



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116472053 A

(43) 申请公布日 2023.07.21

(21) 申请号 202180066716.X

(22) 申请日 2021.08.18

(30) 优先权数据

20315387.9 2020.08.19 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/072923 2021.08.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/038179 EN 2022.02.24

(71) 申请人 赛诺菲公司

地址 法国巴黎

(72) 发明人 S·伊里亚诺 L·卢卡特斯

L·莱德因 P·鲍维格

P·扎尼科 M-L·奥责奥克斯

N·哈兰德 Z·李 R·埃尔沃特

A·艾维斯 E·比安基

A·桑托普雷特 D·罗沃思

M·特利佩皮

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所  
有限公司 11038

专利代理师 谭玮

(51) Int.Cl.

A61K 38/16 (2006.01)

权利要求书4页 说明书91页

序列表159页 附图3页

(54) 发明名称

CRF2受体激动剂及其在治疗中的用途

(57) 摘要

本申请提供了化合物,其为包含本文公开的式(I)的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐。所述化合物作为促肾上腺皮质激素释放因子受体2(CRF2)的激动剂起作用,并且可用于治疗,尤其是治疗或预防心血管疾病、肥胖症和糖尿病。

1. 一种化合物, 其为包含式(I)的氨基酸序列的肽:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X23-X24-X25-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-X33-X34-X35-X36-X37-X38 (I)

其中

X1为异亮氨酸(I)或苯丙氨酸(F);

X2为缬氨酸(V)或苏氨酸(T);

X3为亮氨酸(L);

X4为丝氨酸(S);

X5为亮氨酸(L);

X6为天冬氨酸(D);

X7为缬氨酸(V)或D-缬氨酸(v);

X8为脯氨酸(P);

X9为异亮氨酸(I)或苏氨酸(T);

X10为赖氨酸(K)、谷氨酸(E)、组氨酸(H)或甘氨酸(G);

X11为异亮氨酸(I)或亮氨酸(L);

X12为赖氨酸(K), 其中所述赖氨酸侧链的 $\epsilon$ -氨基与白蛋白结合部分共价结合;

X13为谷氨酰胺(Q)或赖氨酸(K);

X14为异亮氨酸(I)、赖氨酸(K)或2-氨基异丁酸(Aib);

X15为亮氨酸(L);

X16为亮氨酸(L)或苯丙氨酸(F);

X17为谷氨酸(E)或赖氨酸(K);

X18为谷氨酰胺(Q);

X19为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q);

X20为赖氨酸(K)或精氨酸(R);

X21为谷氨酰胺(Q)或赖氨酸(K);

X22为赖氨酸(K)、精氨酸(R)或谷氨酸(E);

X23为赖氨酸(K)或2-氨基异丁酸(Aib);

X24为谷氨酰胺(Q)、2-氨基异丁酸(Aib)、亮氨酸(L)或谷氨酸(E);

X25为精氨酸(R)、赖氨酸(K)或2-氨基异丁酸(Aib);

X26为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)、2-氨基异丁酸(Aib)或谷氨酰胺(Q);

X27为谷氨酰胺(Q)、2-氨基异丁酸(Aib)或赖氨酸(K);

X28为丙氨酸(A);

X29为谷氨酸(E)或赖氨酸(K);

X30为赖氨酸(K)或苏氨酸(T);

X31为天冬酰胺(N)或丙氨酸(A);

X32为赖氨酸(K)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib);

X33为精氨酸(R)、赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q);

X34为异亮氨酸(I)或亮氨酸(L);

X35为亮氨酸(L)；

X36为丙氨酸(A)或谷氨酸(E)；

X37为谷氨酰胺(Q)或精氨酸(R)；以及

X38为异亮氨酸(I)或缬氨酸(V)；

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1的化合物,其中:

X1为异亮氨酸(I)；

X2为缬氨酸(V)；

X7为缬氨酸(V)或D-缬氨酸(v)

X9为异亮氨酸(I)或苏氨酸(T)；

X10为赖氨酸(K)或甘氨酸(G)；

X11为亮氨酸(L)；

X13为赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q)；

X14为赖氨酸(K)或异亮氨酸(I)；

X16为亮氨酸(L)；

X19为丙氨酸(A)或谷氨酸(E)；

X21为谷氨酰胺(Q)；

X22为谷氨酸(E)、精氨酸(R)或赖氨酸(K)；

X23为赖氨酸(K)或2-氨基异丁酸(Aib)；特别地为赖氨酸(K)；

X24为谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q)或2-氨基异丁酸(Aib)；

X25为赖氨酸(K)或精氨酸(R)；

X26为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q)；特别地为谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q)；

X27为2-氨基异丁酸(Aib)、赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q)；特别地为赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q)；更特别地为谷氨酰胺(Q)；

X29为谷氨酸(E)；

X30为赖氨酸(K)或苏氨酸(T)；特别地为赖氨酸(K)；

X31为天冬酰胺(N)；

X32为赖氨酸(K)或丙氨酸(A)；

X33为精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q)；特别地为精氨酸(R)；

X34为异亮氨酸(I)；

X35为亮氨酸(L)；

X36为丙氨酸(A)或谷氨酸(E)；特别地为谷氨酸(E)；

X37为精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q)；特别地为谷氨酰胺(Q)；以及

X38为缬氨酸(V)。

3. 权利要求1或权利要求2的化合物,其中:

X7为D-缬氨酸(v)；

X10为赖氨酸(K)或甘氨酸(G)；特别地为赖氨酸(K)；

X19为丙氨酸(A)或谷氨酸(E)；特别地为谷氨酸(E)；

X34为2-氨基异丁酸(Aib)或赖氨酸(K)；特别地为赖氨酸(K)；

X24为2-氨基异丁酸(Aib)或谷氨酰胺(Q);特别地为谷氨酰胺(Q);

X25为精氨酸(R);

X26为谷氨酰胺(Q)、丙氨酸(A)或谷氨酸(E);特别地为谷氨酰胺(Q)或谷氨酸(E);更特别地为谷氨酸(E);

X27为谷氨酰胺(Q)或赖氨酸(K);特别地为谷氨酰胺(Q);

X30为苏氨酸(T)或赖氨酸(K);特别地为赖氨酸(K);

X33为精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q);特别地为谷氨酰胺(Q);

X36为丙氨酸(A)或谷氨酸(E);特别地为丙氨酸(A);以及

X37为精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q);特别地为谷氨酰胺(Q)。

4. 前述权利要求中任一项的化合物,其中:

X10为赖氨酸;

X19为谷氨酸(E);

X24为谷氨酰胺(Q);

X25为精氨酸(R);

X26为谷氨酸(E);

X27为谷氨酰胺(Q)。

X30为赖氨酸(K);

X33为谷氨酰胺(Q);

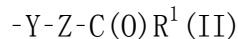
X36为丙氨酸(A);以及

X37为谷氨酰胺(Q)。

5. 前述权利要求中任一项的化合物,其中所述化合物为式(I)的氨基酸序列的肽,任选地其中X1处的氨基酸残基被乙酰化并且任选地其中X38处的氨基酸残基被酰胺化;或其药学上可接受的盐。

6. 权利要求5的化合物,其中所述X38处的氨基酸残基被酰胺化为C末端伯酰胺。

7. 前述权利要求中任一项的化合物,其中所述白蛋白结合部分为式(II)的基团:



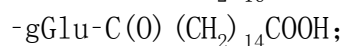
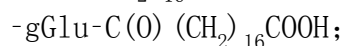
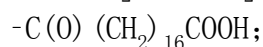
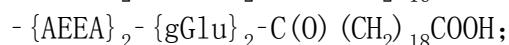
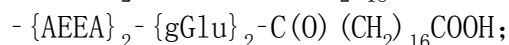
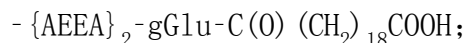
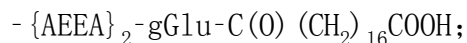
其中

Y为AEEA、{AEEA}<sub>2</sub>、{AEEA}<sub>3</sub>、Gly、{Gly}<sub>2</sub>、{Gly}<sub>3</sub>、N-MeGly、{N-MeGly}<sub>2</sub>、{N-MeGly}<sub>3</sub>或不存在,其中AEEA表示[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]-乙酰基;

Z为gGlu、{gGlu}<sub>2</sub>或不存在;以及

R<sup>1</sup>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>COOH或-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>,特别地为-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>COOH,其中x为12至22的整数。

8. 权利要求7的化合物,其中所述白蛋白结合部分选自以下基团:



- {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH; 以及

- {AEEA}<sub>2</sub>- {gGlu}<sub>2</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH。

9. 权利要求7的化合物, 其中所述白蛋白结合部分为 - {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH; 或 - {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH。

10. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物为SEQ ID NO 1至227中任一个的肽或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物为SEQ ID NO 3、7、35、83、130、135、136、137、138、139、140、141、142、147、149、151、152、171、172、173和174中任一个的肽或其药学上可接受的盐。

12. 一种药物组合物, 其包含前述权利要求中任一项的化合物和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

13. 用于治疗的权利要求1至11中任一项的化合物或权利要求12的药物组合物。

14. 权利要求1至11中任一项的化合物或权利要求12的药物组合物, 其用于治疗或预防患者心血管疾病、肥胖症或糖尿病的方法中。

15. 权利要求1至11中任一项的化合物或权利要求12的药物组合物, 其用作促肾上腺皮质激素释放因子受体2(CRF2)的激动剂。

## CRF2受体激动剂及其在治疗中的用途

### 技术领域

[0001] 本申请涉及作为促肾上腺皮质激素释放因子受体2(CRF2)激动剂的化合物及其在治疗中的用途,尤其是在治疗或预防心血管疾病、肥胖症和糖尿病中的用途。

### 背景技术

[0002] 尿皮质素(urocortin,UCN)是内源性肽,其通过促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)受体起作用,CRF受体为2型G蛋白偶联受体(GPCR)。CRF受体家族包括由CRHR1基因编码的CRF1受体和由CRHR2基因编码的CRF2受体。

[0003] 在哺乳动物中发现了三种已知的内源性尿皮质素:UCN1、UCN2和UCN3。尽管具有高度的序列同源性,但这些肽与CRF1和CRF2的结合是不同的。CRF1和CRF2被CRH和UCN1非选择性地激活,而UCN2和UCN3是CRF2选择性激动剂。特别地,UCN2是三十八个氨基酸的肽,其选择性地激活CRF2受体,包括已知的同种型CRF2-阿尔法( $\alpha$ )、-贝塔( $\beta$ )和-伽马( $\gamma$ )。

[0004] 尿皮质素及其受体参与对各种应激和病理情况的神经体液反应。特别地,尿皮质素在临床前模型和患有心力衰竭或高血压的患者中引起积极的血流动力学效应。尿皮质素和CRF受体在心脏和血管中表达,CRF2强表达而如果有的话CRF1最低限度地表达(参见Waser等人,Peptides,2006,27,3029-3038)。在实验模型中,通过CRF2激活起作用的尿皮质素已被证明通过减轻血管阻力以及心肌收缩力作用和松弛作用改善心血管功能。在临床研究中,UCN2和UCN3已被证明在健康志愿者中和在心力衰竭患者中具有直接的血管扩张作用(参见Stirrat等人,Br.J.Clin.Pharmacol.,2016,82,974-982),而UCN2也被证明在心力衰竭患者中增加心输出量并降低血管阻力(参见Davis等人,Eur.Heart J.,2007,28,2589-2597;和Chan等人,JACC:Heart Failure,2013,1,433-441)。UCN3的重组乙酸盐已在慢性稳定性心力衰竭患者的多中心研究中被证明改善心输出量并降低血管阻力(参见Gheorghide等人,Eur.J.Heart Fail.,2013,15,679-89)。

[0005] 最近的研究已经证明,小鼠中的UCN2和/或UCN3基因转移不仅改善心脏功能,还改善葡萄糖处置(参见Giamouridis等人,JACC:Basic to Translational Science,2018,3,2)。此外,皮下递送聚乙二醇化的UCN2已被证明改善葡萄糖耐量并增加骨骼肌中的葡萄糖摄取,同时通过限制食物摄入降低体重(参见Borg等人,Diabetes,2019,1403-1414)。这些发现表明,尿皮质素不仅可以用于治疗心血管疾病,还可以用于治疗例如糖尿病和肥胖症的疾病。

[0006] 然而,尿皮质素极短的半衰期仍然是其治疗用途的主要限制(参见Davies等人,JACC,2007,49,461-471)。迄今为止,如果不进行长期静脉输注,使用尿皮质素的治疗就无法持续。然而,慢性糖尿病或心力衰竭患者的管理需要适合于长期且在家自我给药的治疗。

[0007] 为了克服这样的限制,已经提出了各种尿皮质素类似物。例如,W02018013803(Alsina-Fernandez;Eli Lilly and Company)公开了UCN2的类似物,其被教导为可用于治疗例如慢性肾病和II型糖尿病的疾病中。

[0008] 然而,仍然需要改善的用作治疗剂的CRF2受体激动剂,尤其在治疗和预防心血管

疾病、肥胖症和糖尿病中。特别地,需要具有理想功效、药代动力学特性(例如改善的半衰期)和/或物理化学特性(例如改善的稳定性和/或溶解度)的CRF2激动剂。

[0009] 发明概述

[0010] 在第一方面,本申请提供了一种化合物,其为包含式(I)的氨基酸序列(SEQ ID NO:186)的肽:

[0011] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-X22-X23-X24-X25-X26-X27-X28-X29-X30-X31-X32-X33-X34-X35-X36-X37-X38  
(I)

[0012] 其中

[0013] X1为异亮氨酸(I)或苯丙氨酸(F);

[0014] X2为缬氨酸(V)或苏氨酸(T);

[0015] X3为亮氨酸(L);

[0016] X4为丝氨酸(S);

[0017] X5为亮氨酸(L);

[0018] X6为天冬氨酸(D);

[0019] X7为缬氨酸(V)或D-缬氨酸(v);

[0020] X8为脯氨酸(P);

[0021] X9为异亮氨酸(I)或苏氨酸(T);

[0022] X10为赖氨酸(K)、谷氨酸(E)、组氨酸(H)或甘氨酸(G);

[0023] X11为异亮氨酸(I)或亮氨酸(L);

[0024] X12为赖氨酸(K),其中赖氨酸侧链的 $\epsilon$ -氨基与白蛋白结合部分共价结合;

[0025] X13为谷氨酰胺(Q)或赖氨酸(K);

[0026] X14为异亮氨酸(I)、赖氨酸(K)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0027] X15为亮氨酸(L);

[0028] X16为亮氨酸(L)或苯丙氨酸(F);

[0029] X17为谷氨酸(E)或赖氨酸(K);

[0030] X18为谷氨酰胺(Q);

[0031] X19为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q);

[0032] X20为赖氨酸(K)或精氨酸(R);

[0033] X21为谷氨酰胺(Q)或赖氨酸(K);

[0034] X22为赖氨酸(K)、精氨酸(R)或谷氨酸(E);

[0035] X23为赖氨酸(K)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0036] X24为谷氨酰胺(Q)、2-氨基异丁酸(Aib)、亮氨酸(L)或谷氨酸(E);

[0037] X25为精氨酸(R)、赖氨酸(K)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0038] X26为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)、2-氨基异丁酸(Aib)或谷氨酰胺(Q);

[0039] X27为谷氨酰胺(Q)、2-氨基异丁酸(Aib)或赖氨酸(K);

[0040] X28为丙氨酸(A);

[0041] X29为谷氨酸(E)或赖氨酸(K);

[0042] X30为赖氨酸(K)或苏氨酸(T);

- [0043] X31为天冬酰胺(N)或丙氨酸(A)；
- [0044] X32为赖氨酸(K)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib)；
- [0045] X33为精氨酸(R)、赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q)；
- [0046] X34为异亮氨酸(I)或亮氨酸(L)；
- [0047] X35为亮氨酸(L)；
- [0048] X36为丙氨酸(A)或谷氨酸(E)；
- [0049] X37为谷氨酰胺(Q)或精氨酸(R)；以及
- [0050] X38为异亮氨酸(I)或缬氨酸(V)；
- [0051] 或其药学上可接受的盐。

[0052] 在本申请的第二方面,提供了药物组合物,其包含本申请的化合物和药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0053] 本文公开的化合物和药物组合物在治疗中是有用的,并且可通过激动CRF2受体用于治疗或预防各种疾病。因此,在其他方面,本申请涉及化合物和药物组合物在治疗中的用途,尤其在治疗或预防心血管疾病、肥胖症、糖尿病、肌肉减少症、肌肉萎缩症、肾病、肺动脉高压、外周动脉疾病、炎症、变态反应和组织缺血中的用途;特别在治疗或预防尤其包括心力衰竭的心血管疾病、肥胖症和糖尿病中的用途。

[0054] 附图的简要说明

[0055] 图1是描绘高脂肪饮食喂养的C57BL/6N小鼠(DIO)在整个给药期间的食物摄入的图表,每隔一天用SEQ ID NO:35的化合物(黑色圆圈)、参考化合物(灰色圆圈)或媒介物(白色圆圈)进行皮下处理。x轴表示研究日,y轴表示食物摄入量(以克表示)。数值以平均值±平均值的标准误差(SEM)表示。

[0056] 图2是描绘高脂肪饮食喂养的C57BL/6N小鼠(DIO)在整个给药期间的相对体重变化图,所述小鼠用SEQ ID NO:35的化合物(黑色圆圈)、参考化合物(灰色圆圈)或媒介物(白色圆圈)进行皮下处理。x轴表示研究日,y轴表示相对体重变化(以%表示)。数值以平均值±SEM表示。

[0057] 图3:来自根据本发明具有优化的稳定性曲线的肽的代表性序列,其中K[sema]代表K[gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>]。

[0058] 详细说明

[0059] 本申请涉及作为UCN2衍生物且可用作CRF2受体激动剂的化合物。所述化合物在CRF2受体上表现出理想的活性和选择性,特别地相对于CRF1受体,以及在相关动物模型中表现出改善的药代动力学特性和有益的体内效果。此外,所述化合物表现出理想的物理化学特性,例如理想的溶解度和稳定性,使它们成为用于皮下递送的溶液制剂的极佳候选物。所述化合物在治疗中是有用的,尤其在治疗或预防心血管疾病、肥胖症、糖尿病、肌肉减少症、肌肉萎缩症、肾病、肺动脉高压、外周动脉疾病、炎症、变态反应和组织缺血中是有用的;特别在治疗或预防尤其包括心力衰竭的心血管疾病、肥胖症和糖尿病中是有用的。

[0060] 化合物

[0061] 本申请的化合物为包含上述式(I)的氨基酸序列的肽或所述肽的药学上可接受的盐。

[0062] 在本申请中,氨基酸以它们的名称、它们通常已知的三字母符号或由IUPAC-IUB生化命名委员会推荐的单字母符号指代。也可以使用其他氨基酸普遍接受的三字母编码,例如Aib代表2-氨基异丁酸。除非另有表明,本申请的化合物中使用的所有氨基酸都是L-氨基酸。因此,例如,L-缬氨酸被称为“缬氨酸”、“V”或“Val”,而D-缬氨酸被具体地如此标识。

[0063] 在一个实施方案中,X1为异亮氨酸(I)。

[0064] 在一个实施方案中,X2为缬氨酸(V)。

[0065] 在一个实施方案中,X9为异亮氨酸(I)。

[0066] 在一个实施方案中,X10为赖氨酸(K)或甘氨酸(G)。

[0067] 在一个实施方案中,X11为亮氨酸(L)。

[0068] 在一个实施方案中,X14为异亮氨酸(I)。

[0069] 在一个实施方案中,X16为亮氨酸(L)。

[0070] 在一个实施方案中,X19为丙氨酸(A)或谷氨酸(E)。

[0071] 在一个实施方案中,X21为谷氨酰胺(Q)。

[0072] 在一个实施方案中,X22为赖氨酸(K)。

[0073] 在一个实施方案中,X24为谷氨酰胺(Q)或2-氨基异丁酸(Aib)。

[0074] 在一个实施方案中,X25为精氨酸(R)。

[0075] 在一个实施方案中,X26为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q)。

[0076] 在一个实施方案中,X27为谷氨酰胺(Q)。

[0077] 在一个实施方案中,X29为谷氨酸(E)。

[0078] 在一个实施方案中,X31为天冬酰胺(N)。

[0079] 在一个实施方案中,X32为赖氨酸(K)。

[0080] 在一个实施方案中,X33为精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q)。

[0081] 在一个实施方案中,X34为异亮氨酸(I)。

[0082] 在一个实施方案中,X35为亮氨酸(L)。

[0083] 在一个实施方案中,X38为缬氨酸(V)。

[0084] 在一个实施方案中,X38处的氨基酸残基被酰胺化。

[0085] 在一个实施方案中,X1处的氨基酸残基被乙酰化。

[0086] 在一个实施方案中:

[0087] X1为异亮氨酸(I);

[0088] X2为缬氨酸(V);

[0089] X9为异亮氨酸(I);

[0090] X10为赖氨酸(K)或甘氨酸(G);

[0091] X11为亮氨酸(L);

[0092] X14为异亮氨酸(I);

[0093] X16为亮氨酸(L);

[0094] X19为丙氨酸(A)或谷氨酸(E);

[0095] X21为谷氨酰胺(Q);

[0096] X22为赖氨酸(K);

[0097] X24为谷氨酰胺(Q)或2-氨基异丁酸(Aib);

- [0098] X25为精氨酸(R)；
- [0099] X26为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q)；X27为谷氨酰胺(Q)；
- [0100] X29为谷氨酸(E)；
- [0101] X31为天冬酰胺(N)；
- [0102] X32为赖氨酸(K)；
- [0103] X33为精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q)；
- [0104] X34为异亮氨酸(I)；
- [0105] X35为亮氨酸(L)；以及
- [0106] X38为缬氨酸(V)。
- [0107] 在一个实施方案中：
- [0108] X10为赖氨酸(K)；
- [0109] X19为谷氨酸(E)；
- [0110] X24为谷氨酰胺(Q)；以及
- [0111] X26为谷氨酸(E)。
- [0112] 在一个实施方案中：
- [0113] X33为谷氨酰胺(Q)；以及
- [0114] X37为谷氨酰胺(Q)。
- [0115] 在一个实施方案中：
- [0116] X1为异亮氨酸(I)；
- [0117] X2为缬氨酸(V)；
- [0118] X9为异亮氨酸(I)；
- [0119] X10为赖氨酸(K)；
- [0120] X11为亮氨酸(L)；
- [0121] X14为异亮氨酸(I)；
- [0122] X16为亮氨酸(L)；
- [0123] X19为谷氨酸(E)；
- [0124] X21为谷氨酰胺(Q)；
- [0125] X22为赖氨酸(K)；
- [0126] X24为谷氨酰胺(Q)；
- [0127] X25为精氨酸(R)；
- [0128] X26为谷氨酸(E)；
- [0129] X27为谷氨酰胺(Q)；
- [0130] X29为谷氨酸(E)；
- [0131] X31为天冬酰胺(N)；
- [0132] X32为赖氨酸(K)；
- [0133] X33为谷氨酰胺(Q)；
- [0134] X34为异亮氨酸(I)；
- [0135] X35为亮氨酸(L)；
- [0136] X37为谷氨酰胺(Q)；以及

[0137] X38为缬氨酸(V)。

[0138] 如上所述,本发明的化合物在式(I)中X12所示的位置包含经修饰的赖氨酸(K)残基,其中白蛋白结合部分与赖氨酸侧链的 $\epsilon$ -氨基共价结合。

[0139] 如本文所用,术语“白蛋白结合部分”指能够通过共价或非共价结合而与白蛋白结合的部分。在实施方案中,所述白蛋白结合部分能够通过非共价结合与白蛋白结合。所述白蛋白结合部分可以包含或由选自以下的组组成:脂肪酸、酞菁、香豆素、黄酮、四环素、萘、芳基羧酸、杂芳基羧酸、脂质、烷基胺、环状或线性四吡咯及其有机金属化合物、卤素取代的芳香酸衍生物、有机染料以及色氨酸和甲状腺素的衍生物。

[0140] 在特定的实施方案中,所述白蛋白结合部分包含C14-C24脂肪酸基团,其通过直接的键或连接基与赖氨酸侧链的 $\epsilon$ -氨基缀合。如本文所用,术语“C14-C24脂肪酸”是指具有14至24个碳原子的羧酸。所述C14-C24脂肪酸可以是饱和一元酸或饱和二酸。“饱和”是指脂肪酸不含碳-碳双键或碳-碳三键。

[0141] 饱和C14-C24脂肪酸的实例包括肉豆蔻酸(十四烷酸;C14一元酸)、十四烷二酸(C14二酸)、十五酸(十五烷酸;C15一元酸)、十五烷二酸(C15二酸)、棕榈酸(十六烷酸;C16一元酸)、十六烷二酸(C16二酸)、十七酸(十七烷酸;C17一元酸)、十七烷二酸(C17二酸)、硬脂酸(十八烷酸;C18一元酸)、十八烷二酸(C18二酸)、十九酸(十九烷酸;C19一元酸)、十九烷二酸(C19二酸)、花生酸(arachidic acid)(二十烷酸;C20一元酸)、二十烷二酸(C20二酸)、二十一酸(heneicosylic acid)(二十一烷酸;C21一元酸)、二十一烷二酸(C21二酸)、山嵛酸(二十二烷酸;C22一元酸)、二十二烷二酸(C22二酸)、木蜡酸(二十四烷酸;C24一元酸)、二十三烷酸(C23一元酸)、二十三烷二酸(C23二酸)和二十四烷二酸(C24二酸)。

[0142] 在一个实施方案中,所述C14-C24脂肪酸基团选自棕榈酸(十六烷酸;C16一元酸)、十六烷二酸(C16二酸)、硬脂酸(十八烷酸;C18一元酸)、十八烷二酸(C18二酸)、花生酸(二十烷酸;C20一元酸)和二十烷二酸(C20二酸)。

[0143] 所述C14-C24脂肪酸可以直接与赖氨酸侧链的 $\epsilon$ -氨基结合。可替代地,所述C14-C24脂肪酸可以通过连接基与赖氨酸侧链的 $\epsilon$ -氨基结合。所述连接基可以包含一个或多个选自以下的基团:[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰基(本文称为“AEEA”)、甘氨酸(Gly)、N-甲基甘氨酸(N-MeGly)、3-[2-[2-[2-(2-氨基乙氧基)-乙氧基]-乙氧基]-乙氧基]-丙酸(CAS号663921-15-1,也称为氨基-PEG4-酸或(PEO)4-氨基丙酸)、氨基-PEG6-酸(CAS号905954-28-1)、氨基-PEG8-酸(CAS号756526-04-2)和 $\gamma$ -谷氨酸(gGlu);特别地选自AEEA、Gly、N-MeGly和gGlu;更特别地选自AEEA和gGlu。

[0144] 在一个实施方案中,所述白蛋白结合部分为式(II)的基团:

[0145]  $-Z^1-Y-Z^2-C(O)R^1$  (II)

[0146] 其中

[0147] Y为AEEA、{AEEA}<sub>2</sub>、{AEEA}<sub>3</sub>、Gly、{Gly}<sub>2</sub>、{Gly}<sub>3</sub>、N-MeGly、{N-MeGly}<sub>2</sub>、{N-MeGly}<sub>3</sub>或不存在;

[0148] Z<sup>1</sup>和Z<sup>2</sup>各自独立地选自gGlu、{gGlu}<sub>2</sub>、{gGlu}<sub>3</sub>、{gGlu}<sub>4</sub>或不存在;以及

[0149] R<sup>1</sup>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>COOH或-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub>;特别地为-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>COOH,其中x是12至22的整数。

[0150] 在一个实施方案中,Z<sup>1</sup>不存在,Y为{AEEA}<sub>2</sub>且Z<sup>2</sup>为gGlu或{gGlu}<sub>2</sub>。

[0151] 在一个实施方案中,Z<sup>1</sup>为gGlu或{gGlu}<sub>2</sub>,Y为{AEEA}<sub>2</sub>且Z<sup>2</sup>为gGlu或{gGlu}<sub>2</sub>。

[0152] 在一个实施方案中,  $Z^1$  不存在,  $Y$  不存在且  $Z^2$  为  $\text{gGlu}$  或  $\{\text{gGlu}\}_2$ 。

[0153] 在一个实施方案中,  $Y$  和  $Z^1$  和  $Z^2$  都不存在。

[0154] 令人惊奇地发现并且如从下文实施例显而易见的, 包含游离羧酸的白蛋白结合部分具有改善的 CRF2 选择性。因此, 在特定的实施方案中,  $R^1$  为  $-(\text{CH}_2)_x\text{COOH}$ , 其中  $x$  为 14、16 或 18; 特别地为 16 或 18; 更特别地为 14 或 16; 甚至更特别地为 14。

[0155] 在一个实施方案中,  $R^1$  为  $-(\text{CH}_2)_x\text{CH}_3$ , 其中  $x$  为 14、16 或 18; 特别地为 14 和 16。

[0156] 在一个实施方案中, 所述白蛋白结合部分选自以下基团:

[0157]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$

[0158]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$

[0159]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$

[0160]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$

[0161]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_3$

[0162]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$

[0163]  $-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$

[0164]  $-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$

[0165]  $-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$

[0166]  $-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$

[0167]  $-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_3$

[0168]  $-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$

[0169]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$

[0170]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$

[0171]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$

[0172]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$

[0173]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_3$

[0174]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$

[0175] 在一个实施方案中, 所述白蛋白结合部分选自以下基团:

[0176]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$

[0177]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$

[0178]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$

[0179]  $-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$

[0180]  $-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$

[0181]  $-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$

[0182]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$

[0183]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$

[0184]  $-(\text{gGlu})_{n=1-4}-(\text{AEEA})_{n=1,2}-(\text{gGlu})_{n=1-4}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$

[0185] 在一个实施方案中, 所述白蛋白结合部分选自以下基团:

[0186]  $-\{\text{AEEA}\}_2-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH};$

[0187]  $-\{\text{AEEA}\}_2-\text{gGlu}-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH};$

