



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105377884 B

(45) 授权公告日 2021. 07. 20

(21) 申请号 201480038380.6	(73) 专利权人 诺和诺德股份有限公司
(22) 申请日 2014.07.02	地址 丹麦鲍斯韦
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 105377884 A	(72) 发明人 S.里德茨-伦格 J.科福德 C.W.托诺伊 P.索尔伯格
(43) 申请公布日 2016.03.02	(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
(30) 优先权数据 13175094.5 2013.07.04 EP 61/845646 2013.07.12 US	代理人 黄登高 李炳爱
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2016.01.04	(51) Int.Cl. C07K 14/605 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/EP2014/064033 2014.07.02	(56) 对比文件 W0 2012140117 A1,2012.10.18 W0 0135988 A1,2001.05.25
(87) PCT国际申请的公布数据 W02015/000942 EN 2015.01.08	审查员 李翠莹
	权利要求书18页 说明书89页 序列表6页

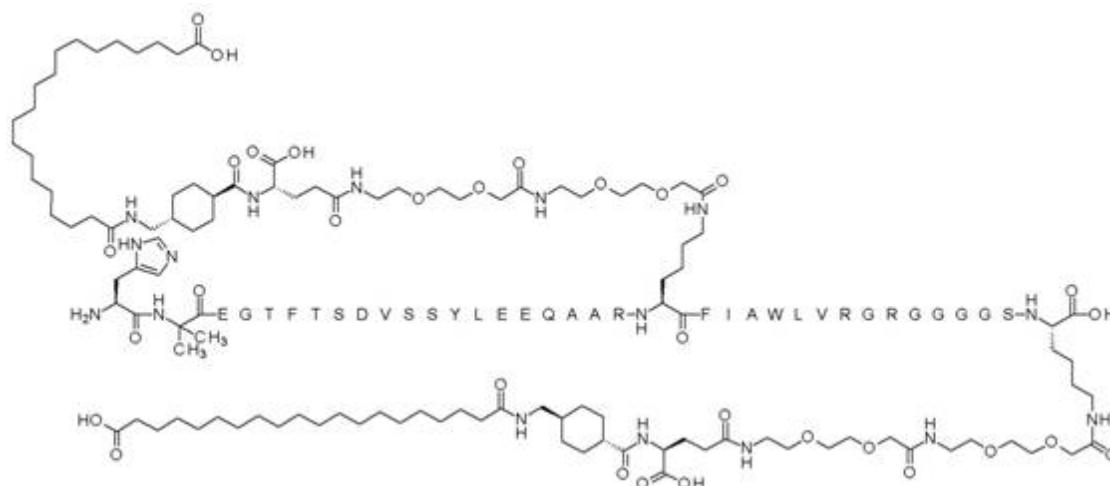
(54) 发明名称
GLP-1样肽的衍生物和其用途

(57) 摘要
本发明涉及GLP-1样肽的衍生物,其为天然GLP-1的C-末端延长的类似物。所述衍生物包含两条侧链,一条在对应于位置42的位置上,和一条在对应于位置18、23、27、31、36或38的位置上,其中两个位置是与GLP-1 (7-37) 相比较。所述侧链包含C19、C20或C22二酸延长部分和任选接头。本发明还涉及掺入至本发明的衍生物中的呈新的GLP-1类似物形式的中间产物,以及所述衍生物的药物组合物和医学用途。所述衍生物具有极长的半寿期,同时保持令人满意的效力,这使得它们可能合适用于每月一次给予。

1. 选自以下的GLP-1衍生物,或其药学上可接受的盐、酰胺或酯:

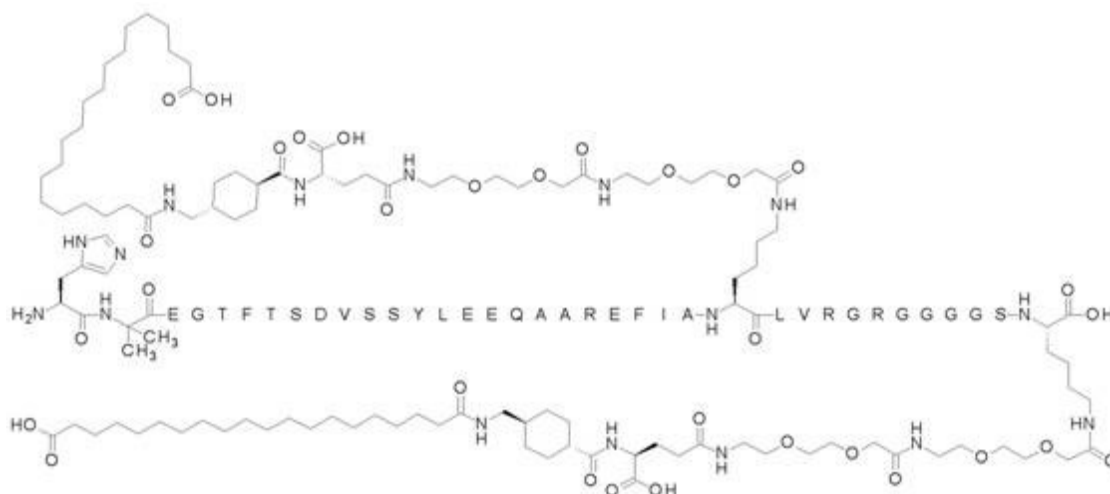
N{ε-27}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys27,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基-Gly-Gly-Gly-Ser-N{ε}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 21:



N{ε-31}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8,Glu22,Arg26,Lys31,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基-Gly-Gly-Gly-Ser-N{ε}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

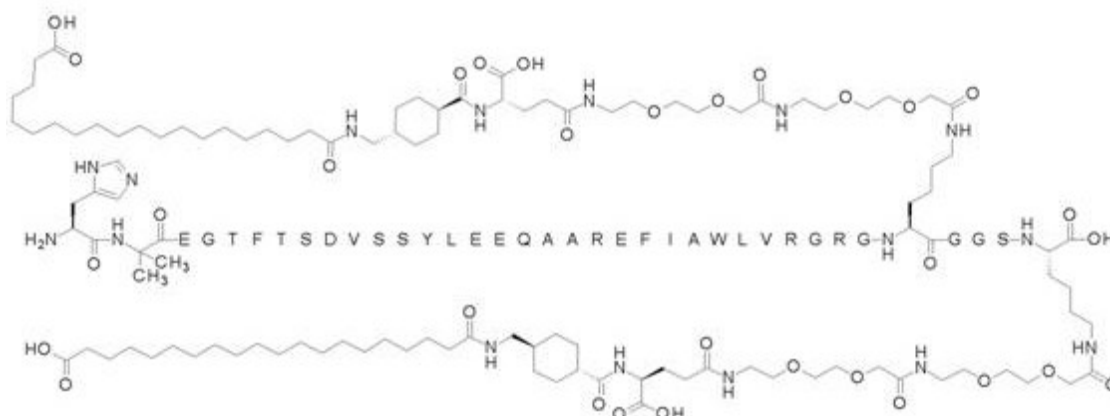
Chem. 22:



N{α}([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ε}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

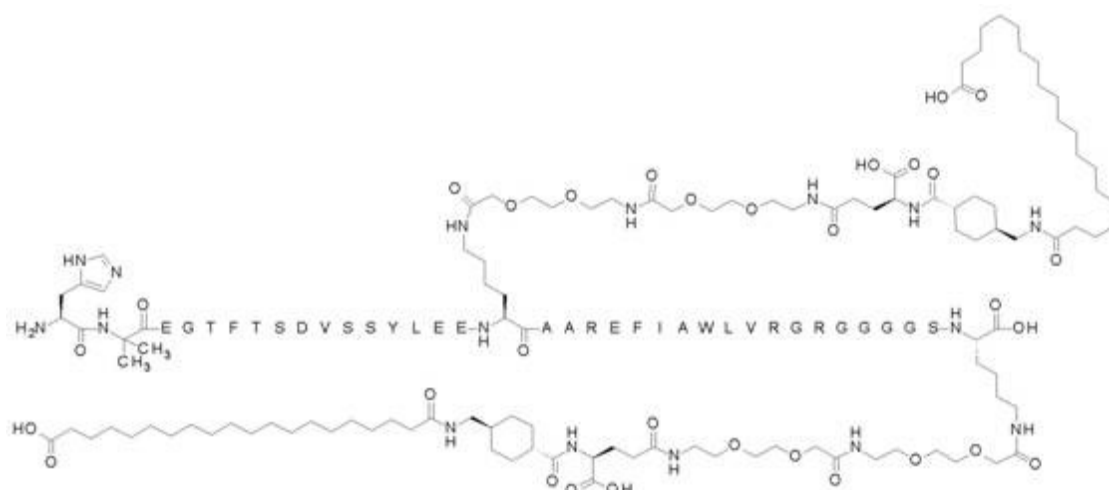
基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 23:



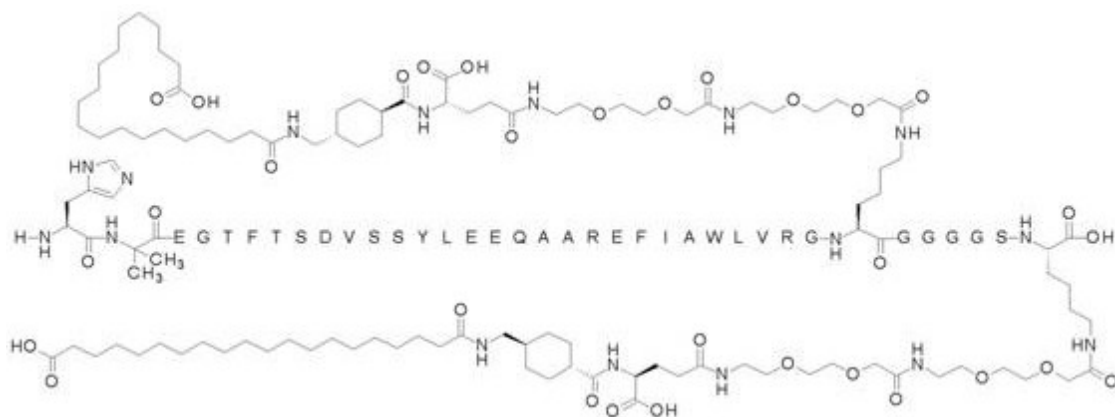
N{ε-23} - [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基] - [Aib8, Glu22, Lys23, Arg26, Arg34] - GLP-1-(7-37)-肽基-Gly-Gly-Gly-Ser-N{ε} [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 24:



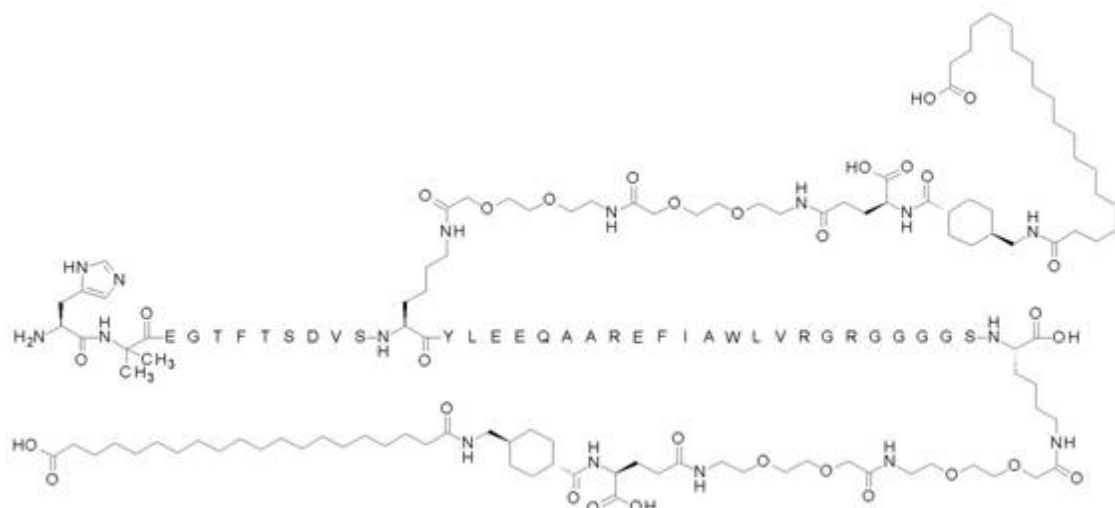
N{ε-36} - [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基] - [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys36] - GLP-1-(7-37)-肽基-Gly-Gly-Gly-Ser-N{ε} [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 25:



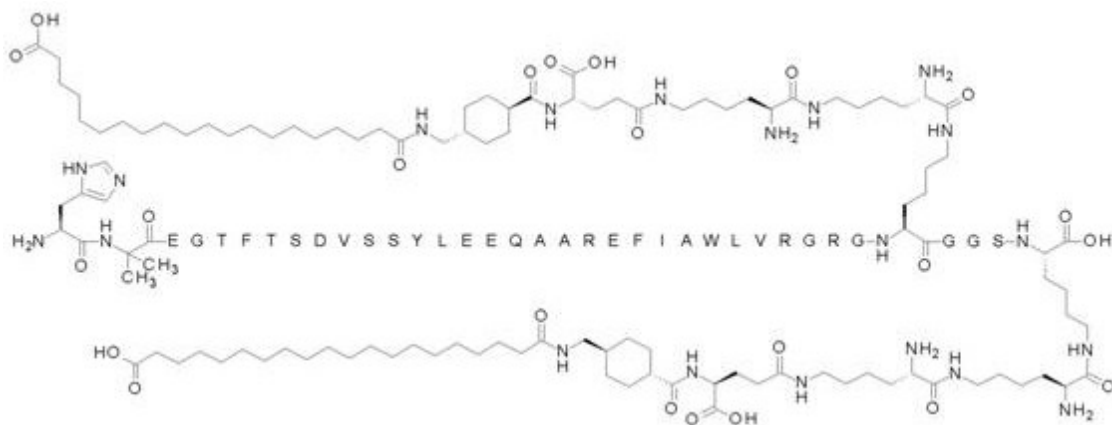
N{ ϵ -18}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8,Lys18,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基-Gly-Gly-Gly-Ser-N{ ϵ }[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 26:



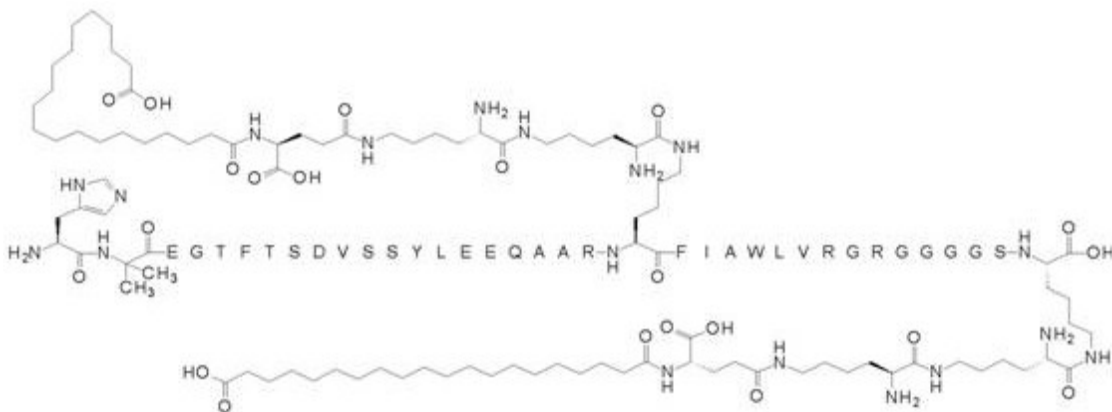
N{ α }([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ ϵ }[(2S)-2-氨基-6-[[(2S)-2-氨基-6-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]己酰基]氨基]己酰基]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ ϵ }[(2S)-2-氨基-6-[[(2S)-2-氨基-6-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]己酰基]氨基]己酰基]Lys

Chem. 27:



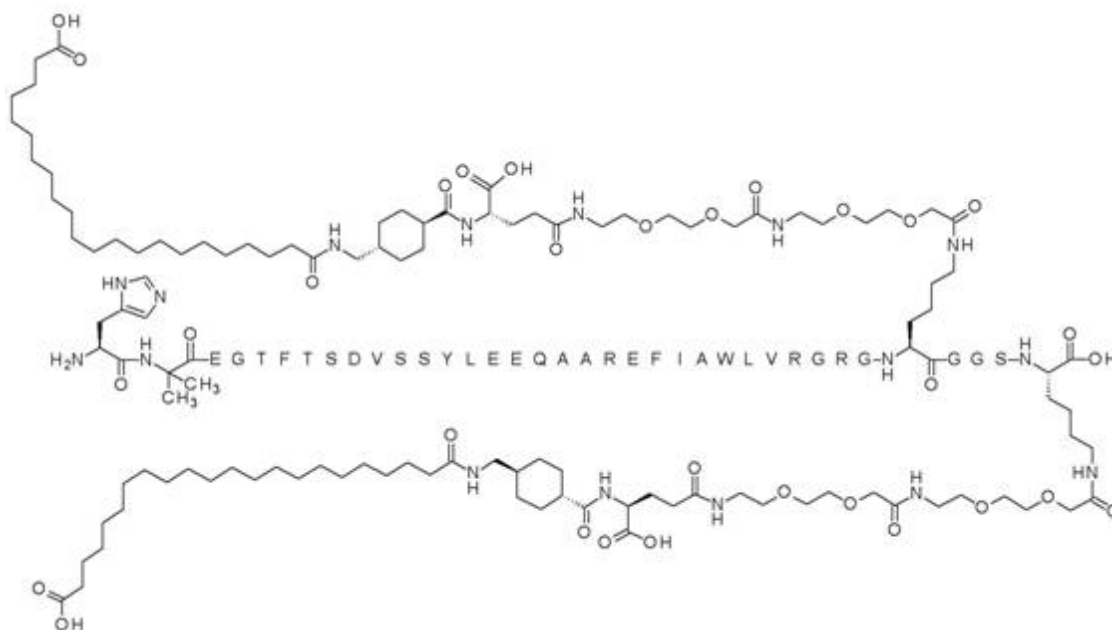
N{ε-27} - [(2S)-2-氨基-6-[[(2S)-2-氨基-6-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基]氨基]己酰基] - [Aib8, Glu22, Arg26, Lys27, Arg34] - GLP-1-(7-37)-肽基-Gly-Gly-Gly-Ser-N{ε} [(2S)-2-氨基-6-[[(2S)-2-氨基-6-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基]氨基]己酰基] Lys

Chem. 28:



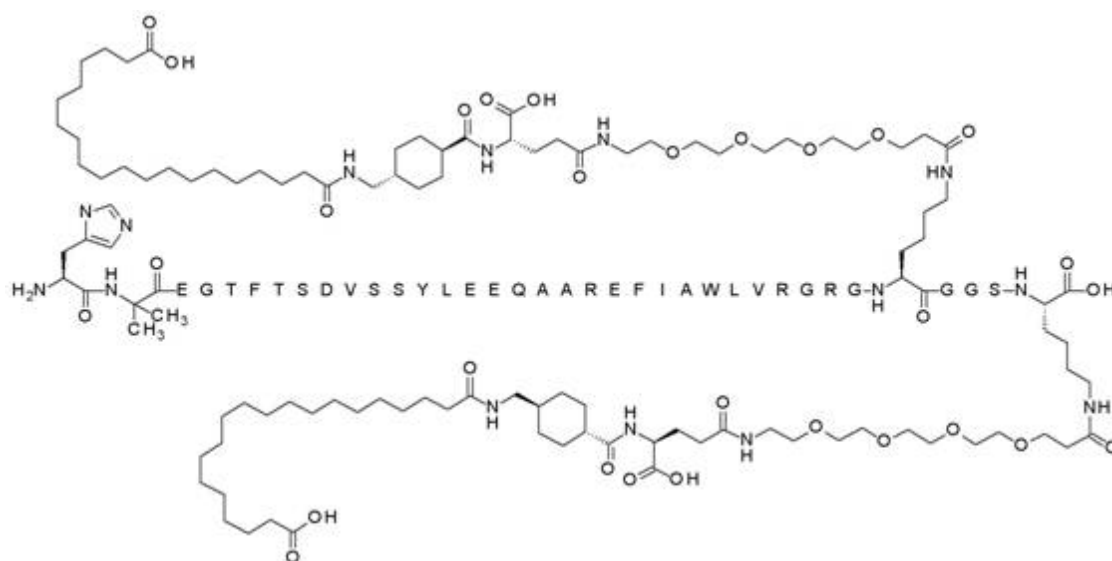
N{α} ([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34] - GLP-1-(7-37)-肽基) - N{ε} [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(21-羧基二十一酰基氨基)甲基]环己烷羧基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基] Lys-Gly-Gly-Ser-N{ε} [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(21-羧基二十一酰基氨基)甲基]环己烷羧基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基] Lys

Chem. 29:



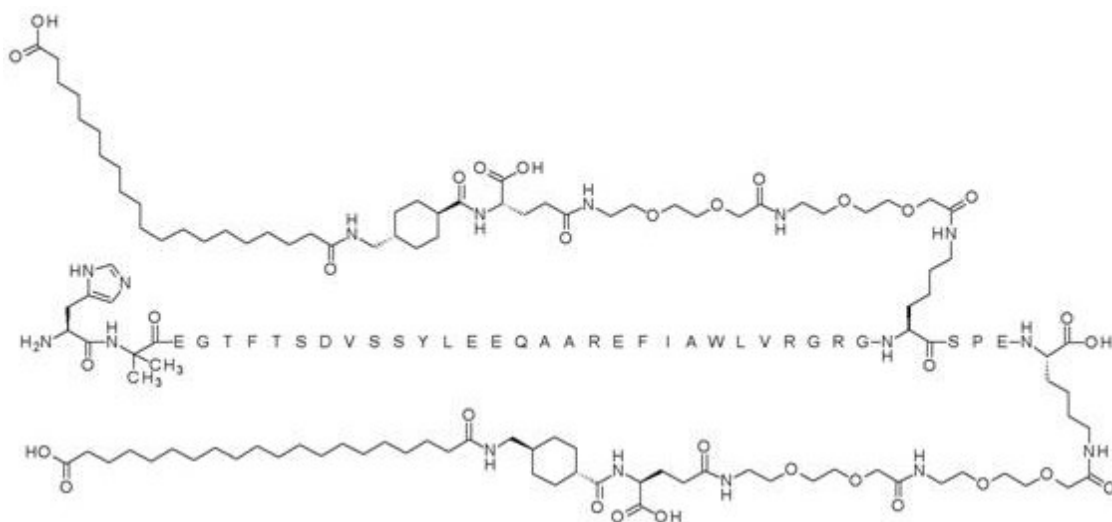
N{α} ([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε}3-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酰基Lys-Gly-Gly-Ser-N{ε}3-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酰基Lys

Chem. 30:



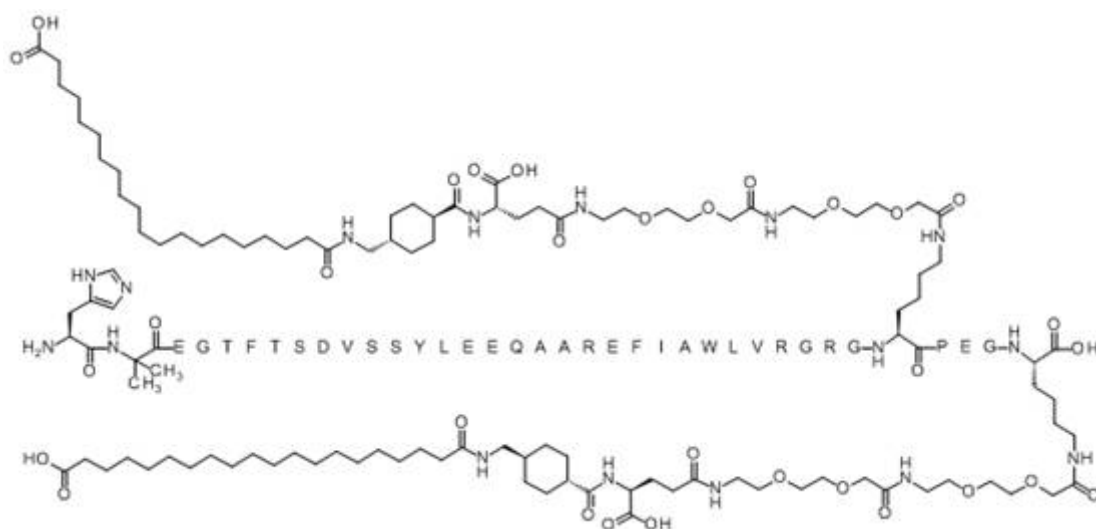
N{α} ([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε}2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys-Ser-Pro-Glu-N{ε}2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 31:



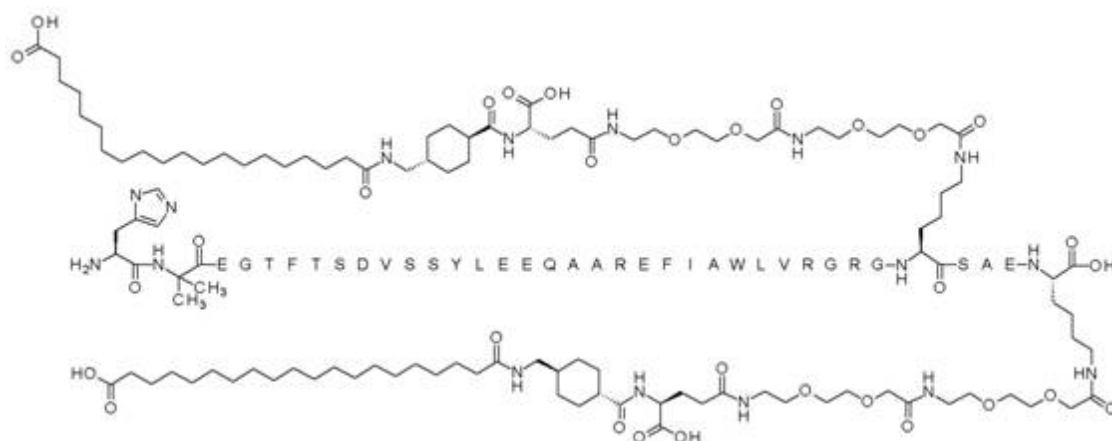
N{α} ([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε} [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys-Pro-Glu-Gly-N{ε} [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 32:



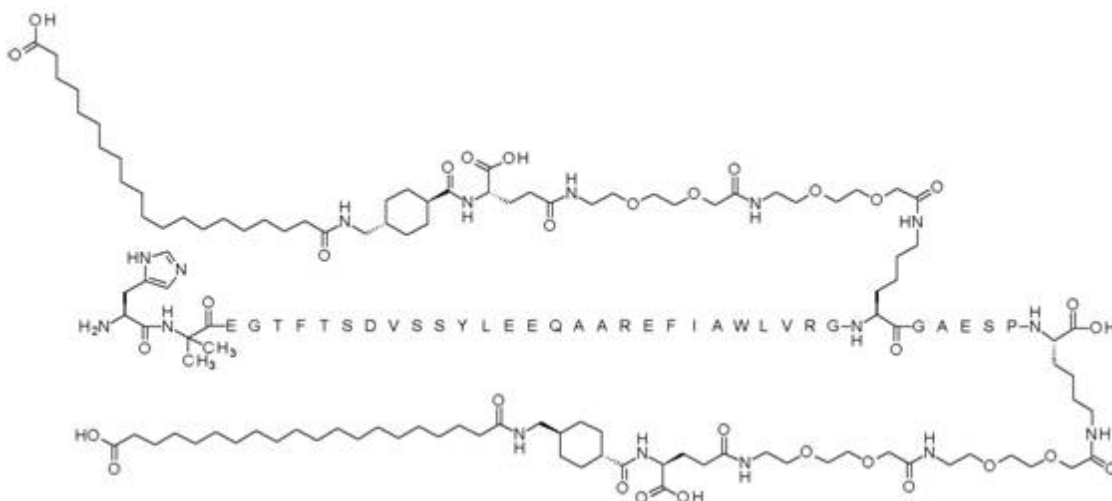
N{α} ([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε} [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys-Ser-Ala-Glu-N{ε} [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 33:



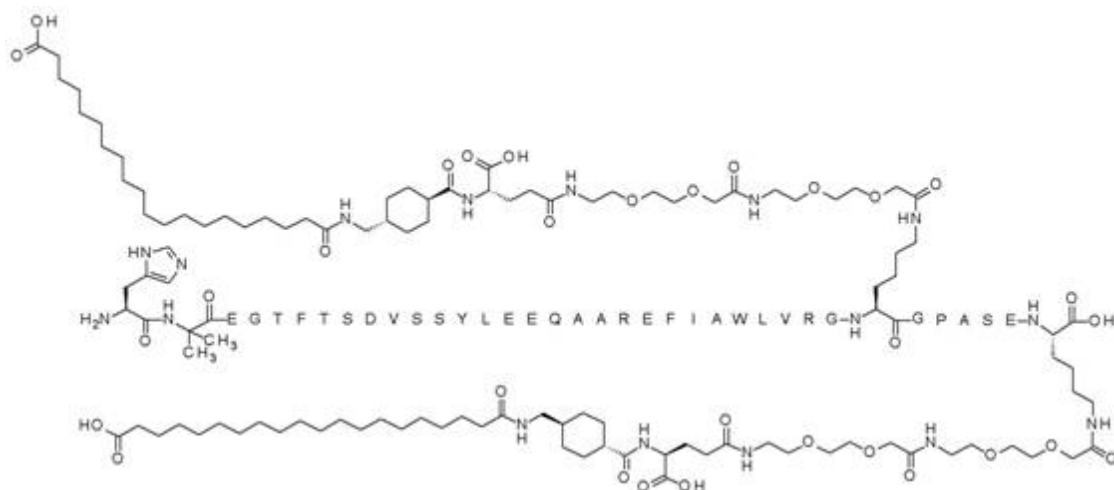
N{ε-36} - [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S) -4- 羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基] - [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys36] - GLP-1- (7-37) - 肽基-Ala-Glu-Ser-Pro-N{ε} [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S) -4- 羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 34:



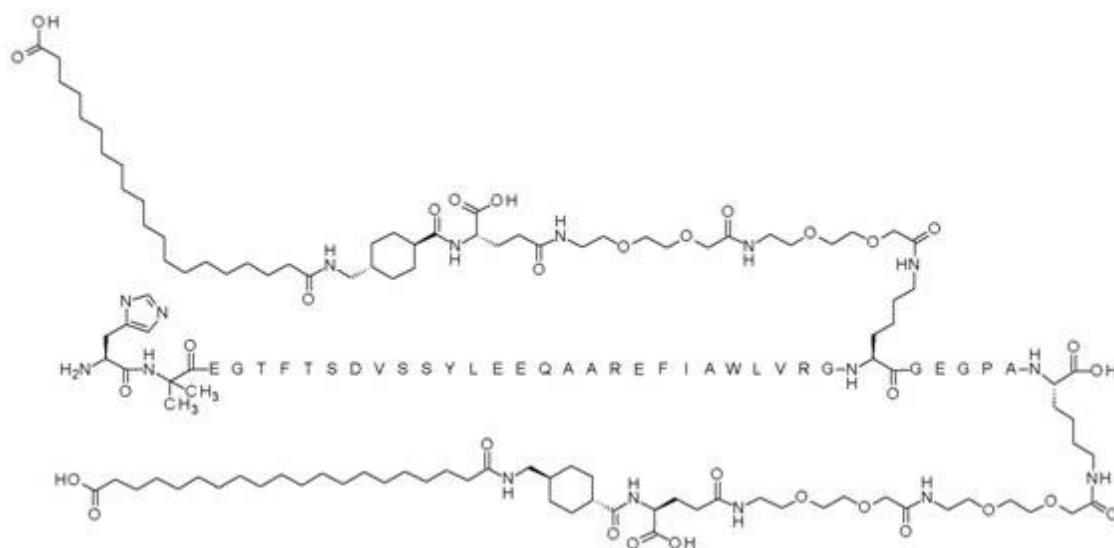
N{ε-36} - [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S) -4- 羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基] - [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys36] - GLP-1- (7-37) - 肽基-Pro-Ala-Ser-Glu-N{ε} [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S) -4- 羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 35:



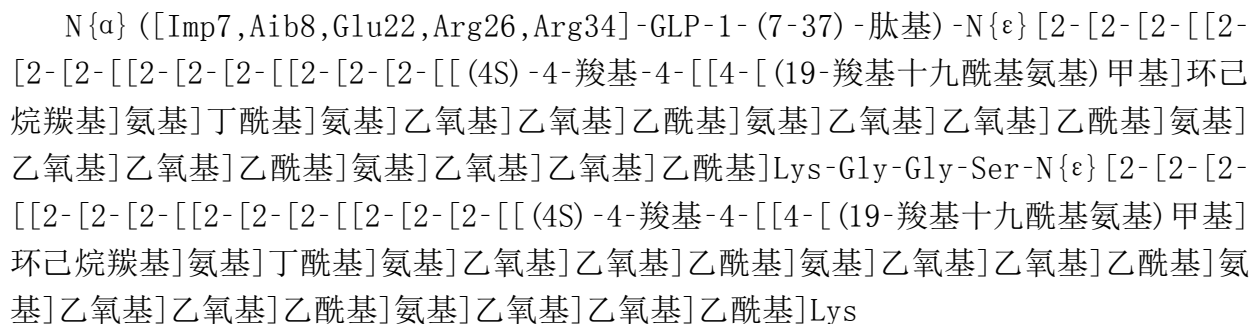
N{ ϵ -36}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-肽基-Glu-Gly-Pro-Ala-N{ ϵ }[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 36:

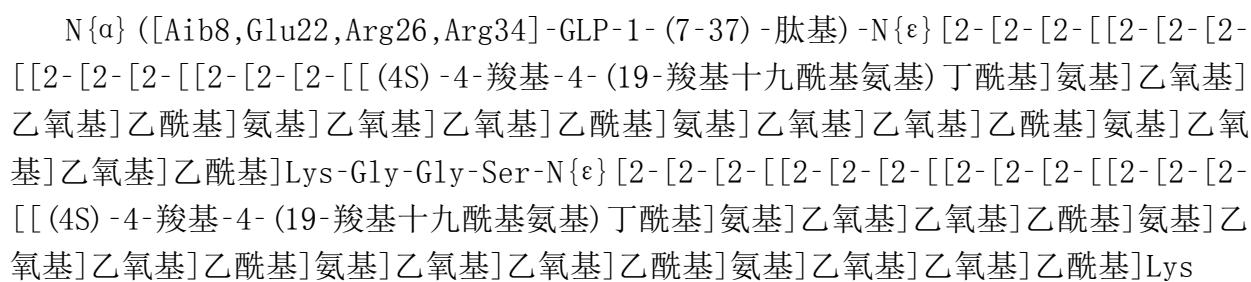


N{ α }([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ ϵ }[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ ϵ }[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

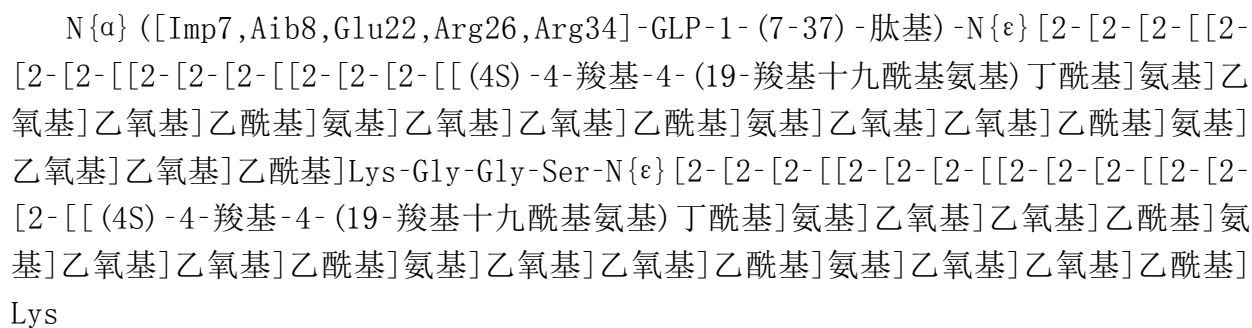
Chem. 37:



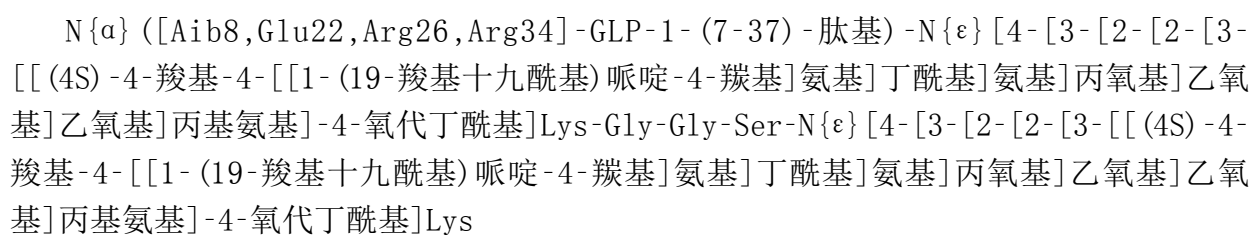
10



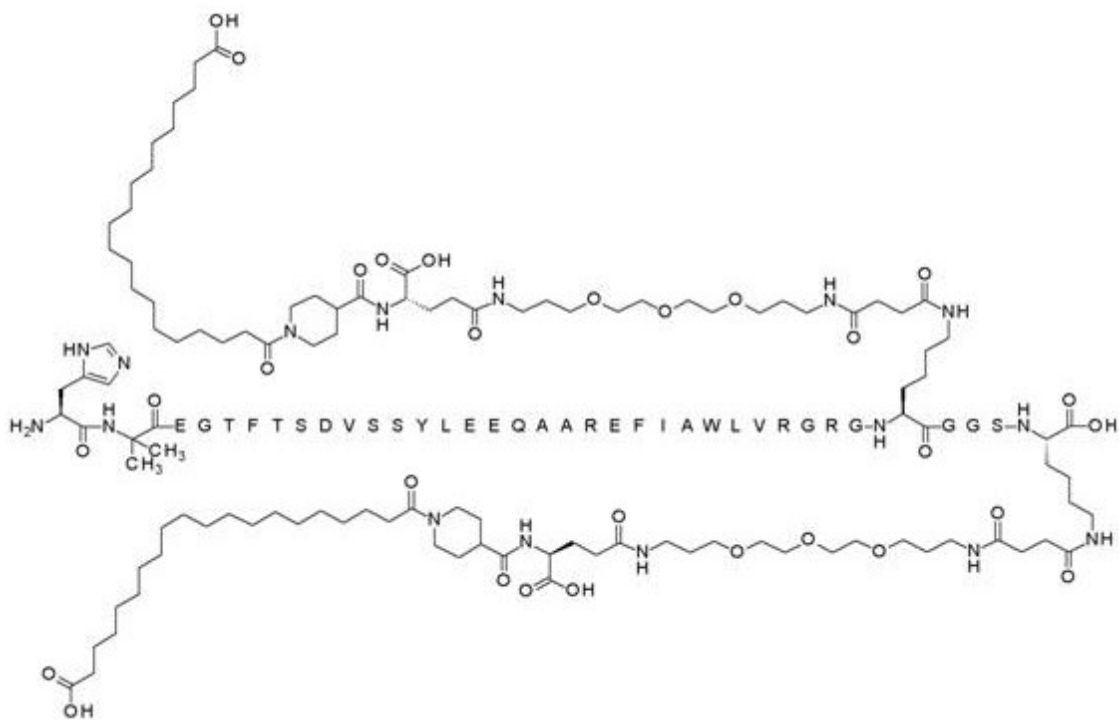
Chem. 39:



