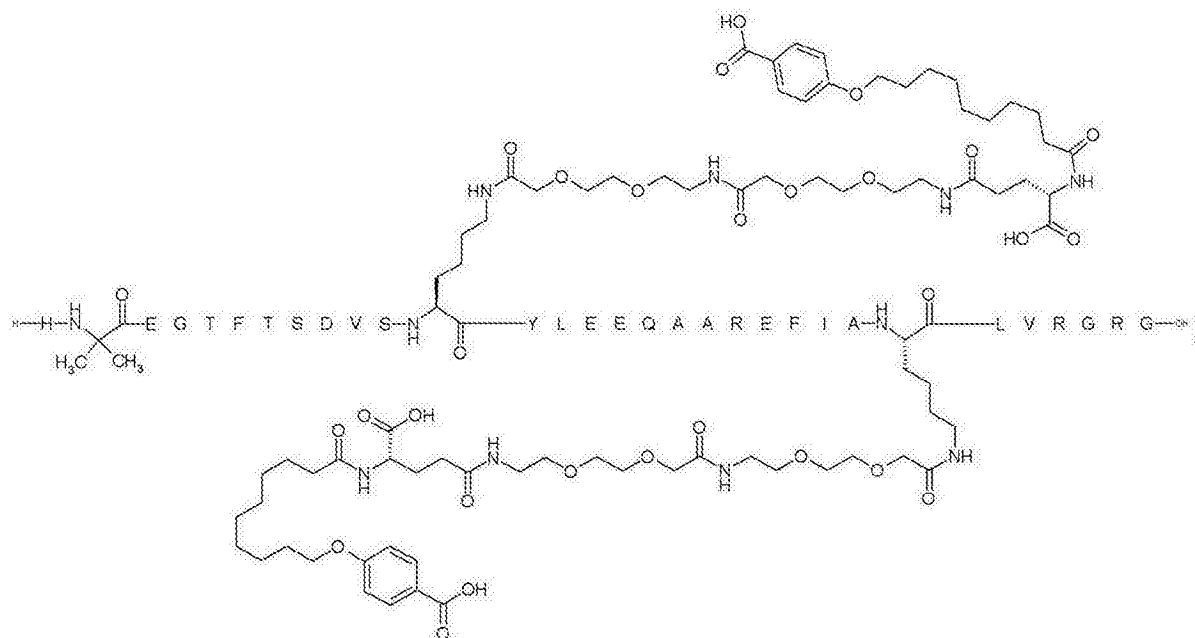
Xaa_{25} 为 Ala 或 Val；

基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Ly⁸¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 22 :

N^ε¹⁸-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε³¹-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



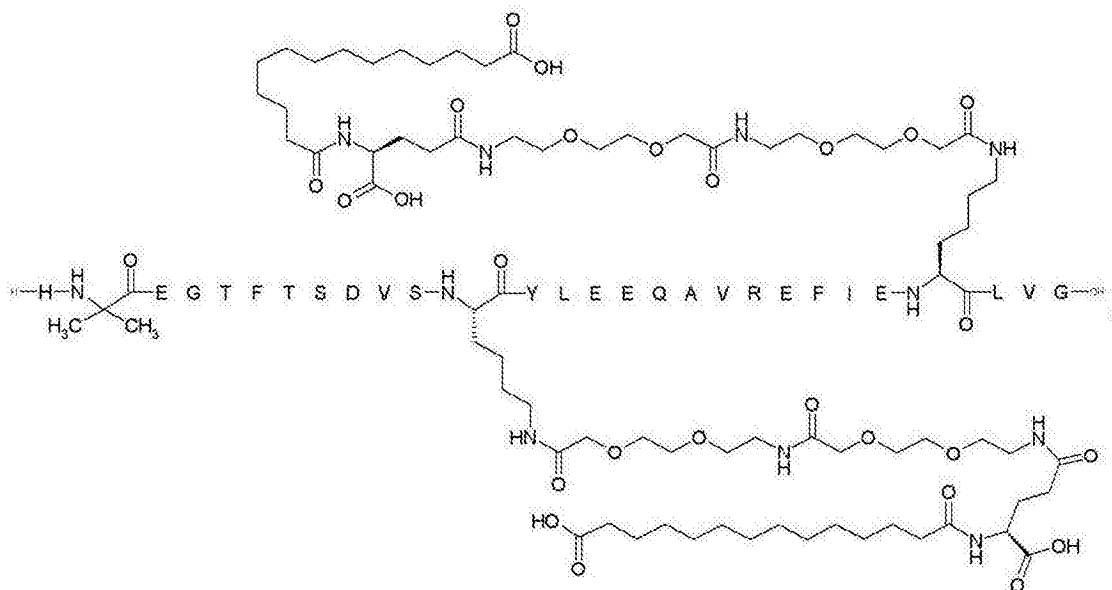
Chem. 23 :

N^ε¹⁸-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε³⁷-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Arg³⁴,

The chemical structure shows a protein backbone with the sequence AEGTFTSDVSYLEEQAAREFIAWLVRGR. The N-terminus is modified with a 4-iodophenyl group. The C-terminus is modified with a 4-iodophenyl group. The protein is also modified with a 4-iodophenyl group at the 10th position (E). The structure includes various side chains and functional groups, including a carboxylic acid group, an amide group, and a hydroxyl group.

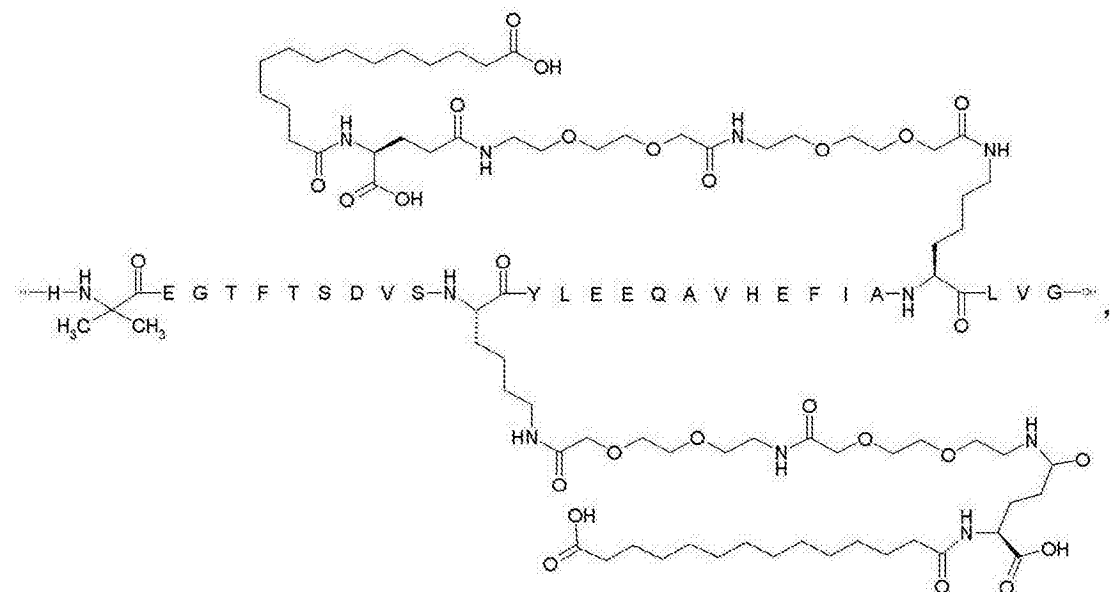
[illegible]

5



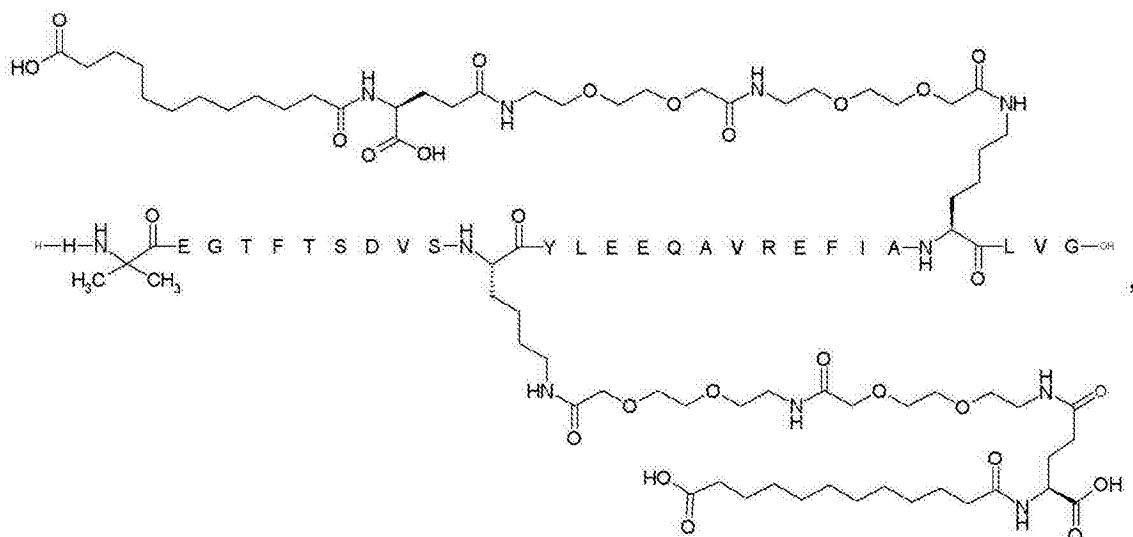
Chem. 26 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, His²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



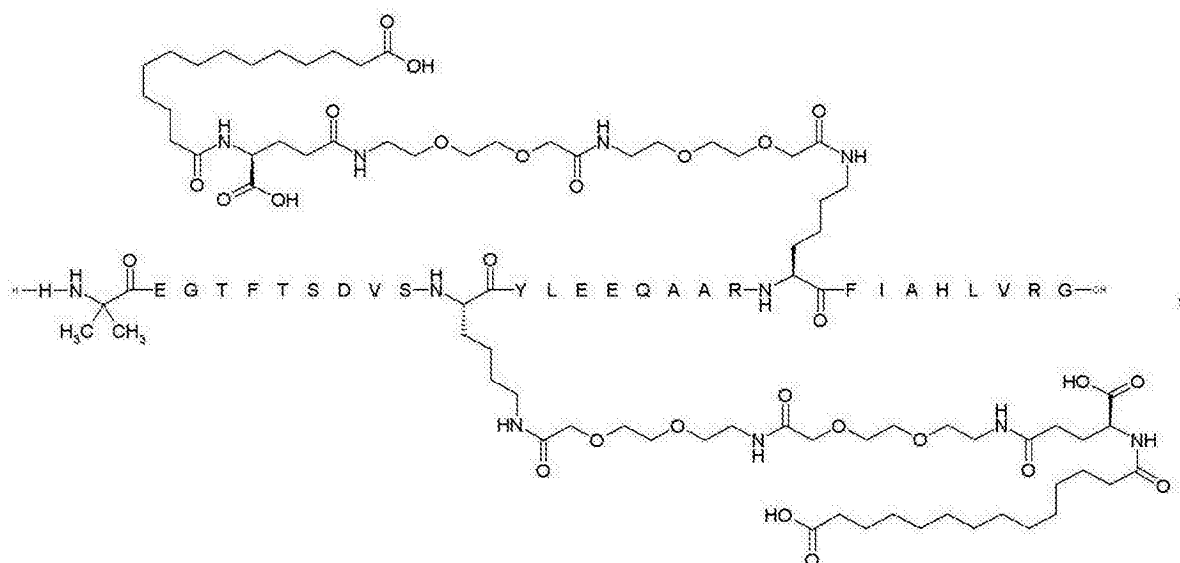
Chem. 27 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



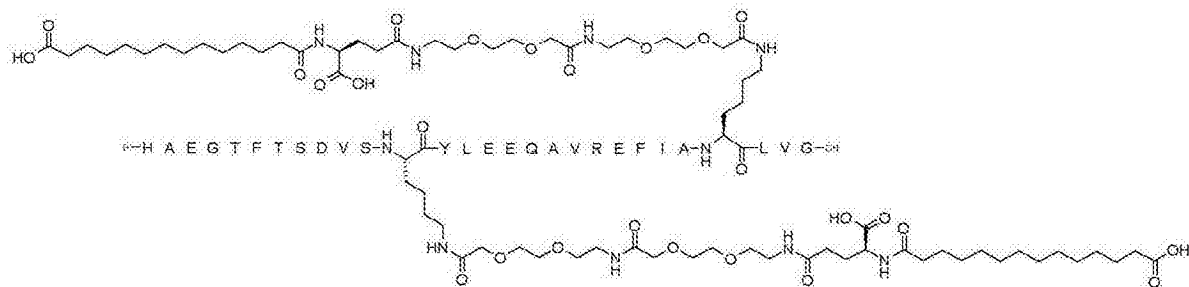
Chem. 28 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-35)-肽,



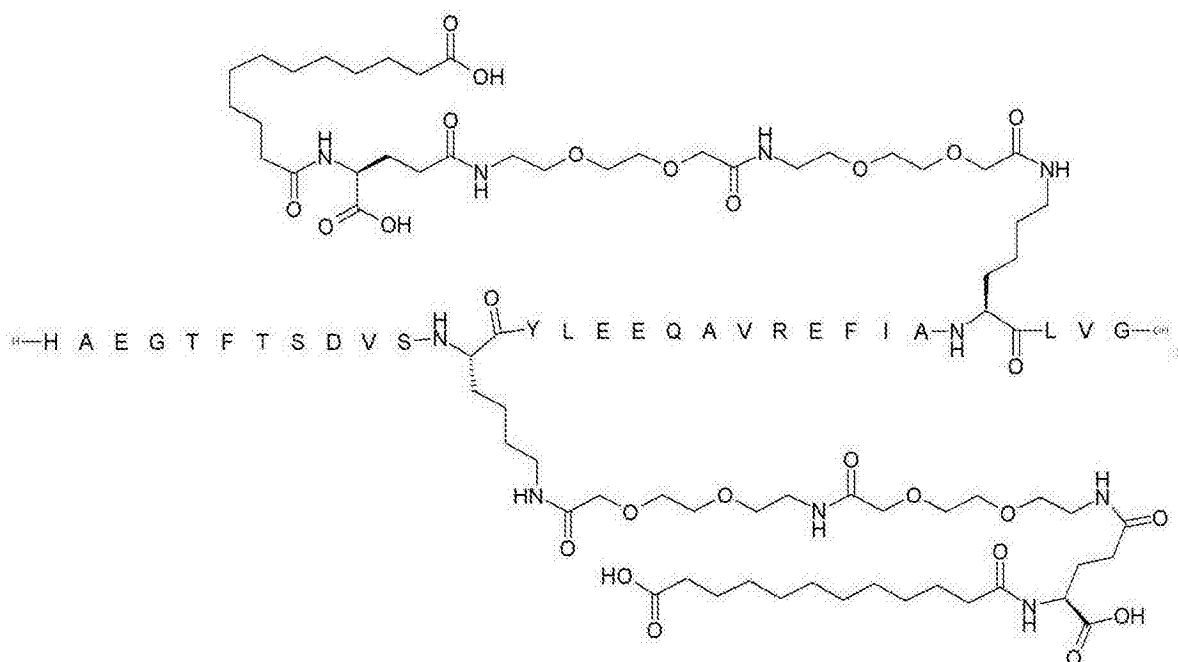
Chem. 29 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



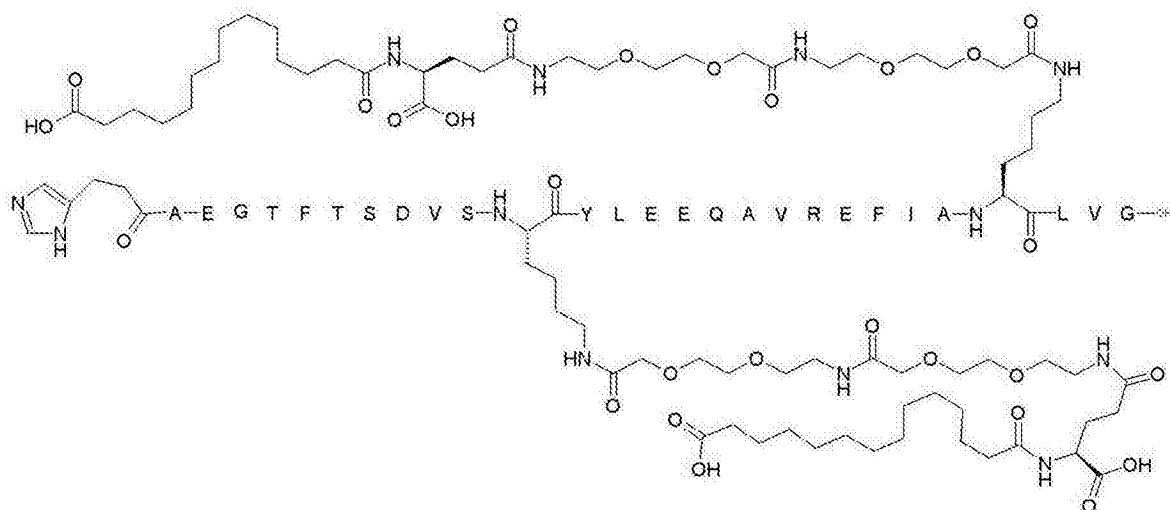
Chem. 30 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



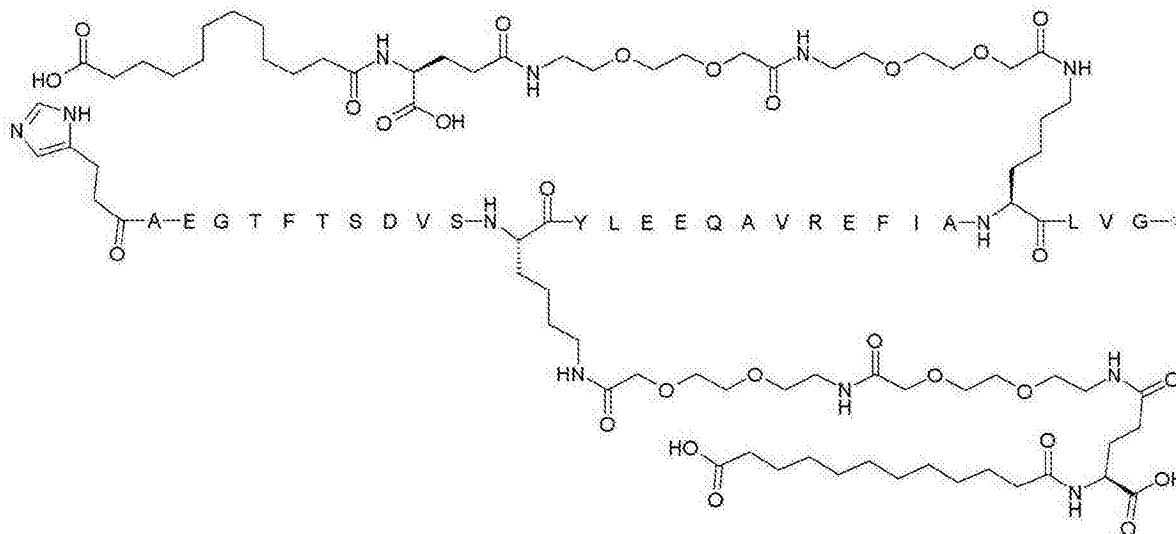
Chem. 31 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



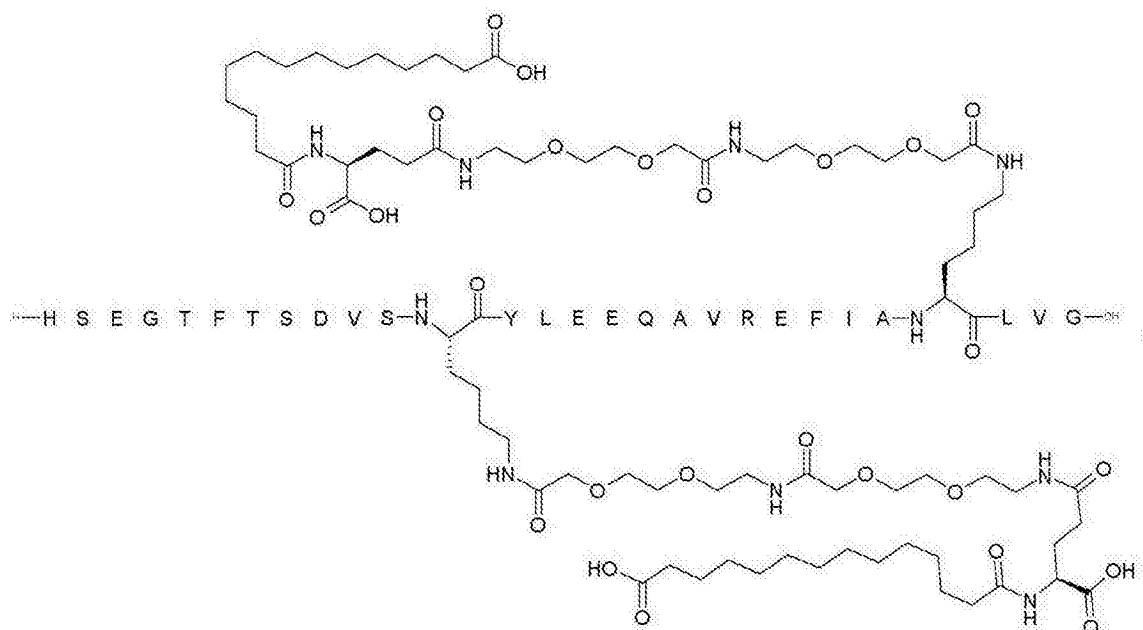
Chem. 32 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



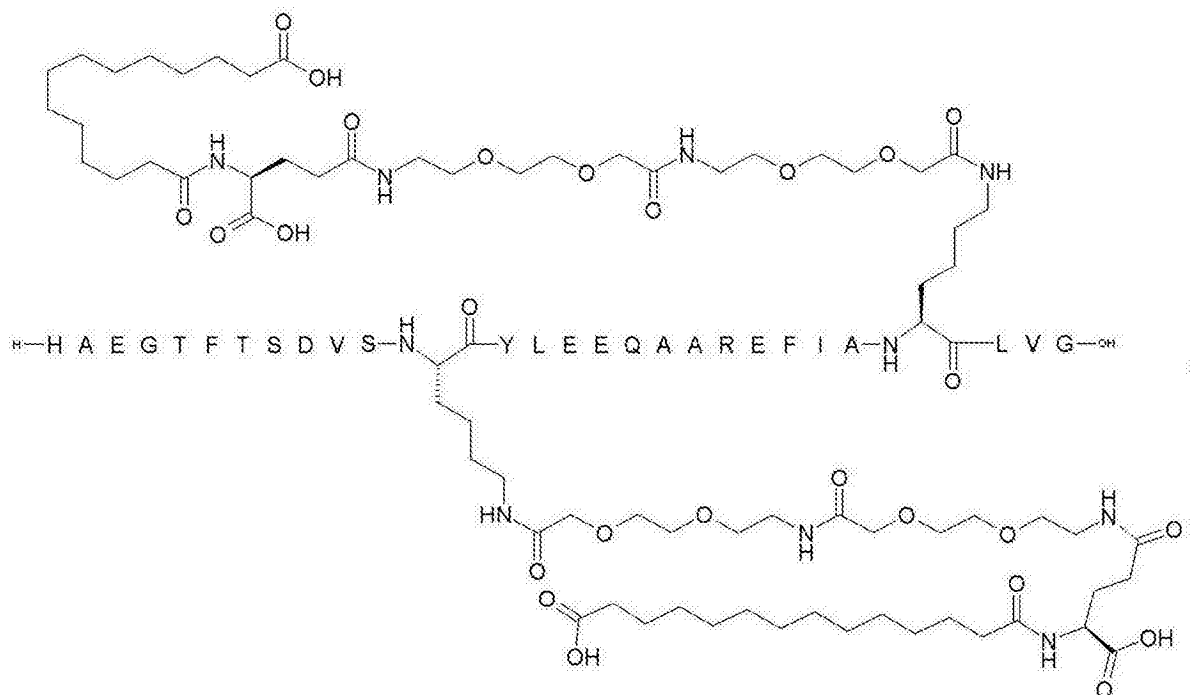
Chem. 33 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Ser⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



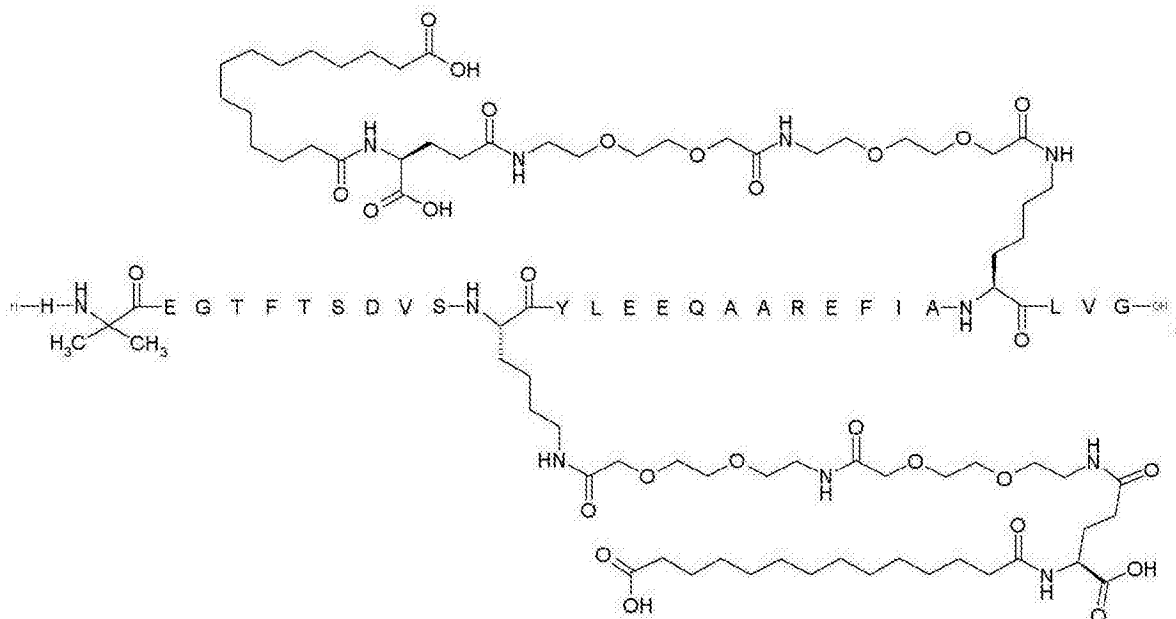
Chem. 34 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



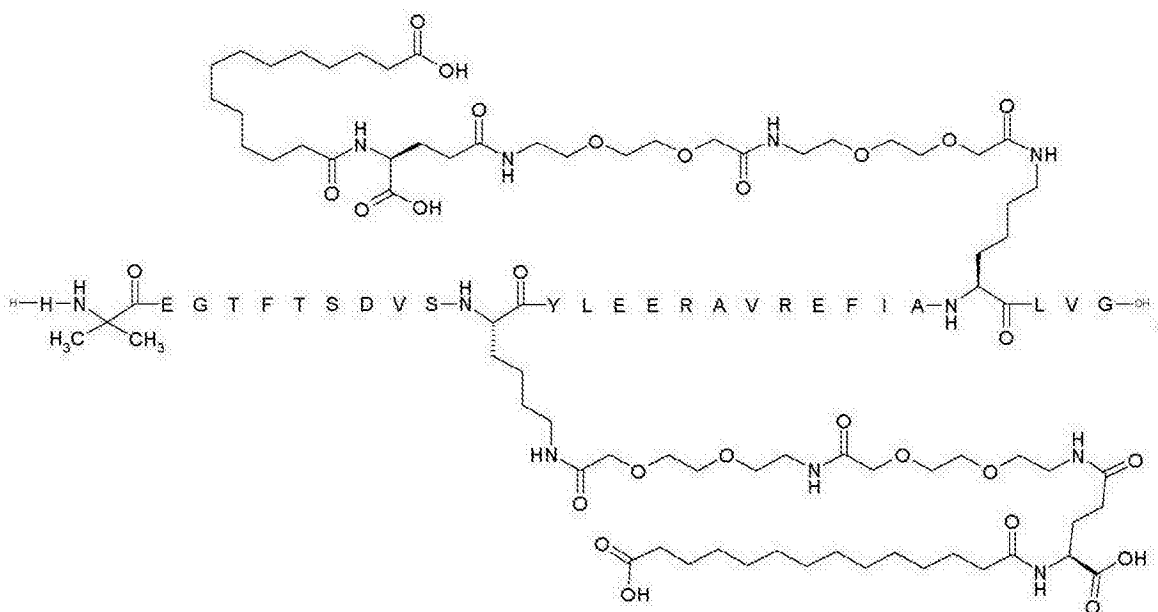
Chem. 35 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



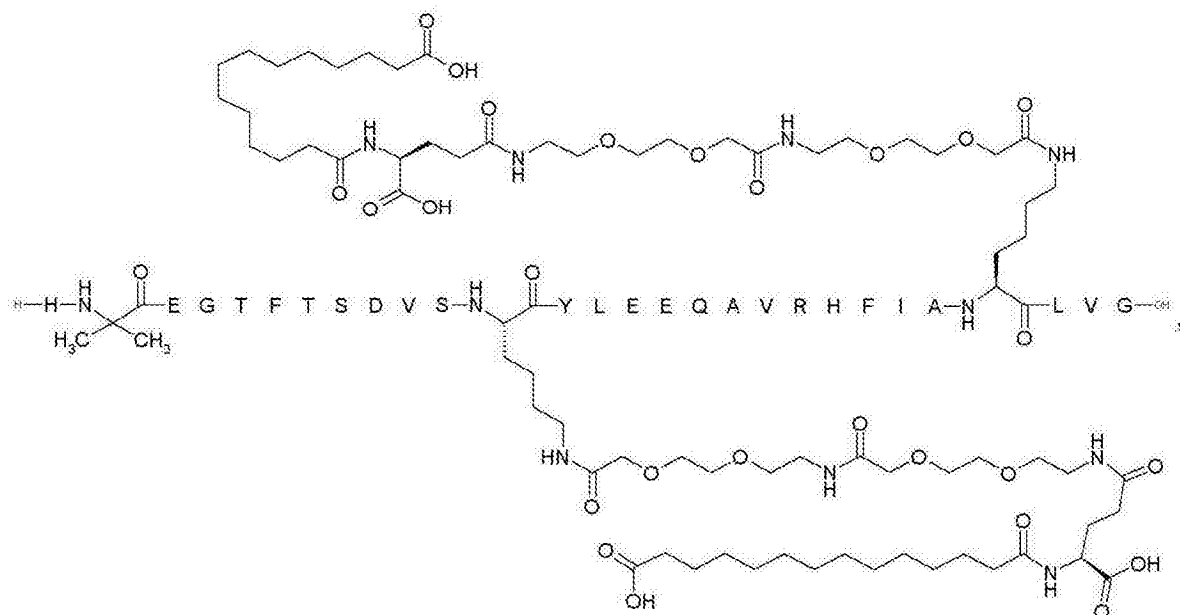
Chem. 36 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²³, Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



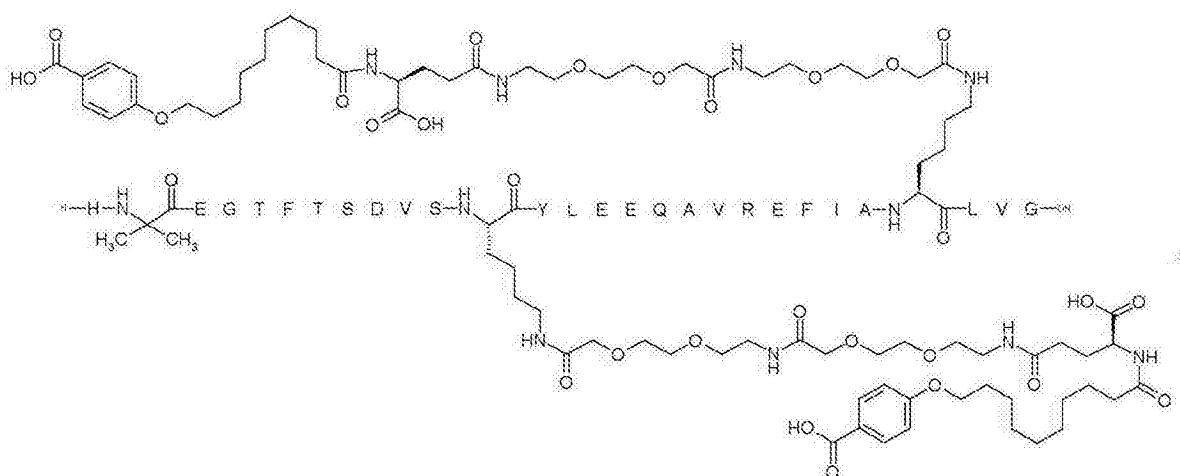
Chem 37 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, His²⁷, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



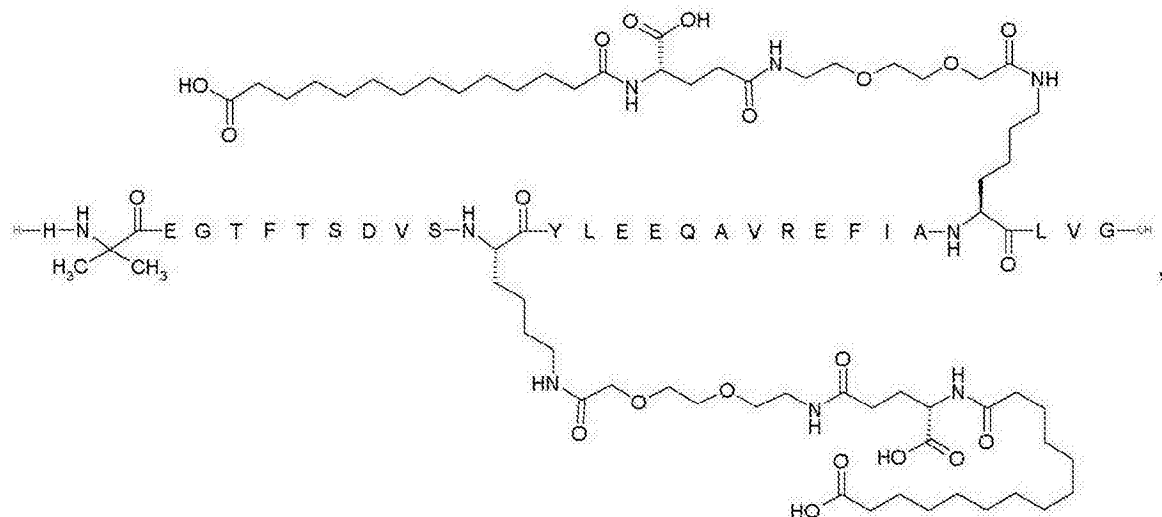
Chem. 38 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



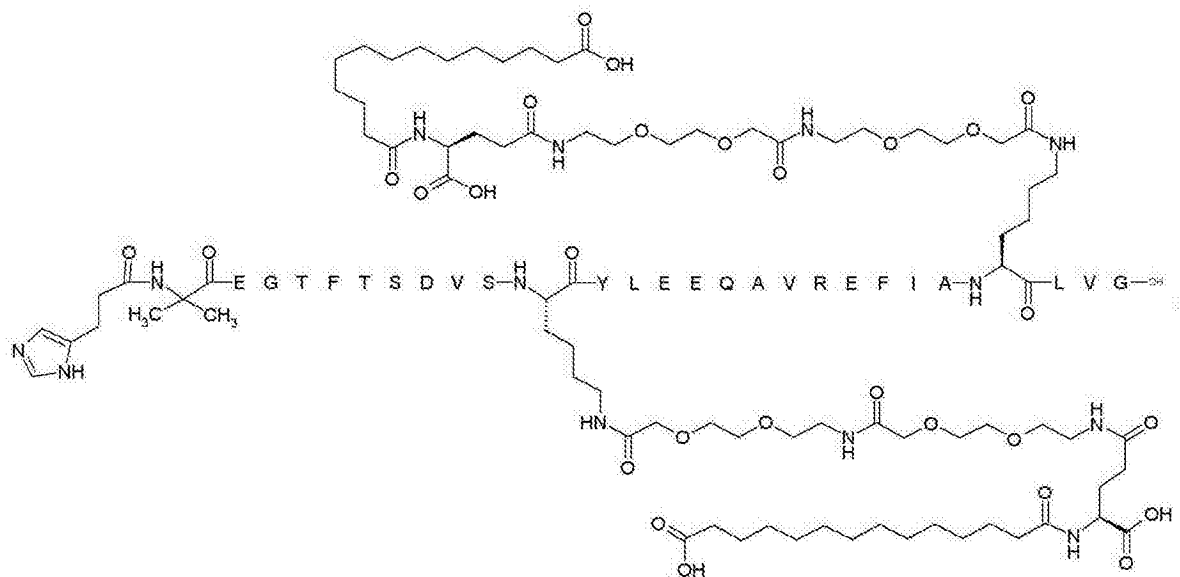
Chem. 39 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



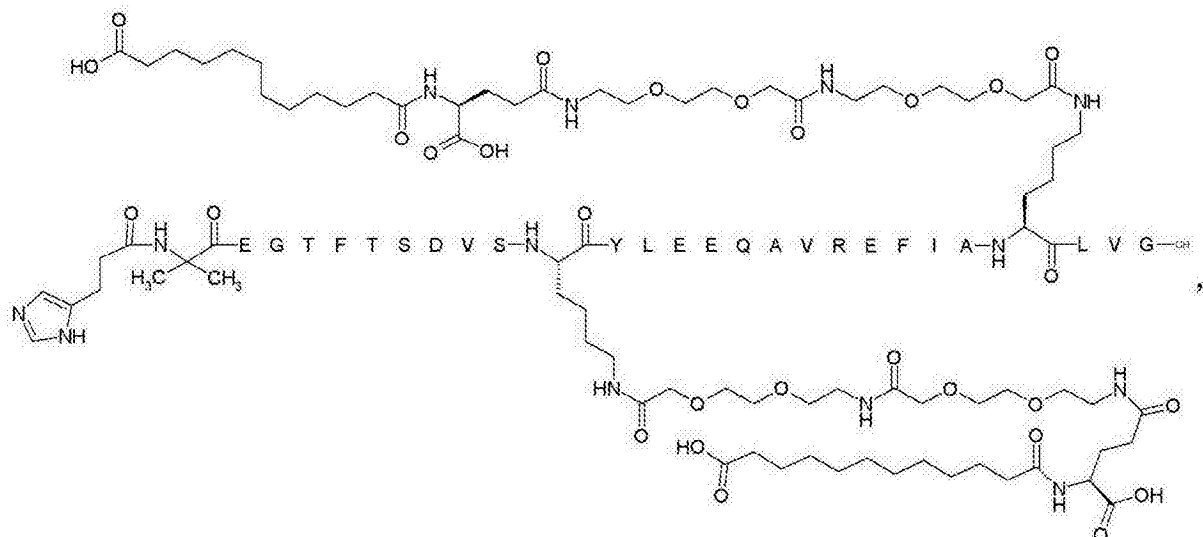
Chem. 40 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



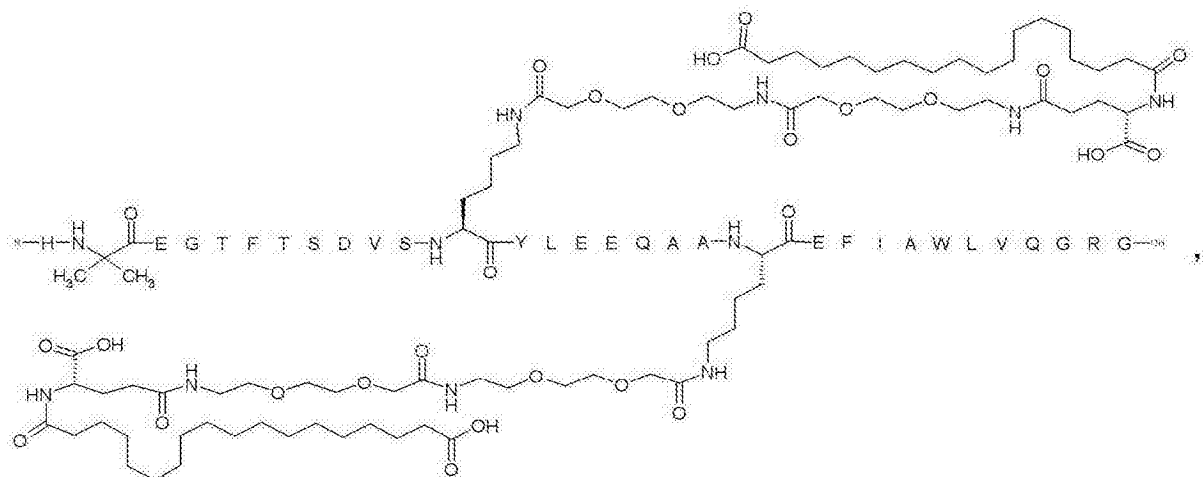
Chem. 41 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



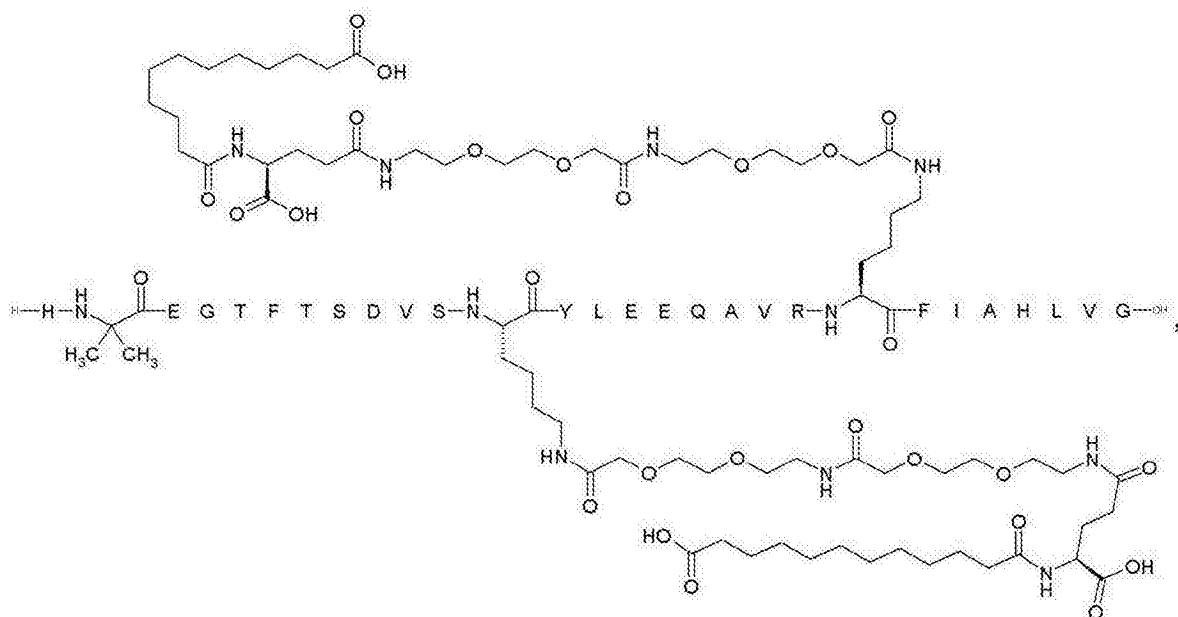
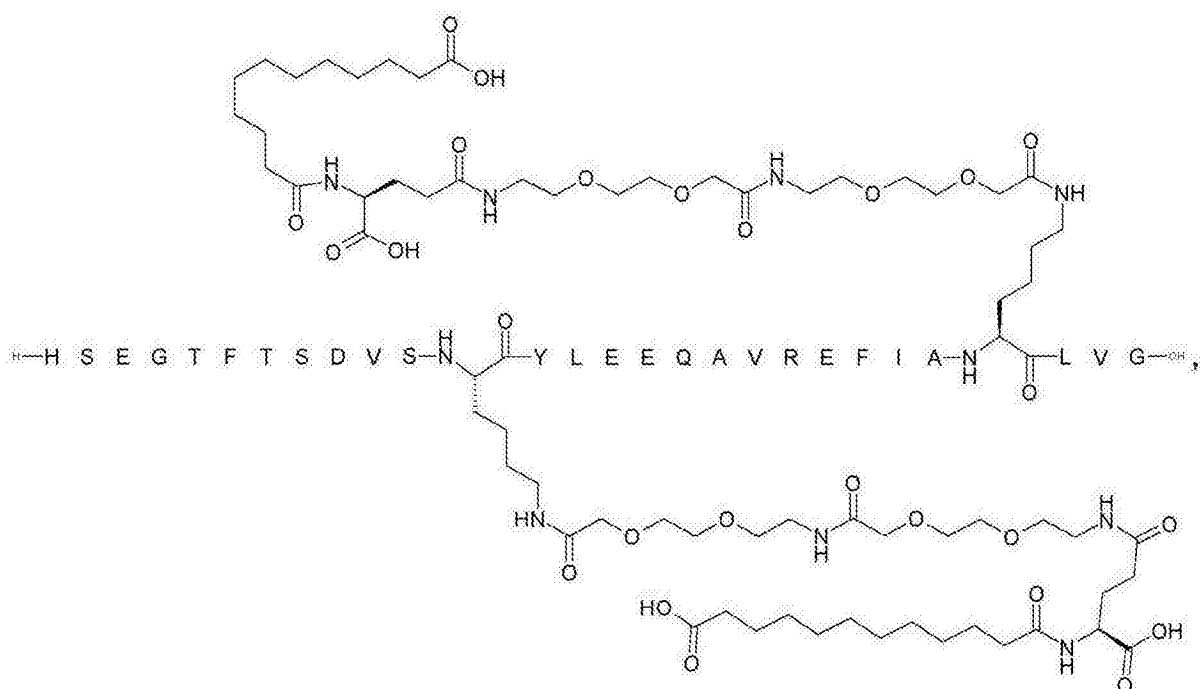
Chem. 42 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,

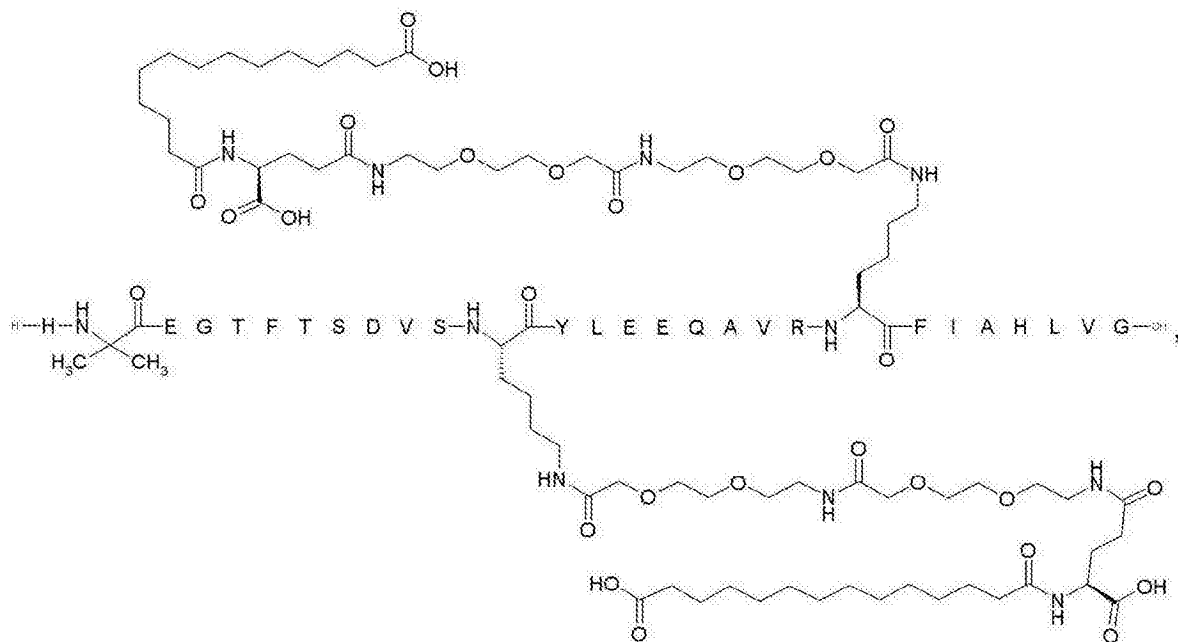


Chem. 43 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,

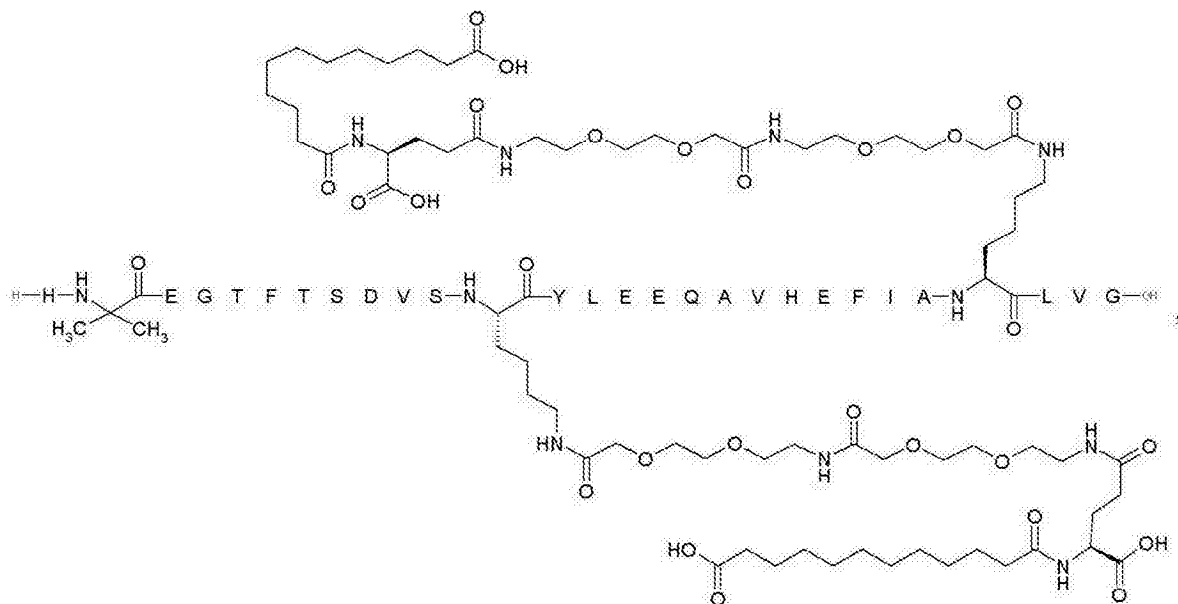

$$\begin{aligned} & \text{N}^{\epsilon 18}\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-羧基}\text{-}4\text{-}(11\text{-羧基十一酰基氨基})\text{丁酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}], \text{N}^{\epsilon 31}\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-} \\ & [[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-羧基}\text{-}4\text{-}(11\text{-羧基十一酰基氨基})\text{丁酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{-}[\text{Ser}^8, \text{Lys}^{18}, \text{Glu}^{22}, \text{Val}^{25}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{31}, \\ & \text{Gly}^{34}]\text{-GLP-1-(7-34)-肽}, \end{aligned}$$

$$\text{N}^{\epsilon 18}\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-羧基}\text{-}4\text{-}(13\text{-羧基十三酰基氨基})\text{丁酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}],\text{N}^{\epsilon 27}\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-羧基}\text{-}4\text{-}(13\text{-羧基十三酰基氨基})\text{丁酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{-}[\text{Aib}^8,\text{Lys}^{18},\text{Glu}^{22},\text{Val}^{25},\text{Arg}^{26},\text{Lys}^{27},\text{His}^{31}]$$

Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



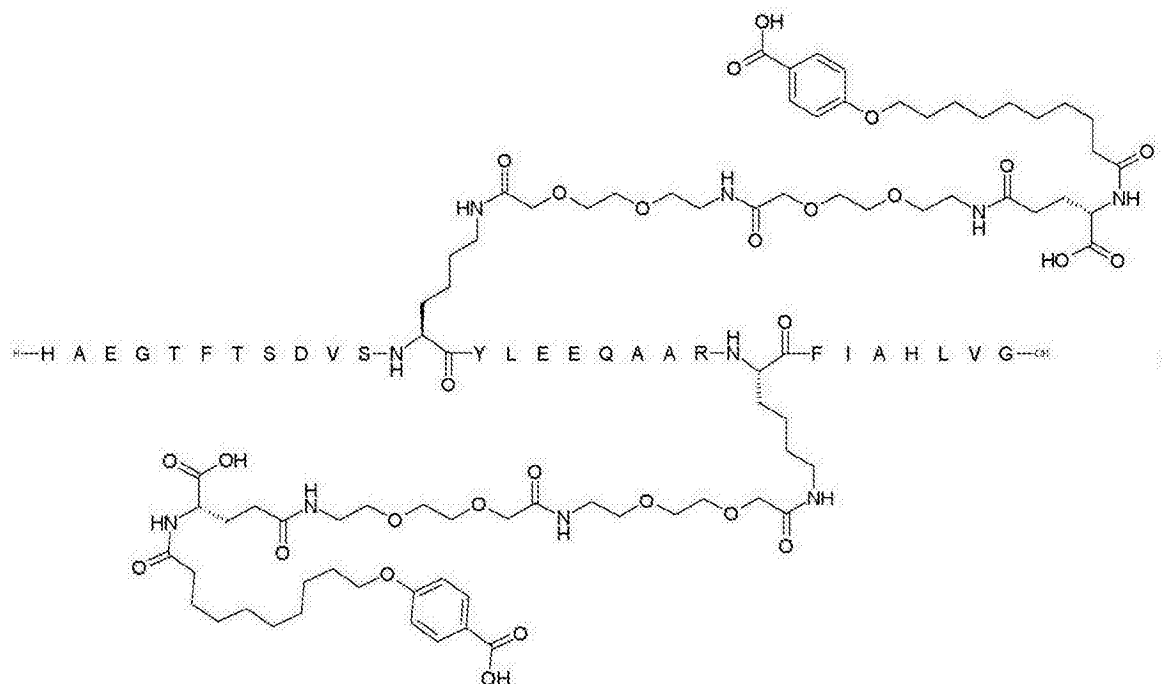
Chem. 46 :

N^{ε18}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^{ε31}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, His²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



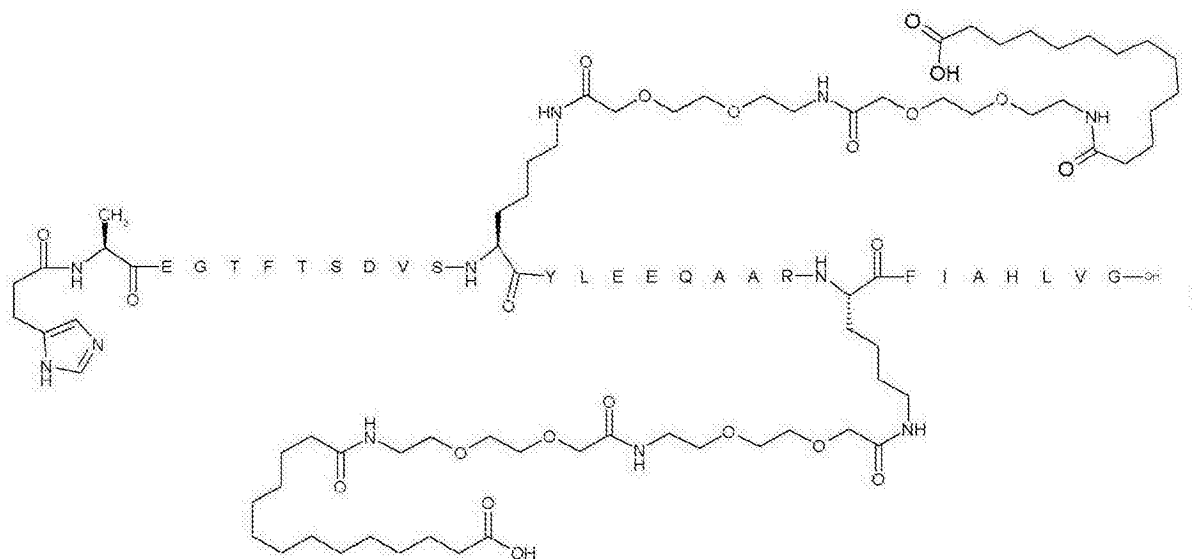
Chem. 47 :

N^{ε18}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^{ε27}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



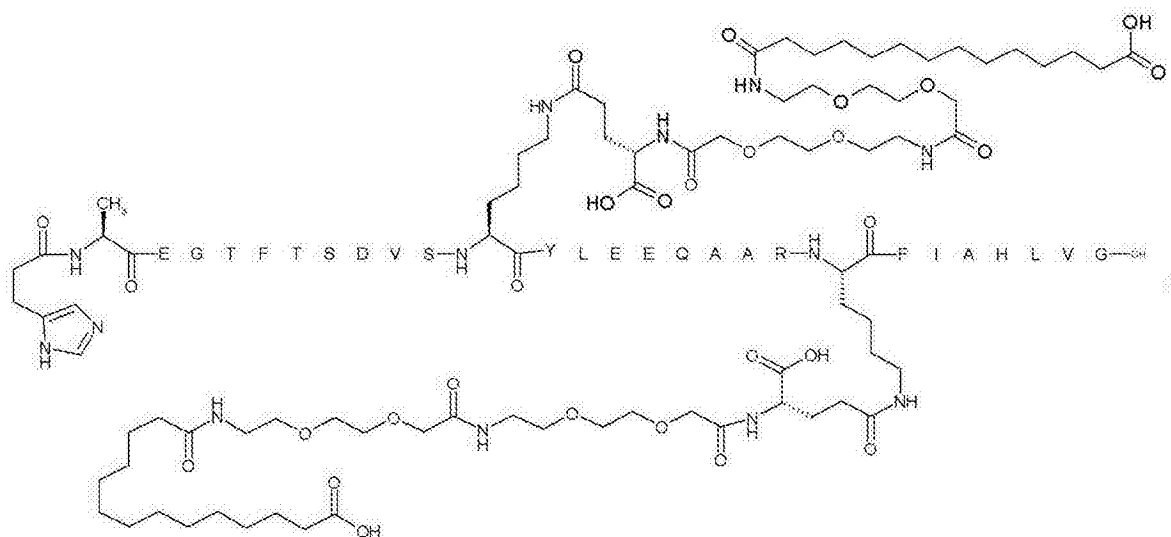
Chem. 50 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



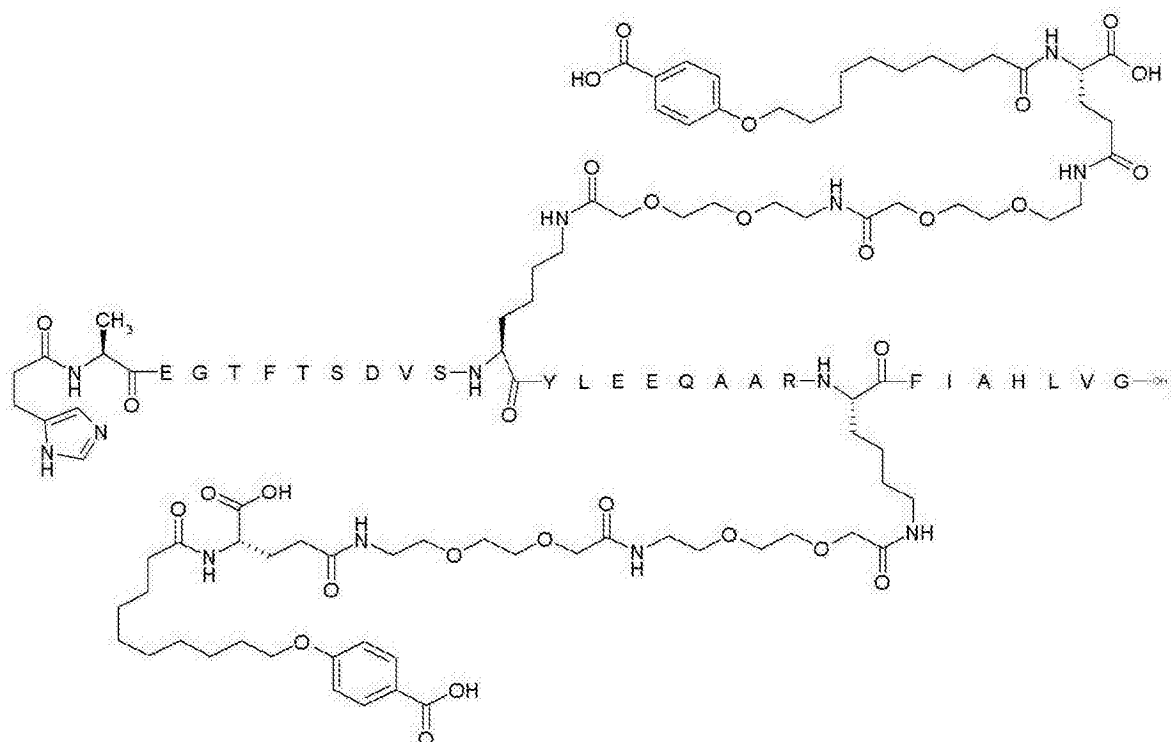
Chem. 51 :

$N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



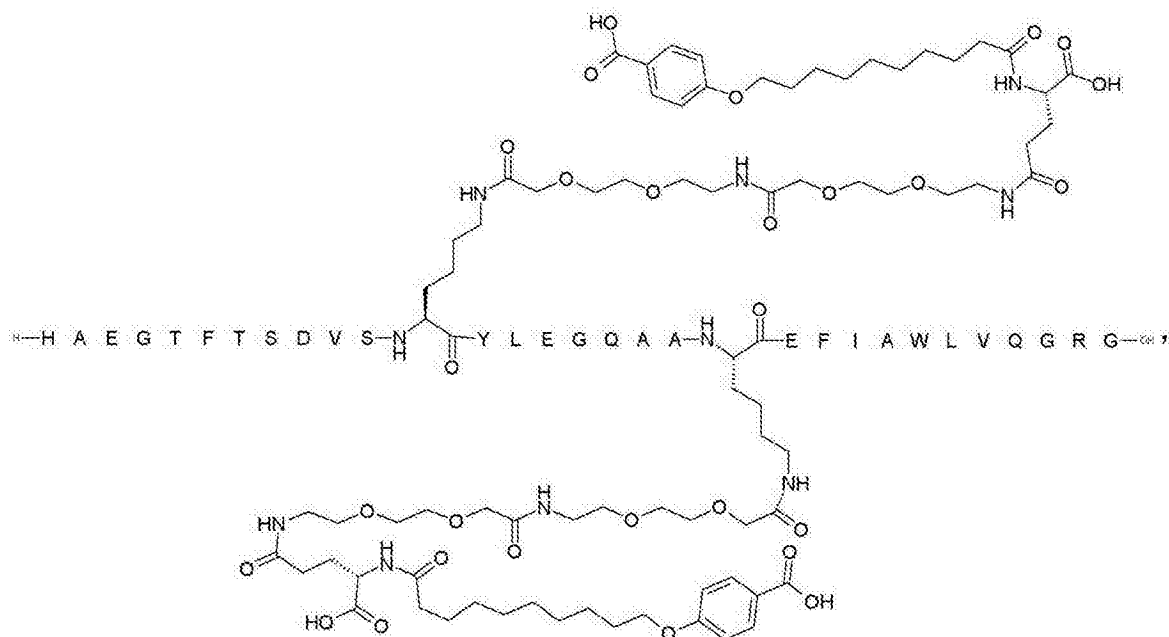
Chem. 52 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



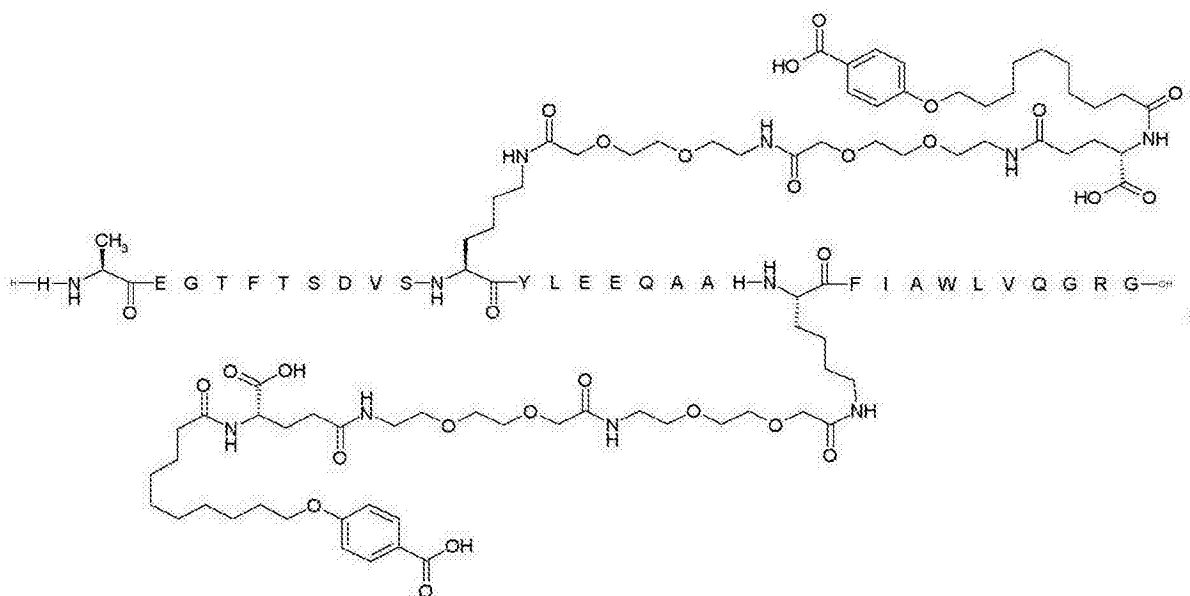
Chem. 53 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



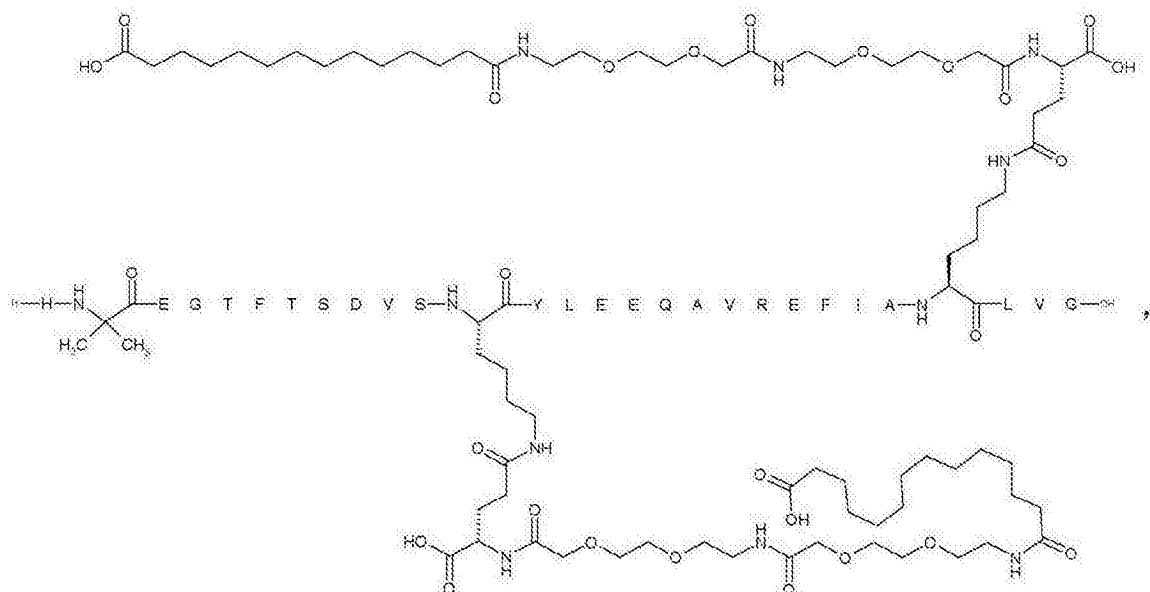
Chem. 54 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², His²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



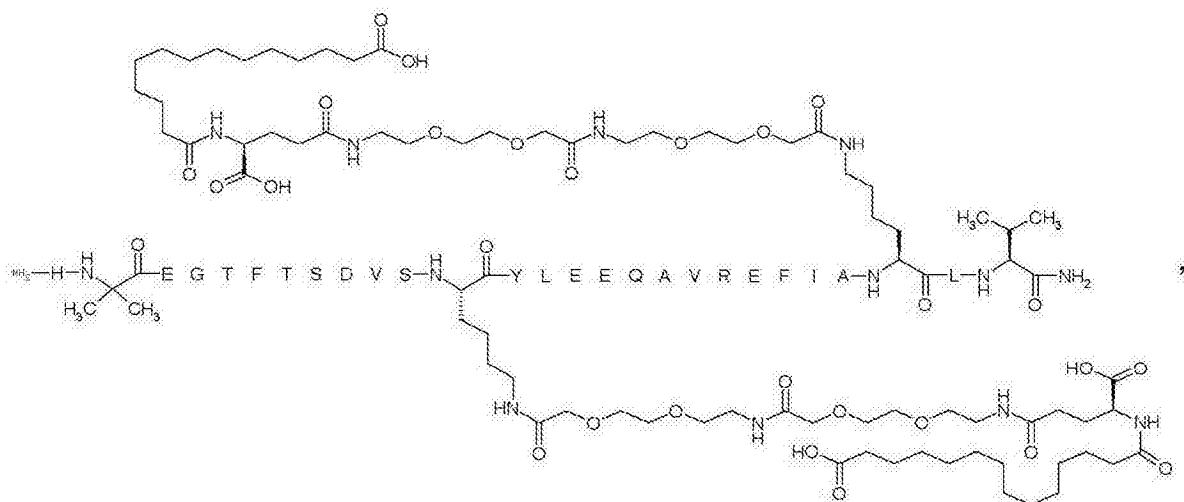
Chem. 55 :

$N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



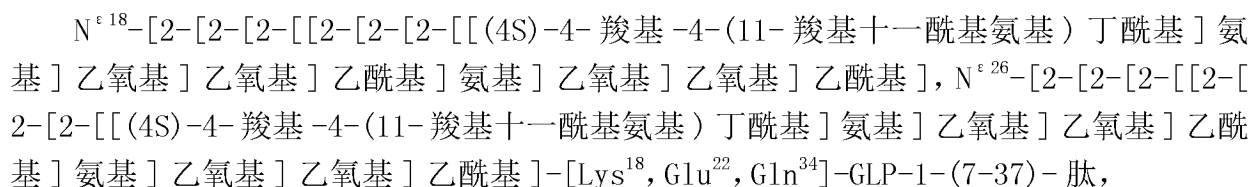
Chem. 56 :

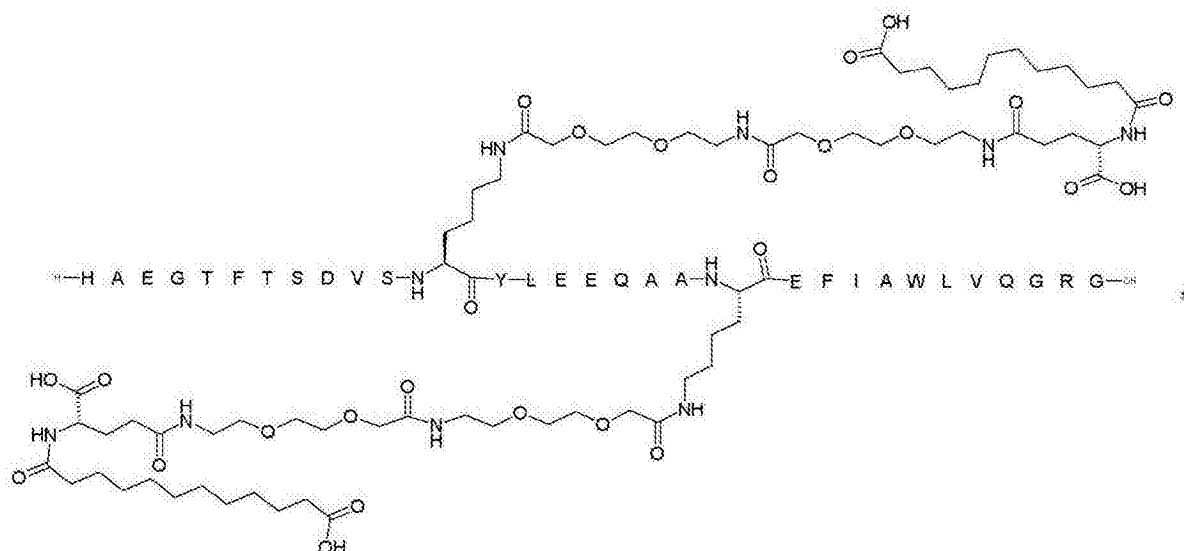
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹]-GLP-1-(7-33)-肽酰胺,



Chem. 57 :

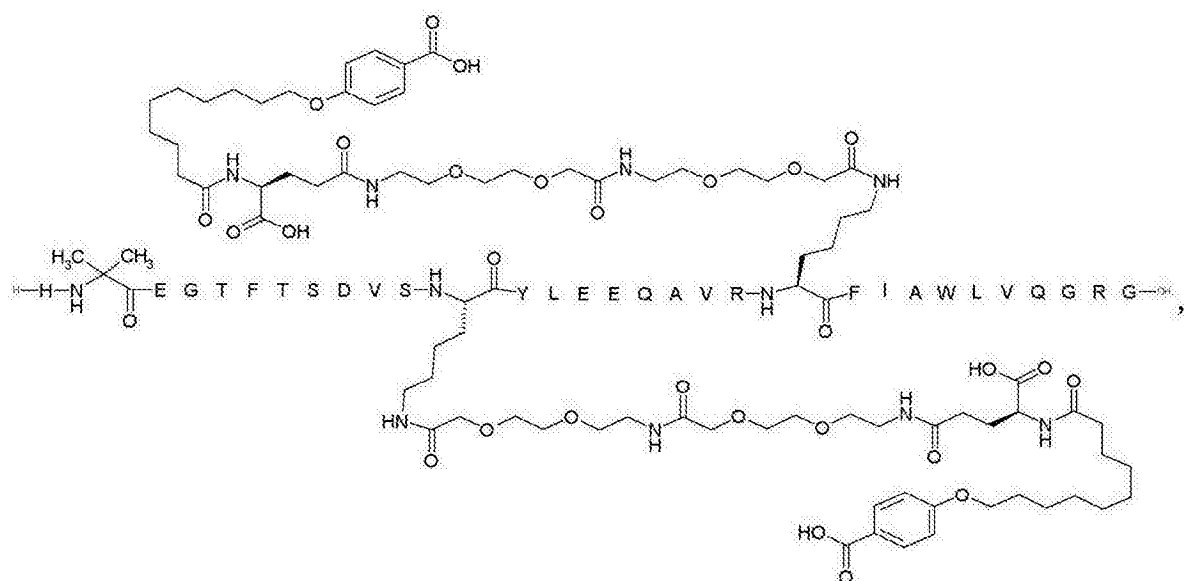
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,





Chem. 60 :

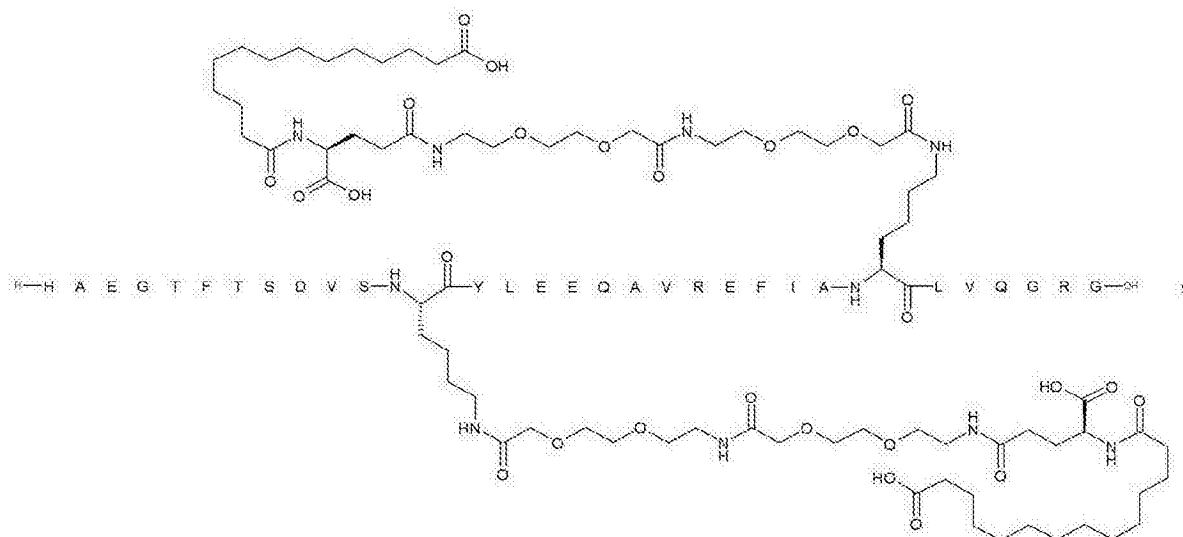
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 61 :

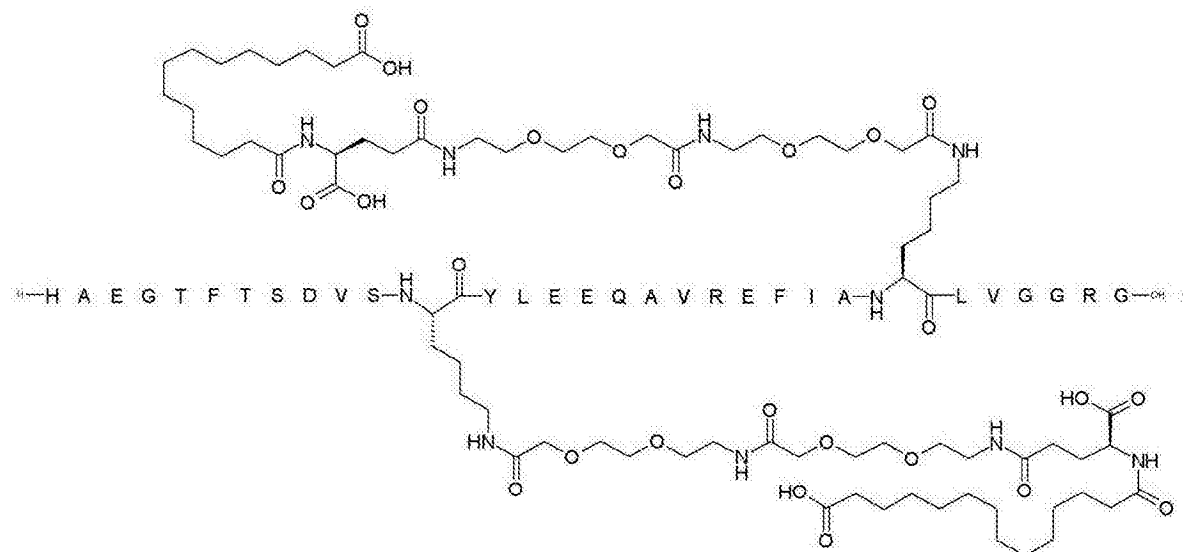
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,





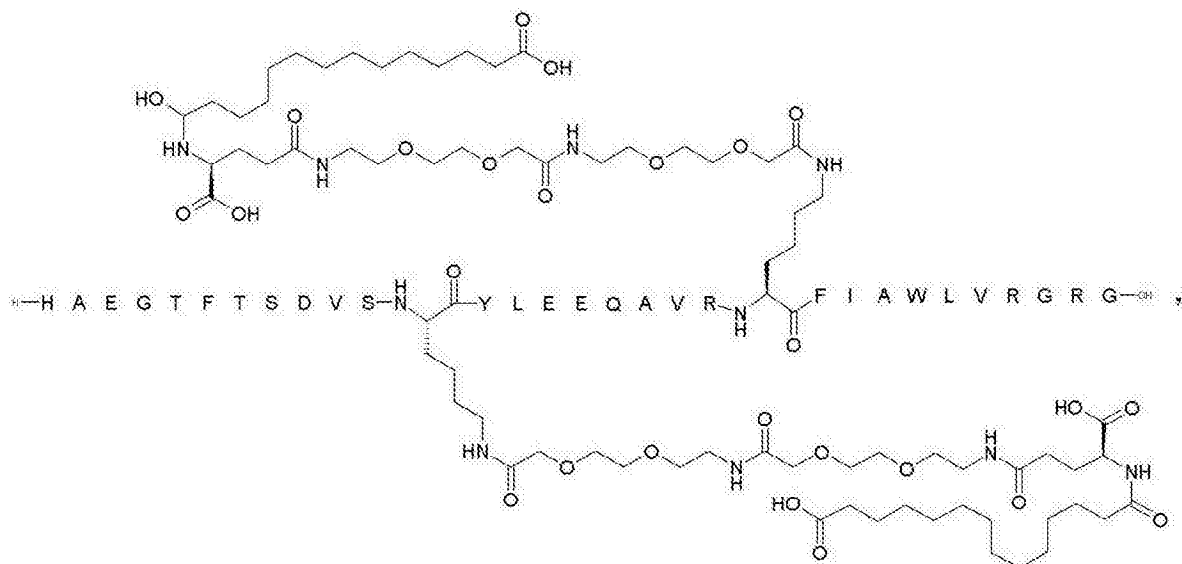
Chem. 64 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



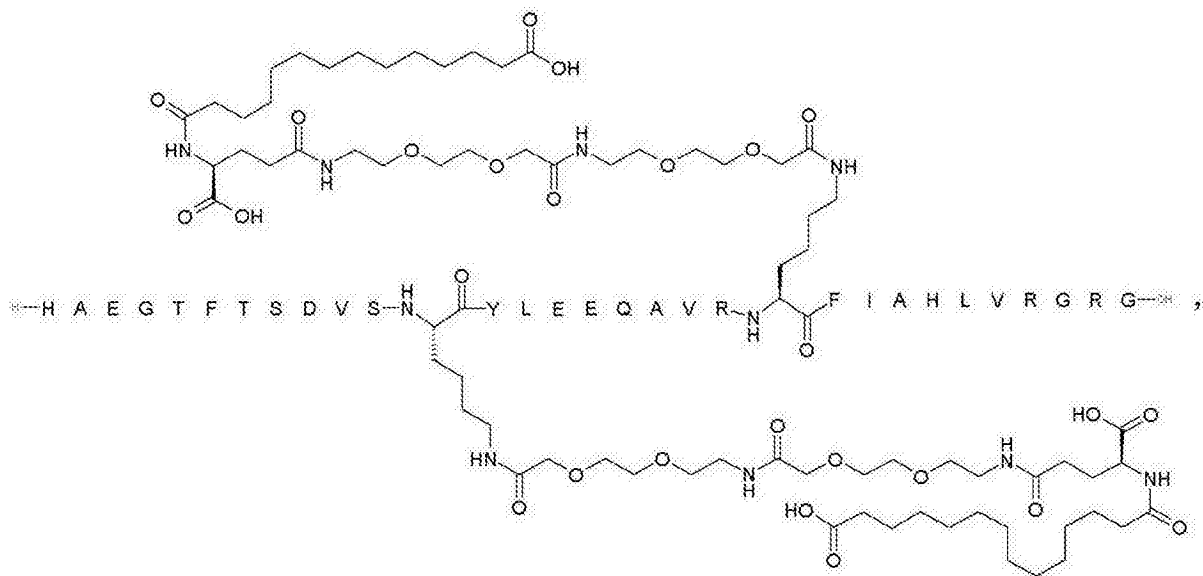
Chem. 65 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



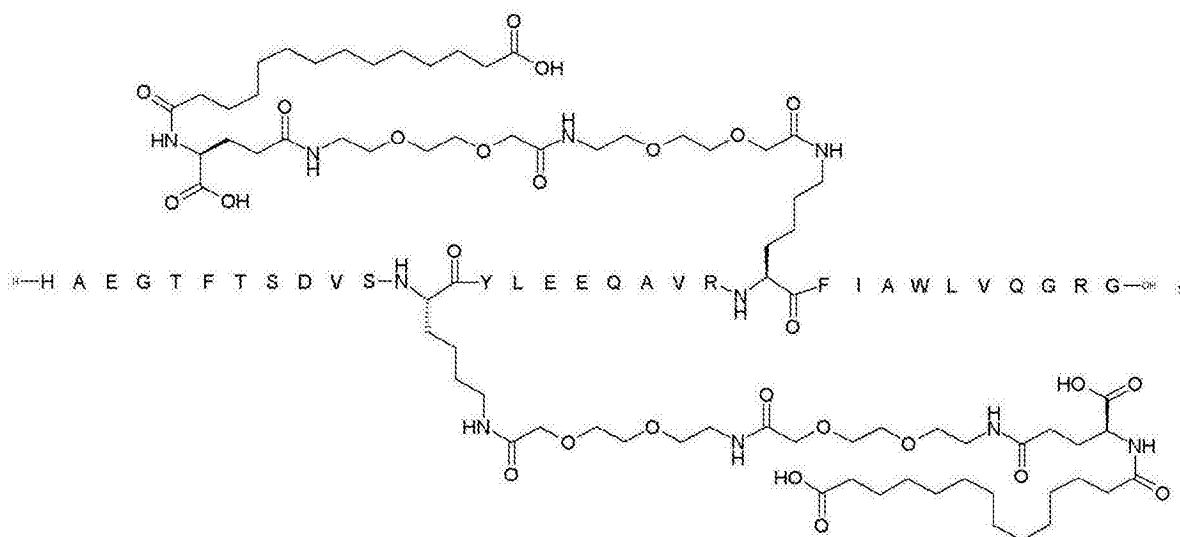
Chem. 66 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



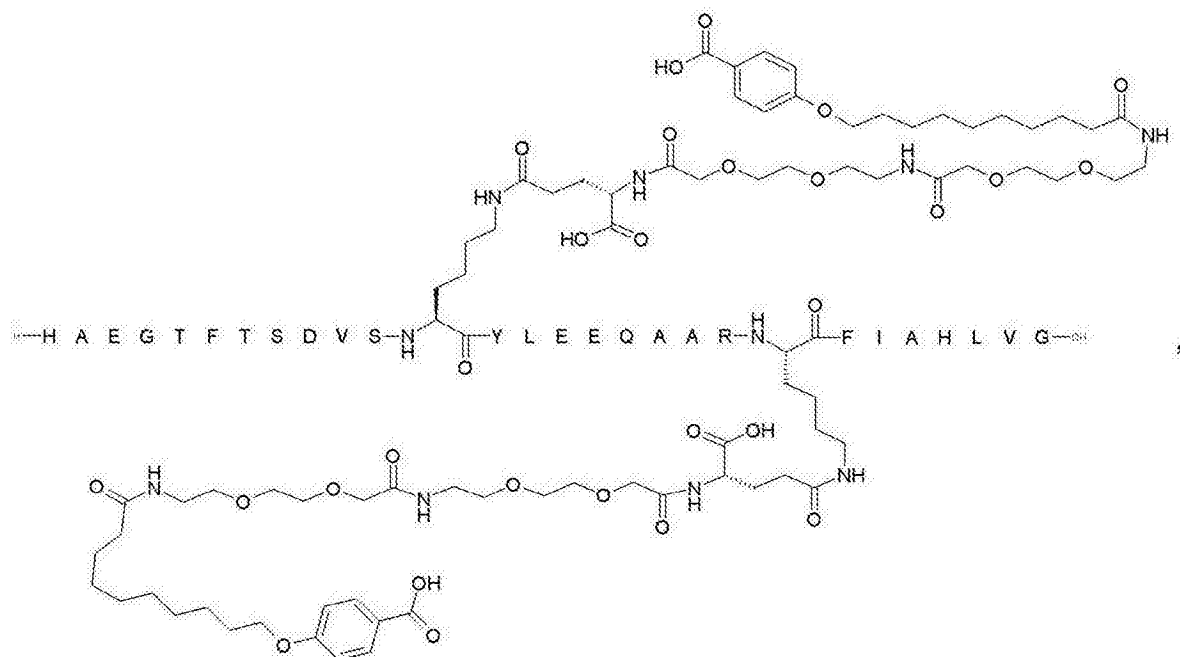
Chem. 67 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



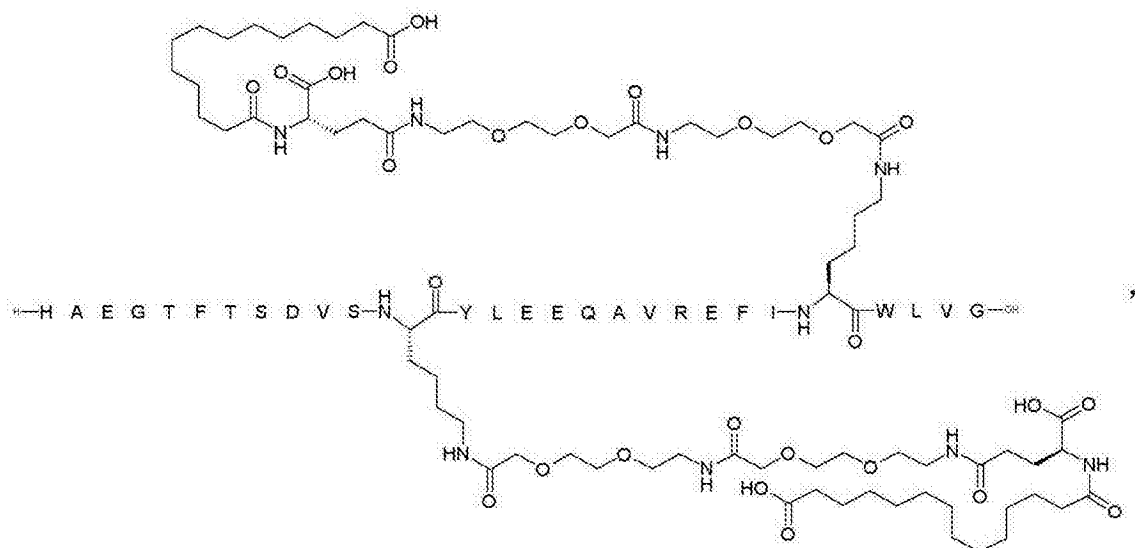
Chem. 68 :

$\text{N}^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], $\text{N}^{\epsilon 27}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



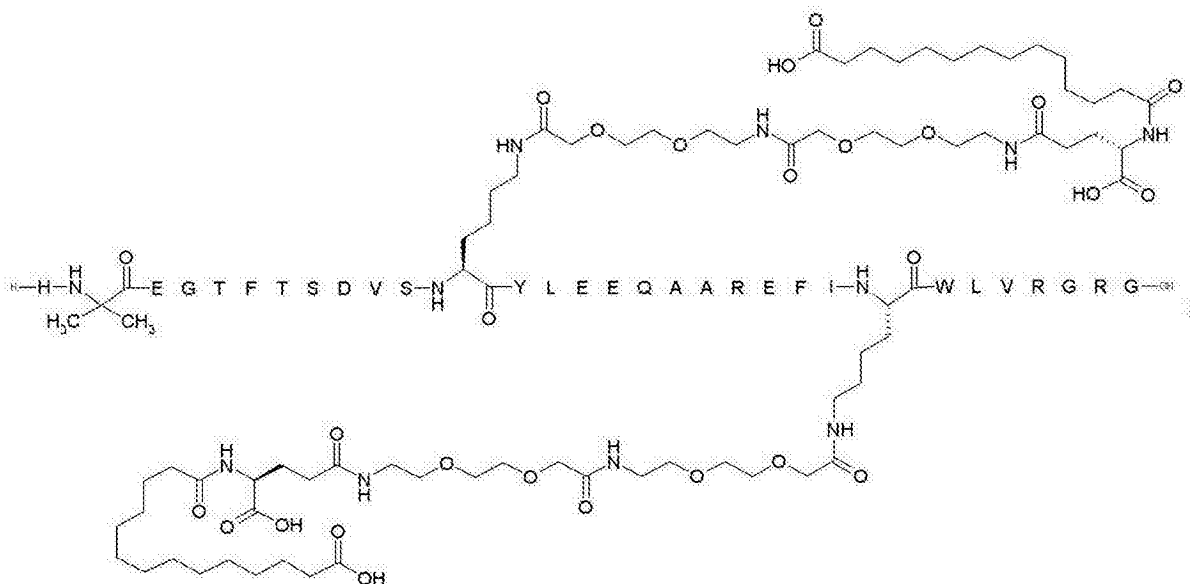
Chem. 69 :

$\text{N}^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $\text{N}^{\epsilon 30}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³⁰, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



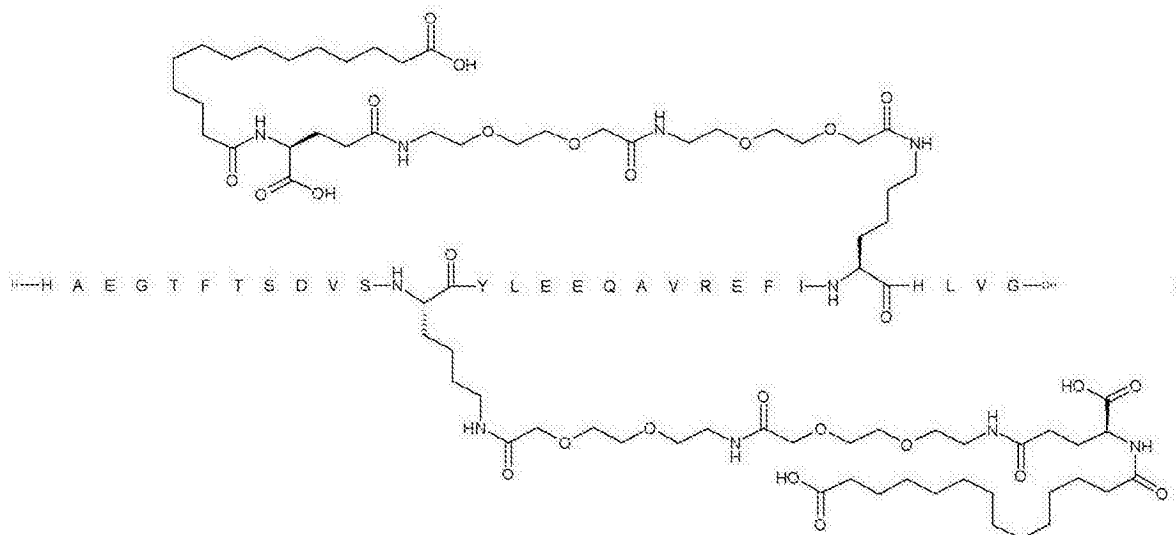
Chem. 70 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 30}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³⁰, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



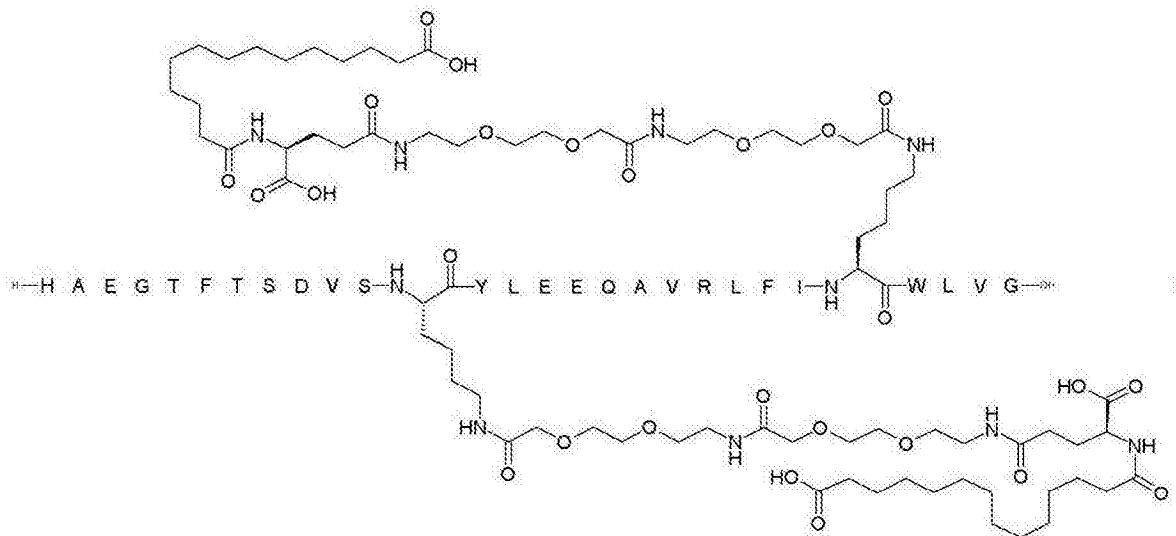
Chem. 71 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 30}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³⁰, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



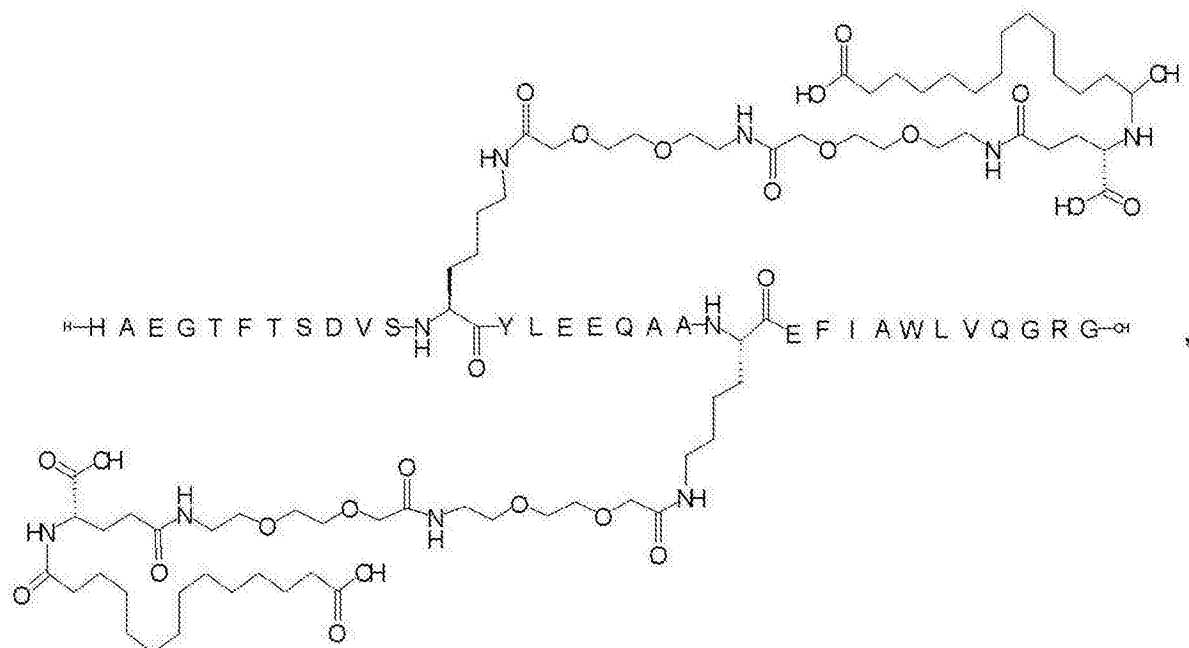
Chem. 72 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 30}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Leu²⁷, Lys³⁰, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



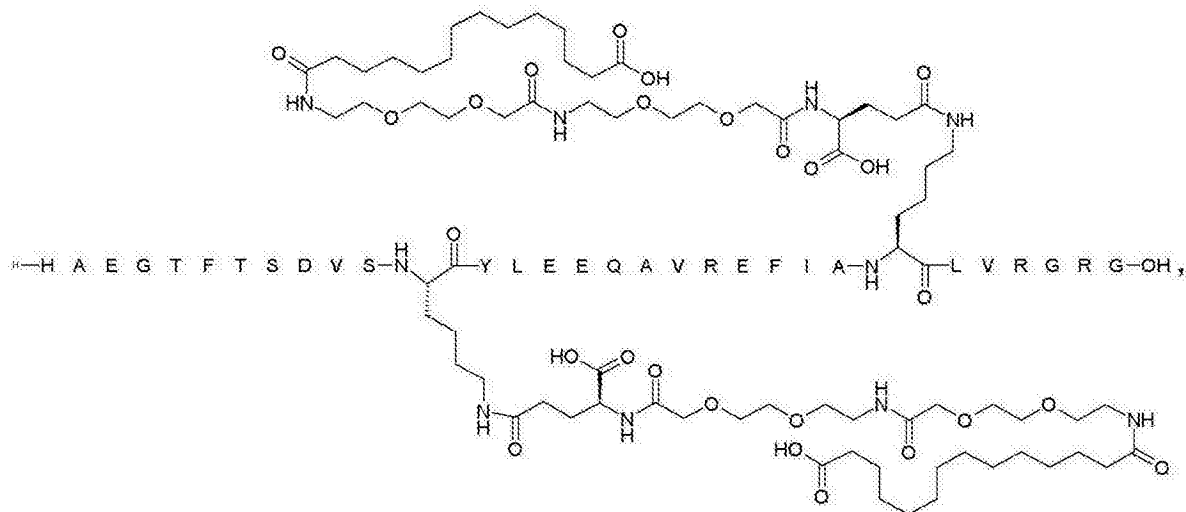
Chem. 73 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



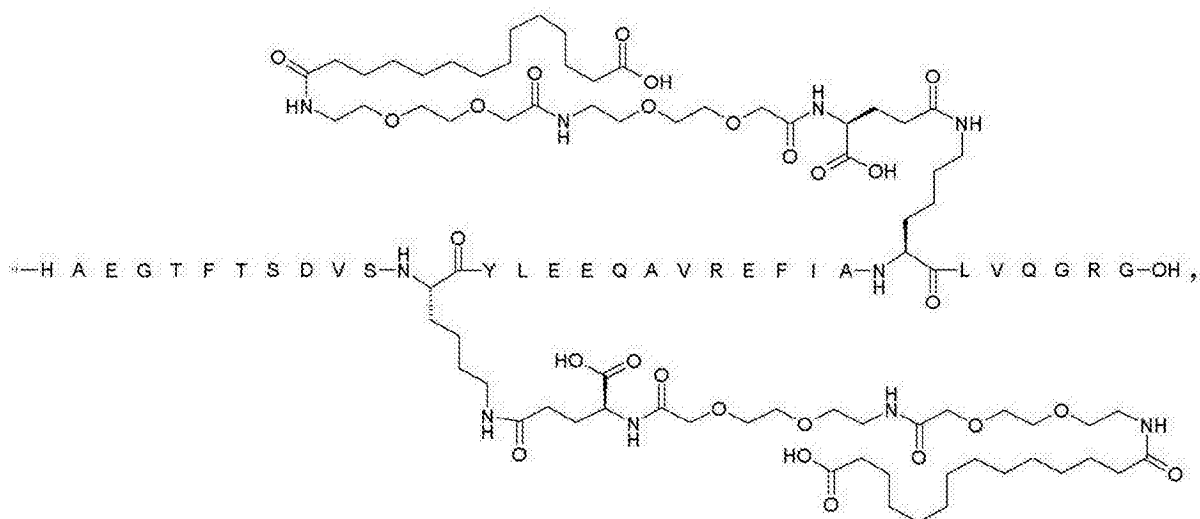
Chem. 74 :

$N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



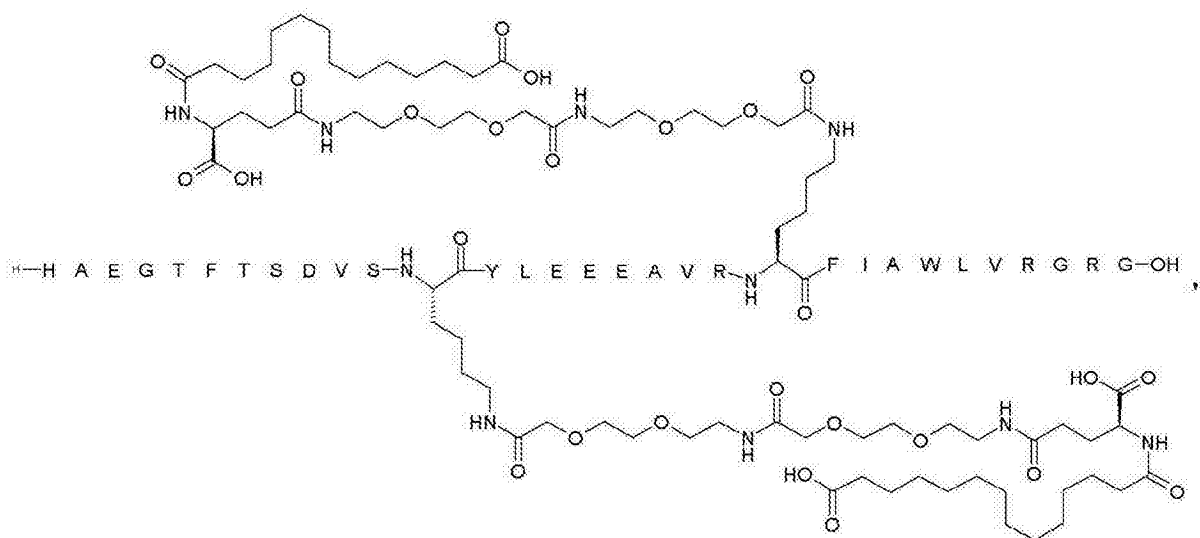
Chem. 75 :

$N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



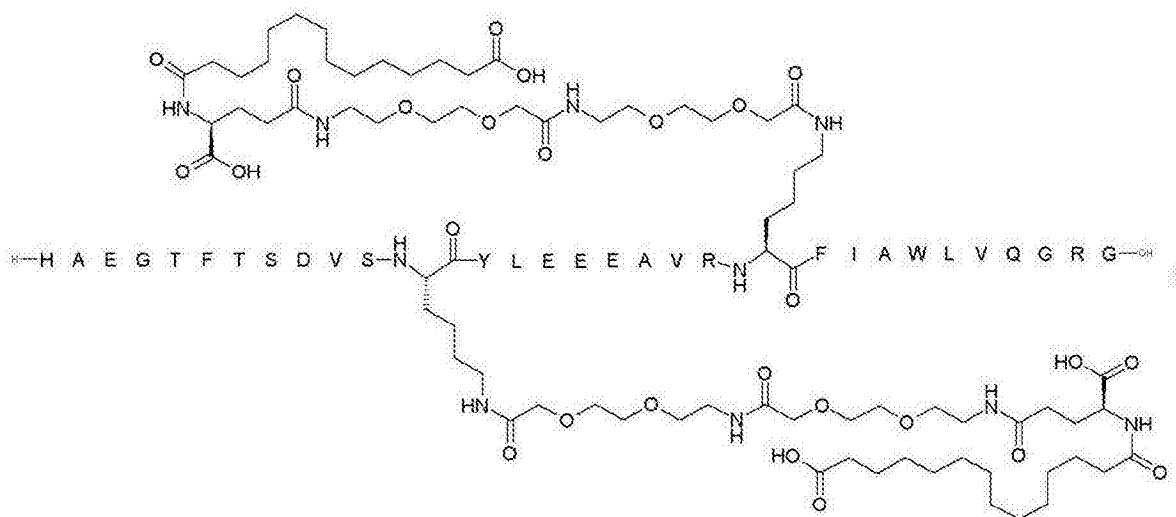
Chem. 76 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Glu²³, Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



