



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103596972 B

(45)授权公告日 2018.03.20

(21)申请号 201280028554.1

(22)申请日 2012.06.08

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103596972 A

(43)申请公布日 2014.02.19

(30)优先权数据

11169405.5 2011.06.10 EP

61/496113 2011.06.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.12.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/060900 2012.06.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/168432 EN 2012.12.13

(73)专利权人 诺沃—诺迪斯克有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

(72)发明人 L.舍弗 T.克鲁塞 H.托格森

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 徐晶 万雪松

(51)Int.Cl.

C07K 14/575(2006.01)

A61K 47/64(2017.01)

(56)对比文件

WO 2010046357 A1, 2010.04.29,

CN 101855240 A, 2010.10.06,

WO 2007104789 A2, 2007.09.20,

审查员 陈中伟

权利要求书4页 说明书130页

序列表3页 附图1页

(54)发明名称

多肽

(57)摘要

本发明涉及包含其为普兰林肽类似物的氨基酸序列的多肽、包含这些多肽的药物组合物以及用作药物的这些多肽。

1. 多肽, 其为SEQ ID No: 2的普兰林肽或人胰岛淀粉样多肽类似物, 其中所述多肽的C-末端是酰胺,

其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No: 2的氨基酸序列编号一致; 和
其中SEQ ID No: 2的类似物的氨基酸序列为式(I):

Xaa₁-Cys- Xaa₃-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Xaa₁₄-Phe-Leu- Xaa₁₇-
Xaa₁₈-Ser-Ser- Xaa₂₁- Xaa₂₂- Phe- Gly- Pro- Xaa₂₆-Leu-Pro-Pro-Thr- Xaa₃₁-Val-Gly-
Ser- Xaa₃₅-Thr-Pro;

式(I) (SEQ ID No:3)

其中:

Xaa₁是缺失的或独立地选自Glu、Gly、His、Arg、Ser和Lys;

Xaa₃独立地选自Gly、His、Arg和Asn;

Xaa₁₄是Glu;

Xaa₁₇独立地选自His、Arg、Lys和Val;

Xaa₁₈独立地选自Arg和His;

Xaa₂₁独立地选自Ala、Lys、Gln、Ser和Asn;

Xaa₂₂独立地选自Glu、Gln、Ser和Asn;

Xaa₂₆独立地选自Pro、Arg和Ile;

Xaa₃₁独立地选自Glu, Asp和Asn;

Xaa₃₅独立地选自His、Arg、Lys、Asp、Gln、Asn和Glu。

2. 依据权利要求1的多肽, 其中所述多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。

3. 依据权利要求2的多肽, 其中所述取代基具有式(II):

(II) L_n-Y,

其中

L是接头,

n = 0或1;

Y是白蛋白结合残基。

4. 依据权利要求3的多肽, 其中白蛋白结合残基是选自以下的酰基:

(a) CH₃(CH₂)_rCO-, 其中r是12-20的整数;

(b) HOOCC(CH₂)_sCO-, 其中s是12-22的整数。

5. 依据权利要求4的多肽, 其中s是12-18的整数。

6. 依据权利要求4的多肽, 其中s是16-18的整数。

7. 依据权利要求4的多肽, 其中s是18。

8. 依据权利要求1的多肽, 其中所述类似物包含第17位上的残基, 所述残基独立地选自组氨酸和精氨酸。

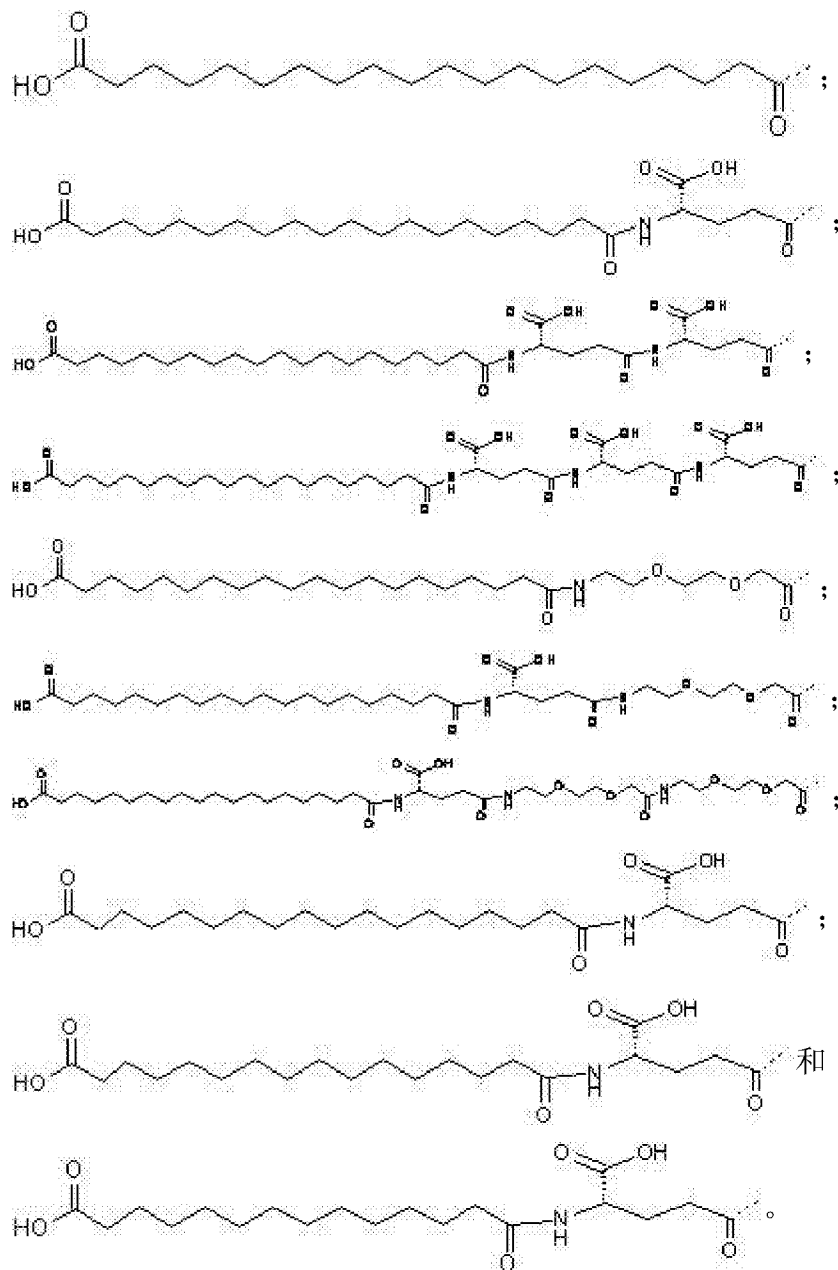
9. 依据权利要求1的多肽, 其中所述类似物包含第17位上的残基, 所述残基为精氨酸。

10. 依据权利要求1-9中任一项的多肽, 其中所述类似物包含第35位的残基, 所述残基独立地选自组氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺和谷氨酸。

11. 依据权利要求1-9中任一项的多肽,其中所述类似物包含第35位的残基,所述残基独立地选自组氨酸和谷氨酰胺和天冬酰胺。

12. 依据权利要求1-9中任一项的多肽,其中所述类似物包含第35位的残基,所述残基为天冬酰胺。

13. 依据权利要求4-7中任一项的多肽,其中所述取代基选自以下取代基中的任何一个:



14. 依据权利要求中2-7任一项的多肽,其中所述取代基与N-末端氨基酸残基的α-氨基连接,或与Lys残基连接。

15. 选自以下的多肽:

N-α-[(S) -4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽;

N-α-[(S) -4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[His1,Glu14,Arg17,

Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽;

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽;和

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽。

16. 依据权利要求2-9中任一项的多肽,其中所述多肽包含与类似物的N-末端连接的 γ Glu接头和作为白蛋白结合残基的 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$ 或 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$,并且其中所述类似物的序列包含:

- a. 第14位的Glu
- b. 第17位的His或Arg,和
- c. 第37位的Pro。

17. 依据权利要求1-9中任一项的多肽,其中所述多肽为:

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽,或

N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽。

18. 依据权利要求1-17中任一项的多肽用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量降低、1型糖尿病、肥胖、高血压高钙血症、骨质疏松症和变形性胃炎。

19. 依据权利要求1-17中任一项的多肽用于制备药物的用途,所述药物用于减少食物摄入。

20. 药物组合物,包含依据权利要求1-17中任一项的多肽和药学上可接受的赋形剂。

21. 用于制备依据权利要求20的药物组合物的方法,其包括将依据权利要求1-17中任一项的多肽与至少一种药学上可接受的赋形剂混合。

多肽

发明领域

[0001] 本发明涉及包含其为SEQ ID No:2(普兰林肽)类似物的氨基酸序列的多肽、包含这些多肽的药物组合物以及用作药物的这些多肽。

[0002] 发明背景

[0003] 大量人类遭受糖尿病和肥胖,并且数量在增长。糖尿病是利用葡萄糖的能力部分或完全丧失的代谢病症。

[0004] 大量治疗方案靶向过量的血糖,而其他方案则主要集中在体重减轻。用于降低血糖的最有效抗糖尿病剂是胰岛素和其类似物。早已知道,当传统的胰岛素用于治疗糖尿病时,其伴随有体重增加。每天不得不皮下注射胰岛素多达数次。

[0005] 2型糖尿病通常在早期阶段通过饮食和锻炼进行治疗。随着状况发展,添加各种口服抗糖尿病剂。注射的药剂例如GLP-1类似物也可在该阶段使用。通常这些药剂在具有能够释放胰岛素和胰岛淀粉样多肽的功能性 β -细胞的患者中最有效。

[0006] 人胰岛淀粉样多肽(SEQ ID No:1)是37个氨基酸长的多肽,其具有难以用作药物的物理化学性质。具体而言,在体外和/或离体它具有原纤维生成(即,形成原纤维)的倾向,并且由于沉淀而变得无效。此外,胰岛淀粉样多肽难以配制,因为它化学不稳定并且在生理pH下沉淀。因此,它在酸性溶液中配制。

[0007] 人胰岛淀粉样多肽与两个不同的受体复合物结合。这两个复合物包含降钙素受体和受体活性修饰蛋白RAMP1或RAMP3。由降钙素受体和胰岛淀粉样多肽受体之间的亲密关系,可预期胰岛淀粉样多肽受体激动剂与降钙素受体的一定的交叉反应性。作为实例,普兰林肽对降钙素受体具有一定的亲和力,但对胰岛淀粉样受体更有效(14倍)。

[0008] 降钙素受体存在于全身的许多组织中,并且认为其与骨代谢的调节有关。目前鲑鱼降钙素以商品名Miacalcic®销售。该产品用于对抗高钙血症、骨质疏松症(包括更年期后骨质疏松症和糖皮质激素相关的骨质疏松症)、变形性关节炎(ostitis deformans)(佩吉特病),并且每天一次通过注射给予或经鼻给予。降钙素与骨膜、肾和中枢神经系统(CNS)的特定受体结合。鲑鱼降钙素的血浆半寿期是约45分钟。

[0009] 对降钙素受体具有活性的多肽可用于治疗高钙血症、骨质疏松症、佩吉特病、肥胖或肥胖相关疾病,以及用于预防肥胖相关疾病。用目前使用的降钙素制剂进行治疗的缺点是,由于鲑鱼降钙素的血浆半寿期短,药物必须一天给予数次,并且必须在临近进餐前给予。

[0010] 对降钙素受体和胰岛淀粉样受体两者具有双活性的多肽可能是有利的。

[0011] 普兰林肽(SEQ ID No:2)是由Amylin Pharmaceuticals以Symlin®上市的药物产品,其作为胰岛素的附加物用于治疗糖尿病。普兰林肽是胰岛淀粉样多肽受体激动剂。它对降钙素受体具有较低的活性(约1/14)。

[0012] 普兰林肽的化学结构如下显示,并且也显示于图1中。

[0013]



[0014] 普兰林肽在中性pH下化学不稳定,因此其在酸性溶液中提供。与人类胰岛淀粉样多肽相比,普兰林肽的第25、28和29位氨基酸被脯氨酸取代。该修饰降低所述蛋白原纤维生成的倾向。普兰林肽具有非常短的血浆半寿期,因此必须每天注射2-3次。

[0015] W02010046357和W02009034119公开了包含具有白蛋白结合残基的胰岛淀粉样多肽类似物的多肽(其中称为胰岛淀粉样多肽衍生物)。即使这些具有白蛋白结合部分的多肽与普兰林肽相比显示改进的药代动力学(PK)或药效学(PD)性质,它们在某些条件下仍可能显示物理稳定性差。

[0016] 发明简述

[0017] 出乎意料地发现,含有SEQ ID No:2(普兰林肽)类似物的氨基酸的多肽可显示增加的溶解度和/或物理稳定性,所述类似物在第37位包含为脯氨酸的氨基酸残基。

[0018] 至少在一些实施方案中,本发明的多肽具有增加的溶解度。

[0019] 至少在一些实施方案中,本发明的多肽具有增加的物理稳定性。

[0020] 至少在一些实施方案中,本发明的多肽具有增加的溶解度和物理稳定性。

[0021] 至少在一些实施方案中,本发明的多肽显示有利的药代动力学概况和/或有利的药理学概况。有利的药代动力学概况的实例是长效的概况。

[0022] 在一个宽泛的方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽,其中所述类似物在第37位包含脯氨酸残基,其中所述类似物的氨基酸序列的编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致。任选地,所述多肽在例如本文所公开的人胰岛淀粉样多肽受体效能测定中具有约1800pM或更低的EC₅₀。任选地,所述多肽在例如本文所公开的人降钙素受体效能测定中具有约1800pM或更低的EC₅₀。任选地,所述多肽在例如本文所公开的溶解度测定中具有在pH4下约100μM或更高的溶解度。任选地,所述多肽在例如本文所公开的溶解度测定中具有在pH7下约100μM或更高的溶解度。任选地,所述多肽在例如本文所公开的原纤维生成测定(亦称为原纤维化测定)中具有约25小时或更大的物理稳定性。任选地,所述多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。本发明还涉及包含所述多肽的药物制剂。本发明还涉及所述多肽的药物用途。本发明还涉及递送(例如给予)所述多肽至需要所述多肽治疗的患者。

[0023] 在另一宽泛的方面,本发明涉及包含其为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽,其中所述类似物在第37位上包含脯氨酸残基和在第14位上包含谷氨酸残基,其中所述类似物的氨基酸序列的编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致。任选地,所述多肽在人胰岛淀粉样多肽受体效能测定(例如本文所公开的测定)中具有约1800pM或更低的EC₅₀。任选地,所述多肽在例如本文所公开的人降钙素受体效能测定中具有约1800pM或更低的EC₅₀。任选地,所述多肽在例如本文所公开的溶解度测定中具有在pH4下约100μM或更高的溶解度。任选地,所述多肽在例如本文所公开的溶解度测定中具有在pH7下约100μM或更高的溶解度。任选地,所述多肽在例如本文所公开的原纤维生成测定(亦称为原纤维化测定)中具有约25小时或更大的物理稳定性。任选地,所述多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。本发明还涉及包含所述多肽的药物制剂。本发明还涉及所述多肽的

药物用途。本发明还涉及递送(例如给予)所述多肽至需要所述多肽治疗的患者。

[0024] 在另一宽泛的方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽,其中所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基,和在第17位上的组氨酸和精氨酸和在14位上的谷氨酸残基,其中所述类似物的氨基酸序列的编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致。任选地,所述多肽在人胰岛淀粉样多肽受体效能测定(例如本文所公开的测定)中具有约1800pM或更低的EC₅₀。任选地,所述多肽在例如本文所公开的人降钙素受体效能测定中具有约1800pM或更低的EC₅₀。任选地,所述多肽在例如本文所公开的溶解度测定中具有在pH4下约100μM或更高的溶解度。任选地,所述多肽在例如本文所公开的溶解度测定中具有在pH7下约100μM或更高的溶解度。任选地,所述多肽在例如本文所公开的原纤维生成测定(亦称为原纤维化测定)中具有约25小时或更大的物理稳定性。任选地,所述多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。本发明还涉及包含所述多肽的药物制剂。本发明还涉及所述多肽的药物用途。本发明还涉及递送(例如给予)所述多肽至需要所述多肽治疗的患者。

[0025] 在另一宽泛的方面,本发明涉及包含为式(I)的SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽:

[0026] Xaa₁-Cys-Xaa₃-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Xaa₁₄-His-Leu-Xaa₁₇-Xaa₁₈-Ser-Ser-Xaa₂₁-Xaa₂₂-Phe-Gly-Pro-Xaa₂₆-Leu-Pro-Pro-Thr-Xaa₃₁-Val-Gly-Ser-Xaa₃₅-Thr-Pro;

[0027] 式(I) (SEQ ID No:3)

[0028] 其中

[0029] Xaa₁为缺失的或独立地选自Ala、Cys、Glu、Gly、His、Arg、Ser和Lys;

[0030] Xaa₃独立地选自Gly、His、Arg、Ser和Asn;

[0031] Xaa₁₄独立地选自Glu和Asn;

[0032] Xaa₁₇独立地选自His、Arg、Lys和Val;

[0033] Xaa₁₈独立地选自Arg、Lys和His;

[0034] Xaa₂₁独立地选自Ala、Lys、Gln、Ser和Asn;

[0035] Xaa₂₂独立地选自Glu、Gln、Ser、Thr和Asn;

[0036] Xaa₂₆独立地选自Pro、Arg和Ile;

[0037] Xaa₃₁独立地选自Ser、Glu、Asp和Asn;

[0038] Xaa₃₅独立地选自His、Arg、Lys、Asp、Gln和Glu;

[0039] 和其中C末端可任选被衍生化;

[0040] 任选地,所述多肽在人胰岛淀粉样多肽受体效能测定(例如本文所公开的测定)中具有约1800pM或更低的EC₅₀;

[0041] 任选地,所述多肽在例如本文所公开的人降钙素受体效能测定中具有约1800pM或更低的EC₅₀;

[0042] 任选地,所述多肽在例如本文所公开的溶解度测定中具有在pH4下约100μM或更高的溶解度;

[0043] 任选地,所述多肽在例如本文所公开的溶解度测定中具有在pH7下约100μM或更高的溶解度;

[0044] 任选地,所述多肽在例如本文所公开的原纤维生成测定(亦称为原纤维化测定)中具有约25小时或更大的物理稳定性;

[0045] 任选地,所述多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。

[0046] 本发明还涉及包含所述多肽的药物制剂。本发明还涉及所述多肽的药物用途。本发明还涉及递送(例如给予)所述多肽至需要所述多肽治疗的患者。

[0047] 在另一方面,本发明还包括包含上述多肽的药物组合物。

[0048] 在另一方面,本发明还包括用于制备包含上述多肽的药物组合物的方法。

[0049] 在另一方面,本发明还包括用作药物的上述多肽。

[0050] 本发明的多肽是有利的,因为它们具有改进的溶解度和/或物理稳定性。

[0051] 本文描述了用于确定所述多肽对胰岛淀粉样多肽受体和降钙素受体的效能以及用于确定所述多肽的溶解度和物理稳定性的合适测定。例如,分别参见测定法(II)、(IV)和(III)。

[0052] 图1显示一种结构。

[0053] 图2显示一种结构。

[0054] 图3显示一种结构。

[0055] 图4显示一种结构。

[0056] 定义

[0057] 本文所用的术语“人胰岛淀粉样多肽”是指具有SEQ ID No1所述序列的多肽人胰岛淀粉样多肽。该术语包括但不限于称为胰岛淀粉样多肽的37个氨基酸的人多肽激素,其天然从胰腺的β-细胞中与胰岛素共分泌。人胰岛淀粉样多肽具有下列的一级氨基酸序列:

[0058] Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr (SEQ ID NO:1)

[0059] 人胰岛淀粉样多肽具有在两个Cys残基之间的二硫桥和C-末端酰胺基。该结构如下显示,并且还显示于图4。



[0061] 在本文,SEQ ID No:1和人胰岛淀粉样多肽可互换使用。

[0062] 本文所用的术语“普兰林肽”是指具有SEQ ID No2所述序列的合成多肽。普兰林肽具有下列的一级氨基酸序列:

[0063] Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Pro-Ile-Leu-Pro-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr (SEQ ID NO:2)

[0064] 普兰林肽具有在两个Cys残基之间的二硫桥和C-末端酰胺基。该结构如下显示,并且还显示于图1。



[0066] 在本文,SEQ ID No:2和普兰林肽可互换使用。

[0067] 术语“降钙素”是指鲑鱼降钙素或人降钙素。

[0068] 术语“鲑鱼降钙素”或“sCT”是指如Niall等人(1969),Biochemistry vol64,图2中公开的鲑鱼降钙素的天然蛋白序列。鲑鱼降钙素是由32个氨基酸组成的多肽。其在多肽链的氨基末端的第一个和第七个氨基酸之间具有二硫桥,所述二硫桥对其生物学活性是必需的,并且在羧基末端氨基酸上具有脯氨酸酰胺基。

[0069] 术语“人降钙素”是指如Niall等人(1969),Biochemistry vol64,图2中公开的人降钙素的天然蛋白序列。人降钙素是由32个氨基酸组成的多肽。其在多肽链的氨基末端的第一个和第七个氨基酸之间具有二硫桥,所述二硫桥对其生物学活性是必需的,并且在羧基末端氨基酸上具有脯氨酸酰胺基。

[0070] 本文所用的术语“胰岛淀粉样多肽的类似物”或“胰岛淀粉样多肽类似物”是指SEQ ID No:1的变体。

[0071] 本文所用的术语“普兰林肽的类似物”或“普兰林肽类似物”是指SEQ ID No:2的变体。

[0072] 例如,所述变体包括但不限于对于任何天然或非天然氨基酸、合成氨基酸或拟肽(peptidomimetics),氨基酸残基中的任何一个的一个或多个取代和/或一个或多个缺失和/或一个或多个添加,和/或在任何可用的位置,取代基连接到天然或非天然氨基酸、合成氨基酸或拟肽中的任何一个上。

[0073] 变体可具有与普兰林肽相同数量的氨基酸残基(即37个)。或者,变体可包含比普兰林肽少的氨基酸残基。或者,变体可包含比普兰林肽多的氨基酸残基。在一些实施方案中,变体具有与普兰林肽相同数量的氨基酸残基(即37个)。在一些实施方案中,变体包括对于任何天然或非天然氨基酸、合成氨基酸或拟肽,氨基酸残基中的任何一个的取代,和/或在任何可用的位置,取代基连接到天然或非天然氨基酸、合成氨基酸或拟肽中的任何一个上。

[0074] 多肽可包含一个或多个氨基酸取代。因此,对于一些实施方案,胰岛淀粉样多肽类似物的氨基酸取代的数量可以是至少1个。优选地,氨基取代的数量在1个和15个之间,更优选在1个和12个之间、更优选在1个和10个之间、更优选在1个和5个之间、更优选在1个和3个之间。

[0075] 氨基酸插入、添加、缺失或取代的数量可以是至少1个,但可存在至多2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个氨基酸插入、添加、缺失或取代。取代或添加可用任何天然或非天然氨基酸、合成氨基酸、拟肽或其他化合物。氨基酸残基的添加或缺失可发生在肽的N-末端和/或肽的C-末端。

[0076] 在本文使用时,术语“天然氨基酸”是选自以下的氨基酸(括号内为常用的三字母符号&单字母符号):甘氨酸(Gly&G)、脯氨酸(Pro&P)、丙氨酸(Ala&A)、缬氨酸(Val&V)、亮氨酸(Leu&L)、异亮氨酸(Ile&I)、甲硫氨酸(Met&M)、半胱氨酸(Cys&C)、苯丙氨酸(Phe&F)、酪氨酸(Tyr&Y)、色氨酸(Trp&W)、组氨酸(His&H)、赖氨酸(Lys&K)、精氨酸(Arg&R)、谷氨酰胺(Gln&Q)、天冬酰胺(Asn&N)、谷氨酸(Glu&E)、天冬氨酸(Asp&D)、丝氨酸(Ser&S)和苏氨酸(Thr&T)。如果由于打字错误,与通常使用的符号有所偏差,以通常使用的符号为准。本发明的多肽中存在的氨基酸优选为可被核酸编码的氨基酸。

[0077] 如果类似物包含超过37个氨基酸残基或少于37个氨基酸残基,那么技术人员仍可将该序列与普兰林肽的序列(SEQ ID No.2)进行比对,以确定相应的各个氨基酸残基的位置编号。合适的比对程序是“needle”,其为Needleman-Wunsch比对。比对程序的算法描述于Needleman,S.B.和Wunsch,C.D.,(1970),*Journal of Molecular Biology*,48:443-453。

[0078] 在SEQ ID No:2的序列编号中并根据本领域的惯例,N-末端的氨基酸残基(Lys)指定为no.1并且随后的氨基酸残基连续编号,在具有指定为no.37的酪氨酸的C-末端终止。因此,通常本文对氨基酸残基的位置编号的任何提及,提供其在37个氨基酸序列中的位置;所述37个氨基酸序列是普兰林肽的类似物。例如,对在第14位修饰的类似物的提及,可指其中类似物的37个氨基酸中的第14个氨基酸残基被修饰的类似物。

[0079] 换句话说,类似物的氨基酸序列编号提供关于37个氨基酸序列的每个类似物的位置,其中在从N-末端至C-末端的方向上编号是连续且上升的。

[0080] 类似物可通过参考经修饰的普兰林肽或人胰岛淀粉样多肽的氨基酸残基的编号(即通过其位置)和修饰的性质进行描述。下文是合适类似物命名的非限制性实例。

[0081] 例如:

[0082] [Pro37]-普兰林肽指SEQ ID No:2(普兰林肽)的类似物,其中普兰林肽中的变化是在第37位用Pro取代了Tyr。

[0083] [Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽指SEQ ID No:2(普兰林肽)的类似物,其中在第14位上的Asn被Glu取代,在第17位上的Val被Arg取代,并且在第37位上的Tyr被Pro取代。

[0084] 作为又一实例,与普兰林肽类似物有关的des1(或Des¹)是指其中N-末端氨基酸赖氨酸缺失的类似物。N-末端氨基酸缺失的普兰林肽类似物还可指定为des1普兰林肽。

[0085] [Pro25,Pro28,Pro29]-人胰岛淀粉样多肽是指SEQ ID No:1(人胰岛淀粉样多肽)类似物,其中自人胰岛淀粉样多肽的修饰为在第25位的Ala和第28和29位的Cys都被Pro取代。该多肽是普兰林肽。因此,应理解普兰林肽是人胰岛淀粉样多肽的类似物。因此,“普兰林肽的类似物”和“胰岛淀粉样多肽的类似物”可互换使用。

[0086] 从上述实例显而易见,氨基酸残基可通过其全名、其单字母符号和/或其三字母符号确定。这三种方式是完全等同的。

[0087] 本文所用的表述“遵照”、“符合”、“等同于.....的位置”或“相应的位置”可用于表征参照SEQ ID No:2的普兰林肽类似物的修饰位点。例如通过简单手写和目测容易地推知等同或相应的位置;和/或可使用标准蛋白或多肽比对程序,例如其为Needleman-Wunsch比对的“needle”。该算法描述于Needleman,S.B.和Wunsch,C.D.,(1970),*Journal of Molecular Biology*,48:443-453以及Myers和W.Miller在“Optimal Alignments in Linear Space”*CABIOS(computer applications in the biosciences)* (1988)4:11-17的比对程序。对于比对,可使用默认的评分矩阵BLOSUM62和默认的同源性矩阵,并且对缺口中的第一个残基的罚分可设置为-10,对缺口中的其他残基的罚分设置为-0.5。

[0088] 多肽可包含在氨基酸残基的一个或多个上的一个或多个取代基。这样的多肽还可被称为普兰林肽衍生物或胰岛淀粉样多肽衍生物。

[0089] 本文所用的术语“取代基”意指与氨基酸残基键合(特别是共价键合)的任何合适部分,特别是与氨基酸残基上的任何可用的位置键合。通常合适的部分是化学部分。

[0090] 对于一些实施方案,所述取代基包含接头。

[0091] 对于一些实施方案,多肽在一个氨基酸残基上具有取代基,所述氨基酸残基是N-末端残基上的氨基酸残基,或者所述氨基酸残基是赖氨酸。

[0092] 对于一些实施方案,多肽具有N-末端氨基酸残基上的取代基,其通过N-末端氨基酸残基的 α (alpha)-氨基结合。

[0093] 对于一些实施方案,N-末端氨基酸残基是赖氨酸,并且多肽具有N-末端氨基酸残基上的取代基,其通过赖氨酸残基的 ϵ (epsilon)-氨基结合。

[0094] 对于一些实施方案,多肽通过在N-末端添加赖氨酸残基来延长,并且多肽具有N-末端氨基酸残基上的取代基,其通过赖氨酸残基的 ϵ -氨基结合。

[0095] 对于一些实施方案,多肽通过添加N-末端的氨基酸残基来延长,并且多肽具有N-末端氨基酸残基上的取代基,其通过N-末端氨基酸残基的 α -氨基结合。

[0096] 本文所用的术语“烃基”是指包含至少碳和氢的基团,其可任选包含一个或多个其他合适的取代基。所述取代基的实例可包括羟基、烷基、卤代基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基或环基。除了取代基为环基的可能之外,取代基的组合还可形成环基。如果烃基包含超过1个碳原子,那么这些碳原子不需要必然地彼此连接。例如,碳原子中的至少两个可通过合适的原子或基团连接。因此,烃基可包含杂原子。合适的杂原子对本领域技术人员而言是显而易见的,其包括例如硫、氮、氧、磷和硅。在一个实施方案中,烃基选自烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或环烷基,其每个可任选被取代。这样的取代基的实例可包括羟基、烷基、卤代基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基或环烷基。

[0097] 本文所用的术语“烷基”包括饱和直链和支链烷基两者,其可以是被取代的(单或多)或未被取代的。优选地,所述烷基是C₁₋₂₀烷基,更优选C₁₋₁₅、更优选C₁₋₁₀烷基、更优选C₁₋₈烷基、更优选C₁₋₆烷基。特别优选的烷基包括例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。合适的取代基包括例如羟基、烷基、卤代基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基或环烷基。

[0098] 本文所用的术语“环烷基”是指环状烷基,其可以是被取代的(单或多)或未被取代的。合适的取代基包括例如羟基、烷基、卤代基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基或环烷基。

[0099] 本文所用的术语“烯基”是指包含一个或多个碳-碳双键的碳链,其可以是支链或非支链的,并且可以是被取代的(单或多)或未被取代的。优选地,所述烯基是C₂₋₂₀烯基、更优选C₂₋₁₅烯基、更优选C₂₋₁₀烯基、更优选C₂₋₈烯基、或更优选C₂₋₆烯基。合适的取代基包括例如羟基、烷基、卤代基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基或环烷基。

[0100] 本文所用的术语“炔基”是指包含一个或多个碳-碳三键的碳链,其可以是支链或非支链的,并且可以是被取代的(单或多)或未被取代的。优选地,所述炔基是C₂₋₂₀炔基、更优选C₂₋₁₅炔基、更优选C₂₋₁₀炔基、更优选C₂₋₈炔基或更优选C₂₋₆炔基。合适的取代基包括例如羟基、烷基、卤代基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基或环烷基。

[0101] 本文所用的术语“芳基”是指C₆₋₁₀芳香基,其可以是被取代的(单或多)或未被取代的。典型实例包括苯基和萘基等。合适的取代基包括例如羟基、烷基、卤代基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基或环烷基。

[0102] 本文所用的术语“杂芳基”是指包含一个或多个杂原子的上文所定义的芳基。合适的杂原子对本领域技术人员而言是显而易见的,并包括例如硫、氮、氧、磷和硅。合适的取代

基包括例如羟基、烷基、卤代基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基或环烷基。

[0103] 本文所用的术语“接头”包括其可将一部分例如化学部分与多肽例如多肽骨架连接起来的合适取代基。因此,所述接头和化学部分一起成为取代基。所述连接到接头上的部分可以是任何合适的部分。实例包括白蛋白结合部分。

[0104] 在一个实施方案中,白蛋白结合部分具有6-40个碳原子、8-26个碳原子或14-22个碳原子,例如16、17、18、19、20个碳原子。

[0105] 在另一实施方案中,白蛋白结合部分是选自 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO}-$ 的酰基,其中 r 为4-38的整数,优选4-24的整数,更优选选自 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}-$ 和 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}-$ 。

[0106] 在一个实施方案中,白蛋白结合部分包含其可在pH7.4下带负电的基团。

[0107] 在一个实施方案中,白蛋白结合部分包含羧酸基团,例如 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_s\text{CO}-$,其中 s 是12-22的整数。优选 s 为16或18。

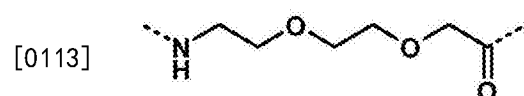
[0108] 在一个实施方案中,所述与接头连接的部分是白蛋白结合部分。

[0109] 例如,接头可包含一个或多个氨基酸,在一个末端其与所述部分(例如白蛋白结合部分)结合,并且在另一末端与多肽骨架上的任何可用位置结合。

[0110] 在一些实施方案中,接头提供多肽骨架的氨基和所述部分(例如白蛋白结合部分)的酰基之间的桥接或连接。接头可以结合到或接近N末端氨基酸残基。优选接头与普兰林肽类似物的第1位的氨基酸结合。

[0111] 接头的另一个实例是至少一个氨基酸和胺的组合。

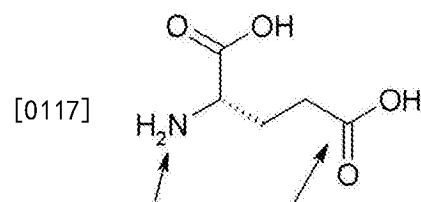
[0112] 在一个实施方案中,优选所述胺是基团OEG,其中OEG的式如下所示:



[0114] 对于一些实施方案,优选接头选自 γGlu 、 $\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}$ 、 $\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}$ 、 $\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}$ 、 Glu 、 $\text{Glu}-\text{Glu}$ 、 $\text{Glu}-\gamma\text{Glu}$ 、 $\text{Glu}-\text{Arg}$ 、 $\text{Glu}-\text{Glu}-\text{Arg}$ 、 His 、 $\text{His}-\text{His}$ 、 $\text{His}-\gamma\text{Glu}$ 、 $\text{His}-\text{His}-\gamma\text{Glu}$ 、 Gly 、 $\text{Gly}-\gamma\text{Glu}$ 、 Ser 、 $\text{Ser}-\gamma\text{Glu}$ 、 D-Arg-D-Arg 、 Arg 、 $\text{Arg}-\text{Arg}$ 、 $\text{Arg}-\text{Arg}-\gamma\text{Glu}$ 、 Ser-Ser 、 $-\text{Gly-Ser-Ser}$ 、 Ser-Ser 、 $-\text{Gly-Ser-Ser}-\gamma\text{Glu}$ 、 $\text{Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly}$ 和 $\text{Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly}-\gamma\text{Glu}$ 、 $\gamma\text{Glu-OEG}$ 、 $\gamma\text{Glu-2xOEG}$ 和 OEG ,优选接头选自 γGlu 、 $\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}$ 、 $\gamma\text{Glu-OEG}$ 、 $\gamma\text{Glu-2xOEG}$ 和 OEG ,更优选接头是 $\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}$ 。

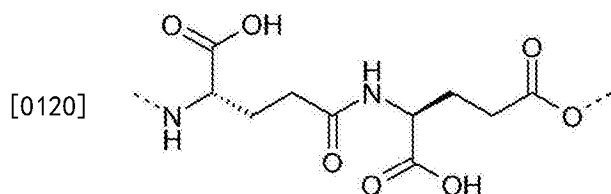
[0115] 接头可有助于和/或增强所述部分(例如白蛋白结合部分)的结合作用,例如包含 γGlu 的接头可增强多肽的白蛋白结合作用。

[0116] 通过使用术语“ γGlu ”或“ gGlu ”或 gammaGlu 或 gamma-L-Glu 意指具有下列结构的氨基酸(亦显示于图2):

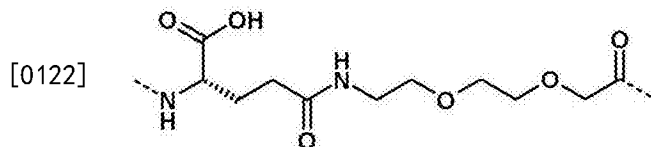


[0118] α -氮和 γ -羧基对于两个相邻残基形成酰胺键

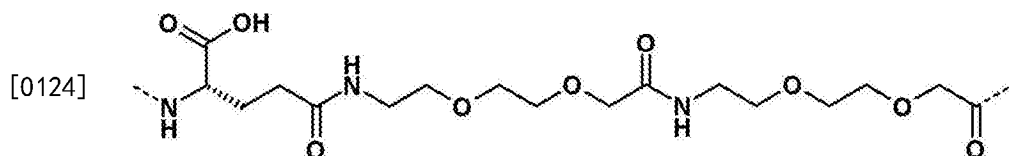
[0119] 通过使用术语“ $\gamma\text{Glu}-\gamma\text{Glu}$ ”意指具有下列结构的部分:



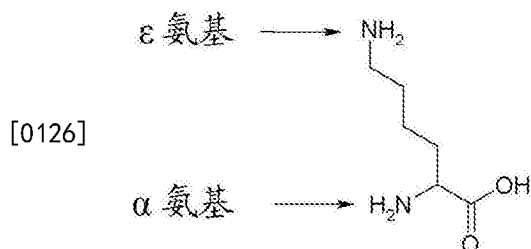
[0121] 通过使用术语“ γ Glu-OEG”意指具有下列结构的部分：



[0123] 通过使用术语“ γ Glu-OEG-OEG”意指具有下列结构的部分：



[0125] 本文所用涉及赖氨酸的术语“epsilon氨基”或“ ϵ -氨基”是指第6位的氨基(使用IUPAC标准编号协定)。术语“alpha氨基”或“ α -氨基”是指第2位上的氨基(使用IUPAC标准编号协定)。我们是指下列结构(亦显示于图3)：



[0127] 本文所用的术语“白蛋白结合部分”是指能够与白蛋白结合的任何化学基团,即具有白蛋白结合亲和力。在一个实施方案中,白蛋白结合部分是酰基。

[0128] 在一些实施方案中,优选白蛋白结合部分是选自以下的酰基：

[0129] (a) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO}-$, 其中 r 是4-24的整数；

[0130] (b) $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_s\text{CO}-$, 其中 s 是14-20的整数,例如16或18。

[0131] “白蛋白结合亲和力”可通过本领域已知的数种方法来确定。在一种方法中,待测定的化合物是用例如 ^{125}I 或 ^3H 放射标记的,并与固定的白蛋白一起温育(Kurtzhals等人, Biochem. J., 312, 725-731 (1995))。计算化合物相对于标准品的结合。在另一种方法中,有关的化合物被放射标记,其与固定在例如SPA珠上的白蛋白的结合通过待测定的化合物的连续稀释液竞争。用于竞争的 EC_{50} 值是化合物的亲和力的量度。在第三种方法中,以不同浓度的白蛋白测定化合物的受体亲和力或效能,并且化合物的相对亲和力或效能随白蛋白浓度的变化反映其对白蛋白的亲和力。

[0132] 本发明的多肽显示良好的效能。术语“效能”用于描述在已建立化合物的对数浓度和作用之间的S型曲线关系的测定中给定化合物的作用。此外,反应应从0至100%变化。 EC_{50} (有效浓度) $_{50}$ 可用于描述在测定中(例如在功能性测定中)产生50%反应的给定化合物的浓度。

