201605888

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201605888 A

(43)公開日： 中華民國 105 (2016) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：103138587 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 11 月 06 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/605 (2006.01)* *A61K38/26 (2006.01)*

(30)優先權：2013/11/06 歐洲專利局 13191843.5

2014/07/14 歐洲專利局 14176878.8

(71)申請人：西蘭製藥公司 (丹麥) ZEALAND PHARMA A/S (DK)

商

(72)發明人：薛爾頓 安 珀尼爾 多夫頓 SHELTON, ANNE PERNILLE TOFTENG (DK)；諾葛德 皮亞 (DK)；弗克 傑可 烏立克 FOG, JACOB ULRIK (DK)；努森 卡斯頓 波耶 KNUDSEN, CARSTEN BOYE (DK)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：5 共 220 頁

(54)名稱

ＧＩＰ－ＧＬＰ－１雙重促效劑化合物及方法

GIP-GLP-1 DUAL AGONIST COMPOUNDS AND METHODS

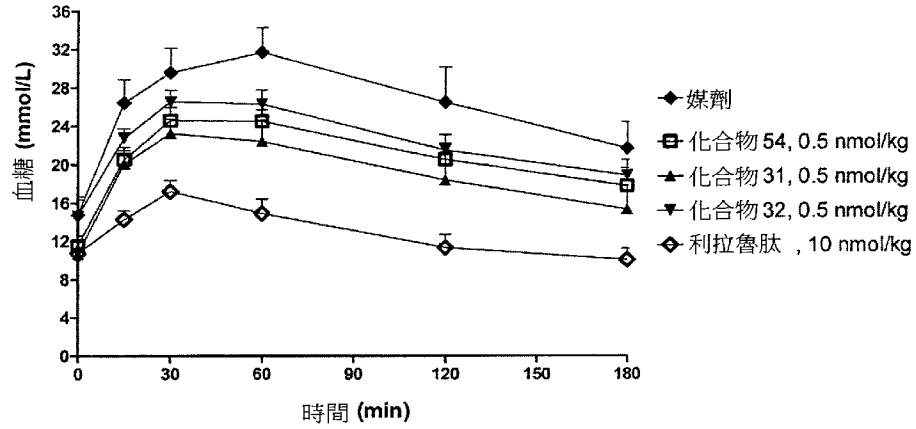
(57)摘要

本發明係關於具有雙重 GIP 及 GLP-1 活性之醯化 GIP 類似物，及其於治療代謝病症之用途。

The present invention relates to acylated GIP analogues which have dual GIP and GLP-1 activity, and their use in the treatment of metabolic disorders.

指定代表圖：

A


血糖 (mmol/L)
時間 (min)
媒劑
化合物54, 0.5 nmol/kg
化合物31, 0.5 nmol/kg
化合物32, 0.5 nmol/kg
利拉魯肽 , 10 nmol/kg

B

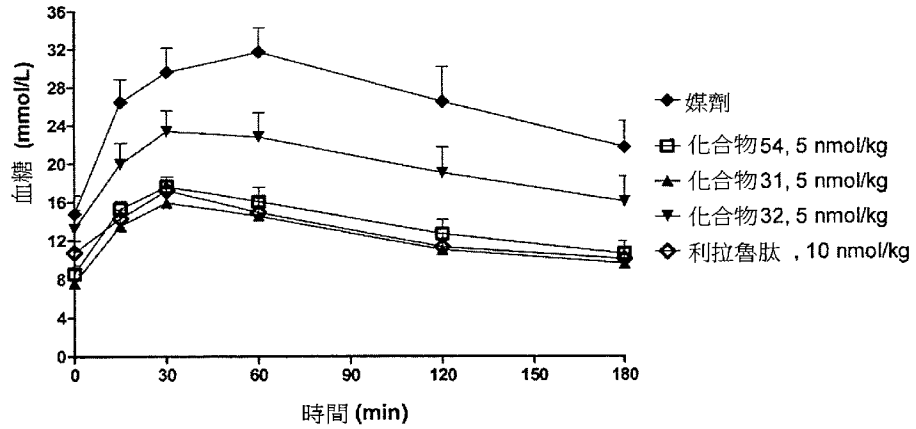

血糖 (mmol/L)
時間 (min)
媒劑
化合物54, 5 nmol/kg
化合物31, 5 nmol/kg
化合物32, 5 nmol/kg
利拉魯肽 , 10 nmol/kg

圖1

201605888

發明摘要

※ 申請案號：103138587

※ 申請日： 103.11.06

※IPC 分類：C07K 14/605 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)

【發明名稱】

GIP-GLP-1雙重促效劑化合物及方法

GIP-GLP-1 DUAL AGONIST COMPOUNDS AND METHODS

【中文】

本發明係關於具有雙重GIP及GLP-1活性之醯化GIP類似物，及其於治療代謝病症之用途。

【英文】

The present invention relates to acylated GIP analogues which have dual GIP and GLP-1 activity, and their use in the treatment of metabolic disorders.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1A）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

GIP-GLP-1雙重促效劑化合物及方法

GIP-GLP-1 DUAL AGONIST COMPOUNDS AND METHODS

【技術領域】

本發明係關於對GIP及GLP-受體均具有促效劑活性之化合物，及其於治療代謝病症之用途。

【先前技術】

糖尿病及肥胖症係全球漸增的健康問題且與各種其他疾病(尤其心血管疾病(CVD)、阻塞性睡眠呼吸暫停、中風、周邊動脈疾病、微血管併發症及骨關節炎)相關。全世界有24600萬人患有糖尿病，且預計到2025年將有38000萬人患有糖尿病。許多具有其他心血管風險因子，包括高/異常LDL及三酸甘油酯及低HDL。心血管疾病佔糖尿病人死亡率的約50%，且與肥胖症及糖尿病相關之發病率及死亡率凸顯出對有效治療選項之醫療需求。

腸促胰液素係藉由增強葡萄糖刺激性胰島素分泌來調節血糖之胃腸激素(Drucker, DJ及Nauck, MA, Lancet 368: 1696-705(2006))。迄今，已有兩種已知之腸促胰液素：升糖素樣肽-1(GLP-1)及葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)。腸促胰液素GLP-1源自前升糖素原基因。前升糖素原係158-胺基酸前體多肽，其在不同組織中經處理以形成眾多種不同的升糖素原衍生肽，包括升糖素、GLP-1、升糖素樣肽-2(GLP-2)及調酸素(OXM)。升糖素係對應於前升糖素原之胺基酸33至61之29-胺基酸肽，而GLP-1係作為對應於前升糖素原之胺基酸72至108之37-胺基酸肽產生。GIP係藉由蛋白質水解處理自133-胺基酸前體(前

GIP原)衍生而來的42-胺基酸肽。所有該等肽皆參與多種生理功能，包括葡萄糖體內穩態、胰島素分泌、胃排空及腸生長，以及食物攝入之調節。

腸促胰液素之發現已使得研發出兩類用於治療糖尿病之新穎藥物。因此，可注射性GLP-1受體促效劑及抑制內源性GLP-1及GIP二者之酶促不活化之小分子化合物(口服DPP-4抑制劑)現已上市(GLP-1受體促效劑：Byetta™、Bydureon™、Lixisenatide™及Victoza™；及DPP-4抑制劑： Januvia™、Galvus™、Onglyza™及Trajenta™)。除GLP-1及GIP對胰島素分泌之急性效應以外，腸促胰液素亦具有一定長期效應。來自若干實驗室之證據顯示，GLP-1受體促效劑藉由抑制細胞凋亡及增強增殖來保護胰臟β細胞。例如，Farilla等人之研究顯示，GLP-1在人類胰島中具有抗細胞凋亡效應(Farilla, L, Endocrinology 144: 5149-58(2003))。迄今尚未報導GIP具有該等效應。Weidenmaier等人報導，DPP-4抗性GIP類似物具有抗細胞凋亡效應(Weidenmaier, SD, PLOS One 5(3): e9590(2010))。有趣地，在糖尿病及肥胖症小鼠模型中，與單獨利用利拉魯肽(Liraglutide)及GIP類似物之治療相比，GLP-1受體促效劑利拉魯肽與醯化GIP類似物之組合顯示極佳之降葡萄糖效應及促胰島素效應(Gault, VA, Clinical Science 121: 107-117(2011))。

利用GLP-1受體促效劑之慢性治療在糖尿病人類中產生顯著的體重減輕。有趣地，在相似患者中擴展使用DPP-4抑制劑並不一貫地改變體重。證據表明(Matthias Tschöp oral presentation at ADA(美國糖尿病協會(American Diabetes Association)), 2011)，當共同投與GLP-1及GIP時，增大與GLP-1促效劑治療相關聯之體重減輕。在齧齒動物中，共同投與GLP-1及GIP較單獨以GLP-1治療產生更大之體重減輕(Finan, Sci Transl Med. 2013；5(209):209ra151。Irwin N等人，2009, Regul Pept; 153: 70-76。Gault等人，2011, Clin Sci; 121:107-117)。因

此，除改良血糖控制以外，GIP亦可增大GLP-1介導之體重減輕。

最近，已顯示，不同的肽可結合並激活GIP及GLP-1兩種受體，並抑制體重增加及減少食物攝入(參見，例如WO2012/088116、WO2010/148089、WO2012/167744、WO 2913/164483、WO 2014/096145、WO 2014/096150及WO 2014/096149)。然而，此等肽中之大多數具有短末端消除半衰期(terminal elimination half-life)(T½)。

【發明內容】

廣泛言之，本發明係關於經醯化及截短之GIP類似物，其相較於野生型GIP包含一或多個取代基，且其可具有以下性質：經改變的(較佳經增加的)GLP-1活性(如活體外療效分析中所評估)及經改變的(較佳經增加的)末端消除半衰期(T½)(如小鼠之活體內研究中所評估)。

在動物中已發現，GIP-GLP1雙重作用受體促效劑優於現有及面世的GLP-1類似物，因為該雙重促效劑提供經改良的血糖控制及經增大的體重減輕。因此，本文所揭示之GIP-GLP1(亦稱為GIP類似物)可用作代謝病症(包括(但不限於)第2型糖尿病、肥胖症及相關病症)之治療物。

本發明提供具有通式I之GIP類似物：

R^1-Tyr-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X10-Ser-Ile-X13-Leu-X15-X16-Ψ-Ala-X19-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29-X30-R^2 (I)

其中

R^1係H、C_{1-4}烷基、乙醯基、甲醯基、苯甲醯基、三氟乙醯基或pGlu；

X2係選自Aib及D-Ala；

X10係選自Tyr及Leu；

X13係選自Ala、Tyr及Aib；

X15係選自Asp及Glu；

X16係選自Glu及Lys；

X19係選自Gln及Ala；

X20係選自Lys及Arg；

X21係選自Ala及Glu；

X23係選自Val及Ile；

X24係選自Asn及Glu；

X27係選自Leu、Glu及Val；

X28係選自Ala、Ser及Arg；

X29係選自Aib、Ala及Gln；

X30係選自Lys、Gly及Y1，或不存在；

Y1(當存在時)係選自Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Lys-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser及Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser；

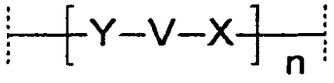
Ψ係Lys、Arg、Orn或Cys之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1或-Z^2-Z^1之取代基；其中

-Z^1係脂肪鏈，其在該鏈之一末端具有極性基團，且連接Ψ或Z^2，在該鏈遠離該極性基團之末端具有-X-，

其中該極性基團包括羧酸或羧酸生物電等排體(bioisostere)、膦酸或磺酸基團；

且-X-係鍵、-CO-、-SO-或-SO_2-；

-Z^2-(若存在)係下式間隔基：



其將Z^1連接至Ψ；

其中：

各Y獨立地為-NH、-NR、-S或-O，其中R係烷基、保護基或形成至間隔基Z^2之另一部分之鍵結；

各X獨立地為鍵、CO-、SO-或SO_2-；

但限制條件為，當Y為-S時，其所鍵結之X為鍵；

各V獨立地為連接Y及X之二價有機部分；

且n係1至10；

且

R^2係-NH_2或-OH；

或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。

本發明亦提供具有通式Ib之GIP類似物：

R^1-Tyr-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X10-Ser-Ile-X13-Leu-X15-X16-Ψ-Ala-X19-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29-X30-R^2 (Ib)

其中

R^1係H、C_{1-4}烷基、乙醯基、甲醯基、苯甲醯基、三氟乙醯基或pGlu；

X2係選自Aib及D-Ala；

X10係選自Tyr及Leu；

X13係選自Ala、Tyr及Aib；

X15係選自Asp及Glu；

X16係選自Glu及Lys；

X19係選自Gln及Ala；

X20係選自Lys及Arg；

X21係選自Ala及Glu；

X23係選自Val及Ile；

X24係選自Asn及Glu；

X27係選自Leu、Glu及Val；

X28係選自Ala、Ser及Arg；

X29係選自Aib、Ala、Glu及Gln；

X30係選自Lys、Gly及Y1，或不存在；

Y1(當存在時)係選自Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Lys-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser及Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser；

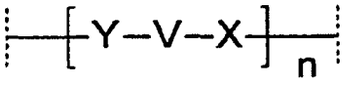
Ψ係Lys、Arg、Orn或Cys之殘基，其中該側鏈係結合至具有式-Z^1或-Z^2-Z^1之取代基；其中

-Z^1係脂肪鏈，其在該鏈之一末端具有極性基團，且連接Ψ或Z^2，在該鏈遠離該極性基團之末端具有-X-，

其中該極性基團包括羧酸或羧酸生物電等排體、膦酸或磺酸基團；

且-X-係鍵、-CO-、-SO-或-SO_2-；

-Z^2-(若存在)係下式間隔基：



其將Z^1連接至Ψ；

其中：

各Y獨立地為-NH、-NR、-S或-O，其中R係烷基、保護基或形成至間隔基Z^2之另一部分之鍵結；

各X獨立地為鍵、CO-、SO-或SO_2-；

但限制條件為，當Y為-S時，其所鍵結之X為鍵；

各V獨立地為連接Y及X之二價有機部分；

且n係1至10；

且

R^2係-NH_2或-OH；

或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。

本發明另外提供具有通式II之GIP類似物：

R^1-Tyr-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-X13-Leu-X15-Glu-Ψ-Ala-Ala-Arg-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-Leu-X28-X29-X30-R^2 (II)

其中

R^1係H、C_{1-4}烷基、乙醯基、甲醯基、苯甲醯基、三氟乙醯基或pGlu；

X2係選自Aib及D-Ala；

X13係選自Ala、Tyr；

X15係選自Asp及Glu；

X21係選自Ala及Glu；

X23係選自Val及Ile；

X24係選自Asn及Glu；

X28係選自Ala、Ser；

X29係選自Ala、Glu及Gln；且

X30係選自Lys、Gly及Y1，或不存在；

Y1(當存在時)係選自Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Lys-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser及Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser；

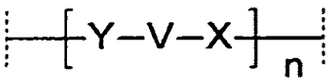
Ψ係Lys、Arg、Orn或Cys之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1或-Z^2-Z^1之取代基；其中

$-Z^1$係脂肪鏈，其在該鏈之一末端具有極性基團，且連接Ψ或Z^2，在該鏈遠離該極性基團之末端具有-X-，

其中該極性基團包括羧酸、羧酸生物電等排體、膦酸或磺酸基團；

且-X-係鍵、-CO-、-SO-或$-SO_2-$；

$-Z^2-$(若存在)係下式間隔基：



其將Z^1連接至Ψ；

其中：

各Y獨立地為-NH、-NR、-S或-O，其中R係烷基、保護基或形成至間隔基Z^2之另一部分之鍵結；

各X獨立地為鍵結、CO-、SO-或SO_2-；

但限制條件為，當Y為-S時，其所鍵結之X為鍵；

各V獨立地為連接Y及X之二價有機部分；

且n係1至10；

且

R^2係$-NH_2$或-OH；

或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。

為避免疑義，在本發明之所有態樣中，彼等未明確說明允許變化之位置係固定，且可僅包括所述殘基。

可在1至29之可變位置中之一些位置上存在的殘基組合包括：

Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Gln19、Arg20、Ala21；

Asp15、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Ala13、Gln19、Arg20、Ala21；

Lys16、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Ala13、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Asp15、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21；

Leu27、Ala28、Gln29；

Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Gln19、Arg20、Ala21；Leu27、Ala28、Gln29；

Gln19、Arg20、Ala21；Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Asp15、Gln19、Arg20、Ala21；

Glu15、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Glu15、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21；

Glu15、Leu27、Ala28、Gln29；

Glu15、Gln19、Arg20、Ala21；Leu27、Ala28、Gln29；

Glu15、Gln19、Arg20、Ala21、Glu24；

Aib2、Glu15、Gln19、Arg20、Ala21、Glu24；

Aib2、Ala13、Asp15、Gln19、Arg20、Ala21、Glu24；

Aib2、Ala13、Asp15、Gln19、Arg20、Ile23、Glu24；

Aib2、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Glu24；

Aib2、Ala13、Gln19、Arg20、Ala21、Glu24；

Asp15、Ile23、Gln29

Glu15、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Glu15、Gln19、Arg20、Ala21；Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Ala19、Lys20、Glu21；

Ala13、Ala19、Lys20、Glu21；

Ala19、Lys20、Glu21、Ser28；

Ala19、Lys20、Glu21、Ala29；

Ala19、Lys20、Glu21、Ser28、Ala29；

Glu15、Ala19、Lys20、Glu21；

Ala13、Asp15、Ala19、Lys20、Glu21；

Glu15、Ala19、Lys20、Glu21、Ser28；

Glu15、Ala19、Lys20、Glu21、Ala29；

Ala13、Asp15、Ala19、Lys20、Glu21、Ala29；

Glu15、Ala19、Lys20、Glu21、Ser28、Ala29；

Glu16、Ala19、Lys20、Glu21；

Ala13、Asp15、Glu24、Gln29

Glu16、Ala19、Lys20、Glu21、Ser28；

Glu16、Ala19、Lys20、Glu21、Ala29；

Glu16、Ala19、Lys20、Glu21、Ser28、Ala29；

Ala13、Asp15、Ile23；

Glu27、Ser28、Ala29；

Glu16、Glu27、Ser28、Ala29；

Ala19、Lys20、Glu21、Glu27、Ser28、Ala29；

Glu16、Ala19、Lys20、Glu21、Glu27、Ser28、Ala29；

Val27、Aib29；

Asn24、Val27、Aib29；

Ala13、Asp15、Glu27；

Asn24、Aib29；

Glu15、Glu27；

Glu15、Glu24；及

Leu10或以上任一者與Leu10之組合。

在一些實施例中，GIP類似物之位置1至29與以下序列相比具有最多8種變化(在式I之約束內)：

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKKAQRAFVEWLLAQ

例如，與該序列相比具有最多1、2、3、4、5、6或7種變化。

若GIP類似物之位置1至29相比於該序列具有6種或更多種變化，則其等可具有Ala19、Lys20及Glu21中之全部。其等亦可具有Ser28及Ala29中之一者或兩者。

若該類似物不具有Ala19、Lys20及Glu21，則位置1至29相比於該序列通常具有4種或更少種變化。

在其他實施例中，GIP類似物之位置1至29與以下序列相比具有最多6種變化(在式I之約束內)

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKKAAKEFVEWLLSA或

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDEKAAKEFIEWLESA

例如，與彼等序列相比具有最多1、2、3、4或種變化。

可希望此等類似物保留Ala19、Lys20及Glu21中之一者、兩者或全部。

此外，其等可具有以下中之一或多者：

Glu15及/或Glu16；

Ser28及/或Ala29；

Val27及/或Aib29；

Asn24、Val27及/或Aib29；

Asn24及/或Aib29；

Glu15及/或Glu27；

Ala13、Glu15及/或Glu16；

Ala13、Ser28及/或Ala29；

Ala13、Val27及/或Aib29；

Ala13、Asn24、Val27及/或Aib29；

Ala13、Asn24及/或Aib29；

Ala13、Glu15及/或Glu27；

Asp15及/或Glu16；

Asp15、Ser28及/或Ala29；

Asp15、Val27及/或Aib29；

Asp15、Asn24、Val27及/或Aib29；

Asp15、Asn24及/或Aib29；

Asp15及/或Glu27；

Glu15或Glu16及/或Ile23；

Ile23、Ser28及/或Ala29；

Ile23、Val27及/或、Aib29；

Ile23、Asn24、Val27及/或Aib29；

Ile23、Asn24及/或Aib29；

Glu15、Ile23及/或Glu27；

Aib2及/或Ala13；

Aib2及/或Tyr13；

Asp15及/或Glu16；

Ile23及/或Glu24；

DAla、Ser28及/或Ala29；

Asn24及/或、Arg20；

Asn24及/或、Ala29。

可在1與29間之可變位置上存在之具體殘基組合包括：

Aib2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

D-Ala2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、

Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Glu15、Lys16、Ala19、Lys20、Glu21、Val23、Glu24、Leu27、Ser28、Ala29；

Aib2、Tyr10, Aib13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Asn24、Leu27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Glu16、Ala19、Lys20、Glu21、Ile23、Glu24、Glu27、Ser28、Ala29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Asn24、Val27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Leu10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Arg28、Ala29；

Aib2、Leu10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Asn24、Val27、Ala28 Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Val27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Glu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Glu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Leu10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、

Val23、Glu24、Glu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

D-Ala2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Ala19、Lys20、Glu21、Val23、Glu24、Leu27、Ser28、Ala29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Asn24、Leu27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Glu16、Ala19、Lys20、Glu21、Ile23、Glu24、Glu27、Ser28、Ala29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Arg28、Ala29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

D-Ala2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Glu15、Lys16、Ala19、Lys20、Glu21、Ile23、Glu24、Leu27、Ser28、Ala29；

Aib2、Tyr10、Aib13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Asn24、Leu27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、

Ile23、Asn24、Val27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Leu10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Leu27、Arg28、Ala29；

Aib2、Leu10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Asn24、Val27、Ala28 Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Val27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Glu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Glu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Leu10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Glu27、Ala28、Gln29。

式I之殘基1至29可具有以下序列：

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKΨAAKEFVEWLLSA；

Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVNWLLA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDEΨAAKEFIEWLESA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVNWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKΨAQRAFVEWLLRA；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALDKΨAQRAFVNWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAAP；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAAKEFVEWLLSA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKAFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQRAFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQREFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQREFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFIEWLLAQ-；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAE；或

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAE。

式I之殘基1至29可具有以下序列：

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSA；

Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLLA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFIEWLESA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ；或

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA；

Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKAFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；或

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAA。

式I之肽主鏈可具有以下序列：

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKΨAAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVNWLLA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDEΨAAKEFIEWLESA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQK；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQK；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKΨAQRAFVEWLLRA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVNWLVA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALDKΨAQRAFVNWLVA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLVA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLEA QGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLEAQK；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLEAQK；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAAPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKAFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPP；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS；或

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS。

式I之肽主鏈可具有以下序列：

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

HY-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-Peg3-Peg3)-

AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLLA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFIEWLESA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-

Peg3)-AQRAFVEWLLRA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLVA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA；

Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-

Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-

Peg3)-AQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKAFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS；或

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS。

式I之肽主鏈可具有以下序列：

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2

H-H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLLA-Aib-K-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFIEWLESA-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLVA-Aib-K-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA-NH_2；

H-Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-DAla-EGTFTSDYSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-DAla-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKAFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS-NH_2；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS-NH_2；或

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS-NH_2。

Y1基團中之若干者在存在時可增加(例如)在血清中之活體內穩定性，且因此可有助於延長GIP類似物之半衰期。不希望受理論約束，據信，此等基團可有助於使該分子之三維構型穩定及/或抵抗蛋白水解降解。