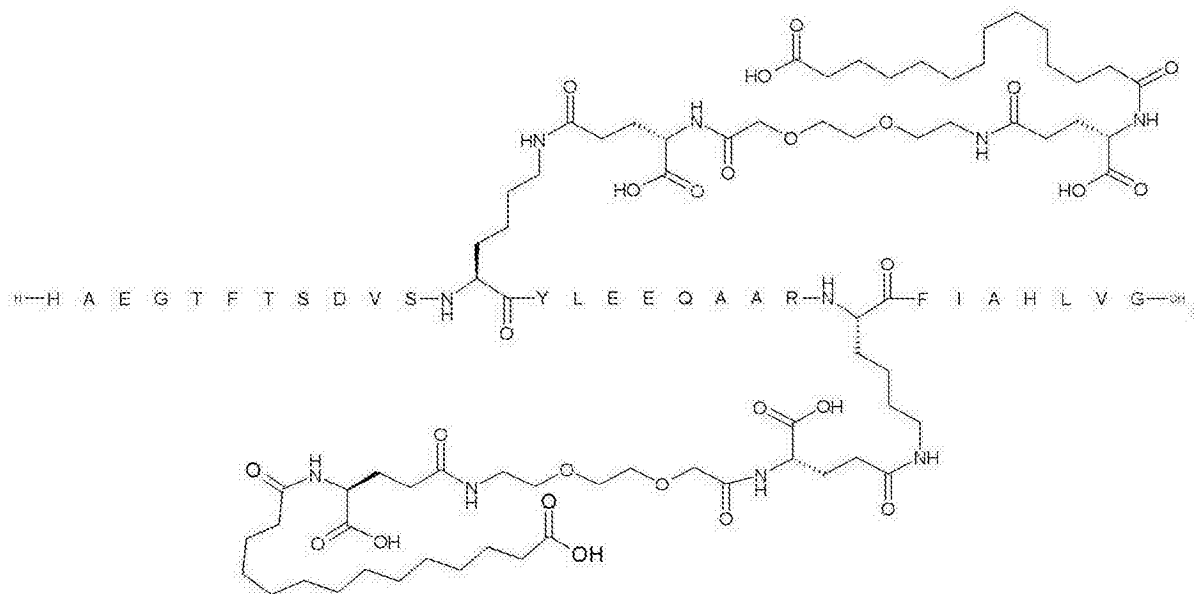
Chem. 77 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Glu²³, Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



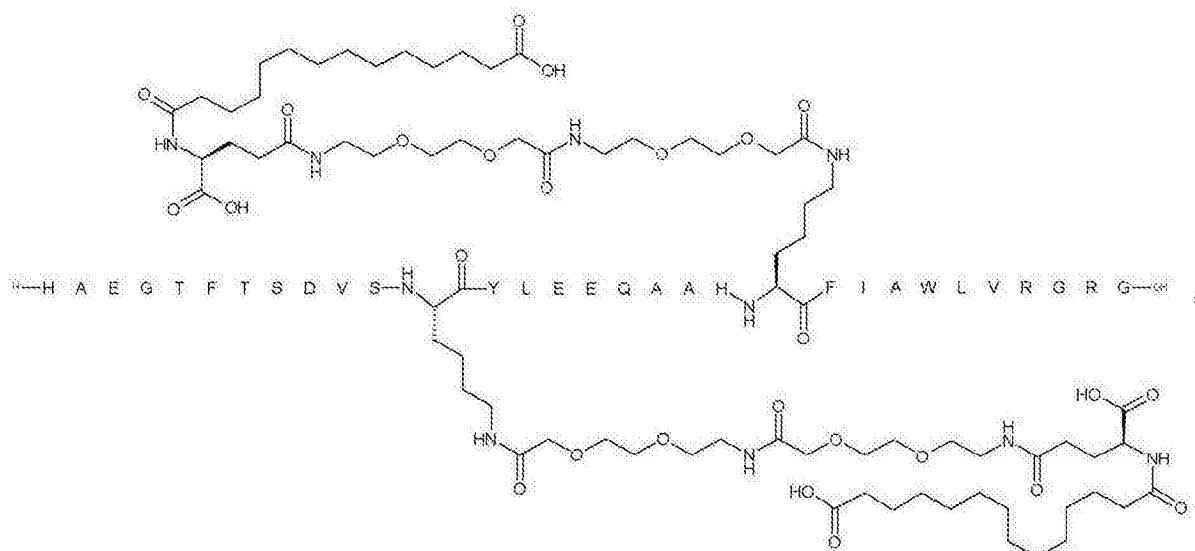
Chem. 78 :

$\text{N}^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], $\text{N}^{\epsilon 27}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽,



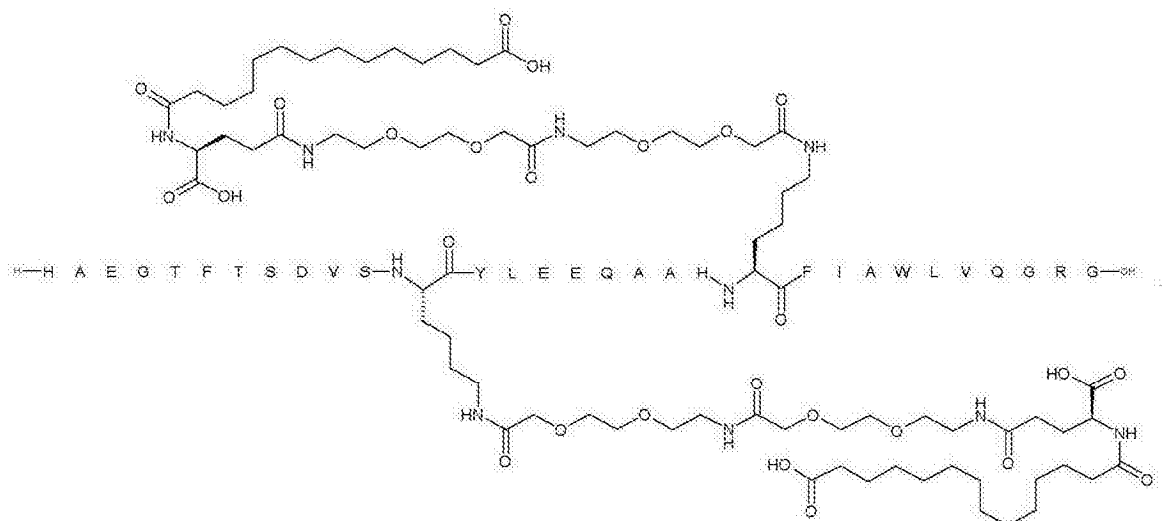
Chem. 79 :

$\text{N}^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $\text{N}^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², His²⁶, Lys²⁷, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 80 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², His²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,

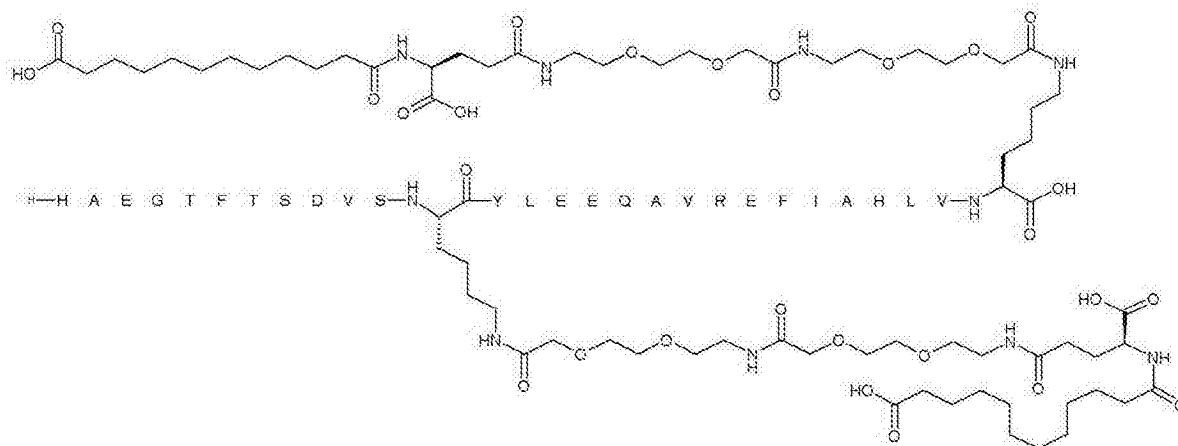


Chem. 81 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², His²⁶, Lys²⁷, His³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,

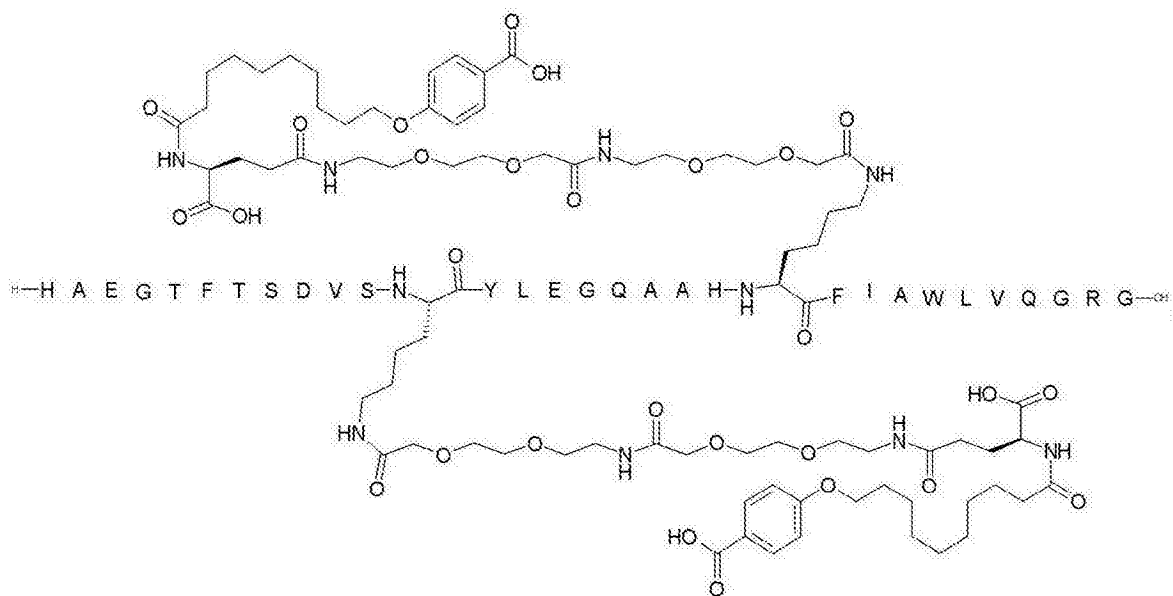






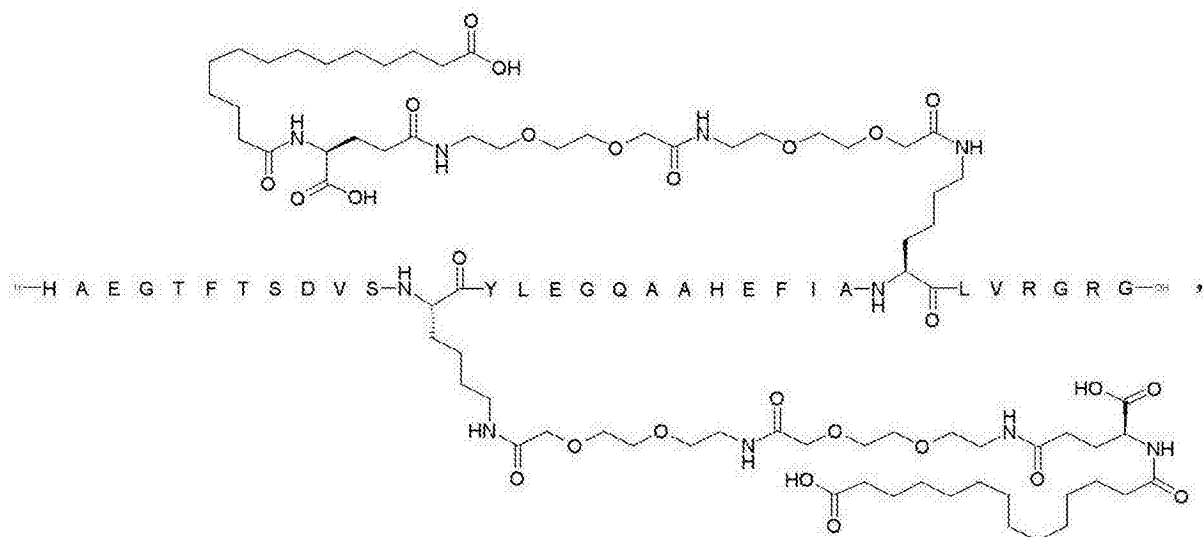
Chem. 86 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, His²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



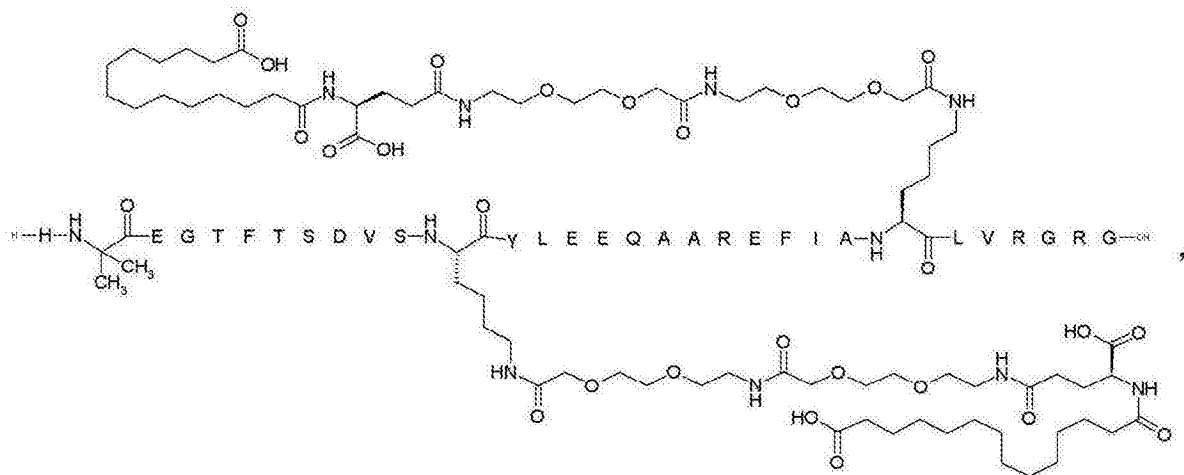
Chem. 87 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[4-(4-碘苯基)丁酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[4-(4-碘苯基)丁酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Val²⁶, Lys²⁷, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



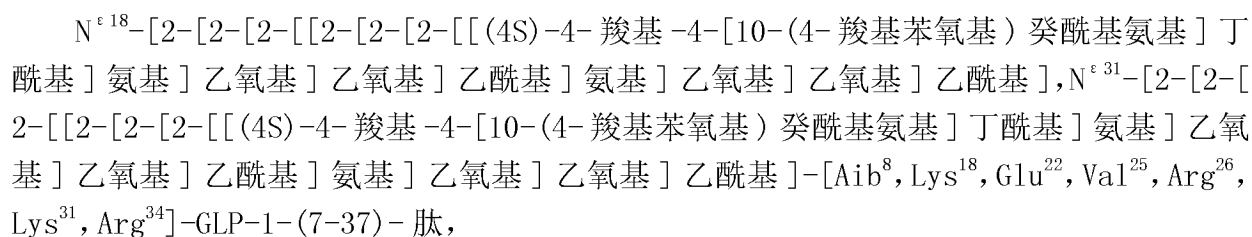
Chem. 92 :

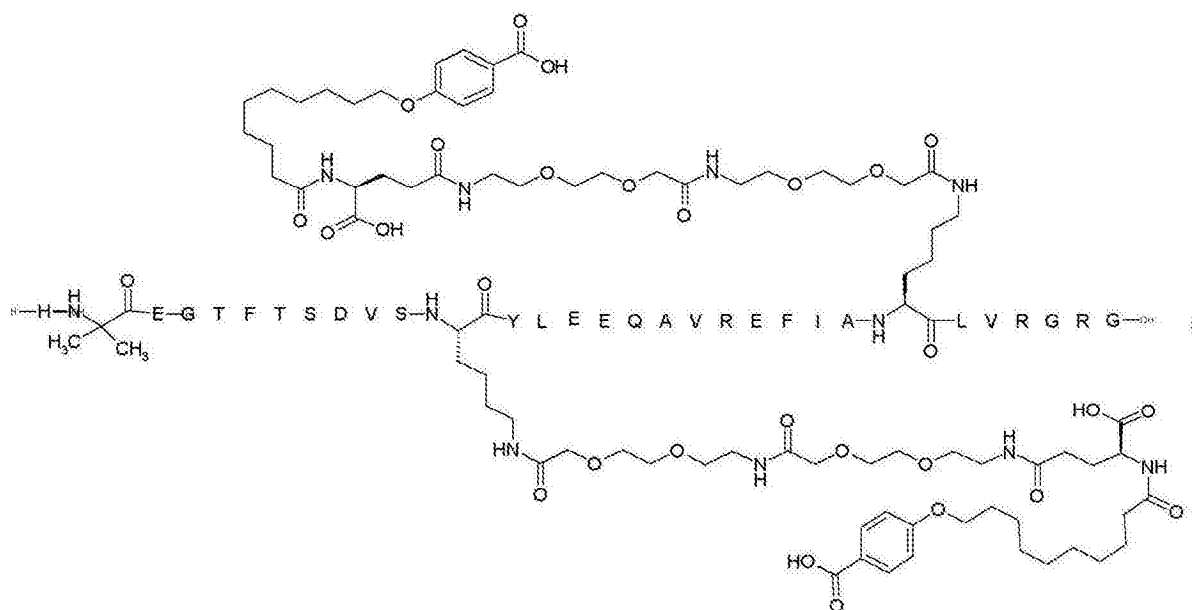
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 93 :

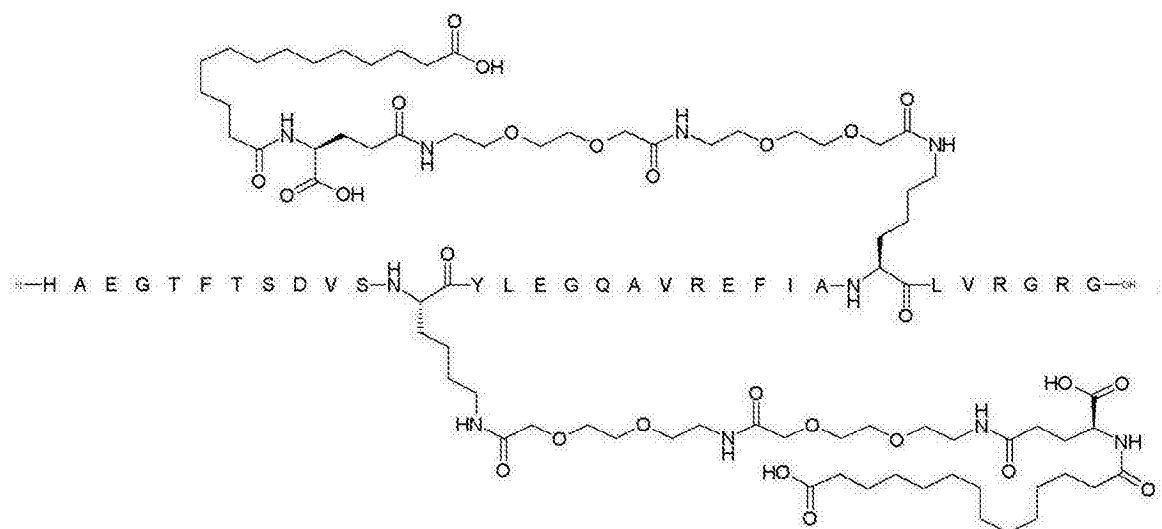
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,





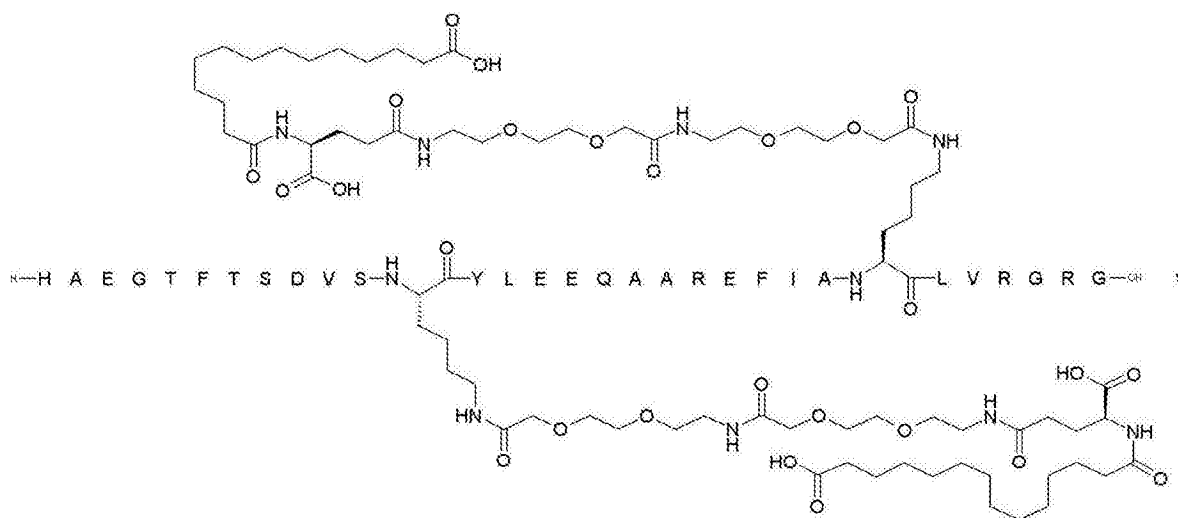
Chem. 96 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



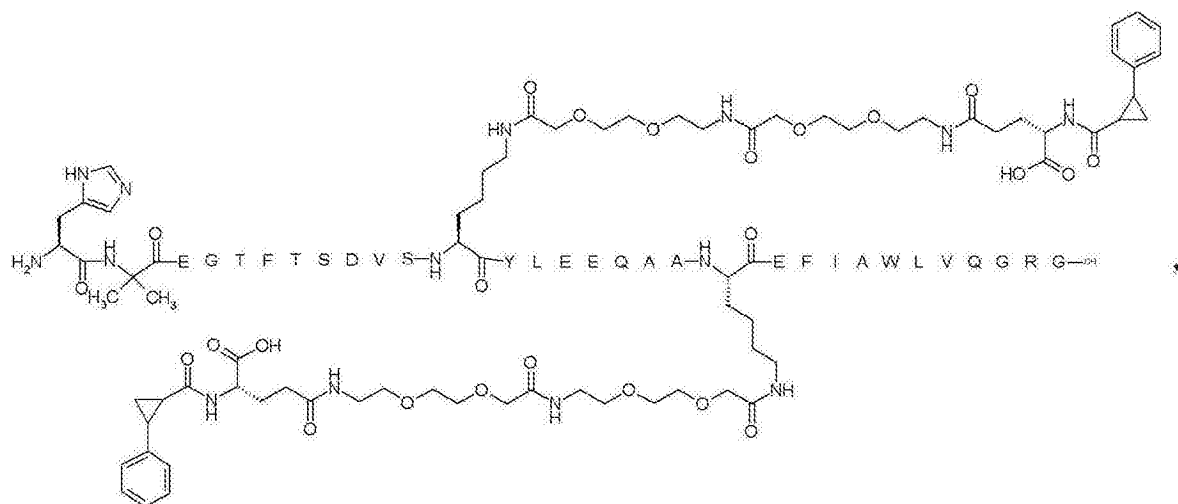
Chem. 97 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



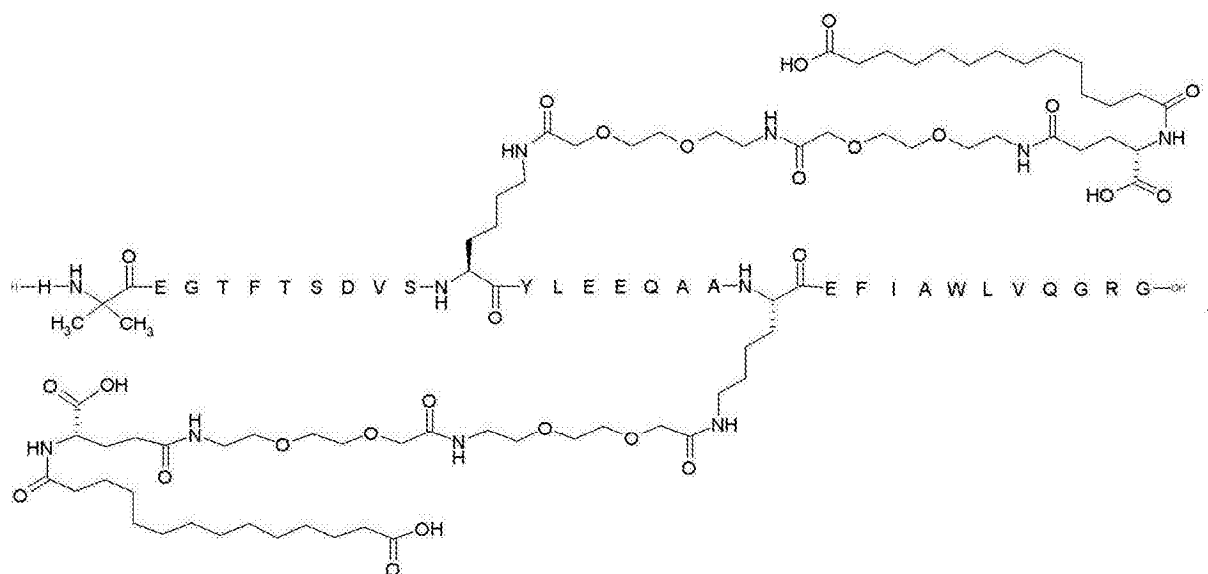
Chem. 98 :

N^ε18-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-[(2-苯基环丙烷羰基)氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε26-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-[(2-苯基环丙烷羰基)氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



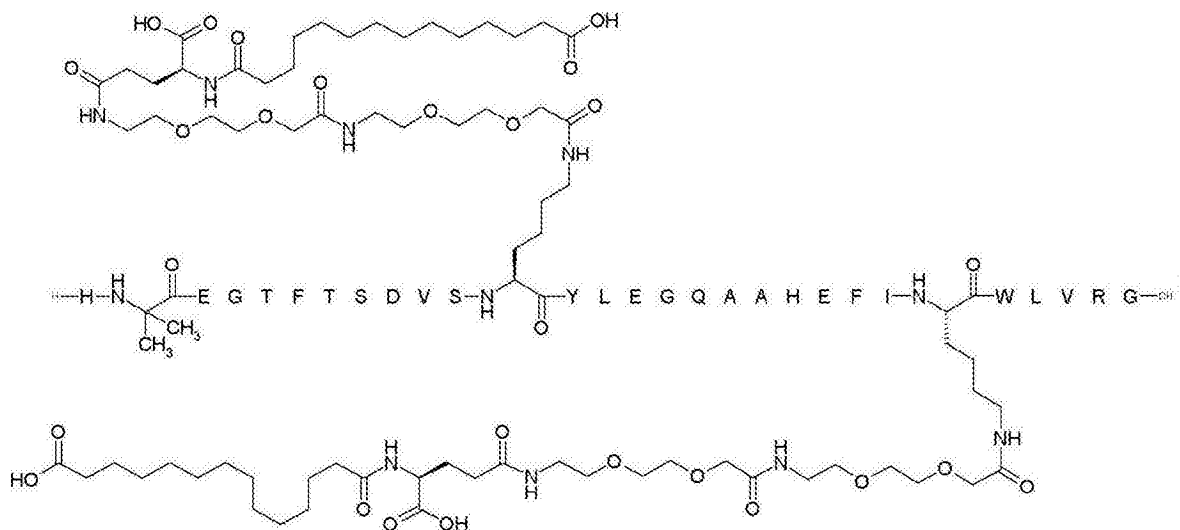
Chem. 99 :

N^ε18-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε26-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



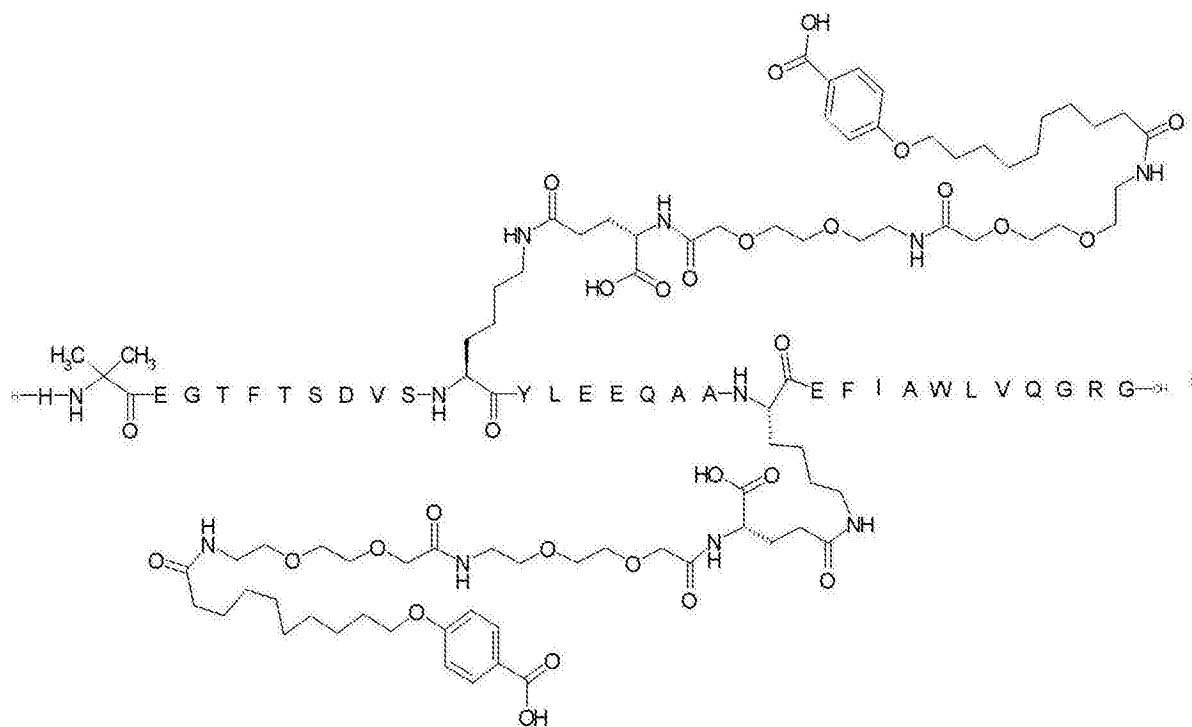
Chem. 100 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 30}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, His²⁶, Lys³⁰, Arg³⁴]-GLP-1-(7-35)-肽,



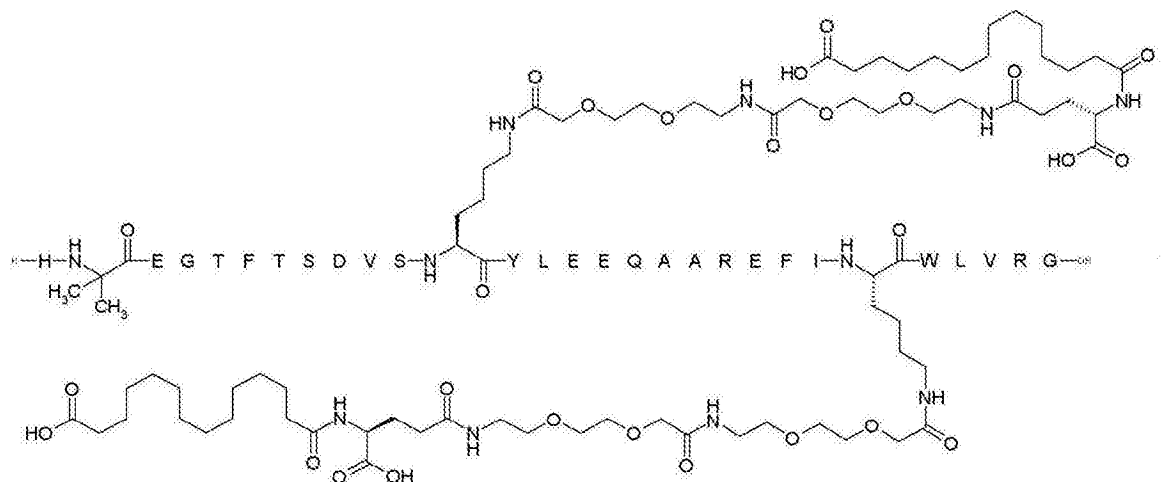
Chem. 101 :

$N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



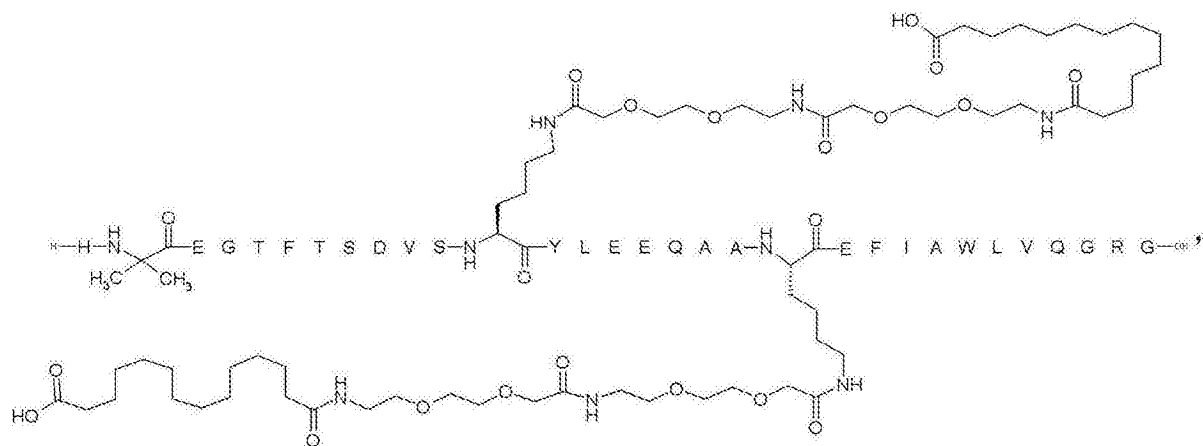
Chem. 102 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 30}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³⁰, Arg³⁴]-GLP-1-(7-35)-肽,



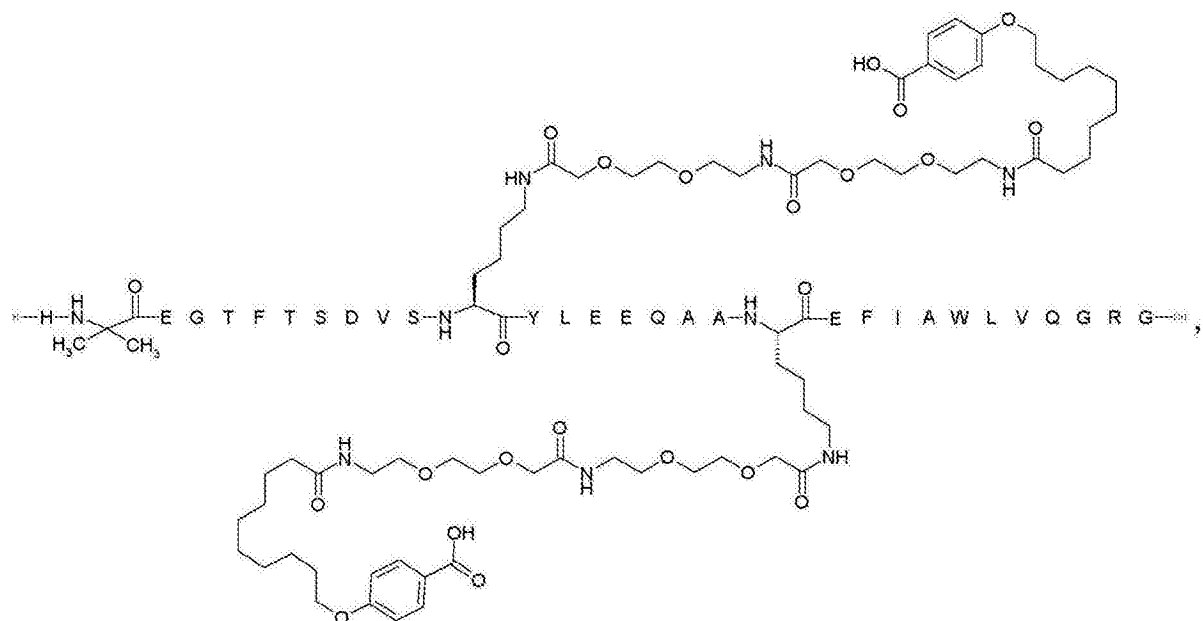
Chem. 103 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



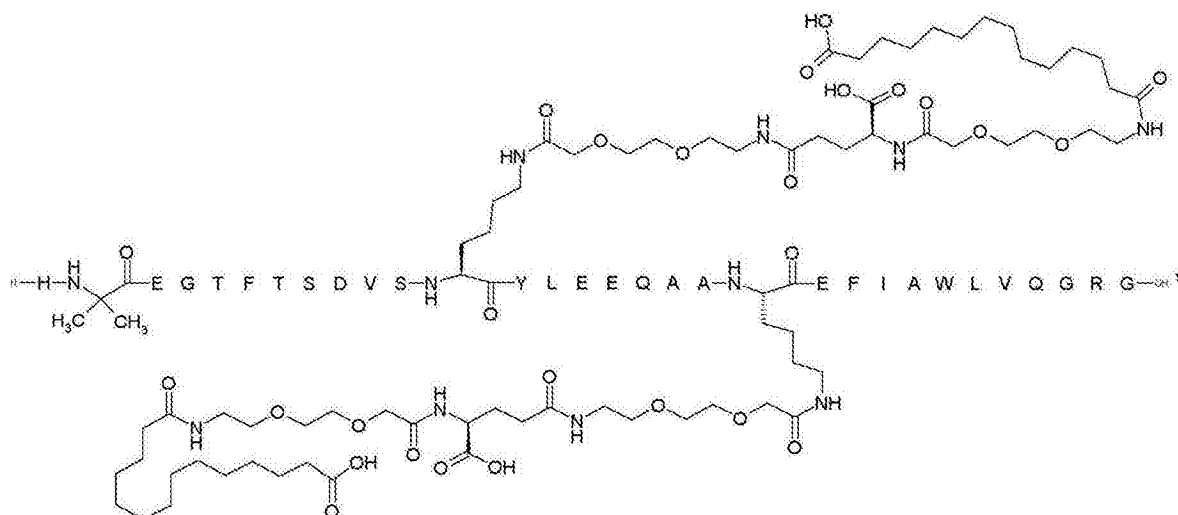
Chem. 104 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Lys²⁶, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



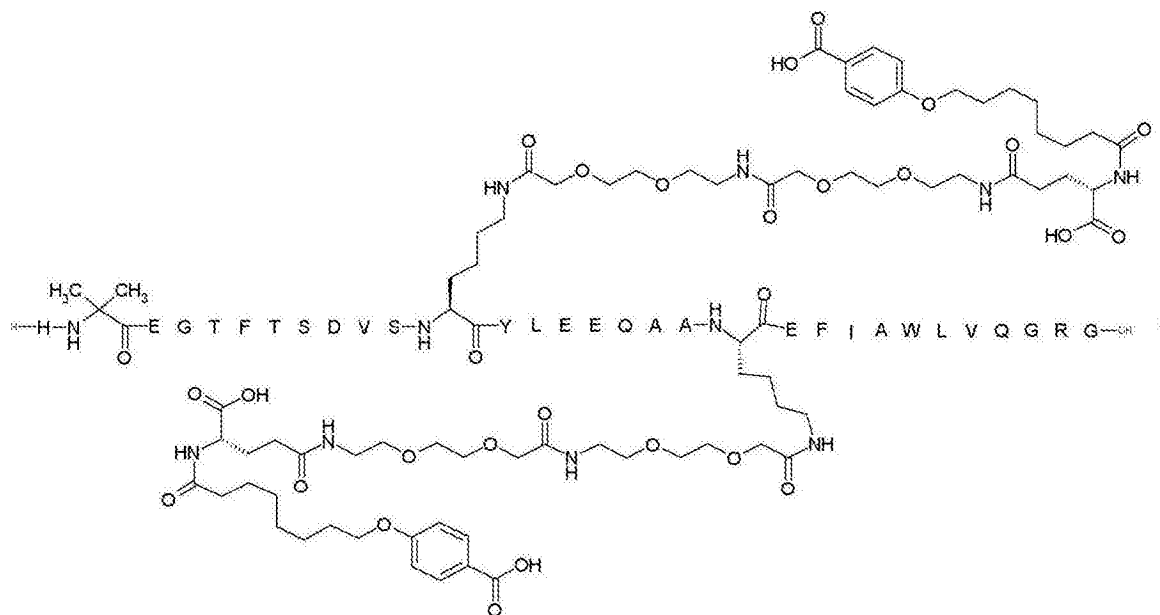
Chem. 105 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



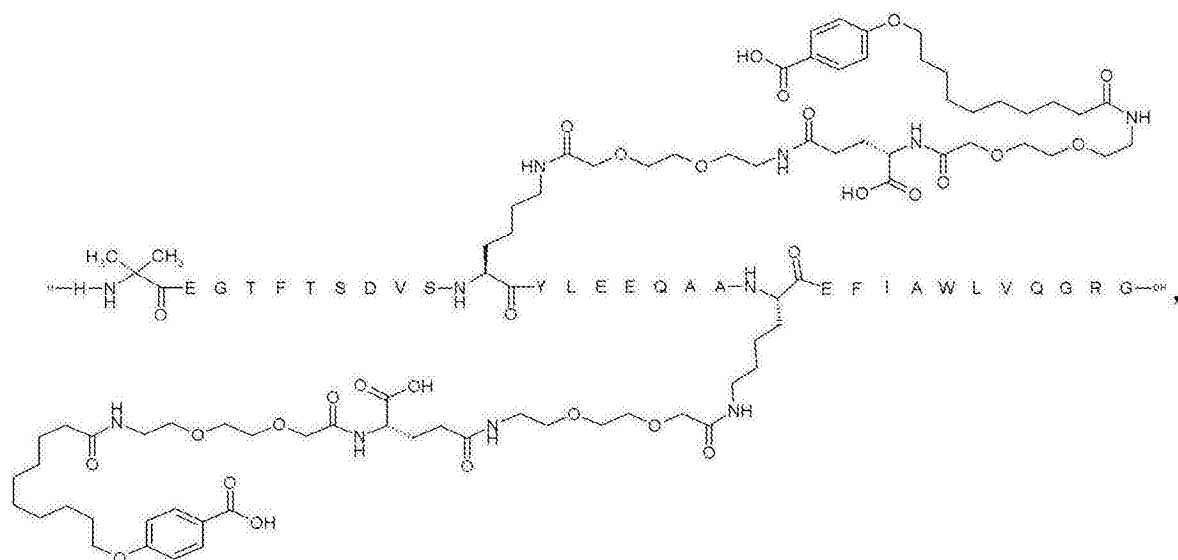
Chem. 106 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[8-(4-羧基苯氧基)辛酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[8-(4-羧基苯氧基)辛酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



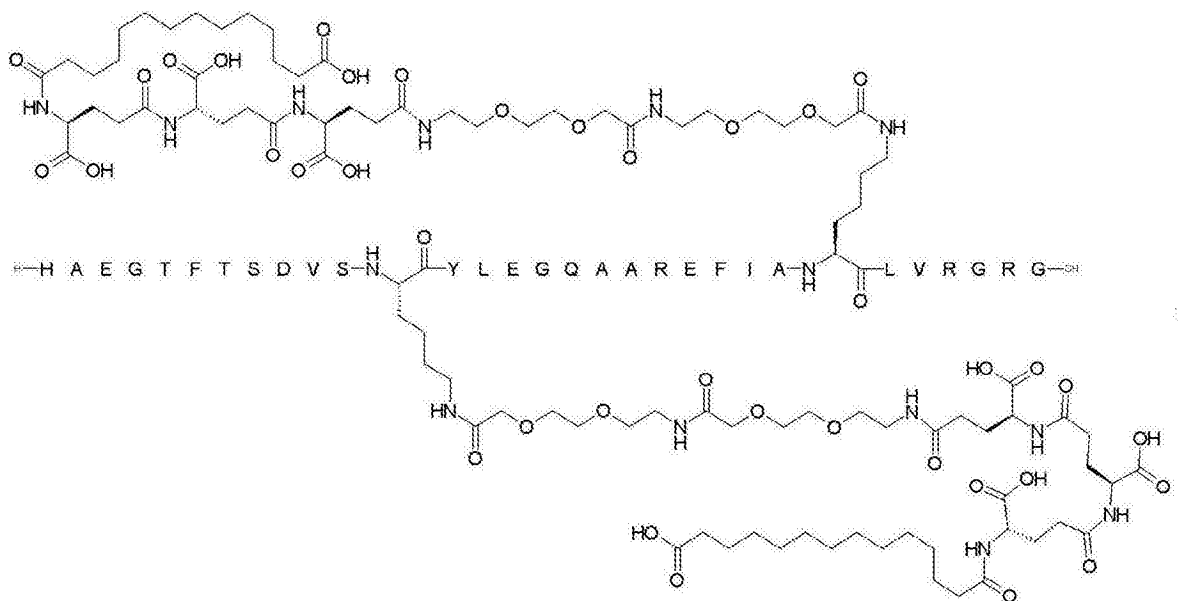
Chem. 107 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



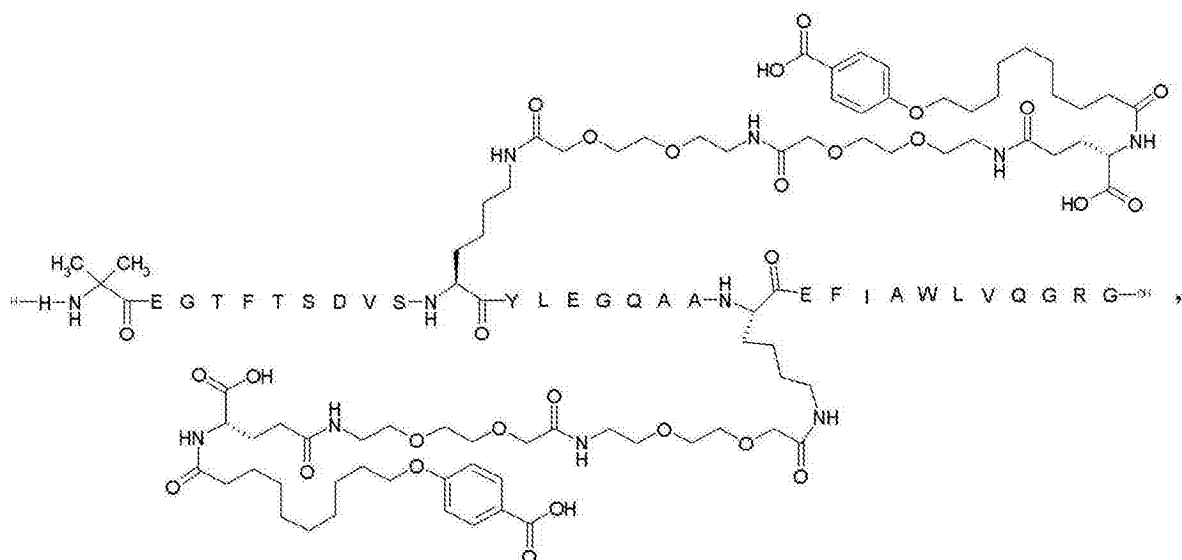
Chem. 110 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[[[4S]-4-羧基-4-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[[[4S]-4-羧基-4-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



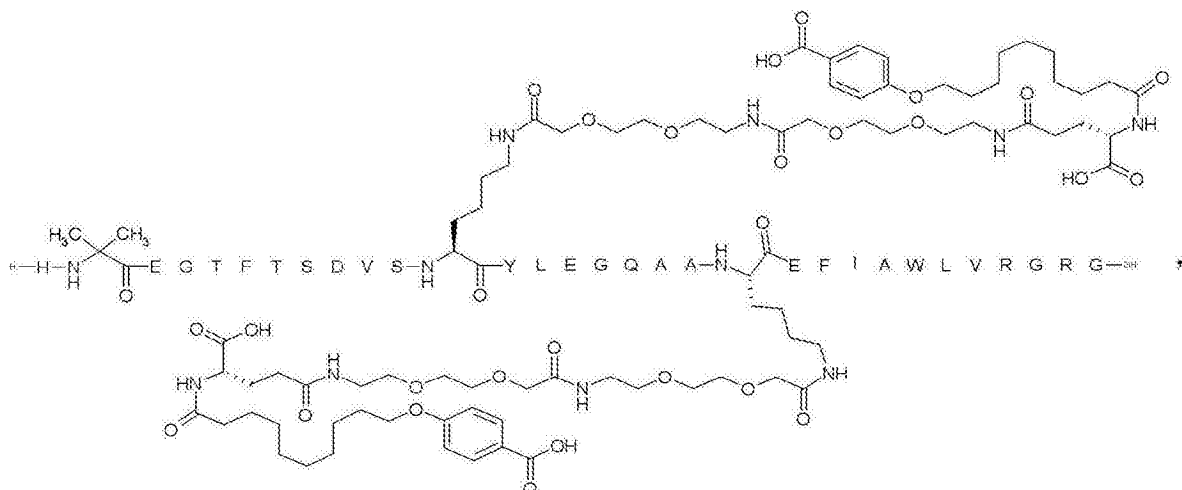
Chem. 111 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



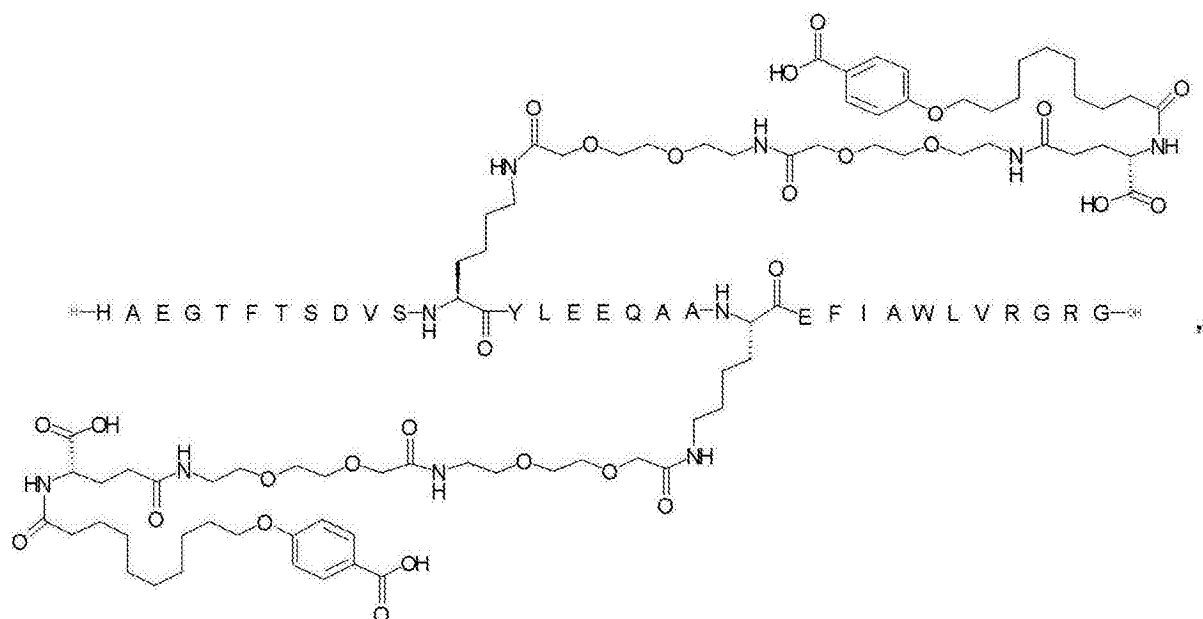
Chem. 112 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



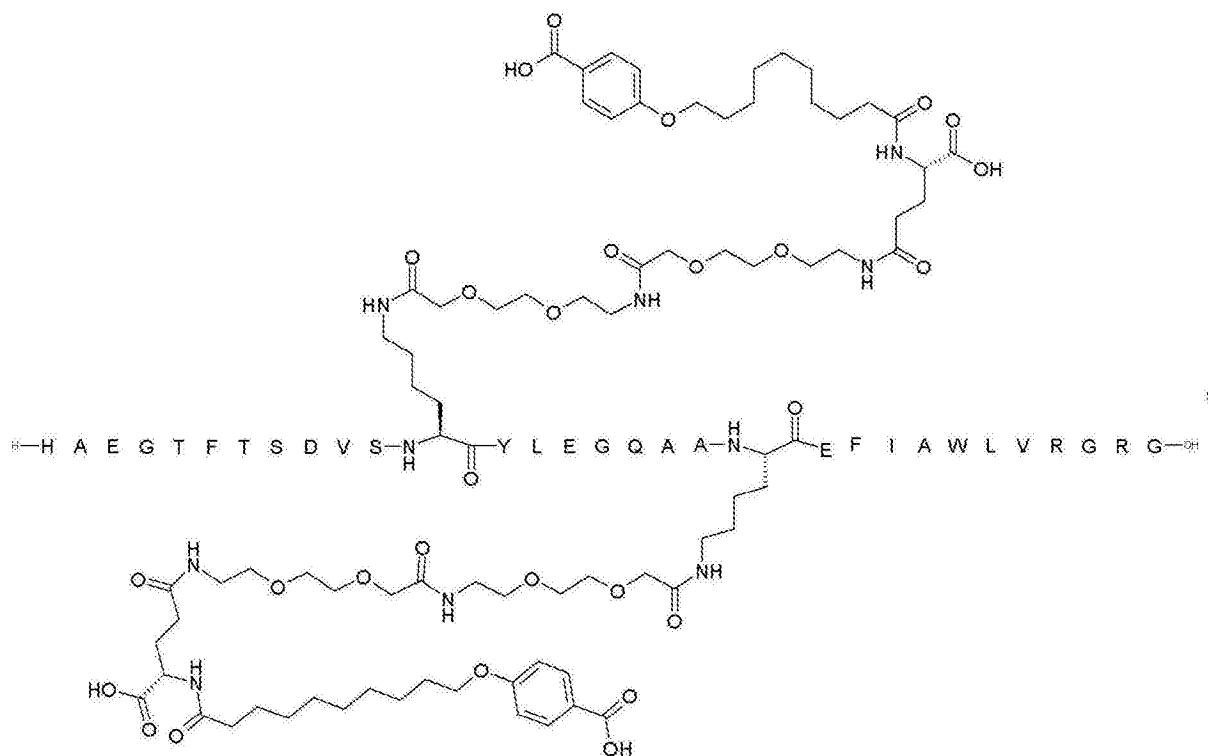
Chem. 113 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



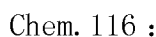
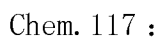
Chem. 114 :

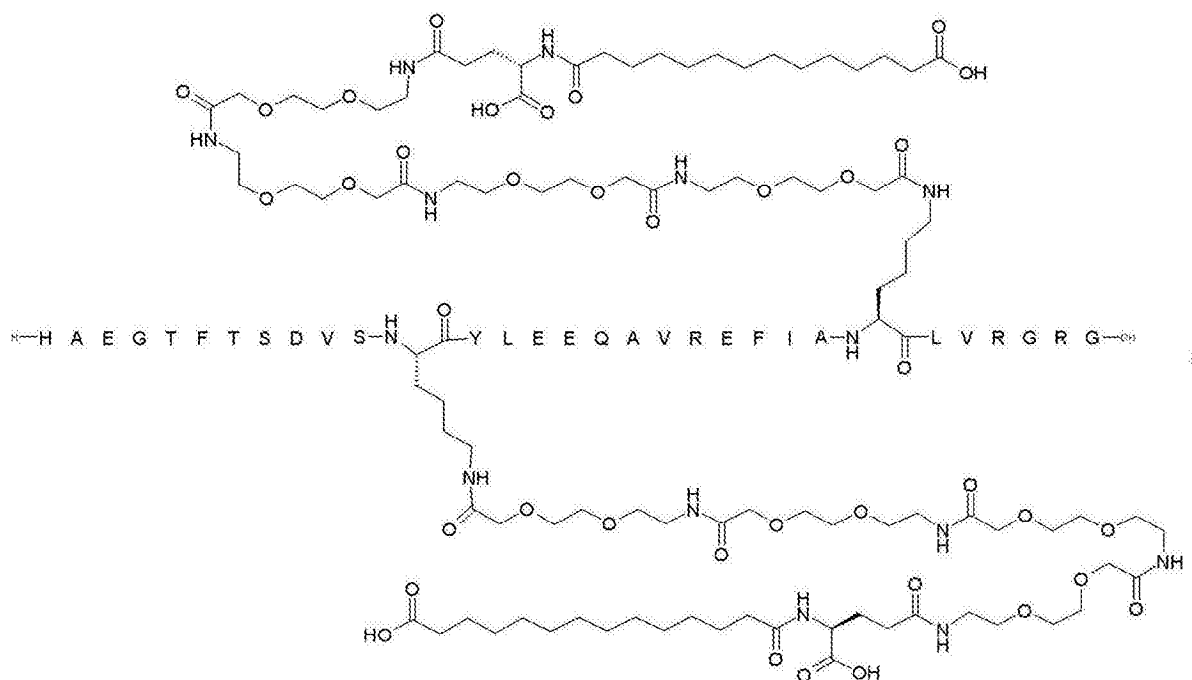
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



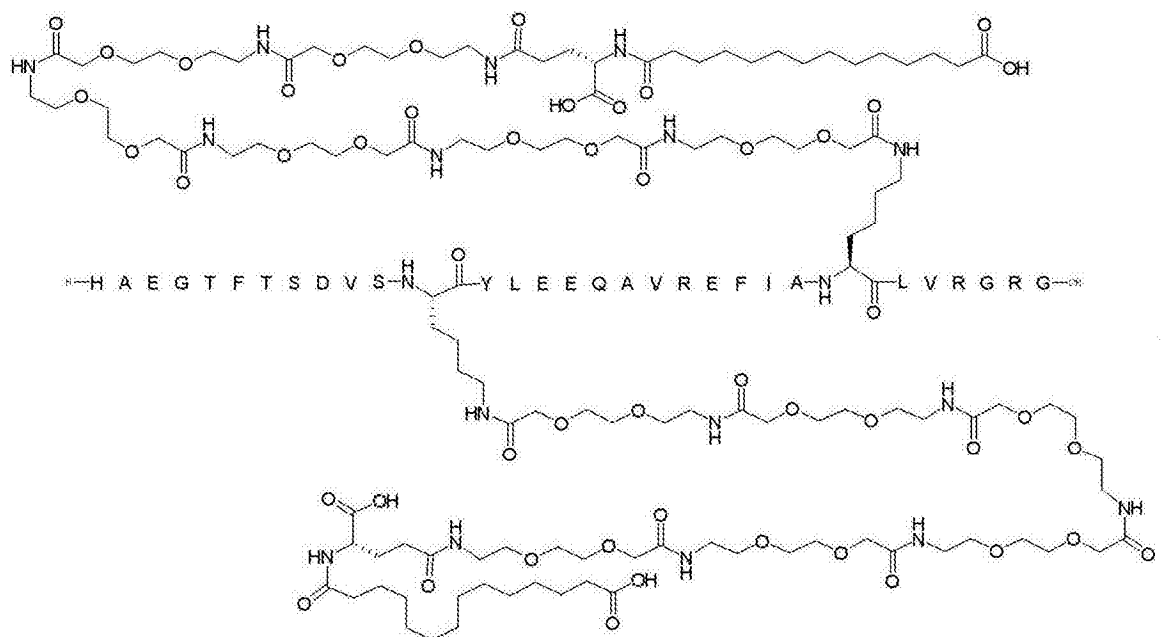
Chem. 115 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,


$$\begin{aligned} & \text{N}^{\epsilon 18}\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[[(4\text{S})\text{-}4\text{-羧基}\text{-}4\text{-}[[(4\text{S})\text{-}4\text{-羧基}\text{-}4\text{-}(13\text{-羧基十三酰基} \\ & \text{氨基})\text{丁酰基}]\text{氨基}]\text{丁酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧} \\ & \text{基}]\text{乙酰基}], \text{N}^{\epsilon 26}\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[[(4\text{S})\text{-}4\text{-羧基}\text{-}4\text{-}[[(4\text{S})\text{-}4\text{-羧基}\text{-}4\text{-}(13\text{-羧基十三酰基} \\ & \text{氨基})\text{丁酰基}]\text{氨基}]\text{丁酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧} \\ & \text{基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{-[Lys}^{18}, \text{Glu}^{22}, \text{Arg}^{34}\text{]-GLP-1-(7-37)-肽,} \end{aligned}$$

$$\text{N}^{\epsilon 18}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4\text{S})-4-\text{羧基}-4-(13-\text{羧基十三酰基氨基})丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], \text{N}^{\epsilon 31}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4\text{S})-4-\text{羧基}-4-(13-\text{羧基十三酰基氨基})丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[\text{Lys}^{18}, \text{Glu}^{22}, \text{Val}^{25}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{31}, \text{Arg}^{34}]\text{-GLP-1-(7-37)-肽}$$

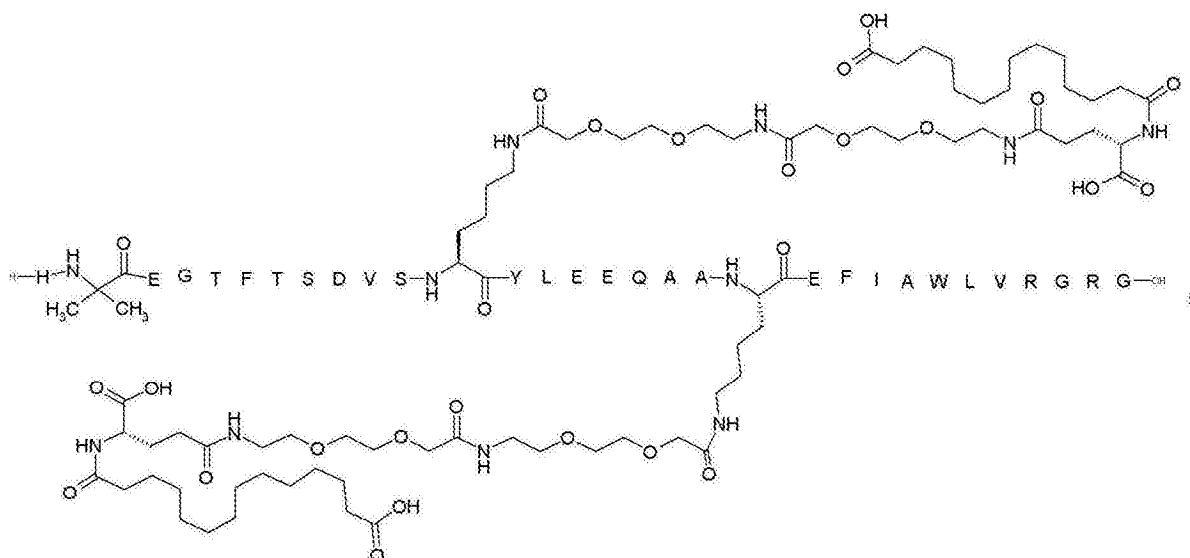


Chem. 118 :

$$\begin{aligned} & \text{N}^{\epsilon^{18}}-[2-[-2-[-2-[[2-[-2-[-2-[[[2-[-2-[-2-[[[2-[-2-[-2-[[[2-[-2-[-2-[[(4S)-4 \\ & -\text{羧基}-4-(13-\text{羧基十三酰基氨基})\text{丁酰基}]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙} \\ & \text{氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙} \\ & \text{酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], \text{N}^{\epsilon^{31}}-[2-[-2- \\ & [-2-[[2-[-2-[-2-[[2-[-2-[-2-[[[2-[-2-[-2-[[[2-[-2-[-2-[[[2-[-2-[-2-[[(4S)-4-\text{羧基}-4-(13-\text{羧} \\ & \text{基十三酰基氨基})\text{丁酰基}]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙} \\ & \text{酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧} \\ & \text{基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[\text{Lys}^{18}, \text{Glu}^{22}, \text{Val}^{25}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{31}, \\ & \text{Arg}^{34}]\text{-GLP-1-(7-37)-肽}, \end{aligned}$$


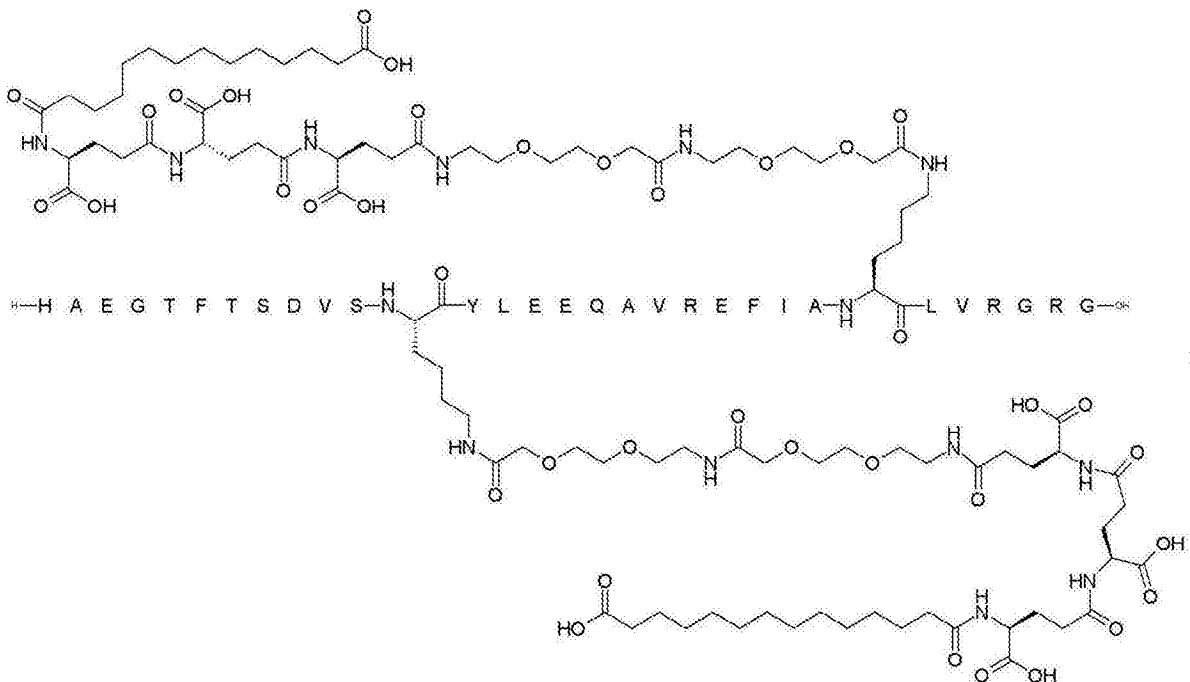
Chem. 119 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 120 :

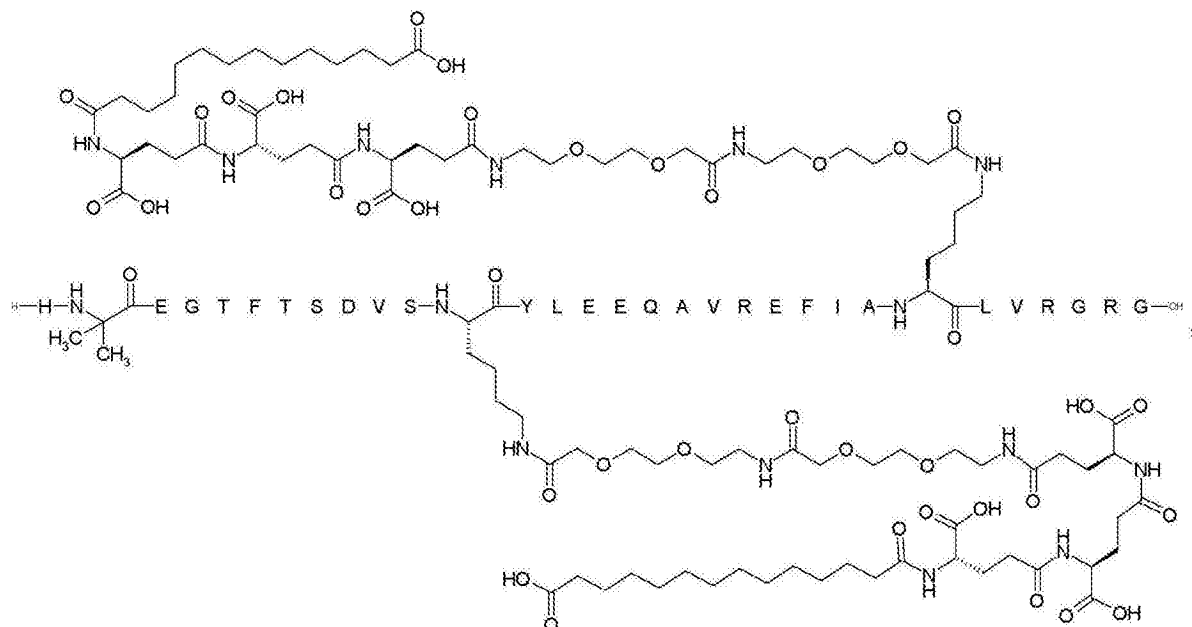
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[[(4S)-4-羧基-4-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[[(4S)-4-羧基-4-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 121 :

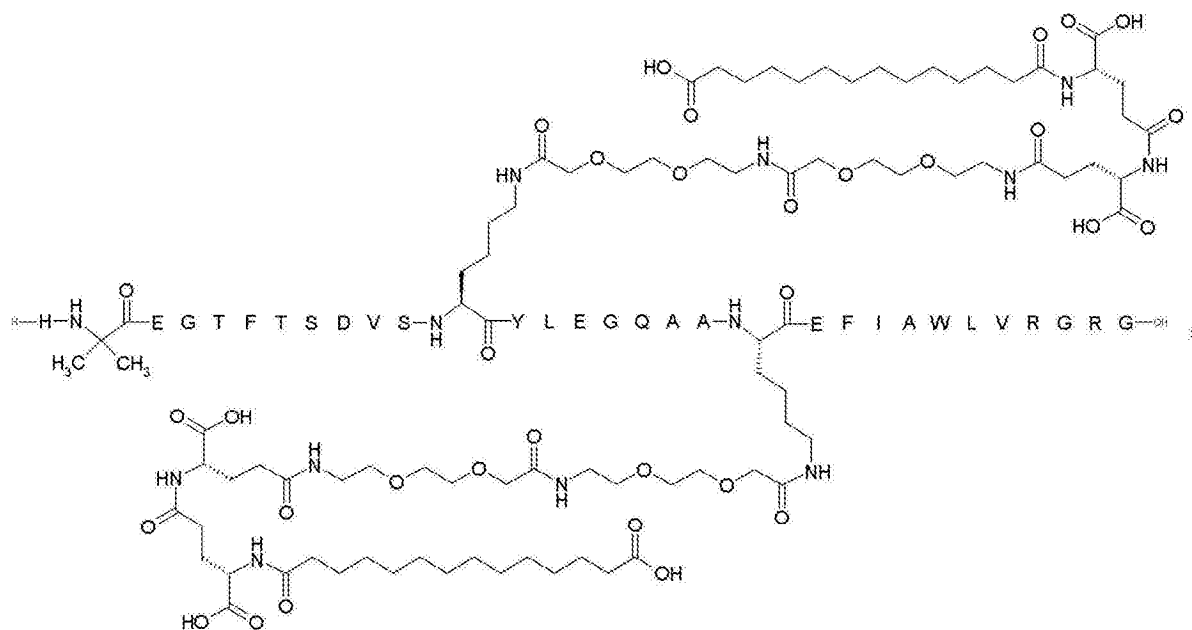
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[[(4S)-4-羧基-4-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,

基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,

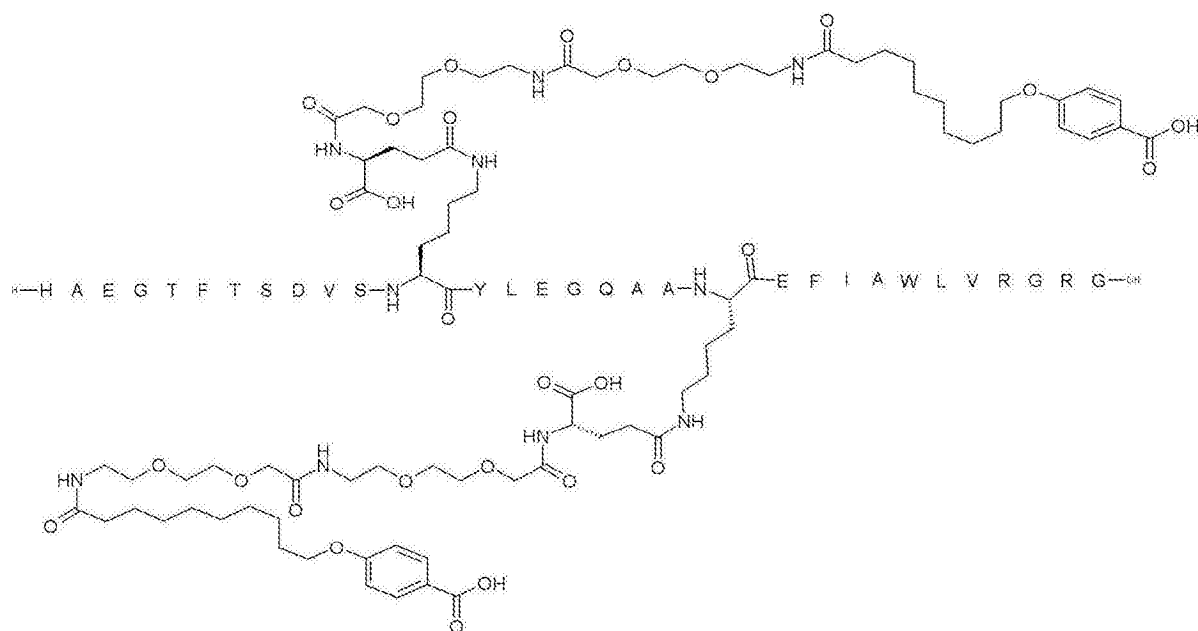


Chem. 122 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,

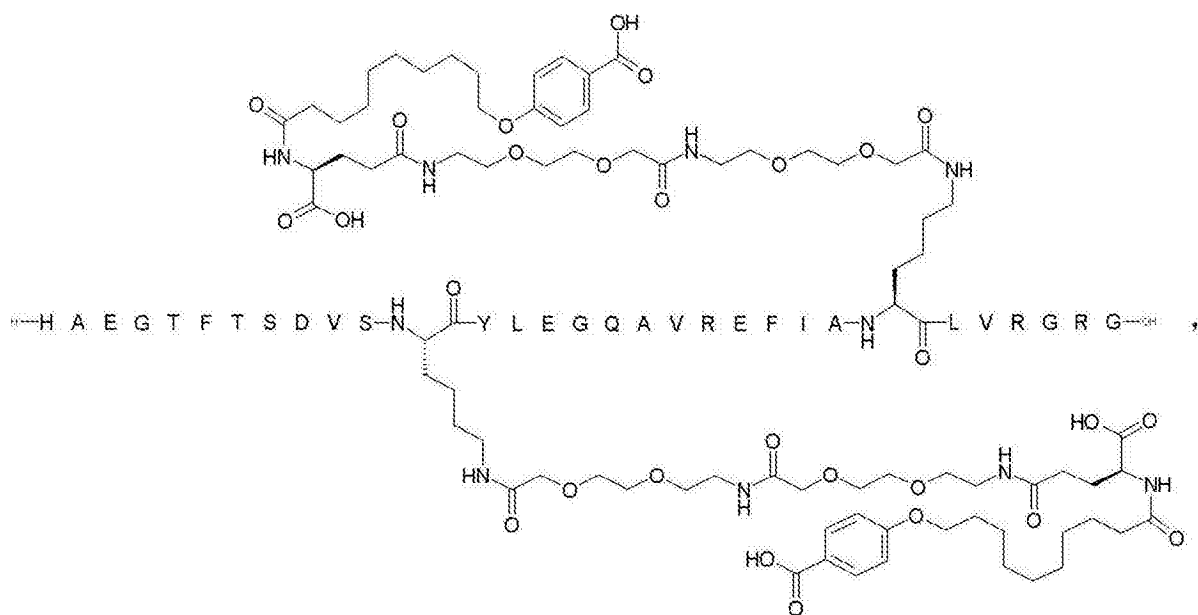


Chem. 123 :



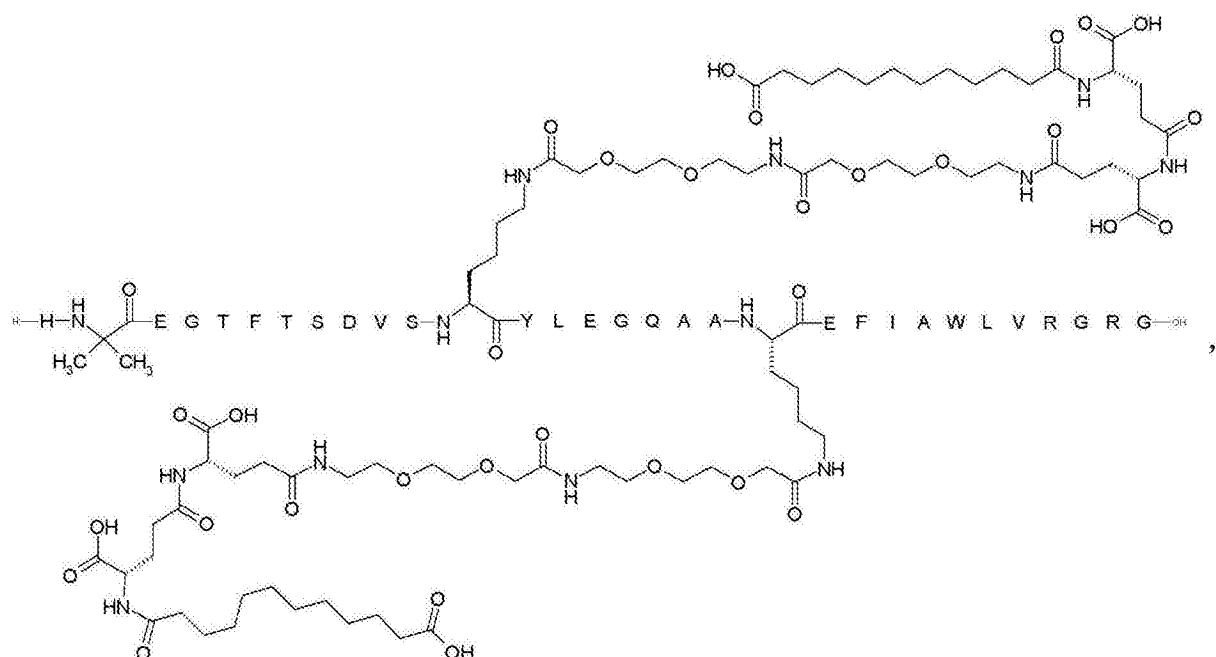
Chem. 126 :

$\text{N}^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $\text{N}^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



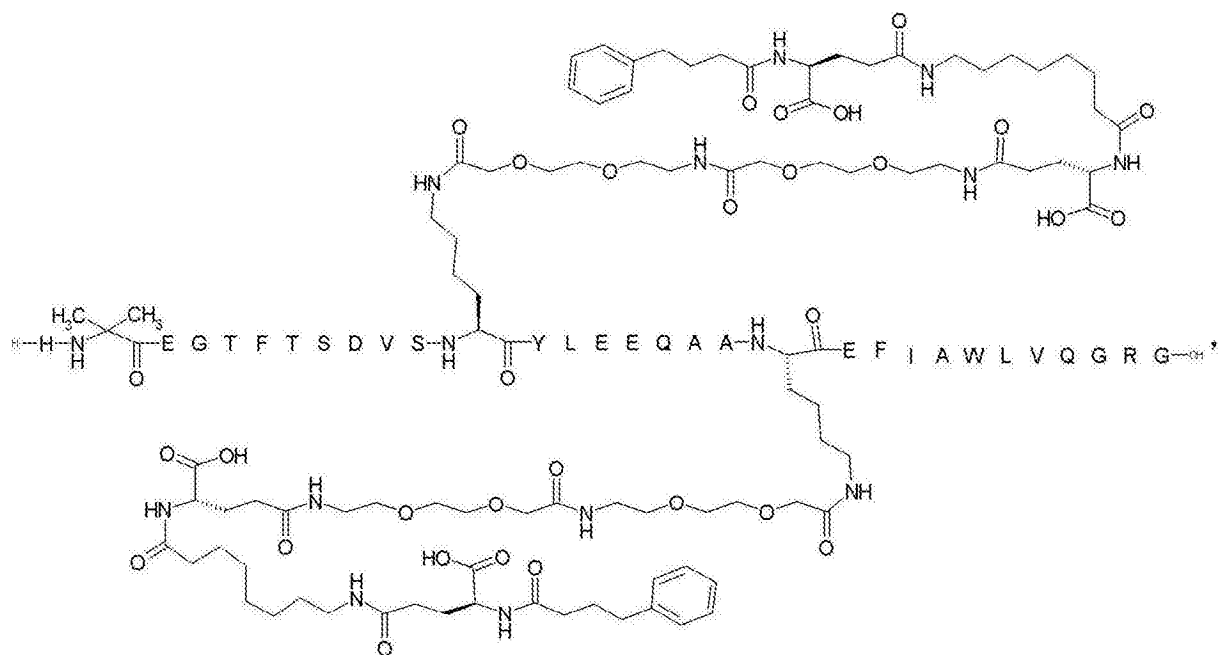
Chem. 127 :

$\text{N}^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $\text{N}^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Cnem. 128 :

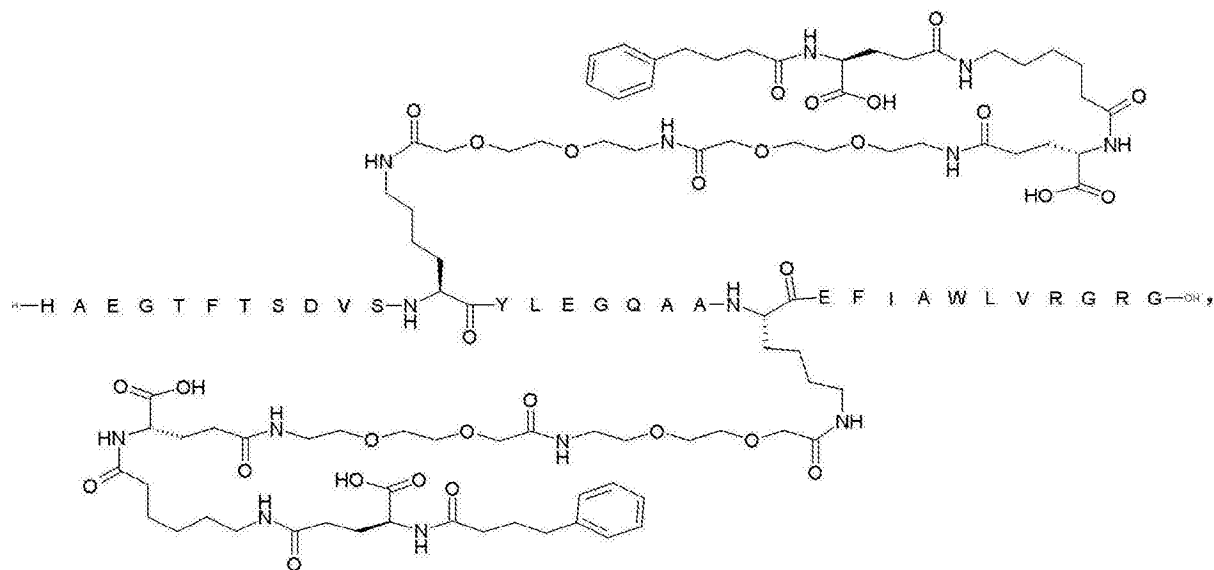
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[8-[[[4S]-4-羧基-4-(4-苯基丁酰基氨基)丁酰基]氨基]辛酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[8-[[[4S]-4-羧基-4-(4-苯基丁酰基氨基)丁酰基]氨基]辛酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 129 :

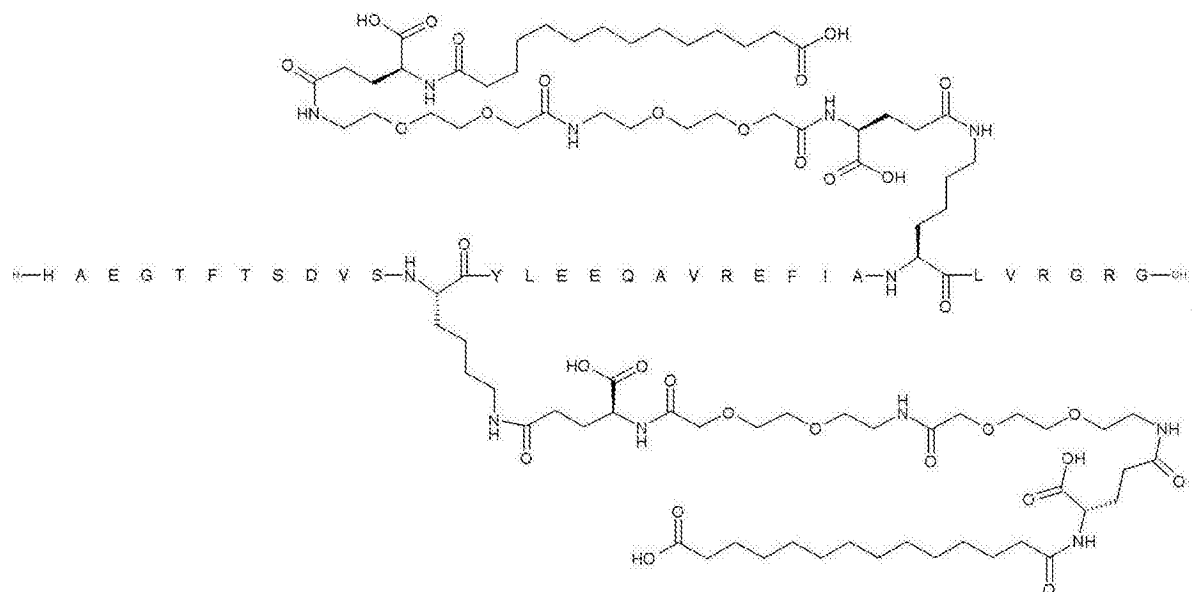
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[6-[[[4S]-4-羧基-4-(4-苯基丁酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[6-[[[4S]-4-羧基-4-(4-苯基丁酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,

基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



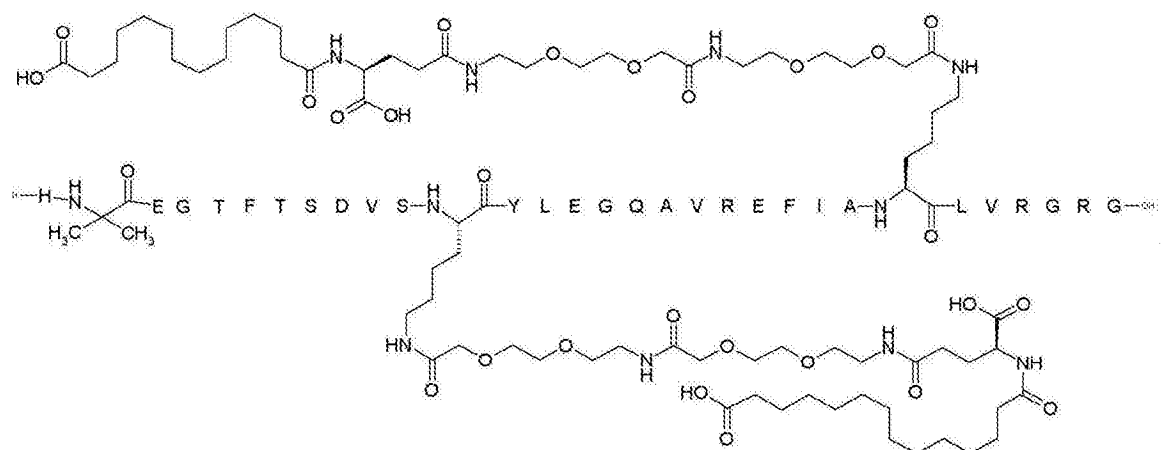
Chem. 130 :

N^ε¹⁸-[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], N^ε³¹-[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



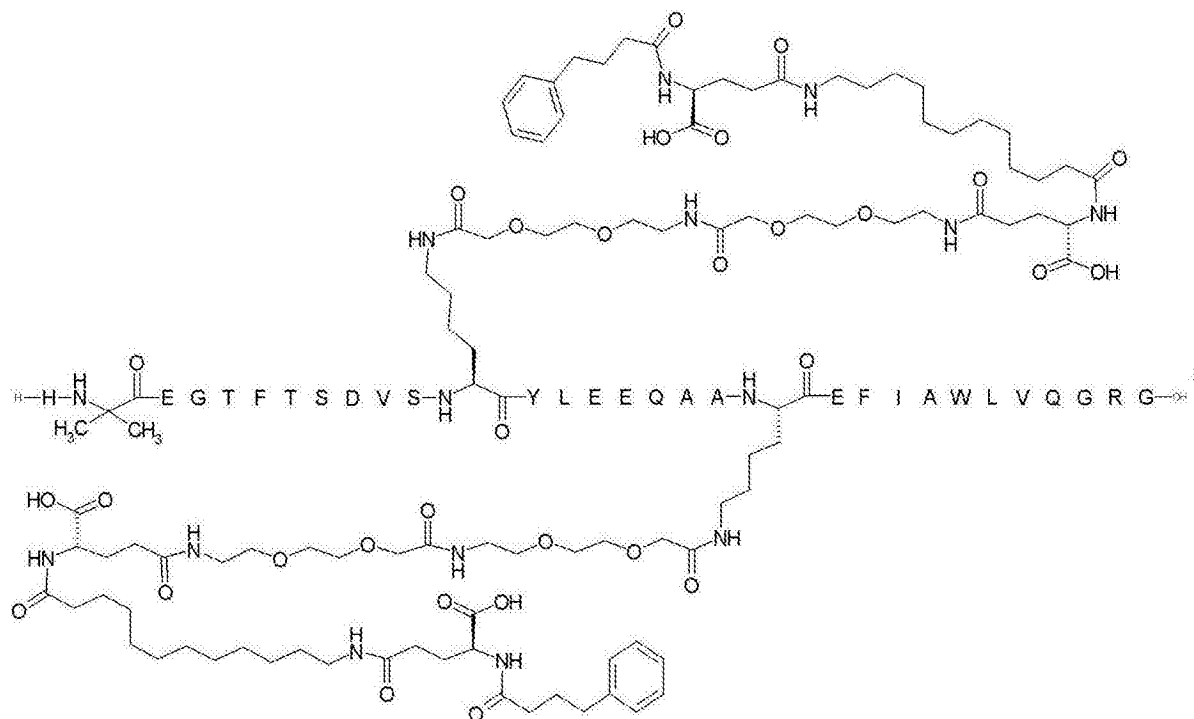
Chem. 131 :

N^ε¹⁸-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε³¹-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



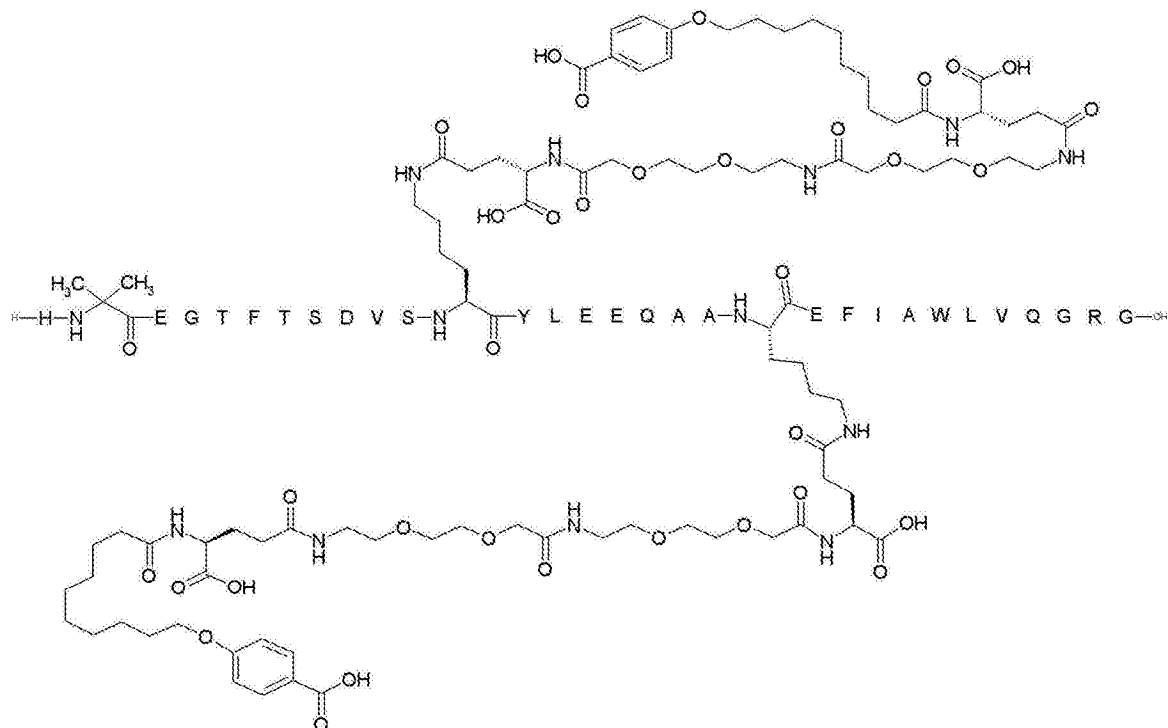
Chem. 132 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[12-[[[(4S)-4-羧基-4-(4-苯基丁酰基氨基)丁酰基]氨基]十二酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[12-[[[(4S)-4-羧基-4-(4-苯基丁酰基氨基)丁酰基]氨基]十二酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



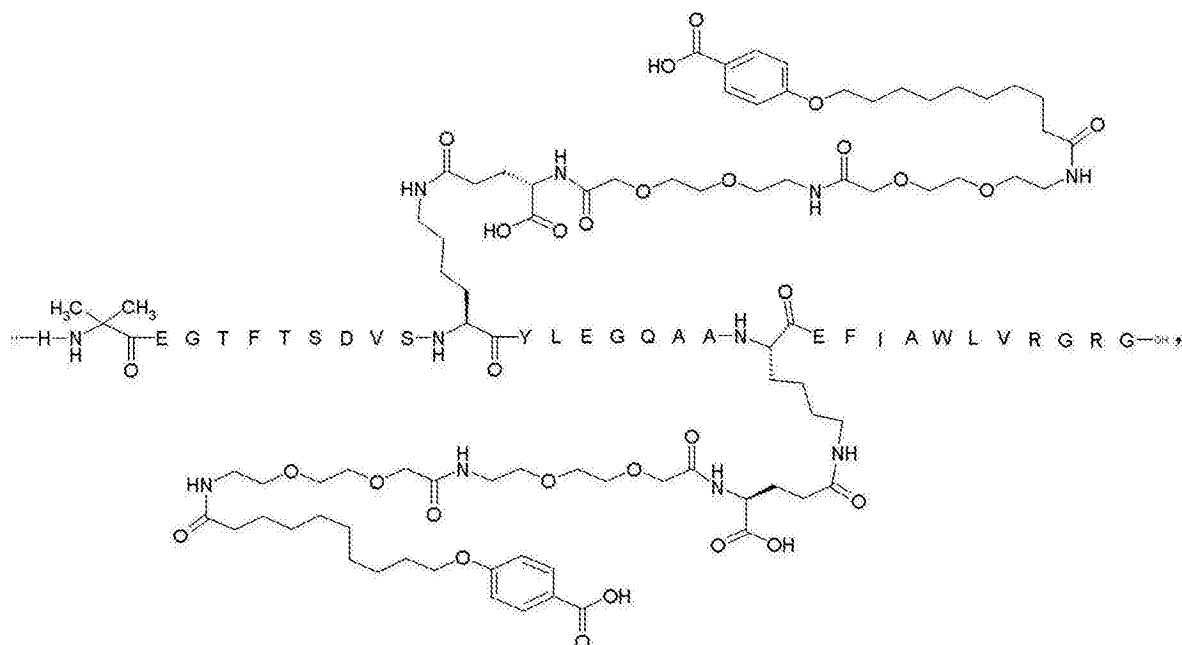
Chem. 133 :

$N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 134 :

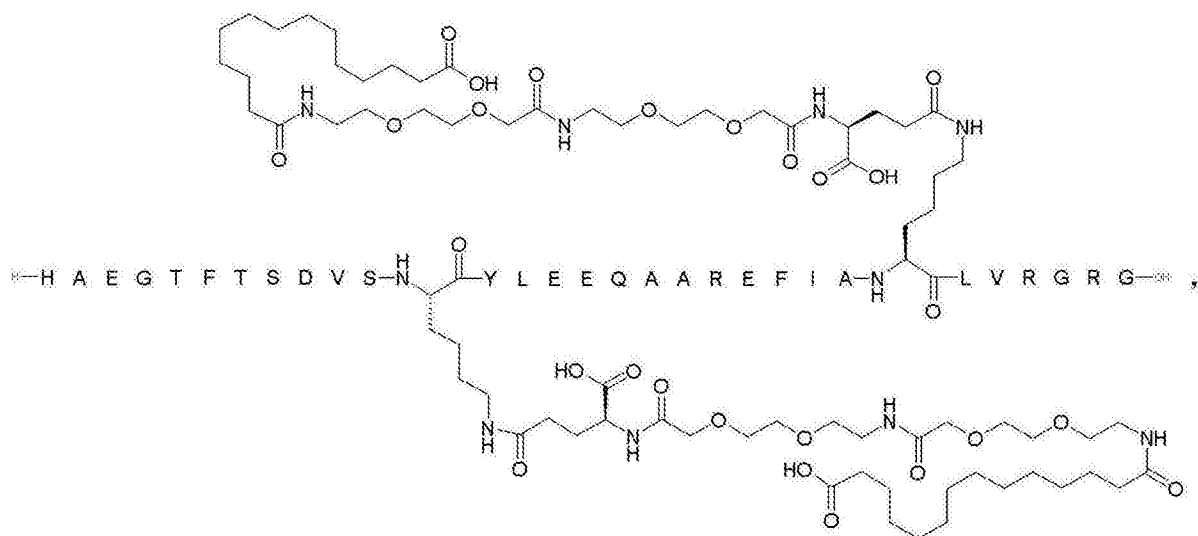
$N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 135 :

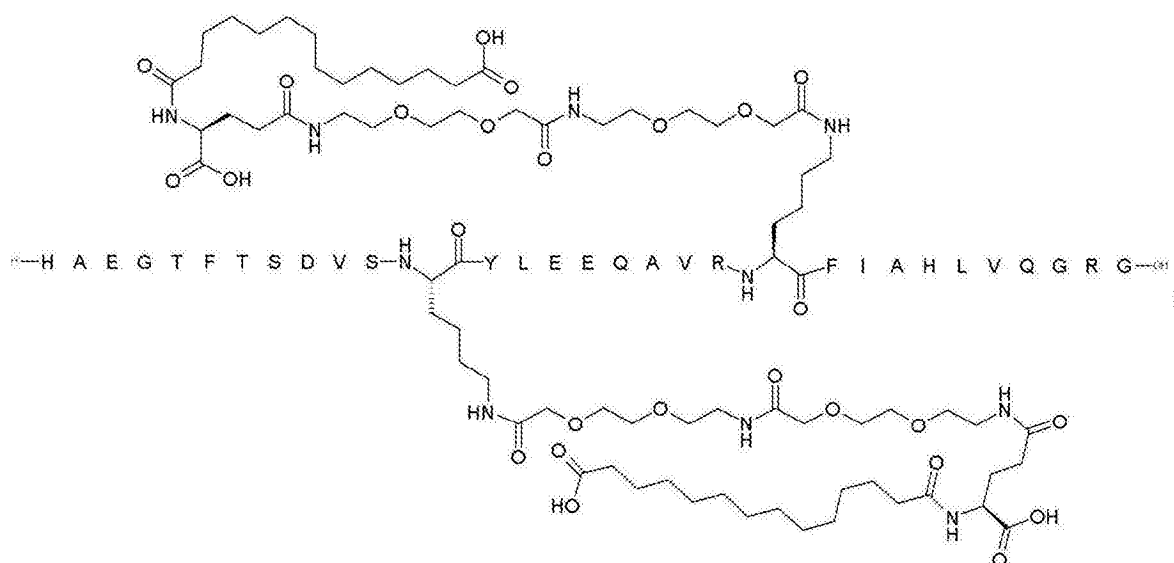
$N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]

基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



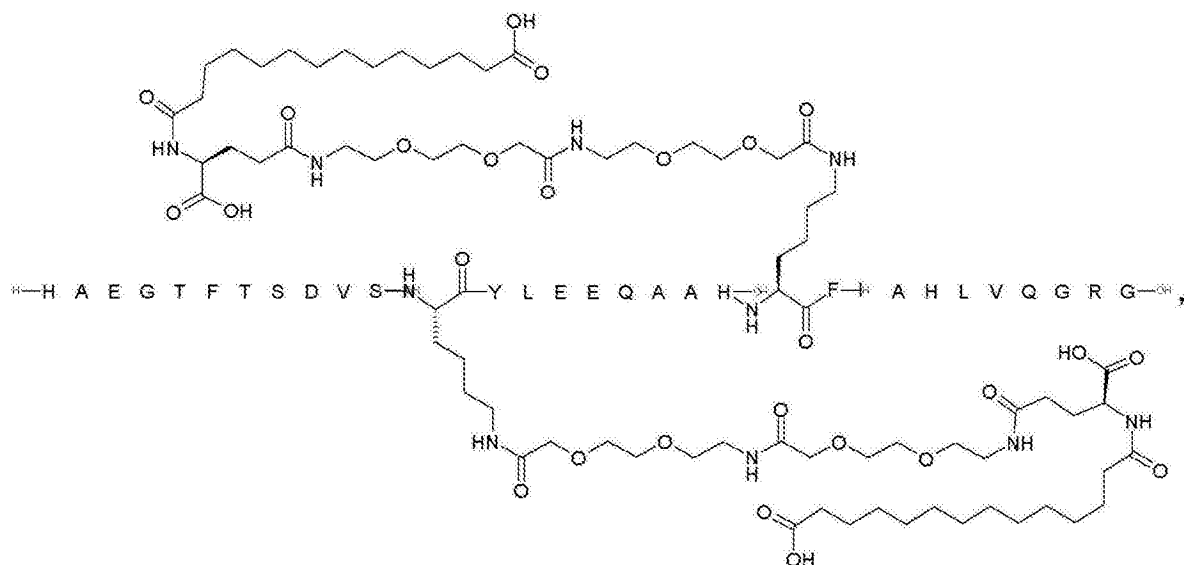
Chem. 161 :

N^ε¹⁸-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε²⁷-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



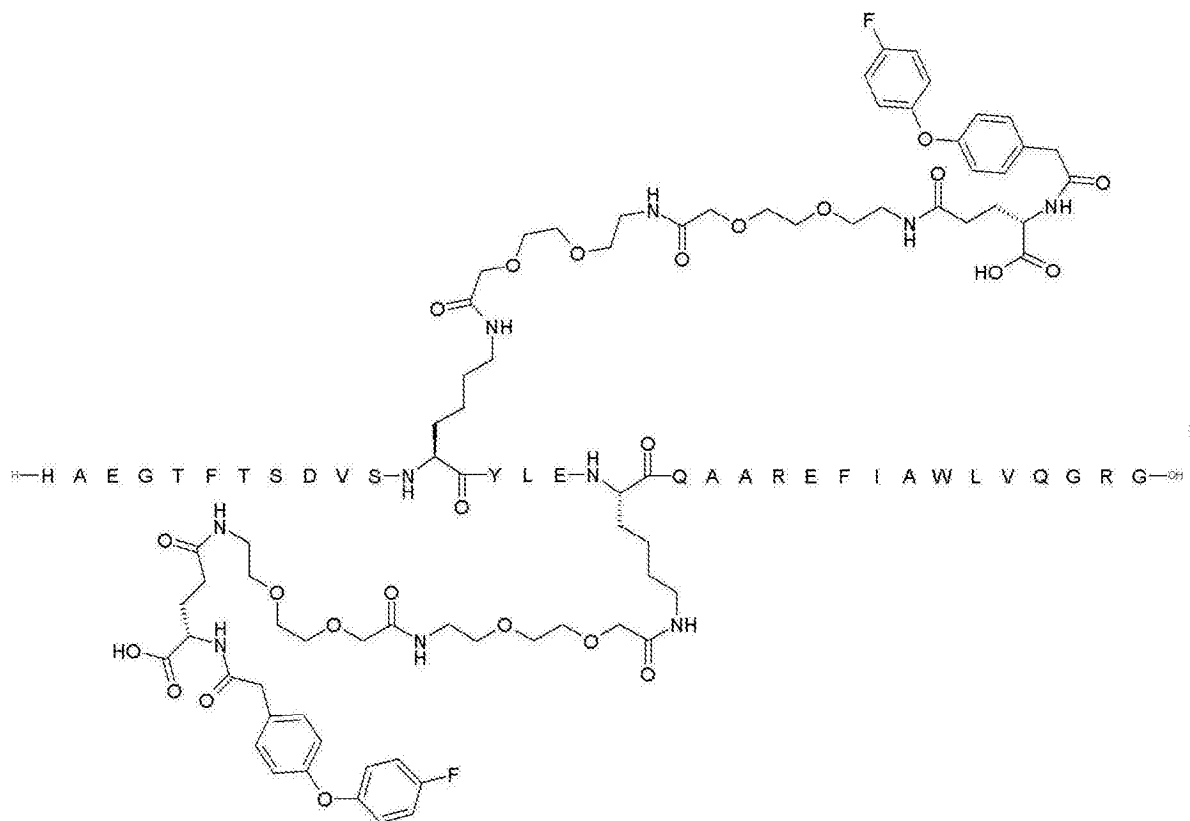
Chem. 162 :

N^ε¹⁸-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε²⁷-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², His²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 163 :