[0188]  $-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH};$

- [0189] - {AEEA}<sub>2</sub>- {gGlu}<sub>2</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>COOH;
- [0190] -C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH;
- [0191] -gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH;
- [0192] -gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>;
- [0193] -gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH;
- [0194] - {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH;
- [0195] - {AEEA}<sub>2</sub>- {gGlu}<sub>2</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH;
- [0196] - {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>; 和
- [0197] - {AEEA}<sub>2</sub>- {gGlu}<sub>2</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>。
- [0198] 在一个实施方案中,所述白蛋白结合部分选自以下基团:
- [0199] - {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH;
- [0200] - {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>COOH;
- [0201] - {AEEA}<sub>2</sub>- {gGlu}<sub>2</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH;
- [0202] - {AEEA}<sub>2</sub>- {gGlu}<sub>2</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>COOH;
- [0203] -C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH;
- [0204] -gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH;
- [0205] -gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH;
- [0206] - {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH; 和
- [0207] - {AEEA}<sub>2</sub>- {gGlu}<sub>2</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH。
- [0208] 在一个实施方案中,所述白蛋白结合部分选自以下基团:
- [0209] - (gGlu)<sub>n=1-4</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH;
- [0210] - (gGlu)<sub>n=1-4</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH;
- [0211] - (AEEA)<sub>n=1,2</sub>- (gGlu)<sub>n=1-4</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH;
- [0212] - (AEEA)<sub>n=1,2</sub>- (gGlu)<sub>n=1-4</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH;
- [0213] - (gGlu)<sub>n=1-4</sub>- (AEEA)<sub>n=1,2</sub>- (gGlu)<sub>n=1-4</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH; 和
- [0214] - (gGlu)<sub>n=1-4</sub>- (AEEA)<sub>n=1,2</sub>- (gGlu)<sub>n=1-4</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH。
- [0215] 在一个实施方案中,所述白蛋白结合部分选自以下基团:
- [0216] - {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH;
- [0217] - {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH;
- [0218] - {AEEA}<sub>2</sub>- {gGlu}<sub>2</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH;
- [0219] - {AEEA}<sub>2</sub>- {gGlu}<sub>2</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH;
- [0220] -C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH;
- [0221] -C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH;
- [0222] -gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH; 和
- [0223] -gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH。
- [0224] 在一个实施方案中,所述白蛋白结合部分选自以下基团:
- [0225] - (gGlu)<sub>n=1-4</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH;
- [0226] - (AEEA)<sub>n=1,2</sub>- (gGlu)<sub>n=1-4</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH; 和
- [0227] - (gGlu)<sub>n=1-4</sub>- (AEEA)<sub>n=1,2</sub>- (gGlu)<sub>n=1-4</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH。

[0228] 在一个实施方案中,所述白蛋白结合部分选自以下基团:

[0229]  $-\{AEEA\}_2-gGlu-C(O)(CH_2)_{14}COOH$ ;

[0230]  $-\{AEEA\}_2-\{gGlu\}_2-C(O)(CH_2)_{14}COOH$ ;

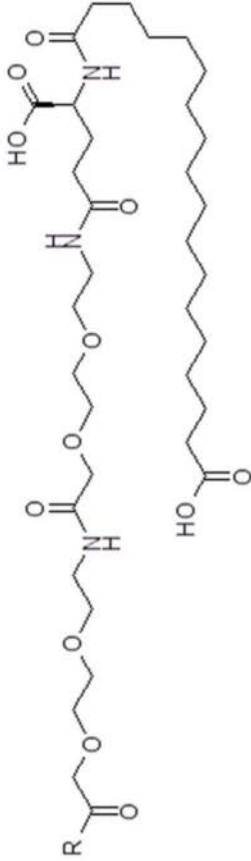
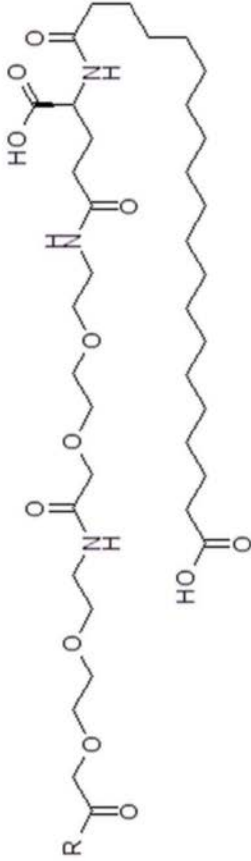
[0231]  $-C(O)(CH_2)_{14}COOH$ ;和

[0232]  $-gGlu-C(O)(CH_2)_{14}COOH$ 。

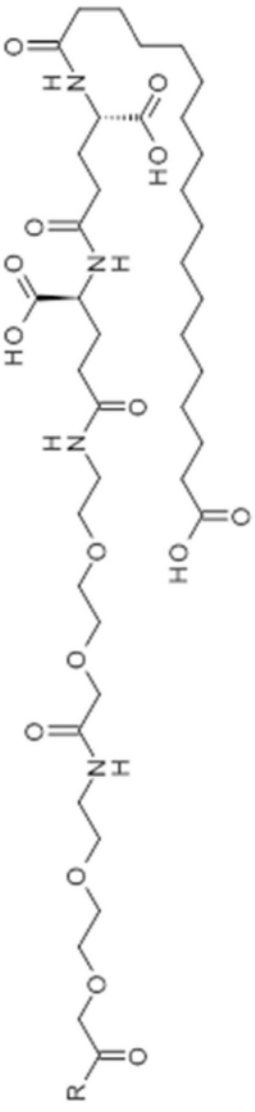
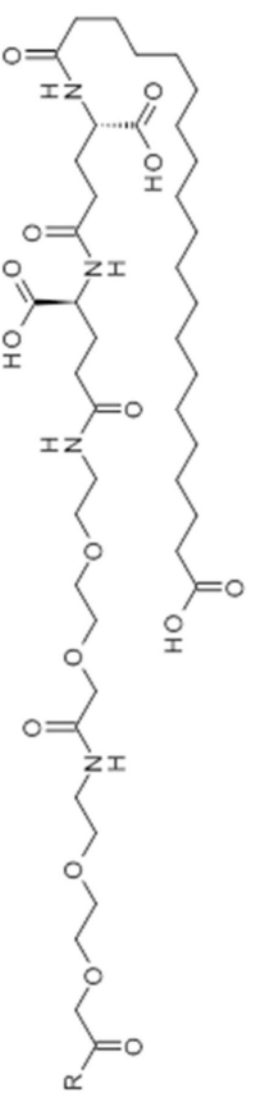
[0233] 在一个实施方案中,所述白蛋白结合部分为 $-\{AEEA\}_2-gGlu-C(O)(CH_2)_{14}COOH$ ;或 $-\{AEEA\}_2-gGlu-C(O)(CH_2)_{16}COOH$ 。

[0234] 下表1中显示了这些基团的化学结构和IUPAC名称,其中R表示每个基团与X12处赖氨酸残基的 $\epsilon$ 氨基的连接点:

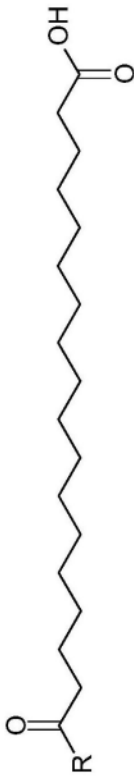
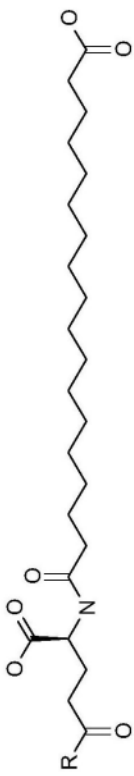
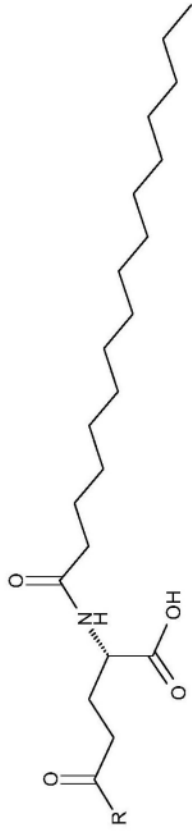
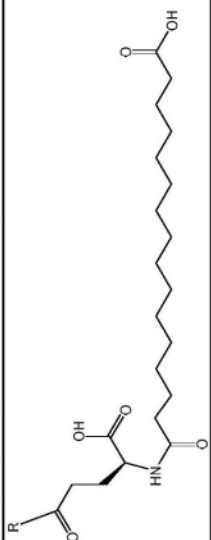
[0235]

基团	化学结构和 IUPAC 名称
<p style="text-align: center;"><b>-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;"><b>[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]-乙氧基]-乙氧基]-酰基]氧基]乙氧基]乙氧基-</b></p>
<p style="text-align: center;"><b>-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>COOH</b></p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;"><b>[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]-乙氧基]-乙氧基]-酰基]氧基]乙氧基]乙氧基-</b></p>

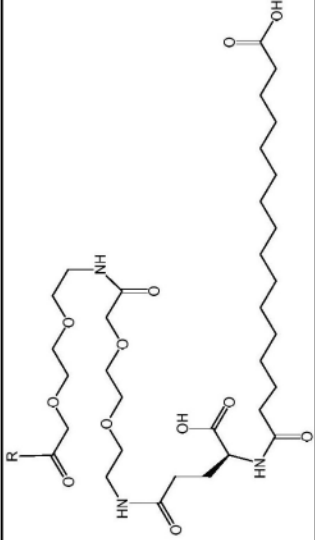
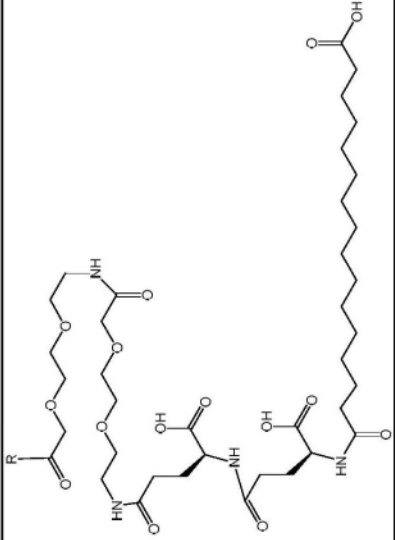
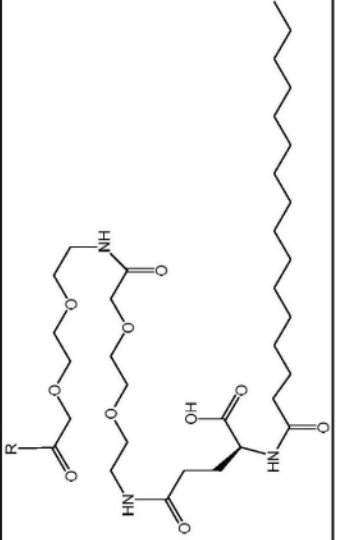
[0236]

基团	化学结构和 IUPAC 名称
<p>-{AEEA}<sub>2</sub>-{gGlu}<sub>2</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH</p>	 <p>12-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]乙氧基]-乙氧基]-乙氧基]-乙氧基]-乙氧基]-乙氧基-</p>
<p>-{AEEA}<sub>2</sub>-{gGlu}<sub>2</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>COOH</p>	 <p>12-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]乙氧基]-乙氧基]-乙氧基]-乙氧基]-乙氧基]-乙氧基-</p>

[0237]

基团	化学结构和 IUPAC 名称
-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH	 <p style="text-align: center;">18-氧代十八烷酸</p>
-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH	 <p style="text-align: center;">18-[[<i>(1S)</i>-1-羧基-4-氧代-丁基]氨基]-18-氧代-十八烷酸</p>
-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>	 <p style="text-align: center;">(2<i>S</i>)-2-(<i>(2S)</i>-2-(十六酰基氨基)-5-氧代-戊酸</p>
-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH	

[0238]

基团	化学结构和 IUPAC 名称
<p style="text-align: center;"><b>-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH</b></p>	
<p style="text-align: center;"><b>-{AEEA}<sub>2</sub>-{gGlu}<sub>2</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH</b></p>	
<p style="text-align: center;"><b>-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub></b></p>	

[0239]

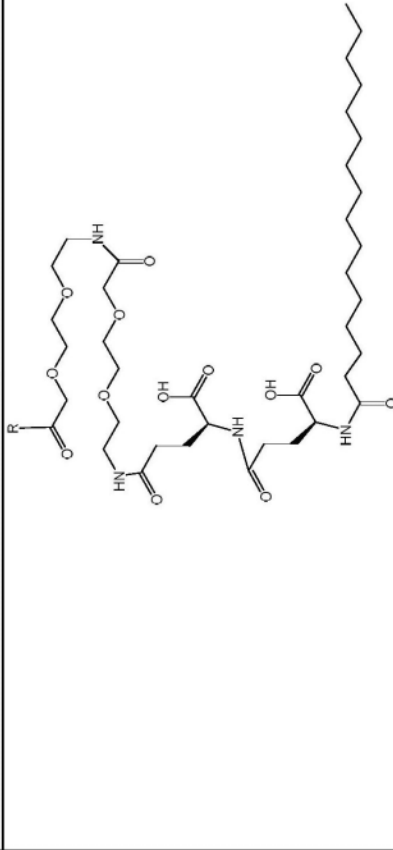
基团	化学结构和 IUPAC 名称
$-\{\text{AEEA}\}_2-\{\text{gGlu}\}_2-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	

表 1

[0240] 在特定的实施方案中,所述白蛋白结合部分为- {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH、- {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH 或- {AEEA}<sub>2</sub>-{gGlu}<sub>2</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH。在更特定的实施

方案中,所述白蛋白结合部分为- {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH。

[0241] 在一个实施方案中,所述化合物为包含SEQ ID NO 1至227中任一氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐。

[0242] 在一个实施方案中,所述化合物为包含SEQ ID No 3、7、35、83、130、135、136、137、138、139、140、141、142、147、149、151、152、171、172、173和174中任一氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述化合物为包含SEQ ID NO 35、130、135、137、140、142、149、151和152中任一氨基酸序列的肽。在一个实施方案中,所述化合物为包含SEQ ID NO 35、130、83、135、136、137、138、139、147、151、174中任一氨基酸序列的肽。在更进一步的实施方案中,所述化合物为包含SEQ ID No 35、130、135、137、138、139、140、141、142、149、151和152中任一氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐。

[0243] 在一个实施方案中,所述化合物为式(I)的氨基酸序列的肽,任选地其中X1处的氨基酸残基被乙酰化并且任选地其中X38处的氨基酸残基被酰胺化;或其药学上可接受的盐。

[0244] 在一个实施方案中,所述化合物为式(I)的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐;其中:

[0245] X1为异亮氨酸(I);

[0246] X2为缬氨酸(V);

[0247] X7为缬氨酸(V)或D-缬氨酸(v)

[0248] X9为异亮氨酸(I)或苏氨酸(T);特别地为异亮氨酸(I);

[0249] X10为赖氨酸(K)或甘氨酸(G);

[0250] X11为亮氨酸(L);

[0251] X13为赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q);

[0252] X14为赖氨酸(K)或异亮氨酸(I);特别地为异亮氨酸(I)

[0253] X16为亮氨酸(L);

[0254] X19为丙氨酸(A)或谷氨酸(E);

[0255] X21为谷氨酰胺(Q);

[0256] X22为谷氨酸(E)或精氨酸(R)或赖氨酸(K);特别地为精氨酸(R)或赖氨酸(K);更特别地为赖氨酸(K);

[0257] X23为赖氨酸(K)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地为赖氨酸(K);

[0258] X24为谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q)或2-氨基异丁酸(Aib);特别地为谷氨酰胺(Q)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0259] X25为赖氨酸(K)或精氨酸(R);特别地为精氨酸(R);

[0260] X26为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q);特别地为谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q);

[0261] X27为赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q);特别地为赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q);更特别地为谷氨酰胺(Q);

[0262] X29为谷氨酸(E);

[0263] X30为赖氨酸(K)或苏氨酸(T);特别地为赖氨酸(K);

[0264] X31为天冬酰胺(N);

[0265] X32为赖氨酸(K)或丙氨酸(A);特别地为赖氨酸(K);

[0266] X33为精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q);

- [0267] X34为异亮氨酸(I)；
- [0268] X35为亮氨酸(L)；
- [0269] X36为丙氨酸(A)或谷氨酸(E)；特别地为谷氨酸(E)；
- [0270] X37为精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q)；特别地为谷氨酰胺(Q)；以及
- [0271] X38为缬氨酸(V)；
- [0272] 并且任选地其中X1处的氨基酸残基被乙酰化，并且任选地其中X38处的氨基酸残基被酰胺化。
- [0273] 在一个实施方案中，所述化合物为式(I)的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐；其中：
- [0274] X1为异亮氨酸(I)；
- [0275] X2为缬氨酸(V)；
- [0276] X7为D-缬氨酸(v)；
- [0277] X9为异亮氨酸(I)；
- [0278] X10为赖氨酸(K)或甘氨酸(G)；
- [0279] X11为亮氨酸(L)；
- [0280] X13为谷氨酰胺(Q)；
- [0281] X14为异亮氨酸(I)；
- [0282] X16为亮氨酸(L)；
- [0283] X19为丙氨酸(A)或谷氨酸(E)；
- [0284] X21为谷氨酰胺(Q)；
- [0285] X22为赖氨酸(K)；
- [0286] X23为赖氨酸(K)或2-氨基异丁酸(Aib)；
- [0287] X24为谷氨酰胺(Q)或2-氨基异丁酸(Aib)；
- [0288] X25为精氨酸(R)；
- [0289] X26为谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q)或丙氨酸(A)；
- [0290] X27为赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q)；特别地为谷氨酰胺(Q)；
- [0291] X29为谷氨酸(E)；
- [0292] X30为赖氨酸(K)或苏氨酸(T)；
- [0293] X31为天冬酰胺(N)；
- [0294] X32为赖氨酸(K)；
- [0295] X33为精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q)；
- [0296] X34为异亮氨酸(I)；
- [0297] X35为亮氨酸(L)；
- [0298] X36为谷氨酸(E)或丙氨酸(A)；
- [0299] X37为谷氨酰胺(Q)或精氨酸(R)；
- [0300] X38为缬氨酸(V)；
- [0301] 并且任选地其中X1处的氨基酸残基被乙酰化，并且任选地其中X38处的氨基酸残基被酰胺化。
- [0302] 在一个实施方案中，所述化合物为式(I)的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的

盐;其中:

- [0303] X1为异亮氨酸(I);
- [0304] X2为缬氨酸(V);
- [0305] X9为异亮氨酸(I);
- [0306] X10为赖氨酸(K);
- [0307] X11为亮氨酸(L);
- [0308] X14为异亮氨酸(I);
- [0309] X16为亮氨酸(L);
- [0310] X19为谷氨酸(E);
- [0311] X21为谷氨酰胺(Q);
- [0312] X22为赖氨酸(K);
- [0313] X24为谷氨酰胺(Q);
- [0314] X25为精氨酸(R);
- [0315] X26为谷氨酸(E);
- [0316] X27为谷氨酰胺(Q);
- [0317] X29为谷氨酸(E);
- [0318] X31为天冬酰胺(N);
- [0319] X32为赖氨酸(K);
- [0320] X33为谷氨酰胺(Q);
- [0321] X34为异亮氨酸(I);
- [0322] X35为亮氨酸(L);
- [0323] X37为谷氨酰胺(Q);以及
- [0324] X38为缬氨酸(V);
- [0325] 并且任选地其中X1处的氨基酸残基被乙酰化,并且任选地其中X38处的氨基酸残基被酰胺化。

[0326] 在一个实施方案中,所述化合物为式(I)的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐;其中:

- [0327] X7为D-缬氨酸(V);
- [0328] X10为赖氨酸;
- [0329] X19为谷氨酸(E);
- [0330] X24为谷氨酰胺(Q);
- [0331] X25为精氨酸(R);
- [0332] X26为谷氨酸(E);
- [0333] X27为谷氨酰胺(Q)。
- [0334] X30为赖氨酸(K);
- [0335] X33为谷氨酰胺(Q);
- [0336] X36为丙氨酸(A);
- [0337] X37为谷氨酰胺(Q);
- [0338] 并且任选地其中X1处的氨基酸残基被乙酰化,并且任选地其中X38处的氨基酸残

基被酰胺化。

[0339] 在一个实施方案中,所述化合物为式(I)的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐;其中X38处的氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺。

[0340] 在一个实施方案中,所述化合物为式(I)的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐;其中:

[0341] X1为异亮氨酸(I);

[0342] X2为缬氨酸(V);

[0343] X9为异亮氨酸(I);

[0344] X10为赖氨酸(K)或甘氨酸(G);

[0345] X11为亮氨酸(L);

[0346] X14为异亮氨酸(I);

[0347] X16为亮氨酸(L);

[0348] X19为丙氨酸(A)或谷氨酸(E);

[0349] X21为谷氨酰胺(Q);

[0350] X22为赖氨酸(K);

[0351] X24为谷氨酰胺(Q)或2-氨基异丁酸(Aib);

[0352] X25为精氨酸(R);

[0353] X26为丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q);

[0354] X27为谷氨酰胺(Q);

[0355] X29为谷氨酸(E);

[0356] X31为天冬酰胺(N);

[0357] X32为赖氨酸(K);

[0358] X33为精氨酸(R)或谷氨酰胺(Q);

[0359] X34为异亮氨酸(I);

[0360] X35为亮氨酸(L);以及

[0361] X38为缬氨酸(V);

[0362] 并且其中X38处的氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺。

[0363] 在一个实施方案中,所述化合物为式(I)的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐;其中:

[0364] X1为异亮氨酸(I);

[0365] X2为缬氨酸(V);

[0366] X9为异亮氨酸(I);

[0367] X10为赖氨酸(K)、谷氨酸(E)或甘氨酸(G);

[0368] X11为亮氨酸(L);

[0369] X14为异亮氨酸(I);

[0370] X15为亮氨酸(L)

[0371] X16为亮氨酸(L);

[0372] X19为丙氨酸(A)或谷氨酸(E);特别地为谷氨酸(E);

[0373] X21为谷氨酰胺(Q);

- [0374] X22为赖氨酸(K)或谷氨酸(E)；
- [0375] X23为2-氨基异丁酸(Aib)；
- [0376] X24为谷氨酰胺(Q)；
- [0377] X25为精氨酸(R)；
- [0378] X26为谷氨酸(E)；
- [0379] X27为谷氨酰胺(Q)；
- [0380] X29为谷氨酸(E)；
- [0381] X31为天冬酰胺(N)；
- [0382] X32为赖氨酸(K)或谷氨酸(E)；特别地为谷氨酸(E)；
- [0383] X33为谷氨酰胺(Q)；
- [0384] X34为异亮氨酸(I)；
- [0385] X35为亮氨酸(L)；以及
- [0386] X38为缬氨酸(V)；
- [0387] 并且其中X1处的氨基酸残基被乙酰化，X38处的氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺。
- [0388] 在一个实施方案中，所述化合物为式(I)的氨基酸序列的肽或其药学上可接受的盐；其中：
- [0389] X1为异亮氨酸(I)；
- [0390] X2为缬氨酸(V)；
- [0391] X9为异亮氨酸(I)；
- [0392] X10为赖氨酸(K)；
- [0393] X11为亮氨酸(L)；
- [0394] X14为异亮氨酸(I)；
- [0395] X16为亮氨酸(L)；
- [0396] X19为谷氨酸(E)；
- [0397] X21为谷氨酰胺(Q)；
- [0398] X22为赖氨酸(K)；
- [0399] X24为谷氨酰胺(Q)；
- [0400] X25为精氨酸(R)；
- [0401] X26为谷氨酸(E)；
- [0402] X27为谷氨酰胺(Q)；
- [0403] X29为谷氨酸(E)；
- [0404] X31为天冬酰胺(N)；
- [0405] X32为赖氨酸(K)；
- [0406] X33为谷氨酰胺(Q)；
- [0407] X34为异亮氨酸(I)；
- [0408] X35为亮氨酸(L)；
- [0409] X37为谷氨酰胺(Q)；以及
- [0410] X38为缬氨酸(V)；
- [0411] 并且其中X38处的氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺。

[0412] 在一个实施方案中,所述化合物为SEQ ID NO 1至227中任一的肽或其药学上可接受的盐。在下表2中列出了这些肽,其中K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,R<sup>a</sup>表示白蛋白结合部分,Ac-表示N末端乙酰化,并且-NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺:

[0413]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R <sup>a</sup>
1	IVLSLDVPIGLK*QILLEQEKEKEKQQAETNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
2	IVLSLDVPIKIK*KILLEQEKEKEKQQAETNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
3	IVLSLDVPIKIK*KILLEQEKEKEKQQAETNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
4	IVLSLDVPIGLK*QKLLKQEKQEKQQAETNAKILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
5	IVLSLDVPIGLK*QKLLKQQRQRKERQQAETNARILARV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
6	IVLSLDVPIGLK*QKLLKQQRQRKERQQAETNARILARV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
7	IVLSLDVPTKIK*QKLLKQERQRKERQQAETNARILARV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
8	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQKQKQKAKTAAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
9	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQKQKQKAKTAKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
10	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQKQKQKAKTNKQILEQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
11	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQKQKQKAKTNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
12	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQKQKQKQKAKTNAKILARV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
13	FTLSLDVPTKIK*QILFKQKQKQKQKQQAETNAQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
14	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQKQKQKAKTNAKILARV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
15	FTLSLDVPTKIK*QKLFKQAKKQKQKAKTNAQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
16	IVLSLDVPIGLK*QKLLKQQRQRKERQQAETNARILARV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH

[0414]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R <sup>a</sup>
17	IVLSLDVPIKPK*KILLEQEKQKQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
18	IVLSLDvPTKPK*QKLLKQERQRKEREQAENKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
19	IVLSLDvPTKPK*QKLLKQERQRAibEREQAENKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
20	IVLSLDvPTKPK*QKLLKQERQRKAibREQAENKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
21	IVLSLDvPTKPK*QKLLKQERQRKEAibEQAENKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
22	IVLSLDVPIKPK*QILLKQERQKAibQRQKAENKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
23	IVLSLDvPTKPK*QKLLKQERQRKEAibQAENKRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
24	IVLSLDvPTKPK*QKLLKQERQRKEREQAENKRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
25	IVLSLDvPTKPK*KKLLKQERKRKEREKAENARILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
26	IVLSLDvPTKPK*KKLLKQERKRKEREaibAEKNARILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
27	IVLSLDvPTKPK*KKLLKQERKRKEREQAENARILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
28	IVLSLDvPTKPK*KKLLKQERKRKEREKAEEKAARILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
29	IVLSLDvPTKPK*KKLLKQERKRKEREaibAEKAARILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
30	IVLSLDvPTKPK*KKLLKQERKRKEREQAEEKAARILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
31	IVLSLDvPTKPK*QKLLKQERQRKEREQAENaibRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
32	IVLSLDvPTKPK*QKLLKQERQRKEREQAENVRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>

[0415]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R <sup>a</sup>
33	IVLSLDVPTKLLK*QKLLKQERQKEREQAENKTRILERV-NH2	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
34	FTLSLDVPTKIK*QKLLKQEKQKQKQKAKTNKQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
35	IVLSLDVPIKLLK*KILLEQEKQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
36	IVLSLDVPTKLLK*QKLLKQERQKRAiBREQAEKNKRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
37	IVLSLDVPTKLLK*QKLLKQERQKEREQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
38	IVLSLDVPTKLLK*QKLLKQERQRAiBERQQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
39	IVLSLDVPIKLLK*QILLEQERQKEREQAETNAQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
40	IVLSLDVPIKLLK*QILLEQERQKEREQAETNVQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
41	IVLSLDVPIKLLK*QILLEQERQKEREQAENVRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
42	IVLSLDVPIKLLK*QILLEQERQRAiBERQQAENVRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
43	IVLSLDVPIKLLK*QILLEQAQKQKLLRAQAETNVRLILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
44	IVLSLDVPIKLLK*QILLEQAQKQKERAQAETNVRLILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
45	IVLSLDVPIKLLK*QILLEQAQKQKaiBLLKAQAETNVRLILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
46	IVLSLDVPIKLLK*QILLEQAQKQKaiBLLRAQAETNVRLILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
47	IVLSLDVPTKLLK*KKLLKQERKRAiBEREKAekaARILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
48	IVLSLDVPIKLLK*QILLEQERQRAiBERQQAETNVQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH

[0416]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R <sup>a</sup>
49	IVLSLDVPIK*QILLEQERQRAibERQQAETNVRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
50	IVLSLDVPTKL*QILLKQERQRAibERQQAETNVRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
51	FTLSLDVPTKIK*QILLKQKQKKERQQAeKNKQLEQI-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
52	FTLSLDVPTKIK*QILLKQKQKKERQQAeKNKQLLERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
53	FTLSLDVPTKIK*QILLKQKQKKERQQAETNKQLLERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
54	FTLSLDVPIK*QILLKQKQKKERQQAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
55	FTLSLDVPTKIK*QILLKQKQKKERQQAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
56	FTLSLDVPIGL*QILLKQKQKKERQQAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
57	FTLSLDVPIGL*QILLKQKQKKERQQAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
58	FTLSLDVPTKIK*QILFKQKQKKERQQAeKNKQLEQI-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
59	FTLSLDVPTKIK*QILLKQKQKKERQQAeKNKQLEQI-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
60	FTLSLDVPTKIK*QILLKQKQKKERQQAeKNKQLLERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
61	FTLSLDVPTKIK*QILLKQKQKKERQQAETNKQLLERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
62	FTLSLDVPIK*QILLKQKQKKERQQAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
63	FTLSLDVPIK*QILLEQKQKKERQQAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
64	FTLSLDVPTKIK*QILLKQKQKKERQQAETNVQLLERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH

[0417]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R <sup>a</sup>
65	F <sub>1</sub> T <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> G <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> K <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> V <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
66	F <sub>1</sub> T <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> G <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> K <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> V <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
67	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
68	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
69	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*KA <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> LL <sub>1</sub> EQ <sub>1</sub> ER <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KK <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
70	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> EQ <sub>1</sub> ER <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KK <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> NA <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
71	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*KA <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> LL <sub>1</sub> EQ <sub>1</sub> ER <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KK <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> NA <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
72	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> EQ <sub>1</sub> ER <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KK <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> NA <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
73	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> EQ <sub>1</sub> ER <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KK <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KA <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> NA <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
74	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> EQ <sub>1</sub> ER <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KK <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> NA <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
75	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> ER <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KK <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> NA <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
76	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> G <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> EQ <sub>1</sub> ER <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KK <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> NA <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
77	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> ER <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KK <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KA <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
78	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> T <sub>1</sub> KL <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> EQ <sub>1</sub> ER <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KK <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> NA <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
79	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> EQ <sub>1</sub> E <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KA <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
80	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> T <sub>1</sub> KL <sub>1</sub> K*Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> EQ <sub>1</sub> ER <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> KK <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> NA <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH

[0418]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R <sup>a</sup>
81	IVLSLDVPIK*QILLEQEKQKaibQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
82	IVLSLDVPTKL*QILLKQERQKKaibREQAETNVRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
83	IVLSLDvPIGL*QILLKQERQKKaibREQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
84	IVLSLDVPIK*QKILLEQEKQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
85	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
86	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
87	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKQREKAKTNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
88	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKQREKAKTNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
89	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
90	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKQREKAKTNVQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
91	IVLSLDVPIK*QKLLKQERQKQREKAKTNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
92	IVLSLDVPIK*QKLLKQERQKQREQAETNaibQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
93	IVLSLDVPIK*QKLLKQERQKQREKAKTNVQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
94	IVLSLDVPIK*KILLKQERQKEREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
95	IVLSLDVPIK*QKLLKQERQKEREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
96	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKEREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH

[0419]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R <sup>a</sup>
97	IVLSLDVPIKLK*QKLLKQERQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
98	IVLSLDVPIKLK*QKLLKQERQKKAibREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
99	IVLSLDVPIKLK*KILLKQERQKKAibREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
100	IVLSLDVPIKLK*KILLKQERQKKAibREQAETNAibQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
101	IVLSLDVPIKLK*KILLKQERQKKAibREQAETNKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
102	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
103	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQKAibQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
104	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
105	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQKAibQRQQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
106	IVLSLDVPIKLK*QILLEQERQKAibQREQAETNKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
107	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQREQAETNKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
108	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQRQKAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
109	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQREKAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
110	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKAibQRQQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
111	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKQREQAETNKQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
112	IVLSLDVPIKLK*QILLKQERQKQREKAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH

[0420]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R <sup>a</sup>
113	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKQRQQAETNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
114	IVLSLDVPIK*QILLEQARQKaibQRAQAETNKRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
115	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKaibQREQAENKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
116	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKaibQREKAENKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
117	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKaibQRQQAENKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
118	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKaibQRQKAENKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
119	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKaibRQKAENKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
120	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKQREQAENKQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
121	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKQREKAENKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
122	IVLSLDVPIK*QILLKQERQKQRQQAENKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
123	IVLSLDVPIK*QILLEQARQKaibQRAQAENKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
124	IVLSLDVPIK*QILLKQARQKaibQRAQAENKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
125	IVLSLDVPIK*QILLEQARQKaibQREQAENKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
126	IVLSLDVPIK*QILLEQAKQKaibQRAQAENKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
127	IVLSLDVPIK*QILLEQAKQKaibQREQAENKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
128	IVLSLDVPIK*QILLKQARQKaibQREQAENKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH

[0421]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R <sup>a</sup>
129	IVLSLDvPIKlK*QILLEQERQKaIbQREQAeKNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
130	IVLSLDvPIKlK*QILlKQERQKaIbQREQAeKNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
131	IVLSLDvPIKlK*QILLEQERQKaIbQRQQAeKNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
132	IVLSLDvPIKlK*QILLEQERQKaIbQREQAeKNKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
133	IVLSLDvPIKlK*QILlKQERQKaIbQREQAeKNKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
134	IVLSLDvPIKlK*QILlKQERQKaIbQREKAeKNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
135	IVLSLDvPIKlK*QILlKQERQKaIbQRQQAeKNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
136	IVLSLDvPIKlK*QILlKQERQKaIbRQKAeKNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
137	IVLSLDvPIKlK*QILlKQERQKkQREQAeKNKQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
138	IVLSLDvPIKlK*QILlKQERQKkQREKAeKNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
139	IVLSLDvPIKlK*QILlKQERQKkQRQQAeKNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
140	IVLSLDvPIKlK*QILLEQARQKaIbQRAQAeKNKRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
141	IVLSLDvPIKlK*QILlKQARQKaIbQRAQAeKNKRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
142	IVLSLDvPIKlK*QILLEQARQKaIbQREQAeKNKRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
143	FTLSLDvPTKIK*QILlKQEKkQKQRQKaIbQREQAeKNKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
144	FTLSLDvPTKIK*QILlKQERQKkQRQKaIbQREQAeKNKQILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH

[0422]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R <sup>a</sup>
145	F <sub>1</sub> T <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> T <sub>1</sub> K <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> K <sub>1</sub> A <sub>1</sub> K <sub>1</sub> K <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
146	F <sub>1</sub> T <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> R <sub>1</sub> K <sub>1</sub> A <sub>1</sub> K <sub>1</sub> K <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
147	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> G <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> A <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> R <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
148	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> G <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> A <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> R <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
149	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> A <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> R <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
150	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> G <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> A <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> R <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
151	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> G <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> A <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> K <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> R <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
152	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> A <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> R <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
153	Ac-I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> G <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
154	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> G <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> R <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
155	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> G <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> K <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> R <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
156	I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> G <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> A <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> A <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
157	Ac-I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> A <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> K <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
158	Ac-I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> R <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> K <sub>1</sub> A <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> K <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
159	Ac-I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> A <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> K <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
160	Ac-I <sub>1</sub> V <sub>1</sub> L <sub>1</sub> S <sub>1</sub> L <sub>1</sub> D <sub>1</sub> V <sub>1</sub> P <sub>1</sub> I <sub>1</sub> K <sub>1</sub> L <sub>1</sub> K <sub>1</sub> *Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> E <sub>1</sub> A <sub>1</sub> i <sub>1</sub> b <sub>1</sub> R <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> A <sub>1</sub> E <sub>1</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> K <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> I <sub>1</sub> L <sub>1</sub> E <sub>1</sub> Q <sub>1</sub> V <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2-g</sub> Glu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH

[0423]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R <sup>a</sup>
161	Ac-IVLSLDvPIKlK*QILLEQERQEaibEREQAeKNEQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
162	Ac-IVLSLDvPIELK*QILLEQERQKaibQREQAeKNKQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
163	Ac-IVLSLDvPIHLK*QILLEQERQKaibQREQAeKNKQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
164	Ac-IVLSLDvPIGLK*QILLEQERQKaibQREQAeKNKQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
165	Ac-IVLSLDvPIKlK*QILLEQARQKaibQREQAeKNEQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
166	Ac-IVLSLDvPIKlK*QILLEQERQKaibQREQAeKNEQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
167	Ac-IVLSLDvPIGLK*QILLEQERQKaibQREQAeKNEQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
168	Ac-IVLSLDvPIELK*QILLEQERQKaibQREQAeKNEQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
169	Ac-IVLSLDvPIKlK*QILLEQERQEaibQREQAeKNEQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
170	Ac-IVLSLDvPIELK*QILLEQERQEaibQREQAeKNEQILEQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
171	IVLSLDvPIKlK*QILLKQERQKaibQREQAeKNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -{gGlu} <sub>2</sub> -C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
172	IVLSLDvPIKlK*QILLKQERQKaibQREQAeKNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -{gGlu} <sub>2</sub> -C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
173	IVLSLDvPIKlK*QILLKQERQKaibQREQAeKNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
174	IVLSLDvPIKlK*QILLKQARQKaibQRAQAeKNKRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -{gGlu} <sub>2</sub> -C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
175	IVLSLDvPIKlK*QILLKQARQKaibQRAQAeKNKRILERV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
176	IVLSLDvPIKlK*QILLKQERQKQRQAeKNKQILAQV-NH2	-{AEEA} <sub>2</sub> -{gGlu} <sub>2</sub> -C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH

[0424]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	R <sup>a</sup>
177	IVLSLD <sub>v</sub> PIKLLK*QILLKQERQKQRQQAQV-NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2</sub> -{gGlu} <sub>2</sub> -C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
178	IVLSLD <sub>v</sub> PIKLLK*QILLKQERQKQRQQAQV-NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
179	IVLSLD <sub>v</sub> PIKLLK*QILLKQERQKQaibQREQAQV-NH <sub>2</sub>	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
180	IVLSLD <sub>v</sub> PIKLLK*QILLKQARQKQaibQRAQAQV-NH <sub>2</sub>	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
181	IVLSLD <sub>v</sub> PIKLLK*QILLKQERQKQRQQAQV-NH <sub>2</sub>	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
182	IVLSLD <sub>v</sub> PIKLLK*QILLKQERQKQaibQREQAQV-NH <sub>2</sub>	-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
183	IVLSLD <sub>v</sub> PIKLLK*QILLKQARQKQaibQRAQAQV-NH <sub>2</sub>	-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
184	IVLSLD <sub>v</sub> PIKLLK*QILLKQERQKQRQQAQV-NH <sub>2</sub>	-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
185	IVLSLD <sub>v</sub> PIKLLK*QILLKQERQKQaibRQKAETNKQILAQV-NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH
223	IVLSLD <sub>v</sub> PTKLLK*QKLLKQERQKREQAQV-NH <sub>2</sub>	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
224	IVLSLD <sub>v</sub> PTKLLK*KKLLKQERKRAibEREKAARILERV-NH <sub>2</sub>	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH
225	IVLSLD <sub>v</sub> PTKLLK*QKLLKQERQKREaibAEKNKRILERV-NH <sub>2</sub>	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
226	IVLSLD <sub>v</sub> PIGLK*QKLLKQERQKREQAQV-NH <sub>2</sub>	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
227	IVLSLD <sub>v</sub> PIKLLK*QKLLKQERQKREQAQV-NH <sub>2</sub>	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>

表 2

[0425] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列(SEQ ID NO:7)的肽:

[0426] IVLSLD<sub>v</sub>PTKLLK\*QKLLKQERQKREQAQV-NH<sub>2</sub>

- [0427] 其中
- [0428] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH共价结合;以及
- [0429] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;
- [0430] 或其药学上可接受的盐。
- [0431] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列(SEQ ID NO:32)的肽:
- [0432] IVLSLDvPTKlK\*QKLLKQERQRKEREQAENVRILERV-NH<sub>2</sub>
- [0433] 其中
- [0434] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH共价结合;以及
- [0435] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;
- [0436] 或其药学上可接受的盐。
- [0437] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列(SEQ ID NO:35)的肽:
- [0438] IVLSLDVPIKlK\*KILLEQEKQKKQREQAETNKQILAQV-NH<sub>2</sub>
- [0439] 其中
- [0440] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH共价结合;以及
- [0441] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;
- [0442] 或其药学上可接受的盐。
- [0443] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列(SEQ ID NO:83)的肽:
- [0444] IVLSLDvPIGLK\*QILLKQERQKAibREQAETNKRILERV-NH<sub>2</sub>
- [0445] 其中
- [0446] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与选自-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH和-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>的白蛋白结合部分共价结合;以及
- [0447] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;
- [0448] 或其药学上可接受的盐。
- [0449] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:130):
- [0450] IVLSLDvPIKlK\*QILLKQERQKAibQREQAENKQILAQV-NH<sub>2</sub>
- [0451] 其中
- [0452] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与选自以下的白蛋白结合部分共价结合:-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH、-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH、-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH、-{AEEA}<sub>2</sub>-{gGlu}<sub>2</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH、-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>、-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>和-{AEEA}<sub>2</sub>-{gGlu}<sub>2</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>,特别地与-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH共价结合;以及
- [0453] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;
- [0454] 或其药学上可接受的盐。
- [0455] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:135):
- [0456] IVLSLDvPIKlK\*QILLKQERQKAibQRQAENKQILAQV-NH<sub>2</sub>
- [0457] 其中

[0458] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与选自-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH和-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH的白蛋白结合部分共价结合,特别地与-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH共价结合;以及

[0459] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;

[0460] 或其药学上可接受的盐。

[0461] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ IDNO:136):

[0462] IVLSLDvPIKlk\*QILLKQERQKKAibRQKAekNKQILAQV-NH<sub>2</sub>

[0463] 其中

[0464] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与选自以下的白蛋白结合部分共价结合:-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH、-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH、-{AEEA}<sub>2</sub>-{gGlu}<sub>2</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH、-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>、-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>和-{AEEA}<sub>2</sub>-{gGlu}<sub>2</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>;以及

[0465] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;

[0466] 或其药学上可接受的盐。

[0467] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:137):

[0468] IVLSLDvPIKlk\*QILLKQERQKKQREQAekNKQILEQV-NH<sub>2</sub>

[0469] 其中

[0470] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与选自-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH、-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>和-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH的白蛋白结合部分共价结合,特别地与-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH共价结合;以及

[0471] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;

[0472] 或其药学上可接受的盐。

[0473] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:138):

[0474] IVLSLDvPIKlk\*QILLKQERQKKQREQAekNKQILEQV-NH<sub>2</sub>

[0475] 其中

[0476] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与选自-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH和-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>的白蛋白结合部分共价结合;以及

[0477] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;

[0478] 或其药学上可接受的盐。

[0479] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:139):

[0480] IVLSLDvPIKlk\*QILLKQERQKKQRQAekNKQILAQV-NH<sub>2</sub>

[0481] 其中

[0482] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与选自-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH和-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>的白蛋白结合部分共价结合;以及

[0483] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;

[0484] 或其药学上可接受的盐。

[0485] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:140):

[0486] IVLSLDvPIKlk\*QILLEQARQKAibQRAQAekNKRILERV-NH<sub>2</sub>

[0487] 其中

- [0488] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与- $\{AEEA\}_2$ -gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH共价结合;以及
- [0489] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;
- [0490] 或其药学上可接受的盐。
- [0491] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:141):
- [0492] IVLSLDvPIKlk\*QILLKQARQKAibQRAQAeKNKRILERV-NH<sub>2</sub>
- [0493] 其中
- [0494] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与- $\{AEEA\}_2$ -gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH共价结合;以及
- [0495] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;
- [0496] 或其药学上可接受的盐。
- [0497] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:142):
- [0498] IVLSLDvPIKlk\*QILLEQARQKAibQREQAeKNKRILERV-NH<sub>2</sub>
- [0499] 其中
- [0500] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与- $\{AEEA\}_2$ -gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH共价结合;以及
- [0501] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;
- [0502] 或其药学上可接受的盐。
- [0503] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:147):
- [0504] IVLSLDvPIGLK\*QILLKQERQKKAibREQAETNKQILAQV-NH<sub>2</sub>
- [0505] 其中
- [0506] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与选自以下的白蛋白结合部分共价结合:-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH、- $\{AEEA\}_2$ -gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH、- $\{AEEA\}_2$ - $\{gGlu\}_2$ -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH、-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>、- $\{AEEA\}_2$ -gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>和- $\{AEEA\}_2$ - $\{gGlu\}_2$ -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>;以及
- [0507] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;
- [0508] 或其药学上可接受的盐。
- [0509] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:149):
- [0510] IVLSLDvPIKlk\*QILLKQERQKKAibREQAETNKRILERV-NH<sub>2</sub>
- [0511] 其中
- [0512] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与- $\{AEEA\}_2$ -gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH共价结合;以及
- [0513] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺;
- [0514] 或其药学上可接受的盐。
- [0515] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:150):
- [0516] IVLSLDvPIGLK\*QILLKQERQKKAibRQAETNKRILERV-NH<sub>2</sub>
- [0517] 其中
- [0518] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的 $\epsilon$ -氨基与选自-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH和-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>的白蛋白结合部分共价结合;以及

- [0519] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；
- [0520] 或其药学上可接受的盐。
- [0521] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:151)：
- [0522] IVLSLDVPIGLK\*QILLKQERQKKAibREQA EK NK RILERV-NH<sub>2</sub>
- [0523] 其中
- [0524] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与选自gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH、-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>和-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH的白蛋白结合部分共价结合,特别地与-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH共价结合;以及
- [0525] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；
- [0526] 或其药学上可接受的盐。
- [0527] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:152)：
- [0528] IVLSLDVPIK LK\*QILLKQERQKKAibREQAETNK RILERV-NH<sub>2</sub>
- [0529] 其中
- [0530] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH共价结合;以及
- [0531] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；
- [0532] 或其药学上可接受的盐。
- [0533] 在一个实施方案中,所述化合物为以下氨基酸序列的肽(SEQ ID NO:174)：
- [0534] IVLSLDVPIK LK\*QILLKQARQKAibQRAQA EK NK RILERV-NH<sub>2</sub>
- [0535] 其中
- [0536] 第12位的K残基(表示为K\*)被化学修饰,使得其侧链的ε-氨基与选自-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH和-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>的白蛋白结合部分共价结合;以及
- [0537] -NH<sub>2</sub>表示C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺；
- [0538] 或其药学上可接受的盐。
- [0539] 本申请的化合物可以以药学上可接受的盐的形式制备和使用。药学上可接受的盐及其制备方法是本领域公知的(参见例如Stahl等人“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection and Use”,第二修订版,Wiley-VCH,2011;和Berge等人,“Pharmaceutical Salts,”Journal of Pharmaceutical Sciences,1977,66,1)。药学上可接受的盐的实例包括三氟乙酸盐、乙酸盐和盐酸盐。
- [0540] 化合物合成
- [0541] 可以使用多种方法来制备本申请的化合物。所述化合物可以通过在溶液中或在固体支持物上合成、随后分离和纯化来制备。可替代地,所述肽可以通过在已经引入编码肽的DNA序列的宿主细胞中进行基因表达来制备。基因表达也可以在不使用细胞系统的情况下实现。还可以使用方法的组合。
- [0542] 特别地,所述化合物可以通过在合适的树脂上进行固相合成来制备。固相肽合成是确立已久的方法(参见例如Stewart和Young,“Solid Phase Peptide Synthesis”,Pierce Chemical Co.,Rockford, Ill.,1984;以及Atherton和Sheppard,“Solid Phase Peptide Synthesis:A Practical Approach”,Oxford-IRL出版社,纽约,1989)。
- [0543] 标准的手动或自动固相合成程序可以用于制备化合物。自动肽合成仪可以从例如

Applied Biosystems (福斯特城, CA) 和 Protein Technologies Inc. (图森, AZ) 商购获得。用于固相合成的试剂很容易从商业来源获得。根据生产商的说明, 固相合成仪可以用于阻断干扰基团、在反应期间保护氨基酸、偶联、脱保护和未反应的氨基酸加帽。

[0544] 固相合成可以通过将N末端保护的具有羧基末端的氨基酸连接到带有可切割的连接基的惰性固体支持物上来启动。该固体支持物可以是允许初始氨基酸偶联的任何聚合物, 例如三苯甲基树脂、氯三苯甲基树脂、Wang树脂或Rink树脂, 其中羧基(或Rink树脂的甲酰胺基)与树脂的连接对酸敏感(当使用Fmoc策略时)。该支持物必须是在肽合成期间在用于对 $\alpha$ -氨基脱保护的条件下稳定的支持物。

[0545] 在将N末端保护的第一个氨基酸与固体支持物偶联后, 使用诸如例如三氟乙酸(TFA)或哌啶的试剂去除该氨基酸的 $\alpha$ -氨基保护基。然后使用合适的酰胺偶联剂, 按照肽序列所示的顺序, 将剩余的保护的氨基酸一个接一个偶联或作为预先形成的二肽、三肽或四肽添加。偶联剂的实例包括苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)、苯并三唑四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HBTU)、氮杂苯并三唑四甲基脒鎓六氟磷酸盐(HATU)、二异丙基碳二亚胺(DIC)、1-羟基苯并三唑(HOBT)和1-羟基-7-氮杂苯并三唑及其组合。通常, 偶联在室温下在惰性溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)或二氯甲烷(DCM)中进行。

[0546] 通常, 氨基酸的反应性侧链基团用合适的封闭基团保护。这些保护基团在期望的肽组装后被去除, 并且它们可以在相同条件下随着期望产物从树脂裂解而去除。保护基团和它们的引入程序是本领域公知的(参见例如Greene和Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第3版, 1999, Wiley&Sons)。保护基团的实例包括叔丁氧羰基(tBoc)和芴甲氧羰基(Fmoc)。

[0547] 可以通过在X12所示的位置选择性地功能化赖氨酸(K)残基来引入白蛋白结合部分。因此, 赖氨酸残基可以包含可选择性地去除的侧链保护基, 而其他侧链保护基保持完整, 使得脱保护的赖氨酸残基可以被白蛋白结合部分选择性地功能化。白蛋白结合部分与赖氨酸侧链的 $\epsilon$ -氨基的缀合可以通过酰化反应或其他本领域已知的合适的反应来实现。

[0548] 作为说明, 赖氨酸残基可以用1-(4,4-二甲基-2,6-二氧化代环己-1-亚基)-3-甲基丁基("ivDde")保护基保护, 该保护基对高度亲核的碱例如4%胍的DMF溶液中不稳定(参见Chhabra等人, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1603)。因此, 如果N末端氨基和所有侧链官能团都用酸不稳定的保护基保护, 则该ivDde基团可以使用高度亲核的碱选择性地去除。所得的游离氨基然后可以与白蛋白结合部分缀合, 例如通过酰化。可替代地, 所述赖氨酸残基可以用(4-甲氧基苯基)二苯甲基("Mmt")保护基保护, 其对非常温和的酸例如乙酸和三氟乙醇的二氯甲烷溶液不稳定(参见Dubowchik等人, Tetrahedron Lett., 1997, 38(30), 5257)。因此, 如果N末端氨基和所有侧链官能团都用仅对强酸不稳定的保护基保护, 则该Mmt基团可以使用例如乙酸和三氟乙醇在二氯甲烷中的混合物(例如, 以1:2:7比例)选择性地去除。所得的游离氨基然后可以与白蛋白结合部分缀合, 例如通过酰化。

[0549] 可替代地, 所述白蛋白结合部分可以在肽合成期间通过使用预功能化的结构单元作为偶联伴侣与赖氨酸一起引入。这种预功能化的结构单元的实例包括Fmoc-L-Lys(Palm-L-Glu-OtBu)-OH和Fmoc-L-Lys[ $\{AEEA\}_2$ -gGlu(OtBu)-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-C(O)OtBu]-OH。

[0550] 如果需要, 肽链的N末端可以被修饰, 例如通过乙酰化修饰。对于C末端酰胺肽的合

成,掺入Rink酰胺4-甲基二苯甲胺(MBHA)或Rink酰胺AM连接基的树脂通常与Fmoc合成一起使用,而MBHA树脂通常与tBoc合成一起使用。

[0551] 完成合成后,使用标准的处理方法将肽从固相支持物切割,同时进行侧链脱保护。这可以通过使用King's混合物(King's cocktail)(King等人,Int.J.Peptide Protein Res.,1990,36,255-266)或本领域已知的类似切割混合物实现。

[0552] 如有必要,可以通过色谱(例如通过制备RP-HPLC)纯化原材料。通常使用RP-HPLC在C8或C18柱上使用以0.05至0.1%三氟乙酸(TFA)的水-乙腈梯度纯化粗肽。肽的纯度可以通过分析RP-HPLC验证。肽的同一性可以通过质谱法验证。可以使用例如冻干的技术将化合物以固体形式(例如作为干燥粉末)分离。

[0553] 本申请还涉及用于合成本发明化合物的中间体化合物。特别地,提供了一种化合物,其是包含本文公开的式(I)的氨基酸序列的肽,其中残基X1至X11和X13至X38具有与式(I)相关的含义,并且X12为赖氨酸(K);或其盐。所述化合物可以用作制备本申请的化合物的中间体,其可以通过将白蛋白结合部分与X12处的赖氨酸侧链的 $\epsilon$ -氨基缀合获得。白蛋白结合部分的添加可以在肽仍然与固相连接时进行。添加白蛋白结合部分后,可以从树脂上释放肽并纯化。

[0554] 用于制备本申请的化合物的特定方法描述于以下实施例中。所述的每条路线的具体合成步骤可以以不同的方式组合以制备化合物。试剂和起始材料是容易获得的或者可以通过本领域已知的方法制备。

#### [0555] 药物组合物

[0556] 本文还公开了药物组合物,其包含本申请的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0557] 药物组合物可包含约0.1%至约99.9%重量的本申请化合物和约99.9%至约0.1%重量的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。在一个实例中,药物组合物包含约5%至约75%重量的本申请化合物,其余为合适的药物载体、稀释剂或赋形剂。制备药物组合物的方法对于本领域技术人员而言是已知的或将是显而易见的,例如根据文献诸如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版,Pharmaceutical出版社。

[0558] 在一个实施方案中,所述药物组合物还包含一种或多种另外的治疗剂。

[0559] 所述药物组合物可以适合于通过肠胃外途径给药,例如口服、皮下、静脉内、腹膜内、肌内、肺部或透皮给药。特别地,所述药物组合物可以适合于皮下给药。在一个实施方案中,所述药物组合物是适合通过笔装置或自动注射器装置给药的即用型组合物。

[0560] 化合物可表现出理想的溶解度、化学稳定性和/或物理稳定性,尤其在生理pH值的溶剂中和含有抗微生物防腐剂例如苯酚或间甲酚的溶剂中。因此,所述化合物可能特别适合于溶液形式的药物组合物中。

[0561] 在特定的实施方案中,所述药物组合物是一种溶液,其包含溶剂和溶解在其中的本申请的化合物和选自苯酚和间甲酚的抗微生物防腐剂;其中本申请的化合物以至少1mg/ml、至少5mg/ml、至少10mg/ml或至少20mg/ml的量存在;并且其中所述溶液具有在25°C下测量的pH 6至8(例如pH 7.0或pH 7.4)的pH。

#### [0562] 治疗用途

[0563] 本申请的化合物在治疗中是有用的,并且可用于治疗或预防多种疾病。因此,在其他方面,本申请涉及所述化合物在治疗中的用途以及将有效量的本申请的化合物向患者给药的治疗方法。本申请还涉及所述化合物在制备用于治疗的药物中的用途。所述化合物尤其可用于治疗可通过CRF2受体的激动作用治疗或预防的疾病。

[0564] 如本文所用,术语“治疗(therapy)”指患者疾病的治疗或预防。

[0565] 如本文所用,术语“治疗(treat)”或“治疗(treating)”包括阻止、抑制、减缓、停止或逆转患者现有疾病的进展或严重程度。治疗可以消除疾病;抑制或减缓患者的疾病;抑制或减缓患者新疾病的发展;降低目前患有或以前患有疾病的患者的症状和/或复发的频率或严重程度;和/或延长,即增加患者的寿命。特别地,疾病的治疗可以使得疾病或其症状的治愈、持续时间缩短、改善、进展或恶化减慢或抑制。

[0566] 如本文所用,术语“预防(prevent)”或“预防(preventing)”指抑制或延迟患者的疾病发作或疾病。

[0567] 如本文所用,术语“疾病”指损害或干扰细胞、组织或器官的正常功能的任何病症或障碍。

[0568] 如本文所用,术语“患者”指哺乳动物,例如人类、小鼠、豚鼠、猪、大鼠、狗或猫。在特定的实施方案中,所述患者为人类患者。

[0569] 如本文所用,术语“有效量”指本申请的化合物的量或剂量,在向患者单或多剂量给药后,其在患者中提供期望的效果。有效量可以由主治诊断医师通过使用已知技术并观察在类似情况下获得的结果很容易地确定。在确定患者的有效量时,主治诊断医师会考虑许多因素,包括但不限于:哺乳动物的物种;它的大小、年龄和一般健康状况;涉及的特定疾病或疾病;该疾病或疾病的程度或累及或严重程度;个体患者的响应;给予的特定化合物;给药方式;给药制剂的生物利用度特征;所选的剂量方案;伴随药物的用途;及其他有关情况。

[0570] 本申请的化合物可以在宽剂量范围内有效。例如,每天的剂量可落在约0.01至约50mg/kg体重的范围内。

[0571] 已经观察到本申请的化合物在不同的测试环境中具有优异的稳定性。因此,本申请的化合物在以下实施方案中特别合适,其中所述化合物通过每天一次给药、每周一次、每个月两次或每月一次给药来给予化合物。对于本申请在7位具有D-缬氨酸、在第12位具有用于延长半衰期的如本文所提供的用脂肪酸衍生的赖氨酸的化合物尤其如此,具有对CRF2优异的效力和对CRF1相当好的选择性曲线。

[0572] 所述化合物可以与一种或多种另外的治疗剂联合给药。如本文所用,术语“与...联合”意思是同时、顺序或在单一组合制剂中给予本申请的化合物与一种或多种另外的治疗剂。

[0573] 本申请的化合物可以通过肠胃外途径给药,例如通过吸入、皮下、静脉内、腹膜内、肌肉内、肺部或透皮给药。

[0574] 在特定的实施方案中,所述化合物通过皮下给药来给药。化合物可以由医生给药或使用注射装置自行给药。应当理解,规格大小和注射体积的量由熟练的从业者确定。在一个实施方案中,注射体积的量小于或等于2ml,例如小于或等于1ml。在另一个实施方案中,使用大于或等于27,例如大于或等于29的针间距。可以使用自动注射器或多剂量递送装置

完成给药。

[0575] 本申请的化合物可以用于治疗可通过CRF2受体的激动作用治疗或预防的疾病。

[0576] 所述化合物特别可用于治疗或预防肌肉减少症、肺动脉高压、肌肉萎缩症、肾病、外周动脉疾病(PAD)、心血管疾病尤其包括心力衰竭、肥胖症和糖尿病。因此,本申请的实施方案涉及化合物在治疗或预防患者的肌肉减少症、肺动脉高压、肌肉萎缩症、肾病、外周动脉疾病(PAD)、心血管疾病尤其包括心力衰竭、肥胖症或糖尿病中的用途。本申请还涉及治疗或预防患者的肌肉减少症、肺动脉高压、肌肉萎缩症、肾病、外周动脉疾病(PAD)、心血管疾病尤其包括心力衰竭、肥胖症或糖尿病的方法,其包括向患者给予有效量的本申请的化合物。此外,本申请涉及所述化合物在制备用于治疗或预防患者的心血管疾病尤其包括心力衰竭、肥胖症或糖尿病的药物中的用途。

[0577] 可以使用本发明的化合物治疗或预防的心血管疾病的实例包括心力衰竭、高血压、血脂异常、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病和中风。化合物在这些病症中的效果可能是它们对体重作用的结果或与它们对体重的作用相关,或者可能与其无关。在特定的实施方案中,所述化合物用于治疗或预防心力衰竭。所述化合物可以与一种或多种用于治疗心力衰竭的另外的治疗剂联合给药,所述治疗剂例如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEi)、血管紧张素II受体阻滞剂(ARB)、利尿剂、钠葡萄糖协同转运蛋白抑制剂(SGLTi)、β阻滞剂、盐皮质激素拮抗剂或脑啡肽酶抑制剂。

