(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113166206 A
(43)申请公布日 2021.07.23

(21)申请号 201980080295.9
(22)申请日 2019.10.14
(30)优先权数据
1816639.7 2018.10.12 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.06.03
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2019/052915 2019.10.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/074927 EN 2020.04.16
(71)申请人 赫普泰雅治疗有限公司
地址 英国剑桥郡剑桥
(72)发明人 盖尔斯·艾伯特·布朗
迈尔斯·斯图尔特·康格里夫
康纳·斯库利
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 高瑜 郑霞
(51)Int.Cl.
C07K 7/08(2006.01)
C07K 14/00(2006.01)
A61K 38/10(2006.01)
A61K 38/16(2006.01)
A61P 3/08(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 1/18(2006.01)
A61P 5/48(2006.01)
A61P 25/30(2006.01)

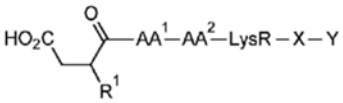
权利要求书7页 说明书39页 附图2页

(54)发明名称

GLP-1受体拮抗剂

(57)摘要

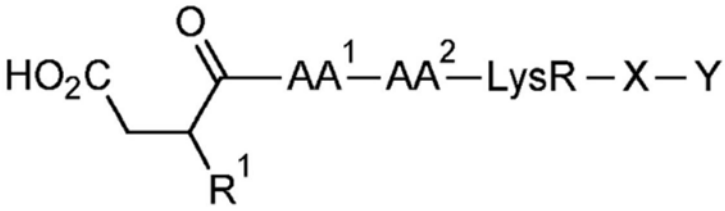
本文的公开内容涉及新颖的式(1)的化合物及其盐，其中R^1、AA^1、AA^2、LysR、X和Y是在本文中定义的；以及它们在治疗、预防、改善、控制与胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体相关的紊乱或降低该紊乱的风险中的用途。



(1)

CN 113166206 A

1.一种化合物,包含式(1)的序列:



(1)

其中:

R^1是H、NHR^2或CH_2R^2;其中R^2选自:H、C_{1-6}烷基、$(CH_2)_n$芳基和$(CH_2)_n$杂芳基;其中n是1至6;

AA^1是-Leu-或-Nle-;

AA^2是$-NHCR^{3a}R^{3b}CO-$;其中R^{3a}是氢或C_{1-3}烷基基团,或者与R^{3b}连接以形成任选地包含选自N和O的一个或更多个杂原子的3-6元环;并且R^{3b}是C_{1-6}烷基、$(CH_2)_n$芳基、$(CH_2)_n$OH或$(CH_2)_n$$OR^4$,或者与$R^{3a}$连接以形成任选地包含选自N和O的一个或更多个杂原子的3-6元环;其中R^4是C_{1-6}烷基,并且n是1至6;

LysR是任选地N-取代的被取代的赖氨酸残基;

X是序列-Gln-AA^3-Glu-AA^4-Glu-AA^5-Val-AA^6-Leu-Phe-AA^7-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-AA^8-,

其中AA^3是-Met-或-Nle-;其中当AA^3是-Met-时,LysR是N-取代的赖氨酸残基;

AA^4是-Glu-或-Gln-;

AA^5是-Ser-或-Ala-;

AA^6是-Arg-或-DArg-;

AA^7是基团$-NHCHR^5CO-$;其中R^5是C_{1-6}烷基基团;

AA^8是-Gly-、-Ser-、-DAla-或-βAla-;

Y不存在或是序列-AA^9-AA^{10}-AA^{11}-AA^{12}-AA^{13}-AA^{14}-AA^{15}-AA^{16}-AA^{17}-AA^{18}-AA^{19}-,

其中AA^9是-Gly-或-Ser-;

AA^{10}是-Pro-或-Ser-;

AA^{11}是-Ser-、-DSer-或-Lys-;

AA^{12}是-Ser-、-DSer-、-Lys-或-Phe-;

AA^{13}不存在或是-Ser-、-DSer-、-Gly-、-Glu-或-Lys-;

AA^{14}不存在或是-Ser-、-DSer-、-Ala-、-Lys-或-Tyr-;

AA^{15}不存在或是-Ser-、-DSer-、-Pro-、-Glu-或-Lys-;

AA^{16}不存在或是-Ser-、-DSer-、-Pro-、-Lys-或-LysR-;

AA^{17}不存在或是-Pro-或-Glu-;

AA^{18}不存在或是-Ser-或-Tyr-;

AA^{19}不存在或是-Glu-;

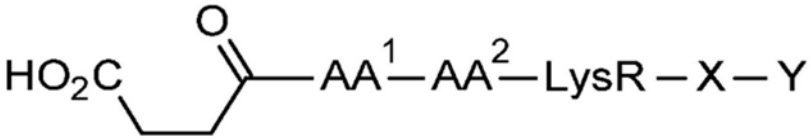
其中X或Y的C-末端是羧基基团或羧酰胺基团,或与任何天然或非天然的氨基酸序列或任何其他部分、官能团或基团邻接;

或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1选自H、NH_2、NHBn和CH_2Bn。

3.根据权利要求2所述的化合物,其中R^1是NHBn。

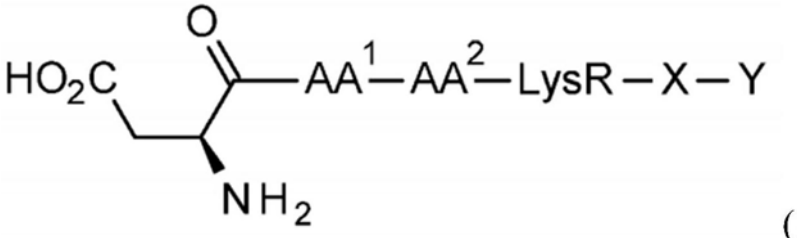
4.根据权利要求1所述的化合物，所述化合物是式(1a)的化合物：



(1a)

或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子，其中AA^1、AA^2、LysR、X和Y是根据权利要求1中所定义的。

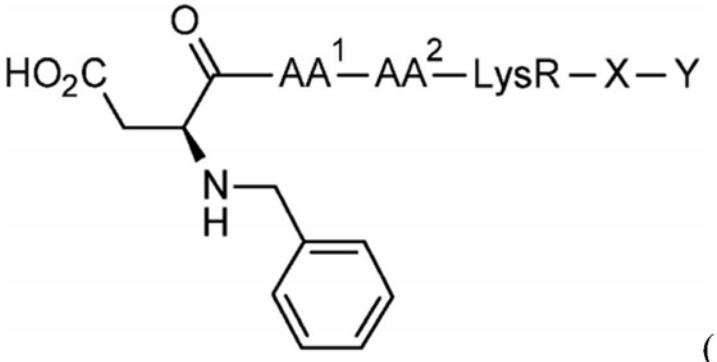
5.根据权利要求1所述的化合物，所述化合物是式(1b)的化合物：



(1b)

或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子，其中AA^1、AA^2、LysR、X和Y是根据权利要求1中所定义的。

6.根据权利要求1所述的化合物，所述化合物是式(1c)的化合物：



(1c)

或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子，其中AA^1、AA^2、LysR、X和Y是根据权利要求1中所定义的。

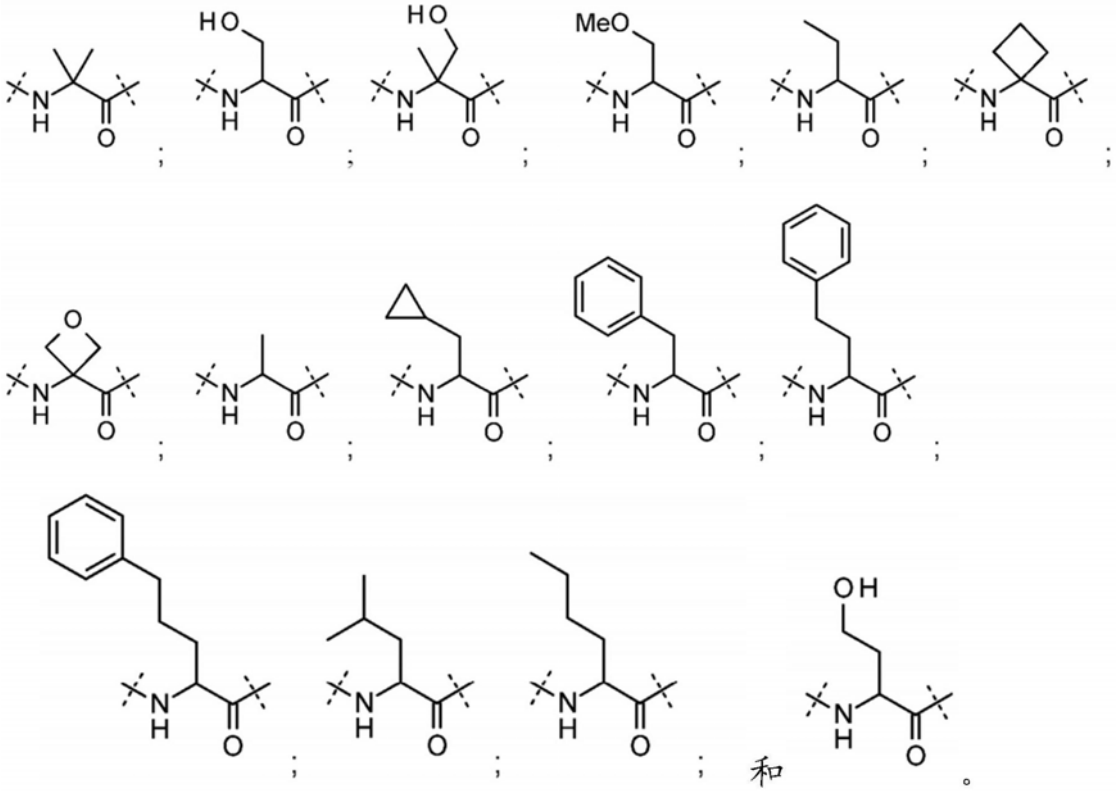
7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物，其中AA^1是-Leu-。

8.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物，其中AA^1是-Nle-。

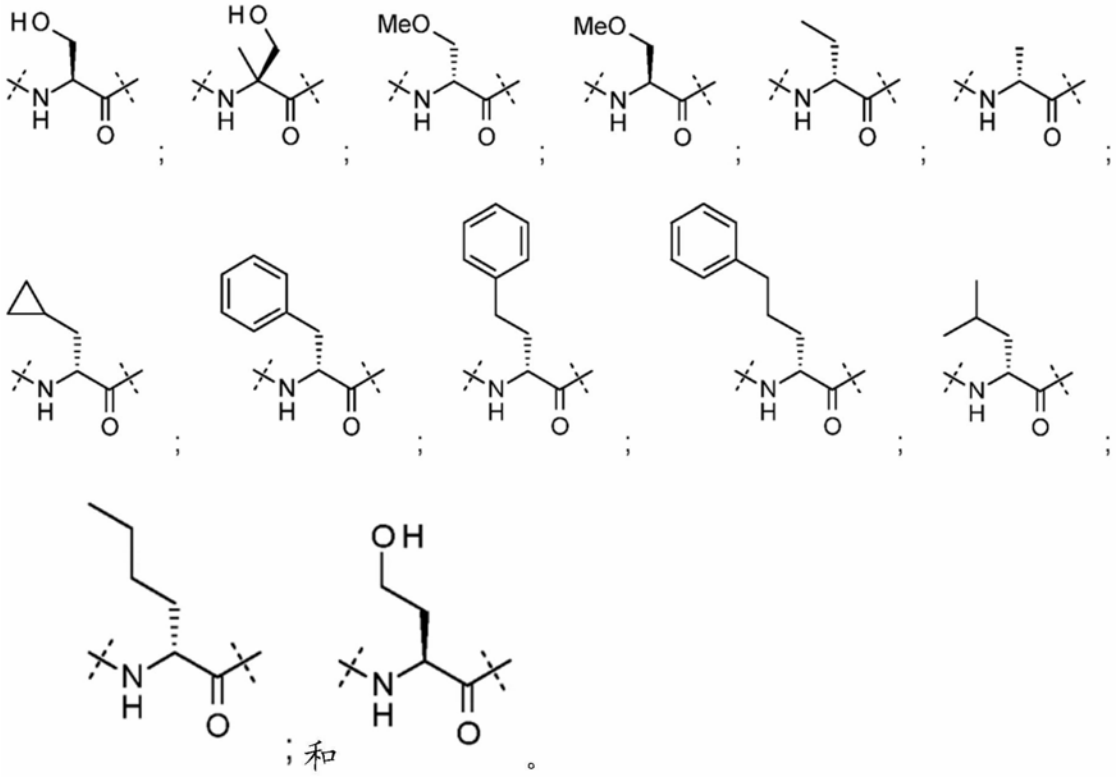
9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物，其中R^{3a}是氢或甲基，并且R^{3b}选自甲基、乙基、异丁基、正丁基、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2-环丙基、Bn、CH_2Bn或CH_2CH_2Bn。

10.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物，其中R^{3a}和R^{3b}形成环丁基环或氧杂环丁烷基环。

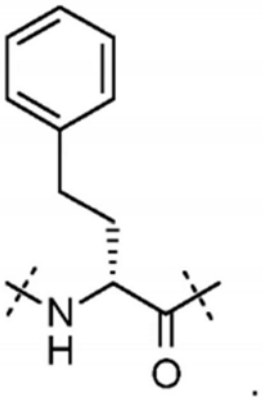
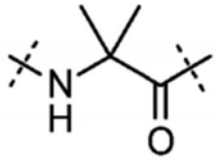
11.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物，其中AA^2选自：



12.根据权利要求11所述的化合物,其中AA^2选自:



13.根据权利要求11所述的化合物,其中AA^2是:

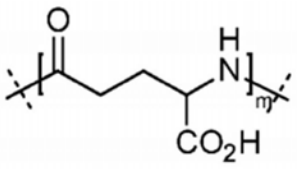
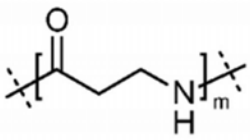

;或

。

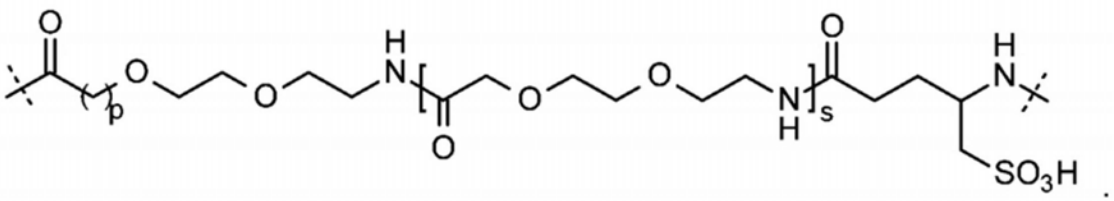
14.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物，其中所述基团LysR是未被取代的赖氨酸残基。

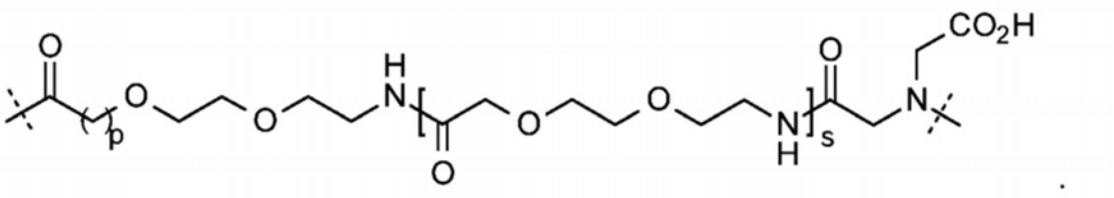
15.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物，其中LysR是N-取代的赖氨酸残基，其中N-取代基选自：-CO(CH$_2$)$_q$CH$_3$；-CO(CH$_2$)$_q$CO$_2$H；-CO(CH$_2$)$_q$CHCH$_2$；-COO(CH$_2$)$_q$CH$_3$；-COO(CH$_2$)$_q$CO$_2$H和-COO(CH$_2$)$_q$CHCH$_2$；其中q是1至22。

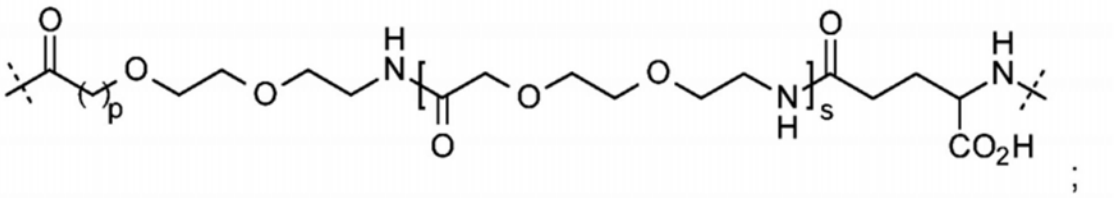
16.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物，其中LysR是N-取代的赖氨酸残基，其中N-取代基是基团-L-G；

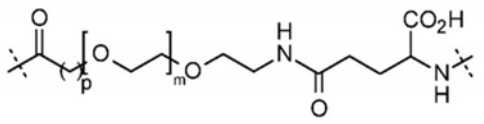
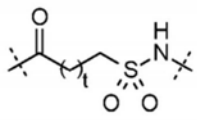
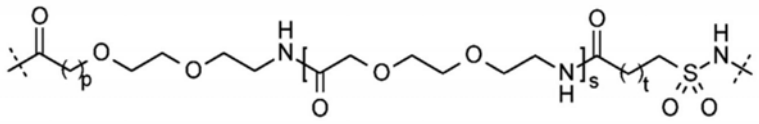
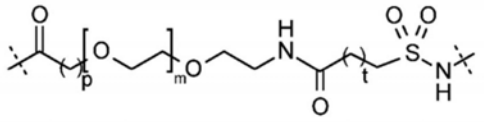
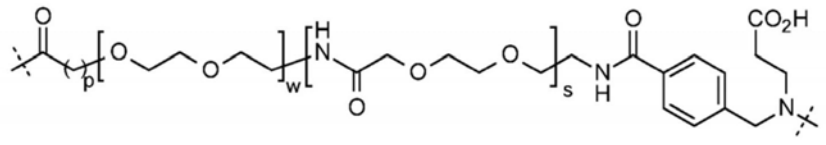
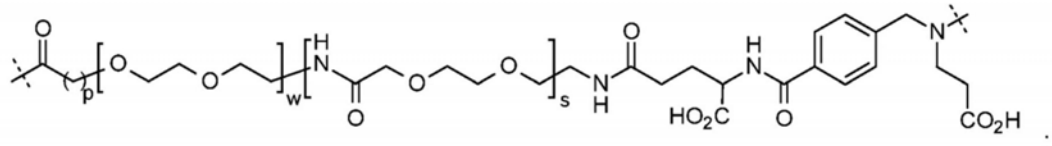
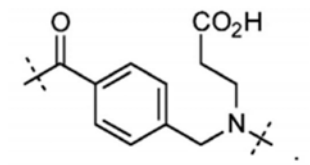
其中L选自由以下组成的组：