12

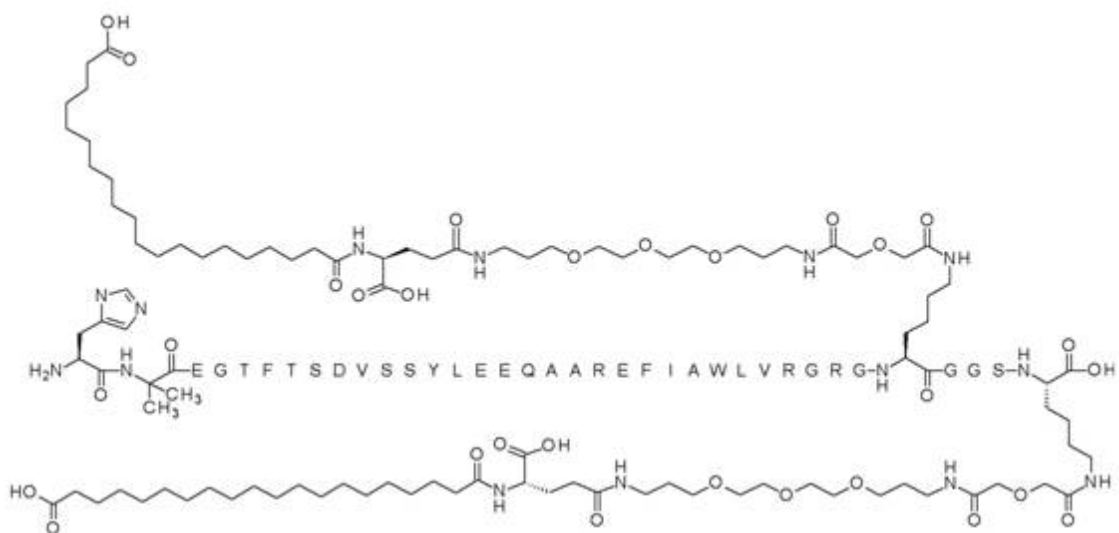


13



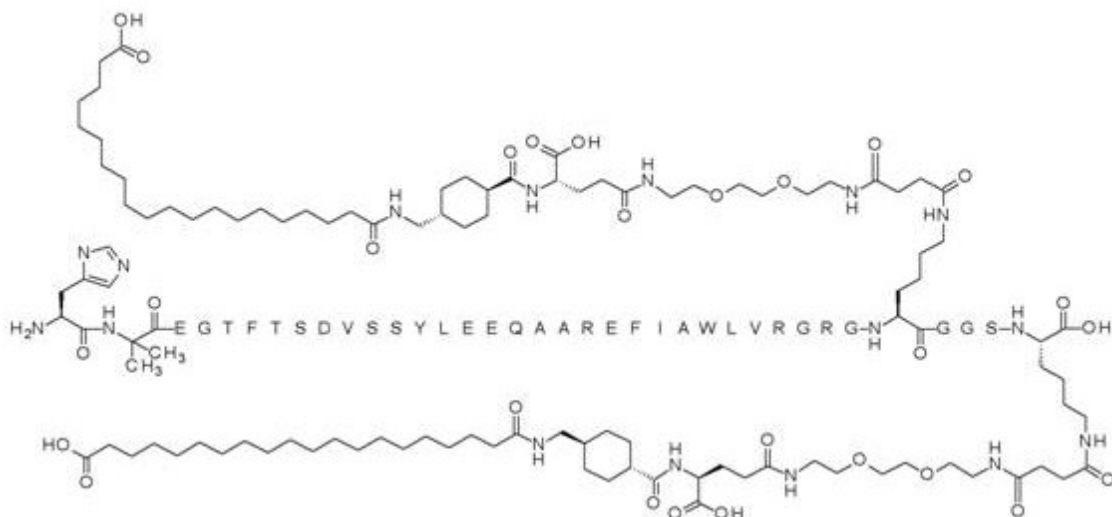
N{α} ([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε} [2-[2-[3-[2-[2-[3-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]丙氧基]乙氧基]乙氧基]丙基氨基]-2-氧代乙氧基]乙酰基]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ε} [2-[2-[3-[2-[2-[3-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]丙氧基]乙氧基]乙氧基]丙基氨基]-2-氧代乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 42:

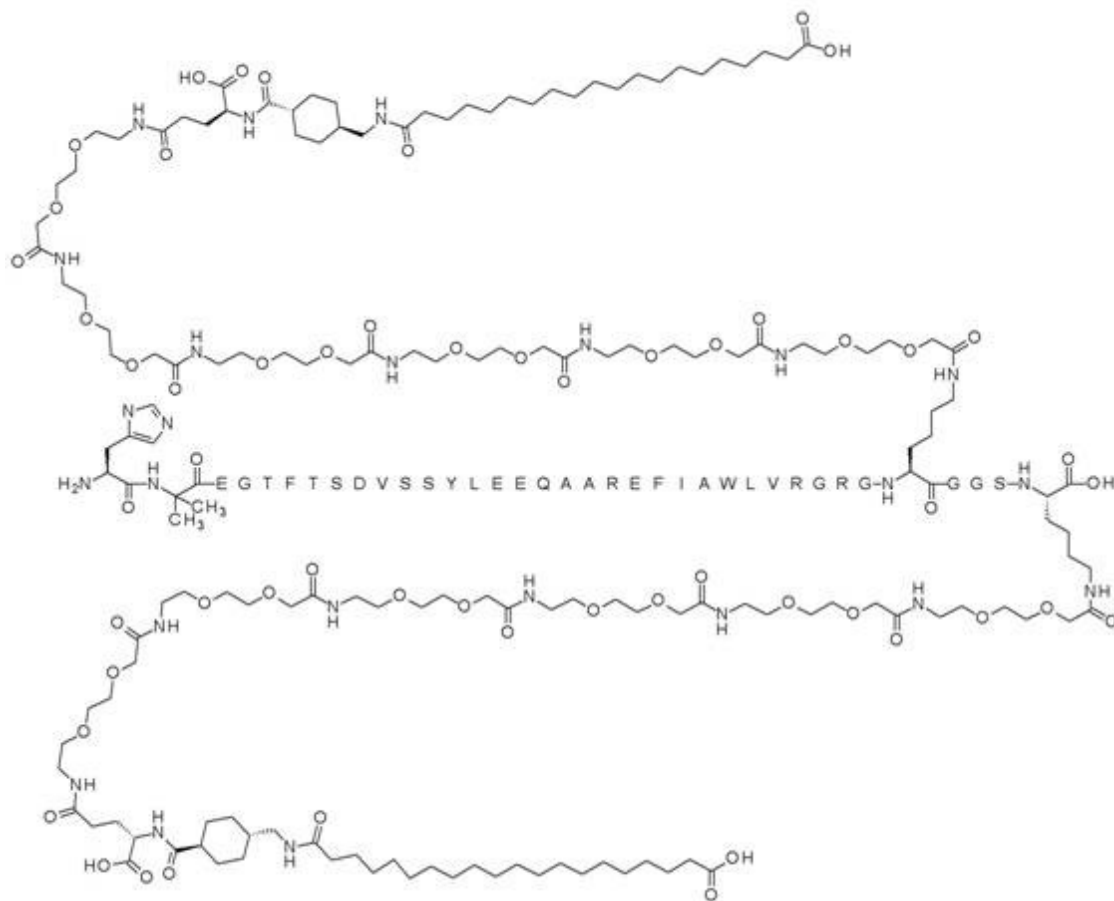


N{α} ([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε} [4-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羧基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-4-氧代丁酰基]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ε} [4-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羧基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙基氨基]-4-氧代丁酰基]Lys

Chem. 43:

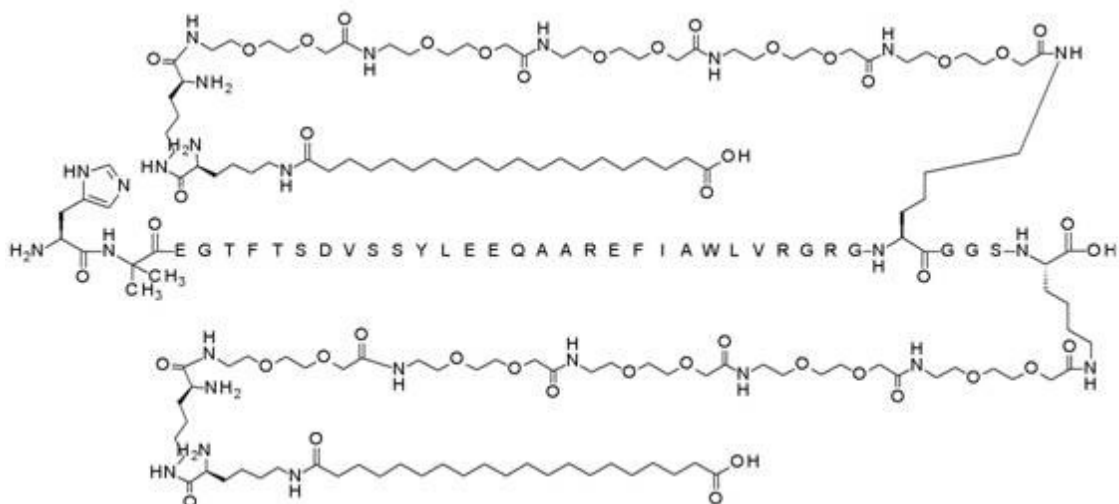
[illegible]

Chem. 44:


$$\begin{aligned} & \text{N}\{\alpha\} ([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-\text{肽基})-\text{N}\{\epsilon\}[2-[2-[2-[2-[2-[2- \\ & [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(2S)-2\text{-氨基}-6-[[[2(S)-2\text{-氨基}-6-(19\text{-羧基十九酰基氨基)己酰} \\ & \text{基}]氨基]己酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧} \\ & \text{基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]}Lys-Gly-Gly-Ser-N\{\epsilon\}[2-[2-[2-[2-[2- \\ & [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(2S)-2\text{-氨基}-6-[[[2(S)-2\text{-氨基}-6-(19\text{-羧基十九酰基氨} \\ & \text{基)己酰基]氨基]己酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨} \\ & \text{基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]}Lys \end{aligned}$$

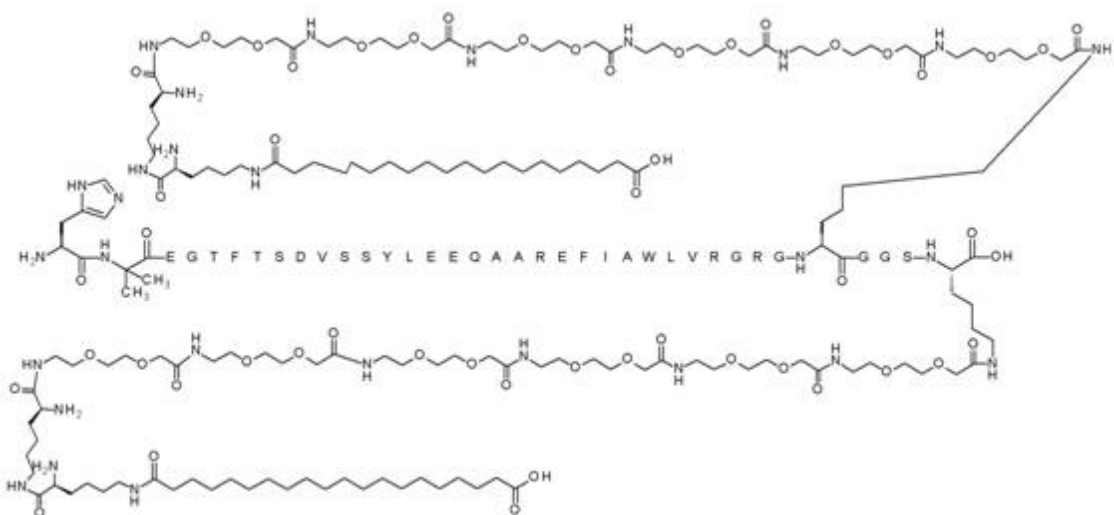
Chem. 45:





N{α} ([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2S)-2-氨基-6-[[2-(2S)-2-氨基-6-(19-羧基十九酰基氨基)己酰基]氨基]己酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ε}[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[2-(2S)-2-氨基-6-[[2-(2S)-2-氨基-6-(19-羧基十九酰基氨基)己酰基]氨基]己酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

Chem. 48:



2. 药物组合物, 包含权利要求1中任一项的衍生物和药学上可接受的赋形剂。

3. 权利要求1中任一项的衍生物在制备药物中的用途, 所述药物用于

(i) 预防和/或治疗所有形式的糖尿病,其中所述形式的糖尿病包括高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受损、1型糖尿病、MODY (青春晚期糖尿病)、和妊娠糖尿病;

(ii) 延迟或预防糖尿病进展,其中所述糖尿病的进展包括2型糖尿病的进展,葡萄糖耐量受损(IGT)进展为胰岛素需要性2型糖尿病,胰岛素抵抗的进展;

(iii) 改善 β -细胞功能,其中所述改善包括减少 β -细胞凋亡,增加 β -细胞功能和/或 β -细胞质量,和用于恢复对 β -细胞的葡萄糖敏感性;和

(iv) 预防和/或治疗肥胖症;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或通过给予抗精神病药物或类固醇诱发的肥胖症;减少胃能动性;延迟胃排空;增加身体能动性;和/或预防和/或治疗肥胖症的并发症。

GLP-1样肽的衍生物和其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及GLP-1样肽的衍生物,其可被定义为胰高血糖素-样肽1 (GLP-1)的C-末端延长的类似物。所述衍生物为双酰化的,并且酰基侧链之一与GLP-1样肽的C-末端氨基酸连接。本发明还涉及这些衍生物的药学用途。

[0002] 序列表通过引用予以结合

[0003] 标题为“序列表”的序列表为6802字节,创建于2014年6月16日,通过引用结合到本文中。

[0004] 背景

[0005] WO 2009/030771 A1和WO 2011/080102公开了大量单酰化的GLP-1衍生物,包括用C12-C20脂肪二酸酰化的一些。

[0006] WO 2012/140117 A1、WO 2012/062803 A1和WO 2012/062804 A1公开了大量双酰化的GLP-1衍生物,包括用C12-C18脂肪二酸酰化的一些。

[0007] 简述

[0008] 利拉鲁肽(Liraglutide)为用于每日一次给予的GLP-1衍生物。其由Novo Nordisk A/S以商标名VICTOZA[®]销售。

[0009] 索马鲁肽(Semaglutide)为用于每周一次给予的GLP-1衍生物。其由Novo Nordisk A/S开发。该化合物公开于WO 2006/097537实施例4。

[0010] 本发明涉及GLP-1样肽的衍生物,其具有每月一次给予的潜力。

[0011] 在一个方面,本发明涉及GLP-1样肽的衍生物,其为双酰化的。酰化位点之一在C-末端上,更具体而言在这样的位置上,当与天然GLP-1 (7-37) 比较时,其对应于第42号位置。其它酰化位点在GLP-1样肽内部,更具体而言在对应于天然GLP-1 (7-37) 的位置18、23、27、31、36或38的位置之一上。长的脂肪二酸用于两种酰化。

[0012] 在第二方面,本发明涉及包含这样的衍生物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,以及所述衍生物的医学用途。

[0013] 在第三方面,本发明涉及呈新的GLP-1类似物形式的中间产物,其可掺入至本发明的衍生物中。当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,这样的类似物可包含以下氨基酸变化:i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K);iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);vii) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K);iix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38A, 39E, 40S, 41P, 42K);ix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38E, 39G, 40P, 41A, 42K);x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38P, 39A, 40S, 41E, 42K);xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39P, 40E, 41G, 42K) (SEQ ID NO: 12);xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40A, 41E, 42K);或xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40P, 41E, 42K)。

[0014] 天然人GLP-1 (7-37) 的氨基酸序列作为SEQ ID NO: 1包括在序列表中,和SEQ ID NO 2-14是本发明的GLP-1衍生物的具体的GLP-1类似物。

[0015] 本发明的衍生物代表在具有非常长的半寿期但仍具有非常好的效力的GLP-1衍生物的研究中的显著跃进。

[0016] 描述

[0017] 在下文中,希腊字母可表示为它们的符号或相应的书面名称,例如: α = alpha; β = beta; ϵ = epsilon; γ = gamma; δ = delta; ω = omega;等。此外,希腊字母 μ 可表示为“u”,例如 μ l = ul,或 μ M = uM。

[0018] 化学式中的星号(*)表示i)连接点;ii)基团;和/或iii)非共享电子。

[0019] 在其第一方面,本发明涉及GLP-1样肽的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,其中GLP-1样肽包含式I的肽:

[0020] Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂,其中

[0021] Xaa₇是L-组氨酸、(S)-2-羟基-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸、D-组氨酸、脱氨基-组氨酸、同型组氨酸、N^d-乙酰基-组氨酸、N^d-甲酰基-组氨酸、N^d-甲基-组氨酸、3-吡啶基丙氨酸、2-吡啶基丙氨酸或4-吡啶基丙氨酸;Xaa₈是Ala、Gly、Ser、Aib、(1-氨基环丙基)甲酸或(1-氨基环丁基)甲酸;Xaa₁₂是Phe或Leu;Xaa₁₆是Val或Leu;Xaa₁₈是Ser、Arg、Lys、Val或Leu;Xaa₁₉是Tyr或Gln;Xaa₂₀是Leu或Met;Xaa₂₂是Gly或Glu;Xaa₂₃是Gln、Glu、Lys或Arg;Xaa₂₅是Ala或Val;Xaa₂₆是Arg或Lys;Xaa₂₇是Glu、Lys或Leu;Xaa₃₀是Ala、Glu或Arg;Xaa₃₁是Trp、Lys或His;Xaa₃₃是Val、Lys或Arg;Xaa₃₄是Lys、Arg、His、Asn或Gln;Xaa₃₅是Gly或Ala;Xaa₃₆是Arg、Lys或Gly;Xaa₃₇是Gly或Pro;Xaa₃₈是Ser、Gly、Ala、Glu、Pro或Lys;Xaa₃₉是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;Xaa₄₀是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;Xaa₄₁是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;和Xaa₄₂是Lys;前提条件是Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈的至少一个是Lys;其中在Xaa₄₂上的Lys是第一K残基,和在Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈之一上的Lys是第二K残基;所述衍生物包含分别与所述第一和第二K残基连接的第一和第二延长部分,其中第一和第二延长部分具有式Chem. 1: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1a: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1b: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1c: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1d: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1e: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1f: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1g: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1h: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1i: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1j: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1k: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1l: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1m: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1n: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1o: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1p: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1q: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1r: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1s: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1t: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1u: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1v: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1w: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1x: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1y: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1z: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1aa: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ab: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ac: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ad: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ae: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1af: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ag: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ah: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ai: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1aj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ak: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1al: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1am: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1an: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ao: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ap: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1aq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ar: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1as: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1at: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1au: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1av: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1aw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ax: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ay: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1az: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ba: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bb: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bc: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bd: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1be: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bf: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bg: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bh: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bi: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bk: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bl: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bm: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bn: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bo: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bp: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1br: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bs: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bt: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bu: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bv: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bx: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1by: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1bz: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ca: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cb: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cc: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cd: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ce: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cf: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cg: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ch: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ci: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ck: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cl: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cm: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cn: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1co: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cp: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cr: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cs: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ct: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cu: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cv: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cx: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cy: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1cz: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1da: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1db: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dc: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dd: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1de: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1df: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dg: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dh: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1di: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dk: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dl: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dm: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dn: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1do: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dp: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dr: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ds: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dt: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1du: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dv: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dx: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dy: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1dz: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ea: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1eb: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ec: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ed: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ee: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ef: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1eg: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1eh: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ei: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ej: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ek: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1el: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1em: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1en: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1eo: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ep: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1eq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1er: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1es: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1et: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1eu: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ev: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ew: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ex: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ey: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ez: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fa: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fb: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fc: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fd: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fe: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ff: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fg: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fh: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fi: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fk: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fl: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fm: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fn: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fo: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fp: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fr: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fs: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ft: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fu: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fv: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fx: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fy: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1fz: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ga: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gb: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gc: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gd: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ge: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gf: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gg: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gh: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gi: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gk: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gl: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gm: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gn: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1go: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gp: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gr: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gs: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gt: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gu: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gv: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gx: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gy: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1gz: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ha: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hb: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hc: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hd: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1he: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hf: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hg: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hh: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hi: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hk: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hl: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hm: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hn: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ho: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hp: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hr: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hs: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ht: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hu: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hv: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hx: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hy: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1hz: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ia: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ib: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ic: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1id: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ie: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1if: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ig: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ih: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ii: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ij: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ik: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1il: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1im: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1in: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1io: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ip: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1iq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ir: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1is: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1it: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1iu: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1iv: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1iw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ix: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1iy: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1iz: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ja: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jb: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jc: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jd: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1je: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jf: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jg: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jh: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ji: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jk: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jl: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jm: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jn: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jo: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jp: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jr: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1js: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jt: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ju: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jv: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jx: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jy: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1jz: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ka: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kb: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kc: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kd: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ke: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kf: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kg: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kh: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ki: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kk: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kl: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1km: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kn: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ko: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kp: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kr: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ks: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kt: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ku: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kv: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kx: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ky: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1kz: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1la: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lb: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lc: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ld: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1le: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lf: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lg: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lh: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1li: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lk: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ll: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lm: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ln: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lo: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lp: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lr: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ls: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lt: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lu: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lv: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lxx: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ly: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1lz: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ma: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mb: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mc: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1md: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1me: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mf: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mg: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mh: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mi: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mk: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ml: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mm: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mn: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mo: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mp: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mr: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ms: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mt: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mu: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mv: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mxx: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1my: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1mz: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1na: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nb: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nc: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nd: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ne: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nf: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ng: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nh: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ni: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nk: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nl: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nm: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nn: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1no: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1np: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nr: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ns: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nt: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nu: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nv: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nw: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nxx: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ny: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1nz: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1oa: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ob: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1oc: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1od: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1oe: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1of: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1og: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1oh: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1oi: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1oj: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ok: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1ol: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1om: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1on: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1oo: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1op: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1oq: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1or: H₂N-CH₂-CO-*, Chem. 1os: H₂N-CH₂

少胃能动性;延迟胃排空;增加身体能动性;和/或预防和/或治疗肥胖症的并发症,例如骨关节炎和/或尿失禁;(vi) 预防和/或治疗糖尿病并发症,例如血管病;神经病,包括外周神经病;肾病;和/或视网膜病;(vii) 改善脂质参数,例如预防和/或治疗血脂障碍,降低总血清脂质;增加HDL;降低小的致密LDL;降低VLDL;降低甘油三酯;降低胆固醇;降低在人类中脂蛋白a (Lp(a))的血浆水平;抑制载脂蛋白a (apo(a))的体外和/或体内产生;(viii) 预防和/或治疗心血管疾病,例如综合征X、动脉粥样硬化、心肌梗死、冠心病、再灌注损伤、中风、脑缺血、早期心脏或早期心血管疾病、左心室肥大、冠状动脉疾病、高血压、特发性高血压、急性高血压发作(acute hypertensive emergency)、心肌病、心脏机能不全、运动不耐受、急性和/或慢性心力衰竭、心律失常、心律紊乱、晕厥、心绞痛、心脏旁路和/或支架再闭塞、间歇性跛行(闭塞性动脉硬化)、舒张期功能障碍和/或收缩期功能障碍;和/或降低血压,例如降低收缩压;(ix) 预防和/或治疗胃肠疾病,例如炎症肠病、短肠综合征或克罗恩病或结肠炎;消化不良和/或胃溃疡;和/或炎症,例如银屑病、银屑病性关节炎、类风湿性关节炎和/或系统性红斑狼疮;(x) 预防和/或治疗危急病,例如治疗病危患者、病危多肾病(CIPNP)患者和/或潜在的CIPNP患者;预防危急病或CIPNP的发生;预防、治疗和/或治愈患者的全身炎症反应综合征(SIRS);预防或降低患者在住院期间患有菌血症、败血病和/或感染性休克的可能性;和/或在患有急性疾病的重症监护病房患者中稳定血糖、胰岛素平衡和任选代谢;(xi) 预防和/或治疗多囊性卵巢综合征(PCOS);(xii) 预防和/或治疗脑疾病,例如脑缺血、脑出血和/或创伤性脑损伤;(xiii) 预防和/或治疗睡眠呼吸暂停;和/或(xiv) 预防和/或治疗滥用,例如酒精滥用和/或药物滥用。

[0023] 在其第三方面,本发明涉及呈GLP-1类似物形式的中间产物,当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1)比较时,其包含以下氨基酸变化:

[0024] i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K);iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);vii) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K);iix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38A, 39E, 40S, 41P, 42K);ix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38E, 39G, 40P, 41A, 42K);x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38P, 39A, 40S, 41E, 42K);xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39P, 40E, 41G, 42K) (SEQ ID NO: 12);xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40A, 41E, 42K);或xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40P, 41E, 42K);或其选自这些类似物。

[0025] GLP-1受体激动剂

[0026] 受体激动剂可定义为结合受体和引发天然配体的典型反应的类似物。完全激动剂可定义为引发与天然配体相同强度的反应的激动剂(参见例如“Principles of Biochemistry”, AL Lehninger, DL Nelson, MM Cox, 第二版, Worth Publishers, 1993, 第763页)。

[0027] 因此,例如,“GLP-1受体激动剂”可定义为能够结合GLP-1受体并能够激活GLP-1受体的化合物。并且“完全”GLP-1受体激动剂可定义为能够引发类似于天然GLP-1的GLP-1受体反应的强度的GLP-1受体激动剂。

[0028] 结构特征

[0029] GLP-1样肽和GLP-1的类似物

[0030] 本文使用的术语“GLP-1样肽”可称为人胰高血糖素-样肽-1 (GLP-1 (7-37)) 的类似物(或变体),其序列作为SEQ ID NO: 1包括在序列表中。具有SEQ ID NO: 1的序列的肽也可称为“天然” GLP-1。

[0031] 本发明的GLP-1样肽通过下式I定义:

[0032] Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂,

[0033] 其中Xaa₇是L-组氨酸、(S)-2-羟基-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸、D-组氨酸、脱氨基-组氨酸、同型组氨酸、N^α-乙酰基-组氨酸、N^α-甲酰基-组氨酸、N^α-甲基-组氨酸、3-吡啶基丙氨酸、2-吡啶基丙氨酸或4-吡啶基丙氨酸;Xaa₈是Ala、Gly、Ser、Aib、(1-氨基环丙基)甲酸或(1-氨基环丁基)甲酸;Xaa₁₂是Phe或Leu;Xaa₁₆是Val或Leu;Xaa₁₈是Ser、Arg、Lys、Val或Leu;Xaa₁₉是Tyr或Gln;Xaa₂₀是Leu或Met;Xaa₂₂是Gly或Glu;Xaa₂₃是Gln、Glu、Lys或Arg;Xaa₂₅是Ala或Val;Xaa₂₆是Arg或Lys;Xaa₂₇是Glu、Lys或Leu;Xaa₃₀是Ala、Glu或Arg;Xaa₃₁是Trp、Lys或His;Xaa₃₃是Val、Lys或Arg;Xaa₃₄是Lys、Arg、His、Asn或Gln;Xaa₃₅是Gly或Ala;Xaa₃₆是Arg、Lys或Gly;Xaa₃₇是Gly或Pro;Xaa₃₈是Ser、Gly、Ala、Glu、Pro或Lys;Xaa₃₉是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;Xaa₄₀是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;Xaa₄₁是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;和Xaa₄₂是Lys;前提条件是Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈的至少一个是Lys。

[0034] 在该式中,氨基酸残基的编号遵循本领域对天然GLP-1已建立的实践,即第一个(N-末端)氨基酸残基被编号或给予第7号位置,和向C-末端下游的随后的氨基酸残基编号为8、9、10等,直到最后一个(C-末端)氨基酸残基,其在天然GLP-1中为编号37的Gly,然而式I的肽具有C-末端尾或延伸,如在所述式中定义的,直至并包括位置42。

[0035] 在序列表中不同地进行编号,其中SEQ ID NO: 1的第一个氨基酸残基(His)被指定为第1位,和最后一个(Gly)被指定为第31位,和对于序列表的其它GLP-1序列亦是如此。然而,在本文中我们遵循本领域已建立的编号实践,如上文所说明的。

[0036] 本发明的衍生物的GLP-1类似物的每个可参照一下进行描述:i)天然GLP-1 (7-37)中对应于发生变化的氨基酸残基的氨基酸残基的编号(即天然GLP-1中的相应位置),和ii)实际变化。

[0037] 换句话说,本发明的GLP-1类似物可参照天然GLP-1 (7-37) 肽进行描述,即作为其变体,其中当与天然GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 相比时大量氨基酸残基已发生变化。这些变化可独立地表示一个或多个氨基酸置换、添加和/或缺失。

[0038] 以下是合适的类似物命名的非限制性实例:

[0039] 掺入本文实施例3的衍生物的GLP-1样肽可被称为以下GLP-1类似物:(8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K) GLP-1 (7-37)。这意味着当该类似物与天然GLP-1 比对时,其具有i) 根据比对,在类似物对应于天然GLP-1的位置8的位置上的Aib,ii) 在类似物对应于天然GLP-1的位置22的位置上的E,iii) 在类似物对应于天然GLP-1的位置26的位置上的R,iv) 在类似物对应于天然GLP-1的位置34的位置上的R,v) 在类似物对应于天然GLP-1的位置38的位置上的K (如果在C-末端上延长),vi) 在类似物对应于天然GLP-1的

位置39的位置上的G (如果在C-末端上延长),vii) 在类似物对应于天然GLP-1的位置40的位置上的G (如果在C-末端上延长),iix) 在类似物对应于天然GLP-1的位置41的位置上的S (如果在C-末端上延长),和ix) 在类似物对应于天然GLP-1的位置42的位置上的K (如果在C-末端上延长)。在该类似物中所有其它氨基酸与天然GLP-1中相应的氨基酸相同。如上文所说明的,本发明的GLP-1样肽可通过当与天然GLP-1比较时的氨基酸变化进行定义。上文所述的氨基酸变化可被认为是相对于天然GLP-1的氨基酸置换和氨基酸添加。在该实例中,添加是在C-末端上的,和因此它们亦可称为C-末端延长。例如,38K是指存在于紧接对应于天然GLP-1的位置37的位置(当类似物与天然GLP-1比对时)的C-末端位置上的氨基酸K。然后下一个位置接着是在类似物对应于天然GLP-1的位置39的位置上的C-末端G;和在C-末端随后的位置上,在类似物对应于天然GLP-1的位置40的位置上的另一个G;和在C-末端随后的位置上,在类似物对应于天然GLP-1的位置41的位置上的S;和最后在对应于天然GLP-1的位置42的位置上的K。

[0040] 通式I应以类似方式理解。

[0041] 在具体的实施方案中,式I的Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈的至少一个是Lys。本发明的GLP-1样肽包含至少一个另外的Lys残基,即在位置42上(Xaa₄₂)。后者(位置42)可被称为第一K残基,和前者即在Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈之一上的Lys可被称为第二K残基。第一和第二K残基构成了本发明的双酰化的衍生物的两个酰化位点。本发明的GLP-1样肽可包含另外的Lys残基,如从式I中显而易见的。在具体的实施方案中,本发明的GLP-1样肽仅具有两个Lys残基。

[0042] 当与SEQ ID NO: 1相比时,“包含”某些特定变化的类似物可包含其它变化。在具体的实施方案中,类似物“具有”特定的变化。

[0043] 自上述实例中显而易见的是,氨基酸残基可通过其全名、其一字母代码和/或其三字字母代码确定。这三种方式完全等同。

[0044] 表述“等同于……的位置”或“相应的位置”可用于参照参比序列例如天然GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 表征变体GLP-1 (7-37) 序列中变化的位点。等同或相应的位置以及变化的数目可容易地推导,例如通过简单的手写和目测;和/或可使用标准蛋白或肽比对程序,例如基于Needleman-Wunsch算法的“比对”。该算法描述于Needleman, S.B.和Wunsch, C.D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453,和Myers和W. Miller在“Optimal Alignments in Linear Space” CABIOS (computer applications in the biosciences) (1988) 4:11-17中的比对程序。对于所述比对,可使用默认的评分矩阵BLOSUM62和默认的单位矩阵,和空位中的第一残基的罚分可设置为-12,或优选为-10,和空位中的其它残基的罚分为-2,或优选为-0.5。

[0045] 这样的比对的实例插入在下文中,其中序列1是SEQ ID NO: 1和序列2是其类似物(8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K):


```

# 比对的序列: 2
# 序列 1: 1
# 序列 2: 2
# 矩阵: EBLOSUM62
# 空位_罚分: 10.0
# 延伸_罚分: 0.5
#
[0046] # 长度: 36
# 同一性:      27/36 (75.0%)
# 类似性:      29/36 (80.6%)
# 空位:         5/36 (13.9%)
# 评分: 143.0

1      1 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG----- 31
      |.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|.|
2      1 HXEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIAWLVRGRGKGGSK 36

```

[0047] 当在该比对所显示的位置号(即序列1的“1”和“31”,和序列2的“1”和“37”)加上6时,得到如本文使用的位置编号。例如,在序列1(其与SEQ ID NO: 1相同)中,N-末端氨基酸(H)具有位置号7,和C-末端氨基酸(G)具有位置号37。关于序列2,N-末端氨基酸(H)具有编号7和C-末端氨基酸(K)具有编号42。

[0048] 在不具有一字母代码的特定氨基酸残基等(例如Aib)包括在序列中的情况中,为比对的目的,这些残基可用例如X替换,如上文比对所显示。如果需要,X可随后手动校正。

[0049] 以下是可从上文比对所推断出来的非限制性实例:

[0050] 作为一个实例,可推断与序列1相比,序列2具有9个氨基酸变化(即,在其中在比对所显示句点(“.”)、冒号(“:”)或水平连字符(“-”)的所有那些位置上)。

[0051] 作为另一实例,可推断,例如序列2包含38K,因为根据比对,在对应于参比序列(序列1, SEQ ID NO: 1)的位置38的位置上具有K。

[0052] 并且类似地,与序列1相比,在序列2中的所有其它变化可从所述比对所推断出来。

[0053] 术语“肽”,例如在本发明的衍生物的GLP-1样肽的背景下所使用,是指包含通过酰胺(或肽)键相互连接的一系列氨基酸的化合物。

[0054] 本发明的肽包含至少36个氨基酸。在具体的实施方案中,所述肽包含36个氨基酸。在另一具体的实施方案中,所述肽由36个氨基酸组成。

[0055] 在仍进一步具体的实施方案中,所述肽由通过肽键相互连接的氨基酸组成。

[0056] 氨基酸为包含胺基团和羧酸基团以及任选地一个或多个通常称为侧链的另外基团的分子。

[0057] 术语“氨基酸”包括蛋白质性(或天然)的氨基酸(在20种标准氨基酸之中),以及非-蛋白质性(或非天然)的氨基酸。蛋白质性的氨基酸为天然掺入至蛋白质中的那些氨基酸。标准氨基酸为由遗传密码编码的那些氨基酸。非-蛋白质性的氨基酸既不存在于蛋白质中,也不通过标准细胞机器(例如,它们可经历翻译后修饰)产生。非-蛋白质性的氨基酸的非限制性实例为Aib(α -氨基异丁酸或2-氨基异丁酸)、脱-氨基-组氨酸(又名咪唑并丙酸或3-(咪唑-5-基)丙酸,简称Imp)以及蛋白质性的氨基酸的D-异构体。

[0058] 在下文中, GLP-1肽的未说明其光学异构体的每个氨基酸应理解为意指L-异构体(除非另外说明)。

[0059] 本发明的GLP-1衍生物和类似物具有GLP-1活性。该术语是指结合GLP-1受体和启动信号转导途径的能力, 其导致促胰岛素作用或本领域已知的其它生理作用。例如, 可使用本文实施例29、30、32或33中描述的测定法, 测试本发明的类似物和衍生物的GLP-1活性。

[0060] GLP-1样肽的衍生物

[0061] 术语“GLP-1衍生物”通常是指可自天然GLP-1肽或其类似物通过化学修饰、特别是通过共价连接一个或多个取代基制备的化合物。本发明的GLP-1样肽的衍生物包含两个这样的取代基。其每一个亦可称为或备选地称为侧链。

[0062] 在具体的实施方案中, 侧链能够与白蛋白形成非共价复合物, 从而促进衍生物随血流的循环, 同时具有延长衍生物的作用时间的作用, 这是因为以下事实: GLP-1-衍生物和白蛋白的复合物仅缓慢分解以释放有效药物成分。因此, 取代基或侧链, 作为整体, 优选称为白蛋白结合部分。

[0063] 在另一具体的实施方案中, 白蛋白结合部分包含与白蛋白结合特别相关, 从而与延长特别相关的部分, 因此所述部分可称为延长部分。相对于其与所述肽的连接点, 延长部分可在白蛋白结合部分的末端(或远端或游离端)附近, 优选在白蛋白结合部分的末端(或远端或游离端)上。白蛋白结合部分通过所述肽的赖氨酸残基的酰化作用, 特别是通过对赖氨酸残基的 ϵ -氨基的酰化作用与所述肽连接。

[0064] 在又一具体的实施方案中, 白蛋白结合部分包含在延长部分和与肽的连接点之间的部分, 该部分可被称为接头、接头部分、间隔物等。

[0065] 本发明的衍生物包含式Chem. 1、Chem. 1a或Chem. 1b的第一和第二延长部分:

[0066] Chem. 1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-*$,

[0067] Chem. 1a: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{17}-\text{CO}-*$, 或

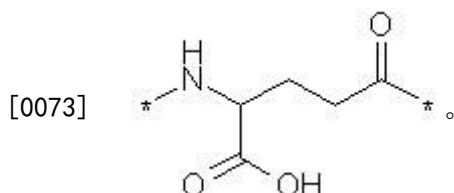
[0068] Chem. 1b: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-*$;

[0069] 其亦可分别称为C20二酸、C19二酸和C22二酸。第一延长部分与第一K残基连接, 和第二延长部分与第二K残基连接。术语“连接”意欲包括直接连接以及间接连接。间接连接的实例是经过位于延长部分和K残基之间的接头的连接。直接连接的实例是当不存在这样的插入接头时。

[0070] 因此, 在具体的实施方案中, 第一延长部分与第一K残基连接, 和第二延长部分与第二K残基连接, 任选分别经过第一和第二接头。

[0071] 第一和第二接头可包含元件_1, 其是式Chem. 2的Glu双游离基:

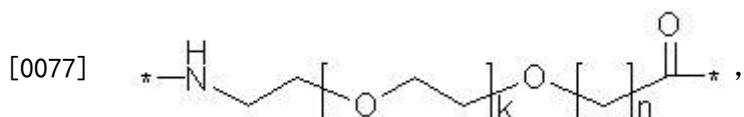
[0072] Chem. 2:



[0074] 该元件可被称为 γ -Glu或简称gGlu, 因为是氨基酸谷氨酸的 γ 羧基在此处用于连接另一接头元件, 或连接赖氨酸的 ϵ -氨基(视可能的情况而定)。

[0075] 此外, 或备选地, 第一和第二接头可包含式Chem. 3的元件_2:

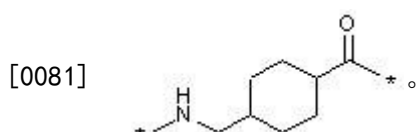
[0076] Chem. 3:



[0078] 其中k是范围为1-5的整数,和n是范围为1-5的整数。在具体的实施方案中,当k=1和n=1时,Chem. 3元件_2可被称为OEG或8-氨基-3,6-二氧杂辛酸的双游离基。在另外的非限制性具体实施方案中,k=3和n=2,在该情况下Chem. 3的元件_2基团可被称为dPEG4。

[0079] 此外,或备选地,第一和第二接头可包含式Chem. 4的元件_3,其可被称为Trx (对于氨甲环酸):

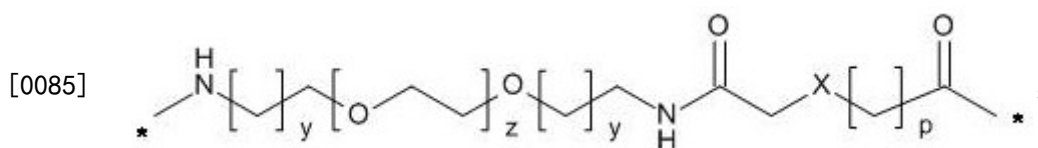
[0080] Chem. 4:



[0082] 此外,或备选地,第一和第二接头可包含式Chem. 5的元件_4: $*-NH-(CH_2)_q-CH[(CH_2)_w-NH_2]-CO-*$,其中q是范围为0-5的整数,和w是范围为0-5的整数,前提条件是当w是0时q是范围为1-5的整数,和当q是0时w是范围为1-5的整数。

[0083] 此外,或备选地,第一和第二接头可包含式Chem. 6的元件_5:

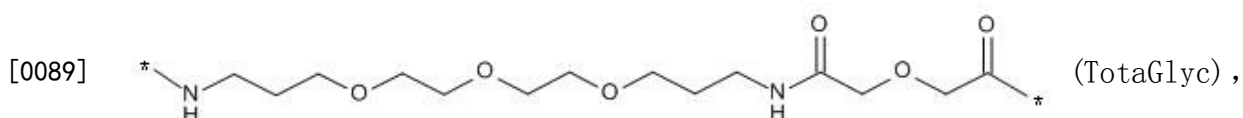
[0084] Chem. 6:



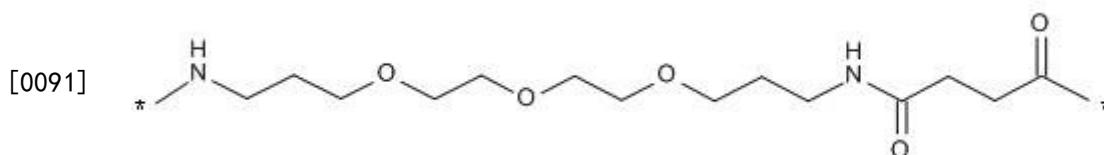
[0086] 其中y是1或2,z是1或2,p是0或1和X指定为碳原子或氧原子。

[0087] 元件_5的具体非限制性实施方案为Chem. 7、Chem. 8和Chem. 9:

[0088] Chem. 7:

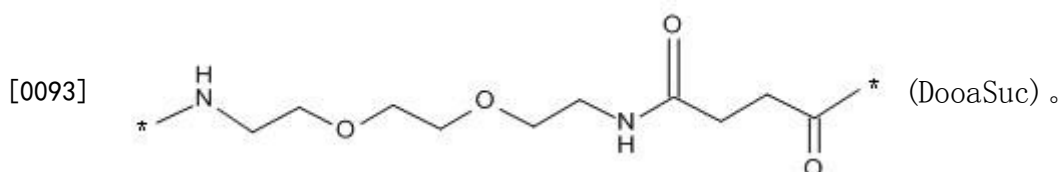


[0090] Chem. 8:



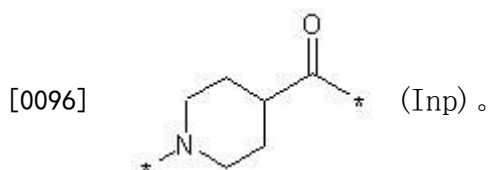
(TtdSuc) 和

[0092] Chem. 9:



[0094] 此外,或备选地,第一和第二接头可包含式Chem. 10的元素_6:

[0095] Chem. 10:



[0097] 第一和第二延长部分分别与第一和第二接头连接,进而分别与GLP-1样肽的第一和第二K残基经过酰胺键连接。

[0098] 第一和第二接头可包含上文定义的各种元件(元件_1至元件_6)中的一个或多个,各元件可出现一次或多次,并且元件的顺序可改变。

[0099] 当接头被称为“包含”某一元件时,其可另外包含其它元件,而术语“掺入”意指与“具有”或“仅包括”相同含义。因此,“掺入”两个式Chem. 3的元件_2的接头在其结构中仅具有两个这些元件。

[0100] 接头元件的各种具体组合更详细地描述于下文标题为“具体实施方案”的章节。其中标明元件的顺序此处通常为从N-端至C-端。

[0101] 在具体的实施方案中,两个白蛋白结合部分(即两条侧链)是类似的,优选地基本相同,或者最优选地相同。

[0102] 在另一具体的实施方案中,第一和第二延长部分是类似的,优选地基本相同,或者最优选地相同。

[0103] 在仍进一步的具体实施方案中,第一和第二接头是类似的,优选地基本相同,或者最优选地相同。

[0104] 术语“基本相同”包括由于形成一种或多种酯和/或酰胺导致的身份的差异;优选地形成一种或多种甲酯和简单酰胺;更优选地形成不超过两种甲酯和/或简单酰胺;或最优选地形成不超过一种甲酯和/或简单酰胺。

[0105] 在化合物例如白蛋白结合部分、延长部分和接头的背景下,相似性和/或同一性可使用本领域已知的任何合适的计算机程序和/或算法确定。

[0106] 例如,两个延长部分、两个接头和/或两个完整侧链的相似性可使用分子指纹合适地确定。指纹是表示化学结构的数学方法(参见例如Chemoinformatics: A textbook, Johann Gasteiger和Thomas Engel (编辑), Wiley-VCH Verlag, 2003)。

[0107] 合适的指纹的实例包括而限于UNITY指纹、MDL指纹和/或ECFP指纹,例如ECFP_6指纹(ECFP代表扩展的连接性指纹)。

[0108] 在具体的实施方案中,两个延长部分、两个接头和/或两个完整的侧链以a) ECFP_6指纹;b) UNITY指纹;和/或 c) MDL指纹表示。

[0109] Tanimoto系数优选地用于计算两种指纹的相似性,无论使用a)、b)或c)。

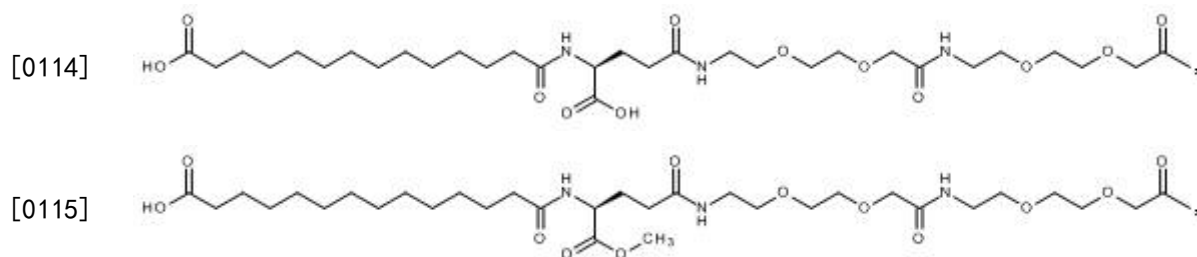
[0110] 在具体的实施方案中,无论使用a)、b)或c),两个延长部分、两个接头和/或两个完整的侧链分别具有至少0.5 (50%)、优选地至少0.6 (60%)、更优选地至少0.7 (70%)或至少0.8 (80%)、甚至更优选地至少0.9 (90%)或最优选地至少0.99 (99%)的相似性,例如1.0 (100%)的相似性。

[0111] UNITY指纹可使用程序SYBYL (可获自Tripos, 1699 South Hanley Road, St.