例如，Y1序列Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser及Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser與唾液素(Exendin)-4分子之C端部分具有同源性，且似乎有助於該分子之穩定性，但不會同時提供顯著水平之GLP-1促效劑活性。

本發明另外提供一種醫藥組合物，其包含如本文所述之GIP類似物或者其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物與載劑(較佳為醫藥上可接受的載劑)之混合物。GIP類似物可係(例如)醫藥上可接受的酸加成鹽。

該醫藥組合物可調配成適合藉由注射或輸注投與之液體，或經調配以造成該GIP類似物之緩慢釋放。

本發明另外提供一種治療套組，其包含如本文所述之GIP類似物及包含如本文所述之GIP類似物之裝置。

本發明另外提供如本文所述之GIP類似物或者其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物，其係用於醫學治療方法中，例如用於治療及/或預防

代謝病症。

本發明另外提供如本文所述之GIP類似物或者其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物之用途，其係用於製備用於治療及/或預防代謝病症之藥劑。

本發明另外提供一種預防及/或治療個體之代謝病症之方法，其包括向該個體投與如本文所述之GIP類似物或者其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。

該代謝病症可為糖尿病或糖尿病相關病症、或者肥胖症或肥胖症相關病症。肥胖症與糖尿病間之聯繫係眾所周知，所以此等病狀不一定係獨立或相互排斥的。

糖尿病相關病症包括胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、增加之空腹葡萄糖、前期糖尿病(pre-diabete)、第2型糖尿病、妊娠期糖尿病、高血壓、血脂異常及其組合。

糖尿病相關病症亦包括動脈粥樣硬化(atherosclerosis)、動脈硬化(arteriosclerosis)、冠心病、周邊動脈疾病及中風；或與致動脈粥樣硬化性血脂異常、血脂紊亂、血壓升高、促血栓狀態、骨相關病症及促發炎狀態相關聯之病狀。

骨相關病症包括(但不限於)骨質疏鬆症及增加之骨折風險。

血脂紊亂可選自高三酸甘油酯、低HDL膽固醇、高LDL膽固醇、及動脈壁中斑塊累積或其組合。

促血栓狀態可選自高血液纖維蛋白原含量及高血液纖維蛋白溶解酶原活化劑抑制劑-1含量。

促發炎狀態可為升高之血液C-反應蛋白含量。

肥胖症相關病症包括肥胖症相關性炎症、肥胖症相關性膽囊疾病及肥胖症誘發之睡眠呼吸暫停，或可與選自致動脈粥樣硬化性血脂異常、血脂紊亂、血壓升高、高血壓、促血栓狀態及促發炎狀態或其

組合之病狀相關聯。

【圖式簡單說明】

圖1：禁食5小時的糖尿病*db/db*小鼠在IPGTT中之血糖含量(**A**、**B**)及血糖曲線下面積(AUC) (**C**)。給小鼠s.c.注射媒劑或GIP-GLP-1雙重作用受體促效劑(0.5及5 nmol/kg)，22小時後，i.p.注射葡萄糖(t=0)。s.c.投與GLP-1類似物利拉魯肽(10 nmol/kg)，4小時後，i.p.注射葡萄糖。數據係平均值±SEM；n=8。

圖2：DIO小鼠在18天研究期期間之相對體重變化 (delta Δ=每一研究日之體重-第0天之體重)(**A**)及絕對體重變化 (delta Δ=第18天之體重-第0天之體重) (**B**)。每三天一次地s.c.注射媒劑或GIP-GLP-1雙重作用受體促效劑(3 nmol/kg)來治療動物。數據係平均值±SEM；n=7至9。

圖3：DIO小鼠之累積食物攝入量。每三天一次地s.c.注射媒劑或GIP-GLP-1雙重作用受體促效劑(3 nmol/kg)來治療動物。數據係平均值±SEM；n=4至5。

圖4：禁食5小時的DIO小鼠在OGTT期間之血糖含量(**A**)及在第12天之血糖曲線下面積(AUC) (**B**)。給小鼠注射媒劑或測試物質(3 nmol/kg)，5小時後，經口填喂葡萄糖(t=0)。數據係平均值±SEM；n=7至9。

圖5：禁食5小時的DIO小鼠在第18天之血糖。給小鼠注射媒劑或GIP-GLP-1雙重作用受體促效劑(3 nmol/kg)，5小時後獲取血樣。數據係平均值±SEM；n=7至9。

【實施方式】

除非本文另有定義，否則本申請案中所使用之科學及技術術語應具有彼等一般技術者所通常瞭解之含義。通常，本文所述之結合化學、分子生物學、細胞及癌症生物學、免疫學、微生物學、藥理學以

及蛋白質及核酸化學使用之命名以及該等學科之技術係彼等為業內所熟知且通常使用者。

定義

除非另有說明，否則為上文書面說明中使用的特定術語提供以下定義。

整篇本說明書中，詞語「包含(comprise)」或變化形式(諸如，包含(comprises)或包含(comprising))應理解為暗指包括所述整數(或組分)或整數(或組分)之群組，但不排除任何其他整數(或組分)或整數(或組分)之群組。

除非上下文另有明確規定，否則單數形式的「一」、「一個」及「該」包括複數形式。

術語「包括」用以意指「包括(但不限於)」。「包括」與「包括(但不限於)」可互換使用。

術語「患者」、「個體(subject)」及「個體(individual)」可互換使用且係指人類或非人類動物。此等術語包括哺乳動物(例如人類、靈長類)、家畜類動物(例如，牛、豬)、伴侶動物(例如，犬科動物、貓科動物)及齧齒動物(例如，小鼠及大鼠)。

本發明上下文中之術語「溶劑化物」係指於溶質(此處係指本發明肽共軛物或其醫藥上可接受的鹽)與溶劑間形成之以確定化學計量配比之複合物。就此而言，溶劑可為(例如)水、乙醇或另一醫藥上可接受之(通常為小分子)有機物質，諸如(但不限於)乙酸或乳酸。當所述溶劑係水時，該溶劑化物通常稱作水合物。

如本發明之上下文所採用之術語「促效劑」係指活化所述受體類型之物質(配體)。

如本發明之上下文所採用之術語「GIP-GLP 1雙重受體促效劑」係指活化GIP受體及GLP-1受體兩者之物質(配體)。

整篇本說明書及申請專利範圍中，使用習知的一字母代碼及三字母代碼(對於天然((「蛋白」))胺基酸而言)以及普遍接受的三字母代碼(對於其他(非天然或「非蛋白」) α-胺基酸而言，諸如Aib(α-胺基異丁酸)、Orn (鳥胺酸)及D-Ala (D-丙胺酸))。除明確指出以外，本發明肽中之所有胺基酸殘基較佳為L-構型。

在本文所揭示之序列中的係在序列之胺基末端(N末端)併入「H-」部分且在序列之羧基末端(C末端)併入「-OH」部分或「$-NH_2$」部分之序列。在該等情形下，且除非另有說明，否則所述序列之N末端處之「H-」部分表示氫原子(亦即R^1=H)，此對應於N末端處游離一級或二級胺基之存在，而序列之C末端處之「-OH」或「$-NH_2$」部分(亦即R^2=OH或$-NH_2$)分別表示C末端處之羧基(COOH)或醯胺基($CONH_2$)。

N末端可係其他R^1基團，包括焦麩胺酸(pGlu；(S)-(-)-2-吡咯啶酮-5-羧酸)、C_{1-4}烷基、乙醯基、甲醯基、苯甲醯基及三氟乙醯基。

受體促效劑活性

如上所述，本文所述化合物係GIP-GLP 1雙重受體促效劑。也就是說，其等具有針對GIP受體及GLP-1受體兩者之促效劑活性。

如本發明之上下文所採用之術語「促效劑」係指可結合特定受體並激活藉由該受體之信號傳導之物質(配體)。因此，GIP受體促效劑可結合GIP受體(稱為GIP-R)並激活藉由該受體之信號傳導(例如藉由生成cAMP或誘導Ca^{2+}釋放)。因此，針對GIP受體之促效劑活性可藉由評估GIP受體信號傳導來測量(其可(例如)經由cAMP生成或Ca^{2+}釋放來測量)。

編碼人類GIP受體之cDNA序列之GenBank登錄號為BC101673.1 (GI:75516688)。所編碼的胺基酸序列(包括信號肽)為：

1 MTTSPILQLL LRLSLCGLLL QRAETGSKGQ TAGELYQRWE

RYRRECQETL AAAEPPSGLA

61 CNGSFDMYVC WDYAAPNATA RASCPWYLPW HHHVAAGFVL RQCGSDGQWG LWRDHTQCEN

121 PEKNEAFLDQ RLILERLQVM YTVGYSLSLA TLLLALLILS LFRRLHCTRN YIHINLFTSF

181 MLRAAAILSR DRLLPRPGPY LGDQALALWN QALAACRTAQ IVTQYCVGAN YTWLLVEGVY

241 LHSLLVLVGG SEEGHFRYYL LLGWGAPALF VIPWVIVRYL YENTQCWERN EVKAIWWIIR

301 TPILMTILIN FLIFIRILGI LLSKLRTRQM RCRDYRLRLA RSTLTLVPLL GVHEVVFAPV

361 TEEQARGALR FAKLGFEIFL SSFQGFLVSV LYCFINKEVQ SEIRRGWHHC RLRRSLGEEQ

421 RQLPERAFRA LPSGSGPGEV PTSRGLSSGT LPGPGNEASR ELESYC

(GenBank AAI01674.1 GI:75516689)。此可在任何分析中用於測定GIP信號傳導。

類似地，該等化合物具有針對GLP-1受體(GLP-1-R)之促效劑活性，亦即其等可結合GLP-1受體並激活藉由該受體之信號傳導(例如藉由生成cAMP或誘導Ca^{2+}釋放)。因此，針對GLP-1受體之促效劑活性可藉由評估GLP-1受體信號傳導來測量(其可(例如)經由cAMP生成或Ca^{2+}釋放來測量)。

GLP-1受體可具有人類升糖素樣肽1受體(GLP-1R)之序列，其初級登錄號為P43220。該前體蛋白(包括信號肽)之初級登錄號為NP_002053.3; GI:166795283，且其序列為：

1 MAGAPGPLRL ALLLLGMVGR AGPRPQGATV SLWETVQKWR

EYRRQCQRSL TEDPPPATDL

61 FCNRTFDEYA CWPDGEPGSF VNVSCPWYLP WASSVPQGHV YRFCTAEGLW LQKDNSSLPW

121 RDLSECEESK RGERSSPEEQ LLFLYIIYTV GYALSFSALV IASAILLGFR HLHCTRNYIH

181 LNLFASFILR ALSVFIKDAA LKWMYSTAAQ QHQWDGLLSY QDSLSCRLVF LLMQYCVAAN

241 YYWLLVEGVY LYTLLAFSVL SEQWIFRLYV SIGWGVPLLF VVPWGIVKYL YEDEGCWTRN

301 SNMNYWLIIR LPILFAIGVN FLIFVRVICI VVSKLKANLM CKTDIKCRLA KSTLTLIPLL

361 GTHEVIFAFV MDEHARGTLR FIKLFTELSF TSFQGLMVAI LYCFVNNEVQ LEFRKSWERW

421 RLEHLHIQRD SSMKPLKCPT SSLSSGATAG SSMYTATCQA SCS。

此可在任何分析中用於測定GIP信號傳導。

本發明化合物(特定言之)在治療代謝疾病(諸如糖尿病及肥胖症)時具有至少一種GIP及一種GLP-1生物活性。此可在(例如)活體內分析(例如如實例中所述者)中進行評估，其中血糖含量或另一生物活性係在測試動物已接受治療或曝露至GIP類似物後測定。特定言之，本發明化合物可在投與至糖尿病個體時改良血糖控制。此外或替代地，其等可在投與給過重或肥胖個體時減輕體重。在任一情形下，在可比較個體中，當根據可比較定量方案給予時，效果均優於以等量(以質量或莫耳比計)野生型人類GIP或GLP-1所獲得之效果。

活體內分析中之活性亦可用作該等化合物活性之量度。通常，該等化合物具有針對GLP-1及GIP受體(分別稱為GLP-1-R及GIP-R)兩

者之活性。可使用EC_{50}值作為促效劑對給定受體之促效劑效能之數值量度。EC_{50}值係在特定分析中達到化合物最大活性之一半所需該化合物之濃度之量度。因此，例如，在特定分析中，EC_{50}[GLP-1R]低於天然GIP之EC_{50}[GLP-1R]之化合物可視為對GLP-1R具有較GIP更高之效能。在本發明之一些實施例中，例如當使用實例2中所闡述之分析評估時，EC_{50} GLP-1-R及/或EC_{50} GIP-R係低於1.0 nM、低於0.9 nM、低於0.8 nM、低於0.7 nM、低於0.6 nM、低於0.5 nM、低於0.4 nM、低於0.3 nM、低於0.2 nM、低於0.1 nM、低於0.09 nM、低於0.08 nM、低於0.07 nM、低於0.06 nM、低於0.05 nM、低於0.04 nM、低於0.03 nM、低於0.02 nM、低於0.01 nM、低於0.009 nM、低於0.008 nM、低於0.007 nM、低於0.006 nM、低於0.005 nM或低於0.004 nM。在任一給定分析中，可相對於人類GIP之EC_{50}來評估給定分析中之化合物之EC_{50}值。因此，測試化合物對人類GIP受體之EC_{50}值對野生型人類GIP對人類GIP受體之EC_{50}值之比率(EC_{50}[測試化合物]/EC_{50}[GIP])可小於10、小於5、小於1、小於0.1、小於0.05或小於0.01。測試化合物對GLP-1受體之EC_{50}值對野生型人類GIP對GLP-1受體之EC_{50}值之比率(EC_{50}[測試化合物]/EC_{50}[GIP])可小於10、小於5、小於1、小於0.1、小於0.05或小於0.01。亦可期望比較測試化合物及人類GIP對兩種受體之EC_{50}值之比率。較佳地，在相同分析中，測試化合物之EC_{50}[GIP]/EC_{50}[GLP-1]大於GIP之當量比。

親脂性基團

在所有態樣中，本發明化合物包含殘基Ψ，亦即選自Lys、Arg、Orn及Cys之殘基，其中側鏈結合至取代基Z^2-Z^1-，如下文更詳細描述。

不希望受任何特定理論約束，據認為，該取代基在血流中結合血漿蛋白質(例如白蛋白)，因此保護本發明化合物免受酶促降解及腎

臟清除作用，從而延長該等化合物之半衰期。其亦可調控化合物之效能，例如，就GIP受體及/或GLP-1受體而言。

該取代基結合至該側鏈距離α-碳之遠端處之官能團。因此，藉由存在該取代基可降低或完全消除Lys、Arg、Orn或Cys側鏈正常參與該官能團所介導之相互作用(例如分子內及分子間相互作用)之能力。因此，該化合物之總體性質可對作為殘基Ψ存在之實際胺基酸之變化相對不敏感。因此，據信，殘基Lys、Arg、Orn及Cys中之任一者可存在於允許存在Ψ之任何位置。然而，在某些實施例中，Ψ之胺基酸組分有利地係Lys。

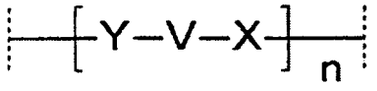
Ψ係Lys、Arg、Orn或Cys之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1或-Z^2-Z^1之取代基；

-Z^1係脂肪鏈，其在該鏈之一末端具有極性基團，且在該鏈遠離該極性基團之末端處具有至Ψ或Z^2之連接，-X-，

其中該極性基團包括羧酸或羧酸生物電等排體、膦酸或磺酸基團；

且-X-係鍵、-CO-、-SO-或-SO_2-；

-Z^2-(若存在)係下式間隔基：



其將Z^1連接至Ψ；

其中：

各Y獨立地為-NH、-NR、-S或-O，其中R係烷基、保護基或形成至間隔基Z^2之另一部分之鍵結；

各X獨立地為鍵、CO-、SO-或SO_2-；

但限制條件為，當Y為-S時，其所鍵結之X為鍵；

各V獨立地為連接Y及X之二價有機部分；

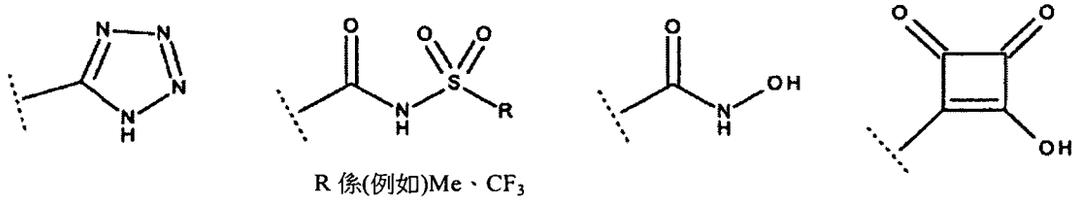
且n為1至10；

基團Z^1

-Z^1係脂肪鏈，其具有至Ψ或至Z^2之連接(本文中稱為-X-)，且在該鏈遠離該至Z^2之連接之末端具有極性基團。-X-可為(例如)鍵、醯基(-CO-)、亞磺醯基(-SO-)或磺醯基(-SO_2-)，該連接相對於該極性基團位於ω-位置，亦即位於該鏈遠離該極性基團之末端。當Z^1直接鍵結至Ψ時，亦即當不存在Z^2時，較佳地，-X-為醯基(-CO-)、亞磺醯基(-SO-)或磺醯基(-SO_2-)。最佳地，-X-為醯基(-CO-)。

較佳地，該極性基團為酸性或弱酸性基團，例如羧酸或羧酸生物電等排體、膦酸酯或磺酸酯。該極性基團在水中可具有在-2與12之間，更佳在1與7之間，更佳在3與6之間的pK_a。某些較佳極性基團之pK_a在4與5之間。

該極性基團較佳包括羧酸或羧酸生物電等排體。此項技術中已知適宜的羧酸生物電等排體。較佳地，該生物電等排體具有類似於對應羧酸之質子的pK_a。適宜生物電等排體之實例可包括(但不限於)四唑、醯基胺磺胺(acylsulfomide)、醯基羥胺及方形酸衍生物，如下文所示(---表示附接點)：



R 係(例如)Me、CF_3

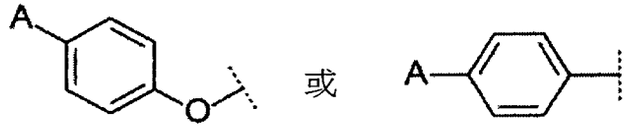
該極性基團可為式A-B-基團，其中A為羧酸(-COOH)或羧酸生物電等排體、膦酸(-P(O)$(OH)_2$)或磺酸(-SO_2OH)基團，且B為A與脂肪鏈間之鍵或連接子。在一些實施例中，該極性基團為-COOH，亦即，A為-COOH，且B為鍵。

當B為連接子時，其可為伸環烷基、伸雜環烷基、C_6伸芳基或C_{5-6}

伸雜芳基，或者C_6伸芳基-O-或C_{5-6}伸雜芳基-O-。

當B為伸苯基時，其可(例如)係選自1,2-伸苯基、1,3-伸苯基、1,4-伸苯基，較佳1,4-伸苯基(以使得A-B-係4-苯甲酸取代基或4-苯甲酸生物電等排體)。當B為伸苯基-O-時，其可(例如)係選自1,2-伸苯基-O-、1,3-伸苯基-O-、1,4-伸苯基-O-，較佳1,4-伸苯基-O。B之各伸苯基可視情況經一或多個選自氟、甲基、三氟甲基、胺基、羥基及C_{1-4}烷氧基(較佳甲氧基)之取代基取代。應瞭解，取代基同一性及位置可經選擇，以敏銳地改變極性基團之pK_a。適宜的誘導或中介(mesomerically)吸電子或供電子基團及其位置效應係此項技術中所已知。在一些實施例中，B可為C_{5-6}伸雜芳基，例如伸吡啶基或伸硫呋喃基，且可視情況如所述進行取代。

例如，在一些實施例中，A-B-可係選自：



。

較佳地，A為-COOH。在一些較佳極性基團中，A為羧酸，且B為C_6伸芳基-O-。

如本文所使用之脂肪鏈係指包含碳原子鏈之部分，該等碳原子主要經氫或類氫原子取代，例如烴鏈。雖然此等脂肪鏈通常稱為親脂，但應瞭解，取代基可改變整個分子之親脂性。

該脂肪鏈可為脂族。其可係完全飽和或可包含一或多個雙鍵或三鍵。各雙鍵(若存在)可呈*E*或*Z*構型。該脂肪鏈亦可在其長度上具有一或多個伸環烷基或伸雜環烷基部分，且此外或替代地，其可在其長度上具有一或多個伸芳基或伸雜芳基部分。例如，該脂肪鏈可如(例如)下文所示在其長度上併入伸苯基或伸哌嗪基部分(其中---表示該鏈中之附接點)。

該脂肪鏈可衍生自脂肪酸，例如，其可衍生自具有6至12個碳原子脂族尾巴之中鏈脂肪酸(MCFA)、具有13至21個碳原子脂族尾巴之長鏈脂肪酸(LCFA)及具有22個或更多碳原子脂族尾巴之極長鏈脂肪酸(LCFA)。可衍生出適宜脂肪鏈之直鏈飽和脂肪酸之實例包括十三烷酸、肉豆蔻(十四烷)酸、十五烷酸、棕櫚(十六烷)酸、珠脂(十七烷)酸及花生(二十烷)酸。可衍生出適宜脂肪鏈之直鏈不飽和脂肪酸之實例包括肉豆蔻油酸、棕櫚油酸、人酸(sapienic acid)及油酸。

該脂肪鏈可藉由醯胺鍵、亞磺醯胺鍵、磺醯胺鍵或酯鍵或醚鍵、硫醚鍵或胺鍵連接至Ψ或Z^2。因此，該脂肪鏈可在ω位置(亦即遠離極性基團之位置)上具有至Z^2或醯基(-CO-)、亞磺醯基(-SO-)或磺醯基(-SO_2-)之鍵。較佳地，該脂肪鏈在遠離極性基團之位置上具有醯基(-CO-)，且藉由醯胺或酯鍵連接至Z^2。

在一些實施例中，Z^1係下式基團：

A-B-Alk-X-

其中A-B-係如上所定義之極性基團，X係鍵、醯基(-CO-)、亞磺醯基(-SO-)或磺醯基(-SO_2-)，且Alk係可視情況經一或多個取代基取代之脂肪鏈。該脂肪鏈較佳係16至28個碳原子長(例如C_{16-28}伸烷基)，更佳16至26個碳原子長(例如C_{16-26}伸烷基)，更佳16至22個碳原子長(例如C_{16}伸烷基)，且可係飽和或不飽和。較佳地，Alk係飽和，亦即，Alk較佳為伸烷基。

在一些實施例中，Z^1係下式醯基：

A-B-Alk-(CO)-

或下式磺醯基：

A-B-Alk-(SO_2)-。

該脂肪鏈上之可選取代基可獨立地選自氟、C_{1-4}烷基，較佳為甲基；三氟甲基、羥甲基、胺基、羥基、C_{1-4}烷氧基(較佳為甲氧基)；側氧基及羧基，且可獨立地沿著該鏈位於任一點。在一些實施例中和，各可選取代基係選自氟、甲基及羥基。當存在超過一個取代基時，取代基可係相同或不同。較佳地，取代基之數量為0至3；更佳地，該脂肪鏈係未經取代。