[0578] 所述化合物还可以用于治疗或预防肥胖症和由超重引起或以超重为特征的其他疾病,例如与肥胖症相关的炎症、与肥胖症相关的胆囊疾病和肥胖症诱发的睡眠呼吸暂停。就成年人患者而言,肥胖可以定义为体重指数(BMI)大于或等于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 。BMI是一个简单的体重对身高的指数,通常用于成人超重和肥胖分类。它被定义为一个人的体重(千克)除以他/她的身高(米)的平方,因此以 $\text{kg}/\text{m}^2$ 的单位表示。该化合物可以与一种或多种用于治疗肥胖症的另外的治疗剂联合给药。可替代地或者另外,所述治疗可以与饮食和运动相结合。

[0579] 所述化合物也可以用于治疗或预防糖尿病,尤其是II型糖尿病。所述化合物可以单独给药或与一种或多种用于治疗糖尿病的另外的治疗剂联合给药,所述治疗剂例如一种或多种选自二甲双胍、噻唑烷二酮类(TZD)、磺酰脲类(SU)、二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP1)激动剂和钠葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)的药剂。可替代地或者另外,治疗可以与饮食和运动相结合。所述化合物还可以用于治疗或预防高血糖症、I型糖尿病和葡萄糖耐量受损。所述化合物也可以用于治疗或预防糖尿病。

[0580] 所述化合物还可以用于治疗或预防其他疾病,例如肌肉减少症、肺动脉高压、肾病、外周动脉疾病(PAD)、代谢综合征、慢性肾病、退行性疾病(例如神经退行性疾病)或伴随恶心或呕吐的疾病。

[0581] 本发明通过以下实施例进一步说明,这些实施例仅用于说明目的提供。所述实施例不应被解释为以任何方式限制本申请的范围或内容。

## 实施例

[0582] 缩略语

[0583] 在实施例中和本文别处使用了某些缩略语:

[0584] “AA”指氨基酸;

- [0585] “AEEA”指[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰基；  
[0586] “Aib”指2-氨基-异丁酸；  
[0587] “AUC”指曲线下面积；  
[0588] “cAMP”指环腺苷一磷酸；  
[0589] “Boc”指叔丁氧羰基；  
[0590] “BOP”指(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐；  
[0591] “BSA”指牛血清白蛋白；  
[0592] “tBu”指叔丁基；  
[0593] “DCM”指二氯甲烷；  
[0594] “Dde”指1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基)-乙基；  
[0595] “IvDde”指1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基)-3-甲基-丁基；  
[0596] “DIC”指N,N'-二异丙基碳二亚胺；  
[0597] “DIPEA”指N,N-二异丙基乙胺；  
[0598] “DMEM”指杜氏改良伊格尔培养基；  
[0599] “DMF”指二甲基甲酰胺；  
[0600] “DMSO”指二甲基亚砷；  
[0601] “EDT”指乙二硫醇；  
[0602] “FA”指甲酸；  
[0603] “FBS”指胎牛血清；  
[0604] “Fmoc”指芴甲氧羰基；  
[0605] “gGlu”指 $\gamma$ -谷氨酸( $\gamma$ E)；  
[0606] “HATU”指O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐；  
[0607] “HBSS”指Hanks平衡盐溶液；  
[0608] “HBTU”指2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐；  
[0609] “HEPES”指2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸；  
[0610] “HOAt”指1-羟基-7-氮杂苯并三唑；  
[0611] “HOBt”指1-羟基苯并三唑；  
[0612] “HOSu”指N-羟基琥珀酰亚胺；  
[0613] “HPLC”指高效液相色谱；  
[0614] “hr”表示小时；  
[0615] “HTRF”指均相时间分辨荧光；  
[0616] “IBMX”指3-异丁基-1-甲基黄嘌呤；  
[0617] “i.v.”指静脉内；  
[0618] “kDa”指千道尔顿；  
[0619] “LC/MS”指液相色谱/质谱法；  
[0620] “Mmt”指单甲氧基-三苯甲基；  
[0621] “MS”指质谱法；  
[0622] “OtBu”指O-叔丁基；  
[0623] “Palm”指棕榈酰；

- [0624] “Pbf”指2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基;
- [0625] “PBS”指磷酸盐缓冲盐水;
- [0626] “PK”指药代动力学;
- [0627] “RP-HPLC”指反相高效液相色谱;
- [0628] “s.c.”指皮下;
- [0629] “SEM”指平均值的标准误差;
- [0630] “Stea”指硬脂酰;
- [0631] “TIPS”指三异丙基硅烷;
- [0632] “TFA”指三氟乙酸;
- [0633] “Trt”指三苯甲基;以及
- [0634] “UV”指紫外线。
- [0635] 材料和方法
- [0636] 在实施例中描述的合成程序中使用以下起始材料和方法。
- [0637] 使用Rink酰胺树脂(例如,4-(2',4'-二甲氧基苯基)-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨基甲基树脂,Merck Biosciences;4-[(2,4-二甲氧基苯基)(Fmoc-氨基)甲基]苯氧基乙酰氨基甲基树脂,Agilent Technologies)用于合成肽酰胺,负载范围为0.2-0.7mmol/g。可替代地,使用预装载的Wang树脂(例如((S)-(9H-芴-9-基)甲基(1-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸酯树脂,Fmoc-Ser(tBu)-Wang树脂,Bachem)用于合成肽酸,负载范围为0.2-0.7mmol/g。
- [0638] 受Fmoc保护的天然氨基酸购自Protein Technologies Inc.、Senn Chemicals、Merck Biosciences、Novabiochem、Iris Biotech、Bachem、Chem-Impex International或MATRIX Innovation。在合成中使用以下标准氨基酸:Fmoc-L-Ala-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-L-Asn(Trt)-OH、Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-L-Cys(Trt)-OH、Fmoc-L-Gln(Trt)-OH、Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-L-His(Trt)-OH、Fmoc-L-Ile-OH、Fmoc-L-Leu-OH、Fmoc-L-Lys(Boc)-OH、Fmoc-L-Met-OH、Fmoc-L-Phe-OH、Fmoc-L-Pro-OH、Fmoc-L-Ser(tBu)-OH、Fmoc-L-Thr(tBu)-OH、Fmoc-L-Trp(Boc)-OH、Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-L-Val-OH。此外,以下氨基酸购自与如上相同的供应商:Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH、Fmoc-L-Lys(Dde)-OH、Fmoc-L-Lys(Mmt)-OH、Fmoc-Aib-OH、Fmoc-D-Ser(tBu)-OH、Fmoc-D-Ala-OH和Boc-L-Tyr(tBu)-OH。
- [0639] 以下侧链结构单元从商业来源获得,或通过例如CN104356224(Liu;Hangzhou Adlai Nortye Pharmaceutical Technology Co.Ltd.)中的实施例所述的逐步合成或固相合成而合成:Fmoc-L-Lys(Palm-L-Glu-OtBu)-OH;Fmoc-L-Lys[{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu(OtBu)-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>C(O)OtBu]-OH;Fmoc-AEEA-OH;Fmoc-AEEA-AEEA-OH;Fmoc-L-Ile-Aib-OH;和Boc-L-Tyr-Aib-OH。
- [0640] 以下侧链结构单元从商业来源获得(例如Chengdu Pukang),或通过如W02009022006(Madsen;Novo Nordisk A/S)、W02009115469(Madsen;Novo Nordisk A/S)或W02015028966(Barlos;Chemical&Biopharmaceutical Laboratories of Patras S.A.)中所述的逐步合成或固相合成而合成:HO-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu(OtBu)-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>C(O)OtBu;HO-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu(OtBu)-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>C(O)OtBu;HO-{AEEA}<sub>2</sub>-{gGlu(OtBu)}<sub>2</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>C(O)

OtBu ;HO- {AEEA}<sub>2</sub>- {gGlu(OtBu)}<sub>2</sub>-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-C(O)OtBu ;HO-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>C(O)OtBu;HO-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>C(O)OtBu;和HO-gGlu(OtBu) -C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>C(O)OtBu。

[0641] 粗肽在**Äkta**纯化器系统、Jasco半制备HPLC系统、Agilent 1100HPLC系统或类似的HPLC系统上纯化。根据待纯化的粗肽的量,使用不同尺寸且具有不同流速的制备RP-C18-HPLC柱。具体地,使用了以下柱:Waters XSelect CSH C18 OBD Prep 5 $\mu$ m 30x250mm、Waters SunFire C18 OBD Prep 5 $\mu$ m 30x250mm、Waters SunFire C18OBD Prep 5 $\mu$ m 50x150mm和Phenomenex Luna Prep C18 5 $\mu$ m21.2x250mm。使用乙腈(B)和水+0.1%TFA(A)或水+0.1%FA(A)作为洗脱液。收集含有产物的级分并冻干,以获得纯化的产物,通常为TFA盐。

[0642] 可替代地,通过以下程序将化合物分离为乙酸盐:将化合物溶解在水中,并用NaHCO<sub>3</sub>将溶液调节至pH 7.05。然后,将溶解的化合物用RP Kinetex 21.2x250 mm(柱体积CV 88ml,5 $\mu$ m,C18,100A,**Äkta** avant 25)纯化。用溶剂A(3xCV)平衡该柱,注入化合物,然后用溶剂A(95%)和溶剂B(5%)的混合物以3CV洗涤。然后,以15CV运行梯度溶剂A:B(95:5)至A:B(20:80)。收集纯化的肽并冻干。柱:Kinetex AXIA 5 $\mu$ m C18 21.2x250mm;溶剂:A(H<sub>2</sub>O+0.5%乙酸):B(ACN+H<sub>2</sub>O+0.5%乙酸)(流速7ml/min);梯度:95:5(0min)至95:5(37min)至20:80(180min)至0:100(6min)。

[0643] 分析HPLC/UHPLC根据以下方法之一进行:

[0644] 方法A:

[0645] 在214nm检测

[0646] 柱:Waters ACQUITY**UPLC**<sup>®</sup>CSH<sup>™</sup> C18 1.7 $\mu$ m(150x2.1mm),50 $^{\circ}$ C

[0647] 溶剂:H<sub>2</sub>O+0.05%TFA:ACN+0.045%TFA(流速0.5ml/min)

[0648] 梯度:80:20(0min)至80:20(3min)至25:75(23min)至5:95(23.5min)至5:95(26.5min)至80:20(27min)至80:20(33min)

[0649] 任选地使用质量分析仪:LCT Premier,电喷雾正离子模式

[0650] 方法B:

[0651] 在214nm检测

[0652] 柱:Waters ACQUITY**UPLC**<sup>®</sup>CSH<sup>™</sup> C18 1.7 $\mu$ m(150x2.1mm),50 $^{\circ}$ C

[0653] 溶剂:H<sub>2</sub>O+0.05%TFA:ACN+0.035%TFA(流速0.5ml/min)

[0654] 梯度:80:20(0min)至80:20(3min)至25:75(23min)至2:98(23.5min)至2:98(30.5min)至80:20(31min)至80:20(37min)

[0655] 质量分析仪:Agilent 6230精确质量TOF或Agilent 6550iFunnel Q-TOF;均配备Agilent双喷射流ESI离子源。

[0656] 方法C:

[0657] 在214nm检测

[0658] 柱:Waters ACQUITY**UPLC**<sup>®</sup>CSH<sup>™</sup> C18 1.7 $\mu$ m(150x2.1mm),70 $^{\circ}$ C

[0659] 溶剂:H<sub>2</sub>O+0.05%TFA:ACN+0.035%TFA(流速0.5ml/min)

[0660] 梯度:63:37(0min)至63:37(3min)至45:55(23min)至2:98(23.5min)至2:98(30.5min)至63:37(31min)至63:37(38min)

- [0661] 质量分析仪:Agilent 6230精确质量TOF、Agilent喷射流ESI
- [0662] 实施例1:通过自动固相肽程序合成化合物
- [0663] 使用Prelude肽合成仪(Mesa Laboratories/Gyros Protein Technologies)或CS Bio自动合成仪,使用标准的Fmoc化学和HBTU/DIPEA或HATU/DIPEA活化,通过固相合成制备化合物。使用DMF作为溶剂。
- [0664] 使用以下条件:
- [0665] 脱保护:20%哌啶/DMF持续2x2.5分钟。
- [0666] 洗涤:7xDMF。
- [0667] 偶联:2:5:10 200mM AA/500mM HBTU/2M DIPEA于DMF中2x持续20分钟。
- [0668] 洗涤:5xDMF。
- [0669] HBTU/DIPEA活化用于所有标准偶联。HATU/DIPEA活化用于以下偶联: Ile-Aib、Aib-Lys[ $\{AEEA\}_2$ -gGlu(OtBu)-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>C(O)OtBu]、Lys[ $\{AEEA\}_2$ -gGlu(OtBu)-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>C(O)OtBu]-Asp、Gln-Aib和Leu-Leu。进行HATU偶联反应,通常2次持续40分钟,有时2次持续1小时,以及最多12小时。
- [0670] 对于修饰的赖氨酸侧链,Fmoc-L-Lys(Mmt)-OH被用于式(I)中表示为X12的位置处。完成合成后,通过在室温下用AcOH/TFE/DCM(1/2/7)重复处理15分钟去除Mmt基团,随后用DCM、5% DIPEA的DCM溶液和5% DIPEA的DCM/DMF溶液重复洗涤树脂。
- [0671] 去除Mmt基团后,用受保护形式的白蛋白结合部分的溶液处理树脂。作为说明,通过用HATU(3当量)、HOAt(3当量)和DIPEA(4当量)预活化的HO- $\{AEEA\}_2$ -gGlu(OtBu)-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>C(O)OtBu(1当量)于DMF中的溶液处理树脂制备包含- $\{AEEA\}_2$ -gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH部分的肽。然后如上洗涤树脂。在从树脂的最终肽切割中切割OtBu保护基。
- [0672] 使用由82.5% TFA、5%苯酚、5%水、5%苯甲硫醚和2.5% EDT组成的King切割混合物或由82.5% TFA、5%苯酚、5%水、5%苯甲硫醚和2.5% DODT组成的改良的切割混合物从树脂上进行肽的切割。合成中使用的树脂使得C末端作为伯酰胺从树脂上被切割下。
- [0673] 然后将粗肽在二乙醚或二异丙醚中沉淀、离心并冻干。通过分析HPLC分析肽并通过ESI质谱法验证。通过常规的制备RP-HPLC纯化程序纯化粗肽。
- [0674] 实施例2:通过手动固相合成程序合成化合物
- [0675] 此外,通过手动合成程序制备化合物。以下描述了示例性程序。
- [0676] 将干燥的Rink酰胺MBHA树脂(0.3g;0.5-0.8mmol/g)置于配备有聚丙烯过滤器的聚乙烯容器中。将树脂在DCM(15ml)中溶胀1小时并在DMF(15ml)中溶胀1小时。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理两次,持续5分钟和15分钟,将树脂上的Fmoc基团脱保护。用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤树脂。Kaiser测试(定量方法;参见Kaiser等人,Anal.Biochem., 1970, 34, 595-598)用于确认从固体支持物中去除了Fmoc。将无水DMF中的C末端Fmoc-氨基酸(相对于树脂负载5当量过量)添加至脱保护的树脂中,并使用DMF中5当量过量的DIC和HOBT开始下一个Fmoc-氨基酸的偶联。反应混合物中每种反应物的浓度为约0.4M。混合物在室温下在转子上旋转2小时。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。在偶联完成时对肽树脂等分试样的Kaiser测试为阴性(即树脂上无颜色)。在第一个氨基酸连接之后,用乙酸酐/吡啶/DCM(1/8/8)将树脂中未反应的氨基(如果有的话)加帽20分钟,以避免任何序列的缺失。加帽后,用DCM/DMF/DCM/DMF(各6/6/6/6次)洗涤树脂。通过用20%(v/v)哌啶/

DMF溶液处理两次,持续5分钟和15分钟,将连接肽基树脂的C末端氨基酸上的Fmoc基团脱保护。用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤树脂。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样进行的Kaiser测试为阳性。

[0677] 使用Fmoc AA/DIC/HOBt方法,使用对应于DMF中树脂负载5当量过量,顺序偶联Rink酰胺MBHA树脂上目标序列中剩余的氨基酸。反应混合物中每种反应物的浓度为约0.4M。混合物在室温下在转子上旋转2小时。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。在每个偶联步骤和Fmoc脱保护步骤之后,进行Kaiser测试以确认反应完成。

[0678] 在完成线性序列后,通过使用2.5%水合肼的DMF溶液持续15分钟x2,将赖氨酸的 $\epsilon$ -氨基(用Dde保护)脱保护,并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。在DMF中用DIC/HOBt方法(相对于树脂负载5当量过量)使用Fmoc-Glu(OH)-OtBu将谷氨酸的 $\gamma$ -羧基末端连接至Lys的 $\epsilon$ -氨基。混合物在室温下在转子上旋转2小时。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次,每次30ml)洗涤。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理两次,持续5分钟和15分钟(每次25ml),将谷氨酸上的Fmoc基团脱保护。用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤树脂。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样进行的Kaiser测试为阳性。

[0679] 对于侧链分支含有另外的 $\gamma$ -谷氨酸的肽,在DMF中用DIC/HOBt方法(相对于树脂负载5当量过量)将第二个Fmoc-Glu(OH)-OtBu连接到 $\gamma$ -谷氨酸的游离氨基。混合物在室温下在转子上旋转2小时。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次,每次30ml)洗涤。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理两次,持续5分钟和15分钟(25ml),将 $\gamma$ -谷氨酸上的Fmoc基团脱保护。树脂用DMF/DCM/DMF洗涤(各6/6/6次)。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样进行的Kaiser测试为阳性。

[0680] 如实施例1中所述的进行白蛋白结合部分的连接。在从树脂的最终肽切割中切割叔丁基酯保护基。

[0681] 可替代地,使用预官能化结构单元引入白蛋白结合部分,其中该部分在肽合成中作为偶联伴侣已经连接至赖氨酸。该程序避免了对以下的需要:选择性脱保护步骤以及在非常先进的合成中间体上选择性连接侧链结构单元。作为说明,使用以下程序将Fmoc-L-Lys[ $\{AEEA\}_2$ -gGlu(OtBu)-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>C(O)OtBu]-OH引入肽中。用20ml二甲基甲酰胺洗涤0.67mmol带有氨基的肽树脂。将2.93g Fmoc-L-Lys[ $\{AEEA\}_2$ -gGlu(OtBu)-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-C(O)OtBu]-OH与310mg羟基苯并三唑水合物和0.32ml二异丙基碳二亚胺一起溶解于20ml二甲基甲酰胺中。搅拌5分钟后,将该溶液加入到树脂中。搅拌树脂20小时,然后洗涤3次,每次用20ml二甲基甲酰胺。取少量树脂样品,并进行Kaiser测试和Chloranil测试(参见Vojkovsky, Peptide Research 1995, 8, 236-237)。

[0682] 在偶联白蛋白结合部分后,用DCM(6x10 ml)、MeOH(6x10 ml)和乙醚(6x10 ml)洗涤肽基树脂,并在真空干燥器中干燥过夜。通过在室温下用试剂混合物(92% TFA、2%苯甲硫醚、2%苯酚、2%水和2%TIPS)处理肽-树脂3至4小时,实现肽从固体支持物上的切割。通过过滤收集切割混合物,并用TFA(2ml)和DCM(2x 5ml)洗涤树脂。在氮气下将过量的TFA和DCM浓缩至小体积,并将少量DCM(5-10ml)添加至该残余物并在氮气下蒸发。重复该过程3-4次以去除大部分挥发性杂质。将残余物冷却至0°C并加入无水乙醚以沉淀肽。将沉淀的肽离心,去除上清液乙醚,向肽中添加新乙醚并再次离心。粗样品通过制备HPLC纯化并冻干。肽的同一性通过LCMS确认。

[0683] 实施例3:SEQ ID NO:35的肽的合成

[0684] 按照实施例1中描述的程序制备SEQ ID NO:35的化合物。使用Novabiochem Rink酰胺树脂(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸-氨基甲基树脂),100-200目,0.36mmol/g负载。根据氨基酸序列,应用自动Fmoc合成策略与HBTU/DIPEA活化或HATU/DIPEA活化。在第12位,将Fmoc-Lys(Mmt)-OH用于固相合成方案中。如实施例1中所述,将Mmt基团从该肽切割下。此后,使用DIPEA作为碱和HATU/HOAt作为偶联试剂,将HO- $\{AEEA\}_2$ -gGlu(OtBu)-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>C(O)OtBu与释放的氨基偶联。用King's混合物将该肽从树脂上切割下。粗产物通过制备HPLC在Waters柱(Waters SunFire C18 OBD Prep 5 $\mu$ m 50x150mm)上使用乙腈/水梯度(具有0.1% TFA的水)纯化。通过LCMS(方法B)分析纯化的肽。在保留时间11.19分钟的峰下发现的质量信号的解卷积显示肽质量为5154.09,这与预期值5154.06一致。

[0685] 实施例4:SEQ ID NO:141的肽的合成

[0686] 按照实施例1中描述的程序制备SEQ ID NO:141的化合物。使用Novabiochem Rink酰胺树脂(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸-氨基甲基树脂),100-200目,0.34mmol/g负载。根据氨基酸序列,应用自动Fmoc合成策略与HBTU/DIPEA活化或HATU/DIPEA活化。在第12位,将Fmoc-L-Lys[ $\{AEEA\}_2$ -gGlu(OtBu)-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-C(O)OtBu]用于固相合成方案中。用King's混合物将该肽从树脂上切割下。粗产物首先通过制备HPLC在Waters柱(Waters SunFire C18 OBD Prep 5 $\mu$ m 50x150mm)上使用乙腈/水梯度(具有0.1% TFA的水)纯化,然后通过制备HPLC在Waters柱(Waters Xselect CSH Prep C18 5 $\mu$ m 30x250mm)上使用乙腈/水梯度(具有0.1%甲酸的水)纯化。收集纯化的肽并冻干。通过LCMS(方法B)分析纯化的肽。在保留时间9.97分钟的峰下发现的质量信号的解卷积显示肽质量为5163.18,这与预期值5163.17一致。

[0687] 实施例5:SEQ ID NO:171的肽的合成

[0688] 按照实施例1中描述的程序制备SEQ ID NO:171的化合物。使用Novabiochem Rink酰胺树脂(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸-氨基甲基树脂),100-200目,0.35mmol/g负载。根据氨基酸序列,应用自动Fmoc合成策略与HBTU/DIPEA活化或HATU/DIPEA活化。在第12位,将Fmoc-Lys(Mmt)-OH用于固相合成方案中。如实施例1中所述,将Mmt基团从该肽上切割下。此后,使用DIPEA作为碱和HATU/HOAt作为偶联试剂将HO- $\{AEEA\}_2$ - $\{gGlu(OtBu)\}_2$ -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>C(O)OtBu与释放的氨基偶联。用King's混合物将该肽从树脂上切割下。粗产物通过制备HPLC在Waters柱(Waters SunFire C18 OBD Prep 5 $\mu$ m50x150 mm)上使用乙腈/水梯度(具有0.1%TFA的水)纯化。通过LCMS(方法B)分析纯化的肽。在保留时间9.94分钟的峰下发现的质量信号的解卷积显示肽质量为5294.21,这与预期值5294.13一致。

[0689] 实施例6:其他肽的合成

[0690] 按照实施例1-5中描述的程序合成以下肽。在下表3中显示了这些肽以及实施例3-5的化合物的计算质量和测定质量和保留时间:

[0691]

SEQ ID NO.	计算质量	测定质量	保留时间[min]
1	4650.68	4650.64	13.55
2	4721.75	4721.79	12.18
3	4748.80	4748.84	11.69
4	4664.78	4664.80	11.26
5	4802.92	4802.91	10.44
6	4829.96	4829.99	10.26
7	1224.49	1224.92 (M/4+H)+	13.50
8	4741.90	4741.93	10.13
9	1216,2	1216.33 (M/4+H)+	11.40
10	4899.97	4899.99	9.77
11	4784.91	4784.91	9.97
12	4812.95	4812.92	9.52
13	5309.07	5309.09	9.60
14	4812.99	4812.95	9.38
15	4788.93	4788.95	9.88
16	5280.15	5280.18	9.28
17	1203.23	1202.60 (M/4+H)+	11.96
18	5006.03	5006.03	9.81
19	1242.51	1243.5 (M/4+H)+	11.66
20	1242.28	1242.6 (M/4+H)+	11.52
21	1235.51	1236.4 (M/4+H)+	11.56
22	1292.84	1292.67 (M/4+H)+	10.60
23	1242.28	1242.8 (M/4+H)+	11.52
24	5354.19	5354.21	8.62
25	4949.08	4949.10	9.36
26	4906.04	4906.06	9.59

[0692]

SEQ ID NO.	计算质量	测定质量	保留时间[min]
27	4949.05	4949.06	9.52
28	4906.08	4906.09	9.407
29	4863.04	4863.04	9.80
30	4906.04	4906.05	9.62
31	4962.99	4962.99	10.11
32	4977.01	4977.02	10.04
33	4978.99	4978.99	10.04
34	5248.13	5248.15	8.39
35	5154.06	5154.09	11.19
36	1329.36	1329.05(M/4+H)+	9.93
37	5326.16	5326.18	8.33
38	5283.11	5283.16	8.54
39	1290.04	1289.95(M/4+H)+	10.82
40	1297.06	1296.96(M/4+H)+	10.87
41	1066.09	1065.90(M/5+H)+	10.56
42	1057.47	1057.29(M/5+H)+	10.76
43	1278.82	1278.82(M/4+H)+	10.81
44	1282.81	1282.67(M/4+H)+	10.77
45	1261.05	1260.94(M/4+H)+	11.14
46	1268.06	1267.94(M/4+H)+	11.08
47	5236.06	5236.09	11.42
48	5137.97	5137.99	11.14
49	5252.06	5252.12	10.37
50	5239.08	5239.07	9.68
51	5275.09	5275.13	9.42
52	5289.12	5289.15	9.11
53	5262.07	5262.10	9.31
54	5245.08	5245.12	9.98

SEQ ID NO.	计算质量	测定质量	保留时间[min]
55	5233.08	5233.07	9.31
56	5174.01	5174.00	10.20
57	5174.04	5174.07	9.93
58	1336.11	1336.00 (M/4+H)+	11.01
59	1327.61	1327.45 (M/4+H)+	10.92
60	1331.12	1330.92 (M/4+H)+	10.85
61	1324.35	1324.15 (M/4+H)+	10.94
62	1320.1	1319.91 (M/4+H)+	11.1
63	1320.34	1320.17 (M/4+H)+	11.34
64	1755.8	1755.58 (M/3+H)+	10.99
65	1736.1	1735.83 (M/3+H)+	11.46
66	1302.33	1302.18 (M/4+H)+	11.32
67	5154.03	5154.01	10.11
68	5154.04	5154.02	10.13
69	5138.99	5138.98	9.49
70	5111.00	5111.04	10.68
71	5138.01	5138.06	9.94
72	5138.01	5138.05	10.66
73	5138.04	5138.02	10.31
74	5225.04	5224.99	10.20
75	5137.06	5137.09	10.26
76	5066.93	5066.97	11.09
77	5180.14	5180.13	9.61
78	5126.95	5126.95	10.19
79	5110.98	5111.01	10.46
80	1290.55	1290.39 (M/4+H)+	11.28
81	1286.56	1286.41 (M/4+H)+	11.52
82	5211.11	5211.07	9.12

[0693]

SEQ ID NO.	计算质量	测定质量	保留时间[min]
83	5181.10	5181.06	10.03
84	1294.06	1293.90 (M/4+H)+	10.25
85	1297.08	1296.90 (M/4+H)+	10.60
86	1296.84	1296.70 (M/4+H)+	10.54
87	1296.85	1296.68 (M/4+H)+	10.43
88	1286.09	1285.89 (M/4+H)+	10.78
89	1286.08	1285.90 (M/4+H)+	10.87
90	1289.59	1289.43 (M/4+H)+	10.70
91	1289.84	1289.63 (M/4+H)+	10.35
92	1290.30	1290.14 (M/4+H)+	10.68
93	1293.35	1293.21 (M/4+H)+	10.46
94	1297.33	1297.16 (M/4+H)+	10.44
95	1301.08	1300.85 (M/4+H)+	10.25
96	1297.32	1297.16 (M/4+H)+	10.88
97	1300.83	1300.70 (M/4+H)+	10.48
98	1290.07	1289.91 (M/4+H)+	10.54
99	5165.16	5165.20	9.71
100	5095.07	5095.07	9.86
101	5224.16	5224.17	9.09
102	1297.08	1296.92 (M/4+H)+	11.12
103	1286.55	1286.34 (M/4+H)+	11.14
104	1286.31	1286.13 (M/4+H)+	10.99
105	1286.30	1286.12 (M/4+H)+	10.98
106	1308.07	1307.85 (M/4+H)+	10.94
107	1307.83	1307.65 (M/4+H)+	10.87
108	1286.08	1285.86 (M/4+H)+	10.70
109	1286.32	1286.09 (M/4+H)+	10.68
110	1286.07	1285.87 (M/4+H)+	10.81

[0694]

[0695]

SEQ ID NO.	计算质量	测定质量	保留时间[min]
111	1350.88	1350.70 (M/4+H)+	11.16
112	1336.38	1336.15 (M/4+H)+	-
113	1336.13	1335.92 (M/4+H)+	13.15
114	1325.35	1325.12 (M/4+H)+	11.49
115	1314.60	1314.40 (M/4+H)+	10.73
116	1293.09	1292.95 (M/4+H)+	10.63
117	1292.83	1292.64 (M/4+H)+	10.78
118	1292.84	1292.70 (M/4+H)+	10.86
119	1292.85	1292.66 (M/4+H)+	10.62
120	1318.36	1318.17 (M/4+H)+	-
121	1303.86	1303.68 (M/4+H)+	10.44
122	1303.60	1303.41 (M/4+H)+	10.59
123	1292.83	1292.63 (M/4+H)+	10.84
124	1292.59	1292.44 (M/4+H)+	-
125	1046.07	1045.90 (M/5+H)+	10.77
126	1028.86	1028.72 (M/5+H)+	11.02
127	1040.47	1040.26 (M/5+H)+	11.05
128	1307.10	1306.94 (M/4+H)+	11.04
129	1034.85	1034.63 (M/5+H)+	11.11
130	5165.09	5165.11	10.09
131	5165.05	5165.07	10.50
132	5252.08	5252.09	10.22
133	5251.14	5251.14	10.01
134	5165.13	5165.11	10.13
135	5164.10	5164.09	10.19
136	5164.18	5164.16	9.73
137	5266.14	5266.15	9.95
138	5208.17	5208.16	9.64

[0696]