Louis, MO 63144-2319 USA) 计算。ECFP_6和MDL指纹可使用程序Pipeline Pilot (可获自 Accelrys Inc., 10188 Telesis Court, Suite 100, San Diego, CA 92121, USA) 计算。

[0112] 对于更多细节,参见例如J. Chem. Inf. Model. 2008, 48, 542-549; J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2004, 44, 170-178; J. Med. Chem. 2004, 47, 2743-2749; J. Chem. Inf. Model. 2010, 50, 742-754; 以及SciTegic Pipeline Pilot Chemistry Collection: Basic Chemistry User Guide, March 2008, SciTegic Pipeline Pilot Data Modeling Collection, 2008 - 两者都来自Accelrys Software Inc., San Diego, US, 和指南http://www.tripos.com/tripos_resources/fileroot/pdfs/Unity_111408.pdf和http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL_072505.pdf。

[0113] 相似性计算的实例在下文插入,其中已知GLP-1衍生物的已知的完整侧链与其甲酯进行比较:



[0116] 使用a) ECFP_6指纹,相似性是0.798;使用b) UNITY指纹,相似性是0.957;和使用MDL指纹,相似性是0.905。

[0117] 在两个相同侧链(白蛋白结合部分)的情况下,衍生物可称为对称的。

[0118] 在具体的实施方案中,相似性系数是至少0.80,优选地至少0.85,更优选地至少0.90,甚至更优选地至少0.95或最优选地至少0.99。

[0119] 本发明的衍生物可以不同的立体异构形式存在,所述立体异构形式具有相同的分子式和键合原子顺序,但仅在它们的原子在空间中的三维取向上不同。本发明的示例性衍生物的立体异构现象在实验部分中使用标准命名法以名称以及结构指示。除非另外说明,否则本发明涉及所要求保护的衍生物的所有立体异构形式。

[0120] 本发明的GLP-1衍生物的血浆浓度可使用任何合适的方法测定。例如,可使用LC-MS (液相色谱质谱),或免疫测定法例如RIA (放射免疫测定法)、ELISA (酶联免疫吸附测定法) 和LOCI (发光氧通道免疫测定法)。用于合适的RIA和ELISA测定法的一般方案见于例如WO 2009/030738第116-118页。优选的测定法是LOCI测定法,其中LOCI是指发光氧通道免疫测定法(Luminescence Oxygen Channeling Immunoassay),其通过Poulsen和Jensen在Journal of Biomolecular Screening 2007, vol. 12, p. 240-247中一般性描述用于测定胰岛素。供体珠用链霉抗生物素包被,而受体珠与识别肽的中间-/C-末端表位的单克隆抗体缀合。对N-端具有特异性的另一单克隆抗体被生物素化。将这三种反应物与分析物合并,形成双定位免疫复合物。光照复合物从供体珠释放单线态氧原子,其被导向进入受体珠和触发化学发光,其在Envision读板器中测量。光量与化合物的浓度成比例。

[0121] 药学上可接受的盐、酰胺或酯

[0122] 本发明的衍生物、类似物和中间产物可以呈药学上可接受的盐、酰胺或酯的形式。

[0123] 例如,盐通过在碱和酸之间的化学反应形成,例如: $2\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 。

[0124] 盐可以是碱性盐、酸性盐,或两者都不是(即中性盐)。在水中,碱性盐产生氢氧根离子而酸性盐产生水合氢离子。

[0125] 本发明的衍生物的盐可与加入的阳离子或阴离子分别在阴离子或阳离子基团之间形成。这些基团可位于肽部分中,和/或本发明的衍生物的侧链中。

[0126] 本发明的衍生物的阴离子基团的非限制性实例包括在侧链(如果有的话)以及在肽部分上的游离羧酸基团。肽部分通常在C-端上包括游离羧酸基团,其还可在内部的酸性氨基酸残基例如Asp和Glu上包括游离羧酸基团。

[0127] 在肽部分中阳离子基团的非限制性实例包括在N-端的游离氨基(如果存在的话)以及内部碱性氨基酸残基例如His、Arg和Lys的任何游离氨基。

[0128] 在具体的实施方案中,本发明的衍生物和类似物为碱性盐。例如,盐可在肽部分的阴离子基团和加入的钠或钾阳离子之间形成。

[0129] 本发明的衍生物的酯可例如通过游离羧酸基团与醇或酚反应形成,其导致至少一个羟基被烷氧基或芳氧基置换。

[0130] 酯形成可涉及在肽的C-端的游离羧酸基团,和/或在侧链的任何游离羧酸基团。

[0131] 本发明的衍生物的酰胺可例如通过游离羧酸基团与胺或取代的胺反应,或通过游离或取代的氨基与羧酸反应形成。

[0132] 酰胺形成可涉及在肽的C-端的游离羧酸基团、在侧链的任何游离羧酸基团、在肽的N-端的游离氨基和/或在肽和/或侧链上的肽的任何游离或取代的氨基。

[0133] 在具体的实施方案中,肽或衍生物呈药学上可接受的盐的形式。在另一具体的实施方案中,衍生物呈药学上可接受的酰胺的形式,优选地在肽的C-端上具有酰胺基团。在仍进一步具体的实施方案中,肽或衍生物呈药学上可接受的酯的形式。

[0134] 功能性质

[0135] 在具体的实施方案中,本发明的衍生物具有极长的半寿期和同时具有非常好的体外和体内效力,这使得它们可能适合用于每月一次给予。

[0136] 因此,在第一功能方面,本发明的衍生物具有良好效力。此外或备选地,在第二方面,它们极好地结合GLP-1受体,例如在高浓度的白蛋白下。优选地,它们是有用的GLP-1受体激动剂,如通过其与GLP-1受体强结合的能力以及激活受体的能力所反映。此外或备选地,在第三功能方面,它们具有改进的药代动力学性质。

[0137] 生物活性-体外效力

[0138] 根据第一功能方面,本发明的衍生物以及成分GLP-1样肽本身具有生物活性或效力。

[0139] 在具体的实施方案中,效力和/或活性是指体外效力,即在功能GLP-1受体测定法中的性能,更具体而言是指激活人GLP-1受体的能力。

[0140] 所述体外功效可例如在含有表达人GLP-1受体的膜的介质中测定,和/或在用表达人GLP-1受体的全细胞的测定法中测定。

[0141] 例如,人GLP-1受体的反应可在报告基因测定法中测量,例如在表达人GLP-1受体和含有与启动子偶联的cAMP反应元件(CRE)的DNA和萤火虫荧光素酶(CRE荧光素酶)的基因的稳定转染的BHK细胞系中测量。当cAMP因为GLP-1受体激活而产生时,这进而导致荧光素酶表达。荧光素酶可通过加入荧光素测定,荧光素通过所述酶转化成氧荧光素和产生生物

发光,其经测量并且作为体外效力的度量。这样的测定法的一个非限制性实例描述于实施例29。

[0142] 术语半最大有效浓度 (EC_{50}) 通常是指参照剂量反应曲线,诱导基线和最大之间一半的反应的浓度。 EC_{50} 用作化合物的效力的度量和表示其中观察到其最大效果的50%的浓度。

[0143] 本发明的衍生物的体外效力可如上所述测定,和测定所述衍生物的 EC_{50} 。 EC_{50} 值越低,效力越好。

[0144] 在具体的实施方案中,本发明的衍生物非常有效,尽管它们具有极长半寿期的事实。在具体的实施方案中,本发明的衍生物具有使用实施例29的方法测定的对应于等于或低于400 pM的 EC_{50} 的体外效力。

[0145] 生物活性 - 体内药理学

[0146] 在另一具体的实施方案中,本发明的衍生物以及成分GLP-1样肽本身具有体内效力,其可如本领域已知在任何合适的动物模型中以及在临床试验中测定。

[0147] 糖尿病db/db小鼠是合适的动物模型的一个实例,并且血糖和/或体重降低作用可在这样的小鼠体内测定,例如如实施例32中所述。在具体的实施方案中,本发明的衍生物能够降低db/db小鼠的血糖和体重至少多达96小时。

[0148] LYD猪是合适的动物模型的另一实例,并且食物摄入减少可在PD研究中在这样的猪体内测定,例如如实施例33所述。

[0149] 在具体的实施方案中,本发明的衍生物在体内和经长时间非常有效,这通过在实验部分中发现的和在标题为“具体实施方案”的部分中亦提及的结果得到证明。

[0150] 生物活性 - 体外受体结合

[0151] 根据第二功能方面,本发明的衍生物以及成分GLP-1样肽本身非常好地结合GLP-1受体,例如在高浓度的白蛋白下。这可按实施例30中所述测定。

[0152] 通常,在低白蛋白浓度下与GLP-1受体结合应尽可能的好,这对应于低的 IC_{50} 值。

[0153] 在高白蛋白浓度下 IC_{50} 值反映血清白蛋白对衍生物与GLP-1受体结合的影响。如已知的,GLP-1衍生物可结合血清白蛋白,如果是这种情况,则在高血清白蛋白下 IC_{50} 值将高于在低白蛋白下的 IC_{50} 值。在高血清白蛋白下 IC_{50} 值增加表示与GLP-1受体结合减少,其由血清白蛋白结合竞争与GLP-1受体结合引起。

[0154] 在具体的实施方案中,本发明的衍生物在低白蛋白浓度下非常好地结合GLP-1受体,但它们在白蛋白浓度下也非常好地结合。

[0155] 作为实例,在具体的实施方案中,在低浓度的HSA (低白蛋白) 的存在下本发明的衍生物的GLP-1受体结合亲和力(IC_{50}) 等于或低于5.0 nM。

[0156] 药代动力学概况

[0157] 根据第三功能方面,本发明的衍生物具有改进的药代动力学性质,例如增加的终末半寿期和/或减少的清除率。

[0158] 终末半寿期增加和/或清除率减少意味着所述化合物从身体中更慢地清除。对于本发明的衍生物,这导致药理学作用的持续时间延长。

[0159] 本发明的衍生物的药代动力学性质可合适地在药代动力学(PK) 研究中体内测定。进行这样的研究以评价药物化合物在体内如何被吸收、分布和清除,和这些过程随时间过

程如何影响化合物在体内的浓度。

[0160] 在药物开发的发现和临床前阶段中,动物模型例如小鼠、大鼠、猴子、狗或猪,可用于进行该表征。这些模型中任一种可用于测试本发明的衍生物的药代动力学性质。

[0161] 在这样的研究中,动物通常经静脉内(i.v.)、皮下(s.c.)或口服(p.o.)以相关制剂给予单剂量的药物。在给药后预定时间点抽取血样,和用相关的定量测定法分析样品中的药物浓度。基于这些测量,对于研究的化合物,将时间-血浆浓度概况作图和对数据进行所谓的非房室药代动力学分析。

[0162] 对于大多数化合物,当以半对数曲线绘制时,血浆-浓度概况的末端部分将是线性的,反映了在初始吸收和分布后,药物以恒定的部分速率(fractional rate)从身体中除去。该速率(λ_z 或 λ_z)等于曲线的末端部分的负斜率。根据该速率,还可计算终末半寿期,为 $t_{1/2} = \ln(2) / \lambda_z$ (参见例如Johan Gabrielsson和Daniel Weiner: 药代动力学和药效学数据分析. Concepts & Applications, 第3版, Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm (2000))。

[0163] 清除率可在i.v.给予后测定和定义为剂量(D)除以血浆浓度相对于时间曲线的曲线下面积(AUC) (Rowland, M和Tozer TN: 临床药代动力学:概念和应用,第3版, 1995 Williams Wilkins)。

[0164] 在新药物化合物的评价中,终末半寿期和/或清除率的估计适于评价给药方案和药物开发中的重要参数。

[0165] 药代动力学概况 - 小型猪中的体内半寿期

[0166] 根据第三功能方面,本发明的衍生物具有改进的药代动力学性质。

[0167] 在具体的实施方案中,药代动力学性质可作为在i.v.给予后小型猪中的体内终末半寿期($T_{1/2}$)测定,例如本文实施例31中所述。

[0168] 在具体的实施方案中,本发明的衍生物具有在小型猪中极好的终末半寿期,这使得它们合适用于每月一次给予。在具体的实施方案中,在i.v.给予后在小型猪中本发明的衍生物的终末半寿期是至少90小时。

[0169] 本发明的衍生物的其它具体实施方案描述于在实验部分之前的标题为“具体实施方案”的部分。

[0170] 制备方法

[0171] 肽例如GLP-1 (7-37) 和GLP-1类似物的制备是本领域众所周知的。

[0172] 本发明的衍生物的GLP-1样肽部分(或其片段)可例如通过经典肽合成法制备,例如使用t-Boc或Fmoc化学的固相肽合成法或其它充分建立的技术,参见例如Greene和Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dörwald, “Organic Synthesis on solid Phase”, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000和“Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis”, W.C. Chan和P.D. White编辑, Oxford University Press, 2000。

[0173] 此外或备选地,它们可通过重组方法制备,即通过培养含有编码类似物的DNA序列和能够在允许所述肽表达的条件下在合适的营养培养基中表达所述肽的宿主细胞。合适于表达这些肽的宿主细胞的非限制性实例为:大肠杆菌(Escherichia coli)、酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)以及哺乳动物BHK或CHO细胞系。

[0174] 包括非天然的氨基酸和/或共价连接的N-末端单或二肽模拟物的本发明的那些衍生物可例如如实验部分所述制备。或参见例如Hodgson等: "The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids (包含非天然的氨基酸的肽和蛋白质的合成)", Chemical Society Reviews, vol. 33, no. 7 (2004), p. 422-430; 和标题为" Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues (GLP-1类似物的半重组制备)"的WO 2009/083549 A1。

[0175] 制备大量本发明的衍生物的方法的具体实例包括在实验部分中。

[0176] 药物组合物

[0177] 本发明还涉及包含本发明的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。这样的组合物可按本领域已知的制备。

[0178] 术语"赋形剂"广义上是指除了活性治疗成分之外的任何组分。赋形剂可以是惰性物质、无活性物质和/或不是药物活性物质。

[0179] 赋形剂可用于各种目的,例如作为载体、溶媒、稀释剂、片剂助剂和/或用于改善给药,和/或活性物质的吸收。

[0180] 药物活性成分与各种赋形剂的制剂是本领域已知的,参见例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy (例如第19版(1995)和任何后续版本)。

[0181] 赋形剂的非限制性实例是:溶剂、稀释剂、缓冲剂、防腐剂、张度调节剂、螯合剂和稳定剂。

[0182] 制剂的实例包括液体制剂,即包含水的水性制剂。液体制剂可以是溶液或混悬液。水性制剂通常包含至少50% w/w的水,或至少60%、70%、80%或甚至至少90% w/w的水。

[0183] 或者,药物组合物可以是固体制剂,例如冷冻干燥或喷雾干燥的组合物,其可原样使用,或在使用前医生或患者向其中加入溶剂和/或稀释剂。

[0184] 水性制剂的pH可以是pH 3和pH 10之间的任何值,例如约7.0至约9.5;或约3.0至约7.0。

[0185] 药物组合物可包含缓冲剂。缓冲剂可例如选自乙酸钠、碳酸钠、柠檬酸盐、双甘氨酸、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钠和三(羟基甲基)-氨基甲烷、N,N-二(羟乙基)甘氨酸、tricine、苹果酸、琥珀酸盐、马来酸、富马酸、酒石酸、天冬氨酸和其混合物。

[0186] 药物组合物可包含防腐剂。防腐剂可例如选自苯酚、邻甲酚、间甲酚、对甲酚、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、2-苯氧基乙醇、对羟基苯甲酸丁酯、2-苯基乙醇、苯甲醇、氯丁醇和硫柳汞、溴硝丙二醇、苯甲酸、咪唑、氯己定、脱氢乙酸钠、氯甲酚、对羟基苯甲酸乙酯、苄索氯铵、氯苯甘醚(3对氯苯氧基丙烷-1,2-二醇)和其混合物。防腐剂可以0.1 mg/ml至20 mg/ml的浓度存在。药物组合物可包含等张剂。等张剂可例如选自盐(例如氯化钠)、糖或糖醇、氨基酸(例如甘氨酸、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸)、多羟糖醇(例如甘油(丙三醇)、1,2-丙二醇(丙二醇)、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇)、聚乙二醇(例如PEG400)和其混合物。可使用任何糖例如单糖、二糖或多糖,或水溶性葡聚糖,包括例如果糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖、木糖、麦芽糖、乳糖、蔗糖、海藻糖、右旋糖酐、支链淀粉、糊精、环糊精、 α 和 β HPCD、可溶性淀粉、羟乙基淀粉和羧甲基纤维素-Na。糖醇定义为具有至少一个-OH基团的C4-C8碳水化合物,和包括例如甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、半乳

糖醇、卫矛醇、木糖醇和阿拉伯糖醇。在一个实施方案中,糖醇添加剂是甘露糖醇。

[0187] 药物组合物可包含螯合剂。螯合剂可例如选自乙二胺四乙酸(EDTA)、柠檬酸和天冬氨酸的盐,和其混合物。

[0188] 药物组合物可包含稳定剂。稳定剂可例如为一种或多种氧化抑制剂、聚集抑制剂、表面活性剂和/或一种或多种蛋白酶抑制剂。这些各种稳定剂的非限制性实例在下文公开。

[0189] 术语“聚集物形成”是指多肽分子之间的物理相互作用,其导致形成寡聚体,其可保持溶解,或从溶液中沉淀的大的可见聚集体。在贮存液体药物组合物期间通过多肽的聚集物形成可不利地影响所述多肽的生物活性,导致药物组合物的治疗效力的损失。此外,聚集物形成可引起其它问题,例如当使用输注系统给予含多肽的药物组合物时管、膜或泵的阻塞。

[0190] 药物组合物可包含在组合物的贮存期间足以减少多肽的聚集物形成的量的氨基酸碱。术语“氨基酸碱”是指一种或多种氨基酸(例如甲硫氨酸、组氨酸、咪唑、精氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、天冬氨酸、色氨酸、苏氨酸)或其类似物。任何氨基酸可以其游离碱形式或以其盐形式存在。氨基酸碱的任何立体异构体(即,L、D或其混合物)可存在。

[0191] 甲硫氨酸(或其它含硫氨基酸或氨基酸类似物)可加入以抑制甲硫氨酸残基氧化成甲硫氨酸亚砷(当用作治疗剂的多肽是包含对这样的氧化敏感的至少一个甲硫氨酸残基的多肽时)。可使用甲硫氨酸的任何立体异构体(L或D)或其组合。

[0192] 药物组合物可包含选自高分子量聚合物或低分子量化合物的稳定剂。稳定剂可例如选自聚乙二醇(例如PEG 3350)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮、羧基-/羟基纤维素或其衍生物(例如HPC、HPC-SL、HPC-L和HPMC)、环糊精、含硫物质例如单硫代甘油、巯基乙酸和2-甲基巯基乙醇和不同的盐(例如氯化钠)。药物组合物可包含其它稳定剂,例如但不限于甲硫氨酸和EDTA,其保护多肽免于甲硫氨酸氧化,和非离子表面活性剂,其保护多肽免于与冻融或机械剪切有关的聚集。

[0193] 药物组合物可包含一种或多种表面活性剂。术语“表面活性剂”是指包含水溶性(亲水)部分和脂溶性(亲脂)部分的任何分子或离子。表面活性剂可例如选自阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂和/或两性离子表面活性剂。

[0194] 药物组合物可包含一种或多种蛋白酶抑制剂,例如EDTA(乙二胺四乙酸)和/或苯甲脒HCl。

[0195] 药物组合物的其它任选成分包括例如湿润剂、乳化剂、抗氧化剂、填充剂、金属离子、油性溶媒、蛋白质(例如人血清白蛋白、明胶)和/或两性离子(例如,氨基酸例如甜菜碱、牛磺酸、精氨酸、甘氨酸、赖氨酸和组氨酸)。

[0196] 如上文所述,本发明还涉及包含本发明的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0197] 在具体的实施方案中,所述赋形剂包括磷酸盐缓冲液和等渗剂。

[0198] 在另一具体的实施方案中,所述赋形剂包括磷酸盐缓冲液和丙二醇等渗液。

[0199] 在又一具体的实施方案中,本发明涉及用于s.c.注射的单剂量药物组合物,其包含(i) 合适浓度的本发明的GLP-1衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,(ii) 8mM磷酸盐缓冲液(例如1.42 mg/mL磷酸二钠二水合物),(iii) 丙二醇等渗液和(iv) 其具有7.4的pH。

[0200] 术语“合适的浓度”是指药学上的合适浓度,其可按本领域已知的来确定。

[0201] 当包含在1 mL的组合物中时,合适浓度的非限制性实例与下文提及的给予的剂量一致(即,例如合适的浓度可以为0.1 mg/mL至100 mg/mL的组合物)。

[0202] 在具体的实施方案中,合适的浓度是3 mg/mL。

[0203] 在另一具体的实施方案中,合适的浓度是30 mg/mL。

[0204] 在又一具体的实施方案中,GLP-1衍生物是(a) 实施例1的化合物、(b) 实施例2的化合物、(c) 实施例3的化合物、(d) 实施例5的化合物,或(a) - (d) 中任一项的药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[0205] 此外,药物组合物可按本领域已知的配制为促胰岛素化合物的口服制剂,例如使用描述于W0 2008/145728的任何一种或多种制剂。

[0206] 给予的剂量可包含0.1 mg - 100 mg的衍生物、1-100 mg的衍生物或1-50 mg的衍生物。

[0207] 衍生物可以药物组合物的形式给予。可在数个部位上给予有需要的患者,例如在局部部位,例如皮肤或粘膜部位;在绕过吸收的部位,例如在动脉内、在静脉内或在心脏内;和在涉及吸收的部位,例如在皮肤内、在皮肤下、在肌肉内或在腹内。

[0208] 给药途径可以是例如经舌;舌下;含服;口内;口服;胃内;肠内;经鼻;经肺,例如通过细支气管、肺泡或其组合;胃肠外;表皮;经皮;透皮;结膜;输尿管;阴道;直肠;和/或经眼。组合物可以是口服组合物,和给药途径是经口服。

[0209] 组合物可以数种剂型给予,例如作为溶液剂;混悬剂;乳剂;微乳剂;复合型乳剂;泡沫剂;油膏剂;糊剂;硬膏剂;软膏剂;片剂;包衣片剂;口香糖;洗剂;胶囊剂例如硬或软明胶胶囊;栓剂;直肠胶囊剂;滴剂;凝胶剂;喷雾剂;粉剂;气雾剂;植入剂;滴眼剂;眼用软膏;眼用洗剂;阴道栓;阴道环;阴道软膏;注射溶液剂;原位转化溶液剂,例如原位胶凝、凝固、沉淀和原位结晶;输注溶液剂;或作为植入剂。

[0210] 组合物可以是片剂(任选包衣片剂)、胶囊剂或口香糖。

[0211] 组合物可进一步在药物载体或药物递送系统中复合,例如以改进稳定性、生物利用率和/或溶解度。在具体的实施方案中,组合物可通过共价、疏水和/或静电相互作用与这样的系统连接。这样的复合的目的可为例如,降低副作用,实现时间治疗,和/或增加患者顺应性。

[0212] 组合物还可用于控制释放、持续释放、延长释放、延迟释放和/或缓慢释放药物递送系统的制剂。

[0213] 胃肠外给予可通过注射器、任选笔式注射器或通过输注泵通过皮下、肌内、腹膜内或静脉内注射进行。

[0214] 组合物可以溶液剂、混悬剂或粉剂的形式经鼻给予;或其可以液体或粉末喷雾剂的形式经肺给予。

[0215] 透皮给予是又一选择,例如通过无针头注射、自贴剂例如离子电渗疗法贴剂、或经过经粘膜途径例如含服。

[0216] 组合物可以是稳定的制剂。术语“稳定的制剂”是指具有增加的物理和/或化学稳定性、优选二者的制剂。通常,在使用和贮存期间(符合推荐的使用和贮存条件),制剂必须是稳定的,直到达到失效期。

[0217] 术语“物理稳定性”是指多肽形成生物学无活性和/或不溶性聚集物的趋势,其因为暴露于热-机械应力和/或与失稳界面和表面(例如疏水表面)相互作用导致。水性多肽制剂的物理稳定性可在不同温度下在暴露于机械/物理应力(例如搅拌)各种时间段后通过视觉检查和/或通过浊度测量评价。或者,物理稳定性可使用分光剂或多肽的构象状态的探针,例如硫黄素T或“疏水斑(hydrophobic patch)”探针评价。

[0218] 术语“化学稳定性”是指在多肽结构中的化学(特别是共价)变化,其导致形成与完整多肽相比可能具有降低的生物效力和/或增加的免疫原性作用的化学降解产物。化学稳定性可通过在暴露于不同环境条件后的各个时间点测量化学降解产物的量评价,例如通过SEC-HPLC和/或RP-HPLC。

[0219] 用本发明的衍生物治疗还可与一种或多种其它药理学活性物质组合,例如选自抗糖尿病药、抗肥胖症药、食欲调节剂、抗高血压剂、用于治疗 and/或预防因糖尿病导致或与糖尿病有关的并发症的药剂、和用于治疗 and/或预防因肥胖症导致或与肥胖症有关的并发症和病症的药剂。这些药理学活性物质的实例为:胰岛素、磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸类、糖苷酶抑制剂、胰高血糖素激动剂、胰高血糖素拮抗剂、DPP-IV(二肽基肽酶-IV)抑制剂、参与糖异生和/或糖原分解的刺激肝酶的抑制剂、葡萄糖摄取调节剂、改变脂质代谢的化合物例如抗高血脂药如HMG CoA抑制剂(他汀类)、胃抑制多肽(GIP类似物)、降低食物摄入的化合物、RXR激动剂和作用于 β -细胞的ATP-依赖性钾通道的药剂;考来烯胺、考来替泊、氯贝丁酯、吉非贝齐、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、普罗布考、右旋甲状腺素、那格列奈、瑞格列奈; β -阻滞剂例如阿普洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔、吡哌洛尔、普萘洛尔和美托洛尔,ACE(血管紧张素转换酶)抑制剂例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、alatriopril、喹那普利和雷米普利,钙通道阻滞剂例如硝苯地平、非洛地平、尼卡地平、伊拉地平、尼莫地平、地尔硫卓和维拉帕米,和 α -阻滞剂例如多沙唑嗪、乌拉地尔、哌唑嗪和特拉唑嗪;CART(可卡因安非他命调节的转录物)激动剂、NPY(神经肽Y)拮抗剂、PYY激动剂、Y2受体激动剂、Y4受体激动剂、混杂Y2/Y4受体激动剂、MC4(黑皮质素4)激动剂、食欲素拮抗剂、TNF(肿瘤坏死因子)激动剂、CRF(促皮质素释放因子)激动剂、CRF BP(促皮质素释放因子结合蛋白)拮抗剂、尿皮素(urocortin)激动剂、 β 3激动剂、胃酸调节素和类似物、MSH(黑素细胞刺激激素)激动剂、MCH(黑素细胞浓缩激素)拮抗剂、CCK(胆囊收缩素)激动剂、血清素再摄取抑制剂、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、混杂血清素和去甲肾上腺素能化合物、5HT(血清素)激动剂、蛙皮素激动剂、成纤维细胞生长因子21(FGF-21)、促生长激素神经肽拮抗剂、生长激素、生长激素释放化合物、TRH(促甲状腺激素释放激素)激动剂、UCP 2或3(解偶联蛋白2或3)调节剂、瘦蛋白激动剂、DA激动剂(溴隐亭、doprexin)、脂肪酶/淀粉酶抑制剂、RXR(类视色素X受体)调节剂、TR β 激动剂;组胺H3拮抗剂、胃抑制多肽激动剂或拮抗剂(GIP类似物)、胃泌素和胃泌素类似物。

[0220] 用本发明的衍生物治疗还可与影响葡萄糖水平和/或脂质稳态的手术例如胃囊带术或胃旁路术组合。

[0221] 药物适应症

[0222] 本发明还涉及用作药物的本发明的衍生物。

[0223] 在具体的实施方案中,本发明的衍生物可用于以下医学治疗:

[0224] (i) 预防和/或治疗所有形式的糖尿病,例如高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受

损、1型糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、MODY（青春晚期糖尿病）、妊娠糖尿病和/或用于减少HbA1C；

[0225] (ii) 延迟或预防糖尿病进展，例如2型糖尿病的进展，延迟葡萄糖耐量受损(IGT)进展为胰岛素需要性2型糖尿病，延迟或预防胰岛素抵抗，和/或延迟非-胰岛素需要性2型糖尿病进展为胰岛素需要性2型糖尿病；

[0226] (iii) 改善 β -细胞功能，例如减少 β -细胞凋亡，增加 β -细胞功能和/或 β -细胞质量，和/或用于恢复对 β -细胞的葡萄糖敏感性；

[0227] (iv) 预防和/或治疗认知障碍和/或神经变性病症，例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和/或多发性硬化；

[0228] (v) 预防和/或治疗进食障碍，例如肥胖症，例如通过减少食物摄入，降低体重，抑制食欲，诱发饱腹感；治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或通过给予抗精神病药物或类固醇诱发的肥胖症；减少胃能动性；延迟胃排空；增加身体能动性；和/或预防和/或治疗肥胖症的并发症，例如骨关节炎和/或尿失禁；

[0229] (vi) 预防和/或治疗糖尿病并发症，例如血管病；神经病，包括外周神经病；肾病；和/或视网膜病；

[0230] (vii) 改善脂质参数，例如预防和/或治疗血脂障碍，降低总血清脂质；增加HDL；降低小的致密LDL；降低VLDL；降低甘油三酯；降低胆固醇；降低在人类中脂蛋白a（Lp(a)）的血浆水平；抑制载脂蛋白a（apo(a)）的体外和/或体内产生；

[0231] (viii) 预防和/或治疗心血管疾病，例如综合征X、动脉粥样硬化、心肌梗死、冠心病、再灌注损伤、中风、脑缺血、早期心脏或早期心血管疾病、左心室肥大、冠状动脉疾病、高血压、特发性高血压、急性高血压发作、心肌病、心脏机能不全、运动不耐受、急性和/或慢性心力衰竭、心律失常、心律紊乱、晕厥、心绞痛、心脏旁路和/或支架再闭塞、间歇性跛行（闭塞性动脉硬化）、舒张期功能障碍和/或收缩期功能障碍；和/或降低血压，例如降低收缩压；

[0232] (ix) 预防和/或治疗胃肠疾病，例如炎性肠病、短肠综合征或克罗恩病或结肠炎；消化不良和/或胃溃疡；和/或炎症，例如银屑病、银屑病性关节炎、类风湿性关节炎和/或系统性红斑狼疮；

[0233] (x) 预防和/或治疗危急病，例如治疗病危患者、病危多肾病(CIPNP)患者和/或潜在的CIPNP患者；预防危急病或CIPNP的发生；预防、治疗和/或治愈患者的全身炎症反应综合征(SIRS)；预防或降低患者在住院期间患有菌血症、败血病和/或感染性休克的可能性；和/或在患有急性疾病的重症监护病房患者中稳定血糖、胰岛素平衡和任选代谢；

[0234] (xi) 预防和/或治疗多囊性卵巢综合征(PCOS)；

[0235] (xii) 预防和/或治疗脑疾病，例如脑缺血、脑出血和/或创伤性脑损伤；

[0236] (xiii) 预防和/或治疗睡眠呼吸暂停；和/或

[0237] (xiv) 预防和/或治疗滥用，例如酒精滥用和/或药物滥用。

[0238] 在具体的实施方案中，所述适应症选自(i) - (xiv)，例如适应症(i) - (viii)、(x) - (xiii)和/或(xiv)，和以一个或另一个途径涉及糖尿病。

[0239] 在另一具体的实施方案中，所述适应症选自(i) - (iii)和(v) - (viii)，例如适应症(i)、(ii)和/或(iii)；或适应症(v)、适应症(vi)、适应症(vii)和/或适应症(viii)。

[0240] 在仍进一步具体的实施方案中，所述适应症是(i)。在进一步具体的实施方案中，

所述适应症是(v)。在仍进一步具体的实施方案中,所述适应症是(viii)。

[0241] 以下适应症是特别优选的:2型糖尿病和/或肥胖症。

[0242] 具体的实施方案

[0243] 以下是本发明的具体实施方案:

[0244] 1. GLP-1样肽的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯,其中GLP-1样肽包含式I的肽:

[0245] 式I: Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂,

[0246] 其中

[0247] Xaa₇是L-组氨酸、(S)-2-羟基-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸、D-组氨酸、脱氨基-组氨酸、同型组氨酸、N^α-乙酰基-组氨酸、N^α-甲酰基-组氨酸、N^α-甲基-组氨酸、3-吡啶基丙氨酸、2-吡啶基丙氨酸或4-吡啶基丙氨酸;

[0248] Xaa₈是Ala、Gly、Ser、Aib、(1-氨基环丙基)甲酸或(1-氨基环丁基)甲酸;

[0249] Xaa₁₂是Phe或Leu;

[0250] Xaa₁₆是Val或Leu;

[0251] Xaa₁₈是Ser、Arg、Lys、Val或Leu;

[0252] Xaa₁₉是Tyr或Gln;

[0253] Xaa₂₀是Leu或Met;

[0254] Xaa₂₂是Gly或Glu;

[0255] Xaa₂₃是Gln、Glu、Lys或Arg;

[0256] Xaa₂₅是Ala或Val;

[0257] Xaa₂₆是Arg或Lys;

[0258] Xaa₂₇是Glu、Lys或Leu;

[0259] Xaa₃₀是Ala、Glu或Arg;

[0260] Xaa₃₁是Trp、Lys或His;

[0261] Xaa₃₃是Val、Lys或Arg;

[0262] Xaa₃₄是Lys、Arg、His、Asn或Gln;

[0263] Xaa₃₅是Gly或Ala;

[0264] Xaa₃₆是Arg、Lys或Gly;

[0265] Xaa₃₇是Gly或Pro;

[0266] Xaa₃₈是Ser、Gly、Ala、Glu、Pro或Lys;

[0267] Xaa₃₉是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;

[0268] Xaa₄₀是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;

[0269] Xaa₄₁是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;和

[0270] Xaa₄₂是Lys;

[0271] 前提条件是Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈中的至少一个是Lys;

[0272] 其中

[0273] 在Xaa₄₂上的Lys是第一K残基,和在Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈之一上的

Lys是第二K残基；

[0274] 所述衍生物包含分别与所述第一和第二K残基连接的第一和第二延长部分，其中第一和第二延长部分选自Chem. 1、Chem. 1a和Chem. 1b：

[0275] Chem. 1: $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-*$,

[0276] Chem. 1a: $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{17}\text{CO}-*$, 和

[0277] Chem. 1b: $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-*$ 。

[0278] 2. 实施方案1的衍生物，其中GLP-1样肽包含至少两个Lys残基。

[0279] 3. 实施方案1-2中任一项的衍生物，其中GLP-1样肽包含两个Lys残基。

[0280] 4. 实施方案1-3中任一项的衍生物，其中GLP-1样肽具有两个Lys残基。

[0281] 5. 实施方案1-4中任一项的衍生物，其中GLP-1样肽仅具有两个Lys残基。

[0282] 6. 实施方案1-5中任一项的衍生物，其中Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈之一是Lys。

[0283] 7. 实施方案1-6中任一项的衍生物，其中Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈中仅一个是Lys。