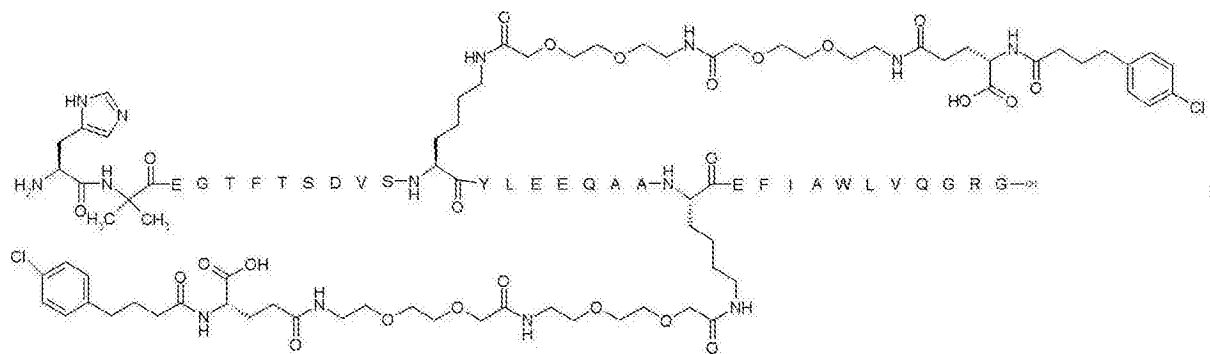
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[2-[4-(4-氟苯氧基)苯基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 22}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[2-[4-(4-氟苯氧基)苯基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Lys²², Arg²⁶, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 164 :

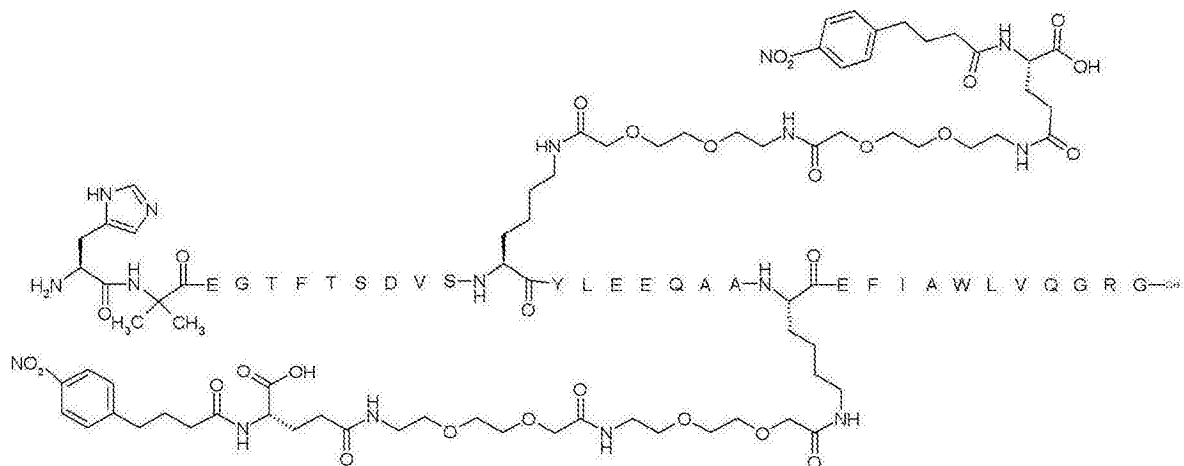
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[4-(4-氯苯基)丁酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[4-(4-氯苯基)丁酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]

乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



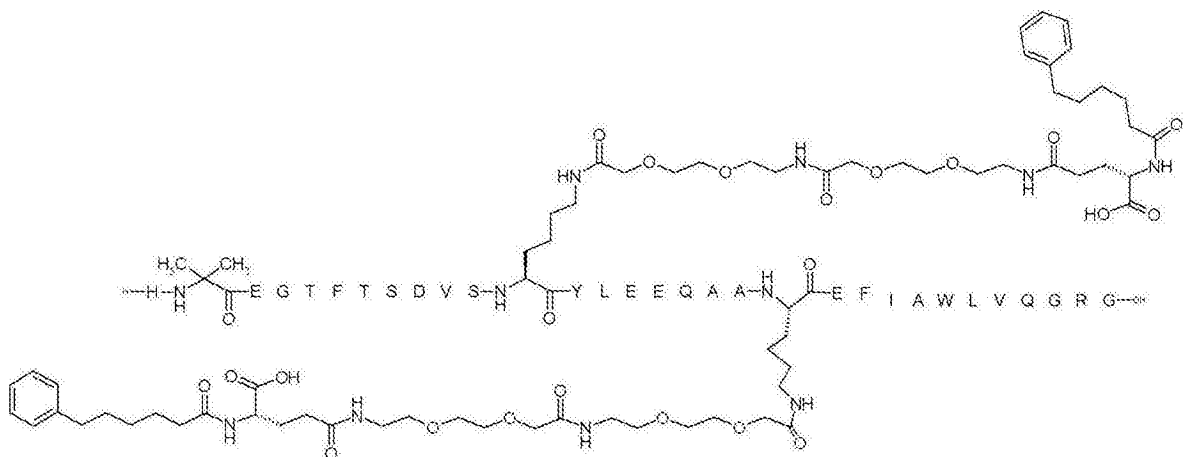
Chem. 165 :

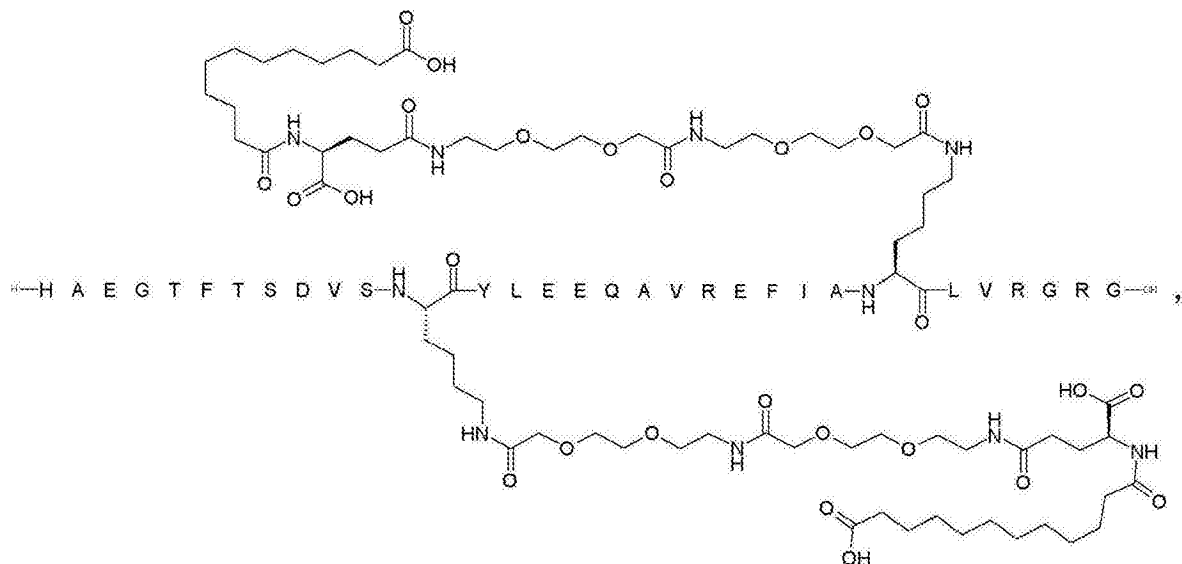
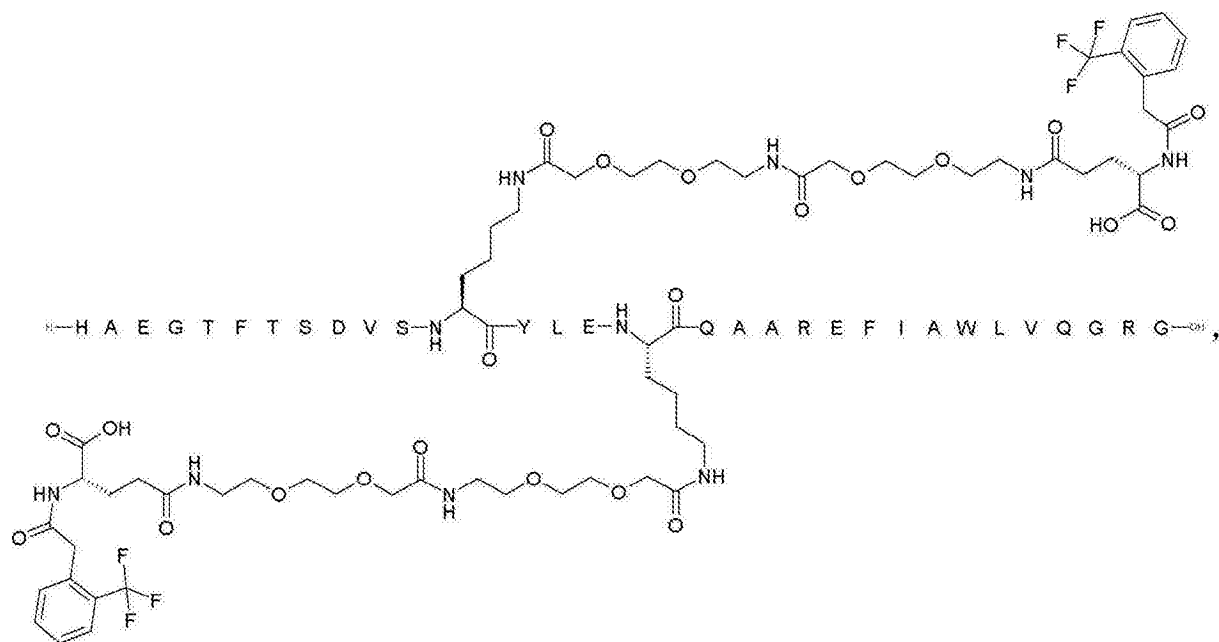
N^ε¹⁸-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-[4-(4-硝基苯基)丁酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε²⁶-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-[4-(4-硝基苯基)丁酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



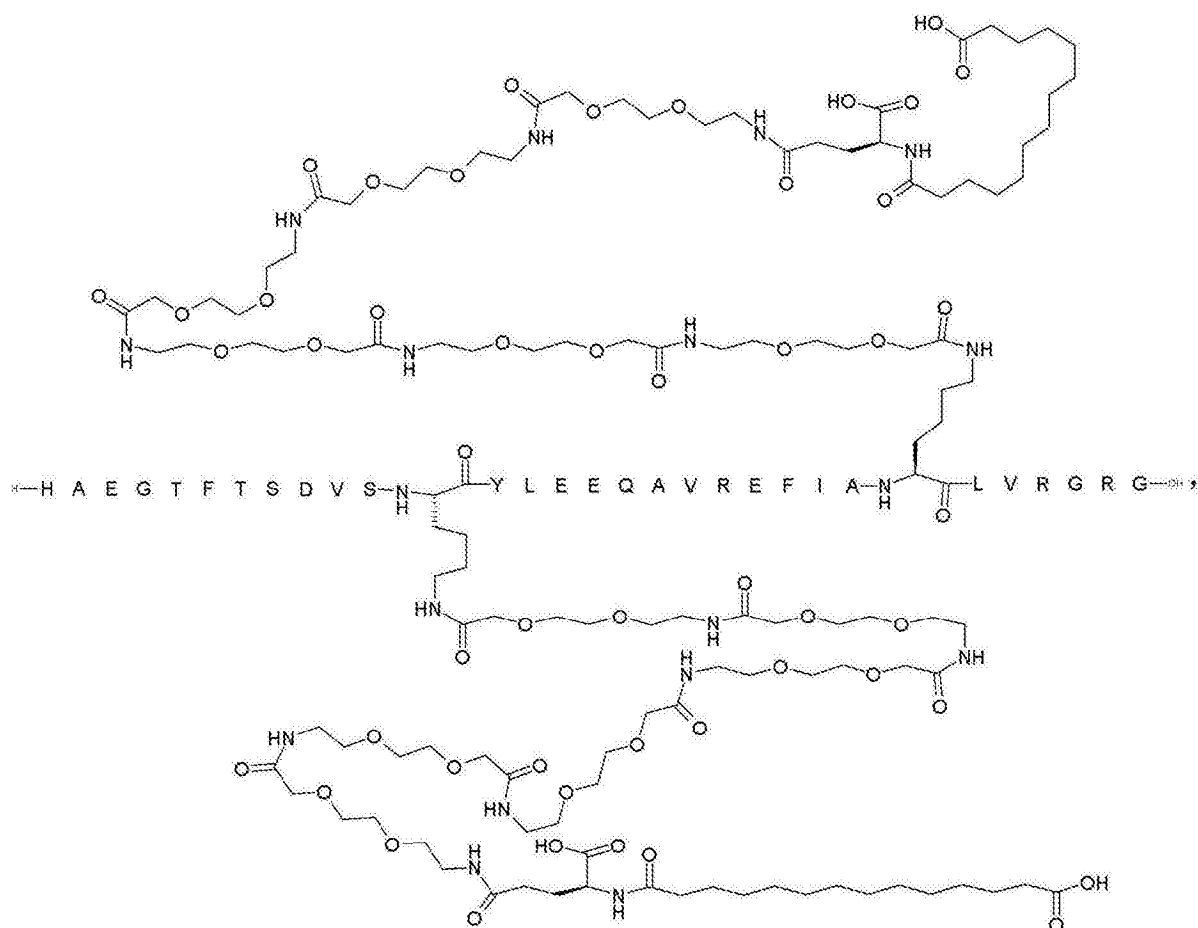
Chem. 166 :

N^ε¹⁸-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(6-苯基己酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε²⁶-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(6-苯基己酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



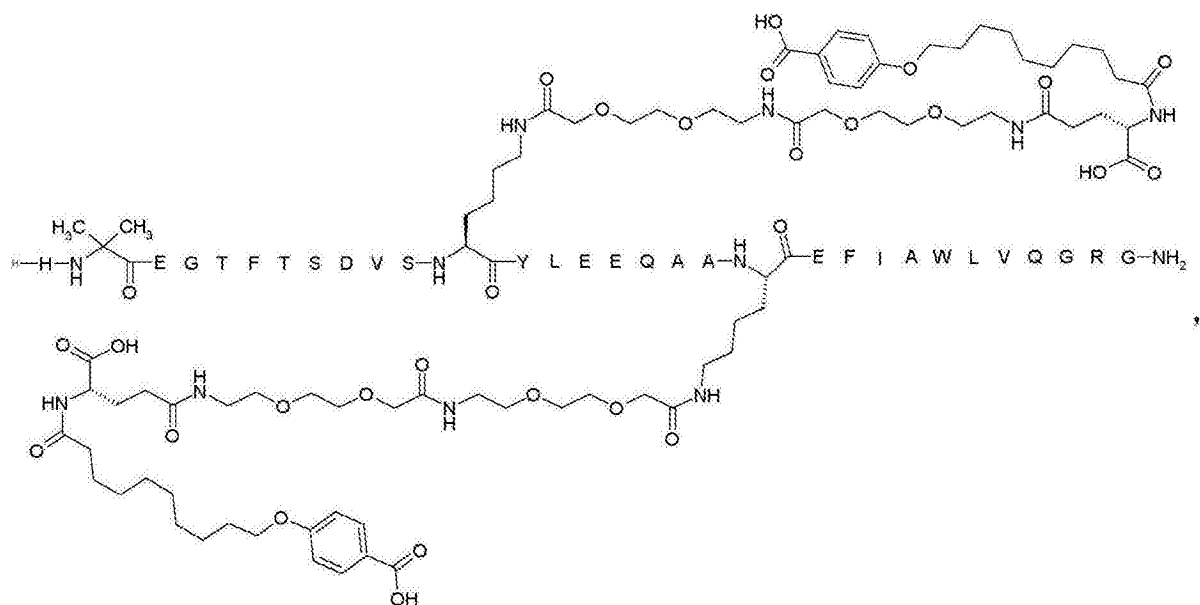
$$\begin{aligned} & \text{N}^{\epsilon 18}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4\text{S})-4-\text{羧基}-4-(11-\text{羧基十一酰基氨基})\text{丁酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}], \text{N}^{\epsilon 31}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4\text{S})-4-\text{羧基}-4-(11-\text{羧基十一酰基氨基})\text{丁酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]-[\text{Lys}^{18}, \text{Glu}^{22}, \text{Val}^{25}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{31}, \text{Arg}^{34}]-\text{GLP-1-(7-37)-肽}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{N}^{\epsilon 18}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4\text{S})-4-\text{羧基}-4-[[2-[2-(\text{三氟甲基})\text{苯基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{丁酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}], \text{N}^{\epsilon 2} \\ & ^2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4\text{S})-4-\text{羧基}-4-[[2-[2-(\text{三氟甲基})\text{苯基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{丁} \\ & \text{酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]\text{氨基}]\text{乙氧基}]\text{乙氧基}]\text{乙酰基}]-[\text{Lys}^{18}, \text{Lys}^{22}, \\ & \text{Arg}^{26}, \text{Gln}^{34}]-\text{GLP-1-(7-37)-肽}, \end{aligned}$$


N^ε18-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧



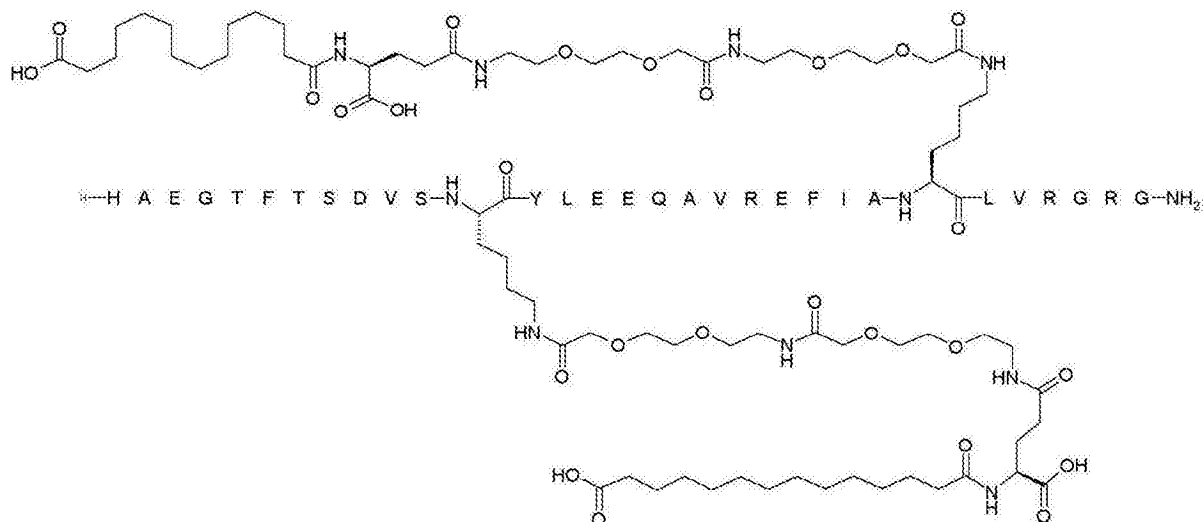
Chem. 175 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽酰胺,



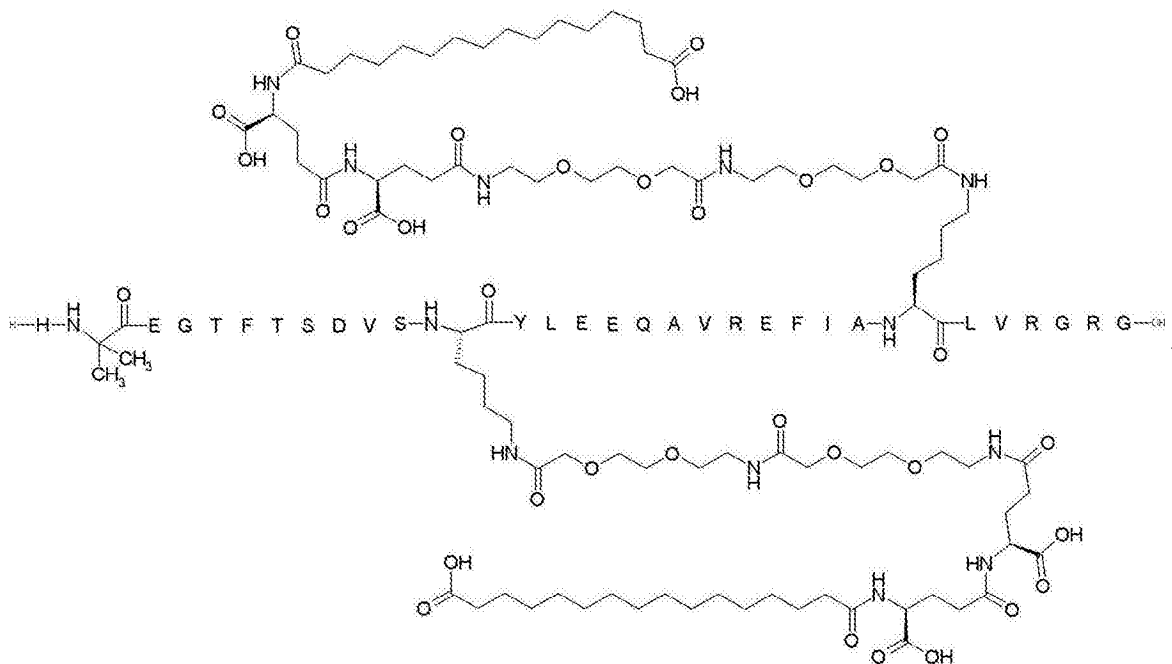
Chem. 176 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys18, Glu22, Val25, Arg26, Lys31, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽酰胺,



Chem. 177 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,

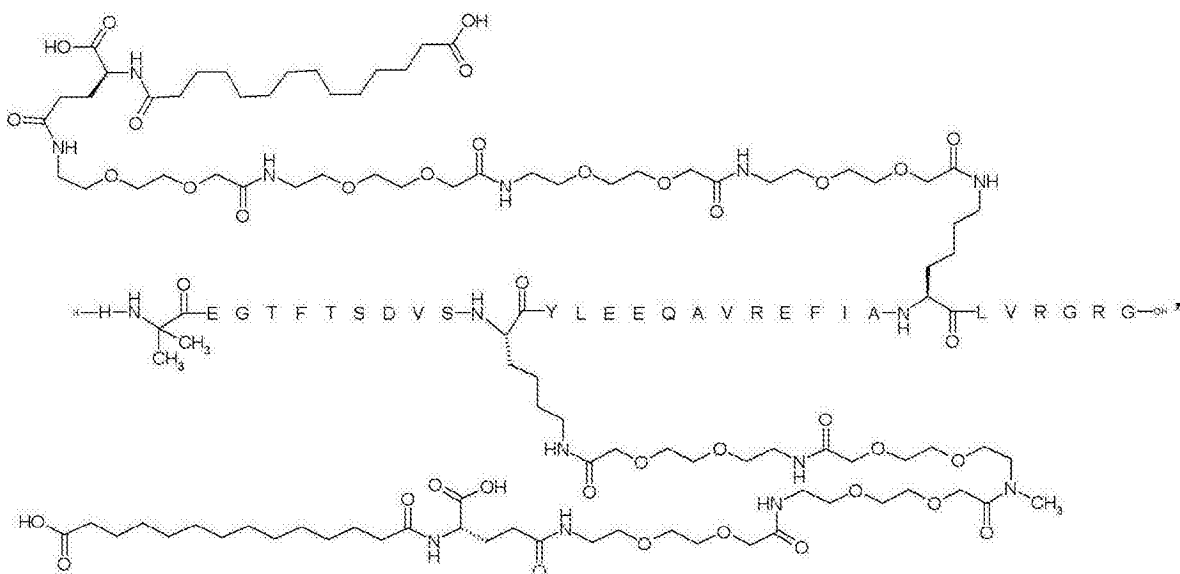


Chem. 178 :

$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]

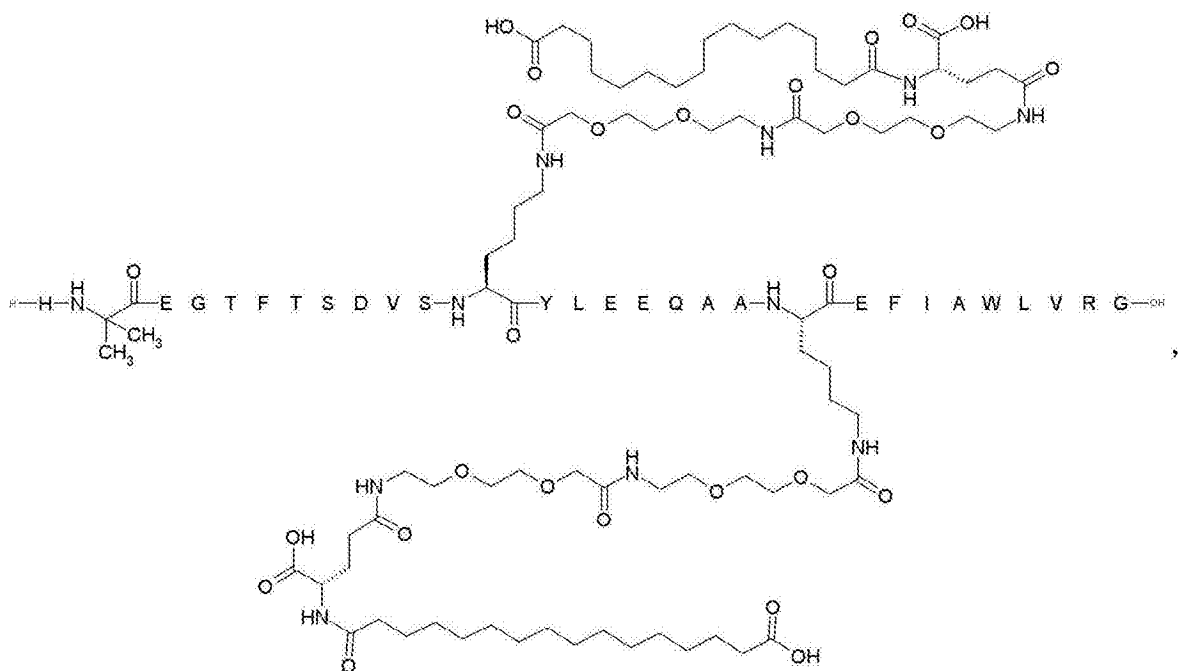
Chem. 180 :

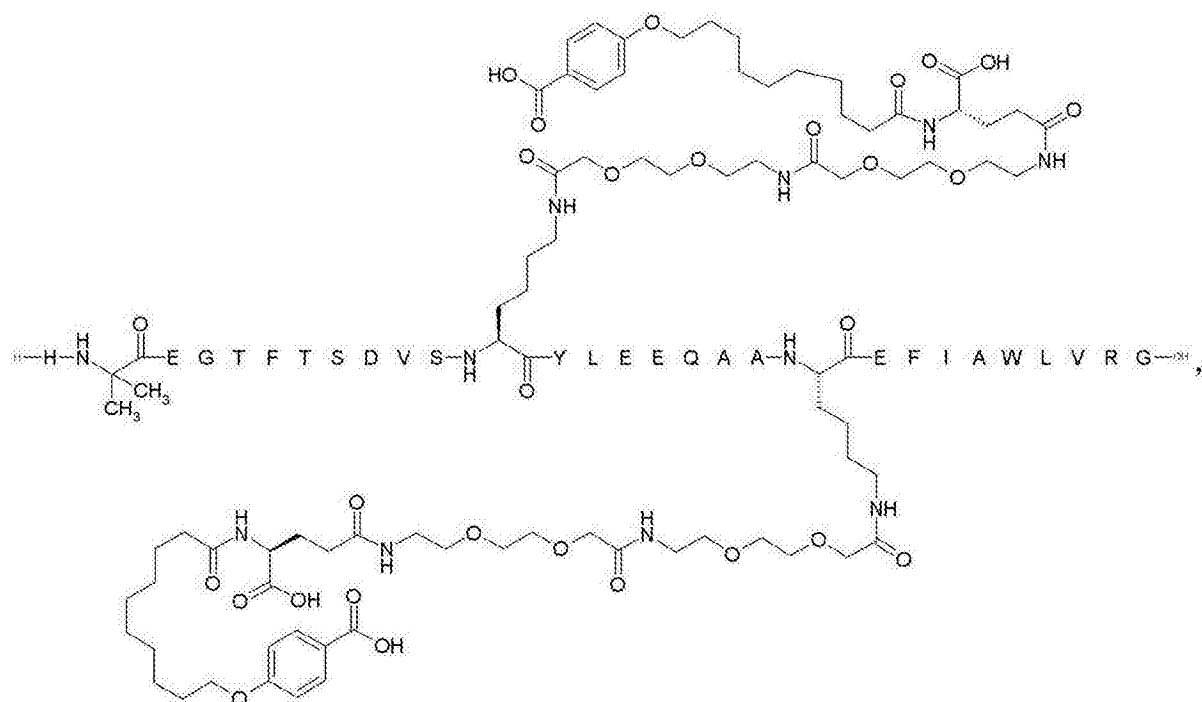
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 181 :

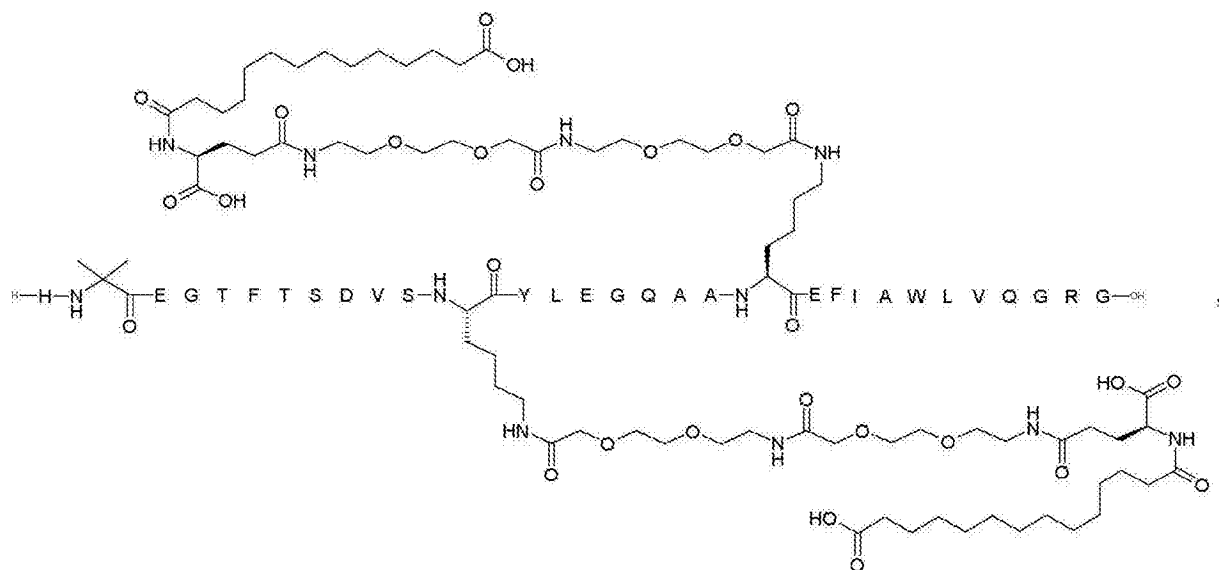
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg³⁴]-GLP-1-(7-35)-肽,





Chem. 189 :

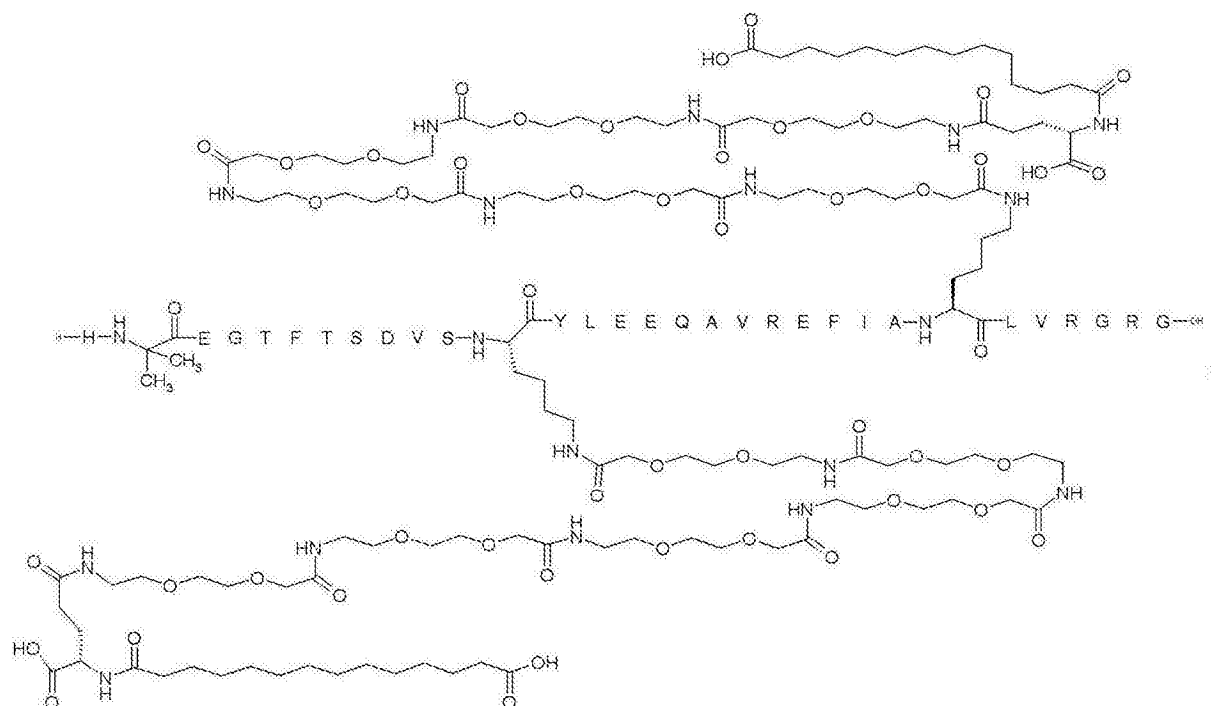
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 190 :

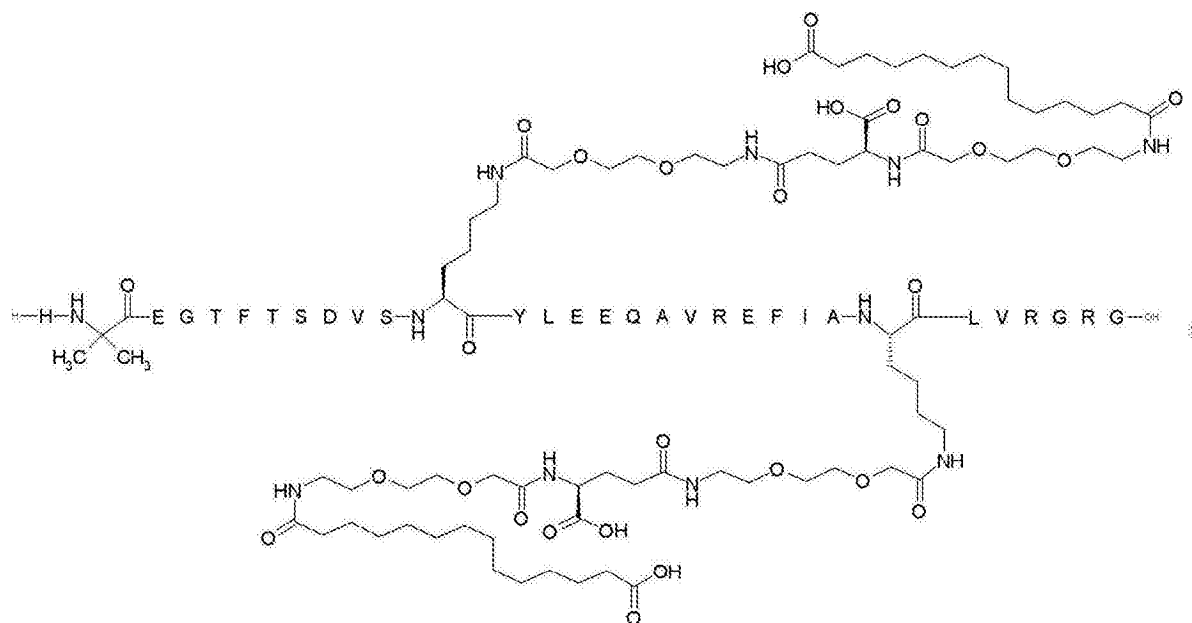
$N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, His³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,

氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 193 :

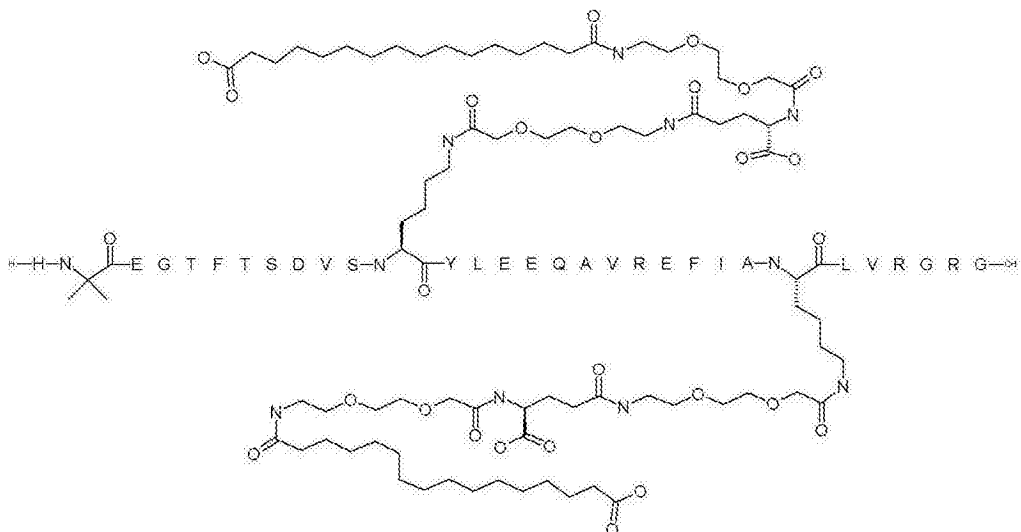
N^{ε18}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^{ε31}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 194 :

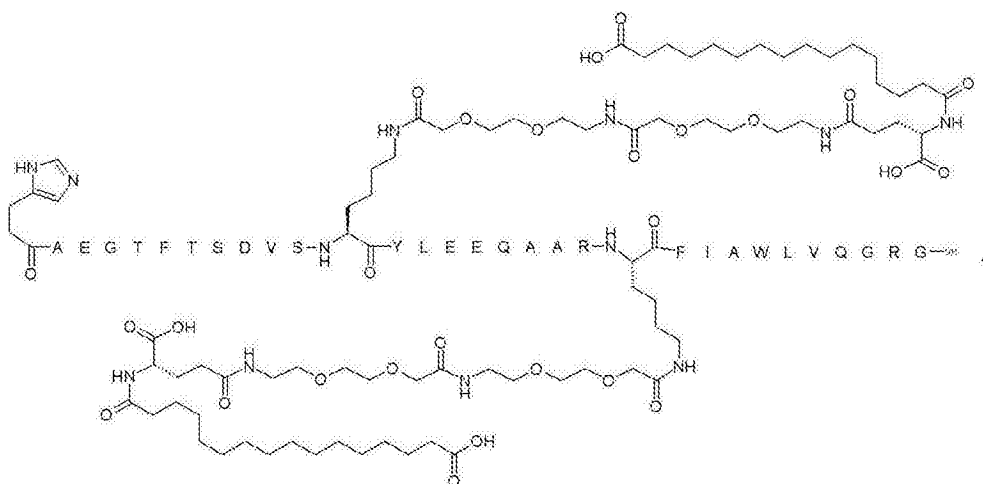
N^{ε18}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-(15-羧基十五酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^{ε31}-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-(15-羧基十五酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,

基-4-[[2-[2-[2-(15-羧基十五酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



Chem. 195 :

N^ε¹⁸-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε²⁷-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽,



16. 权利要求 1-15 中任一项的衍生物,其用作药物。

17. 权利要求 1-15 中任一项的衍生物,其用于以下用途:用于治疗 and / 或预防所有形式的糖尿病和 / 或进食障碍;和 / 或用于延迟或防止糖尿病进展。

18. 权利要求 1-15 中任一项的衍生物用于制备用于以下的药物的用途:用于治疗 and / 或预防所有形式的糖尿病和 / 或进食障碍;和 / 或用于延迟或防止糖尿病进展。

双 - 酰化的 GLP-1 衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 的类似物的衍生物,更具体地,涉及在肽的 K¹⁸处和在另一个 K 残基处酰化的双 - 酰化的 GLP-1 衍生物,及其药物用途。

[0002] 通过引用并入序列表

[0003] 2011 年 6 月 9 日创建的标题为“序列表”的序列表为 627 个字节,其通过引用并入本文中。

[0004] 背景

[0005] W099/43706 公开了多种单 - 和双 - 酰化的 GLP-1 衍生物,包括一些 K^{18, 26} 和 K^{18, 34} 衍生物。

[0006] 在本申请的优先权日期之后公布的 W02011/080103 公开了多种在 K^{26, 37} 双 - 酰化的 GLP-1 衍生物。

[0007] W006/097537 公开了多种包括司美鲁肽 (Semaglutide) 的 GLP-1 衍生物 (实施例 4), 司美鲁肽为由 Novo Nordisk A/S 开发的每周给予一次的单 - 酰化的 GLP-1 衍生物。

[0008] Angewandte Chemie 国际版本 2008, 第 47 卷, 第 3196-3201 页报道了一类 4-(对 - 碘苯基) 丁酸衍生物的发现和表征,其声称与小鼠血清白蛋白 (MSA) 和人血清白蛋白 (HSA) 二者显示稳定的非共价结合相互作用。

[0009] 概述

[0010] 本发明涉及 GLP-1 肽的衍生物。

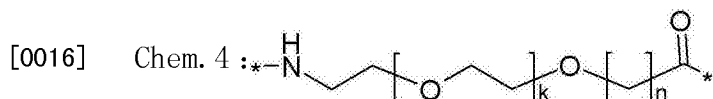
[0011] 所述衍生物在取代 18 位天然丝氨酸的赖氨酸处被酰化,以及在另一个赖氨酸残基处被酰化。所述其它赖氨酸残基可为天然赖氨酸或取代另一个氨基酸残基的赖氨酸。侧链为白蛋白结合部分。它们包含延长部分,优选选自脂肪二酸,和具有末端或远端苯基或苯氧基的脂肪酸,二者均任选被取代。脂肪酸或脂肪二酸的羧基任选经由接头被酰化为 GLP-1 肽的赖氨酸残基,优选在其 ϵ - 氨基处。GLP-1 肽可为 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的类似物,与 GLP-1 (7-37) 比较,具有总计多达 12 个氨基酸差异,例如一个或多个添加、一个或多个缺失和 / 或一个或多个取代。延长部分经由接头与肽连接。接头可包含一个或多个乙二醇单元,其可序贯连接在一起作为单或低聚乙二醇单元。

[0012] 更具体地,本发明涉及 GLP-1 类似物的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,所述类似物包含对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 18 位位置的第一 K 残基,在另一个位置的第二个 K 残基,和与 GLP-1 (7-37) 比较,所述类似物包含最多 12 个氨基酸改变;所述衍生物包含两个各自经由接头分别与所述第一和第二 K 残基连接的延长部分,其中每个延长部分选自 Chem. 1、Chem. 2 和 Chem. 3 :

[0013] Chem. 1 : $\text{H00C}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-*$

[0014] Chem. 2 : $\text{H00C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-*$

[0015] Chem. 3 : $\text{R}^2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_z-\text{CO}-*$, 其中 x 为 6-18 范围内的整数, y 为 3-17 范围内的整数, z 为 1-5 范围内的整数,和 R^2 为摩尔质量不高于 150Da 的基团;和所述接头包含



[0017] 其中 k 为 1-5 范围内的整数, 和 n 为 1-5 范围内的整数。

[0018] 本发明还涉及用作药物的这类衍生物, 所述衍生物特别用于治疗 and / 或预防所有形式的糖尿病和相关疾病, 例如进食障碍、心血管疾病、胃肠疾病、糖尿病并发症、危重病和 / 或多囊性卵巢综合征; 和 / 或用于改进脂质参数、改进 β -细胞功能; 和 / 或用于延迟或防止糖尿病进展。

[0019] 本发明另外涉及呈相应的 GLP-1 肽和侧链形式的中间产物。

[0020] 本发明衍生物具有生物活性。此外或备选地, 它们具有延长的药代动力学概况。此外或备选地, 它们具有高的口服生物利用度。此外或备选地, 它们具有良好的生物物理性质。这些性质在开发下一代用于皮下、静脉内和 / 或特别是口服给予的 GLP-1 化合物中是重要的。

[0021] 描述

[0022] 下文中, 可通过其符号或相应的书面名称来表示希腊字母, 例如: α = alpha; β = beta; ϵ = epsilon; γ = gamma; ω = omega; 等等。同样, 希腊字母 μ 可由 "u" 来表示, 例如在 $\mu l = ul$ 或 $\mu M = uM$ 中。

[0023] 化学式中的星号 (*) 指明: i) 连接点; ii) 基团; 和 / 或 iii) 非共享电子。

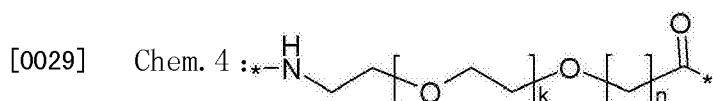
[0024] 本发明涉及 GLP-1 类似物的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯, 所述类似物包含对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 的 18 位位置的第一 K 残基, 在另一个位置的第二 K 残基, 和与 GLP-1 (7-37) 比较, 所述类似物包含最多 12 个氨基酸改变; 所述衍生物包含两个经由接头分别与所述第一和第二 K 残基连接的延长部分, 其中所述延长部分选自 Chem. 1、Chem. 2 和 Chem. 3:

[0025] Chem. 1: $H_2N-(CH_2)_x-CO-$ *

[0026] Chem. 2: $H_2N-C_6H_4-O-(CH_2)_y-CO-$ *

[0027] Chem. 3: $R^2-C_6H_4-(CH_2)_z-CO-$ *

[0028] 其中 x 为 6-18 范围内的整数, y 为 3-17 范围内的整数, z 为 1-5 范围内的整数, 和 R^2 为摩尔质量不高于 150Da 的基团; 和所述接头包含



[0030] 其中 k 为 1-5 范围内的整数, 和 n 为 1-5 范围内的整数。

[0031] GLP-1 类似物

[0032] 本文所用术语“GLP-1 类似物”或“GLP-1 的类似物”, 指为人胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1 (7-37)) 变体的肽或化合物, 其序列作为 SEQ ID NO: 1 包括在序列表中。具有序列 SEQ ID NO: 1 的肽亦可被命名为天然 GLP-1。

[0033] 在序列表中, 将 SEQ ID NO: 1 (组氨酸) 的第一个氨基酸残基指定为 1 号。然而, 在下文中, 按照本领域惯例, 将该组氨酸残基称为 7 号, 并相应地为随后的氨基酸残基编号, 以 37 号甘氨酸结束。因此, 本文任何提及 GLP-1 (7-37) 序列的氨基酸残基编号或位置编号, 通常为以 7 位 His 开始并以 37 位 Gly 结束的序列。

[0034] 本发明衍生物的 GLP-1 类似物可参考以下来阐述 :i) 对应于改变的氨基酸残基的天然 GLP-1 (7-37) 中氨基酸残基的数目 (即天然 GLP-1 的相应位置);和 ii) 实际改变。

[0035] 本发明衍生物的 GLP-1 类似物包含对应于 GLP-1 (7-37) 的 18 位位置的第一赖氨酸残基。如果该类似物的氨基酸序列以另外的方式等同于天然 GLP-1 的序列,则这种类似物可被命名为 K¹⁸-GLP-1 (7-37)。该命名相应地表示其中 18 位的丝氨酸已被赖氨酸取代的天然 GLP-1 的氨基酸序列。作为添加的评述,该类似物包含在 26 位的第二 Lys 残基,和在 34 位的第三 Lys 残基 (即 GLP-1 (7-37) 的天然赖氨酸)。

[0036] 本发明衍生物的 GLP-1 类似物进一步包含在另一个位置的第二赖氨酸残基,该位置可被命名为“T”。T 相应地表示 18 位以外的任何其它位置。

[0037] 例如, T 可表示 26,在这种情况下,除在 18 位的赖氨酸以外,所述类似物还在对应于天然 GLP-1 中 26 位的位置包含赖氨酸。所述类似物仍被命名为 K¹⁸-GLP-1 (7-37),条件是,除了 K¹⁸- 取代,其氨基酸序列等同于天然 GLP-1 的序列。

[0038] 作为另一个实例, T 可表示 34,在这种情况下,除在 18 位的赖氨酸以外,所述类似物还在对应于天然 GLP-1 中 34 位的位置包含赖氨酸。所述类似物仍被命名为 K¹⁸-GLP-1 (7-37),条件是,除了 K¹⁸- 取代,其氨基酸序列等同于天然 GLP-1 的序列。

[0039] 但是, T 也可表示除了 18、26 或 34 以外的在 7-37 范围内的数字。这样的类似物被命名为 K¹⁸, K^T-GLP-1 (7-37),条件是,除了 K¹⁸- 和 K^T- 取代,其氨基酸序列等同于天然 GLP-1 的序列。

[0040] 当与天然 GLP-1 (SEQ ID NO :1) 比较时,形成本发明衍生物的一部分的 GLP-1 类似物包含 (优选具有) 最多 12 个氨基酸改变,换言之,其为其中当与天然 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 比较时,多个氨基酸残基已改变的 GLP-1 肽。这些改变可独立表示一种或多种氨基酸取代、添加和 / 或缺失。

[0041] 以下为适当类似物命名法的非限制性实例。

[0042] 例如,类似物 [Aib8, Lys18, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]-GLP-1-(7-37) 指明 GLP-1 (7-37) 肽,其当与天然 GLP-1 比较时,通过以下取代改变 :8 位丙氨酸被 Aib (α -氨基异丁酸) 取代,18 位丝氨酸被赖氨酸取代,22 位甘氨酸被谷氨酸取代,26 位赖氨酸被精氨酸取代,34 位赖氨酸被精氨酸取代,和 37 位甘氨酸被赖氨酸取代。该类似物也可简要地被命名为 (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K)。

[0043] 作为另一个实例,类似物 [Lys18, Glu22, Arg26, Lys27, His31, Gly34]-GLP-1-(7-34) 指明 GLP-1 (7-37) 肽,其当与天然 GLP-1 比较时,通过以下取代改变 :18 位丝氨酸被赖氨酸取代,22 位甘氨酸被谷氨酸取代,26 位赖氨酸被精氨酸取代,27 位谷氨酸被赖氨酸取代,31 位色氨酸被组氨酸取代,34 位赖氨酸被甘氨酸取代,和在 35-36-37 位缺失甘氨酸-精氨酸-甘氨酸的 C- 末端。该类似物也可简要地被命名为 (18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, Des35-37),其中暗指提及 GLP-1 (7-37),并且“des”表示缺失。

[0044] 作为再一实例,包含 Imp⁷和 / 或 (Aib⁸或 S⁸) 的类似物指 GLP-1 (7-37) 肽,其当与天然 GLP-1 比较时,包含 7 位组氨酸被咪唑丙酸 (Imp) 取代;和 / 或 8 位丙氨酸被 α -氨基异丁酸 (Aib) 或被丝氨酸取代。与 SEQ ID NO :1 比较,该类似物可包含其它改变。

[0045] 从以上实例明显看出,可通过其全称、其一个字母的编码和 / 或其三个字母的编码来识别氨基酸残基。这三种方式完全等同。

[0046] 可通过参考天然 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1), 将表述“等同位置”或“相应位置”用于表征 GLP-1 序列的改变位点。可通过以下方法容易地推论出等同或相应位置:例如通过简单手写及目测;和/或可使用标准蛋白质或肽比对程序,例如 Needleman-Wunsch 比对的“比对”。在 Needleman, SB. 和 Wunsch, C. D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453 中阐述算法,由 Myers 和 W. Miller 在“Optimal Alignments in Linear Space (线性空间的最佳比对)”CABIOS (生物科学中的计算机应用) (1988) 4:11-17 中阐述比对程序。为了进行比对,可使用默认记分矩阵 (default scoring matrix) BLOSUM62 和默认单位矩阵,空隙中的第一个残基罚分可设为 -10 (负十),空隙中另外的残基罚分设为 -0.5 (负零点五)。

[0047] 下文中插入所述比对的实例,其中 1 号序列为 SEQ ID NO :1, 2 号序列为其类似物 (18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37):

[0048] #1 :GLP-1 (7-37)

[0049] #2 :GLP-1 (7-37)_类似物

[0050] # 矩阵 :EBLOSUM62

[0051] # 空隙 _ 罚分 :10.0

[0052] # 延伸 _ 罚分 :0.5

[0053] # 长度 :31

[0054] # 同一性 :22/31 (71.0%)

[0055] # 类似性 :24/31 (77.4%)

[0056] # 空隙 :3/31 (9.7%)

[0057] # 记分 :105.0

[0058] 1 1 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGRG 31

[0059] ||||| |||||. |||. ||| : : |||. ||.

[0060] 2 1 HAEGTFTSDVSKYLEEQAAARKFIAHLVG---28

[0061] 在非天然氨基酸例如在序列中包括 Imp 和 / 或 Aib 的情况下,为比对目的它们可用 X 置换。若需要后来可手工更正 X。

[0062] 例如在本发明衍生物的 GLP-1 类似物情境中所用术语“肽”,指包含由酰胺 (或肽) 键互相连接的一系列氨基酸的化合物。

[0063] 本发明肽包含由肽键连接的至少五个组分氨基酸。在具体实施方案中,所述肽包含至少 10 个,优选至少 15 个,更优选至少 20 个,甚至更优选至少 25 个,或最优选至少 27 个氨基酸。

[0064] 在具体实施方案中,所述肽由至少五个组分氨基酸组成,优选由至少 10 个、至少 15 个、至少 20 个、至少 25 个,或最优选由至少 27 个氨基酸组成。在再另一具体实施方案中,所述肽由至少 28 个,至少 29 个,至少 30 个,至少 31 个或至少 32 个氨基酸组成。

[0065] 在又一具体实施方案中,所述肽由通过肽键互相连接的氨基酸组成。

[0066] 氨基酸为含有胺基和羧酸基团并任选一个或多个另外的基团的分子,所述另外的基团通常被称为氨基酸侧链。

[0067] 术语“氨基酸”包括成蛋白质性 (proteogenic) 氨基酸 (由遗传密码编码,包括天然氨基酸和标准氨基酸) 以及非成蛋白质性氨基酸 (在蛋白质中未发现和 / 或不能用标准

遗传密码编码)和合成氨基酸。因此,所述氨基酸可选自成蛋白质性氨基酸、非成蛋白质性氨基酸和/或合成氨基酸。

[0068] 不是由遗传密码编码的氨基酸的非限制性实例有 γ -羧基谷氨酸、鸟氨酸和磷酸丝氨酸。合成氨基酸的非限制性实例为氨基酸的 D-异构体,例如 D-丙氨酸和 D-亮氨酸、Aib(α -氨基异丁酸)、 β -丙氨酸和脱氨基-组氨酸(desH,备选名称为咪唑丙酸,缩写为 Imp)。

[0069] 在下文中,应该将未阐明光学异构体的所有氨基酸理解为意指 L-异构体(除非另外规定)。

[0070] 本发明 GLP-1 衍生物和类似物具有 GLP-1 活性。该术语指与 GLP-1 受体结合并启动信号转导途径从而导致促胰岛素作用或本领域已知的其它生理效应的能力。例如,可用本文实施例 148 所述体外效能测定来适宜地测定本发明类似物和衍生物的 GLP-1 活性。

[0071] GLP-1 衍生物

[0072] 本文在 GLP-1 肽或类似物情境中所用术语“衍生物”,意即化学修饰的 GLP-1 肽或类似物,其中一个或多个取代基与所述肽共价连接。取代基亦可被称为侧链。

[0073] 在具体实施方案中,所述侧链能够与白蛋白形成非共价聚集物,由此促进衍生物随血流的循环,并亦具有延长衍生物的作用时间的作用,这是由于以下事实:GLP-1-衍生物和白蛋白的聚集物只能缓慢崩解以释放活性药物成分。因此,取代基或侧链整体来看可被称为白蛋白结合部分。

[0074] 在另一具体实施方案中,白蛋白结合部分包含对白蛋白结合特别重要并藉此延长作用的部分,所述部分可因此被称为延长部分。该延长部分可相对于其与肽的连接点位于或靠近白蛋白结合部分的相反端。

[0075] 在又一具体实施方案中,白蛋白结合部分包含在延长部分和与所述肽的连接点之间的部分,所述部分可被称为接头、接头部分、间隔子(spacer)等等。

[0076] 在具体实施方案中,延长部分为亲脂性的,和/或在生理 pH(7.4)时带负电荷。

[0077] 所述白蛋白结合部分、延长部分或接头可通过酰化与 GLP-1 肽的赖氨酸残基共价连接。

[0078] 在优选实施方案中,优选包含延长部分和接头的白蛋白结合部分的活性酯在形成酰胺键过程(该过程被称为酰化)中与赖氨酸残基的氨基(优选其 ϵ -氨基)共价连接。

[0079] 除非另外指出,否则当提及赖氨酸残基的酰化时,应理解为其 ϵ -氨基。

[0080] 包含两个经由接头与第一和第二 K 残基(例如,与 K¹⁸和 K^T)连接的延长部分的衍生物可称为衍生物,其在第一和第二赖氨酸残基的 ϵ -氨基处酰化 2 次、双-酰化或双酰化,例如分别在 GLP-1 肽的 18 位和 T 位。

[0081] 为本目的,术语“白蛋白结合部分”、“延长部分”和“接头”包括分子本身及其基团。从使用所述术语的情境中可明了其意指这种还是另一种形式。在优选实施方案中,这些术语指基团。所述基团优选适于形成一个或多个酰胺键,即与羰基和/或氨基连接的一个或两个非共享电子(*)形成酰胺键。这种基团的实例为 Chem. 1 至 Chem. 3,它们的结构在以下显示。

[0082] 在一个方面,每个延长部分包含独立选自 Chem. 1、Chem. 2 和 Chem. 3 的延长部分或由其组成:

[0083] Chem. 1 : $\text{H00C}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-*$

[0084] Chem. 2 : $\text{H00C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-*$

[0085] Chem. 3 : $\text{R}^2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_z-\text{CO}-*$,

[0086] 其中 x 为 6-18 范围内的整数, y 为 3-17 范围内的整数, z 为 1-5 范围内的整数, 和 R^2 为摩尔质量不高于 150Da 的基团。

[0087] 在一个实施方案中, $*(\text{CH}_2)_x*$ 指直链或支链亚烷基, 优选直链亚烷基, 其中 x 为 6-18 范围内的整数。

[0088] 在另一实施方案中, $*(\text{CH}_2)_y*$ 指直链或支链亚烷基, 优选直链亚烷基, 其中 y 为 3-11 范围内的整数。

[0089] 在再另一实施方案中, $*(\text{CH}_2)_z*$ 指直链或支链亚烷基, 优选直链亚烷基, 其中 z 为 1-5 范围内的整数。

[0090] 在再另一实施方案中, $*(\text{CH}_2)_z*$ 指环状亚烷基, 其中 z 为 1-5 范围内的整数, 优选 3。

[0091] 命名法如本领域所常用, 例如, 在上式中, $*-\text{COOH}$ 指羧基, $*-\text{C}_6\text{H}_4*$ 指亚苯基, $*-\text{CO}-*$ 指羰基 ($\text{O}=\text{C}<*$)。在具体实施方案中, 芳族化合物例如苯氧基和亚苯基可独立为邻位、间位或对位。

[0092] 化学物质 (例如基团 R^2) 的摩尔质量 (M) 是一摩尔该物质的质量。以道尔顿来引用摩尔质量, 符号为 Da, 且定义 $1\text{Da} = 1\text{g}/\text{摩尔}$ 。

[0093] 可根据标准原子量计算摩尔质量, 其通常列入化学品目录中。通过将形成化合物的原子的标准原子量总和乘以摩尔质量常数 M_u , 来得到化合物的摩尔质量, M_u 等于 $1\text{g}/\text{摩尔}$ 。作为一个实例, 叔丁基 (C_4H_9) 的摩尔质量为 $M(\text{C}_4\text{H}_9) = ([4 \times 12.01] + [9 \times 1.008]) \times 1\text{g}/\text{摩尔} = 57\text{Da}$ 。

[0094] 国际纯粹化学与应用化学联合会 (IUPAC) 发布了标准原子量, 并亦在多种多样的教科书、商业目录、挂图等中转载。

[0095] 为本目的, 用化合物的每个组分原子的最丰富的同位素的准确质量计算化合物的摩尔质量。准确质量基于碳 12 标准。在计算化合物的摩尔质量之前, 将每个组分原子的准确质量四舍五入为整数。

[0096] 例如, 对于 CF_3 (本发明的 R^2 取代基的一个实例), 如下计算摩尔质量: 四舍五入为整数的最丰富的碳同位素 ($\text{C}12$) 的准确质量为 12。四舍五入为整数的最丰富的氟原子 ($\text{F}19$) 的准确质量为 19。因此, CF_3 的摩尔质量为 $(12 + 3 \times 19) \times 1\text{g}/\text{mol} = 69\text{Da}$ 。如上所解释, 本发明 GLP-1 衍生物为双-酰化的, 即两个白蛋白结合部分与 GLP-1 肽共价连接。

[0097] 在具体实施方案中, 两个白蛋白结合部分 (即整个侧链) 类似, 优选基本相同, 或最优选相同。

[0098] 在另一具体实施方案中, 两个延长部分类似, 优选基本相同, 或最优选相同。

[0099] 在又一具体实施方案中, 两个接头类似, 优选基本相同, 或最优选相同。

[0100] 术语“基本相同”包括同一性的差异, 这是由于形成一种或多种盐、酯和 / 或酰胺; 优选形成一种或多种盐、甲基酯和简单的酰胺; 更优选形成不多于两种盐、甲基酯和 / 或简单的酰胺; 甚至更优选形成不多于一种盐、甲基酯和 / 或简单的酰胺; 或最优选形成不多于一种盐。

[0101] 在化合物例如白蛋白结合部分、延长部分和接头的情境下,可用本领域已知的任何合适的计算机程序和 / 或算法来测定类似性和 / 或同一性。

[0102] 例如,两个延长部分、两个接头和 / 或两个整个侧链的类似性适宜用分子指纹测定。指纹为一种表示化学结构的数学方法(参见例如 Chemoinformatics :A textbook, Johann Gasteiger and Thomas Engel(编辑),Wiley-VCH Verlag,2003)。

[0103] 合适的指纹的实例包括但不限于 UNITY 指纹、MDL 指纹和 / 或 ECFP 指纹,例如 ECFP_6 指纹 (ECFP 代表延伸的 - 连通性指纹)。

[0104] 在具体实施方案中,两个延长部分、两个接头和 / 或两个整个侧链表示为 :a) ECFP_6 指纹 ;b)UNITY 指纹 ;和 / 或 c)MDL 指纹。

[0105] Tanimoto 系数优选用于计算两种指纹的类似性,无论使用 a)、b) 或 c)。

[0106] 在具体实施方案中,无论使用 a)、b) 或 c),两个延长部分、两个接头和 / 或两个整个侧链分别具有至少 0.5(50%) 的类似性 ;优选至少 0.6(60%) ;更优选至少 0.7(70%) 或至少 0.8(80%) ;甚至更优选至少 0.9(90%) ;或最优选至少 0.99(99%) ,例如 1.0(100%) 的类似性。

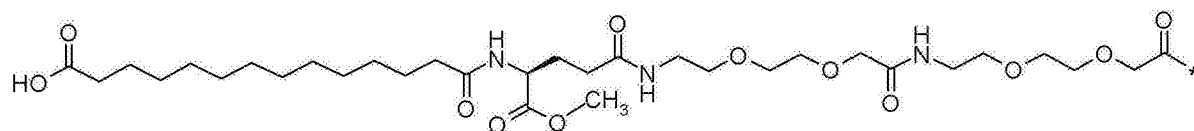
[0107] 可用程序 SYBYL(可 得 自 Tripos,1699South Hanley Road, St.Louis, MO63144-2319USA) 计算 UNITY 指纹。可用程序 Pipeline Pilot(可得自 Accelrys Inc., 10188Telesis Court, Suite100, San Diego, CA92121, USA) 计算 ECFP_6 和 MDL 指纹。

[0108] 对于更多细节,参见例如 J.Chem. Inf. Model. 2008, 48, 542-549 ;J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2004, 44, 170-178 ;J. Med. Chem. 2004, 47, 2743-2749 ;J. Chem. Inf. Model. 2010, 50, 742-754 ; 以及 SciTegic Pipeline Pilot Chemistry Collection : Basic Chemistry User Guide, 2008 年 3 月, SciTegic Pipeline Pilot Data Modeling Collection, 2008, 均得自 Accelrys Software Inc., San Diego, US, 以及指南 http://www.tripos.com/tripos_resources/fileroot/pdfs/Unity_111408.pdf 和 http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL_072505.pdf。

[0109] 下文插入类似性计算的实例,其中将 Chem. 36 的整个侧链与其甲基酯 (Chem36a) 相比较 :

[0110] Chem. 36a :

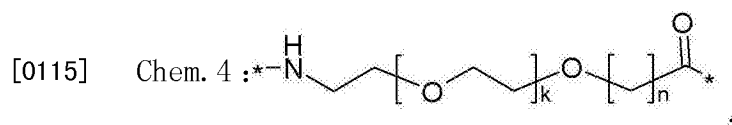
[0111]



[0112] 用 a) ECFP_6 指纹类似性为 0.798, 用 b) UNITY 指纹类似性为 0.957 ;和用 MDL 指纹类似性为 0.905。

[0113] 在两个相同侧链 (白蛋白结合部分) 的情况下,衍生物可被命名为对称的。

[0114] 本发明衍生物的两个接头中的每一个包含以下第一接头元件 (element) :

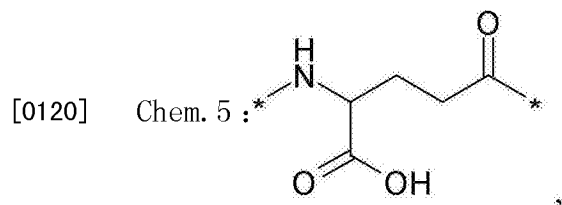


[0116] 其中 k 为 1-5 范围内的整数,和 n 为 1-5 范围内的整数。

[0117] 在具体实施方案中,当 $k = 1$ 和 $n = 1$ 时,该接头元件可被命名为 OEG 或 8-氨基-3,6-二氧杂辛酸,和 / 或其可用下式表示:

[0118] Chem. 4a: $^*-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-^*$ 。

[0119] 在另一具体实施方案中,本发明衍生物的每个接头可进一步独立包含以下第二接头元件:



[0121] 其可被包括 p 次,其中 p 为 1-3 范围内的整数。该第二接头元件也可称为 γ -Glu 或简要地 gGlu,由于是氨基酸谷氨酸的 γ 羧基在此处用于与另一个接头元件或与赖氨酸的 ϵ -氨基连接的事实。Chem. 5 的结构包括 Glu 的 L-形式以及 D-形式。在具体实施方案中,Chem. 5 为 a) L-形式或 b) D-形式。

[0122] 在另一具体实施方案中,本发明衍生物的每个接头可进一步独立包含以下第三接头元件:

[0123] Chem. 6: $^*-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{CHR}^3-\text{CO}-^*$,

[0124] 其中 q 为 2-12 范围内的整数,和 R^3 为氢 (H)。在 Chem. 6 中,基团 $^*-(\text{CH}_2)_q-^*$ 可表示直链或支链亚烷基,优选直链亚烷基,其中 q 为 2-12 范围内的整数。

[0125] 在再另一具体实施方案中,接头具有 a) 6-41 个 C 原子;和 / 或 b) 4-28 个杂原子。杂原子的具体和非限制性实例为 N-原子和 O-原子。H-原子不是杂原子。

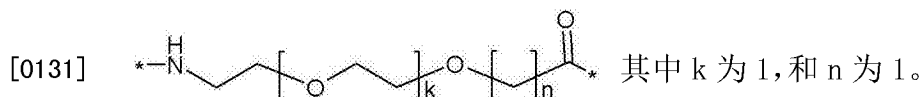
[0126] 在具体实施方案中,每个接头由 Chem. 5 (一次) 和 Chem. 4 (两次) 组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,因此形成的 (组合的 / 聚集的) 接头在其游离氨基 ($\text{HN}-^*$) 末端与延长部分的游离羰基 ($\text{CO}-^*$) 连接,在其游离羰基 ($\text{CO}-^*$) 末端分别与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0127] 在另一具体实施方案中,每个接头由 Chem. 4 (两次) 和 Chem. 5 (一次) 组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,因此形成的 (组合的 / 聚集的) 接头在其游离氨基 ($\text{HN}-^*$) 末端与延长部分的游离羰基 ($\text{CO}-^*$) 连接,在其游离羰基 ($\text{CO}-^*$) 末端分别与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0128] 不必说,仅为了良好顺序的缘故:此处和下文中,短语“以指定次序”,指第一个 - 提及的接头元件的 $^*-\text{NH}$ 端 (此处两次 Chem. 4 的第一个) 与延长物 (protractor) 的 $^*-\text{CO}$ 端连接,而最后 - 提及的接头元件 (此处 Chem. 5) 的 $^*-\text{CO}$ 端与 GLP-1 类似物的目的 K 残基的 ϵ 氨基连接。

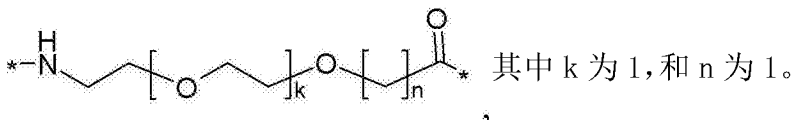
[0129] 在再另一具体实施方案中,本发明涉及:

[0130] (a) GLP-1 类似物的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,所述类似物包含对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 的 18 位位置的第一 K 残基,在 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 的 26 位的第二 K 残基,和与 GLP-1 (7-37) 比较,包含最多 4 个氨基酸改变,所述衍生物包含两个经由接头分别与所述第一和第二 K 残基连接的延长部分,其中所述延长部分为 Chem. 1: $\text{HOO}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-^*$, 其中 x 为 12; 和所述接头包含 Chem. 4:



[0132] (b) GLP-1 类似物的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯, 所述类似物包含对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 18 位位置的第一 K 残基, 在 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 26 位的第二 K 残基, 和与 GLP-1 (7-37) 比较, 包含最多 4 个氨基酸改变, 所述衍生物包含两个经由接头分别与所述第一和第二 K 残基连接的延长部分, 其中所述延长部分为 Chem. 2 :

[0133] $\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-*$, 其中 y 为 9; 和所述接头包含 Chem. 4 :



[0134] (c) (a) 或 (b) 的衍生物, 其中所述接头由 Chem. 4 (两次) 组成, 经由酰胺键互相连接, 所述接头在其 *-NH 端与延长部分的 *-CO 端连接, 在其 *-CO 端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0135] (d) (a) 或 (b) 的衍生物, 其中所述接头由 Chem. 4 (一次)、Chem. 5a (一次) 和 Chem. 4 (一次) 组成, 经由酰胺键并以指定次序互相连接, 所述接头在其 *-NH 端与延长部分的 *-CO 端连接, 在其 *-CO 端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0136] (e) (a)、(b)、(c) 或 (d) 中任一项的衍生物, 其中除 K¹⁸ 改变以外, 所述类似物还包含 Q³⁴。

[0137] (f) (a)、(b)、(c)、(d) 或 (e) 中任一项的衍生物, 其中所述类似物包含 Aib⁸。

[0138] (g) (a)、(b)、(c)、(d)、(e) 或 (f) 中任一项的衍生物, 其中所述类似物包含 E²²。

[0139] (h) (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f) 或 (g) 中任一项的衍生物, 其中所述类似物包含 (优选具有) 式 I :

[0140] $\text{Xaa}_7-\text{Xaa}_8-\text{Glu}-\text{Gly}-\text{Thr}-\text{Xaa}_{12}-\text{Thr}-\text{Ser}-\text{Asp}-\text{Xaa}_{16}-\text{Ser}-\text{Lys}-\text{Xaa}_{19}-\text{Xaa}_{20}-\text{Glu}-\text{Xaa}_{22}-\text{Xaa}_{23}-\text{Ala}-\text{Xaa}_{25}-\text{Xaa}_{26}-\text{Xaa}_{27}-\text{Phe}-\text{Ile}-\text{Xaa}_{30}-\text{Xaa}_{31}-\text{Leu}-\text{Xaa}_{33}-\text{Xaa}_{34}-\text{Xaa}_{35}-\text{Xaa}_{36}-\text{Xaa}_{37}-\text{Xaa}_{38}$, 其中

[0141] Xaa₇ 为 His 或脱氨基-组氨酸 (咪唑丙酰基); Xaa₈ 为 Aib; Xaa₁₂ 为 Phe 或 Leu; Xaa₁₆ 为 Val; Xaa₁₉ 为 Tyr; Xaa₂₀ 为 Leu; Xaa₂₂ 为 Glu; Xaa₂₃ 为 Gln、Glu 或 Arg; Xaa₂₅ 为 Ala 或 Val; Xaa₂₆ 为 Lys; Xaa₂₇ 为 Glu、His、Leu 或 Lys; Xaa₃₀ 为 Ala、Glu 或 Lys; Xaa₃₁ 为 Trp、Lys 或 His; Xaa₃₃ 为 Val; Xaa₃₄ 为 Gln; Xaa₃₅ 为 Gly 或不存在; Xaa₃₆ 为 Arg 或不存在; Xaa₃₇ 为 Gly、Lys 或不存在; 和 Xaa₃₈ 不存在。

[0142] (i) (h) 的衍生物, 其中 Xaa₇ 为 His; Xaa₁₂ 为 Phe; Xaa₁₆ 为 Val; Xaa₁₉ 为 Tyr; Xaa₂₀ 为 Leu; Xaa₂₂ 为 Glu; Xaa₂₃ 为 Gln; Xaa₂₅ 为 Ala; Xaa₂₆ 为 Lys; Xaa₂₇ 为 Glu; Xaa₃₀ 为 Ala; Xaa₃₁ 为 Trp; Xaa₃₃ 为 Val; Xaa₃₄ 为 Gln; Xaa₃₅ 为 Gly; Xaa₃₆ 为 Arg; Xaa₃₇ 为 Gly; 和 Xaa₃₈ 不存在。

[0143] (j) (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h) 或 (i) 中任一项的衍生物, 其中与 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 比较, 所述类似物包含 (优选具有) 以下氨基酸改变: 8Aib, 18K, 22E, 34Q。

[0144] (k) 一种化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯, 所述化合物选自 Chem. 21、

Chem. 57、Chem. 101、Chem. 103、Chem. 104、Chem. 105、Chem. 107 和 Chem. 109。

[0145] (1) 一种化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,所述化合物由其名称表征并且选自实施例 2、38、82、84、85、86、88 和 90 的化合物名称的每一个的列表。

[0146] (m) 实施方案 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k) 或 (l) 中任一项的衍生物,其具有对应于低于 500pM 的 EC_{50} 的效能,优选低于 400pM,更优选低于 300pM,甚至更优选低于 200pM,或最优选低于 100pM;其中所述效能测定为用稳定转染的细胞系例如 BHK467-12A(tk-ts13) 在含有人 GLP-1 受体的培养基中对 cAMP 形成的刺激的 EC_{50} ;和其中用功能受体测定来测定 cAMP,例如基于内源形成的 cAMP 和外源添加的生物素 - 标记的 cAMP 之间的竞争,和例如用特异性抗体来捕获 cAMP,例如 AScreen cAMP 测定,例如在实施例 148 中描述。

[0147] (n) 实施方案 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l) 或 (m) 中任一项的衍生物,其在 0.005% HSA(低白蛋白)存在时 GLP-1 受体结合亲和力(IC_{50}) 低于 10nM,优选低于 8.0nM,还更优选低于 6.0nM,甚至更优选低于 4.0nM,或最优选低于 2.00nM;其中通过 ^{125}I -GLP-1 从受体中的取代来测量与 GLP-1 受体的结合亲和力,例如用 SPA 结合测定;和其中所述 GLP-1 受体用稳定转染的幼仓鼠肾细胞系(例如 BHK tk-ts13)来制备;和其中所述 IC_{50} 值测定为从受体取代 50% ^{125}I -GLP-1 的浓度。

[0148] (o) 实施方案 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m) 或 (n) 中任一项的衍生物,其中在大鼠中 i. v. 给予后的终末半衰期($T_{1/2}$) 为司美鲁肽终末半衰期的至少 3 倍;其中所述半衰期在大鼠中在体内药代动力学研究中测定,例如在实施例 154 中描述。

[0149] 本发明衍生物可以以不同的立体异构形式存在,所述立体异构形式具有相同的分子式和键合原子次序,但仅在其原子的空间三维取向上不同。在实验部分用标准命名法在名称以及结构方面指出本发明例示性衍生物的立体异构现象。除非另外指出,否则本发明涉及要求保护的衍生物的所有立体异构形式。

[0150] 可用任何合适方法测定本发明 GLP-1 衍生物的血浆浓度。例如,可使用 LC-MS(液相色谱质谱)或免疫测定例如 RIA(放射免疫测定)、ELISA(酶联免疫吸附测定)和 LOCI(光激化学发光免疫测定(Luminescence Oxygen Channeling Immunoassay))。用于合适 RIA 和 ELISA 测定的一般方案可参见例如 W009/030738 第 116-118 页。优选测定为在本文实施例 150 中所述的 LOCI 测定。

[0151] 中间产物

[0152] 本发明的一种类型的中间产物采用 GLP-1 类似物形式或 (i)-(xxxxxxv) 的任何类似物的药学上可接受的盐、酰胺或酯,与 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1) 比较,其包含以下改变:

[0153] 1) : (i) 8Aib, 18K, 34R; (ii) 8Aib, 18K, 34Q; (iii) 8Aib, 18K, 22E, 34R; (iv) 8Aib, 18K, 22E, 34Q; (v) 8Aib, 12L, 18K, 34Q; (vi) 7Imp, 18K, 22E, 34Q; (vii) 18K, 34R; (iix) 18K, 34Q; (ix) 18K, 22E, 34R; (x) 18K, 22E, 34Q; (xi) 18K, 26R, 31K, 34R; (xii) 18K, 26H, 31K, 34R; (xiii) 18K, 26H, 27K, 34Q; (xiv) 18K, 22K, 26R, 34Q; (xv) 18K, 25V, 26R, 31K, 34R; (xvi) 18K, 22E, 26R, 31K, 34R; (xvii) 18K, 22E, 26H, 27K, 34R; (iixx) 18K, 22E, 26H, 27K, 34Q; (ixx) 18K, 22E, 26H, 27K, 31H, 34R; (xx) 18K, 22E, 26H, 27K, 31H, 34Q; (xxi) 18K, 22E, 25V,

26R, 31K, 34R ; (xxii) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34Q ; (xxiii) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G ; (xxiv) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34R ; (xxv) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34Q ; (xxvi) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34R ; (xxvii) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34Q ; (ixxxx) 18K, 22E, 23E, 25V, 26R, 27K, 34R ; (ixxx) 18K, 22E, 23E, 25V, 26R, 27K, 34Q ; (xxx) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxi) 18K, 22E, 25V, 26R, 31H, des35-37 ; (xxxii) 18K, 22E, 25V, 26R, 30K, 34G, des35-37 ; (xxxiii) 18K, 22E, 25V, 26R, 30K, 31H, 34G, des35-37 ; (xxxiv) 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, 30K, 34G, des35-37 ; (xxxv) 18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxvi) 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (xxxvii) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K ; (iixxxx) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (ixxxx) 7Imp, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxx) 7Imp, 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxi) 8S, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxii) 8Aib, 18K, 26V, 27K, 34R ; (xxxxiii) 8Aib, 18K, 26H, 30K, 34R, des36-37 ; (xxxxiv) 8Aib, 18K, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xxxxv) 8Aib, 18K, 22E, 34R, des36-37 ; (xxxxvi) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K ; (xxxxvii) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K, 34R ; (iixxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (ixxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 30K, 34R, des36-37 ; (xxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 30K, 34R ; (xxxxxi) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34R, des36-37 ; (xxxxxii) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, des34-37 ; (xxxxxiii) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xxxxxiv) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxv) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 30E, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxvi) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, des35-37 ; (xxxxxvii) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34Q ; (iixxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (ixxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27H, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26H, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxxi) 8Aib, 18K, 22E, 23R, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxii) 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, 30K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxiii) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 27K, 34Q ; (xxxxxxiv) 34H ;

[0154] 和 (xxxxxxv) 8Aib, 18K, 34H。

[0155] 本发明的另一种类型的中间产物采用选自 Chem. 137-160 和 Chem. 184-188 的白蛋白结合部分或侧链中间体的形式, 其中 R 和 PG 为保护基 ; 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[0156] 在具体实施方案中, 保护基为可逆地使得化合物无反应性, 并且可选择性去掉的基团。

[0157] 保护基的非限制性实例为功能化为活化酯的基团, 例如但不限于 OPfp、OPnp 和 OSuc。

[0158] 其它合适的活化酯可例如按照 M. Bodanszky, “Principles of Peptide Synthesis”, 第 2 版, Springer Verlag, 1993 的教导选择。

[0159] 药学上可接受的盐、酰胺或酯

[0160] 本发明衍生物可呈药学上可接受的盐、酰胺或酯的形式。

[0161] 例如, 由碱和酸之间的化学反应形成盐, 例如 : $2\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 。

[0162] 盐可为碱性盐、酸性盐, 或其可既不是碱性盐也不是酸性盐 (即中性盐)。碱性盐在水中产生氢氧离子而酸性盐产生水合氢离子。

[0163] 可与所添加的阳离子或阴离子形成本发明衍生物的盐, 所述添加的阳离子或阴离

子分别与阴离子基团或阳离子基团反应。这些基团可位于本发明衍生生物的肽部分和 / 或侧链中。

[0164] 本发明衍生生物的阴离子基团的非限制性实例包括侧链的游离羧基（如果有的话）以及肽部分的游离羧基。肽部分通常包括 C- 末端的游离羧酸基团，其亦可包括内部酸性氨基酸残基（例如 Asp 和 Glu）的游离羧基。

[0165] 肽部分的阳离子基团的非限制性实例包括 N- 末端的游离氨基（如果存在的话）以及内部碱性氨基酸残基（例如 His、Arg 和 Lys）的任何游离氨基。

[0166] 可例如让游离羧酸基团与醇或苯酚反应来形成本发明衍生生物的酯，这导致由烷氧基或芳氧基置换至少一个羟基。

[0167] 酯形成可涉及肽 C- 末端的游离羧基和 / 或侧链中的任何游离羧基。

[0168] 可例如通过让活化形式的游离羧酸基团与胺或取代的胺反应，或通过让游离的或取代的氨基与活化形式的羧酸反应，来形成本发明衍生生物的酰胺。

[0169] 酰胺形成可涉及肽 C- 末端的游离的羧基、侧链中的任何游离的羧基、肽 N- 末端的游离的氨基和 / 或肽和 / 或侧链中的肽的任何游离的或取代的氨基。

[0170] 在具体实施方案中，所述肽或衍生物呈药学上可接受的盐形式。在另一具体实施方案中，所述衍生物呈药学上可接受的酰胺形式，优选含肽 C- 末端的酰胺基团。在又一具体实施方案中，所述肽或衍生物呈药学上可接受的酯形式。

[0171] 功能性质

[0172] 在第一方面，本发明衍生物具有良好的效能。此外或备选地，在第二方面，它们具有延长的药代动力学概况。此外或备选地，在第三方面，它们具有高的口服生物利用度。此外或备选地，在第四方面，它们具有良好的生物物理性质。

[0173] 生物活性（效能）

[0174] 按照第一个方面，本发明衍生物以及原样组分 GLP-1 肽（例如 K¹⁸-GLP-1 (7-37) 或其类似物）具有生物活性或有效。

[0175] 在具体实施方案中，效能和 / 或活性指体外效能，即在功能 GLP-1 受体测定中的性能，更具体地指在表达克隆的人 GLP-1 受体的细胞系中刺激 cAMP 形成的能力。

[0176] 可优选以下方法测定在含有人 GLP-1 受体的培养基中对 cAMP 形成的刺激：用稳定转染的细胞系例如 BHK467-12A(tk-ts13)；和 / 或用测定 cAMP 的功能受体测定，例如基于内源形成的 cAMP 和外源添加的生物素 - 标记的 cAMP 之间的竞争，其中测定 cAMP 更优选用特异性抗体来捕获，和 / 或其中甚至更优选的测定为 AlphaScreen cAMP 测定，最优选在实施例 148 中所述的测定。

[0177] 术语半数最大有效浓度 (EC₅₀) 通常指通过参考剂量反应曲线诱导基线和最大值之间的一半反应的浓度。将 EC₅₀ 用作化合物效能的量度，且 EC₅₀ 代表其中观察到其最大效应的 50% 的浓度。

[0178] 可如上文所述测定本发明衍生生物的体外效能，并测定目的衍生生物的 EC₅₀。EC₅₀ 越低，则效能越高。

[0179] 在具体实施方案中，培养基具有以下组成（测定中的最终浓度）：50mM TRIS-HCl；5mM HEPES；10mM MgCl₂·6H₂O；150mM NaCl；0.01% 吐温；0.1% BSA；0.5mM IBMX；1mM ATP；1μM GTP。第一备用培养基为：50mM TRIS-HCl；5mM HEPES；10mM MgCl₂·6H₂O；150mM NaCl；

0.01%吐温。第二备用培养基为:50mM Tris-HCl、1mM EGTA、1.5mM MgSO₄、1.7mMATP、20mM GTP、2mM3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMx)、0.01%吐温-20、pH7.4。

[0180] 在又一具体实施方案中,本发明衍生物具有对应于以下 EC₅₀的体外效能:10000pM或低于10000pM,更优选低于5000pM,甚至更优选低于1000pM,或最优选低于500pM。

[0181] 本发明衍生物与GLP-1受体结合的能力也可用作GLP-1活性(受体亲和力)的量度。该能力可如实施例149中所述的测定。通常在低白蛋白浓度时与GLP-1受体结合应该尽可能良好,其对应于低IC₅₀值。

[0182] 在另一具体实施方案中,本发明衍生物在体内有效,其可如本领域已知在任何合适的动物模型以及在临床试验中测定。

[0183] 糖尿病db/db小鼠是合适动物模型的一个实例,在所述小鼠体内可测定降低血糖的作用以及降低体重的作用,其例如如实施例151所述。

[0184] 此外或备选地,可在猪药效学研究中体内测定对食物摄取(food intake)或进食量(feed intake)的作用,其例如如实施例153所述。

[0185] 延长-受体结合/低和高白蛋白

[0186] 按照第二方面,本发明衍生物具有延长的作用。

[0187] 可如实施例149所述分别测定在低和高浓度白蛋白存在时本发明衍生物与GLP-1受体结合的能力。

[0188] 通常在低白蛋白浓度时与GLP-1受体结合应该尽可能良好,其对应于低IC₅₀值。

[0189] 高白蛋白浓度时的IC₅₀值是白蛋白对衍生物与GLP-1受体结合的影响的量度。如已知的,GLP-1衍生物亦结合白蛋白。通常这是所所需的作用,这延长了其在血浆中的寿命。因此,高白蛋白时的IC₅₀值通常比低白蛋白时的IC₅₀值高,对应于与GLP-1受体的结合降低,这是由白蛋白结合与GLP-1受体结合之间的竞争引起的。

[0190] 因此,可将高比率(IC₅₀值(高白蛋白)/IC₅₀值(低白蛋白))作为以下的指征:目的衍生物与白蛋白良好的结合(可具有长半衰期),且所述衍生物本身亦与GLP-1受体良好的结合(IC₅₀值(高白蛋白)高和IC₅₀值(低白蛋白)低)。在另一方面,白蛋白结合可能并不总是所所需的,或与白蛋白的结合可能太强。因此,IC₅₀(低白蛋白)、IC₅₀(高白蛋白)/和比率(高/低)的所所需范围可因化合物不同而改变,这视所预期的用途及围绕所述用途的情况并视可能感兴趣的其它化合物性质而定。

[0191] 作为一个实例,在一个具体实施方案中,比率(高/低),即[在2.0%人血清白蛋白(HSA)存在时的GLP-1受体结合亲和力(IC₅₀)除以在存在0.005% HSA时的GLP-1受体结合亲和力(IC₅₀)],为至少1,优选至少10,更优选至少20,甚至更优选至少30,或最优选至少50。

[0192] 延长-小型猪体内半衰期

[0193] 按照第二方面,本发明衍生物具有延长的作用。

[0194] 延长可测定为在i.v.给予大鼠后作为体内终末半衰期(T_{1/2}),如在实施例154中所述。在具体实施方案中,大鼠半衰期为至少7小时,优选至少10小时,甚至更优选至少20小时,或最优选至少30小时。

[0195] 或者,延长可在另一个动物物种中测定,例如在i.v.给予小型猪后作为体内终末半衰期(T_{1/2})来测定,如在实施例152中所述。在具体实施方案中,终末半衰期为至少8小

时,优选至少 24 小时,甚至更优选至少 40 小时,或最优选至少 60 小时。

[0196] 意想不到地,本发明人鉴定了新类型的 GLP-1 衍生物,为本发明的目的,其具有高的效能,同时优选具有良好的半衰期。

[0197] 口服生物利用度

[0198] 按照第三方面,本发明衍生物具有高的口服生物利用度。

[0199] 市售 GLP-1 衍生物的口服生物利用度非常低。开发中用于 i. v. 或 s. c 给予的 GLP-1 衍生物的口服生物利用度亦低。

[0200] 因此,本领域需要已改进口服生物利用度的 GLP-1 衍生物。所述衍生物可为口服给药的合适候选物,只要主要其效能总体上令人满意,和 / 或只要其半衰期总体上亦令人满意即可。

[0201] 意想不到地,本发明人鉴定了新类型的 GLP-1 衍生物,为本发明的目的,其具有意外高的口服生物利用度,同时具有令人满意的效能和 / 或半衰期。

[0202] 术语生物利用度通常指给予的活性药物成分 (API) 例如本发明衍生物的剂量不变地到达体循环的部分。根据定义,当静脉内给予 API 时,其生物利用度为 100%。然而,当经由其它途径 (例如经口) 给予时,其生物利用度降低 (由于不完全吸收和首过代谢)。当计算用于非静脉内给药途径的剂量时,了解生物利用度是重要的。

[0203] 口服绝对生物利用度比较口服给药后 API 在体循环中的生物利用度 (估测为曲线下面积或 AUC) 与静脉内给予同一 API 后的生物利用度。其为与相应的静脉内给予同一 API 比较,通过非静脉内给予所吸收的 API 的部分。如果使用不同剂量,应该使剂量标准化来比较;因此,每一 AUC 都通过除以相应的给予剂量来校正。

[0204] 在口服和静脉内给予后二者用血浆 API 浓度对时间作图。绝对生物利用度 (F) 是剂量校正的口服 AUC 除以静脉内 AUC。

[0205] 在具体实施方案中,本发明衍生物具有高于司美鲁肽的口服绝对生物利用度;优选高至少 10%,更优选高至少 20%,甚至更优选高至少 30%,或最优选高至少 40%。在另外的具体实施方案中,其口服绝对生物利用度为司美鲁肽口服绝对生物利用度的至少 1.5 倍,优选至少 2.0 倍,更优选至少 3.0 倍,甚至更优选至少 4.0 倍,或最优选司美鲁肽口服绝对生物利用度的至少 5.0 倍。

[0206] 在测试口服生物利用度之前,可如促胰岛素化化合物的口服制剂领域所知,合适地配制本发明衍生物,其例如用 W02008/145728 中所述的任何一种或多种配方。

[0207] 如实施例 150 所述开发测试,发现所述测试给出口服生物利用度可接受的预测。按照该测试,在将 GLP-1 衍生物直接注射到大鼠肠腔后,测定其在血浆中的浓度 (暴露),计算 $t = 30$ 分钟的血浆浓度 (pmol/l) 除以给药溶液的浓度 ($\mu\text{mol/l}$) 的比率。该比率是肠生物利用度的量度,其预期与实际口服生物利用度数据相关。

[0208] 生物物理性质

[0209] 按照第四方面,本发明肽 / 衍生物具有良好的生物物理性质。这些性质包括但不限于物理稳定性和 / 或溶解性。这些和其它生物物理性质可用蛋白质化学领域已知的标准方法来测量。在具体实施方案中,与天然 GLP-1 (SEQ ID NO:1) 比较,这些性质得到改进。肽 / 衍生物的改变的寡聚性质可至少部分导致改进的生物物理性质。

[0210] 本发明衍生物的另外的具体实施方案阐述于实验部分之前标题为“具体实施方

案”和“另外的具体实施方案”的部分。

[0211] 生产方法

[0212] 肽例如 GLP-1 (7-37) 和 GLP-1 类似物的生产在本领域众所周知。

[0213] 本发明衍生物的 GLP-1 部分,即 K¹⁸-GLP-1 (7-37) 或其类似物可例如通过经典的肽合成,例如用 t-Boc 或 Fmoc 化学的固相肽合成或其它充分建立的技术来产生,参见例如 Greene 和 Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley&Sons,1999; Florencio Zaragoza Dörwald,“Organic Synthesis on solid Phase”,Wiley-VCH Verlag GmbH,2000 ;和“Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis”,由 W. C. Chan 和 P. D. White 编辑, Oxford University Press,2000。

[0214] 此外或备选地,其可由重组方法产生,即通过培养含有编码该类似物的 DNA 序列并能够在允许表达该肽的条件下于合适营养培养基中表达所述肽的宿主细胞来实现。适于表达这些肽的宿主细胞的非限制性实例为大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 以及哺乳动物 BHK 或 CHO 细胞系。

[0215] 可例如如实验部分所述来产生包括非天然氨基酸和 / 或共价连接的 N- 末端单 - 或二肽模拟物的本发明的那些衍生物。或参见例如 Hodgson 等:“The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids (含有非天然氨基酸的肽和蛋白质的合成)”, Chemical Society Reviews, 第 33 卷, 第 7 期 (2004), 第 422-430 页; 和标题为“Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues (GLP-1 类似物的半重组制备)”的 W02009/083549A1”。

[0216] 制备多种本发明衍生物的方法的具体实例包括在实验部分。

[0217] 药物组合物

[0218] 可如本领域所知制备药物组合物,其包含本发明衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯及药学上可接受的赋形剂。

[0219] 术语“赋形剂”广泛指活性治疗成分以外的任何组分。赋形剂可为惰性物质、非活性物质和 / 或无医药活性的物质。

[0220] 赋形剂可满足不同目的,例如作为载体、溶媒、稀释剂、片剂助剂和 / 或改进活性物质的给予和 / 或吸收。

[0221] 药物活性成分与各种赋形剂的配制为本领域已知,参见例如 Remington :The Science and Practice of Pharmacy (例如第 19 版 (1995) 和任何以后的版本)。

[0222] 赋形剂的非限制性实例为:溶剂、稀释剂、缓冲剂、防腐剂、张度调节剂、螯合剂和稳定剂。

[0223] 制剂实例包括液体制剂,即水性制剂,即包含水的制剂。液体制剂可为溶液剂或混悬剂。水性制剂通常包含至少 50% w/w 的水或至少 60%、70%、80% 或甚至至少 90% w/w 的水。

[0224] 或者,药物组合物可为固态制剂,例如冻干或喷干组合物,其可原样使用,或医生或患者在临用前向其中加入溶剂和 / 或稀释剂使用。

[0225] 水性制剂的 pH 可为 pH3-pH10 之间的任何值,例如约 7.0- 约 9.5 ;或约 3.0- 约 7.0。

[0226] 药物组合物可包含缓冲剂。缓冲剂可例如选自:乙酸钠、碳酸钠、柠檬酸盐、甘氨酸

酰甘氨酸、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钠和三（羟甲基）-氨基甲烷、N-二（羟乙基）甘氨酸（bicine）、曲辛（tricine）、苹果酸、琥珀酸盐、马来酸、富马酸、酒石酸、天冬氨酸及其混合物。

[0227] 药物组合物可包含防腐剂。防腐剂可例如选自苯酚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、2-苯氧基乙醇、对羟基苯甲酸丁酯、2-苯基乙醇、苄醇、氯丁醇和硫柳汞、溴硝丙二醇（bronopol）、苯甲酸、咪唑、氯己定（chlorohexidine）、脱氢乙酸钠、氯甲酚、对羟基苯甲酸乙酯、苄索氯铵、氯苯甘醚（chlorphenesine）（3p-氯苯氧基丙烷-1,2-二醇）及其混合物。防腐剂可以以 0.1mg/ml-20mg/ml 的浓度存在。

[0228] 药物组合物可包含等渗剂。等渗剂可例如选自盐（例如氯化钠）、糖或糖醇（sugar alcohol）、氨基酸（例如甘氨酸、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸）、糖醇（alditol）（例如丙三醇（甘油）、1,2-丙烷二醇（丙二醇）、1,3-丙烷二醇、1,3-丁烷二醇）、聚乙二醇（例如 PEG400）及其混合物。可使用任何糖，例如单糖、二糖或多糖或水溶性葡聚糖，包括例如果糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖、木糖、麦芽糖、乳糖、蔗糖、海藻糖、右旋糖苷、支链淀粉、糊精、环糊精、 α 和 β HPCD、可溶淀粉、羟乙基淀粉和羧甲基纤维素-Na。糖醇（sugar alcohol）定义为具有至少一个 -OH 基团的 C4-C8 烃，包括例如甘露醇、山梨醇、肌醇、半乳糖醇、卫矛醇、木糖醇和阿拉伯糖醇。

[0229] 药物组合物可包含螯合剂。螯合剂可例如选自乙二胺四乙酸（EDTA）、柠檬酸和天冬氨酸的盐及其混合物。

[0230] 药物组合物可包含稳定剂。稳定剂可例如为一种或多种氧化抑制剂、聚集抑制剂、表面活性剂和 / 或一种或多种蛋白酶抑制剂。

[0231] 术语“聚集物形成”指多肽分子之间导致形成寡聚物的物理相互作用，其可保持可溶性或从溶液沉淀为可见的大聚集物。在液态药物组合物储存期间由多肽形成聚集物可有害影响该多肽的生物活性，导致损失药物组合物的治疗功效。此外，聚集物形成可产生其它问题，例如当将含多肽的药物组合物用输注系统给予时堵塞管、膜或泵。

[0232] 药物组合物可包含足以在组合物储存期间降低肽的聚集物形成的氨基酸碱的量。术语“氨基酸碱”指一种或多种氨基酸（例如甲硫氨酸、组氨酸、咪唑、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸）或其类似物。任何氨基酸可以以其游离碱形式或以其盐形式存在。可存在氨基酸碱的任何立体异构体（即 L、D 或其混合物）。

[0233] 当肽为包含对下述氧化易感的至少一个甲硫氨酸残基的多肽时，可加入甲硫氨酸（或其它含硫氨基酸或氨基酸类似物）以抑制甲硫氨酸残基氧化为亚砷甲硫氨酸。可使用甲硫氨酸的任何立体异构体（L 或 D）或其组合。

[0234] 药物组合物可包含选自高分子量聚合物或低分子化合物的稳定剂。稳定剂可例如选自聚乙二醇（例如 PEG3350）、聚乙烯醇（PVA）、聚乙烯吡咯烷酮、羧基- / 羟基纤维素或其衍生物（例如 HPC、HPC-SL、HPC-L 和 HPMC）、环糊精、含硫物质如一硫代甘油、硫代乙醇酸和 2-甲基硫代乙醇和不同的盐（例如氯化钠）。

[0235] 药物组合物可包含：另外的稳定剂，例如但不限于甲硫氨酸和 EDTA，其保护多肽免于甲硫氨酸氧化；和非离子表面活性剂，其保护多肽免于与冻融或机械剪切相关的聚集。

[0236] 药物组合物可包含一种或多种表面活性剂，例如一种表面活性剂、至少一种表面活性剂或两种不同的表面活性剂。术语“表面活性剂”指由水溶性（亲水）部分和脂溶性

(亲脂)部分组成的任何分子或离子。表面活性剂可例如选自阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂和 / 或两性离子表面活性剂。

[0237] 药物组合物可包含一种或多种蛋白酶抑制剂,例如 EDTA(乙二胺四乙酸)和 / 或苯脒 HCl。

[0238] 药物组合物的另外的任选成分包括例如:湿润剂、乳化剂、抗氧化剂、填充剂、金属离子、油性溶媒、蛋白质(例如人血清白蛋白、明胶)和 / 或两性离子(例如氨基酸例如甜菜碱、牛磺酸、精氨酸、甘氨酸、赖氨酸和组氨酸)。

[0239] 可进一步如促胰岛素化合物的口服制剂领域所知配制药组合物,例如用 W02008/145728 中所述的任何一种或多种配方。

[0240] 给予的剂量可含有 0.01mg-100mg 的衍生物,或 0.01-50mg 或 0.01-20mg 或 0.01mg-10mg 的衍生物。

[0241] 可呈药物组合物形式给予所述衍生物。可在若干位点将其给予有需要的患者,例如在局部位点,例如皮肤或粘膜位点;在旁路吸收位点,例如在动脉、静脉或心脏中;和在涉及吸收的位点,例如在皮肤中,在皮下、在肌肉中或在腹部。

[0242] 给药途径可例如为:经舌给药;舌下给药;含服给药;经口给药;口服给药;经胃给药;经肠给药;经鼻给药;经肺给药,例如通过细支气管、肺泡或其组合;胃肠外给药、表皮给药;皮肤给药;透皮给药;结膜给药;输尿管给药;阴道给药;直肠给药;和 / 或经眼给药。在具体实施方案中,给药途径为口服。

[0243] 组合物可以以若干剂型给予,例如作为溶液剂;混悬剂;乳剂;微乳剂;复合型乳剂;泡沫剂;药膏;糊剂;硬膏剂;软膏剂;片剂;包衣片剂;口香糖;冲洗剂(rinse);胶囊剂,例如硬或软明胶胶囊剂;栓剂;直肠胶囊剂;滴剂;凝胶剂;喷雾剂;粉剂;气雾剂;吸入剂;滴眼液;眼膏剂;眼用冲洗剂(ophthalmic rinse);阴道栓剂;阴道环;阴道软膏剂;注射溶液剂;原位转化溶液剂,例如原位凝胶剂、沉降剂、沉淀剂和原位结晶剂;输注溶液剂;或作为植入剂。组合物可进一步在药物载体或药物递送系统中配混(compound),例如,以便改进稳定性、生物利用度和 / 或溶解性。组合物可通过共价、疏水和 / 或静电相互作用与所述系统连接。所述配混的目的可为例如降低有害作用、实现时间治疗和 / 或提高患者的依从性。

[0244] 组合物亦可用于控释、持续释放、延长释放、延迟释放和 / 或缓慢释放药物递送系统的制剂中。

[0245] 胃肠外给药可通过借助注射器(任选笔式注射器)或借助输注泵在皮下、肌肉内、腹膜内或静脉内注射来实施。

[0246] 组合物可呈溶液剂、混悬剂或粉剂形式经鼻给予;或其可呈液体或粉末喷雾剂形式经肺给予。

[0247] 透皮给药是再另一选择,例如通过无针注射,自贴剂例如离子导入贴剂,或经由透粘膜途径例如经含服。

[0248] 组合物可为稳定制剂。术语“稳定制剂”指具有提高的物理和 / 或化学稳定性(优选二者都提高)的制剂。一般而言,制剂必须在使用和储存(依从推荐的使用和储存条件)期间稳定,直到到达其有效期。

[0249] 术语“物理稳定性”指多肽因暴露于热-机械应力和 / 或与去稳定界面及表面(例

如疏水表面)相互作用而形成生物学非活性和/或不可溶的聚集物的趋势。水性多肽制剂的物理稳定性可通过在不同温度下暴露于机械/物理应力(例如搅拌)达不同时间后,借助目视检查和/或通过浊度测量来评估。或者,可用多肽构象状态的光谱试剂或探针例如硫黄素 T 或“疏水块(hydrophobic patch)”探针来评估物理稳定性。

[0250] 术语“化学稳定性”指导致形成化学降解产物的多肽结构中的化学(尤其是共价)改变,所述降解产物与完整多肽比较可能具有降低的生物学效能和/或增加的免疫原性作用。化学稳定性可通过在暴露于不同的环境条件后于不同时间点(例如通过 SEC-HPLC 和/或 RP-HPLC)测量化学降解产物的量来评估。

[0251] 用本发明衍生物的治疗亦可与一种或多种另外的药理活性物质联合,所述药理活性物质例如选自抗糖尿病剂、抗肥胖剂、食欲调节剂、抗高血压剂、用于治疗 and/或预防因糖尿病而产生的并发症或与糖尿病有关的并发症的药剂和用于治疗 and/或预防因肥胖症而产生的并发症和病症或与肥胖症有关的并发症和病症的药剂。这些药理活性物质实例为:胰岛素、磺酰脲、双胍类、氯茴苯酸类、糖苷酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、DPP-IV(二肽基肽酶-IV)抑制剂、参与刺激糖异生和/或糖原分解的肝酶抑制剂、葡萄糖吸收调节剂、改变脂质代谢的化合物,例如升高血脂药剂如 HMG CoA 抑制剂(他汀类)、胃抑制性多肽(GIP 类似物)、降低食物摄取的化合物、RXR 激动剂和作用于 β -细胞的 ATP-依赖性钾通道的药剂;消胆胺(Cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、氯贝丁酯(clofibrate)、吉非贝齐(gemfibrozil)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普罗布考(probucol)、右旋甲状腺素、那格列奈(neteglinide)、瑞格列奈(repaglinide); β -阻断剂,例如阿普洛尔(alprenolol)、阿替洛尔(atenolol)、噻吗洛尔(timolol)、吲哚洛尔(pindolol)、普萘洛尔(propranolol)和美托洛尔(metoprolol);ACE(血管紧张素转化酶)抑制剂,例如贝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、赖诺普利(lisinopril)、alatriopril、喹那普利(quinapril)和雷米普利(ramipril);钙通道阻断剂,例如硝苯地平(nifedipine)、非洛地平(felodipine)、尼卡地平(nicardipine)、伊拉地平(isradipine)、尼莫地平(nimodipine)、地尔硫卓(diltiazem)和维拉帕米(verapamil);和 α -阻断剂,例如多沙唑嗪(doxazosin)、乌拉地尔(urapidil)、哌唑嗪(prazosin)和特拉唑嗪(terazosin);CART(可卡因苯丙胺调节的转录物)激动剂、NPY(神经肽 Y)拮抗剂、PYY 激动剂、Y2 受体激动剂、Y4 受体激动剂、混合型 Y2/Y4 受体激动剂、MC4(黑皮质素 4)激动剂、阿立新(orexin)拮抗剂、TNF(肿瘤坏死因子)激动剂、CRF(促肾上腺皮质激素释放因子)激动剂、CRF BP(促肾上腺皮质激素释放因子结合蛋白)拮抗剂、尿皮质素(urocortin)激动剂、 β 3 激动剂、泌酸调节肽和类似物、MSH(促黑素细胞激素)激动剂、MCH(黑素细胞浓集激素)拮抗剂、CCK(缩胆囊素)激动剂、血清素再吸收抑制剂、血清素和去甲肾上腺素再吸收抑制剂、混合的血清素和去甲肾上腺素能化合物、5HT(血清素)激动剂、铃蟾肽激动剂、甘丙肽拮抗剂、生长激素、生长激素释放化合物、TRH(促甲状腺激素释放激素)激动剂、UCP2 或 3(解偶联蛋白 2 或 3)调节剂、瘦蛋白激动剂、DA 激动剂(溴隐亭(bromocriptin)、doprexin)、脂肪酶/淀粉酶抑制剂、RXR(类视黄醇 x 受体)调节剂、TR β 激动剂;组胺 H3 拮抗剂、胃抑制性多肽激动剂或拮抗剂(GIP 类似物)、胃泌素和胃泌素类似物。