[0133] 本发明的多肽显示良好的活性。术语“活性”是指减少食欲和/或增加饱腹感的能

力。可通过例如本文的测定法(I)中所述的减少食欲的能力来测量活性。

[0134] 本发明的多肽显示良好的物理稳定性。根据本发明的多肽或其制剂的术语“物理稳定性”是指由于暴露于热机械应力和/或与不稳定的界面和表面(例如疏水表面和界面)相互作用,多肽不形成生物学失活和/或不溶的聚集体的倾向。水性多肽制剂的物理稳定性可通过以下方法评估:目测检查、ThT原纤维化测定(有时称为ThT原纤维生成测定)和/或浊度测量,如本文别处所述。制剂的目测检查在伴有黑暗背景的强聚焦光下进行。制剂的浊度被表征为将浑浊程度分级的目测评分,例如0-3的标度(显示没有浑浊的制剂对应于目测评分0,和在日光里显示目测浑浊的制剂对应于目测评分3)。当制剂在日光里显示目测浑浊,则该制剂分类为关于蛋白聚集体的物理不稳定。或者,制剂的浊度可通过技术人员熟知的简单浊度测量来评估。

[0135] 本发明的多肽显示良好的化学稳定性。根据本发明的多肽或其制剂的术语“化学稳定性”是指与母体(天然)多肽结构相比,在多肽结构上没有化学共价变化,因而避免形成具有可能较低效能和/或可能增加的免疫原性的化学降解产物。根据母体多肽的类型和性质以及多肽暴露的环境,可形成多种化学降解产物。化学降解的消除最可能不能完全避免,并且在多肽制剂的储存和使用期间经常可见增加量的化学降解产物,如本领域技术人员所熟知。大部分多肽易于脱酰胺,这是其中谷氨酰胺酰胺基或天冬酰胺酰胺基残基中的侧链酰胺基被水解形成游离羧酸的过程。其他降解途径包括形成高分子量转化产物,其中两个或更多个多肽分子通过转酰胺基作用和/或二硫化物相互作用彼此共价结合,导致形成共价结合的二聚物、寡聚物和聚合物降解产物(Stability of Protein Pharmaceuticals(蛋白药物的稳定性),Ahern.T.J.&ManningM.C.,Plenum Press,New York1992)。氧化(例如甲硫氨酸残基的氧化)可被提及为另一种形式的化学降解。多肽制剂的化学稳定性可通过测定在暴露于不同环境条件后各个时间点的化学降解产物的量来评估(降解产物的形成可经常通过例如提高温度来加速)。每种单独的降解产物的量经常通过使用各种色谱技术(例如SEC-HPLC和/或RP-HPLC)根据分子大小和/或电荷分离降解产物来确定。

[0136] 术语“稳定化制剂”是指与多肽的水溶液相比较,具有增加的物理稳定性、增加的化学稳定性或增加的物理和化学稳定性的制剂。

[0137] 发明详述

[0138] 概括性方面

[0139] 一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:

[0140] 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基;

[0141] 其中类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和

[0142] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。

[0143] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:

[0144] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基;

[0145] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和

[0146] (b) 所述类似物在pH4下具有约100 μ M或更大的溶解度;

[0147] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。

[0148] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:

[0149] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基;

- [0150] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0151] (b) 所述多肽在pH7下具有约100 μ M或更大的溶解度;
- [0152] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0153] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0154] (a) 所述类似物包含第37位的脯氨酸残基;
- [0155] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0156] (b) 所述多肽在pH4下具有约100 μ M或更大的溶解度;和
- [0157] (c) 所述多肽在pH7下具有约100 μ M或更大的溶解度;
- [0158] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0159] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0160] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基;
- [0161] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0162] (b) 所述多肽在pH4下具有约100 μ M或更大的溶解度;和
- [0163] (c) 所述多肽在pH7下具有约100 μ M或更大的溶解度;和
- [0164] (d) 所述多肽具有在原纤维生成测定中约25小时或更大的物理稳定性;
- [0165] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0166] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0167] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基;
- [0168] (b) 所述类似物包含第14位上的谷氨酸残基;
- [0169] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0170] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0171] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0172] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基;
- [0173] (b) 所述类似物包含第14位上的谷氨酸残基;
- [0174] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0175] (c) 所述类似物在pH4下具有约100 μ M或更大的溶解度;
- [0176] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0177] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0178] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基;
- [0179] (b) 所述类似物包含第14位上的谷氨酸残基;
- [0180] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0181] (c) 所述多肽在pH7下具有约100 μ M或更大的溶解度;
- [0182] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0183] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0184] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基;
- [0185] (b) 所述类似物包含第14位上的谷氨酸残基;
- [0186] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0187] (c) 所述多肽在pH4下具有约100 μ M或更大的溶解度;和
- [0188] (d) 所述多肽在pH7下具有约100 μ M或更大的溶解度;

- [0189] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0190] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0191] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基;
- [0192] (b) 所述类似物包含第14位上的谷氨酸残基;
- [0193] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0194] (c) 所述多肽在pH4下具有约100 μ M或更大的溶解度;和
- [0195] (d) 所述多肽在pH7下具有约100 μ M或更大的溶解度;和
- [0196] (e) 所述多肽具有在原纤维生成测定中约25小时或更大的物理稳定性;
- [0197] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0198] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0199] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基;
- [0200] (b) 所述类似物包含第14位上的谷氨酸残基;
- [0201] (c) 所述类似物包含第17位上的组氨酸或精氨酸残基;
- [0202] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0203] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0204] 另一方面,本发明涉及包含为式(I)的SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽:
- [0205] Xaa₁-Cys-Xaa₃-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Xaa₁₄-Phe-Leu-Xaa₁₇-Xaa₁₈-Ser-Ser-Xaa₂₁-Xaa₂₂-Phe-Gly-Pro-Xaa₂₆-Leu-Pro-Pro-Thr-Xaa₃₁-Val-Gly-Ser-Xaa₃₅-Thr-Pro;
- [0206] 式(I) (SEQ ID No:3)
- [0207] 其中
- [0208] Xaa₁为缺失的或独立地选自Ala、Cys、Glu、Gly、His、Arg、Ser和Lys;
- [0209] Xaa₃独立地选自Gly、His、Arg、Ser和Asn;
- [0210] Xaa₁₄独立地选自Glu和Asn;
- [0211] Xaa₁₇独立地选自His、Arg、Lys和Val;
- [0212] Xaa₁₈独立地选自Arg、Lys和His;
- [0213] Xaa₂₁独立地选自Ala、Lys、Gln、Ser和Asn;
- [0214] Xaa₂₂独立地选自Glu、Gln、Ser、Thr和Asn;
- [0215] Xaa₂₆独立地选自Pro、Arg和Ile;
- [0216] Xaa₃₁独立地选自Ser、Glu、Asp和Asn;
- [0217] Xaa₃₅独立地选自His、Arg、Lys、Asp、Gln和Glu;
- [0218] 和其中C末端可任选被衍生化;
- [0219] 任选地,所述多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0220] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0221] (a) 所述类似物包含第14位上的谷氨酸残基;
- [0222] (b) 所述类似物包含第17位上的组氨酸或精氨酸残基;
- [0223] (c) 所述类似物包含第35位上的组氨酸残基;
- [0224] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0225] (d) 所述多肽在pH4下具有约100 μ M或更大的溶解度;和

- [0226] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0227] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0228] (a) 所述类似物包含第14位上的谷氨酸残基;
- [0229] (b) 所述类似物包含第17位上的组氨酸或精氨酸残基;
- [0230] (c) 所述类似物包含第35位上的组氨酸残基;
- [0231] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0232] (d) 所述多肽在pH7下具有约100 μ M或更大的溶解度;和
- [0233] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0234] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0235] (a) 所述类似物包含第14位上的谷氨酸残基;
- [0236] (b) 所述类似物包含第17位上的组氨酸或精氨酸残基;
- [0237] (c) 所述类似物包含第35位上的组氨酸残基;
- [0238] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0239] (d) 所述多肽在pH4下具有约100 μ M或更大的溶解度;和
- [0240] (e) 所述多肽在pH7下具有约100 μ M或更大的溶解度;和
- [0241] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0242] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0243] (a) 所述类似物包含第14位上的谷氨酸残基;
- [0244] (b) 所述类似物包含第17位上的组氨酸或精氨酸残基;
- [0245] (c) 所述类似物包含第35位上的组氨酸残基;
- [0246] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0247] (d) 所述多肽具有在原纤维生成测定中约25小时或更大的物理稳定性;
- [0248] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0249] 另一方面,本发明涉及包含为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽,其中:
- [0250] (a) 所述类似物包含第14位上的谷氨酸残基;
- [0251] (b) 所述类似物包含第17位上的组氨酸或精氨酸残基;
- [0252] (c) 所述类似物包含第35位上的组氨酸残基;
- [0253] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致;和
- [0254] (d) 所述多肽在pH4下具有约100 μ M或更大的溶解度;和
- [0255] (e) 所述多肽在pH7下具有约100 μ M或更大的溶解度;和
- [0256] (f) 所述多肽具有在原纤维生成测定中约25小时或更大的物理稳定性;
- [0257] 任选地,多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0258] 一些优势
- [0259] 本发明的多肽可显示改进的物理稳定性。
- [0260] 本发明的多肽可显示改进的溶解度。
- [0261] 本发明的多肽可显示改进的物理稳定性和溶解度两者。
- [0262] 一些优选方面
- [0263] 本文提供用于测量人胰岛淀粉样多肽受体结合和效能、溶解度和物理稳定性的合适测定法(例如,分别参见测定法(II)、(IV)和(III))。

- [0264] 优选Xaa₁₄为Glu。
- [0265] 优选Xaa₁₇为His或Arg;更优选为Arg。
- [0266] 优选Xaa₃₅为Asn或Gln;更优选为Asn。
- [0267] 优选Xaa₁₄为Glu和Xaa₁₇为Arg。
- [0268] 优选Xaa₁₄为Glu和Xaa₁₇为His,
- [0269] 在本发明的一个优选实施方案中,包含为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽具有式(I),其中:
- [0270] Xaa₁为Lys;
- [0271] Xaa₃为Asn;
- [0272] Xaa₁₄是Glu;
- [0273] Xaa₁₇是His或Arg;
- [0274] Xaa₁₈是His;
- [0275] Xaa₂₁是Asn;
- [0276] Xaa₂₂是Asn;
- [0277] Xaa₂₆是Ile;
- [0278] Xaa₃₁是Asn;
- [0279] Xaa₃₅是Asn。
- [0280] 在本发明的一个优选实施方案中,包含为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽具有式(I),其中:
- [0281] Xaa₁是缺失的或独立地选自His、Arg和Lys;
- [0282] Xaa₃独立地选自Gly、His和Asn;
- [0283] Xaa₁₄独立地选自Glu和Asn;
- [0284] Xaa₁₇独立地选自His、Arg和Val;
- [0285] Xaa₁₈独立地选自Arg和His;
- [0286] Xaa₂₁独立地选自Ser和Asn;
- [0287] Xaa₂₂是Asn;
- [0288] Xaa₂₆是Ile;
- [0289] Xaa₃₁独立地选自Glu和Asn;
- [0290] Xaa₃₅独立地选自His、Arg、Lys、Asp、Gln和Glu。
- [0291] 在本发明的一个优选实施方案中,包含为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽具有式(I),其中:
- [0292] Xaa₁是缺失的或独立地选自Gly、His、Arg、Ser和Lys;
- [0293] Xaa₃独立地选自His和Asn;
- [0294] Xaa₁₄独立地选自Glu和Asn;
- [0295] Xaa₁₇独立地选自His、Arg和Val;
- [0296] Xaa₁₈独立地选自Arg和His;
- [0297] Xaa₂₁独立地选自Gln、Ser和Asn;
- [0298] Xaa₂₂是Asn;
- [0299] Xaa₂₆独立地选自Pro和Ile;

[0300] Xaa₃₁是Asn;

[0301] Xaa₃₅是Asn。

[0302] 在本发明的一个优选实施方案中,包含为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽具有式(I),其中:

[0303] Xaa₁是缺失的或独立地选自Ala、Cys、Glu、Glu、His、Arg、Ser和Lys;

[0304] Xaa₃是Asn;

[0305] Xaa₁₄是Glu;

[0306] Xaa₁₇独立地选自His、Arg和Val;

[0307] Xaa₁₈独立地选自Arg、Lys和His;

[0308] Xaa₂₁独立地选自Gln和Asn;

[0309] Xaa₂₂独立地选自Thr和Asn;

[0310] Xaa₂₆是Ile;

[0311] Xaa₃₁是Asn;

[0312] Xaa₃₅独立地选自Gln、Gly和Asn;

[0313] 在本发明的一个优选实施方案中,包含为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽具有式(I),其中:

[0314] Xaa₁是缺失的;

[0315] Xaa₃独立地选自Gly和Asn;

[0316] Xaa₁₄是Glu;

[0317] Xaa₁₇独立地选自His、Arg和Val;

[0318] Xaa₁₈独立地选自Arg和His;

[0319] Xaa₂₁独立地选自Gln和Asn;

[0320] Xaa₂₂独立地选自Gln和Asn;

[0321] Xaa₂₆是Ile;

[0322] Xaa₃₁独立地选自Glu和Asn;

[0323] Xaa₃₅独立地选自Asn、Gln和Glu。

[0324] 在本发明的一个优选实施方案中,包含为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽具有式(I),其中:

[0325] Xaa₁是Lys;

[0326] Xaa₃是Asn;

[0327] Xaa₁₄是Glu;

[0328] Xaa₁₇独立地选自His、Lys、Arg和Val;

[0329] Xaa₁₈独立地选自Arg和His;

[0330] Xaa₂₁独立地选自Ala、Lys、Gln和Ser;

[0331] Xaa₂₂独立地选自Glu、Gln、Ser、Thr和Asn;

[0332] Xaa₂₆独立地选自Pro和Ile;

[0333] Xaa₃₁独立地选自Ser、Glu、Asp和Asn;

[0334] Xaa₃₅独立地选自Gln、Glu和Asn。

[0335] 在一个实施方案中,C-末端可以被衍生化。

[0336] 在一个实施方案中,多肽的C-末端可以酸或酰胺终止。一方面,多肽的C-末端是酰胺。

[0337] 在一个实施方案中,C-末端用式(II)的酰胺衍生化:

[0338] (II) $C(O)NR^1R^2$

[0339] 其中, R^1 和 R^2 独立地选自H和烷基。优选 R^1 和 R^2 都是H。

[0340] 在一个实施方案中,本发明的多肽可具有与一个或多个氨基酸残基上的任何可用位置连接的取代基。取代基的实例包括直接与一个或多个氨基酸残基结合的化学部分,或者通过接头的方式间接与一个或多个氨基酸残基结合的化学部分。可用的连接点对技术人员是已知的。可用的连接点的实例包括多肽的N-末端;多肽的C-末端;赖氨酸残基的 ϵ -氨基;丝氨酸、酪氨酸或苏氨酸残基的羟基;天冬酰胺或谷氨酰胺残基的酰胺基;天冬氨酸或谷氨酸残基的羧基;半胱氨酸残基的硫醇基。优选地,取代基与多肽的N-末端或赖氨酸残基的 ϵ -氨基连接。

[0341] 在另一实施方案中,取代基与多肽的N-末端氨基连接,其中N-末端氨基残基对应于SEQ ID No:2的类似物的第1位。

[0342] 在另一实施方案中,取代基与SEQ ID No:2类似物的第1位的赖氨酸残基的 ϵ -氨基连接。

[0343] 在一个实施方案中,取代基选自烷基取代基、羟基和卤素原子。合适的卤素原子的实例包括F、Cl、Br和I。优选地,取代基为烷基取代基。

[0344] 在另一实施方案中,烷基取代基为烷基或式(III)的基团:

[0345] (III) L_n-Y

[0346] 其中L为接头;

[0347] $n=0$ 或1

[0348] Y为化学部分,例如白蛋白结合部分。

[0349] 在一个实施方案中,接头包含1-10个氨基酸。接头还可包含胺。

[0350] 合适的胺的实例包括:

[0351] $-C(O)-(CH_2)_1-O-[CH_2CH_2-O]_m-(CH_2)_p-[NHC(O)-(CH_2)_1-O-[(CH_2)_n-O]_m-(CH_2)_p]_q-NH-$

[0352] 其中 l 、 m 、 n 和 p 独立地为0-7,且 q 为0-5。

[0353] 例如,接头可包含选自以下的胺:

[0354] $-C(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH-$; 和

[0355] $-C(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-[NHC(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2]_1-NH-$; 和

[0356] $-C(O)-(CH_2)_2-O-[CH_2CH_2-O]_7-(CH_2)_2-NH-$ 。

[0357] 在另一实施方案中,接头为氨基酸残基和上述胺的组合,例如:

[0358] $\gamma Glu-C(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-[NHC(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2]_1-NH-$; 或

[0359] $Arg-Arg-\gamma Glu-C(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-[NHC(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2]_1-NH-$

[0360] 在一些实施方案中, $n=1$ 且L选自 γGlu 、 $\gamma Glu-\gamma Glu$ 、 $\gamma Glu-\gamma Glu-\gamma Glu$ 、 $\gamma Glu-\gamma Glu-\gamma Glu-\gamma Glu$ 、 Glu 、 $Glu-Glu$ 、 $Glu-\gamma Glu$ 、 $Glu-Arg$ 、 $Glu-Glu-Arg$ 、 His 、 $His-His$ 、

His- γ Glu、His-His- γ Glu、Gly、Gly- γ Glu、Ser、Ser- γ Glu、D-Arg-D-Arg、Arg、Arg-Arg、Arg-Arg- γ Glu、Ser-Ser-Gly-Ser-Ser、Ser-Ser-Gly-Ser-Ser- γ Glu、Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly和Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly- γ Glu、 γ Glu-OEG、 γ Glu-OEG-OEG和OEG。

[0361] 在一些实施方案中， $n=1$ 且L选自 γ Glu、 γ Glu- γ Glu、 γ Glu-OEG、 γ Glu-OEG-OEG和OEG，更优选接头是 γ Glu- γ Glu。

[0362] 在另一实施方案中， $n=0$ ；因此在多肽骨架的氨基酸残基和化学部分Y之间没有接头，即Y与多肽骨架的可用位置连接。

[0363] 在一个实施方案中，Y是白蛋白结合部分。

[0364] 在一个实施方案中，白蛋白结合部分是酰基。

[0365] 优选白蛋白结合部分是 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_s\text{CO}-$ ，其中s是12-22的整数。更优选s是14-20的整数，例如14、15、16、17、18、19或20。更优选s是16-18。更优选s是18。

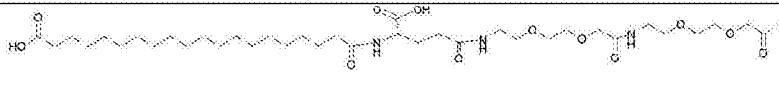
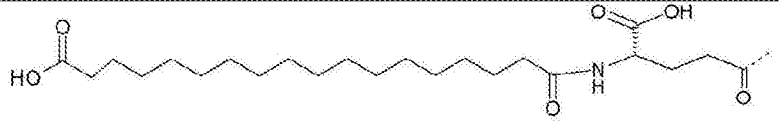
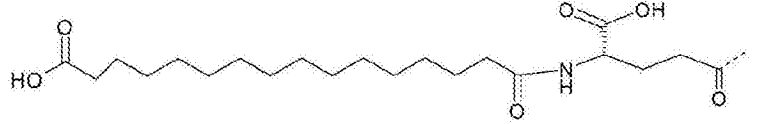
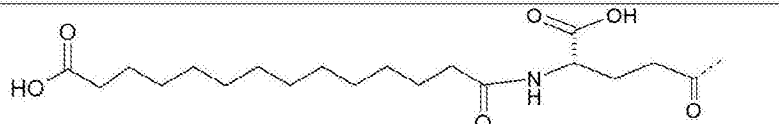
[0366] 在一个实施方案中，本发明的多肽包含连接到胰岛淀粉样多肽类似物的N-末端的 γ Glu接头和作为白蛋白结合残基的 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}$ 或 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}-$ ，并且其中与SEQ ID NO:2相比，胰岛淀粉样多肽类似物的序列包含第14位的Glu、第17位的His或Arg、第35位的His或第37位的Pro。