[0284] 8. 实施方案1-7中任一项的衍生物，其中在Xaa₁₈上的Lys是第二K残基。

[0285] 9. 实施方案1-8中任一项的衍生物，其中在Xaa₂₃上的Lys是第二K残基。

[0286] 10. 实施方案1-9中任一项的衍生物，其中在Xaa₂₇上的Lys是第二K残基。

[0287] 11. 实施方案1-10中任一项的衍生物，其中在Xaa₃₁上的Lys是第二K残基。

[0288] 12. 实施方案1-11中任一项的衍生物，其中在Xaa₃₆上的Lys是第二K残基。

[0289] 13. 实施方案1-12中任一项的衍生物，其中在Xaa₃₈上的Lys是第二K残基。

[0290] 14. 实施方案1-4中任一项的衍生物，其中Xaa₇是His。

[0291] 15. 实施方案1-14中任一项的衍生物，其中Xaa₇是脱氨基-组氨酸。

[0292] 16. 实施方案1-15中任一项的衍生物，其中Xaa₈是Aib。

[0293] 17. 实施方案1-16中任一项的衍生物，其中Xaa₁₂是Phe。

[0294] 18. 实施方案1-17中任一项的衍生物，其中Xaa₁₆是Val。

[0295] 19. 实施方案1-18中任一项的衍生物，其中Xaa₁₈是Ser或Lys。

[0296] 20. 实施方案1-19中任一项的衍生物，其中Xaa₁₈是Ser。

[0297] 21. 实施方案1-19中任一项的衍生物，其中Xaa₁₈是Lys。

[0298] 22. 实施方案1-21中任一项的衍生物，其中Xaa₁₉是Tyr。

[0299] 23. 实施方案1-22中任一项的衍生物，其中Xaa₂₀是Leu。

[0300] 24. 实施方案1-23中任一项的衍生物，其中Xaa₂₂是Glu。

[0301] 25. 实施方案1-24中任一项的衍生物，其中Xaa₂₃是Gln或Lys。

[0302] 26. 实施方案1-25中任一项的衍生物，其中Xaa₂₃是Gln。

[0303] 27. 实施方案1-25中任一项的衍生物，其中Xaa₂₃是Lys。

[0304] 28. 实施方案1-27中任一项的衍生物，其中Xaa₂₅是Ala。

[0305] 29. 实施方案1-28中任一项的衍生物，其中Xaa₂₆是Arg。

[0306] 30. 实施方案1-29中任一项的衍生物，其中Xaa₂₇是Glu或Lys。

[0307] 31. 实施方案1-30中任一项的衍生物，其中Xaa₂₇是Glu。

[0308] 32. 实施方案1-30中任一项的衍生物，其中Xaa₂₇是Lys。

- [0309] 33. 实施方案1-32中任一项的衍生物,其中Xaa₃₀是Ala。
- [0310] 34. 实施方案1-33中任一项的衍生物,其中Xaa₃₁是Trp或Lys。
- [0311] 35. 实施方案1-34中任一项的衍生物,其中Xaa₃₁是Lys。
- [0312] 36. 实施方案1-34中任一项的衍生物,其中Xaa₃₁是Trp。
- [0313] 37. 实施方案1-36中任一项的衍生物,其中Xaa₃₃是Val。
- [0314] 38. 实施方案1-37中任一项的衍生物,其中Xaa₃₄是Arg。
- [0315] 39. 实施方案1-38中任一项的衍生物,其中Xaa₃₅是Gly。
- [0316] 40. 实施方案1-39中任一项的衍生物,其中Xaa₃₆是Arg或Lys。
- [0317] 41. 实施方案1-40中任一项的衍生物,其中Xaa₃₆是Arg。
- [0318] 42. 实施方案1-40中任一项的衍生物,其中Xaa₃₆是Lys。
- [0319] 43. 实施方案1-42中任一项的衍生物,其中Xaa₃₇是Gly。
- [0320] 44. 实施方案1-43中任一项的衍生物,其中Xaa₃₈是Gly、Ala、Glu、Pro或Lys。
- [0321] 45. 实施方案1-44中任一项的衍生物,其中Xaa₃₈是Gly。
- [0322] 46. 实施方案1-44中任一项的衍生物,其中Xaa₃₈是Ala。
- [0323] 47. 实施方案1-44中任一项的衍生物,其中Xaa₃₈是Glu。
- [0324] 48. 实施方案1-44中任一项的衍生物,其中Xaa₃₈是Pro。
- [0325] 49. 实施方案1-44中任一项的衍生物,其中Xaa₃₈是Lys。
- [0326] 50. 实施方案1-49中任一项的衍生物,其中Xaa₃₉是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro。
- [0327] 51. 实施方案1-50中任一项的衍生物,其中Xaa₃₉是Ser。
- [0328] 52. 实施方案1-50中任一项的衍生物,其中Xaa₃₉是Gly。
- [0329] 53. 实施方案1-50中任一项的衍生物,其中Xaa₃₉是Ala。
- [0330] 54. 实施方案1-50中任一项的衍生物,其中Xaa₃₉是Glu。
- [0331] 55. 实施方案1-50中任一项的衍生物,其中Xaa₃₉是Pro。
- [0332] 56. 实施方案1-55中任一项的衍生物,其中Xaa₄₀是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro。
- [0333] 57. 实施方案1-56中任一项的衍生物,其中Xaa₄₀是Ser。
- [0334] 58. 实施方案1-56中任一项的衍生物,其中Xaa₄₀是Gly。
- [0335] 59. 实施方案1-56中任一项的衍生物,其中Xaa₄₀是Ala。
- [0336] 60. 实施方案1-56中任一项的衍生物,其中Xaa₄₀是Glu。
- [0337] 62. 实施方案1-56中任一项的衍生物,其中Xaa₄₀是Pro。
- [0338] 63. 实施方案1-62中任一项的衍生物,其中Xaa₄₁是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro。
- [0339] 64. 实施方案1-63中任一项的衍生物,其中Xaa₄₁是Ser。
- [0340] 65. 实施方案1-63中任一项的衍生物,其中Xaa₄₁是Gly。
- [0341] 66. 实施方案1-63中任一项的衍生物,其中Xaa₄₁是Ala。
- [0342] 67. 实施方案1-63中任一项的衍生物,其中Xaa₄₁是Glu。
- [0343] 68. 实施方案1-63中任一项的衍生物,其中Xaa₄₁是Pro。
- [0344] 69. 实施方案1-68中任一项的衍生物,其中GLP-1样肽是式I的肽。
- [0345] 70. 实施方案1-69中任一项的衍生物,其中在式I中Xaa₇是L-组氨酸、(S)-2-羟基-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸、D-组氨酸、脱氨基-组氨酸、N^α-乙酰基-组氨酸、N^α-甲酰基-组氨酸、N^α-甲基-组氨酸;Xaa₈是Ala、Gly、Ser、Aib、(1-氨基环丙基)甲酸或(1-氨基环丁基)甲

酸;Xaa₁₂是Phe;Xaa₁₆是Val或Leu;Xaa₁₈是Ser、Arg或Lys;Xaa₁₉是Tyr或Gln;Xaa₂₀是Leu或Met;Xaa₂₂是Gly或Glu;Xaa₂₃是Gln、Glu、Lys或Arg;Xaa₂₅是Ala或Val;Xaa₂₆是Arg或Lys;Xaa₂₇是Glu、Lys或Leu;Xaa₃₀是Ala或Glu;Xaa₃₁是Trp、Lys或His;Xaa₃₃是Val、Lys或Arg;Xaa₃₄是Lys、Arg或Asn;Xaa₃₅是Gly;Xaa₃₆是Arg、Lys或Gly;Xaa₃₇是Gly或Pro;Xaa₃₈是Gly、Ala、Glu、Pro或Lys;Xaa₃₉是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;Xaa₄₀是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;Xaa₄₁是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;和Xaa₄₂是Lys。

[0346] 71. 实施方案1-70中任一项的衍生物,其中在式I中Xaa₇是L-组氨酸、脱氨基-组氨酸;Xaa₈是Aib;Xaa₁₂是Phe;Xaa₁₆是Val;Xaa₁₈是Ser或Lys;Xaa₁₉是Tyr;Xaa₂₀是Leu;Xaa₂₂是Glu;Xaa₂₃是Gln或Lys;Xaa₂₅是Ala;Xaa₂₆是Arg;Xaa₂₇是Glu或Lys;Xaa₃₀是Ala;Xaa₃₁是Trp或Lys;Xaa₃₃是Val;Xaa₃₄是Arg;Xaa₃₅是Gly;Xaa₃₆是Arg或Lys;Xaa₃₇是Gly;Xaa₃₈是Gly、Ala、Glu、Pro或Lys;Xaa₃₉是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;Xaa₄₀是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;Xaa₄₁是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;和Xaa₄₂是Lys。

[0347] 72. 实施方案1-71中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最多12个氨基酸变化。

[0348] 73. 实施方案1-72中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最多11个氨基酸变化。

[0349] 74. 实施方案1-73中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最多10个氨基酸变化。

[0350] 75. 实施方案1-74中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最多9个氨基酸变化。

[0351] 76. 实施方案1-75中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最多8个氨基酸变化。

[0352] 77. 实施方案1-76中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最多7个氨基酸变化。

[0353] 78. 实施方案1-77中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最多6个氨基酸变化。

[0354] 79. 实施方案1-78中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最多5个氨基酸变化。

[0355] 80. 实施方案1-79中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最少5个氨基酸变化。

[0356] 81. 实施方案1-80中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最少6个氨基酸变化。

[0357] 82. 实施方案1-81中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最少7个氨基酸变化。

[0358] 83. 实施方案1-82中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最少8个氨基酸变化。

[0359] 84. 实施方案1-83中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时,GLP-1样肽具有最少9个氨基酸变化。

[0360] 85. 实施方案1-84中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比

较时, GLP-1样肽具有最少10个氨基酸变化。

[0361] 86. 实施方案1-85中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有5氨基酸变化。

[0362] 87. 实施方案1-85中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有6氨基酸变化。

[0363] 88. 实施方案1-85中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有7个氨基酸变化。

[0364] 89. 实施方案1-85中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有8氨基酸变化。

[0365] 90. 实施方案1-85中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有9个氨基酸变化。

[0366] 91. 实施方案1-85中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有10个氨基酸变化。

[0367] 92. 实施方案1-91中任一项的衍生物, 其中GLP-1样肽选自以下GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 的类似物:i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 2); ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 3); iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 4); iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 5); v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 6); vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 7); vii) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 8); iix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38A, 39E, 40S, 41P, 42K) (SEQ ID NO: 9); ix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38E, 39G, 40P, 41A, 42K) (SEQ ID NO: 10); x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38P, 39A, 40S, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 11); xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39P, 40E, 41G, 42K) (SEQ ID NO: 12); xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40A, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 13); 和xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40P, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 14)。

[0368] 93. 实施方案1-92中任一项的衍生物, 其中各个第一和第二延长部分是Chem. 1。

[0369] 94. 实施方案1-92中任一项的衍生物, 其中各个第一和第二延长部分是Chem. 1a。

[0370] 95. 实施方案1-92中任一项的衍生物, 其中各个第一和第二延长部分是Chem. 1b。

[0371] 96. 实施方案1-95中任一项的衍生物, 其中各个第一和第二延长部分分别与第一和第二K残基连接, 任选分别经过第一和第二接头。

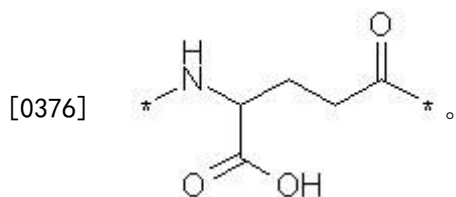
[0372] 97. 实施方案96的衍生物, 其中各个第一和第二延长部分分别与第一和第二K残基连接, 分别经过第一和第二接头。

[0373] 98. 实施方案96-97中任一项的衍生物, 其中第一和第二接头各自掺入*-NH或*-N基团, 和*-CO基团。

[0374] 99. 实施方案96-98中任一项的衍生物, 其中各个第一和第二接头包含式Chem. 2

的元素_1:

[0375] Chem. 2:



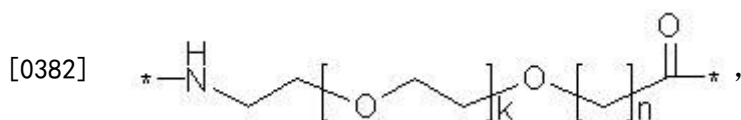
[0377] 100. 实施方案96-99中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头掺入一个式Chem. 2的元素_1。

[0378] 101. 实施方案99-100中任一项的衍生物,其中Chem. 2表示gGlu残基。

[0379] 102. 实施方案99-101中任一项的衍生物,其中元素_1是L-gGlu残基。

[0380] 103. 实施方案96-102中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含式Chem. 3的元素_2:

[0381] Chem. 3:



[0383] 其中k是范围为1-5的整数,和n是范围为1-5的整数。

[0384] 104. 实施方案103的衍生物,其中各个第一和第二接头包含至少一个式Chem. 3的元素_2。

[0385] 105. 实施方案103-104中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含至少两个式Chem. 3的元素_2。

[0386] 106. 实施方案103-105中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含两个式Chem. 3的元素_2。

[0387] 107. 实施方案103-106中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头掺入两个式Chem. 3的元素_2。

[0388] 108. 实施方案103-107中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含四个式Chem. 3的元素_2。

[0389] 109. 实施方案103-108中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头掺入四个式Chem. 3的元素_2。

[0390] 110. 实施方案103-109中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含五个式Chem. 3的元素_2。

[0391] 111. 实施方案103-110中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头掺入五个式Chem. 3的元素_2。

[0392] 112. 实施方案103-111中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含六个式Chem. 3的元素_2。

[0393] 113. 实施方案103-112中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头掺入六个式Chem. 3的元素_2。

[0394] 114. 实施方案103-113中任一项的衍生物,其中k=1和n=1。

[0395] 115. 实施方案103-114中任一项的衍生物,其中Chem. 3表示OEG。

[0396] 116. 实施方案103-104中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含一个式Chem. 3的元件_2。

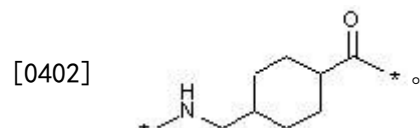
[0397] 117. 实施方案103-104和116中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头掺入一个式Chem. 3的元件_2。

[0398] 118. 实施方案116-117中任一项的衍生物,其中k=3和n=2。

[0399] 119. 实施方案116-118中任一项的衍生物,其中Chem. 3表示dPEG4。

[0400] 120. 实施方案96-119中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含式Chem. 4的元件_3:

[0401] Chem. 4:



[0403] 121. 实施方案96-120中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头各自掺入一个式Chem. 4的元件_3。

[0404] 122. 实施方案120-121中任一项的衍生物,其中Chem. 4表示Trx。

[0405] 123. 实施方案96-122中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含式Chem. 5的元件_4:

[0406] Chem. 5: $^*-NH-(CH_2)_q-CH[(CH_2)_w-NH_2]-CO-^*$,

[0407] 其中q是范围为0-5的整数,和w是范围为0-5的整数,前提条件是当w是0时q是范围为1-5的整数,和当q是0时w是范围为1-5的整数。

[0408] 124. 实施方案123的衍生物,其中各个第一和第二接头包含至少一个式Chem. 5的元件_4。

[0409] 125. 实施方案123-124中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含至少两个式Chem. 5的元件_4。

[0410] 126. 实施方案123-125中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含两个式Chem. 5的元件_4。

[0411] 127. 实施方案123-126中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头掺入两个式Chem. 5的元件_4。

[0412] 128. 实施方案123-127中任一项的衍生物,其中q是4和w是0。

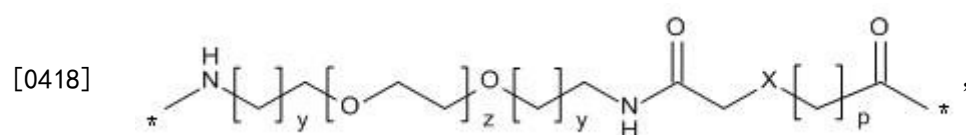
[0413] 129. 实施方案123-127中任一项的衍生物,其中w是4和q是0。

[0414] 130. 实施方案123-129中任一项的衍生物,其中Chem. 5表示eps-Lys残基。

[0415] 131. 实施方案123-130中任一项的衍生物,其中元件_4是L-eps-Lys残基。

[0416] 132. 实施方案96-131中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含式Chem. 6的元件_5:

[0417] Chem. 6:



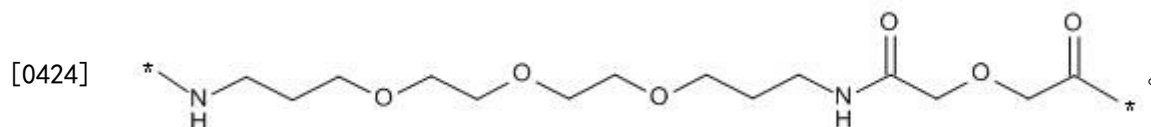
[0419] 其中y是1或2,z是1或2,p是0或1,和X指定为碳原子或氧原子。

[0420] 133. 实施方案132的衍生物,其中各个第一和第二接头掺入一个式Chem. 6的元件_5。

[0421] 134. 实施方案132-133中任一项的衍生物,其中y是2,z是2,p是1,和X表示氧原子。

[0422] 135. 实施方案134的衍生物,其中Chem. 6表示式Chem. 7的TotaGlyc残基:

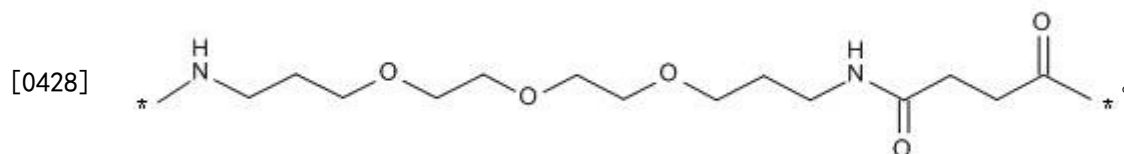
[0423] Chem. 7:



[0425] 136. 实施方案132-133中任一项的衍生物,其中y是2,z是2,p是0,和X表示碳原子。

[0426] 137. 实施方案136的衍生物,其中Chem. 6表示式Chem. 8的TtdSuc残基:

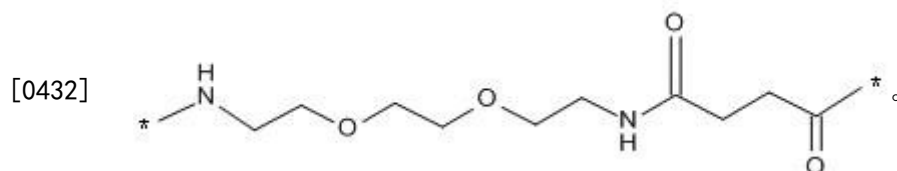
[0427] Chem. 8:



[0429] 138. 实施方案132-133中任一项的衍生物,其中y是1,z是1,p是0,和X表示碳原子。

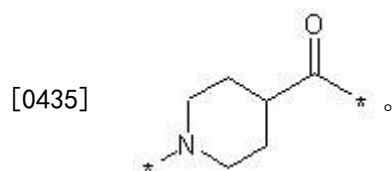
[0430] 139. 实施方案138的衍生物,其中Chem. 6表示式Chem. 9的DooaSuc残基:

[0431] Chem. 9:



[0433] 140. 实施方案96-139中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含式Chem. 10的元件_6:

[0434] Chem. 10:



[0436] 141. 实施方案96-140中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头掺入一个式Chem. 10的元件_6。

[0437] 142. 实施方案140-141中任一项的衍生物,其中Chem. 10表示Inp残基。

[0438] 144. 实施方案1-142中任一项的衍生物,其包含接头元件元件_1、元件_2、元件_3、元件_4、元件_5和元件_6中的至少一个。

[0439] 145. 实施方案144的衍生物,其中各个接头元件如实施方案99-142中任一项所定义。

[0440] 146. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 4的元件_3、一个式Chem. 2的元件_1和两个式Chem. 3的元件_2组成,其中k=1和n=1。

[0441] 147. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 4的元件_3、一个式Chem. 2的元件_1和四个式Chem. 3的元件_2组成,其中k=1和n=1。

[0442] 148. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 4的元件_3、一个式Chem. 2的元件_1和六个式Chem. 3的元件_2组成,其中k=1和n=1。

[0443] 149. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 4的元件_3、一个式Chem. 2的元件_1和一个式Chem. 3的元件_2组成,其中k=3和n=2。

[0444] 150. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 4的元件_3、一个式Chem. 2的元件_1和两个式Chem. 5的元件_4组成,其中q=4和w=0 (或w=4和q=0)。

[0445] 151. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 4的元件_3、一个式Chem. 2的元件_1和一个式Chem. 9的元件_5组成。

[0446] 152. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 2的元件_1和两个式Chem. 5的元件_4组成,其中q=4和w=0 (或w=4和q=0)。

[0447] 153. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 2的元件_1和四个式Chem. 3的元件_2组成,其中k=1和n=1。

[0448] 154. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 2的元件_1和一个式Chem. 7的元件_5组成。

[0449] 155. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的两个式Chem. 5的元件_4和四个式Chem. 3的元件_2组成,其中k=1和n=1。

[0450] 156. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的两个式Chem. 5的元件_4和五个式Chem. 3的元件_2组成,其中k=1和n=1。

[0451] 157. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的两个式Chem. 5的元件_4和六个式Chem. 3的元件_2组成,其中k=1和n=1。

[0452] 158. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 10的元件_6、一个式Chem. 2的元件_1和一个式

Chem. 8的元素_5组成。

[0453] 159. 实施方案1-158中任一项的衍生物,其中各个第一和第二延长部分例如Chem. 1、Chem. 1a或Chem. 1b的CO-*基团分别与第一和第二K残基的ε氨基连接,任选分别经过第一和第二接头。

[0454] 160. 实施方案1-159中任一项的衍生物,其中各个第一和第二延长部分例如Chem. 1、Chem. 1a或Chem. 1b的CO-*基团分别与第一和第二K残基的ε氨基连接,分别经过第一和第二接头。

[0455] 161. 实施方案1-160中任一项的衍生物,其中各个第一和第二延长部分分别与第一和第二K残基的ε氨基在酰胺键的形成下连接,任选分别经过第一和第二接头,所述接头经过酰胺键与第一和第二延长部分以及与第一和第二K残基连接。

[0456] 162. 实施方案1-161中任一项的衍生物,其中各个第一和第二延长部分分别与第一和第二K残基的ε氨基在酰胺键的形成下连接,分别经过第一和第二接头,所述接头经过酰胺键与第一和第二延长部分以及与第一和第二K残基连接。

[0457] 163. 实施方案1-162中任一项的衍生物,其中各个第一和第二延长部分的CO-*基团分别与第一和第二接头的*-NH或*-N基团连接,和各个第一和第二接头的*-CO基团分别与第一和第二K残基的ε氨基连接。

[0458] 164. 实施方案1-163中任一项的衍生物,其呈酸性盐或碱性盐的形式。

[0459] 165. 实施方案1-164中任一项的衍生物,其呈酸性盐的形式。

[0460] 166. 实施方案1-165中任一项的衍生物,其呈乙酸盐的形式。

[0461] 167. 实施方案1-163中任一项的衍生物,其呈碱性盐的形式。

[0462] 168. 实施方案1-167中任一项的衍生物,其呈钠盐或钾盐的形式。

[0463] 169. 实施方案1-168中任一项的衍生物,其呈钠盐的形式。

[0464] 170. 实施方案1-169中任一项的衍生物,其呈钾盐的形式。

[0465] 171. 实施方案1-170中任一项的衍生物,其是GLP-1受体激动剂。

[0466] 172. 实施方案1-171中任一项的衍生物,其是完全GLP-1受体激动剂。

[0467] 173. 实施方案1-172中任一项的衍生物,其具有体外生物活性。

[0468] 174. 实施方案1-173中任一项的衍生物,其具有体外效力。

[0469] 175. 实施方案1-174中任一项的衍生物,其能够激活人GLP-1受体。

[0470] 176. 实施方案1-175中任一项的衍生物,其在用表达人GLP-1受体的全细胞的测定法中能够激活人GLP-1受体,其中所述测定法在缺少HSA (0% HSA)的情况下和/或在存在HSA (1% HSA)的情况下进行,优选在缺少HAS的情况下进行。

[0471] 177. 实施方案1-176中任一项的衍生物,其中人GLP-1受体的反应在报告基因测定法中测量,例如实施例29的测定法。

[0472] 178. 实施方案1-177中任一项的衍生物,其中体外生物活性或效力基本上如实施例29所述测定。

[0473] 179. 实施方案1-178中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于400 pM的EC₅₀的体外效力。

[0474] 180. 实施方案1-179中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于300 pM的EC₅₀的体外效力。

- [0475] 181. 实施方案1-180中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于100 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0476] 182. 实施方案1-181中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于75 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0477] 183. 实施方案1-182中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于55 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0478] 184. 实施方案1-183中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于40 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0479] 185. 实施方案1-184中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于25 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0480] 186. 实施方案1-183中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于15 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0481] 187. 实施方案1-183中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于10 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0482] 188. 实施方案179-187中任一项的衍生物,其中 EC_{50} 基本上按实施例29所述测定。
- [0483] 189. 实施方案1-188中任一项的衍生物,其具有对应于小于50倍的索马鲁肽的 EC_{50} 的体外效力,其中索马鲁肽的 EC_{50} 以与所述衍生物的 EC_{50} 相同的方式测定。
- [0484] 190. 实施方案1-189中任一项的衍生物,其具有对应于小于40倍的索马鲁肽的 EC_{50} 的体外效力,其中索马鲁肽的 EC_{50} 以与所述衍生物的 EC_{50} 相同的方式测定。
- [0485] 191. 实施方案1-190中任一项的衍生物,其具有对应于小于30倍的索马鲁肽的 EC_{50} 的体外效力,其中索马鲁肽的 EC_{50} 以与所述衍生物的 EC_{50} 相同的方式测定。
- [0486] 192. 实施方案1-191中任一项的衍生物,其具有对应于小于20倍的索马鲁肽的 EC_{50} 的体外效力,其中索马鲁肽的 EC_{50} 以与所述衍生物的 EC_{50} 相同的方式测定。
- [0487] 193. 实施方案1-192中任一项的衍生物,其具有对应于小于8倍的索马鲁肽的 EC_{50} 的体外效力,其中索马鲁肽的 EC_{50} 以与所述衍生物的 EC_{50} 相同的方式测定。
- [0488] 194. 实施方案1-193中任一项的衍生物,其具有对应于小于5倍的索马鲁肽的 EC_{50} 的体外效力,其中索马鲁肽的 EC_{50} 以与所述衍生物的 EC_{50} 相同的方式测定。
- [0489] 195. 实施方案1-194中任一项的衍生物,其具有对应于小于3.5倍的索马鲁肽的 EC_{50} 的体外效力,其中索马鲁肽的 EC_{50} 以与所述衍生物的 EC_{50} 相同的方式测定。
- [0490] 196. 实施方案1-195中任一项的衍生物,其具有对应于小于2倍的索马鲁肽的 EC_{50} 的体外效力,其中索马鲁肽的 EC_{50} 以与所述衍生物的 EC_{50} 相同的方式测定。
- [0491] 197. 实施方案189-196中任一项的衍生物,其中 EC_{50} 基本上按实施例29所述测定。
- [0492] 198. 实施方案1-197中任一项的衍生物,其能够结合GLP-1受体。
- [0493] 199. 实施方案1-198中任一项的衍生物,其能够在低浓度的HSA (最大0.001%最终测定浓度)下结合GLP-1受体。
- [0494] 200. 实施方案1-199中任一项的衍生物,其能够在高浓度的HSA (2.0%最终测定浓度)下结合GLP-1受体。
- [0495] 201. 实施方案1-200中任一项的衍生物,其中与人GLP-1受体的结合在竞争结合测定法中测量,例如实施例30的测定法。

[0496] 202. 实施方案1--201中任一项的衍生物,其中与人GLP-1受体的体外结合基本上按实施例30所述测定。

[0497] 203. 实施方案1-202中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以等于或低于5.0 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。

[0498] 204. 实施方案1-203中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以等于或低于4.0 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。

[0499] 205. 实施方案1-204中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以等于或低于3.0 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。

[0500] 206. 实施方案1-205中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以等于或低于2.0 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。

[0501] 207. 实施方案1-206中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以等于或低于1.0 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。

[0502] 208. 实施方案1-207中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以等于或低于0.8 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。

[0503] 209. 实施方案203-208中任一项的衍生物,其中 IC_{50} 基本上按实施例30所述在含最大0.001% HSA (最终测定浓度)的反应中测定。

[0504] 210. 实施方案1-209中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以小于8倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。

[0505] 211. 实施方案1-210中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以小于6倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。

[0506] 212. 实施方案1-211中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以小于4.5倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。

[0507] 213. 实施方案1-212中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以小于3倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。

[0508] 214. 实施方案1-213中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以小于2倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。

[0509] 215. 实施方案1-214中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以小于1.5倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。

[0510] 216. 实施方案1-215中任一项的衍生物,其在低浓度的HSA下能够以小于1倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。

[0511] 217. 实施方案210-216中任一项的衍生物,其中 IC_{50} 基本上按实施例30所述在含最大0.001% HSA (最终测定浓度)的反应中测定。

- [0512] 218. 实施方案1-217中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以等于或低于950 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。
- [0513] 219. 实施方案1-218中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以等于或低于650 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。
- [0514] 220. 实施方案1-219中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以等于或低于550 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。
- [0515] 221. 实施方案1-220中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以等于或低于500 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。
- [0516] 222. 实施方案1-221中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以等于或低于400 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。
- [0517] 223. 实施方案1-222中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以等于或低于300 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。
- [0518] 224. 实施方案1-223中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以等于或低于200 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。
- [0519] 225. 实施方案1-224中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以等于或低于150 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。
- [0520] 226. 实施方案218-225中任一项的衍生物,其中 IC_{50} 基本上按实施例30所述在含2.0% HSA (最终测定浓度)的反应中测定。
- [0521] 227. 实施方案1-226中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以小于3倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。
- [0522] 228. 实施方案1-227中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以小于2倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。
- [0523] 229. 实施方案1-228中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以小于1.5倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。
- [0524] 230. 实施方案1-229中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以小于1倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。
- [0525] 231. 实施方案1-230中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以小于0.8倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。
- [0526] 232. 实施方案1-231中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)下能够以小于0.35倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。
- [0527] 233. 实施方案227-232中任一项的衍生物,其中 IC_{50} 基本上按实施例30所述在含2.0% HSA (最终测定浓度)的反应中测定。
- [0528] 234. 实施方案1-233中任一项的衍生物,其具有改进的药代动力学性质。

- [0529] 235. 实施方案1-234中任一项的衍生物,其具有增加的半寿期和/或降低的清除率。
- [0530] 236. 实施方案1-235中任一项的衍生物,其适合于每月一次给予。
- [0531] 237. 实施方案1-236中任一项的衍生物,用于s.c.给予。
- [0532] 238. 实施方案1-237中任一项的衍生物,其中所述衍生物在药代动力学(PK)研究中进行体内测试。
- [0533] 239. 实施方案1-238中任一项的衍生物,其中所述衍生物在任何合适的动物模型例如小鼠、大鼠、猴、狗或猪中测试。
- [0534] 240. 实施方案1-239中任一项的衍生物,其与索马鲁肽进行比较。
- [0535] 241. 实施方案1-240中任一项的衍生物,其与索马鲁肽相比,在小型猪中在i.v.给予后其具有改进的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。
- [0536] 242. 实施方案1-241中任一项的衍生物,其中使用任何合适的研究方案例如实施例31中所述的方案,在小型猪中在i.v.给予后体内测定终末半寿期。
- [0537] 243. 实施方案1-242中任一项的衍生物,其中基本上按实施例31所述,在小型猪中在i.v.给予后体内测定终末半寿期。
- [0538] 244. 实施方案1-243中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有至少90小时的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。
- [0539] 245. 实施方案1-244中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有至少100小时的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。
- [0540] 246. 实施方案1-245中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有至少125小时的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。
- [0541] 247. 实施方案1-246中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有至少140小时的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。
- [0542] 248. 实施方案1-247中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有至少1.5倍的以相同方式测定的索马鲁肽的终末半寿期的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。
- [0543] 249. 实施方案1-248中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有至少2倍的以相同方式测定的索马鲁肽的终末半寿期的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。
- [0544] 250. 实施方案1-249中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有至少2.3倍的以相同方式测定的索马鲁肽的终末半寿期的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。
- [0545] 251. 实施方案1-250中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有至少2.6倍的以相同方式测定的索马鲁肽的终末半寿期的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。
- [0546] 252. 实施方案1-251中任一项的衍生物,其具有体内效力。
- [0547] 253. 实施方案1-252中任一项的衍生物,当在任何合适的动物模型例如小鼠或猪中测定时其具有体内效力。
- [0548] 254. 实施方案1-253中任一项的衍生物,其中动物模型是db/db小鼠。
- [0549] 255. 实施方案1-254中任一项的衍生物,其中测定血糖降低效果。
- [0550] 256. 实施方案1-255中任一项的衍生物,其中测定体重降低效果。
- [0551] 257. 实施方案1-256中任一项的衍生物,其中使用任何合适的研究方案和方法,例如实施例32中所述的研究方案和方法,在db/db小鼠中体内测定血糖降低效果和/或体重

降低效果。

[0552] 258. 实施方案1-257中任一项的衍生物,其中基本上按实施例32所述,在db/db小鼠中体内测定血糖降低效果和/或体重降低效果。

[0553] 259. 实施方案1-258中任一项的衍生物,其具有在单剂量研究在db/db小鼠模型中测定的在48小时后降低血糖的体内效果。

[0554] 260. 实施方案1-259中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少15 %。

[0555] 261. 实施方案1-260中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少25 %。

[0556] 262. 实施方案1-261中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少35 %。

[0557] 263. 实施方案1-262中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少50 %。

[0558] 264. 实施方案1-263中任一项的衍生物,其具有在单剂量研究在db/db小鼠模型中测定的在72小时后降低血糖的体内效果。

[0559] 265. 实施方案1-264中任一项的衍生物,其具有在单剂量研究在db/db小鼠模型中测定的在96小时后降低血糖的体内效果。

[0560] 266. 实施方案1-265中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少3 %。

[0561] 267. 实施方案1-266中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少5 %。

[0562] 268. 实施方案1-267中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少10 %。

[0563] 269. 实施方案1-268中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少15 %。

[0564] 270. 实施方案1-269中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少20 %。

[0565] 271. 实施方案1-270中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少25 %。

[0566] 272. 实施方案1-271中任一项的衍生物,其具有在单剂量研究在db/db小鼠模型中测定的在48小时后降低体重的体内效果。

[0567] 273. 实施方案1-272中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少3 %。

[0568] 274. 实施方案1-273中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少4 %。

[0569] 275. 实施方案1-274中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少5 %。

[0570] 276. 实施方案1-275中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少6 %。

[0571] 277. 实施方案1-276中任一项的衍生物,其具有在单剂量研究在db/db小鼠模型中测定的在72小时后降低体重的体内效果。

[0572] 278. 实施方案1-277中任一项的衍生物,其具有在单剂量研究在db/db小鼠模型中测定的在96小时后降低体重的体内效果。

[0573] 279. 实施方案1-278中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少1 %。

[0574] 280. 实施方案1-279中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少2 %。

[0575] 281. 实施方案1-280中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少3 %。

[0576] 282. 实施方案1-281中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少4 %。

[0577] 283. 实施方案1-282中任一项的衍生物,其中动物模型是猪。

[0578] 284. 实施方案1-283中任一项的衍生物,其中动物模型是LYD猪。

[0579] 285. 实施方案1-284中任一项的衍生物,其中在体内药效学(PD)研究中测定食物摄取的减少。

[0580] 286. 实施方案1-285中任一项的衍生物,其中使用任何合适的研究方案和方法,例如实施例33中所述的研究方案和方法,在猪中体内测定食物摄取的减少。

[0581] 287. 实施方案1-286中任一项的衍生物,其中使用任何合适的研究方案和方法,例如基本上按实施例33中所述的研究方案和方法,在猪中体内测定食物摄取的减少。

[0582] 288. 实施方案1-287中任一项的衍生物,其具有在给予单剂量的衍生物后在第一个24小时(0-24小时)期间降低食物摄取的体内效果,其中在单剂量研究在LYD猪模型中测定食物摄取。

[0583] 289. 实施方案1-288中任一项的衍生物,其具有在给予单剂量的衍生物后在第二个24小时(24-48小时)期间降低食物摄取的体内效果,其中在单剂量研究在LYD猪模型中测定食物摄取。

[0584] 290. 实施方案1-289中任一项的衍生物,其具有在给予单剂量的衍生物后在第三个24小时(48-72小时)期间降低食物摄取的体内效果,其中在单剂量研究在LYD猪模型中测定食物摄取。

[0585] 291. 实施方案1-290中任一项的衍生物,其具有在给予单剂量的衍生物后在第四个24小时(72-96小时)期间降低食物摄取的体内效果,其中在单剂量研究在LYD猪模型中测定食物摄取。

[0586] 292. 选自以下的GLP-1衍生物:Chem. 21、Chem. 22、Chem. 23、Chem. 24、Chem. 25、Chem. 26、Chem. 27、Chem. 28、Chem. 29、Chem. 30、Chem. 31、Chem. 32、Chem. 33、Chem. 34、Chem. 35、Chem. 36、Chem. 37、Chem. 38、Chem. 39、Chem. 40、Chem. 41、Chem. 42、Chem. 43、Chem. 44、Chem. 45、Chem. 46、Chem. 47和Chem. 48;或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[0587] 293. 选自实施例1-28中任一项所示的化学结构的GLP-1衍生物;或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[0588] 294. 选自实施例1-28中任一项所示的GLP-1衍生物名称的GLP-1衍生物;或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[0589] 295. 实施方案292-294中任一项的衍生物,其是实施方案1-291中任一项的衍生物。

[0590] 296. 呈GLP-1类似物形式的中间产物,其当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 相比时包含以下氨基酸变化:

[0591] i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K);iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);vii) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K);iix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38A, 39E, 40S, 41P, 42K);ix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38E, 39G, 40P, 41A, 42K);x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38P, 39A, 40S, 41E, 42K);xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39P, 40E, 41G, 42K) (SEQ ID NO: 12);xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40A, 41E, 42K);或xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40P, 41E, 42K)。

[0592] 297. 呈GLP-1类似物形式的中间产物,其选自以下GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 的类似物:

[0593] i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 2);ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 3);iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 4);iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 5);v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 6);vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 8);vii) (7Imp, 8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K) (SEQ ID NO: 8);iix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38A, 39E, 40S, 41P, 42K) (SEQ ID NO: 9);ix) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38E, 39G, 40P, 41A, 42K) (SEQ ID NO: 10);x) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38P, 39A, 40S, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 11);xi) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39P, 40E, 41G, 42K) (SEQ ID NO: 12);xii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40A, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 13);和xiii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39S, 40P, 41E, 42K) (SEQ ID NO: 14)。

[0594] 298. 药物组合物,包含实施方案1-295中任一项的衍生物或实施方案296-297中任一项的类似物和药学上可接受的赋形剂。

[0595] 299. 实施方案1-295中任一项的衍生物或实施方案296-297中任一项的类似物,其用作药物。

[0596] 300. 实施方案1-295中任一项的衍生物或实施方案296-297中任一项的类似物,其用于

[0597] (i) 预防和/或治疗所有形式的糖尿病,例如高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受损、1型糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、MODY (青春晚期糖尿病)、妊娠糖尿病和/或用于减

少HbA1C;

[0598] (ii) 延迟或预防糖尿病进展,例如2型糖尿病的进展,延迟葡萄糖耐量受损(IGT)进展为胰岛素需要性2型糖尿病,延迟或预防胰岛素抵抗,和/或延迟非-胰岛素需要性2型糖尿病进展为胰岛素需要性2型糖尿病;

[0599] (iii) 改善 β -细胞功能,例如减少 β -细胞凋亡,增加 β -细胞功能和/或 β -细胞质量,和/或用于恢复对 β -细胞的葡萄糖敏感性;

[0600] (iv) 预防和/或治疗认知障碍和/或神经变性病症,例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和/或多发性硬化;

[0601] (v) 预防和/或治疗进食障碍,例如肥胖症,例如通过减少食物摄入,降低体重,抑制食欲,诱发饱腹感;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或通过给予抗精神病药物或类固醇诱发的肥胖症;减少胃能动性;延迟胃排空;增加身体能动性;和/或预防和/或治疗肥胖症的并发症,例如骨关节炎和/或尿失禁;

[0602] (vi) 预防和/或治疗糖尿病并发症,例如血管病;神经病,包括外周神经病;肾病;和/或视网膜病;