；

；


；

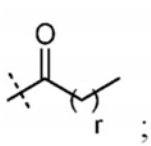
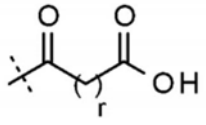
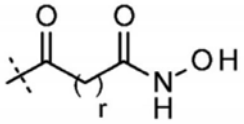
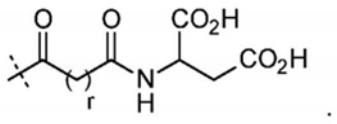

；


；


;

;

;

;

;

;

;

和

并且G选自由以下组成的组：


;

;

和

;

其中m是1至23；

p是1至3；

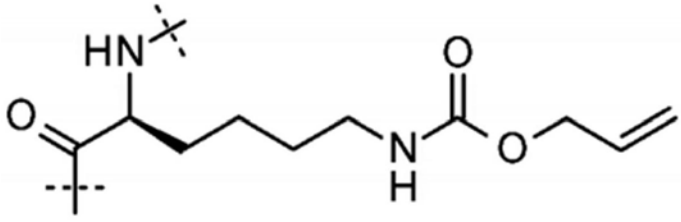
r是1至20；

s是0至3；

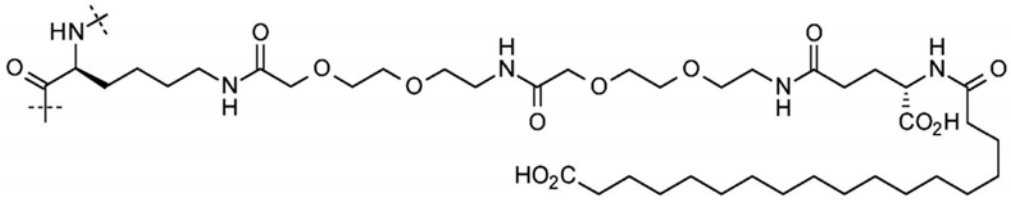
t是0至4；

并且w是0至4。

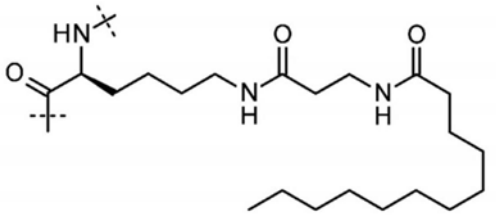
17.根据权利要求15所述的化合物，其中所述基团LysR是：


。

18.根据权利要求16所述的化合物,其中所述基团LysR选自:



或



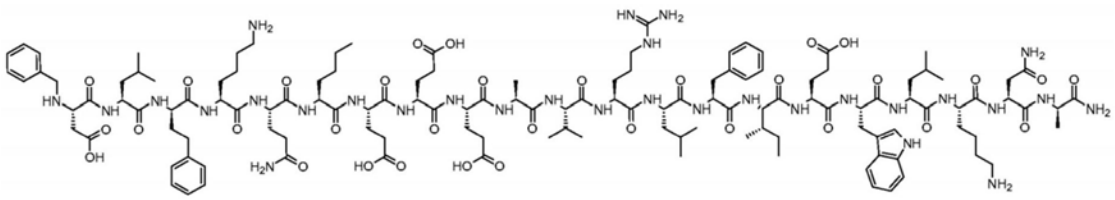
。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物,其中X的C-末端是羧酰胺基团。

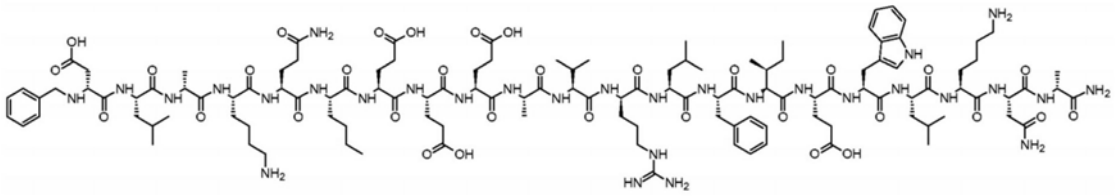
20.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自实施例1至实施例85中的任一种。

21.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组:

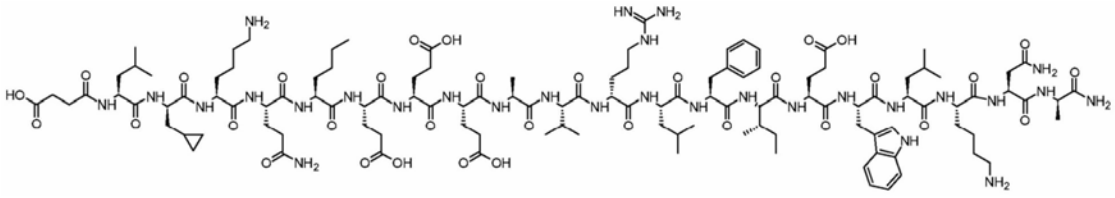
实施例24:



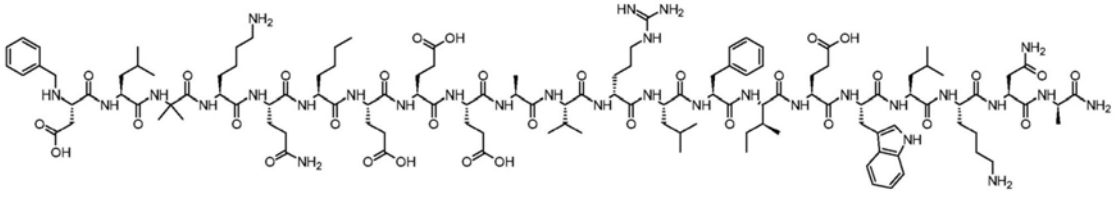
实施例34:



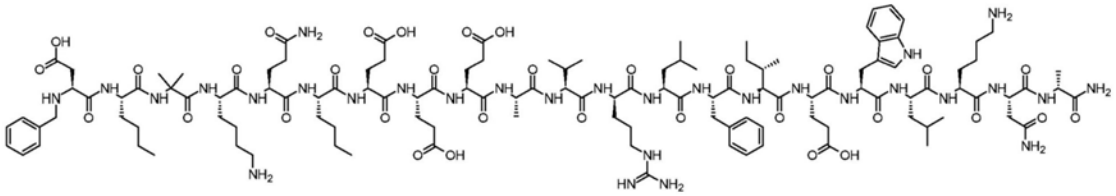
实施例38:



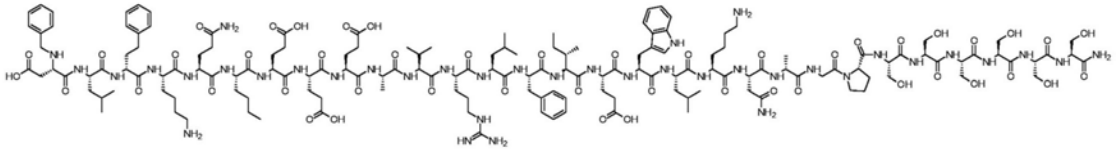
实施例44:



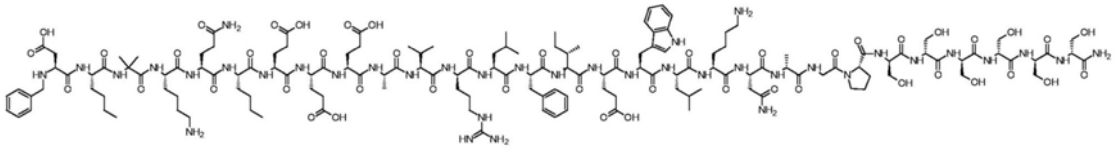
实施例53:



实施例63：



实施例85：



或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子。

22.根据权利要求1至21中任一项所述的化合物，具有GLP-1受体拮抗剂活性。

23.一种药物组合物，包含根据权利要求1至24中任一项中定义的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

24.根据权利要求1至23中任一项所述的化合物或组合物，用于治疗原因不明的症状性高胰岛素血症状况和/或相关的低血糖状况。

25.根据权利要求24所述的化合物，其中所述状况选自一系列诸如以下的状况中的原因不明的症状性高胰岛素血症和/或相关的低血糖：由于与亮氨酸敏感性相关的胰岛素过多的低血糖、由于与非恶性胰岛素瘤相关的胰岛素过多的低血糖、不可手术的胰岛细胞腺瘤或癌症、或胰腺外恶性肿瘤、多囊卵巢综合征中的高胰岛素血症和低血糖、T2DM中磺酰脲诱导的毒性、普拉德-威利综合征、肾上腺功能不全和艾迪生病、Beckwith-Wiedemann综合征、Soto综合征、Costello综合征、Timothy综合征、Kabuki综合征、先天性糖基化紊乱、晚期倾倒综合征、糖尿病母亲的反应性低血糖婴儿、13三体综合征、中枢性通气不足综合征、矮怪病(胰岛素抵抗综合征)、镶嵌型特纳综合征、Usher综合征、非胰岛素瘤性胰原性低血糖、人为性低血糖、胰岛素基因受体突变、胰岛素自身免疫综合征、非胰岛细胞肿瘤性低血糖(NICTH)以及从酒精和其他成瘾物质的戒断。

GLP-1受体拮抗剂

[0001] 本发明涉及一类新颖的肽化合物、它们的盐、包含它们的药物组合物以及它们在人体的疗法中的用途。特别地，本发明涉及作为胰高血糖素样肽(Glucagon-like peptide)(GLP)受体的拮抗剂的一类化合物。更特别地，本发明涉及作为胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体的拮抗剂的化合物。本发明还涉及这些化合物和组合物的制造以及这些化合物和组合物在预防或治疗其中涉及GLP受体的这样的疾病中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 胃肠激素(gastrointestinal hormone)胰高血糖素样肽-1(GLP-1)在餐后(在餐之后)从肠的L-细胞中被释放，并且对胰腺b-细胞施加直接且有效的葡萄糖依赖性的促胰岛素作用。

[0004] GLP-1通过肠中的高血糖素原(proglucagon)的翻译后加工来合成。通过仅在肠L细胞中表达的激素原转化酶1/3的高血糖素原的裂解释放肠促胰岛素肽GLP-1和GLP-2。所分泌的GLP-1被普遍存在的酶二肽基肽IV快速降解，这导致对于GLP-1的～2min的极短半衰期。

[0005] GLP-1经由特异性的受体胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1R)起作用，该胰高血糖素样肽-1受体属于B类G蛋白偶联的受体家族。GLP-1受体广泛分布于胰岛、脑、心脏、肾和胃肠道。GLP-1与其同源受体的结合引起经由刺激性G蛋白Gas的激活，以激活腺苷酸环化酶，这导致细胞内cAMP水平的形成、膜去极化、细胞内钙浓度的升高和位于胰腺b细胞中的包含胰岛素的颗粒(insulin-containing granule)的增强的胞吐。GLP-1介导的cAMP浓度的持续升高还刺激胰腺b细胞增殖，并且增强胰腺管上皮中新β细胞与祖细胞的分化。

[0006] GLP-1还直接影响对控制血浆葡萄糖至关重要的其他激素的分泌。胰腺a细胞处于GLP-1的紧张性抑制控制(tonic inhibitory control)之下，所述GLP-1通过生长抑素的旁分泌作用强烈地抑制胰高血糖素的分泌。经由GLP-1活性对胰高血糖素的抑制导致肝的减少的葡萄糖产生，这有助于GLP-1对控制餐后葡萄糖漂移(postprandial glucose excursion)的总体作用。

[0007] 总之，GLP-1已被证明通过增加的胰腺葡萄糖刺激的胰岛素分泌而具有显著的抗糖尿病作用，增加的胰腺葡萄糖刺激的胰岛素分泌导致外周组织中增加的葡萄糖摄取。GLP-1还在抑制胃排空和胃窦十二指肠移行(antroduodenal motility)、减少饱腹感和食物摄入以及体重损失方面起着关键作用。

[0008] 上文描述的GLP-1的显著作用已经导致以下的假设：与GLP-1的过高血浆浓度、增加的GLP-1信号传导和/或增加的GLP-1R水平相关的临床适应症(clinical indication)将导致高胰岛素血症(hyperinsulinemia)(过多的葡萄糖依赖性胰岛素分泌)，从而导致低血糖和胃肠功能障碍的迹象。因此，诸如高胰岛素血症和低血糖的状况可以通过阻断/拮抗GLP-1R的激活来治疗。

[0009] 特异性GLP-1受体拮抗剂艾塞那肽(exendin)(9-39)酰胺[Ex(9-39)]最初是从蜥蜴钝尾毒蜥(Heloderma suspectum)的毒液中分离出来的，并且与GLP-1共享一定程度的序列同源性。Ex(9-39)是GLP-1受体的选择性、竞争性的肽拮抗剂，其在体外和体内阻断GLP-1

介导的胰岛素分泌,并且在人类和啮齿动物模型中削弱响应于GLP-1的内源性和外源性施用的葡萄糖耐受(glucose tolerance)。Ex(9-39)还在没有增加的GLP-1水平的情况下抑制胰岛素分泌,这表明Ex(9-39)是GLP-1受体的反向激动剂。这些数据表明,GLP-1受体的存在单独地对于维持胰腺β细胞的葡萄糖感受态(glucose-competent status)是重要的。

[0010] GLP-1对胰岛β细胞的影响是深远的。GLP-1促进胰岛素释放、胰岛素原的表达、胰岛素生物合成和mRNA稳定性。GLP-1还将触发从胰岛δ细胞中的生长抑素分泌,并且抑制从胰岛α细胞中的胰高血糖素分泌。胰高血糖素的作用与胰岛素的作用相反,经由直接作用于肝增加糖原分解(liver increasing glycogenolysis)和糖异生来提高血流中葡萄糖的浓度。这表明阻断GLP-1系统不仅将对胰岛素分泌具有直接影响,而且还将解除对胰高血糖素分泌的抑制,从而驱动增加的通过肝的葡萄糖产生。

[0011] 在健康条件下,GLP-1的胰岛素分泌作用通常是高度葡萄糖依赖性的,使得过度的GLP-1分泌或敏感性将不导致低血糖。然而,在非葡萄糖依赖性胰岛素促分泌素(例如作用于KATP通道的磺酰脲)的存在下使用GLP-1的施用或甚至直接向正常受试者输注超生理水平的GLP-1的临床研究与增加的低血糖风险相关。

[0012] 不与糖尿病相关的低血糖是一种少见的临床紊乱。其通常在静脉血浆葡萄糖<55mg/ml时被诊断,并且由Whipple氏三联征(Whipple's triad)的存在所支持。本申请的主题GLP-1R拮抗剂将具有治疗与GLP-1的过高血浆浓度、增加的GLP-1信号传导和/或增加的GLP-1R水平(导致高胰岛素血症和/或低血糖和/或胃肠功能障碍的迹象)相关的一系列状况的潜力。这些状况将包括对低血糖的对症治疗(symptomatic treatment),并且基于GLP-1对细胞生长和分化的作用,包括影响疾病的进展过程的潜力。

[0013] 在20多年中,没有新药获得监管批准用于治疗高胰岛素血症低血糖(hyperinsulinemia hypoglycaemia)(HH),并且存在与所有目前的治疗相关的明显的缺点。这已经产生了重大的未满足的医疗需求,该需求从罕见病适应症,跨越到入住新生儿病房(neonatal unit)病例的约10%的短期需求,再到经历胃旁路手术(gastric bypass surgery)的成年人的0.2%-1%。最近已经在两个不同的临床人群中使用GLP-1受体拮抗剂肽Ex9-39在临床上证实了特异性地靶向该机制的有效性。

[0014] 先天性胰岛素过多(hyperinsulinism)(CHI)代表以约1/40,000活婴(live birth)发生在英国的新生儿和儿童中的严重、持续HH的最常见的原因。GLP-1R拮抗剂在CHI中的潜在益处在胰岛素过多的啮齿动物模型中得到证实。这些发现已经扩展至在由于KATP通道的失活性突变而患有CHI的人类成年人受试者中测试Ex9-39。据预测,GLP-1受体拮抗剂治疗的引入减轻许多CHI患者进行不可逆胰腺切除术的压力。这将包括其中存在越来越多的迹象表明GLP-1分泌过多是不适当的胰岛素释放的潜在原因的患有CHI患者。据预测,GLP-1拮抗剂治疗具有持续响应概况,对所有患者有效,并且可以在成年人中继续使用,而不需要针对因引入其他药理学治疗而导致的药物相互作用进行剂量调节(dose titration)或剂量调整。

[0015] 减肥手术后低血糖(PBHS)。胃旁路手术越来越多地被用于治疗病态肥胖2型糖尿病患者,并且已被证明显著增加GLP-1分泌水平。在相对较少但临床上重要的一些患者中,这种治疗可以导致显著的餐后高胰岛素性低血糖状态(hyperinsulinaemic hypoglycaemic state),该状态可能在手术之后出现,其中葡萄糖浓度足够低(20mg/dL-

40mg/dL)以导致癫痫发作、改变的精神状态、意识的丧失、认知功能障碍、残疾和死亡。对于那些呈现出严重症状的患者,不存在有效的治疗。本发明提供了一种治疗性干预机会,如果他们患有减肥后高胰岛素血症,该治疗性干预机会可以在很大程度上保护他们。最近,Salehi和同事们已经报告,胃旁路患者的这种严重餐后低血糖可以通过输注GLP-1拮抗剂Ex(9-39)来纠正,这与GLP-1及其受体在这一机制中的基本作用一致。

[0016] 对于低血糖的对症治疗的未满足的医疗需求扩展超出CHI和PBSH。胰岛素过多诱导的低血糖包括许多可以用GLP1-R拮抗剂有效地治疗的异质性紊乱,其主要特征是胰岛素分泌的调节障碍和由胰腺β细胞引起的低血糖。这些包括但不限于在儿童中(例如新生儿低血糖、胃造口术插入继发的低血糖、病因不确定的餐后低血糖)和在成年人中(例如胰岛素瘤、胃旁路手术诱导的低血糖)的低血糖的适应症。

[0017] 暂时性原因不明的低血糖是新生儿科学中遇到的最常见和重要的健康护理问题之一。在英国,我们治疗中心的内部审计表明,入住新生儿病房婴儿病例的约10%仅仅是由于具有未知原因的低血糖。鉴于2012年的活婴人数为800,000,这表明每年～8,000新病例的发病率。类似的数字也可以从具有极端体重的婴儿中的新生儿低血糖的基于美国的研究中得出。诸如在本发明中描述的安全且有效的治疗将在该患者群体中提供潜在的治疗益处。

[0018] 高胰岛素血症和/或低血糖在'倾倒综合征'患者(例如作为胃旁路手术和外科手术诸如胃/食管手术的并发症)的亚组中被观察到,这些患者呈现出非常快速的胃排空和胰岛素的过度释放(exaggerated release),并且目前的假设提出在快速的餐后葡萄糖流量、GLP-1分泌和高胰岛素血症之间的联系。