較佳地，Z^1係下式醯基：

A-B-伸烷基-(CO)-

其中A及B係如上文所定義。

在一些實施例中，Z^1係：

4-羧基苯氧基壬醯基HOOC-C_6H_4-O-$(CH_2)_8$-(CO)-。

某些較佳Z^1係衍生自式HOOC-$(CH_2)_{12-22}$-COOH之長鏈飽和α,ω-二羧酸，較佳為脂族鏈中具有偶數個碳原子之長鏈飽和α,ω-二羧酸。例如，但無限制地，Z^1可為：

17-羧基十七烷醯基HOOC-$(CH_2)_{16}$-(CO)-；

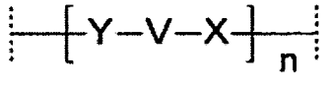
19-羧基十九烷醯基HOOC-$(CH_2)_{18}$-(CO)-；或

21-羧基二十一烷醯基HOOC-$(CH_2)_{20}$-(CO)-。

該羧酸基團可經如本文詳述之生物電等排體置換。

基團Z^2

Z^2係間隔基，其將Z^1連接至Ψ之胺基酸組分之側鏈。在最一般含義上，Z^2(若存在)係一末端與Y(其可為氮、氧或硫原子)連接，且在另一末端與X(其可為鍵或醯基(-CO-)、亞磺醯基(-SO-)、磺醯基(-SO_2-)或不存在)連接之間隔基。因此，Z^2可係下式間隔基(---表示附接點)：



其中：

Y可為-NH、-NR、-S或-O，其中R可係烷基、保護基或可形成至該間隔基之另一部分之鍵結，其中剩餘價數形成至Z^1之鍵結；

X可係鍵、CO-、SO-或SO_2-，其中剩餘價數形成至Ψ之胺基酸組分之側鏈之鍵結；

V為連接Y及X之二價有機部分；

且n可為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在n為2或更大之情況下，各Y、V及X係獨立於其他的Y、V及X。

因此，Z^2之每一側可藉由醯胺、亞磺醯胺、磺醯胺、或酯鍵或藉由胺基、醚或硫醚鍵鍵結，端視Y及X之本質及Z^1及側鏈上之相應鍵聯基團。在n為2或更大之情況下，各V亦可藉由如所述鍵鍵結至各相鄰V。較佳地，鍵結可係醯胺、酯或磺醯胺，最佳為醯胺。因此，在一些實施例中，各Y為-NH或-NR，且各X為CO-或SO_2-。

在一些實施例中，Z^2係式-S_A-、-S_B-、-S_A-S_B-或-S_B-S_A-間隔基，其中S_A及S_B係如下文所定義。

在一些實施例中，Z^2係選自-S_A-、-S_B-或-S_B-S_A-，亦即[側鏈]-Z^2Z^1係[側鏈]-S_A-Z^1、[側鏈]-S_B-Z^1或[側鏈]-S_B-S_A-Z^1。

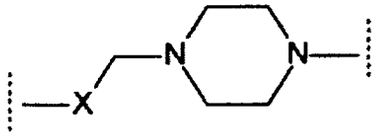
基團S_A

S_A可係單一胺基酸殘基或胺基酸衍生物之殘基，特別係C端以亞磺醯基或磺醯基置換羧基部分之胺基酸衍生物殘基。此外或替代地，該單一胺基酸殘基之N端可以氧或硫原子置換氮原子。

S_A可包括含氮雜環，該含氮雜環經由鍵、羧基、亞磺醯基或磺醯基鍵結在親脂性基團之一末端，及經由環氮原子鍵結在另一末端。例如，S_A可包括哌嗪環。

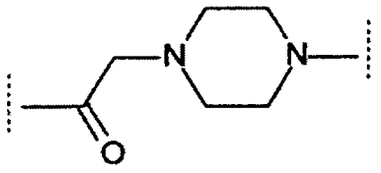
適宜地，S_A為具有1或2個氮原子且經-X或-L-X基團取代之5至8-員雜環，其中X為鍵、CO-、SO-或SO_2-，且其中，L(若存在)為C_{1-4}伸烷基(-表示該親脂性基團中之附接點)。

較佳地，S_A為具有1或2個氮原子(較佳2個)且經-CH_2CO-、-CH_2SO-或-CH_2SO_2-基團取代之6-員雜環。例如，S_A可為：



。

例如，S_A可為：

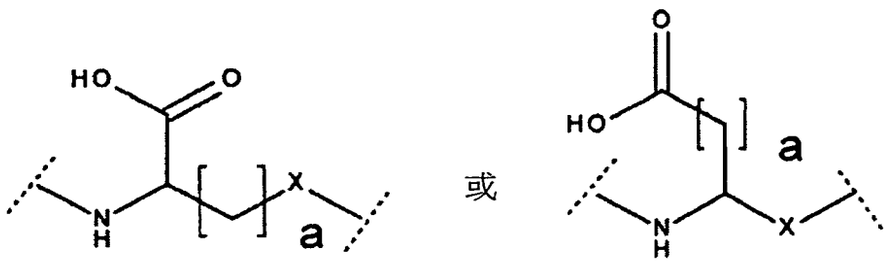


(本文中稱為哌嗪-1-基-乙醯基)。

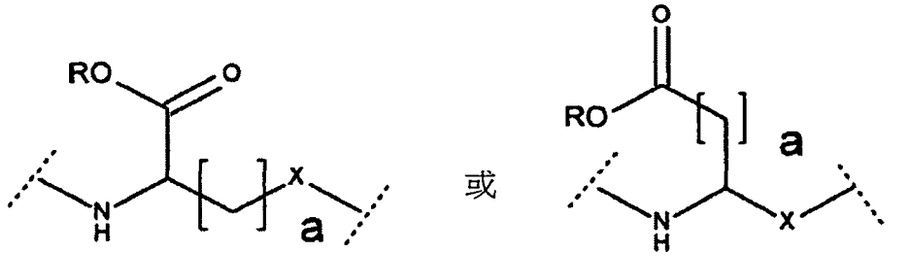
較佳地，S_A為單一胺基酸殘基或哌嗪-1-基-乙醯基。更佳地，S_A為單一胺基酸殘基。在一些實施例中，該胺基酸可係選自γ-Glu、α-Glu、α-Asp、β-Asp、Ala、Dapa(2,3-二胺基丙酸)或Dab(2,4-二胺基丁酸)。應瞭解，當存在超過一個羧酸或胺基部分時，連接可視情況位於任一部分上。任何未在該殘基內鍵結之羧酸或胺基殘基可係游離，亦即作為游離羧酸或一級胺存在，或可經衍生化。適宜的衍生化作用係此項技術中所已知。例如，羧酸部分可作為酯(例如，作為甲酯)存在於S_A胺基酸殘基中。胺基部分可作為烷基化胺(例如，甲基化胺)存在，或可作為醯胺或胺基甲酸酯部分受保護。其他適宜的胺基酸包括β-Ala (3-胺基丙酸)及Gaba (4-胺基丁酸)及類似ω胺基酸。

應瞭解，胺基酸可為D或L，或外消旋或富對映體(enantioenriched)混合物。於一些實施例中，該酸為L-胺基酸。於一些實施例中，該酸為D-胺基酸。

在一些較佳實施例中，S_A具有羧酸取代基，其中以γ-Glu、α-Glu、α-Asp及β-Asp及其亞磺醯基及磺醯基衍生物為較佳。因此，在一些實施例中，該胺基酸殘基為：



其中-X-為-CO-、-SO-、$-SO_2-$，較佳為-CO-，且a為1或2，較佳為2。在一些實施例中，該羧酸係酯，且該胺基酸殘基為：



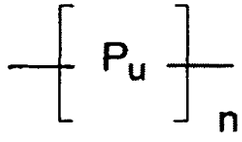
其中-X-為-CO-、-SO-、$-SO_2-$，較佳為-CO-，且a為1或2，較佳為2，且R為C_{1-4}烷基或C_6芳基。較佳地，R為C_{1-4}烷基，較佳為甲基或乙基，更佳為乙基。

較佳的帶有羧酸之S_A基團為γ-Glu。

較佳地，S_A係選自Dapa或γ-Glu。最佳地，S_A為γ-Glu。

基團S_B

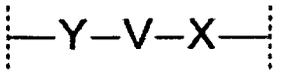
S_B可為以下通式之連接子：



其中P_U為聚合單元，且n為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。連接子S_B之一末端為-NH、-NR、-S或-O，其中R可為烷基、保護基或可形成至該聚合單元之另一部分之鍵結；而另一末端為鍵或CO-、SO-或SO_2-。因此，各聚合單元P_U之每一側可藉由醯胺、亞磺醯胺、磺醯胺、或酯鍵鍵結或藉由胺基、醚或硫醚鍵鍵結，端視Y及X之本

質及Z^1、S_A及Lys上之相應鍵聯基團而定。

在一些實施例中，各P_U獨立地可為下式單元：



其中：

Y可為-NH、-NR、-S或-O，其中R可係烷基、保護基或可形成至該間隔基之另一部分之鍵結，其中剩餘價數形成至Z^1之鍵結；

X可係鍵、CO-、SO-或SO_2-，其中剩餘價數形成至Lys之鍵結；

且V為連接Y及X之二價有機部分。

在一些實施例中，V為天然或非天然胺基酸之α-碳，亦即V為-CHR^{AA}-，其中R^{AA}為胺基酸側鏈；或者V為視情況經取代之C_{1-6}伸烷基，或V為包含一或多個乙二醇串聯單元之鏈，亦稱為PEG鏈，例如，-CH_2CH_2-$(OCH_2CH_2)_m$-O-$(CH_2)_p$-，其中m為0、1、2、3、4或5，且p為1、2、3、4或5；當X為CO-時，p較佳為1、3、4或5。可選的伸烷基取代基包括氟、甲基、羥基、羥甲基及胺基。

較佳的P_U單元包括：

(i). 單一胺基酸殘基：P_U^i；

(ii). 二肽殘基：P_U^{ii}；及

(iii). 胺基-$(PEG)_m$-羧酸殘基：P_U^{iii}，

且可以任何組合或次序存在。例如，S_B可包括各以任何次序之P_U^i、P_U^{ii}及P_U^{iii}中之一或多者，或可包括一或多個僅具有P_U^i、P_U^{ii}及P_U^{iii}之單元，或一或多個選自P_U^i及P_U^{ii}、P_U^i及P_U^{iii}或P_U^{ii}及P_U^{iii}之單元。

(i). P_U^i單一胺基酸殘基

各P_U^i可獨立地選自天然或非天然胺基酸殘基，例如，可選自Gly、Pro、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Cys、Phe、Tyr、Trp、His、

Lys、Arg、Gln、Asn、α-Glu、γ-Glu、Asp、Ser、Thr、Dapa、Gaba、Aib、β-Ala、5-胺基戊醯基、6-胺基己醯基、7-胺基庚醯基、8-胺基辛醯基、9-胺基壬醯基及10-胺基癸醯基。較佳地，P_U^i胺基酸殘基係選自Gly、Ser、Ala、Thr及Cys，更佳係選自Gly及Ser。

在一些實施例中，S_B為$-(P_U^i)_n-$，其中n為1至8，更佳5至7，最佳為6。在一些較佳實施例中，S_B為$-(P_U^i)_n-$，n為6，且各P_U^i係獨立地選自Gly或Ser，其中較佳序列為-Gly-Ser-Gly-Ser-Gly-Gly-。

(ii). P_U^{ii}二肽殘基

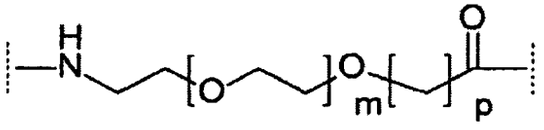
各P_U^{ii}可獨立地選自包含兩個以醯胺鍵鍵結之天然或非天然胺基酸殘基之二肽殘基。較佳的P_U^{ii}二肽殘基包括Gly-Gly、Gly-Ser、Ser-Gly、Gly-Ala、Ala-Gly及Ala-Ala，更佳Gly-Ser及Gly-Gly。

在一些實施例中，S_B為$-(P_U^{ii})_n-$，其中n為2至4，更佳為3，且各P_U^{ii}係獨立地選自Gly-Ser及Gly-Gly。在一些較佳實施例中，S_B為$-(P_U^{ii})_n-$，n為3，且各P_U^{ii}係獨立地選自Gly-Ser及Gly-Gly，其中較佳序列為-(Gly-Ser)-(Gly-Ser)-(Gly-Gly)。

P_U^i及Pu^{ii}中具有立體生成中心之胺基酸可係外消旋、富對映體或對映體純(enantiopure)。於一些實施例中，該或各胺基酸獨立地為L-胺基酸。於一些實施例中，該或各胺基酸獨立地為D-胺基酸。

(iii). P_U^{iii}*胺基-(PEG)$_m$-羧酸殘基*

各P_U^{iii}可獨立地為以下通式之殘基：



其中m為0、1、2、3、4或5，較佳1、2、3或4，更佳1或2，且p為1、2、3、4或5，例如，1、3、4或5，較佳為1。

在一些實施例中，m為1，且p為1，亦即P_U^{iii}為8-胺基-3,6-二氧雜

辛酸(亦稱為{2-[2-胺基乙氧基]乙氧基}乙酸及H_2N-PEG_3-COOH)之殘基。該殘基在本文中稱為-PEG_3-。

在一些實施例中，m為5，且p為2，亦即P_U^{iii}為2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酸(亦稱為H_2N-PEG_6-COOH)之殘基。該殘基在本文中稱為-PEG_6-。

在一些實施例中，m為2，且p為1，亦即P_U^{iii}為11-胺基-3,6,9-三氧雜十一烷酸(亦稱為H_2N-PEG_4-COOH)之殘基。該殘基在本文中稱為-PEG_4-。

在一些實施例中，S_B為-$(P_U^{iii})_n$-，其中n為1至3，更佳為2。

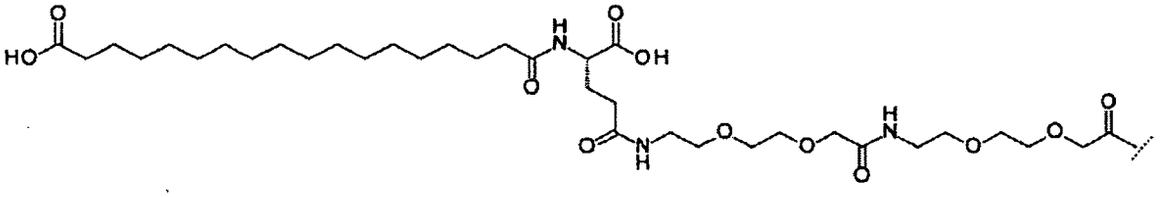
在一些較佳實施例中，S_B係選自-PEG_3-PEG_3-及-PEG_3-PEG_3-PEG_3-。最佳地，S_B為-PEG_3-PEG_3-。

較佳的-Z^2-Z^1

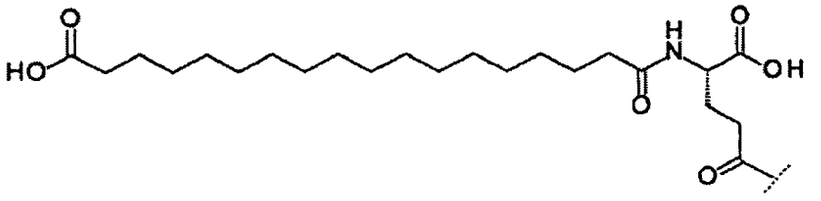
應瞭解，以上較佳項可獨立地組合得到較佳的-Z^1及-Z^2-Z^1組合。

下文顯示一些較佳的-Z^2-Z^1組合(在各情形下，---表示至Ψ之胺基酸組分之側鏈之附接點)：

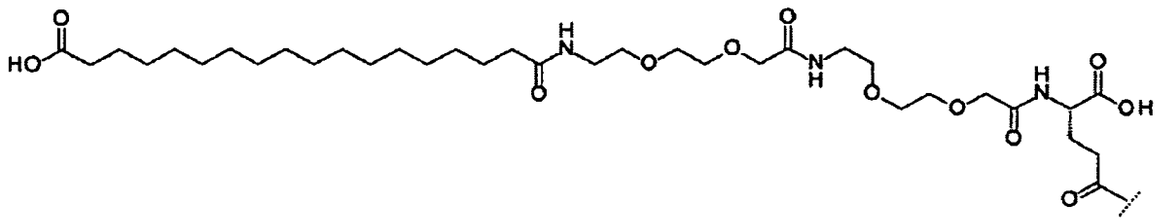
(i) [17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3



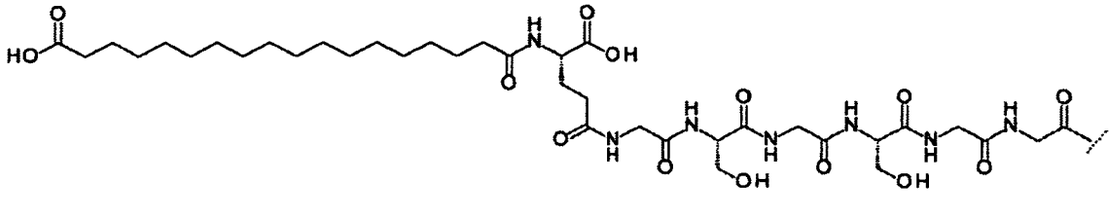
(ii) [17-羧基-十七烷醯基]-異Glu



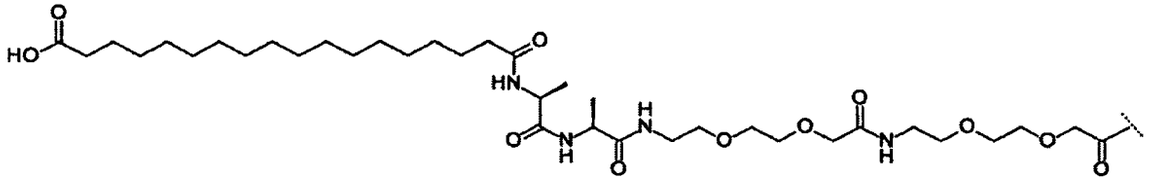
(iii) [17-羧基-十七烷醯基]-Peg3-Peg3-異Glu



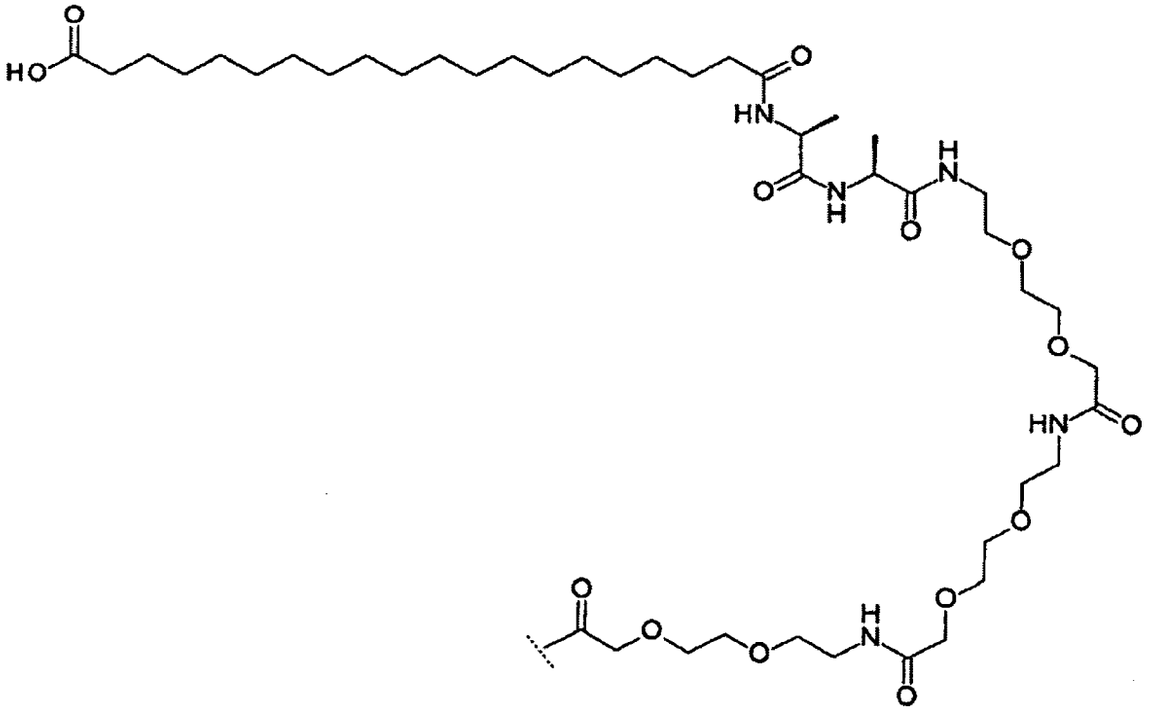
(iv) [17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-GSGSGG



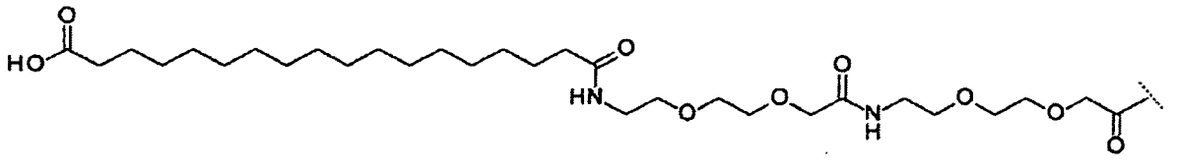
(v) [17-羧基-十七烷醯基]-AA-Peg3-Peg3



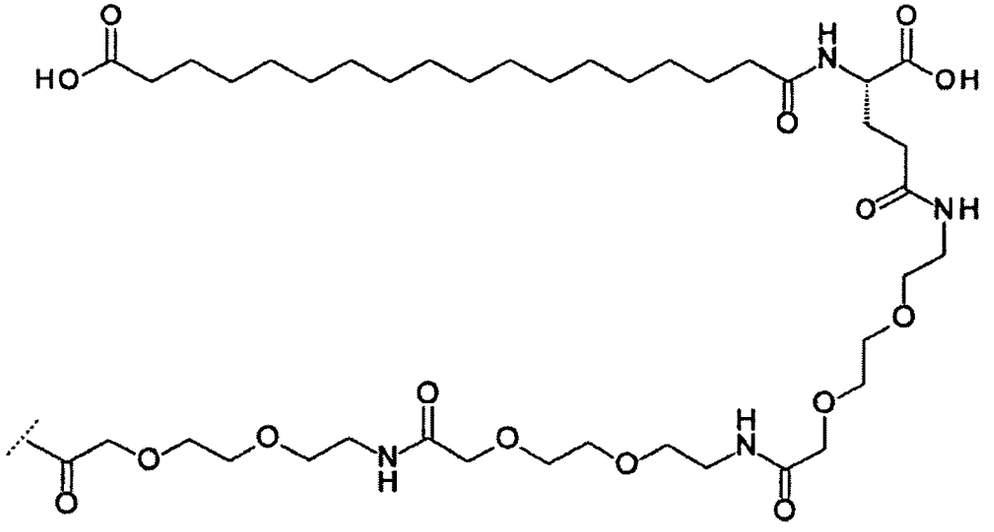
(vi) ([19-羧基-十九烷醯基]-AA-Peg3-Peg3-Peg3)