[0603] (vii) 改善脂质参数,例如预防和/或治疗血脂障碍,降低总血清脂质;增加HDL;降低小的致密LDL;降低VLDL;降低甘油三酯;降低胆固醇;降低在人类中脂蛋白a (Lp(a))的血浆水平;抑制载脂蛋白a (apo(a))的体外和/或体内产生;

[0604] (viii) 预防和/或治疗心血管疾病,例如综合征X、动脉粥样硬化、心肌梗死、冠心病、再灌注损伤、中风、脑缺血、早期心脏或早期心血管疾病、左心室肥大、冠状动脉疾病、高血压、特发性高血压、急性高血压发作、心肌病、心脏机能不全、运动不耐受、急性和/或慢性心力衰竭、心律失常、心律紊乱、晕厥、心绞痛、心脏旁路和/或支架再闭塞、间歇性跛行(闭塞性动脉硬化)、舒张期功能障碍和/或收缩期功能障碍;和/或降低血压,例如降低收缩压;

[0605] (ix) 预防和/或治疗胃肠疾病,例如炎性肠病、短肠综合征或克罗恩病或结肠炎;消化不良和/或胃溃疡;和/或炎症,例如银屑病、银屑病性关节炎、类风湿性关节炎和/或系统性红斑狼疮;

[0606] (x) 预防和/或治疗危急病,例如治疗病危患者、病危多肾病(CIPNP)患者和/或潜在的CIPNP患者;预防危急病或CIPNP的发生;预防、治疗和/或治愈患者的全身炎症反应综合征(SIRS);预防或降低患者在住院期间患有菌血症、败血症和/或感染性休克的可能性;和/或在患有急性疾病的重症监护病房患者中稳定血糖、胰岛素平衡和任选代谢;

[0607] (xi) 预防和/或治疗多囊性卵巢综合征(PCOS);

[0608] (xii) 预防和/或治疗脑疾病,例如脑缺血、脑出血和/或创伤性脑损伤;

[0609] (xiii) 预防和/或治疗睡眠呼吸暂停;和/或

[0610] (xiv) 预防和/或治疗滥用,例如酒精滥用和/或药物滥用。

[0611] 301. 实施方案1-208中任一项的衍生物或实施方案209-210中任一项的类似物在制备药物中的用途,所述药物用于

[0612] (i) 预防和/或治疗所有形式的糖尿病,例如高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受损、1型糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、MODY (青春晚期糖尿病)、妊娠糖尿病和/或用于减少HbA1C;

[0613] (ii) 延迟或预防糖尿病进展,例如2型糖尿病的进展,延迟葡萄糖耐量受损(IGT)

进展为胰岛素需要性2型糖尿病,延迟或预防胰岛素抵抗,和/或延迟非-胰岛素需要性2型糖尿病进展为胰岛素需要性2型糖尿病;

[0614] (iii) 改善 β -细胞功能,例如减少 β -细胞凋亡,增加 β -细胞功能和/或 β -细胞质量,和/或用于恢复对 β -细胞的葡萄糖敏感性;

[0615] (iv) 预防和/或治疗认知障碍和/或神经变性病,例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和/或多发性硬化;

[0616] (v) 预防和/或治疗进食障碍,例如肥胖症,例如通过减少食物摄入,降低体重,抑制食欲,诱发饱腹感;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或通过给予抗精神病药物或类固醇诱发的肥胖症;减少胃能动性;延迟胃排空;增加身体能动性;和/或预防和/或治疗肥胖症的并发症,例如骨关节炎和/或尿失禁;

[0617] (vi) 预防和/或治疗糖尿病并发症,例如血管病;神经病,包括外周神经病;肾病;和/或视网膜病;

[0618] (vii) 改善脂质参数,例如预防和/或治疗血脂障碍,降低总血清脂质;增加HDL;降低小的致密LDL;降低VLDL;降低甘油三酯;降低胆固醇;降低在人类中脂蛋白a (Lp(a))的血浆水平;抑制载脂蛋白a (apo(a))的体外和/或体内产生;

[0619] (viii) 预防和/或治疗心血管疾病,例如综合征X、动脉粥样硬化、心肌梗死、冠心病、再灌注损伤、中风、脑缺血、早期心脏或早期心血管疾病、左心室肥大、冠状动脉疾病、高血压、特发性高血压、急性高血压发作、心肌病、心脏机能不全、运动不耐受、急性和/或慢性心力衰竭、心律失常、心律紊乱、晕厥、心绞痛、心脏旁路和/或支架再闭塞、间歇性跛行(闭塞性动脉硬化)、舒张期功能障碍和/或收缩期功能障碍;和/或降低血压,例如降低收缩压;

[0620] (ix) 预防和/或治疗胃肠疾病,例如炎症肠病、短肠综合征或克罗恩病或结肠炎;消化不良和/或胃溃疡;和/或炎症,例如银屑病、银屑病性关节炎、类风湿性关节炎和/或系统性红斑狼疮;

[0621] (x) 预防和/或治疗危急病,例如治疗病危患者、病危多肾病(CIPNP)患者和/或潜在的CIPNP患者;预防危急病或CIPNP的发生;预防、治疗和/或治愈患者的全身炎症反应综合征(SIRS);预防或降低患者在住院期间患有菌血症、败血症和/或感染性休克的可能性;和/或在患有急性疾病的重症监护病房患者中稳定血糖、胰岛素平衡和任选代谢;

[0622] (xi) 预防和/或治疗多囊性卵巢综合征(PCOS);

[0623] (xii) 预防和/或治疗脑疾病,例如脑缺血、脑出血和/或创伤性脑损伤;

[0624] (xiii) 预防和/或治疗睡眠呼吸暂停;和/或

[0625] (xiv) 预防和/或治疗滥用,例如酒精滥用和/或药物滥用。

[0626] 302. 方法,其用于

[0627] (i) 预防和/或治疗所有形式的糖尿病,例如高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受损、1型糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、MODY (青春晚期糖尿病)、妊娠糖尿病和/或用于减少HbA1C;

[0628] (ii) 延迟或预防糖尿病进展,例如2型糖尿病的进展,延迟葡萄糖耐量受损(IGT)进展为胰岛素需要性2型糖尿病,延迟或预防胰岛素抵抗,和/或延迟非-胰岛素需要性2型糖尿病进展为胰岛素需要性2型糖尿病;

[0629] (iii) 改善 β -细胞功能,例如减少 β -细胞凋亡,增加 β -细胞功能和/或 β -细胞质

量,和/或用于恢复对 β -细胞的葡萄糖敏感性;

[0630] (iv) 预防和/或治疗认知障碍和/或神经变性病症,例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和/或多发性硬化;

[0631] (v) 预防和/或治疗进食障碍,例如肥胖症,例如通过减少食物摄入,降低体重,抑制食欲,诱发饱腹感;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或通过给予抗精神病药物或类固醇诱发的肥胖症;减少胃能动性;延迟胃排空;增加身体能动性;和/或预防和/或治疗肥胖症的并发症,例如骨关节炎和/或尿失禁;

[0632] (vi) 预防和/或治疗糖尿病并发症,例如血管病;神经病,包括外周神经病;肾病;和/或视网膜病;

[0633] (vii) 改善脂质参数,例如预防和/或治疗血脂障碍,降低总血清脂质;增加HDL;降低小的致密LDL;降低VLDL;降低甘油三酯;降低胆固醇;降低在人类中脂蛋白a (Lp(a))的血浆水平;抑制载脂蛋白a (apo(a))的体外和/或体内产生;

[0634] (viii) 预防和/或治疗心血管疾病,例如综合征X、动脉粥样硬化、心肌梗死、冠心病、再灌注损伤、中风、脑缺血、早期心脏或早期心血管疾病、左心室肥大、冠状动脉疾病、高血压、特发性高血压、急性高血压发作、心肌病、心脏机能不全、运动不耐受、急性和/或慢性心力衰竭、心律失常、心律紊乱、晕厥、心绞痛、心脏旁路和/或支架再闭塞、间歇性跛行(闭塞性动脉硬化)、舒张期功能障碍和/或收缩期功能障碍;和/或降低血压,例如降低收缩压;

[0635] (ix) 预防和/或治疗胃肠疾病,例如炎性肠病、短肠综合征或克罗恩病或结肠炎;消化不良和/或胃溃疡;和/或炎症,例如银屑病、银屑病性关节炎、类风湿性关节炎和/或系统性红斑狼疮;

[0636] (x) 预防和/或治疗危急病,例如治疗病危患者、病危多肾病(CIPNP)患者和/或潜在的CIPNP患者;预防危急病或CIPNP的发生;预防、治疗和/或治愈患者的全身炎症反应综合征(SIRS);预防或降低患者在住院期间患有菌血症、败血病和/或感染性休克的可能性;和/或在患有急性疾病的重症监护病房患者中稳定血糖、胰岛素平衡和任选代谢;

[0637] (xi) 预防和/或治疗多囊性卵巢综合征(PCOS);

[0638] (xii) 预防和/或治疗脑疾病,例如脑缺血、脑出血和/或创伤性脑损伤;

[0639] (xiii) 预防和/或治疗睡眠呼吸暂停;和/或

[0640] (xiv) 预防和/或治疗滥用,例如酒精滥用和/或药物滥用;

[0641] 其中给予药学上有效量的实施方案1-295中任一项的衍生物或实施方案296-297中任一项的类似物。

[0642] 其它具体的实施方案

[0643] 以下是本发明的其它具体的实施方案:

[0644] 1. 式I的GLP-1样肽的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯:

[0645] 式I:

[0646] Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂,

[0647] 其中

[0648] Xaa₇是L-组氨酸、(S)-2-羟基-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸、D-组氨酸、脱氨基-组氨

酸、同型组氨酸、N^a-乙酰基-组氨酸、N^a-甲酰基-组氨酸、N^a-甲基-组氨酸、3-吡啶基丙氨酸、2-吡啶基丙氨酸或4-吡啶基丙氨酸；

[0649] Xaa₈是Ala、Gly、Ser、Aib、(1-氨基环丙基)甲酸或(1-氨基环丁基)甲酸；

[0650] Xaa₁₂是Phe或Leu；

[0651] Xaa₁₆是Val或Leu；

[0652] Xaa₁₈是Ser、Arg、Lys、Val或Leu；

[0653] Xaa₁₉是Tyr或Gln；

[0654] Xaa₂₀是Leu或Met；

[0655] Xaa₂₂是Gly或Glu；

[0656] Xaa₂₃是Gln、Glu、Lys或Arg；

[0657] Xaa₂₅是Ala或Val；

[0658] Xaa₂₆是Arg或Lys；

[0659] Xaa₂₇是Glu、Lys或Leu；

[0660] Xaa₃₀是Ala、Glu或Arg；

[0661] Xaa₃₁是Trp、Lys或His；

[0662] Xaa₃₃是Val、Lys或Arg；

[0663] Xaa₃₄是Lys、Arg、His、Asn或Gln；

[0664] Xaa₃₅是Gly或Ala；

[0665] Xaa₃₆是Arg、Lys或Gly；

[0666] Xaa₃₇是Gly或Pro；

[0667] Xaa₃₈是Ser、Gly、Ala、Glu、Pro或Lys；

[0668] Xaa₃₉是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro；

[0669] Xaa₄₀是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro；

[0670] Xaa₄₁是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro；和

[0671] Xaa₄₂是Lys；

[0672] 前提条件是Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈中的至少一个是Lys；

[0673] 其中

[0674] 在Xaa₄₂上的Lys是第一K残基，和在Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈之一上的Lys是第二K残基；

[0675] 所述衍生物包含分别与所述第一和第二K残基连接的第一和第二延长部分，其中第一和第二延长部分具有式Chem. 1：

[0676] Chem. 1: H₂N-CH(CH₃)-(CH₂)₁₈-CO-*

[0677] 2. 实施方案1的衍生物，其中各个第一和第二延长部分分别与第一和第二K残基连接，任选分别经过第一和第二接头。

[0678] 3. 实施方案2的衍生物，其中第一和第二接头各自掺入*-NH基团和*-CO基团。

[0679] 4. 实施方案2-3中任一项的衍生物，其中各个第一和第二接头包含式Chem. 2的元件_1：

[0680] Chem. 2:

元件_4。

[0704] 20. 实施方案18-19中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含至少两个式Chem. 5的元件_4。

[0705] 21. 实施方案18-20中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含两个式Chem. 5的元件_4。

[0706] 22. 实施方案18-21中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头掺入两个式Chem. 5的元件_4。

[0707] 23. 实施方案18-22中任一项的衍生物,其中q是4和w是0。

[0708] 24. 实施方案18-22中任一项的衍生物,其中w是4和q是0。

[0709] 25. 实施方案18-24中任一项的衍生物,其中Chem. 5表示eps-Lys残基。

[0710] 25a. 实施方案18-25中任一项的衍生物,其中元件_4是L-eps-Lys残基。

[0711] 26. 实施方案2-25a中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 4的元件_3、一个式Chem. 2的元件_1和两个式Chem. 3的元件_2组成,其中k=1和n=1。

[0712] 27. 实施方案2-25a中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 4的元件_3、一个式Chem. 2的元件_1和两个式Chem. 5的元件_4组成,其中q=4和w=0 (或w=4和q=0)。

[0713] 28. 实施方案2-25a中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头由经过酰胺键和以所示序列相互连接的一个式Chem. 2的元件_1和两个式Chem. 5的元件_4组成,其中q=4和w=0 (或w=4和q=0)。

[0714] 29. 实施方案1-28中任一项的衍生物,其中各个第一和第二延长部分的Chem. 1的C0-*基团分别与第一和第二K残基的ε氨基连接,任选分别经过第一和第二接头。

[0715] 30. 实施方案1-29中任一项的衍生物,其中各个第一和第二延长部分分别与第一和第二K残基的ε氨基在酰胺键的形成下连接,任选分别经过第一和第二接头,其经过酰胺键与第一和第二延长部分以及与第一和第二K残基连接。

[0716] 31. 实施方案1-30中任一项的衍生物,其中各个第一和第二延长部分的Chem. 1的C0-*基团分别与第一和第二接头的*-NH基团连接,和各个第一和第二接头的*-C0基团分别与第一和第二K残基的ε氨基连接。

[0717] 31a. 实施方案1-31中任一项的衍生物,其中Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈之一是Lys。

[0718] 31b. 实施方案1-31a中任一项的衍生物,其中Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈中仅一个是Lys。

[0719] 32. 实施方案1-31b中任一项的衍生物,其中在Xaa₁₈上的Lys是第二K残基。

[0720] 33. 实施方案1-31b中任一项的衍生物,其中在Xaa₂₃上的Lys是第二K残基。

[0721] 34. 实施方案1-31b中任一项的衍生物,其中在Xaa₂₇上的Lys是第二K残基。

[0722] 35. 实施方案1-31b中任一项的衍生物,其中在Xaa₃₁上的Lys是第二K残基。

[0723] 36. 实施方案1-31b中任一项的衍生物,其中在Xaa₃₆上的Lys是第二K残基。

[0724] 37. 实施方案1-31b中任一项的衍生物,其中在Xaa₃₈上的Lys是第二K残基。

[0725] 38. 实施方案1-37中任一项的衍生物,其中Xaa₇是His。

- [0726] 39. 实施方案1-38中任一项的衍生物,其中Xaa₈是Aib。
- [0727] 40. 实施方案1-39中任一项的衍生物,其中Xaa₁₂是Phe。
- [0728] 41. 实施方案1-40中任一项的衍生物,其中Xaa₁₆是Val。
- [0729] 42. 实施方案1-41中任一项的衍生物,其中Xaa₁₈是Ser或Lys。
- [0730] 43. 实施方案1-42中任一项的衍生物,其中Xaa₁₈是Ser。
- [0731] 44. 实施方案1-42中任一项的衍生物,其中Xaa₁₈是Lys。
- [0732] 45. 实施方案1-44中任一项的衍生物,其中Xaa₁₉是Tyr。
- [0733] 46. 实施方案1-45中任一项的衍生物,其中Xaa₂₀是Leu。
- [0734] 47. 实施方案1-46中任一项的衍生物,其中Xaa₂₂是Glu。
- [0735] 48. 实施方案1-47中任一项的衍生物,其中Xaa₂₃是Gln或Lys。
- [0736] 49. 实施方案1-48中任一项的衍生物,其中Xaa₂₃是Gln。
- [0737] 50. 实施方案1-48中任一项的衍生物,其中Xaa₂₃是Lys。
- [0738] 51. 实施方案1-50中任一项的衍生物,其中Xaa₂₅是Ala。
- [0739] 52. 实施方案1-51中任一项的衍生物,其中Xaa₂₆是Arg。
- [0740] 53. 实施方案1-52中任一项的衍生物,其中Xaa₂₇是Glu或Lys。
- [0741] 54. 实施方案1-53中任一项的衍生物,其中Xaa₂₇是Glu。
- [0742] 55. 实施方案1-54中任一项的衍生物,其中Xaa₂₇是Glu或Lys。
- [0743] 56. 实施方案1-54中任一项的衍生物,其中Xaa₂₇是Lys。
- [0744] 57. 实施方案1-56中任一项的衍生物,其中Xaa₃₀是Ala。
- [0745] 58. 实施方案1-57中任一项的衍生物,其中Xaa₃₁是Trp或Lys。
- [0746] 59. 实施方案1-58中任一项的衍生物,其中Xaa₃₁是Lys。
- [0747] 60. 实施方案1-58中任一项的衍生物,其中Xaa₃₁是Trp。
- [0748] 61. 实施方案1-60中任一项的衍生物,其中Xaa₃₃是Val。
- [0749] 62. 实施方案1-61中任一项的衍生物,其中Xaa₃₄是Arg。
- [0750] 63. 实施方案1-62中任一项的衍生物,其中Xaa₃₅是Gly。
- [0751] 64. 实施方案1-63中任一项的衍生物,其中Xaa₃₆是Arg或Lys。
- [0752] 65. 实施方案1-64中任一项的衍生物,其中Xaa₃₆是Arg。
- [0753] 66. 实施方案1-64中任一项的衍生物,其中Xaa₃₆是Lys。
- [0754] 67. 实施方案1-66中任一项的衍生物,其中Xaa₃₇是Gly。
- [0755] 68. 实施方案1-70中任一项的衍生物,其中Xaa₃₇是Lys。
- [0756] 73. 实施方案1-72中任一项的衍生物,其中Xaa₃₈是Gly或Lys。
- [0757] 74. 实施方案1-73中任一项的衍生物,其中Xaa₃₈是Gly。
- [0758] 75. 实施方案1-73中任一项的衍生物,其中Xaa₃₈是Lys。
- [0759] 76. 实施方案1-75中任一项的衍生物,其中Xaa₃₉是Gly。
- [0760] 77. 实施方案1-76中任一项的衍生物,其中Xaa₄₀是Gly。
- [0761] 78. 实施方案1-77中任一项的衍生物,其中Xaa₄₁是Ser。
- [0762] 79. 实施方案1-78中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最多12个氨基酸变化。
- [0763] 80. 实施方案1-79中任一项的衍生物,其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比

较时, GLP-1样肽具有最多11个氨基酸变化。

[0764] 81. 实施方案1-80中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最多10个氨基酸变化。

[0765] 82. 实施方案1-81中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最多9个氨基酸变化。

[0766] 83. 实施方案1-82中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最多8个氨基酸变化。

[0767] 84. 实施方案1-83中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最多7个氨基酸变化。

[0768] 85. 实施方案1-84中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最多6个氨基酸变化。

[0769] 86. 实施方案1-85中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最多5个氨基酸变化。

[0770] 87. 实施方案1-86中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最少5个氨基酸变化。

[0771] 88. 实施方案1-87中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最少6个氨基酸变化。

[0772] 89. 实施方案1-88中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最少7个氨基酸变化。

[0773] 90. 实施方案1-89中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最少8个氨基酸变化。

[0774] 91. 实施方案1-90中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最少9个氨基酸变化。

[0775] 92. 实施方案1-91中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有最少10个氨基酸变化。

[0776] 93. 实施方案1-92中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有5个氨基酸变化。

[0777] 94. 实施方案1-92中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有6个氨基酸变化。

[0778] 95. 实施方案1-92中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有7个氨基酸变化。

[0779] 96. 实施方案1-92中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有8个氨基酸变化。

[0780] 97. 实施方案1-92中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有9个氨基酸变化。

[0781] 98. 实施方案1-92中任一项的衍生物, 其中当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 比较时, GLP-1样肽具有10个氨基酸变化。

[0782] 99. 实施方案1-98中任一项的衍生物, 其中GLP-1样肽包含至少两个Lys残基。

[0783] 99a. 实施方案1-99中任一项的衍生物, 其中GLP-1样肽包含两个Lys残基。

- [0784] 99b. 实施方案1-99a中任一项的衍生物,其中GLP-1样肽具有两个Lys残基。
- [0785] 99c. 实施方案1-99b中任一项的衍生物,其中GLP-1样肽具有仅两个Lys残基。
- [0786] 100. 实施方案1-99c中任一项的衍生物,其中GLP-1样肽选自以下GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1)的类似物:i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K);iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);和vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K)。
- [0787] 101. 实施方案1-100中任一项的衍生物,呈其钠盐或钾盐的形式。
- [0788] 102. 实施方案1-101中任一项的衍生物,其是GLP-1受体激动剂。
- [0789] 103. 实施方案102的衍生物,其是完全GLP-1受体激动剂。
- [0790] 104. 实施方案1-103中任一项的衍生物,其具有体外生物活性。
- [0791] 105. 实施方案1-104中任一项的衍生物,其具有体外效力。
- [0792] 106. 实施方案1-105中任一项的衍生物,其能够激活人GLP-1受体。
- [0793] 107. 实施方案1-106中任一项的衍生物,其在用表达人GLP-1受体的全细胞的测定法中能够激活人GLP-1受体,其中所述测定法在缺乏HSA (0% HSA)的情况下和/或在存在HSA (1% HSA)的情况下进行。
- [0794] 108. 实施方案107的衍生物,其中人GLP-1受体的反应在报告基因测定法中测量,例如实施例9的测定法。
- [0795] 109. 实施方案104-108中任一项的衍生物,其中体外生物活性或效力基本上按实施例9所述测量。
- [0796] 110. 实施方案1-109中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于400 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0797] 111. 实施方案1-110中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于300 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0798] 112. 实施方案1-111中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于100 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0799] 113. 实施方案1-112中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于75 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0800] 114. 实施方案1-113中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于55 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0801] 115. 实施方案1-114中任一项的衍生物,其具有对应于等于或低于40 pM的 EC_{50} 的体外效力。
- [0802] 116. 实施方案110-115中任一项的衍生物,其中 EC_{50} 基本上按实施例9所述测定。
- [0803] 117. 实施方案1-116中任一项的衍生物,其具有对应于小于40倍的索马鲁肽的 EC_{50} 的体外效力,其中索马鲁肽的 EC_{50} 以与所述衍生物的 EC_{50} 相同的方式测定。
- [0804] 118. 实施方案1-117中任一项的衍生物,其具有对应于小于30倍的索马鲁肽的 EC_{50} 的体外效力,其中索马鲁肽的 EC_{50} 以与所述衍生物的 EC_{50} 相同的方式测定。
- [0805] 119. 实施方案1-118中任一项的衍生物,其具有对应于小于20倍的索马鲁肽的

EC₅₀的EC₅₀的体外效力,其中索马鲁肽的EC₅₀以与所述衍生物的EC₅₀相同的方式测定。

[0806] 120. 实施方案1-119中任一项的衍生物,其具有对应于小于8倍的索马鲁肽的EC₅₀的EC₅₀的体外效力,其中索马鲁肽的EC₅₀以与所述衍生物的EC₅₀相同的方式测定。

[0807] 121. 实施方案1-120中任一项的衍生物,其具有对应于小于5倍的索马鲁肽的EC₅₀的EC₅₀的体外效力,其中索马鲁肽的EC₅₀以与所述衍生物的EC₅₀相同的方式测定。

[0808] 122. 实施方案1-121中任一项的衍生物,其具有对应于小于3.5倍的索马鲁肽的EC₅₀的EC₅₀的体外效力,其中索马鲁肽的EC₅₀以与所述衍生物的EC₅₀相同的方式测定。

[0809] 123. 实施方案117-122中任一项的衍生物,其中EC₅₀基本上按实施例9所述测定。

[0810] 124. 实施方案1-123中任一项的衍生物,其能够结合GLP-1受体。

[0811] 125. 实施方案1-124中任一项的衍生物,其能够在低浓度的HSA (最大0.001%最终测定浓度)时结合GLP-1受体。

[0812] 126. 实施方案1-125中任一项的衍生物,其能够在高浓度的HSA (2.0%最终测定浓度)时结合GLP-1受体。

[0813] 127. 实施方案124-126中任一项的衍生物,其中与人GLP-1受体的结合在竞争结合测定法中测量,例如实施例10的测定法。

[0814] 128. 实施方案124-127中任一项的衍生物,其中与人GLP-1受体的体外结合基本上按实施例10所述测定。

[0815] 129. 实施方案1-128中任一项的衍生物,其在极低浓度的HAS时能够以等于或低于3.0 nM的IC₅₀结合人GLP-1受体。

[0816] 130. 实施方案1-129中任一项的衍生物,其在极低浓度的HAS时能够以等于或低于2.0 nM的IC₅₀结合人GLP-1受体。

[0817] 131. 实施方案1-130中任一项的衍生物,其在极低浓度的HAS时能够以等于或低于1.0 nM的IC₅₀结合人GLP-1受体。

[0818] 132. 实施方案1-131中任一项的衍生物,其在极低浓度的HAS时能够以等于或低于0.8 nM的IC₅₀结合人GLP-1受体。

[0819] 133. 实施方案129-132中任一项的衍生物,其中IC₅₀基本上按实施例10所述在含最大0.001% HSA (最终测定浓度)的反应中测定。

[0820] 134. 实施方案1-133中任一项的衍生物,其在极低浓度的HAS时能够以小于3倍的索马鲁肽的IC₅₀的IC₅₀结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的IC₅₀以与所述衍生物的IC₅₀相同的方式测定。

[0821] 135. 实施方案1-134中任一项的衍生物,其在极低浓度的HAS时能够以小于2倍的索马鲁肽的IC₅₀的IC₅₀结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的IC₅₀以与所述衍生物的IC₅₀相同的方式测定。

[0822] 136. 实施方案1-135中任一项的衍生物,其在极低浓度的HAS时能够以小于1.5倍的索马鲁肽的IC₅₀的IC₅₀结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的IC₅₀以与所述衍生物的IC₅₀相同的方式测定。

[0823] 137. 实施方案1-136中任一项的衍生物,其在极低浓度的HAS时能够以小于1倍的索马鲁肽的IC₅₀的IC₅₀结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的IC₅₀以与所述衍生物的IC₅₀相同的方式测定。

- [0824] 138. 实施方案134-137中任一项的衍生物,其中 IC_{50} 基本上按实施例10所述在含最大0.001% HSA (最终测定浓度)的反应中测定。
- [0825] 139. 实施方案1-138中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)时能够以等于或低于400 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。
- [0826] 140. 实施方案1-139中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)时能够以等于或低于300 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。
- [0827] 141. 实施方案1-140中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)时能够以等于或低于200 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。
- [0828] 142. 实施方案1-141中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)时能够以等于或低于150 nM的 IC_{50} 结合人GLP-1受体。
- [0829] 143. 实施方案139-142中任一项的衍生物,其中 IC_{50} 基本上按实施例10所述在含2.0% HSA (最终测定浓度)的反应中测定。
- [0830] 144. 实施方案1-143中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)时能够以小于1.5倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。
- [0831] 145. 实施方案1-144中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)时能够以小于1倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。
- [0832] 146. 实施方案1-145中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)时能够以小于0.8倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。
- [0833] 147. 实施方案1-146中任一项的衍生物,其在2.0% HSA (最终测定浓度)时能够以小于0.35倍的索马鲁肽的 IC_{50} 的 IC_{50} 结合人GLP-1受体,其中索马鲁肽的 IC_{50} 以与所述衍生物的 IC_{50} 相同的方式测定。
- [0834] 148. 实施方案144-147中任一项的衍生物,其中 IC_{50} 基本上按实施例10所述在含2.0% HSA (最终测定浓度)的反应中测定。
- [0835] 149. 实施方案1-148中任一项的衍生物,其具有改进的药代动力学性质。
- [0836] 150. 实施方案1-149中任一项的衍生物,其具有增加的半寿期和/或减少的清除率。
- [0837] 151. 实施方案1-150中任一项的衍生物,其适合于每月一次给予。
- [0838] 152. 实施方案151的衍生物,其用于s.c.给予。
- [0839] 153. 实施方案149-152中任一项的衍生物,其中所述衍生物在药代动力学(PK)研究中体内测试。
- [0840] 154. 实施方案153的衍生物,其中所述衍生物在任何合适的动物模型例如小鼠、大鼠、猴、狗或猪中测试。
- [0841] 155. 实施方案149-154中任一项的衍生物,其与索马鲁肽比较。
- [0842] 156. 实施方案1-155中任一项的衍生物,其与索马鲁肽比较,在小型猪中在i.v.给予后其具有改进的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。
- [0843] 157. 实施方案149-156中任一项的衍生物,其中在小型猪中在i.v.给予后使用任

何合适的研究方案体内测定终末半寿期,例如实施例11所述的研究方案。

[0844] 158. 实施方案149-157中任一项的衍生物,其中在小型猪中在i.v.给予后基本上按实施例11所述体内测定终末半寿期。

[0845] 159. 实施方案1-158中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有至少90小时的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。

[0846] 160. 实施方案1-159中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有至少100小时的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。

[0847] 161. 实施方案1-160中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有至少125小时的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。

[0848] 162. 实施方案1-161中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有至少140小时的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。

[0849] 163. 实施方案1-162中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有以相同方式测定的至少1.5倍的索马鲁肽的终末半寿期的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。

[0850] 164. 实施方案1-163中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有以相同方式测定的至少2倍的索马鲁肽的终末半寿期的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。

[0851] 165. 实施方案1-164中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有以相同方式测定的至少2.3倍的索马鲁肽的终末半寿期的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。

[0852] 166. 实施方案1-165中任一项的衍生物,其在小型猪中在i.v.给予后具有以相同方式测定的至少2.6倍的索马鲁肽的终末半寿期的体内终末半寿期($T_{1/2}$)。

[0853] 167. 实施方案1-166中任一项的衍生物,其具有体内效力。

[0854] 168. 实施方案1-167中任一项的衍生物,当在任何合适的动物模型例如小鼠或猪中测定时其具有体内效力。

[0855] 169. 实施方案168的衍生物,其中动物模型是db/db小鼠。

[0856] 170. 实施方案167-169中任一项的衍生物,其中测定血糖降低效果。

[0857] 171. 实施方案167-170中任一项的衍生物,其中测定体重降低效果。

[0858] 172. 实施方案1-171中任一项的衍生物,其中血糖降低效果和/或体重降低效果在db/db小鼠中使用任何合适的研究方案和方法体内测定,例如按实施例12所述测定。

[0859] 173. 实施方案1-172中任一项的衍生物,其中血糖降低效果和/或体重降低效果在db/db小鼠中基本上按实施例12所述体内测定。

[0860] 174. 实施方案1-173中任一项的衍生物,其具有在单剂量研究在db/db小鼠模型中测定的在48小时后降低血糖的体内效果。

[0861] 175. 实施方案174的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少15 %。

[0862] 176. 实施方案174-175中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少25 %。

[0863] 177. 实施方案174-176中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少35 %。

[0864] 178. 实施方案174-177中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少50 %。

- [0865] 179. 实施方案1-178中任一项的衍生物,其具有在单剂量研究在db/db小鼠模型中测定的在72小时后降低血糖的体内效果。
- [0866] 180. 实施方案1-179中任一项的衍生物,其具有在单剂量研究在db/db小鼠模型中测定的在96小时后降低血糖的体内效果。
- [0867] 181. 实施方案180的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少5 %。
- [0868] 182. 实施方案180-181中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少10 %。
- [0869] 183. 实施方案180-182中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少15 %。
- [0870] 184. 实施方案180-183中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少20 %。
- [0871] 185. 实施方案180-184中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的血糖水平相比,血糖降低至少25 %。
- [0872] 186. 实施方案1-185中任一项的衍生物,其具有在单剂量研究在db/db小鼠模型中测定的在48小时后降低体重的体内效果。
- [0873] 187. 实施方案186的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少3 %。
- [0874] 188. 实施方案186-187中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少4 %。
- [0875] 189. 实施方案186-188中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少5 %。
- [0876] 190. 实施方案186-184中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少6 %。
- [0877] 191. 实施方案1-190中任一项的衍生物,其具有在单剂量研究在db/db小鼠模型中测定的在72小时后降低体重的体内效果。
- [0878] 192. 实施方案1-191中任一项的衍生物,其具有在单剂量研究在db/db小鼠模型中测定的在96小时后降低体重的体内效果。
- [0879] 193. 实施方案192的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少2 %。
- [0880] 194. 实施方案192-193中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少3 %。
- [0881] 195. 实施方案192-194中任一项的衍生物,其中与给予所述衍生物之前的体重相比,体重降低至少4 %。
- [0882] 196. 实施方案168的衍生物,其中动物模型是猪。
- [0883] 197. 实施方案196的衍生物,其中动物模型是LYD猪。
- [0884] 198. 实施方案196-197中任一项的衍生物,其中食物摄取的降低在体内药效学(PD)研究中测定。
- [0885] 199. 实施方案196-198中任一项的衍生物,其中食物摄取的降低在猪中使用任何

合适的研究方案和方法体内测定,例如按实施例13所述测定。

[0886] 200. 实施方案196-199中任一项的衍生物,其中食物摄取的降低在猪中使用任何合适的研究方案和方法基本上按实施例13所述体内测定。

[0887] 201. 实施方案1-200中任一项的衍生物,其在给予单剂量的衍生物后在第一个24小时(0-24小时)期间具有降低食物摄取的体内效果,其中食物摄取在单剂量研究在LYD猪模型中测定。

[0888] 202. 实施方案1-201中任一项的衍生物,其在给予单剂量的衍生物后在第二个24小时(24-48小时)期间具有降低食物摄取的体内效果,其中食物摄取在单剂量研究在LYD猪模型中测定。

[0889] 203. 实施方案1-202中任一项的衍生物,其在给予单剂量的衍生物后在第三个24小时(48-72小时)期间具有降低食物摄取的体内效果,其中食物摄取在单剂量研究在LYD猪模型中测定。

[0890] 204. 实施方案1-203中任一项的衍生物,其在给予单剂量的衍生物后在第四个24小时(72-96小时)期间具有降低食物摄取的体内效果,其中食物摄取在单剂量研究在LYD猪模型中测定。

[0891] 205. 选自以下的GLP-1衍生物:Chem. 21、Chem. 22、Chem. 23、Chem. 24、Chem. 25、Chem. 26、Chem. 27和Chem. 28;或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[0892] 206. 选自实施例1-8中任一项所示的化学结构的GLP-1衍生物;或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[0893] 207. 选自实施例1-8中任一项所示的GLP-1衍生物名称的GLP-1衍生物;或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[0894] 208. 实施方案205-207中任一项的衍生物,其是实施方案1-204中任一项的衍生物。

[0895] 209. 呈GLP-1类似物形式的中间产物,当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1)比较时,其包含以下氨基酸变化:

[0896] i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K);iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);或vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K)。

[0897] 210. 呈GLP-1类似物形式的中间产物,选自以下GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1)的类似物:

[0898] i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K);iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);和vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K)。

[0899] 211. 药物组合物,包含实施方案1-208中任一项的衍生物或实施方案209-210中任一项的类似物和药学上可接受的赋形剂。

[0900] 212. 实施方案1-208中任一项的衍生物或实施方案209-210中任一项的类似物,其用作药物。

[0901] 213. 实施方案1-208中任一项的衍生物或实施方案209-210中任一项的类似物,其用于

[0902] (i) 预防和/或治疗所有形式的糖尿病,例如高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受损、1型糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、MODY (青春晚期糖尿病)、妊娠糖尿病和/或用于减少HbA1C;

[0903] (ii) 延迟或预防糖尿病进展,例如2型糖尿病的进展,延迟葡萄糖耐量受损(IGT)进展为胰岛素需要性2型糖尿病,延迟或预防胰岛素抵抗,和/或延迟非-胰岛素需要性2型糖尿病进展为胰岛素需要性2型糖尿病;

[0904] (iii) 改善 β -细胞功能,例如减少 β -细胞凋亡,增加 β -细胞功能和/或 β -细胞质量,和/或用于恢复对 β -细胞的葡萄糖敏感性;

[0905] (iv) 预防和/或治疗认知障碍和/或神经变性病症,例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和/或多发性硬化;

[0906] (v) 预防和/或治疗进食障碍,例如肥胖症,例如通过减少食物摄入,降低体重,抑制食欲,诱发饱腹感;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或通过给予抗精神病药物或类固醇诱发的肥胖症;减少胃能动性;延迟胃排空;增加身体能动性;和/或预防和/或治疗肥胖症的并发症,例如骨关节炎和/或尿失禁;

[0907] (vi) 预防和/或治疗糖尿病并发症,例如血管病;神经病,包括外周神经病;肾病;和/或视网膜病;

[0908] (vii) 改善脂质参数,例如预防和/或治疗血脂障碍,降低总血清脂质;增加HDL;降低小的致密LDL;降低VLDL;降低甘油三酯;降低胆固醇;降低在人类中脂蛋白a (Lp(a))的血浆水平;抑制载脂蛋白a (apo(a))的体外和/或体内产生;

[0909] (viii) 预防和/或治疗心血管疾病,例如综合征X、动脉粥样硬化、心肌梗死、冠心病、再灌注损伤、中风、脑缺血、早期心脏或早期心血管疾病、左心室肥大、冠状动脉疾病、高血压、特发性高血压、急性高血压发作、心肌病、心脏机能不全、运动不耐受、急性和/或慢性心力衰竭、心律失常、心律紊乱、晕厥、心绞痛、心脏旁路和/或支架再闭塞、间歇性跛行(闭塞性动脉硬化)、舒张期功能障碍和/或收缩期功能障碍;和/或降低血压,例如降低收缩压;

[0910] (ix) 预防和/或治疗胃肠疾病,例如炎性肠病、短肠综合征或克罗恩病或结肠炎;消化不良和/或胃溃疡;和/或炎症,例如银屑病、银屑病性关节炎、类风湿性关节炎和/或系统性红斑狼疮;

[0911] (x) 预防和/或治疗危急病,例如治疗病危患者、病危多肾病(CIPNP)患者和/或潜在的CIPNP患者;预防危急病或CIPNP的发生;预防、治疗和/或治愈患者的全身炎症反应综合征(SIRS);预防或降低患者在住院期间患有菌血症、败血病和/或感染性休克的可能性;和/或在患有急性疾病的重症监护病房患者中稳定血糖、胰岛素平衡和任选代谢;

[0912] (xi) 预防和/或治疗多囊性卵巢综合征(PCOS);

[0913] (xii) 预防和/或治疗脑疾病,例如脑缺血、脑出血和/或创伤性脑损伤;

[0914] (xiii) 预防和/或治疗睡眠呼吸暂停;和/或

[0915] (xiv) 预防和/或治疗滥用,例如酒精滥用和/或药物滥用。

[0916] 214. 实施方案1-208中任一项的衍生物或实施方案209-210中任一项的类似物在制备用于以下的药物中的用途:

[0917] (i) 预防和/或治疗所有形式的糖尿病,例如高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受损、1型糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、MODY (青春晚期糖尿病)、妊娠糖尿病和/或用于减少HbA1C;

[0918] (ii) 延迟或预防糖尿病进展,例如2型糖尿病的进展,延迟葡萄糖耐量受损(IGT)进展为胰岛素需要性2型糖尿病,延迟或预防胰岛素抵抗,和/或延迟非-胰岛素需要性2型糖尿病进展为胰岛素需要性2型糖尿病;

[0919] (iii) 改善 β -细胞功能,例如减少 β -细胞凋亡,增加 β -细胞功能和/或 β -细胞质量,和/或用于恢复对 β -细胞的葡萄糖敏感性;

[0920] (iv) 预防和/或治疗认知障碍和/或神经变性病症,例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和/或多发性硬化;

[0921] (v) 预防和/或治疗进食障碍,例如肥胖症,例如通过减少食物摄入,降低体重,抑制食欲,诱发饱腹感;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或通过给予抗精神病药物或类固醇诱发的肥胖症;减少胃能动性;延迟胃排空;增加身体能动性;和/或预防和/或治疗肥胖症的并发症,例如骨关节炎和/或尿失禁;

[0922] (vi) 预防和/或治疗糖尿病并发症,例如血管病;神经病,包括外周神经病;肾病;和/或视网膜病;