SEQ ID NO.	计算质量	测定质量	保留时间[min]
139	5207.15	5207.14	9.82
140	5164.12	5164.11	10.36
141	5163.17	5163.18	9.97
142	5222.12	5222.15	10.61
143	5261.16	5261.17	8.97
144	5289.16	5289.21	9.43
145	5316.21	5316.27	9.28
146	5328.25	5328.24	9.62
147	5067.00	5067.01	10.82
148	5181.10	5181.14	10.86
149	5252.17	5252.21	9.82
150	5180.11	5180.10	10.37
151	5208.14	5208.15	10.06
152	5252.17	5252.18	9.54
153	5040.85	5040.82	13.61
154	5169.98	5170.00	10.41
155	5197.03	5197.07	10.13
156	5009.95	5009.91	10.67
157	5208.05	5208.08	12.36
158	5266.05	5266.11	12.20
159	5267.00	5267.07	12.93
160	5240.94	5240.96	13.57
161	5268.93	5268.97	13.36
162	5224.99	5225.02	11.31
163	5233.01	5233.03	10.55
164	5152.97	5153.01	11.42
165	5166.98	5166.98	11.06
166	5224.99	5224.97	10.86

SEQ ID NO.	计算质量	测定质量	保留时间[min]
167	5153.92	5153.95	11.54
168	5225.94	5225.96	11.53
169	5225.94	5225.96	11.58
170	5226.88	5226.92	12.42
171	5294.13	5294.21	9.94
172	5322.16	5322.17	10.63
173	5193.12	5193.15	10.82
174	5292.21	5292.24	9.71
175	5191.20	5191.23	10.89
176	5336.19	5336.23	9.99
177	5364.22	5364.22	10.70
178	5235.18	5235.20	10.87
179	4874.94	4874.97	10.46
180	4873.02	4873.01	10.51
181	4917.00	4916.97	10.39
182	4745.90	4745.91	11.12
183	4743.98	4743.99	10.89
184	4787.96	4787.97	10.69
185	1325.38	1325.14 (M/4+H)+	-

[0697] 表3

[0699] 实施例7:对人CRF2 $\alpha$ 受体的活性评估

[0700] 通过测量稳定表达人CRF2 $\alpha$ 受体的Tel $\alpha$ HEAC细胞系的cAMP响应的功能试验测定化合物对人促肾上腺皮质激素释放因子2 $\alpha$  (CRF2 $\alpha$ 受体)的激动作用。

[0701] 细胞在置于37°C的T175培养瓶中在培养基(DMEM/10%FBS)中生长至接近汇合,并收集于2ml小瓶中的含有10%DMSO的细胞培养基中,浓度为1000-5000万个细胞/ml。每个小瓶含有1.8ml细胞。将这些小瓶在异丙醇中缓慢冷冻至-80°C,然后转移至液氮中储存。使用前,将冷冻细胞在37°C下快速解冻并用20ml细胞缓冲液(1x HBSS;20mM HEPES;0%或0.1% HSA)洗涤(在900rpm下5分钟)。将细胞重悬于试验缓冲液(细胞缓冲液加2mM IBMX)中并调节至100万个细胞/ml的细胞密度。为了测量,将5 $\mu$ l细胞(最终2000个细胞/孔)和5 $\mu$ L测试化合物加入到384孔板中,随后在室温下孵育30分钟。

[0702] 使用来自Cisbio Corp.的试剂盒(目录号62AM4PEC)基于HTRF(均相时间分辨荧光)测定细胞的cAMP含量。在添加稀释于裂解缓冲液中的HTRF试剂(试剂盒组分)后,将平板

孵育1小时,随后测量665/620nm处的荧光比。通过将1000nM尿皮质素2 (UCN2) 设置为100%来计算活性百分比值 (E%)。通过测定引起最大响应的50%活化的浓度 (EC50) 定量化合物的体外效力。

[0703] 下表4中提供了代表性的EC50值:

SEQ ID NO.	EC50 [nM], 0% HSA	EC50 [nM], 0.1% HSA
1	0.01	-
2	0.01	0.01
3	0.01	-
4	0.04	-
5	0.04	-
6	0.16	0.18
7	0.02	0.03
8	0.20	-
11	0.02	-
12	0.09	-
13	0.98	64.1
14	0.18	-
15	0.88	-
16	0.30	-
17	0.02	-
18	0.03	-
19	0.01	-
20	0.01	-
21	0.02	-
22	0.12	-

[0704]

[0705]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM], 0% HSA</b>	<b>EC50 [nM], 0.1% HSA</b>
23	0.02	-
24	6.95	-
25	0.09	-
26	0.01	-
27	0.01	-
28	0.14	-
29	0.12	-
30	0.16	-
31	0.01	-
32	0.01	-
33	0.20	-
34	6.88	-
35	0.24	3.82
36	1.45	-
37	1.60	-
38	20.90	-
39	0.65	-
40	15.40	-
41	15.60	-
42	15.40	-
43	1.90	-
44	13.70	-
45	3.77	-
46	0.52	-
47	6.85	-
48	2.20	-
49	12.70	-
50	17.20	-
51	0.32	21.4
52	0.70	45.8
53	1.01	55.1
54	0.57	24.5
55	48.50	-
56	22.90	-
57	38.80	-
58	0.28	-

[0706]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM], 0% HSA</b>	<b>EC50 [nM], 0.1% HSA</b>
59	0.15	17.4
60	0.48	-
61	0.38	-
62	0.80	-
63	0.63	-
64	13.20	-
65	9.31	-
66	25.40	-
67	0.57	-
68	0.20	-
69	0.61	-
70	0.91	-
71	3.15	-
72	0.65	-
73	2.60	-
74	2.12	-
75	0.48	-
76	13.40	-
77	0.33	-
78	10.60	-
79	0.46	-
80	0.90	92.52
81	0.14	18.5
82	10.10	-
83	0.07	2.99
84	1.85	61.7
85	0.10	3.58
86	0.11	5.7
87	0.23	16.2
88	0.68	25.7
89	0.30	15.6
90	3.91	92.6
91	14.30	-
92	9.17	-
93	50.90	-
94	1.73	49.1

[0707]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM], 0% HSA</b>	<b>EC50 [nM], 0.1% HSA</b>
95	25.00	-
96	0.38	-
97	1.66	-
98	2.36	-
99	0.06	1.6
100	0.51	20.5
101	0.11	4.28
102	0.07	-
103	0.84	-
104	0.32	-
105	0.41	15.3
106	0.53	13.2
107	0.81	16.1
108	0.23	-
109	0.95	-
110	0.18	-
112	0.66	68.9
113	0.10	11.9
114	0.16	12.4
115	2.77	-
116	0.70	-
117	0.11	-
118	0.04	2.13
119	0.13	4.97
120	1.27	61.1
121	0.73	41.3
122	0.04	1.71
123	0.33	9.74
124	0.11	4.37
125	0.47	19.9
126	0.22	5.59
127	0.16	5.14
128	0.64	20.1
129	0.15	3.02
130	0.05	2.11

[0708]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM], 0% HSA</b>	<b>EC50 [nM], 0.1% HSA</b>
131	0.11	2.44
132	0.38	8.76
133	0.09	3.19
134	0.07	3.44
135	0.04	1.48
136	0.05	2.41
137	0.04	1.78
138	0.06	3.12
139	0.03	1.31
140	0.04	1.27
141	0.03	0.97
142	0.05	1.42
143	1.44	93.8
144	1.36	76.3
145	1.46	96.9
146	0.11	4.36
147	0.18	8.17
148	0.29	14.3
149	0.06	2.54
150	0.07	3.99
151	0.08	3.87
152	0.09	4.94
153	33.70	-
154	15.00	15.28
155	8.87	-
156	1.06	-
157	0.12	2.53
158	0.42	5.63
159	1.27	27.4
160	8.56	28.9
161	36.00	977
162	2.00	30.46
163	0.24	3.91
164	0.69	10.1
165	0.28	5.06
166	0.90	14

[0709]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM], 0% HSA</b>	<b>EC50 [nM], 0.1% HSA</b>
<b>167</b>	<b>3.95</b>	<b>74.4</b>
<b>168</b>	<b>13.90</b>	<b>-</b>
<b>169</b>	<b>4.01</b>	<b>98.1</b>
<b>170</b>	<b>62.09</b>	<b>-</b>
<b>171</b>	<b>0.17</b>	<b>2.62</b>
<b>172</b>	<b>0.04</b>	<b>2.76</b>
<b>173</b>	<b>0.03</b>	<b>3.49</b>
<b>174</b>	<b>0.07</b>	<b>0.88</b>
<b>175</b>	<b>0.06</b>	<b>3.64</b>
<b>176</b>	<b>0.11</b>	<b>3.05</b>
<b>177</b>	<b>0.07</b>	<b>5.19</b>
<b>178</b>	<b>0.04</b>	<b>3.77</b>
<b>179</b>	<b>0.03</b>	<b>1.88</b>
<b>180</b>	<b>0.05</b>	<b>1.74</b>
<b>181</b>	<b>1.18</b>	<b>15.3</b>
<b>182</b>	<b>0.03</b>	<b>3.13</b>
<b>183</b>	<b>0.12</b>	<b>1.58</b>
<b>184</b>	<b>0.05</b>	<b>2.83</b>
<b>222</b>	<b>0.01</b>	<b>-</b>
<b>224</b>	<b>6.85</b>	<b>-</b>

[0710] 表4

[0711] 实施例8:对大鼠CRF2 $\alpha$ 受体的活性评估

[0712] 使用实施例7中描述的程序,评估化合物对大鼠CRF2 $\alpha$ 受体的活性。本研究使用A7R5大鼠主动脉平滑肌细胞系。

[0713] 下表5中提供了代表性的EC50值:

[0714]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM], 0% HSA</b>
<b>8</b>	<b>0.11</b>
<b>11</b>	<b>0.01</b>
<b>13</b>	<b>2.5</b>
<b>15</b>	<b>1.38</b>
<b>18</b>	<b>0.02</b>
<b>24</b>	<b>4.94</b>
<b>35</b>	<b>0.81</b>
<b>36</b>	<b>13.3</b>

[0715]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM], 0% HSA</b>
39	2.04
43	11.5
45	47.3
46	8.97
51	0.87
52	0.76
53	1.32
54	1.51
58	0.72
59	0.34
60	1.35
61	0.94
62	2.9
63	4.73
67	0.66
68	1.74
69	7.33
70	8.72
72	4.31
75	1.71
77	3.26
79	3.99
80	5.2
81	0.94
83	1.83
85	0.73
86	0.69
87	1.49
99	0.62
100	7.52
101	1.02
130	0.13
131	0.39
132	0.79
135	0.13
136	0.38

[0716]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM], 0% HSA</b>
137	0.14
138	0.26
139	0.1
140	0.1
141	0.05
142	0.2
146	0.22
147	2.53
151	0.49
157	1.14
158	5.29
159	15.6
162	48.57
163	1.5
164	12.6
165	2.41
166	9.99
167	76.9
173	0.83
174	0.42
182	0.59
183	1.12
184	0.42
225	0.12
226	0.04
227	0.61

[0717] 表5

[0718] 实施例9:对抗靶标CFR1R受体的活性评估

[0719] 使用实施例7中描述的程序,评估化合物对抗靶标CFR1R受体的活性。本研究使用CFR1R过表达的CHO细胞系。

[0720] 下表6中提供了代表性的EC50值和Emax值:

[0721]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM] 0% HSA</b>	<b>Emax (%)</b>
4	>1000	17.45
5	>1000	37.41

[0722]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM] 0% HSA</b>	<b>E<sub>max</sub> (%)</b>
6	830	47.16
7	588	58.57
8	>1000	15.96
9	>1000	14.86
10	>1000	10.23
11	>1000	12.74
12	>1000	41.82
13	>1000	4.3
14	>1000	14.08
15	>1000	7.75
19	571	57.4
21	618	59.16
24	>1000	1.48
32	>1000	27.04
35	>1000	1.77
39	>1000	13.28
46	>1000	5.88
51	>1000	3.38
52	>1000	5.3
53	>1000	4.14
54	>1000	2.72
58	>1000	9.12
59	>1000	11.12
60	>1000	4.84
61	>1000	3.31
62	>1000	2.28
63	>1000	4.68
67	>1000	9.18
68	>1000	12.34
69	>1000	0.02
70	>1000	3.03
72	>1000	2.58
75	>1000	2.7
77	>1000	1.56
79	>1000	8.74
80	>1000	12.68

[0723]

SEQ ID NO.	EC50 [nM] 0% HSA	E <sub>max</sub> (%)
81	>1000	23.34
83	>1000	7.51
85	>1000	0.14
86	>1000	15.9
87	>1000	-0.2
99	>1000	3.25
100	>1000	5.06
101	>1000	-0.34
130	>1000	20.3
132	>1000	36.94
135	>1000	28.4
136	>1000	21.75
137	>1000	22.5
138	>1000	4.38
139	>1000	37.61
146	>1000	1.03
147	>1000	4.54
151	>1000	9.07
160	>1000	20.76
161	>1000	3.42
164	>1000	25.82
165	>1000	26.95
166	>1000	5.94
167	>1000	-0.46
171	>1000	7.54
172	>1000	25.56

[0724] 表6

[0725] 实施例10:在表达内源性人CRF2的细胞中的活性评估

[0726] 在表达内源性人CRF2的NCI-H82细胞中评估化合物的激动剂作用。

[0727] 将悬浮液中的NCI-H82细胞以30000个细胞/孔的密度接种在低容量384孔板中的5 μl测试培养基(RPMI+1mM IBMX)中。将平板在800rpm下短暂离心,以使细胞悬浮液移动至孔底,然后在37°C、5%CO<sub>2</sub>下孵育2小时。然后将5μl以合适浓度(10<sup>-11</sup>至3x10<sup>-7</sup>)稀释于测试介质中的测试化合物转移至384孔板中。活化5分钟后,通过使用多滴分配器添加HTRF显示试剂停止反应。这两种试剂是在缀合物和裂解缓冲液中稀释20倍的5μl/孔的抗cAMP-穴合物和在缀合物和裂解缓冲液中稀释20倍的5μl/孔的cAMP-D2。在黑暗中在室温下孵育一小时后,在Clariostar仪器上读板。在620nm和665nm处读取HTRF信号,并如下计算:HTRF比=[(665nm信号)/(620nm信号)]x104。使用在每个平板上绘制的标准cAMP曲线(0.17nM至712nM)计算cAMP测量值,从中确定EC50值。

[0728] 在下表7中提供了代表性的EC50值：

SEQ ID NO.	EC50 [nM]
35	23
59	6.8
81	110
101	4.1
130	4.3
135	110
137	120
138	8.4
139	18
141	12
143	93
147	13
151	7.4

[0730] 表7

[0731] 实施例11:在表达重组CRF2的HEK细胞中的结合研究

[0732] 使用CRF2 $\alpha$  (h) (激动剂放射性配体) 试验评估化合物的受体结合。

[0733] 使用表达重组人CRF2的HEK细胞作为用于膜制备的受体来源。使用[125I]蛙皮降压肽作为对CRF2受体的竞争配体。将测试化合物在几种浓度下与[125I]蛙皮降压肽(0.1nM)竞争孵育一小时,以测定残余结合。化合物结合计算为[125I]蛙皮降压肽对CRF2特异性结合的抑制%。

[0734] 使用希尔方程曲线拟合,通过平均重复值生成的竞争曲线的非线性回归分析确定IC50值(引起对照特异性结合的半数最大抑制的浓度)和希尔系数(nH)。使用Cheng Prusoff方程计算抑制常数(Ki) [ $K_i = IC_{50} / (1 + L / K_D)$ ],其中L为试验中放射性配体的浓度,并且KD为放射性配体对受体的亲和力。使用Scatchard绘图确定KD。

[0735] 在下表8中提供了代表性的Ki值和nH值：

SEQ ID NO.	Ki [nM]	nH
17	4.4	1.5
35	7.9	1.7
51	4.3	0.8
59	7.2	0.6
68	5.4	0.8

[0737] 表8

[0738] 实施例12:化学稳定性评估

[0739] 通过将化合物储存于各种条件下然后通过UPLC-UV测定纯度损失来评估化合物的化学稳定性。

[0740] 在测量一批测试化合物的化学稳定性之前,通过UPLC/MS测定化合物的纯度。对于稳定性测试,目标浓度为300 $\mu$ M纯化合物。因此,基于先前测定的纯度%,在pH 4.5、20mM乙

酸盐缓冲系统中由固体样品制备具有300 $\mu$ M化合物浓度的溶液。

[0741] 通过过滤器(0.22 $\mu$ M孔径)过滤测试化合物的溶液,并在无菌条件下装入等分试样中。在起点,通过注射2 $\mu$ l未稀释的样品进行UPLC-UV。然后将等分试样在5 $^{\circ}$ C和40 $^{\circ}$ C的温度下储存28天。在这段时间之后,将样品在2500RCF下离心15分钟。然后用UPLC-UV分析2 $\mu$ l未稀释上清液的样品。化学稳定性通过以下方程式计算:[(在5 $^{\circ}$ C下28天后的纯度) - (在40 $^{\circ}$ C下28天后的纯度)]/(在5 $^{\circ}$ C下28天后的纯度)]x 100%。纯度计算为:[(化合物峰面积)/(总峰面积)]x 100%。

[0742] 在下表9中提供了代表性的稳定性数据:

SEQ ID NO.	相对纯度损失[%]
6	1.9
35	4.45
36	3.65
59	2.85
68	6.00
77	3.60
130	4.25
135	3.55
136	3.10
137	4.80
138	2.85
139	3.05
140	4.30
141	2.90

[0745] 表9

[0746] 实施例13:溶解度评估

[0747] 在以下缓冲系统中评估化合物的溶解度:100mM乙酸盐缓冲液,pH 4.5(缓冲液A);100mM乙酸盐缓冲液,pH 4.5,2.7mg/ml间甲酚(缓冲液B);和100mM磷酸盐缓冲液,pH 7.4(缓冲液C)。

[0748] 在进行溶解度测量之前,通过UPLC/MS测定化合物的纯度。对于溶解度测试,目标浓度为10mg纯化合物/ml。因此,基于先前测定的纯度%,在缓冲系统中由固体样品制备具有10mg/mL化合物浓度的溶液。

[0749] 将在2500RCF(相对离心加速度)下离心15分钟后获得的上清液轻轻搅拌1小时后

进行UPLC-UV。通过将1:10稀释的缓冲样品的2 $\mu$ L进样的UV峰面积与具有已知浓度的参考化合物的标准曲线比较来测定溶解度。基于不同的氨基酸序列计算样品和参考化合物的不同紫外消光系数,并在浓度计算中考虑紫外消光系数。

[0750] 在下表10中提供了代表性的溶解度数据:

SEQ ID NO.	在缓冲液 A 中的 溶解度[mg/ml]	在缓冲液 B 中的 溶解度[mg/ml]	在缓冲液 C 中的 溶解度[mg/ml]
2	-	>7.6	-
3	-	>8.8	-
4	-	>9.6	-
6	-	>8.5	>8.1
7	-	>8.9	-
10	-	-	>10.0
14	>9.1	-	>8.7
17	-	-	>10.7
18	>10.2	>9.3	-
19	>10.2	>10.8	5.7
20	>9.5	>9.1	6.8
23	-	-	9.1
24	-	-	>10.1
32	-	-	8.6
35	-	>8.7	>9.8
36	-	-	>9.7
39	-	-	10.3
43	-	-	>9.8
51	-	>8.8	>7.7
58	-	>9.5	>9.4
59	-	>9.4	>9.1
60	-	>11.5	>11.0
61	-	>10.6	>9.5
67	-	6.8	7.5
68	-	>9.8	>8.9
72	-	>10.7	-
75	-	>9.0	>7.9

[0751]

SEQ ID NO.	在缓冲液 A 中的 溶解度[mg/ml]	在缓冲液 B 中的 溶解度[mg/ml]	在缓冲液 C 中的 溶解度[mg/ml]
77	-	>8.0	>9.0
79	-	18.9	>8.8
81	-	20.4	>9.6
99	>10.0	-	-
135	>8.4	>9.2	7.5
136	>8.4	>8.6	7.8
137	>8.6	>8.4	>8.7
138	>8.6	>8.7	8.2
139	>9.1	>8.6	>8.8
141	-	>8.3	-
142	-	>8.7	-
146	-	-	>8.8

[0753] 表10

[0754] 实施例14:使用硫黄素T试验评估物理稳定性

[0755] 使用硫黄素T(ThT) 试验评估化合物的物理稳定性。

[0756] 肽溶液的低物理稳定性可能导致淀粉样蛋白原纤维形成,其在样品中被观察为有序的线状大分子结构,最终可以导致凝胶形成。ThT广泛用于可视化和量化错误折叠的蛋白质聚集体的存在(参见Biancalana等人,Biochim.Biophys.Acta,2010,1804(7),1405)。当它与原纤维例如淀粉样蛋白聚集体中的原纤维结合时,染料显示出明显的荧光特征(参见Naiki等人,Anal.Biochem.,1989,177,244;和LeVine等人,Methods.Enzymol.,1999,309,274)。原纤维形成的时间过程通常遵循S形曲线的特征形状,并且可以分为三个区域:滞后期、快速生长期和平台期。典型的原纤维形成过程从滞后期开始,在滞后期,部分折叠的肽转化为原纤维的量不足以检测到。滞后时间对应于核的临界质量形成的时间。之后,紧随其后的是急剧的伸长期,并且原纤维浓度快速增加。因此,通过测量归因于ThT的荧光强度的增加以及增加的滞后时间,可以测定肽的原纤化趋势,从而提供肽的物理稳定性的量度。

[0757] 在本研究中,将测试化合物在缓冲液中稀释至最终浓度为3mg/ml。随后,将20μL 10.1mM ThT的水溶液加至2mL肽溶液中以获得100μM ThT的最终浓度。使用以下两种缓冲液进行实验:100mM乙酸盐缓冲液,pH 4.5(缓冲液A);和100mM乙酸盐缓冲液,pH4.5和2.7mg/mL间甲酚(缓冲液B)。

[0758] 使用Fluoroskan Ascent FL或Fluoroskan Ascent荧光计在应激下测定肽的原纤化趋势。将200μL样品放入96孔微量滴定板PS中,平底,Greiner Fluotrac No.655076。用Scotch胶带(Quiagen)密封平板。通过在960rpm下振摇10秒和在37°C下50秒静息期的连续循环使样品应激。通过每20分钟测量荧光强度监测原纤维发展。对于每个样品,重复测试八次。

[0759] 在下表11中提供了在缓冲液A中获得的代表性的稳定性数据,其中“F1”指荧光强

度：

[0760]	SEQ ID NO.	FI增加	滞后时间[h]
	4	是	18
	6	否	>45
	35	否	>45
	60	否	>45
	75	否	>45
	141	否	>45
	146	否	>45

[0761] 表11

[0762] 在下表12中提供了在缓冲液B中获得的代表性稳定性数据：

SEQ ID NO.	FI 增加	滞后时间[h]
[0763] 6	否	>45
7	否	>45
35	否	>45

SEQ ID NO.	FI 增加	滞后时间[h]
60	否	>45
72	是	34.7-41.0
75	否	>45
77	是	23.0-29.7
83	否	>45
[0764] 99	否	>45
130	否	>45
131	否	>45
132	否	>45
135	否	>45
141	否	>45
142	否	>45
146	否	>45

[0765] 表12

[0766] 实施例15:使用动态光散射试验评估物理稳定性

[0767] 此外,使用动态光散射试验评估化合物的物理稳定性。

[0768] 动态光散射(DLS)测量由经受布朗运动的颗粒( $1\text{nm} \leq \text{半径} \leq 1\mu\text{m}$ )散射的光。这种运动由颗粒和溶剂分子之间的碰撞引起,颗粒和溶剂分子本身由于它们的热能而移动。颗粒的扩散运动导致散射光的时间波动(Pecora,“Dynamic Light Scattering: Applications of Photon Correlation Spectroscopy”,Plenum Press,1985)。散射光强度波动被记录并转化为自相关函数。通过将自相关曲线拟合为指数函数,可以导出溶液中颗粒的扩散系数D。然后在假设球形颗粒的情况下通过Stokes-Einstein方程使用扩散系数计算流体动力学半径 $R_h$ (或表观Stokes半径)。该计算在以下国际标准中定义:国际标准ISO13321,粒度分布的测定方法第8部分:光子相关光谱学,国际标准化组织(ISO)1996(International Standard ISO13321,Methods for Determination of Particle Size Distribution Part 8:Photon Correlation Spectroscopy,International Organisation for Standardisation(ISO)1996);和国际标准ISO22412粒度分析-动态光散射,国际标准化组织(ISO)2008(International Standard ISO22412 Particle Size Analysis-Dynamic Light Scattering,International Organisation for Standardisation(ISO)2008)。

[0769] DLS相互作用参数( $k_D$ )是描述颗粒间相互作用的量度,其中所述颗粒为折叠蛋白质或肽(Yadav等人,J.Pharm.Sc.2010,99(3),1152;和Connolly等人,Biophys.J.2012,103,69)。高数值表示强烈的净排斥相互作用,而低数值表示净吸引力。因此, $k_D$ 可以用于相对的、定性的比较目的。

[0770] 在本研究中,通过在合成(0周)后和在 $40^\circ\text{C}$ 下储存4周后测定表观流体动力学半径( $R_h$ )、散射强度(I)和质量贡献(M)评估测试化合物的物理稳定性。

[0771] 在以下五种不同的缓冲系统中评估化合物的稳定性:100mM乙酸盐缓冲液,pH 4.5(缓冲液A);100mM乙酸盐缓冲液,pH 4.5,2.7mg/mL间甲酚(缓冲液B);20mM磷酸盐缓冲液,pH 6.2(缓冲液C);20mM磷酸盐缓冲液,pH 7.4(缓冲液D);和20mM乙酸盐缓冲液,pH 4.5(缓冲液E)。

[0772] 对于每种测试化合物的溶液,流体动力学半径 $R_h$ 和扩散常数D(通过Stokes-Einstein方程关联)作为一式三份的平均值测定。在相同的缓冲系统中,以不同的化合物浓度(例如, $R_{h1}$ 和 $D_1$ :1mg/ml,并且 $R_{h5}$ 和 $D_5$ :5mg/ml, $R_{h10}$ 和 $D_{10}$ :10mg/mL)测定两个参数。这些参数在低肽浓度和高肽浓度之间的差异是DLS相互作用参数 $k_D$ 的替代物。随着肽浓度的增加,D值增加或 $R_h$ 值减少对应于 $k_D > 0$ ,因此对应于导致物理(或胶体)稳定性提高的排斥性颗粒间相互作用。此外,流体动力学半径 $R_h$ 和相应的散射强度(%)作为一式两份的平均值被测定。目标浓度为 $300\mu\text{M}$ 。因此,基于先前测定的纯度%,在缓冲系统中由固体样品制备具有 $300\mu\text{M}$ 化合物浓度的溶液。

[0773] DLS测量在 $150^\circ$ 散射角下具有837nm激光光源的DynaPro Plate Reader I(Wyatt Technology,Santa Barbara,CA,US)上进行。使用由Wyatt Technology提供的Dynamics V 7.8.1.3或7.8.2.18软件收集数据并处理。

[0774] 使用具有正则化拟合的DYNALS算法,用非负约束最小二乘(NNLS)方法测定流体动力学半径。出于比较的原因,所有样品都使用水的折射率 $n=1.330$ 和 $\eta=0.89\text{cP}$ 。样品在 $+25^\circ\text{C}$ 下回火1小时以上,并在分析前进行目视检查。

[0775] 借助移液管尖端混合样品。重复进行5次测量。因此,将5份15 $\mu$ L的等分试样移液到具有透明底部的聚苯乙烯384试验板(Greiner Bio-One,德国)上并密封。将该平板在600rcf下离心2分钟。去除密封之后,在+25 $^{\circ}$ C下测量样品。

[0776] 在下表13中提供了代表性的稳定性数据:

SEQ ID NO.	表观 $R_h$ [nm]		散射强度 (I) [%]		质量分布 (M) [%]		缓冲液
	0 周	4 周	0 周	4 周	0 周	4 周	
36	1.42 $\pm$ 0.08	1.48 $\pm$ 0.11	88 $\pm$ 8	98 $\pm$ 2	1.42 $\pm$ 0.08	1.48 $\pm$ 0.11	A
59	3.66 $\pm$ 0.05	3.75 $\pm$ 0.08	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 0	3.66 $\pm$ 0.05	3.75 $\pm$ 0.08	C
99	3.32 $\pm$ 0.18	3.42 $\pm$ 0.04	100 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	3.32 $\pm$ 0.18	3.42 $\pm$ 0.04	A
135	2.83 $\pm$ 0.12	3.01 $\pm$ 0.03	99 $\pm$ 1	99 $\pm$ 1	2.83 $\pm$ 0.12	3.01 $\pm$ 0.03	A
135	2.54 $\pm$ 0.16	2.63 $\pm$ 0.15	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 0	2.54 $\pm$ 0.16	2.63 $\pm$ 0.15	D
136	2.75 $\pm$ 0.14	2.70 $\pm$ 0.28	98 $\pm$ 3	97 $\pm$ 2	2.75 $\pm$ 0.14	2.70 $\pm$ 0.28	A
[0777] 136	2.40 $\pm$ 0.15	2.48 $\pm$ 0.07	98 $\pm$ 3	98 $\pm$ 2	2.40 $\pm$ 0.15	2.48 $\pm$ 0.07	D
137	3.31 $\pm$ 0.15	3.34 $\pm$ 0.25	94 $\pm$ 1	100 $\pm$ 0	3.31 $\pm$ 0.15	3.34 $\pm$ 0.25	A
137	3.50 $\pm$ 0.03	3.60 $\pm$ 0.10	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 0	3.50 $\pm$ 0.03	3.60 $\pm$ 0.10	B
137	2.66 $\pm$ 0.13	2.65 $\pm$ 0.11	84 $\pm$ 6	88 $\pm$ 9	2.66 $\pm$ 0.13	2.65 $\pm$ 0.11	D
137	2.38 $\pm$ 0.13	2.59 $\pm$ 0.07	98 $\pm$ 2	100 $\pm$ 0	2.38 $\pm$ 0.13	2.59 $\pm$ 0.07	E
138	2.75 $\pm$ 0.19	2.82 $\pm$ 0.11	86 $\pm$ 4	84 $\pm$ 1	2.75 $\pm$ 0.19	2.82 $\pm$ 0.11	A
139	3.04 $\pm$ 0.08	3.13 $\pm$ 0.22	98 $\pm$ 1	95 $\pm$ 4	3.04 $\pm$ 0.08	3.13 $\pm$ 0.22	A
139	2.94 $\pm$ 0.32	3.11 $\pm$ 0.14	96 $\pm$ 5	93 $\pm$ 3	2.94 $\pm$ 0.32	3.11 $\pm$ 0.14	B
139	2.38 $\pm$ 0.23	2.56 $\pm$ 0.29	96 $\pm$ 3	100 $\pm$ 0	2.38 $\pm$ 0.23	2.56 $\pm$ 0.29	D