[0019] 肿瘤诱导的低血糖(TH)是罕见的临床状况,其可能由于通过胰岛b细胞肿瘤(胰岛素瘤)的正位胰岛素分泌或通过非胰岛细胞肿瘤(实例包括但不限于支气管类癌(bronchial carcinoid)和胃肠间质肿瘤(gastrointestinal stroma tumour))的异位肿瘤胰岛素分泌而发生。胰岛素瘤是具有～0.4/100,000人-年的发病率的罕见的肿瘤,并且通常是小的、散发性的胰腺内良性肿瘤。

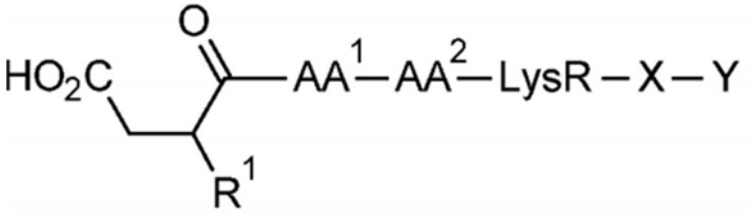
[0020] 最后,使用拮抗剂Ex(9-39)的临床数据已经一致地证明了阻断升高的GLP-1水平和胰岛素水平的后果的能力。本发明的其他实施方案包括一系列诸如以下的状况中的原因不明的症状性高胰岛素血症(unexplained symptomatic hyperinsulinemia)和/或相关的低血糖的治疗:由于与亮氨酸敏感性相关的胰岛素过多的低血糖、由于与非恶性胰岛素瘤相关的胰岛素过多的低血糖、不可手术的胰岛细胞腺瘤或癌症、或胰腺外恶性肿瘤、多囊卵巢综合征中的高胰岛素血症和低血糖、T2DM中磺酰脲诱导的毒性、普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome)、肾上腺功能不全和艾迪生病(Addison's Disease)、Beckwith-Wiedemann综合征、Soto综合征、Costello综合征、Timothy综合征、Kabuki综合征、先天性糖基化紊乱、晚期倾倒综合征、糖尿病母亲的反应性低血糖婴儿、13三体综合征(Trisomy 13)、中枢性通气不足综合征、矮怪病(胰岛素抵抗综合征)、镶嵌型特纳综合征(Mosaic Turner Syndrome)、Usher综合征、非胰岛素瘤性胰原性低血糖(Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycaemia)、人为性低血糖、胰岛素基因受体突变、胰岛素自身免疫综合征、非胰岛细胞肿瘤性低血糖(NICTH)以及从酒精和其他成瘾物质的戒断。

[0021] 发明概述

[0022] 本发明涉及对GLP-1受体具有拮抗剂活性的新颖的化合物、包含这些化合物的药物组合物，以及化合物用于制造用于治疗疾病的药物的用途。

[0023] 因此，在一种实施方案中，本发明提供了式(1)的化合物：

[0024] 一种化合物，包含式(1)的序列：

[0025] 

(1)

[0026] 其中：

[0027] R^1是H、NHR^2或CH_2R^2；其中R^2选自：H、C_{1-6}烷基、$(CH_2)_n$芳基和$(CH_2)_n$杂芳基；其中n是1至6；

[0028] AA^1是-Leu-或-Nle-；

[0029] AA^2是-$NHCR^{3a}R^{3b}CO$-；其中R^{3a}是氢或C_{1-3}烷基基团，或者与R^{3b}连接以形成任选地包含选自N和O的一个或更多个杂原子的3-6元环；并且R^{3b}是C_{1-6}烷基、$(CH_2)_n$芳基、$(CH_2)_n$OH或$(CH_2)_nOR^4$，或者与R^{3a}连接以形成任选地包含选自N和O的一个或更多个杂原子的3-6元环；其中R^4是C_{1-6}烷基，并且n是1至6；

[0030] LysR是任选地N-取代的被取代的赖氨酸残基；

[0031] X是序列-Gln-AA^3-Glu-AA^4-Glu-AA^5-Val-AA^6-Leu-Phe-AA^7-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-AA^8-；

[0032] 其中AA^3是-Met-或-Nle-；其中当AA^3是-Met-时，LysR是N-取代的赖氨酸残基；

[0033] AA^4是-Glu-或-Gln-；

[0034] AA^5是-Ser-或-Ala-；

[0035] AA^6是-Arg-或-DArg-；

[0036] AA^7是基团-$NHCHR^5CO$-；其中R^5是C_{1-6}烷基基团；

[0037] AA^8是-Gly-、-Ser-、-DAla-或-βAla-；

[0038] Y不存在或是序列-AA^9-AA^{10}-AA^{11}-AA^{12}-AA^{13}-AA^{14}-AA^{15}-AA^{16}-AA^{17}-AA^{18}-AA^{19}-，

[0039] 其中AA^9是-Gly-或-Ser-；

[0040] AA^{10}是-Pro-或-Ser-；

[0041] AA^{11}是-Ser-、-DSer-或-Lys-；

[0042] AA^{12}是-Ser-、-DSer-、-Lys-或-Phe-；

[0043] AA^{13}不存在或是-Ser-、-DSer-、-Gly-、-Glu-或-Lys-；

[0044] AA^{14}不存在或是-Ser-、-DSer-、-Ala-、-Lys-或-Tyr-；

[0045] AA^{15}不存在或是-Ser-、-DSer-、-Pro-、-Glu-或-Lys-；

[0046] AA^{16}不存在或是-Ser-、-DSer-、-Pro-、-Lys-或-LysR-；

[0047] AA^{17}不存在或是-Pro-或-Glu-；

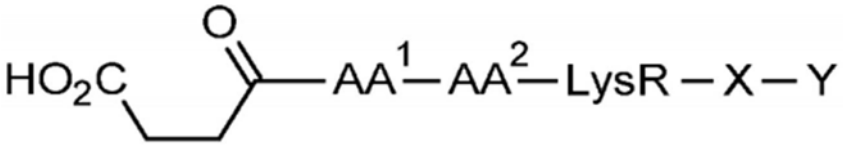
[0048] AA^{18}不存在或是-Ser-或-Tyr-；

[0049] AA^{19}不存在或是-Glu-；

[0050] 其中X或Y的C-末端是羧基基团或羧酰胺基团，或与任何天然或非天然的氨基酸序列或任何其他部分、官能团或基团邻接；

[0051] 或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子。

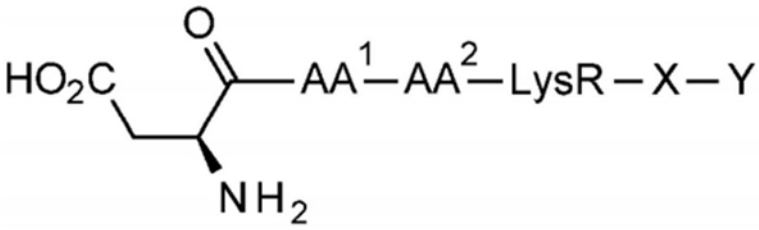
[0052] 特定的化合物还包括式(1a)的化合物：

[0053] 

(1a)

[0054] 或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子，其中AA^1、AA^2、LysR、X和Y是如上文所定义的。

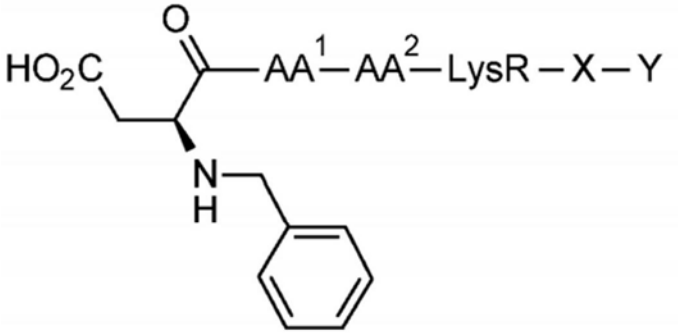
[0055] 特定的化合物还包括式(1b)的化合物：

[0056] 

(1b)

[0057] 或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子，其中AA^1、AA^2、LysR、X和Y是如上文所定义的。

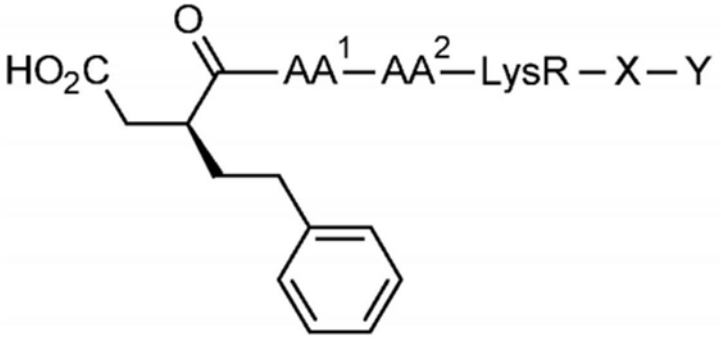
[0058] 特定的化合物还包括式(1c)的化合物：

[0059] 

(1c)

[0060] 或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子，其中AA^1、AA^2、LysR、X和Y是如上文所定义的。

[0061] 特定的化合物还包括式(1d)的化合物：

[0062] 

(1d)

[0063] 或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子，其中AA^1、AA^2、

LysR、X和Y是如上文所定义的。

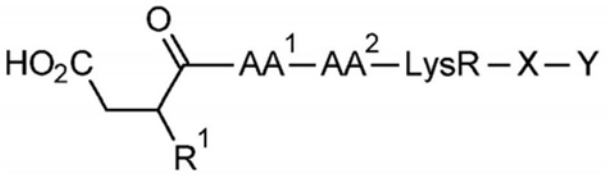
[0064] 本文的化合物可以被用作胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体的拮抗剂。化合物可以被用于药物的制造。化合物或药物可以用于治疗、预防、改善、控制与GLP-1受体相关的紊乱或降低该紊乱的风险，所述紊乱包括一系列诸如以下的状况中的原因不明的症状性高胰岛素血症和/或相关的低血糖：由于与亮氨酸敏感性相关的胰岛素过多的低血糖、由于与非恶性胰岛素瘤相关的胰岛素过多的低血糖、不可手术的胰岛细胞腺瘤或癌症、或胰腺外恶性肿瘤、多囊卵巢综合征中的高胰岛素血症和低血糖、T2DM中磺酰脲诱导的毒性、普拉德-威利综合征、肾上腺功能不全和艾迪生病、Beckwith-Wiedemann综合征、Soto综合征、Costello综合征、Timothy综合征、Kabuki综合征、先天性糖基化紊乱、晚期倾倒综合征、糖尿病母亲的反应性低血糖婴儿、13三体综合征、中枢性通气不足综合征、矮怪病(胰岛素抵抗综合征)、镶嵌型特纳综合征、Usher综合征、非胰岛素瘤性胰原性低血糖、人为性低血糖、胰岛素基因受体突变、胰岛素自身免疫综合征、非胰岛细胞肿瘤性低血糖(NICTH)以及从酒精和其他成瘾物质的戒断。

[0065] 发明详述

[0066] 本发明涉及新颖的化合物。本发明还涉及新颖的化合物作为GLP-1受体的拮抗剂的用途。本发明还涉及新颖的化合物在制造用作GLP-1受体拮抗剂或用于治疗与GLP-1受体相关的紊乱的药物中的用途。本发明还涉及化合物、组合物和药物，它们是GLP-1受体相对于其他GLP受体亚型的选择性拮抗剂。

[0067] 本发明还涉及可用于治疗诸如以下的原因不明的症状性高胰岛素血症状况和/或相关的低血糖状况的化合物、组合物和药物：由于与亮氨酸敏感性相关的胰岛素过多的低血糖、由于与非恶性胰岛素瘤相关的胰岛素过多的低血糖、不可手术的胰岛细胞腺瘤或癌症、或胰腺外恶性肿瘤、多囊卵巢综合征中的高胰岛素血症和低血糖、T2DM中磺酰脲诱导的毒性、普拉德-威利综合征、肾上腺功能不全和艾迪生病、Beckwith-Wiedemann综合征、Soto综合征、Costello综合征、Timothy综合征、Kabuki综合征、先天性糖基化紊乱、晚期倾倒综合征、糖尿病母亲的反应性低血糖婴儿、13三体综合征、中枢性通气不足综合征、矮怪病(胰岛素抵抗综合征)、镶嵌型特纳综合征、Usher综合征、非胰岛素瘤性胰原性低血糖、人为性低血糖、胰岛素基因受体突变、胰岛素自身免疫综合征、非胰岛细胞肿瘤性低血糖(NICTH)以及从酒精和其他成瘾物质的戒断。

[0068] 因此，在一种实施方案中，本发明提供了包含式(1)的序列的化合物：

[0069] 

(1)

[0070] 其中：

[0071] R^1是H、NHR^2或CH_2R^2；其中R^2选自：H、C_{1-6}烷基、$(CH_2)_n$芳基和$(CH_2)_n$杂芳基；其中n是1至6；

[0072] AA^1是-Leu-或-Nle-；

[0073] AA^2是$-NHCR^{3a}R^{3b}CO-$；其中R^{3a}是氢或C_{1-3}烷基基团，或者与R^{3b}连接以形成任选地包含选自N和O的一个或更多个杂原子的3-6元环；并且R^{3b}是C_{1-6}烷基、$(CH_2)_n$芳基、$(CH_2)_n$OH或

$(CH_2)_nOR^4$，或者与R^{3a}连接以形成任选地包含选自N和O的一个或更多个杂原子的3-6元环；其中R^4是C_{1-6}烷基，并且n是1至6；

[0074] LysR是任选地N-取代的被取代的赖氨酸残基；

[0075] X是序列-Gln-AA^3-Glu-AA^4-Glu-AA^5-Val-AA^6-Leu-Phe-AA^7-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-AA^8-；

[0076] 其中AA^3是-Met-或-Nle-；其中当AA^3是-Met-时，LysR是N-取代的赖氨酸残基；

[0077] AA^4是-Glu-或-Gln-；

[0078] AA^5是-Ser-或-Ala-；

[0079] AA^6是-Arg-或-DArg-；

[0080] AA^7是基团-NHCHR^5CO-；其中R^5是C_{1-6}烷基基团；

[0081] AA^8是-Gly-、-Ser-、-DAla-或-βAla-；

[0082] Y不存在或是序列-AA^9-AA^{10}-AA^{11}-AA^{12}-AA^{13}-AA^{14}-AA^{15}-AA^{16}-AA^{17}-AA^{18}-AA^{19}-，

[0083] 其中AA^9是-Gly-或-Ser-；

[0084] AA^{10}是-Pro-或-Ser-；

[0085] AA^{11}是-Ser-、-DSer-或-Lys-；

[0086] AA^{12}是-Ser-、-DSer-、-Lys-或-Phe-；

[0087] AA^{13}不存在或是-Ser-、-DSer-、-Gly-、-Glu-或-Lys-；

[0088] AA^{14}不存在或是-Ser-、-DSer-、-Ala-、-Lys-或-Tyr-；

[0089] AA^{15}不存在或是-Ser-、-DSer-、-Pro-、-Glu-或-Lys-；

[0090] AA^{16}不存在或是-Ser-、-DSer-、-Pro-、-Lys-或-LysR-；

[0091] AA^{17}不存在或是-Pro-或-Glu-；

[0092] AA^{18}不存在或是-Ser-或-Tyr-；

[0093] AA^{19}不存在或是-Glu-；

[0094] 其中X或Y的C-末端是羧基基团或羧酰胺基团，或与任何天然或非天然的氨基酸序列或任何其他部分、官能团或基团邻接；

[0095] 或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子。

[0096] R^1可以是H、NH_2、NHBn或CH_2Bn。R^1可以是H。R^1可以是氢。R^1可以是NH_2。R^1可以是NHBn。R^1可以是CH_2Bn。R^1可以是NH-苄基。R^1可以是CH_2-苄基。

[0097] R^2可以是H。R^2可以是氢。R^2可以是Bn。R^2可以是苄基。

[0098] AA^1可以是-Leu-。AA^1可以是-Nle-。

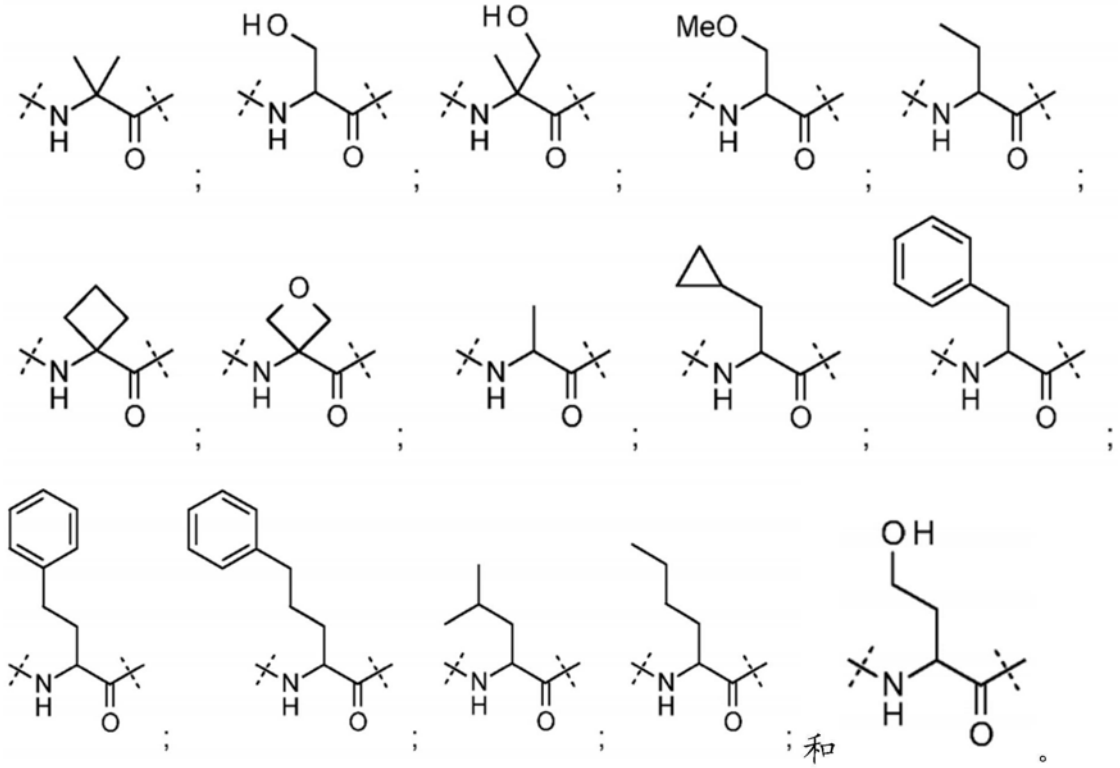
[0099] AA^2可以是-NHC$R^{3a}R^{3b}$CO-；其中R^{3a}是氢或甲基，并且R^{3b}选自甲基、乙基、异丁基、正丁基、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2-环丙基、Bn、CH_2Bn或CH_2CH_2Bn。