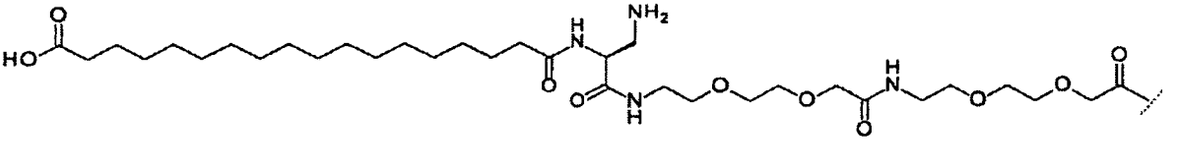
(vii) [17-羧基-十七烷醯基]-Peg3-Peg3



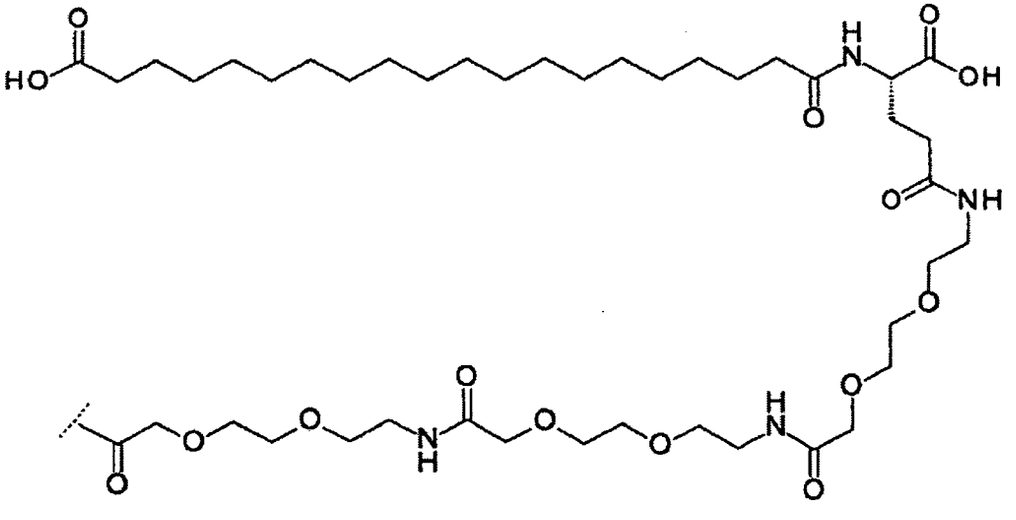
(viii) [17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3



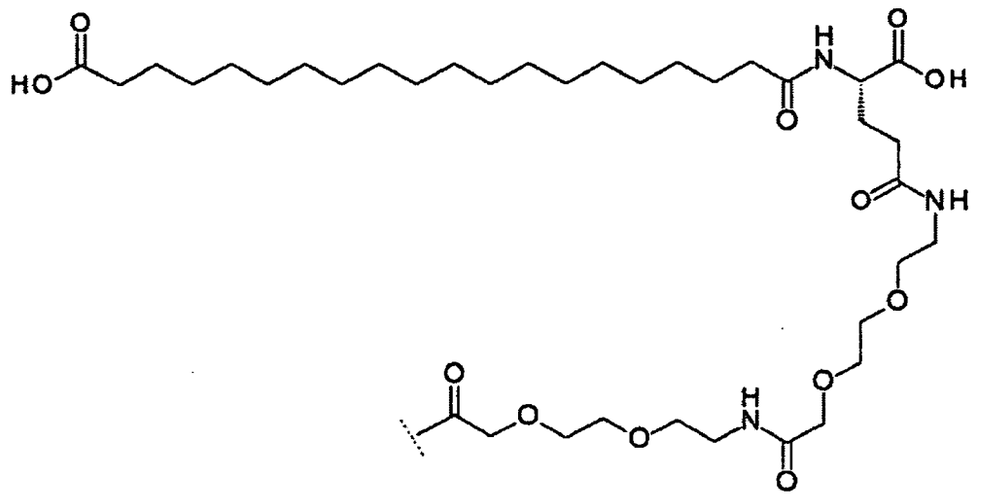
(ix) [17-羧基-十七烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3



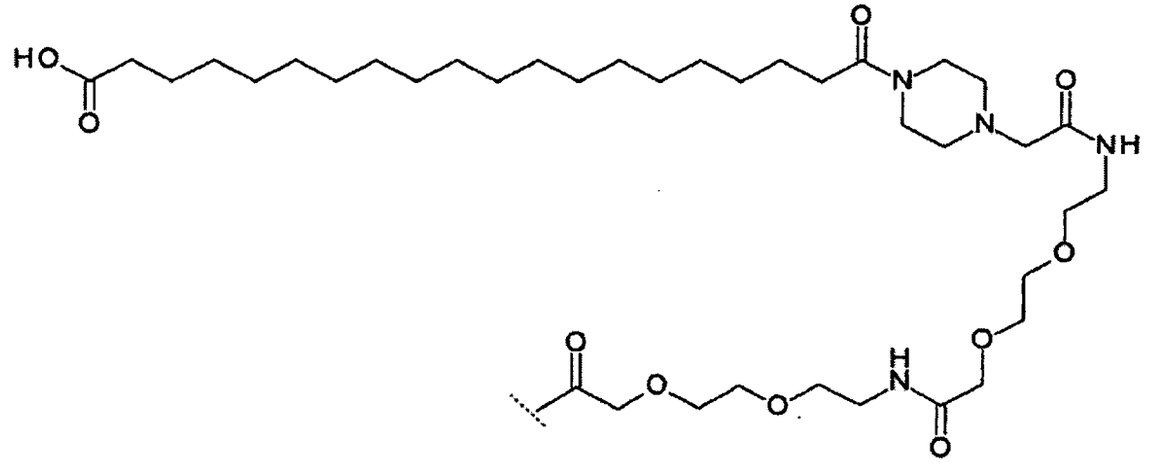
(x) [19-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3



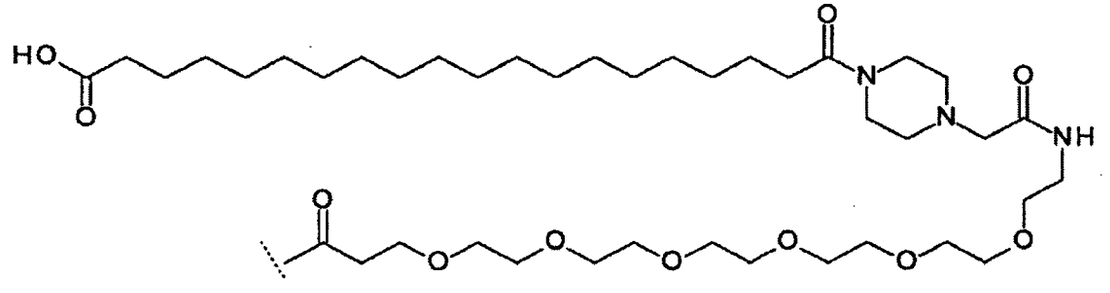
(xi) [19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3



(xii) (19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3



(xiii) (19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg6



熟習此項技術者將清楚地知道用於製備用於本發明範圍中之化合物之適宜技術。就適宜化學之實例而言，參見例如WO98/08871、WO00/55184、WO00/55119、Madsen等人(*J. Med.Chem.*2007, 50, 6126-32)及Knudsen等人2000 (*J. Med Chem.* 43, 1664-1669)。

臨床效用

本發明之上下文所採用之GIP類似物化合物可為代謝疾病(包括肥胖症、糖尿病、肥胖症相關病症及糖尿病相關病症)提供吸引人的治療選項。糖尿病包括特徵為由胰島素分泌、胰島素作用或二者之缺陷引起之高血糖症之一組代謝疾病。基於病原特徵，將糖尿病分為第1型糖尿病、第2型糖尿病及妊娠期糖尿病。第1型糖尿病佔所有糖尿病病例之5至10%且係由分泌胰島素之胰臟β細胞之自體免疫破壞引起。糖尿病之急性體徵包括產生過量尿、因而產生之代償性口渴及增加之流體攝入、視力模糊、原因不明的體重減輕、嗜睡及能量代謝改變。然而，在第2型糖尿病中，症狀通常不嚴重或可能不存在。糖尿病之慢性高血糖症與各種器官(尤其眼睛、腎臟、神經、心臟及血管)之長期損害、功能障礙及衰竭相關聯。

第2型糖尿病佔糖尿病病例之90至95%且係由一組複雜的代謝病症所致。然而，症狀通常不嚴重或可能不存在。第2型糖尿病係內源性胰島素產生變得不足以使血漿葡萄糖含量維持低於診斷臨限值之後果。

妊娠期糖尿病係指於妊娠期間鑑別出的任一程度之葡萄糖耐受不良。

前期糖尿病包括空腹葡萄糖受損及葡萄糖耐受不良，且其係指彼等在血糖含量升高但低於針對糖尿病之臨床診斷所確立之含量時發生之狀態。

大部分具有第2型糖尿病及前期糖尿病之人們正由於其他代謝風險因子流行率較高而處於高發病及死亡風險，該等其他代謝風險因子包括腹部肥胖(腹部內臟器官周圍脂肪組織過多)、致動脈粥樣硬化性血脂異常(血脂病症，包括高三酸甘油酯、低HDL膽固醇及/或高LDL膽固醇，其可助長動脈壁中斑塊累積)、血壓升高(高血壓)、促血栓狀態(例如高血液纖維蛋白原或血液纖維蛋白溶解酶原活化劑抑制劑-1)s

及/或促發炎狀態(例如，血液C-反應蛋白升高)。

相反，肥胖症使得發生前期糖尿病、第2型糖尿病以及(例如)某些類型之癌症、阻塞性睡眠呼吸暫停及膽囊疾病之風險增加。血脂異常與心血管疾病風險增加相關聯。高密度脂蛋白(HDL)具有臨床重要性，此乃因血漿HDL濃度與動脈粥樣硬化疾病風險之間存在反相關。儲存於動脈粥樣硬化斑塊中之大部分膽固醇源於LDL，且因此低密度脂蛋白(LDL)濃度升高與動脈粥樣硬化密切相關聯。HDL/LDL比率係動脈粥樣硬化且特定言之冠狀動脈粥樣硬化之臨床風險指標。

本發明上下文中所採用之化合物用作GIP-GLP1雙重促效劑。雙重促效劑可組合GIP對(例如)脂肪代謝及體重減輕之效應與GLP-1對(例如)血糖含量及食物攝入之效應。因此，其等可用以加速消除過量脂肪組織、誘導可持續之體重減輕並改良血糖控制。雙重GIP-GLP1促效劑亦可用以減少心血管風險因子，諸如高膽固醇，諸如高LDL-膽固醇。

因此，本發明GIP-GLP1雙重促效劑化合物可(單獨或組合地)用作醫藥藥劑，以預防體重增加、促進體重減輕、減少過量體重或治療肥胖症(例如，藉由控制食欲、進食、食物攝入、卡路里(calorie)攝入及/或能量支出及脂解)，包括病態肥胖症以及相關聯疾病及健康病況，包括(但不限於)肥胖症相關性炎症、肥胖症相關性膽囊疾病及肥胖症誘發之睡眠呼吸暫停。本發明上下文中所採用之GIP-GLP1雙重促效劑化合物亦可用於治療胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、前期糖尿病、增加之空腹葡萄糖、第2型糖尿病、高血壓、血脂異常(或該等代謝風險因子之組合)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、冠心病、周邊動脈疾病及中風。該等係所有可能與肥胖症相關聯之病狀。然而，本發明上下文中所採用之化合物對該等病狀之效應可經由對體重之效應來整體或部分地調控，或其可獨立於對體重之效應。

因此，GIP-GLP1雙重促效劑化合物可(單獨或組合地)用於治療及/或預防本文所述任何疾病、病症或病狀，包括胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、增加之空腹葡萄糖、前期糖尿病、第1型糖尿病、第2型糖尿病、妊娠期糖尿病、高血壓、血脂異常或其組合。在某些實施例中，糖尿病相關病症係選自動脈粥樣硬化、動脈硬化、冠心病、周邊動脈疾病及中風；或與選自致動脈粥樣硬化性血脂異常、血脂紊亂、血壓升高、高血壓、促血栓狀態及促發炎狀態或其組合之病狀相關聯。在某些實施例中，血脂紊亂係選自高三酸甘油酯、低HDL膽固醇、高LDL膽固醇、動脈壁中斑塊累積或其組合。在某些實施例中，促血栓狀態係選自高血液纖維蛋白原含量及高血液纖維蛋白溶解酶原活化劑抑制劑-1含量。在某些實施例中，促發炎狀態係血液C-反應蛋白含量升高。在某些實施例中，肥胖症相關病症係選自肥胖症相關性炎症、肥胖症相關性膽囊疾病及肥胖症誘發之睡眠呼吸暫停。

GIP-GLP1雙重促效劑化合物亦可用於治療及/或預防與糖尿病相關性骨質疏鬆症(包括骨折風險增加)相關聯之任何疾病、病症或病狀。所觀察到的骨折風險增加有可能與骨品質而非骨礦物質密度受損有關。至少部分歸因於高血糖症、神經病變及維生素D缺乏症之高發生率，相關機制尚未完全理解。

本發明提供如所述GIP-GLP1雙重促效劑化合物之用途，其係用於製造用於本說明書中所述任何臨床應用之藥劑。對用於任何此種方法中之化合物之提及應據此解釋。

在一些實施例中，本發明亦提供一種治療套組，其包含視情況與醫藥上可接受的載劑組合之本發明GIP類似物。在一些實施例中，本發明提供一種包含本發明GIP類似物之裝置，其係用於將該GIP類似物遞送至個體。

醫藥組合物

可將本發明GIP-GLP1雙重促效劑化合物或其鹽或溶劑化物調配為醫藥組合物，該等醫藥組合物經製備用於儲存或投與，其通常於醫藥上可接受的載劑中包含治療有效量之本發明上下文中所採用之化合物或其鹽或溶劑化物。在一些實施例中，該醫藥組合物係調配為適於藉由注射或輸注投與之液體，或經調配以造成該GIP-GLP1雙重促效劑化合物之緩慢釋放。

本發明化合物之治療有效量將取決於(例如)投藥途徑、所治療之哺乳動物種類及列入考慮之特定哺乳動物的體格特徵。該等因素及其與確定此量之關係已為熟習醫學技術之實務者所熟知。此量及投與方法可定製以達成最佳療效，且其可取決於以下因素：諸如體重、飲食、併用藥物及彼等熟習醫學技術者所熟知之其他因素。最適合人類使用之劑量大小及投藥方案可藉由本發明所獲得之結果來指導，且可在經適當設計之臨床試驗中加以證實。

有效劑量及治療方案可藉由習用方式，即以在實驗室動物中投與低劑量開始，且然後增加劑量同時監測效應，且亦系統地改變劑量方案來確定。當確定給定個體之最佳劑量時，臨床醫師會考慮眾多種因素。該等考慮已為熟習此項技術者所知。術語「醫藥上可接受之載劑」包括任一標準醫藥載劑。供治療使用之醫藥上可接受之載劑已為醫藥界所熟知，且闡述於(例如)Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.(A.R.Gennaro編輯，1985年)。例如，可使用微酸或生理pH下之無菌鹽水及磷酸鹽緩衝鹽水。適宜的pH緩衝劑可為(例如)磷酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、叁(羥甲基)胺基甲烷(TRIS)、N-叁(羥甲基)甲基-3-胺基丙磺酸(TAPS)、碳酸氫銨、二乙醇胺、組胺酸(其在某些實施例中係較佳緩衝劑)、精胺酸、離胺酸或乙酸鹽或其混合物。該術語進一步涵蓋列示於美國藥典(US Pharmacopeia)中之供動物(包括人類)使用之任何藥劑。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指化合物之鹽。鹽包括醫藥上可接受之鹽，諸如例如，酸加成鹽及鹼性鹽。酸加成鹽之實例包括鹽酸鹽、檸檬酸鹽及乙酸鹽。鹼性鹽之實例包括陽離子係選自鹼金屬(例如鈉及鉀)、鹼土金屬(例如鈣)及銨離子$^{+}N(R^3)_3(R^4)$(其中R^3及R^4獨立地表示視情況經取代之C_{1-6}-烷基、視情況經取代之C_{2-6}-烯基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基)之鹽。醫藥上可接受之鹽之其他實例闡述於「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第17版，Ed. Alfonso R. Gennaro(編輯)，Mark出版公司，Easton，PA，U.S.A.，1985年及最近的版本以及醫藥技術百科全書(Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology)中。

「治療」係一種用於獲得有益或所期臨床結果之方法。出於本發明之目的，有益或期望之臨床結果包括(但不限於)症狀之減輕、疾病範圍之減小、疾病狀態之穩定(即，不惡化)、疾病進程之延遲或減緩、疾病狀態之改善或緩和以及緩解(無論部分或全部)，無論可檢測或不可檢測。「治療」亦可意指與未接受治療者之預期存活期相比延長存活期。「治療」係為預防病症發展或改變病症之病理所實施之干預。因此，「治療」在某些實施例中係指治療性治療及預防性措施二者。彼等需要治療者包括彼等已患有病症者以及彼等需預防病症者。治療意味著當與不存在治療相比時抑制或減少病狀或症狀(例如體重增加、高血糖症)之增加，且不一定意味著暗指相關病況之完全中止。

本發明醫藥組合物可呈單位劑量形式。在該形式中，該組合物可分成包含適量活性組分之單位劑量。單位劑型可為經包裝製劑，該包裝含有離散量之製劑，例如於小瓶或安瓿(ampoule)中之經包裝之錠劑、膠囊及粉劑。該單位劑型本身亦可為膠囊、扁囊劑或錠劑，或其可為適合數量之任何該等經包裝形式。其可以單一劑量可注射形式

(例如以注射筆形式)提供。組合物可經調配以用於任何適宜之投與途徑及方式。醫藥上可接受之載劑或稀釋劑包括彼等用於適於經口、經直腸、經鼻或非經腸(包括經皮下、肌肉內、靜脈內、皮內及經皮)投與之調配物中者。該等調配物可方便地以單位劑型存在且可藉由藥學技術中熟知的任何方法來製備。經皮下或經皮投與方式尤其可適於本文所闡述之某些化合物。

組合療法

在某些實施例中，本發明上下文中所採用之GIP-GLP-1雙重促效劑化合物可作為與用於治療糖尿病、肥胖症、血脂異常或高血壓之至少一種其他藥劑之組合療法之一部分投與。

在該等情形下，該等至少兩種活性藥劑可一起或單獨地且作為同一醫藥調配物之一部分或作為單獨調配物投與。因此，本發明上下文中所採用之GIP-GLP-1雙重促效劑化合物(或其鹽或溶劑化物)可與抗糖尿病藥劑(包括(但不限於)二甲雙胍(metformin)、磺醯脲(sulfonylurea)、格列奈(glinide)、DPP-IV抑制劑、格列酮(glitazone)或胰島素)組合使用。在某些實施例中，該化合物或其鹽或溶劑化物係與胰島素、DPP-IV抑制劑、磺醯脲或二甲雙胍(尤其磺醯脲或二甲雙胍)組合使用以達成適當的血糖控制。在某些較佳實施例中，該化合物或其鹽或溶劑化物係與胰島素或胰島素類似物組合使用以達成適當的血糖控制。胰島素類似物之實例包括(但不限於)Lantus®、NovoRapid®、Humalog®、NovoMix®)、Actraphane HM®、Levemir®及Apidra®。

在某些實施例中，GIP-GLP-1雙重促效劑化合物或其鹽或溶劑化物可進一步與一或多種抗肥胖症藥劑組合使用，該抗肥胖症藥劑包括(但不限於)升糖素樣肽受體1促效劑、肽YY或其類似物、大麻鹼受體1拮抗劑、脂酶抑制劑、黑皮質素受體4促效劑或黑色素濃集激素受體1

拮抗劑。

在某些實施例中，GIP-GLP-1雙重促效劑化合物或其鹽或溶劑化物可與抗高血壓藥劑組合使用，該抗高血壓藥劑包括(但不限於)血管收縮素轉化酶抑制劑、血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑、β阻斷劑或鈣通道阻斷劑。

在某些實施例中，GIP-GLP-1雙重促效劑化合物或其鹽可與抗血脂異常藥劑組合使用，該抗血脂異常藥劑包括(但不限於)他汀(statin)、貝特(fibrate)、菸鹼酸及/或膽固醇吸收抑制劑。

本發明化合物之合成法

核酸分子可編碼式I胺基酸序列或其前體。該所編碼的胺基酸序列可視作本發明化合物之前體。

通常，此等核酸序列將作為表現構築體提供，其中編碼核酸與適宜控制序列存在功能聯繫以指導其表現。該表現構築體可在可表現(及視情況亦分泌)胺基酸前體之宿主細胞之情景中提供或提供於無細胞表現系統中。

本發明提供一種製備本發明GIP類似物之方法，該方法包括表現該GIP類似物之胺基酸前體，並修飾該前體以提供該GIP類似物。修飾可包括對存在於位置17之Lys、Arg或Cys殘基進行化學修飾以引入親脂性部分，修飾N-或C-末端及/或修飾分子中之任何其他胺基酸側鏈(例如以引入非天然胺基酸殘基)。

本發明化合物亦可藉由標準肽合成方法，例如藉由標準固相或液相方法逐步或藉由片段組裝，並單離及純化最終肽化合物產物，或藉由重組及合成方法之任何組合製造。

可較佳地藉助固相或液相肽合成來合成本發明肽化合物。在此背景下，可參考WO 98/11125或尤其Fields, G.B.等人，「Principles and Practice of Solid-Phase Peptide Synthesis」，Synthetic Peptides,

Gregory A.Grant(編輯)，Oxford University Press(第2版，2002年)及本文中之合成實例。

實例

以下實例說明本發明之某些實施例。然而，應理解，該等實例既非旨在亦非意欲將本發明完全限定於該等條件及範圍。除非另有詳細說明，否則該等實例係使用彼等熟習此項技術者所熟知並常用的標準技術來實施。以下實例僅係出於闡釋性目的而提出，且決不應將其視為限制本發明之範圍。

本文揭示展現信號傳導選擇性之GIP-GLP1雙重促效劑化合物及篩選該等化合物之方法。信號傳導選擇性可為(例如)優先途徑活化或優先途徑抑制或二者。GIP-GLP1雙重促效劑化合物可用於治療及/或預防由過量體重引起或以過量體重為特徵之疾病或病況，包括(但不限於)肥胖症、病態肥胖症、肥胖症相關性炎症、肥胖症相關性膽囊疾病、肥胖症誘發之睡眠呼吸暫停、代謝症候群、前期糖尿病、胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、第2型糖尿病、第I型糖尿病、高血壓、致動脈粥樣硬化性血脂異常、動脈粥樣硬化、動脈硬化、冠心病、周邊動脈疾病及中風或微血管疾病。

儘管已藉助闡釋描述了本發明之一些實施例，但應明瞭，可以許多不同的修改形式、變化形式及調適形式且使用在熟習此項技術者之範圍內之諸多種等效形式或替代性解決方案將本發明付諸實踐，而不背離本發明之精神或超出申請專利範圍之範疇。

本文中引用的所有公開案、專利案及專利申請案之全文係以引用之方式併入本文中，該引用程度如同已特定地且個別地將各個公開案、專利案或專利申請案之全文以引用的方式併入般。

除非另有明確說明，否則下文闡述本發明所使用之方法。

實例1.