SEQ ID NO.	表观 $R_h$ [nm]		散射强度 (I) [%]		质量分布 (M) [%]		缓冲液
	0 周	4 周	0 周	4 周	0 周	4 周	
[0778] 141	2.19 $\pm$ 0.18	2.34 $\pm$ 0.22	100 $\pm$ 1	98 $\pm$ 2	2.19 $\pm$ 0.18	2.34 $\pm$ 0.22	D
142	3.63 $\pm$ 0.14	3.59 $\pm$ 0.04	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 0	3.63 $\pm$ 0.14	3.59 $\pm$ 0.04	B

[0779] 表13

[0780] 实施例16:药代动力学特性评估

[0781] 在小鼠和大鼠中评估示例性肽SEQ ID NO:35和SEQ ID NO:24的药代动力学特性。

[0782] 根据剂量、物种和给药体积,以0.05、0.1、0.5或1mg/ml的浓度在合适的缓冲系统(pH 7.4的PBS缓冲溶液,或DPBS溶液)中给予测试化合物。雌性C57BI/6小鼠和雄性SD大鼠静脉内或皮下给药0.1mg/kg或0.3mg/kg。处死动物,并分别在在静脉内给药后0.08、0.25、0.5、1、2、4、8、24、32和48小时后以及皮下给药后0.25、0.5、1、2、4、8、24、32和48小时后收集血液样品。在蛋白质沉淀后通过液相色谱质谱法(LC/MS)分析血浆样品。使用Phoenix-

WinNonlin 8.1使用非房室模型和线性梯形插值计算来计算药代动力学参数和半衰期。

[0783] 在下表14中呈现了这些肽的研究结果：

SEQ ID NO:	物种	处理	T <sub>1/2</sub> [h]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	AUC <sub>last</sub> [h*ng/ml]	Cl [L/h/kg]	F [%]
35	小鼠	0.3 mg/kg i.v.	6.4	4150	23700	0.0126	-
35	小鼠	0.1 mg/kg s.c.	5.5	1410	18500	-	-
35	大鼠	0.1 mg/kg i.v.	3.0	1900	2790	0.0358	-
35	大鼠	0.1 mg/kg s.c.	6.1	131	1200	-	45.8
24	大鼠	0.1 mg/kg i.v.	4.81	1480	3790	0.0258	-
24	大鼠	0.3 mg/kg s.c.	5.51	171	2610	-	24.0

[0784] 表14

[0785] 实施例17:对血压作用的评估

[0786] 在遥测研究中,在Sprague Dawley大鼠中以0.1mg/kg SC的剂量测定化合物对血压的作用。

[0787] 预先给大鼠植入遥测装置 (DSI, Saint-Paul, 美国, HD-S10、HD-S11或HD S21), 并允许其在用媒介物或不同的肽治疗前恢复最短2周的时期。通过插入腹主动脉的导管记录血压 (BP)。将装置主体置于腹部。在手术结束时, 将动物放置于单独的笼子里, 直到研究结束。

[0788] 在治疗前一小时记录压力信号 (基础期)。此后, 在48小时期间连续记录信号的情况下进行测试化合物或其媒介物的皮下给药。使用与遥测装置连接的Hem 4.3采集软件 (Notocord®, Le Pecq, 法国) 进行数据采集。在治疗前2小时期间和皮下给药后48小时内每4小时期间记录血液动力学参数。

[0789] 研究参数 (根据BP信号计算) 为以每分钟心跳次数 (bpm) 表示的心率 (HR)、以mmHg表示的舒张压和收缩压 (DBP) 和以mmHg表示的平均血压 (MBP)。

[0790] 使用Microsoft **Excel**®处理来自Hem的数据。对于每个参数, 基础值被测定为序列治疗前1小时期间内计算的平均值, 而治疗后的值由覆盖给药后48小时期间的4小时周期计算 ([0-4]、[4-8]、[8-12]、[12-16]、[16-20]、[20-24]、[24-28]、[32-36]、[36-40]、[40-44]和[44-48]小时)。

[0791] 在下表15中呈现了代表性数据, 其中“n”表示获得个体值的动物数量, 并且“持续时间”表示对BP仍可见显著作用的最后时间点: 表15。

[0792] 表15

化合物	n	对收缩压的作用 从基线的改变%		
		8h	24h	持续时间(h)
[0794] 媒介物	29	1.3	1.0	-
SEQ ID NO: 35	8	-14.1	-5.0	30
SEQ ID NO: 130	4	-15.2	-9.9	30
SEQ ID NO: 135	4	-8.8	-4.8	30
SEQ ID NO: 137	4	-15.9	-6.5	28

化合物	n	对收缩压的作用 从基线的改变%		
		8h	24h	持续时间(h)
[0795] SEQ ID NO: 140	4	-19.9	-3.0	32
SEQ ID NO: 142	4	-22.2	-6.5	30
SEQ ID NO: 149	3	-11.5	-2.5	30
SEQ ID NO: 151	3	-12.3	-3.8	28
SEQ ID NO: 152	3	-8.6	-6.0	20
SEQ ID NO: 141	5	-5.2	-4.2	24
SEQ ID NO: 138	4	-6.1	-3.6	30

[0796] 实施例18:对体重和体脂含量作用的评估

[0797] 在小鼠中评估SEQ ID NO:35的肽降低体重和体脂含量的能力。将其功效与参考化合物,即W02018013803 (Alsina-Fernandez;Eli Lilly and Company)的实施例4的化合物(本文称为“化合物A”)的功效进行比较。

[0798] 雌性C57BL/6N Cr1小鼠在动物饲养条件下分组饲养,包括12小时光照/黑暗循环和 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 的室温。在药物干预(给药阶段)前18周,所有动物都可以自由饮水和饮食(Ssniff调节的高脂肪饮食:TD.97366,Soest,德国)。预喂食期后,将小鼠单独饲养并根据体重随机分配到n=8的治疗组,以使每组具有相似的平均体重。在研究开始时,小鼠为25-26周龄,体重为42-50克。每隔一天在熄灯前的下午早些时候,用皮下注射8nmol/kg测试化合物或其媒介物(磷酸盐缓冲盐水(PBS))处理小鼠。在整个给药阶段,每天测量体重和食物摄入量,同时在治疗开始前第0天和第15天测量体脂含量。本研究在第15天终止。

[0799] 对于统计分析,使用SigmaStat 3.5进行单因素方差分析(ANOVA)。该测试以0.050的 $\alpha$ 风险进行,并使用Dunnett检验进行与高脂肪饮食-媒介物组的比较。

[0800] 图1和图2呈现了本研究的结果。从图1中可以看出,第一次给予SEQ ID NO:35和化合物A引起食物摄入量的有意义减少,食物摄入量在第二次治疗后正常化,与用媒介物处理的小鼠平行。与媒介物对照相比,用SEQ ID NO:35或化合物A治疗的小鼠在15天治疗期后体重显著降低( $P < 0.001$ )。用媒介物处理的小鼠15天内体重几乎恒定(两周内 $-1.9 \pm 1.6\%$ ),而用SEQ ID NO:35治疗的小鼠体重降低 $-10.8 \pm 1.4\%$ ,并且用化合物A治疗的小鼠降低 $-7.1 \pm 1.3\%$ ,并且(见图2)。体重的降低对应于体脂含量的显著降低:SEQ ID NO:35为 $-34.2 \pm 2.9\%$ ,并且化合物A为 $-27.5 \pm 1.9\%$ 。此外,当在同一研究与以每隔一天 $10 \text{ nmol/kg}$ 皮下给药的索马鲁肽(semaglutide)相比,SEQ ID NO.35将肥胖减少到类似的程度,但具有较低的食物摄入的发生率(15天累积食物摄入量:SEQ ID NO:35为 $39.3 \pm 2.5 \text{ g}$ ,并且索马鲁肽为 $29.6 \pm 0.9 \text{ g}$ ,相比之下媒介物为 $43.7 \pm 1.3 \text{ g}$ ),并且更好地保持瘦体重:SEQ ID NO:35为 $-6.3 \pm 1.7\%$ ,索马鲁肽为 $-14.8 \pm 0.7\%$ ,相比之下媒介物为 $-8.6 \pm 1.1\%$ 。

#### [0801] 实施例19:脂肪酸修饰

[0802] 已经评估了脂肪酸修饰对本文表2公开的那些肽的作用,这些肽具有对 $\text{hCRF2} < 0.2 \text{ nM}$ 的 $\text{EC}_{50}$ 、 $\text{hCRF1/hCRF2} > 500$ 的选择性曲线并且不存在已知的代谢和化学倾向。优选序列特征为在第7位存在D-缬氨酸,并且优选N31侧翼的大体积氨基酸。

[0803] 从表2的列表中选择十条具有前述概况的优化的序列,并显示在图3中。对于所述肽,合成了以下另外的肽(表16)。这些化合物与来自图3的专利申请中先前公开的化合物共享相同的氨基酸序列,但在连接基/脂肪酸衍生化方面有所不同。在下表16中,对于每个新提出的化合物,还指出了提交的专利申请的原始Seq ID#,它们与该原始Seq ID#共享相同的氨基酸序列。

#### [0804] 肽合成:材料和方法

[0805] 在实施例中描述的合成程序中使用以下起始材料和方法。Rink酰胺AM树脂LL  $0.29 \text{ mmol/g}$  (4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨基甲基树脂,Novabiochem),100-200目,用于所有肽酰胺的合成。受Fmoc保护的天然氨基酸购自Novabiochem、Iris Biotech、Bachem或Chem-Impex International。在合成中使用以下标准氨基酸:Fmoc-L-Ala-OH、Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-L-Asn(Trt)-OH、Fmoc-L-Asp(OMpe)-OH、Fmoc-L-Gln(Trt)-OH、Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-L-Gly-OH、Fmoc-L-Ile-OH、Fmoc-L-Leu-OH、Fmoc-L-Lys(Boc)-OH、Fmoc-L-Pro-OH、Fmoc-L-Ser(tBu)-OH、Fmoc-L-Thr(tBu)-OH、Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-L-Val-OH。

[0806] 此外,以下氨基酸购自与以上相同的供应商:Fmoc-L-Lys(Dde)-OH、Fmoc-Aib-OH、Fmoc-D-Val-OH。

[0807]

SEQ ID NO.	氨基酸序列	相同氨基酸序列先前的 Seq ID#	R <sup>a</sup>
187	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK AibQREQAENKQILAQV-NH2	Seq ID 130	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
188	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK AibQRQAENKQILAQV-NH2	Seq ID 135	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
189	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK KAibRQKAENKQILAQV-NH2	Seq ID 136	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
190	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK KQREQAENKQILEQV-NH2	Seq ID 137	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
191	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK KQREKAENKQILAQV-NH2	Seq ID 138	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
192	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK KQRQAENKQILAQV-NH2	Seq ID 139	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
193	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQK KAibREQAETNKRILERV-NH2	Seq ID 83	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
194	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQK KAibREQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 147	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
195	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQK KAibRQQAETNKRILERV-NH2	Seq ID 150	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
196	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQK KAibREQAENKQILAQV-NH2	Seq ID 151	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH

[0808]

197	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQARQK AibQRAQAEKNKRILERV-NH2	Seq ID 174	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
198	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK AibQREQAIEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 130	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu- C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
199	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK AibQREQAIEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 130	-{AEEA} <sub>2</sub> -{gGlu} <sub>2</sub> - C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
200	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK KAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 136	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu- C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
201	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK KAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 136	-{AEEA} <sub>2</sub> -{gGlu} <sub>2</sub> - C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
202	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQK KAibREQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 147	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu- C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
203	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQK KAibREQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 147	-{AEEA} <sub>2</sub> -{gGlu} <sub>2</sub> - C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
204	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK AibQREQAIEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 130	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
205	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK AibQREQAIEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 130	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu- C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
206	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK AibQREQAIEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 130	-{AEEA} <sub>2</sub> -{gGlu} <sub>2</sub> - C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
207	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQK KAibREQAETNKRILERV-NH2	Seq ID 83	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
208	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK AibQRQQAIEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 135	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
209	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK KAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 136	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
210	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK KAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 136	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu- C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
211	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK KAibRQKAEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 136	-{AEEA} <sub>2</sub> -{gGlu} <sub>2</sub> - C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
212	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK KQREQAIEKNKQILEQV-NH2	Seq ID 137	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
213	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK KQREKAIEKNKQILAQV-NH2	Seq ID 138	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>

	214	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQERQK KQRQQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 139	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
	215	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQK KAibREQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 147	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
	216	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQK KAibREQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 147	-{AEEA} <sub>2</sub> -gGlu- C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
	217	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQK KAibREQAETNKQILAQV-NH2	Seq ID 147	-{AEEA} <sub>2</sub> -{gGlu} <sub>2</sub> - C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
[0809]	218	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQK KAibREQAETNKRILERV-NH2	Seq ID 151	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
	219	IVLSLDvPIKLLK*QILLKQARQK AibQRAQAETNKRILERV-NH2	Seq ID 174	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
	220	IVLSLDvPIGLK*QILLKQERQK KAibRQAETNKRILERV-NH2	Seq ID 150	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
	221	IVLSLDvPTKLLK*QKLLKQERQ RKEREQAETNKARILERV-NH2	Seq ID 7	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
	222	IVLSLDvPTKLLK*QKLLKQERQ RKEREQAETNKVRILERV-NH2	Seq ID 32	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH

[0810] 表16

[0811] 肽合成:材料和方法-续

[0812] 以下侧链结构单元从Iris Biotech、TCI、Merck获得:Fmoc-AEEA-OH、Fmoc-L-Glu-OtBu、棕榈酸(HO-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>)、十六烷二酸(HO-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH)。

[0813] 在具有C4柱的制备HPLC Waters系统上纯化粗肽。具体地,使用以下柱:Reprosil Gold C4 Prep(Dr Maisch),250x40 cm, **120 Å**,5μm。使用乙腈+0.1%TFA和水+0.1%TFA作为洗脱液。收集含有产物的级分并冻干,以获得纯化的产物,通常为TFA盐。

[0814] 可替代地,通过以下程序将化合物分离为乙酸盐。使用HiTrap<sup>TM</sup>Q HP柱(GE Healthcare)进行离子交换。将纯肽以2mg/ml溶解于0.16M乙酸溶液中,缓慢地加载到柱上并用0.16M乙酸溶液洗脱。将收集的溶液冷冻干燥。

[0815] 通过具有紫外光和质谱检测的超高效液相色谱(UPLC-UV-MS)分析粗肽和纯化肽。分析UPLC根据以下方法之一进行:

[0816] 方法A:

[0817] 在214nm下检测

[0818] 柱:Acquity Waters BEH130 C4,1.7μm(2.1x100 mm),45°C

[0819] 溶剂:H<sub>2</sub>O+0.1%TFA:ACN+0.1%TFA(流速0.4ml/min)

[0820] 梯度:70:30(0min)至70:30(1min)至50:50(5min)至10:90(5.2min)至10:90(5.5min)至70:30(5.7min)至70:30(6min)

[0821] 质量分析仪:Waters SQ检测器,具有以正离子检测模式的电喷雾电离

[0822] 方法B:

- [0823] 在214nm下检测
- [0824] 柱:Acquity Waters BEH130 C4,1.7 $\mu$ m(2.1x100 mm),45 $^{\circ}$ C
- [0825] 溶剂:H<sub>2</sub>O+0.1%TFA:ACN+0.1%TFA(流速0.4ml/min)
- [0826] 梯度:65:35(0min)至65:35(1min)至45:55(5min)至10:90(5.2min)至10:90(5.5min)至65:35(5.7min)至65:35(6min)
- [0827] 质量分析仪:Waters SQ检测器,具有以正离子检测模式的电喷雾电离
- [0828] 实施例19.1:SEQ ID NO:187-222通用合成程序
- [0829] 通过标准的Fmoc逐步固相合成(SPPS)在Liberty Blue微波合成仪(CEM corp.)上进行所有肽(SEQ ID NO:187-222)的合成。使用0.1mmol规模的Rink酰胺AM树脂LL 0.29mmol/g与DIC/Oxyma活化进行组装。使用DMF作为溶剂。对于修饰的赖氨酸侧链,在第12位使用Fmoc-L-Lys(Dde)-OH。
- [0830] 使用以下条件:
- [0831] 标准的脱保护:20%哌啶的DMF溶液,持续2x120 s,90 $^{\circ}$ C
- [0832] 洗涤:4xDMF。
- [0833] 标准的单一偶联:5当量AA 0.4M/5当量DIC 1M/5当量Oxyma1M,120s,90 $^{\circ}$ C
- [0834] 洗涤:4xDMF。
- [0835] 在组装结束时,使用在DMF中的叔丁氧羰基碳酸叔丁酯(相对于树脂负载10当量过量,FluoroChem)保护肽的N末端;混合物在室温下振摇30分钟,并通过Kaiser测试监测反应。
- [0836] 通过滴加2%一水合肼实现Lys12上的Dde基团的去除,并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤树脂。
- [0837] 去除Dde基团后,根据肽序列侧链衍生化如实施例2-7中所报道的处理树脂。
- [0838] 使用以下切割混合物进行从树脂上对肽的切割:87.5%TFA、5%苯酚、5%水、2.5%TIPS,持续2至2.5小时。合成中使用的树脂使得C末端作为伯酰胺从树脂上被切割下。
- [0839] 通过过滤收集切割混合物,将粗肽在甲基叔丁基醚中沉淀,离心,去除上清液,向肽中添加新鲜乙醚并再次离心两次;然后冻干粗肽。
- [0840] 通过分析UPLC分析肽,并通过ESI<sup>+</sup>质谱法验证肽。通过常规的制备RP-HPLC纯化程序纯化粗肽。
- [0841] 实施例19.2:SEQ ID NO:187的肽的合成
- [0842] 按照实施例19.1中描述的程序制备SEQ ID NO:186的化合物。使用Novabiochem Rink酰胺AM树脂LL 0.29mmol/g(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨基甲基树脂),100-200目。应用自动化Fmoc合成策略与DIC/Oxyma活化。在第12位,Fmoc-L-Lys(Dde)-OH用于固相合成方案。
- [0843] 在组装结束时,如实施例19.1中所报道的保护肽的N末端并去除Lys12上的Dde保护基。
- [0844] 在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载4当量过量)使用Fmoc-L-Glu-OtBu将谷氨酸的 $\gamma$ -羧基末端连接到Lys的 $\epsilon$ -氨基。将混合物在室温下振摇1小时,并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理两次,持续5分钟(每次25ml),去除谷氨酸上的Fmoc基团。用NMP/DCM/NMP(各6/6/6次)

洗涤树脂。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样的Kaiser测试为阳性。

[0845] 在NMP中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载5当量过量)使用十六烷二酸(HO-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH)进行白蛋白结合部分的连接。将混合物在室温下振摇1小时,并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用NMP/DCM/NMP(各6/6/6次)洗涤。

[0846] 如实施例19.1所述从树脂切割肽。通过制备RP-HPLC在Reprosil Gold C4 Prep (Dr Maisch), 250x40 cm, **120 Å**, 5μm上使用乙腈/水梯度(具有0.1% TFA)纯化粗产物。通过LC/MS(方法A)分析纯化的肽。在保留时间3.84分钟的峰下发现的(M/4+H)<sup>+</sup>质量信号显示肽质量为1213.97,这与预期值1213.47一致。

[0847] 实施例19.3:SEQ ID NO:198的肽的合成

[0848] 按照实施例19.1中描述的程序制备SEQ ID NO:197的化合物。使用Novabiochem Rink酰胺AM树脂LL 0.29mmol/g(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨基甲基树脂), 100-200目。应用自动化Fmoc合成策略与DIC/Oxyma活化。在第12位,Fmoc-L-Lys(Dde)-OH用于固相合成方案。

[0849] 在组装结束时,如实施例19.1中所报道的保护肽的N末端并去除Lys12上的Dde保护基。

[0850] 在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载4当量过量)将Fmoc-AEEA-OH连接到Lys的ε-氨基。将混合物在室温下振摇1小时,并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理树脂两次,持续5分钟(每次25ml),去除AEEA上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤树脂。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样的Kaiser测试为阳性。

[0851] 在DMF中用DIC/HOAt方法将第二个Fmoc-AEEA-OH连接到脱保护的氨基上,然后如以上所报道的从Fmoc脱保护。

[0852] 在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载4当量过量)使用Fmoc-L-Glu-OtBu将谷氨酸的γ-羧基末端连接到脱保护的氨基。将混合物在室温下振摇1小时,并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理两次,持续5分钟(每次25ml),去除谷氨酸上的Fmoc基团。用NMP/DCM/NMP(各6/6/6次)洗涤树脂。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样的Kaiser测试为阳性。

[0853] 在NMP中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载5当量过量)使用十六烷二酸(HO-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH)进行白蛋白结合部分的连接。将混合物在室温下振摇1小时,并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用NMP/DCM/NMP(各6/6/6次)洗涤。

[0854] 如实施例19.1所述从树脂切割肽。通过制备RP-HPLC在Reprosil Gold C4 Prep (Dr Maisch), 250x40 cm, **120 Å**, 5μm上使用乙腈/水梯度(具有0.1% TFA)纯化粗产物。通过LC/MS(方法A)分析纯化的肽。在保留时间为3.66分钟的峰下发现的(M/4+H)<sup>+</sup>质量信号显示肽质量为1286.7,这与预期值1286.05一致。

[0855] 实施例19.4:SEQ ID NO:199的肽的合成

[0856] 按照实施例19.1中描述的程序制备SEQ ID NO:198的化合物。使用Novabiochem Rink酰胺AM树脂LL 0.29mmol/g(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨基甲基树脂), 100-200目。应用自动化Fmoc合成策略与DIC/Oxyma活化。在第

12位, Fmoc-L-Lys (Dde) -OH用于固相合成方案。

[0857] 在组装结束时, 如实施例19.1中所报道的保护肽的N末端并去除Lys12上的Dde保护基。

[0858] 在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载4当量过量)将Fmoc-AEEA-OH连接到Lys的 $\epsilon$ -氨基。将混合物在室温下振摇1小时, 并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理树脂两次, 持续5分钟(每次25ml), 去除AEEA上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤树脂。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样的Kaiser测试为阳性。

[0859] 在DMF中用DIC/HOAt方法将第二个Fmoc-AEEA-OH连接到脱保护的氨基上, 然后如以上所报道的从Fmoc脱保护。

[0860] 在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载4当量过量)使用Fmoc-L-Glu-OtBu, 将谷氨酸的 $\gamma$ -羧基末端连接到脱保护的氨基。将混合物在室温下振摇1小时, 并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理两次, 持续5分钟(每次25ml), 去除谷氨酸上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤树脂。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样的Kaiser测试为阳性。

[0861] 在DMF中用DIC/HOAt方法将第二个Fmoc-L-Glu-OtBu连接到脱保护的氨基, 然后如以上所报道的从Fmoc脱保护。用NMP/DCM/NMP(各6/6/6次)洗涤树脂。

[0862] 在NMP中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载5当量过量)使用十六烷二酸(HO-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH)进行白蛋白结合部分的连接。将混合物在室温下振摇1小时, 并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用NMP/DCM/NMP(各6/6/6次)洗涤。

[0863] 如实施例19.1所述从树脂切割肽。通过制备RP-HPLC在Reprosil Gold C4 Prep (Dr Maisch), 250x40 cm, **120 Å**, 5 $\mu$ m上使用乙腈/水梯度(具有0.1% TFA)纯化粗产物。通过LC/MS(方法A)分析纯化的肽。在保留时间为3.50分钟的峰下发现的(M/4+H)<sup>+</sup>质量信号显示肽质量为1318.70, 这与预期值1318.33一致。

[0864] 实施例19.5: SEQ ID NO:204的肽的合成

[0865] 按照实施例19.1中描述的程序制备SEQ ID NO:203的化合物。使用Novabiochem Rink酰胺AM树脂LL 0.29mmol/g(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨基甲基树脂), 100-200目。应用自动化Fmoc合成策略与DIC/Oxyma活化。在第12位, Fmoc-L-Lys (Dde) -OH用于固相合成方案。

[0866] 在组装结束时, 如实施例19.1中所报道的保护肽的N末端并去除Lys12上的Dde保护基。

[0867] 在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载4当量过量)使用Fmoc-L-Glu-OtBu将谷氨酸的 $\gamma$ -羧基末端连接到Lys的 $\epsilon$ -氨基。将混合物在室温下振摇1小时, 并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理两次, 持续5分钟(每次25ml), 去除谷氨酸上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤树脂。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样的Kaiser测试为阳性。

[0868] 在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载5当量过量)使用棕榈酸(HO-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>)进行白蛋白结合部分的连接。将混合物在室温下振摇1小时, 并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。

[0869] 如实施例19.1所述从树脂切割肽。通过制备RP-HPLC在Reprosil Gold C4 Prep (Dr Maisch), 250x40 cm, **120 Å**, 5 $\mu$ m上使用乙腈/水梯度(具有0.1%TFA)纯化粗产物。通过LC/MS(方法B)分析纯化的肽。在保留时间3.84分钟的峰下发现的(M/4+H)<sup>+</sup>质量信号显示肽质量为1206.50,这与预期值1205.98一致。

[0870] 实施例19.6:SEQ ID NO:205的肽的合成

[0871] 按照实施例1中描述的程序制备SEQ ID NO:204的化合物。使用Novabiochem Rink酰胺AM树脂LL 0.29mmol/g (4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨基甲基树脂), 100-200目。应用自动化Fmoc合成策略与DIC/Oxyma活化。在第12位, Fmoc-L-Lys(Dde)-OH用于固相合成方案。

[0872] 在组装结束时,如实施例19.1中所报道的保护肽的N末端并去除Lys12上的Dde保护基。

[0873] 在DMF中使用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载4当量过量)将Fmoc-AEEA-OH连接到Lys的 $\epsilon$ -氨基。将混合物在室温下振摇1小时,并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理树脂两次,持续5分钟(每次25ml),去除AEEA上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤树脂。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样的Kaiser测试为阳性。

[0874] 在DMF中用DIC/HOAt方法将第二个Fmoc-AEEA-OH连接到脱保护的氨基上,然后如以上所报道的从Fmoc脱保护。

[0875] 在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载4当量过量)使用Fmoc-L-Glu-OtBu将谷氨酸的 $\gamma$ -羧基末端连接到Lys的 $\epsilon$ -氨基。将混合物在室温下振摇1小时,并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理两次,持续5分钟(每次25ml),去除谷氨酸上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤树脂。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样的Kaiser测试为阳性。

[0876] 在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载5当量过量)使用棕榈酸(HO-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>)进行白蛋白结合部分的连接。将混合物在室温下振摇1小时,并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。

[0877] 如实施例19.1所述从树脂切割肽。通过制备RP-HPLC在Reprosil Gold C4 Prep (Dr Maisch), 250x40 cm, **120 Å**, 5 $\mu$ m上使用乙腈/水梯度(具有0.1% TFA)纯化粗产物。通过LC/MS(方法B)分析纯化的肽。在保留时间3.45分钟的峰下发现的(M/4+H)<sup>+</sup>质量信号显示肽质量为1279.0,这与预期值1278.56一致。

[0878] 实施例19.7:SEQ ID NO:206的肽的合成

[0879] 按照实施例19.1中描述的程序制备SEQ ID NO:205的化合物。使用Novabiochem Rink酰胺AM树脂LL 0.29mmol/g (4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-氨基甲基)-苯氧基乙酰氨基-正亮氨酸氨基甲基树脂), 100-200目。应用自动化Fmoc合成策略与DIC/Oxyma活化。在第12位, Fmoc-L-Lys(Dde)-OH用于固相合成方案。

[0880] 在组装结束时,如实施例19.1中所报道的保护肽的N末端并去除Lys12上的Dde保护基。

[0881] 在DMF中使用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载4当量过量)将Fmoc-AEEA-OH连接到

Lys的 $\epsilon$ -氨基。将混合物在室温下振摇1小时,并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理树脂两次,持续5分钟(每次25ml),去除AEEA上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤树脂。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样的Kaiser测试为阳性。

[0882] 在DMF中用DIC/HOAt方法将第二个Fmoc-AEEA-OH连接到脱保护的氨基上,然后如以上所报道的从Fmoc脱保护。

[0883] 在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载4当量过量)使用Fmoc-L-Glu-OtBu将谷氨酸的 $\gamma$ -羧基末端连接到脱保护的氨基。将混合物在室温下振摇1小时,并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。通过用20%(v/v)哌啶/DMF溶液处理两次持续5分钟(每次25ml)去除谷氨酸上的Fmoc基团。用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤树脂。在Fmoc脱保护完成时对肽树脂等分试样的Kaiser测试为阳性。

[0884] 在DMF中用DIC/HOAt方法将第二个Fmoc-L-Glu-OtBu连接到脱保护的氨基,然后如以上所报道的从Fmoc脱保护。

[0885] 在DMF中用DIC/HOAt方法(相对于树脂负载5当量过量)使用棕榈酸(HO-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>)进行白蛋白结合部分的连接。将混合物在室温下振摇1小时,并通过Kaiser测试监测反应。将树脂过滤并用DMF/DCM/DMF(各6/6/6次)洗涤。

[0886] 如实施例19.1所述从树脂切割肽。通过制备RP-HPLC在Reprosil Gold C4 Prep (Dr Maisch), 250x40 cm, **120 Å**, 5 $\mu$ m上使用乙腈/水梯度(具有0.1% TFA)纯化粗产物。通过LC/MS(方法B)分析纯化的肽。在保留时间3.30分钟的峰下发现的(M/4+H)<sup>+</sup>质量信号显示肽质量为1311.35,这与预期值1310.83一致。

[0887] 实施例19.8:其他肽的合成

[0888] 按照实施例19.1-7中描述的程序合成以下肽。在下表3中显示了这些肽以及实施例19.2-7的化合物的计算质量和测定质量和保留时间:

[0889] 表17

[0890]