[0100] R^{3a}可以是氢或甲基。R^{3a}可以是氢。R^{3a}可以是甲基。

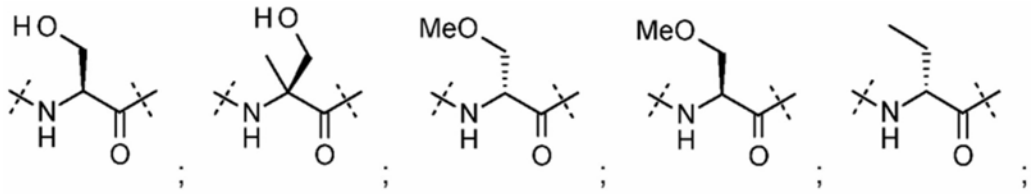
[0101] R^{3b}可以选自甲基、乙基、异丁基、正丁基、CH_2OH、CH_2CH_2OH、CH_2OCH_3、CH_2-环丙基、Bn、CH_2Bn或CH_2CH_2Bn。

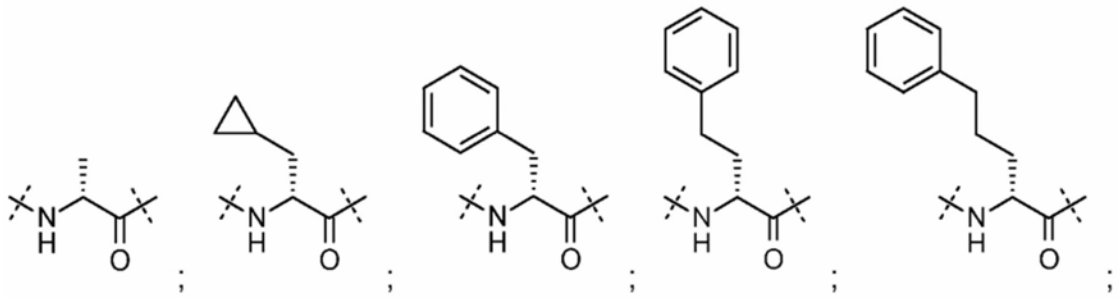
[0102] R^{3a}和R^{3b}可以连接以形成环。R^{3a}和R^{3b}可以连接以形成环丁基环或氧杂环丁烷基环。

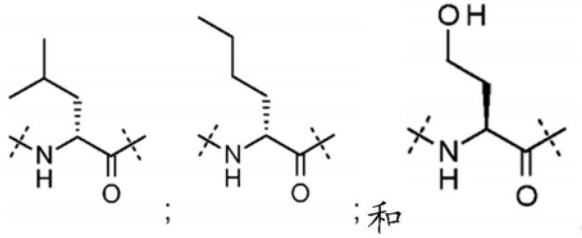
[0103] AA^2可以选自：

[0104] 

[0105] AA^2可以选自：



[0106] 

[0107] 

[0108] LysR可以是未被取代的赖氨酸残基。

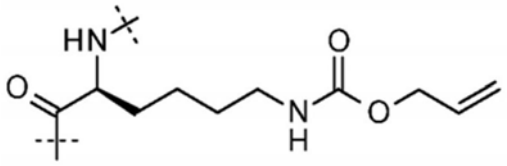
[0109] LysR可以是N-取代的赖氨酸残基，其中N-取代基选自：$-CO(CH_2)_qCH_3$；$-CO(CH_2)_qCO_2H$；$-CO(CH_2)_qCHCH_2$；$-COO(CH_2)_qCH_3$；$-COO(CH_2)_qCO_2H$和$-COO(CH_2)_qCHCH_2$；其中q是1至22。

[0110] LysR可以是N-取代的赖氨酸残基，其中N-取代基是$-COO(CH_2)_qCHCH_2$；其中q是1至22。

[0111] LysR可以是N-取代的赖氨酸残基，其中N-取代基是-COO$(CH_2)_q CHCH_2$；其中q是1。

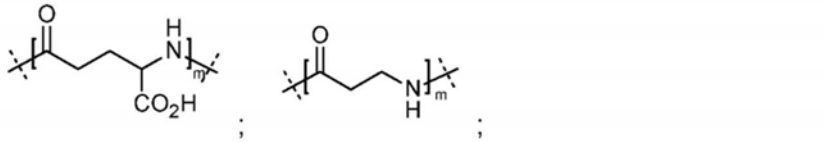
[0112] LysR可以是N-取代的赖氨酸残基，其中N-取代基是-$COOCH_2CHCH_2$。

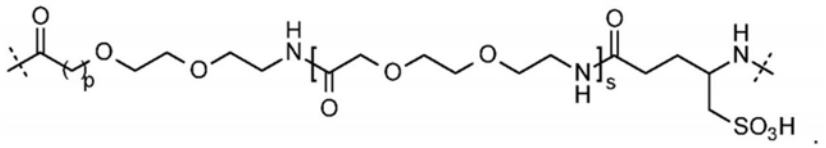
[0113] LysR可以是

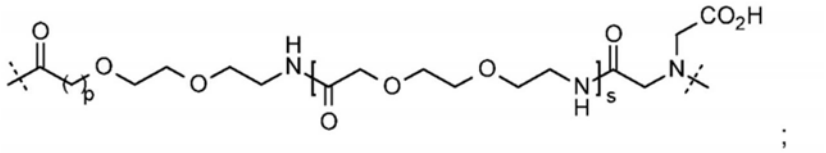
[0114] 

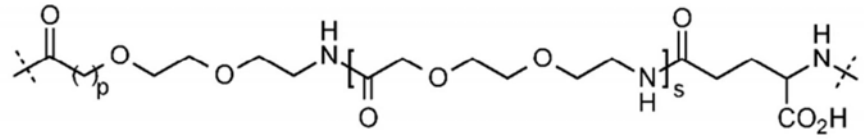
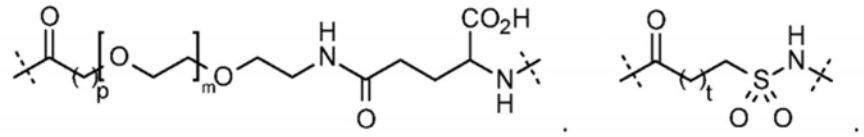
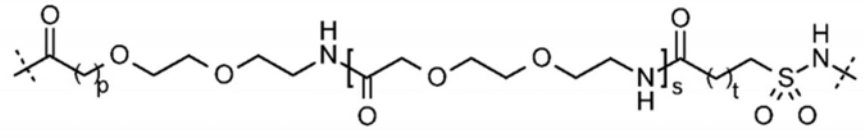
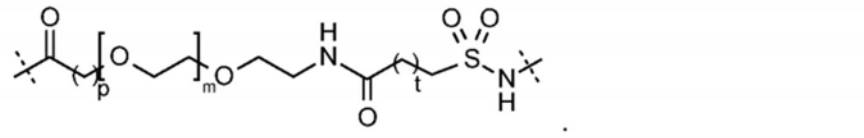
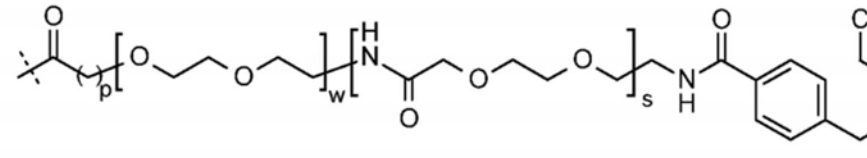
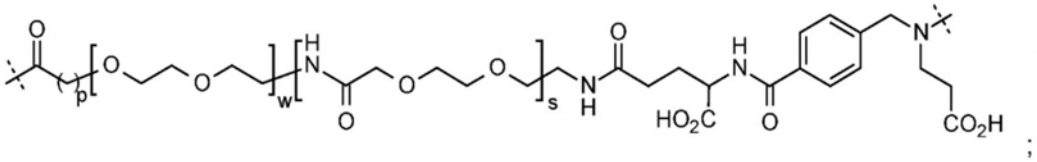
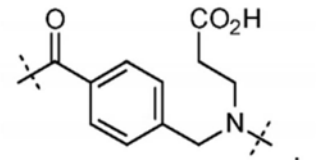
[0115] LysR可以是N-取代的赖氨酸残基，其中N-取代基是基团-L-G；

[0116] 其中L选自由以下组成的组：

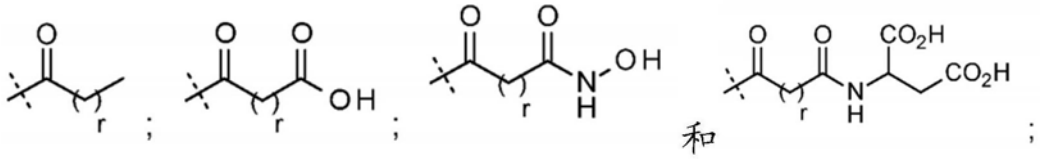


[0117] 



[0118] 
;

;

;

;

;

;

和 ;

[0119] 并且G选自由以下组成的组：

[0120] 
和 ;

[0121] 其中m是1至23；

[0122] p是1至3；

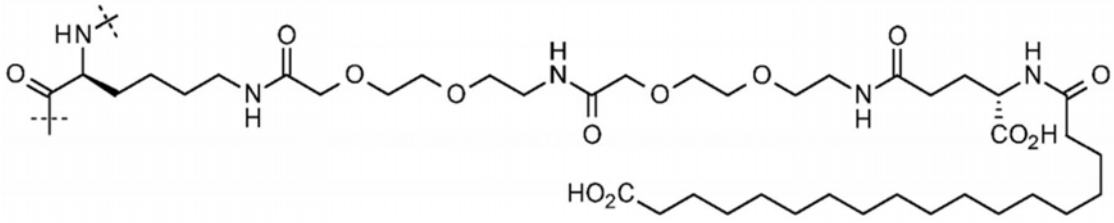
[0123] r是1至20；

[0124] s是0至3；

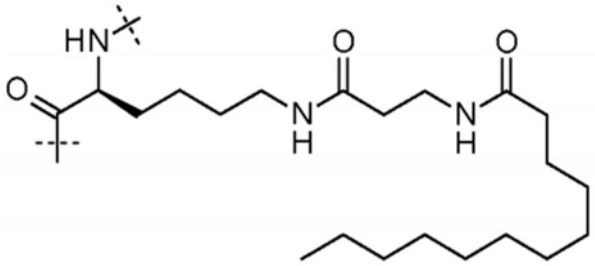
[0125] t是0至4；

[0126] 并且w是0至4。

[0127] LysR可以是

[0128] 

[0129] LysR可以是

[0130] 

[0131] AA^3可以是-Met-。AA^3可以是-Nle-。当AA^3是-Met-时，LysR是N-取代的赖氨酸残基。

[0132] AA^4可以是-Glu-。AA^4可以是-Gln-。

[0133] AA^5可以是-Ser-。AA^5可以是-Ala-。

[0134] AA^6可以是-Arg-。AA^6可以是-DArg-。

[0135] AA^7可以是基团-NHCHR^{5}CO-；其中R^5选自异丙基、仲丁基和新戊基。R^5可以是异丙基。R^5可以是仲丁基。R^5可以是新戊基。

[0136] AA^7可以是-Ile-。AA^7可以是-Val-。AA^7可以是叔丁基丙氨酸残基。

[0137] AA^8可以是-Gly-。AA^8可以是-Ser-。AA^8可以是-DAla-。AA^8可以是-βAla-。

[0138] Y可以不存在或可以存在。Y可以不存在。Y可以存在。

[0139] AA^9可以是-Gly-。AA^9可以是-Ser-。

[0140] AA^{10}可以是-Pro-。AA^{10}可以是-Ser-。

[0141] AA^{11}可以是-Ser-。AA^{11}可以是-DSer-。AA^{11}可以是-Lys-。

[0142] AA^{12}可以是-Ser-。AA^{12}可以是-DSer-。AA^{12}可以是-Lys-。AA^{12}可以是-Phe-。

[0143] AA^{13}可以不存在。AA^{13}可以是-Ser-。AA^{13}可以是-DSer-。AA^{13}可以是-Gly-。AA^{13}可以是-Glu-。AA^{13}可以是-Lys-。

[0144] AA^{14}可以不存在。AA^{14}可以是-Ser-。AA^{14}可以是-DSer-。AA^{14}可以是-Ala-。AA^{14}可以是-Lys-。AA^{14}可以是-Tyr-。

[0145] AA^{15}可以不存在。AA^{15}可以是-Ser-。AA^{15}可以是-DSer-。AA^{15}可以是-Pro-。AA^{15}可以是-Glu-。AA^{15}可以是-Lys-。

[0146] AA^{16}可以不存在。AA^{16}可以是-Ser-。AA^{16}可以是-DSer-。AA^{16}可以是-Pro-。AA^{16}可以是-Lys-。AA^{16}可以是-LysR-。

[0147] AA^{17}可以不存在。AA^{17}可以是-Pro-。AA^{17}可以是-Glu-。

[0148] AA^{18}可以不存在。AA^{18}可以是-Ser-。AA^{18}可以是-Tyr-。

[0149] AA^{19}可以不存在。AA^{19}可以是-Glu-。

[0150] 当Y不存在时，X的C-末端可以是羧酰胺基团。当Y不存在时，X的C-末端可以是羧基基团。当Y不存在时，X的C-末端可以与任何天然或非天然的氨基酸序列或任何其他部分、官能团或基团邻接。

[0151] Y的C-末端可以是羧酰胺基团。Y的C-末端可以是羧基基团。Y的C-末端可以与任何天然或非天然的氨基酸序列或任何其他部分、官能团或基团邻接。

[0152] 化合物可以是这样的化合物，其中R^1是NHBn，AA^1是-Leu-，AA^2是-D-HomoPhe-，LysR是-Lys-，AA^3是-Nle-，AA^4是-Glu-，AA^5是-Ala-，AA^6是-Arg-，AA^7是-Ile-并且AA^8是-DAla-，其中Y不存在，并且X的C-末端是羧酰胺基团。

[0153] 化合物可以是这样的化合物，其中R^1是NHBn，AA^1是-Leu-，AA^2是-DAla-，LysR是-Lys-，AA^3是-Nle-，AA^4是-Glu-，AA^5是-Ala-，AA^6是-DArg-，AA^7是-Ile-并且AA^8是-DAla-，其中Y不存在，并且X的C-末端是羧酰胺基团。

[0154] 化合物可以是这样的化合物，其中R^1是H，AA^1是-Leu-，AA^2是-D-环丙基Ala-，LysR是-Lys-，AA^3是-Nle-，AA^4是-Glu-，AA^5是-Ala-，AA^6是-DArg-，AA^7是-Ile-并且AA^8是-DAla-，其中Y不存在，并且X的C-末端是羧酰胺基团。

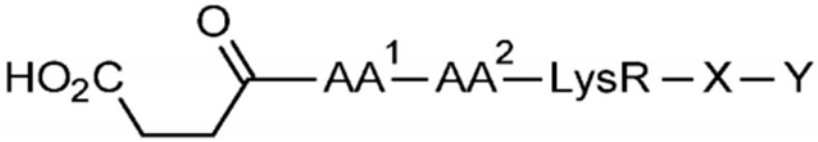
[0155] 化合物可以是这样的化合物，其中R^1是NHBn，AA^1是-Leu-，AA^2是-Aib-，LysR是-Lys-，AA^3是-Nle-，AA^4是-Glu-，AA^5是-Ala-，AA^6是-DArg-，AA^7是-Ile-并且AA^8是-DAla-，其中Y不存在，并且X的C-末端是羧酰胺基团。

[0156] 化合物可以是这样的化合物，其中R^1是NHBn，AA^1是-Nle-，AA^2是-Aib-，LysR是-Lys-，AA^3是-Nle-，AA^4是-Glu-，AA^5是-Ala-，AA^6是-DArg-，AA^7是-Ile-并且AA^8是-DAla-，其中Y不存在，并且X的C-末端是羧酰胺基团。

[0157] 化合物可以是这样的化合物，其中R^1是NHBn，AA^1是-Leu-，AA^2是-D-HomoPhe-，LysR是-Lys-，AA^3是-Nle-，AA^4是-Glu-，AA^5是-Ala-，AA^6是-Arg-，AA^7是-Ile-，AA^8是-DAla-，AA^9是-Gly-，AA^{10}是-Pro-，AA^{11}是-Ser-，AA^{12}是-Ser-，AA^{13}是-Ser-，AA^{14}是-Ser-，AA^{15}是-Ser-并且AA^{16}是-Ser-，其中AA^{17}、AA^{18}和AA^{19}不存在，并且Y的C-末端是羧酰胺基团。

[0158] 化合物可以是这样的化合物，其中R^1是NHBn，AA^1是-Nle-，AA^2是-Aib-，LysR是-Lys-，AA^3是-Nle-，AA^4是-Glu-，AA^5是-Ala-，AA^6是-DArg-，AA^7是-Ile-，AA^8是-DAla-，AA^9是-Gly-，AA^{10}是-Pro-，AA^{11}是-DSer-，AA^{12}是-DSer-，AA^{13}是-DSer-，AA^{14}是-DSer-，AA^{15}是-DSer-并且AA^{16}是-Dser-，其中AA^{17}、AA^{18}和AA^{19}不存在，并且Y的C-末端是羧酰胺基团。

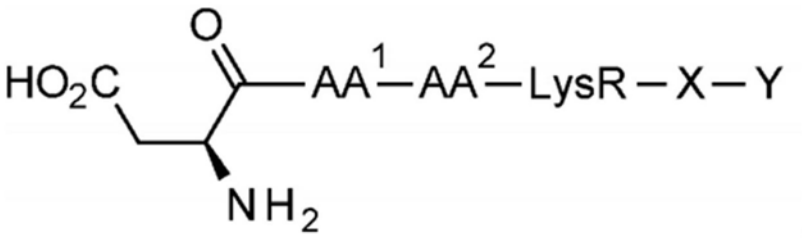
[0159] 化合物可以是式(1a)的化合物：

[0160] 

(1a)

[0161] 或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子，其中AA^1、AA^2、LysR、X和Y是如上文所定义的。

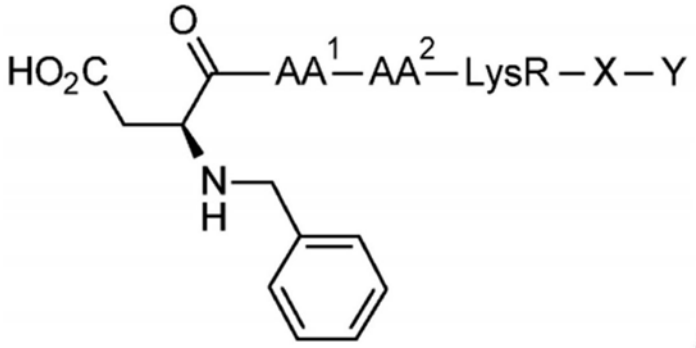
[0162] 化合物可以是式(1b)的化合物：

[0163] 

(1b)

[0164] 或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子，其中AA^1、AA^2、LysR、X和Y是如上文所定义的。

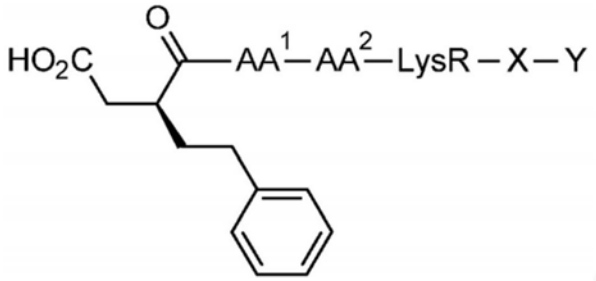
[0165] 化合物可以是式(1c)的化合物：

[0166] 