醯化GIP類似物之一般合成法

使用標準Fmoc化學法在CEM Liberty肽合成儀上進行固相肽合成。使TentaGel S Ram樹脂(1 g；0.25 mmol/g)在使用前於NMP(10 ml)中膨脹，並使用DCM及NMP使該TentaGel S Ram樹脂於管與反應容器之間轉移。

偶合

將DMF/DCM中之Fmoc-胺基酸(2:1；0.2 M；5 ml)與HATU/DMF(0.5 M；2 ml)或COMU/DMF(0.5 M；2 ml)及DIPEA-DMF/DCM (2.0 M；1 ml)一起添加至CEM Discover微波單元中之樹脂中。將偶合混合物加熱至75℃持續5 min，同時使氮氣鼓泡穿過該混合物。然後，用NMP(4×10 ml)洗滌樹脂。

脫去保護基

將哌啶/NMP(20%；10 ml)添加至樹脂中用於初始脫去保護基，並藉由微波加熱混合物(30 sec；40℃)。將反應容器排流，並添加第二部分哌啶/NMP(20%；10 ml)，並再次加熱(75℃；3min)。然後，用NMP(6×10 ml)洗滌樹脂。

側鏈醯化

在醯化位置處引入Fmoc-Lys(ivDde)-OH或另一選擇為具有正交側鏈保護基之另一胺基酸。然後，在最後偶合中使用Boc_2O或另一選擇為藉由使用經Boc保護之胺基酸對肽主鏈之N末端進行Boc保護。當肽仍附接至樹脂時，使用新製備的含於NMP中之水合肼(2至4%)使正交側鏈保護基選擇性地裂解2×15 min。首先使用如上所述之肽偶合方法使未經保護之離胺酸側鏈與Fmoc-Glu-OtBu或另一間隔胺基酸偶合，然後其經哌啶脫去保護基且經親脂部分醯化。

所用縮寫如下：

COMU：六氟磷酸1-[(1-(氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧

基)-二甲基胺基-嗎啉基亞甲基)]甲銨

ivDde：1-(4,4-二甲基-2,6-二側氧基亞環己基)3-甲基-丁基

Dde：1-(4,4-二甲基-2,6-二側氧基亞環己基)-乙基

DCM：二氯甲烷

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DIPEA：二異丙基乙胺

EtOH：乙醇

Et_2O：乙醚

HATU：六氟磷酸N-[(二甲基胺基)-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銨N-氧化物

MeCN：乙腈

NMP：*N*-甲基吡咯啶酮

TFA：三氟乙酸

TIS：三異丙基矽烷

裂解

用EtOH(3×10 ml)及Et_2O(3×10 ml)洗滌樹脂，並在室溫(r.t.)下將其乾燥至恆重。藉由用TFA/TIS/水(95/2.5/2.5；40 ml，2 h；r.t.)處理，自樹脂裂解粗製肽。在減壓下去除大部分TFA並沈澱出粗製肽，並用乙醚洗滌三次，並在室溫下乾燥至恆重。

粗製肽之HPLC純化

藉由製備型反相HPLC將粗製肽純化至大於90%，該製備型反相HPLC使用PerSeptive Biosystems VISION工作站，配備有C-18管柱(5 cm；10 μm)及溶離份收集器且利用緩衝液A(0.1% TFA，水溶液)及緩衝液B(0.1% TFA，90% MeCN，水溶液)之梯度以35 ml/min運行。藉由分析型HPLC及MS分析溶離份，且彙集並凍乾相關溶離份。藉由HPLC及MS表徵最終產物。

合成化合物顯示於表1中。

表1.

化合物編號	
1	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
2	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
3	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
4	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
5	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
6	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
7	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
8	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
9	H-Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
10	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS-NH_2
11	H-Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
12	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLLA-Aib-K-NH_2
13	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFIEWLESA-NH_2
14	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS-NH_2
15	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS-NH_2
16	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH_2
17	H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH_2
18	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA-NH_2
19	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K-NH_2
20	H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K-NH_2
21	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLVA-Aib-K-NH_2
22	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-

	Peg3)-AQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS-NH_2
23	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK-NH_2
24	H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK-NH_2
25	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH_2
26	H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK-NH_2
27	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS-NH_2
28	H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK-NH_2
29	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA-NH_2
30	H-Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
31	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
32	H-Y-DAla-EGTFTSDYSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
33	H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
34	H-Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS-NH_2
35	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
36	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
37	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
38	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS-NH_2
39	H-Y-DAla-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS-NH_2
40	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAPSSGAPPPS-NH_2
41	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS-NH_2
42	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
43	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
44	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH_2
45	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKAFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH_2
46	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-

	Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
47	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
48	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
49	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH_2
50	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
51	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
52	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH_2
53	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS-NH_2
54	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS-NH_2
55	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS-NH_2
56	H-Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS-NH_2

化合物編號10之合成法

使用標準Fmoc化學法在CEM Liberty肽合成儀上進行固相肽合成。使TentaGel S Ram S樹脂(1.05 g；0.25 mmol/g)在使用前於DMF(10 ml)中膨脹，並使用DCM及DMF使該TentaGel S Ram S樹脂於管與反應容器之間轉移。

偶合

將含於DMF/DCM中之Fmoc-胺基酸(2:1；0.2 M；5 ml)與COMU/DMF(0.5 M；2 ml)及DIPEA-DMF/DCM(2:1)一起添加至CEM Discover微波單元中之樹脂中。將偶合混合物加熱至75℃持續5 min，同時使氮氣鼓泡穿過該混合物。然後，用DMF(4×10 ml)洗滌樹脂。將Fmoc-Tyr(OtBu)-Ser(Psi Me,Me)-OH假脯胺酸(pseudoproline)用於自C-末端開始計數的胺基酸編號29及30。Lys17係作為Fmoc-Lys(Dde)-OH併入，以進行正交偶合。開始的9個胺基酸及胺基酸編號24(自C-

末端開始計數)進行雙重偶合，意味著構築嵌段在脫去保護基之前偶合兩次。併入Boc-Tyr(tBu)-OH作為N-末端之最後構築嵌段。

脫去保護基

將哌啶/DMF(20%；10 ml)添加至樹脂中用於初始脫去保護基，並藉由微波加熱混合物(30 sec；40℃)。將反應容器排流，並添加第二部分哌啶/DMF(20%；10 ml)，並再次加熱(75℃；3 min)。然後，用DMF(6×10 ml)洗滌樹脂。

側鏈醯化

當肽仍附接至樹脂時，使用新製備的含於NMP中之水合肼(2至4%)使正交側鏈保護基選擇性地裂解2×15 min。首先使用如上所闡釋之標準偶合及脫去保護基條件使未經保護之離胺酸側鏈與Fmoc-Glu-OtBu及兩個Peg3構築嵌段偶合。最後，再次利用標準偶合條件將親脂部分作為17-羧基-十七烷酸單第三丁酯併入。

裂解

用EtOH(3×10 ml)及Et_2O(3×10 ml)洗滌樹脂，並在室溫(r.t.)下乾燥至恆重。藉由用TFA/TIS/H_2O(95/2.5/2.5；60 ml，2 h；r.t.)處理，自樹脂裂解粗製肽。在減壓下去除大部分TFA並沈澱出粗製肽，並用乙醚洗滌三次，並在室溫下乾燥至恆重。

粗製肽之HPLC純化

首先藉由製備型反相HPLC自45%純化粗製肽，該製備型反相HPLC使用PerSeptive Biosystems VISION工作站，配備有Gemini NX 5μ C-18 110A，10 x 250 mm管柱及溶離份收集器且利用緩衝液A(0.1% TFA，水溶液)及緩衝液B(0.1% TFA，90% MeCN，水溶液)之梯度以35 ml/min運行。藉由分析型HPLC及MS分析溶離份，且彙集並凍乾相關溶離份。分析產物(96 mg)，以得到91%之純度，其係藉由HPLC及MS表徵。單一同位素質量計算值=4921.51，實測值4921.45。

實例2

人類GIP受體(GIP R)及GLP-1受體(GLP-1 R)活性分析

本發明肽共軛物之活體外效應係藉由根據說明書使用來自Perkin-Elmer之AlphaSceen® cAMP套組，量測在藉由如本發明所概述之GIP、GLP1或其類似物刺激各別受體後對cAMP之誘導來評估。簡言之，將表現人類GIP R或GLP-1 R之HEK293細胞(經由人類GIP R或GLP-1之cDNA之轉染及穩定純系之選擇所產生之穩定細胞系)以30,000個細胞/孔接種於塗佈有0.01%聚-L-離胺酸之96孔微量滴定板中，並使其在200 µl生長培養基(DMEM，10% FCS，青黴素(Penicillin)(100 IU/ml)，鏈黴素(Streptomycin)(100 µg/ml))中培養生長1天。在分析當天，移除生長培養基，並用150 ml台氏緩衝液(Tyrode's buffer)(台氏鹽(9.6 g/l)，10 mM HEPES，pH 7.4)洗滌細胞一次。然後，在37℃下將細胞於含有漸增濃度之對照及測試化合物之100 ml分析緩衝液(0.1% W/V經鹼處理之酪蛋白及100µM IBMX，含於台氏緩衝液中)中培育15 min。移除分析緩衝液，並在80 µl溶解緩衝液(0.1% w/v BSA，5 mM HEPES，0.3% v/v Tween-20)/孔中溶解細胞。自各孔將10 µl經溶解細胞轉移至384孔板中，並使其與15 µl珠粒混合物(1單位/15 µl抗cAMP受體珠粒、1單位/15 µl供體珠粒及1單位/15 µl生物素化cAMP，含於分析緩衝液中)混合。混合各板，並在室溫下及黑暗中培育1小時，之後使用Envision™板讀取器(Perkin-Elmer)量測。

利用在含0.1% (v/v) DMSO之KRBH緩衝液中製備之cAMP標準曲線將結果轉換成cAMP濃度。以絕對cAMP濃度(nM)關於log(測試化合物濃度)繪製所得cAMP曲線，並利用曲線擬合程式XLfit進行分析。

為描述各測試化合物對受體之效能及促效劑活性而計算之參數為：

EC_{50}，一種導致cAMP含量提升最大值一半之濃度，其反映測試化合物之效能。結果概述於表2、2a及3中。最全面的數據概述於表3中。

表2：化合物相比於對照肽之對於GIP-R及GLP1-R之EC_{50}平均值。

化合物	hGIP-R cAMP (nM)	hGLP1- R cAMP (nM)
hGIP	0.003	NA
hGLP-1	>10	>10
1	0.0055	0.012
2	0.0049	0.0083
3	0.0086	0.011
4	0.0087	0.010
5	0.012	0.014
6	0.0049	0.016
7	0.011	0.012
8	0.0053	0.012
9	0.0088	0.038
10	0.016	0.028
11	0.0047	0.013
12	0.011	0.016
14	0.0064*	0.0080*
15	0.0080	0.0088
16	0.0081	0.015
17	0.011	0.0062
18	0.014	0.022
19	0.0073	0.014
20	0.0097	0.011
21	0.0068	0.011
22	0.06	0.061
23	0.2	0.044
24	0.26	0.011
25	0.009	0.011
26	NT	0.014
27	0.06	0.061
28	0.024	0.017
29	0.025	0.033
30	0.015	0.028
31	0.007	0.016

32	0.016	0.040
33	0.009	0.014
34	0.012	0.015

NT：未測試

*據信，化合物14之此等EC_{50}值(hGIP-R及GLP1-R)存在誤差。

表2a：化合物1至21對於GIP-R及GLP1-R之EC_{50}平均值之二次分析研究

化合物	**hGIP-R cAMP (nM)**	**hGLP1- R cAMP (nM)**
1	0.006	0.015
2	0.008	0.011
3	0.009	0.011
4	0.009	0.010
5	0.011	0.014
6	0.005	0.016
7	0.011	0.012
8	0.005	0.012
9	0.009	0.039
10	0.016	0.029
11	0.005	0.013
12	0.012	0.017
14	0.147	0.056
15	0.006	0.008
16	0.008	0.009
17	0.008	0.015
18	0.011	0.006
19	0.014	0.022
20	0.007	0.014
21	0.010	0.010

表3：所有化合物對於GIP-R及GLP1-R之EC_{50}平均值。

化合物	hGIP-R cAMP (nM)	hGLP-1-R cAMP (nM)
1	0.006	0.015
2	0.008	0.011
3	0.009	0.011
4	0.009	0.010
5	0.012	0.014
6	0.005	0.016
7	0.011	0.012

8	0.005	0.012
9	0.009	0.038
10	0.016	0.028
11	0.005	0.013
12	0.011	0.016
13	0.150	0.057
14	0.006	0.008
15	0.008	0.009
16	0.008	0.015
17	0.011	0.006
18	0.014	0.022
19	0.007	0.014
20	0.010	0.011
21	0.007	0.011
22	0.060	0.061
23	0.200	0.044
24	0.260	0.011
25	0.009	0.011
26	0.580	0.014
27	0.060	0.061
28	0.024	0.015
29	0.025	0.033
30	0.017	0.035
31	0.008	0.017
32	0.018	0.056
33	0.009	0.014
34	0.012	0.015
35	0.016	0.012
36	0.010	0.015
37	0.017	0.014
38	0.005	0.012
39	0.011	0.006
40	0.023	0.021
41	0.015	0.038
42	0.009	0.017
43	0.005	0.016
44	0.007	0.015
45	0.005	0.024
46	0.006	0.010
47	0.005	0.016
48	0.006	0.052
49	0.009	0.053

50	0.007	0.015
51	0.005	0.017
52	0.010	0.012
53	0.006	0.014
54	0.016	0.012
55	0.016	0.013
56	0.025	0.033

實例3

所選化合物在小鼠中之藥物動力學

方法

為C57BL/6J小鼠(體重為約25 g之雄性)單次皮下(*s.c.*)或單次靜脈內(*i.v.*)快速注射各待測試的肽。

*s.c.*投與所選化合物(50、100或200 nmol/kg)後，在給藥後的上至72小時內的8(八)個時間點抽取血樣。*i.v.*投與所選化合物(50、100或200 nmol/kg)後，在給藥後的上至48小時內的8(八)個時間點抽取血樣。血樣係藉由舌下出血抽取。給藥媒劑為含甘露醇之磷酸鹽緩衝液(pH 7.5)。

在各取樣時間點，自兩隻小鼠抽取樣本，亦即，就各化合物及各投與途徑而言包括16隻小鼠。在取血樣後立即藉由頸椎脫臼法對小鼠實施安樂死。在固相萃取(SPE)或蛋白質沈澱後，隨後藉由液相層析質譜法(LC-MS/MS)分析血漿樣本。利用Phoenix WinNonlin 6.3中之非隔室(non-compartmental)方法，使用平均血漿濃度計算藥物動力學參數。將血漿末端消除半衰期(T½)測算為ln(2)/λz，其中λz為末期期間log濃度對時間曲線之log線性回歸之斜率量值。將生物利用率測算為AUC_{inf} (*s.c.*)/ AUC_{inf} (*i.v.*) x 100，其中AUC_{inf}係外推至無限之血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{inf}=AUC_{最後} + C_{最後}/\lambda z$，其中$C_{最後}$係最後一次觀測到的血漿濃度)。$T_{max}$係給藥後觀察到最大血漿濃度之時間。結果概述於表4中。

表4. *s.c.*及*i.v.*投與所選化合物後小鼠之末端消除半衰期(h)及生物利用率。

化合物	T½ (h.)		Tmax (h.)	生物利用率
	i.v.	*s.c.*	*s.c.*	*s.c.*
塞馬魯肽 (Semaglutide)	7.8	7.5	4	100%
1	10.8	9.1	6	90%
2	16.6	16.5	6	83%
3	9.1	-	8	89%
4	8.7	10.8	6	100%*
15	17.3	-	8	95%
16	7.4	-	6	50%
8	17.2	-	8	54%
28	13.6	14.1	2	93%
30	17.1	15.9	8	83%
31	11.7	15.1	8	88%
32	17.4	11.8	8	100%*
34	14.9	17.1	8	79%

-：未計算參數

*：生物利用率上限為100%。

實例4

糖尿病*db/db*小鼠中之IPGTT(腹膜內葡萄糖耐受性測試)。

以正常飼料(Altromin 1324, Brogaarden A/S, Gentofte, Denmark)及家用品質水(添加檸檬酸調為pH~3.6)飼養雄性糖尿病*db/db* (BKS.Cg-Dock7^{m}+/+Lepr^{db}J)小鼠(Charles River, France)。以n=4為一組將動物關在控制光照、溫度及濕度的房間(12:12 h明暗週期，在06.00至18.00 hr時開燈；23 ± 0.5℃；50至80%相對濕度)中。在IPGTT之前，使11至12週齡的小鼠禁食5 hr。皮下(s.c.)投與GIP-GLP-1雙重作用受體促效劑(0.5及5 nmol/kg)及媒劑，22小時後，在腹膜內(i.p.)注射葡萄糖(t=0 min；1 g/kg；5 ml/kg)。皮下投與GLP-1類似物利拉

魯肽(10 nmol/kg)，4小時後，i.p.注射葡萄糖。在t=0 (投與葡萄糖之前)、15、30、60、120及180 min之時獲取尾靜脈血液樣本，以測量血糖。結果顯示於圖1中。

實例5

GIP-GLP-1受體雙重作用促效劑對飲食誘導之肥胖(DIO)C57BL/6J小鼠之體重、食物攝入、葡萄糖耐受性及空腹血糖之亞慢性影響

使用餵食高脂肪飲食(總能量之60%來自脂肪，D12492, Research Diet Inc.)約6個月之雄性C57BL/6J小鼠(Taconic A/S, Denmark)。以n=3至4為一組將動物關在控制光照、溫度及濕度的房間(12:12 h明暗週期，在06.00至18.00 hr時開燈；20至22℃；50至80%相對濕度)中。將來自4隻小鼠籠子之小鼠分成兩個籠子(2隻小鼠/籠)，兩週後再開始模擬期。所有小鼠模擬治療(每天一次，s.c.注射媒劑)一週，以使該等動物適應處理及注射。隨後，根據體重將小鼠分成6組(n=7至9)。平均起始體重為45至46公克。然後，每三天一次地s.c.注射(5 ml/kg)媒劑(25 mM磷酸鹽，125 mM氯化鈉緩衝液，pH 7.4)或GIP-GLP-1雙重作用受體促效劑(3 nmol/kg)，來治療動物。給藥的第一天係在第0天，且給藥的最後一天係在第18天。每日注射係在早晨(在8.00至9.00)進行。在整個研究過程中，每天測定體重。該研究每三天測算每個籠子之食物及水攝入量(結合給藥)。在第12天時，使動物禁食5小時，並進行口服葡萄糖耐受性測試(OGTT)。在早晨對動物給藥，5小時後經口填喂葡萄糖(t=0 min；2 g/kg；5 ml/kg)。在t=0 (投與葡萄糖之前)、15、30、60、120及180 min之時獲取尾靜脈血液樣本，以測量血糖。在第18天時，使動物禁食5小時，並獲取血樣以測量血糖。在早晨對動物給藥，5小時後取血樣。最後一次獲取血樣後，對小鼠實施安樂死。結果顯示於圖2至圖5中。

利用Graph Pad Prism第5版進行統計分析。先後使用單因子或二因子ANOVA及鄧恩(Dunnett's)多重比較檢驗(相對於媒劑組)或邦費羅尼(Bonferroni)事後檢驗(相對於媒劑組)(分別地)比較測量參數。在$p < 0.05$時，認為差異具有統計顯著性。相對於媒劑之統計差異：*p<0.05，**p<0.01，***p<0.001。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 丹麥商西蘭製藥公司

<120> GIP-GLP-1 雙重促效劑化合物及方法

<130> GRF/FP7079346

<140> PCT/EP2014/073970
<141> 2014-11-06

<150> EP 13191843.5
<151> 2013-11-06

<150> EP 14176878.8
<151> 2014-07-14

<160> 179

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 1

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 2
<211> 39

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 2

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 3
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu)

<400> 3

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 4
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-GSGSGG)

<400> 4

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 5
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-Peg3-Peg3)

<400> 5

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 6
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3-Peg3)

<400> 6

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 7
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)

<400> 7

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 8
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3-Peg3)

<400> 8

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 9
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係 DAla

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 9

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 10
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 10

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Glu Lys

1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 11
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 13)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 11

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 12
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 29)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 12

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Ala Lys
20 25 30

<210> 13
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 13

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

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Glu Ser Ala
20 25

<210> 14
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 29)

<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 14

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala Lys Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 15
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 29)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 15

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala Lys Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 16
<211> 30

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 16

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 17
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 17

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 18

<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 18

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

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

<210> 19
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 29)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 19

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala Lys
20 25 30

<210> 20
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 29)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 20

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala Lys
20 25 30

<210> 21
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 29)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 21

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Val Ala Ala Lys
20 25 30

<210> 22
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 22

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 23
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 23

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Glu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 24
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 24

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Glu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 25
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 25

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Glu Lys

1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 26
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 26

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Glu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 27
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 27

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 28
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 28

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

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

<210> 29
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> DAla

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 29

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 30
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 30

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 31
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> SITE

<222> (2)..(2)
<223> DAla

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 31

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 32
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 32

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 33

<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 33

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 34
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-Peg3-Peg3)

<400> 34

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 35
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu)

<400> 35

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 36
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE

<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)

<400> 36

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 37
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 37

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 38
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> DAla

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 38

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 39
<211> 38
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 39

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

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

Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 40
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 40

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 41
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 41

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 42
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 42

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 43
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 43

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 44
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 44

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 45
<211> 39

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 45

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 46
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 46

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

Lys Ala Gln Arg Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 47
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 47

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 48
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)

<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 48

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 49
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 49

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 50
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 50

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 51
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)

<400> 51

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 52
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)

<400> 52

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 53
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 53

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 54
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 54

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 55
<211> 38
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 55

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

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

Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 56
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物-PCT/EP2014/073970 之通式 I

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> 鍵聯至 R^1，其中 R^1 係 H、C_{1-4} 烷基、乙醯基、甲醯基、苯甲醯基、三氟乙醯基或 pGlu

<220>
<221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係選自 Aib 及 D-Ala

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 係選自 Tyr 及 Leu

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 係選自 Ala、Tyr 及 Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (15)..(15)

<223> Xaa 係選自 Asp 及 Glu

<220>
<221> VARIANT
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係選自 Glu 及 Lys

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<220>
<221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 係選自 Gln 及 Ala

<220>
<221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 係選自 Lys 及 Arg

<220>
<221> VARIANT
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 係選自 Ala 及 Glu

<220>
<221> VARIANT
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 係選自 Val 及 Ile

<220>
<221> VARIANT
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 係選自 Asn 及 Glu

<220>
<221> VARIANT
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 係選自 Leu、Glu 及 Val

<220>
<221> VARIANT
<222> (28)..(28)
<223> Xaa 係選自 Ala、Ser 及 Arg

<220>
<221> SITE
<222> (29)..(29)
<223> 若不存在 Xaa 30，則 Xaa 29 係鍵聯至 R^2，其中 R^2 係-NH_2 或-OH

<220>
<221> VARIANT
<222> (29)..(29)
<223> 在 PCT/EP2014/073970 之請求項 1 中，Xaa 係選自 Aib、Ala 及 Gln

<220>
<221> VARIANT
<222> (29)..(29)
<223> 在 PCT/EP2014/073970 之請求項 2 中，Xaa 係選自 Aib、Ala、Glu 及 Gln

<220>
<221> SITE
<222> (30)..(30)
<223> 若存在，則鍵聯至 R^2，其中 R^2 係-NH_2 或-OH

<220>
<221> VARIANT
<222> (30)..(30)
<223> Xaa 可係存在或不存在。若存在，則 Xaa 係選自 Lys、Gly 及 Y1，其中 Y1 係選自 SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60 及 SEQ ID NO: 61

<400> 56

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

Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 57
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：SEQ ID NO: 56 及 SEQ ID NO: 62 之 Y1