SEQ ID NO.	计算质量 (M/4+H)+	测定质量 (M/4+H)+	保留时间 (min)	方法
187	1213.47	1213.97	3.84	A
188	1213.23	1213.69	3.82	A
189	1213.25	1213.60	3.61	A
190	1238.75	1239.24	3.71	A
191	1224.25	1224.70	3.63	A
192	1223.99	1224.54	3.7	A
193	1217.47	1217.89	3.99	A
194	1188.93	1189.40	4.08	A
195	1217.23	1217.70	3.91	A
196	1224.24	1224.70	3.87	A
197	1212.99	1213.4	3.89	A
198	1286.05	1286.7	3.66	A
199	1318.33	1318.7	3.50	A
200	1285.83	1286.4	3.49	A
201	1318.11	1318.6	3.35	A
202	1261.51	1261.9	3.87	A
203	1293.79	1294.2	3.74	A
204	1205.98	1206.5	3.67	B
205	1278.56	1279.0	3.45	B
206	1310.83	1311.35	3.30	B
207	1209.98	1210.5	3.87	B
208	1205.73	1206.3	3.63	B
209	1205.75	1206.3	3.44	B
210	1278.33	1278.87	3.22	B
211	1310.61	1311.07	3.12	B
212	1231.25	1231.8	3.52	B
213	1216.75	1217.2	3.51	B

	<b>214</b>	<b>1216.50</b>	<b>1217.0</b>	<b>3.52</b>	<b>B</b>
	<b>215</b>	<b>1181.44</b>	<b>1181.9</b>	<b>3.98</b>	<b>B</b>
	<b>216</b>	<b>1254.02</b>	<b>1254.5</b>	<b>3.76</b>	<b>B</b>
	<b>217</b>	<b>1286.30</b>	<b>1286.8</b>	<b>3.62</b>	<b>B</b>
[0891]	<b>218</b>	<b>1216.74</b>	<b>1217.3</b>	<b>3.76</b>	<b>B</b>
	<b>219</b>	<b>1205.50</b>	<b>1205.9</b>	<b>3.63</b>	<b>B</b>
	<b>220</b>	<b>1209.73</b>	<b>1210.3</b>	<b>3.82</b>	<b>B</b>
	<b>221</b>	<b>1231.98</b>	<b>1232.2</b>	<b>3.09</b>	<b>A</b>
	<b>222</b>	<b>1253.51</b>	<b>1253.9</b>	<b>3.11</b>	<b>A</b>

[0892] 缩略语

[0893] 在实施例中和本文别处使用了某些缩略语：

[0894] “AA”指氨基酸；

[0895] “AEEA”指[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙酰基；

[0896] “Aib”指2-氨基-异丁酸；

[0897] “Boc”指叔丁氧羰基；

[0898] “tBu”指叔丁基；

[0899] “DCM”指二氯甲烷；

[0900] “Dde”指1-(4,4-二甲基-2,6-二氧化亚环己基)-乙基；“DIC”指N,N'-二异丙基碳二亚胺；

[0901] “DMF”指二甲基甲酰胺；

[0902] “Fmoc”指芴甲氧羰基；

[0903] “gGlu”指 $\gamma$ -谷氨酸( $\gamma$ E)；

[0904] “HOAt”指1-羟基-7-氮杂苯并三唑；

[0905] “HPLC”指高效液相色谱；

[0906] “LC/MS”指液相色谱/质谱法；

[0907] “MS”指质谱法；

[0908] “NMP”指N-甲基-2-吡咯烷酮；

[0909] “OtBu”指O-叔丁基；

[0910] “Oxyma”指氰基羟基亚氨基乙酸乙酯；

[0911] “Pbf”指2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基；

[0912] “RP-HPLC”指反相高效液相色谱；

[0913] “TIPS”指三异丙基硅烷；

[0914] “TFA”指三氟乙酸；

[0915] “Trt”指三苯甲基。

[0916] 实施例19.9:这些FA修饰的肽对人CRF2 $\alpha$ 受体的活性评估

[0917] 通过测量在处理稳定表达人CRF2 $\alpha$ 受体的Te1oHEAC细胞时的cAMP调节的功能试验

测定化合物对人促肾上腺皮质激素释放因子2 $\alpha$  (CRF2 $\alpha$ 受体)的激动作用。

[0918] 将化合物以0.5mM溶解于100% DMSO中,并在100% DMSO中连续稀释(1:2)16次。然后使用声学液滴喷射仪将20nL每种稀释液转移到384孔试验板中。然后向每个孔中添加5  $\mu$ L化合物缓冲液(1xHBSS;20mM HEPES、2mM IBMX、0%或0.2% HSA)。

[0919] 使用前,将冷冻细胞在37 $^{\circ}$ C下快速解冻,并用20mL细胞缓冲液(1x HBSS;20mM HEPES)洗涤(在900rpm下5分钟)。将细胞重悬于细胞缓冲液中并调节至800,000个细胞/ml的细胞密度。

[0920] 将5 $\mu$ L细胞(最终细胞密度:4000个细胞/孔)分配到含有化合物的384孔试验板中,并在37 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。

[0921] 根据生产商的说明,使用Cisbio 62AM4PEC试剂盒测定处理过的细胞中的cAMP水平。最后,将平板在室温下孵育1小时,然后测量665/620nm之间的荧光比率。

[0922] 通过将100nM尿皮质素2(UCN2)设置为100%来计算活性百分比值(E%)。通过测定引起相对于尿皮质素2最大响应的50%活化的浓度(EC50)量化化合物的体外效力。

[0923] 在下表18中提供了代表性的EC50值:

[0924]

SEQ ID NO.	EC50 [nM], 0% HSA
------------	----------------------

[0925]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM], 0% HSA</b>
187	0.44
188	0.46
189	3.49
190	2.47
191	2.68
192	0.83
193	0.82
194	0.11
195	0.34
196	1.08
197	2.27
198	0.49
199	1.39
200	8.70
201	4.66
202	0.87
203	4.70
204	0.14
205	0.32
206	0.09
207	0.68
208	0.90
209	8.62
210	2.98
211	0.94
212	1.23
213	4.48

[0926]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM], 0% HSA</b>
<b>214</b>	<b>4.15</b>
<b>215</b>	<b>0.15</b>
<b>216</b>	<b>0.19</b>
<b>217</b>	<b>0.16</b>
<b>218</b>	<b>1.58</b>
<b>219</b>	<b>5.98</b>
<b>220</b>	<b>1.48</b>
<b>221</b>	<b>2.71</b>
<b>222</b>	<b>7.38</b>

[0927] 表18

[0928] 实施例19.10:根据本发明的化合物对抗靶标CFR1R受体的活性评估

[0929] CRF1R过表达的CHO-K1细胞系克隆2购自PerkinElmer。

[0930] 细胞在37°C/5%CO<sub>2</sub>下在10cm培养皿中在培养基(F12(Hams)/10%FBS/400µg/ml G418)中生长至接近汇合。在该阶段收获细胞,在无G418和具有10% DMSO的培养基中重悬至1000万/mL。将1mL小瓶等分试样在异丙醇中缓慢冷冻至-80°C,然后转移至液氮中储存。除了在对孔中以定义100%活化所使用的化合物(100nM的蛙皮降压肽)以外,按照先前段落中所报道的程序使用这些小瓶进行实验。

[0931] 在下表19中提供了代表性的EC50值和Emax值:

[0932]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM] 0% HSA</b>	<b>Emax (%)</b>
<b>16</b>	<b>&gt;100</b>	<b>0.4</b>
<b>22</b>	<b>&gt;100</b>	<b>1.2</b>
<b>25</b>	<b>&gt;100</b>	<b>0.1</b>
<b>26</b>	<b>&gt;100</b>	<b>0.6</b>
<b>27</b>	<b>&gt;100</b>	<b>34.2</b>
<b>28</b>	<b>&gt;100</b>	<b>8.4</b>

[0933]

<b>SEQ ID NO.</b>	<b>EC50 [nM] 0% HSA</b>	<b>E<sub>max</sub> (%)</b>
29	>100	18.4
30	>100	14.5
88	>100	2.3
89	>100	3.7
96	>100	2.3
102	>100	9.0
103	>100	14.0
104	>100	3.7
105	>100	15.4
106	>100	5.1
108	>100	-2.0
109	>100	1.1
110	>100	5.4
116	>100	0.8
117	>100	-6.0
118	>100	1.5
119	>100	0.4
121	>100	-1.1
122	>100	6.9
123	>100	9.0
124	>100	-2.5
125	>100	17.7
126	>100	36.5
134	>100	-8.6
148	>100	2.6
149	>100	6.6
150	>100	7.2
152	>100	4.9
156	>100	4.0
187	>100	43.79
189	>100	14.97
190	>100	11.96
191	>100	12.51
193	>100	8.77
194	>100	21.63
195	>100	17.15

[0934]

SEQ ID NO.	EC50 [nM] 0% HSA	E <sub>max</sub> (%)
196	>100	16.95
197	>100	24.40
198	>100	1.40
199	>100	-2.90
200	>100	1.90
201	>100	-2.80
202	>100	5.40
203	>100	4.70
221	>100	3.20
222	>100	6.20
223	82.81	57.3
224	>100	52.59
225	24.2	58.92
226	96.2	83.98

[0935] 表19

[0936] 在此表中值得注意的是在K12的FA修饰中存在游离羧酸时的明显影响。参见例如均包含白蛋白结合部分-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>的肽223、225和226与例如分别包含-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH和-{AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>COOH作为白蛋白结合部分的肽222和224的比较。这对于仅在所述游离羧酸存在下彼此不同的肽的边对边比较(表20)甚至更明显。

Seq ID	CRF2 EC50	CRF1 EC50	CRF1/CRF2 比	肽 seq id	RA
219	5,98	13,48	2	174	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
197	2,27	>100	>500	174	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
208	0,9	1,43	2	135	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
188	0,46	69,09	134	135	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
214	4,15	4,27	1	139	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
192	0,83	56,56	68	139	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
212	1,23	0,9	1	137	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
190	2,47	>100	>500	137	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
218	1,58	6,97	4	151	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
196	1,08	>100	>500	151	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
207	0,68	4,18	6	83	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>

Seq ID	CRF2 EC50	CRF1 EC50	CRF1/CRF2 比	肽 seq id	RA
193	0,82	>100	>500	83	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
220	1,48	8,91	6	150	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
195	0,34	>100	>500	150	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
209	8,62	21,73	3	136	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
189	3,49	>100	>500	136	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH
204	0,14	0,44	3	130	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>
187	0,44	>100	>500	130	-gGlu-C(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH

[0937] 表20

[0939] 还观察到(数据未显示)延长所述包含游离羧酸的白蛋白结合部分连接基,例如- {AEEA}<sub>2</sub>-gGlu-和- {AEEA}<sub>2</sub>-(gGlu)<sub>2</sub>-,甚至进一步改善肽的CRF2选择性。

[0940] 实施例19.11:这些FA修饰的肽的DMPK方案和结果

[0941] 体外血浆稳定性

[0942] 在雄性Sprague Dawley大鼠和人类中研究体外血浆代谢稳定性。将测试化合物以3mM在37°C下孵育2小时。在每个时间点(0、0.25、1和2小时),借助单步蛋白质沉淀技术,通过将150μL乙醇、0.1%甲酸添加到50μL血浆等分试样中制备用于分析的样品。将样品通过涡旋混合均匀,然后在14000rpm下进行离心15分钟。收集上清液(100μL),用100μL水、0.1%甲酸稀释,并通过LC-HRMS(TripleTOF 6600+,AB Sciex)分析。对于每种测试化合物,将每个时间点的面积比与0小时面积比比较,并转换为剩余百分比。

[0943] 在下表21中提供了代表性的血浆稳定性数据:

Seq ID	物种	在 2 小时的剩余%
187	人类	97
	大鼠	102
188	人类	106
	大鼠	92
189	人类	97
	大鼠	101
190	人类	100
	大鼠	92
191	人类	96

Seq ID	物种	在 2 小时的剩余%
	大鼠	85
192	人类	95
	大鼠	109
193	人类	80
	大鼠	84
194	人类	101
	大鼠	85

[0945] 表21

[0946] 溶解度和化学稳定性

[0947] 对于以上实施例15,还使用LC-UV代替光散射评估这些FA修饰的肽的代表性实例的化学稳定性。在100mM磷酸盐缓冲液(pH 7.4)和100mM乙酸盐缓冲液(pH 4.5)中研究溶解度和化学稳定性。将测试化合物粉末以10mg/mL的目标浓度溶解于两种缓冲液中,并在室温下孵育1小时。在2500rcf下离心15分钟后,用190mL孵育缓冲液稀释10mL上清液,并通过LC-UV(Acquity UPLC-DAD,Waters)分析。通过将缓冲液样品中测试化合物的峰面积与以0.5mg/mL溶解于水:乙腈1:1、0.1%甲酸中的相同化合物的峰面积比较来计算溶解度。

[0948] 从离心的上清液中,收集另外两份80mL等分试样并用160mL孵育缓冲液稀释。一份等分试样保存于5℃下,而另一份保存于40℃下。28天后,通过LC-UV分析样品。使用以下方程式作为损失%计算化学稳定性:

[0949] -化学稳定性(损失%) = [(在5℃下28天后的纯度) - (在40℃下28天后的纯度)] x100/(在5℃下28天后的纯度)

[0950] -纯度% = [(化合物峰面积) x100/(总峰面积)]

[0951] 在下表22中提供了代表性的缓冲液溶解度数据:

Seq ID	pH	溶解度 (mg/mL)
187	7.4	8.8
	4.5	8.2
188	7.4	7.9
	4.5	8.3
189	7.4	6.3
	4.5	9.0

Seq ID	pH	溶解度 (mg/mL)
190	7.4	8.5
	4.5	8.5
191	7.4	9.0
	4.5	8.5
192	7.4	7.9
	4.5	8.4
193	7.4	0.1
	4.5	8.6
194	7.4	0.7
	4.5	7.3

[0954] 表22

[0955] 在下表23中提供了代表性的化学稳定性数据:

Seq ID	pH	损失%
187	7.4	31
	4.5	0
188	7.4	40
	4.5	0
189	7.4	48
	4.5	0
190	7.4	35
	4.5	0
191	7.4	54
	4.5	0
192	7.4	49
	4.5	0

[0956] 表23

[0957] 本文公开的所有序列均列于所附序列表中,其全部内容构成本说明书的一部分。

[0958] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用整体并入。此外,给出的材料、方法和实施例仅是说明性的而非限制性的。除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员之一通常理解的相同的含义。应当理解,虽然本申请已经结合其详细说明进行了描述,前述描述旨在说明而非限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其他方面、优点和修改在权利要求的范围内。

## 序列表

- <110> 赛诺菲公司(SANOFI)  
 <120> CRF2受体激动剂及其在治疗中的用途  
 <130> IIC230175  
 <150> EP20315387.9  
 <151> 2020-08-19  
 <160> 227  
 <170> BiSSAP 1.3.6  
 <210> 1  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_1  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 1  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Thr Asn Ala  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 2  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_2  
 <220>  
 <221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(0)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 2

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Thr Asn Ala

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 3

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_3

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(0)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 3

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Lys Asn Ala

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 4

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_4

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 4

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Thr Asn Ala

                  20                    25                    30

Lys Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 5

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_5

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 5

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Gln Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Ala

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Ala Arg Val

35

<210> 6

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_6

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 6

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1

5

10

15

Lys Gln Gln Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Ala

20

25

30

Arg Ile Leu Ala Arg Val

35

<210> 7

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_7

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 7

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Ala

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Ala Arg Val

                  35

<210> 8

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_8

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 8

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Ala Ala

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

                  35

<210> 9

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_9

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH2) 14CH3

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 9

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu

1                         5                         10                         15

Lys Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Ala Lys

                      20                         25                         30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

                      35

<210> 10

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_10

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH2) 14CH3

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 10

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu

1                         5                         10                         15

Lys Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Asn Lys

                      20                         25                         30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

                      35

<210> 11

<211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_11  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>  
 <220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 11

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Asn Ala

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 12

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_12

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 12

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Lys Gln Arg Lys Gln Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala  
 20 25 30

Lys Ile Leu Ala Arg Val  
 35

<210> 13

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_13

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 13

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Phe  
 1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
 20 25 30

Gln Leu Leu Glu Gln Ile  
 35

<210> 14

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_14

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 14CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 14

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Lys Gln Arg Lys Gln Lys Gln Lys Ala Lys Thr Asn Ala  
                   20                   25                   30  
 Lys Ile Leu Ala Arg Val  
                   35

<210> 15

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_15

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 15

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Phe  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Ala Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Asn Ala  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Arg Val  
                   35

<210> 16

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_16

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 16

```
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Lys Leu Leu
1           5           10          15
Lys Gln Gln Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Ala
          20           25           30
Arg Ile Leu Ala Arg Val
          35
```

<210> 17

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_17

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH2)14CH3

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 17

```
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu
1           5           10          15
Glu Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys
          20           25           30
Gln Ile Leu Ala Gln Val
          35
```

<210> 18

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_18  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 18  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                   35  
 <210> 19  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_19  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>  
 <220>



1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                          20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 21

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_21

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> 变体

<222> 25

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 21

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Xaa Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 22

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

- <220>  
 <223> 化合物Seq\_22  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(0) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 22  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                      5                      10                      15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys  
                          20                      25                      30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                          35  
 <210> 23  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_23  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(D)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(0) (CH2) 14CH3  
 <220>  
 <221> 变体

<222> 26

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 23

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Xaa Gln Ala Glu Lys Asn Lys

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 24

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_24

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 24

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 25  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_25  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>  
 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 25

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Lys Arg Lys Glu Arg Glu Lys Ala Glu Lys Asn Ala  
                   20                    25                    30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                   35

<210> 26  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_26  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> 变体

<222> 27

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 26

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu  
1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Lys Arg Lys Glu Arg Glu Xaa Ala Glu Lys Asn Ala  
                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                  35

<210> 27

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_27

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 27

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu  
1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Lys Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Ala  
 20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val  
 35

<210> 28

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_28

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(d)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 28

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu  
 1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Lys Arg Lys Glu Arg Glu Lys Ala Glu Lys Ala Ala  
 20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val  
 35

<210> 29

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_29

<220>

<221> 变体

<222> 7

- <223> D-缬氨酸(v)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 12
- <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH2) 14CH3
- <220>
- <221> 变体
- <222> 27
- <223> 2-氨基异丁酸(Aib)
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> 38
- <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺
- <400> 29
- Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu  
1                                    5                                    10                                    15
- Lys Gln Glu Arg Lys Arg Lys Glu Arg Glu Xaa Ala Glu Lys Ala Ala  
                                          20                                    25                                    30
- Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                                          35
- <210> 30
- <211> 38
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 化合物Seq\_30
- <220>
- <221> 变体
- <222> 7
- <223> D-缬氨酸(v)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 12
- <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH2) 14CH3
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 30

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Lys Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Ala Ala

20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 31

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_31

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(0)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> 变体

<222> 32

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 31

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Xaa

20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 32

<211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_32  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 32

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Val  
                   20                    25                    30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                   35

<210> 33  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_33  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 33

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                      5                      10                      15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Thr

                    20                      25                      30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

                    35

<210> 34

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_34

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 34

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Lys Leu Leu

1                      5                      10                      15

Lys Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Asn Lys

                    20                      25                      30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

                    35

<210> 35

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_35

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(0) (CH2) 16C00H

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 35

Ile	Val	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Ile	Lys	Leu	Lys	Lys	Ile	Leu	Leu
1				5					10					15	
Glu	Gln	Glu	Lys	Gln	Lys	Lys	Gln	Arg	Glu	Gln	Ala	Glu	Thr	Asn	Lys
			20					25						30	
Gln	Ile	Leu	Ala	Gln	Val										
				35											

<210> 36

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_36

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(0) (CH2) 16C00H

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 36

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 37

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_37

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 37

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 38

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_38

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 38

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                                    10                                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Xaa Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys

                  20                                    25                                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 39

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_39

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 39

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                                    10                                    15

Glu Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Ala

                  20                                    25                                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 40

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_40

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 40

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
1                    5                    10                    15  
Glu Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val  
                      20                    25                    30  
Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                      35

<210> 41

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_41

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 41

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1	5	10	15
Glu Gln Glu Arg	Gln Arg Lys Glu Arg	Gln Gln Ala Glu Lys	Asn Val
	20	25	30
Arg Ile Leu Glu Arg Val			
	35		
<210>	42		
<211>	38		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	化合物Seq_42		
<220>			
<221>	变体		
<222>	12		
<223>	K*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH		
<220>			
<221>	变体		
<222>	23		
<223>	2-氨基异丁酸(Aib)		
<220>			
<221>	MOD_RES		
<222>	38		
<223>	C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺		
<400>	42		
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu			
1	5	10	15
Glu Gln Glu Arg Gln Arg Xaa Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Val			
	20	25	30
Arg Ile Leu Glu Arg Val			
	35		
<210>	43		
<211>	38		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	化合物Seq_43		
<220>			
<221>	变体		

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 43

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                      5                      10                      15

Glu Gln Ala Lys Gln Lys Lys Leu Arg Ala Gln Ala Glu Thr Asn Val

                    20                      25                      30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 44

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_44

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 44

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                      5                      10                      15

Glu Gln Ala Lys Gln Lys Lys Glu Arg Ala Gln Ala Glu Thr Asn Val

                    20                      25                      30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 45

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_45

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(0) (CH2) 16C00H

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 45

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Ala Lys Gln Lys Xaa Leu Lys Ala Gln Ala Glu Thr Asn Val

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 46

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_46

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(0) (CH2) 16C00H

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 46  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Gln Ala Lys Gln Lys Xaa Leu Arg Ala Gln Ala Glu Thr Asn Val  
                   20                   25                   30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                   35  
 <210> 47  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_47  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 47  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Lys Arg Xaa Glu Arg Glu Lys Ala Glu Lys Ala Ala  
                   20                   25                   30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_48

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 23

&lt;223&gt; 2-氨基异丁酸(Aib)

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; 38

&lt;223&gt; C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

&lt;400&gt; 48

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Arg Gln Arg Xaa Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

&lt;210&gt; 49

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_49

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

&lt;220&gt;



35

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_51

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; 38

&lt;223&gt; C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

&lt;400&gt; 51

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu

1

5

10

15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20

25

30

Gln Leu Leu Glu Gln Ile

35

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_52

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; 38

&lt;223&gt; C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

&lt;400&gt; 52

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Leu Leu Glu Arg Val  
                   35

<210> 53

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_53

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 53

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Leu Leu Glu Arg Val  
                   35

<210> 54

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_54

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 54

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val  
                   20                    25                    30  
 Gln Leu Leu Glu Arg Val  
                   35

<210> 55

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_55

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 55

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Val  
                   20                    25                    30  
 Gln Leu Leu Glu Arg Val  
                   35

<210> 56

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_56

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 56

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val

                  20                    25                    30

Gln Leu Leu Glu Arg Val

                  35

<210> 57

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_57

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 57

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Val

                  20                    25                    30

Gln Leu Leu Glu Arg Val

                  35

<210> 58

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_58

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 58

Phe	Thr	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Thr	Lys	Ile	Lys	Gln	Ile	Leu	Phe
1				5					10					15	
Lys	Gln	Gln	Lys	Gln	Lys	Lys	Glu	Arg	Gln	Gln	Ala	Glu	Lys	Asn	Lys
			20					25					30		
Gln	Leu	Leu	Glu	Gln	Ile										
					35										

<210> 59

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_59

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 59

Phe	Thr	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Thr	Lys	Ile	Lys	Gln	Ile	Leu	Leu
1				5					10					15	

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
 20 25 30

Gln Leu Leu Glu Gln Ile  
 35

<210> 60

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_60

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 60

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu  
 1 5 10 15

Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
 20 25 30

Gln Leu Leu Glu Arg Val  
 35

<210> 61

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_61

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 61

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Leu Leu Glu Arg Val  
                   35

<210> 62

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_62

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 62

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Gln Lys Gln Lys Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Val  
                   20                    25                    30  
 Gln Leu Leu Glu Arg Val  
                   35

<210> 63

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_63

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 63

Phe	Thr	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Ile	Lys	Leu	Lys	Gln	Ile	Leu	Leu
1				5					10					15	
Glu	Gln	Gln	Lys	Gln	Lys	Lys	Glu	Arg	Gln	Gln	Ala	Glu	Thr	Asn	Val
			20					25					30		
Gln	Leu	Leu	Glu	Arg	Val										
			35												

<210> 64

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_64

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 64

Phe	Thr	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Thr	Lys	Ile	Lys	Gln	Ile	Leu	Leu
1				5					10					15	
Lys	Gln	Gln	Lys	Gln	Lys	Lys	Glu	Arg	Gln	Lys	Ala	Glu	Thr	Asn	Val
			20					25					30		
Gln	Leu	Leu	Glu	Arg	Val										
			35												

<210> 65

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_65

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 65

Phe	Thr	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Ile	Gly	Leu	Lys	Gln	Ile	Leu	Leu
1			5						10				15		
Lys	Gln	Gln	Lys	Gln	Lys	Lys	Glu	Arg	Gln	Gln	Ala	Glu	Thr	Asn	Val
			20					25					30		
Gln	Leu	Leu	Glu	Arg	Val										
			35												

<210> 66

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_66

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 66

Phe	Thr	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Ile	Gly	Leu	Lys	Gln	Ile	Leu	Leu
1			5						10				15		
Lys	Gln	Gln	Lys	Gln	Lys	Lys	Glu	Arg	Gln	Lys	Ala	Glu	Thr	Asn	Val
			20					25					30		

Gln Leu Leu Glu Arg Val

35

<210> 67

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_67

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 67

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 68

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_68

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 68

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                   5                   10                   15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

                  20                   25                   30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 69

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_69

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 14

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 69

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Xaa Leu Leu

1                   5                   10                   15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

                  20                   25                   30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 70

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_70

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 32

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 70

Ile	Val	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Ile	Lys	Leu	Lys	Gln	Ile	Leu	Leu
1				5					10					15	
Glu	Gln	Glu	Arg	Gln	Lys	Lys	Gln	Arg	Glu	Gln	Ala	Glu	Thr	Asn	Xaa
			20				25						30		
Gln	Ile	Leu	Ala	Gln	Val										
				35											

<210> 71

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_71

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 14

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> 变体

<222> 32

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 71

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Xaa Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

                  35

<210> 72

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_72

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 32

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 72

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

                  35

<210> 73

<211> 38

- <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_73  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 32  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 73  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Xaa  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 74  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_74  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 32  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 74

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Glu Arg Val

                  35

<210> 75

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_75

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 32

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 75

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

                  35

<210> 76

<211> 38

- <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_76  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 32  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 76  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Xaa  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 77  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_77  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 77

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Lys

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 78

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_78

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 32

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 78

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 79

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_79

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 79

Ile	Val	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Ile	Lys	Leu	Lys	Gln	Ile	Leu	Leu
1				5					10					15	
Glu	Gln	Glu	Lys	Gln	Lys	Xaa	Gln	Arg	Glu	Gln	Ala	Glu	Thr	Asn	Lys
				20				25						30	
Gln	Ile	Leu	Ala	Gln	Val										
				35											

<210> 80

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_80

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 32

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 80

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 81

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_81

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 81

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Lys Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 82

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_82

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 82

Ile	Val	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Thr	Lys	Leu	Lys	Gln	Ile	Leu	Leu
1				5					10					15	
Lys	Gln	Glu	Arg	Gln	Lys	Lys	Xaa	Arg	Glu	Gln	Ala	Glu	Thr	Asn	Val
			20					25					30		
Arg	Ile	Leu	Glu	Arg	Val										
															35

<210> 83

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_83

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 83  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                   35  
 <210> 84  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_84  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 84  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 85  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_85

<220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(0) (CH2) 16C00H  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 85  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 86  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_86  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(0) (CH2) 16C00H  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 86  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Lys Thr Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 87

- <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_87  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 87  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Lys Thr Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 88  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_88  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 32  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 88

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Lys Thr Asn Xaa

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 89

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_89

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 32

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 89

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Lys Thr Asn Xaa

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 90

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_90

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 90

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Lys Thr Asn Val

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

                  35

<210> 91

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_91

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 32

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 91

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Lys Thr Asn Xaa  
 20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val  
 35

<210> 92

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_92

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 32

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 92

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu  
 1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa  
 20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val  
 35

<210> 93

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_93

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 93

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Lys Thr Asn Val

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

                  35

<210> 94

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_94

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 94

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

                  35

<210> 95

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_95

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 95

Ile	Val	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Ile	Lys	Leu	Lys	Gln	Lys	Leu	Leu
1				5					10					15	
Lys	Gln	Glu	Arg	Gln	Lys	Lys	Glu	Arg	Glu	Gln	Ala	Glu	Thr	Asn	Lys
			20					25						30	
Gln	Ile	Leu	Ala	Gln	Val										
				35											

<210> 96

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_96

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 96

Ile	Val	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Ile	Lys	Leu	Lys	Gln	Ile	Leu	Leu
1				5					10					15	
Lys	Gln	Glu	Arg	Gln	Lys	Lys	Glu	Arg	Glu	Gln	Ala	Glu	Thr	Asn	Lys
			20					25						30	
Gln	Ile	Leu	Ala	Gln	Val										

35

&lt;210&gt; 97

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_97

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; 38

&lt;223&gt; C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

&lt;400&gt; 97

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_98

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 24

&lt;223&gt; 2-氨基异丁酸(Aib)

&lt;220&gt;

- <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 98  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35
- <210> 99  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_99  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 24  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 99  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35
- <210> 100  
 <211> 38  
 <212> PRT

- <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_100  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 24  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 32  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 100  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Xaa  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 101  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_101  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 101

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Lys Ile Leu Leu

1                         5                         10                         15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                                         25                                         30

Gln Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 102

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_102

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 102

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                         5                         10                         15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                                         25                                         30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

&lt;210&gt; 103

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_103

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 23

&lt;223&gt; 2-氨基异丁酸(Aib)

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; 38

&lt;223&gt; C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

&lt;400&gt; 103

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

&lt;210&gt; 104

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_104

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

&lt;220&gt;

<221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 104  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                                  5                                  10                                  15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                                 20                                  25                                  30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                                 35  
 <210> 105  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_105  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 105  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                                  5                                  10                                  15  
 Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                                 20                                  25                                  30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

&lt;210&gt; 106

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_106

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 23

&lt;223&gt; 2-氨基异丁酸(Aib)

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; 38

&lt;223&gt; C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

&lt;400&gt; 106

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Glu Arg Val

35

&lt;210&gt; 107

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_107

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

&lt;220&gt;

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 107

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 108

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_108

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(0) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 108

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Lys Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

&lt;210&gt; 109

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_109

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 23

&lt;223&gt; 2-氨基异丁酸(Aib)

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; 38

&lt;223&gt; C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

&lt;400&gt; 109

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Lys Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

&lt;210&gt; 110

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_110

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

&lt;220&gt;

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 110

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                                5                                10                                15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys

                              20                                25                                30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

                              35

<210> 111

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_111

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(0) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 111