[0367] 在另一实施方案中，取代基和/或式(III)基团选自表1中所示的下列基团。

[0368] 表1

[0369]

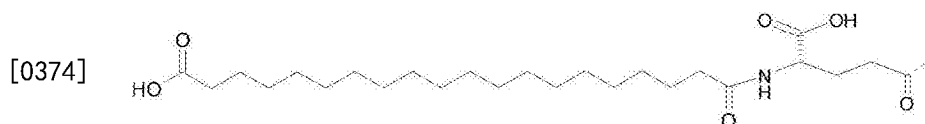
缩写	取代基
C20 二酸	
C20 二酸- γ Glu	
C20 二酸- γ Glu- γ Glu	
C20 二酸- γ Glu- γ Glu- γ Glu	
C20 二酸-OEG	
C20 二酸- γ Glu-OEG	

C20 二酸 -γGlu-OEG-OEG	
C18 二酸-γGlu	
[0370] C16 二酸-γGlu	
C14 二酸-γGlu	

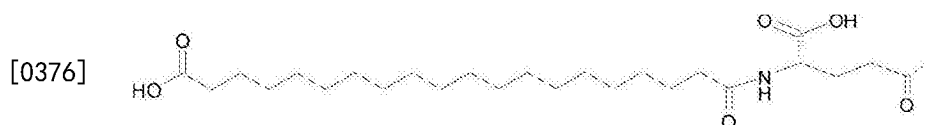
[0371] 优选本发明的多肽包含一个取代基。

[0372] 优选本发明的多肽具有一个与多肽的N-末端氨基连接的取代基,其中N-末端氨基酸残基对应于SEQ ID No:2的类似物的第1位。

[0373] 优选取代基是:



[0375] 优选取代基



[0377] 与多肽的N-末端氨基基团连接。

[0378] 对于包含白蛋白结合部分的实施方案,本发明的多肽可显示延长的药代动力学概况和良好的药效学性质。因此,本发明的多肽不必如已知的胰岛淀粉样多肽产品那样经常注射。

[0379] 此外,本发明的多肽引起食物摄取的减少。食物摄取的减少优于已知的胰岛淀粉样多肽产品。

[0380] 在一个实施方案中,白蛋白结合部分与白蛋白非共价结合。优选白蛋白结合部分对人血清白蛋白的白蛋白结合亲和力低于约10μM或低于约1μM。

[0381] 在一个实施方案中,本发明的多肽选自表2中所示的下列化合物(下文)。表2显示具有pH4下大于100μM溶解度的化合物的列表。

[0382] 表2

[0383]

实施例#	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 4.0 (μM)
89	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	25.5	>200
90	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽	32.5	>200
97	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1, Pro37]-普兰林肽	34	>200
88	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	36	>200
166	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽	39	>200
143	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg18,Pro37]-普兰林肽	41.5	>200
96	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	43	>200
121	N-α-(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-普兰林肽	45	>200
102	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,Pro37]-普兰林肽	49.5	>200
101	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	51.5	>200
92	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	52	>200
103	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1, Pro37]-普兰林肽	52.5	>200

[0384]

实施例#	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 4.0 (μM)
53	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	53	>200
91	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	54	>200
86	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Pro37]-普兰林肽	55	>200
130	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	55.5	>200
52	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	62	>200
106	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	62.5	>200
122	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-普兰林肽	63	>200
168	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-普兰林肽	71	>200
104	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	79.5	>200
145	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	80.5	>200
10	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-普兰林肽	82.3	>200
109	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Pro37]-普兰林肽	84.5	>200
108	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,Pro37]-普兰林肽	88	>200
124	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	89.5	>200
170	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Arg17,Pro37]-普兰林肽	90	>200

[0385]

实施例#	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 4.0 (μM)
	酰基-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽		
136	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	91	>200
146	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林肽	91	>200
84	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	92.5	>200
135	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽	103	>200
19	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-普兰林肽	105.1	>200
139	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	107.5	>200
82	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	108.5	>200
137	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	120.5	>200
123	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	136	>200
167	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-普兰林肽	203	>200
151	N-ε1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁	209	>200

[0386]

实施例#	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 4.0 (μM)
	酰 基]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29 ,Pro37]-普兰林肽		
161	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁 酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]- 普兰林肽	232	>200
125	N-α-(19-羧基十九烷酰 基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰 林肽	288.5	>200
155	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁 酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林 肽	313	>200
162	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁 酰 基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro 37]-普兰林肽	411	>200
157	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁 酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]- 普兰林肽	465	>200
163	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁 酰 基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln 35,Pro37]-普兰林肽	1059	>200
158	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁 酰 基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro 37]-普兰林肽	1129	>200
138	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁 酰基]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1512	>200
164	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁 酰 基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln 31,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1713	>200

实施例#	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 4.0 (μM)
159	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽		>200
160	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽		>200
[0387] 169	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-普兰林肽		>200
171	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Ser21,Ser22,Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽		>200
177	N-ε1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽		>200
178	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-普兰林肽		>200

[0388] 如在本文实施例章节中所证明,上文所示多肽具有pH4下大于或等于100μM(微摩尔)的溶解度。

[0389] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有pH4下大于或等于125μM(微摩尔)的溶解度。

[0390] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有pH4下大于或等于150μM(微摩尔)的溶解度。

[0391] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有pH4下大于或等于175μM(微摩尔)的溶解度。

[0392] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有pH4下大于或等于200μM(微摩尔)的溶解度。

[0393] 在一个实施方案中,用本文所示的溶解度测定法来测量溶解度。

[0394] 在另一实施方案中,本发明的多肽选自表3中所示的下列化合物(下文)。

[0395] 表3显示具有pH7下大于100μM溶解度的化合物的列表。

[0396] 表3

实施例#	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 7.0 (μM)
89	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1, Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽	25.5	>200
90	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽	32.5	>200
97	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1, Pro37]-普兰林肽	34	>200
88	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1, Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽	36	>200
[0397] 166	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, Arg18, Gln21, Ala25, Pro26, Ser28, Ser29, Pro37]-普兰林肽	39	>200
143	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, Arg18, Pro37]-普兰林肽	41.5	165
96	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	43	>200
102	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1, Glu14, Pro37]-普兰林肽	49.5	>200
101	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	51.5	>200
92	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	52	>200

[0398]

实施例#	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 7.0 (μM)
103	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1, Pro37]-普兰林肽	52.5	199
53	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽	53	>200
91	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	54	>200
86	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, Pro37]-普兰林肽	55	>200
130	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, His17, Gln21, Pro37]-普兰林肽	55.5	>200
52	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	62	>200
106	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	62.5	>200
122	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1, Pro37]-普兰林肽	63	>200
168	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14, His17, Lys21, Pro37]-普兰林肽	71	>200
104	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	79.5	>200
145	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Lys11, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	80.5	>200
10	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1, Glu14, His17, Arg18, Pro37]-普兰林肽	82.3	>200
109	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, Pro37]-普兰林肽	84.5	>200
108	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1, Glu14, Pro37]-普兰林肽	88	>200

[0399]

实施例#	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 7.0 (μM)
124	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	89.5	>200
170	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽	90	>200
136	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	91	>200
146	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林肽	91	>200
84	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	92.5	>200
135	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽	103	>200
139	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	107.5	>200
82	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	108.5	>200
137	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	120.5	>200
123	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	136	>200
167	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-普兰林肽	203	>200
151	N-ε1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽	209	>200
161	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰	232	>200

[0400]

实施例#	名称	胰岛淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 7.0 (μM)
	林肽		
125	N-α-(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	288.5	>200
155	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	313	>200
162	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	411	>200
157	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	465	>200
163	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1059	>200
158	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1129	>200
138	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1512	>200
164	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1713	>200
159	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽		>200
160	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽		>200
169	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-普兰林肽		>200

[0401]

实施例#	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 7.0 (μM)
171	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Ser21,Ser22,Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽		>200
177	N-ε1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽		>200
178	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-普兰林肽		>200

[0402] 如在本文实施例章节中所证明,上文所示多肽具有pH7下大于或等于100μM(微摩尔)的溶解度。

[0403] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有pH7下大于或等于125μM(微摩尔)的溶解度。

[0404] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有pH7下大于或等于150μM(微摩尔)的溶解度。

[0405] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有pH7下大于或等于175μM(微摩尔)的溶解度。

[0406] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有pH7下大于或等于200μM(微摩尔)的溶解度。

[0407] 在一个实施方案中,用本文所示的溶解度测定法来测量溶解度。

[0408] 表4显示在pH4和pH7两者下都具有大于100μM溶解度的化合物的列表。

[0409] 表4

[0410]

实施例 #	名称	胰島淀 粉样多 肽受体 人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 4.0 (μ M)	溶解度 pH 7.0 (μ M)
89	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1, Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽	25.5	>200	>200
90	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽	32.5	>200	>200
97	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1, Pro37]-普兰林肽	34	>200	>200
88	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1, Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽	36	>200	>200
166	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, Arg18, Gln21, Ala25, Pro26, Ser28, Ser29, Pro37]-普兰林肽	39	>200	>200
143	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, Arg18, Pro37]-普兰林肽	41.5	>200	165
96	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	43	>200	>200
102	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1, Glu14, Pro37]-普兰林肽	49.5	>200	>200
101	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	51.5	>200	>200
92	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	52	>200	>200

[0411]

实施例 #	名称	胰島淀 粉样多 肽受体 人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 4.0 (μM)	溶解度 pH 7.0 (μM)
103	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1, Pro37]-普兰林肽	52.5	>200	199
53	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽	53	>200	>200
91	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	54	>200	>200
86	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, Pro37]-普兰林肽	55	>200	>200
130	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, His17, Gln21, Pro37]-普兰林肽	55.5	>200	>200
52	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	62	>200	>200
106	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	62.5	>200	>200
122	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1, Pro37]-普兰林肽	63	>200	>200
168	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基)-[Glu14, His17, Lys21, Pro37]-普兰林肽	71	>200	>200
42	N-α-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14, His17]-普兰林肽	73.9	>200	>200
104	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽	79.5	>200	>200

[0412]

实施例 #	名称	胰島淀 粉样多 肽受体 人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 4.0 (μM)	溶解度 pH 7.0 (μM)
145	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	80.5	>200	>200
10	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-普兰林肽	82.3	>200	>200
109	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Pro37]-普兰林肽	84.5	>200	>200
108	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,Pro37]-普兰林肽	88	>200	>200
72	N-ε25-[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Ser21,Lys25]-普兰林肽	89	>200	126
124	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	89.5	>200	>200
170	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽	90	>200	>200
136	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	91	>200	>200
146	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林肽	91	>200	>200
84	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰	92.5	>200	>200

[0413]

实施例 #	名称	胰島淀 粉样多 肽受体 人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 4.0 (μM)	溶解度 pH 7.0 (μM)
	林肽			
135	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽	103	>200	>200
139	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	107.5	>200	>200
82	N-α-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	108.5	>200	>200
137	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	120.5	>200	>200
123	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	136	>200	>200
167	N-α-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-普兰林肽	203	>200	>200
151	N-ε1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽	209	>200	>200
161	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	232	>200	>200
40	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽	248	>200	>200

[0414]

实施例 #	名称	胰島淀 粉样多 肽受体 人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 4.0 (μM)	溶解度 pH 7.0 (μM)
	基)丁酰基]-Glu-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽			
125	N-α-(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	288.5	>200	>200
155	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	313	>200	>200
162	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	411	>200	>200
157	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	465	>200	>200
163	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1059	>200	>200
158	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1129	>200	>200
138	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1512	>200	>200
164	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln2	1713	>200	>200

[0415]

实施例 #	名称	胰島淀 粉样多 肽受体 人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 4.0 (μM)	溶解度 pH 7.0 (μM)
	2,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽			
159	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽		>200	>200
160	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽		>200	>200
169	N-α-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-普兰林肽		>200	>200
171	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Ser21,Ser22,Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽		>200	>200
177	N-ε1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽		>200	>200
178	N-α-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-普兰林肽		>200	>200

[0416] 如在本文实施例章节中所证明,上文所示多肽在pH4和pH7两者下都具有大于或等于100μM(微摩尔)的溶解度。

[0417] 在一个实施方案中,本发明的多肽在pH4和pH7两者下都具有大于或等于125μM(微摩尔)的溶解度。

[0418] 在一个实施方案中,本发明的多肽在pH4和pH7两者下都具有大于或等于150μM(微摩尔)的溶解度。

[0419] 在一个实施方案中,本发明的多肽在pH4和pH7两者下都具有大于或等于175μM(微摩尔)的溶解度。

[0420] 在一个实施方案中,本发明的多肽在pH4和pH7两者下都具有大于或等于200μM(微摩尔)的溶解度。

[0421] 在一个实施方案中,用本文所示的溶解度测定法来测量溶解度。

[0422] 表5显示在原纤维生成测定中具有大于或等于25小时物理稳定性的化合物的列

表。

[0423] 表5

实施例 #	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	ThT pH 4.0 滞后时 间(h)	ThT pH 4.0 回收率 (%)
89	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	25.5	>45	91
90	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	32.5	>45	93
88	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	36	>45	87
96	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	43	>45	92
101	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	51.5	>45	98
53	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	53	>45	96.2
91	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	54	29	0
130	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	55.5	>45	93

[0424]

[0425]

实施例 #	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	ThT pH 4.0 滞后时 间(h)	ThT pH 4.0 回收率 (%)
52	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	62	>45	92.3
145	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	80.5	>45	91
124	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	89.5	>45	9.3
170	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽	90	>45	94
136	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	91	>45	100
146	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林肽	91	>45	87
84	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	92.5	25.6	100
135	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽	103	>45	100
137	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	120.5	29	23
161	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro3	232	>45	96

实施例 #	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)	ThT pH 4.0 滞后时 间(h)	ThT pH 4.0 回收率 (%)
	7]-普兰林肽			
162	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	411	>45	98
[0426] 163	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1059	>45	95
164	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1713	>45	95
156	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	66	>45	99

[0427] 如本文实施例章节中所证明,上文所示多肽在原纤维生成测定中具有大于或等于25小时的物理稳定性。

[0428] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有大于或等于30小时的物理稳定性。

[0429] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有大于或等于35小时的物理稳定性。

[0430] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有大于或等于40小时的物理稳定性。

[0431] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有大于或等于45小时的物理稳定性。

[0432] 在一个实施方案中,用本文所示的原纤维生成测定法来测量物理稳定性。

[0433] 表6显示具有1800pM(皮摩尔)或更低的人胰島淀粉样多肽受体EC₅₀值的化合物的列表。

[0434] 表6

[0435]

实施例 #	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)
89	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	25.5
90	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	32.5
97	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1, Pro37]-普兰林肽	34
88	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	36
166	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽	39
143	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg18,Pro37]-普兰林肽	41.5
96	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	43
121	N- α -(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1, Pro37]-普兰林肽	45
102	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,Pro37]-普兰林肽	49.5
101	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	51.5
92	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	52
103	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Pro37]-普兰林肽	52.5
53	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	53
91	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	54

[0436]

实施例 #	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)
86	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Pro37]-普兰林肽	55
130	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	55.5
52	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	62
45	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽	62.4
106	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	62.5
122	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-普兰林肽	63
168	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-普兰林肽	71
104	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	79.5
145	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	80.5
10	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-普兰林肽	82.3
109	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Pro37]-普兰林肽	84.5
108	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,Pro37]-普兰林肽	88
124	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	89.5
170	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽	90
136	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	91

[0437]

实施例 #	名称	胰島淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)
146	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林肽	91
84	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	92.5
135	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽	103
19	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-普兰林肽	105.1
139	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	107.5
82	N- α -[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	108.5
137	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	120.5
123	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	136
167	N- α -[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-普兰林肽	203
151	N- ϵ l-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽	209
161	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	232
125	N- α -(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	288.5
155	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	313
162	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰	411

[0438]

实施例 #	名称	胰岛淀粉 样多肽受 体人 EC ₅₀ (pM)
	林肽	
157	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	465
163	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1059
158	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1129
138	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1512
164	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1713
153	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	43
154	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg17, Pro37]-普兰林肽	53
156	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	66
152	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg14, Arg17, Pro37]-普兰林肽	129

[0439] 如本文实施例章节中所证明,上文所示多肽具有1800pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值。

[0440] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有1500pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值。

[0441] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有1200pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值。

[0442] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有1000pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值。

[0443] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有800pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值。

[0444] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有600pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值。

[0445] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有400pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值。

[0446] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有200pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值。

[0447] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有100pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值。

[0448] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有75pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值。

[0449] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有60pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值。

[0450] 在一个实施方案中,用本文所示的测定法测量人胰岛淀粉样多肽EC₅₀。

[0451] 表7显示具有1800pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽受体EC₅₀值的化合物的列表。

[0452] 表7

实施例 #	名称	胰岛淀粉样多肽受体 EC ₅₀ (pM)	CTa 受体人 EC ₅₀ (pM)
[0453] 89	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	25.5	39.5
90	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	32.5	47.5
97	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1, Pro37]-普兰林肽	34	38.5
88	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]	36	55

[0454]

实施例 #	名称	胰島淀 粉样多 肽受体 人 EC ₅₀ (pM)	CTa 受 体 人 EC ₅₀ (pM)
	基]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽		
166	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽	39	34
143	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg18,Pro37]-普兰林肽	41.5	22
96	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	43	55
121	N- α -(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-普兰林肽	45	61.5
102	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,Pro37]-普兰林肽	49.5	50.5
101	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	51.5	45.5
92	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	52	49
103	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Pro37]-普兰林肽	52.5	75
53	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	53	79.7
91	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	54	52
86	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Pro37]-普兰林肽	55	52.5
130	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	55.5	31.5
52	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	62	53.7
106	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	62.5	70.5
122	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	63	61

[0455]

实施例 #	名称	胰島淀 粉样多 肽受体 人 EC ₅₀ (pM)	CTa 受 体 人 EC ₅₀ (pM)
	基]-Glu- Arg-[Glu1, Pro37]-普兰林肽		
168	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七 烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基 氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-普兰林肽	71	85
104	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰 基]-[des1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	79.5	106.5
145	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰 基]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	80.5	83
10	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰 基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-普兰林肽	82.3	86.4
109	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰 基]-[His1,Glu14,Pro37]-普兰林肽	84.5	72.5
108	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰 基]-[des1,Glu14,Pro37]-普兰林肽	88	73.5
124	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰 基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	89.5	367
170	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰 基]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31, Asp35,Pro37]-普兰林肽	90	76
136	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰 基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	91	45
146	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰 基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林肽	91	59.5
84	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰 基]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	92.5	67
135	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰 基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽	103	97
139	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰 基]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	107.5	58.5
82	N-α-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七	108.5	288.5

[0456]

实施例 #	名称	胰島淀 粉样多 肽受体 人 EC ₅₀ (pM)	CTa 受 体 人 EC ₅₀ (pM)
	烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基 氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基 基]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽		
137	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	120.5	72
123	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	136	377.5
167	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-普兰林肽	203	113
151	N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽	209	67.5
161	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	232	1133
125	N- α -(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	288.5	443
155	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	313	526
157	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	465	547
158	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1129	1188
138	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1512	496.5

实施例 #	名称	胰島淀 粉样多 肽受体 人 EC ₅₀ (pM)	CTa 受 体 人 EC ₅₀ (pM)
[0457] 153	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	43	41
154	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg17,Pro37]-普兰林肽	53	57
156	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	66	168
152	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	129	453

[0458] 如本文实施例章节中所证明,上文所示多肽具有1800pM(皮摩尔)或更低的人降钙素EC₅₀值。

[0459] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有1500pM(皮摩尔)或更低的人降钙素EC₅₀值。

[0460] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有1200pM(皮摩尔)或更低的人降钙素EC₅₀值。

[0461] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有1000pM(皮摩尔)或更低的人降钙素EC₅₀值。

[0462] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有800pM(皮摩尔)或更低的人降钙素EC₅₀值。

[0463] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有600pM(皮摩尔)或更低的人降钙素EC₅₀值。

[0464] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有400pM(皮摩尔)或更低的人降钙素EC₅₀值。

[0465] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有200pM(皮摩尔)或更低的人降钙素EC₅₀值。