<400> 57

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

<210> 58
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 合成構築體：SEQ ID NO: 56 及 SEQ ID NO: 62 之 Y1

<400> 58

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

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：SEQ ID NO: 56 及 SEQ ID NO: 62 之 Y1

<400> 59

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Ser
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：SEQ ID NO: 56 及 SEQ ID NO: 62 之 Y1

<400> 60

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5

<210> 61
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：SEQ ID NO: 56 及 SEQ ID NO: 62 之 Y1

<400> 61

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Ser
1 5

<210> 62
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物-PCT/EP2014/073970 之通式 II

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(1)
<223> 鍵聯至 R^1，其中 R^1 係 H、C_{1-4} 烷基、乙醯基、甲醯基、苯甲醯基、三氟乙醯基或 pGlu

<220>
<221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係選自 Aib 及 D-Ala

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 係選自 Ala、Tyr

<220>
<221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 係選自 Asp 及 Glu

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<220>
<221> VARIANT
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 係選自 Ala 及 Glu

<220>
<221> VARIANT
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 係選自 Val 及 Ile

<220>
<221> VARIANT
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 係選自 Asn 及 Glu

<220>
<221> VARIANT
<222> (28)..(28)
<223> Xaa 係選自 Ala、Ser

<220>
<221> SITE

<222> (29)..(29)
<223> 若不存在 Xaa 30，則 Xaa 29 係鍵聯至 R^2，其中 R^2 係-NH_2 或-OH

<220>
<221> VARIANT
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 係選自 Ala、Glu 及 Gln

<220>
<221> SITE
<222> (30)..(30)
<223> 若存在，則鍵聯至 R^2，其中 R^2 係-NH_2 或-OH

<220>
<221> VARIANT
<222> (30)..(30)
<223> Xaa 可係存在或不存在。若存在，則 Xaa 係選自 Lys、Gly 及 Y1，其中 Y1 係選自 SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 60 及 SEQ ID NO: 61

<400> 62

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

Xaa Ala Ala Arg Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Leu Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 63
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<400> 63

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

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

<210> 64

<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<400> 64

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

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 65
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<400> 65

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

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Glu Ser Ala
20 25

<210> 66
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 66

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

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

<210> 67
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係 DAla

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 67

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

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

<210> 68
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 68

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

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

<210> 69
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側

鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 69

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

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

<210> 70
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Aib

<400> 70

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Ala
20 25

<210> 71
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 71

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

Xaa Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Glu Ser Ala
20 25

<210> 72
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Aib

<400> 72

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala
20 25

<210> 73
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 73

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

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

<210> 74
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 74

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

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

<210> 75
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 75

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

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

<210> 76
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Aib

<400> 76

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala
20 25

<210> 77
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Aib

<400> 77

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

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

<210> 78
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 78

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

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

<210> 79
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 79

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

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

<210> 80
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係 DAla

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 80

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

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

<210> 81
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 81

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

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

<210> 82
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係 DAla

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 82

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

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

<210> 83
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 83

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Ala Pro
20 25 30

<210> 84
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 84

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

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

<210> 85
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 85

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

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

<210> 86
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 86

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

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

<210> 87
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 87

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

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

<210> 88
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 88

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

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

<210> 89
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側

鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 89

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

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

<210> 90
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 90

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

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

<210> 91
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 91

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

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

<210> 92
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 92

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln
20 25

<210> 93
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 93

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

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

<210> 94
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 94

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

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

<210> 95
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 95

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 96
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)

<223> Xaa 係 DAla

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 96

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 97
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 97

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 98
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 98

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 99
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Aib

<400> 99

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Ala Lys
20 25 30

<210> 100
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Aib

<400> 100

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala Lys Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 101
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 101

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 102
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>

<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 102

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 103
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Aib

<400> 103

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala Lys
20 25 30

<210> 104
<211> 30

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Aib

<400> 104

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala Lys
20 25 30

<210> 105
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Aib

<400> 105

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Val Ala Ala Lys
20 25 30

<210> 106
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 106

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 107
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 107

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Glu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 108
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 108

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Glu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 109
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 109

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 110
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係 DAla

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如

PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 110

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 111
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 111

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 112
<211> 39
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 112

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 113
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係 DAla

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 113

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 114
<211> 38
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 114

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Ala Pro Ser Ser
20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 115
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 115

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 116
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 116

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 117
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 117

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 118
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 118

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 119
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 119

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 120
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 120

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 121
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如

PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 121

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 122
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 122

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 123
<211> 39
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 123

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 124
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 124

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 125
<211> 38
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 125

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro
35

<210> 126
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 126

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 127
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 127

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Glu Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 128
<211> 39
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 128

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 129
<211> 38
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：GIP 類似物之肽主鏈

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 係 Psi，其中 Psi 係 Lys、Arg、Orn 或 Cys 之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1 或-Z^2-Z^1 之取代基，其中 Z^1 及 Z^2 係如 PCT/EP2014/073970 中所定義

<400> 129

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

Xaa Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Glu Pro Ser Ser
20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 130
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 130

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

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

<210> 131
<211> 29
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 131

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

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

<210> 132
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu)

<400> 132

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

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

<210> 133
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-GSGSGG)

<400> 133

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

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

<210> 134
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-Peg3-Peg3)

<400> 134

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 135
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3-Peg3)

<400> 135

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

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

<210> 136
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)

<400> 136

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

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

<210> 137
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3-Peg3)

<400> 137

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

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

<210> 138
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係 DAla

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 138

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

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

<210> 139
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970之式I之GIP類似物之殘基1至29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 139

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

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 140
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970之式I之GIP類似物之殘基1至29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 13)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)

<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 140

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

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

<210> 141
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 29)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 141

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Ala
20 25

<210> 142
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 29)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 142

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala
20 25

<210> 143
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 29)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 143

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala
20 25

<210> 144
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 144

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

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

<210> 145
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 145

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

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

<210> 146
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 29)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 146

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Asn Trp Leu Val Ala Ala
20 25

<210> 147
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2, 29)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 147

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

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

<210> 148
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 148

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

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

<210> 149
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 149

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

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

<210> 150
<211> 29

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 150

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

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

<210> 151
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 151

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

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

<210> 152
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970之式I之GIP類似物之殘基1至29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 152

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

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

<210> 153
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970之式I之GIP類似物之殘基1至29

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> DAla

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 153

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

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

<210> 154
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 154

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

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

<210> 155
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> DAla

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 155

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Glu Lys

1 5 10 15

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

<210> 156
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-Peg3-Peg3)

<400> 156

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

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

<210> 157
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu)

<400> 157

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

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

<210> 158
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)

<400> 158

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

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

<210> 159
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE

<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 159

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

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

<210> 160
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> DAla

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 160

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

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

<210> 161
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 161

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

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

<210> 162
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 162

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

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ser Ala
20 25

<210> 163
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 163

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

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

<210> 164
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 164

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

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

<210> 165
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 165

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

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

<210> 166
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 166

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

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

<210> 167
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 167

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

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

<210> 168
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 168

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

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

<210> 169

<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 169

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

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

<210> 170
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([19-羧基-十九烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 170

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

Lys Ala Gln Arg Ala Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln
20 25

<210> 171
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3)

<400> 171

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

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

<210> 172
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)

<400> 172

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

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

<210> 173
<211> 29
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體：PCT/EP2014/073970 之式 I 之 GIP 類似物之殘基 1 至 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (17)..(17)
<223> Lys((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)

<400> 173

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

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

<210> 174
<211> 466
<212> PRT
<213> 現代人

<400> 174

Met Thr Thr Ser Pro Ile Leu Gln Leu Leu Leu Arg Leu Ser Leu Cys
1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Gln Arg Ala Glu Thr Gly Ser Lys Gly Gln Thr Ala
20 25 30

Gly Glu Leu Tyr Gln Arg Trp Glu Arg Tyr Arg Arg Glu Cys Gln Glu
35 40 45

Thr Leu Ala Ala Ala Glu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Cys Asn Gly Ser
50 55 60

Phe Asp Met Tyr Val Cys Trp Asp Tyr Ala Ala Pro Asn Ala Thr Ala
65 70 75 80

Arg Ala Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp His His His Val Ala Ala
85 90 95

Gly Phe Val Leu Arg Gln Cys Gly Ser Asp Gly Gln Trp Gly Leu Trp
100 105 110

Arg Asp His Thr Gln Cys Glu Asn Pro Glu Lys Asn Glu Ala Phe Leu
115 120 125

Asp Gln Arg Leu Ile Leu Glu Arg Leu Gln Val Met Tyr Thr Val Gly
130 135 140

Tyr Ser Leu Ser Leu Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ile Leu Ser
145 150 155 160

Leu Phe Arg Arg Leu His Cys Thr Arg Asn Tyr Ile His Ile Asn Leu
165 170 175

Phe Thr Ser Phe Met Leu Arg Ala Ala Ala Ile Leu Ser Arg Asp Arg
180 185 190

Leu Leu Pro Arg Pro Gly Pro Tyr Leu Gly Asp Gln Ala Leu Ala Leu
195 200 205

Trp Asn Gln Ala Leu Ala Ala Cys Arg Thr Ala Gln Ile Val Thr Gln
210 215 220

Tyr Cys Val Gly Ala Asn Tyr Thr Trp Leu Leu Val Glu Gly Val Tyr
225 230 235 240

Leu His Ser Leu Leu Val Leu Val Gly Gly Ser Glu Glu Gly His Phe
245 250 255

Arg Tyr Tyr Leu Leu Leu Gly Trp Gly Ala Pro Ala Leu Phe Val Ile
260 265 270

Pro Trp Val Ile Val Arg Tyr Leu Tyr Glu Asn Thr Gln Cys Trp Glu
275 280 285

Arg Asn Glu Val Lys Ala Ile Trp Trp Ile Ile Arg Thr Pro Ile Leu
290 295 300

Met Thr Ile Leu Ile Asn Phe Leu Ile Phe Ile Arg Ile Leu Gly Ile
305 310 315 320

Leu Leu Ser Lys Leu Arg Thr Arg Gln Met Arg Cys Arg Asp Tyr Arg
325 330 335

Leu Arg Leu Ala Arg Ser Thr Leu Thr Leu Val Pro Leu Leu Gly Val
340 345 350

His Glu Val Val Phe Ala Pro Val Thr Glu Glu Gln Ala Arg Gly Ala
355 360 365

Leu Arg Phe Ala Lys Leu Gly Phe Glu Ile Phe Leu Ser Ser Phe Gln
370 375 380

Gly Phe Leu Val Ser Val Leu Tyr Cys Phe Ile Asn Lys Glu Val Gln
385 390 395 400

Ser Glu Ile Arg Arg Gly Trp His His Cys Arg Leu Arg Arg Ser Leu
405 410 415

Gly Glu Glu Gln Arg Gln Leu Pro Glu Arg Ala Phe Arg Ala Leu Pro
420 425 430

Ser Gly Ser Gly Pro Gly Glu Val Pro Thr Ser Arg Gly Leu Ser Ser
435 440 445

Gly Thr Leu Pro Gly Pro Gly Asn Glu Ala Ser Arg Glu Leu Glu Ser
450 455 460

Tyr Cys
465

<210> 175
<211> 463

<212> PRT
<213> 現代人

<400> 175

Met Ala Gly Ala Pro Gly Pro Leu Arg Leu Ala Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Met Val Gly Arg Ala Gly Pro Arg Pro Gln Gly Ala Thr Val Ser Leu
20 25 30

Trp Glu Thr Val Gln Lys Trp Arg Glu Tyr Arg Arg Gln Cys Gln Arg
35 40 45

Ser Leu Thr Glu Asp Pro Pro Pro Ala Thr Asp Leu Phe Cys Asn Arg
50 55 60

Thr Phe Asp Glu Tyr Ala Cys Trp Pro Asp Gly Glu Pro Gly Ser Phe
65 70 75 80

Val Asn Val Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp Ala Ser Ser Val Pro
85 90 95

Gln Gly His Val Tyr Arg Phe Cys Thr Ala Glu Gly Leu Trp Leu Gln
100 105 110

Lys Asp Asn Ser Ser Leu Pro Trp Arg Asp Leu Ser Glu Cys Glu Glu
115 120 125

Ser Lys Arg Gly Glu Arg Ser Ser Pro Glu Glu Gln Leu Leu Phe Leu
130 135 140

Tyr Ile Ile Tyr Thr Val Gly Tyr Ala Leu Ser Phe Ser Ala Leu Val
145 150 155 160

Ile Ala Ser Ala Ile Leu Leu Gly Phe Arg His Leu His Cys Thr Arg
165 170 175

Asn Tyr Ile His Leu Asn Leu Phe Ala Ser Phe Ile Leu Arg Ala Leu
180 185 190

Ser Val Phe Ile Lys Asp Ala Ala Leu Lys Trp Met Tyr Ser Thr Ala
195 200 205

Ala Gln Gln His Gln Trp Asp Gly Leu Leu Ser Tyr Gln Asp Ser Leu
210 215 220

Ser Cys Arg Leu Val Phe Leu Leu Met Gln Tyr Cys Val Ala Ala Asn
225 230 235 240

Tyr Tyr Trp Leu Leu Val Glu Gly Val Tyr Leu Tyr Thr Leu Leu Ala
245 250 255

Phe Ser Val Leu Ser Glu Gln Trp Ile Phe Arg Leu Tyr Val Ser Ile
260 265 270

Gly Trp Gly Val Pro Leu Leu Phe Val Val Pro Trp Gly Ile Val Lys
275 280 285

Tyr Leu Tyr Glu Asp Glu Gly Cys Trp Thr Arg Asn Ser Asn Met Asn
290 295 300

Tyr Trp Leu Ile Ile Arg Leu Pro Ile Leu Phe Ala Ile Gly Val Asn
305 310 315 320

Phe Leu Ile Phe Val Arg Val Ile Cys Ile Val Val Ser Lys Leu Lys
325 330 335

Ala Asn Leu Met Cys Lys Thr Asp Ile Lys Cys Arg Leu Ala Lys Ser
340 345 350

Thr Leu Thr Leu Ile Pro Leu Leu Gly Thr His Glu Val Ile Phe Ala
355 360 365

Phe Val Met Asp Glu His Ala Arg Gly Thr Leu Arg Phe Ile Lys Leu
370 375 380

Phe Thr Glu Leu Ser Phe Thr Ser Phe Gln Gly Leu Met Val Ala Ile
385 390 395 400

Leu Tyr Cys Phe Val Asn Asn Glu Val Gln Leu Glu Phe Arg Lys Ser
405 410 415

Trp Glu Arg Trp Arg Leu Glu His Leu His Ile Gln Arg Asp Ser Ser

420 425 430

Met Lys Pro Leu Lys Cys Pro Thr Ser Ser Leu Ser Ser Gly Ala Thr
435 440 445

Ala Gly Ser Ser Met Tyr Thr Ala Thr Cys Gln Ala Ser Cys Ser
450 455 460

<210> 176
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成連接子

<400> 176

Gly Ser Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 177
<211> 40
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (18)..(18)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-GSGSGG)

<400> 177

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

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

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 178
<211> 40
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (18)..(18)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-Peg3-Peg3-Peg3)

<400> 178

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

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

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 179
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Aib

<220>
<221> SITE
<222> (18)..(18)
<223> Lys([17-羧基-十七烷醯基]-異 Glu-GSGSGG)

<400> 179

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

Lys Lys Ala Gln Arg Ala Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln
20 25 30

申請專利範圍

1. 一種具有通式I之GIP類似物：

R^1-Tyr-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X10-Ser-Ile-X13-Leu-X15-X16-Ψ-Ala-X19-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29-X30-R^2 (I)

其中

R^1係H、C_{1-4}烷基、乙醯基、甲醯基、苯甲醯基、三氟乙醯基或pGlu；

X2係選自Aib及D-Ala；

X10係選自Tyr及Leu；

X13係選自Ala、Tyr及Aib；

X15係選自Asp及Glu；

X16係選自Glu及Lys；

X19係選自Gln及Ala；

X20係選自Lys及Arg；

X21係選自Ala及Glu；

X23係選自Val及Ile；

X24係選自Asn及Glu；

X27係選自Leu、Glu及Val；

X28係選自Ala、Ser及Arg；

X29係選自Aib、Ala及Gln；

X30係選自Lys、Gly及Y1，或不存在；

Y1(當存在時)係選自Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Lys-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser及Pro-

Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser；

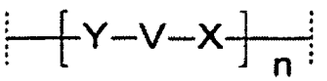
Ψ係Lys、Arg、Orn或Cys之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1或-Z^2-Z^1之取代基；其中

-Z^1係脂肪鏈，其在該鏈之一末端具有極性基團，且在該鏈遠離該極性基團之末端具有至Ψ或Z^2之連接，-X-，

其中該極性基團包括羧酸或羧酸生物電等排體、膦酸或磺酸基團；

且-X-係鍵、-CO-、-SO-或-SO_2-；

-Z^2-(若存在)係下式間隔基：



其將Z^1連接至Ψ；

其中：

各Y獨立地為-NH、-NR、-S或-O，其中R係烷基、保護基或形成至間隔基Z^2之另一部分之鍵結；

各X獨立地為鍵、CO-、SO-或SO_2-；

但限制條件為，當Y為-S時，其所鍵結之X為鍵；

各V獨立地為連接Y及X之二價有機部分；

且n係1至10；

且

R^2係-NH_2或-OH；

或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。

2. 一種具有通式Ib之GIP類似物：

R^1-Tyr-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X10-Ser-Ile-X13-Leu-X15-X16-Ψ-Ala-X19-X20-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-X27-X28-X29-X30-R^2 (Ib)

其中

R^1係H、C_{1-4}烷基、乙醯基、甲醯基、苯甲醯基、三氟乙醯基或pGlu；

X2係選自Aib及D-Ala；

X10係選自Tyr及Leu；

X13係選自Ala、Tyr及Aib；

X15係選自Asp及Glu；

X16係選自Glu及Lys；

X19係選自Gln及Ala；

X20係選自Lys及Arg；

X21係選自Ala及Glu；

X23係選自Val及Ile；

X24係選自Asn及Glu；

X27係選自Leu、Glu及Val；

X28係選自Ala、Ser及Arg；

X29係選自Aib、Ala、Glu及Gln；

X30係選自Lys、Gly及Y1，或不存在；

Y1(當存在時)係選自Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Lys-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser及Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser；

Ψ係Lys、Arg、Orn或Cys之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1或-Z^2-Z^1之取代基；其中

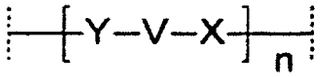
-Z^1係脂肪鏈，其在該鏈之一末端具有極性基團，且連接Ψ或Z^2，在該鏈遠離該極性基團之末端具有-X-，

其中該極性基團包括羧酸或羧酸生物電等排體、膦酸或磺酸

基團；

且-X-係鍵、-CO-、-SO-或-SO_2-；

-Z^2-(若存在)係下式間隔基：



其將Z^1連接至Ψ；

其中：

各Y獨立地為-NH、-NR、-S或-O，其中R係烷基、保護基或形成至間隔基Z^2之另一部分之鍵結；

各X獨立地為鍵、CO-、SO-或SO_2-；

但限制條件為，當Y為-S時，其所鍵結之X為鍵；

各V獨立地為連接Y及X之二價有機部分；

且n係1至10；

且

R^2係-NH_2或-OH；

或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。

3. 一種具有通式II之GIP類似物：

R^1-Tyr-X2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-X13-Leu-X15-Glu-Ψ-Ala-Ala-Arg-X21-Phe-X23-X24-Trp-Leu-Leu-X28-X29-X30-R^2 (II)

其中

R^1係H、C_{1-4}烷基、乙醯基、甲醯基、苯甲醯基、三氟乙醯基或pGlu；

X2係選自Aib及D-Ala；

X13係選自Ala、Tyr；

X15係選自Asp及Glu；

X21係選自Ala及Glu；

X23係選自Val及Ile；

X24係選自Asn及Glu；

X28係選自Ala、Ser；

X29係選自Ala、Glu及Gln；且

X30係選自Lys、Gly及Y1，或不存在；

Y1(當存在時)係選自Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Lys-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser、Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser及Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser；

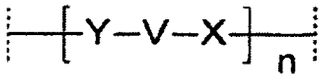
Ψ係Lys、Arg、Orn或Cys之殘基，其中側鏈係結合至具有式-Z^1或-Z^2-Z^1之取代基；其中

-Z^1係脂肪鏈，其在該鏈之一末端具有極性基團，且連接Ψ或Z^2，在該鏈遠離該極性基團之末端具有-X-，

其中該極性基團包括羧酸或羧酸生物電等排體、膦酸或磺酸基團；

且-X-係鍵、-CO-、-SO-或-SO_2-；

-Z^2-(若存在)係下式間隔基：



其將Z^1連接至Ψ；

其中：

各Y獨立地為-NH、-NR、-S或-O，其中R係烷基、保護基或形成至間隔基Z^2之另一部分之鍵結；

各X獨立地為鍵、CO-、SO-或SO_2-；

但限制條件為，當Y為-S時，其所鍵結之X為鍵；

各V獨立地為連接Y及X之二價有機部分；

且n係1至10；

且

R^2係-NH_2或-OH；

或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。

4. 如請求項1至3中任一項之GIP類似物，其包含以下殘基或殘基組合中之一者：

Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Ala13、Gln19、Arg20、Ala21；

Asp15、Gln19、Arg20、Ala21；

Lys16、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Ala13、Asp15、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Asp15、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21；

Leu27、Ala28、Gln29；

Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Gln19、Arg20、Ala21；Leu27、Ala28、Gln29；

Gln19、Arg20、Ala21；Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Asp15、Gln19、Arg20、Ala21；

Glu15、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Glu15、Gln19、Arg20、Ala21；

Aib2、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21；

Glu15、Leu27、Ala28、Gln29；

Glu15、Gln19、Arg20、Ala21；Leu27、Ala28、Gln29；

Glu15、Gln19、Arg20、Ala21、Glu24；

Aib2、Glu15、Gln19、Arg20、Ala21、Glu24；

Aib2、Ala13、Asp15、Gln19、Arg20、Ala21、Glu24；

Aib2、Ala13、Asp15、Gln19、Arg20、Ile23、Glu24；

Aib2、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Glu24；

Aib2、Ala13、Gln19、Arg20、Ala21、Glu24；

Asp15、Ile23、Gln29；

Glu15、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Glu15、Gln19、Arg20、Ala21；Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Ala19、Lys20、Glu21；

Ala13、Ala19、Lys20、Glu21；

Ala19、Lys20、Glu21、Ser28；

Ala19、Lys20、Glu21、Ala29；

Ala19、Lys20、Glu21、Ser28、Ala29；

Glu15、Ala19、Lys20、Glu21；

Ala13、Asp15、Ala19、Lys20、Glu21；

Glu15、Ala19、Lys20、Glu21、Ser28；

Glu15、Ala19、Lys20、Glu21、Ala29；

Ala13、Asp15、Ala19、Lys20、Glu21、Ala29；

Glu15、Ala19、Lys20、Glu21、Ser28、Ala29；

Glu16、Ala19、Lys20、Glu21；

Ala13、Asp15、Glu24、Gln29；

Glu16、Ala19、Lys20、Glu21、Ser28；

Glu16、Ala19、Lys20、Glu21、Ala29；

Glu16、Ala19、Lys20、Glu21、Ser28、Ala29；

Ala13、Asp15、Ile23；

Glu27、Ser28、Ala29；

Glu16、Glu27、Ser28、Ala29；

Ala19、Lys20、Glu21、Glu27、Ser28、Ala29；

Glu16、Ala19、Lys20、Glu21、Glu27、Ser28、Ala29；

Val27、Aib29；

Asn24、Val27、Aib29；

Asn24、Aib29；

Ala13、Asp15、Glu27；

Glu15、Glu24；

Glu15、Glu24；及

Leu10或以上任一者與Leu10之組合。

5. 如請求項1至3中任一項之GIP類似物，其中該GIP類似物之位置1至29相比於以下序列具有最多8種變化：

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKKAQRAFVEWLLAQ。

6. 如請求項5之GIP類似物，其中若該GIP類似物之位置1至29相比於該序列具有6種或更多種變化，則該類似物具有Ala20、Lys21及Glu22中之所有者，且視情況具有Ser28及Ala29中之一或二者。