(1c)

[0167] 或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子，其中AA^1、AA^2、LysR、X和Y是如上文所定义的。

[0168] 化合物可以是式(1d)的化合物：

[0169] 

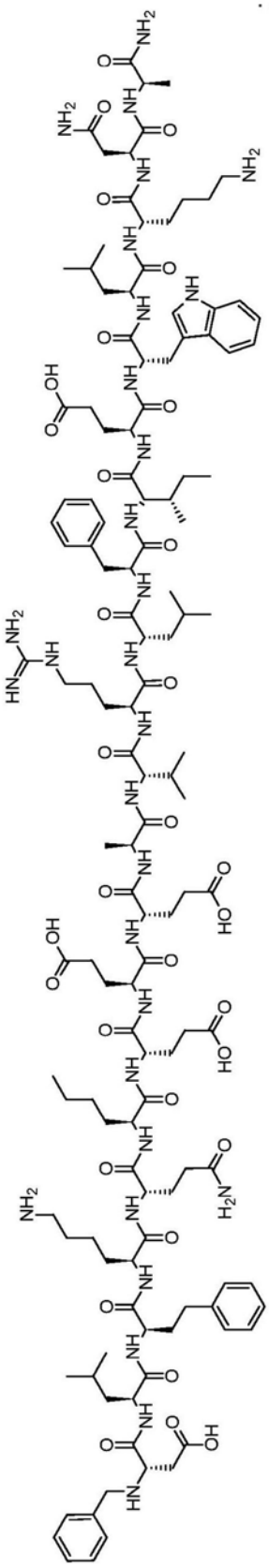
(1d)

[0170] 或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子，其中AA^1、AA^2、LysR、X和Y是如上文所定义的。

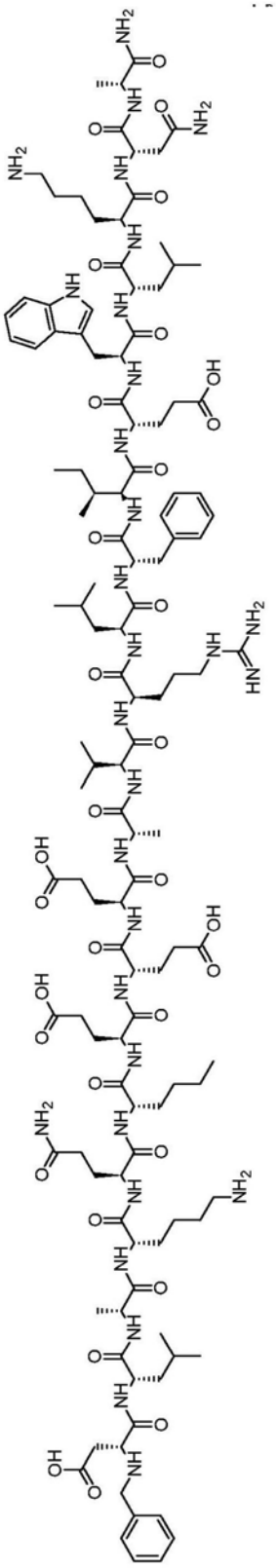
[0171]

化合物可以是选自由以下组成的组的任一种的化合物：

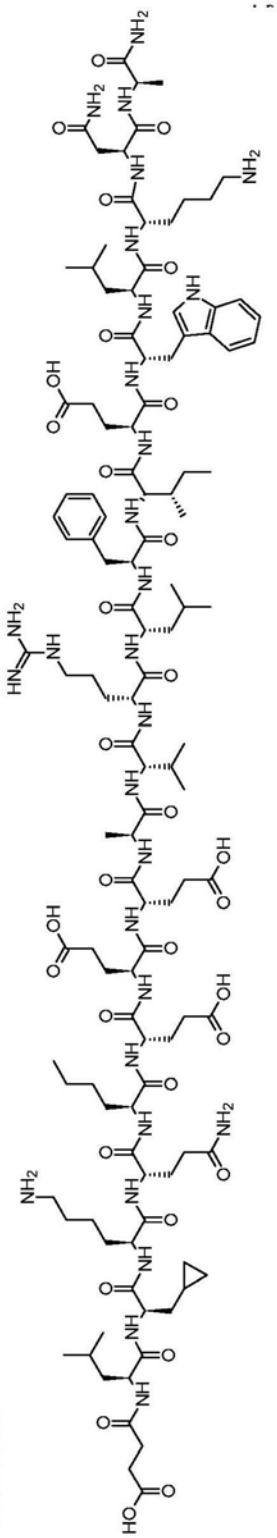
实施例24:



实施例34:

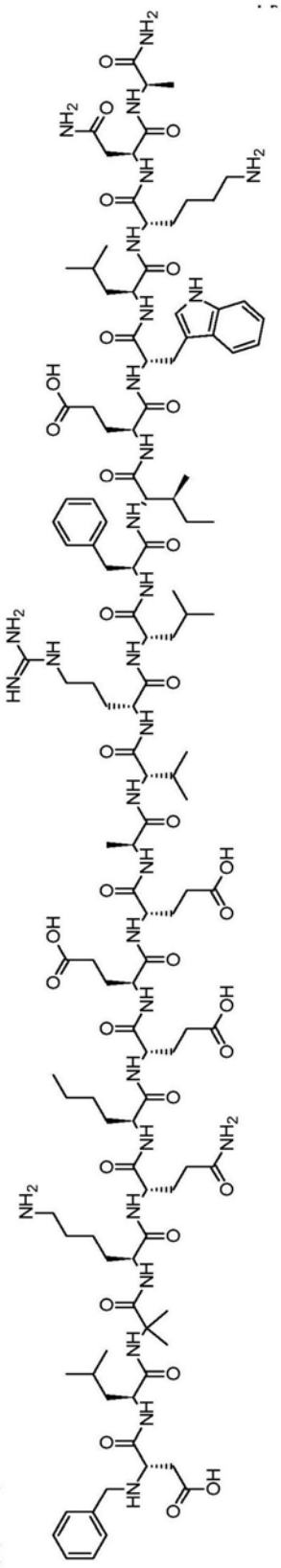


实施例38:

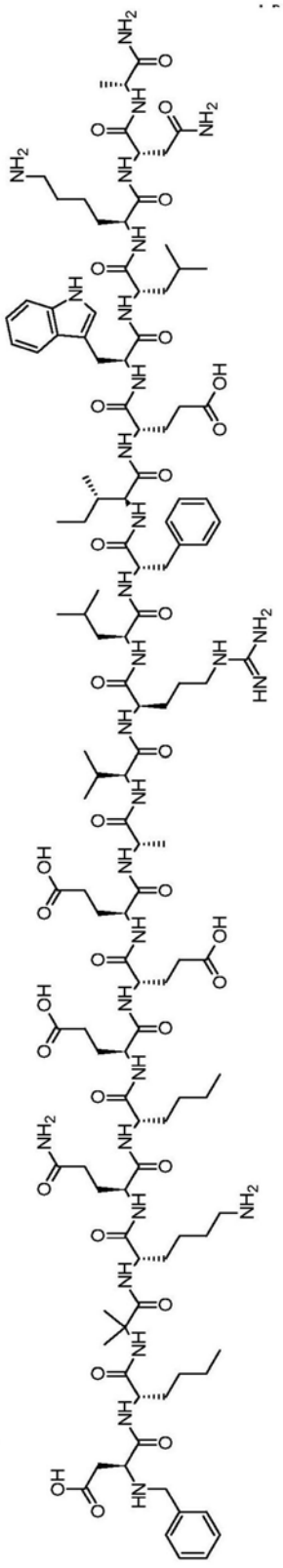


[0172]

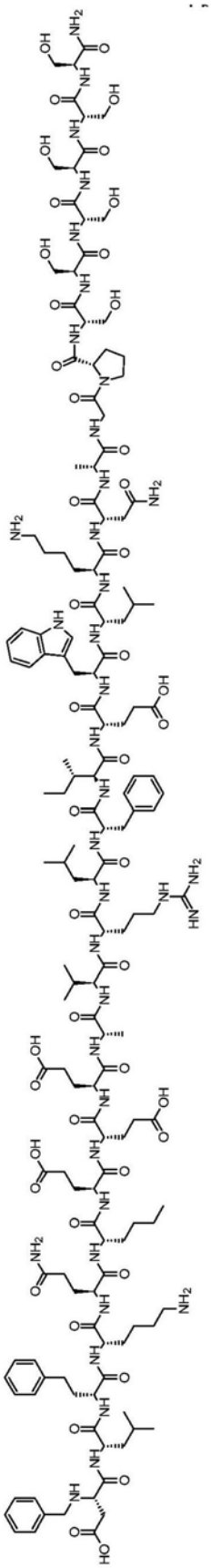
实施例44:



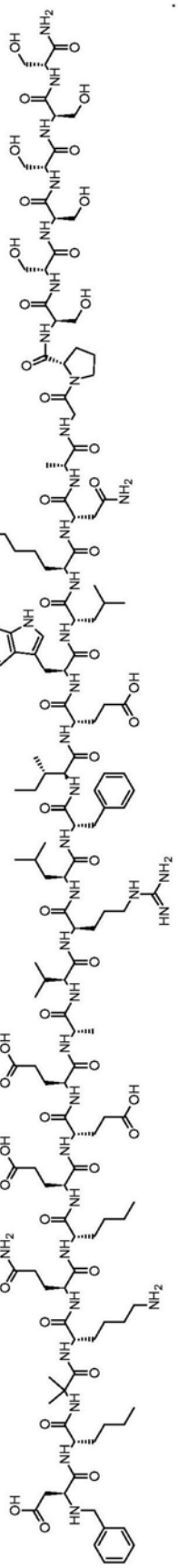
实施例53:



实施例63:



[0173] 实施例85:



或其互变异构形式或立体化学异构形式或其前药、盐或两性离子。

[0174]

化合物可以选自表1中示出的实施例1至实施例85中的任一种：

表1

	AA1	AA2	LysR	AA3	AA4	AA5	AA6		AA7				AA8	AA9	AA10	AA11	AA12	AA13	AA14	AA15	AA16	AA17	AA18	AA19	
实施例1	ASP	LEU	D-PHE	LYS	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	GLY	NH2					
实施例2	ASP	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	GLY	NH2					
实施例3	ASP	LEU	D-PHE	LYS	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	D-ALA	NH2					
实施例4	Bn-ASP	LEU	D-PHE	LYS	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	GLY	NH2					
实施例5	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	tBuALA	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	GLY	NH2					
实施例6	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	allocLYS	GLN	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	tBuALA	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	βALA	NH2					
实施例7	琥珀酸酯	NLE	D-HomoPHE	LYS	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	GLY	NH2					
实施例8	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS-γGlu-2xOEG C18二酸	GLN	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	tBuALA	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	βALA	NH2					
实施例9	Bn-ASP	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	GLY	NH2					
实施例10	琥珀酸酯	NLE	D-HomoPHE	allocLYS	GLN	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	tBuALA	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	βALA	NH2					
实施例11	琥珀酸酯	NLE	D-HomoPHE	LYS-γGlu-2xOEG C18二酸	GLN	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	tBuALA	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	βALA	NH2					
实施例12	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	GLY	NH2					
实施例13	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	βALA	NH2					
实施例14	琥珀酸酯	LEU	D-homohomoPHE	LYS	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	GLY	NH2					
实施例15	琥珀酸酯	LEU	D-PHE	LYS-γGlu-2xOEG C18二酸	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	D-ALA	NH2					
实施例16	琥珀酸酯	NLE	D-PHE	LYS-γGlu-2xOEG C18二酸	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	THR	LEU	TYR	SER	ASN	D-ALA	NH2					

[0175]

实施例17	ASP	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例18	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例19	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS-γGlu-2xOEG C18二酸	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例20	ASP	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例21	琥珀酸酯	LEU	D-PHE	LYS-γGlu-2xOEG C18二酸	GLN	NLE	GLU	GLN	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	tBu ALA	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例22	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLN	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例23	2-(S)-苯乙基丁酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	GLY	NH2										
实施例24	Bn-ASP	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例25	Bn-ASP	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	tBu ALA	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	GLY	NH2										
实施例26	Bn-ASP	LEU	D-HomoPHE	LYS-γGlu-2xOEG C18二酸	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	GLY	NH2										
实施例27	ASP	LEU	D-NLE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例28	Bn-ASP	LEU	SER	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例29	Bn-ASP	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例30	Bn-ASP	NLE	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例31	Bn-ASP	LEU	SER	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例32	Bn-ASP	LEU	D-NLE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例33	Bn-ASP	LEU	D-HomoPHE	LYS-γGlu-2xOEG C18二酸	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例34	Bn-ASP	LEU	D-ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例35	Bn-ASP	LEU	D-LEU	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										
实施例36	琥珀酸酯	LEU	D-LEU	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2										

[0176]

实施例37	Bn-ASP	LEU	D-环丙基ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例38	琥珀酸酯	LEU	D-环丙基ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例39	Bn-ASP	LEU	D-环丙基ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	tBu ALA	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例40	琥珀酸酯	LEU	D-环丙基ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	tBu ALA	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例41	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	SER	NH2											
实施例42	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	SER	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例43	Bn-ASP	LEU	D-ABU	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例44	Bn-ASP	LEU	AIB	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例45	Bn-ASP	LEU	HomoSER	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例46	Bn-ASP	LEU	D-Ser(Me)-OH	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例47	Bn-ASP	LEU	Ser(Me)-OH	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例48	Bn-ASP	NLE	D-ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例49	Bn-ASP	NLE	D-ABU	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例50	Bn-ASP	LEU	D-ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	VAL	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例51	Bn-ASP	LEU	α-MeSER	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例52	Bn-ASP	LEU	环丁基	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例53	Bn-ASP	NLE	AIB	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例54	Bn-ASP	LEU	氧杂环丁烷	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	NH2											
实施例55	ASP	NLE	D-PHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	GLY	GLY	PRO	SER	SER	NH2							
实施例56	ASP	NLE	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	GLY	GLY	PRO	SER	SER	NH2							

[0177]

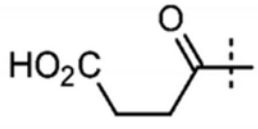
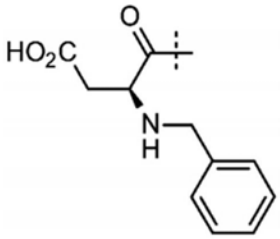
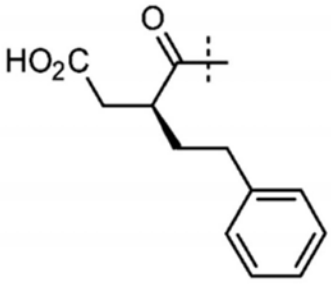
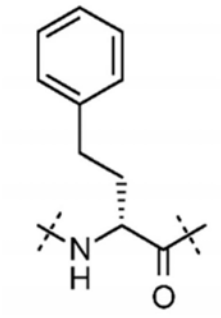
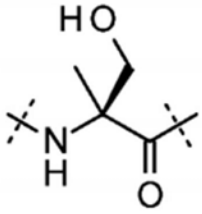
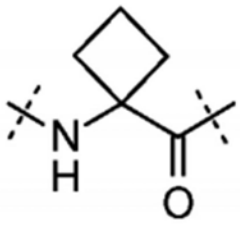
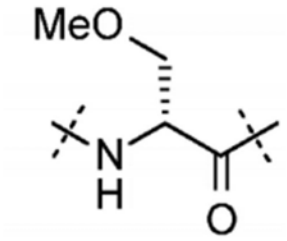
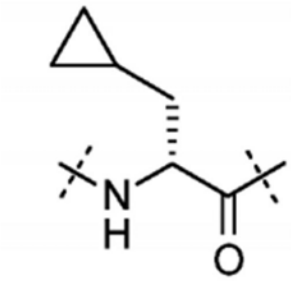
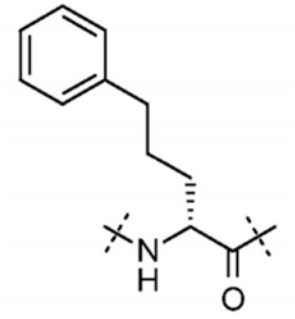
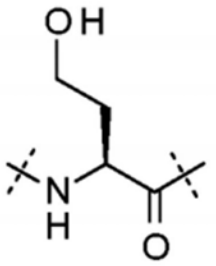
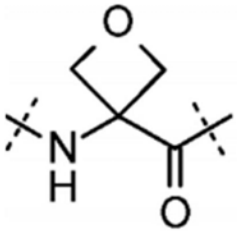
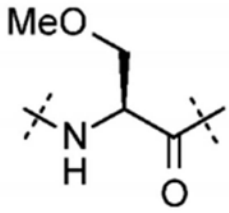
实施例57	琥珀酸酯	NLE	D-PHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	GLY	GLY	PRO	SER	SER	NH2							
实施例58	琥珀酸酯	NLE	D-PHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	GLY	GLY	PRO	SER	PHE	NH2							
实施例59	ASP	LEU	D-PHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	GLY	GLY	PRO	SER	SER	NH2							
实施例60	ASP	LEU	D-PHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	β ALA	GLY	PRO	SER	SER	NH2							
实施例61	Bn-ASP	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	GLY	SER	SER	SER	SER	NH2							
实施例62	Bn-ASP	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	tBu ALA	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	SER	GLU	TYR	GLU	LYS-β-ALA-C12	GLU	TYR	GLU	NH2
实施例63	Bn-ASP	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	SER	SER	SER	SER	SER	NH2			
实施例64	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	SER	SER	SER	SER	SER	NH2			
实施例65	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	SER	SER	SER	SER	NH2							
实施例66	琥珀酸酯	LEU	D-HomoPHE	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	tBu ALA	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	SER	GLU	TYR	GLU	LYS-β-ALA-C12	GLU	TYR	GLU	NH2
实施例67	Bn-ASP	LEU	SER	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	tBu ALA	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	SER	GLU	TYR	GLU	LYS-β-ALA-C12	GLU	TYR	GLU	NH2
实施例68	Bn-ASP	LEU	D-ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	SER	SER	SER	SER	SER	NH2			
实施例69	ASP	LEU	SER	LYS-γGlu-2xOEG C18二酸	GLN	MET	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	GLY	GLY	PRO	SER	SER	GLY	ALA	PRO	PRO	PRO	SER	NH2	
实施例70	Bn-ASP	LEU	SER	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	SER	GLY	ALA	PRO	PRO	PRO	SER	NH2	
实施例71	Bn-ASP	LEU	SER	LYS-γGlu-2xOEG C18二酸	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	SER	GLY	ALA	PRO	PRO	PRO	SER	NH2	
实施例72	Bn-ASP	LEU	D-ABU	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	SER	SER	SER	SER	SER	NH2			
实施例73	Bn-ASP	NLE	D-ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	SER	SER	SER	SER	SER	NH2			
实施例74	Bn-ASP	NLE	D-ABU	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	SER	SER	SER	SER	SER	NH2			
实施例75	Bn-ASP	NLE	D-ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	D-SER	D-SER	D-SER	D-SER	D-SER	D-SER	NH2			
实施例76	Bn-ASP	NLE	D-ABU	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	PHE	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	D-SER	D-SER	D-SER	D-SER	D-SER	D-SER	NH2			