[0466] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有100pM(皮摩尔)或更低的人降钙素EC₅₀值。

[0467] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有80pM(皮摩尔)或更低的人降钙素EC₅₀值。

[0468] 在一个实施方案中,用本文所示的测定法来测量人降钙素EC₅₀。

[0469] 表8显示具有1800pM(皮摩尔)或更低的人胰島淀粉样多肽受体EC₅₀值、pH7下150 μ M或更大的溶解度和原纤维生成测定中25小时或更大的物理稳定性的化合物的列表。

[0470] 表8

[0471]

实施例 #	名称	胰島淀 粉样多 肽受体 人 EC ₅₀ (pM)	溶 解 度 pH 7.0 (μM)	ThT pH 4.0 滞 后 时 间(h)
89	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰 基]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰 林肽	25.5	>200	>45
90	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰 基]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	32.5	>200	>45
88	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰 基]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林 肽	36	>200	>45
96	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰 基]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	43	>200	>45
101	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰 基]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰 林肽	51.5	>200	>45
53	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普 兰林肽	53	>200	>45
91	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基	54	>200	29

[0472]

实施例 #	名称	胰島淀 粉样多 肽受体 人 EC ₅₀ (pM)	溶 解 度 pH 7.0 (μM)	ThT pH 4.0 滞 后 时 间(h)
	氨基)丁酰 基]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽			
130	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰 基]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-普兰林 肽	55.5	>200	>45
52	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰 林肽	62	>200	>45
145	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰 基]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-普兰林 肽	80.5	>200	>45
124	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰 基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]- 普兰林肽	89.5	>200	>45
170	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰 基]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser 29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽	90	>200	>45
136	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰 基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]- 普兰林肽	91	>200	>45
146	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰 基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林 肽	91	>200	>45
84	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基 氨基)丁酰 基]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	92.5	>200	25.6

实施例 #	名称	胰岛淀粉样多肽受体人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 7.0 (μM)	ThT pH 4.0 滞后时间(h)
135	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽	103	>200	>45
137	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	120.5	>200	29
[0473] 161	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	232	>200	>45
162	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	411	>200	>45
163	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1059	>200	>45
164	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1713	>200	>45

[0474] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有1800pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值、pH7下大于150μM的溶解度和原纤维生成测定中大于或等于25小时的物理稳定性。

[0475] 在一个实施方案中,用本文所示的测定法来测量人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值、pH7下的溶解度和物理稳定性。

[0476] 表9显示具有1800pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值、pH7下200μM或更大的溶解度和原纤维发生测定中45小时或更大的物理稳定性的化合物的列表。

[0477] 表9

[0478]

实 施 例#	名 称	胰 岛 淀 粉 样 多 肽 受 体 人 EC ₅₀ (pM)	溶解度 pH 7.0 (μM)	溶解度 pH 7.5 (μM)	ThT pH 4.0 滞 后 时 间 (h)
89	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	25.5	>200	>200	>45
90	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	32.5	>200	>200	>45
88	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	36	>200	>200	>45
96	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	43	>200	>200	>45
101	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	51.5	>200	>200	>45
53	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	53	>200	>200	>45
130	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	55.5	>200	>200	>45

[0479]

实 施 例#	名 称	胰 岛 淀 粉 样 多 肽 受 体 人 EC ₅₀ (pM)	溶 解 度 pH 7.0 (μM)	溶 解 度 pH 7.5 (μM)	ThT pH 4.0 滞 后 时 间 (h)
52	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	62	>200	>200	>45
145	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽	80.5	>200	>200	>45
124	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽	89.5	>200	>200	>45
170	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽	90	>200	>200	>45
136	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	91	>200	>200	>45
146	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林肽	91	>200	>200	>45
135	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽	103	>200	>200	>45
161	N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽	232	>200	>200	>45

实 施 例#	名 称	胰 岛 淀 粉 样 多 肽 受 体 人 EC ₅₀ (pM)	溶 解 度 pH 7.0 (μM)	溶 解 度 pH 7.5 (μM)	ThT pH 4.0 滞 后 时 间 (h)
[0480]	162 N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽	411	>200	>200	>45
	163 N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1059	>200	>200	>45
	164 N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽	1713	>200	>200	>45

[0481] 在一个实施方案中,本发明的多肽具有1800pM(皮摩尔)或更低的人胰岛淀粉样多肽EC₅₀值、pH7下大于200μM的溶解度和原纤维生成测定中大于或等于45小时的物理稳定性。

[0482] 在一个实施方案中,用本文所示的测定法来测量人胰岛淀粉样多肽EC₅₀、pH7下的溶解度和物理稳定性。

[0483] 本发明的一个方面,胰岛淀粉样多肽衍生物选自:

[0484] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[0485] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu8,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[0486] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Glu31,Gly35]-普兰林肽、

[0487] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Gln21,Gln22,Glu31,Gly35]-普兰林肽、

[0488] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[0489] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-普兰林肽、

[0490] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu25,Ser28,Arg29]-普兰林肽、

[0491] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,

Arg18,Glu22,Ala25,Arg26,Ser28,Ser29]-普兰林肽、

[0492] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp31,Asp35]-普兰林肽、

[0493] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-普兰林肽、

[0494] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[0495] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,Arg17]-普兰林肽、

[0496] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Arg1,Glu14,His17,Arg18,Lys21]-普兰林肽、

[0497] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg18]-普兰林肽、

[0498] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Glu31,Glu35]-普兰林肽、

[0499] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[0500] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[0501] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-普兰林肽、

[0502] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14]-普兰林肽、

[0503] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Arg35]-普兰林肽、

[0504] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Arg3,Glu14,His17]-普兰林肽、

[0505] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala19,Thr20,Gln21,Glu22,Leu23]-普兰林肽、

[0506] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Gly3,Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Glu31,Arg35]-普兰林肽、

[0507] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Arg1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[0508] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17]-普兰林肽、

[0509] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17]-普兰林肽、

[0510] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[0511] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[0512] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[0513] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0514] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0515] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His29,His35]-普兰林肽、

[0516] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29,His35]-普兰林肽、

[0517] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17]-普兰林肽、

[0518] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29]-普兰林肽、

[0519] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[0520] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-普兰林肽、

[0521] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-[Gly1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[0522] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[0523] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Glu14,His17]-普兰林肽、

[0524] N- α -(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17]-普兰林肽、

[0525] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[des1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[0526] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[0527] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

- [0528] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17]-普兰林肽、
- [0529] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [0530] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [0531] N- α -{(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]丁酰基}-[des1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [0532] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17]-普兰林肽、
- [0533] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17]-普兰林肽、
- [0534] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、
- [0535] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、
- [0536] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu10,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [0537] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [0538] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [0539] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、
- [0540] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、
- [0541] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [0542] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [0543] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、
- [0544] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、
- [0545] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ser21,Glu35]-普兰林肽、
- [0546] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、
- [0547] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Ala25,

Pro26,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[0548] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0549] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0550] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、

[0551] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、

[0552] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0553] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、

[0554] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Ser21,Lys25]-普兰林肽、

[0555] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys25]-普兰林肽、

[0556] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Glu35]-普兰林肽、

[0557] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0558] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0559] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,His35]-普兰林肽、

[0560] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-普兰林肽、

[0561] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[0562] N- ϵ 17-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys17]-普兰林肽、

[0563] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0564] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[0565] N- ϵ 17-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-普兰林肽、

[0566] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[0567] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Ser-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0568] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Pro37]-普兰林肽、

[0569] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0570] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[0571] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[0572] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[0573] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[0574] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[0575] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His35]-普兰林肽、

[0576] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0577] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0578] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[0579] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Pro37]-普兰林肽、

[0580] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,His35]-普兰林肽、

[0581] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,His35]-普兰林肽、

[0582] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[0583] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

- [0584] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,Pro37]-普兰林肽、
- [0585] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Pro37]-普兰林肽、
- [0586] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、
- [0587] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [0588] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、
- [0589] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [0590] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,Pro37]-普兰林肽、
- [0591] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Pro37]-普兰林肽、
- [0592] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、
- [0593] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg17,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、
- [0594] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Arg35]-普兰林肽、
- [0595] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Lys35]-普兰林肽、
- [0596] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His36]-普兰林肽、
- [0597] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His34]-普兰林肽、
- [0598] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His32]-普兰林肽、
- [0599] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-普兰林肽、
- [0600] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ser21,His35]-普兰林肽、
- [0601] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His1,Glu14,His17,Ser21,His35]-普兰林肽、
- [0602] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]

基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-D-Arg-D-Arg-[Orn1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[0603] N- α -(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-普兰林肽

[0604] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-普兰林肽、

[0605] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[0606] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[0607] N- α -(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[0608] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys25]-普兰林肽、

[0609] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,Ser29,His35]-普兰林肽、

[0610] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Asp21,His35]-普兰林肽、

[0611] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17,Gln21,His35]-普兰林肽、

[0612] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-普兰林肽、

[0613] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[0614] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,His35]-普兰林肽、

[0615] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ser21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[0616] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His17,His21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[0617] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[0618] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[0619] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,

Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[0620] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[0621] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[0622] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[0623] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His17,Lys21,Ser28,His35]-普兰林肽、

[0624] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[0625] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg18,Pro37]-普兰林肽、

[0626] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,His35]-普兰林肽、

[0627] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[0628] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林肽、

[0629] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,Ser28,Arg29,His35]-普兰林肽、

[0630] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[0631] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Arg-[Glu14,Arg17,His35,Pro37]-普兰林肽、

[0632] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-普兰林肽、

[0633] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽、

[0634] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[0635] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,

Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[0636] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[0637] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[0638] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[0639] N- α -(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽、

[0640] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[0641] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[0642] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[0643] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽、

[0644] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[0645] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[0646] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[0647] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[0648] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽、

[0649] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-普兰林肽、

[0650] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-普兰林肽、

[0651] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-普兰林肽、

[0652] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽、

[0653] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Ser21,Ser22,

Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽、

[0654] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Asp21,Pro37]-普兰林肽、

[0655] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Asp35,Pro37]-普兰林肽、

[0656] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Asp31,Pro37]-普兰林肽、

[0657] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Asp22,Pro37]-普兰林肽、

[0658] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Asp3,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[0659] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[0660] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-普兰林肽。

[0661] 对于一些实施方案,与普兰林肽相比,本发明的多肽具有延长的药代动力学概况,如通过测定法章节中所述的测定法(IX)所测量。

[0662] 对于一些实施方案,本发明的多肽具有至少30小时的血浆T_{1/2}。

[0663] 对于一些实施方案,本发明的多肽具有至少40小时的血浆T_{1/2}。

[0664] 对于一些实施方案,本发明的多肽具有至少50小时的血浆T_{1/2}。

[0665] 对于一些实施方案,本发明的多肽具有至少60小时的血浆T_{1/2}。

[0666] 对于一些实施方案,本发明的多肽具有至少70小时的血浆T_{1/2}。

[0667] 对于一些实施方案,本发明的多肽具有至少75小时的血浆T_{1/2}。

[0668] 对于一些实施方案,本发明的多肽具有至少80小时的血浆T_{1/2}。

[0669] 对于一些实施方案,本发明的多肽具有至少85小时的血浆T_{1/2}。

[0670] 对于一些实施方案,本发明的多肽具有至少90小时的血浆T_{1/2}。

[0671] 对于一些实施方案,本发明的多肽具有至少95小时的血浆T_{1/2}。

[0672] 对于一些实施方案,本发明的多肽具有至少100小时的血浆T_{1/2}。

[0673] 方法

[0674] 多肽例如胰岛淀粉样多肽或其类似物的生产为本领域所熟知。因此,本发明的多肽可通过经典多肽合成来生产,例如使用t-Boc或Fmoc化学的固相多肽合成或其他充分建立的技术,参见例如Greene和Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基团)”,John Wiley&Sons,1999。还可通过包括培养宿主细胞的方法生产多肽,所述宿主细胞包含编码所述多肽的DNA序列,并能够在允许所述多肽表达的条件下在合适的营养培养基中表达所述多肽。对于包含非天然氨基酸残基的多肽,应修饰重组细胞使得非天然氨基酸掺入到所述多肽中,例如通过使用tRNA突变体。

[0675] 药物组合物

[0676] 一方面本发明涉及包含本发明的多肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。所

述组合物适于胃肠外给予。

[0677] 在一个实施方案中,制剂中存在的多肽的浓度为约0.1mg/ml-约25mg/ml。另一方面,制剂中存在的多肽的浓度为约1mg/ml-约10mg/ml。

[0678] 在另一实施方案中,制剂具有2.0-10.0的pH。在另一实施方案中,制剂具有2.0-7.0的pH。在另一实施方案中,制剂具有2.5-4.5的pH。在另一实施方案中,制剂具有3.5-4.5的pH。

[0679] 包含本发明的多肽的药物组合物可通过常规技术制备,例如在Remington's Pharmaceutical Sciences,1985或在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,1995中所述。

[0680] 制剂还可包含缓冲系统,一种或多种防腐剂、一种或多种等渗剂、一种或多种螯合剂、稳定剂和/或表面活性剂。这样的赋形剂在药物组合物中的用途为技术人员所熟知。为方便起见可参考Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,1995。

[0681] 在一个实施方案中,药物制剂为水性制剂,即包含水的制剂。这样的制剂通常为溶液或混悬液。在本发明的另一实施方案中,药物制剂为水性溶液。

[0682] 术语“水性制剂”定义为包含至少50%w/w水的制剂。

[0683] 同样地,术语“水性溶液”定义为包含至少50%w/w水的溶液,并且术语“水性混悬液”定义为包含至少50%w/w水的混悬液。

[0684] 在另一实施方案中,药物制剂为冻干制剂,在使用前由医师或患者向其中添加溶剂和/或稀释液。在另一实施方案中,药物制剂为无需任何预先溶解的即用型干燥制剂(例如冷冻干燥或喷雾干燥)。

[0685] 所谓“干燥形式”意指,通过冷冻干燥(即冻干;参见例如Williams和Polli (1984) J.Parenteral Sci.Technol.38:48-59)、喷雾干燥(参见Masters (1991)的喷雾干燥手册(Spray-Drying Handbook) (第5版;Longman Scientific and Technical,Essez,U.K.),第491-676页;Broadhead等人(1992) Drug Devel.Ind.Pharm.18:1169-1206;和Mumenthaler等人(1994) Pharm.Res.11:12-20)或空气干燥(Carpenter和Crowe (1988) Cryobiology25:459-470;和Roser (1991) Biopharm.4:47-53)使液体药物组合物或制剂干燥。

[0686] 在本发明的另一实施方案中,缓冲剂选自乙酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、N-甘氨酸、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、磷酸二氢盐、磷酸氢盐、磷酸盐和三(羟甲基)-氨基甲烷、N-二(羟乙基)甘氨酸、N-(羟甲基)甲基甘氨酸、苹果酸、乳酸、琥珀酸盐、马来酸、富马酸、酒石酸、天冬氨酸或其混合物。这些具体缓冲剂中的每一种都构成本发明备选的实施方案。

[0687] 在本发明的另一实施方案中,制剂还包含药学上可接受的防腐剂。本发明的另一实施方案中,制剂还包含等渗剂,例如丙二醇、甘露醇或甘油。本发明的另一实施方案中,制剂还包含螯合剂。

[0688] 本发明的另一实施方案中,制剂还包含稳定剂。稳定剂在药物组合物中的用途为技术人员所熟知。为方便起见可参考Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版,1995。

[0689] 在液体药物组合物储存期间由多肽形成的聚集体可不利地影响多肽的生物学活性,导致药物组合物的治疗功效丧失。此外,聚集体的形成可引起其他问题,例如当使用输

注系统给予包含多肽的药物组合物时管、膜或泵的阻塞。

[0690] 本发明的组合物是稳定的液体药物组合物,其治疗学上的活性组分包括可能在液体药物制剂的储存期间显示聚集体形成的多肽。

[0691] 所谓“聚集体形成”意指,多肽分子之间的物理相互作用,其导致形成寡聚体,所述寡聚体可以保持是溶解的或者是从溶液中沉淀出来的大量可见的聚集体。

[0692] 所谓“在储存期间”意指,液体药物组合物或制剂一旦制成,并不立即给予受试者。而是在制备后包装起来以液体形式、冷冻状态或干燥形式储存,用于以后重构为适于给予受试者的液体形式或其他形式。

[0693] 本发明的药物组合物还可包含一定量的氨基酸碱,其足以在组合物储存期间减少由多肽形成的聚集体。

[0694] 所谓“氨基酸碱”意指,氨基酸或氨基酸的组合,其中任何给定的氨基酸以其游离碱形式或以其盐形式存在。当使用氨基酸的组合时,所有的氨基酸可以其游离碱形式存在,所有的氨基酸可以其盐形式存在,或者一些可以其游离碱形式存在而其他以其盐形式存在。在一个实施方案中,在制备本发明的组合物中使用的氨基酸为带有带电荷侧链的那些氨基酸,例如精氨酸、赖氨酸、天冬氨酸和谷氨酸。本发明的药物组合物中可存在特定氨基酸(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、苏氨酸及其混合物)的任何立体异构体(例如,L、D或其混合物)或这些立体异构体的组合,只要所述特定氨基酸以其游离碱形式或其盐形式存在。在一个实施方案中,使用L-立体异构体。本发明的组合物还可使用这些氨基酸的衍生物配制。合适的精氨酸衍生物包括例如氨基胍、鸟氨酸和N-单乙基L-精氨酸,合适的甲硫氨酸衍生物包括乙硫氨酸和丁硫氨酸,合适的半胱氨酸衍生物包括S-甲基-L半胱氨酸。如同其他氨基酸一样,氨基酸衍生物以其游离碱形式或其盐形式掺入到组合物中。在本发明的另一实施方案中,氨基酸或其氨基酸衍生物以足以防止或延缓蛋白质聚集的浓度使用。

[0695] 在本发明的另一实施方案中,制剂还包含表面活性剂。在本发明的另一实施方案中,制剂还包含蛋白酶抑制剂。蛋白酶抑制剂的用途特别可用于包含蛋白酶酶原的药物组合物中以抑制自身催化。

[0696] 有可能在本发明的多肽药物制剂中存在其他成分。这样的其他成分可包括湿润剂、乳化剂、抗氧化剂、填充剂(bulking agent)、张度调节剂、螯合剂、金属离子、油质载体、蛋白质(例如人血清白蛋白、明胶或蛋白质)和两性离子(例如,诸如甜菜碱、牛磺酸、精氨酸、甘氨酸、赖氨酸和组氨酸等氨基酸)。当然,这样的其他成分不应不利地影响本发明药物制剂的整体稳定性。

[0697] 包含本发明的多肽的药物组合物可在数个位点给予需要这样治疗的患者,例如,在局部位点(例如皮肤和粘膜位点)、在旁路吸收位点(例如动脉、静脉、心脏给予)和涉及吸收的位点(例如皮肤内、皮肤下、肌肉内或腹内给予)。

[0698] 本发明的药物组合物的给予可通过数种给药途径以给予需要这样治疗的患者,所述途径例如经舌、舌下、颊、口内、口腔、胃肠内、鼻、肺(例如通过细支气管和肺泡或其组合)、表皮、真皮、经皮、阴道、直肠、经眼(例如通过结膜)、输尿管和胃肠外。

[0699] 本发明的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、冲洗剂、胶囊剂(例如硬明

胶胶囊和软明胶胶囊)、栓剂、直肠用胶囊剂、滴剂、凝胶剂、喷剂、粉剂、气雾剂、吸入剂、滴眼剂、眼用软膏剂、眼用冲洗剂、阴道栓剂、阴道环剂、阴道软膏剂、注射溶液剂、原位转化溶液剂(例如原位胶凝、原位凝固、原位沉淀、原位结晶)、输注溶液剂和植入剂。

[0700] 本发明的组合物还可例如通过共价、疏水和静电相互作用在药物载体、药物递送系统和高级药物递送系统配混,或与其连接,以进一步提高其胰岛淀粉样多肽类似物的衍生物的稳定性和增加生物利用度、增加溶解度、降低副作用、实现本领域技术人员熟知的时间治疗和提高患者顺应性或其任何组合。