7. 如請求項5之GIP類似物，其中若該類似物不具有Ala19、Lys20及Glu21，則位置1至29相比於該序列具有4種或更少種變化。

8. 如請求項1或請求項4之GIP類似物，其中該GIP類似物之位置1至29相比於以下序列具有最多6種變化：

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKKAAKEFVEWLLSA或

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDEKAAKEFIEWLESA。

9. 如請求項8之GIP類似物，其中該類似物具有Ala19、Lys20及

Glu21中之一者、兩者或所有者。

10. 如請求項9之GIP類似物，其中該類似物另外具有以下之一或多者：

Glu15及/或Glu16；

Ser28及/或Ala29；

Val27及/或Aib29；

Asn24、Val27及/或Aib29；

Asn24及/或Aib29；

Glu15及/或Glu27；

Ala13、Glu15及/或Glu16；

Ala13、Ser28及/或Ala29；

Ala13、Val27及/或Aib29；

Ala13、Asn24、Val27及/或Aib29；

Ala13、Asn24及/或Aib29；

Ala13、Glu15及/或Glu27；

Asp15及/或Glu16；

Asp15、Ser28及/或Ala29；

Asp15、Val27及/或Aib29；

Asp15、Asn24、Val27及/或Aib29；

Asp15、Asn24、Aib29；

Asp15、Glu27；

Glu15或Glu16或Ile23；

Ile23、Ser28及/或Ala29；

Ile23、Val27及/或、Aib29；

Ile23、Asn24、Val27及/或Aib29；

Ile23、Asn24及/或Aib29；

Glu15、Ile23及/或Glu27；

Aib2及/或Ala13；

Aib2及/或Tyr13；

Asp15及/或Glu16；

Ile23及/或Glu24；

DAla、Ser28及/或Ala29；

Asn24及/或Arg20；

Asn24及/或Ala29。

11. 如前述請求項中任一者之GIP類似物，其在1與29間之可變位置上具有以下殘基組合中之一者：

Aib2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

D-Ala2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Glu15、Lys16、Ala19、Lys20、Glu21、Val23、Glu24、Leu27、Ser28、Ala29；

Aib2、Tyr10、Aib13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Asn24、Leu27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Glu16、Ala19、Lys20、Glu21、Ile23、Glu24、Glu27、Ser28、Ala29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Asn24、Val27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Leu10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Arg28、Ala29；

Aib2、Leu10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Asn24、Val27、Ala28 Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Val27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Glu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Glu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Leu10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Glu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

D-Ala2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Ala19、Lys20、Glu21、Val23、Glu24、Leu27、Ser28、Ala29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Asn24、Leu27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Glu16、Ala19、Lys20、Glu21、Ile23、Glu24、Glu27、Ser28、Ala29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Val23、Glu24、Leu27、Arg28、Ala29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

D-Ala2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Glu15、Lys16、Ala19、Lys20、Glu21、Ile23、Glu24、Leu27、Ser28、Ala29；

Aib2、Tyr10、Aib13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Asn24、Leu27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Asn24、Val27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Leu10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Leu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Tyr13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Leu27、Arg28、Ala29；

Aib2、Leu10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Asn24、Val27、Ala28 Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Asp15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Val27、Ala28、Aib29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Glu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Tyr10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Glu27、Ala28、Gln29；

Aib2、Leu10、Ala13、Glu15、Lys16、Gln19、Arg20、Ala21、Ile23、Glu24、Glu27、Ala28、Gln29。

12. 如請求項1至3中任一項之GIP類似物，其中式I之殘基1至29具有以下序列：

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKΨAAKEFVEWLLSA；

Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVNWLLA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDEΨAAKEFIEWLESA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVNWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKΨAQRAFVEWLLRA；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALDKΨAQRAFVNWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAAP；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAAKEFVEWLLSA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKAFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQRAFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQREFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQREFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFIEWLLAQ-；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAE；或

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAE。

13. 如請求項1至3中任一項之GIP類似物，其中該肽主鏈(式I)具有以下序列：

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKΨAAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVNWLLA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDEΨAAKEFIEWLESA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQK ;

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQK ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEKΨAQRAFVEWLLRA ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVNWLVA-Aib-K ;

Y-Aib-EGTFTSDLSIALDKΨAQRAFVNWLVA-Aib-K ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLVA-Aib-K ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLEAQK ;

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLEAQK ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-DAla-EGTFTSDYSIALEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS ;

Y-DAla-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAAPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDEΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS ;

Y-Aib-

EGTFTSDYSIALDEΨAQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-

EGTFTSDYSIALDKΨAQKAFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-

EGTFTSDYSIYLDKΨAQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-

EGTFTSDYSIALDKΨAQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-

EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-

EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS-

；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPP；

Y-Aib-

EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-

EGTFTSDYSIALDKΨAQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEKΨAQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-

EGTFTSDYSIYLDKΨAQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS；

Y-Aib-

EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS；或

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDKΨAQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS。

14. 如前述請求項中任一項之GIP類似物，其中Ψ係Lys之殘基，其中該側鏈係結合至具有式-Z^1或-Z^2-Z^1之取代基。

15. 如前述請求項中任一項之GIP類似物，其中該取代基具有式-Z^2Z^1。

16. 如前述請求項中任一項之GIP類似物，其中Z^1為HOOC-B-C_{16-22}伸烷基-(CO)-，其中B為鍵。

17. 如前述請求項中任一項之GIP類似物，其中Z^1為：

17-羧基十七烷醯基[HOOC-$(CH_2)_{16}$-(CO)-]；

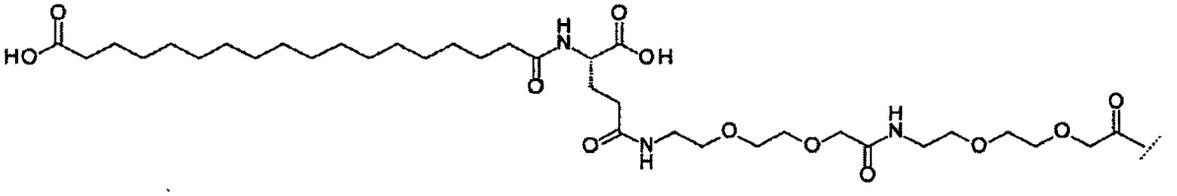
19-羧基十九烷醯基[HOOC-$(CH_2)_{18}$-(CO)-]；或

21-羧基二十一烷醯基[HOOC-$(CH_2)_{20}$-(CO)-]。

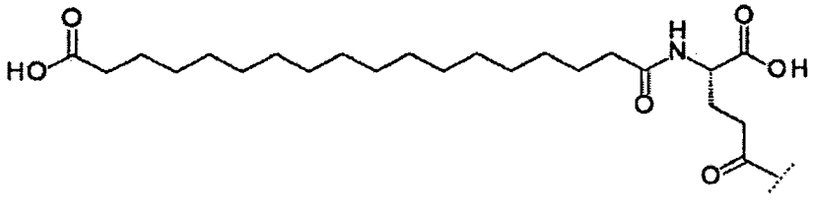
18. 如前述請求項中任一項之GIP類似物，其中Z^2包括異Glu、Dapa或Peg3之殘基。

19. 如前述請求項中任一項之GIP類似物，其中-Z^2-Z^1為：

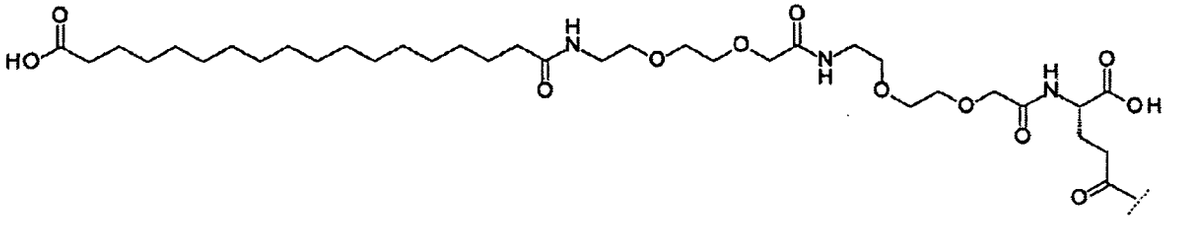
(i) [17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3



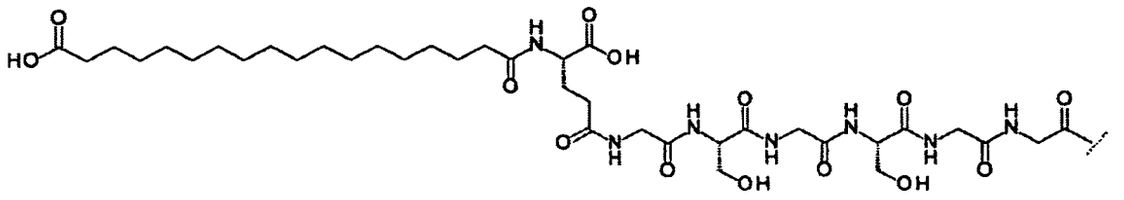
(ii) [17-羧基-十七烷醯基]-異Glu



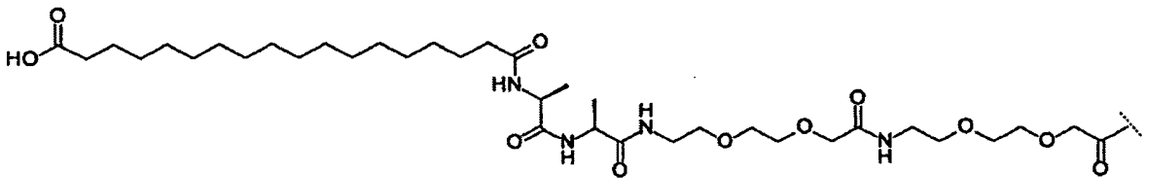
(iii) [17-羧基-十七烷醯基]-Peg3-Peg3-異Glu



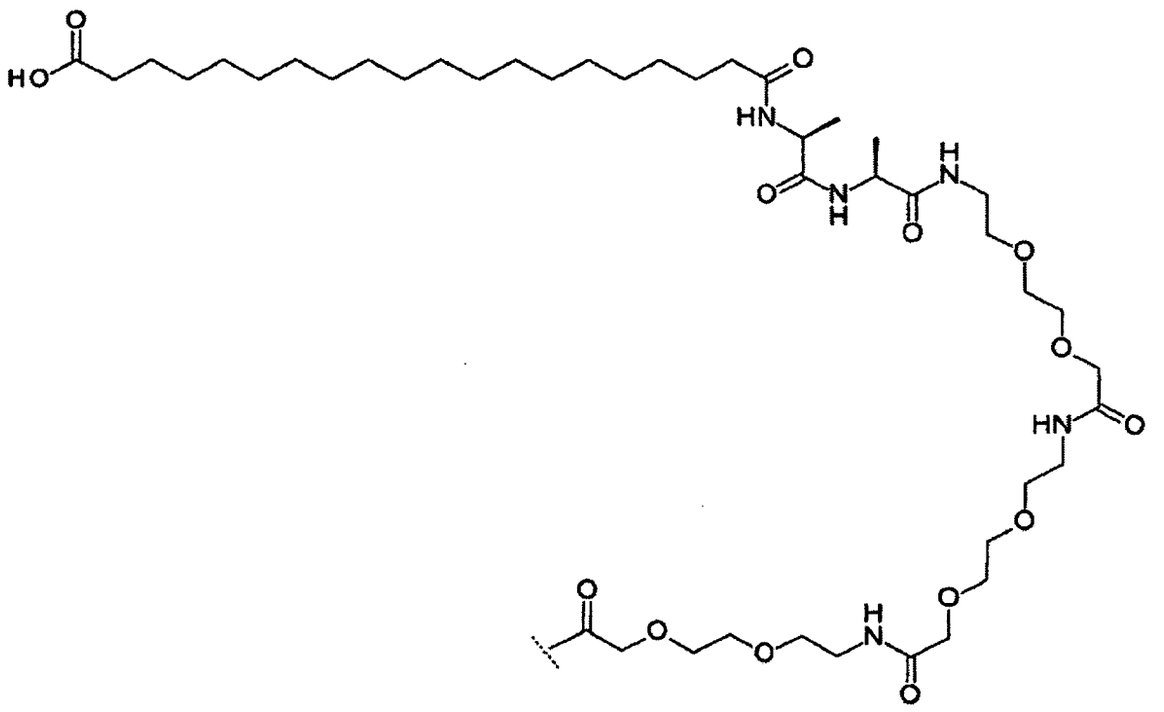
(iv) [17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-GSGSGG



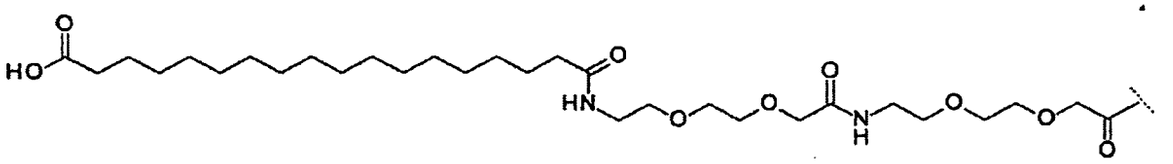
(v) [17-羧基-十七烷醯基]-AA-Peg3-Peg3



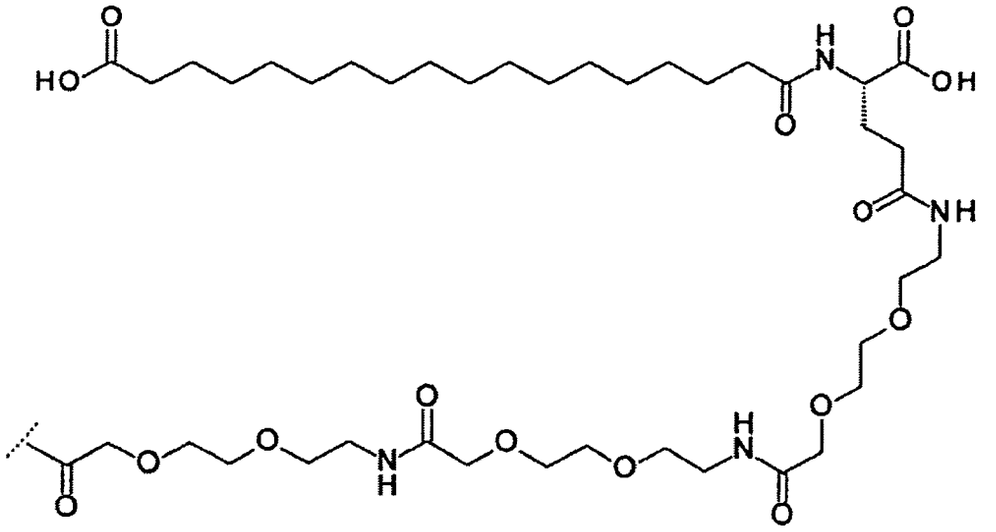
(vi) ([19-羧基-十九烷醯基]-AA-Peg3-Peg3-Peg3)



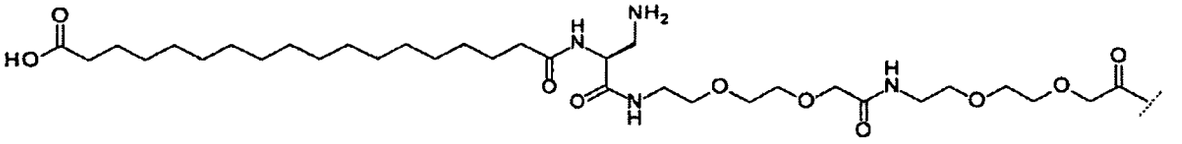
(vii) [17-羧基-十七烷醯基]-Peg3-Peg3



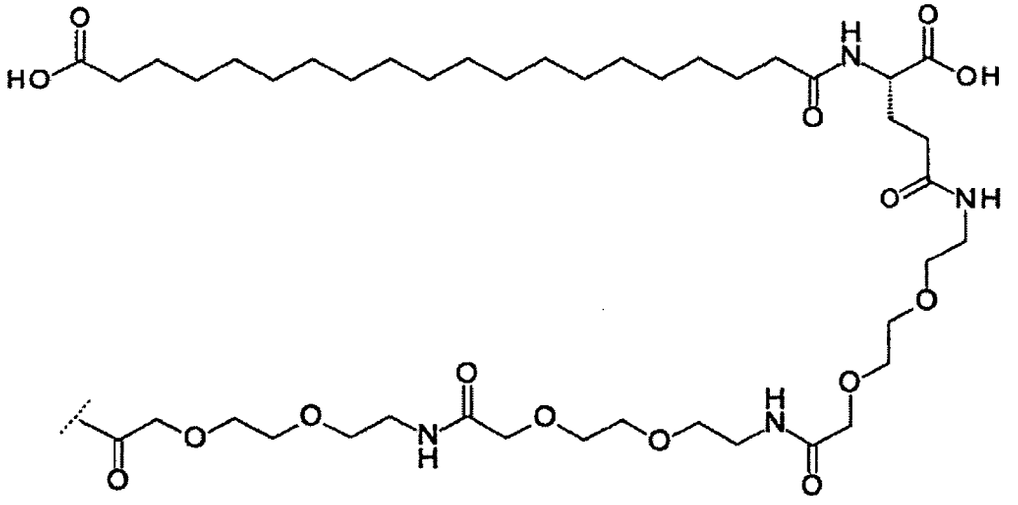
(viii) [17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3



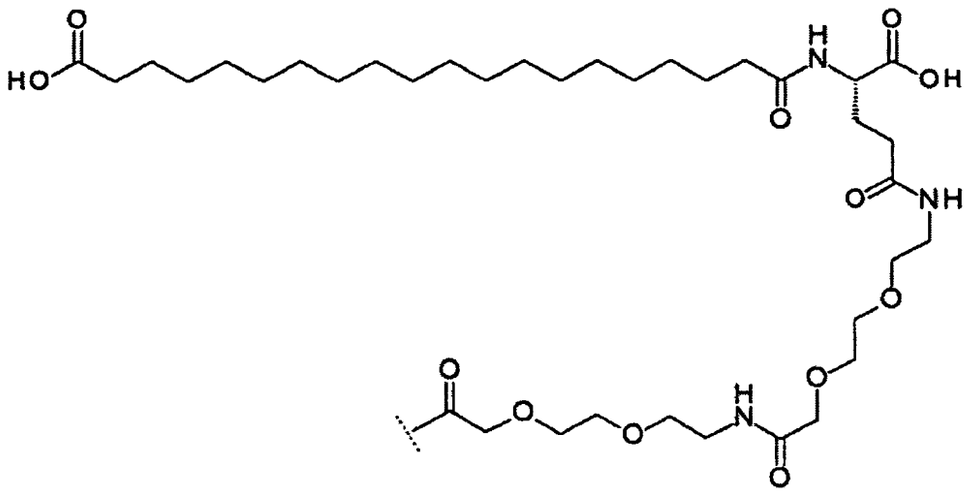
(ix) [17-羧基-十七烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3



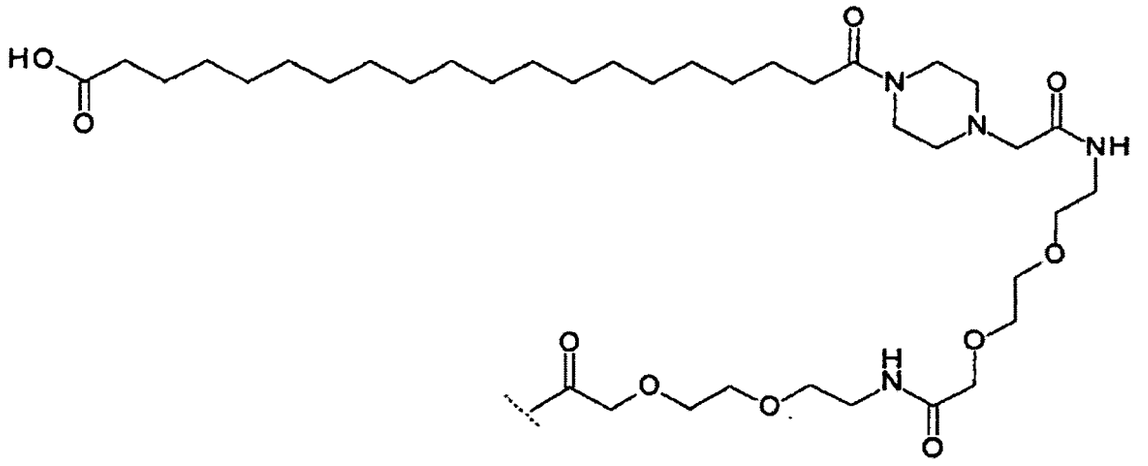
(x) [19-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3



(xi) [19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3

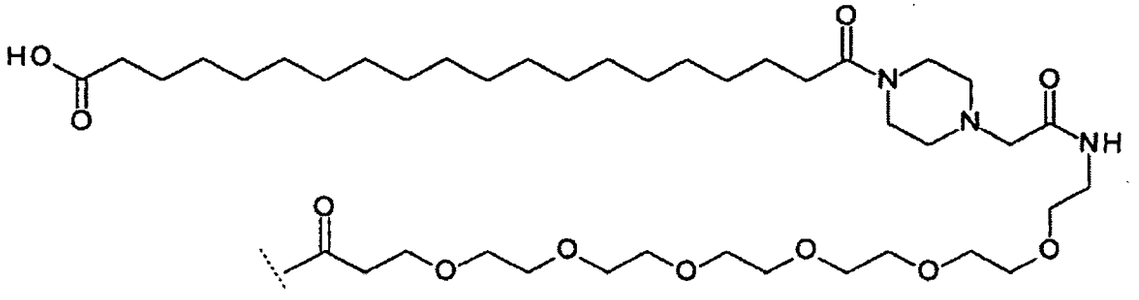


(xii) (19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3



或

(xiii) (19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg6



20. 如請求項1至3中任一項之GIP類似物，其中式I之殘基1至29具有以下序列：

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu)-AQRAFVEWLLAQ；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSA；

Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLLA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFIEWLESA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLVA-Aib；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA；

Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKAFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQ；或

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAA。

21. 如請求項1至3中任一項之GIP類似物，其中該肽主鏈(式I)具有以下序列：

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

H-Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-GSGSGG)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSI-Aib-LDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLLA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDE-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFIEWLESA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-KPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVNWLVA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLVA-Aib-K；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K[19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQK；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLRA；

Y-DAla-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-Dapa-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLEAQK；

Y-Aib-EGTFTSDLSIALEK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS；

Y-DAla-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQKPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AAKEFVEWLLSAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDE-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKAFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQREFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFIEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([17-羧基-十七烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAQGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K((19-羧基-十九烷醯基)-[(哌嗪-1-基)-乙醯基]-Peg3-Peg3)-AQKEFVEWLLAAGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIYLDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS；