[0252] 用本发明衍生物的治疗亦可与影响葡萄糖水平和/或脂质稳态的手术联合,所述

手术例如胃囊带术或胃旁路术。

[0253] 药物适应症

[0254] 本发明亦涉及用作药物的本发明衍生物。

[0255] 在具体实施方案中,本发明衍生物可用于以下医药治疗,所有医药治疗都优选以一种方式或另一种方式与糖尿病有关:

[0256] (i) 预防和 / 或治疗所有形式的糖尿病,例如高血糖症、2 型糖尿病、糖耐量减低、1 型糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、MODY (青春晚期糖尿病)、妊娠期糖尿病和 / 或用于降低 HbA1C;

[0257] (ii) 延迟或防止糖尿病进展,例如 2 型糖尿病进展;延迟糖耐量减低 (IGT) 发展为需要胰岛素的 2 型糖尿病,和 / 或延迟不需要胰岛素的 2 型糖尿病发展为需要胰岛素的 2 型糖尿病;

[0258] (iii) 改进 β -细胞功能,例如降低 β -细胞的细胞凋亡、增加 β -细胞功能和 / 或 β -细胞质量和 / 或用于恢复 β -细胞对葡萄糖的敏感性;

[0259] (iv) 预防和 / 或治疗认知障碍;

[0260] (v) 预防和 / 或治疗进食障碍,例如肥胖症,例如通过降低食物摄取、降低体重、抑制食欲、诱导饱满感;治疗或预防暴食症 (binge eating disorder)、神经性贪食症和 / 或通过给予抗精神病药物或类固醇诱导的肥胖症;降低胃能动性;和 / 或延迟胃排空;

[0261] (vi) 预防和 / 或治疗糖尿病并发症,例如包括外周神经病在内的神经病;肾病;或视网膜病;

[0262] (vii) 改进脂质参数,例如预防和 / 或治疗血脂障碍、降低总血清脂质;降低 HDL;降低小、密 LDL;降低 VLDL;降低甘油三酯;降低胆固醇;增加 HDL;降低人载脂蛋白 a (Lp(a)) 的血浆水平;在体外和 / 或体内抑制脂蛋白 a (apo(a)) 的产生;

[0263] (iix) 预防和 / 或治疗心血管疾病,例如:综合征 x;动脉粥样硬化;心肌梗塞;冠心病;中风、脑缺血;早期心脏疾病或早期心血管疾病,例如左心室肥厚;冠状动脉病;原发性高血压;急性高血压急症;心肌病;心功能不全;运动耐量;慢性心力衰竭;心律失常;心律紊乱;晕厥 (syncope);动脉粥样硬化;轻度慢性心力衰竭;心绞痛;心脏分流再封堵 (cardiac bypass reocclusion);间歇性跛行 (闭塞性动脉硬化);舒张功能障碍;和 / 或收缩功能障碍;

[0264] (ix) 预防和 / 或治疗胃肠疾病,例如炎性肠病综合征;小肠综合征或克罗恩病;消化不良;和 / 或胃溃疡;

[0265] (x) 预防和 / 或治疗危重病,例如治疗病危患者、重症多发性肾病 (critical illness poly-nephropathy, CIPNP) 患者和 / 或潜在的 CIPNP 患者;预防 CIPNP 危重病或发展;预防、治疗和 / 或治愈患者的全身炎症反应综合征 (SIRS);和 / 或用于预防或降低患者在住院期间患菌血症、败血症和 / 或感染性休克的可能性;和 / 或

[0266] (xi) 预防和 / 或治疗多囊性卵巢综合征 (PCOS)。

[0267] 在具体实施方案中,适应症选自:(i)-(iii) 和 (v)-(iix),例如适应症 (i)、(ii) 和 / 或 (iii);或适应症 (v)、适应症 (vi)、适应症 (vii) 和 / 或适应症 (iix)。

[0268] 在另一具体实施方案中,适应症为 (i)。在又一具体实施方案中,适应症为 (v)。在再一具体实施方案中,适应症为 (iix)。

[0269] 特别优选以下适应症：2 型糖尿病和 / 或肥胖症。

具体实施方案

[0270] 以下为本发明具体实施方案：

[0271] 1. GLP-1 类似物的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，

[0272] 所述类似物包含对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 18 位位置的第一 K 残基，在另一个位置的第二个 K 残基，和与 GLP-1 (7-37) 比较，所述类似物包含最多 12 个氨基酸改变，

[0273] 所述衍生物包含两个分别与所述第一和第二个 K 残基连接的白蛋白结合部分，其中

[0274] 所述白蛋白结合部分包含延长部分，其选自 Chem. 1、Chem. 2 和 Chem. 3：

[0275] Chem. 1 : $\text{HOO}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-*$

[0276] Chem. 2 : $\text{HOO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-*$

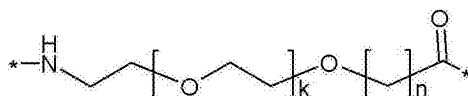
[0277] Chem. 3 : $\text{R}^2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_z-\text{CO}-*$,

[0278] 其中 x 为 6-18 范围内的整数, y 为 3-17 范围内的整数, z 为 1-5 范围内的整数, 和 R^2 为摩尔质量不高于 150Da 的基团；

[0279] 条件是, 当延长部分为 Chem. 1 时, 白蛋白结合部分进一步包含式 Chem. 4 的接头：

[0280] Chem4：

[0281]



[0282] 其中 k 为 1-5 范围内的整数, 和 n 为 1-5 范围内的整数。

[0283] 2. GLP-1 类似物的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，

[0284] 所述类似物包含对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 18 位位置的第一 K 残基，在另一个位置的第二个 K 残基，和与 GLP-1 (7-37) 比较，所述类似物包含最多 12 个氨基酸改变，

[0285] 所述衍生物包含两个分别与所述第一和第二个 K 残基连接的白蛋白结合部分，其中

[0286] 所述白蛋白结合部分包含延长部分，其中

[0287] 所述延长部分为 Chem. 2：

[0288] Chem. 2 : $\text{HOO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-*$

[0289] 其中 y 为 3-17 范围内的整数。

[0290] 3. GLP-1 类似物的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，

[0291] 所述类似物包含对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 18 位位置的第一 K 残基，在另一个位置的第二个 K 残基，和与 GLP-1 (7-37) 比较，所述类似物包含最多 12 个氨基酸改变，

[0292] 所述衍生物包含两个分别与所述第一和第二个 K 残基连接的白蛋白结合部分，其中

[0293] 所述白蛋白结合部分包含延长部分，其中

[0294] 所述延长部分为 Chem. 3：

[0295] Chem. 3 : $\text{R}^2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_z-\text{CO}-*$,

[0296] 其中 z 为 1-5 范围内的整数, 和 R^2 为摩尔质量不高于 150Da 的基团。

[0317] 其中 k 为 1-5 范围内的整数,和 n 为 1-5 范围内的整数。

[0318] 8. GLP-1 类似物的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,

[0319] 所述类似物包含对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1) 的 18 位位置的第一 K 残基,在另一个位置的第二 K 残基,和与 GLP-1 (7-37) 比较,所述类似物包含最多 12 个氨基酸改变,

[0320] 所述衍生物包含两个经由接头分别与所述第一和第二 K 残基连接的延长部分,其中

[0321] 所述延长部分选自 Chem. 1、Chem. 2 和 Chem. 3:

[0322] Chem. 1: $\text{HOO}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-*$

[0323] Chem. 2: $\text{HOO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-*$

[0324] Chem. 3: $\text{R}^2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_z-\text{CO}-*$,

[0325] 其中 x 为 6-18 范围内的整数, y 为 3-17 范围内的整数, z 为 1-5 范围内的整数,和 R^2 为摩尔质量不高于 150Da 的基团;和

[0326] 所述接头包含

[0327] Chem. 4:

[0328] 其中 k 为 1-5 范围内的整数,和 n 为 1-5 范围内的整数。

[0329] 9. 实施方案 1-8 中任一项的衍生物,其中 Chem. 4 为第一接头元件。

[0330] 10. 实施方案 9 的衍生物,其中 k 为 1。

[0331] 11. 实施方案 9-10 中任一项的衍生物,其中 n 为 1。

[0332] 12. 实施方案 9-11 中任一项的衍生物,其中 Chem. 4 被包括 m 次,其中 m 为 1-10 范围内的整数。

[0333] 13. 实施方案 12 的衍生物,其中 m 为 1-6 范围内的整数。

[0334] 14. 实施方案 12-13 中任一项的衍生物,其中 m 为 1、2、4 或 6。

[0335] 15. 实施方案 12-14 中任一项的衍生物,其中 m 为 1。

[0336] 16. 实施方案 12-14 中任一项的衍生物,其中 m 为 2。

[0337] 17. 实施方案 12-14 中任一项的衍生物,其中 m 为 4。

[0338] 18. 实施方案 12-14 中任一项的衍生物,其中 m 为 6。

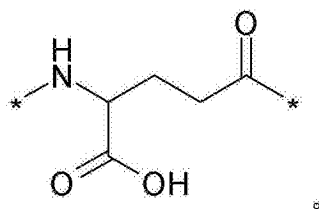
[0339] 19. 实施方案 12-14 和 16-18 中任一项的衍生物,其中,当 m 不同于 1 时, Chem. 4 元件经由酰胺键互连接。

[0340] 20. 实施方案 8-19 中任一项的衍生物,其中所述接头包含第二任选的接头元件。

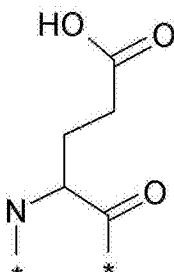
[0341] 21. 实施方案 20 的衍生物,其中所述第二接头元件选自 Chem. 5a 和 Chem. 5b:

[0342] Chem. 5a:

[0343]



Chem.5b:



- [0344] 22. 实施方案 20-21 中任一项的衍生物,其中所述第二接头元件为 Chem. 5a。
- [0345] 23. 实施方案 22 的衍生物,其中 Chem. 5a 被包括 p 次,其中 p 为 0 或 1-3 范围内的整数。
- [0346] 24. 实施方案 23 的衍生物,其中 p 为 0。
- [0347] 25. 实施方案 23 的衍生物,其中 p 为 1。
- [0348] 26. 实施方案 23 的衍生物,其中 p 为 2。
- [0349] 27. 实施方案 23 的衍生物,其中 p 为 3。
- [0350] 28. 实施方案 21-27 中任一项的衍生物,其中 Chem. 5a 为 L-Glu 或 D-Glu 的二 - 基团。
- [0351] 29. 实施方案 28 的衍生物,其中 Chem. 5a 为 L-Glu 的二 - 基团。
- [0352] 30. 实施方案 23-29 中任一项的衍生物,其中,当 p 不同于 0 并且不同于 1 时, Chem. 5a 元件经由酰胺键互相连接。
- [0353] 31. 实施方案 23-30 中任一项的衍生物,其中所述接头包含第三任选的接头元件。
- [0354] 32. 实施方案 31 的衍生物,其中所述第三接头元件为
- [0355] Chem. 6 : $*-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{CHR}^3-\text{CO}-*$,
- [0356] 其中 q 为 2-12 范围内的整数,和 R^3 为氢 (H)。
- [0357] 33. 实施方案 32 的衍生物,其中 q 为 4。
- [0358] 34. 实施方案 32 的衍生物,其中 q 为 6。
- [0359] 35. 实施方案 32 的衍生物,其中 q 为 10。
- [0360] 36. 实施方案 32-35 中任一项的衍生物,其中 R^3 为氢 (H)。
- [0361] 37. 实施方案 32-36 中任一项的衍生物,其中 Chem. 6 为氨基己酸、氨基辛酸或氨基十二烷酸的二 - 基团。
- [0362] 38. 实施方案 23-30 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 4 (m 次) 和 Chem. 5a (p 次) 组成。
- [0363] 39. 实施方案 38 的衍生物,其中 (m, p) 为 (2, 0) ; (2, 2) ; (2, 1) ; (2, 3) ; (4, 0) ; (4, 1) ; (6, 1) ; (1, 1) ; 或 (1, 2)。
- [0364] 40. 实施方案 38-39 中任一项的衍生物,其中 (m, p) 为 (2, 0)。

- [0365] 41. 实施方案 38-39 中任一项的衍生物,其中 (m, p) 为 (2, 2)。
- [0366] 42. 实施方案 38-39 中任一项的衍生物,其中 (m, p) 为 (2, 1)。
- [0367] 43. 实施方案 38-39 中任一项的衍生物,其中 (m, p) 为 (2, 3)。
- [0368] 44. 实施方案 38-39 中任一项的衍生物,其中 (m, p) 为 (4, 0)。
- [0369] 45. 实施方案 38-39 中任一项的衍生物,其中 (m, p) 为 (4, 1)。
- [0370] 46. 实施方案 38-39 中任一项的衍生物,其中 (m, p) 为 (6, 1)。
- [0371] 47. 实施方案 38-39 中任一项的衍生物,其中 (m, p) 为 (1, 1)。
- [0372] 48. 实施方案 38-39 中任一项的衍生物,其中 (m, p) 为 (1, 2)。
- [0373] 49. 实施方案 38-39-48 中任一项的衍生物,其中所述 m 个 Chem. 4 元件和 p 个 Chem. 5a 元件经由酰胺键互相连接。
- [0374] 50. 实施方案 32-37 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 4(m 次)、Chem. 5a(p 次) 和 Chem. 6 组成。
- [0375] 51. 实施方案 50 的衍生物,其中所述 m 个 Chem. 4 元件、p 个 Chem. 5a 元件和 Chem. 6 元件经由酰胺键互相连接。
- [0376] 52. 实施方案 1、4-7 和 8-51 中任一项的衍生物,其中所述接头和延长部分经由酰胺键互相连接。
- [0377] 53. 实施方案 1、4-7 和 8-52 中任一项的衍生物,其中所述接头和 GLP-1 类似物经由酰胺键互相连接。
- [0378] 54. 实施方案 1、4-7 和 8-53 中任一项的衍生物,其中所述接头与第一或第二 K 残基的 ϵ -氨基连接。
- [0379] 55. 实施方案 1、4-7 和 8-54 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 6-41 个 C- 原子。
- [0380] 56. 实施方案 1、4-7 和 8-55 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 11 个 C- 原子。
- [0381] 57. 实施方案 1、4-7 和 8-55 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 12 个 C- 原子。
- [0382] 58. 实施方案 1、4-7 和 8-55 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 16 个 C- 原子。
- [0383] 59. 实施方案 1、4-7 和 8-55 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 17 个 C- 原子。
- [0384] 60. 实施方案 1、4-7 和 8-55 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 22 个 C- 原子。
- [0385] 61. 实施方案 1、4-7 和 8-55 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 24 个 C- 原子。
- [0386] 62. 实施方案 1、4-7 和 8-55 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 27 个 C- 原子。
- [0387] 63. 实施方案 1、4-7 和 8-55 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 28 个 C- 原子。
- [0388] 64. 实施方案 1、4-7 和 8-55 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 29 个 C- 原子。
- [0389] 65. 实施方案 1、4-7 和 8-55 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 30 个 C- 原子。
- [0390] 66. 实施方案 1、4-7 和 8-55 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 34 个 C- 原子。
- [0391] 67. 实施方案 1、4-7 和 8-55 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 41 个 C- 原子。
- [0392] 68. 实施方案 1、4-7 和 8-67 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 4-28 个杂原子;优选 8-28 个杂原子;例如 8、11、12、16、17、18、20 或 28 个杂原子。
- [0393] 69. 实施方案 1、4-7 和 8-67 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 8 个杂原子。
- [0394] 70. 实施方案 1、4-7 和 8-67 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 11 个杂原子。
- [0395] 71. 实施方案 1、4-7 和 8-67 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 12 个杂原子。

- [0396] 72. 实施方案 1、4-7 和 8-67 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 16 个杂原子。
- [0397] 73. 实施方案 1、4-7 和 8-67 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 17 个杂原子。
- [0398] 74. 实施方案 1、4-7 和 8-67 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 18 个杂原子。
- [0399] 75. 实施方案 1、4-7 和 8-67 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 20 个杂原子。
- [0400] 76. 实施方案 1、4-7 和 8-67 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 28 个杂原子。
- [0401] 77. 实施方案 1、4-7 和 8-67 中任一项的衍生物,其中所述杂原子为 N- 原子和 / 或 O- 原子。
- [0402] 78. 实施方案 1、4-7 和 8-77 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 1-7 个 N- 原子。
- [0403] 79. 实施方案 1、4-7 和 8-78 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 2、3、4、5 或 7 个 N- 原子。
- [0404] 80. 实施方案 1、4-7 和 8-78 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 2 个 N- 原子。
- [0405] 81. 实施方案 1、4-7 和 8-78 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 3 个 N- 原子。
- [0406] 82. 实施方案 1、4-7 和 8-78 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 4 个 N- 原子。
- [0407] 83. 实施方案 1、4-7 和 8-78 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 5 个 N- 原子。
- [0408] 84. 实施方案 1、4-7 和 8-78 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 7 个 N- 原子。
- [0409] 85. 实施方案 1、4-7 和 8-84 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 3-21 个 O- 原子;优选 6-21 个 O- 原子;例如 6、7、9、12、13、15 或 21 个 O- 原子。
- [0410] 86. 实施方案 1、4-7 和 8-85 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 6 个 O- 原子。
- [0411] 87. 实施方案 1、4-7 和 8-85 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 7 个 O- 原子。
- [0412] 88. 实施方案 1、4-7 和 8-85 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 9 个 O- 原子。
- [0413] 89. 实施方案 1、4-7 和 8-85 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 12 个 O- 原子。
- [0414] 90. 实施方案 1、4-7 和 8-85 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 13 个 O- 原子。
- [0415] 91. 实施方案 1、4-7 和 8-85 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 15 个 O- 原子。
- [0416] 92. 实施方案 1、4-7 和 8-85 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 21 个 O- 原子。
- [0417] 93. 实施方案 1、4-7、8-14、16、19、20-24、39-41、50、53-56、58、68-69、77-80 和 85-86 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键互相连接,所述接头在其 *-NH 端与延长部分的 *-CO 端连接,在其 *-CO 端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。
- [0418] 94. 实施方案 1、4-7、8-14、17、20-24、38-39、44、49、52-55、61、68、73、77-79、83、85 和 89 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 4(四次)组成,经由酰胺键互相连接,所述接头在其 *-NH 端与延长部分的 *-CO 端连接,在其 *-CO 端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。
- [0419] 95. 实施方案 1、4-7、8-14、16、19、20-23、26、28-30、38-39、41、49、52-55、60、68、72、77-79、82 和 89 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5a(两次)和 Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其 *-NH 端与延长部分的 *-CO 端连接,在其 *-CO 端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。
- [0420] 96. 实施方案 1、4-7、8-14、16、19、20-23、25、28-30、38-39、48、49、52-55、59、68、71、77-79、81、85 和 88 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 4(两次)和 Chem. 5a(一

次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其*-NH端与延长部分的*-CO端连接,在其*-CO端与GLP-1类似物的第一或第二K残基的 ϵ 氨基连接。

[0421] 97. 实施方案1、4-7、8-14、16、19、20-23、27、28-30、38-39、43、49、52-55、62、68、75、77-79、83、85和91中任一项的衍生物,其中所述接头由Chem. 5a(三次)和Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其*-NH端与延长部分的*-CO端连接,在其*-CO端与GLP-1类似物的第一或第二K残基的 ϵ 氨基连接。

[0422] 98. 实施方案1、4-7、8-14、16、19、20-23、25、28-30、38-39、42、49、52-55、59、68、71、77-79、81、85和88中任一项的衍生物,其中所述接头由Chem. 5a(一次)和Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其*-NH端与延长部分的*-CO端连接,在其*-CO端与GLP-1类似物的第一或第二K残基的 ϵ 氨基连接。

[0423] 99. 实施方案1、4-7、8-14、16、19、20-23、26、28-30、38-39、41、49、52-55、60、68、72、77-79、82、85和89中任一项的衍生物,其中所述接头由Chem. 5a(一次)、Chem. 4(两次)和Chem. 5a(一次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其*-NH端与延长部分的*-CO端连接,在其*-CO端与GLP-1类似物的第一或第二K残基的 ϵ 氨基连接。

[0424] 100. 实施方案1、4-7、8-14、17、19、20-23、25、38-39、45、49、52-55、64、68、75、77-79、83、85和91中任一项的衍生物,其中所述接头由Chem. 5a(一次)和Chem. 4(四次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其*-NH端与延长部分的*-CO端连接,在其*-CO端与GLP-1类似物的第一或第二K残基的 ϵ 氨基连接。

[0425] 101. 实施方案1、4-7、8-14、18-19、20-23、25、28-29、38-39、46、49、52-55、67、68、76、77-79、84、85和92中任一项的衍生物,其中所述接头由Chem. 5a(一次)和Chem. 4(六次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其*-NH端与延长部分的*-CO端连接,在其*-CO端与GLP-1类似物的第一或第二K残基的 ϵ 氨基连接。

[0426] 102. 实施方案1、4-7、8-15、20-23、25、28-29、38-39、47、49、52-55、57、68-69、77-80和85-86中任一项的衍生物,其中所述接头由Chem. 5a(一次)和Chem. 4(一次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其*-NH端与延长部分的*-CO端连接,在其*-CO端与GLP-1类似物的第一或第二K残基的 ϵ 氨基连接。

[0427] 103. 实施方案1、4-7、8-14、16、19、20-23、25、28-29、38-39、42、49、52-55、59、68、71、77-79、81、85和88中任一项的衍生物,其中所述接头由Chem. 4(一次)、Chem. 5a(一次)和Chem. 4(一次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其*-NH端与延长部分的*-CO端连接,在其*-CO端与GLP-1类似物的第一或第二K残基的 ϵ 氨基连接。

[0428] 104. 实施方案1、4-7、8-15、20-23、26、28-30、38-39、41、49、52-55、58、68、71、77-79、81、85和88中任一项的衍生物,其中所述接头由Chem. 5a(一次)、Chem. 4(一次)和Chem. 5a(一次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其*-NH端与延长部分的*-CO端连接,在其*-CO端与GLP-1类似物的第一或第二K残基的 ϵ 氨基连接。

[0429] 105. 实施方案1、4-7、8-14、16、19、20-23、26、28-32、35-36、37、50-55、66、68、74、77-79、83、85和90中任一项的衍生物,其中所述接头由Chem. 5a(一次)、Chem. 6(一次)(其中q为10并且R³为H)、Chem. 5a(一次)和Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其*-NH端与延长部分的*-CO端连接,在其*-CO端与GLP-1类似物的第一或第二K残基的 ϵ 氨基连接。

[0430] 106. 实施方案 1、4-7、8-14、16、19、20-23、26、28-33、36、37、50-55、63、68、74、77-79、83、85 和 90 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5a(一次)、Chem. 6(一次)(其中 q 为 4 并且 R^3 为 H)、Chem. 5a(一次)和 Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其 *-NH 端与延长部分的 *-CO 端连接,在其 *-CO 端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0431] 107. 实施方案 1、4-7、8-14、16、19、20-23、26、28-32、34、36、37、50-55、65、68、74、77-79、83、85 和 90 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5a(一次)、Chem. 6(一次)(其中 q 为 6 并且 R^3 为 H)、Chem. 5a(一次)和 Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其 *-NH 端与延长部分的 *-CO 端连接,在其 *-CO 端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0432] 108. 实施方案 1、7 和 8-107 中任一项的衍生物,其中所述延长部分为 Chem. 1。

[0433] 109. 实施方案 108 的衍生物,其中 x 为偶数。

[0434] 110. 实施方案 108-109 中任一项的衍生物,其中 x 为 10-16 范围内的整数。

[0435] 111. 实施方案 108-110 中任一项的衍生物,其中 x 为 10。

[0436] 112. 实施方案 108-110 中任一项的衍生物,其中 x 为 12。

[0437] 113. 实施方案 108-110 中任一项的衍生物,其中 x 为 14。

[0438] 114. 实施方案 108-110 中任一项的衍生物,其中 x 为 16。

[0439] 115. 实施方案 1-107 中任一项的衍生物,其中所述延长部分为 Chem. 2。

[0440] 116. 实施方案 115 的衍生物,其中 y 为奇数。

[0441] 117. 实施方案 115-116 中任一项的衍生物,其中 y 为 7-11 范围内的整数。

[0442] 118. 实施方案 115-118 中任一项的衍生物,其中 y 为 7-9 范围内的整数。

[0443] 119. 实施方案 115-118 中任一项的衍生物,其中 y 为 7。

[0444] 120. 实施方案 115-118 中任一项的衍生物,其中 y 为 8。

[0445] 121. 实施方案 115-118 中任一项的衍生物,其中 y 为 9。

[0446] 122. 实施方案 1-107 中任一项的衍生物,其中所述延长部分为 Chem. 3。

[0447] 123. 实施方案 122 的衍生物,其中 z 为奇数。

[0448] 124. 实施方案 122-123 中任一项的衍生物,其中 z 为 1。

[0449] 125. 实施方案 122-123 中任一项的衍生物,其中 z 为 3。

[0450] 126. 实施方案 122-123 中任一项的衍生物,其中 z 为 5。

[0451] 127. 实施方案 122-126 中任一项的衍生物,其中 $*(CH_2)_z*$ 指线性亚烷基。

[0452] 128. 实施方案 122-126 中任一项的衍生物,其中 $*(CH_2)_z*$ 指环状亚烷基。

[0453] 129. 实施方案 122-128 中任一项的衍生物,其中 R^2 为摩尔质量不高于 127Da 的基团。

[0454] 130. 实施方案 122-129 中任一项的衍生物,其中 R^2 为摩尔质量在 1-127Da(均包括)范围内的基团。

[0455] 131. 实施方案 122-130 中任一项的衍生物,其中 R^2 为摩尔质量在 1-111Da(均包括)范围内的基团。

[0456] 132. 实施方案 122-130 中任一项的衍生物,其中 R^2 为摩尔质量在 1-69Da(均包括)范围内的基团。

[0457] 133. 实施方案 122-130 中任一项的衍生物, 其中 R^2 为摩尔质量在 1-46Da (均包括) 范围内的基团。

[0458] 134. 实施方案 122-130 中任一项的衍生物, 其中 R^2 为摩尔质量在 1-35Da (均包括) 范围内的基团。

[0459] 135. 实施方案 122-134 中任一项的衍生物, 其中 R^2 为 $*-H$ 。

[0460] 136. 实施方案 122-133 中任一项的衍生物, 其中 R^2 为 $*-NO_2$ 。

[0461] 137. 实施方案 122-132 中任一项的衍生物, 其中 R^2 包含卤素原子。

[0462] 138. 实施方案 122-132 和 137 中任一项的衍生物, 其中 R^2 为 $*CF_3$ 。

[0463] 139. 实施方案 122-131 和 137 中任一项的衍生物, 其中 R^2 为 $*-O-(C_6H_4)-F$ 。

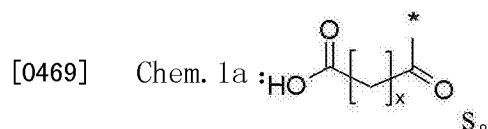
[0464] 140. 实施方案 122-131、137 和 139 中任一项的衍生物, 其中 R^2 为 4-氟苯氧基。

[0465] 141. 实施方案 122-134 和 137 中任一项的衍生物, 其中 R^2 为卤素基团。

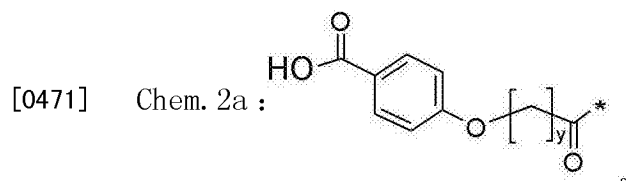
[0466] 142. 实施方案 122-130、137 和 141 中任一项的衍生物, 其中 R^2 为 $*-I$ 。

[0467] 143. 实施方案 122-134、137 和 141 中任一项的衍生物, 其中 R^2 为 $*-Cl$ 。

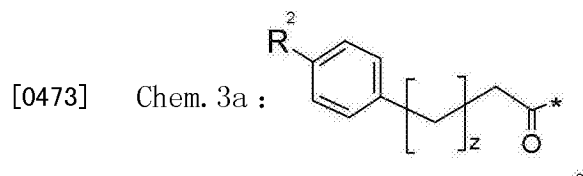
[0468] 144. 实施方案 1、7 和 8-114 中任一项的衍生物, 其中 Chem. 1 由 Chem. 1a 表示:



[0470] 145. 实施方案 1-107 和 115-121 的衍生物, 其中 Chem. 2 由 Chem. 2a 表示:



[0472] 146. 实施方案 1-107 和 122-143 中任一项的衍生物, 其中 Chem. 3 由 Chem. 3a 表示:



[0474] 147. 实施方案 1-146 中任一项的衍生物, 其中所述两个延长部分基本相同。

[0475] 148. 实施方案 1-147 中任一项的衍生物, 其中所述两个延长部分具有至少 0.5 的类似性; 优选至少 0.6; 更优选至少 0.7 或至少 0.8; 甚至更优选至少 0.9; 或最优选至少 0.99, 例如 1.0 的类似性。

[0476] 149. 实施方案 1-148 中任一项的衍生物, 其中所述两个接头基本相同。

[0477] 150. 实施方案 1-149 中任一项的衍生物, 其中所述两个接头具有至少 0.5 的类似性; 优选至少 0.6; 更优选至少 0.7 或至少 0.8; 甚至更优选至少 0.9; 或最优选至少 0.99, 例如 1.0 的类似性。

[0478] 151. 实施方案 1-150 中任一项的衍生物, 其中由延长部分和接头组成的两个侧链基本相同。

[0479] 152. 实施方案 1-151 中任一项的衍生物, 其中由延长部分和接头组成的两个侧链

具有至少 0.5 的类似性 ; 优选至少 0.6 ; 更优选至少 0.7 或至少 0.8 ; 甚至更优选至少 0.9 ; 或最优选至少 0.99, 例如 1.0 的类似性。

[0480] 153. 实施方案 147-152 中任一项的衍生物, 其中待比较的两种化学结构用指纹表示, 例如 a) ECFP₆ 指纹 ; b) UNITY 指纹 ; 和 / 或 c) MDL 指纹 ; 和其中对于 a)、b) 和 c) 中的每一种, Tanimoto 系数优选用于计算两种指纹的类似性。

[0481] 154. 实施方案 1-153 中任一项的衍生物, 其中所述第一 K 残基被命名为 K¹⁸。

[0482] 155. 实施方案 1-154 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基在对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 T 位的位置。

[0483] 156. 实施方案 1-155 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基被命名为 K^T。

[0484] 157. 实施方案 155-156 中任一项的衍生物, 其中 T 为选自 7-17 范围或 19-37 范围的整数。

[0485] 158. 实施方案 155-157 中任一项的衍生物, 其中 T 为选自 12-17 范围的整数。

[0486] 159. 实施方案 155-157 中任一项的衍生物, 其中 T 选自 19-37 的范围。

[0487] 160. 实施方案 155-157 和 159 中任一项的衍生物, 其中 T 选自 22、26、27、30、31、34 和 37。

[0488] 161. 实施方案 155-157 和 159-160 中任一项的衍生物, 其中 T = 22。

[0489] 162. 实施方案 155-157 和 159-160 中任一项的衍生物, 其中 T = 26。

[0490] 163. 实施方案 155-157 和 159-160 中任一项的衍生物, 其中 T = 27。

[0491] 164. 实施方案 155-157 和 159-160 中任一项的衍生物, 其中 T = 30。

[0492] 165. 实施方案 155-157 和 159-160 中任一项的衍生物, 其中 T = 31。

[0493] 166. 实施方案 155-157 和 159-160 中任一项的衍生物, 其中 T = 34。

[0494] 167. 实施方案 155-157 和 159-160 中任一项的衍生物, 其中 T = 37。

[0495] 168. 实施方案 1-167 中任一项的衍生物, 其中通过手写和目测确定对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 18 位的位置。

[0496] 169. 实施方案 155-168 中任一项的衍生物, 其中通过手写和目测确定对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 T 位的位置。

[0497] 170. 实施方案 1-169 中任一项的衍生物, 其中通过手写和目测确定与 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 比较的氨基酸改变的数量。

[0498] 171. 实施方案 1-170 中任一项的衍生物, 其中通过使用标准蛋白质或肽比对程序确定对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 18 位的位置。

[0499] 172. 实施方案 155-171 中任一项的衍生物, 其中通过使用标准蛋白质或肽比对程序确定对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 T 位的位置。

[0500] 173. 实施方案 1-172 中任一项的衍生物, 其中通过使用标准蛋白质或肽比对程序确定与 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 比较的氨基酸改变的数量。

[0501] 174. 实施方案 171-173 中任一项的衍生物, 其中所述比对程序为 Needleman-Wunsch 比对。

[0502] 175. 实施方案 171-174 中任一项的衍生物, 其中使用默认记分矩阵和默认单位矩阵。

[0503] 176. 实施方案 171-174 中任一项的衍生物, 其中所述记分矩阵为 BTOSUM62。

[0504] 177. 实施方案 171-174 中任一项的衍生物, 其中空隙中第一个残基的罚分为 -10(负十)。

[0505] 178. 实施方案 171-174 中任一项的衍生物, 其中空隙中另外的残基的罚分为 -0.5(负零点五)。

[0506] 179. 实施方案 1-178 中任一项的衍生物, 其中所述类似物不含除第一和第二 K 残基以外的 K 残基。

[0507] 180. 实施方案 1-179 中任一项的衍生物, 其中所述最多 12 个氨基酸改变在对应于 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1) 的以下位置的一个或多个位置: 7、8、12、18、22、23、25、26、27、30、31、34、35、36 和 37。

[0508] 181. 实施方案 1-179 中任一项的衍生物, 其中所述最多 12 个氨基酸改变在对应于 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1) 的以下位置的一个或多个位置: 7、8、18、22、23、25、26、27、30、31、34、35、36 和 37。

[0509] 182. 实施方案 1-181 中任一项的衍生物, 其中所述类似物包含 K¹⁸。

[0510] 183. 实施方案 1-180 和 182 中任一项的衍生物, 其中所述类似物包含以下改变中的至少一个: Imp⁷, Aib⁸或 S⁸, L¹², K²²或 E²², R²³或 E²³, V²⁵, R²⁶或 H²⁶或 V²⁶, K²⁷或 L²⁷或 H²⁷, K³⁰或 E³⁰, K³¹或 H³¹, G³⁴或 R³⁴或 Q³⁴或 Des³⁴或 H³⁴, Des³⁵, Des³⁶, K³⁷或 Des³⁷。

[0511] 184. 实施方案 1-183 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基为 K²², 并且其中除 K18 改变以外, 所述类似物还包含 i) 选自 Des³⁴、G³⁴、R³⁴和 Q³⁴的改变, 和 ii) 选自 R²⁶、H²⁶和 V²⁶的改变。

[0512] 185. 实施方案 1-184 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基为 K²², 并且其中除 K18 改变以外, 所述类似物还包含 Q³⁴和 R²⁶改变。

[0513] 186. 实施方案 1-183 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基为 K²⁶, 并且其中除 K18 改变以外, 所述类似物还包含选自 G³⁴、R³⁴、H³⁴和 Q³⁴的改变。

[0514] 187. 实施方案 1-183 和 186 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基为 K²⁶, 并且其中除 K18 改变以外, 所述类似物还包含 R³⁴改变。

[0515] 188. 实施方案 1-183 和 186 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基为 K²⁶, 并且其中除 K18 改变以外, 所述类似物还包含 Q³改变⁴。

[0516] 189. 实施方案 1-183 和 186 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基为 K²⁶, 并且其中除 K18 改变以外, 所述类似物还包含 H³⁴改变。

[0517] 190. 实施方案 1-183 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基为 K²⁷, 并且其中除 K18 改变以外, 所述类似物还包含 i) 选自 Des³⁴、G³⁴、R³⁴和 Q³⁴的改变, 和 ii) 选自 R²⁶、H²⁶和 V²⁶的改变。

[0518] 191. 实施方案 1-183 和 190 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基为 K²⁷, 并且其中除 K18 改变以外, 所述类似物还包含 Q³⁴和 R²⁶改变。

[0519] 192. 实施方案 1-183 和 190 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基为 K²⁷, 并且其中除 K18 改变以外, 所述类似物还包含 R³⁴和 R²⁶改变。

[0520] 193. 实施方案 1-183 和 190 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基为 K²⁷, 并且其中除 K18 改变以外, 所述类似物还包含 G³⁴和 R²⁶改变。

[0521] 194. 实施方案 1-183 和 190 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基为 K²⁷, 并且

其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 Q³⁴和 H²⁶改变。

[0522] 195. 实施方案 1-183 和 190 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K²⁷,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 R³⁴和 H²⁶改变。

[0523] 196. 实施方案 1-183 和 190 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K²⁷,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 R³⁴和 V²⁶改变。

[0524] 197. 实施方案 1-183 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³⁰,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 i) 选自 Des³⁴、G³⁴、R³⁴和 Q³⁴的改变,和 ii) 选自 R²⁶、H²⁶和 V²⁶的改变。

[0525] 198. 实施方案 1-183 和 197 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³⁰,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 R³⁴和 R²⁶改变。

[0526] 199. 实施方案 1-183 和 197 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³⁰,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 G³⁴和 R²⁶改变。

[0527] 200. 实施方案 1-183 和 197 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³⁰,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 R³⁴和 H²⁶改变。

[0528] 201. 实施方案 1-183 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³¹,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 i) 选自 Des³⁴、G³⁴、R³⁴和 Q³⁴的改变,和 ii) 选自 R²⁶、H²⁶和 V²⁶的改变。

[0529] 202. 实施方案 1-183 和 201 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³¹,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 Des³⁴和 R²⁶改变。

[0530] 203. 实施方案 1-183 和 201 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³¹,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 Q³⁴和 R²⁶改变。

[0531] 204. 实施方案 1-183 和 201 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³¹,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 R³⁴和 R²⁶改变。

[0532] 205. 实施方案 1-183 和 201 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³¹,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 G³⁴和 R²⁶改变。

[0533] 206. 实施方案 1-183 和 201 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³¹,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 R³⁴和 H²⁶改变。

[0534] 207. 实施方案 1-183 和 201 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³¹,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 G³⁴和 H²⁶改变。

[0535] 208. 实施方案 1-183 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³⁴,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含选自 R²⁶、H²⁶和 V²⁶的改变。

[0536] 209. 实施方案 1-183 和 208 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³⁴,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 R²⁶改变。

[0537] 210. 实施方案 1-183 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³⁷,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 i) 选自 Des³⁴、G³⁴、R³⁴和 Q³⁴的改变,和 ii) 选自 R²⁶、H²⁶和 V²⁶的改变。

[0538] 211. 实施方案 1-183 和 210 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³⁷,并且其中除 K18 改变以外,所述类似物还包含 R³⁴和 R²⁶改变。

[0539] 212. 实施方案 1-211 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含以下改变中的至少

一个:Imp⁷, Aib⁸或S⁸, L¹², E²², R²³或E²³, V²⁵, L²⁷或H²⁷, E³⁰, H³¹, Des³⁴, Des³⁵, Des³⁶或Des³⁷。

[0540] 213. 实施方案1-212中任一项的衍生物,其中所述类似物包含以下改变中的至少一个:Imp⁷, Aib⁸, E²², R²³或E²³, V²⁵, L²⁷或H²⁷, E³⁰, H³¹, Des³⁴, Des³⁵, Des³⁶或Des³⁷。

[0541] 214. 实施方案183-213中任一项的衍生物,其中如果在对应于34位位置的氨基酸残基缺失(Des³⁴),则在对应于35-37位位置的氨基酸残基也缺失(Des³⁵, Des³⁶和Des³⁷)。

[0542] 215. 实施方案183-213中任一项的衍生物,其中如果在对应于35位位置的氨基酸残基缺失(Des³⁵),则在对应于36-37位位置的氨基酸残基也缺失(Des³⁶和Des³⁷)。

[0543] 216. 实施方案183-213中任一项的衍生物,其中如果在对应于36位位置的氨基酸残基缺失(Des³⁶),则在对应于37位位置的氨基酸残基也缺失(Des³⁷)。

[0544] 217. 实施方案1-216中任一项的衍生物,其中所述类似物包含Imp⁷。

[0545] 218. 实施方案1-217中任一项的衍生物,其中所述类似物包含Aib⁸。

[0546] 219. 实施方案1-212和214-218中任一项的衍生物,其中所述类似物包含S⁸。

[0547] 220. 实施方案1-212和214-219中任一项的衍生物,其中所述类似物包含L¹²。

[0548] 221. 实施方案1-183中和187-220中任一项的衍生物,其中所述类似物包含E²²。

[0549] 222. 实施方案1-221中任一项的衍生物,其中所述类似物包含R²³。

[0550] 223. 实施方案1-221中任一项的衍生物,其中所述类似物包含E²³。

[0551] 224. 实施方案1-223中任一项的衍生物,其中所述类似物包含V²⁵。

[0552] 225. 实施方案1-188和197-224中任一项的衍生物,其中所述类似物包含L²⁷。

[0553] 226. 实施方案1-188和197-224中任一项的衍生物,其中所述类似物包含H²⁷。

[0554] 227. 实施方案1-196和201-226中任一项的衍生物,其中所述类似物包含E³⁰。

[0555] 228. 实施方案1-200和208-227中任一项的衍生物,其中所述类似物包含H³¹。

[0556] 229. 实施方案1-228中任一项的衍生物,其中所述类似物包含Imp⁷和/或(Aib⁸或S⁸)。

[0557] 230. 实施方案1-229中任一项的衍生物,其中所述类似物包含Imp⁷和/或Aib⁸。

[0558] 231. 实施方案1-186、189-191、194、197、201、203、210和217-230中任一项的衍生物,其中所述类似物包含Q³⁴。

[0559] 232. 实施方案1-184、186-187、190、192、195-198、200-201、204、206、210-211和217-230中任一项的衍生物,其中所述类似物包含R³⁴。

[0560] 233. 实施方案1-184、186、190、193、197、199、201、205、207、210和217-230中任一项的衍生物,其中所述类似物包含G³⁴。

[0561] 234. 实施方案1-184、186、190、193、197、199、201、205、207、210和217-230中任一项的衍生物,其中所述类似物包含H³⁴。

[0562] 235. 实施方案1-185、190-193、197-199、201-205、208-234中任一项的衍生物,其中所述类似物包含R²⁶。

[0563] 236. 实施方案1-184、190、194-195、197、200、201、206-208、210和212-233中任一项的衍生物,其中所述类似物包含H²⁶。

[0564] 237. 实施方案1-184、190、196-197、201、208、210和212-233中任一项的衍生物,其中所述类似物包含V²⁶。

[0565] 238. 实施方案1-209和212-237中任一项的衍生物,其中所述类似物包含Des³⁷。

- [0566] 239. 实施方案 1-208 和 212-238 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含 Des³⁷和 Des³⁶。
- [0567] 240. 实施方案 1-208 和 212-239 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含 Des³⁷、Des³⁶和 Des³⁵。
- [0568] 241. 实施方案 1-184、190、197、201-202、210 和 212-240 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含 Des³⁷、Des³⁶、Des³⁵和 Des³⁴。
- [0569] 242. 实施方案 1-241 中任一项的衍生物,其中,为了确定在类似物中的改变,将类似物的氨基酸序列与天然 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列比较。
- [0570] 243. 实施方案 1-242 中任一项的衍生物,其中,为了确定在对应于天然 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的特定位置的类似物中的位置,将类似物的氨基酸序列与天然 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列比较。
- [0571] 244. 实施方案 1-243 中任一项的衍生物,其中通过手写和目测进行类似物的氨基酸序列与 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列的所述比较。
- [0572] 245. 实施方案 1-244 中任一项的衍生物,其中通过使用标准蛋白质或肽比对程序进行类似物的氨基酸序列与 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的氨基酸序列的所述比较。
- [0573] 246. 实施方案 245 的衍生物,其中所述比对程序为 Needleman-Wunsch 比对。
- [0574] 247. 实施方案 245-246 中任一项的衍生物,其中使用默认记分矩阵和默认单位矩阵。
- [0575] 248. 实施方案 245-246 中任一项的衍生物,其中所述记分矩阵为 BLOSUM62。
- [0576] 249. 实施方案 245-248 中任一项的衍生物,其中空隙中第一个残基的罚分为 -10(负十)。
- [0577] 250. 实施方案 245-249 中任一项的衍生物,其中空隙中另外的残基的罚分为 -0.5(负零点五)。
- [0578] 251. 实施方案 1-250 中任一项的衍生物,其中通过手写和目测确定对应于 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的任何指定位置的位置。
- [0579] 252. 实施方案 1-251 中任一项的衍生物,其中如对实施方案 171-172 和 174-178 中任一项的 18 位和 T 位所述,确定对应于 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的任何指定位置的位置。
- [0580] 253. 实施方案 1-184、190、197、20-202、210 和 212-252 中任一项的衍生物,其为 GLP-1(7-33)(SEQ ID NO:1)的氨基酸 1-27)的衍生物。
- [0581] 254. 实施方案 1-252 中任一项的衍生物,其为 GLP-1(7-34)(SEQ ID NO:1)的氨基酸 1-28)的衍生物。
- [0582] 255. 实施方案 1-252 中任一项的衍生物,其为 GLP-1(7-35)(SEQ ID NO:1)的氨基酸 1-29)的衍生物。
- [0583] 256. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最多 11 个氨基酸改变,优选最多 10 个氨基酸改变。
- [0584] 257. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最多 9 个氨基酸改变。
- [0585] 258. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最多 8 个氨基酸改

变。

[0586] 259. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最多 7 个氨基酸改变。

[0587] 260. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最多 6 个氨基酸改变。

[0588] 261. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最多 5 个氨基酸改变。

[0589] 262. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最多 4 个氨基酸改变。

[0590] 263. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最多 3 个氨基酸改变。

[0591] 264. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最多 2 个氨基酸改变。

[0592] 265. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 1 个氨基酸修饰。

[0593] 266. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 2 个氨基酸改变。

[0594] 267. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 3 个氨基酸改变。

[0595] 268. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 4 个氨基酸改变。

[0596] 269. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 5 个氨基酸改变。

[0597] 270. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 6 个氨基酸改变。

[0598] 271. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 7 个氨基酸改变。

[0599] 272. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 8 个氨基酸改变。

[0600] 273. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 9 个氨基酸改变。

[0601] 274. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 10 个氨基酸改变。

[0602] 275. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 11 个氨基酸改变。

[0603] 276. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 1 个氨基酸改变。

[0604] 277. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 2 个氨基酸改变。

[0605] 278. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 3 个氨基酸改变。

[0606] 279. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 4 个氨基酸改变。

- [0607] 280. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 5 个氨基酸改变。
- [0608] 281. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 6 个氨基酸改变。
- [0609] 282. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 7 个氨基酸改变。
- [0610] 283. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 8 个氨基酸改变。
- [0611] 284. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 9 个氨基酸改变。
- [0612] 285. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 10 个氨基酸改变。
- [0613] 286. 实施方案 1-255 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 11 个氨基酸改变。
- [0614] 287. 实施方案 1-286 中任一项的衍生物,其中所述改变独立为取代、添加和 / 或缺失。
- [0615] 288. 实施方案 1-287 中任一项的衍生物,其中所述改变独立为取代和 / 或缺失。
- [0616] 289. 实施方案 1-288 中任一项的衍生物,其中所述改变为取代。
- [0617] 290. 实施方案 1-287 中任一项的衍生物,其中所述改变为缺失。
- [0618] 291. 实施方案 1-286 中任一项的衍生物,其中所述类似物 a) 包含式 I 的 GLP-1 类似物 ;和 / 或 b) 为式 I 的 GLP-1 类似物 :
- [0619] 式 I :
- [0620] Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Lys-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈, 其中
- [0621] Xaa₇为 L- 组氨酸、咪唑丙酰基、 α - 羟基 - 组氨酸、D- 组氨酸、脱氨基 - 组氨酸、2- 氨基 - 组氨酸、 β - 羟基 - 组氨酸、高组氨酸、N^o- 乙酰基 - 组氨酸、N^o- 甲酰基 - 组氨酸、 α - 氟甲基 - 组氨酸、 α - 甲基 - 组氨酸、3- 吡啶基丙氨酸、2- 吡啶基丙氨酸或 4- 吡啶基丙氨酸 ;
- [0622] Xaa₈为 Ala、Gly、Val、Leu、Ile、Thr、Ser、Lys、Aib、(1- 氨基环丙基) 羧酸、(1- 氨基环丁基) 羧酸、(1- 氨基环戊基) 羧酸、(1- 氨基环己基) 羧酸、(1- 氨基环庚基) 羧酸或 (1- 氨基环辛基) 羧酸 ;
- [0623] Xaa₁₂- 为 Phe 或 Leu ;
- [0624] Xaa₁₆为 Val 或 Leu ;
- [0625] Xaa₁₉为 Tyr 或 Gln ;
- [0626] Xaa₂₀为 Leu 或 Met ;
- [0627] Xaa₂₂为 Gly、Glu、Lys 或 Aib ;
- [0628] Xaa₂₃为 Gln、Glu 或 Arg ;
- [0629] Xaa₂₅为 Ala 或 Val ;
- [0630] Xaa₂₆为 Val、His、Lys 或 Arg ;
- [0631] Xaa₂₇为 Glu、His、Leu 或 Lys ;
- [0632] Xaa₃₀为 Ala、Glu、Lys 或 Arg ;
- [0633] Xaa₃₁为 Trp、Lys 或 His ;
- [0634] Xaa₃₃为 Val 或 Lys ;
- [0635] Xaa₃₄为 Lys、Glu、Asn、Gly、Gln、Arg、His 或不存在 ;
- [0636] Xaa₃₅为 Gly、Aib 或不存在 ;

- [0637] Xaa₃₆为 Arg、Gly、Lys 或不存在；
- [0638] Xaa₃₇为 Gly、Ala、Glu、Pro、Lys、Arg 或不存在；和
- [0639] Xaa₃₈为 Ser、Gly、Ala、Glu、Pro、Lys、Arg 或不存在。
- [0640] 292. 实施方案 291 的衍生物，其中式 I 的肽为 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1) 的类似物。
- [0641] 293. 实施方案 291-292 中任一项的衍生物，其中如果 Xaa₃₇不存在，则 Xaa₃₈也不存在。
- [0642] 294. 实施方案 291-293 中任一项的衍生物，其中如果 Xaa₃₆不存在，则 Xaa₃₇和 Xaa₃₈也不存在。
- [0643] 295. 实施方案 291-294 中任一项的衍生物，其中如果 Xaa₃₅不存在，则 Xaa₃₆、Xaa₃₇和 Xaa₃₈也不存在。
- [0644] 296. 实施方案 291-295 中任一项的衍生物，其中如果 Xaa₃₄不存在，则 Xaa₃₅、Xaa₃₆、Xaa₃₇和 Xaa₃₈也不存在。
- [0645] 297. 实施方案 291-296 中任一项的衍生物，其中 Xaa₇为 His 或脱氨基 - 组氨酸 (咪唑丙酰基)；Xaa₈为 Ala、Ser 或 Aib；Xaa₁₂为 Phe 或 Leu；Xaa₁₆为 Val；Xaa₁₉为 Tyr；Xaa₂₀为 Leu；Xaa₂₂为 Gly、Glu 或 Lys；Xaa₂₃为 Gln、Glu 或 Arg；Xaa₂₅为 Ala 或 Val；Xaa₂₆为 Val、His、Lys 或 Arg；Xaa₂₇为 Glu、His、Leu 或 Lys；Xaa₃₀为 Ala、Glu 或 Lys；Xaa₃₁为 Trp、Lys 或 His；Xaa₃₃为 Val；Xaa₃₄为 Lys、Gly、Gln、Arg、His 或不存在；Xaa₃₅为 Gly 或不存在；Xaa₃₆为 Arg 或不存在；Xaa₃₇为 Gly、Lys 或不存在；和 Xaa₃₈不存在。
- [0646] 298. 实施方案 291-297 中任一项的衍生物，其中 Xaa₇为 His 或脱氨基 - 组氨酸；Xaa₈为 Ala 或 Aib；Xaa₁₂为 Phe；Xaa₁₆为 Val；Xaa₁₉为 Tyr；Xaa₂₀为 Leu；Xaa₂₂为 Gly、Glu 或 Lys；Xaa₂₃为 Gln、Glu 或 Arg；Xaa₂₅为 Ala 或 Val；Xaa₂₆为 Val、His、Lys 或 Arg；Xaa₂₇为 Glu、His、Leu 或 Lys；Xaa₃₀为 Ala、Glu 或 Lys；Xaa₃₁为 Trp、Lys 或 His；Xaa₃₃为 Val；Xaa₃₄为 Lys、Gly、Gln、Arg、His 或不存在；Xaa₃₅为 Gly 或不存在；Xaa₃₆为 Arg 或不存在；Xaa₃₇为 Gly、Lys 或不存在；和 Xaa₃₈不存在。
- [0647] 299. 实施方案 291-298 中任一项的衍生物，其中 Xaa₇为 His。
- [0648] 300. 实施方案 291-298 中任一项的衍生物，其中 Xaa₇为脱氨基 - 组氨酸 (咪唑丙酰基)。
- [0649] 301. 实施方案 291-300 中任一项的衍生物，其中 Xaa₈为 Ala。
- [0650] 302. 实施方案 291-300 中任一项的衍生物，其中 Xaa₈为 Ser。
- [0651] 303. 实施方案 291-300 中任一项的衍生物，其中 Xaa₈为 Aib。
- [0652] 304. 实施方案 291-303 中任一项的衍生物，其中 Xaa₁₂为 Phe。
- [0653] 305. 实施方案 291-303 中任一项的衍生物，其中 Xaa₁₂为 Leu。
- [0654] 306. 实施方案 291-305 中任一项的衍生物，其中 Xaa₁₆为 Val。
- [0655] 307. 实施方案 291-306 中任一项的衍生物，其中 Xaa₁₉为 Tyr。
- [0656] 308. 实施方案 291-307 中任一项的衍生物，其中 Xaa₂₀为 Leu。
- [0657] 309. 实施方案 291-308 中任一项的衍生物，其中 Xaa₂₂为 Gly。
- [0658] 310. 实施方案 291-308 中任一项的衍生物，其中 Xaa₂₂为 Glu。
- [0659] 311. 实施方案 291-308 中任一项的衍生物，其中 Xaa₂₂为 Lys。

- [0660] 312. 实施方案 291-311 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₂₃为 Gln。
- [0661] 313. 实施方案 291-311 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₂₃为 Glu。
- [0662] 314. 实施方案 291-311 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₂₃为 Arg。
- [0663] 315. 实施方案 291-314 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₂₅为 Ala。
- [0664] 316. 实施方案 291-314 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₂₅为 Val。
- [0665] 317. 实施方案 291-316 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₂₆为 His。
- [0666] 318. 实施方案 291-316 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₂₆为 Lys。
- [0667] 319. 实施方案 291-316 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₂₆为 Arg。
- [0668] 320. 实施方案 291-319 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₂₇为 Glu。
- [0669] 321. 实施方案 291-319 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₂₇为 His。
- [0670] 322. 实施方案 291-319 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₂₇为 Leu。
- [0671] 323. 实施方案 291-319 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₂₇为 Lys。
- [0672] 324. 实施方案 291-323 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₀为 Ala。
- [0673] 325. 实施方案 291-323 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₀为 Glu。
- [0674] 326. 实施方案 291-323 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₀为 Lys。
- [0675] 327. 实施方案 291-326 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₁为 Trp。
- [0676] 328. 实施方案 291-326 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₁为 Lys。
- [0677] 329. 实施方案 291-326 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₁为 His。
- [0678] 330. 实施方案 291-329 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₃为 Val。
- [0679] 331. 实施方案 291-330 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₄为 Lys。
- [0680] 332. 实施方案 291-330 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₄为 Gly。
- [0681] 333. 实施方案 291-330 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₄为 Gln。
- [0682] 334. 实施方案 291-330 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₄为 Arg。
- [0683] 335. 实施方案 291-330 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₄为 His。
- [0684] 336. 实施方案 291-330 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₄不存在。
- [0685] 337. 实施方案 291-336 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₅为 Gly。
- [0686] 338. 实施方案 291-336 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₅不存在。
- [0687] 339. 实施方案 291-338 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₆为 Arg。
- [0688] 340. 实施方案 291-338 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₆不存在。
- [0689] 341. 实施方案 291-340 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₇为 Gly。
- [0690] 342. 实施方案 291-340 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₇为 Lys。
- [0691] 343. 实施方案 291-340 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₇不存在。
- [0692] 344. 实施方案 291-343 中任一项的衍生物, 其中 Xaa₃₈不存在。
- [0693] 345. 实施方案 1-183、242-252 和 291-298 中任一项的衍生物, 其中与 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 比较, 所述类似物包含以下氨基酸改变:
- [0694] (i) 8Aib, 18K, 34R ; (ii) 8Aib, 18K, 34Q ; (iii) 8Aib, 18K, 22E, 34R ; (iv) 8Aib, 18K, 22E, 34Q ; (v) 8Aib, 12L, 18K, 34Q ; (vi) 7Imp, 18K, 22E, 34Q ; (vii) 18K, 34R ; (iix) 18K, 34Q ; (ix) 18K, 22E, 34R ; (x) 18K, 22E, 34Q ; (xi) 18K, 26R, 31K, 34R ; (xii) 18K, 26H, 31K, 34R ; (xiii) 18K, 26H, 27K, 34Q ; (xiv) 18K, 22K, 26R, 34Q ; (xv) 18K, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xvi) 18K,

22E, 26R, 31K, 34R ; (xvii) 18K, 22E, 26H, 27K, 34R ; (iixx) 18K, 22E, 26H, 27K, 34Q ; (ixx) 18K, 22E, 26H, 27K, 31H, 34R ; (xx) 18K, 22E, 26H, 27K, 31H, 34Q ; (xxi) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xxii) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34Q ; (xxiii) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G ; (xxiv) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34R ; (xxv) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34Q ; (xxvi) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34R ; (xxvii) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34Q ; (iixxx) 18K, 22E, 23E, 25V, 26R, 27K, 34R ; (ixxx) 18K, 22E, 23E, 25V, 26R, 27K, 34Q ; (xxx) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxi) 18K, 22E, 25V, 26R, 31H, des35-37 ; (xxxii) 18K, 22E, 25V, 26R, 30K, 34G, des35-37 ; (xxxiii) 18K, 22E, 25V, 26R, 30K, 31H, 34G, des35-37 ; (xxxiv) 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, 30K, 34G, des35-37 ; (xxxv) 18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxvi) 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (xxxvii) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K ; (iixxxx) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (ixxxx) 7Imp, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxx) 7Imp, 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxi) 8S, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxii) 8Aib, 18K, 26V, 27K, 34R ; (xxxxiii) 8Aib, 18K, 26H, 30K, 34R, des36-37 ; (xxxxiv) 8Aib, 18K, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xxxxv) 8Aib, 18K, 22E, 34R, des36-37 ; (xxxxvi) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K ; (xxxxvii) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K, 34R ; (iixxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (ixxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 30K, 34R, des36-37 ; (xxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 30K, 34R ; (xxxxxi) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34R, des36-37 ; (xxxxxii) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, des34-37 ; (xxxxxiii) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xxxxxiv) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxv) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 30E, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxvi) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, des35-37 ; (xxxxxvii) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34Q ; (iixxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (ixxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27H, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26H, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxxi) 8Aib, 18K, 22E, 23R, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxxii) 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, 30K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxxiii) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 27K, 34Q 或 (xxxxxxxiv) 8Aib, 18K, 34H。

[0695] 346. 实施方案 1-183、242-252 和 291-298 中任一项的衍生物, 其中与 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 比较, 所述类似物具有以下氨基酸改变:

[0696] (i) 8Aib, 18K, 34R ; (ii) 8Aib, 18K, 34Q ; (iii) 8Aib, 18K, 22E, 34R ; (iv) 8Aib, 18K, 22E, 34Q ; (v) 8Aib, 12L, 18K, 34Q ; (vi) 7Imp, 18K, 22E, 34Q ; (vii) 18K, 34R ; (iix) 18K, 34Q ; (ix) 18K, 22E, 34R ; (x) 18K, 22E, 34Q ; (xi) 18K, 26R, 31K, 34R ; (xii) 18K, 26H, 31K, 34R ; (xiii) 18K, 26H, 27K, 34Q ; (xiv) 18K, 22K, 26R, 34Q ; (xv) 18K, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xvi) 18K, 22E, 26R, 31K, 34R ; (xvii) 18K, 22E, 26H, 27K, 34R ; (iixx) 18K, 22E, 26H, 27K, 34Q ; (ixx) 18K, 22E, 26H, 27K, 31H, 34R ; (xx) 18K, 22E, 26H, 27K, 31H, 34Q ; (xxi) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xxii) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34Q ; (xxiii) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G ; (xxiv) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34R ; (xxv) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34Q ; (xxvi) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34R ; (xxvii) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34Q ; (iixxx) 18K, 22E, 23E, 25V, 26R, 27K, 34R ; (ixxx) 18K, 22E, 23E, 25V, 26R, 27K, 34Q ; (xxx) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxi) 18K, 22E, 25V, 26R, 31H, des35-37 ; (xxxii) 18K, 22E, 25V, 26R, 30K, 34G, des35-37 ; (xxxiii) 18K, 22E, 25V, 26R, 30K, 31H, 34G, des35-37 ; (xxxiv) 18K, 22E,

25V, 26R, 27L, 30K, 34G, des35-37) ; (xxxv) 18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxvi) 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (xxxvii) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K ; (ixxxx) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (ixxxx) 7Imp, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxx) 7Imp, 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxi) 8S, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxii) 8Aib, 18K, 26V, 27K, 34R ; (xxxxiii) 8Aib, 18K, 26H, 30K, 34R, des36-37 ; (xxxxiv) 8Aib, 18K, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xxxxv) 8Aib, 18K, 22E, 34R, des36-37 ; (xxxxvi) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K ; (xxxxvii) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K, 34R ; (ixxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (ixxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 30K, 34R, des36-37 ; (xxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 30K, 34R ; (xxxxxi) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34R, des35-37 ; (xxxxxii) 8Aib, 18K, 22E, 2bV, 26R, 31K, des34-37 ; (xxxxxiii) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xxxxxiv) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxv) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 30E, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxvi) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, des35-37 ; (xxxxxvii) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34Q ; (ixxxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (ixxxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27H, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26H, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxxi) 8Aib, 18K, 22E, 23R, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxxii) 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, 30K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxxiii) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 27K, 34Q 或 (xxxxxxxiv) 8Aib, 18K, 34H。

[0697] 347. 实施方案 1-346 中任一项的衍生物, 其中所述类似物被修饰以便包含 C- 末端酰胺。

[0698] 348. 实施方案 1-347 中任一项的衍生物, 其中类似物的 C- 末端氨基酸的羧酸基团转化为羧酸酰胺。

[0699] 349. 实施方案 347 的衍生物, 其中转化为羧酸酰胺的所述羧酸基团不在 C- 末端氨基酸的侧链中。

[0700] 350. 实施方案 1-346 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有 C- 末端羧酸。

[0701] 351. 一种化合物, 优选实施方案 1-350 中任一项的化合物, 其选自以下 : Chem. 20、Chem. 21、Chem. 22、Chem. 23、Chem. 24、Chem. 25、Chem. 26、Chem. 27、Chem. 28、Chem. 29、Chem. 30、Chem. 31、Chem. 32、Chem. 33、Chem. 34、Chem. 35、Chem. 36、Chem. 37、Chem. 38、Chem. 39、Chem. 40、Chem. 41、Chem. 42、Chem. 43、Chem. 44、Chem. 45、Chem. 46、Chem. 47、Chem. 48、Chem. 49、Chem. 50、Chem. 51、Chem. 52、Chem. 53、Chem. 54、Chem. 55、Chem. 56、Chem. 57、Chem. 58、Chem. 59、Chem. 60、Chem. 61、Chem. 62、Chem. 63、Chem. 64、Chem. 65、Chem. 66、Chem. 67、Chem. 68、Chem. 69、Chem. 70、Chem. 71、Chem. 72、Chem. 73、Chem. 74、Chem. 75、Chem. 76、Chem. 77、Chem. 78、Chem. 79、Chem. 80、Chem. 81、Chem. 82、Chem. 83、Chem. 84、Chem. 85、Chem. 86、Chem. 87、Chem. 88、Chem. 89、Chem. 90、Chem. 91、Chem. 92、Chem. 93、Chem. 94、Chem. 95、Chem. 96、Chem. 97、Chem. 98、Chem. 99、Chem. 100、Chem. 101、Chem. 102、Chem. 103、Chem. 104、Chem. 105、Chem. 106、Chem. 107、Chem. 108、Chem. 109、Chem. 110、Chem. 111、Chem. 112、Chem. 113、Chem. 114、Chem. 115、Chem. 116、Chem. 117、Chem. 118、Chem. 119、Chem. 120、Chem. 121、Chem. 122、Chem. 123、Chem. 124、Chem. 125、Chem. 126、Chem. 127、Chem. 128、Chem. 129、Chem. 130、Chem. 131、Chem. 132、Chem. 133、Chem. 134、Chem. 135、Chem. 161、Chem. 162、Chem. 163、Chem. 164、Chem. 165、Chem. 166、

Chem. 167、Chem. 168、Chem. 169、Chem. 170、Chem. 171、Chem. 172、Chem. 173、Chem. 174、Chem. 175、Chem. 176、Chem. 177、Chem. 178、Chem. 179、Chem. 180、Chem. 181、Chem. 182、Chem. 183、Chem. 189、Chem. 190、Chem. 191、Chem. 192、Chem. 193、Chem. 194 和 Chem. 195 ;或 Chem. 20-135、Chem. 161-183 和 Chem. 189-195 中任一项的药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[0702] 352. 一种化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,所述化合物由其名称表征并且选自本文实施例 1-116、118-140 和 141-147 的化合物名称的每一个的列表。

[0703] 353. 实施方案 352 的化合物,其为实施方案 351 的化合物。

[0704] 354. 实施方案 1-353 中任一项的衍生物,其具有 GLP-1 活性。

[0705] 355. 实施方案 354 的衍生物,其中 GLP-1 活性指激活人 GLP-1 受体的能力。

[0706] 356. 实施方案 355 的衍生物,其中激活人 GLP-1 受体在体外测定中作为 cAMP 产生的效能来测量。

[0707] 357. 实施方案 1-356 中任一项的衍生物,其具有对应于以下 EC_{50} 的效能:

[0708] a) 低于 18000pM,优选低于 10000pM,更优选低于 5000pM,甚至更优选低于 4000pM,或最优选低于 3000pM ;

[0709] b) 低于 2000pM,优选低于 1200pM,更优选低于 1000pM,甚至更优选低于 800pM,或最优选低于 600pM ;

[0710] c) 低于 400pM,优选低于 300pM,更优选低于 200pM,甚至更优选低于 150pM,或最优选低于 100pM ;或

[0711] d) 低于 80pM,优选低于 60pM,更优选低于 50pM,甚至更优选低于 40pM,或最优选低于 30pM。

[0712] 358. 实施方案 357 的衍生物,其中所述效能测定为在含有人 GLP-1 受体的培养基中对 cAMP 形成的刺激的 EC_{50} ,优选用稳定转染的细胞系例如 BHK467-12A(tk-ts13) 和 / 或用测定 cAMP 的功能受体测定,例如基于内源形成的 cAMP 和外源添加的生物素 - 标记的 cAMP 之间的竞争,其中测定 cAMP 更优选用特异性抗体来捕获和 / 或其中甚至更优选的测定为 AScreen cAMP 测定,最优选在实施例 148 中所述的测定。

[0713] 359. 实施方案 1-358 中任一项的衍生物,其中比率 [在 2.0% HSA(高白蛋白) 存在时的 GLP-1 受体结合亲和力 (IC_{50} , 以 nM 计) 除以在 0.005% HSA(低白蛋白) 存在时的 GLP-1 受体结合亲和力 (IC_{50} , 以 nM 计)] 为:

[0714] a) 至少 1,优选至少 10,更优选至少 20,甚至更优选至少 30,或最优选至少 40 ;

[0715] b) 至少 50,优选至少 60,更优选至少 70,甚至更优选至少 80,或最优选至少 90 ;

[0716] c) 至少 100,优选至少 200,更优选至少 300,还更优选至少 400,甚至更优选至少 500,或最优选至少 600 ;或

[0717] d) 至少 700,优选至少 800,更优选至少 900,还更优选至少 1000,甚至更优选至少 1200,或最优选至少 1400。

[0718] 360. 实施方案 1-359 中任一项的衍生物,其在 0.005% HSA(低白蛋白) 存在时的 GLP-1 受体结合亲和力 (IC_{50}) 为

[0719] a) 低于 1000nM,优选低于 500nM,更优选低于 100nM,或最优选低于 50nM ;

[0720] b) 低于 10nM,优选低于 8.0nM,还更优选低于 6.0nM,甚至更优选低于 5.0nM,或最优选低于 2.00nM ;或

- [0721] c) 低于 1.00nM, 优选低于 0.50nM, 甚至更优选低于 0.25nM, 或最优选低于 0.15nM。
- [0722] 361. 实施方案 1-360 中任一项的衍生物, 其在 2.0% HSA (高白蛋白) 存在时的 GLP-1 受体结合亲和力 (IC_{50}) 为
- [0723] a) 低于 1000nM;
- [0724] b) 低于 800nM, 优选低于 700nM, 更优选低于 500nM; 或
- [0725] c) 低于 300nM, 优选低于 200nM, 甚至更优选低于 100nM, 或最优选低于 50nM。
- [0726] 362. 实施方案 359-361 中任一项的衍生物, 其中通过从受体取代 ^{125}I -GLP-1 来测量与 GLP-1 受体的结合亲和力, 优选用 SPA 结合测定。
- [0727] 363. 实施方案 362 的衍生物, 其中所述 GLP-1 受体用稳定转染的细胞系来制备, 所述细胞系优选仓鼠细胞系, 更优选幼仓鼠肾细胞系, 例如 BHK tk-ts13。
- [0728] 364. 实施方案 359-363 中任一项的衍生物, 其中所述 IC_{50} 值测定为从受体取代 50% ^{125}I -GLP-1 的浓度。
- [0729] 365. 实施方案 1-364 中任一项的衍生物, 其具有口服生物利用度, 优选口服绝对生物利用度, 其高于司美鲁肽的生物利用度。
- [0730] 366. 实施方案 1-365 中任一项的衍生物, 其具有口服生物利用度, 优选口服绝对生物利用度, 其高于利拉糖肽的生物利用度。
- [0731] 367. 实施方案 365-366 中任一项的衍生物, 其中在大鼠体内将口服生物利用度测量为直接注射到肠腔后在血浆中的暴露。
- [0732] 368. 实施方案 1-367 中任一项的衍生物, 其中在大鼠空肠中注射所述衍生物溶液后 30 分钟测定的衍生物的血浆浓度 (pM) 除以注射溶液的浓度 (μM) (30 分钟时剂量校正的暴露) 为
- [0733] a) 至少 20, 优选至少 40, 更优选至少 45, 甚至更优选至少 50, 或最优选至少 60; 或
- [0734] b) 至少 70, 优选至少 80, 或最优选至少 100。
- [0735] 369. 实施方案 1-367 中任一项的衍生物, 其中在大鼠空肠中注射所述衍生物溶液后 30 分钟测定的衍生物的血浆浓度 (pM) 除以注射溶液的浓度 (μM) (30 分钟时剂量校正的暴露) 为至少 110, 优选至少 120, 更优选至少 130, 还更优选至少 140, 甚至更优选至少 150, 或最优选至少 160。
- [0736] 370. 实施方案 1-367 中任一项的衍生物, 其中在大鼠空肠中注射所述衍生物溶液后 30 分钟测定的衍生物的血浆浓度 (pM) 除以注射溶液的浓度 (μM) (30 分钟时剂量校正的暴露) 为至少 180, 优选至少 190, 更优选至少 200, 还更优选至少 210, 甚至更优选至少 220, 或最优选至少 230。
- [0737] 371. 实施方案 1-367 中任一项的衍生物, 其中在大鼠空肠中注射所述衍生物溶液后 30 分钟测定的衍生物的血浆浓度 (pM) 除以注射溶液的浓度 (μM) (30 分钟时剂量校正的暴露) 为至少 240, 优选至少 250, 更优选至少 260, 或最优选至少 270。
- [0738] 372. 实施方案 368-371 中任一项的衍生物, 其中 GLP-1 衍生物以 1000uM 浓度在 55mg/ml 癸酸钠溶液中测试。
- [0739] 373. 实施方案 368-372 中任一项的衍生物, 其中使用雄性 Sprague Dawley 大鼠, 优选体重达到大约 240g。
- [0740] 374. 实施方案 368-373 中任一项的衍生物, 其中在实验前让大鼠禁食大约 18 小

时。

[0741] 375. 实施方案 368-374 中任一项的衍生物,其中在让大鼠禁食后并在空肠中注射衍生物之前对其施行全身麻醉。

[0742] 376. 实施方案 368-375 中任一项的衍生物,其中所述衍生物在空肠近心端(离十二指肠 10cm 的远端)或中肠中(离盲肠 50cm 的近端)给予。

[0743] 377. 实施方案 368-376 中任一项的衍生物,其中用 1ml 注射器通过导管将 100 μ l 所述衍生物注入空肠腔中,随后用另一注射器将 200 μ l 空气推进空肠腔中,然后让注射器与导管保持连接以防止回流到导管中。

[0744] 378. 实施方案 368-377 中任一项的衍生物,其中在所所需的时间间隔从尾静脉采集血样(200 μ l)到 EDTA 管中,例如在 0、10、30、60、120 和 240 分钟的时间,并在 20 分钟内以 10000G 于 4℃ 离心 5 分钟。

[0745] 379. 实施方案 368-378 中任一项的衍生物,其中将血浆(例如 75 μ l)分离,立即冷冻并保持在 -20℃,直到对衍生物的血浆浓度进行分析。

[0746] 380. 实施方案 368-379 中任一项的衍生物,其中用 LOCI(光激化学发光免疫测定)来分析衍生物的血浆浓度。

[0747] 381. 实施方案 1-380 中任一项的衍生物,其中所述衍生物在体内有效降低 db/db 小鼠血糖。

[0748] 382. 实施方案 1-380 中任一项的衍生物,其中所述衍生物在体内有效降低 db/db 小鼠体重。

[0749] 383. 实施方案 381-382 中任一项的衍生物,其中用合适范围的 GLP-1 衍生物剂量 s.c 处理 db/db 小鼠,以合适间隔来测定血糖和/或体重。

[0750] 384. 实施方案 381-383 中任一项的衍生物,其中 GLP-1 衍生物剂量为 0.3nmol/kg、1.0nmol/kg、3.0nmol/kg、10nmol/kg、30nmol/kg 和 100nmol/kg,其中 kg 指小鼠体重。

[0751] 385. 实施方案 381-384 中任一项的衍生物,其中用溶媒 s.c 处理对照组,优选 GLP-1 衍生物溶解于其中的培养基例如具以下组成:50mM 磷酸钠、145mM 氯化钠、0.05% 吐温 80、pH7.4。

[0752] 386. 实施方案 381-385 中任一项的衍生物,其中在 -1/2h(给药($t = 0$)前半小时)和 1、2、4 和 8 小时时测定血糖和/或给小鼠称重。

[0753] 387. 实施方案 381-386 中任一项的衍生物,其中葡萄糖浓度用葡萄糖氧化酶方法来测量。

[0754] 388. 实施方案 381-387 中任一项的衍生物,其中

[0755] (i) ED_{50} (体重(BW)) 计算为皮下给予所述衍生物后 8 小时引起对 Δ (例如降低) BW 的半最大效应的剂量;和/或

[0756] (ii) ED_{50} (血糖(BG)) 为皮下给予所述类似物后 8 小时和/或 24 小时引起对 AUC(曲线下面积) Δ (例如降低) BG 的半最大效应的剂量。

[0757] 389. 实施方案 381-388 中任一项的衍生物,其中存在 S 形剂量-反应关系,优选具有明确定义的最大反应。

[0758] 390. 实施方案 381-389 中任一项的衍生物,其中 ED_{50} (BG) 8 小时低于 5.0nmol/kg,优选低于 4.0nmol/kg,更优选低于 3.0nmol/kg,甚至更优选低于 2.0nmol/kg,或最优选低

于 1.0nmol/kg。

[0759] 391. 实施方案 381-390 中任一项的衍生物,其中 $ED_{50}(BW)$ 8 小时为

[0760] a) 低于 10nmol/kg, 优选低于 8nmol/kg, 甚至更优选低于 6.0nmol/kg, 或最优选低于 5.0nmol/kg ;或

[0761] b) 低于 4.0nmol/kg, 优选低于 3.0nmol/kg, 甚至更优选低于 2.0nmol/kg, 或最优选低于 1.0nmol/kg。

[0762] 392. 实施方案 1-391 中任一项的衍生物,其具有比利拉糖肽更延长的作用概况。

[0763] 393. 实施方案 392 的衍生物,其中延长意即在相关动物物种的体内半衰期,所述动物物种例如 db/db 小鼠、大鼠、猪和 / 或优选小型猪 ;其中所述衍生物如下给予 :i) s. c 和 / 或 ii) i. v ;优选 ii) i. v。

[0764] 394. 实施方案 1-393 中任一项的衍生物,其中在大鼠中 i. v. 给予后的终末半衰期 ($T_{1/2}$) 高于司美鲁肽的终末半衰期。

[0765] 395. 实施方案 1-394 中任一项的衍生物,其中在大鼠中 i. v. 给予后的终末半衰期 ($T_{1/2}$) 为司美鲁肽终末半衰期的至少 2 倍。

[0766] 396. 实施方案 1-395 中任一项的衍生物,其中在大鼠中 i. v. 给予后的终末半衰期 ($T_{1/2}$) 为司美鲁肽终末半衰期的至少 3 倍。

[0767] 397. 实施方案 1-396 中任一项的衍生物,其中在大鼠中 i. v. 给予后的终末半衰期 ($T_{1/2}$) 为司美鲁肽终末半衰期的至少 4 倍。

[0768] 398. 实施方案 1-397 中任一项的衍生物,其中在大鼠中 i. v. 给予后的终末半衰期 ($T_{1/2}$) 为司美鲁肽终末半衰期的至少 5 倍。

[0769] 399. 实施方案 1-398 中任一项的衍生物,其中所述半衰期在大鼠中在体内药代动力学研究中测定,例如如实施例 154 中所述。

[0770] 400. 实施方案 1-399 中任一项的衍生物,其中在小型猪中 i. v 给予后的终末半衰期 ($T_{1/2}$) 为

[0771] a) 至少 8 小时, 优选至少 16 小时, 更优选至少 24 小时, 甚至更优选至少 32 小时, 或最优选至少 40 小时 ;或

[0772] b) 至少 50 小时, 优选至少 58 小时, 更优选至少 70 小时, 甚至更优选至少 80 小时, 或最优选至少 84 小时。

[0773] 401. 实施方案 393-400 中任一项的衍生物,其中所述小型猪为雄性 Göttingen 小型猪。

[0774] 402. 实施方案 393-401 中任一项的衍生物,其中所述小型猪为 7-14 个月龄, 优选重 16-35kg。

[0775] 403. 实施方案 393-402 中任一项的衍生物,其中将小型猪单独饲养,每天一次或两次喂食,优选用 SDS 小型猪饮食。

[0776] 404. 实施方案 393-403 中任一项的衍生物,其中所述衍生物在适应至少 2 周后 i. v 给药。

[0777] 405. 实施方案 393-404 中任一项的衍生物,其中在给药前让动物禁食大约 18 小时和给药后让动物禁食至少 4 小时,在整个期间动物可随意饮水。

[0778] 406. 实施方案 393-405 中任一项的衍生物,其中将所述 GLP-1 衍生物溶于 50mM 磷

酸钠、145mM 氯化钠、0.05%吐温 80、pH7.4 中到合适的浓度,优选 20-60nmol/ml。

[0779] 407. 实施方案 393-406 中任一项的衍生物,其中静脉内注射衍生物以对应于 1-2nmol/kg 的体积来给予。

[0780] 408. 实施方案 1-407 中任一项的衍生物,其在猪中相对于对照(优选溶媒处理或不作处理)引起食物摄取减少;

[0781] 任选食物摄取(0-24h)可相对于经溶媒处理的对照为 90%或更低,优选 80%或更低,更优选 70%或更低,甚至更优选 60%或更低,或最优选 50%或更低;

[0782] 其中食物摄取(0-24 小时)指给予衍生物或溶媒后的第一个 24 小时。

[0783] 409. 实施方案 408 的衍生物,其中所述猪为雌性 Landrace Yorkshire Duroc(LYD)猪。

[0784] 410. 实施方案 408-409 中任一项的衍生物,其中所述 LYD 猪为 3 个月龄,优选具有 30-35kg 的重量。

[0785] 411. 实施方案 408-410 中任一项的衍生物,其中让动物在小组中适应饲养 1-2 周。

[0786] 412. 实施方案 408-411 中任一项的衍生物,其中在实验期间,从星期一上午到星期五下午将动物安置在单独的图中用于测量单个食物摄取。

[0787] 413. 实施方案 408-412 中任一项的衍生物,其中用猪饲料(例如 Svinefoder, Antonio)随意喂养动物。

[0788] 414. 实施方案 408-413 中任一项的衍生物,其中通过每 15 分钟记录饲料重量在线监测食物摄取,优选用 Mpigwin 系统。

[0789] 415. 实施方案 408-414 中任一项的衍生物,其以 0.3、1.0、3.0、10 或 30nmol/kg 来给药,优选溶于磷酸盐缓冲液(50mM 磷酸盐、145mM 氯化钠、0.05%吐温 80、pH8),更优选以 12、40、120、400 或 1200nmol/ml 的浓度。

[0790] 416. 实施方案 408-415 中任一项的衍生物,其中将磷酸盐缓冲液用作溶媒。

[0791] 417. 实施方案 408-416 中任一项的衍生物,其中在第 1 天上午给予动物单个皮下剂量的衍生物或溶媒(优选 0.025ml/kg 的剂量体积),给药后测量食物摄取达 4 天。

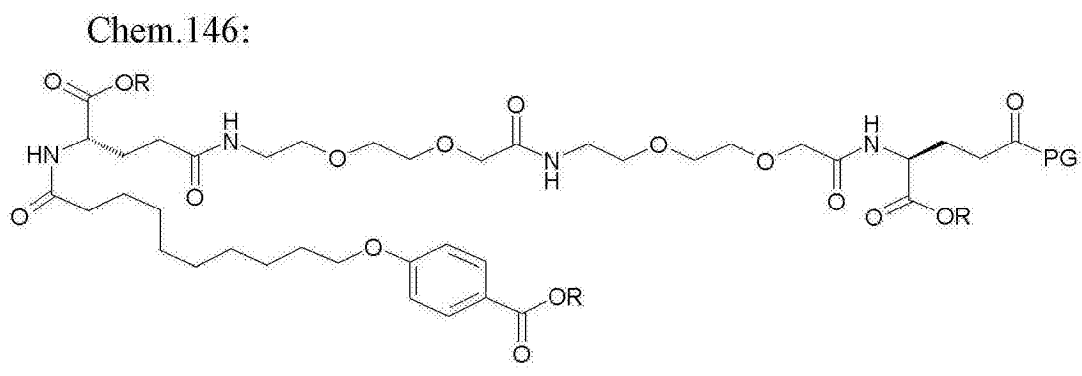
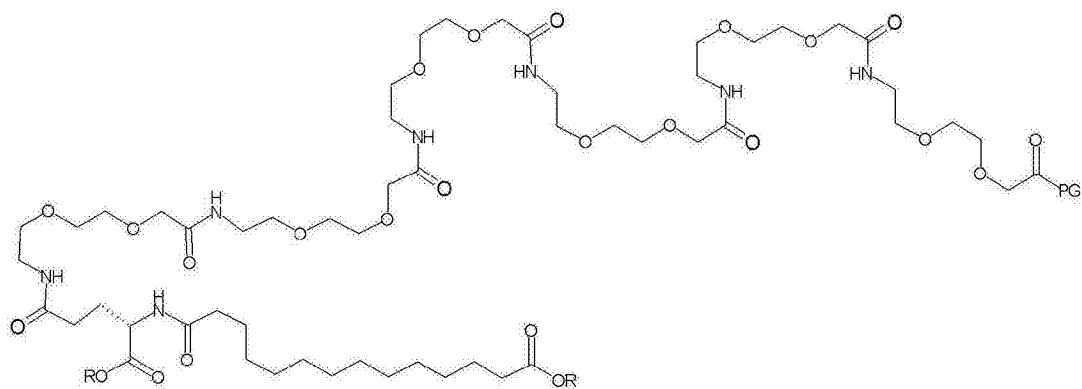
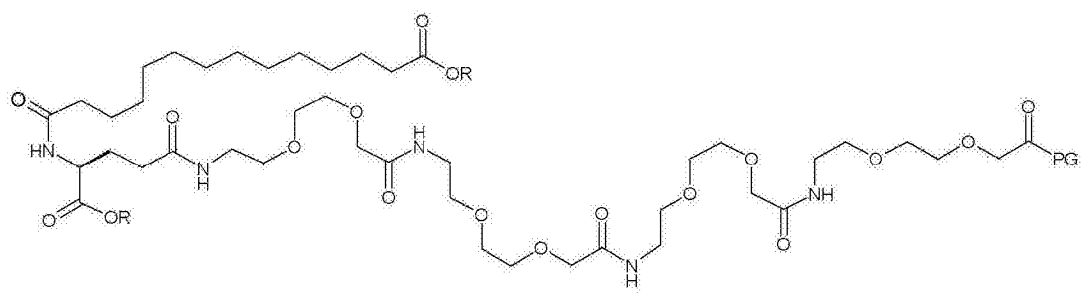
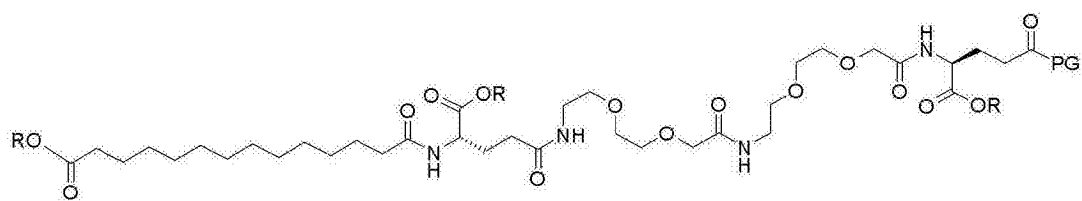
[0792] 418. GLP-1 类似物形式的中间产物,与 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)比较,所述类似物包含以下改变:

[0793] (i)8Aib,18K,34R;(ii)8Aib,18K,34Q;(iii)8Aib,18K,22E,34R;(iv)8Aib,18K,22E,34Q;(v)8Aib,12L,18K,34Q;(vi)7Imp,18K,22E,34Q;(vii)18K,34R;(viii)18K,34Q;(ix)18K,22E,34R;(x)18K,22E,34Q;(xi)18K,26R,31K,34R;(xii)18K,26H,31K,34R;(xiii)18K,26H,27K,34Q;(xiv)18K,22K,26R,34Q;(xv)18K,25V,26R,31K,34R;(xvi)18K,22E,26R,31K,34R;(xvii)18K,22E,26H,27K,34R;(xviii)18K,22E,26H,27K,34Q;(ixx)18K,22E,26H,27K,31H,34R;(xx)18K,22E,26H,27K,31H,34Q;(xxi)18K,22E,25V,26R,31K,34R;(xxii)18K,22E,25V,26R,31K,34Q;(xxiii)18K,22E,25V,26R,31K,34G;(xxiv)18K,22E,25V,26R,27K,34R;(xxv)18K,22E,25V,26R,27K,34Q;(xxvi)18K,22E,25V,26R,27K,31H,34R;(xxvii)18K,22E,25V,26R,27K,31H,34Q;(iixxx)18K,22E,23E,25V,26R,27K,34R;(ixxx)18K,22E,23E,25V,26R,27K,34Q;(xxx)18K,22E,25V,26R,31K,34G,des35-37;(xxxii)18K,22E,25V,26R,31H,des35-37;(xxxiii)18K,22E,25V,26R,30K,34G,des35-37;(xxxiiii)18K,22E,25V,26R,30K,31H,34G,des35-37;(xxxv)18K,22E,

25V, 26R, 27L, 30K, 34G, des35-37) ; (xxxv) 18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxvi) 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (xxxvii) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K ; (iixxxx) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (ixxxx) 7Imp, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxx) 7Imp, 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxi) 8S, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxii) 8Aib, 18K, 26V, 27K, 34R ; (xxxxiii) 8Aib, 18K, 26H, 30K, 34R, des36-37 ; (xxxxiv) 8Aib, 18K, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xxxxv) 8Aib, 18K, 22E, 34R, des36-37 ; (xxxxvi) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K ; (xxxxvii) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K, 34R ; (iixxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (ixxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 30K, 34R, des36-37 ; (xxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 30K, 34R ; (xxxxxi) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34R, des36-37 ; (xxxxxii) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, des34-37 ; (xxxxxiii) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xxxxxiv) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxv) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 30E, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxvi) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, des35-37 ; (xxxxxvii) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34Q ; (iixxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (ixxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27H, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxx) 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26H, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxxi) 8Aib, 18K, 22E, 23R, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxii) 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, 30K, 34G, des35-37 ; (xxxxxxiii) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 27K, 34Q ; (xxxxxxiv) 34H 或 (xxxxxxv) 8Aib, 18K, 34H ; 或 (i)-(xxxxxxv) 的类似物中任一个的药学上可接受的盐、酰胺或酯。

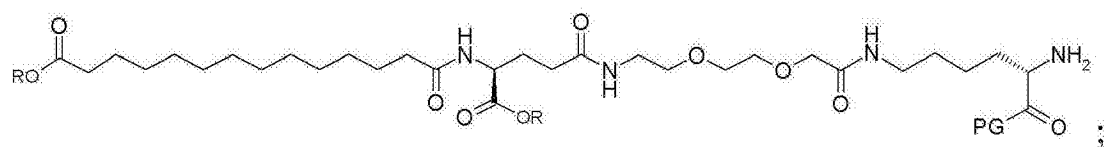
[0794] 419. GLP-1 类似物形式的中间产物, 所述 GLP-1 类似物选自 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 的以下类似物:

[0795] (i) 8Aib, 18K, 34R ; (ii) 8Aib, 18K, 34Q ; (iii) 8Aib, 18K, 22E, 34R ; (iv) 8Aib, 18K, 22E, 34Q ; (v) 8Aib, 12L, 18K, 34Q ; (vi) 7Imp, 18K, 22E, 34Q ; (vii) 18K, 34R ; (iix) 18K, 34Q ; (ix) 18K, 22E, 34R ; (x) 18K, 22E, 34Q ; (xi) 18K, 26R, 31K, 34R ; (xii) 18K, 26H, 31K, 34R ; (xiii) 18K, 26H, 27K, 34Q ; (xiv) 18K, 22K, 26R, 34Q ; (xv) 18K, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xvi) 18K, 22E, 26R, 31K, 34R ; (xvii) 18K, 22E, 26H, 27K, 34R ; (iixx) 18K, 22E, 26H, 27K, 34Q ; (ixx) 18K, 22E, 26H, 27K, 31H, 34R ; (xx) 18K, 22E, 26H, 27K, 31H, 34Q ; (xxi) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xxii) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34Q ; (xxiii) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G ; (xxiv) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34R ; (xxv) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34Q ; (xxvi) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34R ; (xxvii) 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34Q ; (iixxx) 18K, 22E, 23E, 25V, 26R, 27K, 34R ; (ixxx) 18K, 22E, 23E, 25V, 26R, 27K, 34Q ; (xxx) 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxi) 18K, 22E, 25V, 26R, 31H, des35-37 ; (xxxii) 18K, 22E, 25V, 26R, 30K, 34G, des35-37 ; (xxxiii) 18K, 22E, 25V, 26R, 30K, 31H, 34G, des35-37 ; (xxxiv) 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, 30K, 34G, des35-37 ; (xxxv) 18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxvi) 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (xxxvii) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K ; (iixxxx) 7Imp, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37 ; (ixxxx) 7Imp, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxx) 7Imp, 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxi) 8S, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37 ; (xxxxii) 8Aib, 18K, 26V, 27K, 34R ; (xxxxiii) 8Aib, 18K, 26H, 30K, 34R, des36-37 ; (xxxxiv) 8Aib, 18K, 25V, 26R, 31K, 34R ; (xxxxv) 8Aib, 18K, 22E, 34R, des36-37 ; (xxxxvi) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K ; (xxxxvii) 8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K,

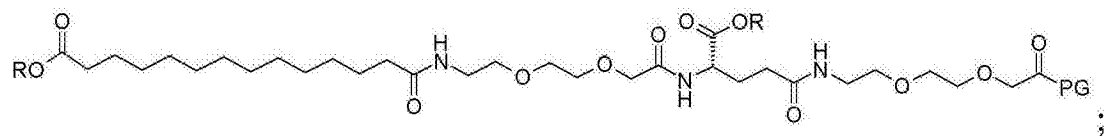


[0812]

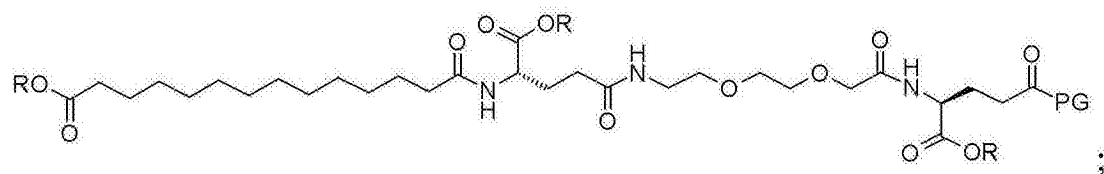
Chem.148:



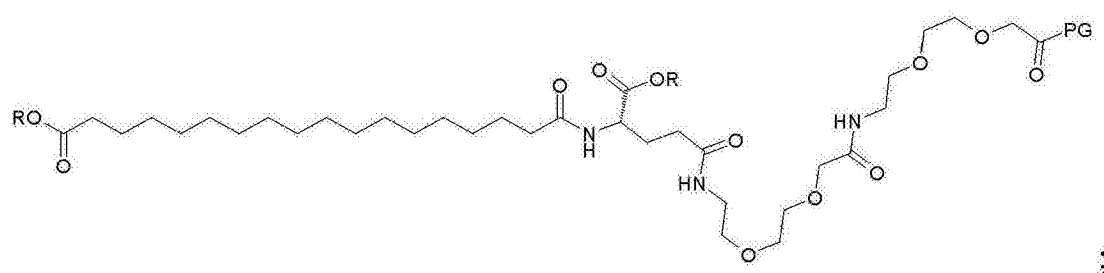
Chem.149:



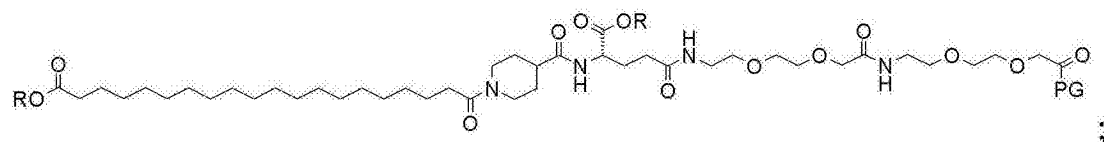
Chem.150:



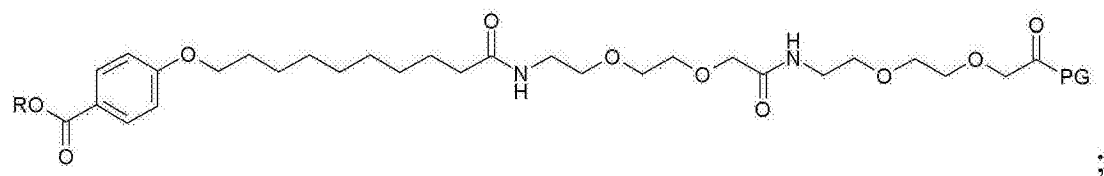
Chem.151:



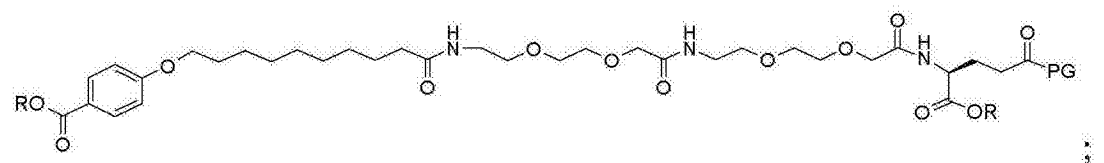
Chem.152:



Chem.153:

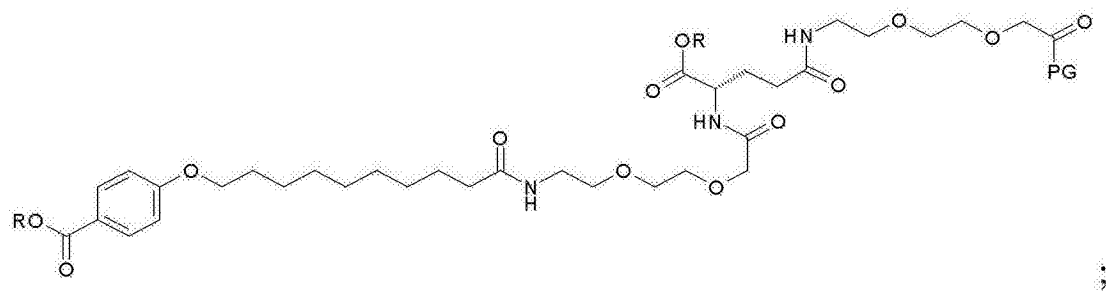


Chem.154:

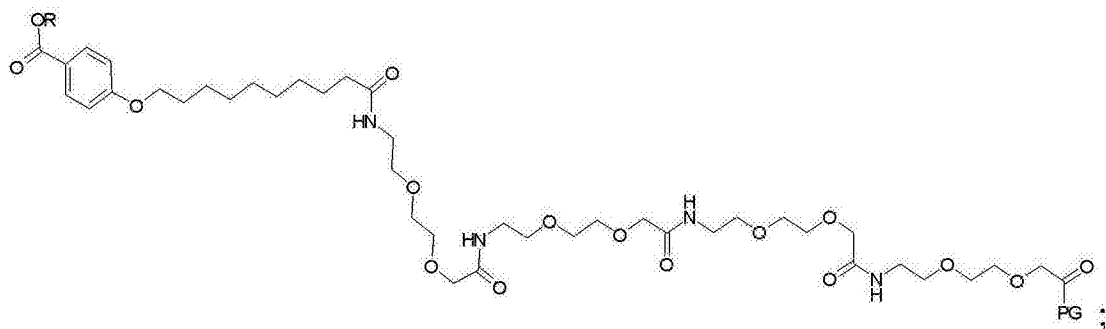


[0813]

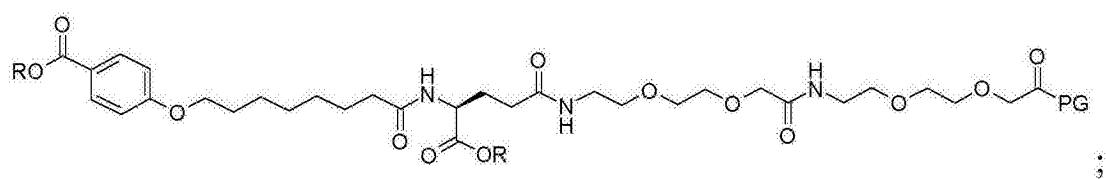
Chem.155:



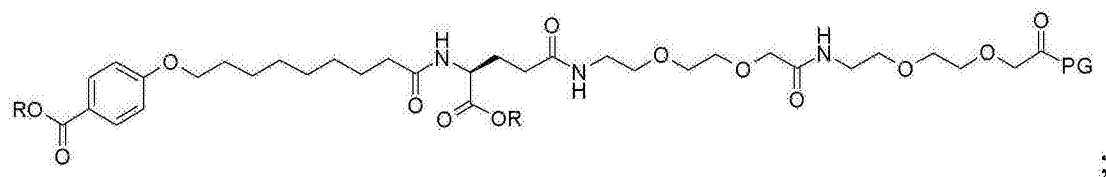
Chem.156:



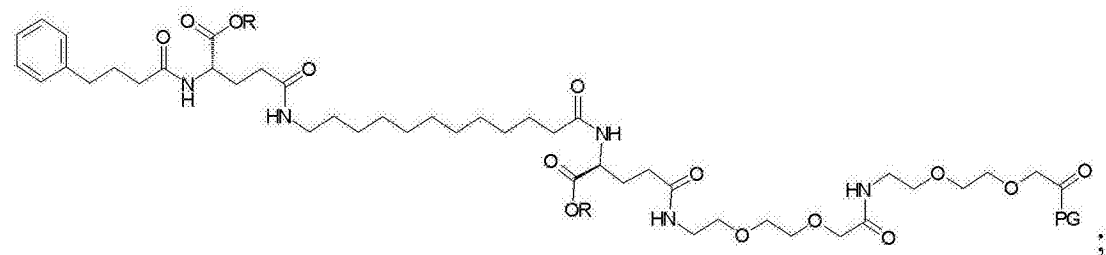
Chem.157:



Chem.158:

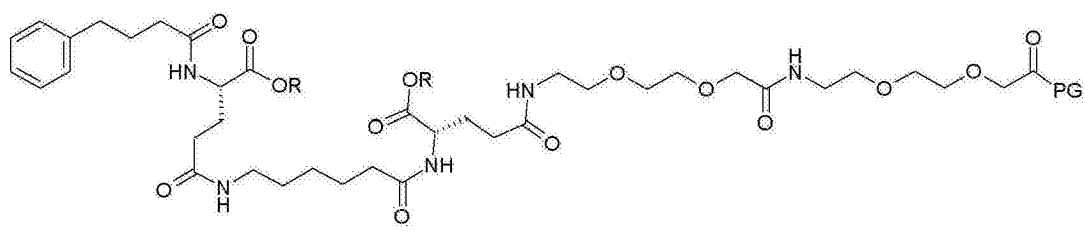


Chem.159:

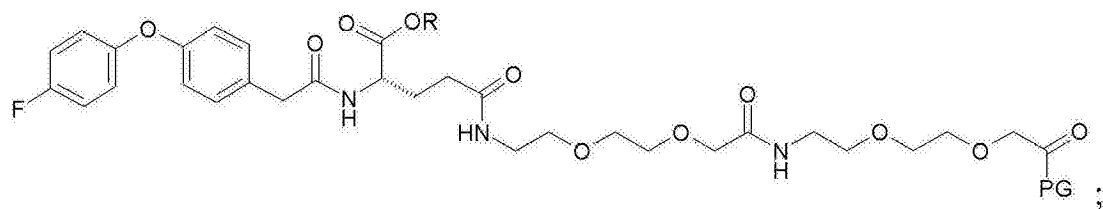


Chem.160:

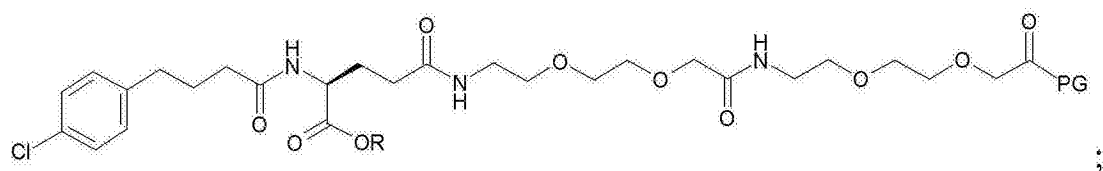
[0814]



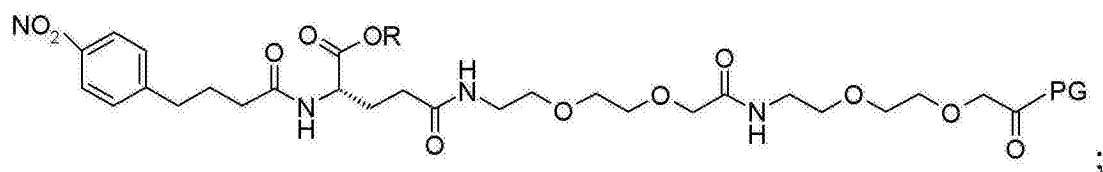
Chem.184:



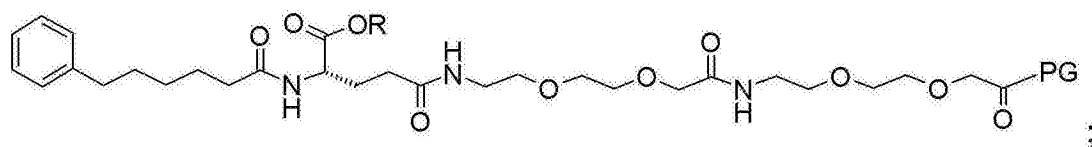
Chem.185:



Chem.186:

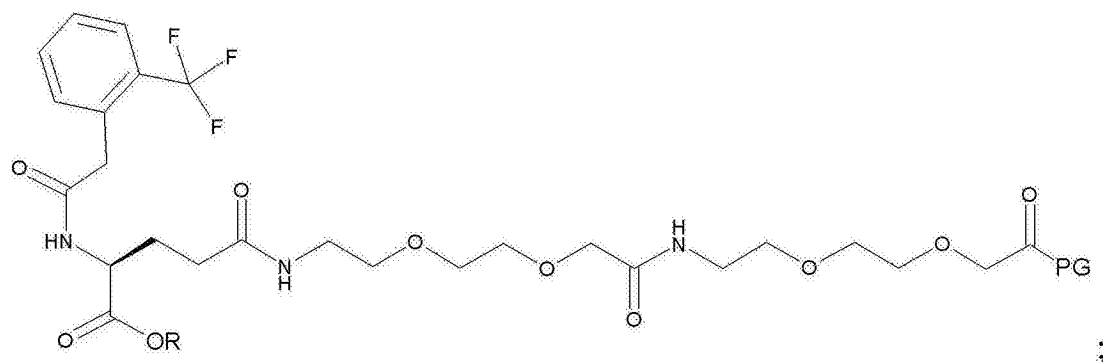


Chem.187:



和

Chem.188:



[0815] 其中 R 和 PG 为保护基；

[0816] 或 Chem. 137-160 和 Chem. 184-188 中任一个的药学上可接受的盐、酰胺或酯。

- [0817] 432. 实施方案 431 的中间产物, 其中 R 为氢、低级烷基或低级烷基的芳烷基。
- [0818] 433. 实施方案 431-432 中任一项的中间产物, 其中 R 为氢。
- [0819] 434. 实施方案 431-432 中任一项的中间产物, 其中 R 为低级烷基。
- [0820] 435. 实施方案 431-432 中任一项的中间产物, 其中 R 为低级烷基的芳烷基。
- [0821] 436. 实施方案 431-432 和 434-435 中任一项的中间产物, 其中所述低级烷基为直链、环状或支链 C1-C6 烷基, 优选支链 C3-C6 烷基。
- [0822] 437. 实施方案 431-432、434-436 中任一项的中间产物, 其中所述低级烷基为直链、环状或支链 C1-C4 烷基, 优选支链 C3-C4 烷基。
- [0823] 438. 实施方案 431-432 和 434-437 中任一项的中间产物, 其中所述低级烷基为甲基。
- [0824] 439. 实施方案 431-432 和 434-438 中任一项的中间产物, 其中所述芳烷基包含 (优选具有) 1-3 个芳族基团。
- [0825] 440. 实施方案 431-432、434-439 中任一项的中间产物, 其中 R 为叔丁基、苄基或三苯甲基。
- [0826] 441. 实施方案 431-440 中任一项的中间产物, 其中 *-CO-PG 为 *-CO-OH 或活性酯。
- [0827] 442. 实施方案 431-441 中任一项的中间产物, 优选根据实施方案 434-440 中任一项的中间产物, 其中 *-CO-PG 为 *-CO-OH。
- [0828] 443. 实施方案 431-441 中任一项的中间产物, 优选根据实施方案 432-440 中任一项的中间产物, 其中 *-CO-PG 为活性酯。
- [0829] 444. 实施方案 441-443 中任一项的中间产物, 其中所述活性酯为以下物质的酯: 对硝基苯酚; 2,4,5-三氯苯酚; N-羟基琥珀酰亚胺; N-羟基磺基琥珀酰亚胺; 3,4-二氢-3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4-酮; 5-氯-8-羟基喹啉; N-羟基-5-降冰片烯-2,3-二羧酸酐; 五氟苯酚; 对磺基四氟苯酚; N-羟基邻苯二甲酰亚胺; 1-羟基苯并三唑; 1-羟基-7-氮杂苯并三唑; N-羟基马来酰亚胺; 4-羟基-3-硝基苯磺酸; 或本领域已知的任何其它活性酯。
- [0830] 445. 实施方案 1-417 中任一项的衍生物, 其用作药物。
- [0831] 446. 实施方案 1-417 中任一项的衍生物, 其用于以下用途: 用于治疗 and / 或预防所有形式的糖尿病和相关疾病, 例如进食障碍、心血管疾病、胃肠疾病、糖尿病并发症、危重病和 / 或多囊性卵巢综合征; 和 / 或用于改进脂质参数、改进 β - 细胞功能; 和 / 或用于延迟或防止糖尿病进展。
- [0832] 447. 实施方案 1-417 中任一项的衍生物用于制备用于以下的药物的用途: 用于治疗 and / 或预防所有形式的糖尿病和相关疾病, 例如进食障碍、心血管疾病、胃肠疾病、糖尿病并发症、危重病和 / 或多囊性卵巢综合征; 和 / 或用于改进脂质参数、改进 β - 细胞功能; 和 / 或用于延迟或防止糖尿病进展。
- [0833] 448. 一种方法, 所述方法用于治疗或预防所有形式的糖尿病和相关疾病, 例如进食障碍、心血管疾病、胃肠疾病、糖尿病并发症、危重病和 / 或多囊性卵巢综合征; 和 / 或用于改进脂质参数、改进 β - 细胞功能; 和 / 或用于延迟或防止糖尿病进展, 所述方法通过给予药学上活性量的实施方案 1-417 中任一项的衍生物来进行。
- [0834] 另外的具体实施方案

[0835] 以下为本发明另外的具体实施方案：

[0836] 1. GLP-1 类似物的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，

[0837] 所述类似物包含对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1) 的 18 位位置的第一 K 残基，在另一个位置的第二 K 残基，和与 GLP-1 (7-37) 比较，所述类似物包含最多 12 个氨基酸修饰，

[0838] 所述衍生物包含两个经由接头分别与所述第一和第二 K 残基连接的延长部分，其中

[0839] 所述延长部分选自 Chem. 1、Chem. 2 和 Chem. 3：

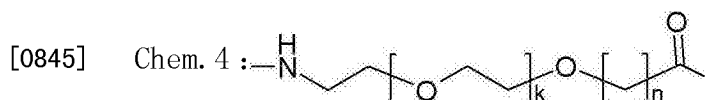
[0840] Chem. 1: $\text{HOO}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-$

[0841] Chem. 2: $\text{R}^1-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-$

[0842] Chem. 3: $\text{R}^2-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_z-\text{CO}-$,

[0843] 其中 x 为 6-18 范围内的整数，y 为 3-11 范围内的整数，z 为 1-5 范围内的整数， R^1 为 $-\text{OH}$ ，和 R^2 为摩尔质量不高于 150Da 的基团；和

[0844] 所述接头包含



[0846] 其中 k 为 1-5 范围内的整数，和 n 为 1-5 范围内的整数。

[0847] 2. 实施方案 1 的衍生物，其中 Chem. 4 为第一接头元件。

[0848] 3. 实施方案 1-2 中任一项的衍生物，其中 k 为 1。

[0849] 4. 实施方案 1-3 中任一项的衍生物，其中 n 为 1。

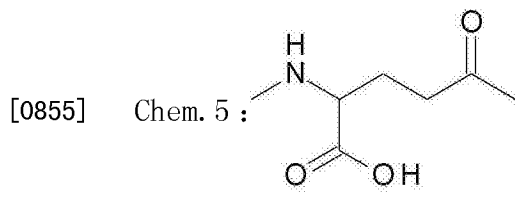
[0850] 5. 实施方案 1-4 中任一项的衍生物，其中 Chem. 4 被包括 m 次，其中 m 为 1-10 范围内的整数。

[0851] 6. 实施方案 5 的衍生物，其中 m 为 1-6 范围内的整数；优选 m 为 1、2、4 或 6；更优选 m 为 1、2 或 4；甚至更优选 m 为 1 或 4；或最优选 m 为 2。

[0852] 7. 实施方案 5-6 中任一项的衍生物，其中，当 m 不同于 1 时，Chem. 4 元件经由酰胺键互相连接。

[0853] 8. 实施方案 1-7 中任一项的衍生物，其中所述接头进一步包含第二接头元件。

[0854] 9. 实施方案 8 的衍生物，其中所述第二接头元件为



[0856] 10. 实施方案 9 的衍生物，其中 Chem. 5 被包括 p 次，其中 p 为 1-3 范围内的整数。

[0857] 11. 实施方案 10 的衍生物，其中 p 为 1、2 或 3；优选 2 或 3，或最优选 1。

[0858] 12. 实施方案 9-11 中任一项的衍生物，其中 Chem. 5 为 L-Glu 或 D-Glu 的基团，优选 L-Glu 的基团。

[0859] 13. 实施方案 10-12 中任一项的衍生物，其中，当 p 不同于 1 时，Chem. 5 元件经由酰胺键互相连接。

- [0860] 14. 实施方案 1-13 中任一项的衍生物,其中所述接头进一步包含第三接头元件。
- [0861] 15. 实施方案的衍生物 14,其中所述第三接头元件为
- [0862] Chem. 6 : $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{CHR}^3-\text{CO}-$,
- [0863] 其中 q 为 2-12 范围内的整数,和 R^3 为氢 (H)。
- [0864] 16. 实施方案 15 的衍生物,其中 q 为 4、6 或 10。
- [0865] 17. 实施方案 15-16 中任一项的衍生物,其中 Chem. 6 为氨基己酸、氨基辛酸或氨基十二烷酸的基团。
- [0866] 18. 实施方案 17 的衍生物,其中所述基团化的氨基在 ϵ 位。
- [0867] 19. 实施方案 10-12 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 4 (m 次) 和 Chem. 5 (p 次) 组成。
- [0868] 20. 实施方案 19 的衍生物,其中 (m, p) 为 (2, 2)、(2, 1)、(2, 3)、(4, 1)、(6, 1)、(1, 1) 或 (1, 2); 优选 (2, 1)、(2, 2)、(1, 2) 或 (2, 3); 或最优选 (2, 1)。
- [0869] 21. 实施方案 19-20 中任一项的衍生物,其中所述 m 个 Chem. 4 元件和 p 个 Chem. 5 元件经由酰胺键互相连接。
- [0870] 22. 实施方案 15-18 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 4 (m 次)、Chem. 5 (p 次) 和 Chem. 6 组成。
- [0871] 23. 实施方案 22 的衍生物,其中 (m, p) 为 (2, 1) 或 (1, 1); 优选 (2, 1)。
- [0872] 24. 实施方案 22-23 中任一项的衍生物,其中所述 m 个 Chem. 4 元件、 p 个 Chem. 5 元件和 Chem. 6 元件经由酰胺键互相连接。
- [0873] 25. 实施方案 1-24 中任一项的衍生物,其中所述接头和延长部分经由酰胺键互相连接。
- [0874] 26. 实施方案 1-25 中任一项的衍生物,其中所述接头和 GLP-1 类似物经由酰胺键互相连接。
- [0875] 27. 实施方案 26 的衍生物,其中所述接头与第一或第二 K 残基的 ϵ -氨基连接。
- [0876] 28. 实施方案 1-27 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 6-41 个 C- 原子; 优选 11-41 个 C- 原子; 例如 11、12、17、22、24、27、28、29、30、34 或 41 个 C- 原子; 更优选 12、17、22、27 或 29 个 C- 原子; 或 11、24、28、30、34 或 41 个 C- 原子; 甚至更优选 12、17 或 22 个 C- 原子; 或最优选 17 个 C- 原子。
- [0877] 29. 实施方案 1-28 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 4-28 个杂原子; 优选 8-28 个杂原子; 例如 8、11、12、16、17、18、20 或 28 个杂原子; 更优选 8、12、16、18 或 20 个杂原子; 甚至更优选 8、16、18 或 20 个杂原子; 或最优选 12 个杂原子。
- [0878] 30. 实施方案 29 的衍生物,其中所述杂原子为 N- 原子和 / 或 O- 原子。
- [0879] 31. 实施方案 28-30 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 1-7 个 N- 原子; 优选 2-7 个 N- 原子; 例如 2、3、4、5 或 7 个 N- 原子; 优选 2、3、4 或 5 个 N- 原子; 甚至更优选 3、4 或 5 个 N- 原子; 例如 4 或 5 个 N- 原子; 或最优选 3 个 N- 原子。
- [0880] 32. 实施方案 28-31 中任一项的衍生物,其中所述接头具有 3-21 个 O- 原子; 优选 6-21 个 O- 原子; 例如 6、7、9、12、13、15 或 21 个 O- 原子; 优选 6、9、12、13 或 15 个 O- 原子; 例如 6、12、13 或 15 个 O- 原子; 或最优选 9 个 O- 原子。
- [0881] 33. 实施方案 1-7 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 4 (两次) 组成,经由

酰胺键互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0882] 34. 实施方案 1-7 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 4(四次)组成,经由酰胺键互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0883] 35. 实施方案 9-13 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5(两次)和 Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0884] 36. 实施方案 9-13 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 4(两次)和 Chem. 5(一次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0885] 37. 实施方案 9-13 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5(三次)和 Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0886] 38. 实施方案 9-13 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5(一次)和 Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0887] 39. 实施方案 9-13 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5(一次)、Chem. 4(两次)和 Chem. 5(一次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0888] 40. 实施方案 9-13 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5(一次)和 Chem. 4(四次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0889] 41. 实施方案 9-13 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5(一次)和 Chem. 4(六次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0890] 42. 实施方案 9-13 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5(一次)和 Chem. 4(一次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0891] 43. 实施方案 9-13 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 4(一次)、Chem. 5(一次)和 Chem. 4(一次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其

游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0892] 44. 实施方案 15-18 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5(一次)、Chem. 6(一次)(其中优选 q 为 10 并且 R^3 为 H)、Chem. 5(一次)和 Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0893] 45. 实施方案 15-18 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5(一次)、Chem. 6(一次)(其中优选 q 为 4 并且 R^3 为 H)、Chem. 5(一次)和 Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0894] 46. 实施方案 15-18 中任一项的衍生物,其中所述接头由 Chem. 5(一次)、Chem. 6(一次)(其中优选 q 为 6 并且 R^3 为 H)、Chem. 5(一次)和 Chem. 4(两次)组成,经由酰胺键并以指定次序互相连接,所述接头在其游离氨基端与延长部分的游离羰基连接,在其游离羰基端与 GLP-1 类似物的第一或第二 K 残基的 ϵ 氨基连接。

[0895] 48. 实施方案 1-46 中任一项的衍生物,其中所述延长部分为 Chem. 3。

[0896] 49. 实施方案 1-46 中任一项的衍生物,其中所述延长部分为 Chem. 1 或 Chem. 2。

[0897] 50. 实施方案 49 的衍生物,其中所述延长部分为 Chem. 2。

[0898] 51. 实施方案 49 的衍生物,其中所述延长部分为 Chem. 1。

[0899] 52. 实施方案 1-46、49 和 51 中任一项的衍生物,其中 x 为偶数。

[0900] 53. 实施方案 1-46、49 和 51-52 中任一项的衍生物,其中 x 为 10-16 范围内的整数。

[0901] 54. 实施方案 53 的衍生物,其中 x 为 16。

[0902] 55. 实施方案 53 的衍生物,其中 x 为 10 或 12。

[0903] 56. 实施方案 55 的衍生物,其中 x 为 10。

[0904] 57. 实施方案 55 的衍生物,其中 x 为 12。

[0905] 58. 实施方案 1-46 和 49-50 中任一项的衍生物,其中 y 为奇数。

[0906] 59. 实施方案 1-46、49-50 和 58 中任一项的衍生物,其中 y 为 7-9 范围内的整数。

[0907] 60. 实施方案 59 的衍生物,其中 y 为 7 或 8。

[0908] 61. 实施方案 60 的衍生物,其中 y 为 8。

[0909] 62. 实施方案 59 的衍生物,其中 y 为 7 或 9。

[0910] 63. 实施方案 62 的衍生物,其中 y 为 7。

[0911] 64. 实施方案 62 的衍生物,其中 y 为 9。

[0912] 65. 实施方案 1-48 中任一项的衍生物,其中 z 为 3。

[0913] 66. 实施方案 1-48 和 65 中任一项的衍生物,其中 R^2 为摩尔质量不高于 127Da 的基团。

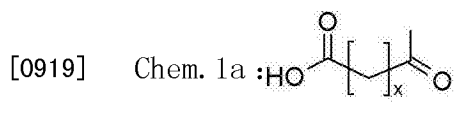
[0914] 67. 实施方案 66 的衍生物,其中 R^2 为摩尔质量在 1-127Da 范围内的基团。

[0915] 68. 实施方案 67 的衍生物,其中 R^2 为 -H。

[0916] 69. 实施方案 67 的衍生物,其中 R^2 为卤素基团。

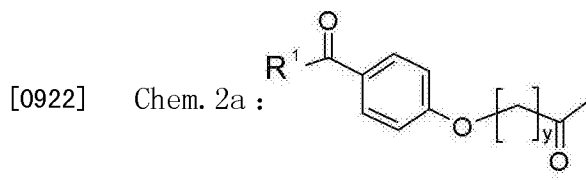
[0917] 70. 实施方案 69 的衍生物,其中 R^2 为 -I。

[0918] 71. 实施方案 1-46、49 和 51-57 中任一项的衍生物, 其中 Chem. 1 由 Chem. 1a 表示:



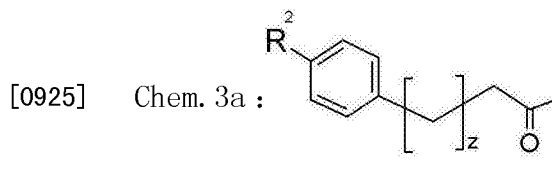
[0920] 其中 x 如实施方案 1 和 52-57 中任一项所定义。

[0921] 72. 实施方案 1-46、49-50 和 58-64 中任一项的衍生物, 其中 Chem. 2 由 Chem. 2a 表示:



[0923] 其中 R¹ 和 y 如实施方案 1 和 58-64 中任一项所定义。

[0924] 73. 实施方案 1-48 和 65-70 中任一项的衍生物, 其中 Chem. 3 由 Chem. 3a 表示:



[0926] 其中 R² 和 z 如实施方案 1 和 65-70 中任一项所定义。

[0927] 74. 实施方案 1-73 中任一项的衍生物, 其中所述两个延长部分基本相同。

[0928] 75. 实施方案 1-74 中任一项的衍生物, 其中所述两个延长部分具有至少 0.5 的类似性; 优选至少 0.6; 更优选至少 0.7 或至少 0.8; 甚至更优选至少 0.9; 或最优选至少 0.99, 例如 1.0 的类似性。

[0929] 76. 实施方案 1-75 中任一项的衍生物, 其中所述两个接头基本相同。

[0930] 77. 实施方案 1-76 中任一项的衍生物, 其中所述两个接头具有至少 0.5 的类似性; 优选至少 0.6; 更优选至少 0.7 或至少 0.8; 甚至更优选至少 0.9; 或最优选至少 0.99, 例如 1.0 的类似性。

[0931] 78. 实施方案 1-77 中任一项的衍生物, 其中由延长部分和接头组成的两个侧链基本相同。

[0932] 79. 实施方案 1-78 中任一项的衍生物, 其中由延长部分和接头组成的两个侧链具有至少 0.5 的类似性; 优选至少 0.6; 更优选至少 0.7 或至少 0.8; 甚至更优选至少 0.9; 或最优选至少 0.99, 例如 1.0 的类似性。

[0933] 80. 实施方案 75、77 和 79 中任一项的衍生物, 其中待比较的两种化学结构用指纹表示, 例如 a) ECFP₆ 指纹; b) UNITY 指纹; 和 / 或 c) MDL 指纹; 和其中对于 a)、b) 和 c) 中的每一种, Tanimoto 系数优选用于计算两种指纹的类似性。

[0934] 81. 实施方案 1-80 中任一项的衍生物, 其中所述第一 K 残基被命名为 K¹⁸。

[0935] 82. 实施方案 1-81 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基在对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 的 T 位的位置。

[0936] 83. 实施方案 1-82 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基被命名为 K^T。

[0937] 84. 实施方案 82-83 中任一项的衍生物, 其中 T 为选自 1-17 范围或 19-37 范围的

整数。

- [0938] 85. 实施方案 84 的衍生物, 其中 T 选自 19-37 的范围。
- [0939] 86. 实施方案 85 的衍生物, 其中 T 选自 26、27、30、31、34 和 37。
- [0940] 87. 实施方案 86 的衍生物, 其中 T 选自 26、27、30 和 31。
- [0941] 88. 实施方案 87 的衍生物, 其中 T 选自 26、27 或 31。
- [0942] 89. 实施方案 88 的衍生物, 其中 T 为 26 或 27 ;26 或 31 ;或 27 或 31。
- [0943] 90. 实施方案 86 的衍生物, 其中 T = 26。
- [0944] 91. 实施方案 86 的衍生物, 其中 T = 27。
- [0945] 92. 实施方案 86 的衍生物, 其中 T = 30。
- [0946] 93. 实施方案 86 的衍生物, 其中 T = 31。
- [0947] 94. 实施方案 86 的衍生物, 其中 T = 34。
- [0948] 95. 实施方案 86 的衍生物, 其中 T = 37。
- [0949] 96. 实施方案 1-95 中任一项的衍生物, 其中通过手写和目测确定对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 18 位的位置。
- [0950] 97. 实施方案 82-96 中任一项的衍生物, 其中通过手写和目测确定对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 T 位的位置。
- [0951] 98. 实施方案 1-95 中任一项的衍生物, 其中通过使用标准蛋白质或肽比对程序确定对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 18 位的位置。
- [0952] 99. 实施方案 82-96 中任一项的衍生物, 其中通过使用标准蛋白质或肽比对程序确定对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的 T 位的位置。
- [0953] 100. 实施方案 98 和 99 中任一项的衍生物, 其中所述比对程序为 Needleman-Wunsch 比对。
- [0954] 101. 实施方案 98-100 中任一项的衍生物, 其中使用默认记分矩阵和默认单位矩阵。
- [0955] 102. 实施方案 101 的衍生物, 其中所述记分矩阵为 BLOSUM62
- [0956] 103. 实施方案 98-102 中任一项的衍生物, 其中空隙中第一个残基的罚分为 -10 (负十)。
- [0957] 104. 实施方案 98-103 中任一项的衍生物, 其中空隙中另外的残基的罚分为 -0.5 (负零点五)。
- [0958] 105. 实施方案 1-104 中任一项的衍生物, 其中所述类似物不含除第一和第二 K 残基以外的 K 残基。
- [0959] 106. 实施方案 1-105 中任一项的衍生物, 其中所述最多 12 个氨基酸修饰在对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的以下位置的一个或多个位置 :7、8、18、22、23、25、26、27、30、31、34、35、36 和 37。
- [0960] 107. 实施方案 106 的衍生物, 其中通过手写和目测确定对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的任何指定位置的位置。
- [0961] 108. 实施方案 106 的衍生物, 其中如对实施方案 98-104 中任一项中的 18 位和 T 位所述确定对应于 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的任何指定位置的位置。
- [0962] 109. 实施方案 83-90 和 96-108 中任一项的衍生物, 其中所述第二 K 残基为 K²⁶, 并

且其中除 K¹⁸修饰以外,所述类似物还包含选自 Des³⁴、G³⁴、Q³⁴和 R³⁴的修饰;和更进一步,任选以下另外的修饰中的至少一个:Imp⁷, (Aib⁸或 S⁸), E²², (E²³或 R²³), V²⁵, (H²⁷或 L²⁷), E³⁰, Des³⁵, Des³⁶和 / 或 Des³⁷, 其中在包括 Des³⁵和 / 或 Des³⁶的情况下,它们优选包括在选自 (Des³⁵, Des³⁶和 Des³⁷) 和 (Des³⁶和 Des³⁷) 的组合中。

[0963] 110. 实施方案 83-86、94 和 96-108 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³⁴, 并且其中除 K¹⁸修饰以外,所述类似物还包含选自 H²⁶、R²⁶、V²⁶的修饰;和更进一步,任选以下另外的修饰中的至少一个:Imp⁷, (Aib⁸或 S⁸), E²², (E²³或 R²³), V²⁵, (H²⁷或 L²⁷), E³⁰, Des³⁵, Des³⁶和 / 或 Des³⁷, 其中在包括 Des³⁵和 / 或 Des³⁶的情况下,它们优选包括在选自 (Des³⁵, Des³⁶和 Des³⁷) 和 (Des³⁶和 Des³⁷) 的组合中。

[0964] 111. 实施方案 83-89、91 和 96-108 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K²⁷, 并且其中除 K¹⁸修饰以外,所述类似物还包含选自 H²⁶、R²⁶和 V²⁶的修饰,以及选自 Des³⁴、G³⁴、Q³⁴和 R³⁴的修饰;和更进一步,任选以下另外的修饰中的至少一个:Imp⁷, (Aib⁸或 S⁸), E²², (E²³或 R²³), V²⁵, E³⁰, Des³⁵, Des³⁶和 / 或 Des³⁷, 其中在包括 Des³⁵和 / 或 Des³⁶的情况下,它们优选包括在选自 (Des³⁵, Des³⁶和 Des³⁷) 和 (Des³⁶和 Des³⁷) 的组合中。

[0965] 112. 实施方案 83-873、92 和 96-108 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³⁰, 并且其中除 K¹⁸修饰以外,所述类似物还包含选自 H²⁶、R²⁶和 V²⁶的修饰,以及选自 Des³⁴、G³⁴、Q³⁴和 R³⁴的修饰;和更进一步,任选以下另外的修饰中的至少一个:Imp⁷, (Aib⁸或 S⁸), E²², (E²³或 R²³), V²⁵, (H²⁷或 L²⁷), Des³⁵, Des³⁶和 / 或 Des³⁷, 其中在包括 Des³⁵和 / 或 Des³⁶的情况下,它们优选包括在选自 (Des³⁵, Des³⁶和 Des³⁷) 和 (Des³⁶和 Des³⁷) 的组合中。

[0966] 113. 实施方案 83-89、93 和 96-108 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³¹, 并且其中除 K¹⁸修饰以外,所述类似物还包含选自 H²⁶、R²⁶和 V²⁶的修饰,以及选自 Des³⁴、G³⁴、Q³⁴和 R³⁴的修饰;和更进一步,任选以下另外的修饰中的至少一个:Imp⁷, (Aib⁸或 S⁸), E²², (E²³或 R²³), V²⁵, (H²⁷或 L²⁷), E³⁰, Des³⁵, Des³⁶和 / 或 Des³⁷, 其中在包括 Des³⁵和 / 或 Des³⁶的情况下,它们优选包括在选自 (Des³⁵, Des³⁶和 Des³⁷) 和 (Des³⁶和 Des³⁷) 的组合中。

[0967] 114. 实施方案 83-86、95 和 96-108 中任一项的衍生物,其中所述第二 K 残基为 K³⁷, 并且其中除 K¹⁸修饰以外,所述类似物还包含选自 H²⁶、R²⁶和 V²⁶的修饰,以及选自 Des³⁴、G³⁴、Q³⁴和 R³⁴的修饰;和更进一步,任选以下另外的修饰中的至少一个:Imp⁷, (Aib⁸或 S⁸), E²², (E²³或 R²³), V²⁵, (H²⁷或 L²⁷), E³⁰、Des³⁵和 / 或 Des³⁶, 其中在包括 Des³⁵的情况下,其优选包括在与 Des³⁶的组合中;更优选 Imp⁷, Aib⁸, S⁸, E²², E²³, R²³, V²⁵, H²⁷, L²⁷和 / 或 E³⁰。

[0968] 115. 实施方案 1-114 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含 Imp⁷和 / 或 (Aib⁸或 S³)。

[0969] 116. 实施方案 1-115 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含 Imp⁷和 / 或 Aib⁸。

[0970] 117. 实施方案 1-116 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含 Aib⁸。

[0971] 118. 实施方案 1-117 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含 E²²。

[0972] 119. 实施方案 1-118 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含 Q³⁴或 R³⁴;优选 R³⁴。

[0973] 120. 实施方案 1-119 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含 V²⁵。

[0974] 121. 实施方案 1-120 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含 R²⁶。

[0975] 122. 实施方案 1-121 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含 Des³⁷。

[0976] 123. 实施方案 1-122 中任一项的衍生物,其中所述类似物包含 Des³⁷和 Des³⁶。

- [0977] 124. 实施方案 1-123 中任一项的衍生物, 其中所述类似物包含 Des³⁷、Des³⁶和 Des³⁵。
- [0978] 125. 实施方案 1-124 中任一项的衍生物, 其中所述类似物包含 Des³⁷、Des³⁶、Des³⁵和 Des³⁴。
- [0979] 126. 实施方案 1-125 中任一项的衍生物, 其为 GLP-1 (7-33) (SEQ ID NO :1 的氨基酸 1-27) 的衍生物。
- [0980] 127. 实施方案 1-126 中任一项的衍生物, 其为 GLP-1 (7-34) (SEQ ID NO :1 的氨基酸 1-28) 的衍生物。
- [0981] 128. 实施方案 1-127 中任一项的衍生物, 其为 GLP-1 (7-35) (SEQ ID NO :1 的氨基酸 1-29) 的衍生物。
- [0982] 129. 实施方案 1-128 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最多 11 个氨基酸修饰。
- [0983] 130. 实施方案 1-129 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最多 10 个氨基酸修饰。
- [0984] 131. 实施方案 1-130 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最多 9 个氨基酸修饰。
- [0985] 132. 实施方案 1-131 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最多 8 个氨基酸修饰。
- [0986] 133. 实施方案 1-132 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最多 7 个氨基酸修饰。
- [0987] 134. 实施方案 1-133 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最多 6 个氨基酸修饰。
- [0988] 135. 实施方案 1-134 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最多 5 个氨基酸修饰。
- [0989] 136. 实施方案 1-135 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最多 4 个氨基酸修饰。
- [0990] 137. 实施方案 1-136 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最多 3 个氨基酸修饰。
- [0991] 138. 实施方案 1-137 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最多 2 个氨基酸修饰。
- [0992] 139. 实施方案 1-138 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最多 1 个氨基酸修饰。
- [0993] 140. 实施方案 1-139 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最少 1 个氨基酸修饰。
- [0994] 141. 实施方案 1-140 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最少 2 个氨基酸修饰。
- [0995] 142. 实施方案 1-141 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最少 3 个氨基酸修饰。
- [0996] 143. 实施方案 1-142 中任一项的衍生物, 其中所述类似物具有最少 4 个氨基酸修

饰。

[0997] 144. 实施方案 1-143 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 5 个氨基酸修饰。

[0998] 145. 实施方案 1-144 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 6 个氨基酸修饰。

[0999] 146. 实施方案 1-145 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 7 个氨基酸修饰。

[1000] 147. 实施方案 1-146 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 8 个氨基酸修饰。

[1001] 148. 实施方案 1-147 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 9 个氨基酸修饰。

[1002] 149. 实施方案 1-148 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有最少 10 个氨基酸修饰。

[1003] 150. 实施方案 1-149 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 1 个氨基酸修饰。

[1004] 151. 实施方案 1-150 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 2 个氨基酸修饰。

[1005] 152. 实施方案 1-151 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 3 个氨基酸修饰。

[1006] 153. 实施方案 1-152 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 4 个氨基酸修饰。

[1007] 154. 实施方案 1-153 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 5 个氨基酸修饰。

[1008] 155. 实施方案 1-154 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 6 个氨基酸修饰。

[1009] 156. 实施方案 1-155 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 7 个氨基酸修饰。

[1010] 157. 实施方案 1-156 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 8 个氨基酸修饰。

[1011] 158. 实施方案 1-157 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 9 个氨基酸修饰。

[1012] 159. 实施方案 1-158 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 10 个氨基酸修饰。

[1013] 160. 实施方案 1-159 中任一项的衍生物,其中所述类似物具有 11 个氨基酸修饰。

[1014] 161. 实施方案 1-160 中任一项的衍生物,其中所述修饰独立为取代、添加和 / 或缺失。

[1015] 162. 实施方案 1-161 中任一项的衍生物,其中所述修饰独立为取代和 / 或缺失。

[1016] 163. 实施方案 1-162 中任一项的衍生物,其中所述修饰为取代。

[1017] 164. 实施方案 1-163 中任一项的衍生物,其中所述修饰为缺失。

[1018] 165. 一种化合物,其选自以下:Chem. 20、Chem. 21、Chem. 22、Chem. 23、Chem. 24、Chem. 25、Chem. 26、Chem. 27、Chem. 28、Chem. 29、Chem. 30、Chem. 31、Chem. 32、Chem. 33、Chem. 34、Chem. 35、Chem. 36、Chem. 37、Chem. 38、Chem. 39、Chem. 40、Chem. 41、Chem. 42、Chem. 43、Chem. 44、Chem. 45、Chem. 46、Chem. 47、Chem. 48、Chem. 49、Chem. 50、Chem. 51、Chem. 52、Chem. 53、Chem. 54、Chem. 55、Chem. 56、Chem. 57、Chem. 58、Chem. 59、Chem. 60、Chem. 61、Chem. 62、Chem. 63、Chem. 64、Chem. 65、Chem. 66、Chem. 67、Chem. 68、Chem. 69、Chem. 70、Chem. 71、Chem. 72、Chem. 73、Chem. 74、Chem. 75、Chem. 76、Chem. 77、Chem. 78、Chem. 79、Chem. 80、Chem. 81、Chem. 82、Chem. 83、Chem. 84、Chem. 85、Chem. 86、Chem. 87、Chem. 88、Chem. 89、Chem. 90、Chem. 91、Chem. 92、Chem. 93、Chem. 94、Chem. 95、Chem. 96、Chem. 97、Chem. 98、Chem. 100、Chem. 101、Chem. 102、Chem. 103、Chem. 104、Chem. 105、

Chem. 106、Chem. 107、Chem. 108、Chem. 109、Chem. 110、Chem. 111、Chem. 112、Chem. 113、Chem. 114、Chem. 115、Chem. 116、Chem. 117、Chem. 118、Chem. 119、Chem. 120、Chem. 121、Chem. 122、Chem. 123、Chem. 124、Chem. 125、Chem. 126、Chem. 127、Chem. 128、Chem. 129、Chem. 130、Chem. 131、Chem. 132、Chem. 133、Chem. 134 和 Chem. 135。

[1019] 166. 一种化合物, 其由其名称表征并选自本文实施例 1-79 和 81-116 的化合物名称的每一个的列表。

[1020] 167. 实施方案 166 的化合物, 其为实施方案 165 的化合物。

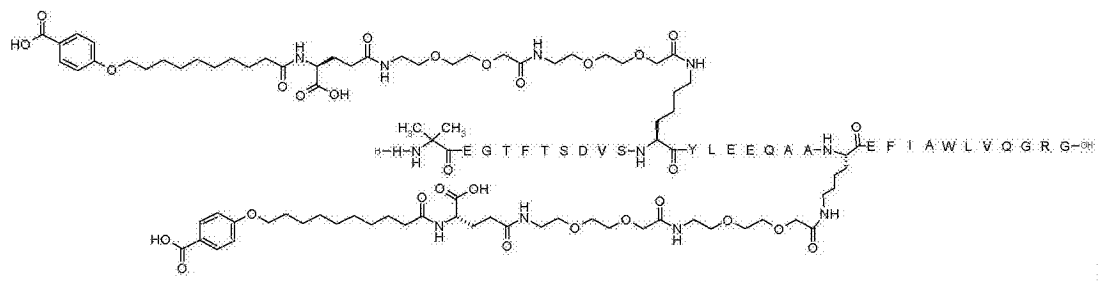
[1021] 168. 实施方案 165 和 166 中任一项的化合物, 其为实施方案 1-164 中任一项的衍生物。

[1022] 169. 实施方案 1-168 中任一项的衍生物, 其选自以下:

[1023] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基) 癸酰基氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基) 癸酰基氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基]-[Aib8, Lys18, Glu22, Gln34]-GLP-1-(7-37)-肽;

[1024] Chem. 21:

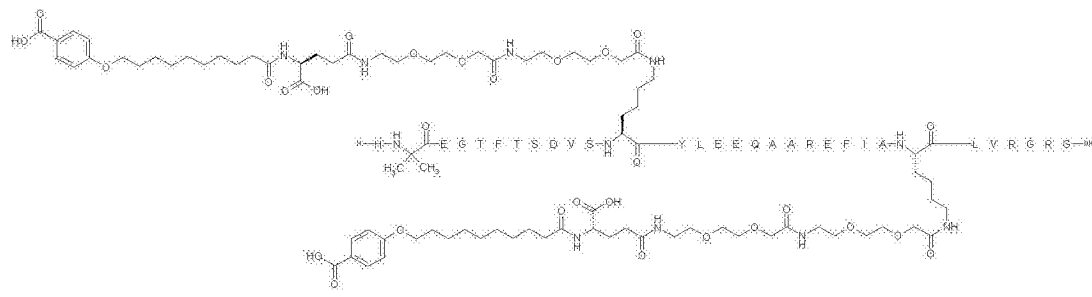
[1025]



[1026] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基) 癸酰基氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基) 癸酰基氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基]-[Aib8, Lys18, Glu22, Arg26, Lys31, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽;

[1027] Chem. 22:

[1028]

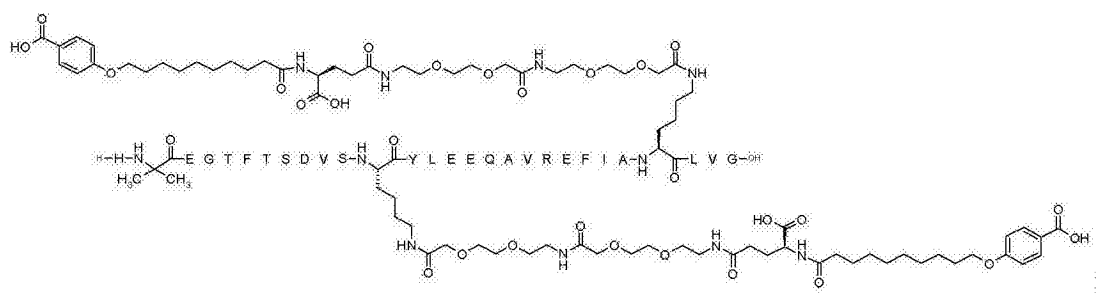


[1029] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基) 癸酰基氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基) 癸酰基氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基]-[Aib8, Lys18, Glu22, Arg26, Lys31, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽;

基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8, Lys18, Glu22, Val25, Arg26, Lys31, Gly34]-GLP-1-(7-34)-肽;

[1030] Chem. 38:

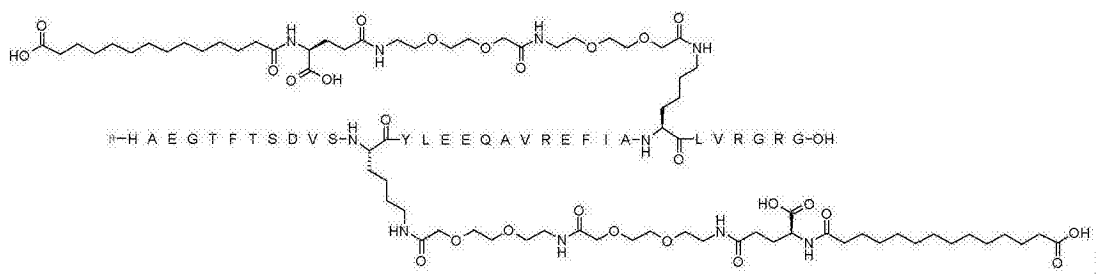
[1031]



[1032] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys18, Glu22, Val25, Arg26, Lys31, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽;

[1033] Chem. 62:

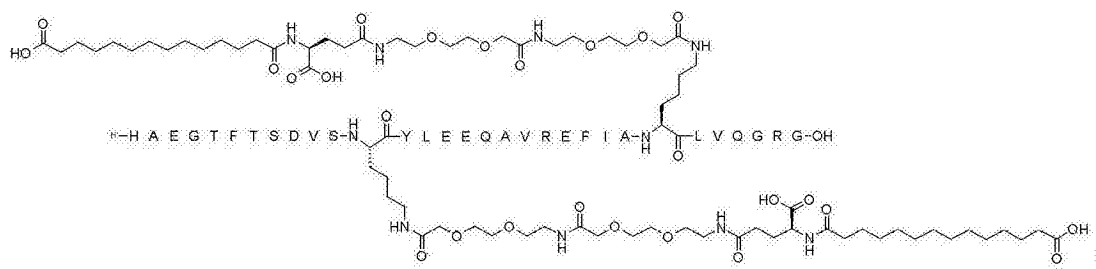
[1034]



[1035] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys18, Glu22, Val25, Arg26, Lys31, Gln34]-GLP-1-(7-37)-肽;

[1036] Chem. 63:

[1037]

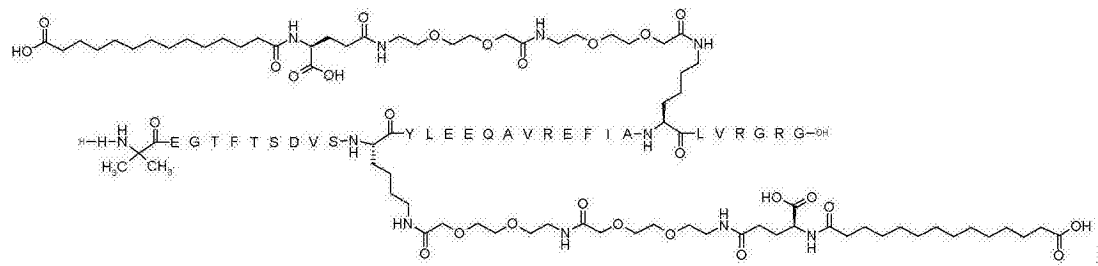


[1038] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]

乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Aib8, Lys18, Glu22, Val25, Arg26, Lys31, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽;

[1039] Chem. 93:

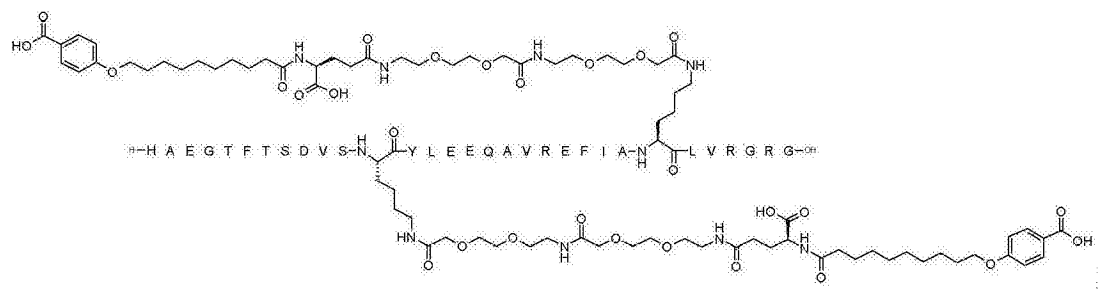
[1040]



[1041] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Lys18, Glu22, Val25, Arg26, Lys31, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽;

[1042] Chem. 94:

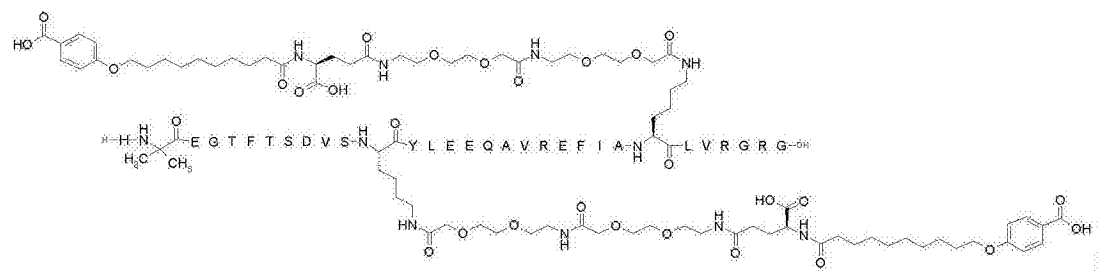
[1043]



[1044] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Aib8, Lys18, Glu22, Val25, Arg26, Lys31, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽;

[1045] Chem. 95:

[1046]

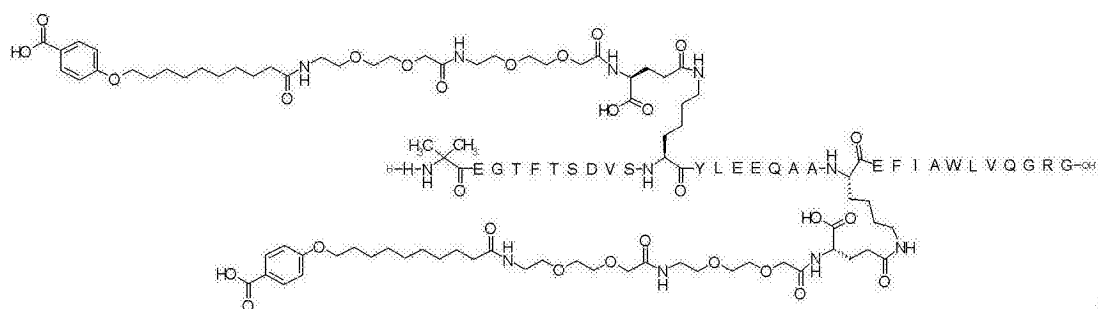


[1047] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Aib8, Lys18, Glu22, Val25, Arg26, Lys31, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽;

基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Aib8, Lys18, Glu22, Gln34]-GLP-1-(7-37)-肽;

[1048] Chem. 101:

[1049]

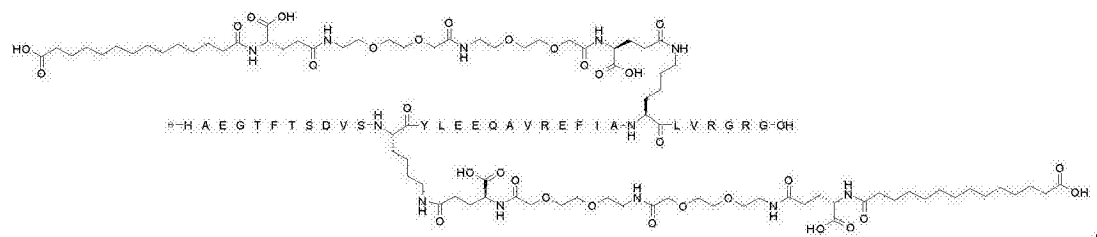


[1050] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Lys18, Glu22, Val25, Arg26, Lys31, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽;

[1051] 和

[1052] Chem. 130:

[1053]



[1054] 170. 实施方案 1-169 中任一项的衍生物,其具有以下效能 (EC_{50})

[1055] a) 10000pM 或低于 10000pM, 优选低于 10000pM, 更优选低于 5000pM, 甚至更优选低于 4000pM, 或最优选低于 3000pM;

[1056] b) 低于 2000pM, 优选低于 1000pM, 更优选低于 800pM, 甚至更优选低于 600pM, 或最优选低于 500pM;

[1057] c) 低于 400pM, 优选低于 300pM, 更优选低于 200pM, 甚至更优选低于 150pM, 或最优选低于 100pM; 或

[1058] d) 低于 80pM, 优选低于 60pM, 更优选低于 50pM, 甚至更优选低于 40pM, 或最优选低于 30pM。

[1059] 171. 实施方案 1-170 中任一项的衍生物,其中所述效能测定为在含有人 GLP-1 受体的培养基中对 cAMP 形成的刺激,优选用稳定转染的细胞系例如 BHK467-12A(tk-ts13) 和 / 或用测定 cAN4P 的功能受体测定,例如基于内源形成的 cAMP 和外源添加的生物素 - 标记的 cAN4P 之间的竞争,其中测定 cAMP 更优选用特异性抗体来捕获,和 / 或其中甚至更优选的测定为 AScreen cAN4P 测定,最优选在实施例 148 中所述的测定。

[1060] 172. 实施方案 1-171 中任一项的衍生物,其中比率 [在 2.0% HSA (高白蛋白) 存

在时的 GLP-1 受体结合亲和力 (IC_{50}) 除以在 0.005% HSA (低白蛋白) 存在时的 GLP-1 受体结合亲和力 (IC_{50}) 为:

[1061] a) 至少 1, 优选至少 10, 更优选至少 20, 甚至更优选至少 30, 或最优选至少 40;

[1062] b) 至少 50, 优选至少 60, 更优选至少 70, 甚至更优选至少 80, 或最优选至少 90; 或

[1063] c) 至少 100, 优选至少 200, 更优选至少 300, 还更优选至少 400, 甚至更优选至少 500, 或最优选至少 600。

[1064] 173. 实施方案 1-172 中任一项的衍生物, 其在 0.005% HSA (低白蛋白) 存在时的 GLP-1 受体结合亲和力 (IC_{50}) 为

[1065] a) 低于 1000.00nM, 优选低于 500.00nM, 更优选低于 100.00nM, 或最优选低于 50.00nM; 或

[1066] b) 低于 10.00nM, 优选低于 5.00nM, 或更优选低于 1.00nM。

[1067] 174. 实施方案 1-173 中任一项的衍生物, 其在 2.0% HSA (高白蛋白) 存在时的 GLP-1 受体结合亲和力 (IC_{50}) 为

[1068] a) 低于 1000.00nM; 或

[1069] b) 低于 500.00nM, 优选低于 100.00nM, 或更优选低于 50.00nM。

[1070] 175. 实施方案 172-174 中任一项的衍生物, 其中通过从受体取代 ^{125}I -GLP-1 来测量与 GLP-1 受体的结合亲和力, 优选用 SPA 结合测定。

[1071] 176. 实施方案 172-175 中任一项的衍生物, 其中所述 GLP-1 受体用稳定转染的细胞系来制备, 所述细胞系优选仓鼠细胞系, 更优选幼仓鼠肾细胞系, 例如 BHK tk-ts13。

[1072] 177. 实施方案 172-176 中任一项的衍生物, 其中所述 IC_{50} 值测定为从受体取代 50% ^{125}I -GLP-1 的浓度。

[1073] 178. 实施方案 1-177 中任一项的衍生物, 其中在大鼠空肠中注射所述衍生物溶液后 30 分钟测定的衍生物的血浆浓度 (pM) 除以注射溶液的浓度 (μM) (30 分钟时剂量校正的暴露) 为至少 40, 优选至少 50, 更优选至少 60, 还更优选至少 70, 甚至更优选至少 80, 或最优选至少 100。

[1074] 179. 实施方案 1-178 中任一项的衍生物, 其中在大鼠空肠中注射所述衍生物溶液后 30 分钟测定的衍生物的血浆浓度 (pM) 除以注射溶液的浓度 (μM) (30 分钟时剂量校正的暴露) 为至少 110, 优选至少 120, 更优选至少 130, 还更优选至少 140, 甚至更优选至少 150, 或最优选至少 160。

[1075] 180. 实施方案 1-179 中任一项的衍生物, 其中在大鼠空肠中注射所述衍生物溶液后 30 分钟测定的衍生物的血浆浓度 (pM) 除以注射溶液的浓度 (μM) (30 分钟时剂量校正的暴露) 为至少 180, 优选至少 190, 更优选至少 200, 还更优选至少 210, 甚至更优选至少 220, 或最优选至少 230。

[1076] 181. 实施方案 1-180 中任一项的衍生物, 其中在大鼠空肠中注射所述衍生物溶液后 30 分钟测定的衍生物的血浆浓度 (pM) 除以注射溶液的浓度 (μM) (30 分钟时剂量校正的暴露) 为至少 240, 优选至少 250, 更优选至少 260, 或最优选至少 270。

[1077] 182. 实施方案 178-181 中任一项的衍生物, 其中所述 GLP-1 衍生物以 1000uM 浓度与 55mg/ml 癸酸钠混合来测定。

[1078] 183. 实施方案 178-182 中任一项的衍生物, 其中使用雄性 Sprague Dawley 大鼠,

优选体重达到大约 240g。

[1079] 184. 实施方案 178-183 中任一项的衍生物,其中在实验前让大鼠禁食大约 18 小时。

[1080] 185. 实施方案 178-184 中任一项的衍生物,其中在让大鼠禁食后并在空肠中注射衍生物之前对其施行全身麻醉。

[1081] 186. 实施方案 178-185 中任一项的衍生物,其中所述衍生物在空肠近心端(离十二指肠 10cm 的远端)或中肠中(离盲肠 50cm 的近端)给予。

[1082] 187. 实施方案 178-186 中任一项的衍生物,其中用 1ml 注射器通过导管将 100 μ l 所述衍生物注入空肠腔中,随后用另一注射器将 200 μ l 空气推进空肠腔中,然后让注射器与导管保持连接以防止回流到导管中。

[1083] 188. 实施方案 178-187 中任一项的衍生物,其中在所所需的时间间隔从尾静脉采集血样(200 μ l)到 EDTA 管中,例如在 0、10、30、60、120 和 240 分钟的时间,并在 20 分钟内以 10000G 于 4℃ 离心 5 分钟。

[1084] 189. 实施方案 178-188 中任一项的衍生物,其中将血浆(75 μ l)分离,立即冷冻并保持在 -20℃,直到对衍生物的血浆浓度进行分析。

[1085] 190. 实施方案 178-189 中任一项的衍生物,其中用 LOCI(光激化学发光免疫测定)来分析衍生物的血浆浓度。

[1086] 191. 实施方案 1-190 中任一项的衍生物,其中所述衍生物在体内有效降低 db/db 小鼠血糖。

[1087] 192. 实施方案 1-191 中任一项的衍生物,其中所述衍生物在体内有效降低 db/db 小鼠体重。

[1088] 193. 实施方案 191 和 192 中任一项的衍生物,其中用合适范围的 GLP-1 衍生物剂量 s.c 处理 db/db 小鼠,以合适间隔来测定血糖和/或体重。

[1089] 194. 实施方案 193 的衍生物,其中 GLP-1 衍生物剂量为 0.3nmol/kg、1.0nmol/kg、3.0nmol/kg、10nmol/kg、30nmol/kg 和 100nmol/kg,其中 kg 指小鼠体重。

[1090] 195. 实施方案 191-194 中任一项的衍生物,其中用溶媒 s.c 处理对照组,优选 GLP-1 衍生物溶解于其中的培养基例如具以下组成:50mM 磷酸钠、145mM 氯化钠、0.05% 吐温 80、pH7.4。

[1091] 196. 实施方案 191-195 中任一项的衍生物,其中在 -1/2h(给药(t=0)前半小时)和在 1、2、4、8、24、48、72 和 96 小时测定血糖和/或给小鼠称重。

[1092] 197. 实施方案 191-196 中任一项的衍生物,其中葡萄糖浓度用葡萄糖氧化酶方法来测量。

[1093] 198. 实施方案 191-197 中任一项的衍生物,其中

[1094] (i)ED₅₀(体重(BW))计算为在皮下给予所述衍生物后 24 小时引起对 Δ (例如降低)BW 的半最大效应的剂量;和/或

[1095] (ii)ED₅₀(血糖(BG))计算为在皮下给予所述类似物后 8 小时引起对 AUC(曲线下面积) Δ (例如降低)BG 的半最大效应的剂量。

[1096] 199. 实施方案 191-198 中任一项的衍生物,其中存在 S 形剂量-反应关系,优选具有明确定义的最大反应。

[1097] 200. 实施方案 191-199 中任一项的衍生物, 其中 $ED_{50}(BG)$ 低于 5.00nmol/kg, 优选低于 4.00nmol/kg, 更优选低于 3.00nmol/kg, 甚至更优选低于 2.00nmol/kg, 或最优选低于 1.00nmol/kg。

[1098] 201. 实施方案 191-200 中任一项的衍生物, 其中 $ED_{50}(BW)$ 低于 5.00nmol/kg, 优选低于 4.00nmol/kg, 更优选低于 3.00nmol/kg, 甚至更优选低于 2.00nmol/kg, 或最优选低于 1.00nmol/kg。

[1099] 202. 实施方案 1-201 中任一项的衍生物, 其中在小型猪中 i. v 给予后的终末半衰期 ($T_{1/2}$) 为

[1100] a) 至少 8 小时, 优选至少 16 小时, 更优选至少 24 小时, 甚至更优选至少 32 小时, 或最优选至少 40 小时; 或

[1101] b) 至少 48 小时, 优选至少 60 小时, 更优选至少 72 小时, 甚至更优选至少 80 小时, 或最优选至少 84 小时。

[1102] 203. 实施方案 202 的衍生物, 其中所述小型猪为雄性 **Göttingen** 小型猪。

[1103] 204. 实施方案 202-203 中任一项的衍生物, 其中所述小型猪为 7-14 个月龄, 优选重 16-35kg。

[1104] 205. 实施方案 202-204 中任一项的衍生物, 其中将小型猪单独饲养, 每天一次或两次喂食, 优选用 SDS 小型猪饮食。

[1105] 206. 实施方案 202-205 中任一项的衍生物, 其中所述衍生物在适应至少 2 周后 i. v 给药。

[1106] 207. 实施方案 202-206 中任一项的衍生物, 其中在给药前让动物禁食大约 18 小时和给药后让动物禁食至少 4 小时, 在整个期间动物可随意饮水。

[1107] 208. 实施方案 202-207 中任一项的衍生物, 其中将所述 GLP-1 衍生物溶于 50mM 磷酸钠、145mM 氯化钠、0.05% 吐温 80、pH7.4 中到合适的浓度, 优选 20-60nmol/ml。

[1108] 209. 实施方案 202-208 中任一项的衍生物, 其中静脉内注射衍生物以对应于 1-2nmol/kg 的体积来给予。

[1109] 210. 实施方案 1-209 中任一项的衍生物, 其在小型猪内提高葡萄糖刺激的胰岛素分泌。

[1110] 211. 实施方案 210 的衍生物, 其中所述小型猪为雄性 **Göttingen** 小型猪。

[1111] 212. 实施方案 210-211 中任一项的衍生物, 其中所述小型猪为 7-14 个月龄。

[1112] 213. 实施方案 210-212 中任一项的衍生物, 其中所述小型猪在单独猪圈中饲养, 每天一次或两次喂食, 优选用 SDS 小型猪饲料。

[1113] 214. 实施方案 202-213 中任一项的衍生物, 其中任选在渐增剂量期间后, 在耳后薄皮肤中 i. v. 或 s. c 给予单剂量。

[1114] 215. 实施方案 202-214 中任一项的衍生物, 其中在给药前让动物禁食大约 18 小时。

[1115] 216. 实施方案 202-215 中任一项的衍生物, 其中测试了基线组 and 对应于 2-6 个不同的血浆浓度水平的多种衍生物给药组, 其中所述基线组为 a) 溶媒处理或 b) 不处理。

[1116] 217. 实施方案 202-216 中任一项的衍生物, 其中所述血浆浓度水平为 3000-80000pM。

[1117] 218. 实施方案 202-217 中任一项的衍生物, 其中实施 1 或 2 小时静脉内葡萄糖耐量试验 (IVGTT)。

[1118] 219. 实施方案 202-218 中任一项的衍生物, 其中经 30 秒时间 i. v. 给予 0.3g/kg 葡萄糖, 在合适时间点采取血样, 例如以下时间点 ($t = 0$ 对应于葡萄糖推注): -10、-5、0、2、5、10、15、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120 分钟。

[1119] 220. 实施方案 219 的衍生物, 其中测定衍生物、葡萄糖和胰岛素的血浆浓度。

[1120] 221. 实施方案 220 的衍生物, 其中所述衍生物浓度在 $t = 0$ 分钟并任选在测试结束时 ($t = 60$ 分钟或 $t = 120$ 分钟) 测量。

[1121] 222. 实施方案 202-221 中任一项的衍生物, 其中葡萄糖用葡萄糖氧化酶方法分析。

[1122] 223. 实施方案 202-222 中任一项的衍生物, 其中计算胰岛素曲线下面积 (AUC 胰岛素), 并将其用作胰岛素分泌的量度。

[1123] 224. 实施方案 202-223 中任一项的衍生物, 其中对于其至少一个浓度, AUC 胰岛素比基线 AUC 胰岛素高, 优选至少为其 110%, 更优选至少为其 120%, 甚至更优选为其 130%, 或最优选为其 140%。

[1124] 225. 实施方案 1-224 中任一项的衍生物, 其在猪中相对于对照 (优选溶媒处理或不作处理) 引起进食量减少;

[1125] 任选进食量 (0-24 小时) 可相对于经溶媒处理的对照为 90% 或更低, 优选 80% 或更低, 更优选 70% 或更低, 甚至更优选 60% 或更低, 或最优选 50% 或更低;

[1126] 其中进食量 (0-24 小时) 指给予衍生物或溶媒后的第一个 24 小时。

[1127] 226. 实施方案 225 的衍生物, 其中所述猪为雌性 Landrace Yorkshire Duroc (LYD) 猪。

[1128] 227. 实施方案 226 的衍生物, 其中所述 LYD 猪为 3 个月龄, 优选具有 30-35kg 的重量。

[1129] 228. 实施方案 225-227 中任一项的衍生物, 其中让动物在小组中适应饲养 1-2 周。

[1130] 229. 实施方案 225-228 中任一项的衍生物, 其中在实验期间, 从星期一上午到星期五下午将动物安置在单独的图中用于测量单个食物摄取。

[1131] 230. 实施方案 225-229 中任一项的衍生物, 其中用猪饲料 (例如 Svinefoder, Antonio) 随意喂养动物。

[1132] 231. 实施方案 225-230 中任一项的衍生物, 其中通过每 15 分钟记录饲料重量在线监测食物摄取, 优选用 Mpigwin 系统。

[1133] 232. 实施方案 225-231 中任一项的衍生物, 其以 0.3、1.0、3.0、10 或 30nmol/kg 来给药, 优选将其溶于磷酸盐缓冲液 (50mM 磷酸盐、0.05% 吐温 80、pH8), 更优选以 12、40、120、400 或 1200nmol/ml 的浓度。

[1134] 233. 实施方案 225-232 中任一项的衍生物, 其中将磷酸盐缓冲液用作溶媒。

[1135] 234. 实施方案 225-233 中任一项的衍生物, 其中在第 1 天上午给予动物单个皮下剂量的衍生物或溶媒 (优选 0.025ml/kg 的剂量体积), 给药后测量食物摄取达 4 天。

[1136] 235. GLP-1 类似物形式的中间产物, 与 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1) 比较, 所述类似物包含以下修饰:

[1137] (A) (i) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K) ; (ii) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K, 34R) ; (iii) (7Imp, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K) ; (iv) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (v) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 30E, 31K, 34G, des35-37) ; (vi) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26H, 31K, 34G, des35-37) ; (vii) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34R, des36-37) ; (iix) (18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (ix) (18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (x) (7Imp, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (xi) (8S, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (xii) (18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (xiii) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (xiv) (8Aib, 18K, 22E, 23R, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (xv) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27H, 31K, 34G, des35-37) ; (xvi) (7Imp, 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (xvii) (18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37) ; (iixx) (7Imp, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37) ; (ixx) (18K, 34Q) ; (xx) (18K, 22E, 26H, 27K, 34Q) ; (xxi) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, des34-37) ; (xxii) (18K, 22E, 34Q) (xxiii) ; (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34Q) ; (xxiv) (18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34Q) ; (xxv) (18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34R) ; (xxvi) (18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34Q) ; (xxvii) (18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G) ; (iixxx) (18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34R) ; (ixxx) (18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34R) ; (xxx) (18K, 22E, 25V, 26R, 30K, 34G, des35-37) ; (xxxii) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 30K, 34R) ; (xxxiii) (18K, 22E, 25V, 26R, 30K, 31H, 34G, des35-37) ; (xxxiv) (18K, 22E, 25V, 26R, 27L, 30K, 34G, des35-37) ; (xxxv) (18K, 22E, 23E, 25V, 26R, 27K, 34R) ; (xxxvi) (18K, 22E, 23E, 25V, 26R, 27K, 34Q) ; (xxxvii) (18K, 22E, 26H, 27K, 31H, 34R) ; (iixxxx) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, des35-37) ; (ixxxx) (18K, 22E, 25V, 26R, 31H, des35-37) ; (xxxx) (18K, 26H, 27K, 34Q) ; (xxxxii) (8Aib, 18K, 26V, 27K, 34R) ; (xxxxiii) (18K, 26H, 31K, 34R) ; (xxxxiv) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34R) ; (xxxxv) (18K, 25V, 26R, 31K, 34R) ; (xxxxvi) (18K, 22E, 26R, 31K, 34R) ; (xxxxvii) (8Aib, 18K, 26H, 30K, 34R, des36-37) ; (xxxxviii) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 30K, 34R, des36-37) ; (iixxxxx) (8Aib, 18K, 22E, 34R) ; (ixxxx) (8Aib, 18K, 34Q) ; (xxxxx) (8Aib, 18K, 22E, 34R) 和 (xxxxxi) (8Aib, 18K, 25V, 26R, 31K, 34R) ;

[1138] 其中所述类似物优选选自以下 GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO :1) 的类似物 :

[1139] (B) (i-a) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K) ; (ii-a) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K, 34R) ; (iii-a) (7Imp, 18K, 22E, 26R, 34R, 37K) ; (iv-a) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (v-a) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 30E, 31K, 34G, des35-37) ; (vi-a) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26H, 31K, 34G, des35-37) ; (vii-a) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34R, des36-37) ; (iix-a) (18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (ix-a) (18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (x-a) (7Imp, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (xi-a) (8S, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (xii-a) (18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (xiii-a) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (xiv-a) (8Aib, 18K, 22E, 23R, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (xv-a) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27H, 31K, 34G, des35-37) ; (xvi-a) (7Imp, 8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G, des35-37) ; (xvii-a) (18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37) ; (iixx-a) (7Imp, 18K, 22E, 26R, 27K, 31H, 34G, des35-37) ; (ixx-a) (18K, 34Q) ; (xx-a) (18K, 22E, 26H, 27K, 34Q) ; (xxi-a) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R,

31K, des34-37) ;(xxii-a) (18K, 22E, 34Q) (xxiii-a) ;(8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34Q) ;
(xxiv-a) (18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 34Q) ;(xxv-a) (18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34R) ;(xxvi-a)
(18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34Q) ;(xxvii-a) (18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34G) ;(iixxx-a) (18K,
22E, 25V, 26R, 27K, 34R) ;(ixxx-a) (18K, 22E, 25V, 26R, 27K, 31H, 34R) ;(xxx-a) (18K, 22E,
25V, 26R, 30K, 34G, des35-37) ;(xxxi-a) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 30K, 34R) ;(xxxii-a) (18K,
22E, 25V, 26R, 30K, 31H, 34G, des35-37) ;(xxxiii-a) (18K, 22E, 25V, 26R, 27L, 30K, 34G,
des35-37) ;(xxxiv-a) (18K, 22E, 23E, 25V, 26R, 27K, 34R) ;(xxxv-a) (18K, 22E, 23E, 25V,
26R, 27K, 34Q) ;(xxxvi-a) (18K, 22E, 26H, 27K, 34R) ;(xxxvii-a) (18K, 22E, 26H, 27K, 31H,
34R) ;(iixxxx-a) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 27L, des35-37) ;(ixxxx-a) (18K, 22E, 25V,
26R, 31H, des35-37-a) ;(xxxx-a) (18K, 26H, 27K, 34Q) ;(xxxxi-a) (8Aib, 18K, 26V, 27K,
34R) ;(xxxxii-a) (18K, 26H, 31K, 34R) ;(xxxxiii-a) (8Aib, 18K, 22E, 25V, 26R, 31K, 34R) ;
(xxxxiv-a) (18K, 25V, 26R, 31K, 34R) ;(xxxxv-a) (18K, 22E, 26R, 31K, 34R) ;(xxxxvi-a)
(8Aib, 18K, 26H, 30K, 34R, des36-37) ;(xxxxvii-a) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 30K, 34R,
des36-37) ;(iixxxxx-a) (8Aib, 18K, 22E, 34R) ;(ixxxx-a) (8Aib, 18K, 34Q) ;(xxxxx-a)
(8Aib, 18K, 22E, 34R) ;(xxxxxi-a) (8Aib, 18K, 25V, 26R, 31K, 34R) ;(xxxxxii-a) (8Aib,
18K, 34R) ;和 (xxxxxiii-a) (18K, 34R) ;

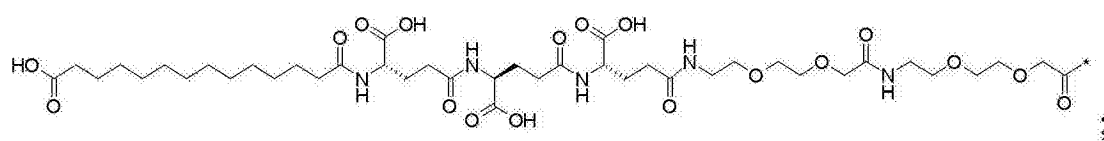
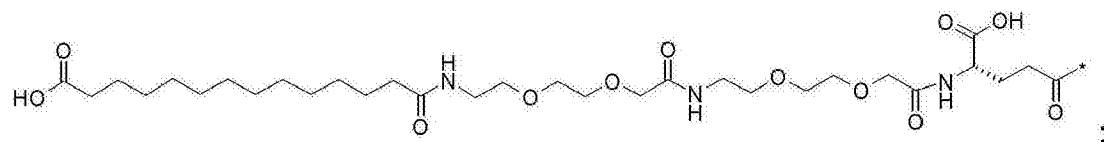
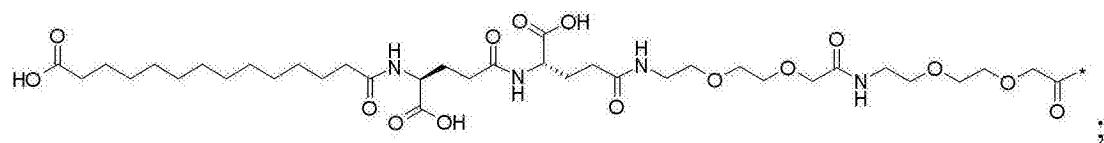
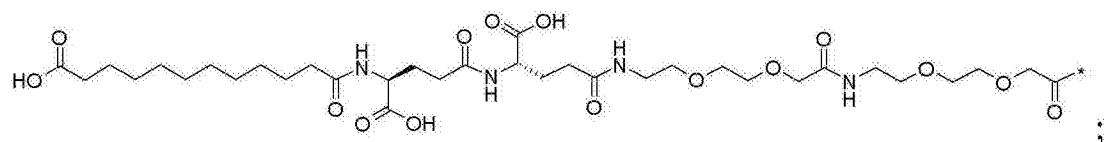
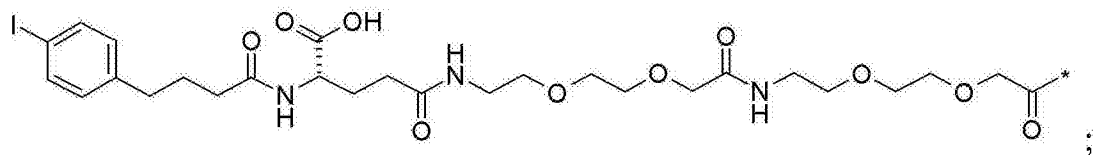
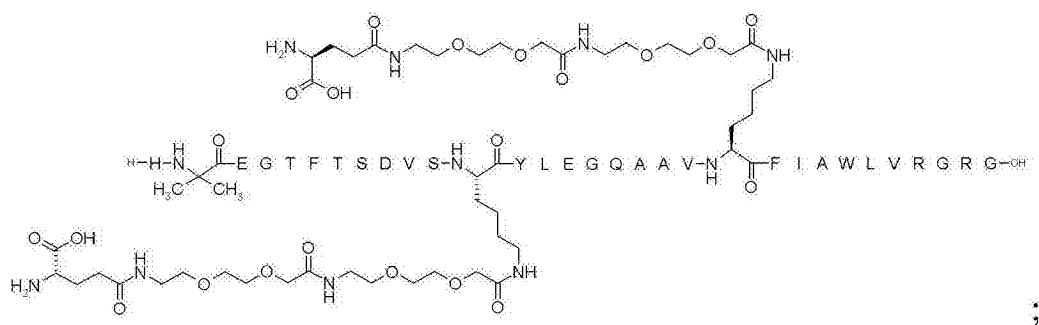
[1140] 或 (A) 或 (B) 的类似物中任一个的药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[1141] 236. 一种中间产物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯, 其选自以下 :

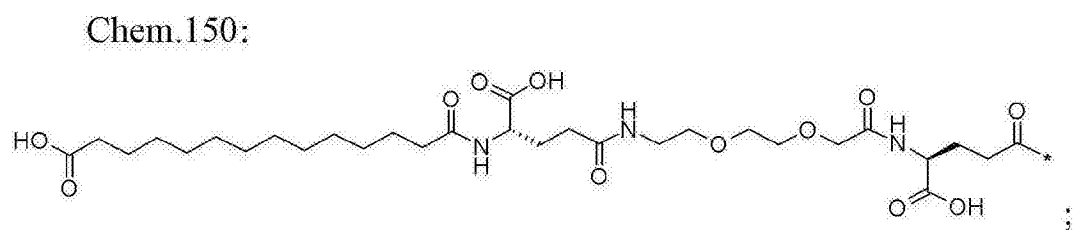
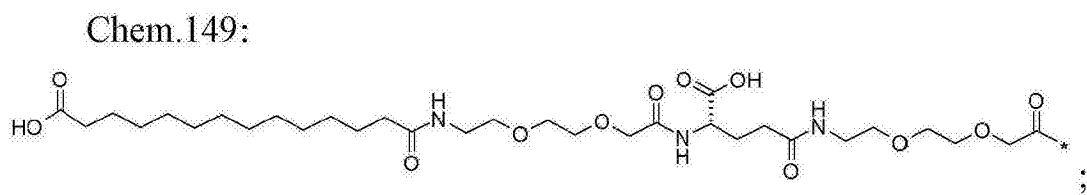
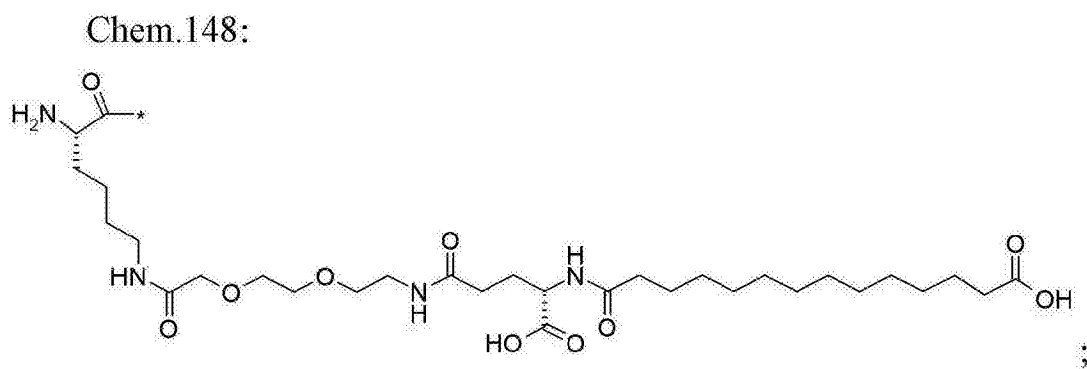
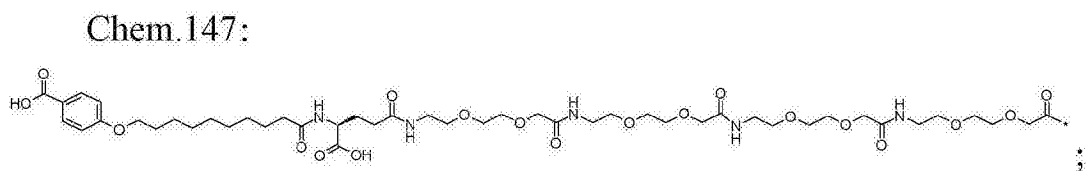
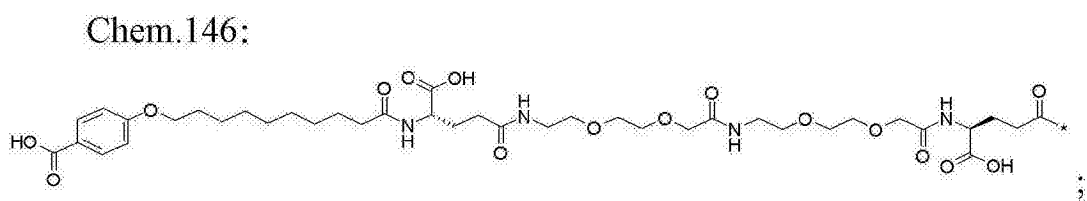
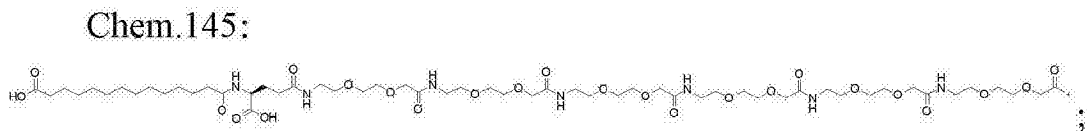
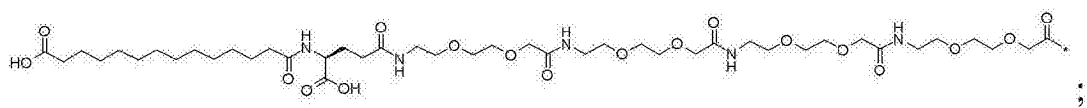
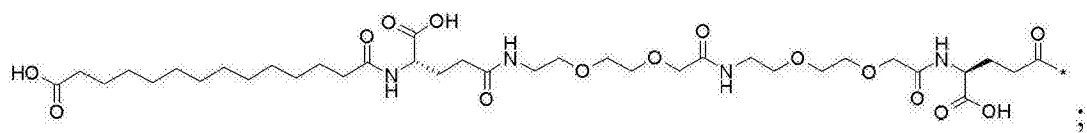
[1142] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-氨基-4-羧基丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙
氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4
-氨基-4-羧基丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰
基]-[Aib8, Lys18, Val26, Lys27, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽 ;

[1143] Chem. 137 :

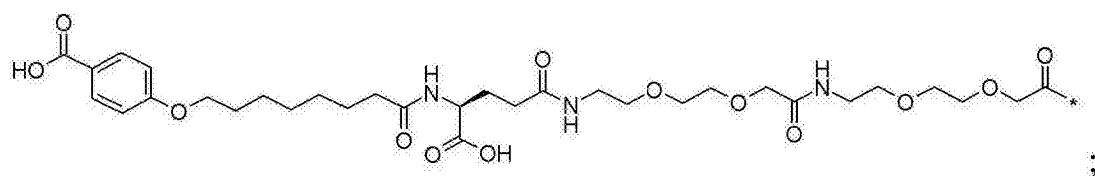
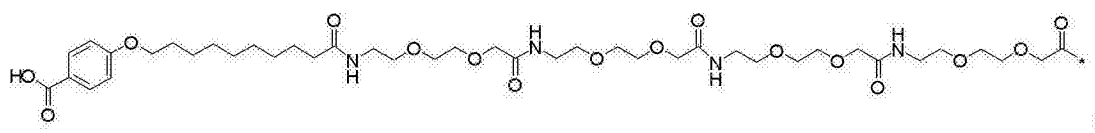
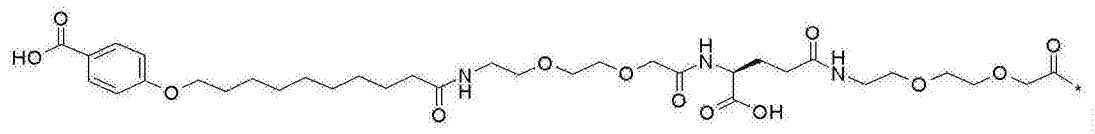
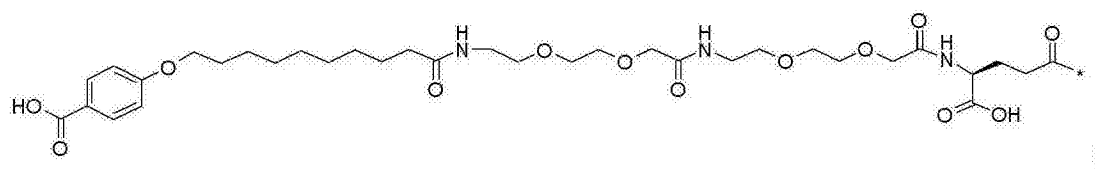
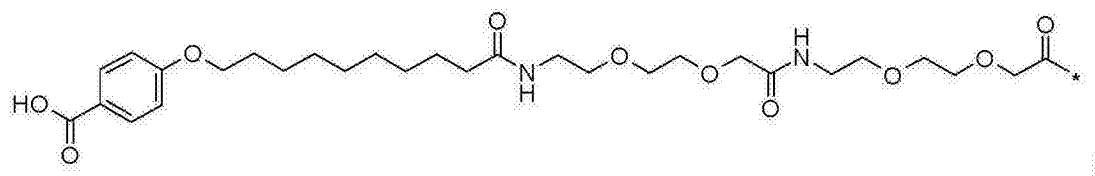
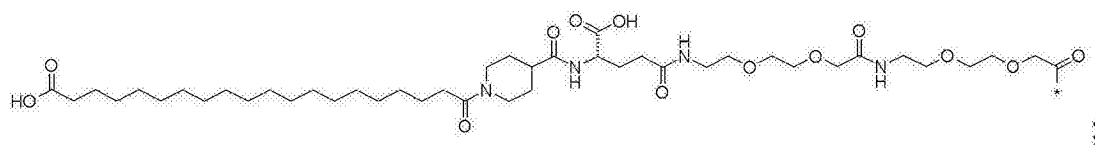
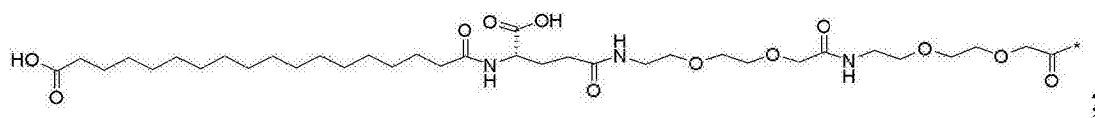
[1144]



[1145]

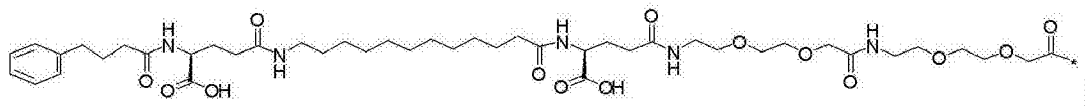


[1146]



[1147]

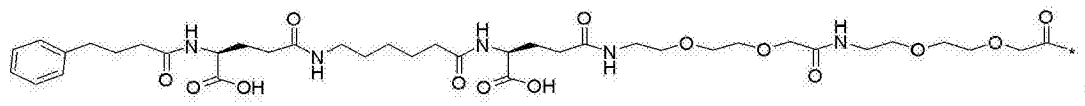
Chem.159:



[1148] 和

[1149]

Chem.160:



[1150] 其中 * 表示离去基团, 例如 i) -OH 或 ii) 活性酯, 例如 O-琥珀酰亚氨基酯 (OSu) 或 iii) 类似基团, 可能后来与例如目的肽的赖氨酸残基的氨基连接。

[1151] 237. 实施方案 1-236 中任一项的衍生物, 其用作药物。

[1152] 238. 实施方案 1-236 中任一项的衍生物, 其用于以下用途: 用于治疗 and / 或预防所有形式的糖尿病和相关疾病, 例如进食障碍、心血管疾病、胃肠疾病、糖尿病并发症、危重病和 / 或多囊性卵巢综合征; 和 / 或用于改进脂质参数、改进 β -细胞功能; 和 / 或用于延迟或防止糖尿病进展。

[1153] 239. 实施方案 1-236 中任一项的衍生物用于制备用于以下的药物的用途: 用于治疗 and / 或预防所有形式的糖尿病和相关疾病, 例如进食障碍、心血管疾病、胃肠疾病、糖尿病并发症、危重病和 / 或多囊性卵巢综合征; 和 / 或用于改进脂质参数、改进 β -细胞功能; 和 / 或用于延迟或防止糖尿病进展。

[1154] 实施例

[1155] 本实验部分以缩写列表开始, 接着包括用于合成及表征本发明类似物和衍生物的通用方法的部分。然后是涉及制备特定 GLP-1 衍生物的多个实施例, 最后是包括涉及这些类似物和衍生物的活性和性质的多个实施例 (标题为药理学方法的部分)。

[1156] 实施例用于阐明本发明。

[1157] 缩写列表

[1158] Aib: α -氨基异丁酸

[1159] API: 活性药物成分

[1160] AUC: 曲线下面积

[1161] BG: 血糖

[1162] BHK: 幼仓鼠肾

[1163] BW: 体重

[1164] Boc: 叔丁氧基羰基

[1165] Bom: 苄氧基甲基

[1166] BSA: 牛血清白蛋白

[1167] Bzl: 苄基

[1168] CAS: 化学文摘服务

[1169] Clt: 2-氯三苯甲基

[1170] collidine: 2,4,6-三甲基吡啶

- [1171] DCM :二氯甲烷
- [1172] Dde :1-(4,4- 二甲基 -2,6- 二氧代环亚环己基) 乙基
- [1173] DesH :脱氨基组氨酸 (也可称为咪唑丙酸, Imp)
- [1174] DIC :二异丙基碳二亚胺
- [1175] DIPEA :二异丙基乙胺
- [1176] DMEM :Dulbecco 改良 Eagle 氏培养基 (DMEM)
- [1177] EDTA :乙二胺四乙酸
- [1178] EGTA :乙二醇四乙酸
- [1179] FCS :胎牛血清
- [1180] Fmoc :9- 芴基甲氧基羰基
- [1181] HATU : (0-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲鎓六氟磷酸盐)
- [1182] HBTU : (2-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲鎓六氟磷酸盐)
- [1183] HEPES :4-(2- 羟乙基)-1- 哌嗪乙磺酸
- [1184] HFIP :1,1,1,3,3,3- 六氟 -2- 丙醇或六氟异丙醇
- [1185] HOAt :1- 羟基 -7- 氮杂苯并三唑
- [1186] HOBt :1- 羟基苯并三唑
- [1187] HPLC :高效液相色谱
- [1188] HSA :人血清白蛋白
- [1189] IBMX :3- 异丁基 -1- 甲基黄嘌呤
- [1190] Imp :咪唑丙酸 (亦被称为脱氨基组氨酸, DesH)
- [1191] i. v. :静脉内
- [1192] ivDde :1-(4,4- 二甲基 -2,6- 二氧代环亚环己基)-3- 甲基丁基
- [1193] IVGTT :静脉葡萄糖耐量试验
- [1194] LCMS :液相色谱质谱
- [1195] LYD :Landrace Yorkshire Duroc
- [1196] MALDI-MS :参见 MALDI-TOF MS
- [1197] MALDI-TOF MS :基质辅助激光解吸 / 电离飞行时间质谱
- [1198] MeOH :甲醇
- [1199] Mmt :4- 甲氧基三苯甲基
- [1200] Mtt :4- 甲基三苯甲基
- [1201] NMP :N- 甲基吡咯烷酮
- [1202] OBz :苯甲酰酯
- [1203] OEG :8- 氨基 -3,6- 二氧杂辛酸
- [1204] OPfp :五氟苯氧基
- [1205] OPnp :对硝基苯氧基
- [1206] OSu :0- 琥珀酰亚氨基酯 (羟基琥珀酰亚胺酯)
- [1207] OtBu :叔丁酯
- [1208] Pbf :2,2,4,6,7- 五甲基二氢苯并呋喃 -5- 磺酰基
- [1209] PBS :磷酸盐缓冲盐水

- [1210] PD :药效动力学
- [1211] Pen/Strep :青霉素 / 链霉素
- [1212] PK :药代动力学
- [1213] RP :反相
- [1214] RP-HPLC :反相高效液相色谱
- [1215] RT :室温
- [1216] Rt :保留时间
- [1217] s. c. :皮下
- [1218] SD :标准偏差
- [1219] SEC-HPLC :尺寸排阻高效液相色谱
- [1220] SEM :均值的标准差
- [1221] SPA :闪烁邻近测定
- [1222] SPPS :固相肽合成
- [1223] tBu :叔丁基
- [1224] TFA :三氟乙酸
- [1225] TIS :三异丙基硅烷
- [1226] TLC :薄层色谱
- [1227] Tos :甲苯磺酸酯 (或对甲苯磺酰基)
- [1228] Tris :三 (羟甲基) 氨基甲烷或 2- 氨基 -2- 羟基甲基 - 丙烷 -1,3- 二醇
- [1229] Trt :三苯基甲基 (三苯甲基)
- [1230] Trx :氨甲环酸
- [1231] UPLC :超高效液相色谱
- [1232] 材料和方法
- [1233] 材料
- [1234] N- α , N- β - 二 -Fmoc-L-2,3- 二氨基丙酸 (CAS201473-90-7)
- [1235] 3,5- 二 - 叔丁基 -4- 羟基苯甲酸 (CAS1421-49-4)
- [1236] 3,5- 二 - 叔丁基苯甲酸 (CAS16225-26-6)
- [1237] Fmoc-8- 氨基 -3,6- 二氧杂辛酸 (CAS166108-71-0)
- [1238] 17-(9- 苄基甲氧基羰基 - 氨基) -9- 氮杂 -3,6,12,15- 四氧杂 -10-on- 十七烷酸 (IRIS Biotech GmbH)
- [1239] Fmoc-L- 谷氨酸 1- 叔丁酯 (CAS84793-07-7)
- [1240] 2-(2- 甲氧基乙氧基) 乙酸 (CAS16024-56-9)
- [1241] N- α , N- ϵ - 双 (9- 苄基甲氧基羰基) -L- 赖氨酸 (CAS78081-87-5)
- [1242] 1-[(9H- 苄 -9- 基甲氧基) 羰基] 哌啶 -4- 羧酸 (CAS148928-15-8)
- [1243] FMOC-8- 氨基辛酸 (CAS126631-93-4)
- [1244] 4- 苯基丁酸 (CAS1716-12-7)
- [1245] 4-(4- 硝基苯基) 丁酸 (CAS5600-62-4)
- [1246] 4-(4- 氯苯基) 丁酸 (CAS4619-18-5)
- [1247] FMOC-6- 氨基己酸 (CAS88574-06-5)

[1248] Fmoc-12-氨基十二烷酸 (CAS128917-74-8)

[1249] 4-(9-羧基-壬氧基)-苯甲酸叔丁酯 (如在 W02006/082204 的实施例 25, 步骤 1 和 2 中所述制备)

[1250] 4-(8-羧基-辛氧基)-苯甲酸叔丁酯 (M. p. :71-72°C。

[1251] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ_{H}) :7.93(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H) ;6.88(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H) ;4.00(t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H) ;2.36(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H) ;1.80(m, 2H) ;1.65(m, 2H) ;1.59(s, 9H) ;1.53-1.30(m, 8H) (如在 W02006/082204 的实施例 25, 步骤 1 和 2 中所述制备, 用 9-溴壬酸乙酯 (CAS28598-81-4) 代替 10-溴癸酸甲酯)

[1252] 4-(7-羧基-庚氧基)-苯甲酸叔丁酯 (^1H NMR 波谱 (300MHz, CDCl_3 , δ_{H}) :7.93(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H) ;6.88(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H) ;4.00(t, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H) ;2.37(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H) ;1.80(m, 2H) ;1.64(m, 2H) ;1.59(s, 9H) ;1.53-1.33(m, 6H) (如在 W02006/082204 的实施例 25, 步骤 1 和 2 中所述制备, 用 7-溴庚酸乙酯 (CAS29823-18-5) 代替 10-溴癸酸甲酯)

[1253] 化学方法

[1254] 本部分分成两部分:部分 A 和部分 B, 部分 A 涉及通用方法 (制备 (A1); 和检测和表征 (A2)), 在部分 B 中描述多种具体实施例化合物的制备和表征。

[1255] A. 通用方法

[1256] A1. 制备方法

[1257] 本部分涉及用于固相肽合成 (SPPS 方法, 包括用于脱去氨基酸保护的方法、用于从树脂裂解肽及用于其纯化的方法) 的方法, 以及用于检测和表征得到的肽 (LCMS、MALDI 和 UPLC 方法) 的方法。在某些情况下, 可通过利用二-肽酰胺键上受保护的二-肽与在酸性条件下可被裂解的基团来改进肽的固相合成, 所述酸性条件下可被裂解的基团例如但不限于 2-Fmoc-氧基-4-甲氧基苄基或 2,4,6-三甲氧基苄基。在其中肽中存在丝氨酸或苏氨酸的情况下, 可使用假脯氨酸二-肽 (可例如自 Novabiochem 获得, 亦参见 W. R. Sampson (1999), J. Pep. Sci. 5, 403)。所用的 Fmoc-保护的氨基酸衍生物为由例如 Anaspec、Bachem、Iris Biotech 或 NovabioChem 供应的推荐的标准物: Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH 或 Fmoc-Val-OH 等。如果没有另外指定, 则使用氨基酸的天然 L-形式。N-末端氨基酸在 α 氨基上受到 Boc 保护 (例如用于 N-末端含 His 的肽的 Boc-His(Boc)-OH 或 Boc-His(Trt)-OH)。在用 SPPS 模块 (modular) 白蛋白结合部分连接的情况下, 使用以下适宜保护的结构单元, 例如但不限于 Fmoc-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸、Fmoc-氨甲环酸、Fmoc-Glu-OtBu、十八烷二酸单-叔丁酯、十九烷二酸单-叔丁酯、十四烷二酸单-叔丁酯或 4-(9-羧基壬氧基) 苯甲酸叔丁酯。以下所述所有操作在 250- μmol 合成规模下实施。

[1258] 1. 结合树脂的保护的肽主链的合成

[1259] 方法: SPPS_P

[1260] 在得自 Protein Technologies (Tucson, Az85714U. S. A.) 的 Prelude 固相肽合成仪上实施 SPPS_P, 以 250- μmol 规模, 相对于树脂装载量, 用 6 倍过量的 Fmoc-氨基酸 (在

NMP 中 300mM, 具有 300mM HOAt), 例如低载量 Fmoc-Gly-Wang (0.35mmol/g)。用 20% 吡啶 /NMP 实施 Fmoc- 脱保护。用 3 : 3 : 3 : 4 氨基酸 /HOAt/DIC/collidine 在 NMP 中实施偶联。在脱保护和偶联步骤之间实施 NMP 和 DCM 顶部洗涤 (7ml, 0.5 分钟, 每次 2×2)。偶联时间通常为 60 分钟。一些氨基酸 (包括但不限于 Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Aib-OH 或 Boc-His(Trt)-OH) 为“双偶联”, 意即在第一次偶联 (例如 60 分钟) 之后, 耗尽树脂并加入更多试剂 (氨基酸、HOAt、DIC 和 collidine), 让混合物再次反应 (例如 60 分钟)。

[1261] 方法 :SPPS_L

[1262] 在得自 CEM Corp. (Matthews, NC28106, U. S. A.) 的基于微波的 Liberty 肽合成仪上实施 SPPS_L, 以 250- μ mol 或 100- μ mol 规模, 相对于树脂装载量, 用 6 倍过量的 Fmoc-氨基酸 (在 NMP 中 300mM, 具有 300mM HOAt), 例如低载量 Fmoc-Gly-Wang (0.35mmol/g)。用 5% 吡啶 /NMP 在高达 75°C 实施 Fmoc- 脱保护 30 秒, 其中在树脂耗尽并用 NMP 洗涤后, 这次在 75°C 下重复 Fmoc- 脱保护 2 分钟。用 1 : 1 : 1 氨基酸 /HOAt/DIC 在 NMP 中实施偶联。偶联时间和温度通常为在高达 75°C 下 5 分钟。对于较大规模的反应, 使用较长的偶联时间, 例如 10 分钟。组氨酸氨基酸在 50°C 时为双偶联, 或若前面的氨基酸有空间位阻 (例如 Aib) 为四偶联。精氨酸氨基酸在 RT 偶联 25 分钟, 然后加热到 75°C 达 5 分钟。一些氨基酸例如但不限于 Aib 为“双偶联”, 意即在第一次偶联 (例如 75°C 时 5 分钟) 后, 耗尽树脂并加入更多试剂 (氨基酸、HOAt 和 DIC), 并再次加热混合物 (例如 75°C 时 5 分钟)。在脱保护和偶联步骤之间实施 NMP 洗涤 (5×10ml)。

[1263] 方法 :SPPS_A

[1264] 受保护的肽基树脂按照 Fmoc 策略在 Applied Biosystems433 肽合成仪上合成, 以 250- μ mol 或 1000 μ mol 规模, 使用 3 倍或 4 倍过量的 Fmoc-氨基酸, 用制造商供应的 FastMoc UV 方案, 其采用在 NMP 中 HBTU(2-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲鎓六氟磷酸盐) 或 HATU(0-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲鎓六氟磷酸盐) 介导的偶联, 用 UV 监测 Fmoc 保护基的脱保护, 在一些情况下, 使用双偶联, 意即在第一次偶联后, 耗尽树脂并加入更多的 Fmoc-氨基酸和试剂。用于合成肽酰胺的起始树脂为 Rink- 酰胺树脂和预装载的 Wang (例如低载量 Fmoc-Gly-Wang 或 Fmoc-Lys(Mtt)-wang) 或氯三苯甲基树脂 (对于具有羧基 C- 末端的肽)。所用的受保护的氨基酸衍生物为标准 Fmoc-氨基酸 (例如由 Anaspec 或 Novabiochem 供应), 其在适于 ABI433A 合成仪的预称重的筒中供应, 非天然氨基酸例如 Fmoc-Aib-OH (Fmoc- 氨基异丁酸) 例外。N- 末端氨基酸在 α 氨基上受到 Boc 保护 (例如 Boc-His(Boc)-OH 或 Boc-His(Trt)-OH 用于 N- 末端含 His 的肽)。用 Mtt、Mmt、Dde、ivDde 或 Boc 来保护序列中赖氨酸的 ϵ 氨基, 这视用于连接白蛋白结合部分和间隔子的途径而定。在某些情况下, 可通过利用二肽酰胺键上受保护的二肽与在酸性条件下可被裂解的基团来改进肽的合成, 所述在酸性条件下可被裂解的基团例如但不限于 2-Fmoc- 氧基 -4- 甲氧基苄基或 2,4,6- 三甲氧基苄基。在其中肽中存在丝氨酸或苏氨酸的情况下, 可使用假脯氨酸二肽 (参见例如得自 Novobiochem2009/2010 或更新版本的目录或 W. R. Sampson (1999), J. Pep. Sci. 5, 403)。

[1265] 方法 :SPPS_M

[1266] SPPS_M 指用手动 Fmoc 化学合成受保护的肽基树脂。偶联化学为在 4-10 倍摩尔过量 NMP 中的 DIC/HOAt/collidine。偶联条件为室温 1-6 小时。Fmoc- 脱保护如下实施 :用

20-25%吡啶 /NMP (3×20ml, 每次 10 分钟), 接着 NMP 洗涤 (4×20mL)。

[1267] 2. 合成侧链

[1268] 脂肪二酸单酯

[1269] 在甲苯中让 C8、C10、C12、C14、C16 和 C18 二酸与 Boc- 酐、DMAP 和叔丁醇过夜回流, 主要产生单叔丁酯。在处理 (work-up) 单酸、二酸和二酯混合物后收获。通过洗涤、短柱二氧化硅过滤和结晶来纯化。

[1270] 合成中间体

[1271] 参见实施例 117。

[1272] 3. 侧链与结合树脂的受保护的肽主链的连接

[1273] 当在赖氨酸侧链上存在酰化时, 待酰化的赖氨酸的 ϵ 氨基被 Mtt、Mmt、Dde、ivDde 或 Boc 保护, 视延长部分与接头的连接途径而定。Dde- 或 ivDde- 脱保护如下实施: 用 2% 胍 /NMP (2×20ml, 每次 10 分钟), 接着 NMP 洗涤 (4×20ml)。Mtt- 或 Mmt- 脱保护如下实施: 用 DCM 中的 2% TFA 和 2-3% TIS (5×20ml, 每次 10 分钟), 接着 DCM (2×20ml)、DCM 中的 10% MeOH 和 5% DIPEA (2×20ml) 和 NMP (4×20ml) 洗涤, 或通过用六氟异丙醇 /DCM (75 : 25, 5×20ml, 每次 10 分钟) 处理, 接着如上洗涤。在一些情况下, Mtt 基团通过自动化步骤在 Liberty 肽合成仪上被去掉。Mtt 脱保护如下实施: 用六氟异丙醇或六氟异丙醇 /DCM (75 : 25) 在室温下 30 分钟, 接着用 DCM (7ml×5) 洗涤, 接着用 NMP (7ml×5) 洗涤。可通过结合树脂的肽的酰化或在未保护的肽溶液中的酰化让延长部分和 / 或接头与肽连接。在延长部分和 / 或接头与受保护的肽基树脂连接的情况下, 用 SPPS 和合适的受保护的结构单元, 所述连接可为模块的。

[1274] 方法: SC_P

[1275] 如上所述去掉 N- ϵ -赖氨酸保护基, 用如上所述合适的受保护的结构单元, 在 Prelude 肽合成仪上, 通过一个或多个自动化步骤实施赖氨酸的化学修饰。如在 SPPS_P 中所述实施双偶联, 每次偶联 3 小时。

[1276] 方法: SC_L

[1277] 如上所述去掉 N- ϵ -赖氨酸保护基, 用如上所述合适的受保护的结构单元, 在 Liberty 肽合成仪上, 通过一个或多个自动化步骤实施赖氨酸的化学修饰。如在 SPPS_L 中所述实施双偶联。

[1278] 方法: SC_A

[1279] 如上所述去掉 N- ϵ -赖氨酸保护基, 用在 SPPS_A 中所述的合适的受保护的结构单元, 在 ABI 肽合成仪上, 通过一个或多个自动化步骤实施赖氨酸的化学修饰。

[1280] 方法: SC_M1

[1281] 如上所述去掉 N- ϵ -赖氨酸保护基。将活化的 (活性酯或对称酸酐) 延长部分或接头例如十八烷二酸单-(2,5-二氧代-吡咯烷-1-基) 酯 (Ebashi 等, EP511600, 相对于结合树脂的肽为 4 摩尔当量) 溶于 NMP (25mL) 中, 加到树脂中, 室温振荡过夜。过滤反应混合物, 用 NMP、DCM、2-丙醇、甲醇和二乙醚彻底洗涤树脂。

[1282] 方法: SC_M2

[1283] 如上所述去掉 N- ϵ -赖氨酸保护基。将延长部分溶于 NMP/DCM (1 : 1, 10ml) 中。加入活化试剂例如 HOBt (相对于树脂为 4 摩尔当量) 和 DIC (相对于树脂为 4 摩尔当量),

将溶液搅拌达 15 分钟。将溶液加到树脂中,加入 DIPEA(相对于树脂为 4 摩尔当量)。在室温将树脂振荡 2-24 小时。用 NMP(2×20ml)、NMP/DCM(1 : 1,2×20ml) 和 DCM(2×20ml) 洗涤树脂。

[1284] 方法:SC_M3

[1285] 将活化的(活性酯或对称酸酐)延长部分或接头例如十八烷二酸单-(2,5-二氧代-吡咯烷-1-基)酯(Ebashi 等, EP511600)以相对于肽为 1-1.5 摩尔当量溶于有机溶剂(例如乙腈、THF、DMF、DMSO)或水/有机溶剂混合物(1-2ml)中,将其连同 10 摩尔当量 DIPEA 加入到肽的水溶液(10-20ml)中。在延长部分上的保护基为例如叔丁基的情况下,过夜冻干反应混合物,此后将分离的粗肽脱保护。在叔丁基保护基情况下,通过让肽溶解在三氟乙酸、水和三异丙基硅烷(90 : 5 : 5)混合物中实施脱保护。30 分钟后真空中蒸发混合物,如后所述通过制备型 HPLC 纯化粗肽。

[1286] 4. 裂解含有或不含连接的侧链的结合树脂的肽和纯化

[1287] 方法:CP_M1

[1288] 合成后用 DCM 洗涤树脂,如下从树脂裂解肽:通过用 TFA/TIS/水(95/2.5/2.5 或 92.5/5/2.5)处理 2-3 小时,接着用二乙醚沉淀。让肽溶于合适的溶剂(例如 30%乙酸)中,通过标准 RP-HPLC 在 C18,5 μm 柱上用乙腈/水/TFA 纯化。通过联合 UPLC、MALDI 和 LCMS 方法来分析流分,合并合适的流分并冻干。

[1289] 方法:CP_L1

[1290] 合成后用 DCM 洗涤树脂,通过使用 CEM Accent 微波裂解系统(CEM Corp., North Carolina)由树脂裂解肽。如下实施在 38°C 从树脂裂解 30 分钟:用 TFA/TIS/水(95/2.5/2.5)处理,接着用二乙醚沉淀。让肽溶于合适的溶剂(例如 30%乙酸)中,通过标准 RP-HPLC 在 C18,5 μm 柱上用乙腈/水/TFA 纯化。通过联合 UPLC、MALDI 和 LCMS 方法来分析流分,合并合适的流分并冻干。

[1291] A2. 检测和表征的通用方法

[1292] 1. LC-MS 方法

[1293] 方法:LCMS_1

[1294] 从 Agilent1200series HPLC 系统洗脱后,用 Agilent Technologies LC/MSD TOF(G1969A)质谱仪鉴定样品质量。用 Agilent 的蛋白质确认软件计算蛋白质波谱的去卷积。洗脱液:A:0.1%三氟乙酸/水;B:0.1%三氟乙酸/乙腈。柱:zorbax5u,300SB-C3, 4.8×50mm。梯度:经 15 分钟 25% -95% B。

[1295] 方法:LCMS_2

[1296] 自 Perkin Elmer Series200HPLC 系统洗脱后,用 Perkin Elmer Sciex API3000 质谱仪鉴定样品的质量。洗脱液:A:0.05%三氟乙酸/水;B:0.05%三氟乙酸/乙腈。柱:Waters Xterra MS C-18×3mm 内径 5 μm。梯度:经 7.5 分钟以 1.5ml/分钟 5% -90% B。

[1297] 方法:LCMS_3

[1298] 自 Waters Alliance HT HPLC 系统洗脱后,用 Waters Micromass zQ 质谱仪鉴定样品的质量。洗脱液:A:0.1%三氟乙酸/水;B:0.1%三氟乙酸/乙腈。柱:Phenomenex, Jupiter C450×4.60mm 内径 5 μm。梯度:经 7.5 分钟以 1.0ml/分钟 10% -90% B。

[1299] 方法:LCMS_4

[1300] 在由 Waters Acquity UPLC 系统和来自 Micromass 的 LCT Premier XE 质谱仪组成的装置上实施 LCMS4。洗脱液 :A :0.1% 蚁酸 / 水 ;B :0.1% 蚁酸 / 乙腈。于 RT 通过将合适的样品体积 (优选 2-10 μ l) 注入柱来实施分析, 其用 A 和 B 的梯度洗脱。UPLC 条件、检测仪设置和质谱仪设置为 : 柱 :Waters Acquity UPLC BEH, C-18, 1.7 μ m, 2.1mm $\times$ 50mm。梯度 :4.0 分钟 (或者 8.0 分钟) 期间以 0.4ml/ 分钟线性 5% -95% 乙腈。检测 :214nm (从 TUV (可调 UV 检测仪) 模拟输出)。MS 电离方式 :API-ES。扫描 :100-2000amu (或者 500-2000amu), 步长 0.1amu。

[1301] 方法 :LCMS_AP

[1302] 自由 Waters2525 二元梯度模块、Waters2767 样品处理器、Waters2996 光电二极管排列检测器和 Waters2420ELS 检测器组成的 HPLC 系统洗脱后, Micromass Quattro micro API 质谱仪用于鉴定样品的质量。洗脱液 :A :0.1% 三氟乙酸 / 水 ;B :0.1% 三氟乙酸 / 乙腈。柱 :Phenomenex Synergi MAXRP, 4 μ m, 75 $\times$ 4.6mm。梯度 :经 7 分钟以 1.0ml/ 分钟 5% -95% B。

[1303] 2. UPLC 方法

[1304] 方法 :05_B5_1

[1305] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 $\text{\AA}$, 1.7 μ m, 2.1mm $\times$ 150mm 柱于 40 $^{\circ}$ C 采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :0.2M Na_2SO_4 、0.04M H_3PO_4 、10% CH_3CN (pH3.5) ;B :70% CH_3CN 、30% H_2O 。使用以下线性梯度 :经 8 分钟以流速 0.40ml/ 分钟实现 60% A、40% B 到 30% A、70% B。

[1306] 方法 :05_B7_1

[1307] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 $\text{\AA}$, 1.7 μ m, 2.1mm $\times$ 150mm 柱于 40 $^{\circ}$ C 采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :0.2M Na_2SO_4 、0.04M H_3PO_4 、10% CH_3CN (pH3.5) ;B :70% CH_3CN 、30% H_2O 。使用以下线性梯度 :经 8 分钟以流速 0.40ml/ 分钟实现 80% A、20% B 到 40% A、60% B。

[1308] 方法 :05_B9_1

[1309] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 $\text{\AA}$, 1.7 μ m, 2.1mm $\times$ 150mm 柱于 40 $^{\circ}$ C 采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :0.2M Na_2SO_4 、0.04M H_3PO_4 、10% CH_3CN (pH3.5) ;B :70% CH_3CN 、30% H_2O 。使用以下线性梯度 :经 8 分钟以流速 0.40ml/ 分钟实现 70% A、30% B 到 20% A、80% B。