[0178]

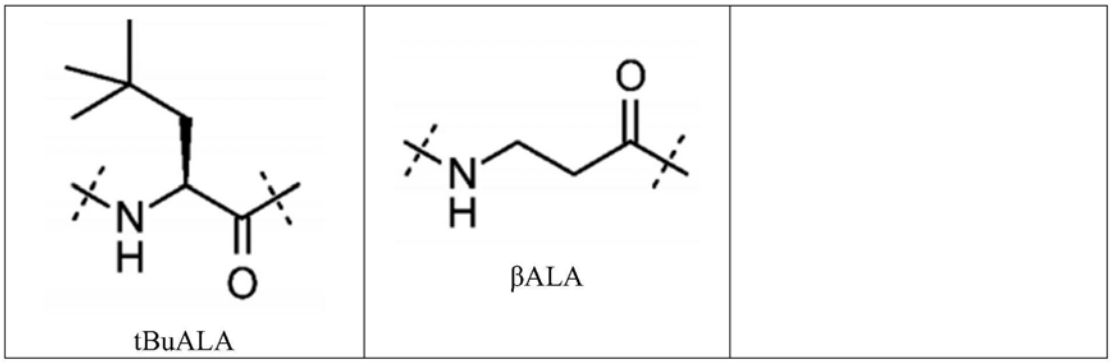
实施例77	Bn-ASP	LEU	D-ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	HIS	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	ARG	D-SER	PRO	GLU	TYR	GLU	NH2			
实施例78	Bn-ASP	LEU	D-ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	HIS	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	ARG	D-SER	PRO	GLU	TYR	GLU	NH2			
实施例79	Bn-ASP	LEU	D-ABU	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	HIS	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	ARG	D-SER	PRO	GLU	TYR	GLU	NH2			
实施例80	Bn-ASP	LEU	D-ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	HIS	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	ARG	D-SER	PRO	GLU	TYR	GLU	NH2			
实施例81	Bn-ASP	LEU	D-ALA	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	HIS	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	ARG	D-SER	PRO	GLU	TYR	GLU	NH2			
实施例82	Bn-ASP	LEU	SER	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	HIS	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	ARG	D-SER	PRO	GLU	TYR	GLU	NH2			
实施例83	Bn-ASP	LEU	AIB	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	HIS	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	ARG	SER	SER	GLU	TYR			NH2		
实施例84	Bn-ASP	LEU	AIB	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	HIS	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	ARG	D-SER	PRO	GLU	TYR	GLU	NH2			
实施例85	Bn-ASP	NLE	AIB	LYS	GLN	NLE	GLU	GLU	GLU	ALA	VAL	D-ARG	LEU	HIS	ILE	GLU	TRP	LEU	LYS	ASN	D-ALA	GLY	PRO	SER	ARG	D-SER	PRO	GLU	TYR	GLU	NH2			

[0179] 在表1中在适当的情况下使用了标准氨基酸符号。在标准符号不可用的情况下,使用以下表示法:

[0180]

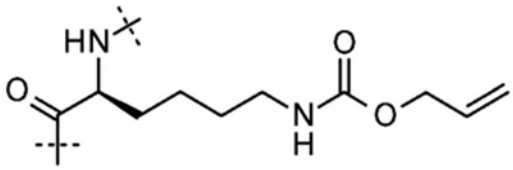
 琥珀酸酯	 Bn-ASP	 2-(S)-苯乙基丁酸酯
 D-HomoPHE	 α-MeSER	 环丁基
 D-Ser(Me)-OH	 D-环丙基 ALA	 D-homohomoPHE
 HomoSER	 氧杂环丁烷	 Ser(Me)-OH

[0181]



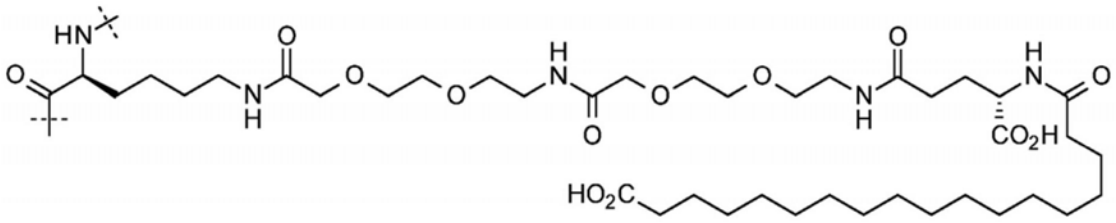
[0182] allocLys：

[0183]



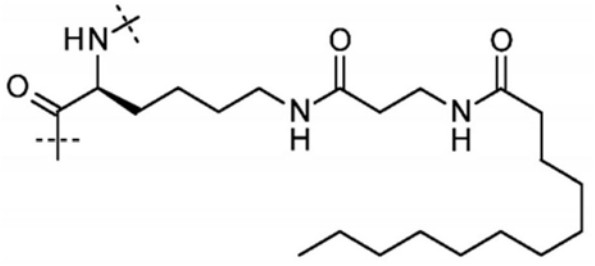
[0184] LYS-γGlu-2xOEG C18二酸：

[0185]



[0186] LYS-β-ALA-C12：

[0187]



[0188] 化合物的具体实例包括具有GLP-1受体拮抗剂活性的化合物。

[0189] 本发明的化合物可以被用于包含本发明的化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0190] 本发明的化合物可以被用于医学。

[0191] 本发明的化合物可以被用于治疗与GLP-1受体相关的紊乱。

[0192] 本发明化合物可以被用于治疗诸如以下的原因不明的症状性高胰岛素血症状况和/或相关的低血糖状况：由于与亮氨酸敏感性相关的胰岛素过多的低血糖、由于与非恶性胰岛素瘤相关的胰岛素过多的低血糖、不可手术的胰岛细胞腺瘤或癌症、或胰腺外恶性肿瘤、多囊卵巢综合征中的高胰岛素血症和低血糖、T2DM中磺酰脲诱导的毒性、普拉德-威利综合征、肾上腺功能不全和艾迪生病、Beckwith-Wiedemann综合征、Soto综合征、Costello综合征、Timothy综合征、Kabuki综合征、先天性糖基化紊乱、晚期倾倒综合征、糖尿病母亲的反应性低血糖婴儿、13三体综合征、中枢性通气不足综合征、矮怪病(胰岛素抵抗综合征)、镶嵌型特纳综合征、Usher综合征、非胰岛素瘤性胰原性低血糖、人为性低血糖、胰岛素

基因受体突变、胰岛素自身免疫综合征、非胰岛细胞肿瘤性低血糖(NICTH)以及从酒精和其他成瘾物质的戒断。

[0193] 定义

[0194] 在本申请中,除非另外指示,否则适用以下定义。

[0195] 除非另外指示,否则术语“烷基”、“芳基”和“杂芳基”以其常规意义(例如,如在IUPAC Gold Book中定义的)使用。

[0196] 关于包括式(1)的那些化合物的本文描述的任何化合物的用途,术语“治疗”被用于描述任何形式的干预,其中将化合物施用至患有所讨论的疾病或紊乱或处于患有所讨论的疾病或紊乱的风险或潜在地处于患有所讨论的疾病或紊乱的风险的受试者。因此,术语“治疗”涵盖预防性(防治性)治疗和其中显示疾病或紊乱的可测量或可检测的症状的治疗两者。

[0197] 如本文使用的术语“有效治疗量”(例如,关于紊乱、疾病或状况的治疗方法)指的是有效产生期望的治疗效果的化合物的量。例如,如果状况是疼痛,则有效治疗量是足以提供期望水平的疼痛缓解的量。期望水平的疼痛缓解可以是例如完全除去疼痛或降低疼痛的严重程度。

[0198] 就所描述的任何化合物具有手性中心来说,本发明扩展到这样的化合物的所有光学异构体,不论是外消旋体还是拆分的对映异构体的形式。然而,本文描述的发明涉及如此制备的任何所公开的化合物的所有晶体形式、溶剂化物和水合物。就本文中公开的任何化合物具有酸性中心或碱性中心诸如羧酸基团或氨基基团来说,则所述化合物的所有盐形式都被包括在本文中。在制药用途的情况下,盐应当被看作是药学上可接受的盐。

[0199] 可以提及的盐或药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。这样的盐可以通过常规手段形成,例如通过化合物的游离酸形式或游离碱形式与一个或更多个当量的适合的酸或碱任选地在溶剂中或在盐不溶于其中的介质中反应,随后使用标准技术(例如在真空中,通过冷冻干燥或通过过滤)除去所述溶剂或所述介质。盐还可以例如使用合适的离子交换树脂,通过将呈盐形式的化合物的抗衡离子与另一种抗衡离子进行交换来制备。

[0200] 药学上可接受的盐的实例包括衍生自无机酸和有机酸的酸加成盐,以及衍生自金属诸如钠、镁、钾和钙的盐。

[0201] 酸加成盐的实例包括用以下酸形成的酸加成盐:乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、芳基磺酸(例如苯磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸和对甲苯磺酸)、抗坏血酸(例如L-抗坏血酸)、L-天冬氨酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、丁酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸(例如D-葡糖酸)、葡糖醛酸(例如D-葡糖醛酸)、谷氨酸(例如L-谷氨酸)、α-氧代戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基乙磺酸、乳酸(例如(+)-L-乳酸和(±)-DL-乳酸)、乳糖醛酸、马来酸、苹果酸(例如(-)-L-苹果酸)、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、偏磷酸、甲磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、磷酸、丙酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、酒石酸(例如(+)-L-酒石酸)、硫氰酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0202] 还涵盖化合物及其盐的任何溶剂化物。优选的溶剂化物是通过将非毒性的药学上

可接受的溶剂(下文称为溶剂化溶剂)的分子并入本发明的化合物的固态结构(例如晶体结构)中而形成的溶剂化物。这样的溶剂的实例包括水、醇(诸如乙醇、异丙醇和丁醇)和二甲基亚砜。可以通过用溶剂或包含溶剂化溶剂的溶剂混合物将本发明的化合物重结晶来制备溶剂化物。在任何给定情况下是否已经形成溶剂化物可以通过使用熟知且标准的技术诸如热重分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)和X-射线晶体学使化合物的晶体经历分析来确定。

[0203] 溶剂化物可以是化学计量的或非化学计量的溶剂化物。特定的溶剂化物可以是水合物,并且水合物的实例包括半水合物、一水合物和二水合物。对于溶剂化物以及用于制备和表征它们的方法的更详细的讨论,参见Bryn等人,Solid-State Chemistry of Drugs,第二版,由SSCI,Inc of West Lafayette,IN,USA,1999,ISBN 0-967-06710-3出版。

[0204] 在本发明的上下文中,术语“药物组合物”意指包含活性剂并且另外包含一种或更多种药学上可接受的载体的组合物。取决于施用模式的性质和剂型,组合物还可以包含选自例如稀释剂、佐剂、赋形剂、媒介物、防腐剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、增香剂(perfuming agent)、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂的成分。组合物可以采取例如以下的形式:片剂;糖衣丸;粉剂;酏剂;糖浆剂;液体制品,包括悬浮液、喷雾剂、吸入剂、片剂、锭剂、乳液、溶液、扁囊剂、颗粒剂、胶囊和栓剂;以及注射用液体制品,包括脂质体制品。

[0205] 本发明的化合物可以包含一个或更多个同位素取代,并且提及特定的元素将该元素的所有同位素包括在其范围内。例如,提及氢将^{1}H、^{2}H(D)和^{3}H(T)包括在其范围内。类似地,提及碳和氧分别将^{12}C、^{13}C和^{14}C以及^{16}O和^{18}O包括在其范围内。以类似的方式,除非上下文另外指示,否则提及特定的官能团也将同位素变型包括在其范围内。例如,提及烷基基团诸如乙基基团,或提及烷氧基基团诸如甲氧基基团,还包括其中基团中的一个或更多个氢原子呈氘或氚同位素形式的变型,例如,如在其中所有五个氢原子都呈氘同位素形式的乙基基团(全氘代乙基基团(perdeuteroethyl group))中,或在其中所有三个氢原子都呈氘同位素形式的甲氧基基团(三氘代甲氧基基团)中。同位素可以是放射性的或非放射性的。

[0206] 治疗剂量可以取决于患者的需要、被治疗的状况的严重程度和使用的化合物而变化。用于特定情况的适合的剂量的确定在本领域的技术范围内。通常,以小于化合物的最佳剂量的较小的剂量开始治疗。此后,以小的增量增加剂量,直至达到在这种情况下的最佳效果。为方便起见,如果需要,可以将每日总剂量分开并且在一日期间按份施用。

[0207] 化合物的有效剂量的大小(magnitude)当然将随着待治疗的状况的严重程度的性质并且随着特定的化合物及其施用途径而变化。适合的剂量的选择在本领域普通技术人员的能力之内,而没有过度的负担。通常,每日剂量范围可以是每kg人类体重和非人类动物体重从约10μg至约30mg,优选地每kg人类体重和非人类动物体重从约50μg至约30mg,例如每kg人类体重和非人类动物体重从约50μg至约10mg,例如每kg人类体重和非人类动物体重从约100μg至约30mg,例如每kg人类体重和非人类动物体重从约100μg至约10mg,并且最优选地每kg人类体重和非人类动物体重从约100μg至约1mg。

[0208] 药物制剂

[0209] 虽然有可能单独施用活性化合物,但是优选的是将其呈现为药物组合物(例如,制剂)。

[0210] 因此,在本发明的另一种实施方案中,提供药物组合物,药物组合物包含至少一种

如上文所定义的式(1)的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0211] 该组合物可以是适合于注射的组合物。注射可以是静脉内的(IV)或皮下的。该组合物可以以无菌缓冲溶液提供或作为固体提供,所述固体可以被悬浮或溶解在注射用无菌缓冲液中。

[0212] 药学上可接受的赋形剂可以选自例如,载体(例如固体、液体或半固体的载体)、佐剂、稀释剂(例如固体稀释剂,诸如填充剂或疏松剂(bulking agent);和液体稀释剂,诸如溶剂和共溶剂)、成粒剂、粘合剂(binder)、助流剂(flow aid)、包衣剂(coating agent)、释放控制剂(例如释放延缓或释放延迟的聚合物或蜡)、粘合剂(binding agent)、崩解剂、缓冲剂、润滑剂、防腐剂、抗真菌剂和抗细菌剂、抗氧化剂、缓冲剂、张力调节剂、增稠剂、调味剂、甜味剂、颜料、塑化剂、掩味剂、稳定剂或常规用于药物组合物中的任何其他赋形剂。

[0213] 如本文使用的术语“药学上可接受的”意指在合理医学判断范围内适合用于与受试者(例如人类受试者)的组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其他的问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。每种赋形剂必须在与制剂的其他成分相容的意义上也是“可接受的”。

[0214] 包含式(1)的化合物的药物组合物可以根据已知的技术来配制,参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,PA,USA。

[0215] 合适的制剂通常包含0%-20%(w/w)缓冲剂、0%-50%(w/w)共溶剂和/或0%-99%(w/w)注射用水(WFI)(取决于剂量和是否冷冻干燥)。用于肌肉内储库(intramuscular depot)的制剂还可以包含0%-99%(w/w)油。

[0216] 式(1)的化合物通常将以单位剂型呈现并且因此通常将包含足够的化合物以提供期望水平的生物活性。例如,制剂可以包含从1纳克至2克的活性成分,例如从1纳克至2毫克的活性成分。在这些范围内,化合物的特定子范围是0.1毫克至2克的活性成分(更通常从10毫克至1克,例如50毫克至500毫克),或1微克至20毫克(例如1微克至10毫克,例如0.1毫克至2毫克的活性成分)。

[0217] 活性化合物将以足以实现期望的治疗效果的量(有效量)施用至有相应需要的患者(例如人类患者或动物患者)。所施用的化合物的精确量可以由监督医师根据标准程序来确定。

实施例

[0218] 现在将参考在以下实施例中描述的具体实施方案来说明本发明,但本发明并不限于所述具体实施方案。

[0219] 实施例1至实施例85

[0220] 已经制备了在上文表1中示出的实施例1至实施例85的化合物。这些化合物的LCMS性质以及用于制备它们的方法在表2中阐述。除非另外指示,否则用于每个实施例的起始材料是商业的。

[0221] 一般程序

[0222] 在不包括制备途径的情况下,相关中间体是可商购的。商业试剂在不经进一步纯化的情况下使用。室温(rt)指的是约20℃-27℃。

[0223] 分析方法

[0224] 化合物的LCMS分析在电喷雾条件下进行。

[0225] 分析方法A

[0226] MS离子使用下文的LCMS方法在电喷雾条件下确定,HPLC保留时间(R_T)使用下文的HPLC方法确定,通过HPLC的纯度>95%,除非指示。

[0227] LCMS:Agilent 1200HPLC&6410B三重四极杆(Triple Quad),柱:Xbridge C18 3.5μm 2.1*30mm。梯度[时间(min)/溶剂B(%)]:0.0/10、0.9/80、1.5/90、8.5/5、1.51/10。(溶剂A=1000mL水中1mL的TFA;溶剂B=1000mL的MeCN中1mL的TFA);注射体积5μL(可以变化);UV检测220nm254nm 210nm;柱温度25℃;1.0mL/min。

[0228] HPLC:Agilent Technologies 1200,柱:Gemini-NX C18 5μm 110A150*4.6mm。梯度[时间(min)/溶剂B(%)]:0.0/30、20/60、20.1/90、23/90。(溶剂A=1000mL水中1mL的TFA;溶剂B=1000mL的MeCN中1mL的TFA);注射体积5μL(可以变化);UV检测220nm 254nm;柱温度25℃;1.0mL/min。

[0229] 分析方法B1

[0230] 仪器:Thermo Scientific Orbitrap Fusion;柱:Phenomenex Kinetex Biphenyl 100 Å,2.6μm,2.1×50mm;梯度[时间(min)/溶剂A中的溶剂B(%)]:0.00/10、0.30/10、0.40/60、1.10/90、1.70/90、1.75/10、1.99/10、2.00/10;溶剂:溶剂A=水中的0.1%甲酸;溶剂B=乙腈中的0.1%甲酸;注射体积5μL;柱温度25℃;流量0.8mL/min。

[0231] 分析方法B2

[0232] 仪器:Thermo Scientific Orbitrap Fusion;柱:Phenomenex Luna Omega C18 100Å,1.6μm,2.1×50mm;梯度[时间(min)/溶剂A中的溶剂B(%)]:0.00/10、0.30/10、0.40/60、1.10/90、1.70/90、1.75/10、1.99/10、2.00/10;溶剂:溶剂A=水中的0.1%甲酸;溶剂B=乙腈中的0.1%甲酸;注射体积5μL;柱温度25℃;流量0.8mL/min。