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEGPSSGAPPPS；或

Y-Aib-EGTFTSDYSIALDK-K([19-羧基-十九烷醯基]-異Glu-Peg3-Peg3)-AQRAFVEWLLAEPSSGAPPPS。

22. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至21中任一項之GIP類似物或者其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物與載劑之混合物。

23. 如請求項22之醫藥組合物，其係調配成適合藉由注射或輸注投與之液體，或經調配以造成該GIP類似物之緩慢釋放。

24. 如請求項1至21中任一項之GIP類似物或者其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物，其係用於醫學治療方法中。

25. 如請求項1至21中任一項之GIP類似物或者其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物，其係用於治療及/或預防代謝病症之方法中。

26. 如請求項25使用之GIP類似物，其中該代謝病症係糖尿病或糖尿病相關病症、或者肥胖症或肥胖症相關病症。

27. 如請求項26使用之GIP類似物，其中該糖尿病相關病症係胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、增加之空腹葡萄糖、低血糖症(例如由胰島素治療所誘發)、前期糖尿病(pre-diabete)、第1型糖尿病、第2型糖尿病、妊娠期糖尿病、高血壓、血脂異常、骨相關病症或其組合。

28. 如請求項26使用之GIP類似物，其中該糖尿病相關病症係動脈粥樣硬化、動脈硬化、冠心病、周邊動脈疾病、中風；或與致動脈粥樣硬化性血脂異常、血脂紊亂、血壓升高、高血壓、促血

栓狀態或促發炎狀態相關聯之病狀。

29. 如請求項26使用之GIP類似物或者其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物，其中該糖尿病相關病症係骨質疏鬆症，包括增加之骨折風險。

30. 如請求項28使用之GIP類似物，其中該血脂病症係高三酸甘油酯、低HDL膽固醇、高LDL膽固醇、動脈壁中斑塊累積或其組合。

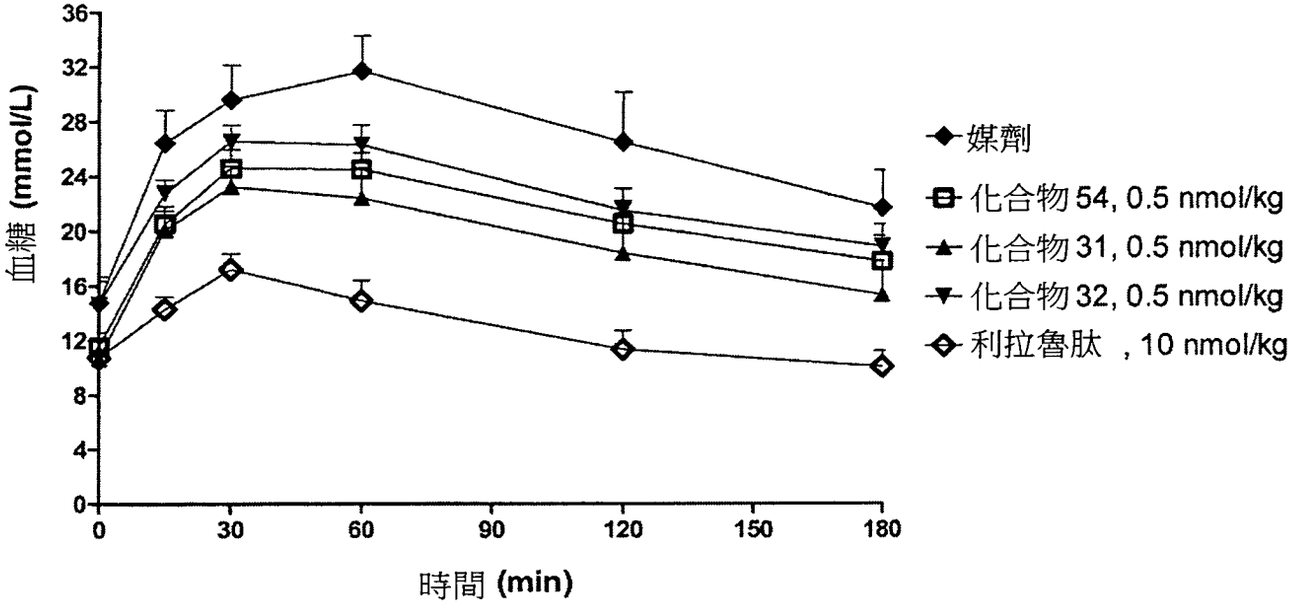
31. 如請求項28使用之GIP類似物，其中該促血栓狀態包括高血液纖維蛋白原含量或高血液纖維蛋白溶解酶原活化劑抑制劑-1含量。

32. 如請求項28使用之GIP類似物，其中該促發炎狀態包括血液C-反應蛋白含量升高。

33. 如請求項26使用之GIP類似物，其中該肥胖症相關病症係肥胖症相關性炎症、肥胖症相關性膽囊疾病或肥胖症誘發之睡眠呼吸暫停，或可與選自致動脈粥樣硬化性血脂異常、血脂紊亂、血壓升高、高血壓、促血栓狀態及促發炎狀態或其組合之病狀相關聯。

圖式

A


血糖 (mmol/L)
36
32
28
24
20
16
12
8
4
0
0
30
60
90
120
150
180
時間 (min)
媒劑
化合物54, 0.5 nmol/kg
化合物31, 0.5 nmol/kg
化合物32, 0.5 nmol/kg
利拉魯肽 , 10 nmol/kg

B

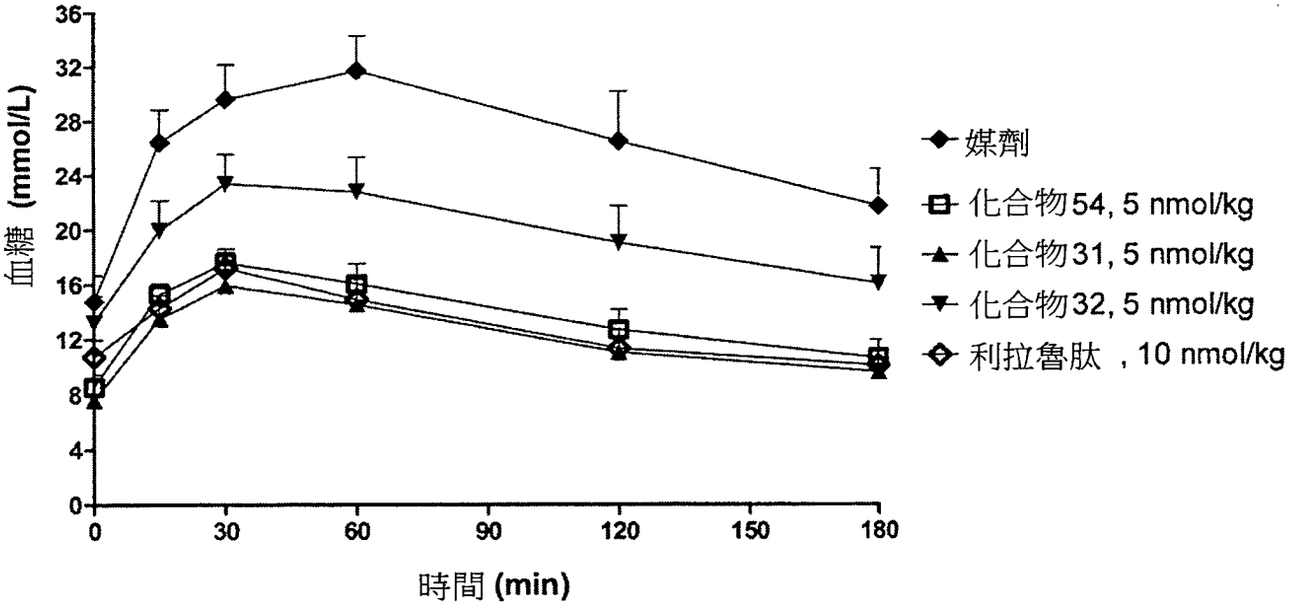

血糖 (mmol/L)
36
32
28
24
20
16
12
8
4
0
0
30
60
90
120
150
180
時間 (min)
媒劑
化合物54, 5 nmol/kg
化合物31, 5 nmol/kg
化合物32, 5 nmol/kg
利拉魯肽 , 10 nmol/kg

圖1

C

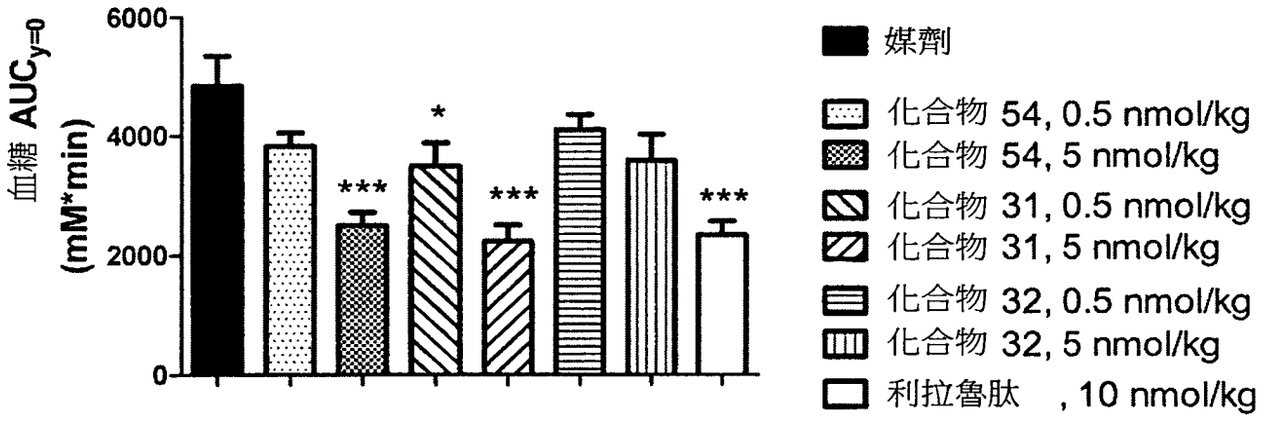

血糖 AUC$_{y=0}$
(mM*min)
6000
4000
2000
0
***
*
***
***
媒劑
化合物 54, 0.5 nmol/kg
化合物 54, 5 nmol/kg
化合物 31, 0.5 nmol/kg
化合物 31, 5 nmol/kg
化合物 32, 0.5 nmol/kg
化合物 32, 5 nmol/kg
利拉魯肽 , 10 nmol/kg

圖1(續)

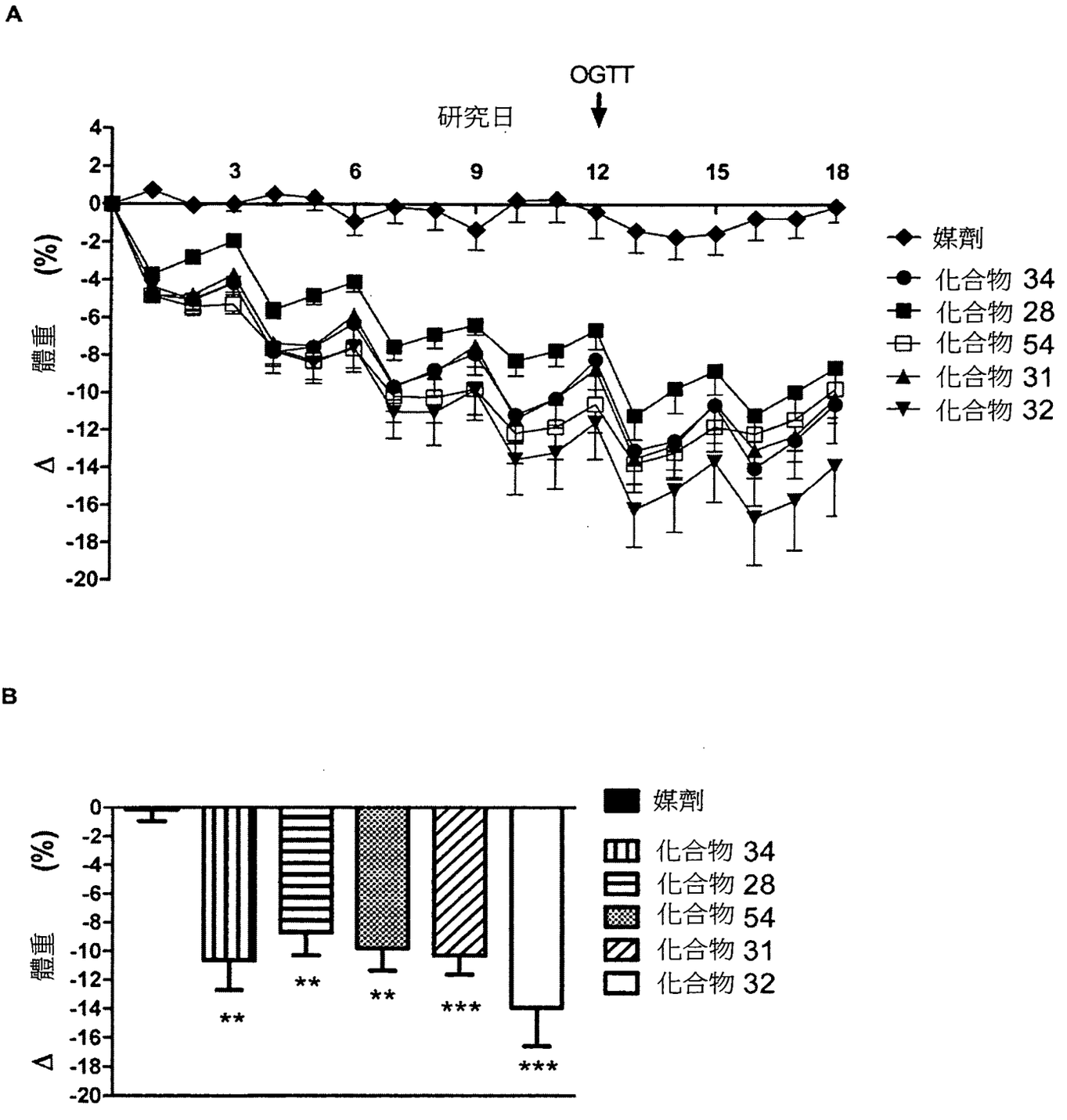

A
OGTT
研究日
3
6
9
12
15
18
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-18
-20
Δ 體重 (%)
媒劑
化合物 34
化合物 28
化合物 54
化合物 31
化合物 32
B
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-18
-20
Δ 體重 (%)
**
**
**
***
***
媒劑
化合物 34
化合物 28
化合物 54
化合物 31
化合物 32

圖2

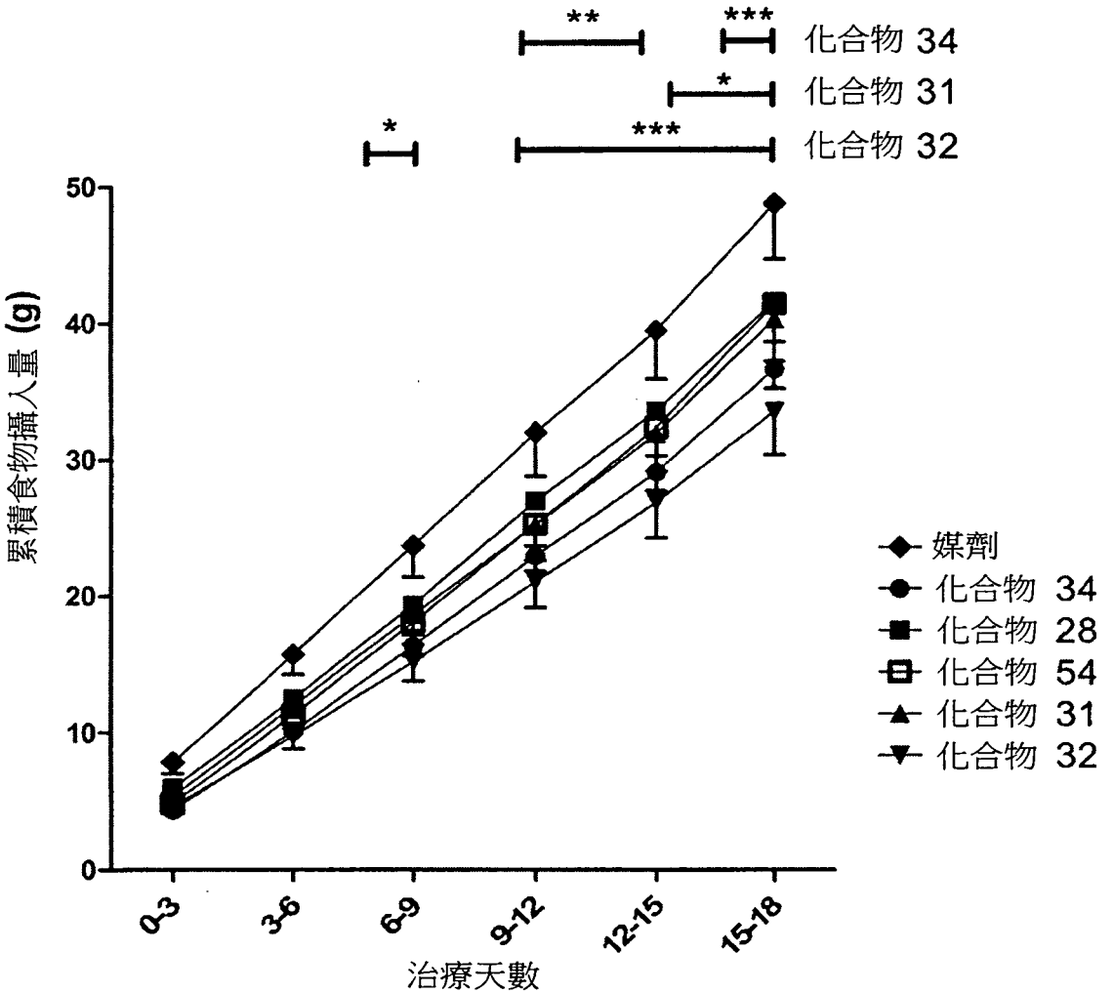
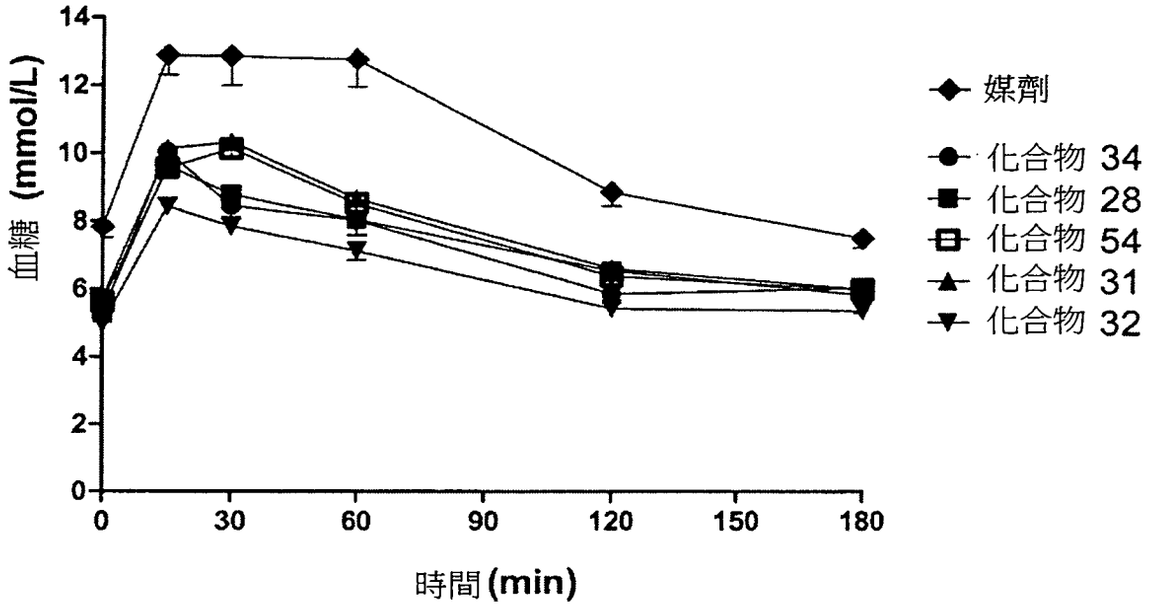

**
***
化合物 34
*
化合物 31
*
***
化合物 32
累積食物攝入量 (g)
50
40
30
20
10
0
0-3
3-6
6-9
9-12
12-15
15-18
治療天數
媒劑
化合物 34
化合物 28
化合物 54
化合物 31
化合物 32

圖3

A


血糖 (mmol/L)
14
12
10
8
6
4
2
0
0
30
60
90
120
150
180
時間 (min)
媒劑
化合物 34
化合物 28
化合物 54
化合物 31
化合物 32

B

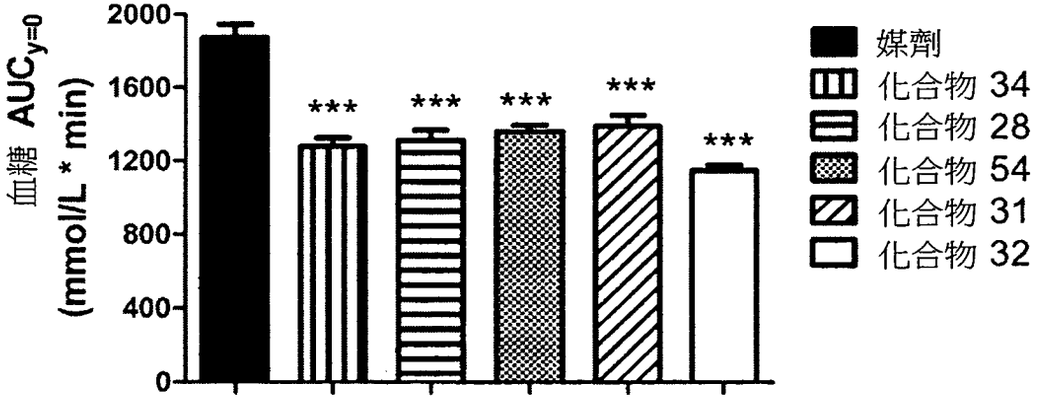

血糖 AUC$_{y=0}$ (mmol/L * min)
2000
1600
1200
800
400
0
***
***
***
***
***
媒劑
化合物 34
化合物 28
化合物 54
化合物 31
化合物 32

圖4

A

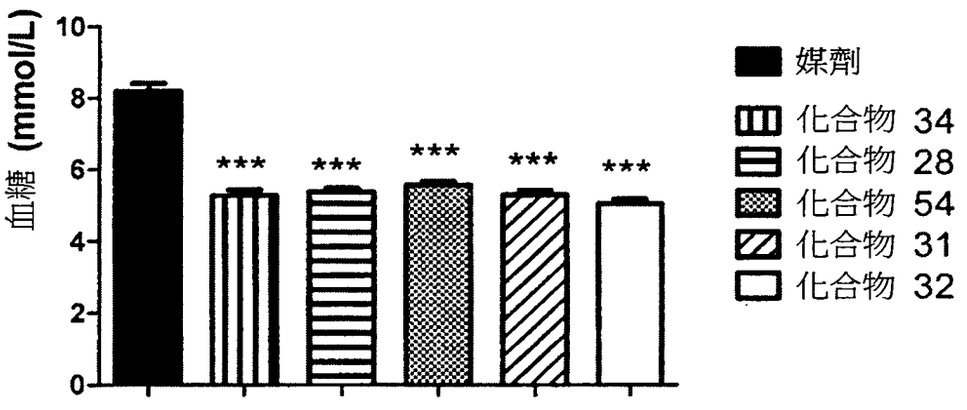


圖5