[1310] 方法 :04_A2_1

[1311] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 $\text{\AA}$, 1.7 μ m, 2.1mm $\times$ 150mm 柱于 40 $^{\circ}$ C 采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :90% H_2O 、10% CH_3CN 、0.25M 碳酸氢铵 ; B :70% CH_3CN 、30% H_2O 。使用以下线性梯度 :经 16 分钟以流速 0.40ml/ 分钟实现 90% A、10% B 到 60% A、40% B。

[1312] 方法 :04_A3_1

[1313] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7μm, 2.1mm×150mm 柱于 40℃采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :90% H₂O、10% CH₃CN、0.25M 碳酸氢铵 ; B :70% CH₃CN、30% H₂O。使用以下线性梯度 :经 16 分钟以流速 0.40ml/ 分钟实现 75% A、25% B 到 45% A、55% B。

[1314] 方法 :04_A4_1

[1315] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7μm, 2.1mm×150mm 柱于 40℃采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :90% H₂O、10% CH₃CN、0.25M 碳酸氢铵 ; B :70% CH₃CN、30% H₂O。使用以下线性梯度 :经 16 分钟以流速 0.40ml/ 分钟实现 65% A、35% B 到 25% A、65% B。

[1316] 方法 :04_A6_1

[1317] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7μm, 2.1mm×150mm 柱于 40℃采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :10mM TRIS、15mM 硫酸铵、80% H₂O、20% CH₃CN、pH7.3 ; B :80% CH₃CN、20% H₂O。使用以下线性梯度 :经 16 分钟经以流速 0.35ml/ 分钟实现 95% A、5% B 到 10% A、90% B。

[1318] 方法 :04_A7_1

[1319] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7μm, 2.1mm×150mm 柱于 40℃采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :10mM TRIS、15mM 硫酸铵、80% H₂O、20% CH₃CN、pH7.3 ; B :80% CH₃CN、20% H₂O。使用以下线性梯度 :经 16 分钟经以流速 0.40ml/ 分钟实现 95% A、5% B 到 40% A、60% B。

[1320] 方法 :B2_1

[1321] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7μm, 2.1mm×150mm 柱于 40℃采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :99.95% H₂O、0.05% TFA ; B :99.95% CH₃CN、0.05% TFA。使用以下线性梯度 :经 16 分钟经以流速 0.40ml/ 分钟实现 95% A、5% B 到 40% A、60% B。

[1322] 方法 :B4_1

[1323] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7μm, 2.1mm×150mm 柱于 40℃采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :99.95% H₂O、0.05% TFA ; B :99.95% CH₃CN、0.05% TFA。使用以下线性梯度 :经 16 分钟经以流速 0.40ml/ 分钟实现 95% A、5% B 到 95% A、5% B。

[1324] 方法 :05_B10_1

[1325] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7μm, 2.1mm×150mm 柱于 40℃采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。

将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :0.2M Na_2SO_4 、0.04M H_3PO_4 、10 % CH_3CN (pH3.5) ;B :70 % CH_3CN 、30 % H_2O 。使用以下线性梯度 :经 8 分钟以流速 0.40ml/ 分钟实现 40 % A、60 % B 到 20 % A、80 % B。

[1326] 方法 :10_B14_1

[1327] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH ShieldRP18, 1.7 μm , 2.1mm $\times$ 150mm 柱于 50 $^\circ\text{C}$ 采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :99.95 % H_2O 、0.05 % TFA ;B :99.95 % CH_3CN 、0.05 % TFA。使用以下线性梯度 :经 12 分钟经以流速 0.40ml/ 分钟实现 70 % A、30 % B 到 40 % A、60 % B。

[1328] 方法 :05_B8_1

[1329] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 1.7 μm , 2.1mm $\times$ 150mm 柱于 40 $^\circ\text{C}$ 采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :0.2M Na_2SO_4 、0.04M H_3PO_4 、10 % CH_3CN (pH3.5) ;B :70 % CH_3CN 、30 % H_2O 。使用以下线性梯度 :经 8 分钟以流速 0.40ml/ 分钟实现 50 % A、50 % B 到 20 % A、80 % B。

[1330] 方法 :08_B29_1

[1331] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 kinetex1.7 μm C18, 100A2.1 $\times$ 150mm 柱于 60 $^\circ\text{C}$ 采集 215nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :90 % 水和 10 % CH_3CN 含有 0.045M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 、pH3.6, B :20 % 异丙醇、20 % 水和 60 % CH_3CN 。使用以下步进梯度 :以流速 0.5ml/ 分钟实现经 2 分钟 35 % B 和 65 % A,接着经 15 分钟 35 % B、65 % A 到 65 % B、35 % A,接着经 3 分钟 65 % B、35 % A 到 80 % B、20 % A。

[1332] 方法 :10_B29_1

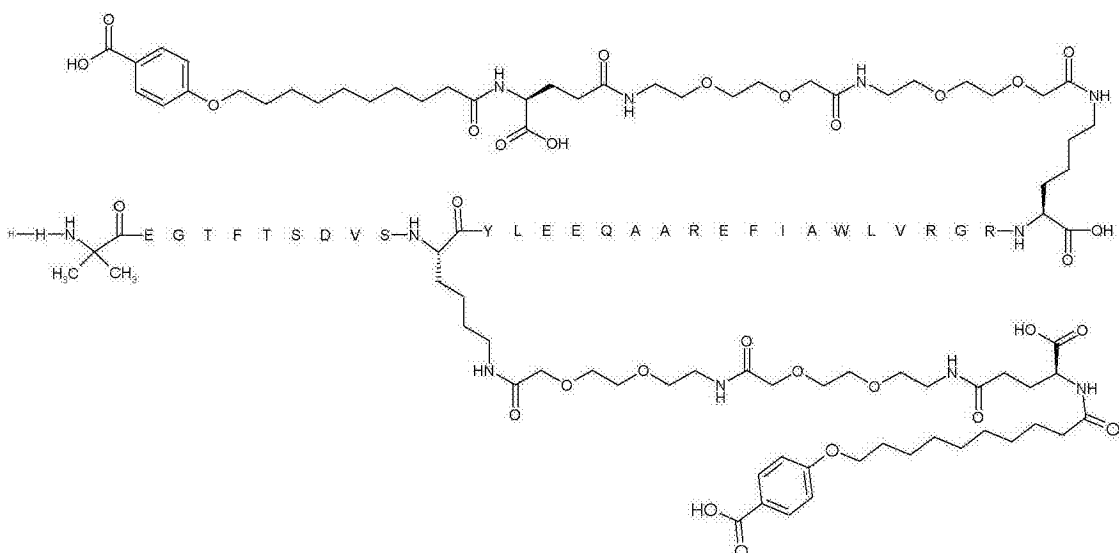
[1333] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 kinetex1.7 μm C18, 100A2.1 $\times$ 150mm 柱于 60 $^\circ\text{C}$ 采集 215nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :90 % 水和 10 % CH_3CN 含有 0.045M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 、pH3.6, B :20 % 异丙醇、20 % 水和 60 % CH_3CN 。使用以下步进梯度 :以流速 0.5ml/ 分钟实现经 2 分钟 35 % B 和 65 % A,接着经 15 分钟 35 % B、65 % A 到 65 % B、35 % A,接着经 3 分钟 65 % B、35 % A 到 80 % B、20 % A。

[1334] 方法 :10_B31_1

[1335] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 kinetex1.7 μm C18, 100A2.1 $\times$ 150mm 柱于 60 $^\circ\text{C}$ 采集 215nm 和 254nm 处的 UV 检测。将 UPLC 系统与含有以下物质的两个洗脱液池连接 :A :90 % 水和 10 % MeCN 含有 0.045M $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 、pH3.6, B :20 % 异丙醇、20 % 水和 60 % CH_3CN 。使用以下步进梯度 :以流速 0.5ml/ 分钟实现经 2 分钟 25 % B 和 75 % A,接着经 15 分钟 25 % B、75 % A 到 55 % B、45 % A,接着经 3 分钟 55 % B、45 % A 到 80 % B、20 % A。

[1336] 方法 :AP_B4_1

[1337] 用装配双波段检测仪的 Waters UPLC 系统实施 RP- 分析。用 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 1.7 μm , 2.1mm $\times$ 150mm 柱于 30 $^\circ\text{C}$ 采集 214nm 和 254nm 处的 UV 检测。将



[1350] 制备方法: SPPS L; SC L; CP M1

[1351] LCMS 方法:LCMS_4:Rt = 2.15 分钟;m/z :5029.7 ;M/3 :1677 ;M/4 :1258 ;M/5 :
1006

[1352] UPLC 方法 :B4 1 :Rt = 8.45 分钟

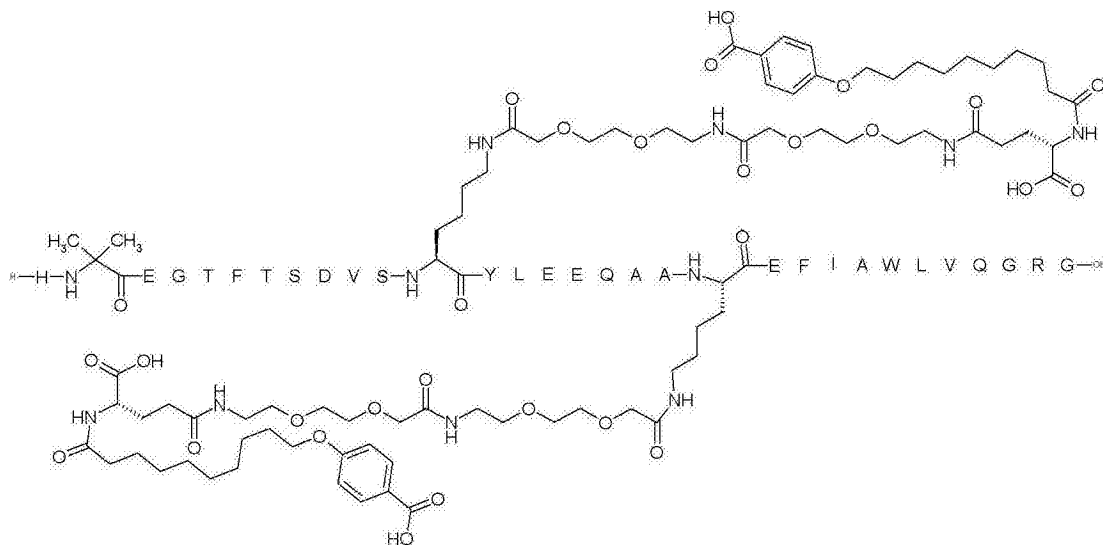
[1353] UPLC 方法 :04 A3 1 :Rt = 8.55 分钟

[1354] 实施例 2

[1355] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1356] Chem. 21 :

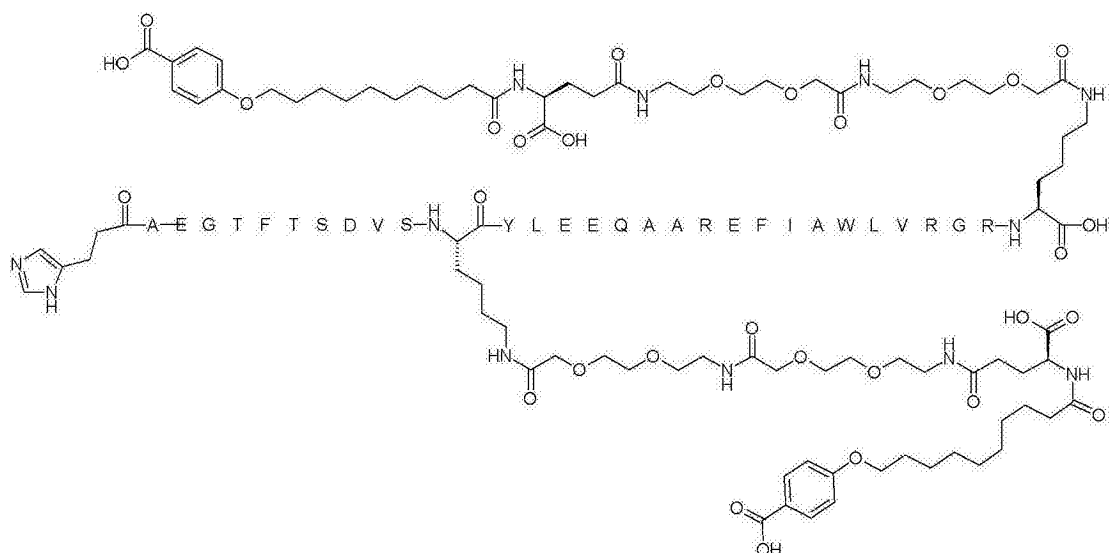
[1357]



[1358] 制备方法: SPPS L:SC L:CP M1

[1359] LCMS:方法:LCMS 4:Rt = 2.29 分钟, m/z :4902.3

[1360] UPLC 方法 :B4 1Rt = 8.83 分钟



[1374] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1375] LCMS : 方法 :LCMS_4 :Rt = 2.53 分钟 ;m/z :5000.6 ;M/5 :1001 ;M/4 :1250 ;M/3 :1667

[1376] UPLC :方法 :B4_1 :Rt = 8.56 分钟

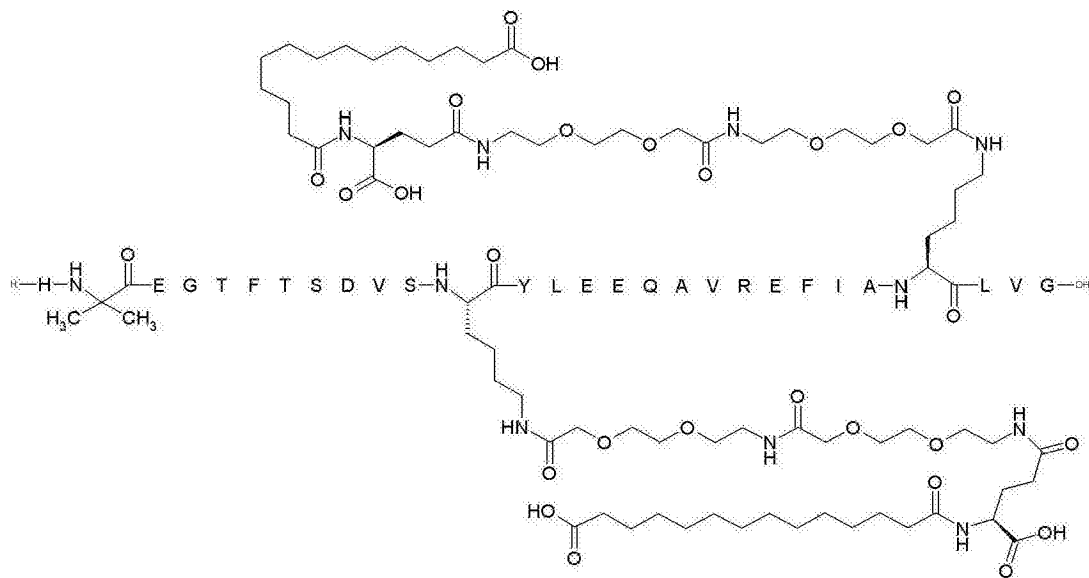
[1377] UPLC :方法 :04_A3_1, Rt = 8.19 分钟

[1378] 实施例 5

[1379] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1380] Chem. 24 :

[1381]



[1382] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1383] 通过方法 :MALDI_MS 证实 4459.1Da 的理论分子量 :m/z :4457

[1384] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 9.1 分钟

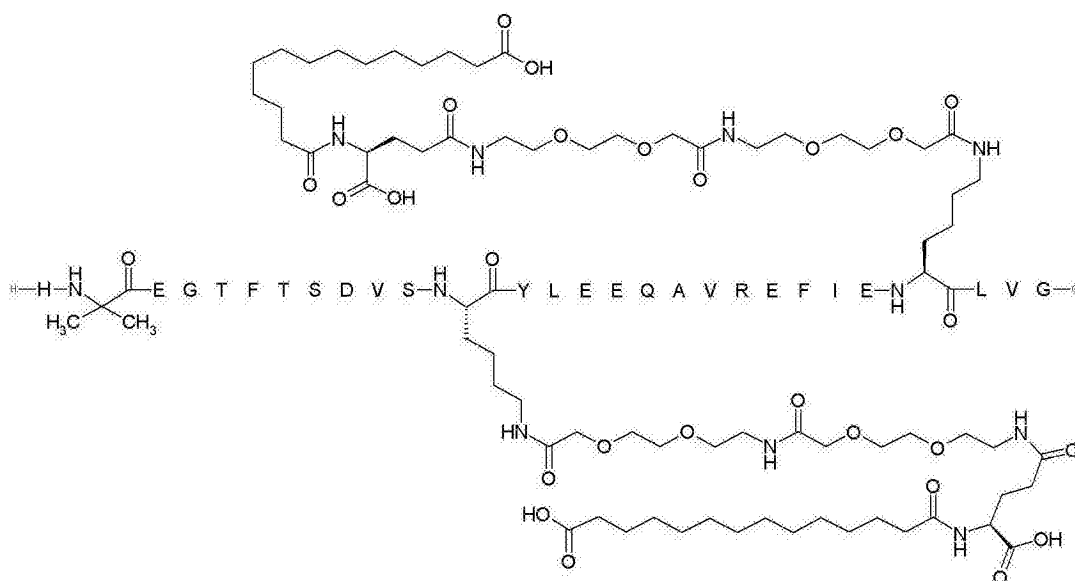
[1385] UPLC 方法 :04_A3_1 :Rt = 7.3 分钟

[1386] 实施例 6

[1387] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Glu³⁰, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1388] Chem. 25 :

[1389]



[1390] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1391] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 3.14 分钟, m/z :4516.0

[1392] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 14.25 分钟

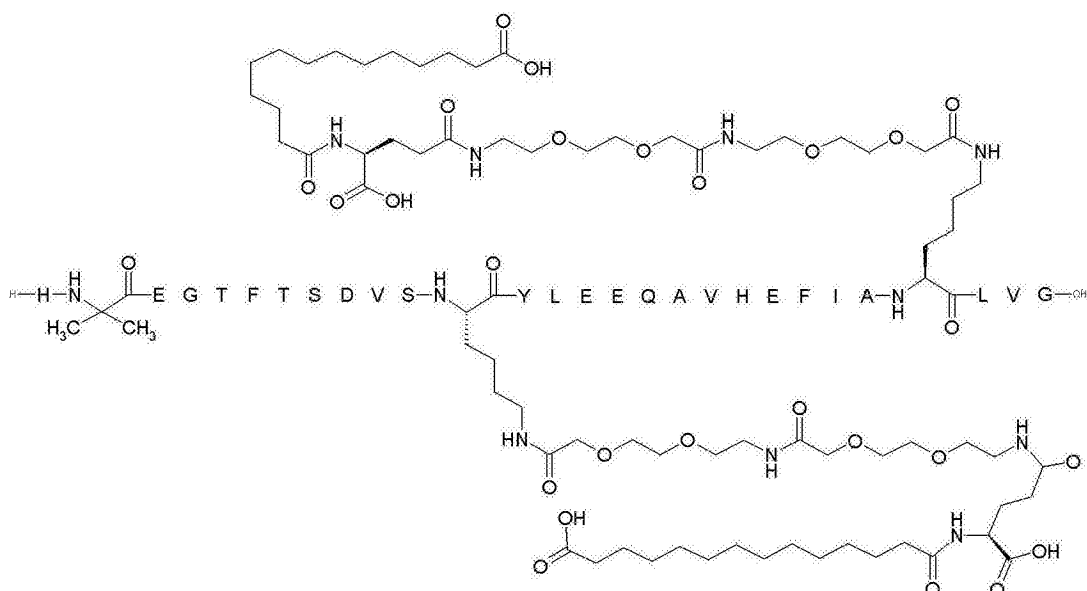
[1393] UPLC 方法 :04_A3_1 :Rt = 6.20 分钟

[1394] 实施例 7

[1395] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, His²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1396] Chem. 26 :

[1397]



[1398] 制备方法: SPPS L:SC L:CP M1

[1399] LCMS:方法:LCMS 4:Rt = 2.93 分钟, m/z :4439.0

[1400] UPLC 方法 :B2 1 :Rt = 13.91 分钟

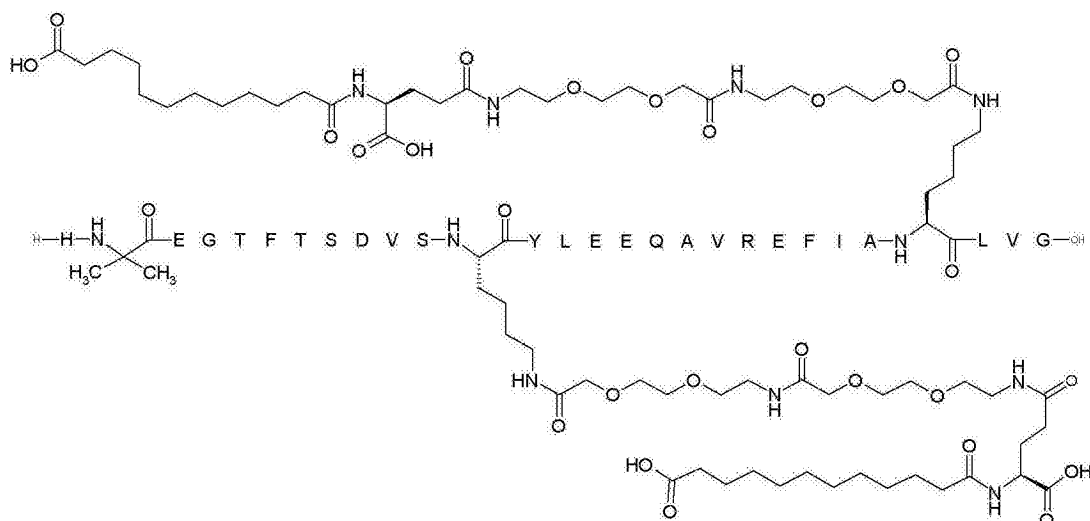
[1401] UPLC 方法 :05 B5 1 :Rt = 6.67 分钟

[1402] 实施例 8

[1403] $\text{N}^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $\text{N}^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1404] Chem. 27 :

[1405]



[1406] 制备方法: SPPS L:SC L;CP M1

[1407] LCMS :方法 :LCMS 4 :Rt = 2.87 分钟 ;m/z :4401.8 ;M/3 :1468.07 ;M/4 :1101.3

[1408] UPLC 方法 :B4 1 :Rt = 8.4 分钟

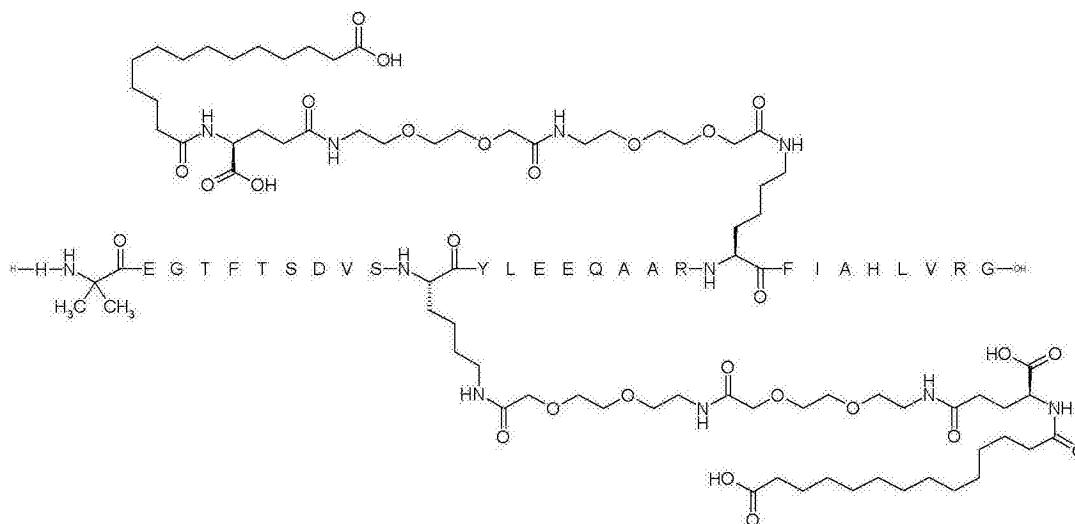
[1409] UPLC 方法 :04 A3 1 ;Rt = 5.3 分钟

[1410] 实施例 9

[1411] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-35)-肽

[1412] Chem. 28 :

[1413]



[1414] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1415] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.66 分钟 ;m/z :4594.3 ;M/3 :1532.1 ;M/4 :1149.33 ;M/5 :914.9

[1416] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 7.9 分钟

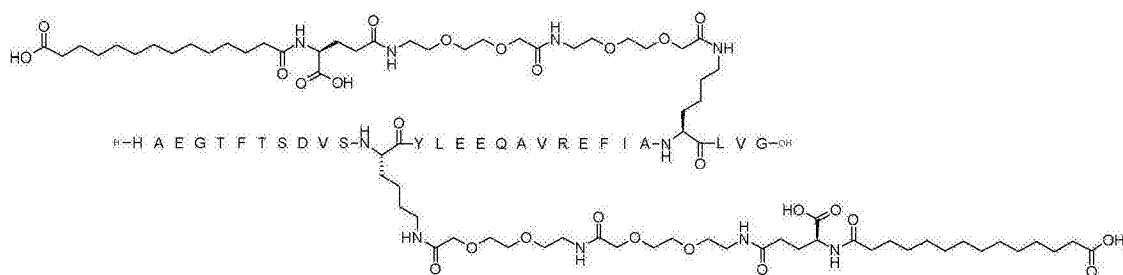
[1417] UPLC 方法 :04_A3_1 :Rt = 5.5 分钟

[1418] 实施例 10

[1419] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1420] Chem. 29 :

[1421]



[1422] 制备方法 :SPPS_L ;SPPS_M ;SC_L

[1423] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.60 分钟 ;m/3 :1481 ;m/4 :1111 ;m/5 :889

[1424] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 13.67 分钟

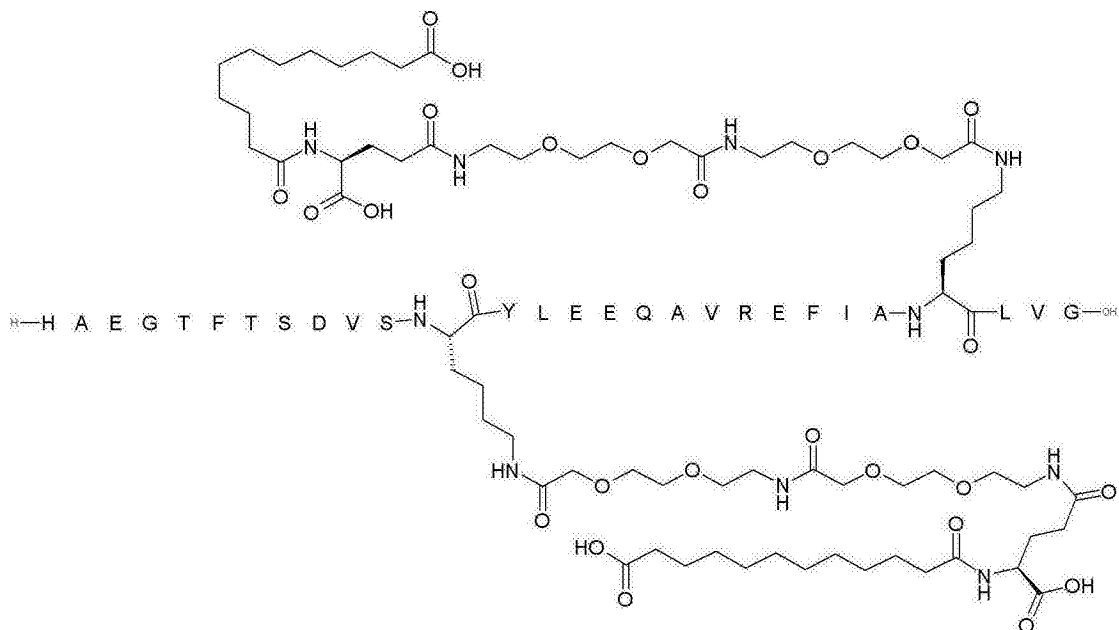
[1425] UPLC 方法 :04_A2_1 :Rt = 14.96 分钟

[1426] 实施例 11

[1427] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1428] Chem. 30 :

[1429]



[1430] 制备方法 :SPPS_L ;SPPS_M ;SC_L ;CP_M1

[1431] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.60 分钟 ;m/z :m/3 :1463 ;m/4 :1097 ;m/5 :877

[1432] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 12.64 分钟

[1433] UPLC 方法 :04_A2_1 :Rt = 13.65 分钟

[1434] 实施例 12

[1435] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

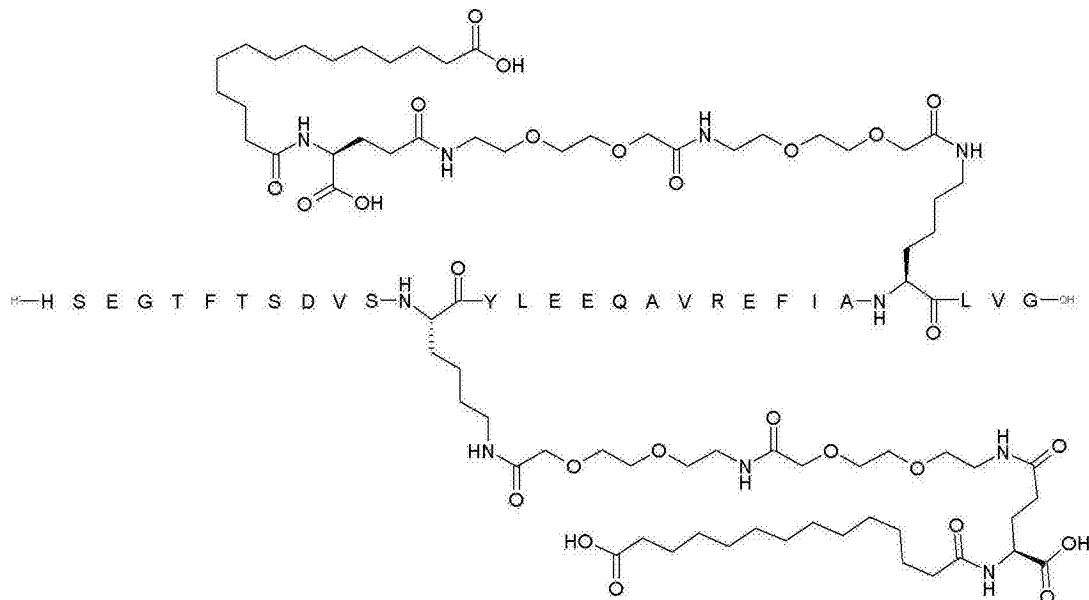
[1436] Chem. 31 :

[1437]

2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Ser⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1451] Chem. 33 :

[1452]



[1453] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1454] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.70 分钟 ;m/z :m/3 = 1487m/4 = 1115m/5 = 892

[1455] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 13.92 分钟

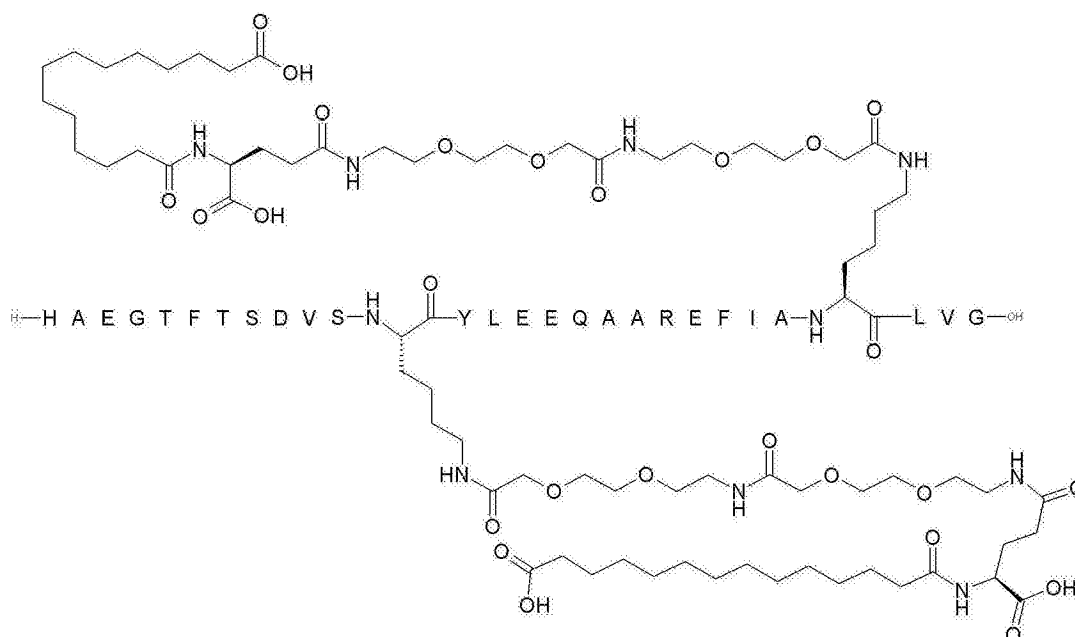
[1456] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 6.88 分钟

[1457] 实施例 15

[1458] N^{ε18}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1459] Chem. 34 :

[1460]



[1461] 制备方法: SPPS L; SC L; CP M1

[1462] LCMS :方法 :LCMS 4 :Rt = 2.63 分钟 :m/3 = 1472 :m/4 = 1104 :m/5 = 883

[1463] UPLC 方法 :B2 1 :Rt = 13.39 分钟

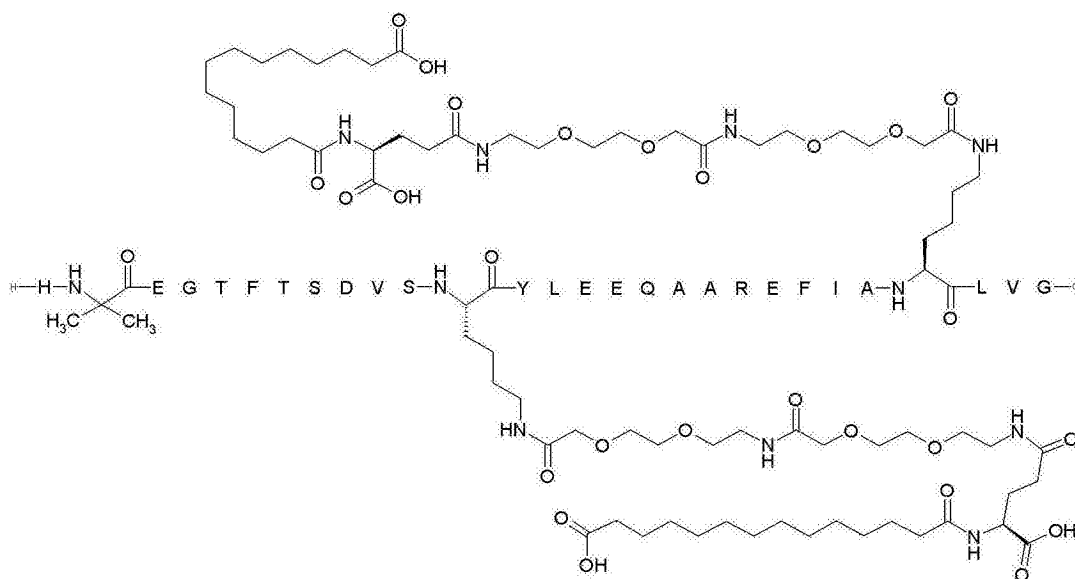
[1464] UPLC 方法 :05 B5 1 ;Rt = 5.95 分钟

[1465] 实施例 16

[1466] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基) 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基) 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1467] Chem. 35 :

[1468]



[1469] 制备方法: SPPS_L; SC_L; CP_M1

[1470] LCMS :方法 :LCMS 4 :Rt = 2.67 分钟 ;m/z :m/3 = 1477 ;m/4 = 1107 ;m/5 = 886

[1471] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 13.42 分钟

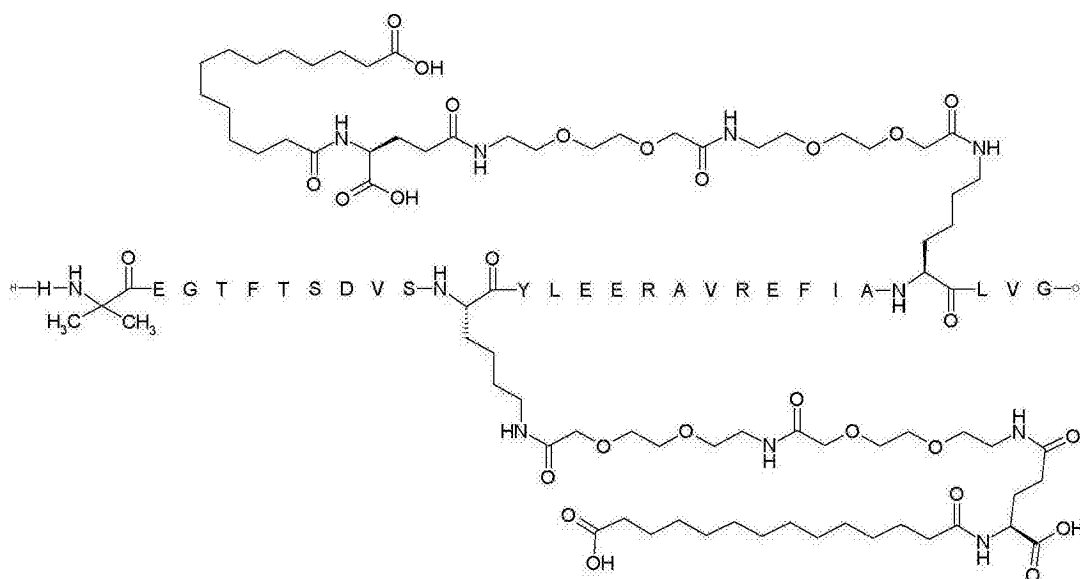
[1472] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 6.10 分钟

[1473] 实施例 17

[1474] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²³, Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1475] Chem. 36 :

[1476]



[1477] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1478] LCMS :方法 :LCMS_2 :Rt = 4.32 分钟 ;m/z :m/3 = 1496

[1479] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.72 分钟

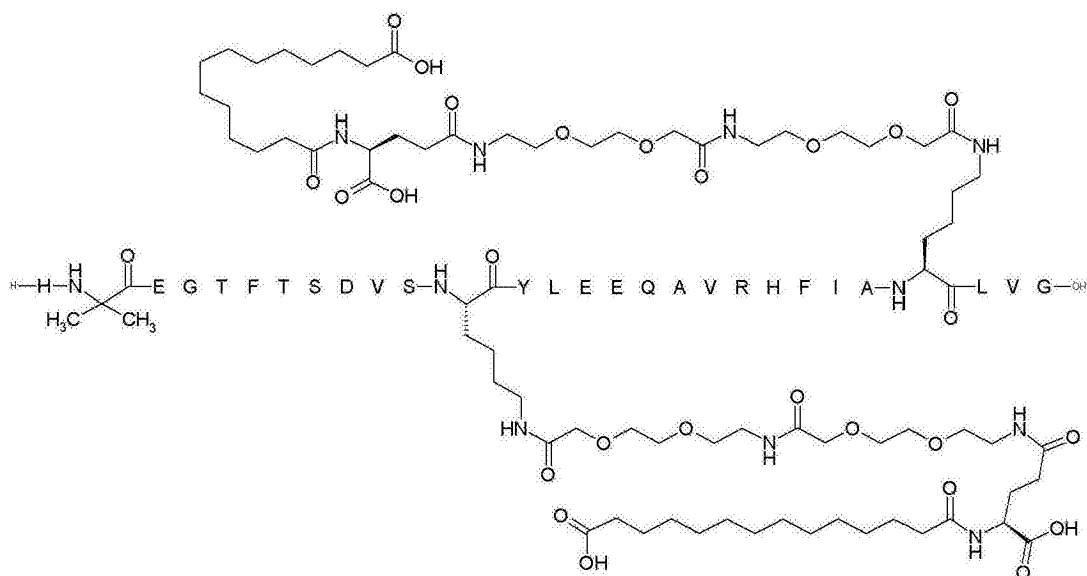
[1480] UPLC 方法 :04_A3_1 :Rt = 7.96 分钟

[1481] 实施例 18

[1482] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, His²⁷, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1483] Chem37 :

[1484]



[1485] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1486] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.73 分钟 ;m/z :M/3 :1489.0 ;M/4 :1116.8

[1487] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.69 分钟

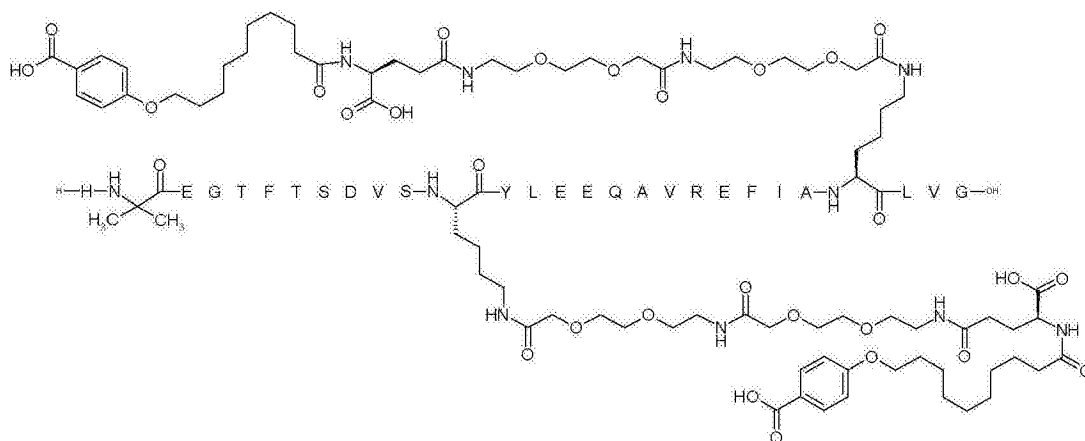
[1488] UPLC 方法 :04_A3_1 :Rt = 7.95 分钟

[1489] 实施例 19

[1490] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1491] Chem. 38 :

[1492]



[1493] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1494] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.91 分钟, m/z :m/3 = 1520.0 ;m/4 = 1140.3 ;m/5 = 912.7

[1495] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 13.85 分钟

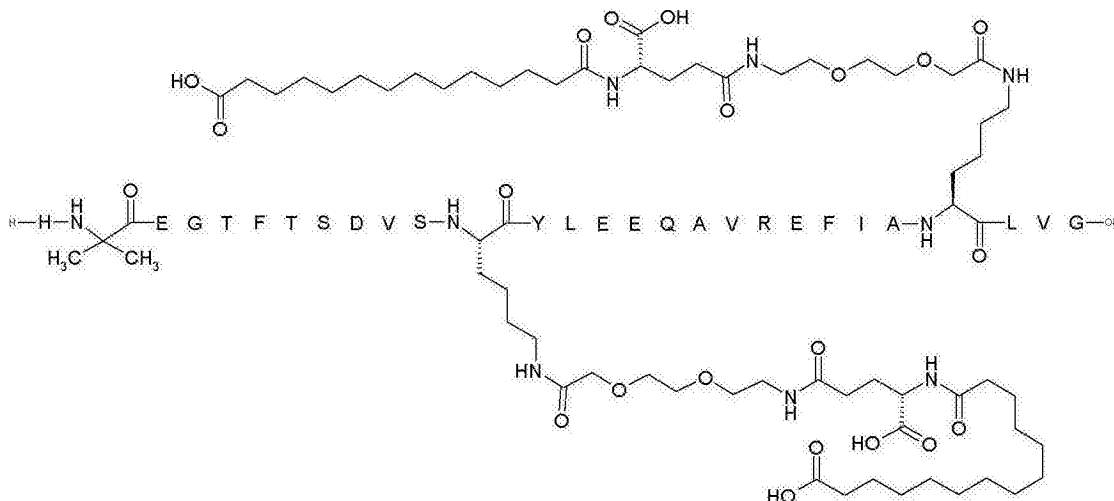
[1496] UPLC 方法 :04_A3_1 :Rt = 7.68 分钟

[1497] 实施例 20

[1498] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1499] Chem. 39 :

[1500]



[1501] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1502] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.93 分钟 ;m/3 :1389 ;m/4 :1042 ;m/5 :833

[1503] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 14.07 分钟

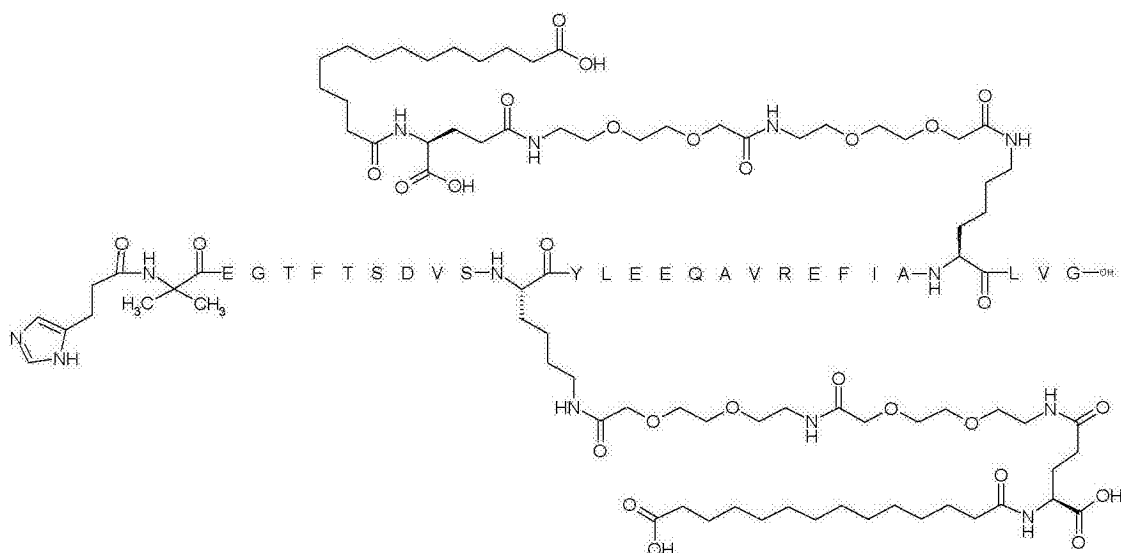
[1504] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 8.39 分钟

[1505] 实施例 21

[1506] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1507] Chem. 40 :

[1508]



[1509] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1510] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.80 分钟 ;m/3 :1481 ;m/4 :1111 ;m/5 :888

[1511] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 14.32 分钟

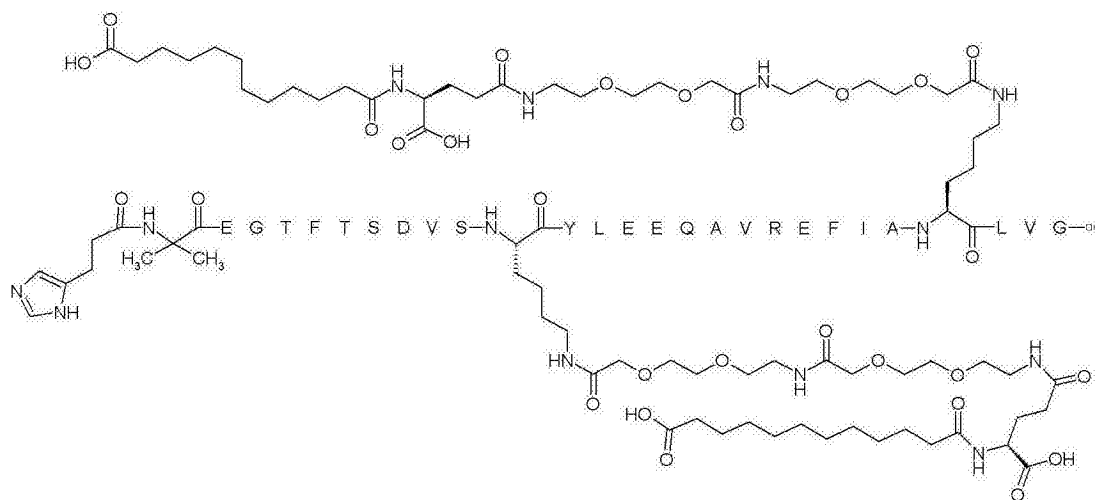
[1512] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 8.38 分钟

[1513] 实施例 22

[1514] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Imp⁷, Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1515] Chem. 41 :

[1516]



[1517] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1518] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt=2.70 分钟 ;m/3=1462m/4=1097m/5=877

[1519] UPLC 方法 :B2_1 :Rt=6.87 分钟

[1520] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt=13.30 分钟

[1521] 实施例 23

[1533] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1534] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.65 分钟, m/z : $m/3 = 1470.7$, $m/4 = 1103.0$, $m/5 = 882.9$

[1535] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 12.27 分钟

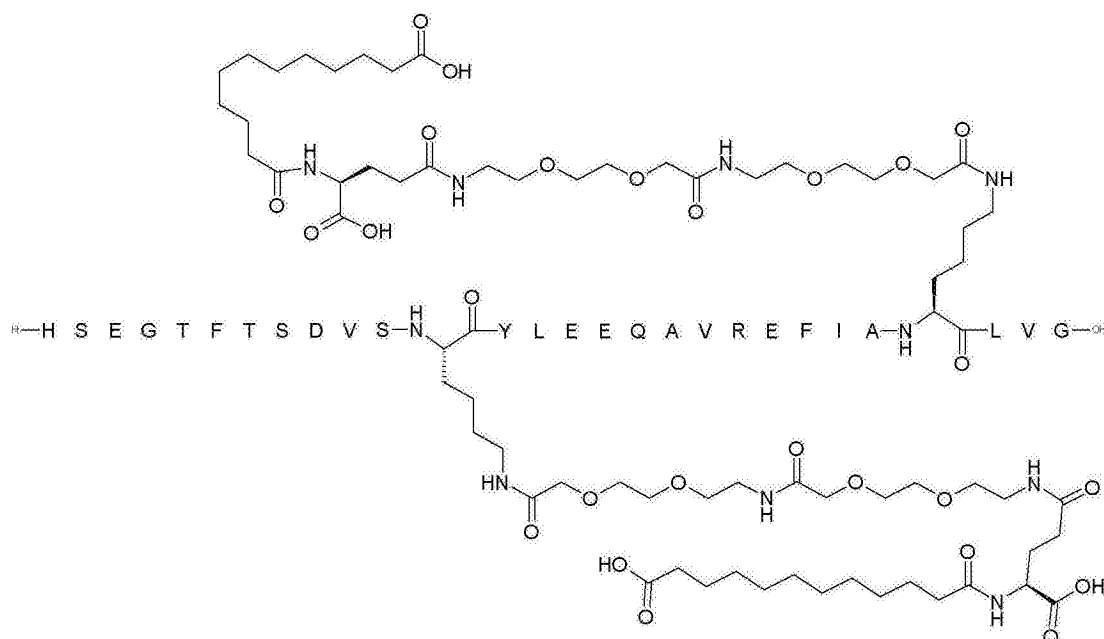
[1536] UPLC 方法 :04_A3_1 :Rt = 6.50 分钟

[1537] 实施例 25

[1538] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Ser⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1539] Chem. 44 :

[1540]



[1541] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1542] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.69 分钟, m/z : $1/3 = 1468.7$; $1/4 = 1101.8$

[1543] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 12.80 分钟

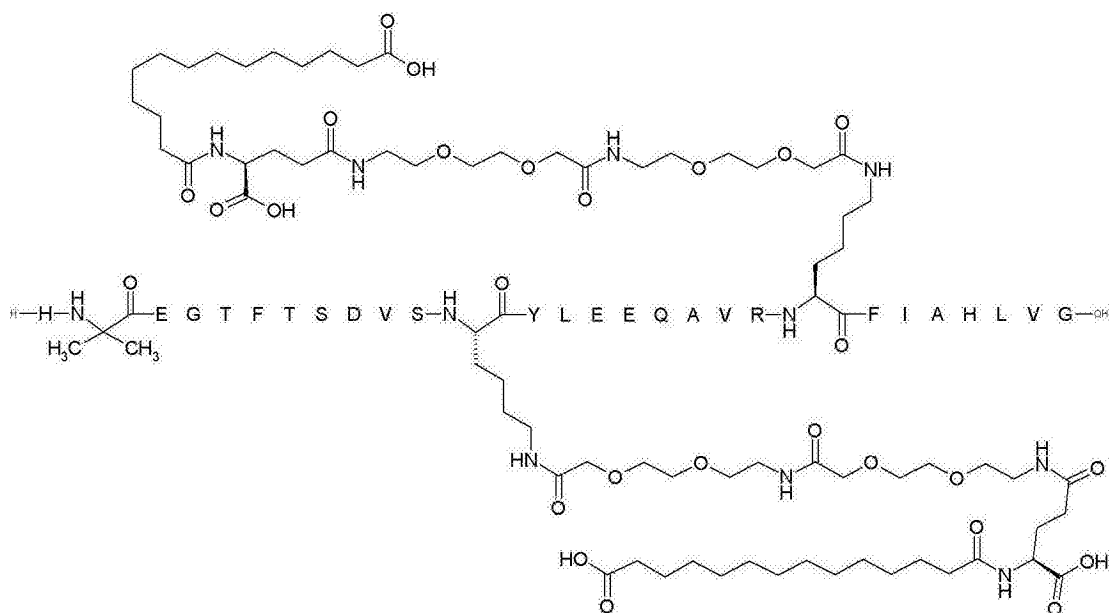
[1544] UPLC 方法 :04_A3_1 :Rt = 5.97 分钟

[1545] 实施例 26

[1546] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1547] Chem. 45 :

[1548]



[1549] 制备方法 :SPPS_L :SC_L ;CP_M1

[1550] 通过方法 :MALDI_MS 证实 4467. 13Da 的理论分子量 :m/z :4466. 3

[1551] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8. 52 分钟

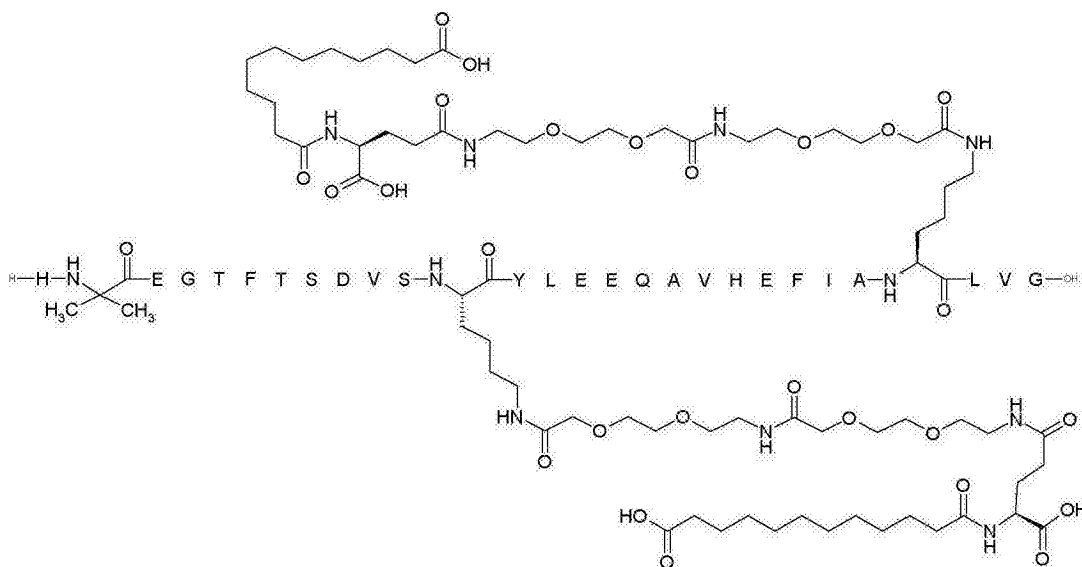
[1552] UPLC 方法 :04_A3_1 :Rt = 7. 06 分钟

[1553] 实施例 27

[1554] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4- 羧基 -4-(11- 羧基十一酰基氨基) 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4- 羧基 -4-(11- 羧基十一酰基氨基) 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, His²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)- 肽

[1555] Chem. 46 :

[1556]



[1557] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1558] 通过 MALDI-MS (α - 氰基) 证实 4383. 9Da 的理论分子量 ;m/z :4382. 6

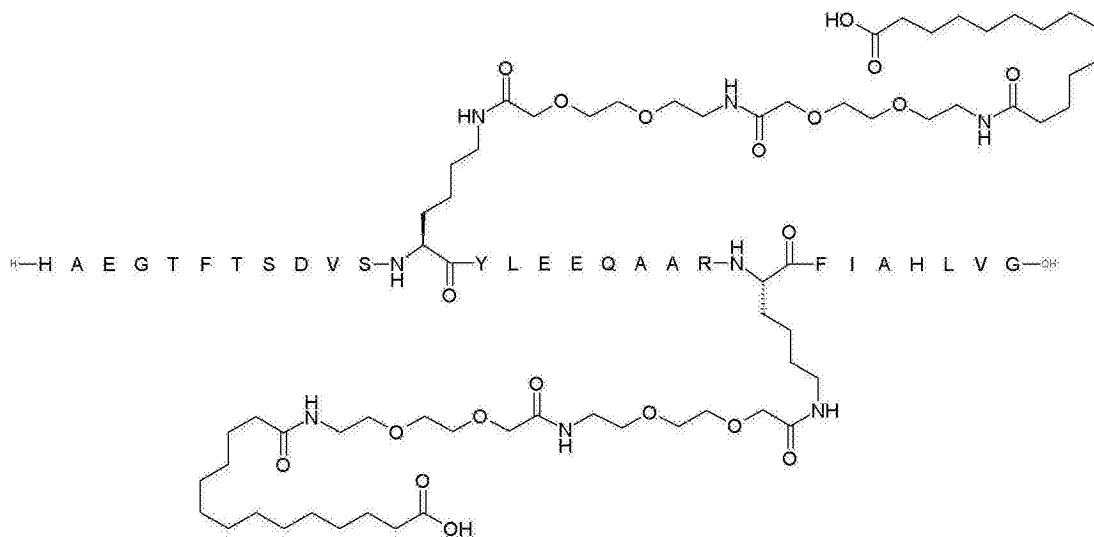
[1559] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 12.8 分钟

[1560] 实施例 28

[1561] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1562] Chem. 47 :

[1563]



[1564] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1565] LCMS :方法 :LCMS_2 :Rt = 4.22 分钟 ;m/z :4166.8 ;M/3 :1390 ;M/4 :1043

[1566] UPLC :方法 :B4_1 :Rt = 8.81 分钟

[1567] UPLC :方法 :05_B8_1 :Rt = 4.64 分钟

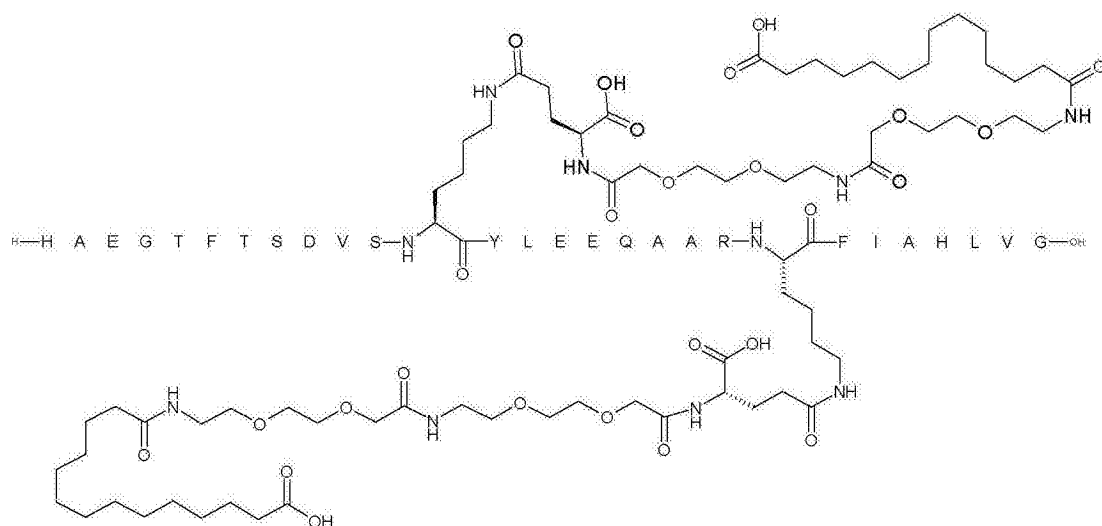
[1568] UPLC :方法 :04_A3_1 :Rt = 8.52 分钟

[1569] 实施例 29

[1570] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1571] Chem. 48 :

[1572]



[1573] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1574] LCMS :方法 :LCMS_2 :Rt = 4.13 分钟 ;m/z :4425.0 ;M/3 :1476 ;M/4 :1108 :

[1575] UPLC :方法 :B4_1 :Rt = 8.43 分钟

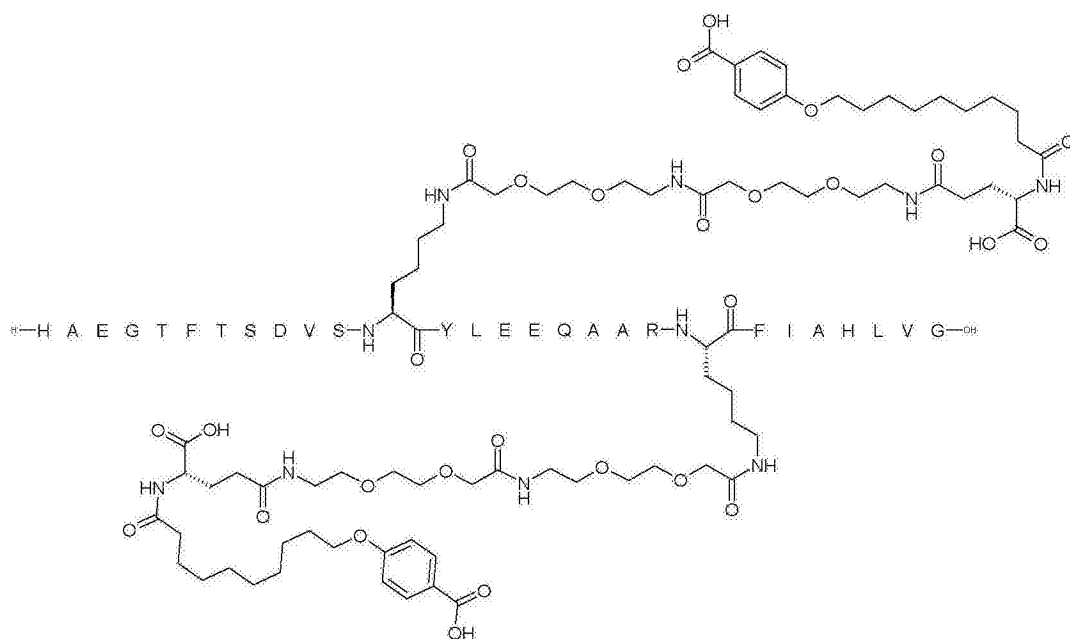
[1576] UPLC :方法 :05_B8_1 :Rt = 4.20 分钟

[1577] 实施例 30

[1578] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1579] Chem. 49 :

[1580]



[1581] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1582] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 1.96 分钟 ;m/z :4525.1 ;M/3 :1509 ;M/4 :1132

[1583] UPLC :方法 :05_B5_1 :Rt = 5.29 分钟

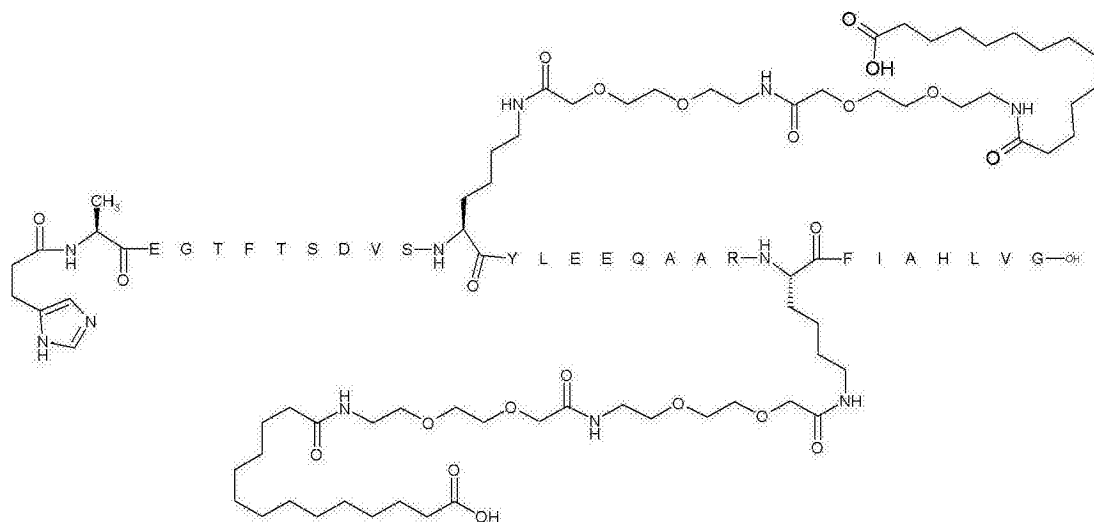
[1584] UPLC :方法 :B4_1 :Rt = 8.18 分钟

[1585] 实施例 31

[1586] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1587] Chem. 50 :

[1588]



[1589] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1590] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.17 分钟 ;m/z :4151.8 ;M/3 :1385 ;M/4 :1039

[1591] UPLC :方法 :05_B8_1 :Rt = 4.45 分钟

[1592] UPLC :方法 :B4_1 :Rt = 8.88 分钟

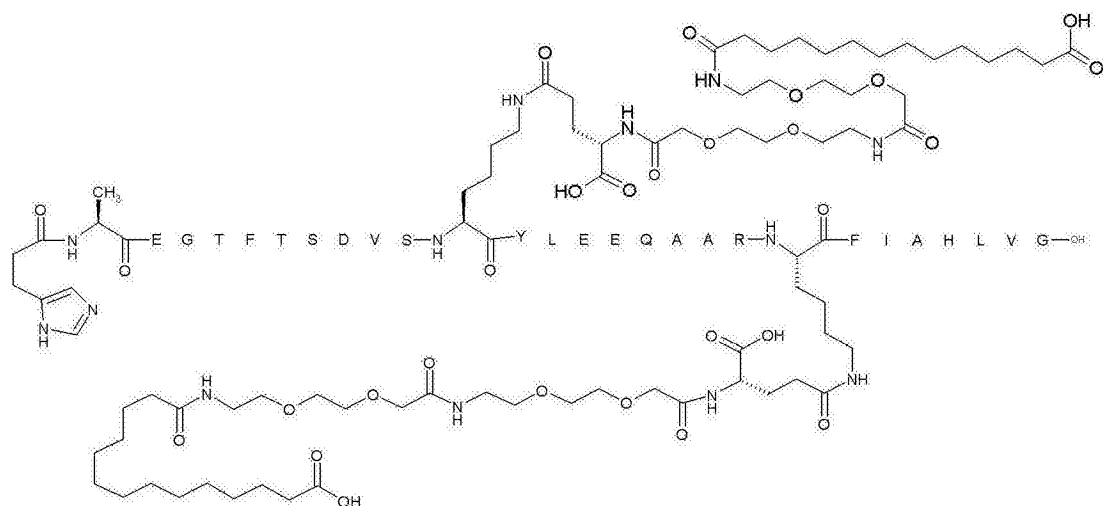
[1593] UPLC :方法 :04_A3_1 :Rt = 8.96 分钟

[1594] 实施例 32

[1595] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], N^{827} -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1596] Chem. 51 :

[1597]



[1598] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1599] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.12 分钟 ;m/z :4410.0 ;M/3 :1470 ;M/4 :1103

[1600] UPLC :方法 :05_B5_1 :Rt = 6.57 分钟

[1601] UPLC :方法 :05_B8_1 :Rt = 3.81 分钟

[1602] UPLC :方法 :B4_1 :Rt = 8.59 分钟

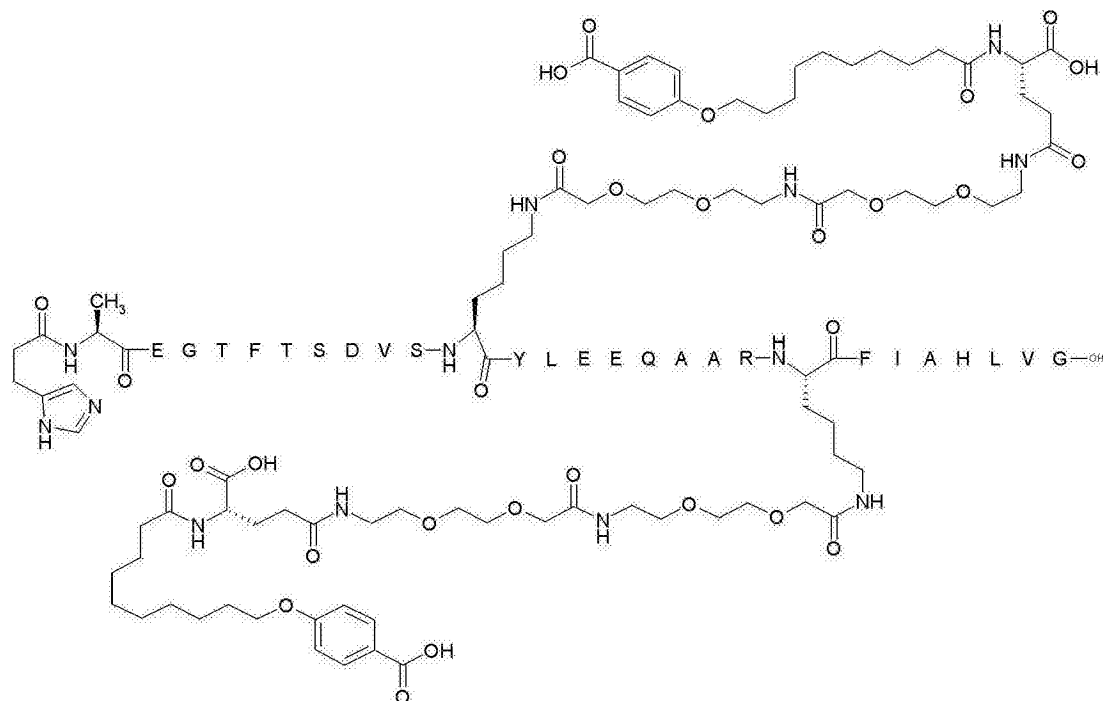
[1603] UPLC :方法 :04_A3_1 :Rt = 6.60 分钟

[1604] 实施例 33

[1605] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1606] Chem. 52 :

[1607]



[1608] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1609] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.04 分钟 ;m/z :4510.1 ;M/3 :1504 ;M/4 :1128

[1610] UPLC :方法 :05_B5_1 :Rt = 5.79 分钟

[1611] UPLC :方法 :B4_1 :Rt = 8.36 分钟

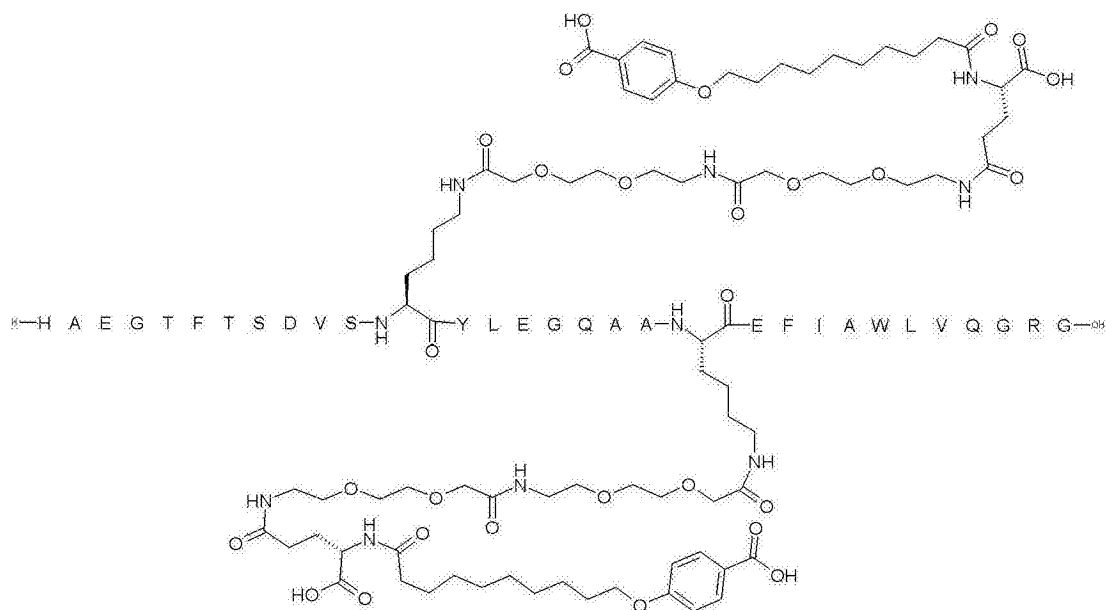
[1612] UPLC :方法 :04_A3_1 :Rt = 5.57 分钟

[1613] 实施例 34

[1614] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸,Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1615] Chem. 53 :

[1616]



[1617] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1618] 通过 MALDI_MS 证实 4816.4Da 的理论分子量 :m/z :4819.5

[1619] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.85 分钟

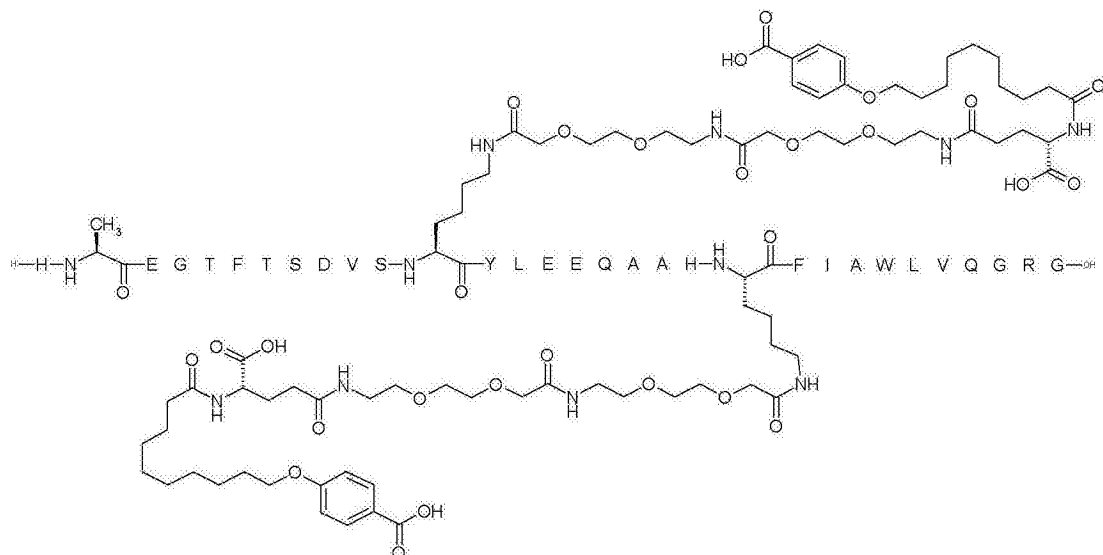
[1620] UPLC 方法 :05_B8_1 :Rt = 3.42 分钟

[1621] 实施例 35

[1622] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸,Glu²²,His²⁶,Lys²⁷,Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1623] Chem. 54 :

[1624]



[1625] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1626] 通过 MALDI_MS 证实 4896.5Da 的理论分子量 :m/z :4896

[1627] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.65 分钟

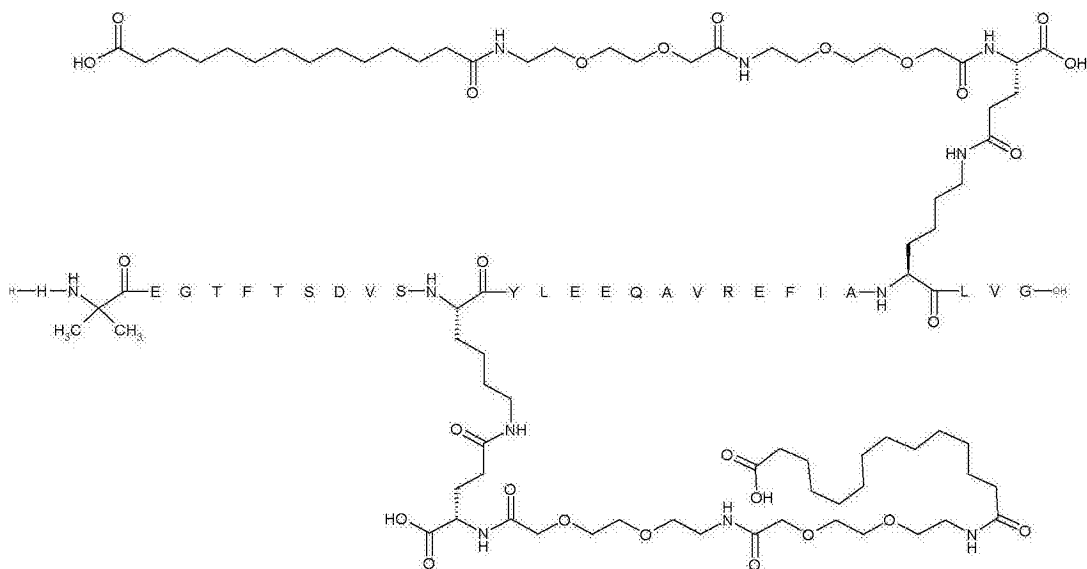
[1628] UPLC 方法 :05_B8_1 :Rt = 2.98 分钟

[1629] 实施例 36

[1630] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1631] Chem. 55 :

[1632]



[1633] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1634] 通过 MALDI_MS 证实 4459.1Da 的理论分子量 :m/z :4458.8

[1635] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 9.28 分钟

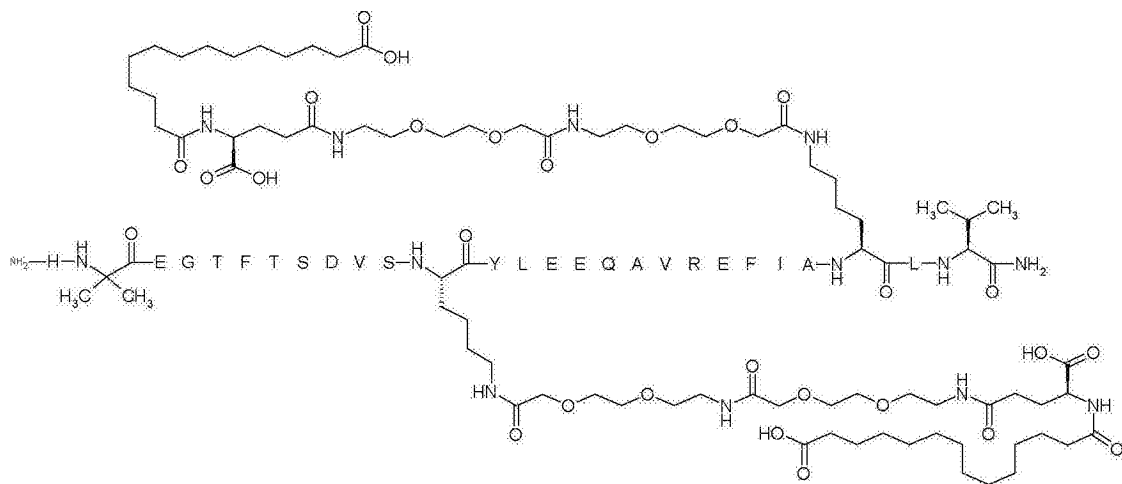
[1636] UPLC 方法 :05_B8_1 :Rt = 5.6 分钟

[1637] 实施例 37

[1638] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹]-GLP-1-(7-33)-肽酰胺

[1639] Chem. 56 :

[1640]



[1641] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1642] 通过 MALDI_MS 证实 4401.1Da 的理论分子量 :m/z :4401.3

[1643] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.65 分钟

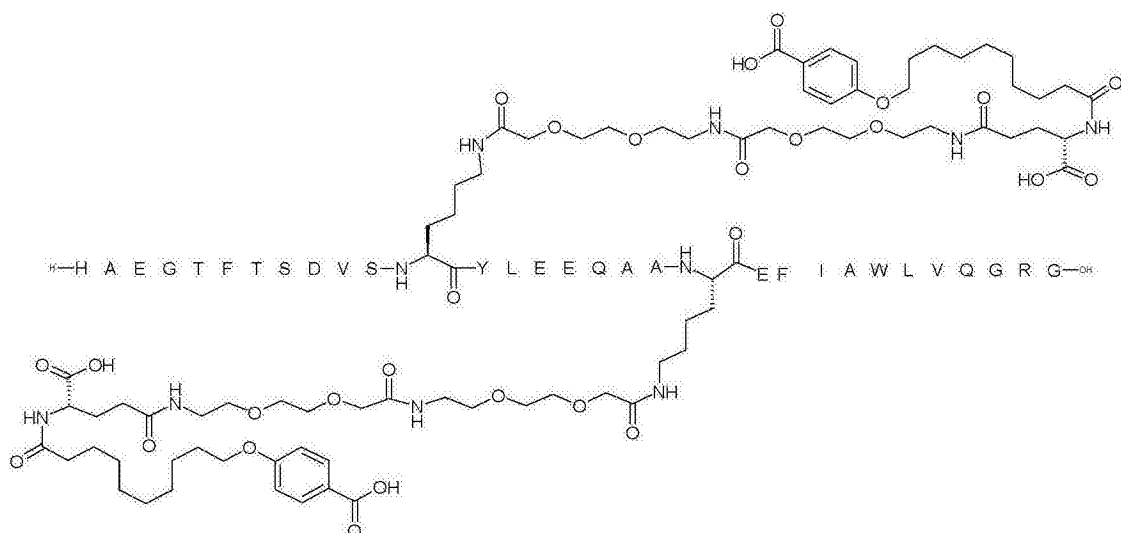
[1644] UPLC 方法 :05_B8_1 :Rt = 4.47 分钟

[1645] 实施例 38

[1646] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1647] Chem. 57 :

[1648]



[1649] 制备方法: SPPS L:SC L:CP M1

[1650] LCMS:方法:LCMS 4:Rt = 2.23 分钟, m/z :4888.5

[1651] UPLC 方法 :B2 1 :Rt = 13.59 分钟

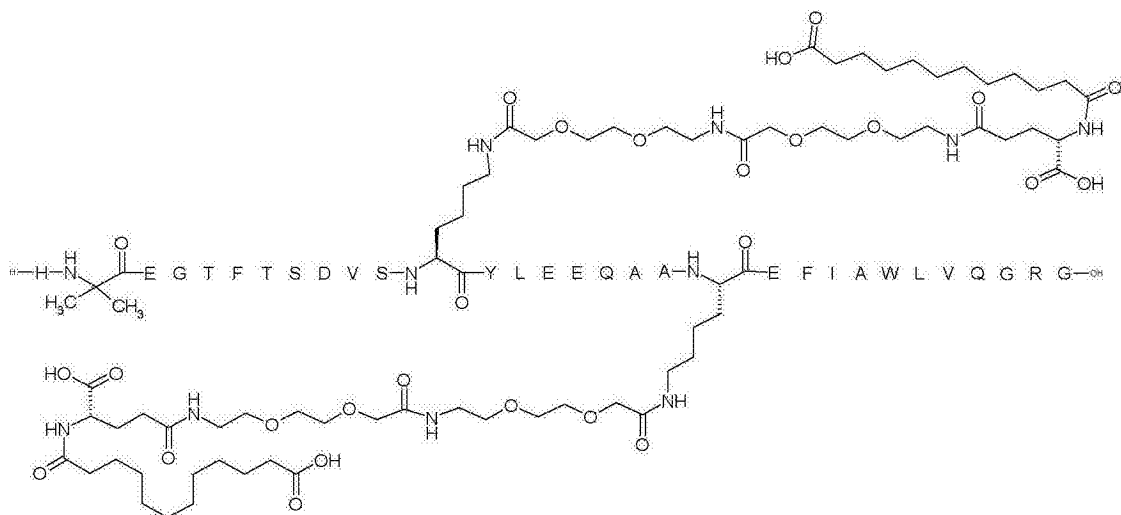
[1652] UPLC 方法 :04 A7 1 :Rt = 5.03 分钟

[1653] 实施例 39

[1654] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1655] Chem. 58 :

[1656]



[1657] 制备方法: SPPS L; SC L

[1658] LCMS : 方法 : LCMS_4 : Rt = 2.03 分钟 ; m/z : 4744.8 ; m/3 : 1582 ; m/4 : 1187 ; m/5 :
950

[1659] UPLC 方法 :B2 1 :Rt = 12.80 分钟

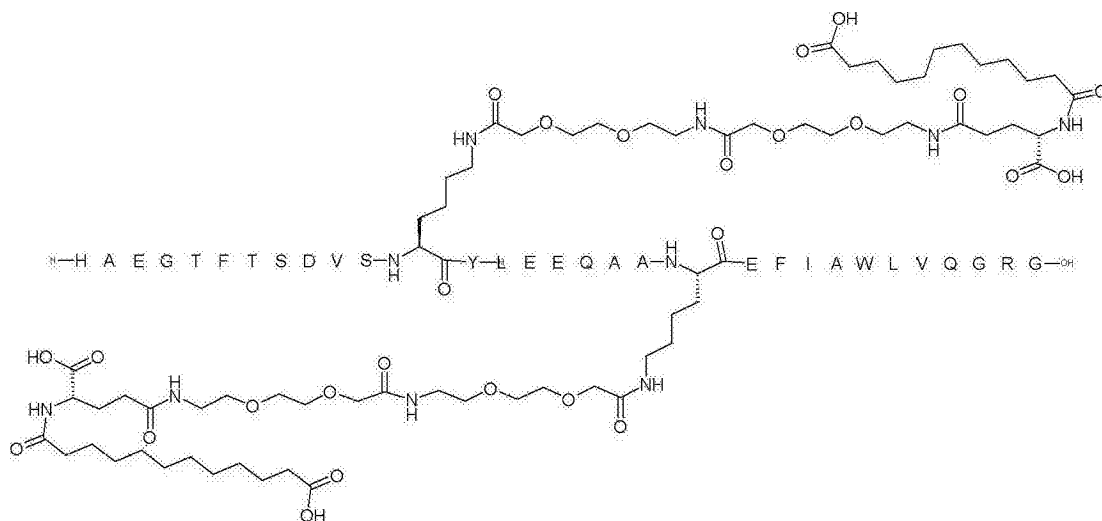
[1660] UPLC 方法 :05 B5 1 :Rt = 5.64 分钟

[1661] 实施例 40

[1662] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1663] Chem. 59 :

[1664]



[1665] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1666] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.03 分钟 ;m/3 :1577 ;m/4 :1183 ;m/5 :946 (1A)

[1667] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 12.76 分钟

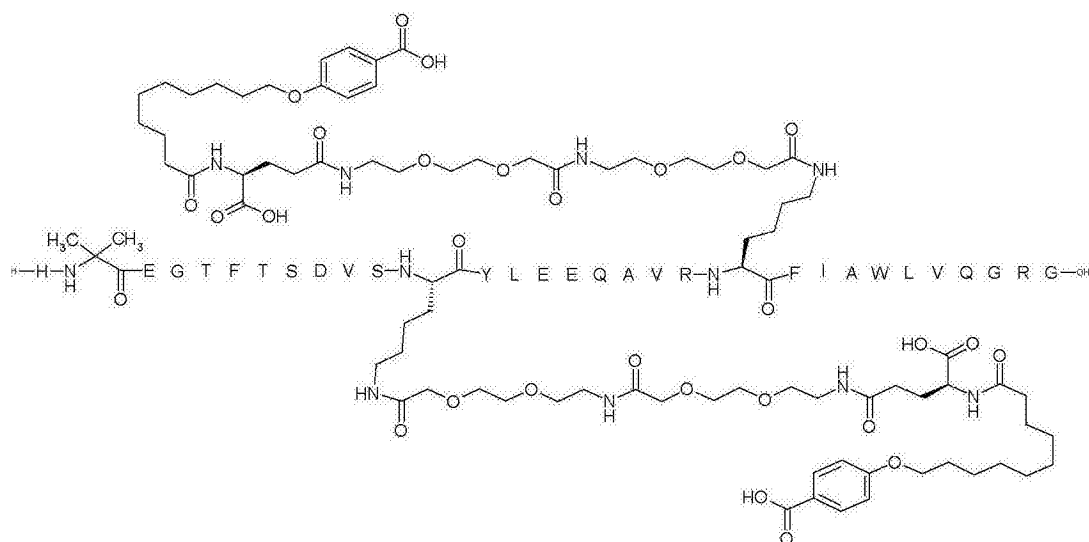
[1668] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 5.54

[1669] 实施例 41

[1670] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1671] Chem. 60 :

[1672]



[1673] 制备方法: SPPS_L:SC_L:CP_M1

[1674] LCMS:方法:LCMS 4:Rt = 2.51 分钟, m/z :4957.6

[1675] UPLC 方法 :B2 1 :Rt = 13.57 分钟

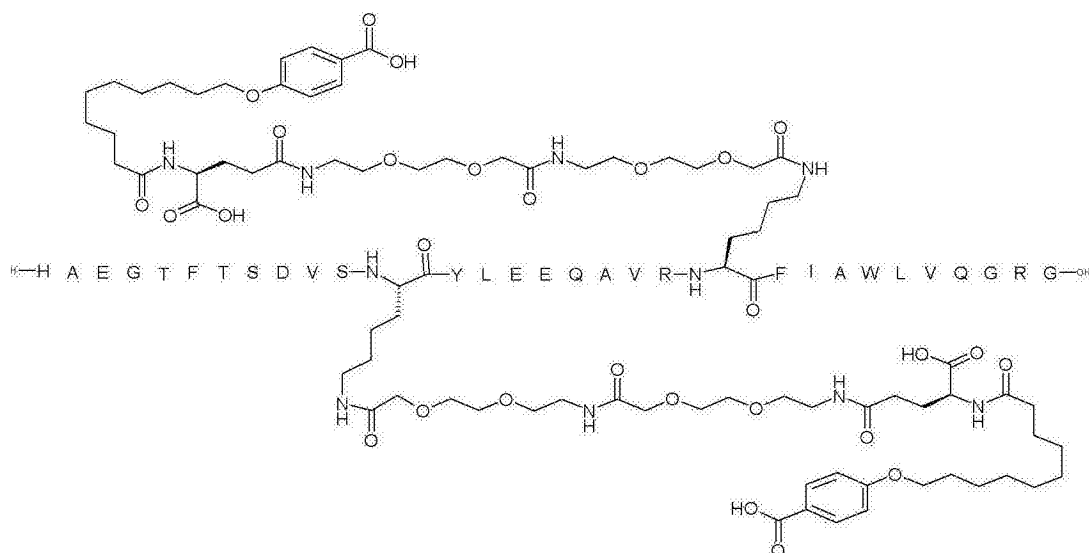
[1676] UPLC 方法 :05 B5 1 :Rt = 6.50 分钟

[1677] 实施例 42

[1678] N^{ε18}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^{ε27}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1679] Chem. 61 :

[1680]



[1681] 制备方法:SPPS_L:SC_L:CP_M1

[1682] LCMS:方法:LCMS_4:Rt = 2.31 分钟, m/z :4942.3

[1683] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 13.53 分钟

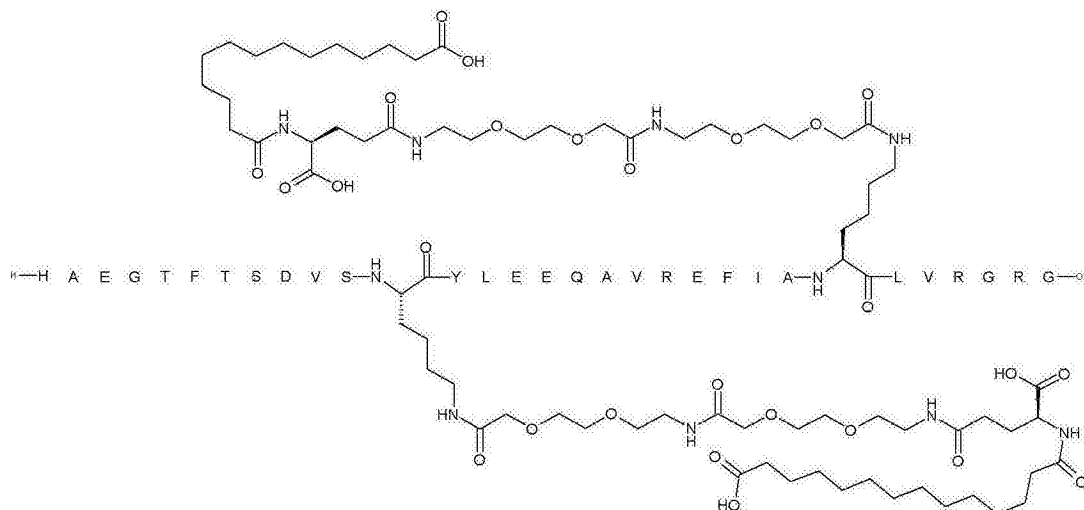
[1684] UPLC 方法 :05 B5 1 :Rt = 6.34 分钟

[1685] 实施例 43

[1686] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1687] Chem. 62 :

[1688]



[1689] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1690] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 1.92 分钟 ;m/z :4815 ;m/3 :1605 ;m/4 :1204 ;m/5 :963

[1691] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 12.32 分钟

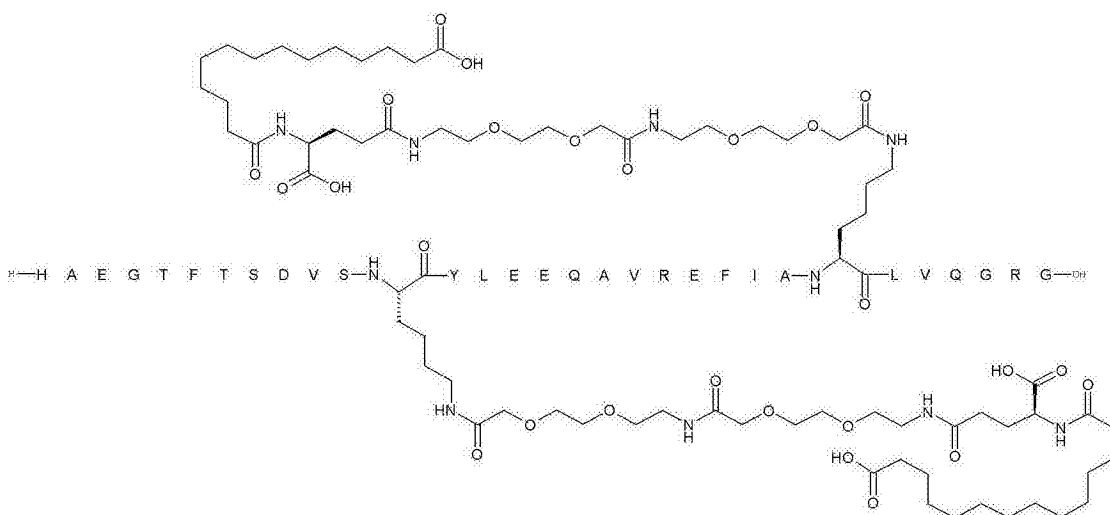
[1692] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 5.28 分钟

[1693] 实施例 44

[1694] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1695] Chem. 63 :

[1696]



[1697] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1698] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.03 分钟 ;m/3 :1595 ;m/4 :1197 ;m/6 :957

[1699] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 12.99 分钟

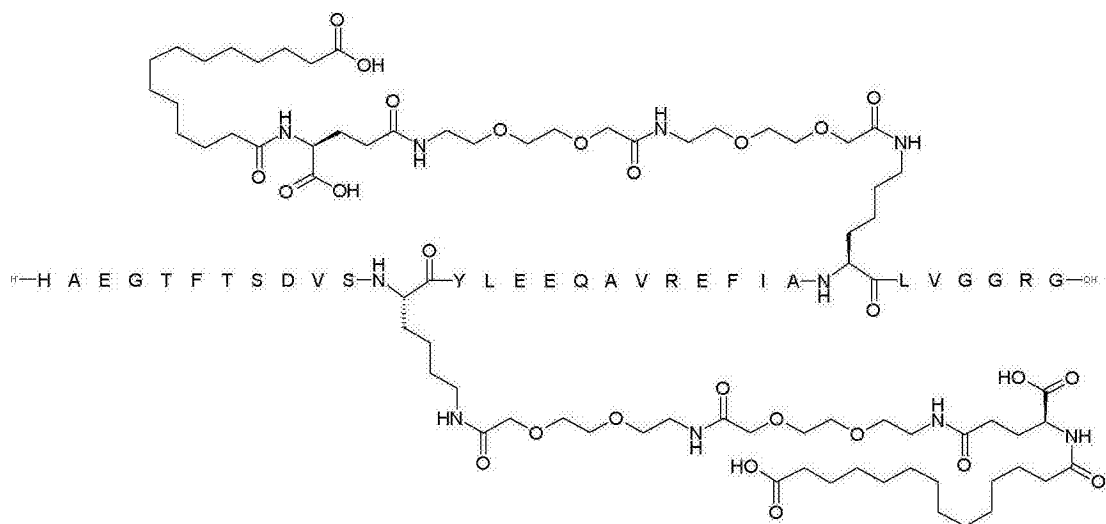
[1700] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 5.48 分钟

[1701] 实施例 45

[1702] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸,Glu²²,Val²⁵,Arg²⁶,Lys³¹,Gly³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1703] Chem. 64 :

[1704]



[1705] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1706] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.03 分钟 ;m/3 = 1572 ;m/4 = 1179 ;m/5 = 943 ;

[1707] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 13.19 分钟

[1708] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 5.00 分钟

[1709] 实施例 46

[1710] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]

[1721] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1722] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 1.87 分钟 ;m/3 :1608 ;m/4 :1206 ;m/5 :965 ;m/6 :804

[1723] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 11.79 分钟

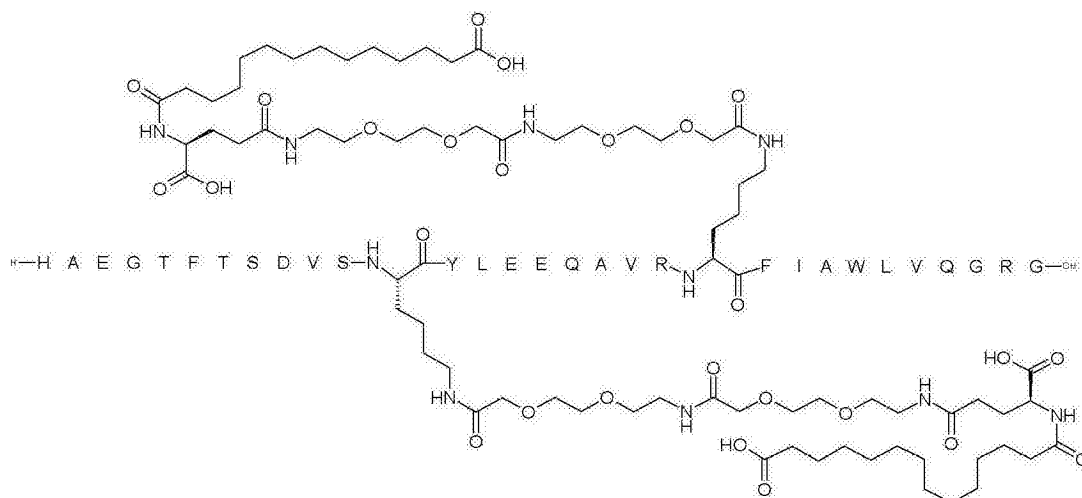
[1724] UPLC 方法 :05_B9_1 :Rt = 7.23 分钟

[1725] 实施例 48

[1726] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1727] Chem. 67 :

[1728]



[1729] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1730] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.13 分钟 ;m/3 :1615 ;m/4 :1211 ;m/5 :969

[1731] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 6.59 分钟

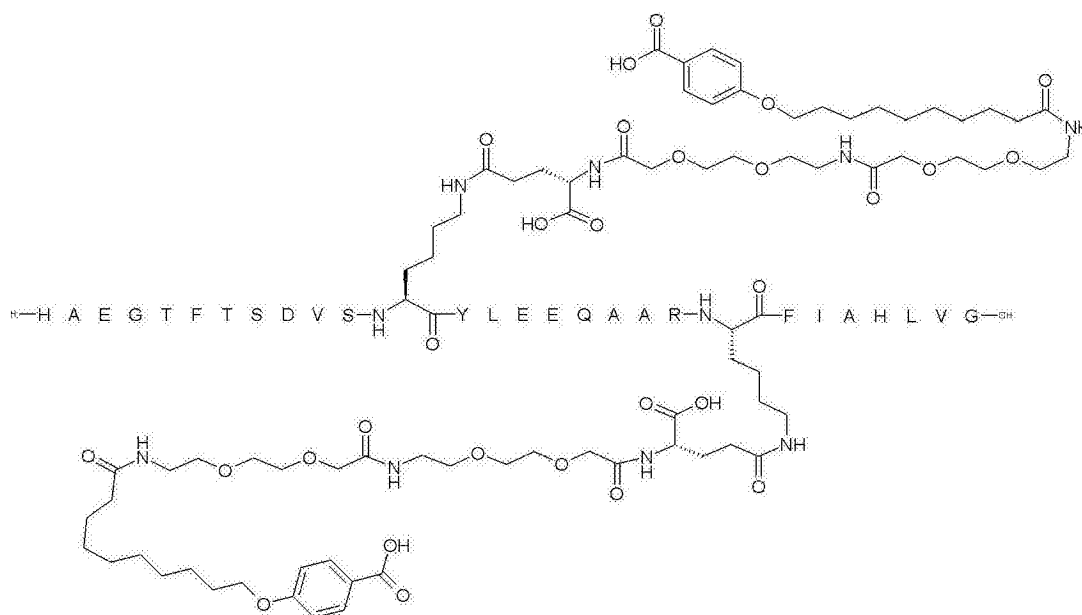
[1732] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 13.55 分钟

[1733] 实施例 49

[1734] $N^{\epsilon 18}$ -(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 27}$ -(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1735] Chem. 68 :

[1736]



[1737] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1738] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.12 分钟 ;m/z :4525.1 ;M/3 :1509 ;M/4 :1132

[1739] UPLC :方法 :05_B5_1 :Rt = 5.54 分钟

[1740] UPLC :方法 :B4_1 :Rt = 8.50 分钟

[1741] UPLC :方法 :04_A7_1 :Rt = 7.02 分钟

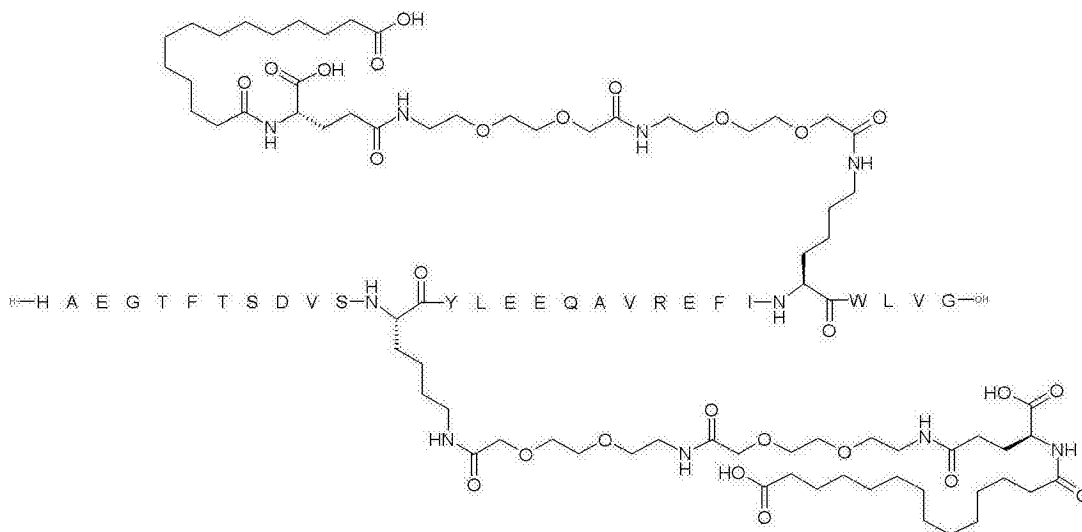
[1742] UPLC :方法 :04_A3_1 :Rt = 7.83 分钟

[1743] 实施例 50

[1744] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基], $N^{\epsilon 30}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Lys18, Glu22, Val25, Arg26, Lys30, Gly34]-GLP-1-(7-34)-肽

[1745] Chem. 69 :

[1746]



[1747] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1748] 通过 MALDI-MS 证实 4560.2Da 的理论分子量 :m/z :4559

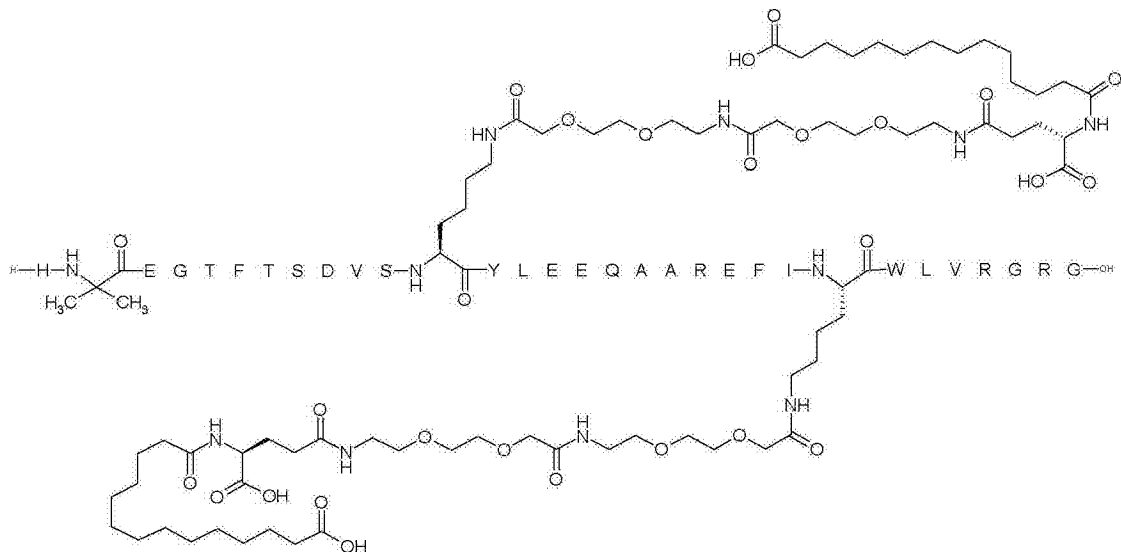
[1749] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 9.89 分钟

[1750] 实施例 51

[1751] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 30}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³⁰, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1752] Chem. 70 :

[1753]