[0923] (vii) 改善脂质参数,例如预防和/或治疗血脂障碍,降低总血清脂质;增加HDL;降低小的致密LDL;降低VLDL;降低甘油三酯;降低胆固醇;降低在人类中脂蛋白a (Lp(a))的血浆水平;抑制载脂蛋白a (apo(a))的体外和/或体内产生;

[0924] (viii) 预防和/或治疗心血管疾病,例如综合征X、动脉粥样硬化、心肌梗死、冠心病、再灌注损伤、中风、脑缺血、早期心脏或早期心血管疾病、左心室肥大、冠状动脉疾病、高血压、特发性高血压、急性高血压发作、心肌病、心脏机能不全、运动不耐受、急性和/或慢性心力衰竭、心律失常、心律紊乱、晕厥、心绞痛、心脏旁路和/或支架再闭塞、间歇性跛行(闭塞性动脉硬化)、舒张期功能障碍和/或收缩期功能障碍;和/或降低血压,例如降低收缩压;

[0925] (ix) 预防和/或治疗胃肠疾病,例如炎性肠病、短肠综合征或克罗恩病或结肠炎;消化不良和/或胃溃疡;和/或炎症,例如银屑病、银屑病性关节炎、类风湿性关节炎和/或系统性红斑狼疮;

[0926] (x) 预防和/或治疗危急病,例如治疗病危患者、病危多肾病(CIPNP)患者和/或潜在的CIPNP患者;预防危急病或CIPNP的发生;预防、治疗和/或治愈患者的全身炎症反应综合征(SIRS);预防或降低患者在住院期间患有菌血症、败血病和/或感染性休克的可能性;和/或在患有急性疾病的重症监护病房患者中稳定血糖、胰岛素平衡和任选代谢;

[0927] (xi) 预防和/或治疗多囊性卵巢综合征(PCOS);

[0928] (xii) 预防和/或治疗脑疾病,例如脑缺血、脑出血和/或创伤性脑损伤;

[0929] (xiii) 预防和/或治疗睡眠呼吸暂停;和/或

[0930] (xiv) 预防和/或治疗滥用,例如酒精滥用和/或药物滥用。

[0931] 215. 方法,其用于

[0932] (i) 预防和/或治疗所有形式的糖尿病,例如高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受

损、1型糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、MODY（青春晚期糖尿病）、妊娠糖尿病和/或用于减少HbA1C；

[0933] (ii) 延迟或预防糖尿病进展，例如2型糖尿病的进展，延迟葡萄糖耐量受损(IGT)进展为胰岛素需要性2型糖尿病，延迟或预防胰岛素抵抗，和/或延迟非-胰岛素需要性2型糖尿病进展为胰岛素需要性2型糖尿病；

[0934] (iii) 改善 β -细胞功能，例如减少 β -细胞凋亡，增加 β -细胞功能和/或 β -细胞质量，和/或用于恢复对 β -细胞的葡萄糖敏感性；

[0935] (iv) 预防和/或治疗认知障碍和/或神经变性病症，例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和/或多发性硬化；

[0936] (v) 预防和/或治疗进食障碍，例如肥胖症，例如通过减少食物摄入，降低体重，抑制食欲，诱发饱腹感；治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或通过给予抗精神病药物或类固醇诱发的肥胖症；减少胃能动性；延迟胃排空；增加身体能动性；和/或预防和/或治疗肥胖症的并发症，例如骨关节炎和/或尿失禁；

[0937] (vi) 预防和/或治疗糖尿病并发症，例如血管病；神经病，包括外周神经病；肾病；和/或视网膜病；

[0938] (vii) 改善脂质参数，例如预防和/或治疗血脂障碍，降低总血清脂质；增加HDL；降低小的致密LDL；降低VLDL；降低甘油三酯；降低胆固醇；降低在人类中脂蛋白a（Lp(a)）的血浆水平；抑制载脂蛋白a（apo(a)）的体外和/或体内产生；

[0939] (viii) 预防和/或治疗心血管疾病，例如综合征X、动脉粥样硬化、心肌梗死、冠心病、再灌注损伤、中风、脑缺血、早期心脏或早期心血管疾病、左心室肥大、冠状动脉疾病、高血压、特发性高血压、急性高血压发作、心肌病、心脏机能不全、运动不耐受、急性和/或慢性心力衰竭、心律失常、心律紊乱、晕厥、心绞痛、心脏旁路和/或支架再闭塞、间歇性跛行（闭塞性动脉硬化）、舒张期功能障碍和/或收缩期功能障碍；和/或降低血压，例如降低收缩压；

[0940] (ix) 预防和/或治疗胃肠疾病，例如炎性肠病、短肠综合征或克罗恩病或结肠炎；消化不良和/或胃溃疡；和/或炎症，例如银屑病、银屑病性关节炎、类风湿性关节炎和/或系统性红斑狼疮；

[0941] (x) 预防和/或治疗危急病，例如治疗病危患者、病危多肾病(CIPNP)患者和/或潜在的CIPNP患者；预防危急病或CIPNP的发生；预防、治疗和/或治愈患者的全身炎症反应综合征(SIRS)；预防或降低患者在住院期间患有菌血症、败血病和/或感染性休克的可能性；和/或在患有急性疾病的重症监护病房患者中稳定血糖、胰岛素平衡和任选代谢；

[0942] (xi) 预防和/或治疗多囊性卵巢综合征(PCOS)；

[0943] (xii) 预防和/或治疗脑疾病，例如脑缺血、脑出血和/或创伤性脑损伤；

[0944] (xiii) 预防和/或治疗睡眠呼吸暂停；和/或

[0945] (xiv) 预防和/或治疗滥用，例如酒精滥用和/或药物滥用；

[0946] 其中给予药学上有效量的实施方案1-208中任一项的衍生物或实施方案209-210中任一项的类似物。

[0947] 以下是本发明的另外一组具体的实施方案：

[0948] 1. 式I的GLP-1样肽的衍生物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯：

[0949] 式I：

[0950] Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Xaa₁₈-Xaa₁₉-Xaa₂₀-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-Ile-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-Xaa₃₇-Xaa₃₈-Xaa₃₉-Xaa₄₀-Xaa₄₁-Xaa₄₂,

[0951] 其中

[0952] Xaa₇是L-组氨酸、(S)-2-羟基-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸、D-组氨酸、脱氨基-组氨酸、同型组氨酸、N^α-乙酰基-组氨酸、N^α-甲酰基-组氨酸、N^α-甲基-组氨酸、3-吡啶基丙氨酸、2-吡啶基丙氨酸或4-吡啶基丙氨酸；

[0953] Xaa₈是Ala、Gly、Ser、Aib、(1-氨基环丙基)甲酸或(1-氨基环丁基)甲酸;

[0954] Xaa₁是Phe或Leu;

[0955] Xaa₁₆是Val或Leu;

[0956] Xaa₁₈是Ser、Arg、Lys、Val或Leu;

[0957] Xaa₁₉是Tyr或Gln;

[0958] Xaa₂₀是Leu或Met;

[0959] Xaa₇₇是Gly或Glu;

[0960] Xaa₂₃是Gln、Glu、Lys或Arg;

[0961] Xaa₂₅是Ala或Val;

[0962] Xaa₂₆是Arg或Lys;

[0963] Xaa₂₇是Glu、Lys或Leu;

[0964] Xaa₃₀是Ala、Glu或Arg;

[0965] Xaa₃₁是Trp、Lys或His;

[0966] Xaa₃₃是Val、Lys或Arg;

[0967] Xaa₃₄是Lys、Arg、His、Asn或Gln;

[0968] Xaa₃₅是Gly或Ala;

[0969] Xaa₃₆是Arg、Lys,或Gly;

[0970] Xaa₃₇是Gly或Pro;

[0971] Xaa₃₈是Ser、Gly、Ala、Glu、Pro或Lys;

[0972] Xaa₃₉是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;

[0973] Xaa₄₀是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro; Xaa₄₁是Ser、Gly、Ala、Glu或Pro;和

[0974] Xaa₄₂是Lys;

[0975] 前提条件是Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈中的至少一个是Lys;

[0976] 其中

[0977] 在Xaa₄₂上的Lys是第一K残基,和在Xaa₁₈、Xaa₂₃、Xaa₂₇、Xaa₃₁、Xaa₃₆或Xaa₃₈之一上的Lys是第二K残基;

[0978] 所述衍生物包含分别与所述第一和第二K残基连接的第一和第二延长部分,其中第一和第二延长部分具有式Chem. 1:

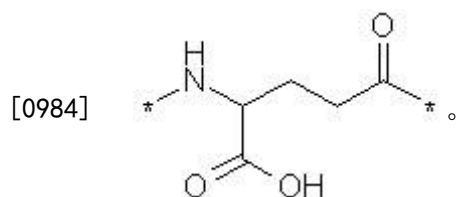
[0979] Chem. 1: $\text{HOO}(\text{C}-\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-*$.

[0980] 2. 实施方案1的衍生物,其中各个第一和第二延长部分分别与第一和第二K残基连接,任选分别经过第一和第二接头。

[0981] 3. 实施方案2的衍生物,其中第一和第二接头各自掺入*-NH基团和*-CO基团。

[0982] 4. 实施方案2-3中任一项的衍生物,其中各个第一和第二接头包含式Chem. 2的元素_1:

[0983] Chem. 2:



[0985] 5. 实施方案1-4中任一项的衍生物,其中在Xaa₁₈上的Lys是第二K残基。

[0986] 6. 实施方案1-4中任一项的衍生物,其中在Xaa₂₃上的Lys是第二K残基。

[0987] 7. 实施方案1-4中任一项的衍生物,其中在Xaa₂₇上的Lys是第二K残基。

[0988] 8. 实施方案1-4中任一项的衍生物,其中在Xaa₃₁上的Lys是第二K残基。

[0989] 9. 实施方案1-4中任一项的衍生物,其中在Xaa₃₆上的Lys是第二K残基。

[0990] 10. 实施方案1-4中任一项的衍生物,其中在Xaa₃₈上的Lys是第二K残基。

[0991] 11. 选自以下的GLP-1衍生物:Chem. 21、Chem. 22、Chem. 23、Chem. 24、Chem. 25、Chem. 26、Chem. 27和Chem. 28;或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[0992] 12. 呈GLP-1类似物形式的中间产物,当与GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO: 1) 相比时,其包含以下氨基酸变化:

[0993] i) (8Aib, 22E, 26R, 27K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);ii) (8Aib, 22E, 26R, 31K, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);iii) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 38K, 39G, 40G, 41S, 42K);iv) (8Aib, 22E, 23K, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);v) (8Aib, 22E, 26R, 34R, 36K, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K);或vi) (8Aib, 18K, 22E, 26R, 34R, 38G, 39G, 40G, 41S, 42K)。

[0994] 13. 药物组合物,包含实施方案1-11中任一项的衍生物或实施方案12的类似物和药学上可接受的赋形剂。

[0995] 14. 实施方案1-11中任一项的衍生物或实施方案12的类似物,其用作药物。

[0996] 15. 实施方案1-11中任一项的衍生物或实施方案12的类似物,其用于

[0997] (i) 预防和/或治疗所有形式的糖尿病,例如高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量受损、1型糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、MODY (青春晚期糖尿病)、妊娠糖尿病和/或用于减少HbA1C;

[0998] (ii) 延迟或预防糖尿病进展,例如2型糖尿病的进展,延迟葡萄糖耐量受损(IGT)进展为胰岛素需要性2型糖尿病,延迟或预防胰岛素抵抗,和/或延迟非-胰岛素需要性2型糖尿病进展为胰岛素需要性2型糖尿病;

[0999] (iii) 改善β-细胞功能,例如减少β-细胞凋亡,增加β-细胞功能和/或β-细胞质量,和/或用于恢复对β-细胞的葡萄糖敏感性;

[1000] (iv) 预防和/或治疗认知障碍和/或神经变性病,例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和/或多发性硬化;

[1001] (v) 预防和/或治疗进食障碍,例如肥胖症,例如通过减少食物摄入,降低体重,抑制食欲,诱发饱腹感;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或通过给予抗精神病药物或类固醇诱发的肥胖症;减少胃能动性;延迟胃排空;增加身体能动性;和/或预防和/或治疗肥

胖症的并发症,例如骨关节炎和/或尿失禁;

[1002] (vi) 预防和/或治疗糖尿病并发症,例如血管病;神经病,包括外周神经病;肾病;和/或视网膜病;

[1003] (vii) 改善脂质参数,例如预防和/或治疗血脂障碍,降低总血清脂质;增加HDL;降低小的致密LDL;降低VLDL;降低甘油三酯;降低胆固醇;降低在人类中脂蛋白a (Lp(a))的血浆水平;抑制载脂蛋白a (apo(a))的体外和/或体内产生;

[1004] (viii) 预防和/或治疗心血管疾病,例如综合征X、动脉粥样硬化、心肌梗死、冠心病、再灌注损伤、中风、脑缺血、早期心脏或早期心血管疾病、左心室肥大、冠状动脉疾病、高血压、特发性高血压、急性高血压发作、心肌病、心脏机能不全、运动不耐受、急性和/或慢性心力衰竭、心律失常、心律紊乱、晕厥、心绞痛、心脏旁路和/或支架再闭塞、间歇性跛行(闭塞性动脉硬化)、舒张期功能障碍和/或收缩期功能障碍;和/或降低血压,例如降低收缩压;

[1005] (ix) 预防和/或治疗胃肠疾病,例如炎性肠病、短肠综合征或克罗恩病或结肠炎;消化不良和/或胃溃疡;和/或炎症,例如银屑病、银屑病性关节炎、类风湿性关节炎和/或系统性红斑狼疮;

[1006] (x) 预防和/或治疗危急病,例如治疗病危患者、病危多肾病(CIPNP)患者和/或潜在的CIPNP患者;预防危急病或CIPNP的发生;预防、治疗和/或治愈患者的全身炎症反应综合征(SIRS);预防或降低患者在住院期间患有菌血症、败血病和/或感染性休克的可能性;和/或在患有急性疾病的重症监护病房患者中稳定血糖、胰岛素平衡和任选代谢;

[1007] (xi) 预防和/或治疗多囊性卵巢综合征(PCOS);

[1008] (xii) 预防和/或治疗脑疾病,例如脑缺血、脑出血和/或创伤性脑损伤;

[1009] (xiii) 预防和/或治疗睡眠呼吸暂停;和/或

[1010] (xiv) 预防和/或治疗滥用,例如酒精滥用和/或药物滥用。

实施例

[1011] 本实验部分自缩略语列表开始,接着是包括用于合成和表征本发明的类似物和衍生物的通用方法的部分。然后接着大量实施例,其涉及具体GLP-1衍生物的制备,最后包括大量实施例,其涉及这些类似物和衍生物的活性和性质(标题为药理学方法的部分)。实施例起说明本发明的作用。

[1012] 材料与方法

[1013] 缩略语列表

[1014] Aib: α -氨基异丁酸(2-氨基异丁酸)

[1015] AcOH: 乙酸

[1016] API: 有效药物成分

[1017] AUC: 曲线下面积

[1018] BG: 血糖

[1019] BHK 幼仓鼠肾

[1020] BW: 体重

[1021] Boc: 叔丁氧羰基

[1022] Bom: 苯甲氧基甲基

- [1023] BSA: 牛血清白蛋白
- [1024] Bzl: 苄基
- [1025] CAS: 化学文摘服务社
- [1026] Clt: 2-氯三苯甲基
- [1027] collidine: 2,4,6-三甲基吡啶
- [1028] DCM: 二氯甲烷
- [1029] Dde: 1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环亚己基)乙基
- [1030] DesH: 脱-氨基组氨酸(咪唑并丙酸或3-(咪唑-5-基)丙酸), Imp)
- [1031] DIC: 二异丙基碳二亚胺
- [1032] DIPEA: 二异丙基乙胺
- [1033] DMAP: 4-二甲基氨基吡啶
- [1034] DMEM: Dulbecco's改良Eagle's培养基(DMEM)
- [1035] DooaSuc: 8-氨基-3,6-二氧杂辛基或琥珀酰胺酸
- [1036] EDTA: 乙二胺四乙酸
- [1037] EGTA: 乙二醇四乙酸
- [1038] FCS: 胎牛血清
- [1039] Fmoc: 9-芴基甲基氧基羰基
- [1040] HATU: (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)
- [1041] HBTU: (2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)
- [1042] HEPES: 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸
- [1043] HFIP 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇或六氟异丙醇
- [1044] HOAt: 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
- [1045] HOBt: 1-羟基苯并三唑
- [1046] HPLC: 高效液相色谱
- [1047] HSA: 人血清白蛋白
- [1048] IBMX: 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤
- [1049] Imp: 咪唑并丙酸或(3-(咪唑-5-基)丙酸)(亦称为脱-氨基组氨酸, DesH)
- [1050] Inp: 异哌啶酸
- [1051] i.v. 静脉内
- [1052] ivDde: 1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代环亚己基)-3-甲基丁基
- [1053] IVGTT: 静脉葡萄糖耐量试验
- [1054] LCMS: 液相色谱质谱
- [1055] LYD: Landrace Yorkshire Duroc
- [1056] MALDI-MS: 参见MALDI-TOF MS
- [1057] MALDI-TOF MS: 基质辅助的激光解吸/电离飞行时间质谱
- [1058] MeOH: 甲醇
- [1059] Mmt: 4-甲氧基三苯甲基
- [1060] Mtt: 4-甲基三苯甲基
- [1061] NMP: N-甲基吡咯烷酮

- [1062] OBz: 苯甲酰基酯
- [1063] OEG: 8-氨基-3,6-二氧杂辛酸
- [1064] OPfp: 五氟苯氧基
- [1065] OPnp: 对硝基苯氧基
- [1066] OSu: 0-琥珀酰亚胺基酯(羟基琥珀酰亚胺酯)
- [1067] OtBu: 叔丁基酯
- [1068] Oxyrna Pure®: 氰基-羟基亚氨基-乙酸乙酯
- [1069] Pbf: 2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰
- [1070] PBS: 磷酸盐缓冲盐水
- [1071] PD: 药效学
- [1072] Pen/Strep: 青霉素/链霉素
- [1073] PK: 药代动力学
- [1074] RP: 反相
- [1075] RP-HPLC: 反相高效液相色谱
- [1076] RT: 室温
- [1077] Rt: 保留时间
- [1078] s.c.: 皮下
- [1079] SD: 标准偏差
- [1080] SEC-HPLC: 大小排阻高效液相色谱
- [1081] SEM: 平均值的标准误差
- [1082] SPA: 闪烁逼近测定法
- [1083] SPPS: 固相肽合成
- [1084] TBME: 叔丁基甲基酯
- [1085] tBu: 叔丁基
- [1086] TFA: 三氟乙酸
- [1087] TIS: 三异丙基硅烷
- [1088] TLC: 薄层色谱
- [1089] Tos: 甲苯磺酸酯(或对甲苯磺酰)
- [1090] TotaGlyc: 13-氨基-4,7,10-三氧杂十三烷基二甘醇酰胺酸
- [1091] Tris: 三(羟基甲基)氨基甲烷或2-氨基-2-羟基甲基-丙烷-1,3-二醇
- [1092] Trt: 三苯基甲基(三苯甲基)
- [1093] Trx: 氨甲环酸
- [1094] TtdSuc: 13-氨基-4,7,10-三氧杂十三烷基琥珀酰胺酸
- [1095] UPLC: 超高效液相色谱
- [1096] 特殊材料
- [1097] 二十烷二酸单-叔丁基酯
- [1098] 二十二烷二酸单-叔丁基酯
- [1099] 十九烷二酸单-叔丁基酯
- [1100] 十九烷二酸

- [1101] Fmoc-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸
[1102] Fmoc-8-氨基-3,6-二氧杂辛基琥珀酰胺酸
[1103] Fmoc-13-氨基-4,7,10-三氧杂十三烷基琥珀酰胺酸
[1104] Fmoc-13-氨基-4,7,10-三氧杂十三烷基二甘醇酰胺酸
[1105] Fmoc-氨甲环酸
[1106] Fmoc-Lys (Mtt) -OH
[1107] Fmoc-Glu-OtBu
[1108] Boc-Lys (Fmoc) -OH
[1109] 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP)
[1110] 叔丁基甲基酯 (TBME)
[1111] 二十烷二酸单-叔丁基酯、二十二烷二酸单-叔丁基酯和十九烷二酸单-叔丁基酯的制备描述于下文部分2,和11种最后提及的物质经市售获得。

[1112] 化学方法

[1113] 本部分分成两部分:涉及通用方法的部分A (制备 (A1) ; 和检测和表征 (A2)) ; 和部分B,其中描述了大量具体实施例化合物的制备和表征。

[1114] A. 通用方法

[1115] A1. 制备方法

[1116] 本部分涉及固相肽合成的方法 (SPPS方法,包括用于氨基酸脱保护的方法,用于从树脂裂解肽的方法,和用于其纯化的方法),以及用于检测和表征得到的肽的方法 (LCMS、MALDI和UPLC方法)。肽的固相合成在某些情况下可通过使用在二-肽酰胺键上用基团保护的二-肽改进,所述基团可在酸性条件下裂解,例如但不限于2-Fmoc-氧基-4-甲氧基苄基或2,4,6-三甲氧基苄基。在其中丝氨酸或苏氨酸存在于肽中的情况下,可使用假脯氨酸二-肽(可获自例如Novabiochem,亦参见W.R. Sampson (1999), J. Pep. Sci. 5, 403)。使用的Fmoc-保护的氨基酸衍生物是推荐的标准品。Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg (Pbf) -OH、Fmoc-Asn (Trt) -OH、Fmoc-Asp (OtBu) -OH、Fmoc-Cys (Trt) -OH、Fmoc-Gln (Trt) -OH、Fmoc-Glu (OtBu) -OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His (Trt) -OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys (Boc) -OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ser (tBu) -OH、Fmoc-Thr (tBu) -OH、Fmoc-Trp (Boc) -OH、Fmoc-Tyr (tBu) -OH或Fmoc-Val-OH等,由例如Anaspec、Bachem、Iris Biotech或Novabiochem提供。在未说明其它情况下,使用天然L-形式的氨基酸。N-末端氨基酸在 α 氨基上被Boc保护(例如对于在N-端具有His的肽,Boc-His (Boc) -OH或Boc-His (Trt) -OH)。在使用SPPS进行模块白蛋白结合部分连接的情况下,使用以下合适保护的结构单元例如但不限于Fmoc-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸、Fmoc-氨甲环酸、Fmoc-4-哌啶甲酸、Fmoc-Glu-OtBu、Fmoc-Lys (Fmoc) -OH,自例如Anaspec、Bachem、Iris Biotech或Novabiochem提供。二十烷二酸单-叔丁基酯、二十二烷二酸单-叔丁基酯和十九烷二酸单-叔丁基酯可如下所述制备。下文陈述的所有操作以250- μ mol合成规模进行。

[1117] 1. 树脂结合的保护肽骨架的合成

[1118] 方法:SPPS_P

[1119] SPPS_P在来自Protein Technologies (Tucson, AZ 85714 U.S.A.)的Prelude固相肽合成仪上以250- μ mol规模使用相对于树脂负载例如低负载Fmoc-Gly-Wang (0.35

mmol/g)的6倍过量的Fmoc-氨基酸(300 mM,在具有300 mM HOAt或Oxyma Pure®的NMP中)进行。Fmoc-脱保护使用含20%哌啶的NMP进行。使用3 : 3 : 3 : 4氨基酸/(HOAt或Oxyma Pure®)/DIC/三甲基吡啶在NMP中进行偶联。NMP和DCM顶端洗涤(7 ml, 0.5 min, 各自2 x 2)在脱保护和偶联步骤之间进行。偶联时间通常为60分钟。一些氨基酸,包括但不限于Fmoc-Arg (Pbf) -OH、Fmoc-Aib-OH或Boc-His (Trt) -OH,被“双偶联”,这意味着在第一次偶联后(例如60 min),将树脂沥干,加入更多试剂(氨基酸、(HOAt或Oxyma Pure®)、DIC和三甲基吡啶),使混合物再次反应(例如60 min)。

[1120] 方法: SPPS_L

[1121] SPPS_L在来自CEM Corp. (Matthews, NC 28106, U.S.A.)的基于微波的Liberty肽合成仪上以250- μ mol或100- μ mol规模使用相对于树脂负载例如低负载Fmoc-Gly-Wang (0.35 mmol/g)的6倍过量的Fmoc-氨基酸(300 mM,在具有300 mM HOAt或Oxyma Pure®的NMP中)进行。Fmoc-脱保护使用含5%哌啶的NMP在最高75°C下进行30秒,其中在树脂沥干和用NMP洗涤后,这次在75°C下重复Fmoc-脱保护2分钟。使用1 : 1 : 1 氨基酸/(HOAt或Oxyma Pure®)/DIC在NMP中进行偶联。偶联时间和温度通常为在最高75°C下5分钟。对于更大规模的反应,使用更长的偶联时间,例如10 min。组氨酸氨基酸在50°C被双偶联,或如果在前的氨基酸具有空间位阻(例如Aib),则被四偶联。精氨酸氨基酸在室温下被偶联25分钟,然后加热至75°C 5分钟。一些氨基酸,例如但不限于Aib,被“双偶联”,这意味着在第一次偶联后(例如在75°C 5 min),将树脂沥干,加入更多试剂(氨基酸、(HOAt或Oxyma Pure®)和DIC),再次加热混合物(例如在75°C 5 min)。在脱保护和偶联步骤之间进行NMP洗涤(5 x 10 ml)。

[1122] 2. 白蛋白结合剂的合成

[1123] 二十烷二酸单-叔丁基酯可按本领域已知制备,例如描述于WO 2010102886 A1。

[1124] 二十二烷二酸单叔丁酯可按下述制备:

[1125] 将甲硼烷-四氢呋喃复合物在四氢呋喃(94.1 mL, 94.1 mmol)中的1 M溶液在0°C下在氩气下滴加至二十烷二酸单叔丁酯(25.0 g, 62.7 mmol)在无水四氢呋喃(140 mL)中的溶液。将得到的溶液在0°C下搅拌2小时,然后除去冷却浴并将混合物在室温下搅拌过夜。加入碳酸氢钠的饱和和水性溶液(300 mL)和水(100 mL),得到的混合物用二氯甲烷(250 mL, 2 x 100 mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥和蒸发至干。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化(洗脱液:二氯甲烷/甲醇99:1)。蒸发具有纯产物的级分,将残余物再次色谱分离(洗脱液:二氯甲烷/甲醇99:1)。合并产物和真空干燥,得到20-羟基-二十酸叔丁酯,为白色固体。

[1126] 收率:16.50 g (68%)。

[1127] ^1H NMR谱(300 MHz, CDCl_3 , δ_{H}): 3.64 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 2.20 (t, J=7.5 Hz, 2 H); 1.65-1.51 (m, 4 H); 1.45 (s, 9 H); 1.36-1.21 (m, 30 H)。

[1128] 将上文制备的醇(16.5 g, 42.9 mmol)溶于无水二氯甲烷(90 mL)。加入三乙胺(9.00 mL, 64.4 mmol),将反应混合物冷却至0°C和滴加甲磺酰氯(4.00 mL, 51.5 mmol)。在1小时后,将反应混合物升温至室温和搅拌过夜。加入水(1.5 mL)并将混合物搅拌30分钟。蒸发溶剂,加入乙酸乙酯(200 mL)和混合物用1 M盐酸(2 x 100 mL)、5%的碳酸钠溶液(2 x 100 mL)和水(100 mL)萃取。用无水硫酸钠干燥,过滤和蒸发溶剂后,获得20-甲磺酰

基氧基-二十酸叔丁酯,为白色固体。

[1129] 收率:19.80 g (100%)。

[1130] ^1H NMR谱(300 MHz, CDCl_3 , δ_{H}): 4.22 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H); 3.01 (s, 3 H); 2.20 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H); 1.81-1.68 (m, 2 H); 1.63-1.51 (m, 2 H); 1.44 (s, 9 H); 1.34-1.22 (m, 30 H)。

[1131] 将上文制备的甲磺酸酯(17.8 g, 38.5 mmol)溶于丙酮(250 mL),加入溴化锂(6.69 g, 77.0 mmol),将反应混合物回流过夜。在冷却后,蒸发溶剂,加入乙酸乙酯(300 mL),混合物用5%的碳酸氢钠溶液(3 x 170 mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥和蒸发。将产物在真空中干燥,得到20-溴-二十酸叔丁酯,为白色固体。

[1132] 收率:17.10 g (99%)。

[1133] ^1H NMR谱(300 MHz, CDCl_3 , δ_{H}): 3.41 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H); 2.20 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H); 1.90-1.77 (m, 2 H); 1.64-1.50 (m, 2 H); 1.43 (s, 9 H); 1.34-1.13 (m, 30 H)。

[1134] 在氮气下将氢化钠(60%分散液,在矿物油中,3.96 g, 99.0 mmol)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(100 mL)。加入丙二酸二甲酯(22.6 mL, 198 mmol),将反应混合物在100℃下短暂加热,然后冷却至室温,加入上文制备的20-溴-二十酸叔丁酯(14.8 g, 33.0 mmol)的*N,N*-二甲基甲酰胺(150 mL)溶液。将反应混合物在100℃加热4小时。在冷却至室温后,加入乙酸乙酯(150 mL),有机溶液用饱和水性氯化铵(3 x 100 mL)和盐水(100 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥和蒸发至干。残余物通过柱色谱在硅胶上纯化(洗脱液:己烷/乙酸乙酯96:4至93:7),得到2-甲氧基羰基-二十二烷二酸22-叔丁酯1-甲酯,为白色固体。

[1135] 收率:16.10 g (97%)。

[1136] ^1H NMR谱(300 MHz, CDCl_3 , δ_{H}): 3.74 (s, 6 H); 3.36 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H); 2.20 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H); 1.95-1.84 (m, 2 H); 1.64-1.51 (m, 2 H); 1.44 (s, 9 H); 1.34-1.21 (m, 32 H)。

[1137] 将上文制备的2-甲氧基羰基-二十二烷二酸22-叔丁酯1-甲酯(16.1 g, 32.3 mmol)溶于四氢呋喃(85 mL),加入氢氧化锂一水合物(4.07 g, 96.9 mmol)的水溶液(75 mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用1 M盐酸酸化,用乙酸乙酯(4 x 150 mL)萃取。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥和蒸发。将产物真空干燥,得到2-羧基-二十二烷二酸22-叔丁酯,为白色固体。

[1138] 收率:14.50 g (95%)。

[1139] ^1H NMR谱(300 MHz, CDCl_3 , δ_{H}): 3.44 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H); 2.22 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H); 2.00-1.89 (m, 2 H); 1.63-1.52 (m, 2 H); 1.45 (s, 9 H); 1.37-1.20 (m, 32 H)。

[1140] 将2-羧基-二十二烷二酸22-叔丁酯(14.5 g, 30.8 mmol)溶于甲苯(170 mL)和在110℃回流48小时。蒸发溶剂,残余物通过柱色谱在硅胶上纯化(洗脱液:二氯甲烷/甲醇97:3),得到标题化合物,为白色固体。

[1141] 收率:5.25 g (40%)。

[1142] 总收率:5.25 g (25%)。

[1143] ^1H NMR谱(300 MHz, CDCl_3 , δ_{H}): 2.35 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H); 2.21 (t, $J=$

7.5 Hz, 2 H); 1.68-1.53 (m, 4 H); 1.45 (s, 9 H); 1.35-1.22 (m, 32 H)。

[1144] 十九烷二酸单-叔丁基酯可按以下所述制备:

[1145] 将十九烷二酸 (26.1 g, 79.5 mmol) 在甲苯 (140 mL) 和叔丁醇 (32 mL, 334.8 mmol, 4.4 eq.) 的混合物中的悬浮液加热至回流温度 (97°C)。混合物变成澄清黄色溶液。加入 DMAP (1.9 g, 15.2 mmol, 0.2 eq.), 接着经 90 分钟逐滴加入含 Boc₂O 的甲苯 (75 mL)。观察到大量 CO₂ 放出。在回流温度下搅拌混合物过夜和浓缩至白色浆液。加入冷的甲苯 (200 mL), 经过过滤除去固体, 用甲苯洗涤和真空干燥 (45°C) (6.2 g, 原料)。将滤液浓缩 (45°C), 加入庚烷 (350 mL) 至油性残余物中。在 0°C 搅拌白色悬浮液 1 小时, 经过过滤分离固体。将黄油样过滤残余物溶于 TBME, 通过滤器清洗。分别浓缩庚烷滤液和 TBME 滤液。庚烷残余物 (10 g) 主要包含二-酯 (约 80%), 而 TBME 残余物 (13.3 g) 主要包含单-酯 (约 80%)。TBME 残余物通过快速色谱纯化 (二氧化硅: 500 g, 洗脱液: CH₂Cl₂/IPA 98:2 至 97:3)。获得标题化合物, 为白色固体 (10.3 g, 33%)。

[1146] ¹H NMR 谱 (300 MHz, CDCl₃, delta_H): 2.35 (t, J=7.6 Hz, 2 H); 2.20 (t, J=7.6 Hz, 2 H); 1.68-1.53 (m, 4 H); 1.43 (s, 9 H); 1.39-1.22 (m, 26 H)。

[1147] 3. 连接侧链至树脂结合的保护肽骨架

[1148] 当酰化作用存在于赖氨酸侧链上时, 待酰化的赖氨酸的 ε 氨基被 Mtt、Mmt、Dde、ivDde 或 Boc 保护, 这取决于用于连接延长部分和接头的途径。Dde- 或 ivDde- 脱保护用含 2% 胍的 NMP 进行 (2 x 20 mL, 各自 10 min), 接着 NMP 洗涤 (4 x 20 mL)。Mtt- 或 Mmt- 脱保护用含 2% TFA 和 2-3% TIS 的 DCM 进行 (5 x 20 mL, 各自 10 min), 接着 DCM (2 x 20 mL)、含 10% MeOH 和 5% DIPEA 的 DCM (2 x 20 mL) 和 NMP (4 x 20 mL) 洗涤, 或通过用六氟异丙醇/DCM 处理 (75:25, 5 x 20 mL, 各自 10 min), 接着如上述洗涤。在一些情况下, Mtt 基团在 Liberty 肽合成仪上通过自动化步骤除去。Mtt 脱保护用六氟异丙醇或六氟异丙醇/DCM (75:25) 在室温下进行 30 min, 接着用 DCM (7 mL x 5) 洗涤, 接着 NMP 洗涤 (7 mL x 5)。延长部分和/或接头可通过树脂结合的肽的酰化作用或通过溶液中未保护的肽的酰化作用连接至肽。在延长部分和/或接头连接至保护的肽基树脂的情况下, 连接可以使用 SPPS 和合适保护的结构单元而模块化。

[1149] 方法: SC_P

[1150] N-ε-赖氨酸保护基团如上所述除去, 赖氨酸的化学修饰在 Prelude 肽合成仪上使用上述的合适保护的结构单元通过一个或多个自动化步骤进行。双偶联如 SPPS_P 中所述进行, 每次偶联 3 小时。

[1151] 方法: SC_L

[1152] N-ε-赖氨酸保护基团如上所述除去, 赖氨酸的化学修饰在 Liberty 肽合成仪上使用上述的合适保护的结构单元通过一个或多个自动化步骤进行。双偶联如 SPPS_L 中所述进行。

[1153] 4. 有或没有连接的侧链的树脂结合的肽的裂解和纯化

[1154] 方法: CP_M1

[1155] 在合成后, 树脂用 DCM 洗涤, 通过用 TFA/TIS/水 (95/2.5/2.5 或 92.5/5/2.5) 处理 2-3 小时将肽从树脂上裂解, 接着用乙醚沉淀。将肽溶于合适的溶剂 (例如 30% 乙酸) 和通过标准 RP-HPLC 使用乙腈/水/TFA 在 C18, 5 μm 柱上纯化。通过 UPLC、MALDI 和 LCMS 方法的组合分析

级分,合并合适的级分并冻干。

[1156] 如果需要的话,可使用本领域已知的方法将肽反荷离子交换为钠。作为实例,将约 2 g肽溶于250 ml乙腈/水(50/50)中,在制备型RP-HPLC系统中负载到Waters X-Bridge C8, 5 μ M, 50x250 mm柱上。负载后,将柱用水以60 ml/min的流速洗涤8分钟,并用0.01 N NaOH pH 11以60 ml/min的流速洗涤2 x 8分钟。肽的钠盐使用等度的水流以60 ml/min洗脱10分钟,接着5%至85%乙腈的线性梯度洗脱30分钟。

[1157] 方法: CP_M2

[1158] 合成后,树脂用DCM洗涤,通过用TFA/TIS/水(95/2.5/2.5或92.5/5/2.5)处理2-3小时将肽从树脂上裂解,接着用乙醚沉淀。将肽溶于合适的溶剂(例如30%乙酸),通过标准RP-HPLC在Kinetex C18, 5 μ m柱上纯化,用含0.09M磷酸氢二铵的水/乙腈(90:10, pH 3.0)和乙腈/2-丙醇/水(60:20:20)的二元混合物洗脱。然后通过标准RP-HPLC在C18, 5 μ m柱上使用乙腈/水/TFA将肽进一步纯化。通过UPLC、MALDI和LCMS方法的组合分析级分,合并合适的级分并冻干。

[1159] 如果需要的话,可使用本领域已知的方法将肽反荷离子交换为钠。作为实例,将约 2 g肽溶于250 ml乙腈/水(50/50),在制备型RP-HPLC系统中负载到Waters X-Bridge C8, 5 μ M, 50x250 mm柱上。负载后,将柱用水以60 ml/min的流速洗涤8分钟,并用0.01 N NaOH pH 11以60 ml/min的流速洗涤2 x 8分钟。肽的钠盐使用等度的水流以60 ml/min洗脱10分钟,接着5%至85%乙腈的线性梯度洗脱30分钟。

[1160] A2. 用于检测和表征的通用方法

[1161] 1. LC-MS方法

[1162] 方法: LCMS01

[1163] 在由来自Micromass的Waters Acquity UPLC系统和LCT Premier XE质谱组成的设置上进行LCMS01v1。洗脱液:A: 含0.1%甲酸的水;B: 含0.1%甲酸的乙腈。在室温下通过注射合适体积的样品(优选2-10 μ l)到柱上进行分析,所述柱用A和B的梯度洗脱。UPLC条件、检测器设定和质谱设定为:柱: Waters Acquity UPLC BEH, C-18, 1.7 μ m, 2.1mm x 50mm。梯度:在4.0分钟(或者8.0分钟)期间线性5% - 95%乙腈,0.4ml/min。检测:214 nm(自TUV(可调UV检测器)模拟输出)。MS电离模式:API-ES。扫描:100-2000 amu(或者500-2000 amu),步距0.1 amu。

[1164] 2. UPLC方法

[1165] 方法: UPLC02v

[1166] 使用配置有双波段检测器的Waters UPLC系统进行RP-分析。使用ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7 μ m, 2.1 mm x 150 mm柱在40°C,收集在214nm和254nm的UV检测。UPLC系统与两个洗脱容器连接,所述容器包含:A: 99.95% H₂O, 0.05% TFA;B: 99.95% CH₃CN, 0.05% TFA。使用以下线性梯度:95% A, 5% B至95% A, 5% B,经16分钟以0.40 ml/min的流速。

[1167] 3. MALDI-MS方法

[1168] 方法: MALDI01v01

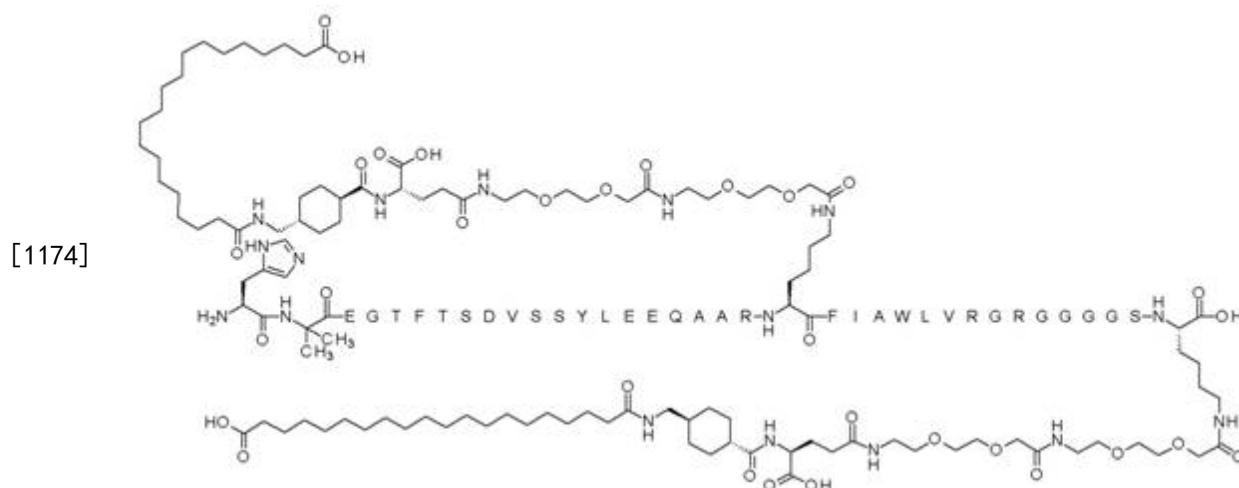
[1169] 使用基质辅助的激光解吸和电离飞行时间质谱测定分子量,在Microflex或Autoflex (Bruker)上记录。使用 α -氰基-4-羟基肉桂酸的基质。