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                                5                                10                                15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

                              20                                25                                30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

                              35

<210> 112

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_112

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 112

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Glu Thr Asn Lys

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 113

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_113

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 113

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 114

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_114

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 114

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 115

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_115

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 115  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Glu Arg Val  
                   35  
 <210> 116  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_116  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 116  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Lys Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 117

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_117

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 117

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 118

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_118

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

- <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(0) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 118  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 119  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_119  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(0) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 24  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 119

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35

<210> 120

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_120

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 120

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Glu Gln Val  
                   35

<210> 121

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_121

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 121  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 122  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_122  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 122  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 123  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_123

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 123

Ile	Val	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Ile	Lys	Leu	Lys	Gln	Ile	Leu	Leu
1				5					10					15	
Glu	Gln	Ala	Arg	Gln	Lys	Xaa	Gln	Arg	Ala	Gln	Ala	Glu	Lys	Asn	Lys
			20				25						30		
Arg	Ile	Leu	Glu	Arg	Val										
															35

<210> 124

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_124

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 124

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 125

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_125

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 125

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 126

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_126



<220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 127  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Gln Ala Lys Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                   35  
 <210> 128  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_128  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 128

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                   35

<210> 129

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_129

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 129

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35

<210> 130

<211> 38

<212> PRT

- <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_130  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 130  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 131  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_131  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体

- <222> 12
- <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH
- <220>
- <221> 变体
- <222> 23
- <223> 2-氨基异丁酸(Aib)
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> 38
- <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺
- <400> 131
- |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Val | Leu | Ser | Leu | Asp | Xaa | Pro | Ile | Lys | Leu | Lys | Gln | Ile | Leu | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Glu | Gln | Glu | Arg | Gln | Lys | Xaa | Gln | Arg | Gln | Gln | Ala | Glu | Lys | Asn | Lys |
|     |     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gln | Ile | Leu | Ala | Gln | Val |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     |     |     |     | 35  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
- <210> 132
- <211> 38
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 化合物Seq\_132
- <220>
- <221> 变体
- <222> 7
- <223> D-缬氨酸(v)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 12
- <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH
- <220>
- <221> 变体
- <222> 23
- <223> 2-氨基异丁酸(Aib)
- <220>
- <221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 132

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Glu Arg Val  
                   35

<210> 133

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_133

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 133

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Glu Arg Val  
                   35

<210> 134  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_134  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 134  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Lys Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 135  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_135  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7

- <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(0)(CH2)16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 135  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 136  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_136  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(0)(CH2)16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 136

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                                    10                                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys

                                  20                                    25                                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

                                  35

<210> 137

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_137

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 137

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                                    10                                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

                                  20                                    25                                    30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

                                  35

<210> 138

<211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_138  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 138

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35

<210> 139  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_139  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 139

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

                  35

<210> 140

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_140

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 140

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys



<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 142

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 143

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_143

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 143

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu

1                   5                   10                   15

Lys Gln Glu Lys Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Asn Lys

                  20                   25                   30

Gln Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 144

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_144

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 144

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu

1                   5                   10                   15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Thr Asn Lys

                  20                   25                   30

Gln Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 145

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_145

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 145

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Ile Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Lys Asn Lys

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Glu Arg Val

                  35

<210> 146

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_146

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 146

Phe Thr Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Lys Ala Lys Lys Asn Lys

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Glu Arg Val

                  35

<210> 147

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_147

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 147

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 148

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_148

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 24





<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 151

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 152

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_152

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 152

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

                  35

<210> 153

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 1

<223> 乙酰化

<220>

<223> 化合物Seq\_153

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 153

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Thr Asn Ala

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

                  35

<210> 154

<211> 38

<212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_154  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 154  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                            5                            10                            15  
 Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                           20                            25                            30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                           35  
 <210> 155  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_155  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 155  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                            5                            10                            15  
 Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys



- <220>  
<221> 变体  
<222> 7  
<223> D-缬氨酸(v)  
<220>  
<221> 变体  
<222> 12  
<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
<220>  
<221> 变体  
<222> 23  
<223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> 38  
<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
<400> 157  
Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
1                    5                                10                                15  
Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                                20                                25                                30  
Gln Ile Leu Glu Gln Val  
                    35  
<210> 158  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> 1  
<223> 乙酰化  
<220>  
<223> 化合物Seq\_158  
<220>  
<221> 变体  
<222> 7  
<223> D-缬氨酸(v)  
<220>

- <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 158  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Glu Gln Val  
                   35  
 <210> 159  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 1  
 <223> 乙酰化  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_159  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>



<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 160

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                      5                      10                      15

Glu Gln Glu Arg Gln Glu Xaa Glu Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                      25                      30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

35

<210> 161

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 1

<223> 乙酰化

<220>

<223> 化合物Seq\_161

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 161

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                      5                      10                      15

Glu Gln Glu Arg Gln Glu Xaa Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu  
 20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val  
 35

<210> 162

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 1

<223> 乙酰化

<220>

<223> 化合物Seq\_162

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 162

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Glu Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1 5 10 15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
 20 25 30

Gln Ile Leu Glu Gln Val  
 35

<210> 163



- <222> 1  
 <223> 乙酰化  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_164  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 164  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Glu Gln Val  
                   35  
 <210> 165  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 1  
 <223> 乙酰化  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_165  
 <220>

- <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 165  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Glu Gln Val  
                   35  
 <210> 166  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 1  
 <223> 乙酰化  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_166  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体

- <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 166  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                           5                           10                           15  
 Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu  
                          20                           25                           30  
 Gln Ile Leu Glu Gln Val  
                          35  
 <210> 167  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 1  
 <223> 乙酰化  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_167  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体

- <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 167  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Glu Gln Val  
                   35  
 <210> 168  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 1  
 <223> 乙酰化  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_168  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 168

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Glu Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu

20                    25                    30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

35

<210> 169

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 1

<223> 乙酰化

<220>

<223> 化合物Seq\_169

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 169

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Glu Gln Glu Arg Gln Glu Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu

	20	25	30
Gln Ile Leu Glu Gln Val			
	35		
<210> 170			
<211> 38			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> 1			
<223> 乙酰化			
<220>			
<223> 化合物Seq_170			
<220>			
<221> 变体			
<222> 7			
<223> D-缬氨酸(v)			
<220>			
<221> 变体			
<222> 12			
<223> K*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 16COOH			
<220>			
<221> 变体			
<222> 23			
<223> 2-氨基异丁酸(Aib)			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> 38			
<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺			
<400> 170			
Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Glu Leu Lys Gln Ile Leu Leu			
1	5	10	15
Glu Gln Glu Arg Gln Glu Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Glu			
	20	25	30
Gln Ile Leu Glu Gln Val			
	35		
<210> 171			
<211> 38			

<212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_171  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2- {gGlu} 2-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 171  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 172  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_172  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>

- <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2- {gGlu} 2-C(0) (CH2) 16C00H  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 172  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 173  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_173  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(0) (CH2) 18C00H  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 173  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 174  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_174  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2- {gGlu} 2-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 174  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

&lt;210&gt; 175

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_175

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 7

&lt;223&gt; D-缬氨酸(v)

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 18COOH

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

&lt;222&gt; 23

&lt;223&gt; 2-氨基异丁酸(Aib)

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; 38

&lt;223&gt; C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

&lt;400&gt; 175

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1

5

10

15

Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20

25

30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

&lt;210&gt; 176

&lt;211&gt; 38

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 化合物Seq\_176

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 变体

<222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2- {gGlu} 2-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 176  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                           5                           10                           15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                           20                           25                           30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                           35  
 <210> 177  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_177  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2- {gGlu} 2-C(O) (CH2) 16COOH  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 177  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                          20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                          35

<210> 178

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_178

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)18COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 178

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                          20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                          35

<210> 179

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_179

<220>

<221> 变体

<222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 179  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 180  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_180  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH  
 <220>  
 <221> 变体

<222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 180  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                   35  
 <210> 181  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_181  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 181  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35

<210> 182  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_182  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 182  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 183  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_183  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7

<223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 183  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                   35  
 <210> 184  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 化合物Seq\_184  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 184

Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 185

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 化合物Seq\_185

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>) 16COOH

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 185

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Lys Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 186

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

- <223> 化合物Seq\_186
- <220>
- <221> 变体
- <222> 1
- <223> 异亮氨酸(I)或苯丙氨酸(F)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 2
- <223> 缬氨酸(V)或苏氨酸(T)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 7
- <223> 缬氨酸(V)或D-缬氨酸(v)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 9
- <223> 异亮氨酸(I)或苏氨酸(T)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 10
- <223> 赖氨酸(K)、谷氨酸(E)、组氨酸(H)或甘氨酸(G)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 11
- <223> 异亮氨酸(I)或亮氨酸(L)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 12
- <223> 赖氨酸(K),其中所述赖氨酸侧链的 $\epsilon$ -氨基  
与白蛋白结合部分共价结合
- <220>
- <221> 变体
- <222> 13
- <223> 谷氨酰胺(Q)或赖氨酸(K)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 14
- <223> 异亮氨酸(I)、赖氨酸(K)或2-氨基异丁酸(Aib)
- <220>

- <221> 变体  
<222> 16  
<223> 亮氨酸(L)或苯丙氨酸(F)  
<220>  
<221> 变体  
<222> 17  
<223> 谷氨酸(E)或赖氨酸(K)  
<220>  
<221> 变体  
<222> 19  
<223> 丙氨酸(A)、谷氨酸(E)或谷氨酰胺(Q)  
<220>  
<221> 变体  
<222> 20  
<223> 赖氨酸(K)或精氨酸(R)  
<220>  
<221> 变体  
<222> 21  
<223> 谷氨酰胺(Q)或赖氨酸(K)  
<220>  
<221> 变体  
<222> 22  
<223> 赖氨酸(K)、精氨酸(R)或谷氨酸(E)  
<220>  
<221> 变体  
<222> 23  
<223> 赖氨酸(K)或2-氨基异丁酸(Aib)  
<220>  
<221> 变体  
<222> 24  
<223> 谷氨酰胺(Q)、2-氨基异丁酸(Aib)、亮氨酸(L)或谷氨酸(E)  
<220>  
<221> 变体  
<222> 25  
<223> 精氨酸(R)、赖氨酸(K)或2-氨基异丁酸(Aib)  
<220>  
<221> 变体  
<222> 26

- <223> 丙氨酸(A)、谷氨酸(E)、2-氨基异丁酸(Aib)或谷氨酰胺(Q)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 27
- <223> 谷氨酰胺(Q)、2-氨基异丁酸(Aib)或赖氨酸(K)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 29
- <223> 谷氨酸(E)或赖氨酸(K)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 30
- <223> 赖氨酸(K)或苏氨酸(T)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 31
- <223> 天冬酰胺(N)或丙氨酸(A)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 32
- <223> 赖氨酸(K)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)、苏氨酸(T)、谷氨酸(E)或2-氨基异丁酸(Aib)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 33
- <223> 精氨酸(R)、赖氨酸(K)或谷氨酰胺(Q)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 34
- <223> 异亮氨酸(I)或亮氨酸(L)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 36
- <223> 丙氨酸(A)或谷氨酸(E)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 37
- <223> 谷氨酰胺(Q)或精氨酸(R)

<220>  
 <221> 变体  
 <222> 38  
 <223> 异亮氨酸(I)或缬氨酸(V)  
 <400> 186  
 Xaa Xaa Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa  
 1                   5                   10                   15  
 Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa  
                   20                   25                   30  
 Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa  
                   35  
 <210> 187  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_187; AA;  
 合成构建体>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"--gGlu-C(O) (CH2)14COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 187  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20	25	30
Gln Ile Leu Ala Gln Val		
35		
<210> 188		
<211> 38		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> >CRP-001 210819 序列表最终的_seq_188; AA; 合成构建体>		
<220>		
<221> 变体		
<222> 7		
<223> D-缬氨酸(v)		
<220>		
<221> 变体		
<222> 12		
<223> K*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH2) 14COOH		
<220>		
<221> 变体		
<222> 23		
<223> 2-氨基异丁酸(Aib)		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> 38		
<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺		
<400> 188		
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu		
1                    5                    10                    15		
Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys		
20                    25                    30		
Gln Ile Leu Ala Gln Val		
35		
<210> 189		
<211> 38		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_189; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 189

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 190

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_190; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体



Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 192

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_192; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 192

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1

5

10

15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20

25

30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 193

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_193; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 193

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 194

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_194; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH

<220>

<221> 变体

<222> 24  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 194  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 195  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_195; AA;  
 合成构建体>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 24  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 195  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                          20                    25                    30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                          35  
 <210> 196  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_196; AA;  
 合成构建体>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(0)(CH2)14COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 24  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 196  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                          20                    25                    30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                          35  
 <210> 197  
 <211> 38  
 <212> PRT

<213> 人工序列  
 <220>  
 <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_197; AA;  
 合成构建体>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 197  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                   35  
 <210> 198  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_198; AA;  
 合成构建体>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 14COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 198

Ile	Val	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Ile	Lys	Leu	Lys	Gln	Ile	Leu	Leu
1				5					10					15	
Lys	Gln	Glu	Arg	Gln	Lys	Xaa	Gln	Arg	Glu	Gln	Ala	Glu	Lys	Asn	Lys
			20				25							30	
Gln	Ile	Leu	Ala	Gln	Val										
				35											

<210> 199

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_199; AA;  
合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2- {gGLU} 2-C(O) (CH2) 14COOH

<220>

<221> 变体

<222> 23



Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys  
 20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val  
 35

<210> 201

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_201; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示

白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2- {gGLU} 2-C(O) (CH2) 14COOH

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 201

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1 5 10 15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys  
 20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val  
 35

<210> 202

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_202; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 202

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 203

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_203; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

- <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)14COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 24  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 203  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 204  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_204; AA;  
 合成构建体>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH2)14CH3  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 204  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 205  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_205; AA;  
 合成构建体>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 14CH3  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 205  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20	25	30
Gln Ile Leu Ala Gln Val		
35		
<210> 206		
<211> 38		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> >CRP-001 210819 序列表最终的_seq_206; AA;		
合成构建体>		
<220>		
<221> 变体		
<222> 7		
<223> D-缬氨酸(v)		
<220>		
<221> 变体		
<222> 12		
<223> K*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示		
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2- {gGLU} 2-C(O) (CH2) 14CH3		
<220>		
<221> 变体		
<222> 23		
<223> 2-氨基异丁酸(Aib)		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> 38		
<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺		
<400> 206		
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu		
1                    5                    10                    15		
Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys		
20                    25                    30		
Gln Ile Leu Ala Gln Val		
35		
<210> 207		
<211> 38		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_207; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 207

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 208

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_208; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

- <222> 12
- <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>
- <220>
- <221> 变体
- <222> 23
- <223> 2-氨基异丁酸(Aib)
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> 38
- <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺
- <400> 208
- Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35
- <210> 209
- <211> 38
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_209; AA;  
 合成构建体>
- <220>
- <221> 变体
- <222> 7
- <223> D-缬氨酸(v)
- <220>
- <221> 变体
- <222> 12
- <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>
- <220>
- <221> 变体
- <222> 24
- <223> 2-氨基异丁酸(Aib)
- <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 209  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 210  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_210; AA;  
 合成构建体>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2-gGlu-C(O) (CH2) 14CH3  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 24  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 210  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 211

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_211; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"- {AEEA} 2- {gGLU} 2-C(O) (CH2) 14CH3

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 211

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1

5

10

15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Lys Ala Glu Lys Asn Lys

20

25

30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 212

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_212; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 212

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys

                  20                    25                    30

Gln Ile Leu Glu Gln Val

35

<210> 213

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_213; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 213

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Glu Lys Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35

<210> 214

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_214; AA;  
 合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 214

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                   5                   10                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Gln Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                   20                   25                   30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35

<210> 215

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列  
 <220>  
 <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_215; AA;  
 合成构建体>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 24  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 215  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys  
                   20                    25                    30  
 Gln Ile Leu Ala Gln Val  
                   35  
 <210> 216  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_216; AA;  
 合成构建体>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 216

Ile	Val	Leu	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Ile	Gly	Leu	Lys	Gln	Ile	Leu	Leu
1				5					10					15	
Lys	Gln	Glu	Arg	Gln	Lys	Lys	Xaa	Arg	Glu	Gln	Ala	Glu	Thr	Asn	Lys
			20				25						30		
Gln	Ile	Leu	Ala	Gln	Val										
				35											

<210> 217

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_217; AA; 合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 217

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Thr Asn Lys

20                    25                    30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 218

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_218; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 218

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
 20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val  
 35

<210> 219

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_219; AA;  
 合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> 变体

<222> 23

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 219

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Ile Leu Leu  
 1 5 10 15

Lys Gln Ala Arg Gln Lys Xaa Gln Arg Ala Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
 20 25 30

Arg Ile Leu Glu Arg Val  
 35

<210> 220

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_220; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> 变体

<222> 24

<223> 2-氨基异丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 220

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Ile Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Lys Lys Xaa Arg Gln Gln Ala Glu Thr Asn Lys

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

                  35

<210> 221

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_221; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 221

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Ala

                  20                    25                    30

Arg Ile Leu Ala Arg Val

                  35

<210> 222

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_222; AA;  
合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>COOH

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 222

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1                    5                    10                    15

Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Val

20	25	30
Arg Ile Leu Glu Arg Val		
35		
〈210〉 223		
〈211〉 38		
〈212〉 PRT		
〈213〉 人工序列		
〈220〉		
〈223〉 >CRP-001 210819 序列表最终的_seq_223; AA; 合成构建体		
〈220〉		
〈221〉 变体		
〈222〉 7		
〈223〉 D-缬氨酸(v)		
〈220〉		
〈221〉 变体		
〈222〉 12		
〈223〉 K*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>		
〈220〉		
〈221〉 MOD_RES		
〈222〉 38		
〈223〉 C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺		
〈400〉 223		
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu		
1	5	10
Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Gln Ala Glu Lys Asn Lys		
20	25	30
Arg Ile Leu Glu Arg Val		
35		
〈210〉 224		
〈211〉 38		
〈212〉 PRT		
〈213〉 人工序列		
〈220〉		
〈223〉 >CRP-001 210819 序列表最终的_seq_224; AA; 合成构建体		
〈220〉		
〈221〉 变体		

- <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-{AEEA}2-gGlu-C(O)(CH2)18COOH  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 23  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 224  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Xaa Pro Thr Lys Leu Lys Lys Lys Leu Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Gln Glu Arg Lys Arg Xaa Glu Arg Glu Lys Ala Glu Lys Ala Ala  
                   20                    25                    30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                   35  
 <210> 225  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_225; AA;  
 合成构建体>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O)(CH2)14CH3  
 <220>

<221> 变体  
 <222> 27  
 <223> 2-氨基异丁酸(Aib)  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 225  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Thr Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu  
 1                                   5                                   10                                   15  
 Lys Gln Glu Arg Gln Arg Lys Glu Arg Glu Xaa Ala Glu Lys Asn Lys  
                                   20                                   25                                   30  
 Arg Ile Leu Glu Arg Val  
                                   35  
 <210> 226  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_226; AA;  
 合成构建体>  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 7  
 <223> D-缬氨酸(v)  
 <220>  
 <221> 变体  
 <222> 12  
 <223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
 白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH2)14CH3  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> 38  
 <223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺  
 <400> 226  
 Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Lys Gln Lys Leu Leu  
 1                                   5                                   10                                   15  
 Lys Gln Gln Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys  
                                   20                                   25                                   30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

<210> 227

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> >CRP-001 210819 序列表最终的\_seq\_227; AA;

合成构建体>

<220>

<221> 变体

<222> 7

<223> D-缬氨酸(v)

<220>

<221> 变体

<222> 12

<223> K\*表示X12处修饰的赖氨酸残基,Ra表示  
白蛋白结合部分,Ra为"-gGlu-C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>CH<sub>3</sub>

<220>

<221> MOD\_RES

<222> 38

<223> C末端氨基酸残基被酰胺化为伯酰胺

<400> 227

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Lys Gln Lys Leu Leu

1

5

10

15

Lys Gln Gln Arg Gln Arg Lys Glu Arg Gln Gln Ala Glu Lys Asn Lys

20

25

30

Arg Ile Leu Glu Arg Val

35

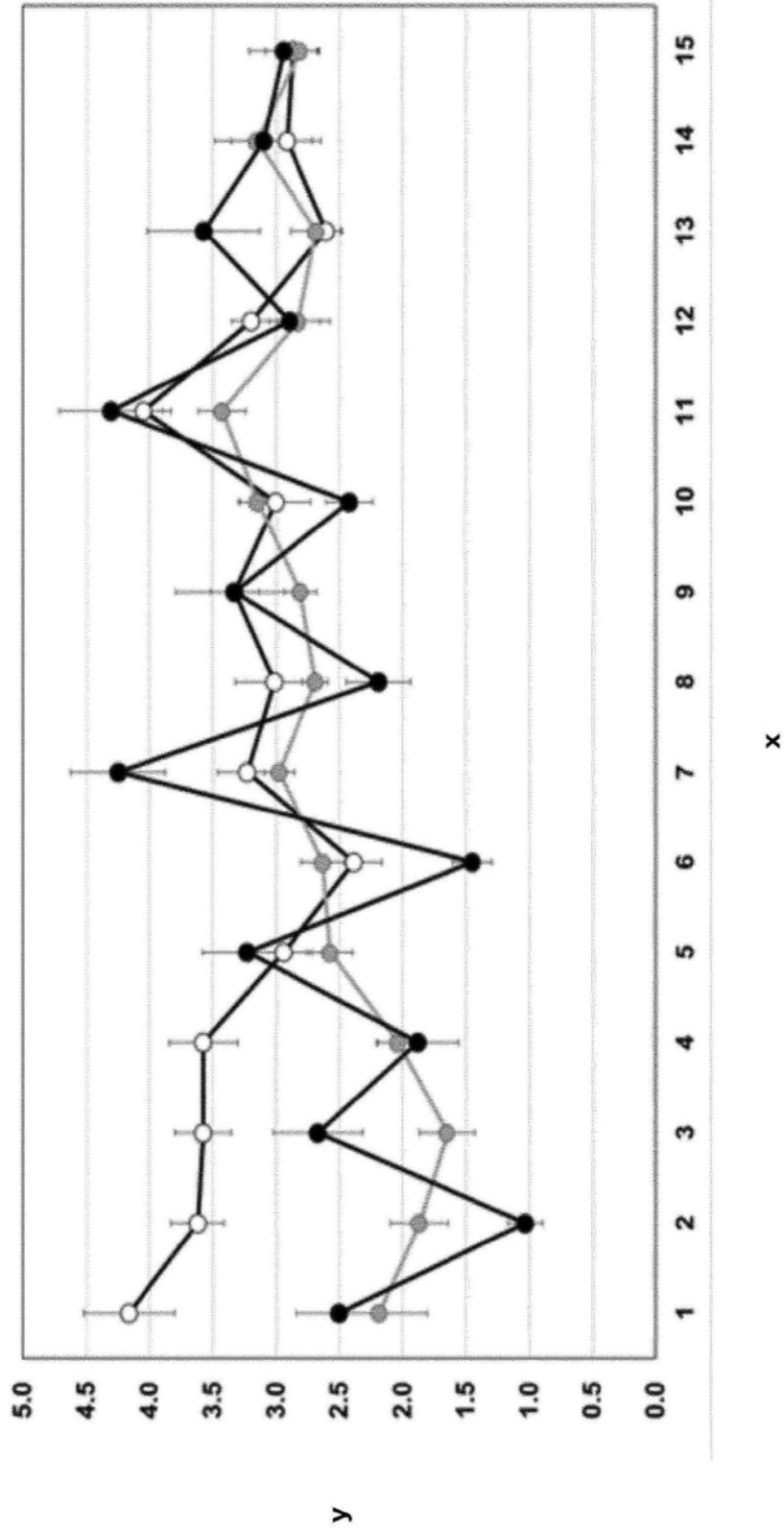


图1

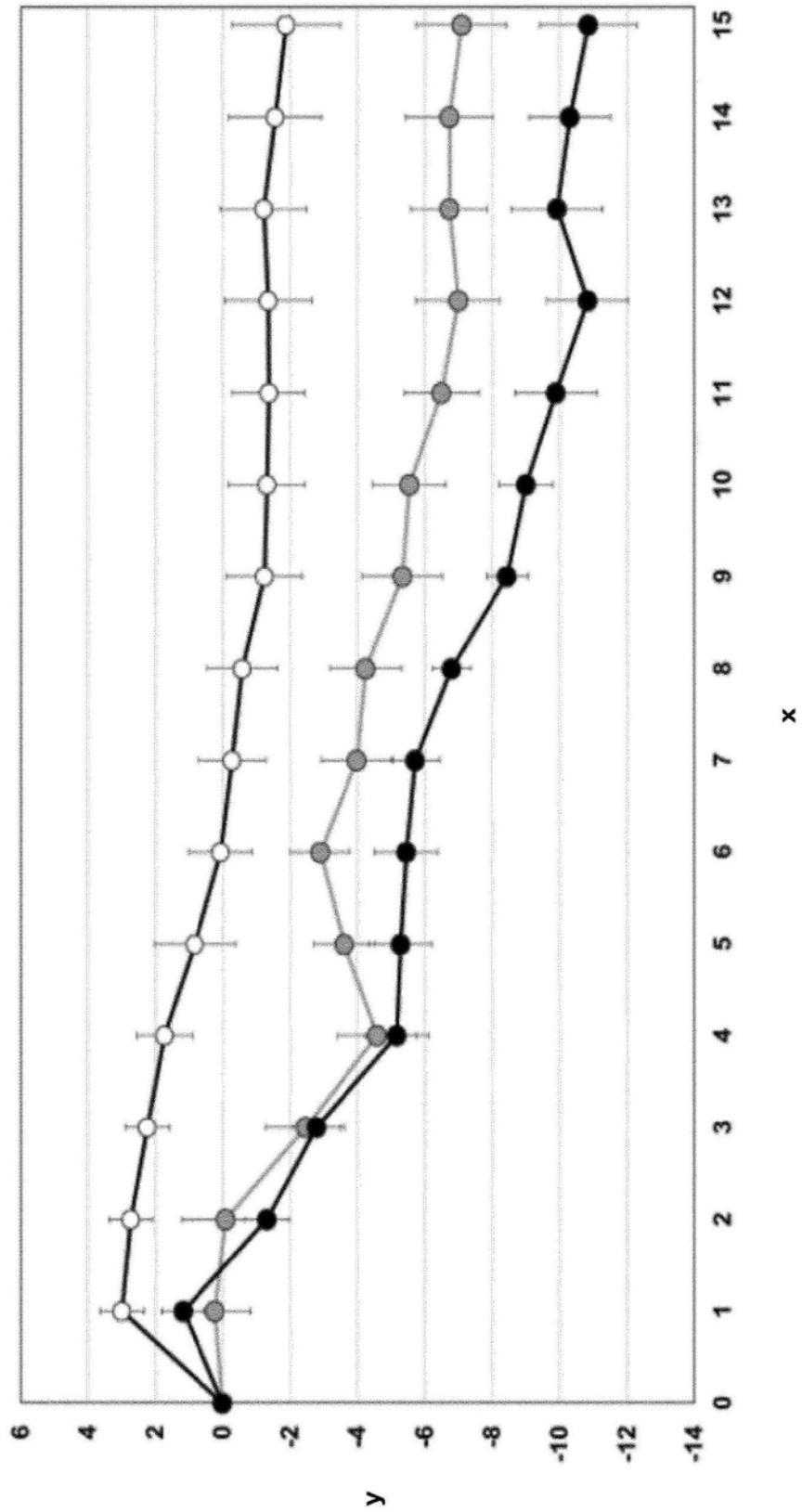


图2

肽序列	N-末端												专利 序列编号	12
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
1	H2N	I	V	L	S	L	D	dv	P	I	K	L	K[sema]	K[(AEEA)2-(gGlu)2-C18OH] K[(AEEA)2-(gGlu)2-C20OH] K[(AEEA)2-(gGlu)-C20OH]
2	H2N	I	V	L	S	L	D	dv	P	I	G	L	K[sema]	
3	H2N	I	V	L	S	L	D	dv	P	I	K	L	K[sema]	
4	H2N	I	V	L	S	L	D	dv	P	I	K	L	K[sema]	
5	H2N	I	V	L	S	L	D	dv	P	I	K	L	K[sema]	
6	H2N	I	V	L	S	L	D	dv	P	I	K	L	K[sema]	
7	H2N	I	V	L	S	L	D	dv	P	I	K	L	K[sema]	
8	H2N	I	V	L	S	L	D	dv	P	I	G	L	K[sema]	
9	H2N	I	V	L	S	L	D	dv	P	I	G	L	K[sema]	
10	H2N	I	V	L	S	L	D	dv	P	I	K	L	K[sema]	K[(AEEA)2-(gGlu)2-C18OH]

肽序列	C-末端												hCRF1 EC50 [nM]	hCRF1 Emax														
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24			25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
1	Q	I	L	L	K	Q	E	R	Q	K	Aib	Q	R	E	Q	A	E	K	N	K	Q	I	L	A	Q	V	.NoVal	20.3
2	Q	I	L	L	K	Q	E	R	Q	K	K	Aib	R	E	Q	A	E	T	N	K	R	I	L	E	R	V	0.05	101.19
3	Q	I	L	L	K	Q	E	R	Q	K	Aib	Q	R	Q	A	E	K	N	K	Q	I	L	A	Q	V	0.17	94.07	
4	Q	I	L	L	K	Q	E	R	Q	K	K	Aib	R	Q	A	E	K	N	K	Q	I	L	A	Q	V	0.04	92.98	
5	Q	I	L	L	K	Q	E	R	Q	K	K	Q	R	E	Q	A	E	K	N	K	Q	I	L	E	Q	V	0.03	100.54
6	Q	I	L	L	K	Q	E	R	Q	K	K	Q	R	E	Q	A	E	K	N	K	Q	I	L	A	Q	V	0.07	100.75
7	Q	I	L	L	K	Q	E	R	Q	K	K	Q	R	Q	A	E	K	N	K	Q	I	L	A	Q	V	0.04	101.13	
8	Q	I	L	L	K	Q	E	R	Q	K	K	Aib	R	E	Q	A	E	T	N	K	Q	I	L	A	Q	V	0.05	100.47
9	Q	I	L	L	K	Q	E	R	Q	K	K	Aib	R	E	Q	A	E	K	N	K	R	I	L	E	R	V	0.04	100.95
10	Q	I	L	L	K	Q	E	R	Q	K	Aib	Q	R	A	Q	A	E	K	N	K	R	I	L	E	R	V	0.06	100.02

图3