[0233] 中间体和化合物的合成

[0234] 以下实施例被提供以说明本发明的优选的方面,并且不意图限制本发明的范围。所有Fmoc-氨基酸都是可商购的。

[0235] 实施例1-实施例85的合成

[0236] 标准Fmoc固相肽合成(SPPS)被用于合成线性肽,然后该线性肽从树脂裂解并且被纯化。

[0237] 用于肽合成的一般方法:使用标准Fmoc化学来合成肽。

[0238] 方法a-通过实施例24的合成例示

[0239] 1)向包含Rink酰胺MBHA树脂(sub:0.35mmol/g,1.0mmol,2.86g)的容器添加DCM并且溶胀持续2小时。

[0240] 2)排干,并且然后用DMF洗涤(5次,在每次洗涤之间排干)。

[0241] 3)添加在DMF中的20%哌啶的溶液,在N_2鼓泡下搅动持续30min。

[0242] 4)排干,并且用DMF洗涤(5次,在每次洗涤之间排干)。

[0243] 5)添加Fmoc-氨基酸溶液(在DMF中3.0当量),并且混合持续30秒,然后添加活化缓冲液(在DMF中的HBTU(2.85当量)和DIEA(6当量)),在N_2鼓泡下搅动持续1小时。

[0244] 6)通过茚三酮试验(ninhydrin test)监测偶联反应。

[0245] 7)如果需要,重复步骤4至步骤6用于相同的氨基酸偶联(如果无效偶联发生的话)。

[0246] 8)重复步骤2至步骤6用于接下来的氨基酸偶联。

[0247] 肽裂解和纯化:

[0248] 1)在室温向包含侧链保护的肽的烧瓶添加裂解缓冲液(92.5%TFA/2.5%EDT/2.5%TIS/2.5%H_2O),并且搅拌持续3小时。

[0249] 2)将肽用冷的叔丁基甲基醚沉淀并且离心(以3000rpm,3min)。

[0250] 3)过滤反应混合物并且收集滤液。

[0251] 4)将残余物用叔丁基甲基醚洗涤(2次)。

[0252] 5)将粗制肽在真空下干燥持续2小时。

[0253] 6)将粗制肽通过制备型-HPLC纯化。制备型-HPLC条件:仪器:Gilson281。溶剂:A-在H_2O中的0.1%TFA,B-乙腈,柱:串联的Luna C18(200×25mm;10μm)和Gemini C18(150*30mm;5μm)。梯度[时间(min)/溶剂B(%)]:0.0/25、60.0/55、60.1/90、70/90、70.1/10,以20mL/min,采用UV检测(波长=215/254nm)。残余物通过制备型-HPLC进行再纯化。制备型-HPLC条件:仪器:Gilson 281。溶剂:A-在H_2O中的0.5%AcOH,B-乙腈,柱:串联的Luna C18(200×25mm;10μm)和Gemini C18(150*30mm;5μm)。梯度[时间(min)/溶剂B(%)]:0.0/20、60.0/50、60.1/90、70/90、70.1/10,以20mL/min,采用UV检测(波长=215/254nm),并且然后冻干以给出实施例24(377.6mg,14.0%收率)。

[0254] 方法b-伪脯氨酸方法(Pseudoprolines method),通过实施例63的合成例示

[0255] 1)向包含Rink酰胺MBHA树脂(sub:0.69mmol/g,20mmol,29.0g)的容器添加DCM并且溶胀持续2小时。

[0256] 2)排干,并且然后用DMF洗涤(5次,在每次洗涤之间排干)。

[0257] 3)添加在DMF中的20%哌啶的溶液,在N_2鼓泡下搅动持续30min。

[0258] 4)排干,并且用DMF洗涤(5次,在每次洗涤之间排干)。

[0259] 5)添加Fmoc-氨基酸溶液(在DMF中3.0当量),并且混合持续30秒,然后添加活化缓冲液(在DMF中的HBTU(2.85当量)和DIEA(6当量)),在N_2鼓泡下搅动持续1小时。

[0260] 6)通过茚三酮试验监测偶联反应。

[0261] 7)如果需要,重复步骤2至步骤5用于相同的氨基酸偶联(如果无效偶联发生的话)。

[0262] 8)重复步骤2至步骤5用于接下来的氨基酸偶联。

[0263] 注:对于下表中的氨基酸,使用不同的当量和偶联剂。

[0264]

步骤	材料	偶联试剂
5和6	Fmoc-Ser(tBu)-Ser(Psi(Me,Me) Pro)-OH (2.0 当量)	HATU (1.9 当量)和 DIEA (4.0 当量)
27	Fmoc-D-HomoPhe-OH (2.0 当量)	HATU (1.9 当量)和 DIEA (4.0 当量)
29	(S)-2-(苄基氨基)-4-(叔丁氧基)-4-氧代丁酸(2.0 当量)	DIC (2.0 当量)和 HOAt (2.0 当量)

[0265] 肽裂解和纯化:

[0266] 1)在室温向包含侧链保护的肽的烧瓶添加裂解缓冲液(92.5%TFA/2.5%EDT/2.5%TIS/2.5%H_2O),并且搅拌持续3小时。

[0267] 2)过滤反应混合物并且收集滤液。

[0268] 3)将肽用冷的异丙醚沉淀并且离心(以3000rpm,3min)。

[0269] 4)将残余物用异丙醚洗涤(2次)。

[0270] 5)将粗制肽在真空中干燥持续2小时。

[0271] 6)将粗制肽通过制备型-HPLC纯化(A:0.01M NH_4HCO_3,B:MeCN)。制备型-HPLC条件:Agilent SD-1。溶剂:A-在H_2O中的0.01M NH_4HCO_3,B-乙腈,柱:Luna 80*250mm,C18*10μm,110A。梯度[时间(min)/溶剂B(%)]:0.0/30、60.0/60、60.1/90、70/90、70.1/10。然后通过制备型-HPLC进行再纯化(A:在H_2O中的0.075%TFA,B:MeCN),制备型-HPLC条件:仪器:Agilent SD-1。溶剂:A-在H_2O中的0.075%TFA,B-乙腈,柱:Luna 80*250mm,C18*10μm,110A。梯度[时间(min)/溶剂B(%)]:0.0/30、60.0/60、60.1/90、70/90、70.1/10。然后使用制备型-HPLC(A:在H_2O中的0.5%乙酸,B:MeCN)以给出实施例63(11.3g,16.7%收率)。

[0272] 方法c-通过实施例85的合成例示

[0273] 1)向包含Rink酰胺MBHA树脂(sub:0.69mmol/g,20mmol,29.0g)的容器添加DCM并且溶胀持续2小时。

[0274] 2)排干,并且然后用DMF洗涤(5次,在每次洗涤之间排干)。

[0275] 3)添加在DMF中的20%哌啶的溶液,在N_2鼓泡下搅动持续30min。

[0276] 4)排干,并且用DMF洗涤(5次,在每次洗涤之间排干)。

[0277] 5)添加Fmoc-氨基酸溶液(在DMF中3.0当量),并且混合持续30秒,然后添加活化缓冲液(在DMF中的HBTU(2.85当量)和DIEA(6当量)),在N_2鼓泡下搅动持续1小时。

[0278] 6)通过茚三酮试验监测偶联反应。

[0279] 7)如果需要,重复步骤2至步骤5用于相同的氨基酸偶联(如果无效偶联发生的话)。

[0280] 8)重复步骤2至步骤5用于接下来的氨基酸偶联。

[0281] 注:对于下表中的氨基酸,使用不同的保护基团、当量和/或偶联剂。

[0282]

步骤	材料	偶联试剂
3	Fmoc-D-Ser(Trt)-OH (3.0 当量)	HBTU (2.85 当量)和 DIEA (6.0 当量)
6	Fmoc-D-Ser(Trt)-OH (3.0 当量)	HBTU (2.85 当量)和 DIEA (6.0 当量)
29	(S)-2-(苄基氨基)-4-(叔丁氧基)-4-氧代丁酸(2.0 当量)	DIC (2.0 当量)和 HOAt (2.0 当量)

[0283] 肽裂解和纯化:

[0284] 1)在室温向包含侧链保护的肽的烧瓶添加裂解缓冲液(92.5%TFA/2.5%EDT/2.5%TIS/2.5%H_2O),并且搅拌持续3小时。

[0285] 2)过滤反应混合物并且收集滤液。

[0286] 3)将肽用冷的异丙醚沉淀并且离心(以3000rpm,3min)。

[0287] 4)将残余物用异丙醚洗涤(2次)。

[0288] 5)将粗制肽在真空中干燥持续2小时。

[0289] 6)将粗制肽通过制备型-HPLC纯化(A:0.01M NH_4HCO_3,B:MeCN)。制备型-HPLC条件:Agilent SD-1。溶剂:A-在H_2O中的0.01M NH_4HCO_3,B-乙腈,柱:Luna 80*250mm,C18*10μm,110A。梯度[时间(min)/溶剂B(%)]:0.0/30、60.0/60、60.1/90、70/90、70.1/10。然后通过制备型-HPLC进行再纯化(A:在H_2O中的0.075%TFA,B:MeCN),制备型-HPLC条件:仪器:Agilent SD-1。溶剂:A-在H_2O中的0.075%TFA,B-乙腈,柱:Luna 80*250mm,C18*10μm,110A。梯度[时间(min)/溶剂B(%)]:0.0/30、60.0/60、60.1/90、70/90、70.1/10。然后使用制备型-HPLC(A:在H_2O中的0.5%乙酸,B:MeCN)以给出实施例85(15.6g,9.45%收率)。

[0290] 表2-由实施例1-实施例85代表的纯化的肽的HRMS性质和LCMS性质

[0291]

实施例	合成方法	HRMS	HRMS 方法	LCMS / HPLC (方法 A)
1	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C120H189N30O33 的计算值 2575.3799; 实测值 859.4693	B1	m/z 859.8 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.21 min
2	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C121H191N30O33 的计算值 2589.3955; 实测值 864.1394	B1	m/z 864.3 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.55 min
3	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C121H191N30O33 的计算值 2589.3955; 实测值 864.1402	B1	m/z 864.2 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.71 min
4	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C127H195N30O33 的计算值 2665.4268; 实测值 889.4853	B1	m/z 889.6 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.49 min
5	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C122H192N29O33 的计算值 2588.4001; 实测值 863.8101	B1	m/z 864.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.42 min
6	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+2H]^{2+}$ 对于 C127H197N29O35 的计算值 2686.437; 实测值 1344.2273	B1	m/z 896.8 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.53 min
7	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C121H190N29O33 的计算值 2574.3845; 实测值 859.1348	B1	m/z 859.3 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.09 min

[0292]

8	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C158H255N32O45 的计算值 3317.8416; 实测值 1106.9577	B1	m/z 1107.5 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 14.92 min
9	a	ND		m/z 894.4 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 9.60 min
10	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+2H]^{2+}$ 对于 C127H198N29O35 的计算值 2686.437; 实测值 1344.2269	B1	m/z 896.8 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.74 min
11	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C158H255N32O45 的计算值 3317.8416; 实测值 1106.9618	B1	m/z 1107.7 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.89 min
12	a	ND		m/z 859.4 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 7.59 min
13	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C122H192N29O33 的计算值 2588.4001; 实测值 863.8097	B1	m/z 864.2 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.93 min
14	a	ND		m/z 859.5 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.04 min
15	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C156H251N32O45 的计算值 3289.8101; 实测值 1097.6165	B1	m/z 1097.9 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 9.12 min
16	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C156H251N32O45 的计算值 3289.8101; 实测值 1097.6158	B1	m/z 1097.9 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.52 min
17	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C122H193N30O335 的计算值 2603.4111; 实测值 868.8140	B1	m/z 869.0 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.04 min
18	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C122H192N29O33 的计算值 2588.4001; 实测值 863.8103	B1	m/z 864.2 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.74 min
19	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C157H253N32O45 的计算值 3303.8257; 实测值 1102.2851	B1	m/z 1102.7 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.46 min
20	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C122H193N30O33 的计算值 2603.4111 实测值 868.8129	B1	m/z 869.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 9.41 min
21	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C157H251N33O44 的计算值 3302.8418; 实测值 1101.9560	B1	m/z 1102.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 9.16 min
22	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C122H193N30O32 的计算值 2587.4163; 实测值 863.4864	B2	m/z 863.6 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.38 min
23	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C129H198N29O33 的计算值 2678.4473; 实测值 893.8291	B2	m/z 894.6 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 9.59 min

[0293]

24	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C129H199N30O33 的计算值 2693.458; 实测值 898.8311	B2	m/z 898.9 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 8.39 min
25	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C129H199N30O33 的计算值 2693.458; 实测值 898.8269	B1	m/z 899.2 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 14.14 min
26	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C163H259N34O44 的计算值 3393.884; 实测值 1132.6339	B1	m/z 1133.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 9.78 min
27	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C118H193N30O33 的计算值 2555.4111; 实测值 852.8142	B1	m/z 853.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.73 min
28	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C122H193N30O34 的计算值 2619.406; 实测值 874.1465	B1	m/z 874.5 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.74 min
29	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C129H199N30O33 的计算值 2693.458; 实测值 898.8323	B2	m/z 898.8 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.33 min
30	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C129H199N30O33 的计算值 2693.458; 实测值 898.8303	B1	m/z 899.0 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.15 min
31	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C122H193N30O34 的计算值 2619.406; 实测值 874.1415	B1	m/z 874.6 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.31 min
32	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C125H199N30O33 的计算值 2645.458; 实测值 882.8307	B1	m/z 883.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 9.66 min
33	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C164H260N33O45 的计算值 3408.8836; 实测值 1137.3051	B1	m/z 1137.9 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.91 min
34	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C122H193N30O33 的计算值 2603.4111; 实测值 868.8139	B1	m/z 868.9 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.36 min
35	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C125H199N30O33 的计算值 2645.458; 实测值 882.8299	B1	m/z 883.2 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.39 min
36	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C118H192N29O33 的计算值 2540.4001; 实测值 847.8078	B1	m/z 848.2 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.14 min
37	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C125H197N30O33 的计算值 2643.4424; 实测值 882.1548	B1	m/z 882.5 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 8.68 min
38	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C118H190N29O33 的计算值 2538.3845; 实测值 847.1428	B2	m/z 847.3 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.49 min

[0294]

39	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C126H197N30O33 的计算值 2657.458; 实测值 886.8297	B1	m/z 887.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.23 min
40	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C119H192N29O33 的计算值 2552.4001; 实测值 851.8097	B1	m/z 852.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.71 min
41	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C122H192N29O34 的计算值 2604.3953; 实测值 869.1420	B1	m/z 869.3 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 14.00 min
42	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C122H192N29O34 的计算值 2604.3953; 实测值 869.1414	B1	m/z 869.3 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.25 min
43	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C123H192N30O33 的计算值 2617.4268; 实测值 873.4864	B1	m/z 873.4 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 14.31 min
44	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C123H195N30O33 的计算值 2617.4268; 实测值 873.8203	B2	m/z 873.7 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.84 min
45	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C123H195N30O34 的计算值 2633.4216; 实测值 878.8171	B1	m/z 878.8 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.40 min
46	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C123H195N30O34 的计算值 2633.4216; 实测值 878.8177	B1	m/z 879.0 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.31 min
47	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C123H195N30O34 的计算值 2633.4216; 实测值 878.8211	B2	m/z 878.8 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.06 min
48	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C122H193N30O33 的计算值 2603.4111 实测值 868.8184	B2	m/z 868.9 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.34 min
49	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C123H195N30O33 的计算值 2617.4268; 实测值 873.4885	B2	m/z 873.6 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.92 min
50	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C121H191N30O33 的计算值 2589.3955; 实测值 864.1454	B2	m/z 864.2 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.68 min
51	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C123H195N30O34 的计算值 2633.4216; 实测值 878.8212	B2	m/z 878.9 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.72 min
52	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C124H195N30O33 的计算值 2629.4268; 实测值 877.4890	B2	m/z 877.5 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.20 min
53	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C123H195N30O33 的计算值 2617.4268; 实测值 873.4894	B2	m/z 873.7 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.77 min

[0295]

54	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C123H193N30O34 的计算值 2631.406; 实测值 878.1494	B2	m/z 878.0 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.91 min
55	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C133H209N34O39 的计算值 2903.5181; 实测值 968.8527	B2	m/z 969.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.39 min
56	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C134H211N34O39 的计算值 2917.5337; 实测值 973.5199	B1	m/z 973.5 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.96 min
57	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C133H208N33O39 的计算值 2888.5073; 实测值 963.8461	B1	m/z 963.9 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.24 min
58	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C139H212N33O38 的计算值 2948.5437; 实测值 983.8103	B2	m/z 984.0 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.83 min
59	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C133H209N34O39 的计算值 2903.5181; 实测值 968.8477	B1	m/z 969.2 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.81 min
60	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C134H211N34O39 的计算值 2917.5337; 实测值 973.5238	B1	m/z 973.8 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.44 min
61	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C140H217N34O41 的计算值 3027.5706; 实测值 1010.2023	B2	m/z 1010.5 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 9.25 min
62	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+4H]^{4+}$ 对于 C202H307N43O58 的计算值 4259.208; 实测值 1065.8148	B1	m/z 1421.2 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.74 min
63	b	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C154H239N38O47 的计算值 3369.7246; 实测值 1124.2550	B2	m/z 1124.4 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 9.77 min
64	b	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C147H232N37O47 的计算值 3264.6667; 实测值 1089.2328	B1	m/z 1089.0 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 14.42 min
65	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C134H212N33O41 的计算值 2936.5283; 实测值 979.8584	B2	m/z 980.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.15 min
66	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C195H299N42O58 的计算值 4154.1504; 实测值 1385.7322	B1	m/z 1386.5 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.77 min
67	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+4H]^{4+}$ 对于 C195H297N43O59 的计算值 4185.1563; 实测值 1047.3042	B1	m/z 1269.5 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.88 min
68	c	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C147H233N38O47 的计算值 3279.6775; 实测值 1094.2364	B1	m/z 1094.3 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.81 min

[0296]

69	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C184H298N43O59S 的计算值 4083.1125; 实测值 1362.0493	B1	m/z 1362.5 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 13.81 min
70	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+4H]^{4+}$ 对于 C158H248N40O47 的计算值 3453.7932; 实测值 864.4594	B1	m/z 1152.5 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.86 min
71	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C193H308N43O59 的计算值 4169.2188; 实测值 1390.7396	B2	m/z 1391.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.68 min
72	c	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C148H235N38O47 的计算值 3293.6931; 实测值 1098.9091	B1	m/z 1099.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.32 min
73	c	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C147H233N38O47 的计算值 3279.6775; 实测值 1094.2365	B1	m/z 1094.7 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.78 min
74	c	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C148H232N38O47 的计算值 3293.6931; 实测值 1098.9095	B1	m/z 1099.7 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.81 min
75	c	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C147H233N38O47 的计算值 3279.6775; 实测值 1094.2397	B2	m/z 1094.3 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.88 min
76	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C148H235N38O47 的计算值 3293.6931; 实测值 1098.9059	B1	m/z 1099.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.85 min
77	a	ND		m/z 1085.8 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.62 min
78	c	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C147H233N38O47 的计算值 3279.6775; 实测值 1094.2395	B2	m/z 1094.6 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.30 min
79	c	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C148H235N38O47 的计算值 3293.6931; 实测值 1098.9121	B2	m/z 1099.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 10.86 min
80	a	ND		m/z 882.8 $[M+4H]^{4+}$, R_T = 9.70 min
81	a	ND		m/z 1155.5 $[M+4H]^{4+}$, R_T = 11.46 min
82	a	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+4H]^{4+}$ 对于 C214H333N45O69 的计算值 4633.3618; 实测值 1159.6092	B2	m/z 1160.0 $[M+4H]^{4+}$, R_T = 13.56 min
83	c	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C148H235N38O47 的计算值 3293.6931; 实测值 1098.9110	B2	m/z 1098.9 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.90 min