[1754] 制备方法 :SPPS_L :SC_L ;CP_M1

[1755] LCMS : 方法 :LCMS_4 :Rt = 2.05 分钟 ;m/z :4916.5 ;M/3 :1639 ;M/4 :1229 ;M/5 :983

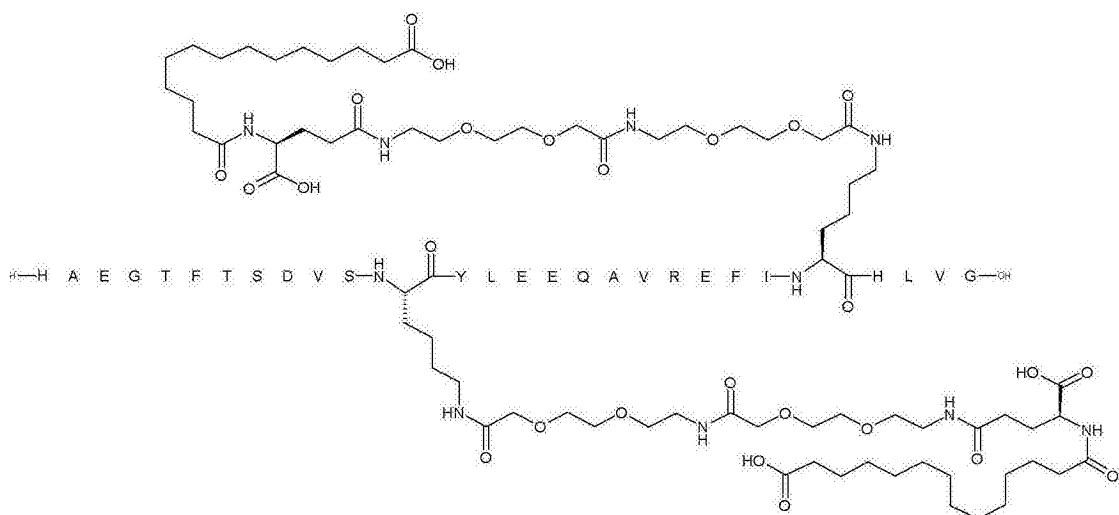
[1756] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.38 分钟

[1757] 实施例 52

[1758] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 30}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³⁰, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1759] Chem. 71 :

[1760]



[1761] 制备方法: SPPS L:SC L:CP M1

[1762] LCMS:方法:LCMS 4:Rt = 2.27 分钟, m/z :4510.9

[1763] UPLC 方法 :B2 1 :Rt = 13.51 分钟

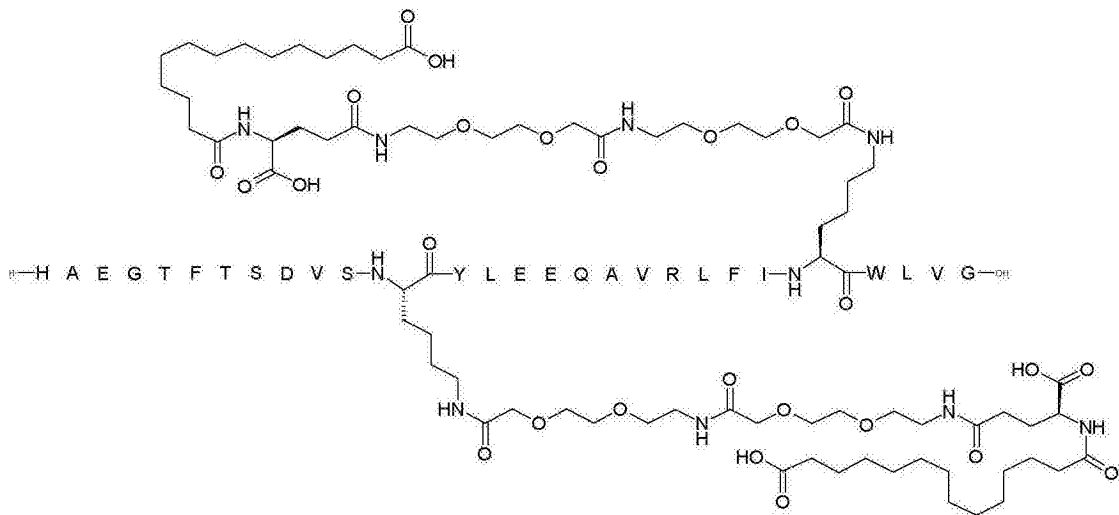
[1764] UPLC 方法 :05 B9 1 :Rt = 7.42 分钟

[1765] 实施例 53

[1766] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 30}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Leu²⁷, Lys³⁰, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1767] Chem. 72 :

[1768]



[1769] 制备方法: SPPS L:SC L:CP M1

[1770] LCMS:方法:LCMS 4:Rt = 2.72 分钟, m/z :4544.0

[1771] UPLC 方法 :B4 1 :Rt = 10.34 分钟

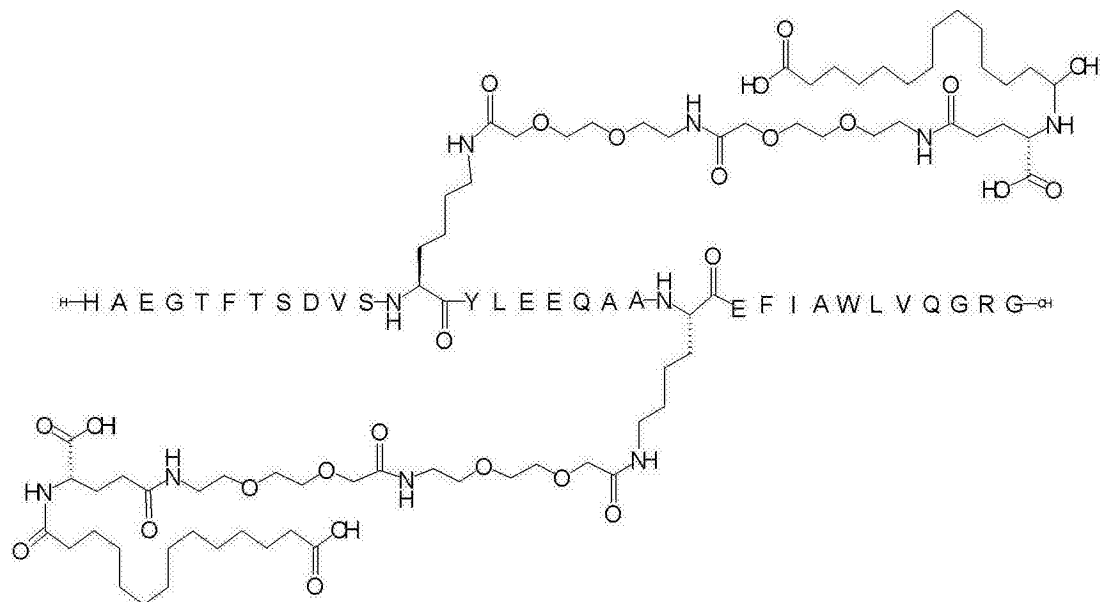
[1772] UPLC 方法 :05 B9 1 :Rt = 10.24 分钟

[1773] 实施例 54

[1774] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1775] Chem. 73 :

[1776]



[1777] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1778] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.29 分钟, m/z :4788.1

[1779] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.98 分钟

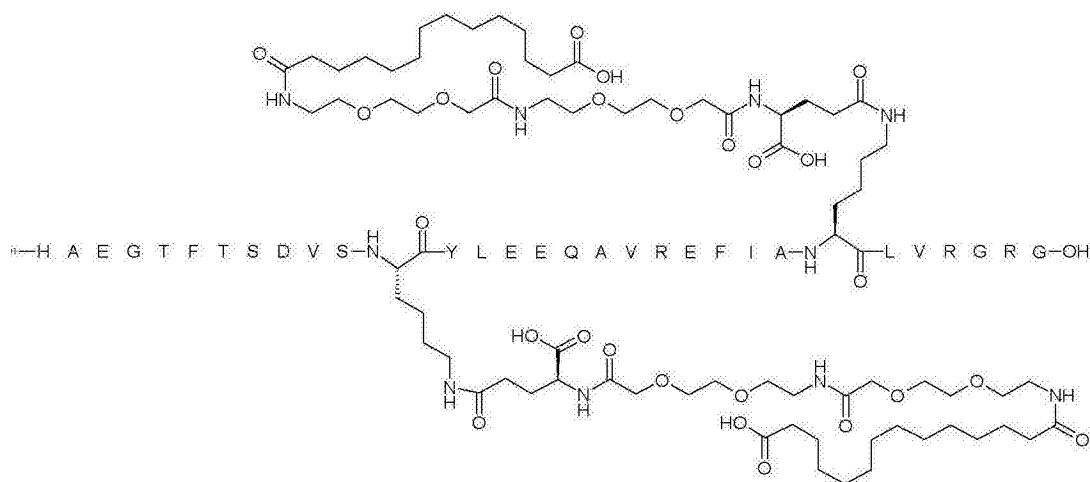
[1780] UPLC 方法 :05_B9_1 :Rt = 7.94 分钟

[1781] 实施例 55

[1782] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1783] Chem. 74 :

[1784]



[1785] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1786] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.01 分钟 ;m/z :m/3 :1605 ;m/4 :1204 ;m/5 :963

[1787] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 12.82 分钟

[1788] UPLC 方法 :05_B7_1 :Rt = 9.18 分钟

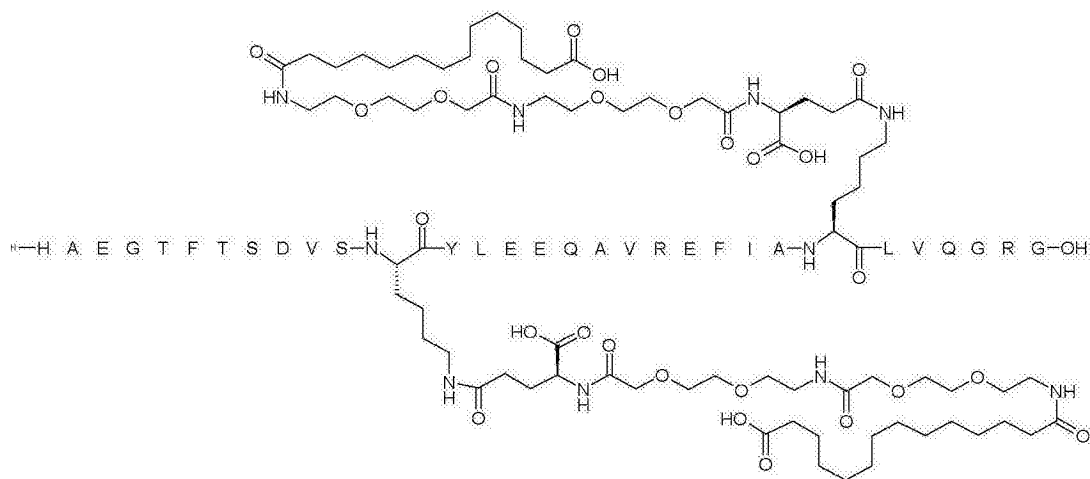
[1789] UPLC 方法 :05-B9_1 :Rt = 7.16 分钟

[1790] 实施例 56

[1791] N^ε¹⁸-[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], N^ε³¹-[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1792] Chem. 75 :

[1793]



[1794] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1795] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 1.86 分钟 ;m/z :4785.6 ;m/3 :1596 ;m/4 :1197 ;m/5 :958

[1796] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 13.22 分钟

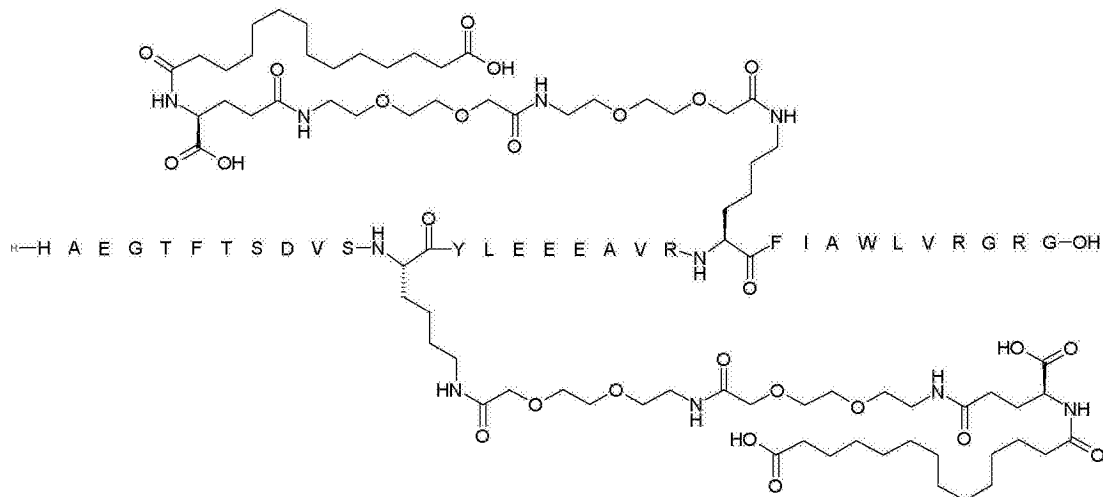
[1797] UPLC 方法 :04_A7_1 :Rt = 7.05 分钟

[1798] 实施例 57

[1799] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Glu²³, Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1800] Chem. 76 :

[1801]



[1802] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1803] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.06 分钟 ;m/3 :1624 ;m/4 :1218 ;m/5 :974

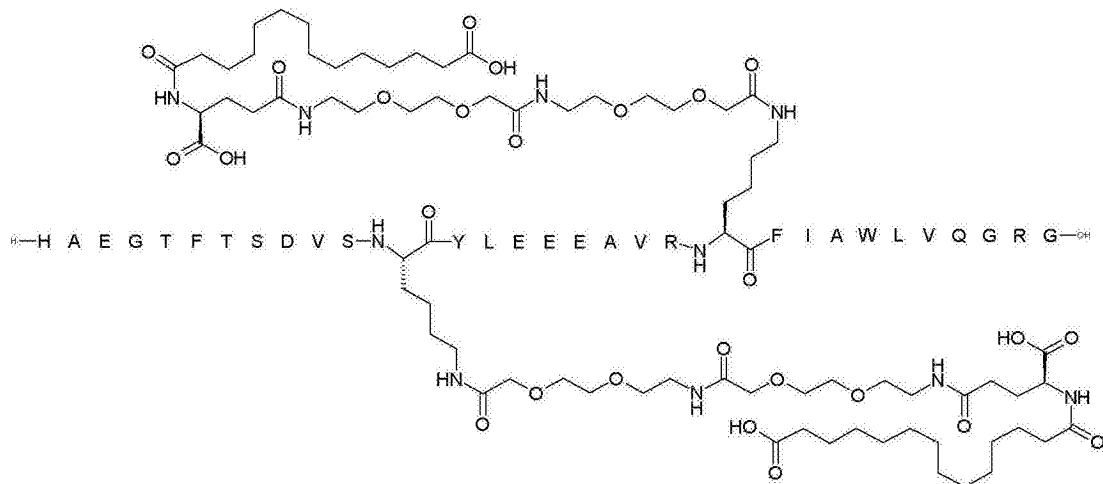
[1804] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 13.12 分钟

[1805] 实施例 58

[1806] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Glu²³, Val²⁵, Arg²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1807] Chem. 77 :

[1808]



[1809] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1810] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 1.86 分钟 ;m/3 :1614 ;m/4 :1211 ;m/5 :969

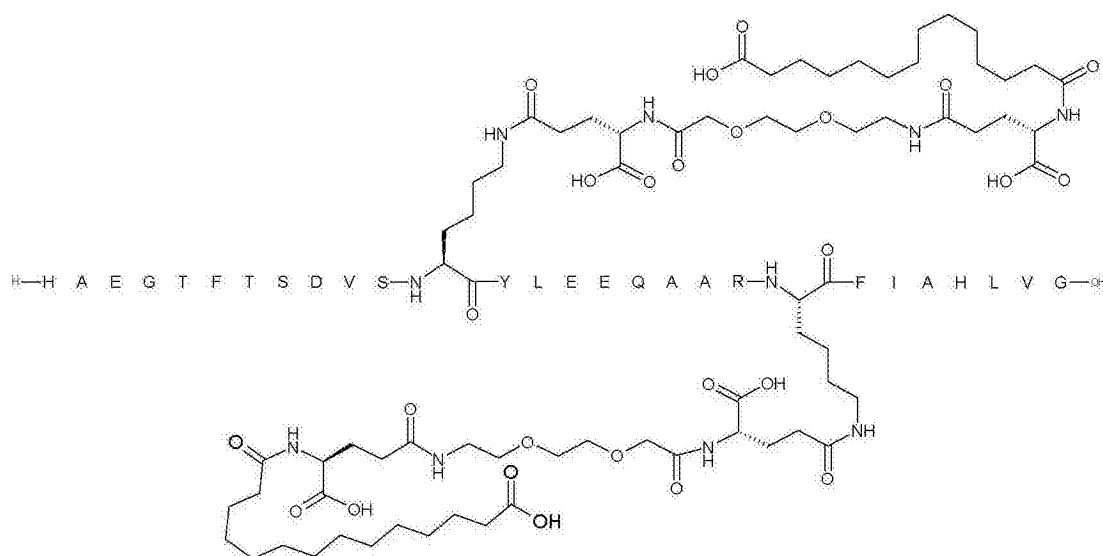
[1811] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 13.60 分钟

[1812] 实施例 59

[1813] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], N^{s27} -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, His³¹, Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1814] Chem. 78 :

[1815]



[1816] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1817] LCMS :方法 LCMS_4 :Rt = 2.10 分钟 ;m/z :4393.0 ;M/3 :1465 ;M/4 :1099

[1818] UPLC :方法 :B4_1 :Rt = 8.25 分钟

[1819] UPLC :方法 :05_B5_1 :Rt = 4.28 分钟

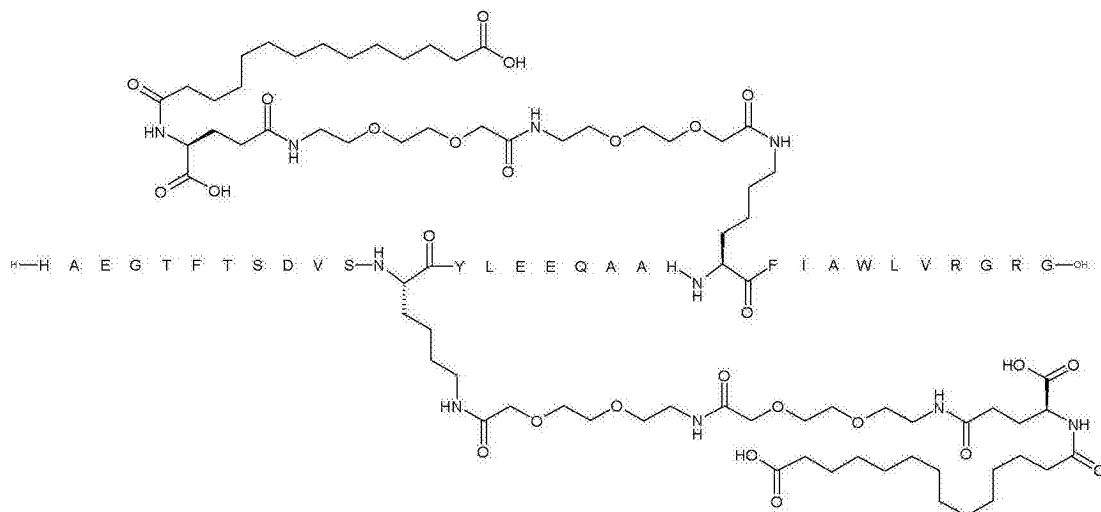
[1820] UPLC :方法 :04_A7_1 :Rt = 5.03 分钟

[1821] 实施例 60

[1822] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², His²⁶, Lys²⁷, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1823] Chem. 79 :

[1824]



[1825] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1826] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.00 分钟 ;m/3 :1608 ;m/4 :1206 ;m/5 :965

[1827] UPLC 方法 B2_1 :Rt = 12.62 分钟

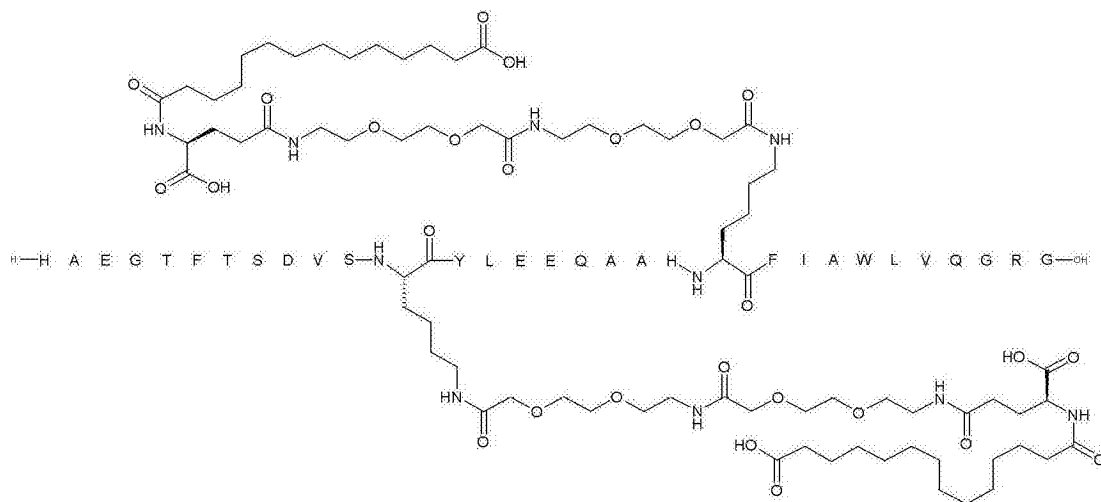
[1828] UPLC 方法 05_B5_1 :Rt = 4.61 分钟

[1829] 实施例 61

[1830] N^ε18-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε27-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², His²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1831] Chem. 80 :

[1832]



[1833] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1834] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.05 分钟 ;m/3 :1598 ;m/4 :1199 ;m/5 :960

[1835] UPLC 方法 B2_1 :Rt = 12.98 分钟

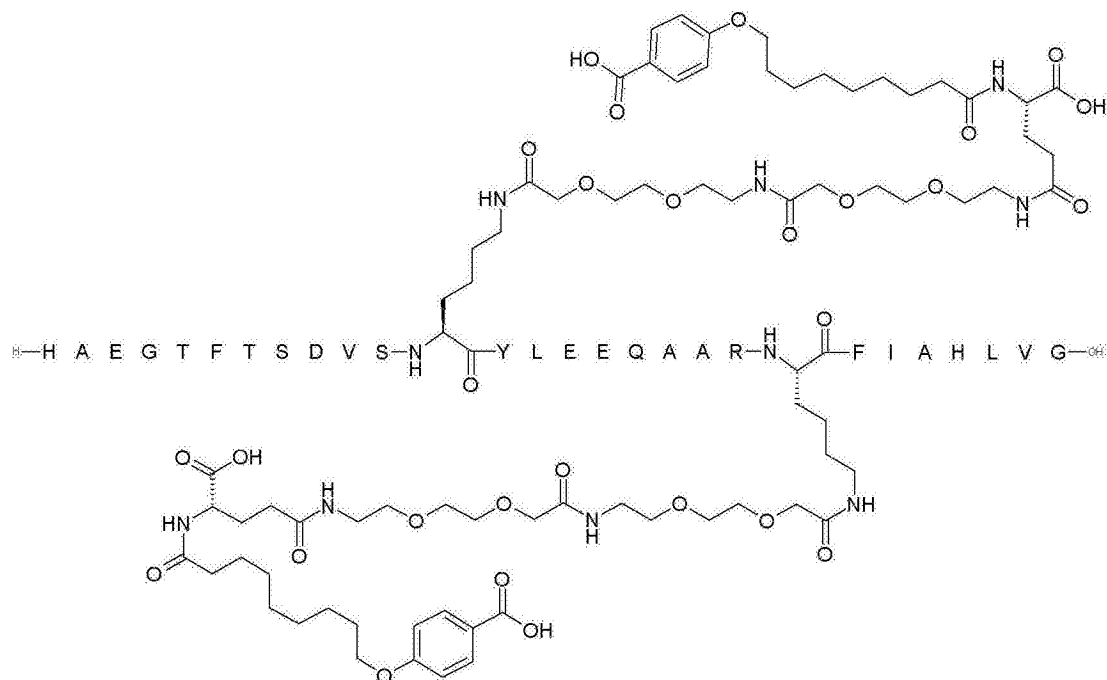
[1836] 实施例 62

[1837] N^ε18-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε27-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]

基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸,Glu²²,Arg²⁶,Lys²⁷,His³¹,Gly³⁴]-GLP-1-(7-34)-肽

[1852] Chem. 83 :

[1853]



[1854] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1855] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.01 分钟 ;m/z :4497.0 ;M/3 :1500 ;M/4 :1125

[1856] UPLC :方法 :B4_1 :Rt = 8.10 分钟

[1857] UPLC :方法 :05_B5_1 :Rt = 4.37 分钟

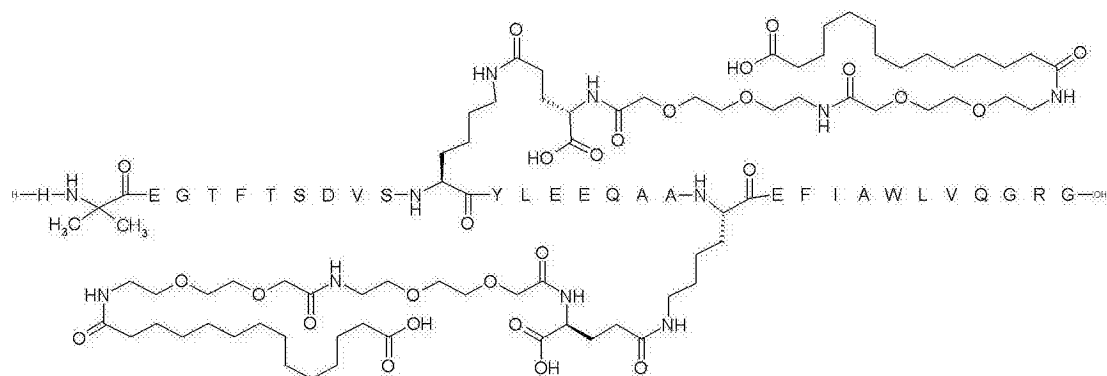
[1858] UPLC :方法 :04_A7_1 :Rt = 4.83 分钟

[1859] 实施例 65

[1860] N^ε¹⁸-[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], N^ε²⁶-[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]-[Aib⁸,Lys¹⁸,Glu²²,Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1861] Chem. 84 :

[1862]



[1863] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1864] LCMS :方法 LCMS_4 :Rt = 2.40 分钟 ;m/z :4802 ;M/3 = 1601 ;M/4 = 1201

[1865] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 9.11 分钟

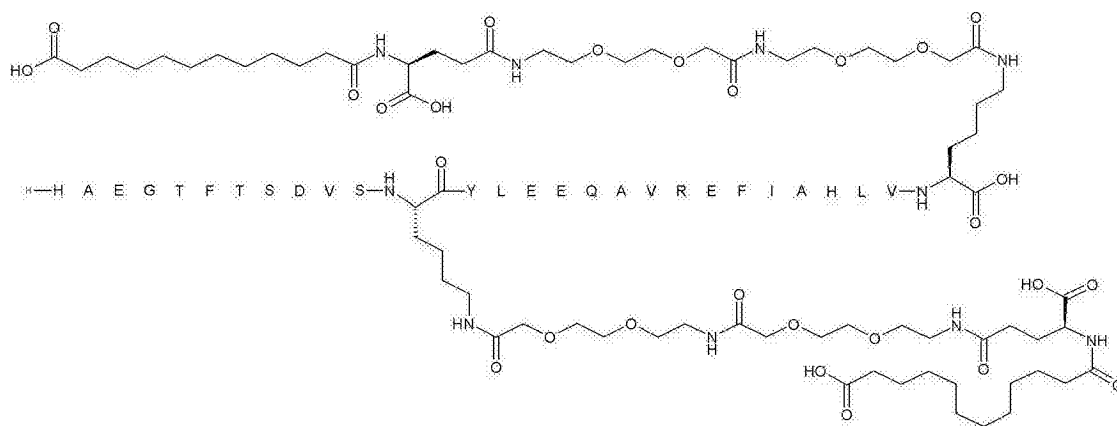
[1866] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.76 分钟

[1867] 实施例 66

[1868] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 34}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, His³¹]-GLP-1-(7-34)-肽

[1869] Chem. 85 :

[1870]



[1871] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1872] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.06 分钟, m/z :4469.3

[1873] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.07 分钟

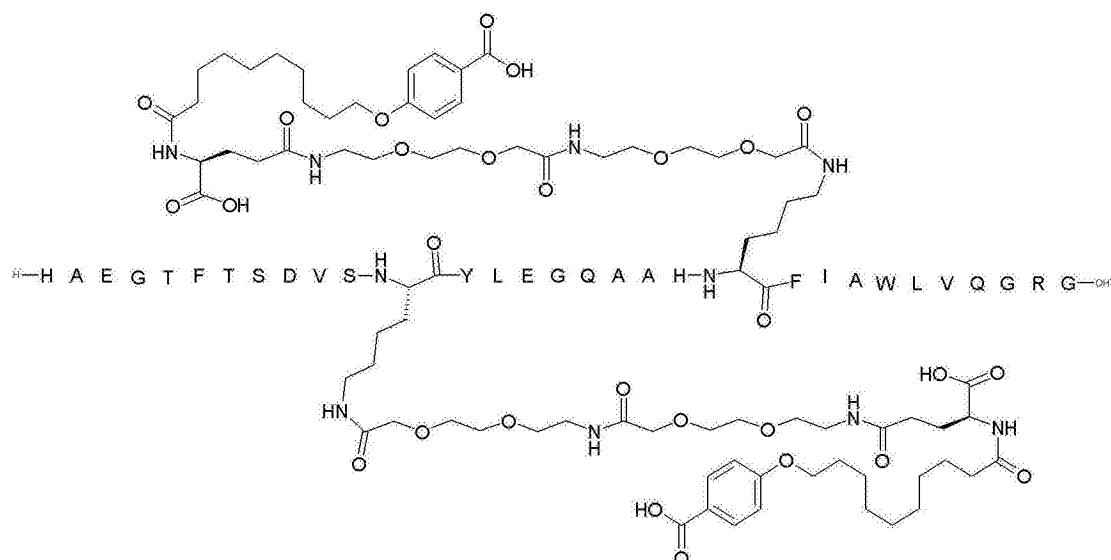
[1874] UPLC 方法 :05_B9_1 :Rt = 6.40 分钟

[1875] 实施例 67

[1876] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, His²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1877] Chem. 86 :

[1878]



[1879] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1880] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.13 分钟, m/z :4823.8

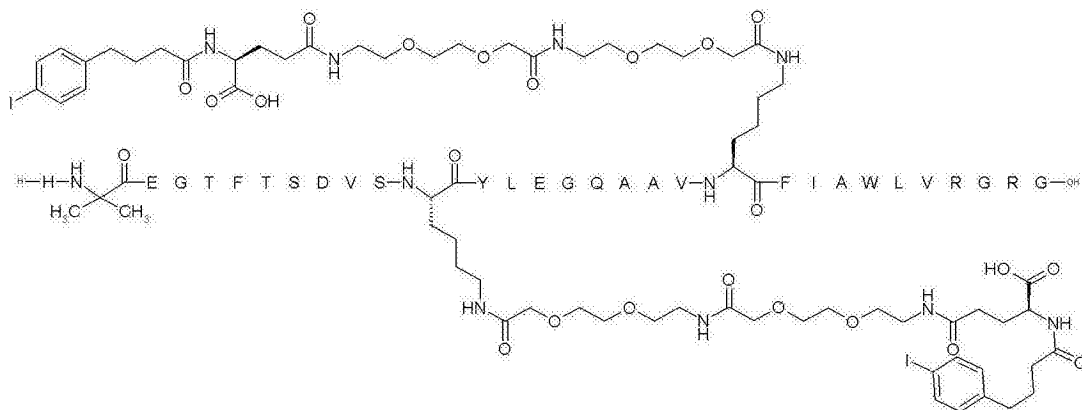
[1881] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.41 分钟

[1882] 实施例 68

[1883] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[4-(4-碘苯基)丁酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[4-(4-碘苯基)丁酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Val²⁶, Lys²⁷, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1884] Chem. 87 :

[1885]



[1886] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[1887] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.22 分钟 ;m/z :m/3 1597 ;m/4 1198 ;m/5 959

[1888] UPLC 方法 B4_1 :Rt = 8.96

[1889] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 6.05

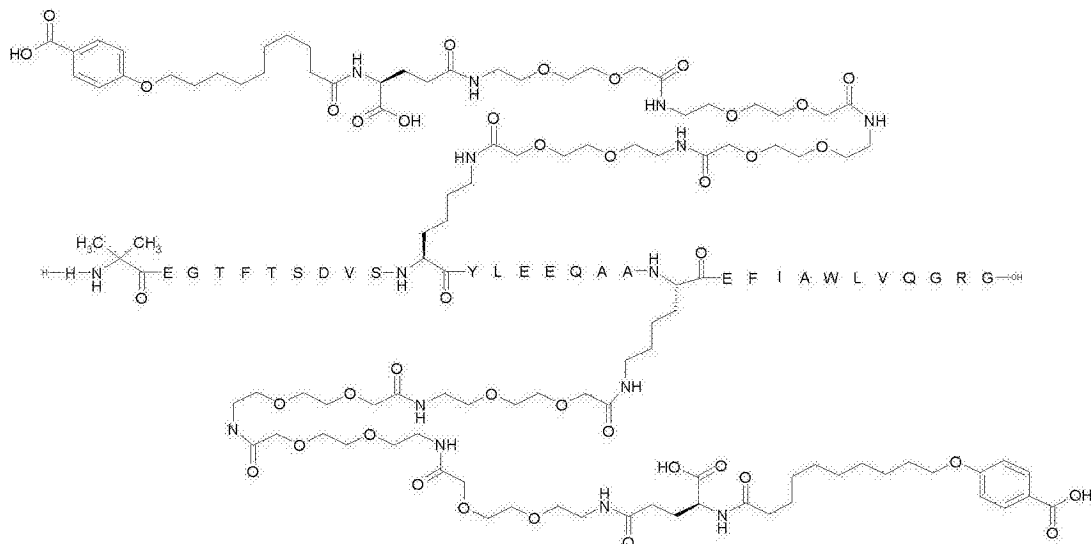
[1890] 实施例 69

[1891] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -

[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1892] Chem. 88 :

[1893]



[1894] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1895] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.22 分钟, m/z :5480.9

[1896] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.64 分钟

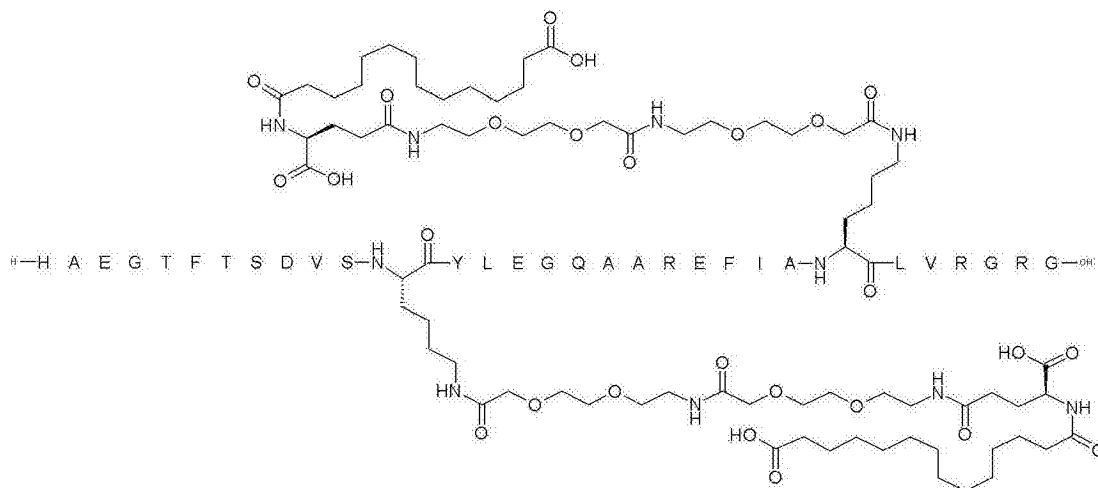
[1897] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 4.22 分钟

[1898] 实施例 70

[1899] N^{ε18}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1900] Chem. 89 :

[1901]



[1902] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1903] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.12 分钟, m/z :4714.3

[1904] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.03 分钟

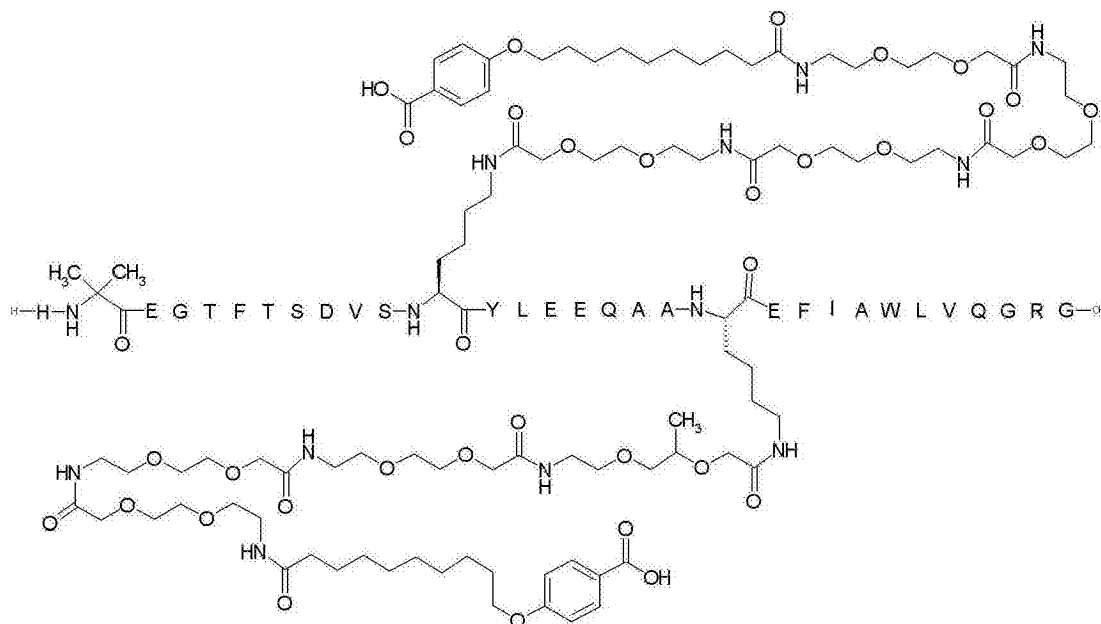
[1905] UPLC 方法 :04_A7_1 :Rt = 6.61 分钟

[1906] 实施例 71

[1907] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1908] Chem. 90 :

[1909]



[1910] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1911] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.29 分钟, m/z :5224.9

[1912] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.01 分钟

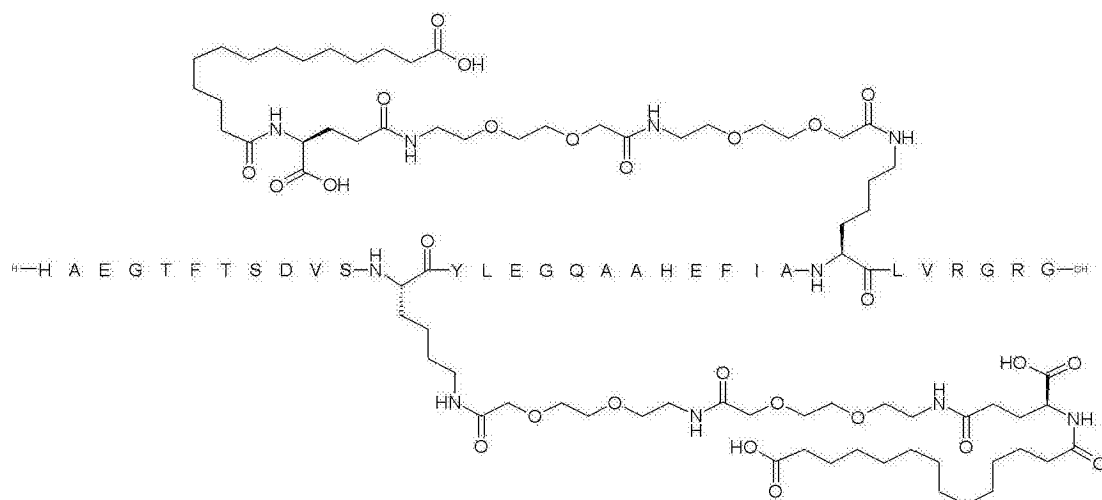
[1913] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.48 分钟

[1914] 实施例 72

[1915] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[10-(4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[10-(4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, His²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1916] Chem. 91 :

[1917]



[1918] 制备方法: SPPS L:SC L:CP M1

[1919] LCMS :方法 :LCMS 4 :Rt = 1.96 分钟, m/z :4693.9

[1920] UPLC 方法 :B4 1 :Rt = 7.88 分钟

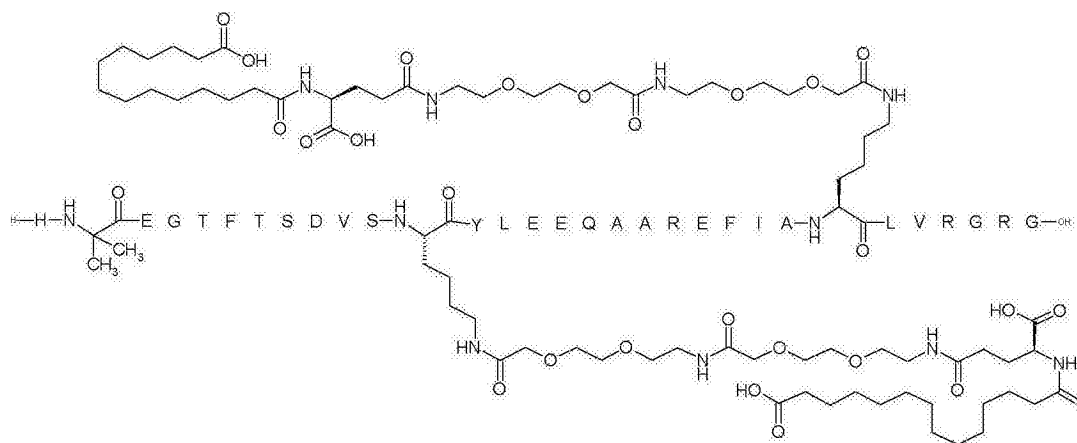
[1921] UPLC 方法 :04 A6 1 :Rt = 4.90 分钟

[1922] 实施例 73

[1923] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基) 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基) 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1924] Chem. 92 :

[1925]



[1926] 制备方法: SPPS_L; SC_L

[1927] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.03 分钟 ;m/z :4800.48 ;m/3 = 1600 m/4 = 1200 m/5 = 960

[1928] UPLC 方法 :B2 1 :Rt = 12.785 分钟

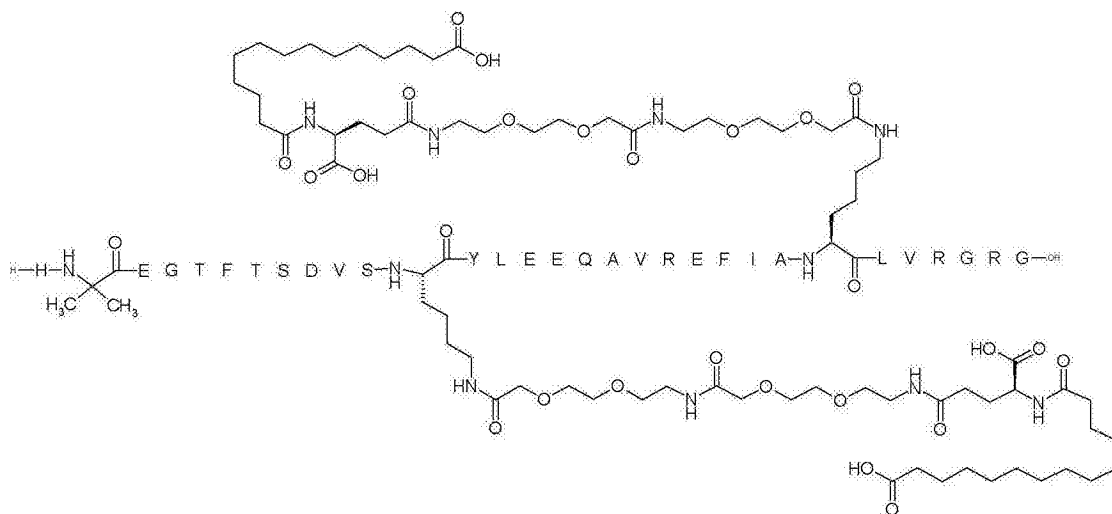
[1929] 实施例 74

[1930] N^ε¹⁸-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε³¹-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]

基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1931] Chem. 93 :

[1932]



[1933] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[1934] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 1.97 分钟 ;m/3 :1609 ;m/4 :1207 ;m/5 :965

[1935] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 12.45 分钟

[1936] UPLC 方法 :04_A7_1 :Rt = 6.68 分钟

[1937] 实施例 75

[1938] N^{ε18}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^{ε31}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1939] Chem. 94 :

[1940]

= 986

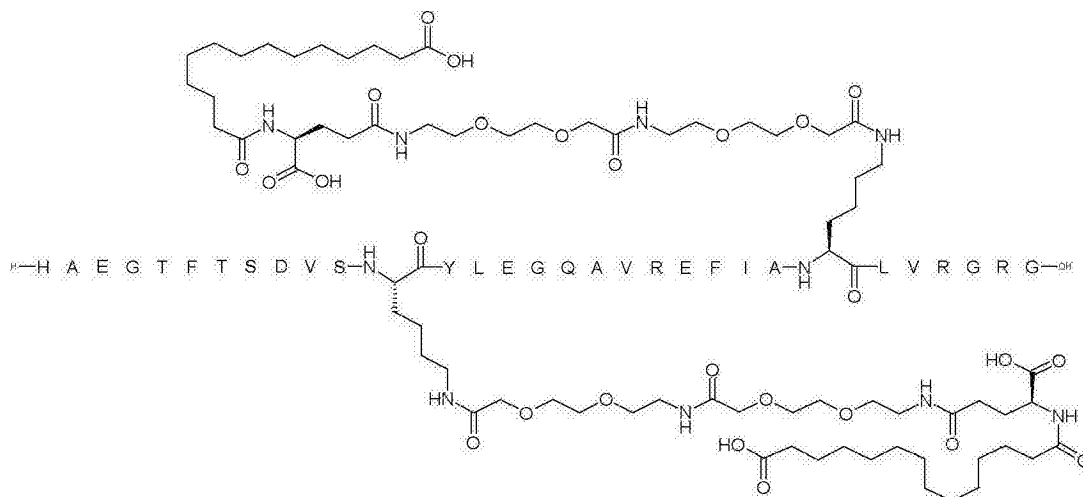
[1951] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 12.45 分钟

[1952] 实施例 77

[1953] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸,Val²⁵,Arg²⁶,Lys³¹,Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1954] Chem. 96 :

[1955]



[1956] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1957] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.10 分钟, m/z :4742.5

[1958] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.18 分钟

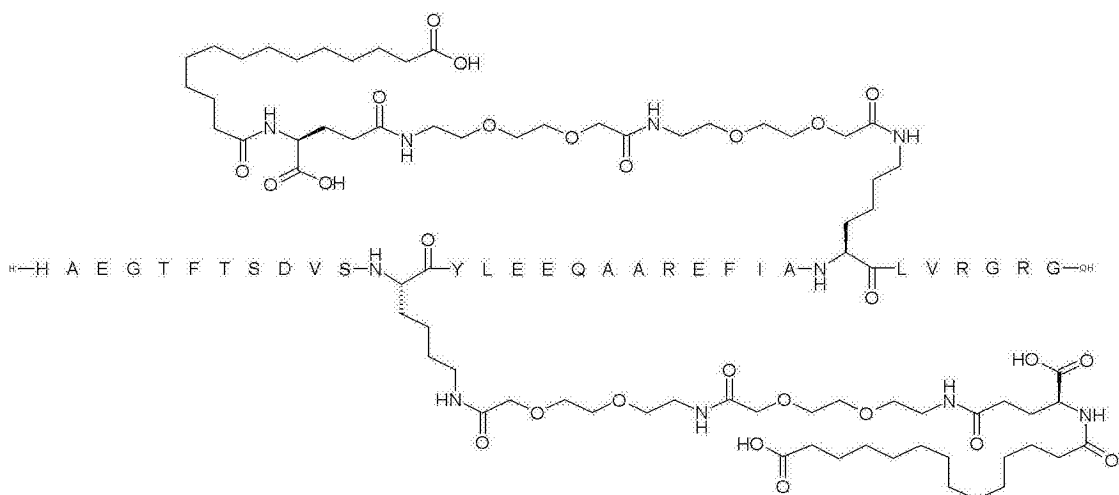
[1959] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.57 分钟

[1960] 实施例 78

[1961] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸,Glu²²,Arg²⁶,Lys³¹,Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1962] Chem. 97 :

[1963]



[1964] 制备方法: SPPS L:SC L:CP M1

[1965] LCMS:方法:LCMS 4:Rt = 1.80 分钟, m/z:4785.9

[1966] UPLC 方法 :B4 1 :Rt = 7.90 分钟

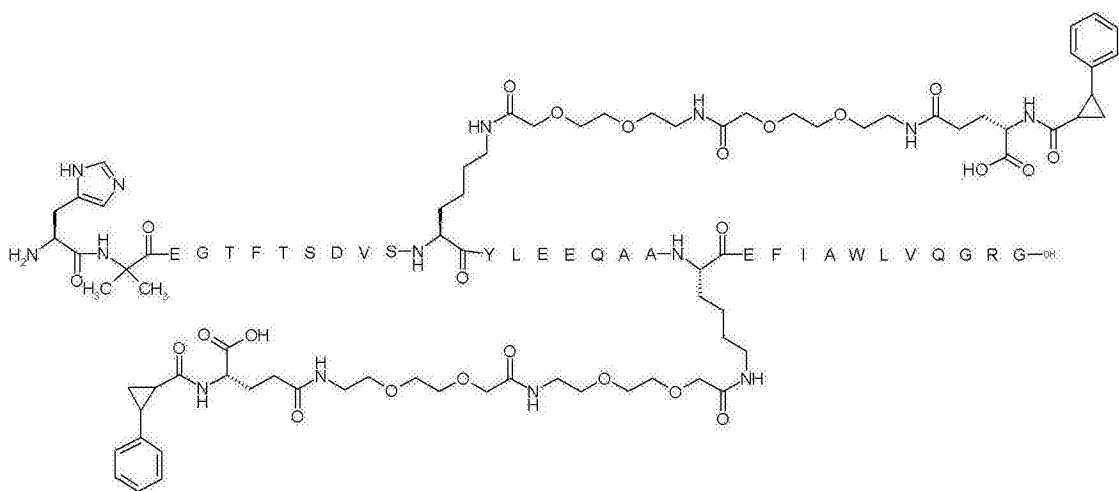
[1967] UPLC 方法 :04 A6 1 :Rt = 4.31 分钟

[1968] 实施例 79

[1969] N^ε¹⁸-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[(2-苯基环丙烷羰基)氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε²⁶-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[(2-苯基环丙烷羰基)氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1970] Chem. 98 :

[1971]



[1972] 制备方法:SSPS_L:SC_L,具有如方法 SC_M2 所述的连接的反式-2-苯基-1-环丙烷羧酸,修改之处在于使用 8 当量的 HOBt/DIC 和反式-2-苯基-1-环丙烷羧酸;CP M1

[1973] LCMS :方法 :LCMS 4 :Rt = 2.16, m/z :m/3 1537 ;m/4 1152 ;m/5 922

[1974] UPLC 方法 :B4 1 :Rt = 8.37 分钟。

[1975] UPLC 方法 :05 B5 1 ;Rt = 4.61 分钟。

[1976] 实施例 80

[1977] N^ε18-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]

[1990] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.7 分钟

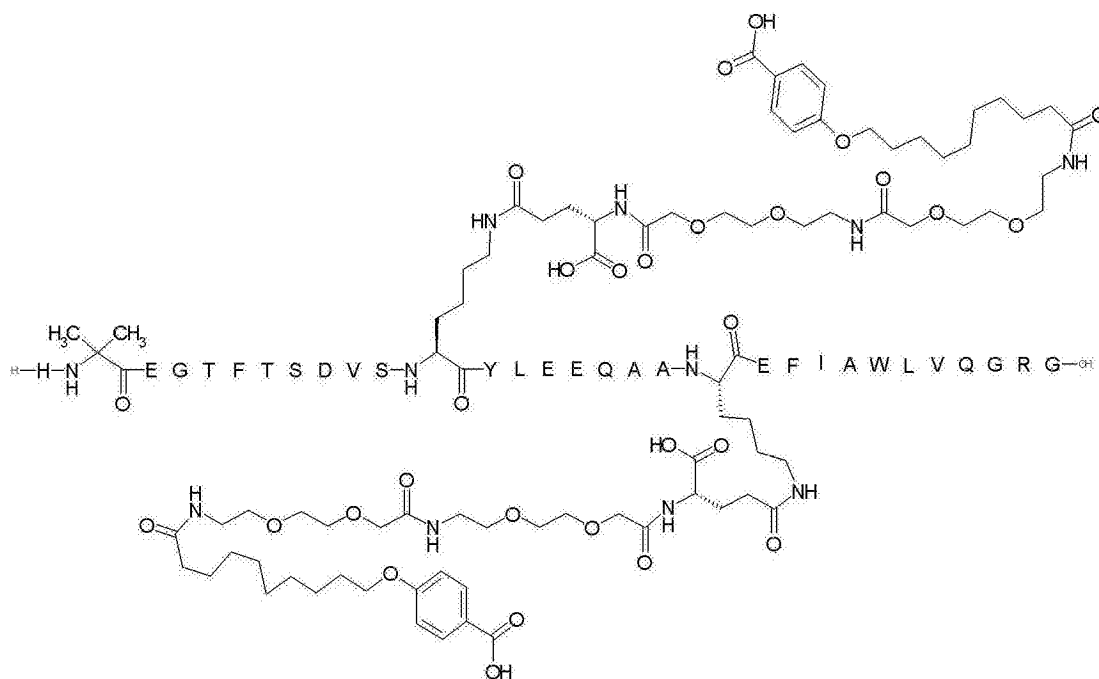
[1991] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.7 分钟

[1992] 实施例 82

[1993] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[1994] Chem. 101 :

[1995]



[1996] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[1997] LCMS :方法 LCMS_4 :Rt = 2.64 分钟, m/z :4902.3

[1998] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.97 分钟

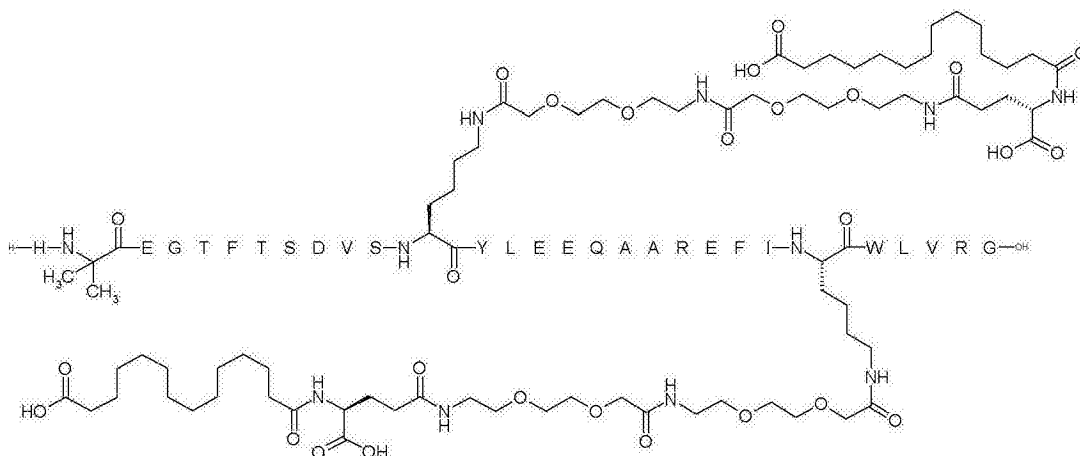
[1999] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.01 分钟

[2000] 实施例 83

[2001] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 30}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³⁰, Arg³⁴]-GLP-1-(7-35)-肽

[2002] Chem. 102 :

[2003]



[2004] 制备方法 :SPPS_P, SC_P, CP_M1

[2005] 通过 MALDI_MS 证实 4702Da 的理论分子量 :m/z :4701

[2006] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 9.0 分钟

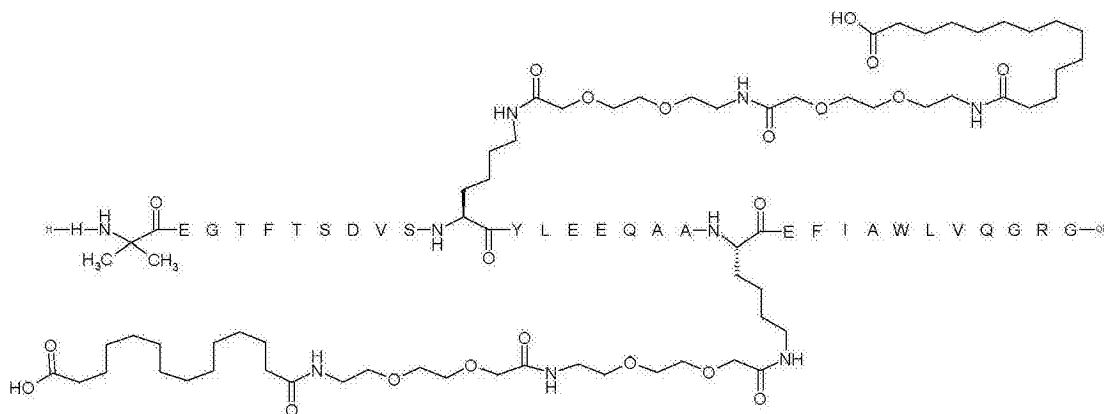
[2007] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 4.6 分钟

[2008] 实施例 84

[2009] N^{ε18}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基], N^{ε26}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2010] Chem. 103 :

[2011]



[2012] 制备方法 :SPPS_L :SC_L ;CP_M1

[2013] 通过 MALDI_MS 证实理论分子量 :m/z :4544

[2014] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 9.4 分钟

[2015] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 6.2 分钟

[2016] 实施例 85

[2017] N^{ε18}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基], N^{ε26}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Lys²⁶, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

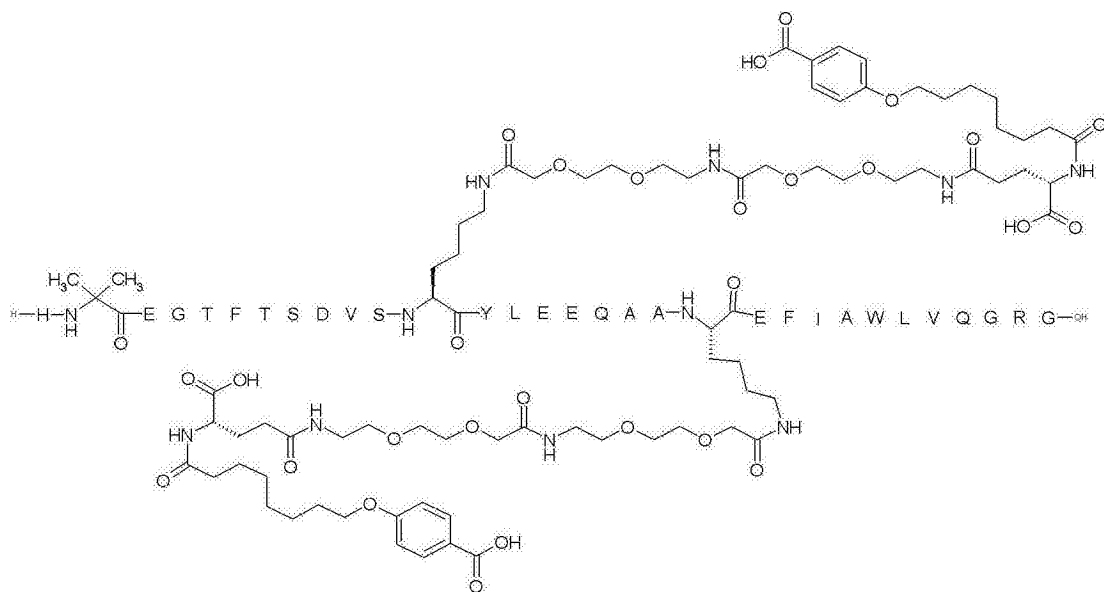
[2018] Chem. 104 :

[2032] 实施例 87

[2033] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[8-(4-羧基苯氧基)辛酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[8-(4-羧基苯氧基)辛酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2034] Chem. 106 :

[2035]



[2036] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2037] 通过 MALDI_MS 证实 4846.4Da 的理论分子量 :m/z :4846.3

[2038] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.26 分钟

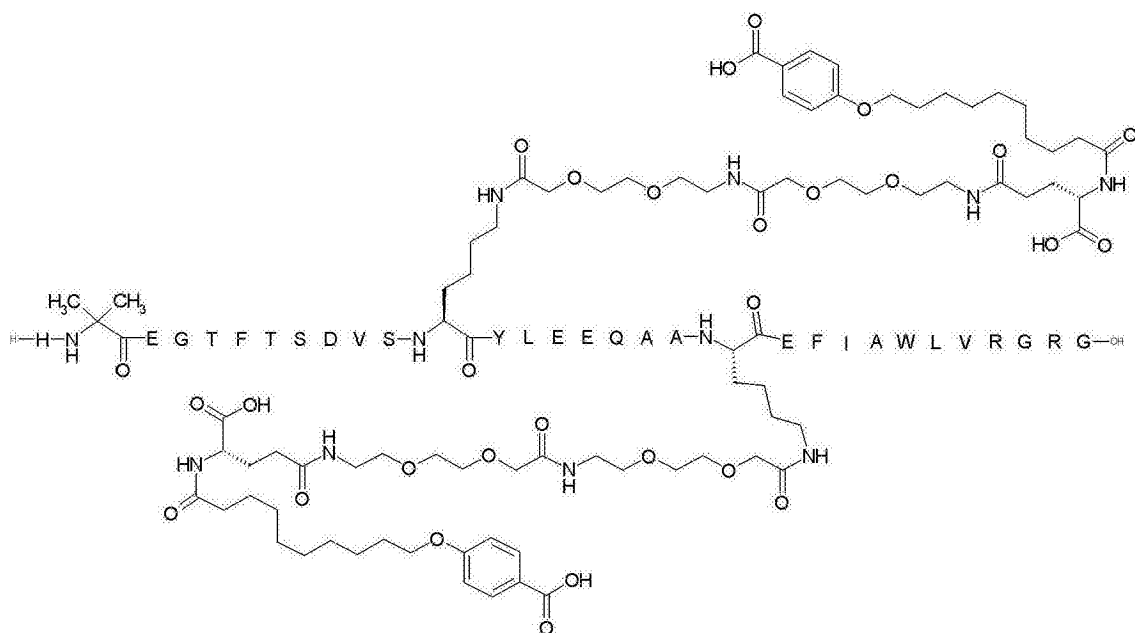
[2039] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 3.93 分钟

[2040] 实施例 88

[2041] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2042] Chem. 107 :

[2043]



[2044] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2045] LCMS :方法 LCMS_4 :Rt = 2.03 分钟, m/z :4930.6

[2046] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.63 分钟

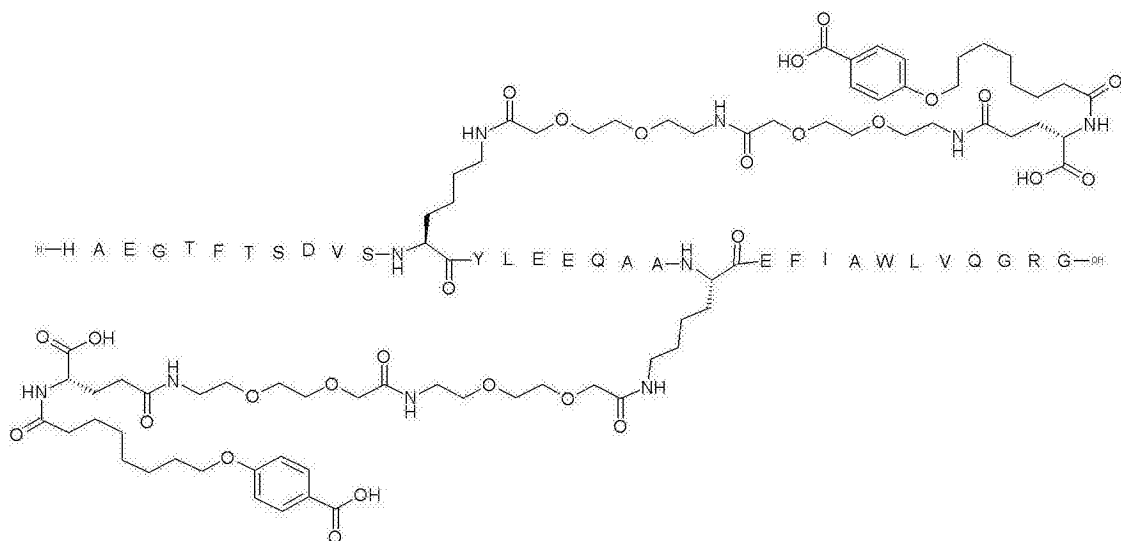
[2047] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.31 分钟

[2048] 实施例 89

[2049] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[8-(4-羧基苯氧基)辛酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[8-(4-羧基苯氧基)辛酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2050] Chem. 108 :

[2051]



[2052] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[2053] LCMS :方法 :LC/MS_4 :Rt = 2.13 分钟 ;m/z :4832.3 ;M/3 :1611 ;M/4 :1209

[2054] UPLC :方法 :B4_1 :Rt = 8.23 分钟

[2055] UPLC :方法 :04_A6_1 :Rt = 3.77 分钟

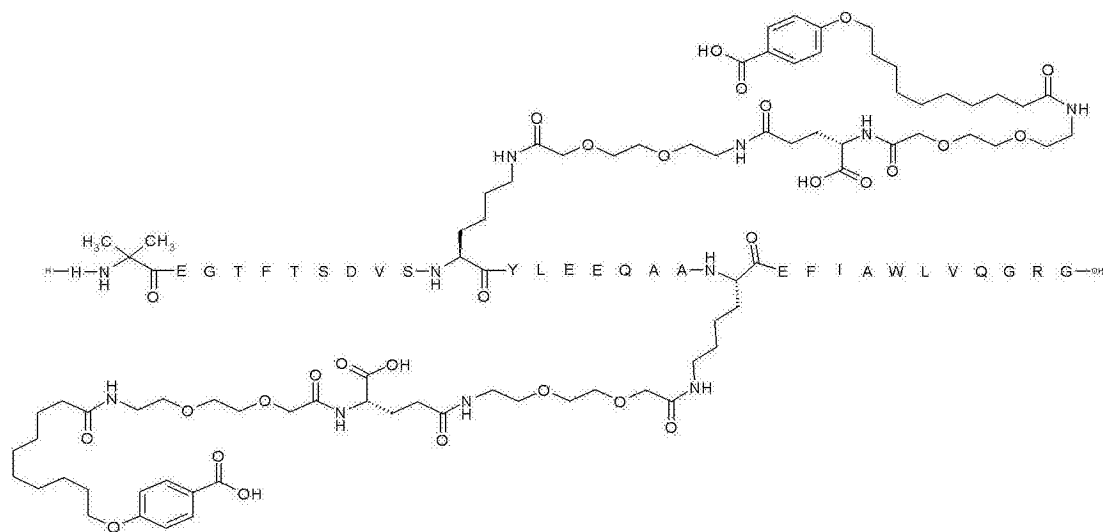
[2056] UPLC :方法 :04_A7_1 :Rt = 4.90 分钟

[2057] 实施例 90

[2058] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2059] Chem. 109 :

[2060]



[2061] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2062] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.32 分钟, m/z :4902.4

[2063] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.95 分钟

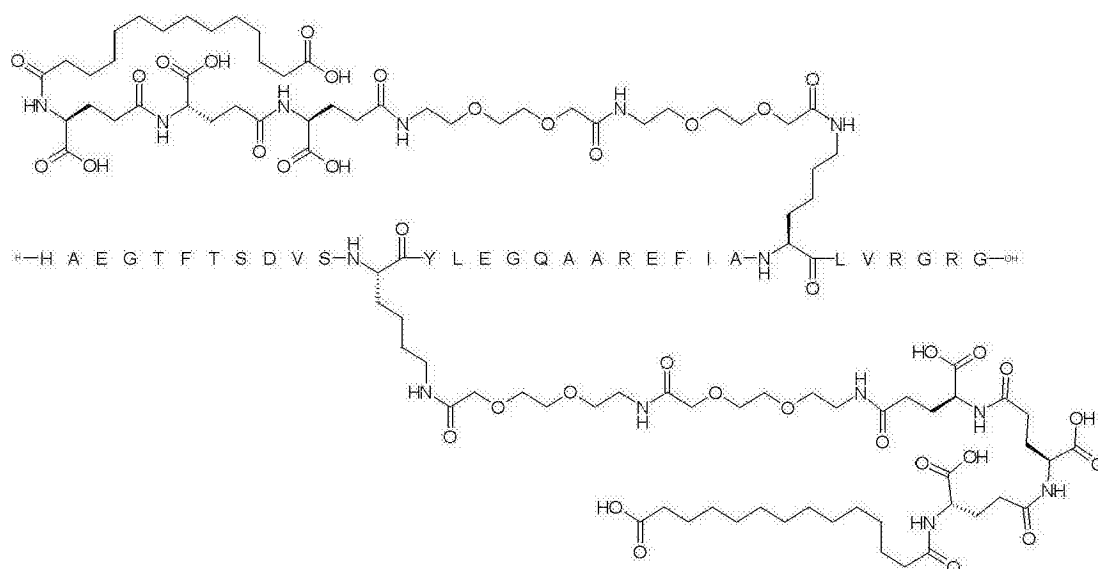
[2064] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 4.97 分钟

[2065] 实施例 91

[2066] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2067] Chem. 110 :

[2068]



[2069] 制备方法 :SPPS_P, SC_P, CP_M1

[2070] 通过 MALDI_MS 证实 5230Da 的理论分子量 :m/z :5230

[2071] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 7.56 分钟

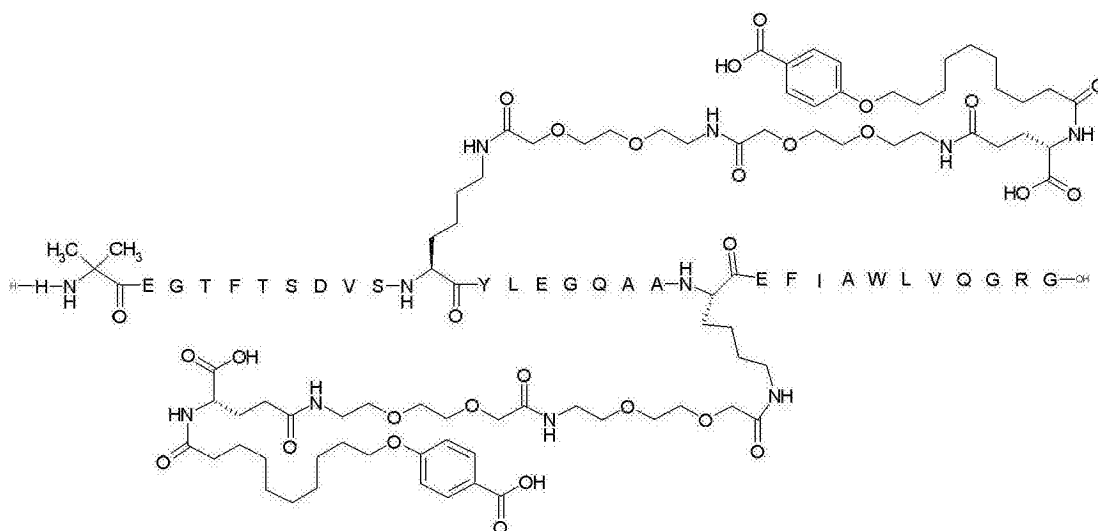
[2072] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 3.9 分钟

[2073] 实施例 92

[2074] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2075] Chem. 111 :

[2076]



[2077] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2078] LCMS :方法 LCMS_4 :Rt = 2.29 分钟, m/z :4829.2

[2079] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.90 分钟

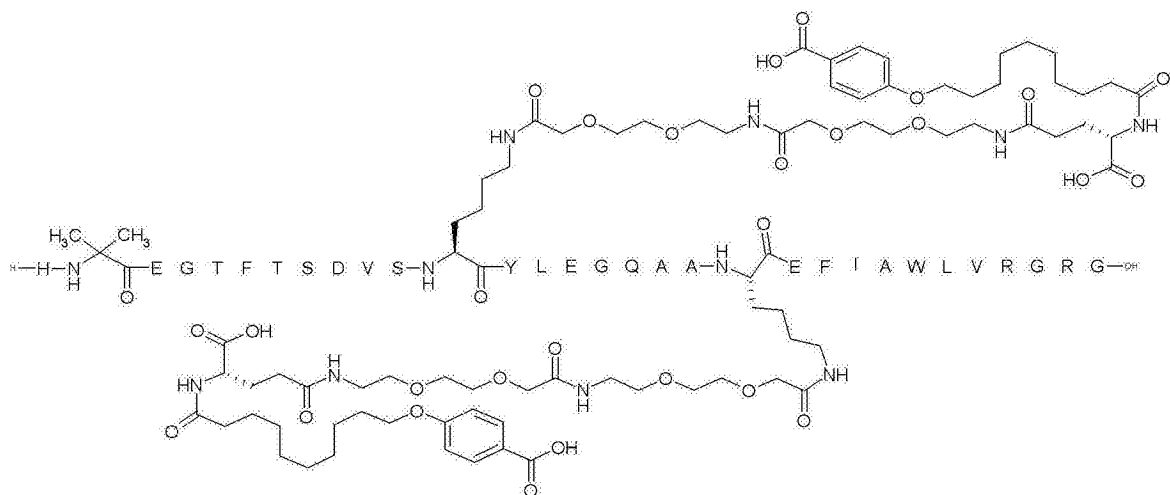
[2080] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.39 分钟

[2081] 实施例 93

[2082] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2083] Chem. 112 :

[2084]



[2085] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2086] LCMS :方法 LCMS_4 :Rt = 2.18 分钟, m/z :4858.4

[2087] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.56 分钟

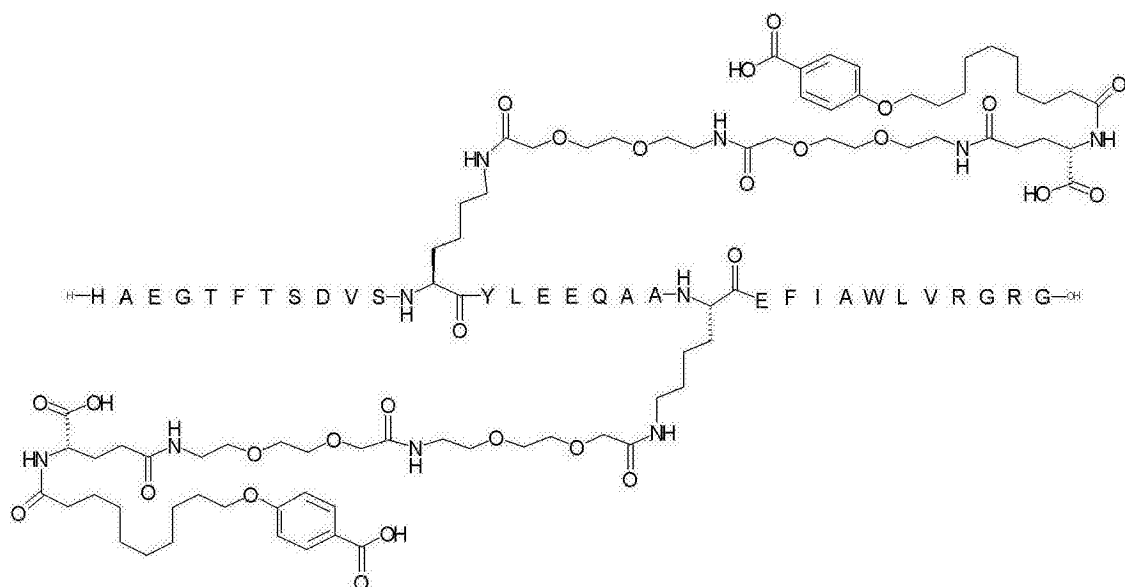
[2088] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.26 分钟

[2089] 实施例 94

[2090] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2091] Chem. 113 :

[2092]



[2093] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2094] LCMS :方法 LCMS_4 :Rt = 2.17 分钟, m/z :4916.5

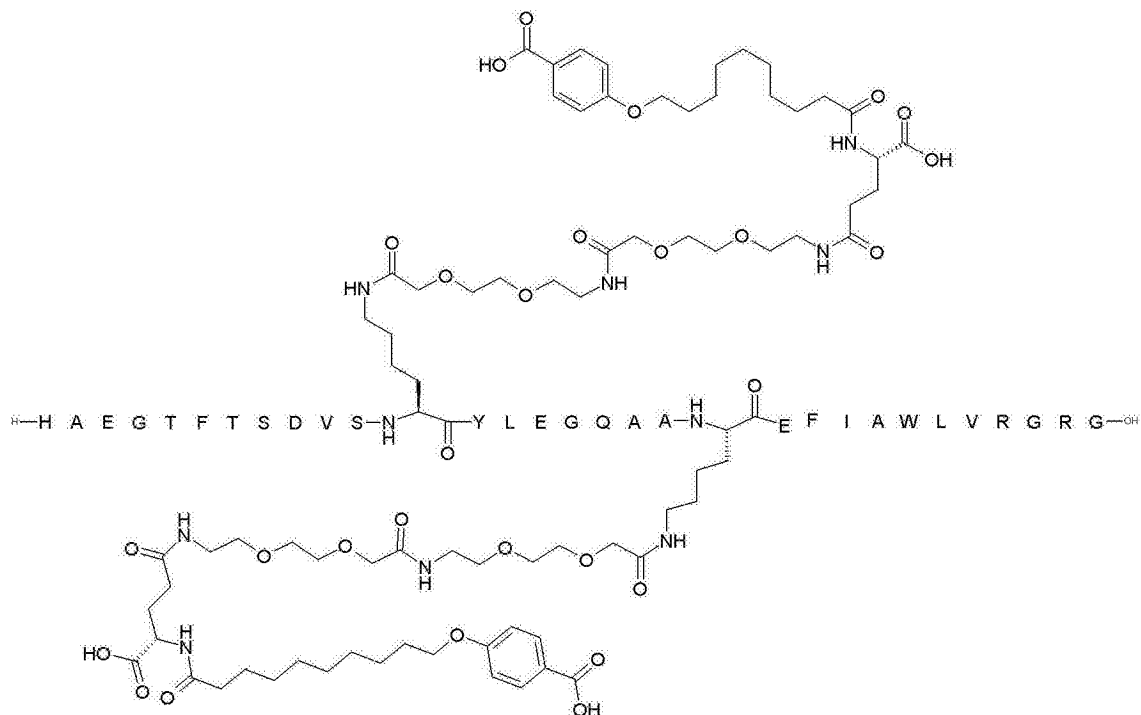
[2095] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.51 分钟

[2096] 实施例 95

[2097] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2098] Chem. 114 :

[2099]



[2100] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2101] 通过 MALDI-MS (α -氰基) 证实 4448.5Da 的理论分子量 :m/z :4448.9

[2102] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.53 分钟

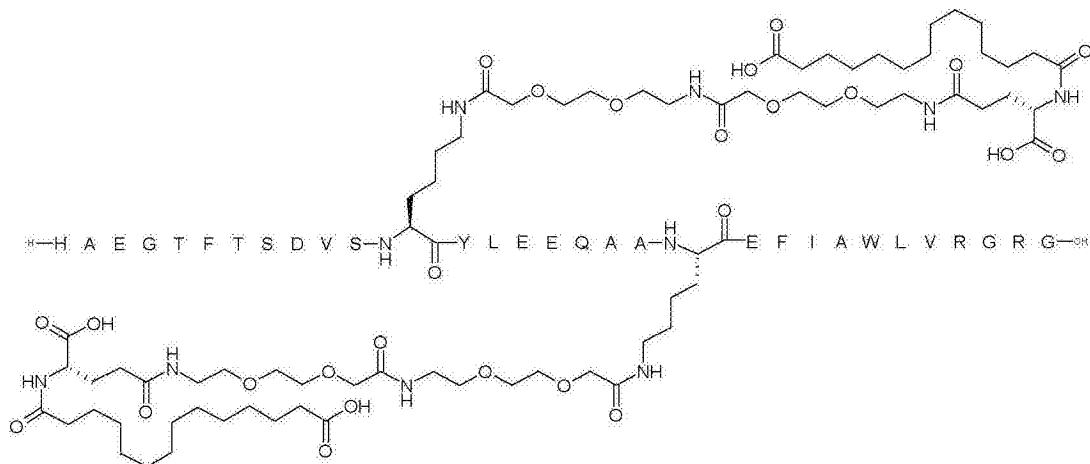
[2103] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.73 分钟

[2104] 实施例 96

[2105] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2106] Chem. 115 :

[2107]



[2108] 制备方法 :SPPS_L, SC_L, CP_M1

[2109] LCMS :方法 LC-MS_4 :Rt = 2.23 分钟 ;m/z :4816.10 (计算值 4816.4766Da)

[2110] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 5.803 分钟

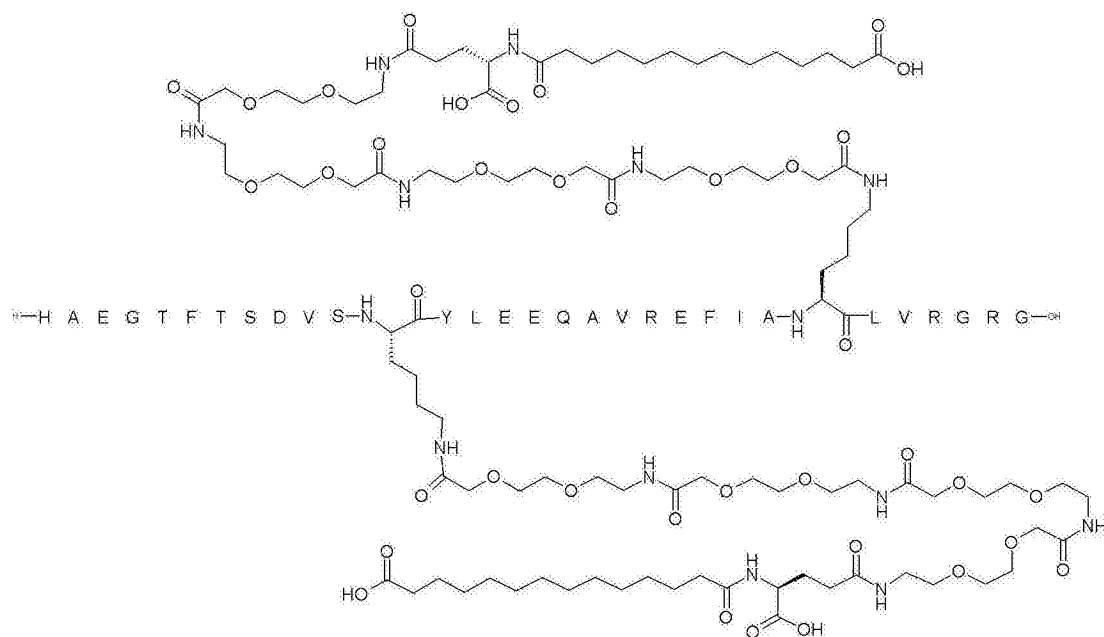
[2111] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.847 分钟

[2112] 实施例 97

[2113] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2114] Chem. 116 :

[2115]



[2124] 制备方法: SPPS L:SC L;CP M1

[2125] LCMS :方法 :LCMS 4 :Rt = 2.03 分钟 ;m/z :5395 ;M/4 = 1350 ;M/5 = 1080

[2126] UPLC 方法 :B4 1 :Rt = 8.08 分钟

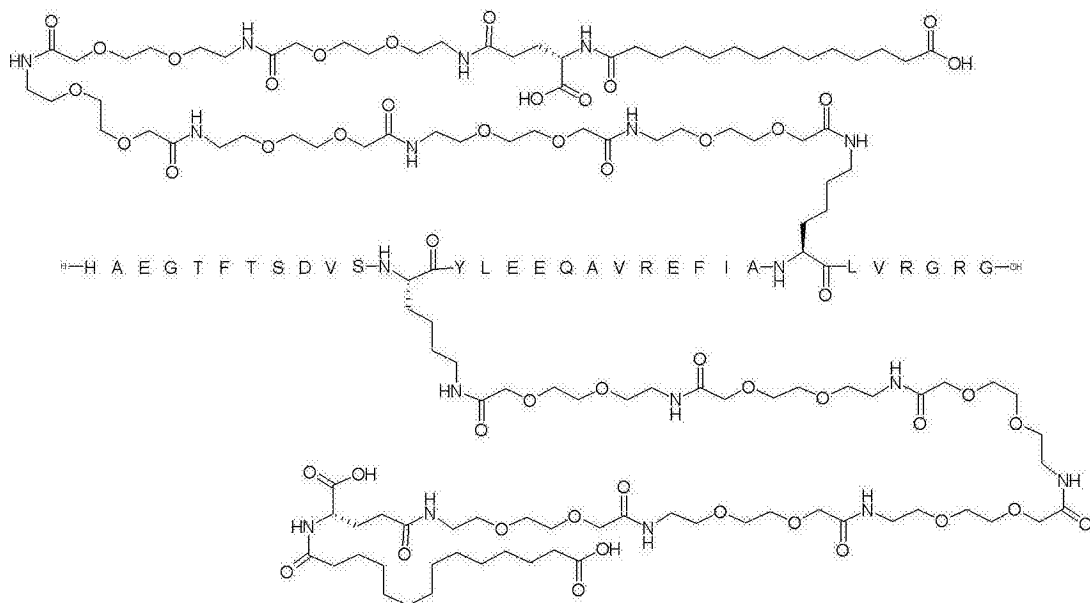
[2127] UPLC 方法 :04 A6 1 ;Rt = 4.59 分钟

[2128] 实施例 99

[2129] N^ε¹⁸-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε³¹-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2130] Chem. 118 :

[2131]



[2132] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[2133] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.08 分钟 ;m/z :5975.8 ;M/4 :1494.5 ;M/5 :1195.6

[2134] UPLC :方法 :B4_1 :Rt = 7.89 分钟

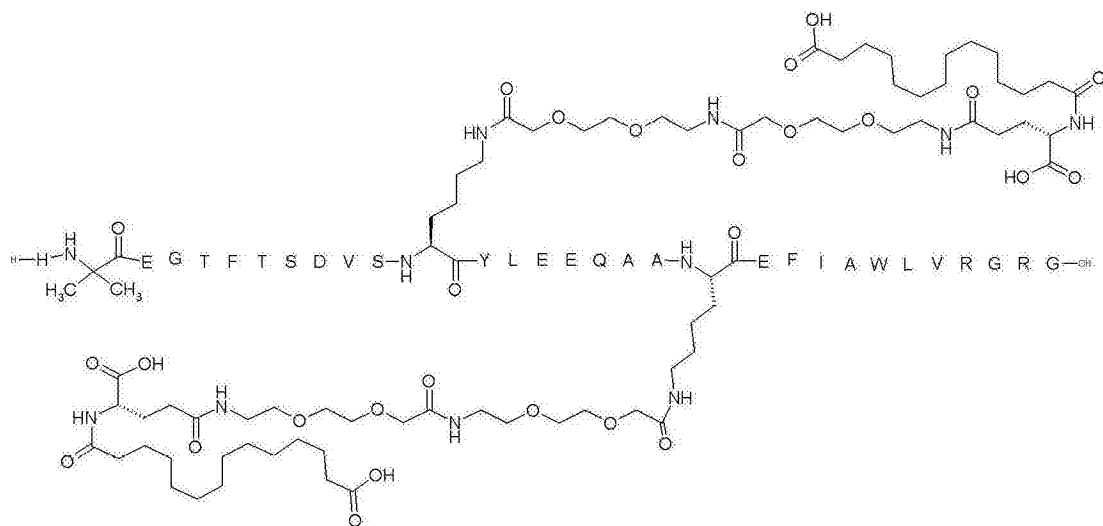
[2135] UPLC :方法 :04_A6_1 :Rt = 5.51 分钟

[2136] 实施例 100

[2137] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^{826} -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2138] Chem. 119 :

[2139]



[2140] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[2141] LCMS_4 :Rt = 5.8 分钟 ;m/z :1610 (M3+)、1208 (M4+) 和 966 (M5+)

[2142] UPLC 方法 :10_B14_1 :Rt = 6.653 分钟

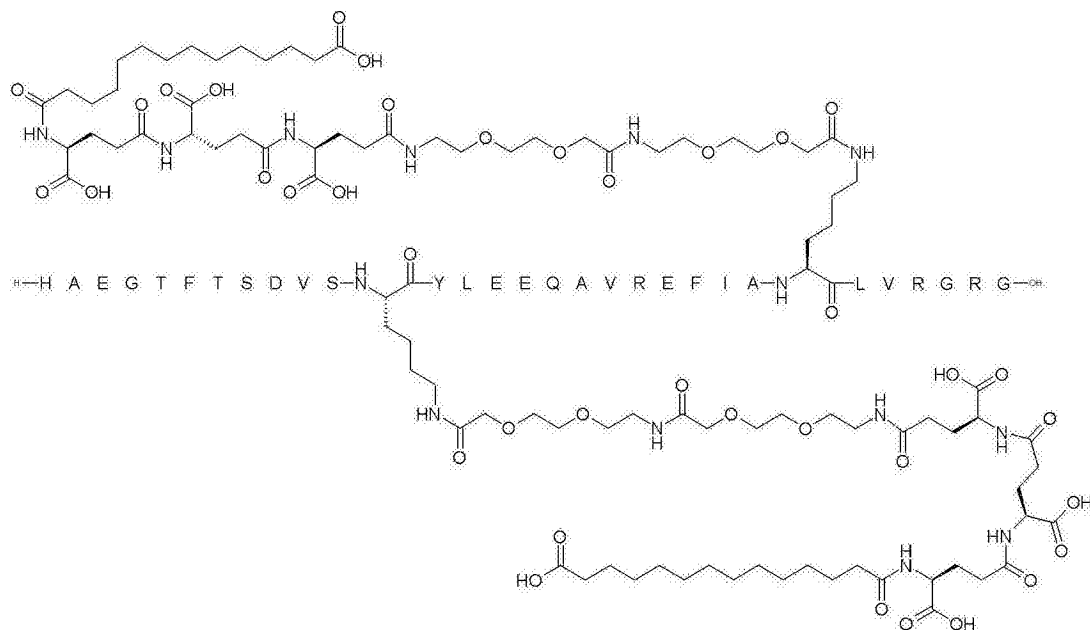
[2143] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.713 分钟

[2144] 实施例 101

[2145] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基) 丁酰基] 氨基] 丁酰基] 氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基) 丁酰基] 氨基] 丁酰基] 氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2146] Chem. 120 :

[2147]



[2148] 制备方法: SPPS_P, SC_P, CP_M1

[2149] 通过 MALDI MS 证实 5331Da 的理论分子量 :m/z :5330

[2150] UPLC 方法 :B4 1 :Rt = 7.8 分钟

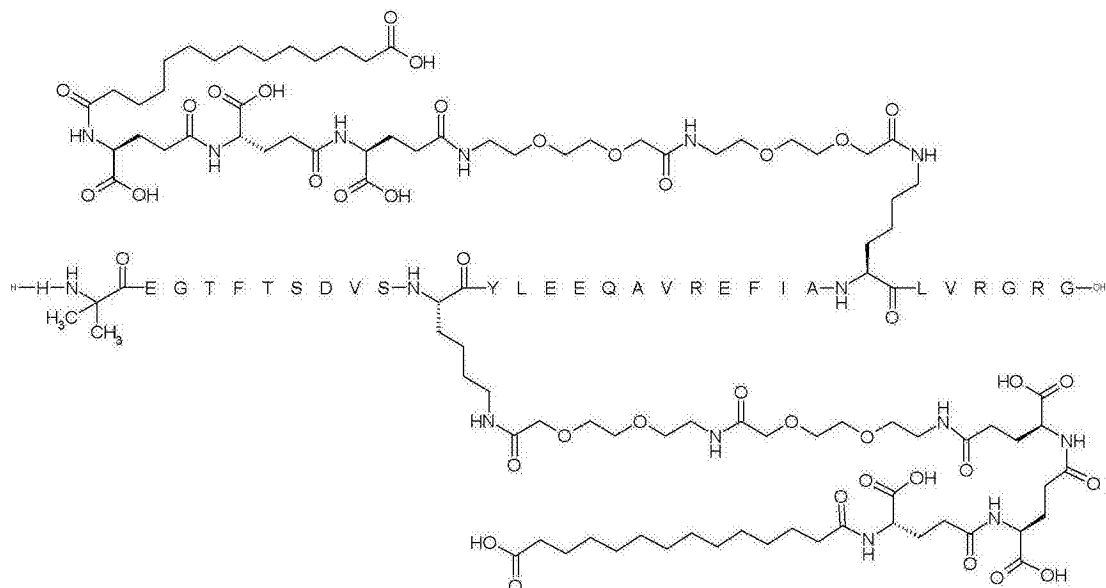
[2151] UPLC 方法 :04 A6 1 :Rt = 4.03 分钟

[2152] 实施例 102

[2153] N^{ε18}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[[(4S)-4-羧基-4-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^{ε31}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[[(4S)-4-羧基-4-[[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2154] Chem. 121 :

[2155]



[2156] 制备方法 :SPPS_P, SC_P, CP_M1

[2157] 通过 MALDI_MS 证实 5345Da 的理论分子量 :m/z :5344

[2158] UPLC 方法 B4_1 :Rt = 7.8 分钟

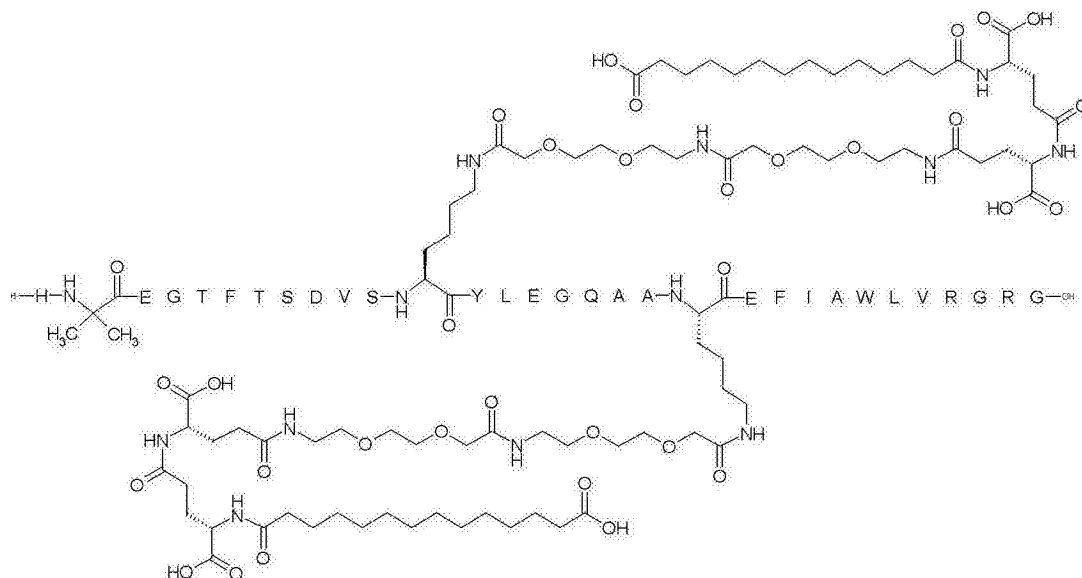
[2159] UPLC 方法 04_A6_1 :Rt = 4.1 分钟

[2160] 实施例 103

[2161] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[[[4S]-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2162] Chem. 122 :

[2163]



[2164] 制备方法 :SPPS_A, SC_A, CP_M1

[2165] LCMS :方法 LCMS_4 :Rt = 2.22 分钟 ;m/z :5016, M/4 :1254.6 ;M/5 :1004.1

[2166] UPLC 方法 :10_B14_1 :Rt = 5.07 分钟

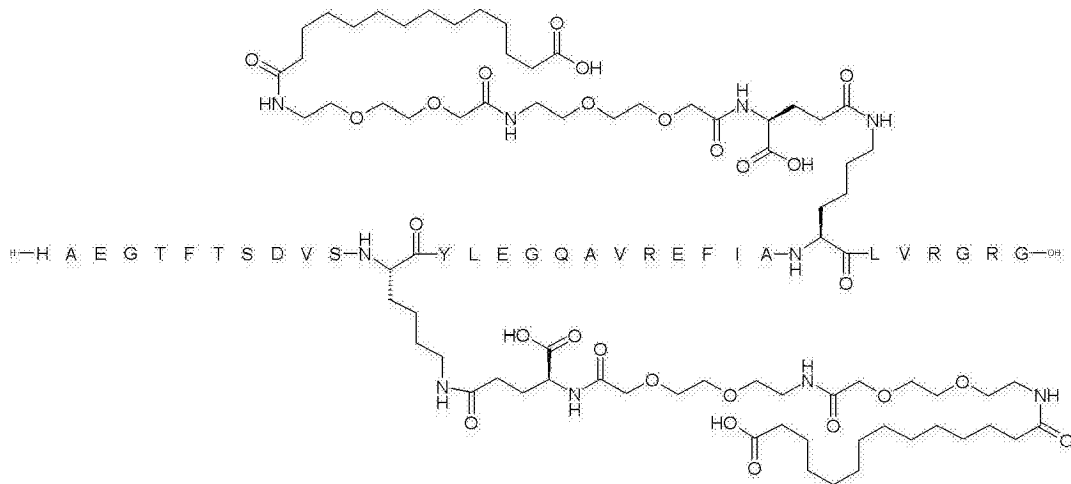
[2167] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 4.71 分钟

[2168] 实施例 104

[2169] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2170] Chem. 123 :

[2171]



[2172] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2173] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.27 分钟, m/z :4742.5

[2174] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 9.47 分钟

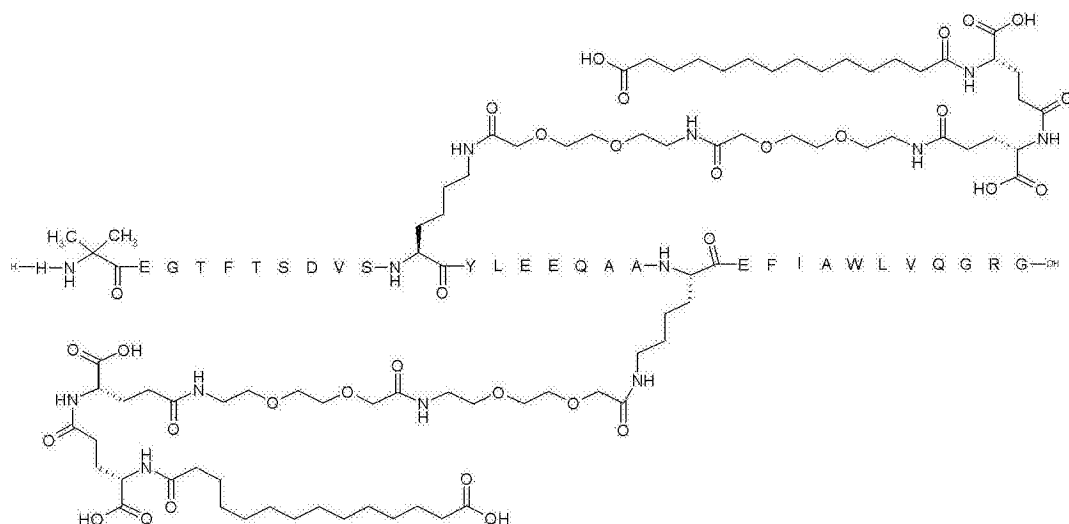
[2175] UPLC 方法 :05_B9_1 :Rt = 8.19 分钟

[2176] 实施例 105

[2177] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4R)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4R)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2178] Chem. 124 :

[2179]



[2180] 制备方法: SPPS_L, SC-L, CP_M1

[2181] LCMS :方法 LCMS 4 :Rt = 2.34 分钟 ;m/z :m/z :5060.27 (计算值 5060.6795)

[2182] UPLC 方法 :B4 1 :Rt = 8.811 分钟

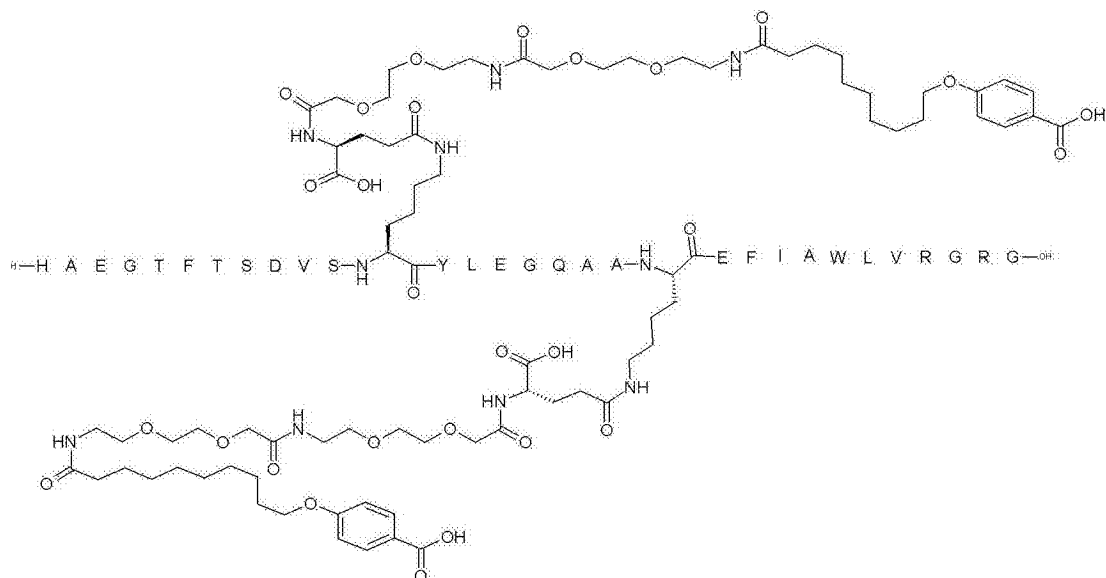
[2183] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 5.237 分钟

[2184] 实施例 106

[2185] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2186] Chem. 125 :

[2187]



[2188] 制备方法: SPPS L:SC L:CP M1

[2189] LCMS:方法:LCMS 4:Rt = 2.27 分钟, m/z :4843.2

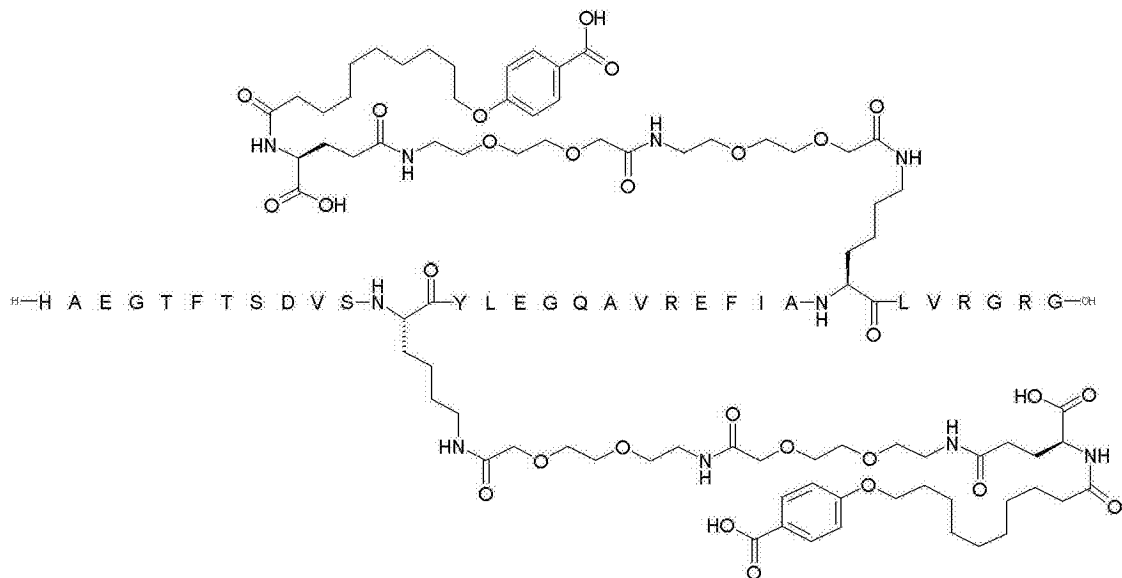
[2190] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.71 分钟

[2191] 实施例 107

[2192] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2193] Chem. 126 :

[2194]



[2195] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2196] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.13 分钟, m/z :4841.6

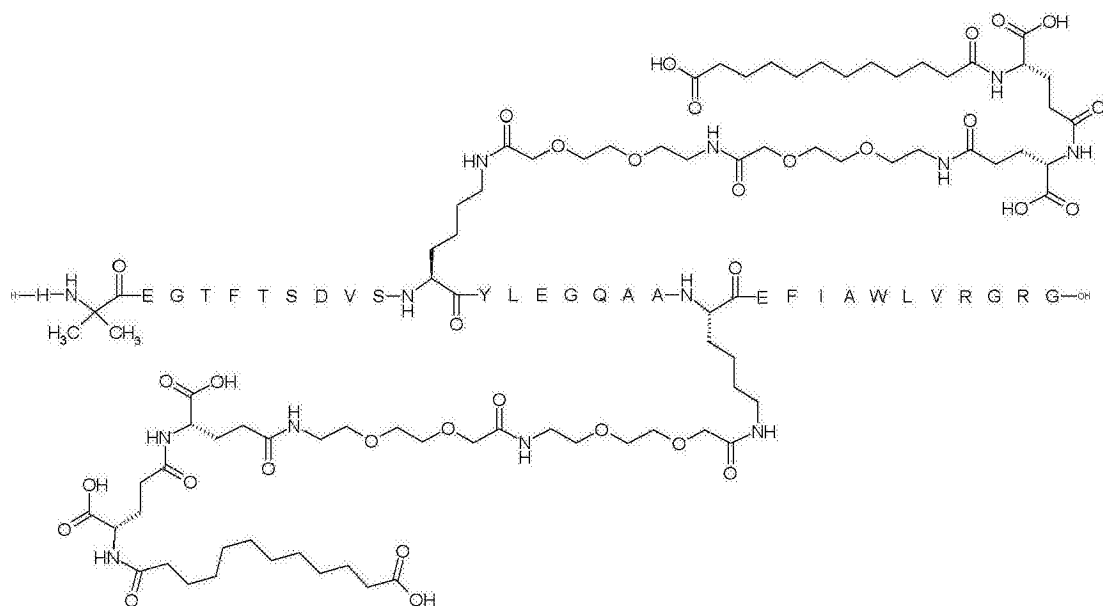
[2197] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.42 分钟