[1170] B. 实施例化合物的制备

[1171] 实施例1

[1172] N{ε-27} - [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基] 环己烷羰基] 氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] - [Aib8, Glu22, Arg26, Lys27, Arg34] - GLP-1- (7-37) - 肽基- Gly- Gly- Gly- Ser- N{ε} [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基] 环己烷羰基] 氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] Lys

[1173] Chem. 21:



[1175] 肽是SEQ ID NO: 2。

[1176] 合成方法: SPPS_P; SC_P; CP_M1

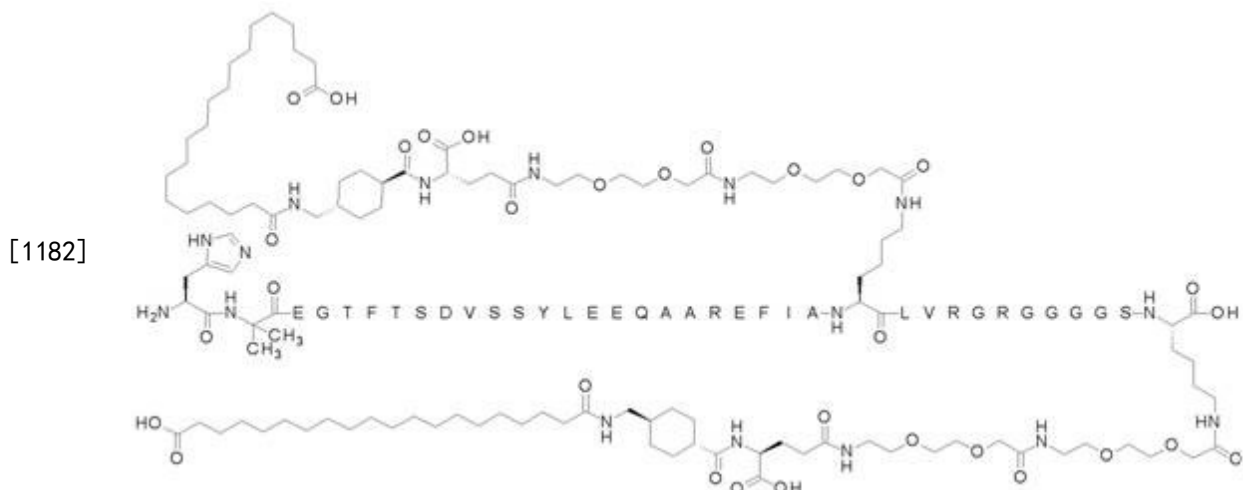
[1177] UPLC02: Rt = 10.6 min

[1178] MALDI01v01: 计算值m/z = 5649; 实测值m/z = 5648

[1179] 实施例2

[1180] N{ε-31} - [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基] 环己烷羰基] 氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] - [Aib8, Glu22, Arg26, Lys31, Arg34] - GLP-1- (7-37) - 肽基- Gly- Gly- Gly- Ser- N{ε} [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基] 环己烷羰基] 氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙酰基] Lys

[1181] Chem. 22:



[1183] 肽是SEQ ID NO: 3。

[1184] 合成方法: SPPS P; SC P; CP M1

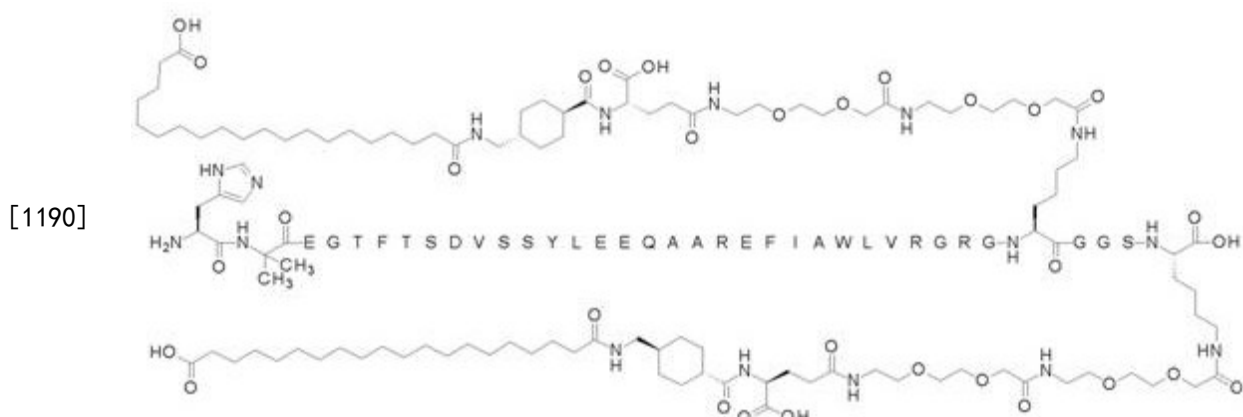
[1185] UPLC02: Rt = 10.6 min

[1186] MALDI01v01: 计算值 $m/z = 5593$;实测值 $m/z = 5590$

[1187] 实施例3

[1188] N{α} ([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε} [2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ε} [2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

[1189] Chem. 23:



[1191] 肽是SEQ ID NO: 4。

[1192] 合成方法: SPPS P; SC P; CP M1

[1193] UPLC02: Rt =10.8 min

[1194] MALDI01v01: 计算值 $m/z = 5722$;实测值 $m/z = 5720$

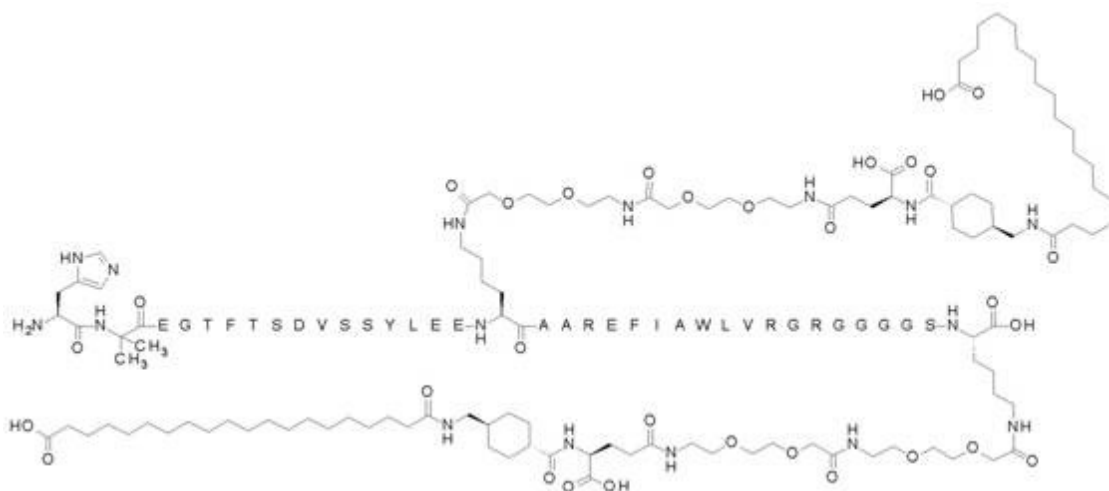
[1195] 实施例4

[1196] N{ε-23}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羧基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8,Glu22,Lys23,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基-Gly-Gly-Gly-Ser-N{ε}[2-

[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

[1197] Chem. 24:

[1198]



[1199] 肽是SEQ ID NO: 5。

[1200] 合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

[1201] UPLC02: Rt =10.6 min

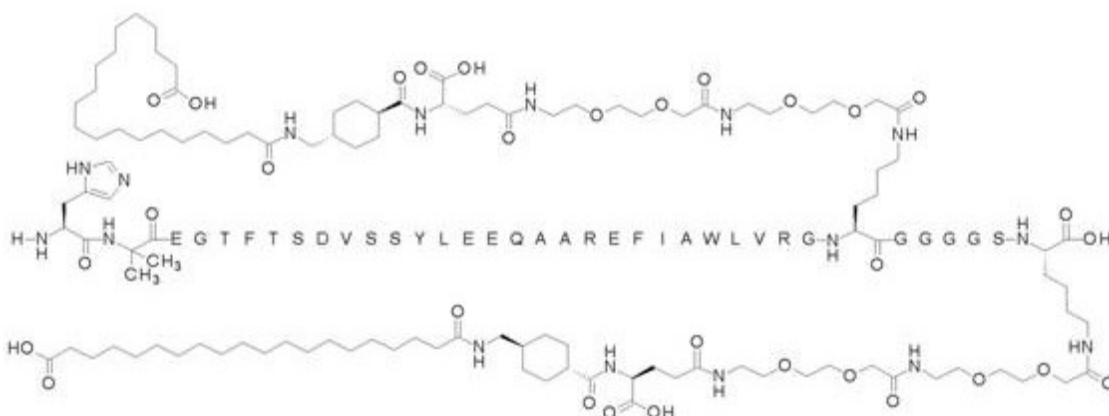
[1202] MALDI01v01: 计算值m/z = 5651;实测值m/z = 5649

[1203] 实施例5

[1204] N{ε-36}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-肽基-Gly-Gly-Gly-Ser-N{ε}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

[1205] Chem. 25:

[1206]



[1207] 肽是SEQ ID NO: 6。

[1208] 合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

[1209] UPLC02: Rt =11.3 min

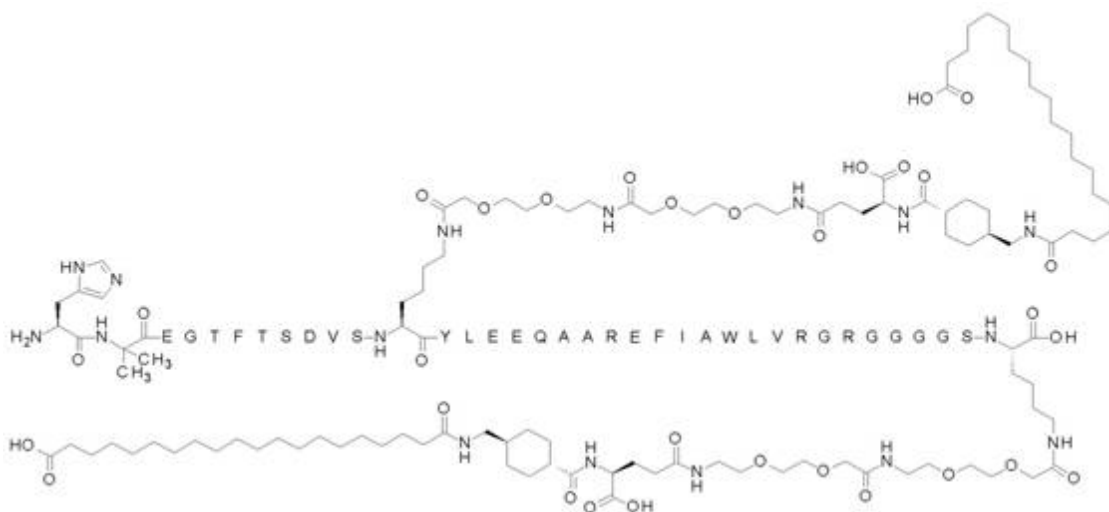
[1210] MALDI01v01: 计算值m/z = 5623;实测值m/z = 5621

[1211] 实施例6

[1212] N{ε-18} - [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基] - [Aib8,Lys18,Glu22,Arg26,Arg34] - GLP-1- (7-37) - 肽基-Gly-Gly-Gly-Ser-N{ε} [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

[1213] Chem. 26:

[1214]



[1215] 肽是SEQ ID NO: 7。

[1216] 合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

[1217] UPLC02: Rt = 10.8 min

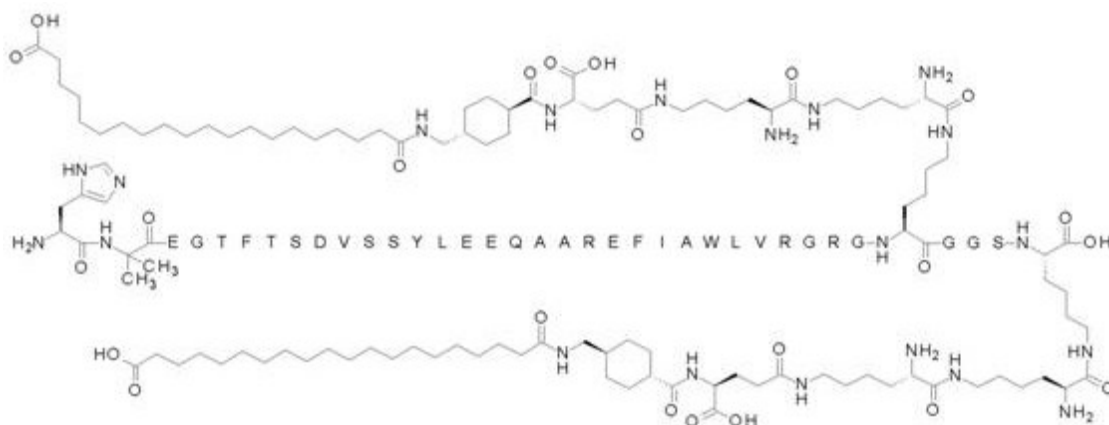
[1218] LCMS01: Rt = 2.6 min, m/3 = 1898;m/4 = 1424;m/3 = 1139

[1219] 实施例7

[1220] N{α} ([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34] - GLP-1- (7-37) - 肽基) - N{ε} [(2S) -2-氨基-6-[[(2S) -2-氨基-6-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]己酰基]氨基]己酰基]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ε} [(2S) -2-氨基-6-[[(2S) -2-氨基-6-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]己酰基]氨基]己酰基]Lys

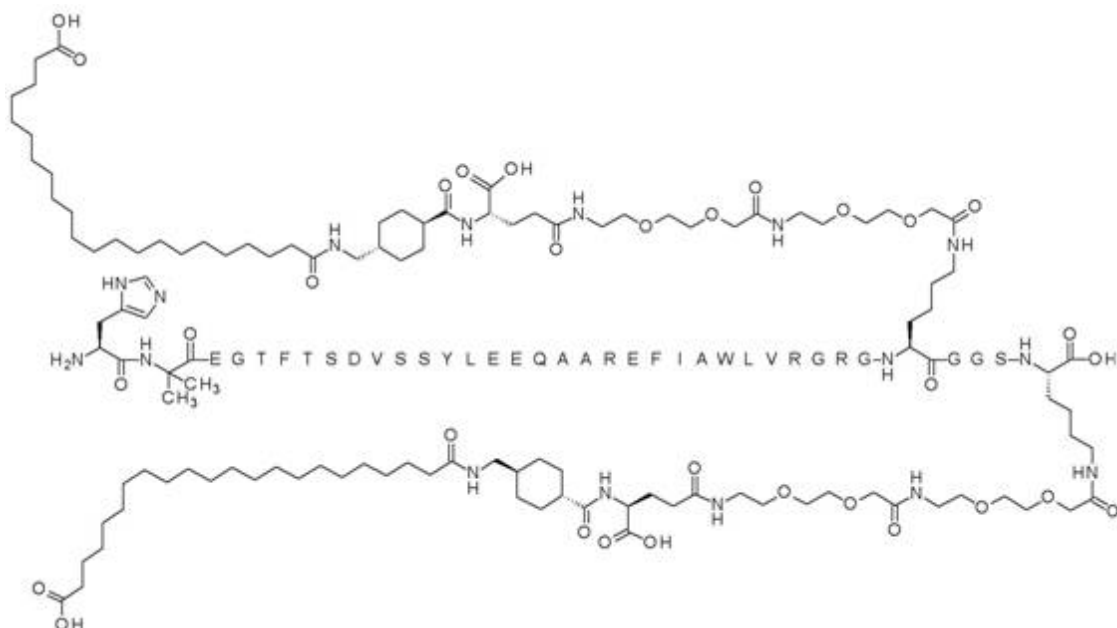
[1221] Chem. 27:

[1222]



[1223] 肽是SEQ ID NO: 4。

[1238]



[1239] 肽是SEQ ID NO: 4。

[1240] 合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1 UPLC02: Rt = 12.3 min

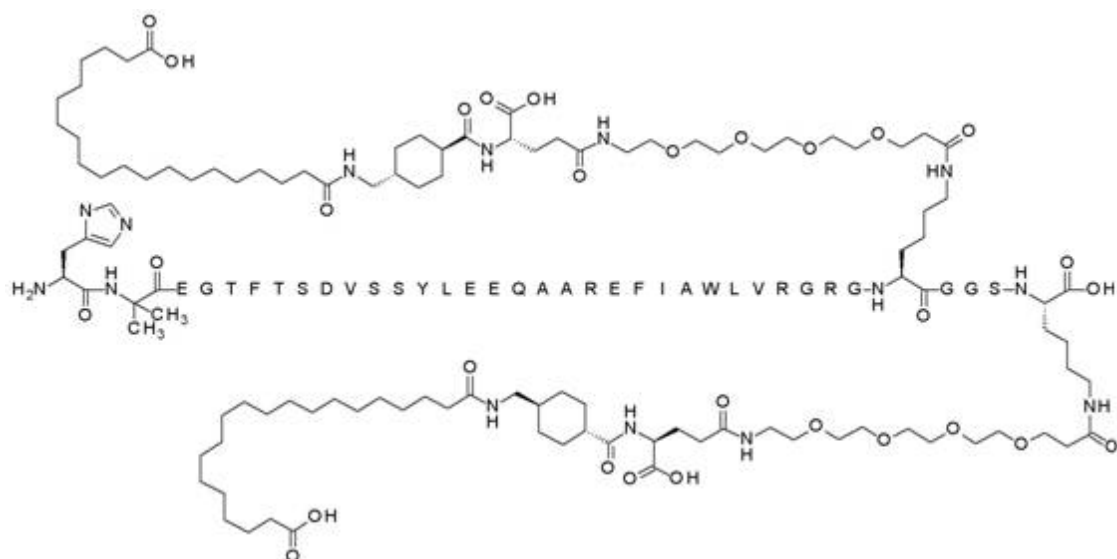
[1241] LCMS01: Rt= 2.7;m/3 = 1927;m/4 = 1444;m/5 = 1156

[1242] 实施例10

[1243] N{α} ([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε}3-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酰基Lys-Gly-Gly-Ser-N{ε}3-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酰基Lys

[1244] Chem. 30:

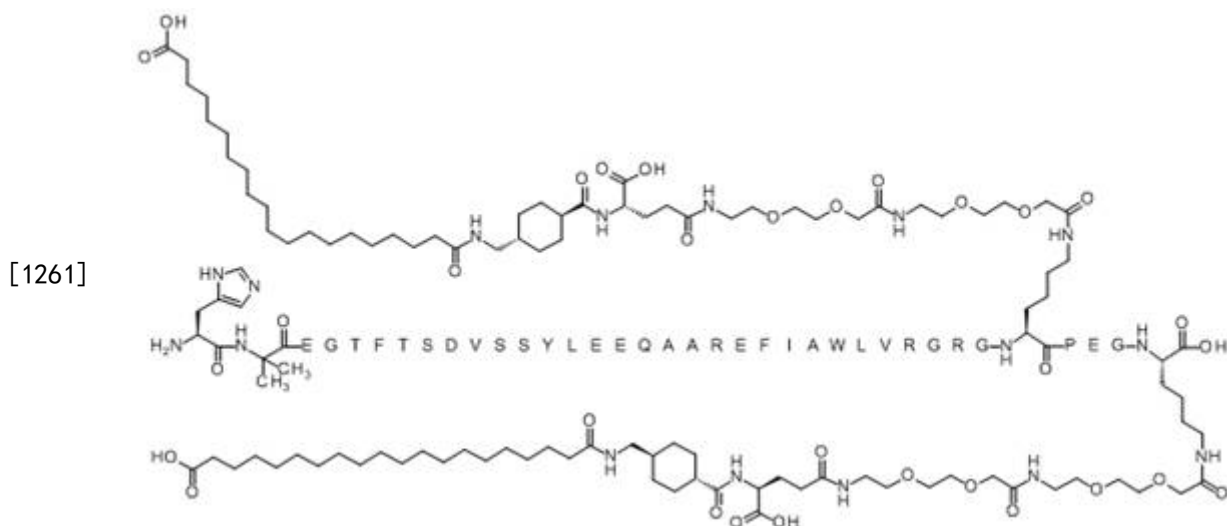
[1245]



[1246] 肽是SEQ ID NO: 4。

[1247] 合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M2

[1248] UPLC02: Rt = 11.2 min



肽是SEQ ID NO: 12。

[1262] 合成方法: SPPS P; SC P; CP M1

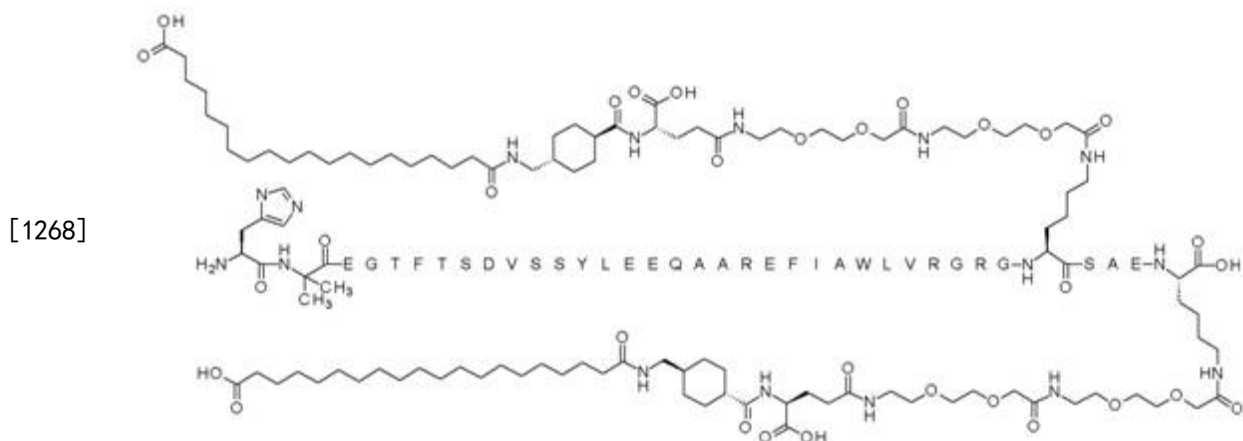
[1263] UPLC02: Rt = 11.8 min

[1264] LCMS01: Rt = 2.7 min;m/3 = 1935 m/4 = 1452;m/5 = 1162

[1265] 实施例13

[1266] N{α} ([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys-Ser-Ala-Glu-N{ε}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

[1267] Chem. 33:



[1269] 肽是SEQ ID NO: 13。

[1270] 合成方法: SPPS P; SC P; CP M1

[1271] UPLC02: Rt = 11.7 min

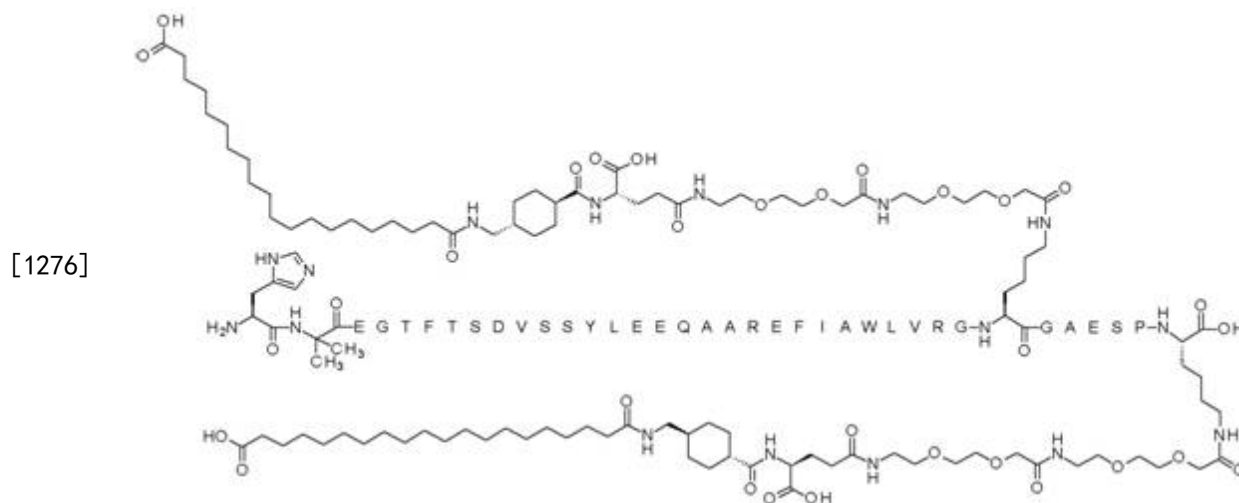
[1272] LCMS01: $R_t = 2.7$ min; $m/3 = 1937$; $m/4 = 1453$; $m/5 = 1162$

[1273] 实施例14

[1274] N{ε-36}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基) 甲基]环己烷羧基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰

基]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-肽基-Ala-Glu-Ser-Pro-N{ε}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

[1275] Chem. 34:



[1277] 肽是SEQ ID NO: 9。

[1278] 合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

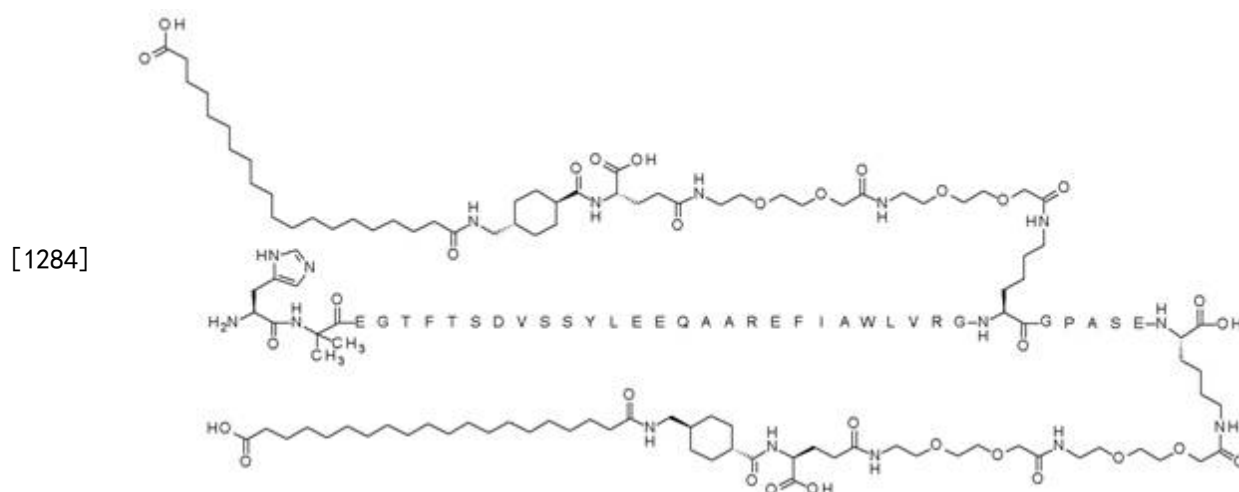
[1279] UPLC02: Rt = 12 min

[1280] LCMS01: Rt = 2.8 min;m/3 = 1917;m/4 = 1438;m/5 = 1151

[1281] 实施例15

[1282] N{ε-36}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-肽基-Pro-Ala-Ser-Glu-N{ε}[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

[1283] Chem. 35:



[1285] 肽是SEQ ID NO: 11。

[1286] 合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

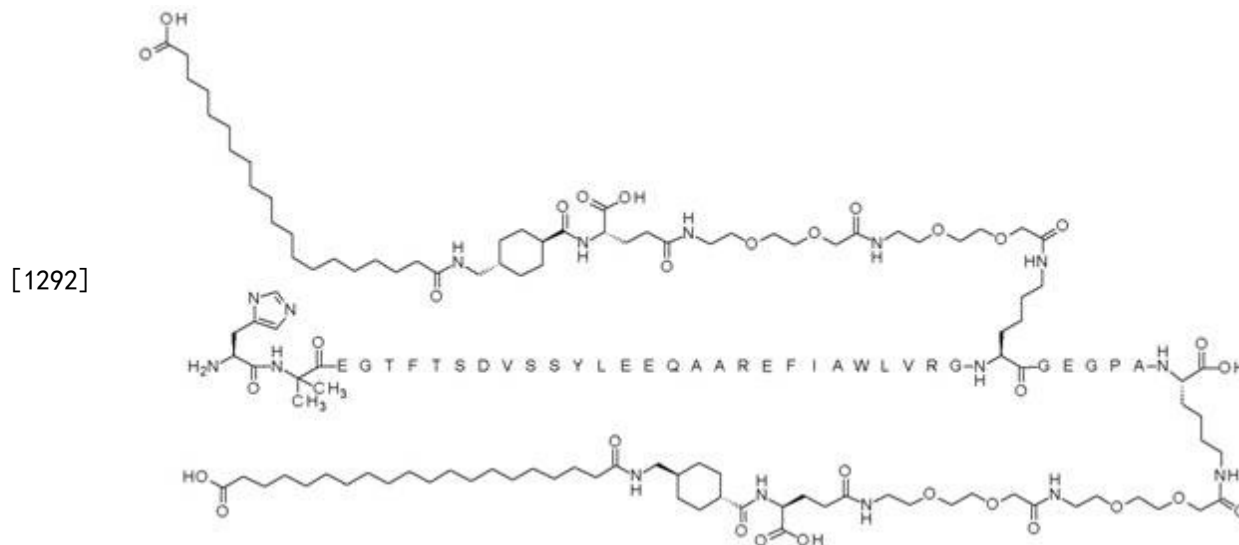
[1287] UPLC02: Rt = 12 min

[1288] LCMS01: Rt = 2.8 min;m/3 = 1917;m/4 = 1438;m/5 = 1151

[1289] 实施例16

[1290] N{ε-36} - [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基] - [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys36] - GLP-1 - (7-37) - 肽基 - Glu-Gly-Pro-Ala-N{ε} [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

[1291] Chem. 36:



[1293] 肽是SEQ ID NO: 10。

[1294] 合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

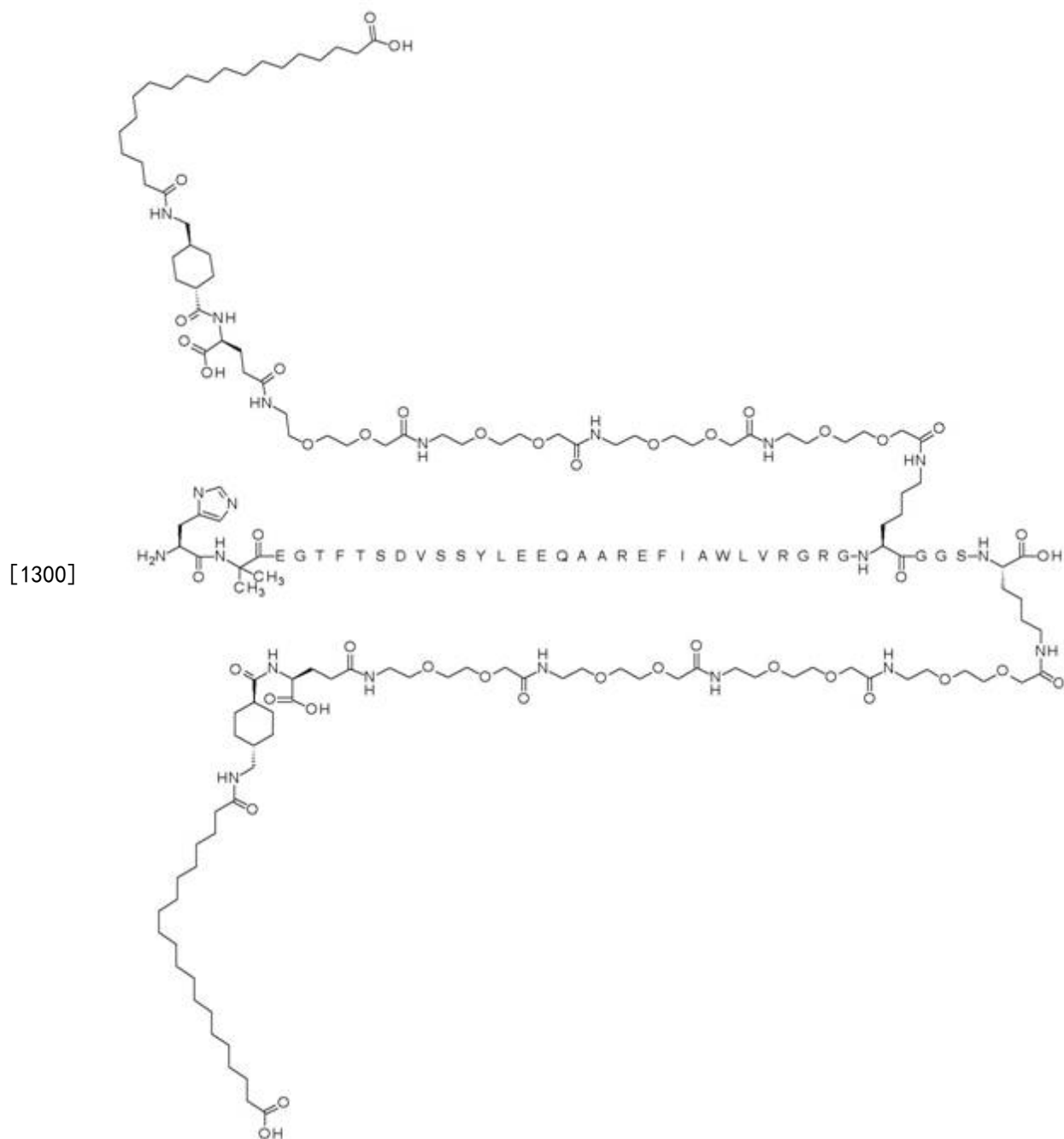
[1295] UPLC02: Rt = 12 min

[1296] LCMS01: Rt = 2.8 min;m/3 = 1907;m/4 = 1431;m/5 = 1145

[1297] 实施例17

[1298] N{α} ([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34] - GLP-1 - (7-37) - 肽基) - N{ε} [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ε} [2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

[1299] Chem. 37:



[1301] 肽是SEQ ID NO: 4。

[1302] 合成方法: SPPS P; SC P; CP M1

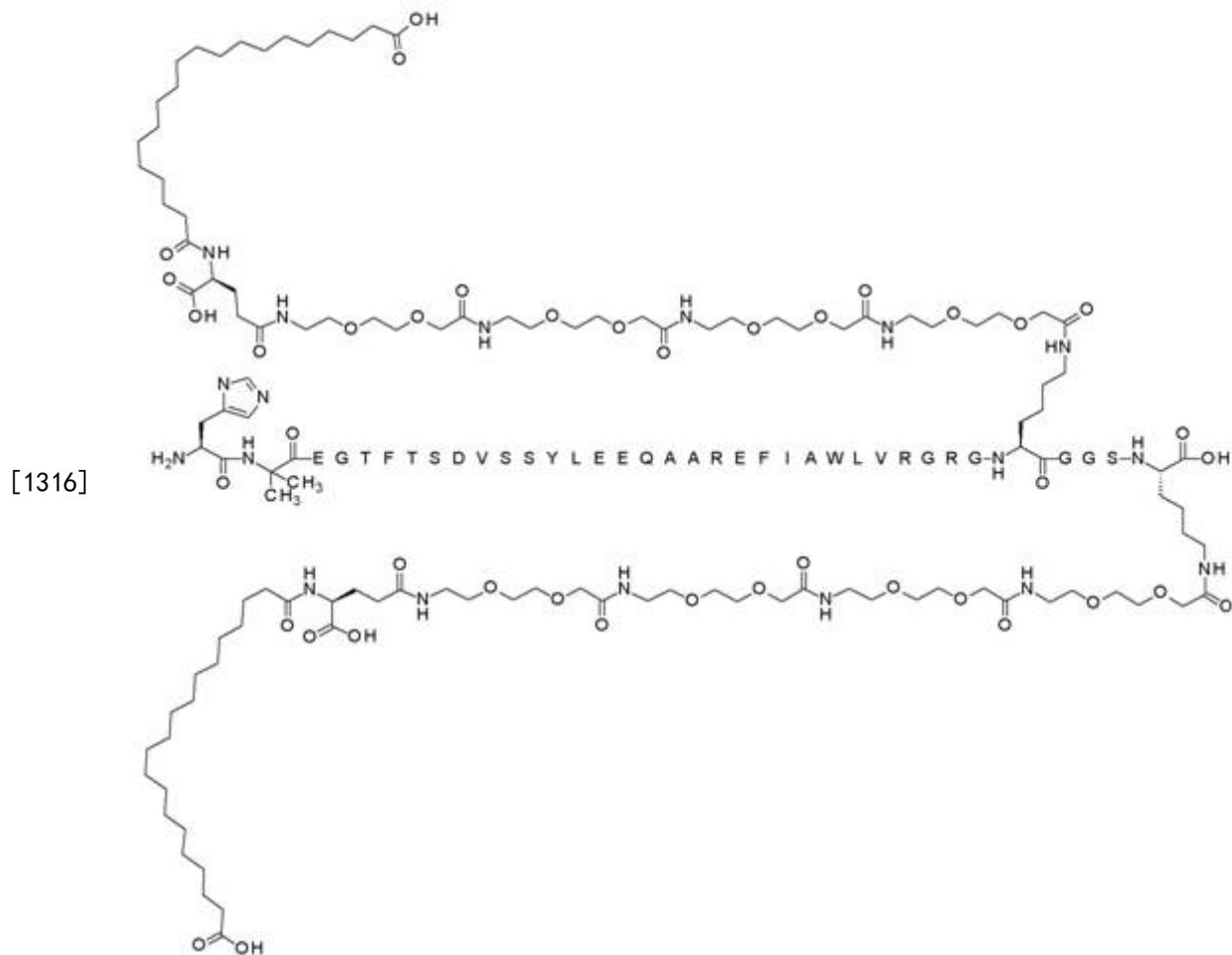
[1303] UPLC02: $R_t = 11.3$ min

[1304] LCMS01: Rt = 2.7 min;m/4 = 1577;m/5 = 1262

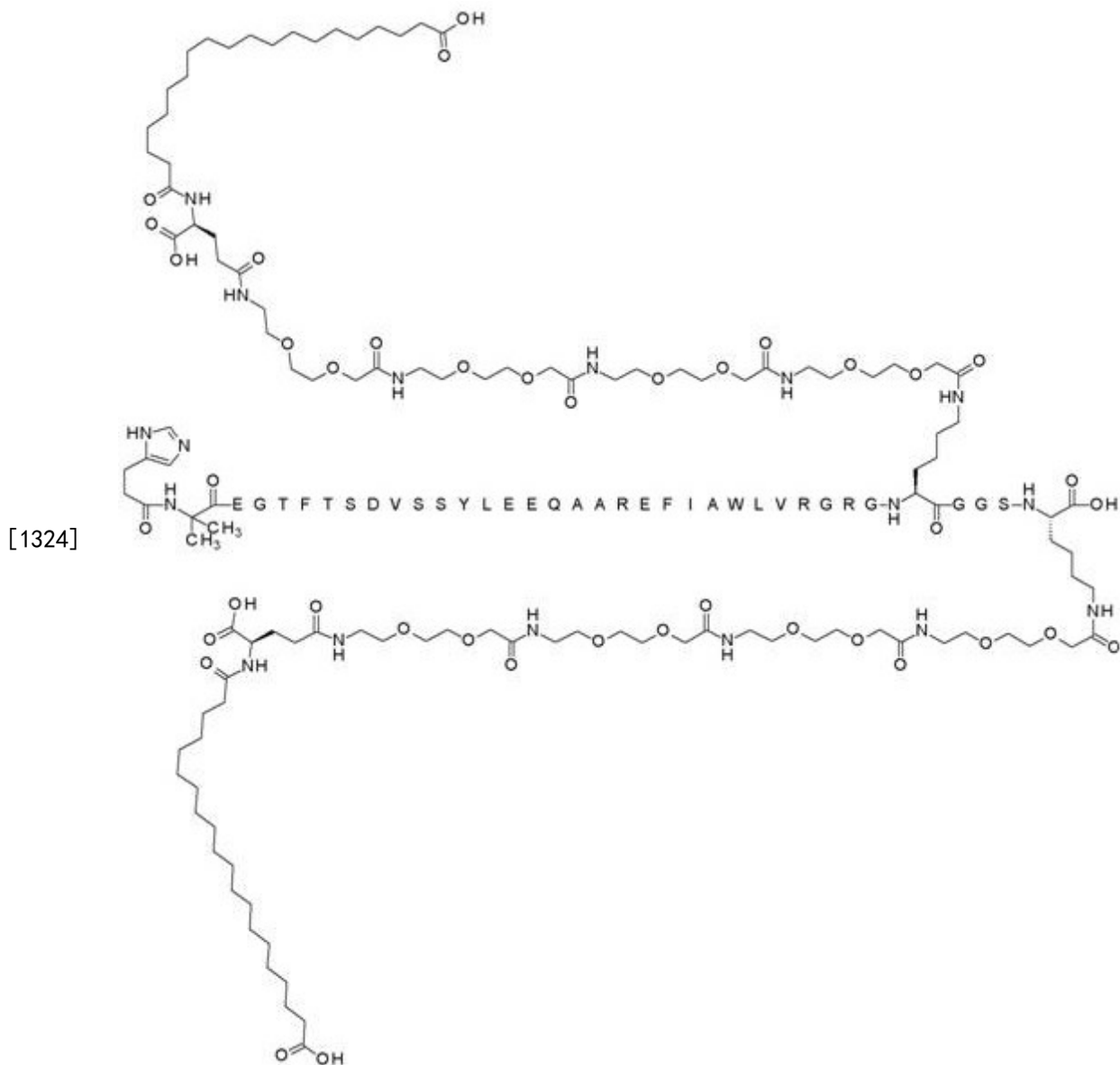
[1305] 实施例18

[illegible]