[0297]

84	c	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C148H235N38O47 的计算值 3293.6931; 实测值 1098.9110	B2	m/z 1099.2 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 11.79 min
85	c	HRMS (HESI/FT) m/z : $[M+3H]^{3+}$ 对于 C148H235N38O47 的计算值 3293.6931; 实测值 1098.9111	B2	m/z 1099.1 $[M+3H]^{3+}$, R_T = 12.30 min

[0298] ND-未确定

[0299] 生物学活性

[0300] 以下实施例被提供以说明本发明的优选的方面,并且不意图限制本发明的范围。

[0301] 实施例A.GLP-1肽的体外药理学表征-人类GLP1受体的功能性拮抗作用,cAMP积聚测定

[0302] 使用HiRange cAMP试剂盒(Cisbio)来评估用激动剂配体(GLP-1(7-36)酰胺肽,Tocris)刺激GLP-1R后对cAMP产生的拮抗剂抑制。该方法遵循试剂盒中提供的两步方案。简言之,用1%v/v GLP-1R Bacmam感染持续24h的HEK细胞使用细胞解离溶液(Gibco)来收获,离心并且再悬浮在测定缓冲液(HBSS(Lonza),补充有0.5mM IBMX(Tocris))中。测试化合物的DMSO储备液在测定缓冲液中被连续稀释,并且添加到96孔的半区(half area)白色板(Costar)中。测定中的最终DMSO浓度是0.3%。将每孔20K个细胞添加至板,随后进行30min孵育(加湿空气(5%CO_2),37℃)。然后,通过添加相当于EC80浓度的GLP-1(7-36)肽,刺激细胞持续另外的30min(加湿空气(5%CO_2),37℃)。通过在提供于试剂盒中的溶胞缓冲液中添加HTRF检测试剂来停止cAMP的细胞内积聚。在RT的1小时孵育之后,在Pherastar FS(BMG Labtech,Inc.)上读取板。Dotmatics Studies软件被用于将数据拟合为四参数浓度响应曲线。所计算的IC50值针对激动剂浓度使用Cheng-Prusoff方程的适应型(adaptation)来校正,以生成泛函数pKb值:$fpKb = -log10(\frac{IC_{50}}{\frac{[A]}{[EC50]}+1})$。

[0303]

实施例	人类GLP-1R拮抗剂cAMP fpKb	实施例	人类GLP-1R拮抗剂cAMP fpKb
Ex 9-39	7.8	43	8.5
1	8.2	44	8.7
2	8.4	45	8.4
3	8.3	46	8.4
4	8.3	47	8.4
5	8.3	48	8.5
6	8.3	49	8.4
7	8.3	50	8.3
8	8.3	51	8.3
9	8.6	52	8.3
10	8.2	53	8.8
11	8.2	54	8.4
12	8.2	55	8.3
13	8.4	56	8.2
14	8.4	57	8.2
15	8.3	58	8.2
16	8.3	59	8.3
17	8.2	60	8.3
18	8.5	61	8.7
19	8.3	62	8.5
20	8.4	63	9.0
21	8.2	64	8.6
22	8.3	65	8.5
23	8.6	66	8.2
24	8.6	67	8.2
25	8.2	68	8.5
26	8.2	69	8.4
27	8.3	70	8.3
28	8.2	71	8.8
29	8.4	72	8.5
30	8.2	73	8.6
31	8.2	74	8.5
32	8.5	75	8.6
33	8.3	76	8.4
34	8.3	77	8.5
35	8.3	78	8.4
36	8.3	79	8.4
37	8.5	80	8.3
38	8.5	81	8.3
39	8.3	82	8.3
40	8.2	83	8.5
41	8.3	84	8.4
42	8.5	85	9.1

[0304] 实施例B.GLP-1肽的体外药理学表征-小鼠GLP1受体的功能性拮抗作用,cAMP积聚测定:

[0305] 使用HitHunter cAMP测定(DiscoverX)来评估用激动剂配体刺激GLP-1R后对cAMP产生的拮抗剂抑制。该方法遵循试剂盒中提供的拮抗剂程序步骤。简言之,将稳定地表达小鼠GLP-1R的CHO-K1细胞解冻,并且以每孔在20μl总体积的CP05试剂中的10K个细胞铺板到白色壁的384孔板中,并且在37℃在Cytomat中孵育过夜。在测定的当天,将培养基用15μl的HBSS/10mM HEPES代替。将测试化合物的DMSO储备液在DMSO中连续稀释,并且然后在HBSS/

10mM HEPES中进一步稀释，每种浓度5μl被添加至板，随后进行在37℃的30min孵育。测定中的最终DMSO浓度是1％。通过添加相当于EC_{80}浓度的艾塞那肽-4，在37℃刺激细胞持续另外的30min。通过在提供于试剂盒中的溶胞缓冲液中添加HitHunter检测试剂来停止cAMP的细胞内积聚。在黑暗中在RT的1小时孵育之后，在Envision(Perkin Elmer)上读取板。Dotmatics Studies软件被用于将数据拟合为四参数浓度响应曲线。所计算的IC50值针对激动剂浓度使用Cheng-Prusoff方程的适应型来校正，以生成泛函数pKb值：

[0306] $$fpKb = -log10\left(\frac{IC_{50}}{\frac{[A]}{[EC50]}+1}\right)$$ 。

[0307]

实施例	小鼠GLP-1R拮抗剂cAMP fpKb	实施例	小鼠GLP-1R拮抗剂cAMP fpKb
Ex 9-39	7.2	**55**	7.9
2	7.0	**56**	8.0
3	7.4	**57**	8.1
10	7.7	**58**	8.1
24	8.0	**59**	8.1
25	7.8	**62**	7.9
29	7.7	**64**	8.3
30	7.9	**65**	8.4
32	7.8	**69**	7.8
35	7.4	**70**	7.5
36	7.4	**71**	7.3
38	7.6	**72**	7.9
39	7.2	**73**	7.7
44	7.1	**74**	7.7
45	7.5	**75**	7.5
46	7.2	**76**	7.6
47	7.0	**77**	7.7
48	7.1	**78**	7.5
49	7.0	**79**	7.6
50	7.0	**80**	7.5
52	7.8	**84**	8.3
53	7.8	**85**	8.0
54	7.6		

[0308] 实施例C：小鼠腹膜内葡萄糖耐受测试(intraperitoneal glucose tolerance test)(ipGTT)

[0309] 本研究的目的是在瘦的雄性C57BL/6J小鼠中评价前导GLP1拮抗剂肽的静脉内施用对于阻断/减少/拮抗艾塞那肽-4-诱导的(GLP-1受体激动剂)的葡萄糖耐受的改善的影响。葡萄糖通过腹膜内途径施用。

[0310] 材料和方法

[0311] 瘦的雄性C57BL/6J JAX小鼠在抵达后和在整个研究过程中单独饲养在聚丙烯笼中，该笼处于正常期(normal phase)12h的光-暗循环(07:00开灯)。相对湿度通常将是55±15％，其中避免长时间低于40％RH或高于70％RH。除非另外说明，否则在研究期间，动物自由随意获得标准的维持饮食和自来水。

[0312] 实验程序

[0313] 为了使动物熟悉给药方案，使动物习惯于动物单元和饮食持续约2周，其中在研究

之前的5天中进行每日处理。动物基于体重被随机化，并且确保各组关于平均体重尽可能接近地平衡。

[0314] 在ipGTT的前一天，所有动物被禁食(保持自由获得水)。在实验当天，动物被转移到单独的房间。在处理1之前(葡萄糖之前(pre-glucose)20分钟)，从所有动物采集基线血样。5分钟之后，通过静脉内途径(葡萄糖之前15分钟)给予小鼠处理1。处理2(艾塞那肽-4或媒介物)在葡萄糖负载(glucose load)之前10分钟被施用(所有组)。在给予处理2之后10分钟，通过腹膜内途径向动物施用D-葡萄糖的葡萄糖负载(2.0g/kg，以5ml/kg的体积，以400mg/ml的浓度)。在葡萄糖施用之前3分钟和葡萄糖施用后10分钟、30分钟、60分钟、90分钟和120分钟采集血样。随后在10分钟时以单次重复(single replicate)来测定血浆样品的葡萄糖和胰岛素，并且通过稳健回归分析数据，以及通过梯形法则针对葡萄糖数据计算0分钟至120分钟的AUC(作为总AUC和从基线的AUC)，并通过相同的方法进行分析。

[0315] 图1示出了实施例24、实施例31、实施例34、实施例38、实施例44、实施例68和实施例85的结果。在葡萄糖施用后0min-120min时间段内的葡萄糖AUC。通过Williams检验与艾塞那肽-4相比的实施例化合物的效果。*p<0.05，**p<0.01，***p<0.001。

[0316] 图2示出了实施例24、实施例31、实施例34、实施例38、实施例44、实施例68和实施例85的结果。葡萄糖施用后10分钟的血浆胰岛素(ng/ml)。通过Williams检验与艾塞那肽-4相比的实施例化合物的效果。*p<0.05，**p<0.01，***p<0.001。

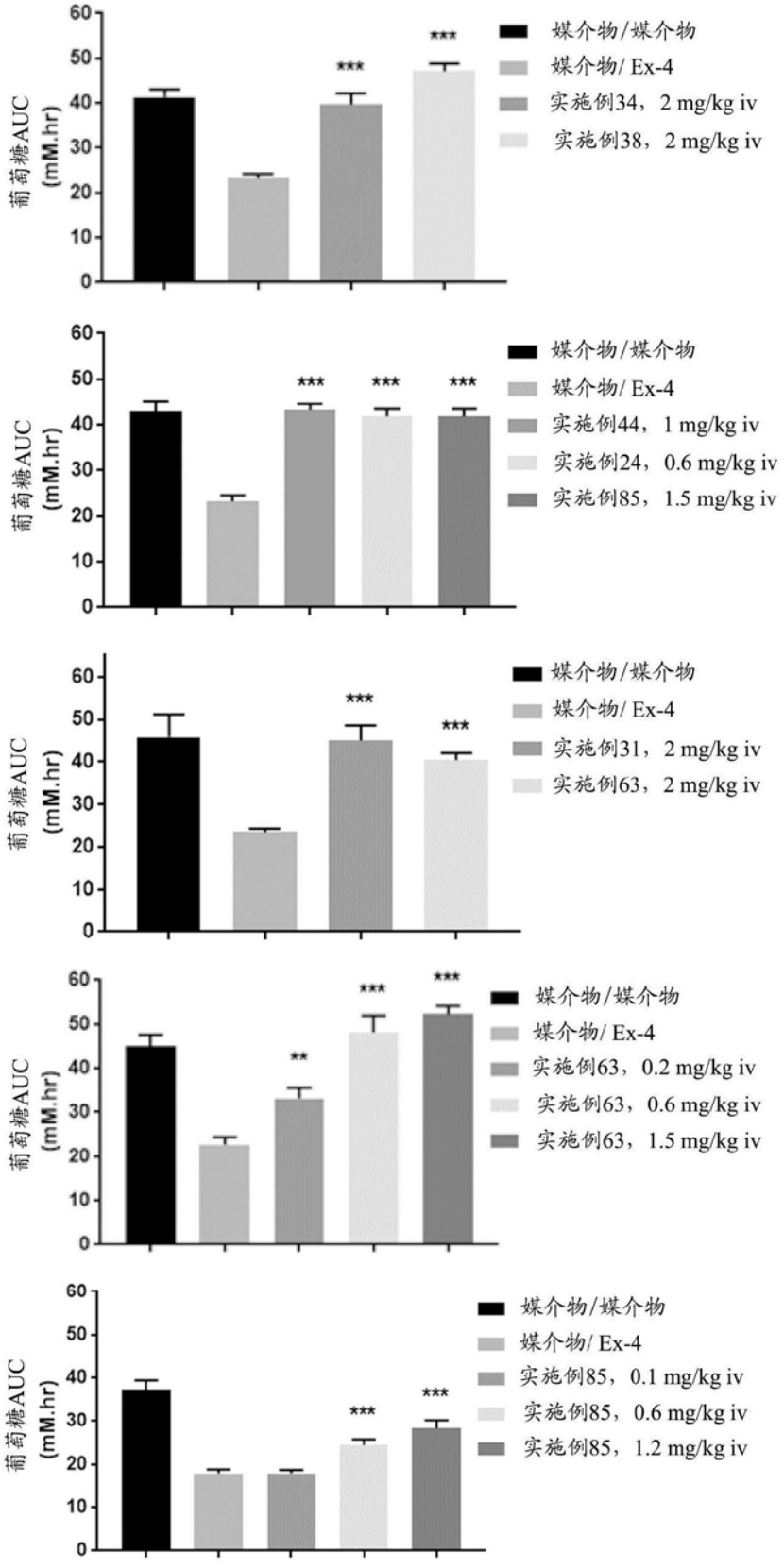

葡萄糖AUC (mM.hr)
媒介物/媒介物
媒介物/ Ex-4
实施例34，2 mg/kg iv
实施例38，2 mg/kg iv
葡萄糖AUC (mM.hr)
媒介物/媒介物
媒介物/ Ex-4
实施例44，1 mg/kg iv
实施例24，0.6 mg/kg iv
实施例85，1.5 mg/kg iv
葡萄糖AUC (mM.hr)
媒介物/媒介物
媒介物/ Ex-4
实施例31，2 mg/kg iv
实施例63，2 mg/kg iv
葡萄糖AUC (mM.hr)
媒介物/媒介物
媒介物/ Ex-4
实施例63，0.2 mg/kg iv
实施例63，0.6 mg/kg iv
实施例63，1.5 mg/kg iv
葡萄糖AUC (mM.hr)
媒介物/媒介物
媒介物/ Ex-4
实施例85，0.1 mg/kg iv
实施例85，0.6 mg/kg iv
实施例85，1.2 mg/kg iv

图1

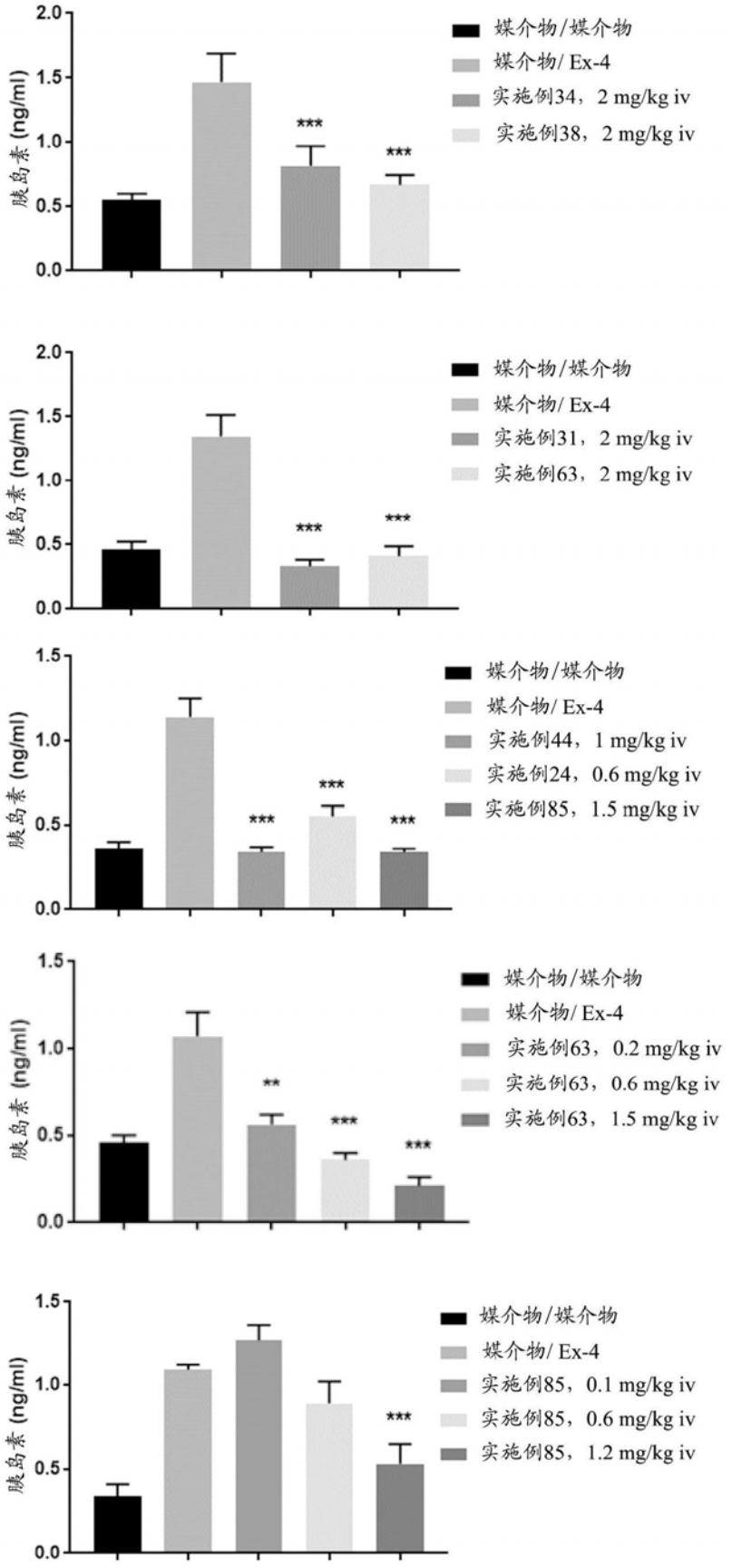

胰岛素 (ng/ml)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
媒介物/媒介物
媒介物/ Ex-4
实施例34，2 mg/kg iv
实施例38，2 mg/kg iv
***
***
胰岛素 (ng/ml)
媒介物/媒介物
媒介物/ Ex-4
实施例31，2 mg/kg iv
实施例63，2 mg/kg iv
***
***
胰岛素 (ng/ml)
媒介物/媒介物
媒介物/ Ex-4
实施例44，1 mg/kg iv
实施例24，0.6 mg/kg iv
实施例85，1.5 mg/kg iv
***
***
***
胰岛素 (ng/ml)
媒介物/媒介物
媒介物/ Ex-4
实施例63，0.2 mg/kg iv
实施例63，0.6 mg/kg iv
实施例63，1.5 mg/kg iv
**
***
***
胰岛素 (ng/ml)
媒介物/媒介物
媒介物/ Ex-4
实施例85，0.1 mg/kg iv
实施例85，0.6 mg/kg iv
实施例85，1.2 mg/kg iv
***

图2