[2198] 实施例 108

[2199] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(11-羧基十一酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2200] Chem. 127 :

[2201]



[2202] 制备方法 :SPPS_A, SC_A, CP_M1

[2203] LCMS :方法 LCMS_4 :Rt = 2.10 分钟 ;m/z :4960.5, M/4 :1240.8 ;M/5 :992.9 (1A)

[2204] UPLC 方法 :10_B14_1 :Rt = 5.07 分钟

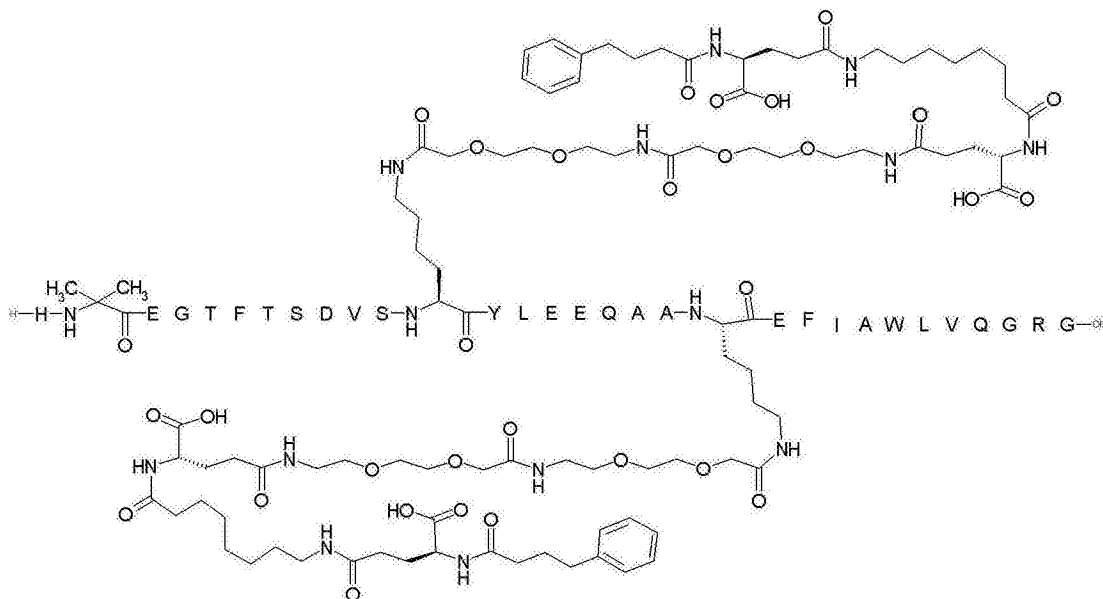
[2205] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 4.25 分钟

[2206] 实施例 109

[2207] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[8-[[(4S)-4-羧基-4-(4-苯基丁酰基氨基)丁酰基]氨基]辛酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[8-[[(4S)-4-羧基-4-(4-苯基丁酰基氨基)丁酰基]氨基]辛酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2208] Chem. 128 :

[2209]



[2210] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2211] LCMS :方法 LCMS_4 :Rt = 2.27 分钟, m/z :5154.6

[2212] UPLC :方法 B4_1 :Rt = 10.11 分钟

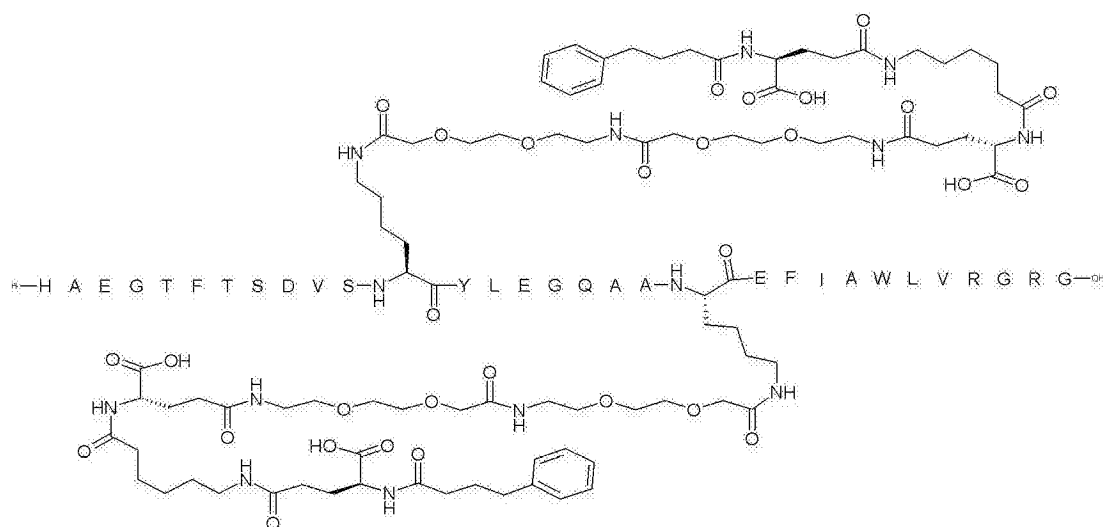
[2213] UPLC :方法 05_B9_1 :Rt = 7.04 分钟

[2214] 实施例 110

[2215] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[6-[[(4S)-4-羧基-4-(4-苯基丁酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[6-[[(4S)-4-羧基-4-(4-苯基丁酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2216] Chem. 129 :

[2217]



[2218] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2219] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.12 分钟, m/z :5039.7

[2220] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 9.45 分钟

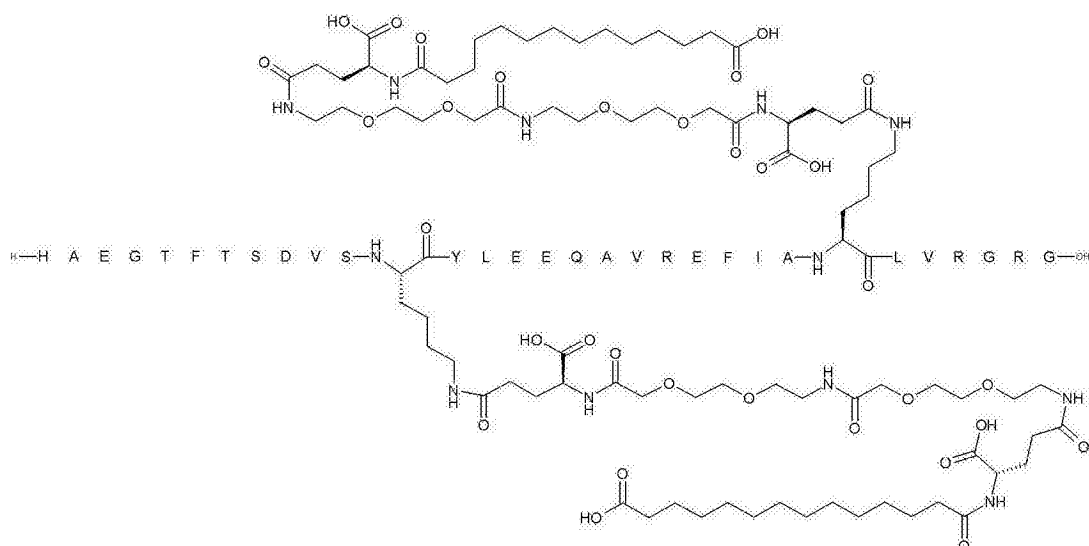
[2221] UPLC 方法 :05_B9_1 :Rt = 6.53 分钟

[2222] 实施例 111

[2223] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2224] Chem. 130 :

[2225]



[2226] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L

[2227] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.05 分钟 ;m/3 :1691 ;m/4 :1268 ;m/5 :1014

[2228] UPLC :方法 :B2_1 :Rt = 12.26 分钟

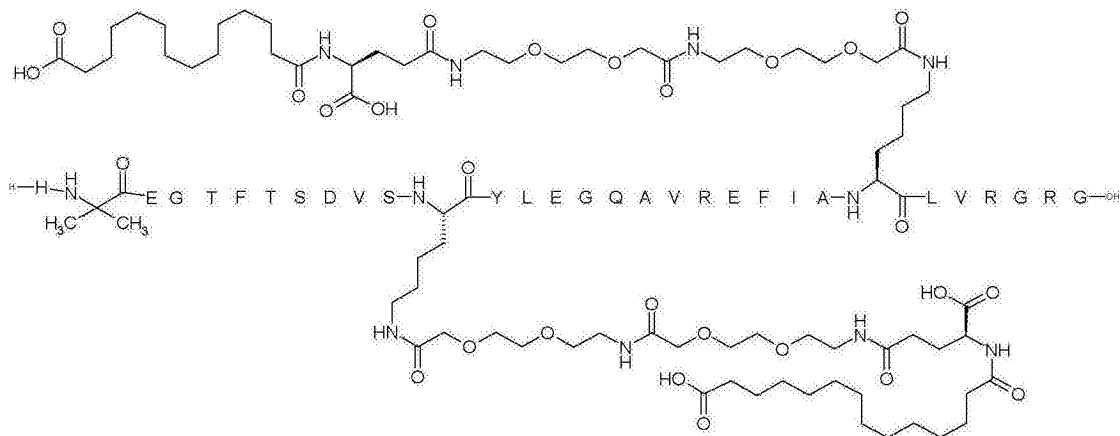
[2229] UPLC :方法 :05_B7_1 :Rt = 8.18 分钟

[2230] 实施例 112

[2231] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4(S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4(S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸,Lys¹⁸,Val²⁵,Arg²⁶,Lys³¹,Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2232] Chem. 131 :

[2233]



[2234] 制备方法 :SPPS_P ;SC_L

[2235] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.12 分钟 ;m/3 :1586 ;m/4 :1189 ;m/5 :951

[2236] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 14.31 分钟

[2237] UPLC 方法 :05_B7_1 :Rt = 8.82 分钟

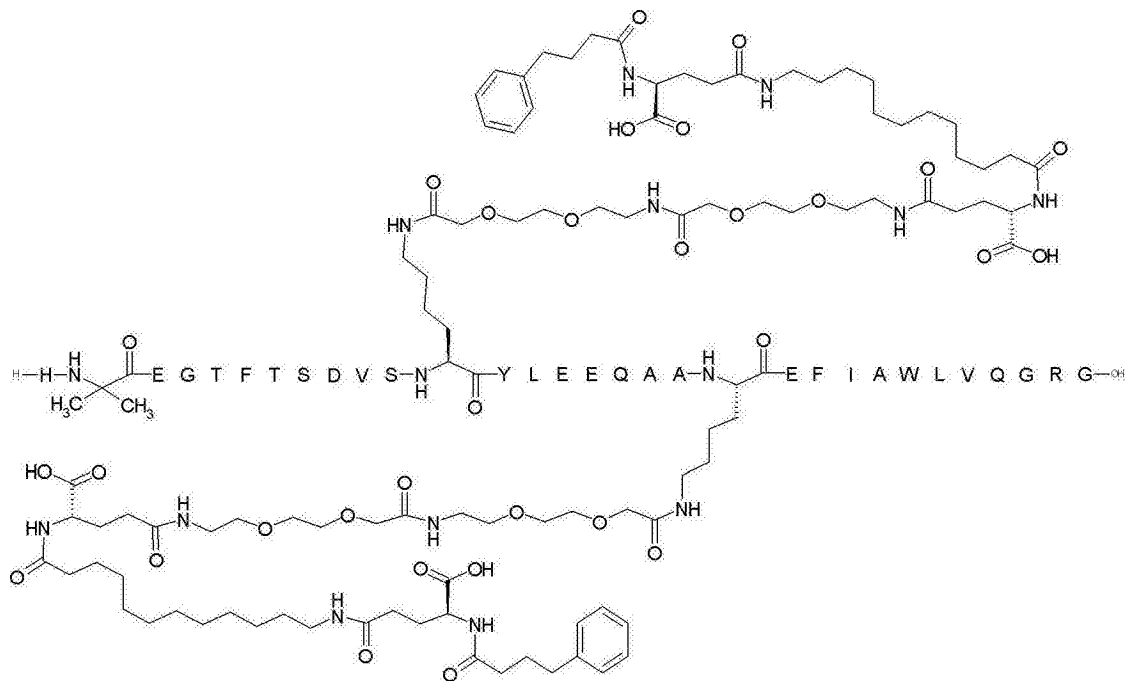
[2238] 实施例 113

[2239] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4(S)-4-羧基-4-[12-[[4(S)-4-羧基-4-(4-苯基丁酰基氨基)丁酰基]氨基]十二酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙

酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[12-[[(4S)-4-羧基-4-(4-苯基丁酰基氨基)丁酰基]氨基]十二酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2240] Chem. 132 :

[2241]



[2242] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2243] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.46 分钟, m/z :5267.0

[2244] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 9.10 分钟

[2245] UPLC 方法 :05_B9_1 :Rt = 8.12 分钟

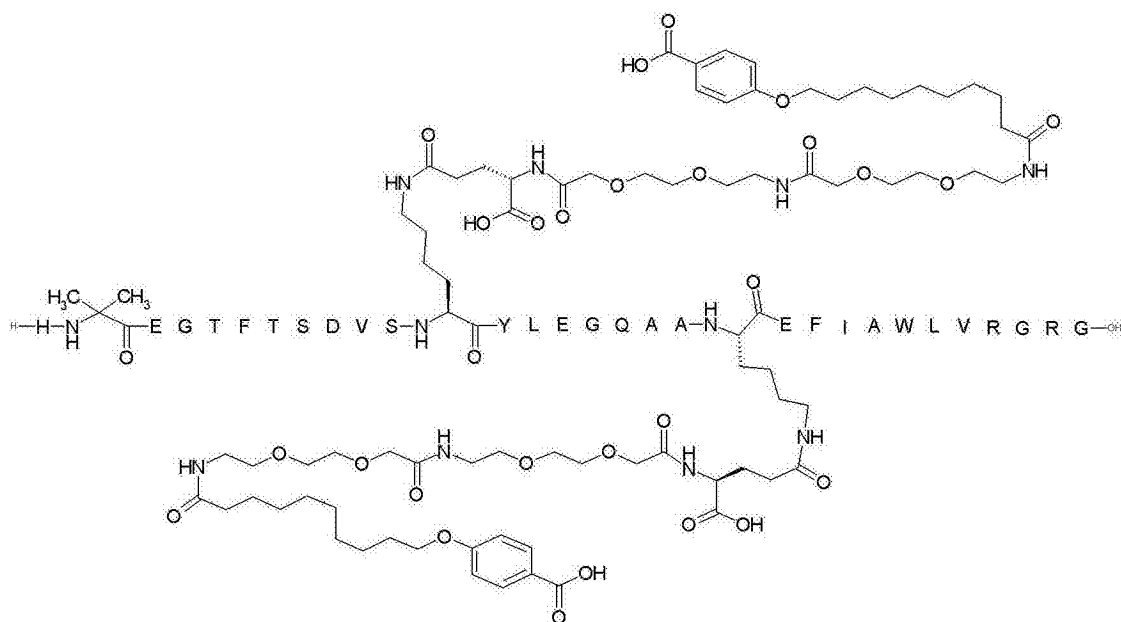
[2246] 实施例 114

[2247] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[(4S)-4-羧基-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2248] Chem. 133 :

[2249]





[2258] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2259] LCMS :方法 LCMS_4 :Rt = 2.34 分钟, m/z :4857.8

[2260] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 10.0 分钟

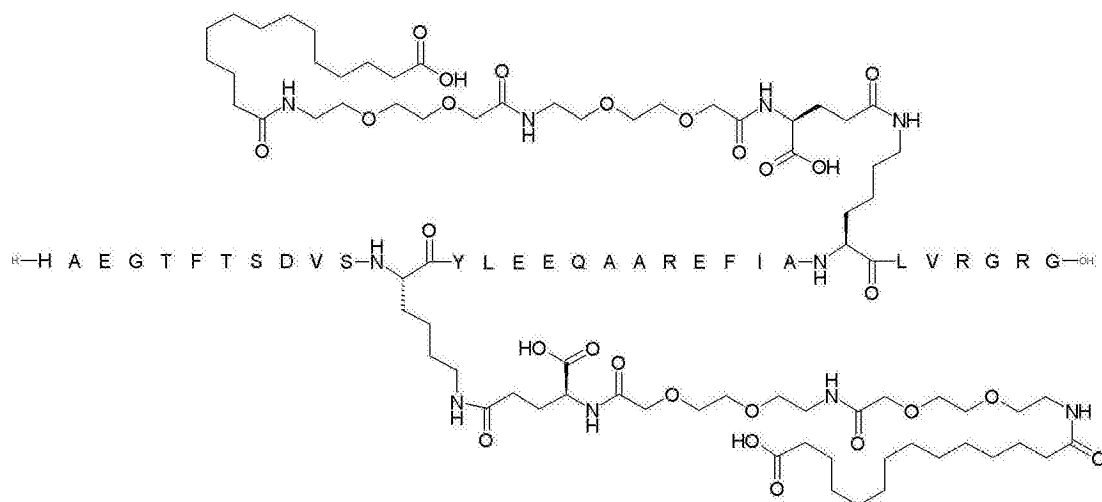
[2261] UPLC 方法 :05_B9_1 :Rt = 8.85 分钟

[2262] 实施例 116

[2263] $N^{\epsilon 18}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]氨基]乙氧基]乙氧基]氨基]丁酰基]-[Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2264] Chem. 135 :

[2265]

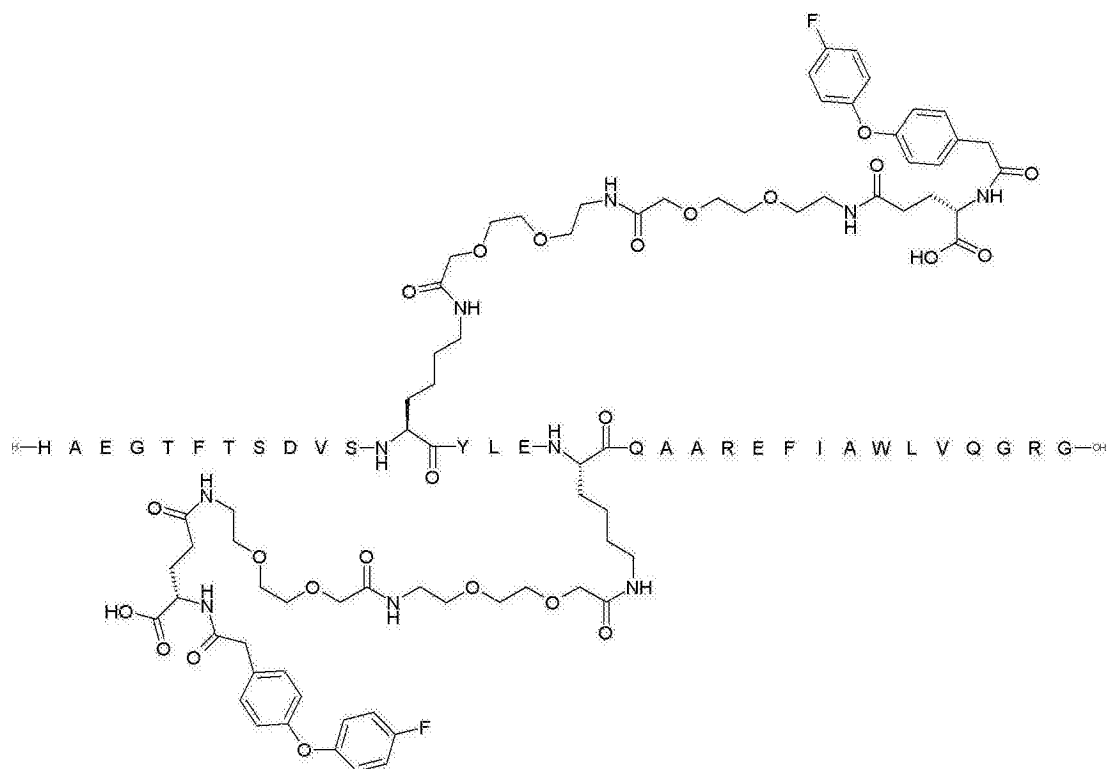


[2266] 制备方法 :SPPS_L :SC_L :CP_M1

[2267] LCMS :方法 LCMS_4 :Rt = 2.13 分钟, m/z :4785.9

[2268] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 9.09 分钟

[2269] UPLC 方法 :05_B9_1 :Rt = 7.30 分钟



[2298] 制备方法: SPPS_L; SC_L; CP_L1

[2299] LCMS 方法 :LCMS 4 :Rt = 2.15 分钟 ;m/5 = 959 ;m/4 = 1198 ;m/3 = 1597

[2300] UPLC 方法 :B4 1 :Rt = 8.53 分钟

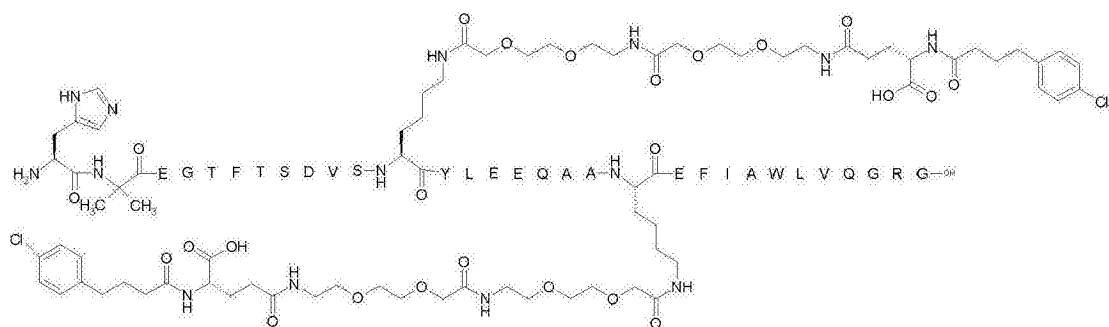
[2301] UPLC 方法 :04 A6 1 :Rt = 6.50 分钟

[2302] 实施例 121

[2303] N^ε¹⁸-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[4-(4-氯苯基)丁酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^ε²⁶-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[4-(4-氯苯基)丁酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2304] Chem. 164 :

[2305]



[2306] LCMS:方法:LCMS 4:Rt = 2.27 分钟;m/4 = 1171;m3 = 1561

[2307] 制备方法: SPPS_P; SC_M1; CP_M1

[2308] UPLC 方法 B4_1 :Rt = 8.37 分钟

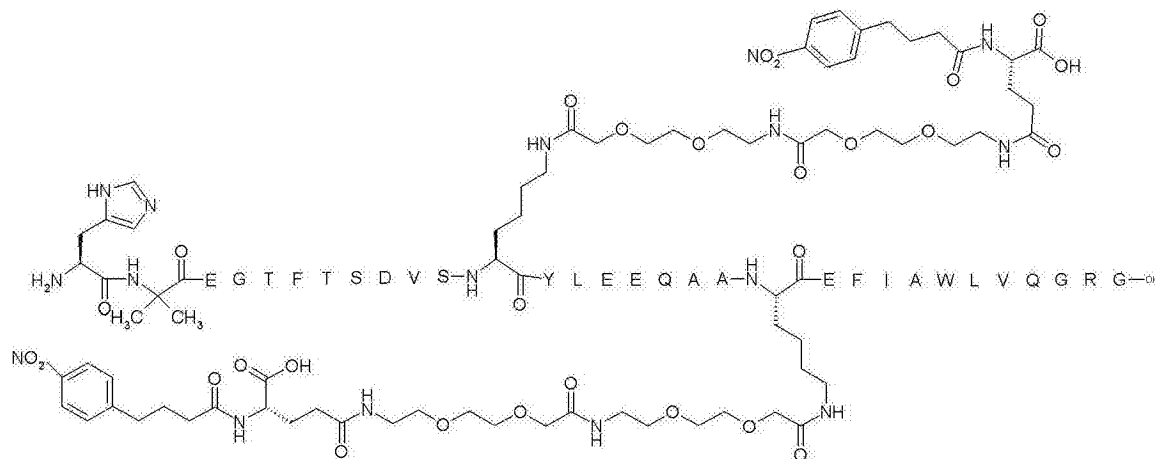
[2309] UPLC 方法 05 B5 1 :Rt = 4.61 分钟

[2310] 实施例 122

[2311] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[4-(4-硝基苯基)丁酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[4-(4-硝基苯基)丁酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2312] Chem. 165 :

[2313]



[2314] 制备方法 :SPPS_P ;SC_M1 ;CP_M1

[2315] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.17 分钟 ;m/5 = 941 ;m4 = 1176 ;m/3 = 1568

[2316] UPLC 方法 B4_1 :Rt = 8.24 分钟

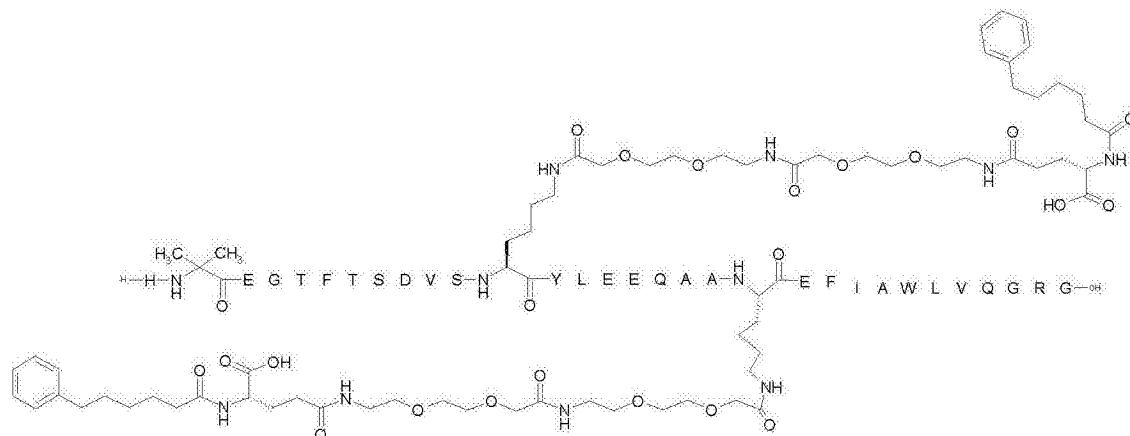
[2317] UPLC 方法 05_B5_1 :Rt = 4.90 分钟

[2318] 实施例 123

[2319] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(6-苯基己酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(6-苯基己酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2320] Chem. 166 :

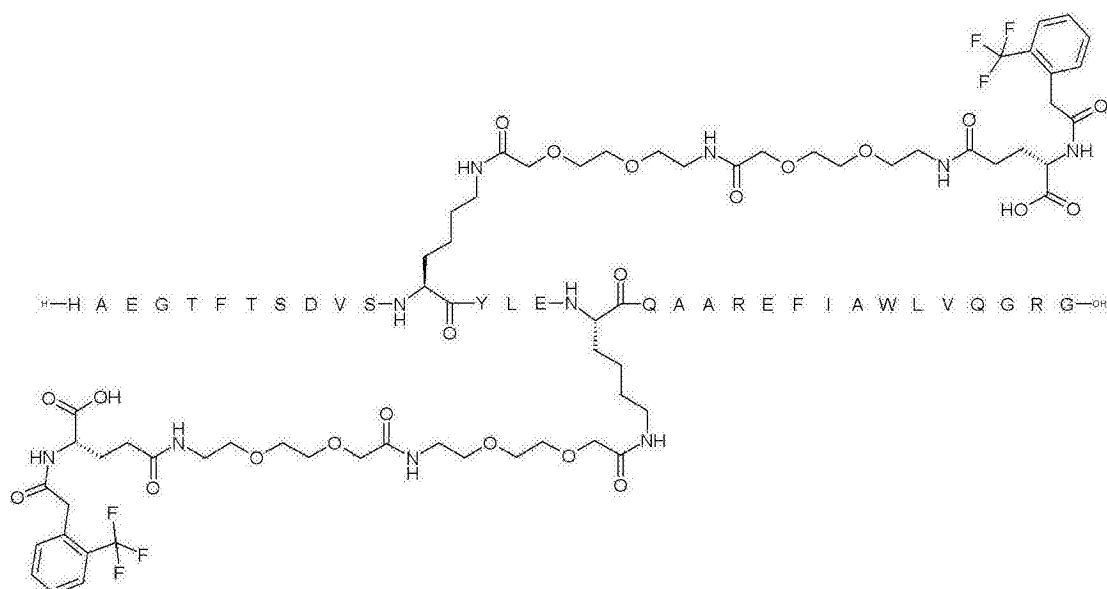
[2321]



[2322] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[2323] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt :2.31 分钟 ;m/3 :1557 ;m/4 :1168 ;m/5 :935

[2324] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.86 分钟



[2337] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_L1

[2338] LCMS 方法 :LCMS_4 :Rt = 2.01 分钟 ;m/5 = 942 ;m/4 = 1177 ;m/3 = 1570

[2339] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 7.94 分钟

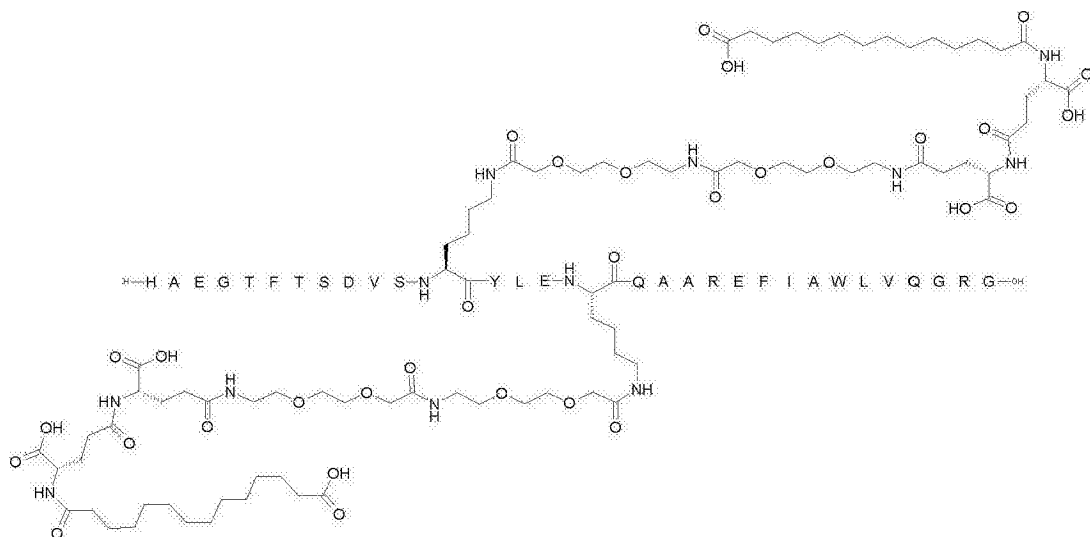
[2340] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.27 分钟

[2341] 实施例 126

[2342] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 22}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Lys²², Arg²⁶, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2343] Chem. 169 :

[2344]



[2345] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_L1

[2346] LCMS 方法 :LCMS_4 :Rt = 2.20 分钟 ;m/5 = 1016 ;m/4 = 1269 ;m/3 = 1692

[2347] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.49 分钟

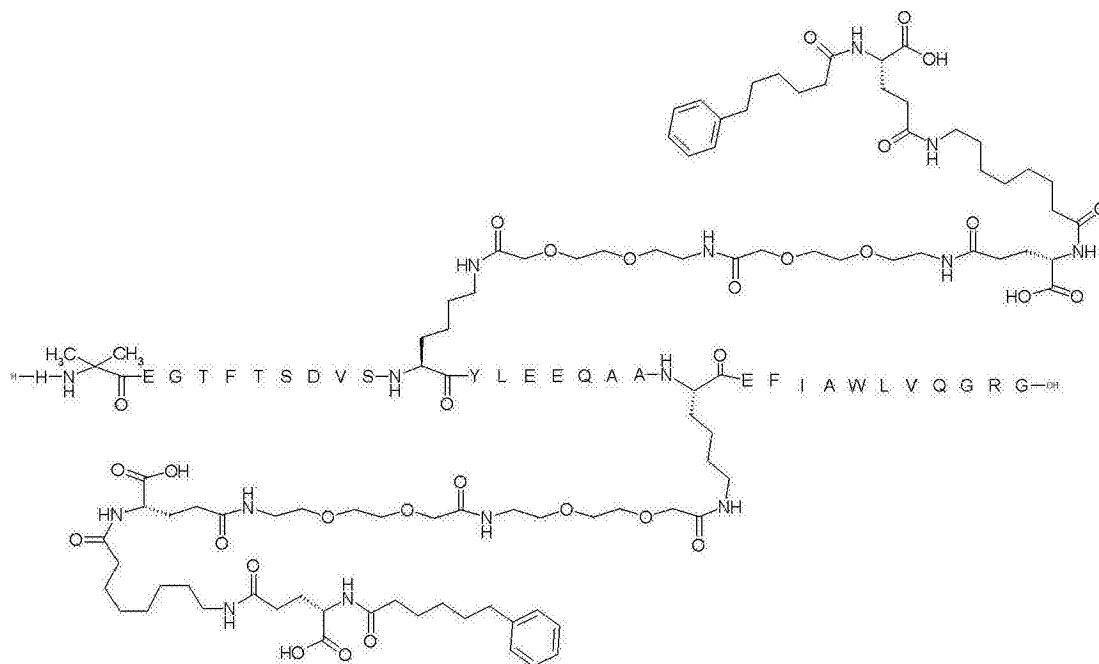
[2348] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 5.64 分钟

[2349] 实施例 127

[2350] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[8-[[(4S)-4-羧基-4-(6-苯基己酰基氨基)丁酰基]氨基]辛酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[8-[[(4S)-4-羧基-4-(6-苯基己酰基氨基)丁酰基]氨基]辛酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2351] Chem. 170 :

[2352]



[2353] 制备方法 :SPPS_P ;SC_M1 ;CP_M1

[2354] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt :2.31 分钟 ;m/5 = 1043 ;m/4 = 1303 ;m/3 = 1737

[2355] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 10.84 分钟

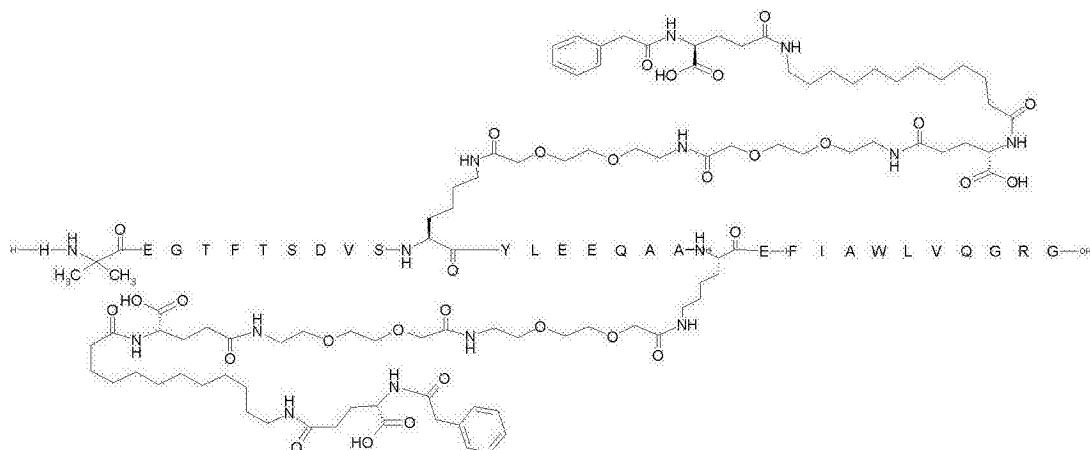
[2356] UPLC 方法 :05_B9_1 :Rt = 7.90 分钟

[2357] 实施例 128

[2358] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[12-[[(4S)-4-羧基-4-(2-苯基乙酰基)氨基]丁酰基]氨基]十二酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[12-[[(4S)-4-羧基-4-(2-苯基乙酰基)氨基]丁酰基]氨基]十二酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2359] Chem. 171 :

[2360]



[2361] 制备方法 :SPPS_P ;SC_M1 ;CP_M1

[2362] LCMS :方法 :LCMS_4 :Rt = 2.34 分钟 ;m/5 = 1043 ;m/4 = 1303 ;m/3 = 1738

[2363] UPLC 方法 B4_1 :Rt = 8.68 分钟

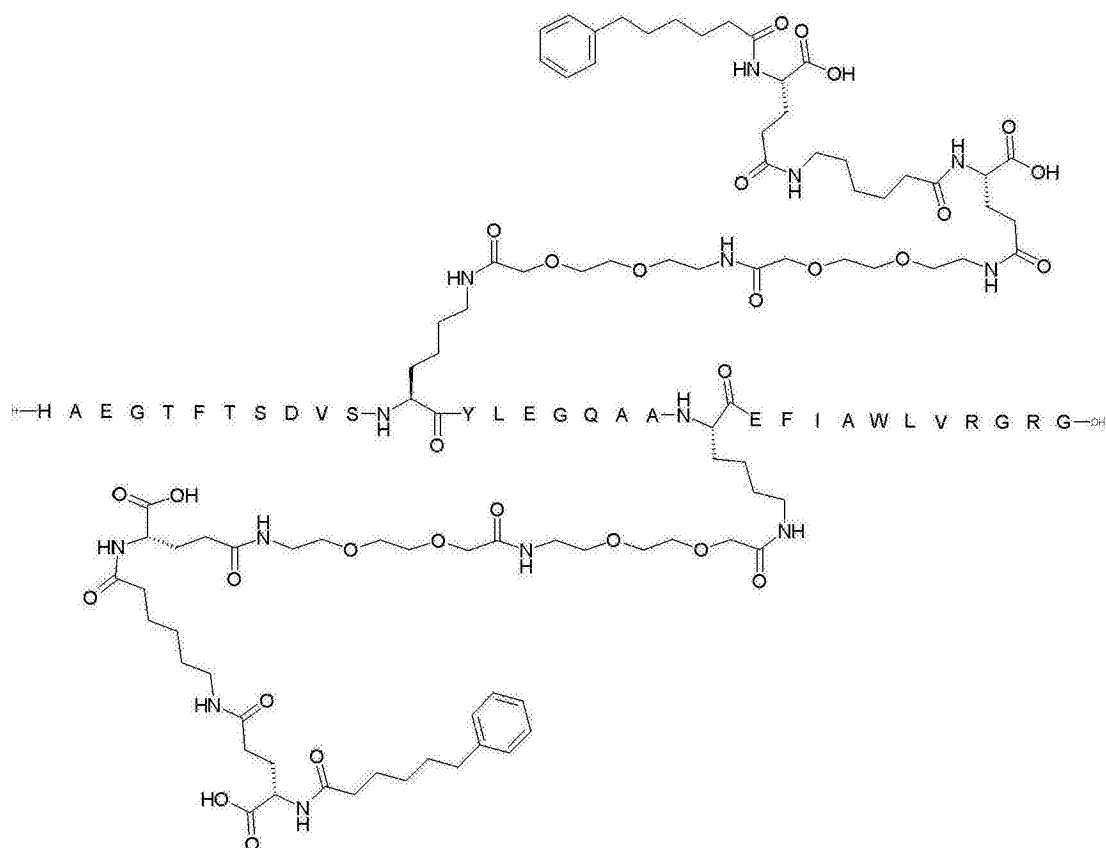
[2364] UPLC 方法 05_B9_1 :Rt = 7.54 分钟

[2365] 实施例 129

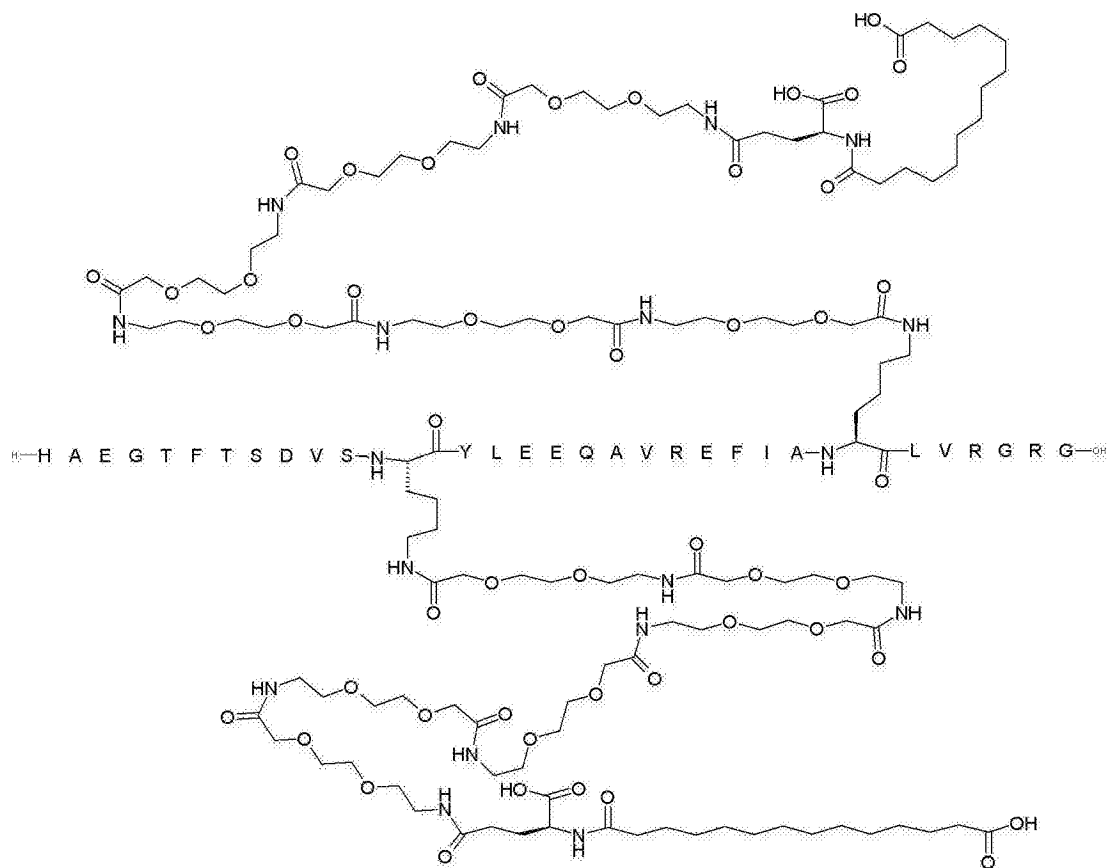
[2366] N^{ε18}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[6-[[[4S]-4-羧基-4-(6-苯基己酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基],N^{ε26}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-[6-[[[4S]-4-羧基-4-(6-苯基己酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys¹⁸, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2367] Chem. 172 :

[2368]



[2384]



[2385] 制备方法 :SPPS_P ;SC_P ;CP_M1

[2386] LCMS 方法 :LCMS_4 :Rt = 2.20 分钟 ;m/6 = 999 ;m/5 = 1199 ;m/4 = 1498 ;m/3 = 1997

[2387] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 11.95 分钟

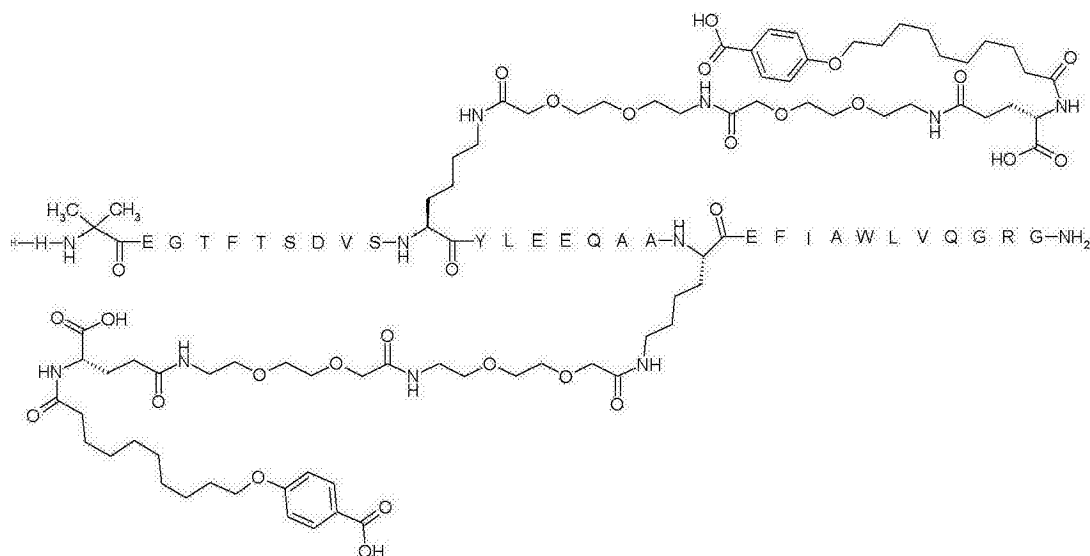
[2388] UPLC 方法 :05_B5_1 :Rt = 4.62 分钟

[2389] 实施例 132

[2390] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽酰胺

[2391] Chem. 175 :

[2392]



[2393] 制备方法 :SPPS_P ;SC_M1 ;CP_M1

[2394] 通过方法 :MALDI_MS 证实 4901Da 的理论分子量 :m/z :4899

[2395] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 13.47 分钟

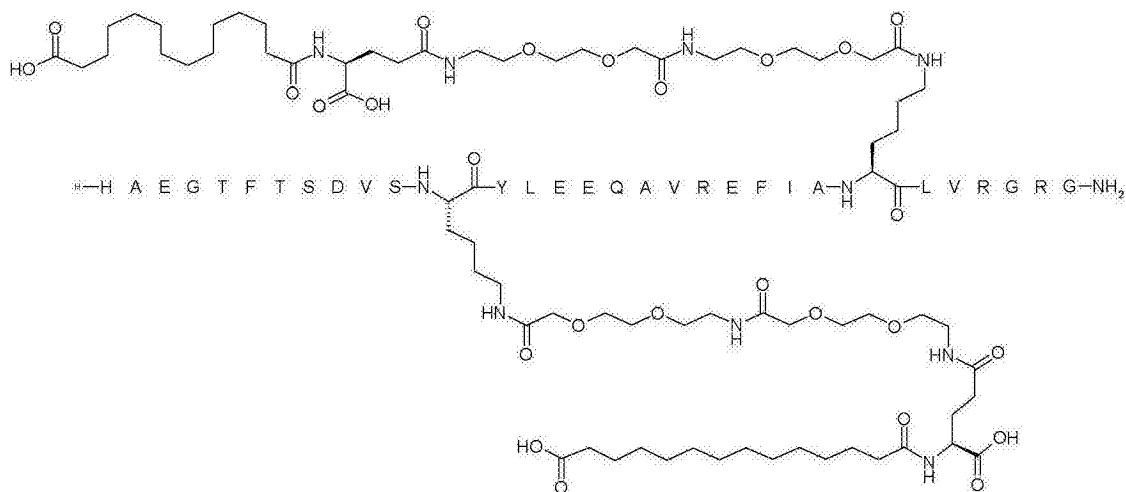
[2396] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.15 分钟

[2397] 实施例 133

[2398] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Lys18, Glu22, Val25, Arg26, Lys31, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽酰胺

[2399] Chem. 176 :

[2400]



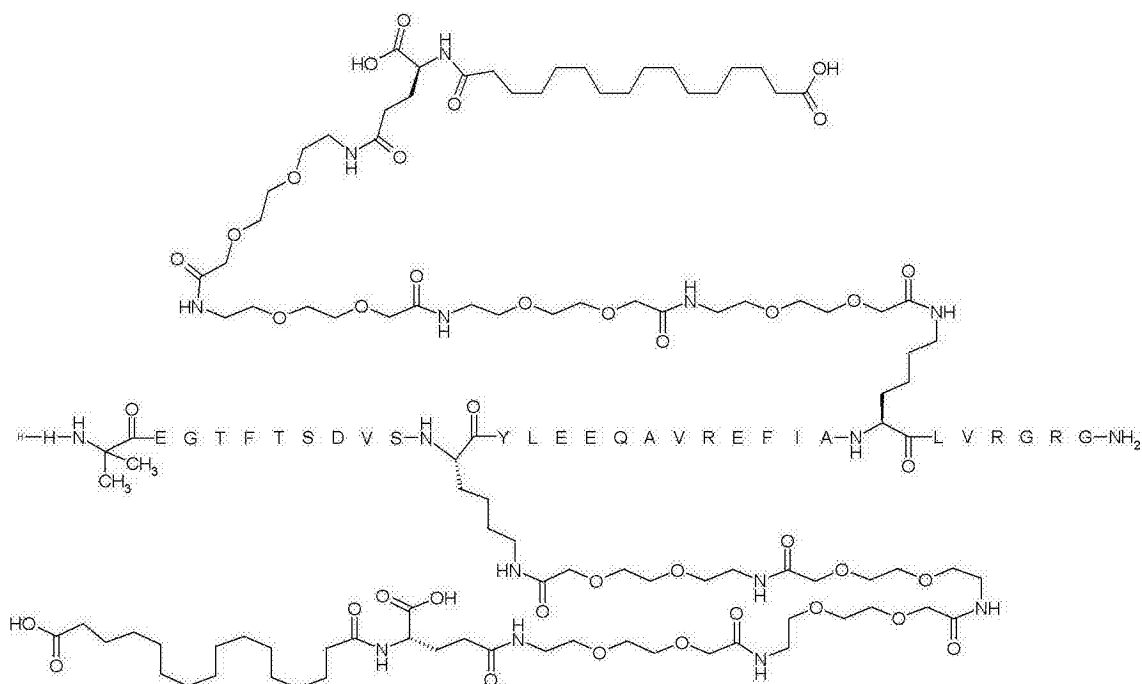
[2401] 制备方法 :SPPS_P ;SC_M1 ;CP_M1

[2402] 通过方法 :MALDI_MS 证实 4813.5Da 的理论分子量 :m/z :4813

[2403] UPLC 方法 :B2_1 :Rt = 12.42 分钟

[2404] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.18 分钟

[2405] 实施例 134



[2416] 制备方法 :SPPS_P ;SC_P ;CP_M1

[2417] 通过方法 :Maldi_MS 证实 5463Da 的理论分子量 :m/z5463

[2418] UPLC :方法 :10_B29_1, Rt = 10.7 分钟

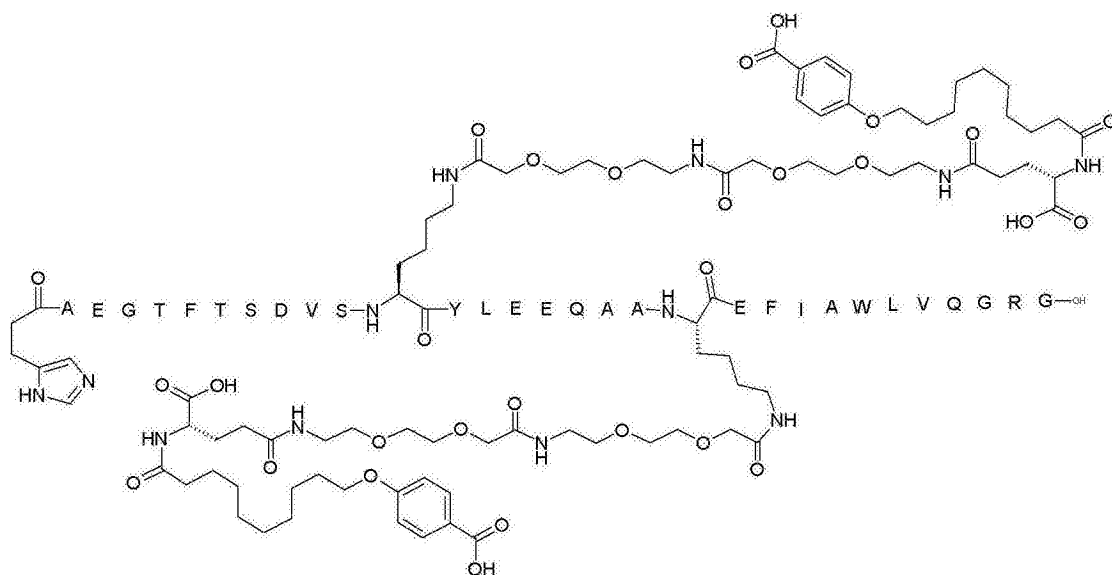
[2419] UPLC :方法 :04_A6_1, Rt = 5.9 分钟

[2420] 实施例 136

[2421] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2422] Chem. 179 :

[2423]



[2424] 制备方法 :SPPS_P ;SC_M1 ;CP_M1

[2425] LCMS:方法 LCMS_4 :Rt = 2.37 分钟 ;m/4 = 1219 ;m/3 = 1625

[2426] UPLC 方法 B4_1 :Rt = 9.16 分钟

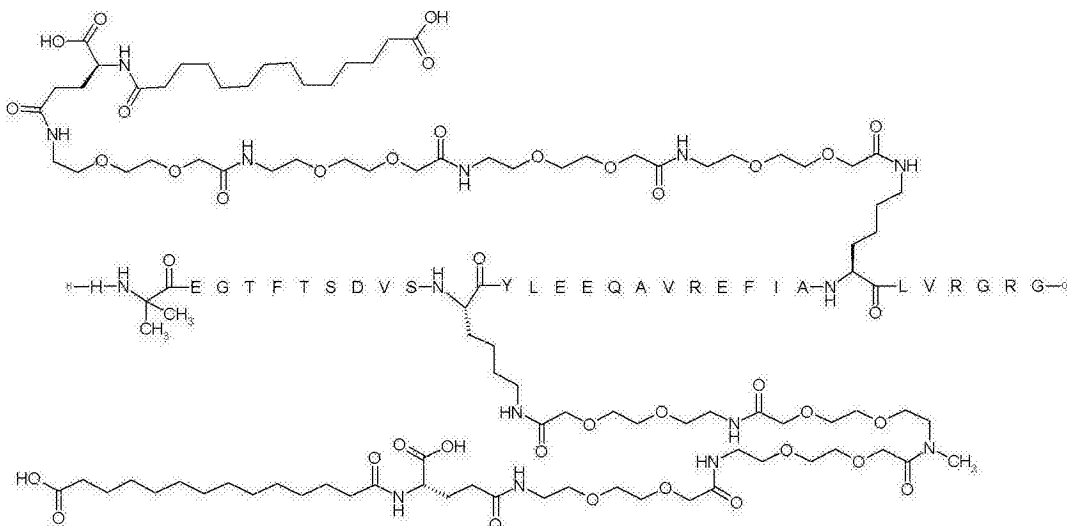
[2427] UPLC 方法 04_A6_1 :Rt = 4.5 分钟

[2428] 实施例 137

[2429] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2430] Chem. 180 :

[2431]



[2432] 制备方法 :SPPS_P ;SC_P ;CP_M1

[2433] 通过方法 :Maldi_MS 证实 5409Da 的理论分子量 :m/z5408

[2434] UPLC:方法 10_B29_1 :Rt = 8.6 分钟

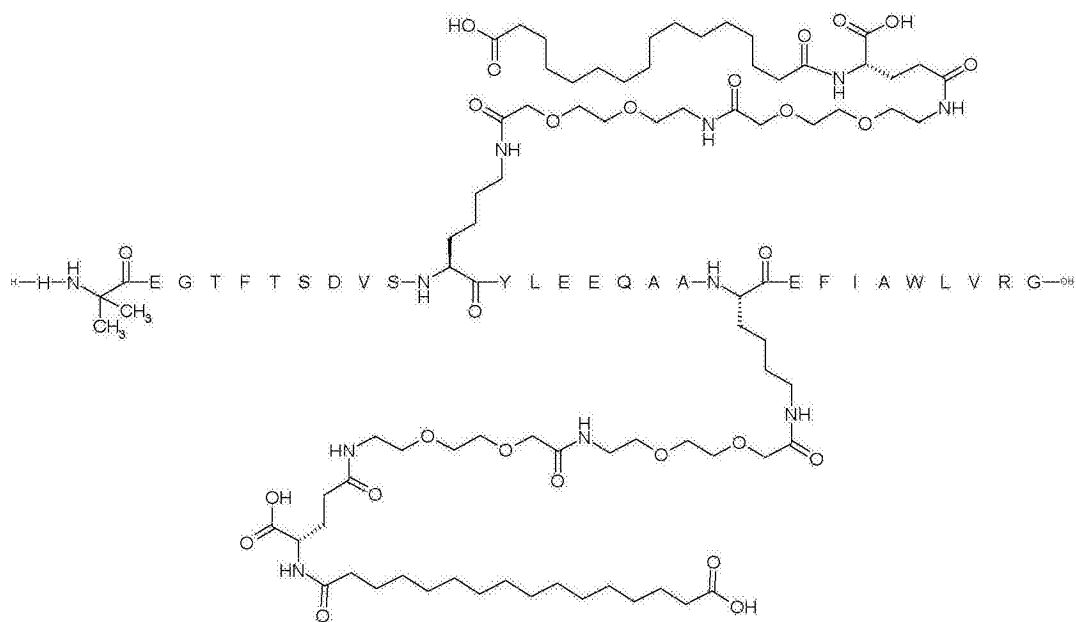
[2435] UPLC:方法 04_A6_1 :Rt = 5.2 分钟

[2436] 实施例 138

[2437] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg³⁴]-GLP-1-(7-35)-肽

[2438] Chem. 181 :

[2439]



[2440] 制备方法 :SPPS_P ;SC_P ;CP_M1

[2441] 通过方法 :Maldi_MS 证实 4673Da 的理论分子量 :m/z4673

[2442] UPLC :方法 10_B29_1 :Rt = 15.7 分钟

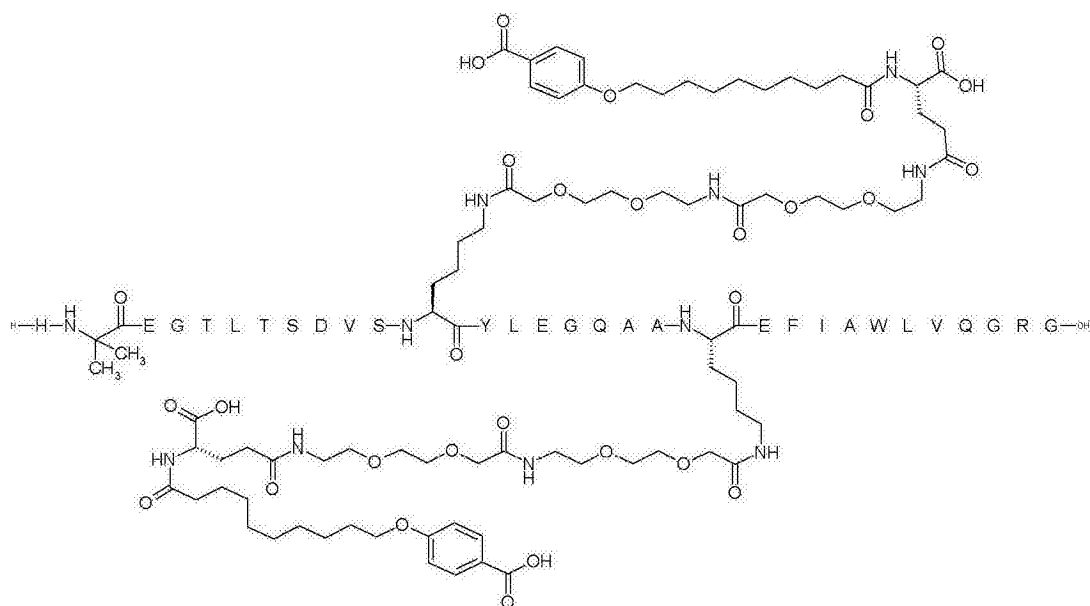
[2443] UPLC :方法 04_A6_1 :Rt = 4.6 分钟

[2444] 实施例 139

[2445] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Leu¹², Lys¹⁸, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2446] Chem. 182 :

[2447]



[2448] 制备方法 :SPPS_P ;SC_P ;CP_M1

[2449] 通过方法 :Maldi_MS 证实 4796Da 的理论分子量 :m/z4796

[2450] UPLC :方法 10_B31_1 :Rt = 16.6 分钟

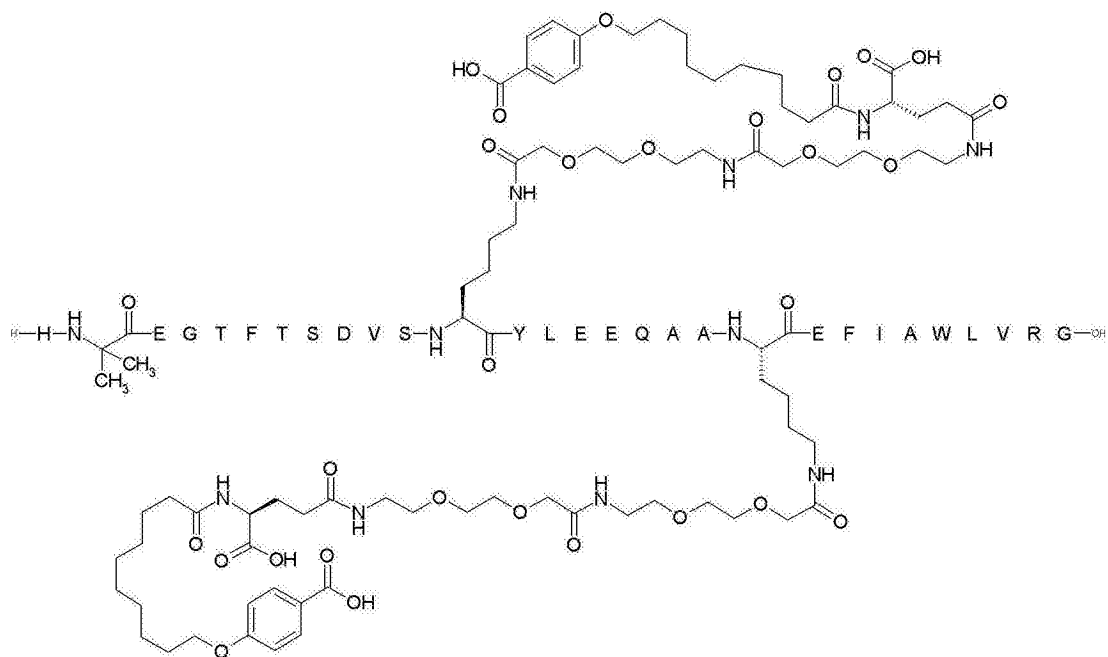
[2451] UPLC :方法 04_A6_1 :Rt = 5.6 分钟

[2452] 实施例 140

[2453] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Arg³⁴]-GLP-1-(7-35)-肽

[2454] Chem. 183 :

[2455]



[2456] 制备方法 :SPPS_P ;SC_P ;CP_M1

[2457] 通过方法 :Maldi_MS 证实 4717Da 的理论分子量 :m/z4716

[2458] UPLC :方法 10_B31_1 :Rt = 18.0 分钟

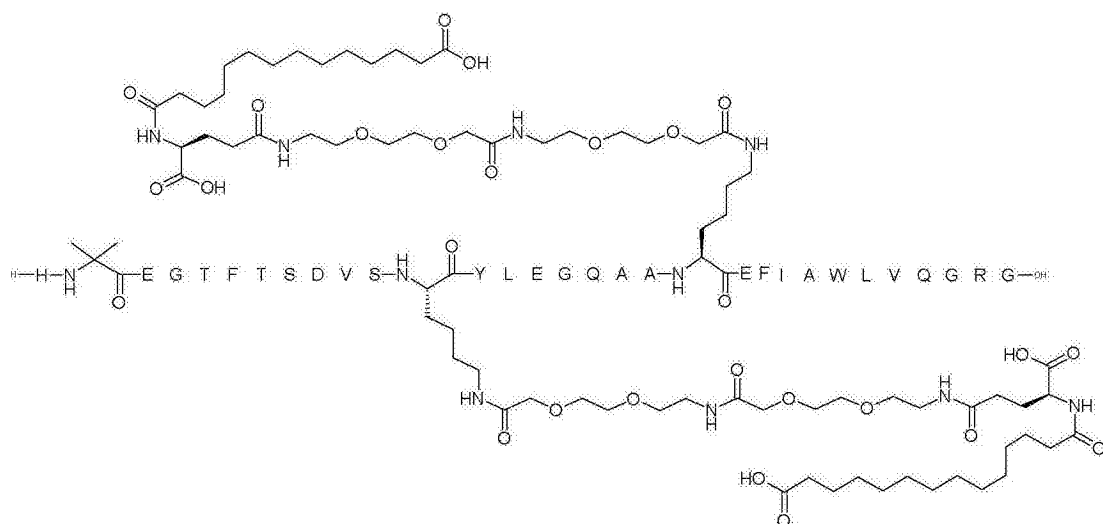
[2459] UPLC :方法 04_A6_1 :Rt = 4.6 分钟

[2460] 实施例 141

[2461] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 26}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2462] Chem. 189 :

[2463]



[2464] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[2465] UPLC 方法 :B2_i ;Rt = 13.70 分钟

[2466] UPLC 方法 :04_A6_1 ;Rt = 6.23 分钟

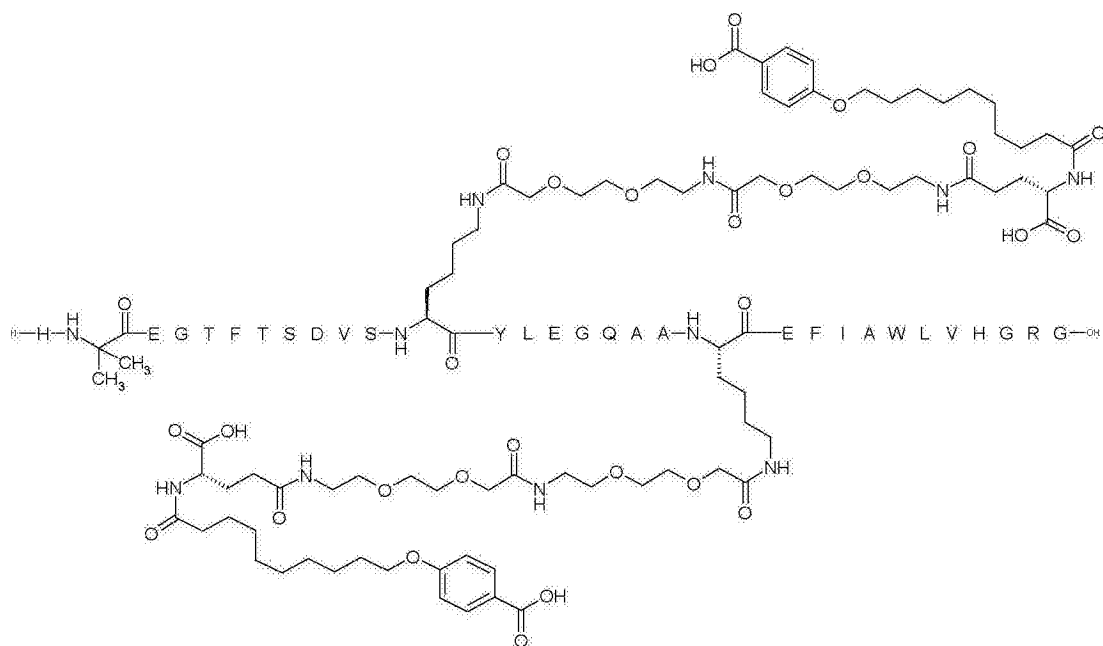
[2467] LCMS 方法 :LCMS_4 ;Rt = 3.08 分钟 ;m/3 = 1577 ;m/4 = 1183 ;m/5 = 947

[2468] 实施例 142

[2469] N^{ε18}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N^{ε26}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, His³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

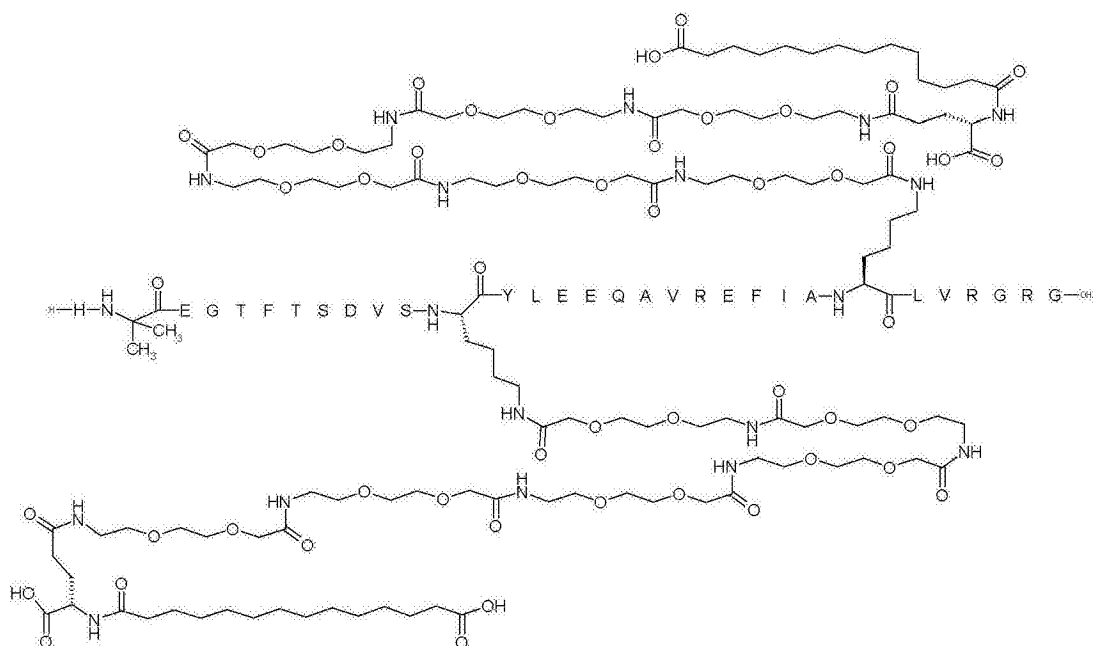
[2470] Chem. 190 :

[2471]



[2472] 制备方法 :SPPS_P ;SC_P ;CP_M1

[2473] UPLC 方法 :10_B31_1 ;Rt = 16.5 分钟



[2488] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[2489] UPLC 方法 :B4_1 ;Rt = 7.78 分钟

[2490] UPLC 方法 :04_A6_1 ;Rt = 5.01 分钟

[2491] UPLC 方法 :10_B29_1 ;Rt = 8.31 分钟

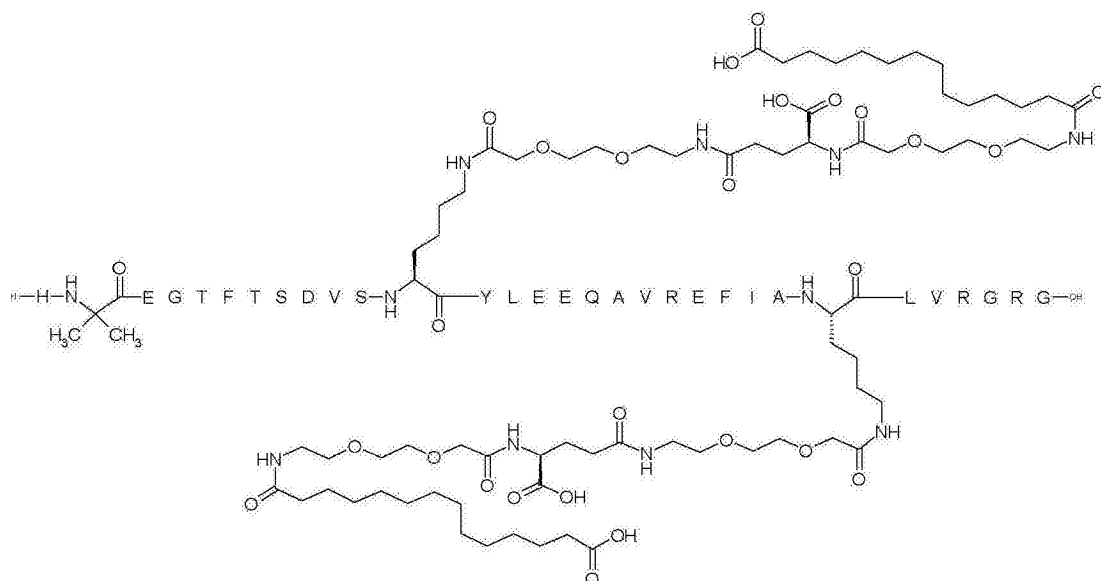
[2492] LC-MS 方法 :LCMS_4 ;RT = 2.01 分钟 ;m/4 :1498 ;m/5 :1199

[2493] 实施例 145

[2494] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-(13-羧基十三酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2495] Chem. 193 :

[2496]



[2497] 制备方法 :SPPS_A ;SC_A ;CP_M1

[2498] UPLC 方法 :10_B29_1 :Rt = 10.56 分钟

[2499] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 8.35 分钟

[2500] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 5.37 分钟

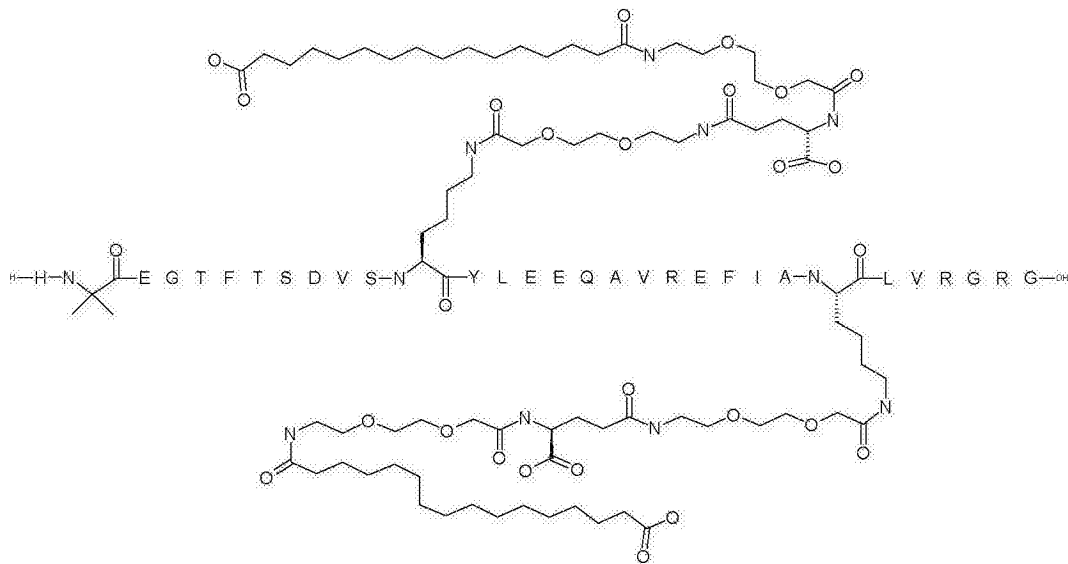
[2501] LCMS 方法 :LCMS_4 :Rt = 2.12 分钟 ;m/3 = 1611 ;m/4 = 1208 ;m/5 = 967

[2502] 实施例 146

[2503] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-(15-羧基十五酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 31}$ -[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-(15-羧基十五酰基氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib⁸, Lys¹⁸, Glu²², Val²⁵, Arg²⁶, Lys³¹, Arg³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2504] Chem. 194 :

[2505]



[2506] 制备方法 :SPPS_A ;SC_A ;CP_M1

[2507] UPLC 方法 :10_B29_1 :Rt = 13.63 分钟

[2508] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 9.02 分钟

[2509] UPLC 方法 :04_A9_1 :Rt = 13.76 分钟

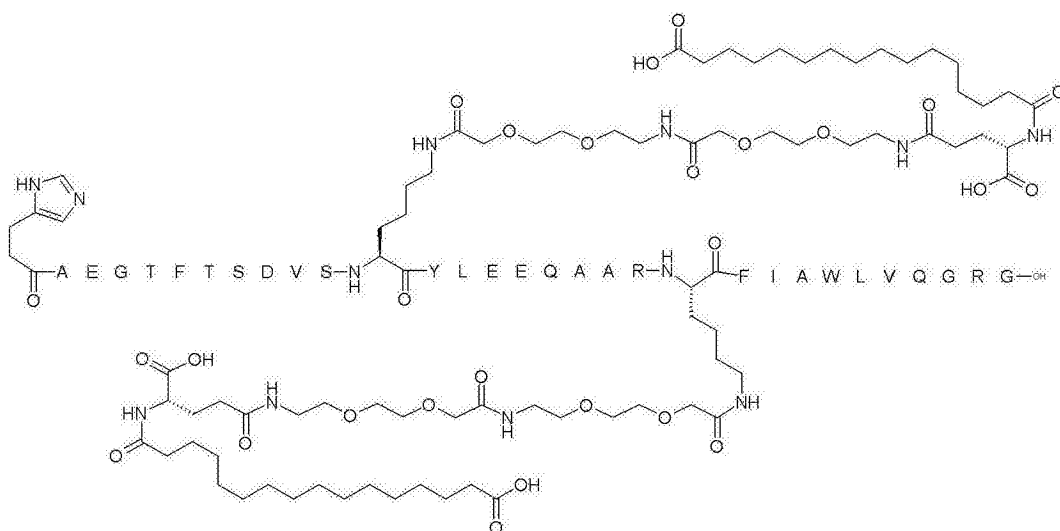
[2510] LCMS 方法 :LCMS_4 :Rt = 2.27 分钟 ;m/3 = 1629 ;m/4 = 1222 ;m/5 = 978

[2511] 实施例 147

[2512] $N^{\epsilon 18}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N^{\epsilon 27}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Imp⁷, Lys¹⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, Gln³⁴]-GLP-1-(7-37)-肽

[2513] Chem. 195 :

[2514]



[2515] 制备方法 :SPPS_L ;SC_L ;CP_M1

[2516] UPLC 方法 :B4_1 :Rt = 9.3 分钟

[2517] UPLC 方法 :04_A6_1 :Rt = 6.5 分钟

[2518] LCMS 方法 :LCMS_4 :Rt = 2.52 分钟 ;m/3 :1619 ;m/4 :1215

[2519] 生物方法

[2520] 实施例 148 :体外效能

[2521] 本实施例的目的是测试 GLP-1 衍生物的体外活性或效能。

[2522] 如下所述测定实施例 1-79、81-116 和 118-146 的 GLP-1 衍生物的效能,即在含有表达人 GLP-1 受体的膜的培养基中刺激环状 AMP (cAMP) 的形成。

[2523] 原理

[2524] 用目的 GLP-1 衍生物刺激表达人 GLP-1 受体的来自稳定转染的细胞系 BHK467-12A(tk-ts13) 的纯化的质膜,用来自 Perkin Elmer Life Sciences 的 AlphaScreen™ cAMP 测定试剂盒测量产生 cAMP 的效能。AlphaScreen 测定的基本原理是内源 cAMP 和外源加入的生物素 -cAMP 之间的竞争。通过用与受体珠缀合的特异性抗体实现 cAMP 捕获。

[2525] 细胞培养和膜的制备

[2526] 选择稳定转染的细胞系和高表达克隆用于筛选。让细胞在 DMEM、10% FCS、1% Pen/Strep(青霉素/链霉素)和 1.0mg/ml 的选择标记 G418 中于 5% CO₂ 生长。

[2527] 用 PBS 洗涤 2 次大约 80% 汇合的细胞,用 Versene(乙二胺四乙酸四钠盐的水溶液)收获,以 1000rpm 离心 5 分钟,去掉上清液。另外的步骤都在冰上进行。通过 Ultrathurax 让细胞沉淀在 10ml 缓冲液 1(20mM Na-HEPES、10mM EDTA、pH = 7.4) 中均质化 20-30 秒,以 20,000rpm 离心 15 分钟,将沉淀重悬于 10ml 缓冲液 2(20mM Na-HEPES、0.1mM EDTA、pH = 7.4) 中。让悬浮液均质化 20-30 秒,以 20,000rpm 离心 15 分钟。让缓冲液 2 中的悬浮液再次重复均质化和离心,将膜重悬于缓冲液 2 中。测定蛋白质浓度,将膜储存在 -80℃ 直到使用。

[2528] 在平底 1/2- 面积的 96- 孔板 (Costar 目录号 :3693) 中实施测定。最终体积为每孔 50 μl。

[2529] 溶液和试剂

[2530] 来自 Perkin Elmer Life Sciences 的 AlphaScreen cAMP 测定试剂盒 (目录号: 6760625M); 含有抗 -cAMP 受体珠 (10U/ μ l)、链霉抗生物素供体珠 (10U/ μ l) 和生物素化的 -cAMP (133U/ μ l)。

[2531] AlphaScreen 缓冲液, pH = 7.4: 50mM TRIS-HCl (Sigma, 目录号: T3253); 5mM HEPES (Sigma, 目录号: H3375); 10mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (Merck, 目录号: 5833); 150mM NaCl (Sigma, 目录号: S9625); 0.01% 吐温 (Merck, 目录号: 822184)。使用前将以下加入到 AlphaScreen 缓冲液中 (指最终浓度): BSA (Sigma, 目录号: A7906): 0.1%; IBMX (Sigma, 目录号: 15879): 0.5mM; ATP (Sigma, 目录号: A7699): 1mM; GTP (Sigma, 目录号: G8877): 1 μ M。

[2532] cAMP 标准品 (测定中稀释系数 = 5): cAMP 溶液: 5 μ L 的 5mMcAMP- 储液 + 495 μ L AlphaScreen 缓冲液。

[2533] 在 AlphaScreen 缓冲液中制备 cAMP 标准品以及待测 GLP-1 衍生物的合适的稀释系列, 例如以下 8 种浓度的 GLP-1 化合物: 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 、 10^{-12} 、 10^{-13} 和 10^{-14} M 和例如 cAMP 的系列 10^{-6} 至 3×10^{-11} 。

[2534] 膜 / 受体珠

[2535] 使用 hGLP-1/BHK467-12A 膜; 3 μ g/孔 对应于 0.6mg/ml (每孔所用膜量可改变)。

[2536] “无膜”: AlphaScreen 缓冲液中的受体珠 (最终 2 单元 / 孔)

[2537] “3 μ g/孔膜”: AlphaScreen 缓冲液中的膜 + 受体珠 (最终 2 单元 / 孔)

[2538] 加 10 μ L “无膜”到 cAMP 标准品 (每孔一式二份)、阳性和阴性对照中

[2539] 加 10 μ L “3 μ g/孔膜”到 GLP-1 衍生物 (每孔一式二份 / 一式三份) 中

[2540] 阳性对照: 10 μ L “无膜”+ 10 μ L AlphaScreen 缓冲液

[2541] 阴性对照: 10 μ L “无膜”+ 10 μ L cAMP 储液 (50 μ M)

[2542] 因为珠对直接光照敏感, 所以任何处理都在黑暗 (尽可能黑) 或在绿光中。在冰上进行所有稀释。

[2543] 程序

[2544] 1. 制备 AlphaScreen 缓冲液。

[2545] 2. 在 AlphaScreen 缓冲液中溶解并稀释 GLP-1 衍生物 / cAMP 标准品。

[2546] 3. 制备供体珠溶液 (通过将链霉抗生物素供体珠 (2 单元 / 孔) 与生物素化的 cAMP (1.2 单元 / 孔) 混合), 并在 RT 在暗处孵育 20-30 分钟。

[2547] 4. 将 cAMP/GLP-1 衍生物加到板中: 每孔 10 μ L。

[2548] 5. 制备膜 / 受体珠溶液, 并将其加到板中: 每孔 10 μ L。

[2549] 6. 加入供体珠: 每孔 30 μ L。

[2550] 7. 用铝箔包裹板, 于 RT 在振荡器中孵育 3 小时 (极为缓慢)。

[2551] 8. 在 AlphaScreen 上计数 - 在 AlphaScreen 中计数前让每一板预孵育 3 分钟。

[2552] 结果

[2553] 用 Graph-Pad Prism 软件 (版本 5) 计算 EC_{50} [nM] 值。

[2554] 体外证实了所有衍生物的效能。138 种衍生物具有对应于 2000pM 或更低的 EC_{50} 的体外效能; 131 种衍生物甚至具有低于 1200pM 的 EC_{50} 的更有效的效能; 110 种衍生物还具有进一步改进的对应于 500pM 或更低的 EC_{50} 的效能; 78 种衍生物具有对应于 200pM 或更低的 EC_{50} 的非常有效的效能; 和 52 种衍生物具有对应于 100pM 或更低的 EC_{50} 的非常良好的

效能。

[2555] 为了比较,在 Journal of Medicinal Chemistry(2000),第 43 卷,第 9 期,第 1664-669 页的表 1 中的化合物 13(在 K^{26,34}被双 -C12- 二酸酰化的 GLP-1(7-37)) 具有对应于 1200pM 的 EC₅₀的体外效能。

[2556] 若需要,可将与 GLP-1 有关的倍数改变计算为 EC₅₀(GLP-1)/EC₅₀(类似物)-3693.2。

[2557] 实施例 149 :GLP-1 受体结合

[2558] 本实验的目的是研究与 GLP-1 衍生物的 GLP-1 受体结合,及白蛋白的存在如何潜在地影响该结合。这在体外实验中如下所述进行。

[2559] 通过其从受体取代 ¹²⁵I-GLP-1 的能力来测量实施例 1-116 和 118-147 的 GLP-1 衍生物与人 GLP-1 受体的结合亲和力。为了测试所述衍生物在白蛋白存在下与受体的结合,用低浓度白蛋白(0.005%-对应于其在示踪剂中的残留量)以及高浓度白蛋白(加 2.0%)实施测定。结合亲和力 IC₅₀的改变表明目的衍生物与白蛋白结合,藉此预测在动物模型中可能延长目的衍生物的药代动力学概况。

[2560] 条件

[2561] 物种(体外):仓鼠

[2562] 生物学终点:受体结合

[2563] 测定方法:SPA

[2564] 受体:GLP-1 受体

[2565] 细胞系:BHK tk-ts13

[2566] 细胞培养和膜的制备

[2567] 选择稳定转染的细胞系和高表达克隆用于筛选。让细胞在 DMEM、10% FCS、1% Pen/Strep(青霉素/链霉素)和 1.0mg/ml 的选择标记 G418 中于 5% CO₂ 生长。

[2568] 用 PBS 洗涤 2 次大约 80% 汇合的细胞,用 Versene(乙二胺四乙酸四钠盐的水溶液)收获,以 1000rpm 离心 5 分钟,去掉上清液。另外的步骤都在冰上进行。通过 Ultrathurax 让细胞沉淀在合适量的缓冲液 1(20mM Na-HEPES、10mM EDTA、pH = 7.4) 但例如 10-20ml 中均质化 20-30 秒,以 20,000rpm 离心 15 分钟,将沉淀重悬于合适量的缓冲液 2(20mM Na-HEPES、0.1mM EDTA、pH = 7.4) 但例如 10-20ml 中。将悬浮液均质化 20-30 秒,以 20,000rpm 离心 15 分钟。再次重复在缓冲液 2 中悬浮、均质化和离心,将膜重悬于缓冲液 2 中。测定蛋白质浓度,将膜储存在 -80℃ 直到使用。

[2569] SPA 结合测定:

[2570] 在测定缓冲液中稀释测试化合物、膜、SPA- 颗粒和 [¹²⁵I]-GLP-1(7-36)NH₂。将 25ul(微升)测试化合物加入到 Optiplate 中。加入 (50ul)HSA(含有 2% HSA 的“高白蛋白”实验)或缓冲液(含有 0.005% HSA 的“低白蛋白”实验)。加入 (50ul) 对应于 0.1-0.2mg 蛋白/ml(优选优化每一膜制品)的 5-10ug 蛋白质/样品。以 0.5mg/孔(50ul)的量加入 SPA- 颗粒(小麦胚凝集素 SPA 珠,Perkin Elmer, #RPNQ0001)。用 [¹²⁵I]-GLP-1(7-36)NH₂(对应于 49.880DPM 的最终浓度为 0.06nM,25ul) 开始孵育。用板密封剂密封板,在 30℃ 振荡孵育 120 分钟。让板离心(1500rpm,10 分钟),在 Topcounter 中计数。

[2571] 测定缓冲液:

[2572] 50mM HEPES

[2573] 5mM EGTA

[2574] 5mM MgCl_2

[2575] 0.005%吐温 20

[2576] pH7.4

[2577] HSA 为 SIGMA A1653。

[2578] 计算

[2579] 从曲线读出 IC_{50} 值,为从受体取代 50% 的 ^{125}I -GLP-1 的浓度,并测定 $[(\text{IC}_{50}/\text{nM}) \text{ 高 HSA}]/[(\text{IC}_{50}/\text{nM}) \text{ 低 HSA}]$ 比率。

[2580] 通常在低白蛋白浓度时的 GLP-1 受体结合应该近可能良好,其对应于低 IC_{50} 值。

[2581] 高白蛋白浓度时的 IC_{50} 值是白蛋白对衍生物与 GLP-1 受体结合的影响的量度。如已知的, GLP-1 衍生物亦与白蛋白结合。这通常是所所需的效果,其延长其在血浆中的寿命。因此,高白蛋白时的 IC_{50} 值通常比低白蛋白时的 IC_{50} 值高,这符合白蛋白结合与 GLP-1 受体结合竞争所引起的降低的 GLP-1 受体结合。

[2582] 因此,高比率 (IC_{50} 值 (高白蛋白) / IC_{50} 值 (低白蛋白)) 可作为以下的指示: 目的衍生物良好地结合白蛋白 (可具有长半衰期), 其本身亦良好地与 GLP-1 受体结合 ((高白蛋白) IC_{50} 值高, (低白蛋白) IC_{50} 值低)。

[2583] 结果

[2584] 获得以下结果,其中“比率”指 $[(\text{IC}_{50}/\text{nM}) \text{ 高 HSA}]/[(\text{IC}_{50}/\text{nM}) \text{ 低 HSA}]$:

[2585] 所有衍生物都具有高于 1.0 的比率; 116 种衍生物高于 10 ; 86 种衍生物高于 50 ; 56 种衍生物高于 100 ; 17 种衍生物高于 500 ; 和 7 种衍生物具有高于 1000 的比率。

[2586] 此外,关于 IC_{50} (低白蛋白),所有衍生物具有低于 1000nM 的 IC_{50} (低白蛋白); 144 种衍生物低于 500nM ; 137 种衍生物低于 100nM ; 126 种衍生物低于 50nM ; 95 种衍生物低于 10nM ; 70 种衍生物低于 5.0nM ; 34 种衍生物低于 1.0nM ; 和 21 种衍生物低于 0.50nM。

[2587] 最后,关于 IC_{50} (高白蛋白), 110 种衍生物具有低于 1000nM 的 IC_{50} (高白蛋白); 79 种衍生物低于 500nM ; 和 28 种衍生物低于 100nM。

[2588] 实施例 150 : 估测口服生物利用度

[2589] 本实验的目的是估测 GLP-1 衍生物的口服生物利用度。

[2590] 为此,如下所述,在大鼠体内研究在将实施例 2-3、10、17、19-20、26、28-29、31、34-35、38-39、41-53、55-64、67、70、74-80、82-86、88、90、92-95、98、100、106 和 118-123 的 GLP-1 衍生物直接注射到肠腔后在血浆中的暴露。

[2591] 以在 55mg/ml 癸酸钠溶液中 1000uM 的浓度测试 GLP-1 衍生物。

[2592] 自 Taconic (Denmark) 获得体重达到大约 240g 的 32 只雄性 Sprague Dawley 大鼠,简单随机指定为不同的处理,每组 4 只大鼠。实验前让大鼠禁食大约 18 小时,施行全身麻醉 (芬太尼 (Hypnorm) / 多美康 (Dormicum))。

[2593] 将 GLP-1 衍生物给予空肠近心端 (离十二指肠 10cm 的远端) 或在中肠中 (离盲肠 50cm 的近端)。将 10cm 长的 PE50- 导管插入到空肠中,至少 1.5cm 插入到空肠中,给药前通过 3/0 号缝线在肠及导管周围绑住来固定尖端末梢,以防止渗漏或导管移位。放置的导管无注射器和针头,将 2ml 盐水给予腹部,然后用创缘夹关闭切口。

[2594] 通过导管用 1ml 注射器将 100 μ l 各个 GLP-1 衍生物注入空肠腔中。随后,用另一注射器将 200 μ l 空气推入空肠腔以“冲洗”导管。将该注射器保持与导管连接,以防止回流到导管中。

[2595] 以所需间隔(通常在 0、10、30、60、120 和 240 分钟时间)从尾静脉将血样(200 μ l)采集到 EDTA 管中,在 20 分钟内以 10000G 在 4℃ 离心 5 分钟。将血浆(75 μ l)分离到 Micronic 管中,立即冷冻并保持在 -20℃,直到用 LOCI(光激化学发光免疫测定)分析各个 GLP-1 衍生物的血浆浓度,其通常如 Poulsen 和 Jensen 在 *Journal of Biomolecular Screening* 2007, 第 12 卷,第 240-247 页中用于测定胰岛素所述。用链霉抗生物素包被供体珠,而让受体珠与识别肽的中间 -/C- 末端表位的单克隆抗体缀合。使特异性针对 N- 末端的另一单克隆抗体生物素化。让这三种反应物与被分析物混合在一起,形成两位点(two sited)免疫复合物。照射该复合物使从供体珠释放单峰氧原子,将其引入受体珠并引发化学发光,在 Envision 读板仪中测量该发光。光量与化合物浓度成比例。

[2596] 血液取样后在麻醉下处死大鼠,打开腹部以验证导管正确放置。

[2597] 测定作为时间函数的平均($n = 4$)血浆浓度(pmol/l)。对于每一处理,计算血浆浓度(pmol/l)除以给药溶液浓度(μ mol/l)的比率,将 $t = 30$ 分钟(在空肠中注射化合物 30 分钟后)的结果估测(30 分钟时剂量校正的暴露)为肠生物利用度的替代测量。预期剂量校正的暴露与实际生物利用度相关。

[2598] 获得以下结果,其中 30 分钟时的剂量校正的暴露指(将化合物注射到空肠后 30 分钟的血浆浓度(pM))除以(给药溶液中的化合物浓度(μ M)):

[2599] 除了三种衍生物外所有的在 30 分钟时都具高于 45 的剂量校正的暴露;64 种衍生物高于 50;49 种衍生物高于 100;25 种衍生物高于 150;13 种衍生物高于 200;和 2 种衍生物高于 250。

[2600] 为了比较,在 *Journal of Medicinal Chemistry*(2000),第 43 卷,第 9 期,第 1664-669 页的表 1 中的化合物 13(在 $K^{26,34}$ 被双 -C12- 二酸酐化的 GLP-1(7-37))在 30 分钟时具有低于 45 的剂量校正的暴露,并且司美鲁肽在 30 分钟时具有低于 45 的相同范围的剂量校正的暴露。

[2601] 实施例 151:对血糖和体重的作用

[2602] 本研究的目的是验证 GLP-1 衍生物在糖尿病环境中对血糖(BG)和体重(BW)的作用。

[2603] 在肥胖糖尿病小鼠模型(db/db 小鼠)的剂量反应研究中测试实施例 2 和 5 的 GLP-1 衍生物,其如下所述。

[2604] 登记 7-9 周龄的从出生开始用饮食 NIH31(NIH31M 啮齿动物饮食,可自 Taconic Farms, Inc., US 市购,参见 www.taconic.com)喂养的 50 只 db/db 小鼠(Taconic, Denmark)用于该研究。让小鼠自由获得标准食物(例如 Altromin1324, Brogaarden, Gentofte, Denmark)和自来水,保持在 24℃。在适应 1-2 周后,连续两天(即在上午 9 点)两次估测基础血糖。将具有最低血糖值的 8 只小鼠排除在实验之外。基于平均血糖值选择剩下的 42 只小鼠用于进一步实验,以匹配的血糖水平分为 7 组($n = 6$)。在 5 天实验期间小鼠至多使用 4 次。在最后一次实验后,对小鼠实施安乐死。

[2605] 7 个组接受以下处理:

- [2606] 1:溶媒, s. c.
- [2607] 2:GLP-1 衍生物, 0.3nmol/kg, s. c.
- [2608] 3:GLP-1 衍生物, 1.0nmol/kg, s. c.
- [2609] 4:GLP-1 衍生物, 3.0nmol/kg, s. c.
- [2610] 5:GLP-1 衍生物, 10nmol/kg, s. c.
- [2611] 6:GLP-1 衍生物, 30nmol/kg, s. c.
- [2612] 7:GLP-1 衍生物, 100nmol/kg, s. c.
- [2613] 溶媒:50mM 磷酸钠、145mM 氯化钠、0.05%吐温 80、pH7.4。
- [2614] 让 GLP-1 衍生物溶于溶媒中到 0.05、0.17、0.5、1.7、5.0 和 17.0nmol/ml 的浓度。以 6ml/kg (即每 50g 小鼠 300 μ l) 的剂量体积对动物 s. c. 给药。
- [2615] 在给药当天, 小鼠称重后, 在 -1/2h (上午 8.30) 估测血糖。在大约上午 9 点 (0 时) 给予 GLP-1 衍生物。在给药当天的 1、2、4 和 8 小时 (上午 10、11 点, 下午 1 和 5 点) 估测血糖。
- [2616] 在以后的日子里, 于给药后的 24、48、72 和 96 小时 (即在第 2、3、4、5 天的上午 9 点) 估测血糖。在每一天血糖取样后都对小鼠称重。
- [2617] 在数字秤上单独为小鼠称重。
- [2618] 自意识清醒的小鼠的尾端毛细血管获得用于测量血糖的样品。将 10 μ l 血液采集到肝素化的毛细管中, 并转移到 500 μ l 葡萄糖缓冲液 (EKF 系统溶液, Eppendorf, Germany) 中。用葡萄糖氧化酶方法 (葡萄糖分析仪 Biosen5040, EKF Diagnostic, GmbH, Barleben, Germany) 测量葡萄糖浓度。让样品在室温保持最多 1 小时直到分析。若必须延迟分析, 则让样品保持在 4°C 最多 24 小时。
- [2619] ED_{50} 是引起半最大效应的以 nmol/kg 表示的剂量。基于衍生物降低体重的能力以及降低血糖的能力计算该值, 其如下所解释。
- [2620] 体重 ED_{50} 计算为皮下给予衍生物后 24 小时引起对 ΔBW 的半最大效应的剂量。例如, 若 24 小时后体重降低最大值为 4.0g, 那么 ED_{50} 体重应该为 24 小时后引起体重降低 2.0g 的以 nmol/kg 表示的剂量。该剂量 (ED_{50} 体重) 可自剂量反应曲线读出。
- [2621] 血糖 ED_{50} 计算为皮下给予类似物后 8 小时引起对 $AUC \Delta BG$ 的半最大效应的剂量。
- [2622] 只有在存在合适的 S 形剂量反应关系且对最大反应有明确定义时才可计算 ED_{50} 值。因此, 如果不是这种情况, 那么以不同的剂量范围重新测试目的衍生物, 直到获得 S 形剂量反应关系为止。
- [2623] 获得以下结果:
- [2624] 测试衍生物具有预期的对血糖以及体重的作用 (两种都为降低)。此外获得 S 形剂量反应曲线, 这使得能分别计算血糖和体重的 ED_{50} 值, 其如上所解释。
- [2625] 实施例 152: 小型猪中的半衰期
- [2626] 本研究的目的是测定将 GLP-1 衍生物 i. v. 给予小型猪后的体内延长, 即其作用时间的延长。这在药代动力学 (PK) 研究中进行, 其中测定目的衍生物的终末半衰期。终末半衰期通常意即某一血浆浓度减半所需的时间, 其在初始分布相后测量。
- [2627] 本研究使用雄性 **Göttingen** 小型猪 (Ellegaard **Göttingen** Minipigs A/S, Dalmose, Denmark), 大约 7-14 个月龄, 重大约 16-35kg。单独饲养小型猪, 用 SDS 小型猪饮

食 (Special Diets Services, Essex, UK) 每天一次或两次限制性地喂养。在适应至少 2 周后,在每只动物的尾侧腔静脉或颅侧腔静脉中植入两根固定的中心静脉导管。手术后让动物恢复 1 周,然后用于重复药代动力学研究,且在给药之间具有合适的清洗期。

[2628] 在给药前让动物禁食大约 18 小时,给药后禁食至少 4 小时,但在整个期间随意饮水。

[2629] 让实施例 2、10、17、20、23、28-29、43-44、74-76、82、84-86、90、92 和 118 的 GLP-1 衍生物溶于 50mM 磷酸钠、145mM 氯化钠、0.05%吐温 80、pH7.4 中到通常 20-60nmol/ml 的浓度。通过一个导管给予静脉内注射 (体积对应于通常 1-2nmol/kg) 的化合物,在预定时间点取血液样品,最多到给药后 13 天 (优选通过另一导管)。将血样采集到 EDTA 缓冲液 (8mM) 中,然后在 4℃以 1942G 离心 10 分钟。将血浆用移液器吸取到干冰上的 Micronic 管中,保持在 -20℃直到用 ELISA 或类似的基于抗体的测定或 LC-MS 来分析各个 GLP-1 化合物的血浆浓度。在 WinNonlin5.0 版本 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA) 中通过非房室模型分析单个血浆浓度-时间曲线,确定得到的终末半衰期 (调和平均值)。

[2630] 获得以下结果:所有衍生物都具有高于 8 小时的终末半衰期;18 种衍生物高于 10 小时;16 种衍生物高于 20 小时;10 种衍生物高于 40 小时;6 种衍生物高于 60 小时;和 2 种衍生物高于 80 小时。

[2631] 实施例 153:对食物摄取的作用

[2632] 本实验的目的是研究 GLP-1 衍生物对猪食物摄取的作用。这在如下所述的药效学 (PD) 研究中进行,其中在给予单剂量 GLP-1 衍生物后的 1、2、3 和 4 天测量与溶媒-处理对照组比较的食物摄取。

[2633] 使用大约 3 个月龄的重大约 30-35kg 的雌性 Landrace Yorkshire Duroc (LYD) 猪 (每组 $n = 3-4$)。动物在适应动物设备期间在小组中饲养 1-2 周。在实验期间,从星期一至星期五下午将动物安置在单猪圈中用于测量单个食物摄取。在适应期间和实验期间的所有时间都用猪饲料 (Svinefoder, Antonio) 随意喂养动物。通过每 15 分钟记录饲料重量在线监测食物摄取。所用系统为 Mpigwin (Ellegaard Systems, Faaborg, Denmark)。

[2634] 将 GLP-1 衍生物以对应于 0.3、1、3、10 或 30nmol/kg 剂量的 12、40、120、400 或 1200nmol/ml 浓度溶于磷酸盐缓冲液 (50mM 磷酸盐、0.05%吐温 80、pH8) 中。将磷酸盐缓冲液用作溶媒。在第 1 天上午将单个皮下剂量的 GLP-1 衍生物或溶媒 (剂量体积 0.025ml/kg) 给予动物,给药后测量食物摄取达 4 天。在每次研究的最后一天 (给药后 4 天) 自麻醉动物的心脏采集用于测量 GLP-1 衍生物的血浆暴露的血样。此后用心脏内过量的戊巴比妥让动物安乐死。用 ELISA 或类似的基于抗体的测定来分析 GLP-1 衍生物的血浆含量。

[2635] 食物摄取计算为 4 天中 24 小时食物摄取的均值 $\pm$ SEM。

[2636] 用单向 ANOVA 或双向 -ANOVA 重复测量,接着用 Bonferroni 事后检验,对溶媒与 GLP-1 衍生物组在 4 天中 24 小时食物摄取进行统计学比较。

[2637] 以 3nM/kg 的剂量如上所述测试实施例 2-3、5、43-45、48、52、66、61、74-78、80、82、86 和 92 的衍生物。与经溶媒-处理的组相比,在第 1 天 1 (0-24 小时),13 种衍生物的食物摄取降低。在第 2 天 (24-48 小时),8 种衍生物的食物摄取降低。在第 3 天 (48-72 小时),6 种衍生物的食物摄取降低。在第 4 天 (72-96 小时),4 种衍生物的食物摄取降低 (那一天仅测试 15 种衍生物)。如预期的,在研究期间,衍生物的食物摄取降低效果一天一天地降

低,这取决于衍生物的终末半衰期。

[2638] 实施例 154:在大鼠中的半衰期 -PK 大鼠

[2639] 本实施例的目的是研究在大鼠中的体内半衰期。

[2640] 如下所述,使用实施例 5、17、20、23、28、29、34、39、43-45、47、52、55、59、61、71、74-77、80、82、84、86、90、92、101、114、118、137、143 和 144 的 GLP-1 衍生物实施大鼠中的体内药代动力学研究。

[2641] 自 Taconic (Denmark) 获得体重 400-600g 的同龄雄性 Sprague Dawley 大鼠,按体重简单随机指定处理,每组大约 3-6 只大鼠,使得每组的所有动物都有相似的体重。

[2642] 让 GLP-1 衍生物(大约 6nmol/ml)溶于 50mM 磷酸钠、145mM 氯化钠、0.05%吐温 80、pH7.4 中。通过植入右颈静脉的导管,静脉内注射(1.0ml/kg)给予化合物。给药后 5 天从舌下静脉采集血液样品。将血样(200 μ l)采集到 EDTA 缓冲液(8mM)中,然后于 4°C 以 10000G 离心 5 分钟。将血浆样品保持在 -20°C,直到用于分析各个 GLP-1 化合物的血浆浓度。

[2643] 用光激化学发光免疫测定(LOCI)来测定 GLP-1 化合物的血浆浓度,其通常如 Poulsen 和 Jensen 在 Journal of Biomolecular Screening 2007,第 12 卷,第 240-247 页中用于测定胰岛素所述。用链霉抗生物素包被供体珠,而让受体珠与识别肽的中间 -/C- 末端表位的单克隆抗体缀合。使特异性针对 N- 末端的另一单克隆抗体生物素化。将这三种反应物与被分析物混合,形成两位点免疫复合物。照射该复合物使从供体珠释放单峰氧原子,将其引入受体珠并引发化学发光,在 Envision 读板仪上测量该发光。光量与化合物浓度成比例。

[2644] 用 WinNonlin(5.0 版本,Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA)分析血浆浓度-时间曲线,用每只动物的单个血浆浓度-时间曲线计算半衰期($T_{1/2}$)。

[2645] 测试的衍生物中,31 种具有 7 小时或以上的半衰期,23 种具有 10 小时或以上的半衰期,14 种具有 20 小时或以上的半衰期,9 种具有 25 小时或以上的半衰期,和 3 种具有 30 小时或以上的半衰期。

[2646] 尽管本文阐明并阐述了本发明的某些特征,但本领域普通技术人员可以想到很多修改、取代、改变及等同物。因此,应该理解,所附权利要求书意欲涵盖落入本发明真实精神内的所有这些修改和改变。

[0001]

<110> Novo Nordisk A/S

<120> 双-酰化的 GLP-1 衍生物

<130> 8237.204-W0

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 31

<212> PRT

<213> 人

<220>

<221> 肽

<222> (1).. (31)

<220>

<221> 肽

<222> (1).. (31)

<223> GLP-1 (7-37)

<400> 1

His	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	

Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly
			20					25					30	