[1315] Chem. 39:



[1323] Chem. 40:



[1325] 肽是SEQ ID NO: 8。

[1326] 合成方法: SPPS_P; SC_P; CP_M1

[1327] UPLC02: $R_t = 10.9$ min

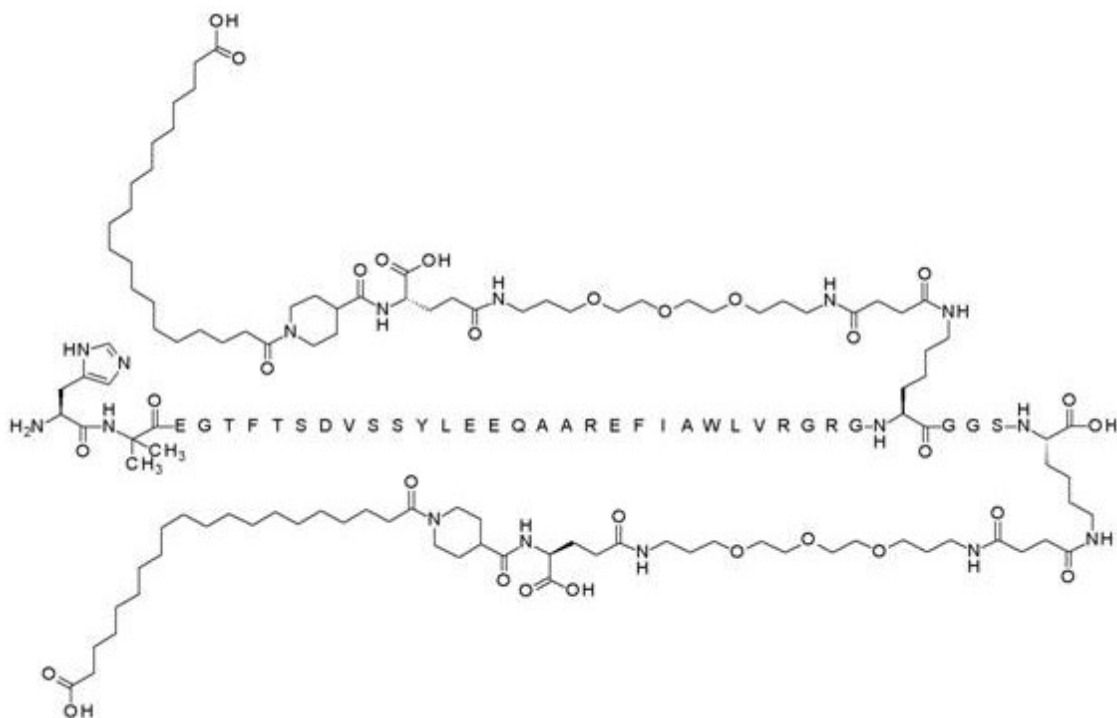
[1328] LCMS01: $R_t = 2.6$ min; $m/4 = 1503$; $m/5 = 1203$

[1329] 实施例21

[1330] $N\{\alpha\}$ ([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)- $N\{\epsilon\}$ [4-[3-[2-[2-[3-[[(4S)-4-羧基-4-[[1-(19-羧基十九酰基) 哌啶-4-羰基] 氨基] 丁酰基] 氨基] 丙氧基] 乙氧基] 乙氧基] 丙基氨基]-4-氧代丁酰基] Lys-Gly-Gly-Ser- $N\{\epsilon\}$ [4-[3-[2-[2-[3-[[(4S)-4-羧基-4-[[1-(19-羧基十九酰基) 哌啶-4-羰基] 氨基] 丁酰基] 氨基] 丙氧基] 乙氧基] 乙氧基] 丙基氨基]-4-氧代丁酰基] Lys

[1331] Chem. 41:

[1332]



[1333] 肽是SEQ ID NO: 4。

[1334] 合成方法:SPPS_P;SC_P;CP_M1

[1335] UPLC02: Rt = 11.1 min

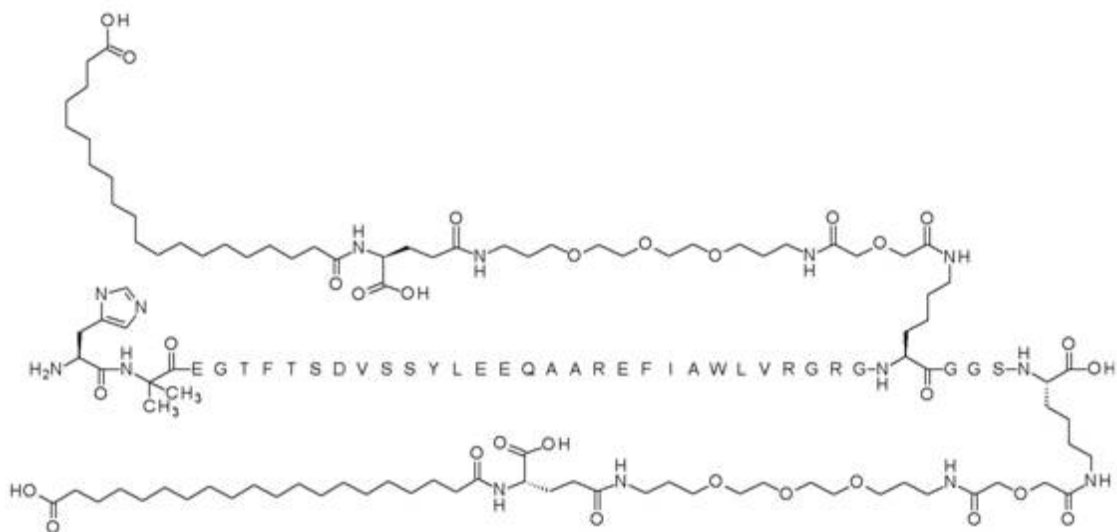
[1336] LCMS01: Rt = 2.7 min;m/3 = 1897;m/4 = 1423;m/5 = 1139

[1337] 实施例22

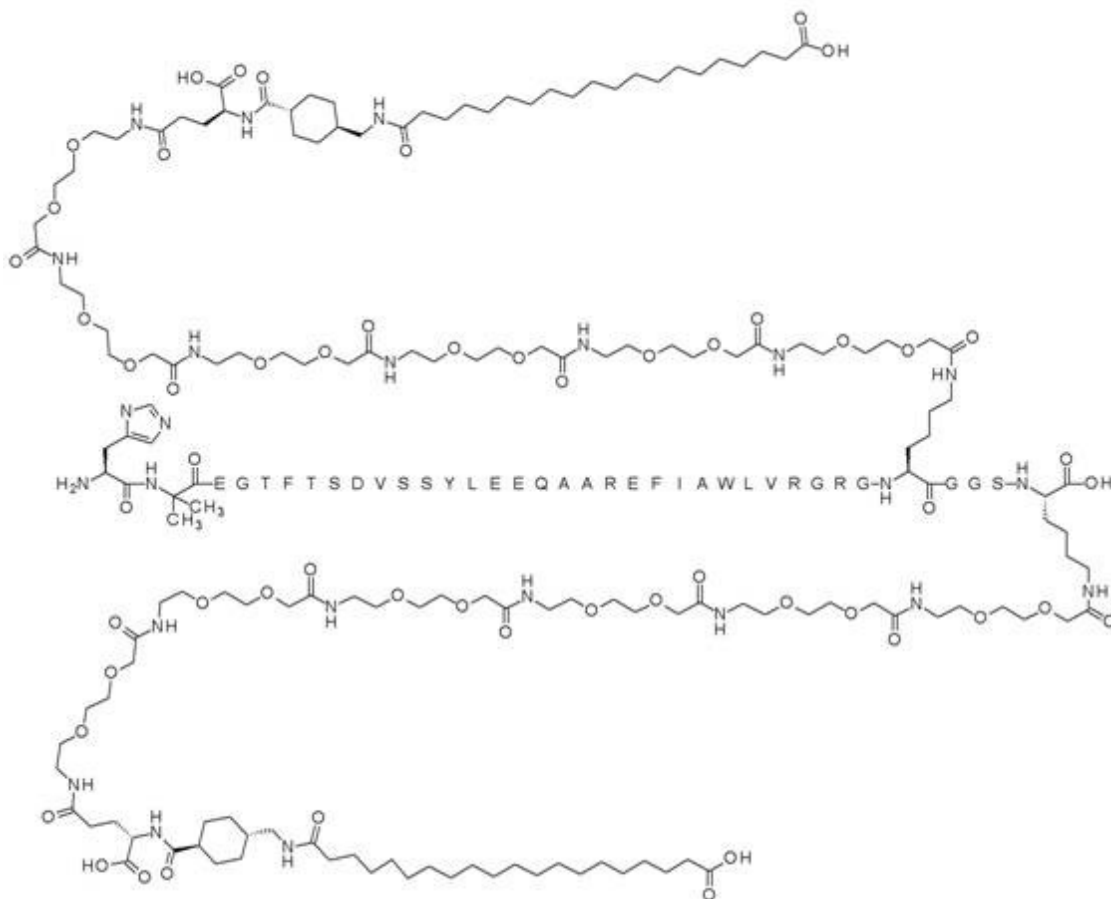
[1338] N{α} ([Aib8,Glu22,Arg26,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε}[2-[2-[3-[2-[2-[3-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]丙氧基]乙氧基]乙氧基]丙基氨基]-2-氧代乙氧基]乙酰基]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ε}[2-[2-[3-[2-[2-[3-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基]氨基]丙氧基]乙氧基]乙氧基]丙基氨基]-2-氧代乙氧基]乙酰基]Lys

[1339] Chem. 42:

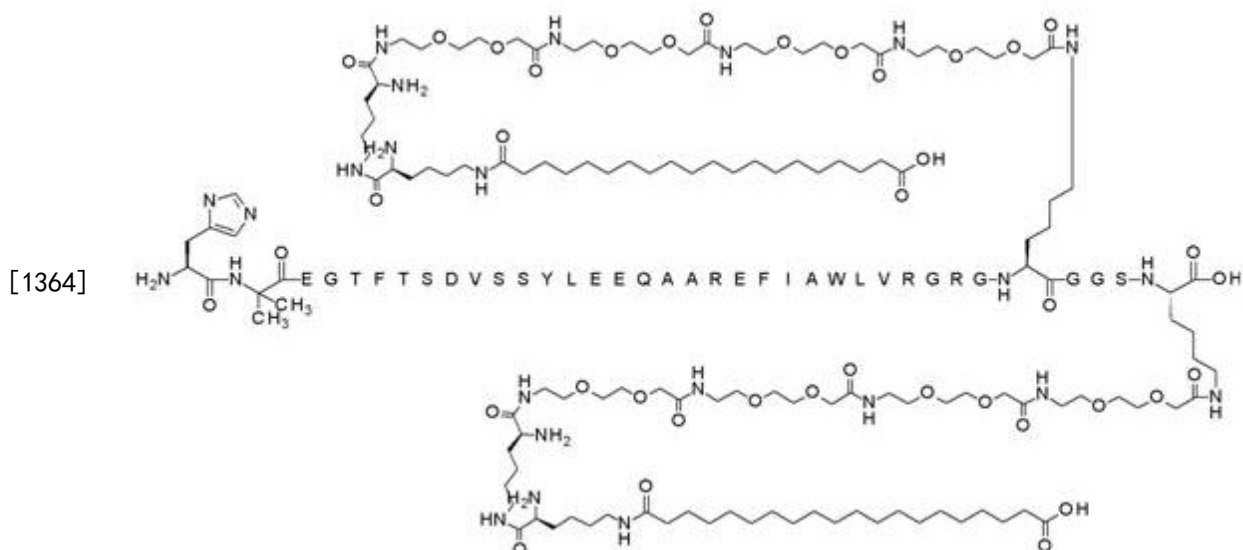
[1340]



[1341] 肽是SEQ ID NO: 4。



[1363] Chem. 45:



[1365] 肽是SEQ ID NO: 4。

[1366] 合成方法: SPPS L:SC L:CP M1

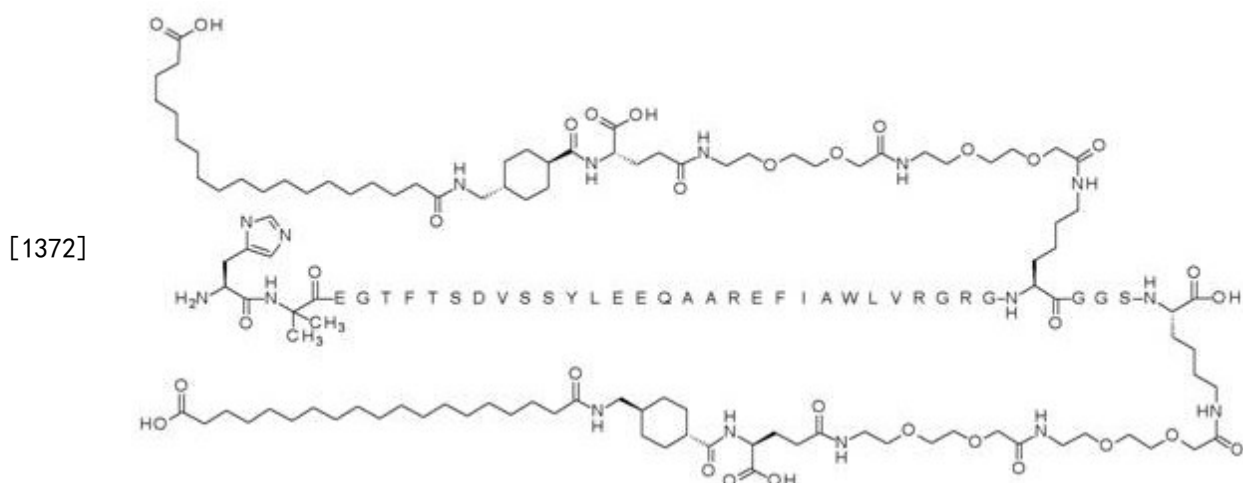
[1367] UPLC02: $R_t = 9.0$ min

[1368] LCMS01: Rt = 2.2 min, m/4 = 1570; m/5 = 1257

[1369] 实施例26

[1370] N{α} ([Aib8, Glu22, Arg26, Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽基)-N{ε} [2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(18-羧基十八酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys-Gly-Gly-Ser-N{ε} [2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(18-羧基十八酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]Lys

[1371] Chem. 46:



[1373] 肽是SEQ ID NO: 4。

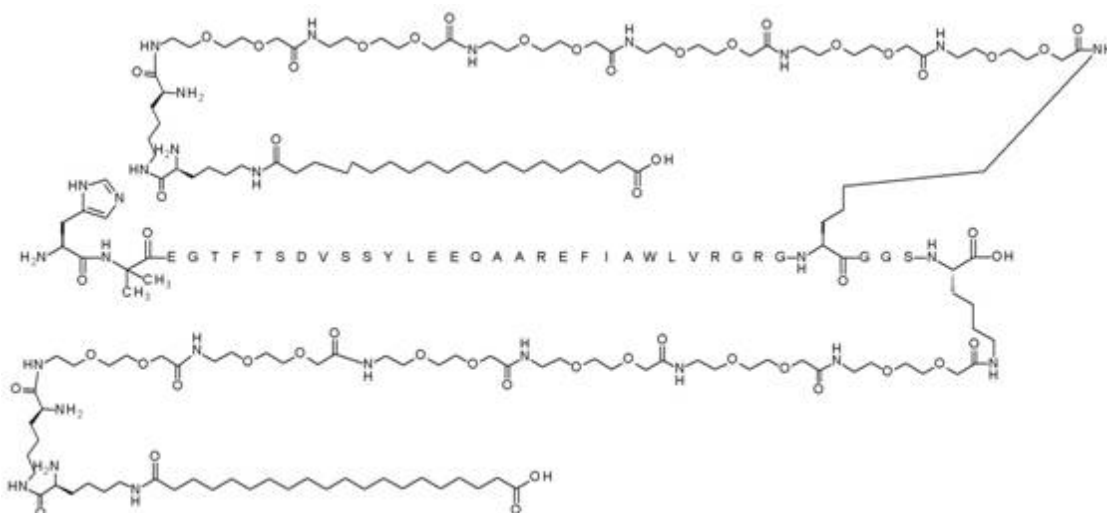
[1374] 合成方法: SPPS P; SC P; CP M1

[1375] UPLC02: Rt = 10.5 min

[1376] LCMS01: $R_t = 2.7$ min; $m/4 = 1425$; $m/5 = 1140$

[1377] 实施例27

[1388]



[1389] 肽是SEQ ID NO: 4。

[1390] 合成方法:SPPS_P;SC_L;CP_M2

[1391] UPLC02: Rt = 8.6 min

[1392] LCMS01: Rt = 2.2 min;m/4 = 1716;m/5 = 1373

[1393] 药理学方法

[1394] 实施例29:体外效力

[1395] 本实施例的目的是测试GLP-1衍生物的体外活性或效力。体外效力是在全细胞测定法中人GLP-1受体活化的度量。

[1396] 实施例1-28的GLP-1衍生物的效力如下所述测定。包括索马鲁肽用于比较。

[1397] 原理

[1398] 体外效力通过在报告基因测定法中测量人GLP-1受体的反应来测定。该测定法在稳定转染的BHK细胞系中进行,所述细胞系表达人GLP-1受体和含有与启动子偶联的cAMP反应元件(CRE)的DNA和萤火虫荧光素酶(CRE荧光素酶)的基因。当人GLP-1受体活化时,其导致产生cAMP,其进而导致荧光素酶蛋白表达。当测定法孵育完成时,加入荧光素酶底物(荧光素),所述酶将荧光素转化成氧荧光素,以产生生物发光。测量发光为测定法的读出。

[1399] 细胞培养和制备

[1400] 用于本测定法的细胞(克隆FCW467-12A/KZ10-1)为BHK细胞,以BHKTS13为母细胞系。所述细胞源自表达人GLP-1受体的克隆(FCW467-12A),并通过进一步转染CRE荧光素酶而建立,以获得目前的克隆。

[1401] 将细胞在5% CO₂中在细胞培养基中培养。将它们等分和贮存在液氮中。在每次测定前,取出等分试样和在PBS中洗涤两次,然后以所需浓度悬浮于测定法特异性的缓冲剂中。对于96-孔板,制备悬浮液以得到终浓度为5x10³个细胞/孔。

[1402] 材料

[1403] 以下化学品用于测定法:Pluronic F-68 (10%) (Gibco 2404)、人血清白蛋白(HSA) (Sigma A9511)、卵白蛋白(Sigma A5503)、无酚红DMEM (Gibco 11880-028)、1 M Hepes (Gibco 15630)、Glutamax 100x (Gibco 35050)和steady-lite plus (PerkinElmer 6016757)。

[1404] 缓冲剂

[1405] 细胞培养基由DMEM培养基与10% FBS (胎牛血清;Invitrogen 16140-071)、1 mg/ml G418 (Invitrogen 15140-122)、240 nM MTX (甲氨蝶呤;Sigma M9929)和1% pen/strep (青霉素/链霉素;Invitrogen 15140-122)组成。

[1406] 测定培养基由无酚红DMEM、10mM Hepes和1x Glutamax组成。测定缓冲剂由含2%卵白蛋白和0.2% Pluronic F-68的测定培养基组成。

[1407] 程序

[1408] 1) 将细胞储液在37℃水浴中解冻。

[1409] 2) 将细胞在PBS中洗涤三次。

[1410] 3) 将细胞计数和调整至在测定培养基中的 5×10^3 个细胞/50 μ l (1×10^5 个细胞/ml)。将50 μ l等分的细胞转移到测定板的各孔中。

[1411] 4) 将测试化合物和参考化合物的储液在测定缓冲剂中稀释至浓度为0.2 μ M。将化合物稀释10倍,得到以下浓度: 2×10^{-7} M、 2×10^{-8} M、 2×10^{-9} M、 2×10^{-10} M、 2×10^{-11} M、 2×10^{-12} M、 2×10^{-13} M和 2×10^{-14} M。

[1412] 5) 将50 μ l等分的化合物或空白从稀释板转移至测定板。化合物以以下终浓度测试: 1×10^{-7} M、 1×10^{-8} M、 1×10^{-9} M、 1×10^{-10} M、 1×10^{-11} M、 1×10^{-12} M、 1×10^{-13} M和 1×10^{-14} M。

[1413] 6) 将测定板在5% CO₂孵育器中在37℃下孵育3 h。

[1414] 7) 将测定板从孵育器中取出,使之室温放置15分钟。

[1415] 8) 加入100 μ l等分的steady-lite plus试剂至测定板的各孔中(试剂为光敏的)。

[1416] 9) 各测定板用铝箔覆盖以避光并在室温下摇动30分钟。

[1417] 10) 各测定板在Packard TopCount NXT仪器上读出。

[1418] 计算和结果

[1419] 将来自TopCount仪器的数据转移至GraphPad Prism软件。将该软件进行非线性回归(log(激动剂) vs 反应)。通过软件计算并以pM报告的EC₅₀值在下表1中显示。

[1420] 对各样品,测量最少两个重复。报告值为各重复的平均值。

[1421] 表1:体外效力

实施例化合物编号	EC ₅₀ (pM)
1	55
2	36
3	43
4	74
5	61
6	93
7	381
8	260
9	101
10	27
11	27
12	24
13	24
14	22
15	20
16	25
17	12
18	13
19	6.2
20	8.4
21	19
22	10
23	22
24	7.0
25	10
26	13
27	4.4
28	3.4
索马鲁肽	8.3

[1423] 所有化合物具有证实它们是GLP-1受体激动剂的效力数据。

[1424] 实施例30:GLP-1受体结合

[1425] 本实施例的目的是测试GLP-1衍生物的体外受体结合。受体结合是衍生物对人GLP-1受体的亲和力的度量。

[1426] 原理

[1427] 实施例1-28的GLP-1衍生物与人GLP-1受体的受体结合在竞争结合测定法中测量。在该类型的测定法中,标记的配体(在该情况下为¹²⁵I-GLP-1)与受体结合。加入一系列浓度的各衍生物至包含人GLP-1受体的分离的膜,并监测标记的配体的置换。受体结合报告为其中标记的配体的一半自受体置换的浓度,即IC₅₀值。包括索马鲁肽作为比较化合物。为了测试衍生物与白蛋白的结合,在低浓度的血清白蛋白(最大0.001%终测定浓度)下以及在存在显著更高浓度的血清白蛋白(2.0%终测定浓度)下进行测定法。在存在血清白蛋白下IC₅₀值的增加表示与血清白蛋白的亲和力并代表了在动物模型中预测试验物质的延长的药代动力学特征的方法。

[1428] 材料

[1429] 以下化学品用于测定法中：人血清白蛋白(HSA) (Sigma A1653)、无酚红DMEM (Gibco 11880-028)、Pen/strep (Invitrogen 15140-122)、G418 (Invitrogen 10131-027)、1 M Hepes (Gibco 15630)、EDTA (Invitrogen 15575-038)、PBS (Invitrogen 14190-094)、胎牛血清 (Invitrogen 16140-071)、EGTA、 MgCl_2 (Merck 1.05832.1000)、Tween 20 (Amresco 0850C335)、SPA颗粒(麦胚凝集素(WGA) SPA珠, Perkin Elmer RPNQ0001)、 $[\text{}^{125}\text{I}]\text{-GLP-1}-(7-36)\text{NH}_2$ (内部产生)、OptiPlateTM-96 (Packard 6005290)。

[1430] 缓冲剂1由20 mM Na-HEPES加10 mM EDTA组成,调整pH至7.4。缓冲剂2由20 mM Na-HEPES加0.1 mM EDTA组成,调整pH至7.4。测定缓冲剂由补充有5 mM EGTA、5 mM MgCl_2 、0.005% Tween 20的50 mM HEPES组成,调整pH至7.4。8%白蛋白储液由以8% (w/v) 溶于测定缓冲剂的HAS组成。0.02%白蛋白储液由以0.02% (w/v) 溶于测定缓冲剂的HAS组成。

[1431] 细胞培养和膜制备

[1432] 用于本测定法的细胞(克隆FCW467-12A)为BHK细胞,以BHKTS13作为母细胞系。该细胞表达人GLP-1受体。

[1433] 将细胞在5% CO_2 中在DMEM、10%胎牛血清、1% Pen/Strep (青霉素/链霉素)和1.0 mg/ml的选择标记G418中培养。

[1434] 为制备膜制备物,将细胞培养至大约80%汇合。将细胞在磷酸盐缓冲盐水中洗涤两次和收获。使用短暂离心将细胞沉淀,将细胞沉淀保持在冰上。将细胞沉淀用ULTRA-THURAXTM分散仪器在合适量的缓冲剂1 (例如10 ml)中匀浆20-30秒。将匀浆液离心15分钟。将沉淀重悬于(匀浆) 10 ml缓冲剂2和离心。该步骤再重复一次。将得到的沉淀重悬于缓冲剂2,测定蛋白浓度。将膜等分和贮存在-80℃。

[1435] 程序

[1436] 1. 对于在存在低HSA (0.005%)下的受体结合测定法,加入50 μl 的测定缓冲剂至测定板的各孔。测定法继续步骤3。

[1437] 2. 对于在存在高HSA (2%)下的受体结合测定法,加入50 μl 的8%白蛋白储液至测定板的各孔。测定法继续步骤3。

[1438] 3. 将试验化合物连续稀释,得到以下浓度: 8×10^{-7} M、 8×10^{-8} M、 8×10^{-9} M、 8×10^{-10} M、 8×10^{-11} M、 8×10^{-12} M和 8×10^{-13} M。加入25 μl 至测定板的合适孔。

[1439] 4. 将细胞膜等分试样解冻和稀释至其工作浓度。加入50 μl 至测定板的各孔。

[1440] 5. 将WGA SPA珠以20 mg/ml悬浮于测定缓冲剂。将悬浮液在测定缓冲剂中稀释至10 mg/ml,然后立即加入至测定板。加入50 μl 至测定板的各孔。

[1441] 6. 通过加入25 μl 的480 pM $[\text{}^{125}\text{I}]\text{-GLP-1}-(7-36)\text{NH}_2$ 溶液至测定板的各孔,开始孵育。保留25 μl 等分试样用于测量总计数/孔。。

[1442] 7. 将测定板在30℃孵育2 h。

[1443] 8. 将测定板离心10分钟。

[1444] 9. 将测定板在Packard TopCount NXT仪器中读出。

[1445] 计算

[1446] 将来自TopCount仪器的数据转移至GraphPad Prism软件。该软件将各重复的值平均,进行非线性回归。 IC_{50} 值通过软件计算和以nM报告。

[1447] 结果

[1448] 得到以下结果：

[1449] 表2:GLP-1受体结合

	实施例化合物编号	低 HSA IC ₅₀	高 HSA IC ₅₀ (nM)
		(nM)	
[1450]	1	0.75	275
	2	1.4	≥1000
	3	1.2	185
	4	0.85	113
	5	1.1	101
	6	1.0	≥1000
	7	2.2	197
	8	0.43	383
	9	1.6	21
	10	1.3	123
	11	1.5	116
	12	1.4	212
	13	1.4	160
	14	1.5	530
	15	1.6	928
	16	1.4	602
	17	1.8	99
	18	2.3	219
	19	2.4	142
	20	4.1	270
	21	1.3	177
	22	0.82	194
	23	1.4	201
	24	0.67	84
	25	0.22	38
	26	0.88	202
	27	0.08	30
	28	0.05	30
	索马鲁肽	0.56	324

[1451] 所有化合物显示在缺乏白蛋白时与GLP-1受体极好结合,和大多数化合物还显示在存在白蛋白时极好结合。具有≥1000的IC₅₀值的两个化合物超出了该测定法的检测限。

[1452] 实施例31:在小型猪中的药代动力学研究

[1453] 本研究的目的是测定在i.v.给予至小型猪后GLP-1衍生物的体内延长,即在体内其时间的延长,由此其作用时间的延长。这在药代动力学(PK)研究中进行,其中测定所述衍生物的终末半寿期。终末半寿期是指在终末消除阶段使某一血浆浓度减半所花费的时间。

[1454] 实施例1-5的衍生物以2 nmol/kg给予,实施例6的衍生物以5 nmol/kg给予,和实施例7-9的衍生物以15 nmol/kg给予。包括索马鲁肽用于比较(1.5 nmol/kg)。

[1455] 雄性Göttingen小型猪获自Ellegaard Göttingen 小型猪(Dalmose, Denmark),在研究中使用大约7-14个月龄和大约16-35 kg体重。将小型猪单独饲养(具有永久导管的猪),或成组饲养并严格每天一次或两次饲喂SDS小型猪饲料(Special Diets Services,

Essex, UK)。

[1456] 在适应至少2周后,在各动物中将两个永久中央静脉导管植入至尾腔静脉或颅腔静脉。手术后使动物恢复1周,然后用于重复药代动力学研究,在连续GLP-1衍生物给药之间具有合适的洗出期。

[1457] 将GLP-1衍生物溶于50 mM磷酸钠、70-145 mM氯化钠、0.05% tween 80, pH 7.4至通常20-60 nmol/ml的浓度。

[1458] 静脉内注射(体积对应于例如0.050-0.125 ml/kg)化合物通过一个导管或通过venflon给予,并且在给药后直至25天,在预定时间点采集血样(优选地通过另一导管或通过静脉穿刺)。收集血样(例如0.8 ml)在EDTA缓冲剂(8mM)中,然后在4℃和1942G离心10分钟。

[1459] 在干冰上将血浆吸入Micronic管中,保持在-20℃直至使用LOCI分析各个GLP-1化合物的血浆浓度。各自的血浆浓度-时间曲线通过非房室药代动力学方法在Phoenix v. 6.2 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA)或用于PK分析的其它相关软件中分析,并测定得到的终末半寿期(调和平均值)。

[1460] 结果

[1461] 表3:在小型猪中的药代动力学研究(i.v.)

[1462]	实施例化合物编号	终末半寿期(h)
	1	121
	2	110
	3	147
	4	137
	5	131
	6	99
	7	106
	8	137
	9	167
	索马鲁肽	55

[1463] 本发明的试验衍生物具有极长的终末半寿期(索马鲁肽的至少两倍)。

[1464] 实施例32:在db/db小鼠中的药效学研究

[1465] 本研究的目的是验证在糖尿病背景下GLP-1衍生物对血糖(BG)和体重(BW)的急性作用。

[1466] 实施例1-8和10的GLP-1衍生物在单剂量研究中在肥胖的糖尿病小鼠模型(db/db小鼠)中按以下所述进行测试。衍生物以10 nmol/kg (实施例10)或30 nmol/kg (实施例1-8)的剂量进行测试。

[1467] 6只db/db小鼠/待测试化合物(来自Taconic, Denmark),从出生开始饲喂饲料NIH31 (NIH 31M Rodent Diet, 市售获自Taconic Farms, Inc., US,见www.taconic.com),在大约10周龄登记用于研究。小鼠自由获取标准饲料(例如Altromin 1324, Brogaarden, Gentofte, Denmark)和自来水,保持在24℃。适应1-2周后,在两个连续日内(即在9 am)评价基础血糖两次。基于匹配的血糖水平和体重将小鼠分配至治疗组。将小鼠用于实验,持续120小时,再次使用至多2次。在最后实验后,将小鼠安乐死。

[1468] 将动物分组以接受如下的治疗:溶媒s.c.或GLP-1衍生物s.c.,其中溶媒为50mM磷酸钠、70 mM氯化钠、0.05%聚山梨酯80、pH 7.4 (实施例1、2、7和10);或50 mM磷酸钠、145 mM氯化钠、0.05% (w/v) tween 80、pH 7.4 (实施例3-6和8)。

[1469] 将GLP-1衍生物溶于溶媒至给予浓度为1.7-17 nmol/ml,取决于各自剂量。在开始实验时s.c.给予动物剂量-体积为6 ml/kg (即300 μ l/50 g小鼠)。

[1470] 在给药日,在时间-½h (8.30 am)评价血糖,之后将小鼠称重。在大约9 am (时间0)给予GLP-1衍生物。在给药日,在给药后时间1、2、4和8 h (10 am、11 am、1 pm和5 pm)评价血糖。

[1471] 在接下来的天数中,在时间24h、48h、72h和96h评价血糖。每天在血糖采样后将小鼠称重。

[1472] 在数显天平上将小鼠单独称重。

[1473] 用于测量血糖的样品获自清醒小鼠的尾尖毛细管。将10 μ l血液收集至肝素化毛细管和转移至500 μ l葡萄糖缓冲剂(EKF系统溶液, Eppendorf, Germany)。使用葡萄糖氧化酶方法测量葡萄糖浓度(葡萄糖分析仪Biosen 5040, EKF Diagnostic, GmbH, Barleben, Germany)。将样品保持在室温下至多1 h,直至分析。如果分析不得不延迟,将样品保持在4°C下最多24 h。

[1474] 数据提供为在48h和96h时间点测量的血糖或体重的百分比变化。例如,对于各个体,在48h时血糖水平的百分比变化计算如下: $[(\text{在48h时的血糖水平}) - (\text{基础血糖水平})] / (\text{基础血糖水平}) \times 100\%$,其中基础血糖水平是指在给予任何处理之前的水平,和对于体重变化反之亦然。负值是指%减少。

[1475] 获得以下结果(对应于各自处理的所有个体测定的平均值):

[1476] 表4:在db/db小鼠中对血糖和体重的影响

实施例化合物编号	%血糖变化		%体重变化	
	48h	96h	48h	96h
1	-61	-21	-6	-3
2	-37	-31	-4	-2
3	-58	-22	-5	-3
[1477] 4	-30	-18	-4	-3
5	-28	-33	-4	-3
6	-30	-21	-3	-4
7	-49	-17	-4	-1
8	-39	-31	-4	-4
10	-17	-3	-3	-3

[1478] 所有测试的衍生物通过在48 h后以及在96 h后降低BG以及BW显示体内效果。

[1479] 实施例33:在LYD猪中的药效学研究

[1480] 本实验的目的是研究GLP-1衍生物对猪中的食物摄入的影响。这在如下所述的药效学(PD)研究中进行,其中在给予单剂量的GLP-1衍生物后1至4天测量食物摄入,与溶媒处理的对照组比较。

[1481] 使用雌性Landrace Yorkshire Duroc (LYD)猪,大约3月龄,体重大约30-35 kg (n=3-4只/组)。在对动物设施的适应期间分组饲养动物大约1周。在实验期间,将动物放置

于单独的圈中,该期间为给药前至少2天,并且在测量个体食物摄入的整个实验期间。在适应期间和实验期间的所有时间,动物都自由进食猪饲料(Svinefoder, Danish Top或HRC Sow和Weaner Diet)。通过每15分钟记录饲料重量在线监测食物摄入,或人工监测。从给药后第-2天至第6天(120天),包括给药,对各动物每日记录饲料重量(24 h时间)。

[1482] 首先将GLP-1衍生物以所需浓度(例如12、40、120、400或1200 nmol/ml,对应于剂量10、15或30 nmol/kg)溶于磷酸盐缓冲剂(50 mM磷酸盐、0.05% tween 80, pH 8;或50 mM磷酸盐、145 mM氯化钠、0.05 % tween 80, pH 7.4)。磷酸盐缓冲剂用作溶媒。在第1天早上,给予动物单次皮下剂量的GLP-1衍生物或溶媒(通常剂量体积0.025 ml/kg),在给药后测量食物摄入1-4天。在各研究的最后一天(给药后1-4天),自颈腔静脉/前腔静脉采集用于测量GLP-1衍生物的血浆暴露的血样。再次使用动物用于三次实验。GLP-1衍生物的血浆含量使用LOCI分析。

[1483] 食物摄入计算为以24 h间隔(0-24h、24-48h、48-72h和72-96h)的平均24 h食物摄入,可例如表示为以相同时间间隔的溶媒组的食物摄入的百分比。

[1484] 在溶媒组vs. GLP-1衍生物组中对24小时间隔的食物摄入进行统计学比较,使用双向ANOVA重复测量,接着Bonferroni事后检验。

[1485] 尽管本文已说明和描述了本发明的某些特征,但本领域普通技术人员现在可想到许多修改、替换、变化和等同物。因此,应理解,随附权利要求意欲涵盖落入本发明的真实精神内的所有这样的修改和变化。

序列表

<110> 诺和诺德股份有限公司

<120> GLP-1 样肽的衍生物和其用途

<130> 8706W001

<160> 14

<170> Novo Nordisk A/S PatSeq 1.0.5.5

<210> 1

<211> 31

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

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

<210> 2

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GLP-1 类似物

<220>

<221> Mod_Res

<222> (2)..(2)

<223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"

<400> 2

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Arg	Lys	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly
			20					25					30		
Gly	Gly	Ser	Lys												
			35												

<210> 3

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GLP-1 类似物

<220>

[0001]

<221> Mod_Res
 <222> (2).. (2)
 <223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"

 <400> 3
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Lys Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
 20 25 30
 Gly Gly Ser Lys
 35

<210> 4
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> GLP-1 类似物

<220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2).. (2)
 <223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"

[0002] <400> 4
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Lys
 20 25 30
 Gly Gly Ser Lys
 35

<210> 5
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> GLP-1 类似物

<220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2).. (2)
 <223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"

<400> 5
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
 20 25 30
 Gly Gly Ser Lys
 35

<210> 6
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> GLP-1 类似物

<220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2).. (2)
 <223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"

<400> 6
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys Gly Gly
 20 25 30
 Gly Gly Ser Lys
 35

<210> 7
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> GLP-1 类似物

[0003]

<220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2).. (2)
 <223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"

<400> 7
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
 20 25 30
 Gly Gly Ser Lys
 35

<210> 8
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> GLP-1 类似物

<220>
 <221> Mod_Res
 <222> (1).. (1)

<223> /mod_res= "Imp (3-(咪唑-5-基)丙酸)"

<220>

<221> Mod_Res

<222> (2).. (2)

<223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"

<400> 8

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

<210> 9

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GLP-1 类似物

<220>

<221> Mod_Res

<222> (2).. (2)

[0004] <223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"

<400> 9

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

<210> 10

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GLP-1 类似物

<220>

<221> Mod_Res

<222> (2).. (2)

<223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"

<400> 10

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu
1				5					10				15		
Gln	Ala	Ala	Arg	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Arg	Gly	Lys	Gly	Glu

20 25 30
 Gly Pro Ala Lys
 35
 <210> 11
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> GLP-1 类似物
 <220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2).. (2)
 <223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"
 <400> 11
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys Gly Pro
 20 25 30
 Ala Ser Glu Lys
 35

[0005]

<210> 12
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> GLP-1 类似物
 <220>
 <221> Mod_Res
 <222> (2).. (2)
 <223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"
 <400> 12
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Lys
 20 25 30
 Pro Glu Gly Lys
 35
 <210> 13
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> GLP-1 类似物

[0006]

<220>
<221> Mod_Res
<222> (2).. (2)
<223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"

<400> 13
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Lys
20 25 30
Ser Ala Glu Lys
35

<210> 14
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> GLP-1 类似物

<220>
<221> Mod_Res
<222> (2).. (2)
<223> /mod_res= "Aib (2-氨基异丁酸)"

<400> 14
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Lys
20 25 30
Ser Pro Glu Lys
35