[0701] 本发明的组合物可用于在固体、半固体、粉末和溶液的制剂中用于经肺给予胰岛淀粉样多肽类似物的衍生物,其使用例如定量吸入器、干粉吸入器和喷雾器,所有都是本领域技术人员熟知的装置。

[0702] 本发明的组合物可用于在受控、持续、延长、延缓和缓慢释放药物递送系统的制剂中。

[0703] 胃肠外给予可借助注射器(,任选笔样的注射器)通过皮下、肌肉、腹膜内或静脉内注射进行。或者,胃肠外给予可借助输注泵进行。另外的选择是可为溶液或混悬剂的组合物,用于以鼻喷雾或肺喷雾的形式给予胰岛淀粉样多肽类似物的衍生物。作为又一选择,包含本发明多肽的药物组合物还可适合于经皮给予(例如通过无针头注射或从贴剂任选离子电渗疗法贴剂)或经粘膜(例如颊)给予。

[0704] 本发明的多肽可使用适于肺部药物递送的任何已知类型的装置,在载体中作为溶液、混悬剂或干粉经肺部途径给予。这些装置的实例包括但不限于三种一般类型的用于肺部药物递送的产生气雾剂的装置,可包括喷射或超声喷雾器、定量吸入器或干粉吸入器(参见Yu J, Chien YW. 肺部药物递送:生理学和机械论视角(Pulmonary drug delivery: Physiologic and mechanistic aspects). Crit Rev Ther Drug Carr Sys 14(4) (1997) 395-453)。

[0705] 在本发明的一个实施方案中,包含本发明多肽的药物制剂在超过6周的使用和超过3年的储存中是稳定的。

[0706] 在本发明的另一实施方案中,包含本发明多肽的药物制剂在超过4周的使用和超过3年的储存中是稳定的。

[0707] 在本发明的另一实施方案中,包含胰岛淀粉样多肽类似物的衍生物的药物制剂在超过4周的使用和超过2年的储存中是稳定的。

[0708] 在本发明的另一实施方案中,包含胰岛淀粉样多肽类似物的衍生物的药物制剂在超过2周的使用和超过2年的储存中是稳定的。

[0709] 一方面,用于制备包含本发明衍生物的药物组合物的方法包括将本发明的衍生物与至少一种药学上可接受的赋形剂混合。

[0710] 治疗适应症

[0711] 一方面,本发明的多肽可用作药物。

[0712] 一方面,本发明的多肽可用于治疗或预防高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量降低、1型糖尿病、肥胖、高血压、X综合征、血脂障碍、认知障碍、动脉硬化、心肌梗塞、冠心病和其他的心血管病症、中风、炎症肠综合征、消化不良和胃溃疡的药物。

[0713] 一方面,所述多肽用于延缓或预防2型糖尿病的疾病进展。

[0714] 一方面,本发明的多肽可用于治疗或预防肥胖的药物。

[0715] 一方面,本发明的多肽可用于治疗或预防高钙血症、骨质疏松症或变形性骨关节炎的药物。一方面,所述多肽可用于减轻体重的药物。一方面,所述多肽可用于治疗或预防肥胖的药物,或用于防止体重增加的药物。一方面,所述多肽可用于改变食物摄入例如减少食物摄入的药物。

[0716] 一方面,所述药物可用于减少食物摄入、减少 β -细胞凋亡、增加 β -细胞功能和 β -细胞质量和/或用于恢复 β -细胞的葡萄糖敏感性。

[0717] 一方面,本发明的多肽可用于制备药物。

[0718] 一方面,所述多肽可用于制备用于治疗或预防高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量降低、1型糖尿病、肥胖、高血压、X综合征、血脂障碍、认知障碍、动脉硬化、心肌梗塞、冠心病和其他心血管病症、中风、炎性肠综合征、消化不良和胃溃疡的药物。

[0719] 一方面,所述多肽可用于制备用于延缓或预防2型糖尿病的疾病进展的药物。

[0720] 一方面,所述多肽可用于制备用于减少食物摄入、减少 β -细胞凋亡、增加 β -细胞功能和 β -细胞质量和/或用于恢复 β -细胞的葡萄糖敏感性的药物。

[0721] 用本发明多肽的治疗还可与另一或更多药理学活性物质组合进行,所述药理学活性物质例如选自抗糖尿病剂、抗肥胖剂、食欲调节剂、抗高血压剂、用于治疗和/或预防由糖尿病产生或与其相关的并发症的药剂和用于治疗和/或预防由肥胖产生或与其相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、胰岛素衍生物、胰岛素类似物、GLP-1、GLP-1衍生物、GLP-1类似物、泌酸调节肽衍生物(oxyntomodulin derivatives)、磺酰脲、双胍类、氯茴苯酸类、糖苷酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、DPP-IV(二肽基肽酶-IV)抑制剂、与糖异生和/或糖原分解的刺激有关的肝酶抑制剂、葡萄糖摄取调节剂、改变脂质代谢的化合物(例如作为HMG CoA抑制剂的抗高血脂剂)(他汀类)、降低食物摄取的化合物、RXR激动剂和作用于 β -细胞的ATP依赖性钾通道的药剂;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、内他列奈、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(血管紧张素转化酶)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、乌拉地尔和特拉唑嗪);CART(可卡因苯丙胺调节的转录物)激动剂、NPY(神经肽Y)拮抗剂、MC4(黑皮质素4)激动剂、食欲肽(orexin)拮抗剂、TNF(肿瘤坏死因子)激动剂、CRF(促肾上腺皮质激素释放因子)激动剂、CRF BP(促肾上腺皮质激素释放因子结合蛋白)拮抗剂、尿皮质素(urocortin)激动剂、 β 3激动剂、MSH(促黑素细胞激素)激动剂、MCH(黑素细胞浓集激素)拮抗剂、CCK(胆囊收缩素)激动剂、5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、混合的5-羟色胺和去甲肾上腺素能化合物、5HT(5-羟色胺)激动剂、铃蟾肽激动剂、甘丙肽拮抗剂、生长激素、生长激素释放化合物、TRH(促甲状腺激素释放激素)激动剂、UCP2或3(解偶联蛋白2或3)调节剂、瘦蛋白激动剂、DA激动剂(溴麦角环肽、doprexin)、脂肪酶/淀粉酶抑制剂、RXR(类视黄醇X受体)调节剂、TR β 激动剂;组胺H3拮抗剂、胃泌素和胃泌素类似物。

[0722] 应理解的是,认为本发明的多肽与上述化合物中的一种或多种以及任选一种或多种另外的药理学活性物质的任何合适组合在本发明的范围内。

- [0723] 本发明将在以下段落中作进一步的概括：
- [0724] 1. 多肽，其选自：
- [0725] (i) 包含其为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽，其中：
- [0726] 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基；
- [0727] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致；和
- [0728] 任选多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0729] (ii) 包含其为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽，其中：
- [0730] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基；
- [0731] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致；和
- [0732] (b) 所述多肽在pH4下具有约100 μ M或更大的溶解度；
- [0733] 任选多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0734] (iii) 包含其为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽，其中：
- [0735] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基；
- [0736] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致；和
- [0737] (b) 所述多肽在pH7下具有约100 μ M或更大的溶解度；和
- [0738] 任选多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0739] (iv) 包含其为SEQ ID No:2的类似物的氨基酸序列的多肽，其中：
- [0740] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基；
- [0741] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致；和
- [0742] (b) 所述多肽在pH4下具有约100 μ M或更大的溶解度；和
- [0743] (c) 所述多肽在pH7下具有约100 μ M或更大的溶解度；和
- [0744] 任选多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0745] (v) 包含其为SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列的多肽，其中：
- [0746] (a) 所述类似物包含第37位上的脯氨酸残基；
- [0747] 其中所述类似物的氨基酸序列编号与SEQ ID No:2的氨基酸序列编号一致；和
- [0748] (b) 所述多肽在pH4下具有约100 μ M或更大的溶解度；和
- [0749] (c) 所述多肽在pH7下具有约100 μ M或更大的溶解度；和
- [0750] (d) 所述多肽具有在原纤维生成测定中约25小时或更大的物理稳定性；和
- [0751] 任选多肽具有与其氨基酸残基中的至少一个连接的至少一个取代基。
- [0752] 2. 依据段落1的多肽，其中所述类似物包含第14位上的残基，其独立地选自天冬酰胺和谷氨酸中的任一个；优选谷氨酸。
- [0753] 3. 依据段落1和2中任一个的多肽，其中所述类似物包含第17位上的残基，其独立地选自组氨酸、精氨酸、赖氨酸和缬氨酸中的任一个；优选组氨酸和精氨酸；更优选精氨酸。
- [0754] 4. 依据上述段落中任一个的多肽，其中所述类似物包含第35位上的残基，所述残基独立选自组氨酸、精氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺中的任一个；优选组氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺和谷氨酸；更优选组氨酸、谷氨酰胺和天冬酰胺；更优选天冬酰胺。
- [0755] 5. 依据上述段落中任一个的多肽，其中所述类似物包含第1位上的残基，所述残基是缺失的或独立选自丙氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、精氨酸、丝氨酸和赖氨酸

中的任一个;优选甘氨酸、组氨酸、精氨酸和赖氨酸;更优选赖氨酸。

[0756] 6. 依据上述段落中任一个的多肽,其中所述类似物包含第3位上的残基,所述残基独立选自甘氨酸、组氨酸、精氨酸、丝氨酸和天冬酰胺中的任一个;优选天冬酰胺。

[0757] 7. 依据上述段落中任一个的多肽,其中所述类似物包含第18位上的残基,所述残基独立选自精氨酸、赖氨酸和组氨酸中的任一个;优选组氨酸。

[0758] 8. 依据上述段落中任一个的多肽,其中所述类似物包含第21位上的残基,所述残基独立选自丙氨酸、赖氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸和天冬酰胺;优选谷氨酰胺和天冬酰胺;更优选天冬酰胺。

[0759] 9. 依据上述段落中任一个的多肽,其中所述类似物包含第22位上的残基,所述残基独立选自谷氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸和天冬酰胺中的任一个;优选丝氨酸和天冬酰胺;更优选天冬酰胺。

[0760] 10. 依据上述段落中任一个的多肽,其中所述类似物包含第26位上的残基,所述残基独立选自脯氨酸、精氨酸和异亮氨酸中的任一个;优选天冬酰胺。

[0761] 11. 依据上述段落中任一个的多肽,其中所述类似物包含第31位上的残基,所述残基独立选自丝氨酸、谷氨酸、天冬氨酸和天冬酰胺中的任一个;优选天冬氨酸和天冬酰胺;更优选天冬酰胺。

[0762] 12. 依据上述段落中任一个的多肽,其中所述类似物包含其为谷氨酸的第14位氨基酸残基、其为精氨酸的第17位残基和其为脯氨酸的第37位残基。

[0763] 13. 段落1-11的多肽,其中所述类似物包含其为谷氨酸的第14位氨基酸残基、其为组氨酸的第17位残基和其为脯氨酸的第37位残基。

[0764] 14. 依据段落1-11的多肽,其中所述类似物在14位上包含为谷氨酸的氨基酸残基,在17位上包含为组氨酸的残基和在35位上包含为谷氨酰胺的残基以及在37位上包含为脯氨酸的残基。

[0765] 15. 依据上述段落中任一个的多肽,其中剩余的残基与SEQ ID No:2中的相同。

[0766] 16. 依据上述段落中任一个的多肽,其中所述类似物在第2、4-16、19、20、23-25、27-30、32-34和36位上包含与SEQ ID No:2的第2、4-16、19、20、23-25、27-30、32-34和36位上的残基相同的氨基酸残基。

[0767] 17. 依据段落1的多肽,包含其为式(I)的SEQ ID No:2类似物的氨基酸序列:

[0768] Xaa₁-Cys-Xaa₃-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Xaa₁₄-Phe-Leu-Xaa₁₇-Xaa₁₈-Ser-Ser-Xaa₂₁-Xaa₂₂-Phe-Gly-Pro-Xaa₂₆-Leu-Pro-Pro-Thr-Xaa₃₁-Val-Gly-Ser-Xaa₃₅-Thr-Pro;

[0769] 式(I) (SEQ ID No:3)

[0770] 其中

[0771] Xaa₁是缺失的或独立选自Ala、Cys、Glu、Gly、His、Arg、Ser和Lys;

[0772] Xaa₃独立选自Gly、His、Arg、Ser和Asn;

[0773] Xaa₁₄独立地选自Glu和Asn;

[0774] Xaa₁₇独立选自His、Arg、Lys和Val;

[0775] Xaa₁₈独立选自Arg、Lys和His;

[0776] Xaa₂₁独立选自Ala、Lys、Gln、Ser和Asn;

- [0777] Xaa₂₂独立选自Glu、Gln、Ser、Thr和Asn；
- [0778] Xaa₂₆独立选自Pro、Arg和Ile；
- [0779] Xaa₃₁独立选自Ser、Glu、Asp和Asn；
- [0780] Xaa₃₅独立地选自His、Arg、Lys、Asp、Gln和Glu；
- [0781] 并且其中C-末端可任选被衍生化。
- [0782] 18. 依据段落17的多肽，其中Xaa₁₄是Glu。
- [0783] 19. 依据段落17和18中任一个的多肽，其中Xaa₁₇是Arg或His。
- [0784] 20. 依据段落17-19中任一个的多肽，其中Xaa₃₅是Asn或Gln。
- [0785] 21. 依据段落17-19中任一个的多肽，其中：
- [0786] Xaa₁是Lys；
- [0787] Xaa₃是Asn；
- [0788] Xaa₁₄是Glu；
- [0789] Xaa₁₇是His或Arg；
- [0790] Xaa₁₈是His；
- [0791] Xaa₂₁是Asn；
- [0792] Xaa₂₂是Asn；
- [0793] Xaa₂₆是Ile；
- [0794] Xaa₃₁是Asn；
- [0795] Xaa₃₅是Asn。
- [0796] 22. 依据段落17的多肽，其中：
- [0797] Xaa₁是缺失的或独立选自His、Arg和Lys；
- [0798] Xaa₃独立选自Gly、His和Asn；
- [0799] Xaa₁₄独立地选自Glu和Asn；
- [0800] Xaa₁₇独立选自His、Arg和Val；
- [0801] Xaa₁₈独立选自Arg和His；
- [0802] Xaa₂₁独立选自Ser和Asn；
- [0803] Xaa₂₂为Asn；
- [0804] Xaa₂₆为Ile；
- [0805] Xaa₃₁独立选自Glu和Asn；
- [0806] Xaa₃₅独立地选自His、Arg、Lys、Asp、Gln和Glu。
- [0807] 23. 依据段落17的任一个的多肽，其中：
- [0808] Xaa₁是缺失的或独立选自Gly、His、Arg、Ser和Lys；
- [0809] Xaa₃独立选自His和Asn；
- [0810] Xaa₁₄独立地选自Glu和Asn；
- [0811] Xaa₁₇独立选自His、Arg和Val；
- [0812] Xaa₁₈独立选自Arg和His；
- [0813] Xaa₂₁独立选自Gln、Ser和Asn；
- [0814] Xaa₂₂为Asn；
- [0815] Xaa₂₆独立选自Pro和Ile；

- [0816] Xaa₃₁为Asn;
- [0817] Xaa₃₅是Asn。
- [0818] 24. 依据段落17的多肽, 其中:
- [0819] Xaa₁是缺失的或独立选自Ala、Cys、Glu、Gly、His、Arg、Ser和Lys;
- [0820] Xaa₃为Asn;
- [0821] Xaa₁₄是Glu;
- [0822] Xaa₁₇独立选自His、Arg和Val;
- [0823] Xaa₁₈独立选自Arg、Lys和His;
- [0824] Xaa₂₁独立选自Gln和Asn;
- [0825] Xaa₂₂独立选自Thr和Asn;
- [0826] Xaa₂₆为Ile;
- [0827] Xaa₃₁为Asn;
- [0828] Xaa₃₅独立地选自Gln、Gly和Asn;
- [0829] 25. 依据段落17的任一个的多肽, 其中:
- [0830] Xaa₁是缺失的;
- [0831] Xaa₃独立选自Gly和Asn;
- [0832] Xaa₁₄是Glu;
- [0833] Xaa₁₇独立选自His、Arg和Val;
- [0834] Xaa₁₈独立选自Arg和His;
- [0835] Xaa₂₁独立选自Gln和Asn;
- [0836] Xaa₂₂独立选自Gln和Asn;
- [0837] Xaa₂₆为Ile;
- [0838] Xaa₃₁独立选自Glu和Asn;
- [0839] Xaa₃₅独立地选自Asn、Gln和Glu。
- [0840] 26. 依据段落17的多肽, 其中:
- [0841] Xaa₁为Lys;
- [0842] Xaa₃为Asn;
- [0843] Xaa₁₄是Glu;
- [0844] Xaa₁₇独立选自His、Lys、Arg和Val;
- [0845] Xaa₁₈独立选自Arg和His;
- [0846] Xaa₂₁独立选自Ala、Lys、Gln和Ser;
- [0847] Xaa₂₂独立选自Glu、Gln、Ser、Thr和Asn;
- [0848] Xaa₂₆独立选自Pro和Ile;
- [0849] Xaa₃₁独立选自Ser、Glu、Asp和Asn;
- [0850] Xaa₃₅独立地选自Gln、Glu和Asn。
- [0851] 27. 依据上述段落中任一个的多肽, 其包含C-末端酰胺。
- [0852] 28. 依据段落27的多肽, 其中C-末端酰胺具有式(II):
- [0853] (II) C(O)NR¹R²
- [0854] 其中R¹和R²独立选自H和烷基。优选R¹和R²都是H。

- [0855] 29. 依据段落28的多肽, 其中 R^1 和 R^2 都是H。
- [0856] 30. 依据上述段落中任一个的多肽, 其中至少一个取代基与氨基酸残基中的一个连接。
- [0857] 31. 依据段落30的多肽, 其中所述取代基选自烷基、羟基和卤原子。
- [0858] 32. 依据段落30和31中任一个的多肽, 其中所述取代基具有式
- [0859] (II):
- [0860] (II) L_n-Y
- [0861] 其中
- [0862] L是接头;
- [0863] $n=0$ 或1;
- [0864] Y是白蛋白结合部分。
- [0865] 33. 依据段落32的多肽, 其中所述白蛋白结合部分是选自以下的酰基:
- [0866] (a) $CH_3(CH_2)_rCO-$, 其中 r 是12-20的整数;
- [0867] (b) $HOOCH(CH_2)_sCO-$, 其中 s 是12-22的整数, 或者 s 是12-18的整数, 或者 s 是16-18, 或者优选 s 是18。
- [0868] 34. 依据段落32和33中任一个的多肽, 其中所述接头选自 γ Glu、 γ Glu- γ Glu、 γ Glu- γ Glu- γ Glu、 γ Glu- γ Glu- γ Glu- γ Glu、Glu、Glu-Glu、Glu- γ Glu、Glu-Arg、Glu-Glu-Arg、His、His-His、His- γ Glu、His-His- γ Glu、Gly、Gly- γ Glu、Ser、Ser- γ Glu、D-Arg-D-Arg、Arg、Arg-Arg、Arg-Arg- γ Glu、Ser-Ser-Gly-Ser-Ser、Ser-Ser-Gly-Ser-Ser- γ Glu、Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly和Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly- γ Glu、 γ Glu-OEG、 γ Glu-OEG-OEG和OEG, 优选所述接头选自 γ Glu、 γ Glu- γ Glu、 γ Glu-OEG、 γ Glu-OEG-OEG和OEG, 更优选所述接头是 γ Glu。
- [0869] 35. 依据上述段落中任一个的多肽, 其中所述取代基选自表1中所示的基团 (较早显示)。
- [0870] 36. 依据上述段落中任一个的多肽, 其中取代基连接到N-末端氨基酸残基的 α -氨基上, 或连接到Lys残基上。
- [0871] 37. 依据上述段落中任一个的多肽, 其中取代基仅连接到第1位的氨基酸残基上。
- [0872] 38. 依据上述段落中任一个的多肽, 其选自表2中所示多肽的任一个 (较早显示); 或选自表3中所示多肽的任一个 (较早显示); 或选自表4中所示多肽的任一个 (较早显示); 或选自表5中所示多肽的任一个 (较早显示); 或选自表6中所示多肽的任一个 (较早显示); 或选自表7中所示多肽的任一个 (较早显示); 或选自表8中所示多肽的任一个 (较早显示); 或选自表9中所示多肽的任一个 (较早显示); 或选自表10中所示多肽的任一个 (稍后显示); 或选自表11中所示多肽的任一个 (稍后显示); 或选自表12中所示多肽的任一个 (稍后显示); 或选自表13中所示多肽的任一个 (稍后显示); 或选自表14中所示多肽的任一个 (稍后显示); 或选自表15中所示多肽的任一个 (稍后显示)。
- [0873] 39. 依据上述段落中任一个的多肽, 其选自表8中所示多肽的任一个 (较早显示)。
- [0874] 40. 依据上述段落中任一个的多肽, 其选自表9中所示多肽的任一个 (较早显示)。
- [0875] 41. 依据上述段落中任一个的多肽, 其中所述多肽是N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽 [实施例53]。

- [0876] 42. 包含上述段落中任一个的多肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。
- [0877] 43. 依据段落42的药物组合物,其适合于胃肠外给予。
- [0878] 44. 一种用于制备段落42或段落43的药物组合物的方法,包括将上述段落中任一个的多肽与至少一种药学上可接受的赋形剂混合。
- [0879] 45. 依据上述段落中任一个的多肽,其用作药物。
- [0880] 46. 依据上述段落中任一个的多肽,其用于治疗或预防高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量降低、1型糖尿病、肥胖、高血压、X综合征、血脂障碍、认知障碍、动脉硬化、心肌梗塞、冠心病和其他心血管病症、中风、炎性肠综合征、消化不良和胃溃疡。
- [0881] 47. 依据上述段落中任一个的多肽,其用于延缓或预防2型糖尿病的疾病进展。
- [0882] 48. 依据上述段落中任一个的多肽,其用于预防或治疗肥胖。
- [0883] 49. 依据上述段落中任一个的多肽,其用于减少食物摄入、减少 β -细胞凋亡、增加 β -细胞功能和 β -细胞质量,和/或用于恢复 β -细胞的葡萄糖敏感性。
- [0884] 50. 依据上述段落中任一个的多肽,其用于治疗或预防高钙血症、骨质疏松症或变形性胃炎。
- [0885] 51. 一种治疗或预防高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量降低、1型糖尿病、肥胖、高血压、X综合征、血脂障碍、认知障碍、动脉硬化、心肌梗塞、冠心病和其他心血管病症、中风、炎性肠综合征、消化不良和胃溃疡的方法,其通过给予动物上述段落中任一个的多肽进行。
- [0886] 52. 一种延缓或预防2型糖尿病的疾病进展的方法,其通过给予动物上述段落中任一个的多肽进行。
- [0887] 53. 一种减少食物摄入、减少 β -细胞凋亡、增加 β -细胞功能和 β -细胞质量和/或恢复 β -细胞的葡萄糖敏感性的方法,其通过给予动物上述段落中任一个的多肽进行。
- [0888] 54. 一种治疗或预防高钙血症、骨质疏松症或变形性胃炎的方法,其通过给予动物上述段落中任一个的多肽进行。
- [0889] 55. 依据上述段落中任一个的多肽,其中所述多肽对人胰岛淀粉样多肽受体具有约1800 μ M或更小的EC₅₀。
- [0890] 56. 依据上述段落中任一个的多肽,其中所述多肽对人降钙素受体具有约1800 μ M或更小的EC₅₀。
- [0891] 本发明进一步概括于下文另外的段落中:
- [0892] 1. 胰岛淀粉样多肽的衍生物,其为胰岛淀粉样多肽类似物,与SEQ ID NO:2相比,具有至多10个氨基酸残基修饰,并具有与胰岛淀粉样多肽类似物的N-末端氨基酸残基的 α -氨基连接或与胰岛淀粉样多肽类似物的Lys残基连接的取代基,其中所述取代基包含白蛋白结合部分,和其中
- [0893] a. 所述胰岛淀粉样多肽类似物的第14位氨基酸残基是Glu,或者
- [0894] b. 所述胰岛淀粉样多肽类似物的第35位氨基酸残基是His、Arg、Lys、Asp或Glu,或者
- [0895] c. 所述胰岛淀粉样多肽类似物的第37位氨基酸残基是Pro。
- [0896] 2. 依据段落1的衍生物,其中第14位的氨基酸残基是Glu。
- [0897] 3. 依据段落1-2的衍生物,其中
- [0898] a. 第14位的氨基酸残基是Glu,并且第35位的氨基酸是His、Arg、Lys、Asp或Glu,或

者

[0899] b. 第14位的氨基酸残基是Glu, 并且第37位的氨基酸是Pro。

[0900] 4. 依据段落1-3的衍生物, 其中

[0901] a. 第14位的氨基酸残基是Glu, 并且第35位的氨基酸是His。

[0902] 5. 依据段落1-4的衍生物, 其中第17位的氨基酸残基是His。

[0903] 6. 依据段落1-5的衍生物, 其中所述胰岛淀粉样多肽类似物包含1、2、3、4、5或6个取代。

[0904] 7. 依据段落1-6的衍生物, 其中所述胰岛淀粉样多肽类似物的第1位的氨基酸被取代或缺失。

[0905] 8. 依据段落1-7的衍生物, 其中第1位的氨基酸选自Lys、Glu、Arg、Ala、Ser、Cys、Gly和His。

[0906] 9. 依据段落1-8的衍生物, 其中所述取代基包含接头。

[0907] 10. 依据段落1-9的衍生物, 其中所述接头包含1-10个氨基酸, 其连接到胰岛淀粉样多肽类似物的N-末端氨基酸残基的 α -氨基上, 或连接到胰岛淀粉样多肽类似物的Lys残基上。

[0908] 11. 依据段落10的衍生物, 其中所述氨基酸选自 γ Glu、 γ Glu- γ Glu、 γ Glu- γ Glu- γ Glu、 γ Glu- γ Glu- γ Glu- γ Glu、Glu、Glu-Glu、Glu- γ Glu、Glu-Arg、Glu-Glu-Arg、His、His-His、His- γ Glu、His-His- γ Glu、Gly、Gly- γ Glu、Ser、Ser- γ Glu、D-Arg-D-Arg、Arg、Arg-Arg、Arg-Arg- γ Glu、Ser-Ser-Gly-Ser-Ser、Ser-Ser-Gly-Ser-Ser- γ Glu、Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly和Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly- γ Glu。

[0909] 12. 依据段落1-11的衍生物, 其中所述接头包含

[0910] $-C(O)-(CH_2)_1-O-[CH_2CH_2-O]_m-(CH_2)_p-[NHC(O)-(CH_2)_1-O-[(CH_2)_n-O]_m-(CH_2)_p]_q-NH-$, 其中1、m、n和p独立为1-7, 并且q为0-5。

[0911] 13. 依据段落1-12的衍生物, 其中所述接头选自

[0912] $-C(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH-$ 或

[0913] $-C(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-[NHC(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-]_1-NH-$ 和 $-C(O)-(CH_2)_2-O-[CH_2CH_2-O]_7-(CH_2)_2-NH-$ 。

[0914] 14. 依据段落1-13的衍生物, 其中所述接头选自

[0915] γ Glu- $C(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-[NHC(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-]_1-NH-$ 和

[0916] Arg-Arg- γ Glu- $C(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-[NHC(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-]_1-NH-$ 。

[0917] 15. 依据段落1-14中任一个的衍生物, 其中所述白蛋白结合残基为选自 $HOO C(CH_2)_sCO-$ 的酰基, 其中s是14-20的整数, 例如16或18。

[0918] 16. 依据段落1-15的衍生物, 其中所述衍生物包含连接到胰岛淀粉样多肽类似物的N-末端的 γ Glu接头和作为白蛋白结合残基的 $HOO C(CH_2)_{18}CO$ 或 $HOO C(CH_2)_{16}CO-$, 并且其中所述胰岛淀粉样多肽类似物的序列包含:

[0919] a. 第14位的Glu

[0920] b. 第17位的His或Arg

- [0921] c. 第35位的His或第37位的Pro。
- [0922] 17. 依据段落1的衍生物, 其中所述胰岛淀粉样多肽类似物包含式1的氨基酸序列:
- [0923] Xaa₁-Cys-Xaa₃-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Glu-Phe-Leu-Xaa₁₇-Xaa₁₈-Ser-Ser-Xaa₂₁-Xaa₂₂-Phe-Gly-Pro-Xaa₂₆-Leu-Pro-Pro-Thr-Xaa₃₁-Val-Gly-Ser-Xaa₃₅-Thr-Xaa₃₇式(1) (SEQ ID No:3)
- [0924] 其中
- [0925] Xaa₁是缺失的或独立选自Ala、Cys、Glu、Gly、His、Arg、Ser和Lys;
- [0926] Xaa₃独立选自Gly、His、Arg、Ser和Asn;
- [0927] Xaa₁₇独立选自His、Arg、Lys和Val;
- [0928] Xaa₁₈独立选自Arg、Lys和His;
- [0929] Xaa₂₁独立选自Ala、Lys、Gln、Ser和Asn;
- [0930] Xaa₂₂独立选自Glu、Gln、Ser、Thr和Asn;
- [0931] Xaa₂₆独立选自Pro、Arg和Ile;
- [0932] Xaa₃₁独立选自Ser、Glu、Asp和Asn;
- [0933] Xaa₃₅独立选自His、Arg、Lys、Asp和Glu;
- [0934] Xaa₃₇独立选自Pro和Tyr;
- [0935] 并且其中C-末端可任选衍生化为酰胺。
- [0936] 18. 依据段落1和17的衍生物, 其中
- [0937] Xaa₁是缺失的或独立选自His、Arg和Lys;
- [0938] Xaa₃独立选自Gly、His和Asn;
- [0939] Xaa₁₇独立选自His、Arg和Val;
- [0940] Xaa₁₈独立选自Arg和His;
- [0941] Xaa₂₁独立选自Ser和Asn;
- [0942] Xaa₂₂为Asn;
- [0943] Xaa₂₆为Ile;
- [0944] Xaa₃₁独立选自Glu和Asn;
- [0945] Xaa₃₅独立选自His、Arg、Lys、Asp和Glu;
- [0946] Xaa₃₇独立选自Pro和Tyr。
- [0947] 19. 依据段落1和17中任一个的衍生物, 其中
- [0948] Xaa₁是缺失的或独立选自Gly、His、Arg、Ser和Lys;
- [0949] Xaa₃独立选自His和Asn;
- [0950] Xaa₁₇独立选自His、Arg和Val;
- [0951] Xaa₁₈独立选自Arg和His;
- [0952] Xaa₂₁独立选自Gln、Ser和Asn;
- [0953] Xaa₂₂为Asn;
- [0954] Xaa₂₆独立选自Pro和Ile;
- [0955] Xaa₃₁为Asn;
- [0956] Xaa₃₅为His;
- [0957] Xaa₃₇为Tyr。

- [0958] 20. 依据段落1和17的衍生物, 其中
- [0959] Xaa₁是缺失的或独立选自Ala、Cys、Glu、Gly、His、Arg、Ser和Lys;
- [0960] Xaa₃为Asn;
- [0961] Xaa₁₇独立选自His、Arg和Val;
- [0962] Xaa₁₈独立选自Arg、Lys和His;
- [0963] Xaa₂₁独立选自Gln和Asn;
- [0964] Xaa₂₂独立选自Thr和Asn;
- [0965] Xaa₂₆为Ile;
- [0966] Xaa₃₁为Asn;
- [0967] Xaa₃₅独立选自Gly和Asn;
- [0968] Xaa₃₇为Pro。
- [0969] 21. 依据段落1和17中任一个的衍生物, 其中
- [0970] Xaa₁是缺失的;
- [0971] Xaa₃独立选自Gly和Asn;
- [0972] Xaa₁₇独立选自His、Arg和Val;
- [0973] Xaa₁₈独立选自Arg和His;
- [0974] Xaa₂₁独立选自Gln和Asn;
- [0975] Xaa₂₂独立选自Gln和Asn;
- [0976] Xaa₂₆为Ile;
- [0977] Xaa₃₁独立选自Glu和Asn;
- [0978] Xaa₃₅独立选自His和Ser;
- [0979] Xaa₃₇独立选自Pro和Tyr。
- [0980] 22. 依据段落1和17的衍生物, 其中
- [0981] Xaa₁为Lys;
- [0982] Xaa₃为Asn;
- [0983] Xaa₁₇独立选自His、Lys、Arg和Val;
- [0984] Xaa₁₈独立选自Arg和His;
- [0985] Xaa₂₁独立选自Ala、Lys、Gln和Ser;
- [0986] Xaa₂₂独立选自Glu、Gln、Ser、Thr和Asn;
- [0987] Xaa₂₆独立选自Pro和Ile;
- [0988] Xaa₃₁独立选自Ser、Glu、Asp和Asn;
- [0989] Xaa₃₅独立选自His、Glu和Asn;
- [0990] Xaa₃₇独立选自Pro和Tyr。
- [0991] 23. 依据段落1和17-22的衍生物, 其中所述白蛋白结合残基与白蛋白非共价结合。
- [0992] 24. 依据段落1和17-23中任一个的衍生物, 其中所述白蛋白结合残基对人血清白蛋白具有低于约10 μ M或低于约1 μ M的结合亲和力。
- [0993] 25. 依据段落1和17-24中任一个的衍生物, 其中所述白蛋白结合残基包含可在pH7.4下带负电荷的基团。
- [0994] 26. 依据段落1和17-25中任一个的衍生物, 其中所述白蛋白结合残基包含羧酸基

团。

[0995] 27. 依据段落1和17-26中任一个的衍生物,其中所述白蛋白结合残基为选自 $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_s\text{CO-}$ 的酰基,其中s是12-22的整数,例如17、18、19、20、21或22。

[0996] 28. 依据段落1和27的衍生物,其中s是16或18。

[0997] 29. 依据段落1和17-28的衍生物,其中所述取代基包含接头。

[0998] 30. 依据段落1和17-29的衍生物,其中所述接头包含1-10个氨基酸,其与胰岛淀粉样多肽类似物的N-末端氨基酸残基的 α -氨基连接或与胰岛淀粉样多肽类似物的Lys残基连接。

[0999] 31. 依据段落1和17-30的衍生物,其中所述氨基酸选自段落10的衍生物,其中所述氨基酸选自 γ Glu、 γ Glu- γ Glu、 γ Glu- γ Glu- γ Glu、 γ Glu- γ Glu- γ Glu- γ Glu、Glu、Glu-Glu、Glu- γ Glu、Glu-Arg、Glu-Glu-Arg、His、His-His、His- γ Glu、His-His- γ Glu、Gly、Gly- γ Glu、Ser、Ser- γ Glu、D-Arg-D-Arg、Arg、Arg-Arg、Arg-Arg- γ Glu、Ser-Ser-Gly-Ser-Ser、Ser-Ser-Gly-Ser-Ser- γ Glu、Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly和Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly- γ Glu。

[1000] 32. 依据段落1和17-31的衍生物,其中所述接头包含 γ Glu。

[1001] 33. 依据段落1和17-32的衍生物,其中所述接头包含

[1002] $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_1-\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}]_m-(\text{CH}_2)_p-[\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_1-\text{O}-[(\text{CH}_2)_n-\text{O}]_m-(\text{CH}_2)_p]_q-\text{NH}-$,其中l、m、n和p独立为1-7,并且q为0-5。

[1003] 34. 依据段落1和17-33的衍生物,其中所述接头选自

[1004] $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 或

[1005] $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-[\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_1-\text{NH}-$ 和 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}]_7-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$ 。

[1006] 35. 依据段落1和17-34的衍生物,其中所述接头选自

[1007] γ Glu- $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-[\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_1-\text{NH}-$ 和

[1008] Arg-Arg- γ Glu- $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-[\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_1-\text{NH}-$ 。

[1009] 36. 依据段落1和17-28的衍生物,其中所述接头为 γ Glu- γ Glu- γ Glu- γ Glu- $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-[\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_1-\text{NH}-$ 。

[1010] 37. 依据段落1的衍生物,其中所述衍生物选自:

[1011] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[1012] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu8,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[1013] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Glu31,Gly35]-普兰林肽、

[1014] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Gln21,Gln22,Glu31,Gly35]-普兰林肽、

[1015] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,

Arg18]-普兰林肽、

[1016] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-普兰林肽、

[1017] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu25,Ser28,Arg29]-普兰林肽、

[1018] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu22,Ala25,Arg26,Ser28,Ser29]-普兰林肽、

[1019] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp31,Asp35]-普兰林肽、

[1020] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-普兰林肽、

[1021] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1022] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,Arg17]-普兰林肽、

[1023] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Arg1,Glu14,His17,Arg18,Lys21]-普兰林肽、

[1024] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg18]-普兰林肽、

[1025] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Glu31,Glu35]-普兰林肽、

[1026] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1027] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1028] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-普兰林肽、

[1029] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14]-普兰林肽、

[1030] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Arg35]-普兰林肽、

[1031] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Arg3,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1032] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala19,Thr20,Gln21,Glu22,Leu23]-普兰林肽、

[1033] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Gly3,Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Glu31,Arg35]-普兰林肽、

- [1034] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Arg1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1035] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1036] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1037] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1038] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1039] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、
- [1040] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [1041] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [1042] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His29,His35]-普兰林肽、
- [1043] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29,His35]-普兰林肽、
- [1044] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1045] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29]-普兰林肽、
- [1046] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、
- [1047] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-普兰林肽、
- [1048] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-[Gly1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1049] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1050] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1051] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1052] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]

基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[des1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1053] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1054] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1055] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17]-普兰林肽、

[1056] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1057] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1058] N- α -{(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]丁酰基}-[des1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1059] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17]-普兰林肽、

[1060] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17]-普兰林肽、

[1061] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1062] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1063] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu10,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1064] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1065] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1066] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、

[1067] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、

[1068] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1069] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1070] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、

[1071] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,Arg17,

His35]-普兰林肽、

[1072] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ser21,Glu35]-普兰林肽、

[1073] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1074] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1075] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1076] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1077] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、

[1078] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、

[1079] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1080] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、

[1081] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Ser21,Lys25]-普兰林肽、

[1082] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys25]-普兰林肽、

[1083] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Glu35]-普兰林肽、

[1084] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1085] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1086] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,His35]-普兰林肽、

[1087] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-普兰林肽、

[1088] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[1089] N- ϵ 17-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]

基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys17]-普兰林肽、

[1090] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1091] N- α -[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1092] N- ϵ 17-[2-(2-[2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-普兰林肽、

[1093] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1094] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Ser-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1095] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Pro37]-普兰林肽、

[1096] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1097] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1098] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1099] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1100] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1101] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1102] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His35]-普兰林肽、

[1103] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1104] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1105] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1106] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Pro37]-普兰林肽、

[1107] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,His35]-普兰林肽、

- [1108] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,His35]-普
兰林肽、
- [1109] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,
His17,His35]-普兰林肽、
- [1110] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,
His17,Pro37]-普兰林肽、
- [1111] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,
Pro37]-普兰林肽、
- [1112] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Pro37]-普
兰林肽、
- [1113] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,His17,
Pro37]-普兰林肽、
- [1114] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,
His35]-普兰林肽、
- [1115] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1,Glu14,His17,
Pro37]-普兰林肽、
- [1116] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1,Glu14,His17,
His35]-普兰林肽、
- [1117] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,Pro37]-
普兰林肽、
- [1118] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Pro37]-
普兰林肽、
- [1119] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Ser21,
Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、
- [1120] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg17,
Ser21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、
- [1121] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Arg35]-
普兰林肽、
- [1122] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Lys35]-
普兰林肽、
- [1123] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His36]-
普兰林肽、
- [1124] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His34]-
普兰林肽、
- [1125] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His32]-
普兰林肽、
- [1126] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,
His35]-普兰林肽、
- [1127] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨

基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ser21,His35]-普兰林肽、

[1128] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His1,Glu14,His17,Ser21,His35]-普兰林肽、

[1129] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-D-Arg-D-Arg-[Orn1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[1130] N- α -(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-普兰林肽、

[1131] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-普兰林肽、

[1132] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1133] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1134] N- α -(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1135] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys25]-普兰林肽、

[1136] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1137] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Asp21,His35]-普兰林肽、

[1138] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17,Gln21,His35]-普兰林肽、

[1139] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-普兰林肽、

[1140] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1141] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,His35]-普兰林肽、

[1142] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ser21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1143] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His17,His21,Lys25,Ser28,

Ser29,His35]-普兰林肽、

[1144] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1145] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1146] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1147] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1148] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1149] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1150] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His17,Lys21,Ser28,His35]-普兰林肽、

[1151] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1152] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg18,Pro37]-普兰林肽、

[1153] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,His35]-普兰林肽、

[1154] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1155] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林肽、

[1156] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,Ser28,Arg29,His35]-普兰林肽、

[1157] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1158] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Arg-[Glu14,Arg17,His35,Pro37]-普兰林肽、

[1159] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,

Arg29,Arg35]-普兰林肽、

[1160] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽、

[1161] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[Arg14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1162] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1163] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1164] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1165] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1166] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽、

[1167] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1168] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1169] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1170] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽、

[1171] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1172] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1173] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1174] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Glu-Glu-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1175] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[Glu14,Arg18,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽、

[1176] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基) 丁酰基氨基] 乙氧基} 乙氧基) 乙酰基氨基] 乙氧基} 乙氧基) 乙酰基]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-普兰林肽、

[1177] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基) 丁酰基氨基] 乙氧基} 乙氧基) 乙酰基氨基] 乙氧基} 乙氧基) 乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-普兰林肽、

[1178] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-普兰林肽、

[1179] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽、

[1180] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Ser21,Ser22,Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽、

[1181] N- α -(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Asp21,Pro37]-普兰林肽、

[1182] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Asp35,Pro37]-普兰林肽、

[1183] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Asp31,Pro37]-普兰林肽、

[1184] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Asp22,Pro37]-普兰林肽、

[1185] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Asp3,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1186] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1187] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-普兰林肽。

[1188] 38. 包含段落1-37中任一个的衍生物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[1189] 39. 依据段落38的药物组合物,其适合于胃肠外给予。

[1190] 40. 依据段落1-37中任一个的衍生物,其用作药物。

[1191] 41. 依据段落1-37中任一个的衍生物,其用作用于治疗或预防高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量降低、1型糖尿病、肥胖、高血压、X综合征、血脂障碍、认知障碍、动脉硬化、心肌梗塞、冠心病和其他的心血管病症、中风、炎性肠综合征、消化不良和胃溃疡的药物。

[1192] 42. 依据段落1-37中任一个的衍生物,其用作用于延缓或预防2型糖尿病的疾病进展的药物。

[1193] 43. 依据段落1-37中任一个的衍生物,其用作用于减少食物摄入、减少 β -细胞凋亡、增加 β -细胞功能和 β -细胞质量和/或恢复 β -细胞的葡萄糖敏感性的药物。

[1194] 44. 依据段落1-37中任一个的衍生物在制备药物中的用途。

[1195] 45. 依据段落1-37中任一个的衍生物在制备用于治疗或预防高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐量降低、1型糖尿病、肥胖、高血压、X综合征、血脂障碍、认知障碍、动脉硬化、心肌梗塞、冠心病和其他的心血管病症、中风、炎性肠综合征、消化不良和胃溃疡的药物中的用途。

[1196] 46. 依据段落1-37中任一个的衍生物在制备用于延缓或预防2型糖尿病的疾病进展的药物中的用途。

[1197] 47. 依据段落1-37中任一个的衍生物在制备用于治疗肥胖、减少食物摄入、减少 β -细胞凋亡、增加 β -细胞功能和 β -细胞质量和/或恢复 β -细胞的葡萄糖敏感性的药物中的用途。

[1198] 48. 一种用于制备段落38-39的药物组合物的方法, 包括将段落1-37中任一个的衍生物与至少一种药学上可接受的赋形剂混合。

[1199] 49. 实施例的胰岛淀粉样多肽衍生物。

[1200] 本发明进一步概括于下文另外的段落中:

[1201] 1. 胰岛淀粉样多肽衍生物, 其为胰岛淀粉样多肽类似物, 所述胰岛淀粉样多肽类似物具有与SEQ ID NO: 2相比至多10个氨基酸残基的修饰, 并具有与所述胰岛淀粉样多肽类似物的N-末端氨基酸残基的 α -氨基连接或与所述胰岛淀粉样多肽类似物的Lys残基连接的取代基, 其中所述取代基包含白蛋白结合部分, 并且其中

[1202] a. 所述胰岛淀粉样多肽类似物第14位的氨基酸残基是Glu, 或者

[1203] b. 所述胰岛淀粉样多肽类似物第35位的氨基酸残基是His、Arg、Lys、Asp或Glu, 或者

[1204] c. 所述胰岛淀粉样多肽类似物第37位的氨基酸残基是Pro。

[1205] 2. 依据段落1的衍生物, 其中第14位的氨基酸残基是Glu。

[1206] 3. 依据段落1-2的衍生物, 其中

[1207] c. 第14位的氨基酸残基是Glu, 并且第35位的氨基酸是His、Arg、Lys、Asp或Glu, 或者

[1208] d. 第14位的氨基酸残基是Glu, 并且第37位的氨基酸是Pro。

[1209] 4. 依据段落1-4的衍生物, 其中第17位的氨基酸残基是His。

[1210] 5. 依据段落1的衍生物, 其中所述胰岛淀粉样多肽类似物包含式1的氨基酸序列:

[1211] Xaa₁-Cys-Xaa₃-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Glu-Phe-Leu-Xaa₁₇-Xaa₁₈-Ser-Ser-Xaa₂₁-Xaa₂₂-Phe-Gly-Pro-Xaa₂₆-Leu-Pro-Pro-Thr-Xaa₃₁-Val-Gly-Ser-Xaa₃₅-Thr-Xaa₃₇式(1) (SEQ ID No: 3)

[1212] 其中

[1213] Xaa₁是缺失的或独立选自Ala、Cys、Glu、Gly、His、Arg、Ser和Lys;

[1214] Xaa₃独立选自Gly、His、Arg、Ser和Asn;

[1215] Xaa₁₇独立选自His、Arg、Lys和Val;

[1216] Xaa₁₈独立选自Arg、Lys和His;

[1217] Xaa₂₁独立选自Ala、Lys、Gln、Ser和Asn;

[1218] Xaa₂₂独立选自Glu、Gln、Ser、Thr和Asn;

[1219] Xaa₂₆独立选自Pro、Arg和Ile;

[1220] Xaa₃₁独立选自Ser、Glu、Asp和Asn;

[1221] Xaa₃₅独立选自His、Arg、Lys、Asp和Glu;

[1222] Xaa₃₇独立选自Pro和Tyr;

[1223] 并且其中C-末端可任选衍生化为酰胺。

[1224] 6. 依据段落1-5的衍生物, 其中所述取代基包含具有1-10个氨基酸的接头, 其与胰岛淀粉样多肽类似物的N-末端氨基酸残基的 α -氨基连接, 或与胰岛淀粉样多肽类似物的

Lys残基连接。

[1225] 7. 依据段落1-6的衍生物,其中所述接头包含 γ Glu。

[1226] 8. 依据段落1-7的衍生物,其中所述接头选自 γ Glu-C(O)-CH₂--O--CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-[NHC(O)-CH₂--O--CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-]₁-NH-和Arg-Arg- γ Glu-C(O)-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-[NHC(O)-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-]₁-NH-。

[1227] 9. 依据段落1-8的衍生物,其中所述衍生物包含与胰岛淀粉样多肽类似物的N-末端连接的 γ Glu接头和作为白蛋白结合残基的H₂OOC(CH₂)₁₈CO或H₂OOC(CH₂)₁₆CO-,其中所述胰岛淀粉样多肽类似物的序列包含:

[1228] a. 第14位的Glu

[1229] b. 第17位的His或Arg

[1230] c. 第35位的His或第37位的Pro。

[1231] 10. 依据段落1的衍生物,其中所述衍生物选自:

[1232] N- α -(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[1233] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu8,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[1234] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Glu31,Gly35]-普兰林肽、

[1235] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Gln21,Gln22,Glu31,Gly35]-普兰林肽、

[1236] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[1237] N- α -(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-普兰林肽、

[1238] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu25,Ser28,Arg29]-普兰林肽、

[1239] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Glu22,Ala25,Arg26,Ser28,Ser29]-普兰林肽、

[1240] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Asp31,Asp35]-普兰林肽、

[1241] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18,Pro37]-普兰林肽、

[1242] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1243] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,Arg17]-普兰林肽、

[1244] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Arg1,Glu14,His17,Arg18,Lys21]-普兰林肽、

[1245] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg18]-普兰林肽、

[1246] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Gly3,Glu14,His17,Arg18,Ser21,Ser22,Glu31,Glu35]-普兰林肽、

[1247] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1248] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1249] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29]-普兰林肽、

[1250] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14]-普兰林肽、

[1251] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Arg35]-普兰林肽、

[1252] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Arg3,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1253] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala19,Thr20,Gln21,Glu22,Leu23]-普兰林肽、

[1254] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Gly3,Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Glu31,Arg35]-普兰林肽、

[1255] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Arg1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1256] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17]-普兰林肽、

[1257] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17]-普兰林肽、

[1258] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1259] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17]-普兰林肽、

[1260] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[1261] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1262] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1263] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His29,His35]-普兰林肽、

- [1264] N- α -(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29,His35]-普兰林肽、
- [1265] - α -(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1266] N- α -(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29]-普兰林肽、
- [1267] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、
- [1268] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-普兰林肽、
- [1269] N- α -(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-[Gly1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1270] N- α -(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1271] N- α -(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1272] N- α -(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1273] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[des1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1274] N- α -(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1275] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1276] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1277] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1278] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1279] N- α -{(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]丁酰基}-[des1,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1280] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17]-普兰林肽、
- [1281] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17]-普兰林肽、

- [1282] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、
- [1283] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、
- [1284] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu10,Glu14,His17]-普兰林肽、
- [1285] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [1286] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [1287] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、
- [1288] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、
- [1289] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [1290] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [1291] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、
- [1292] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、
- [1293] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ser21,Glu35]-普兰林肽、
- [1294] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、
- [1295] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、
- [1296] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [1297] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [1298] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、
- [1299] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽、
- [1300] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、
- [1301] N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,Arg17,

His35]-普兰林肽、

[1302] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基) 丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Ser21,Lys25]-普兰林肽、

[1303] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基) 丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys25]-普兰林肽、

[1304] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基) 丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Glu35]-普兰林肽、

[1305] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[des1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1306] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[His1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1307] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,His35]-普兰林肽、

[1308] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-普兰林肽、

[1309] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[1310] N- ϵ 17-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基) 丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys17]-普兰林肽、

[1311] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Gly-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1312] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基) 丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1313] N- ϵ 17-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基) 丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-普兰林肽、

[1314] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1315] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-Ser-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1316] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[Glu14,Pro37]-普兰林肽、

[1317] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1318] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基) 丁酰基]-[Gly1,Glu14,Arg17,

Pro37]-普兰林肽、

[1319] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1320] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1321] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1322] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1323] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His35]-普兰林肽、

[1324] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1325] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1326] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1327] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,Pro37]-普兰林肽、

[1328] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1,His35]-普兰林肽、

[1329] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,His35]-普兰林肽、

[1330] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1331] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1332] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,Pro37]-普兰林肽、

[1333] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Pro37]-普兰林肽、

[1334] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1335] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1336] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1337] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽、

[1338] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,Pro37]-普兰林肽、

[1339] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Pro37]-普兰林肽、

[1340] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1341] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg17,Ser21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1342] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Arg35]-普兰林肽、

[1343] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Lys35]-普兰林肽、

[1344] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His36]-普兰林肽、

[1345] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His34]-普兰林肽、

[1346] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His32]-普兰林肽、

[1347] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-普兰林肽、

[1348] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ser21,His35]-普兰林肽、

[1349] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His1,Glu14,His17,Ser21,His35]-普兰林肽、

[1350] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-D-Arg-D-Arg-[Orn1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽、

[1351] N- α -(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-普兰林肽、

[1352] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-普兰林肽、

[1353] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1354] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1355] N- α -(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1356] N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]

基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys25]-普兰林肽、

[1357] N-ε21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1358] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Asp21,His35]-普兰林肽、

[1359] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17,Gln21,His35]-普兰林肽、

[1360] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-普兰林肽、

[1361] N-ε21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1362] N-ε21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,His35]-普兰林肽、

[1363] N-ε25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ser21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1364] N-ε25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His17,His21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1365] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1366] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1367] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1368] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1369] N-α-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1370] N-ε25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1371] N-ε21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His17,Lys21,Ser28,His35]-普兰林肽、

[1372] N-ε25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]

基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1373] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg18,Pro37]-普兰林肽、

[1374] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,His35]-普兰林肽、

[1375] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽、

[1376] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林肽、

[1377] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,Ser28,Arg29,His35]-普兰林肽、

[1378] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽、

[1379] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Arg-[Glu14,Arg17,His35,Pro37]-普兰林肽、

[1380] N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-普兰林肽、

[1381] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽、

[1382] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1383] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1384] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1385] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1386] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1387] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽、

[1388] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1389] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,

Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1390] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1391] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽、

[1392] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1393] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1394] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽、

[1395] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1396] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽、

[1397] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-普兰林肽、

[1398] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-普兰林肽、

[1399] N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-普兰林肽、

[1400] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽、

[1401] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Ser21,Ser22,Pro23,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽、

[1402] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Asp21,Pro37]-普兰林肽、

[1403] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Asp35,Pro37]-普兰林肽、

[1404] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Asp31,Pro37]-普兰林肽、

[1405] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Asp22,Pro37]-普兰林肽、

[1406] N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Asp3,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽、

[1407] N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,

Pro37]-普兰林肽、

[1408] N- α -[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基]乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基]乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Ala21,His35,Pro37]-普兰林肽。

[1409] 11. 包含段落1-10中任一个的衍生物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[1410] 12. 依据段落1-10中任一个的衍生物,其用作药物。

[1411] 13. 依据段落1-10中任一个的衍生物,其用作用于治疗肥胖、减少食物摄入、减少 β -细胞凋亡、增加 β -细胞功能和 β -细胞质量和/或恢复 β -细胞的葡萄糖敏感性的药物。

[1412] 14. 依据段落1-10中任一个的衍生物在制备药物中的用途。

[1413] 15. 用于制备药物组合物的方法,包括将段落1-10中任一个的衍生物与至少一种药学上可接受的赋形剂混合。

[1414] 现在仅通过实施例来描述本发明。

实施例

[1415] 所制备的多肽显示于表10中。

[1416] 表10

[1417]

实施例#	名称
1	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, His17, Arg18]-普兰林肽
2	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu8, Glu14, His17, Arg18]-普兰林肽
3	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1, Gly3, Glu14, His17, Arg18, Glu31, Gly35]-普兰林肽
4	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1, Gly3, Glu14, His17, Arg18, Gln21, Gln22, Glu31, Gly35]-普兰林肽
5	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1, Glu14, His17, Arg18]-普兰林肽
6	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, His17, Arg18, Ala25, Pro26, Ser28, Ser29]-普兰林肽
7	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, His17, Arg18, Glu25, Ser28, Arg29]-普兰林肽
8	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, His17, Arg18, Glu22, Ala25, Arg26, Ser28, Ser29]-普兰林肽
9	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, His17, Arg18, Ser21, Ser22, Asp31, Asp35]-普兰林肽
10	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1, Glu14, His17, Arg18, Pro37]-普兰林肽
11	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1, Glu14, His17]-普兰林肽
12	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1, Glu14, Arg17]-普兰林肽
14	N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Arg1, Glu14, His17, Arg18, Lys21]-普兰林肽
15	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, Arg18]-普兰林肽
16	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Gly3, Glu14, His17, Arg18, Ser21, Ser22, Glu31, Glu35]-普兰林肽
17	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-[His1, Glu14, His17]-普兰林肽
18	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, His17]-普兰林肽
19	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1, Glu14, His17, Ala25, Pro26, Ser28, Ser29]-普兰林肽
20	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1, Glu14]-普兰林肽

[1418]

实施例#	名称
21	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Arg35]-普兰林肽
22	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Arg3,Glu14,His17]-普兰林肽
23	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,Ala19,Thr20,Gln21,Glu22,Leu23]-普兰林肽
24	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Gly3,Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Glu31,Arg35]-普兰林肽
25	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Arg1,Glu14,His17]-普兰林肽
26	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17]-普兰林肽
27	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17]-普兰林肽
28	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,His17]-普兰林肽
29	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17]-普兰林肽
30	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽
31	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽
32	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His35]-普兰林肽
33	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17,His29,His35]-普兰林肽
34	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29,His35]-普兰林肽
35	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,His3,Glu14,His17]-普兰林肽
36	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,His29]-普兰林肽
37	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽
38	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基]-D-Arg-D-Arg-[Glu14,His17,Arg18,Ala21,Ser35]-普兰林肽
39	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]

[1419]

实施例#	名称
	基]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-[Gly1,Glu14,His17]-普兰林肽
40	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽
41	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Glu14,His17]-普兰林肽
42	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17]-普兰林肽
43	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基}乙氧基)-[des1,Glu14,His17]-普兰林肽
44	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽
45	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽
46	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17]-普兰林肽
47	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽
48	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17]-普兰林肽
49	N- α -[(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]丁酰基]-[des1,Glu14,His17]-普兰林肽
50	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17]-普兰林肽
51	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17]-普兰林肽
52	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽
53	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽
54	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu10,Glu14,His17]-普兰林肽
55	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽
56	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽
57	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽
58	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽
59	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽
60	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽
61	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽
62	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽
63	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[His1,Glu14,His17,Ser21,Glu35]-普兰林肽
64	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽
65	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]

[1420]

实施例#	名称
	基]-[Glu14,Arg17,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽
66	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽
67	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽
68	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽
69	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-His-His-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽
70	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽
71	N- α -[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-His-[Glu14,Arg17,His35]-普兰林肽
72	N- ϵ 25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Ser21,Lys25]-普兰林肽
73	N- ϵ 25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys25]-普兰林肽
74	N- ϵ 21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Glu35]-普兰林肽
75	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽
76	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,His35]-普兰林肽
77	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Arg18,His35]-普兰林肽
78	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Arg18,His35]-普兰林肽
79	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽
80	N- ϵ 17-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys17]-普兰林肽
81	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽
82	N- α -[2-(2-[2-(2-[2-(2-(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽
83	N- ϵ 17-[2-(2-[2-(2-[2-(2-(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys17,Ser21,Glu35]-普兰林肽
84	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽
85	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Ser-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽
86	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Pro37]-普兰林肽
87	N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His35]-普兰林肽
88	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽
89	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林

实施例#	名称
	肽
90	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽
91	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽
92	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[His1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽
93	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, His35]-普兰林肽
94	N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, His17, His35]-普兰林肽
95	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1, Glu14, His17, His35]-普兰林肽
96	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽
97	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1, Pro37]-普兰林肽
98	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg1, His35]-普兰林肽
99	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1, His35]-普兰林肽
100	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1, Glu14, His17, His35]-普兰林肽
101	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽
102	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1, Glu14, Pro37]-普兰林肽
103	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1, Pro37]-普兰林肽
104	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽
105	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1, Glu14, His17, His35]-普兰林肽
106	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1, Glu14, His17, Pro37]-普兰林肽
107	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Ser1, Glu14, His17, His35]-普兰林肽
108	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[des1, Glu14, Pro37]-普兰林肽
109	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, Pro37]-普兰林肽
110	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, Ser21, Ser28, Ser29, His35]-普兰林肽
111	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1, Glu14, Arg17, Ser21, Ser28, Ser29, His35]-普兰林肽
112	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, His17, Arg35]-普兰林肽
113	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, His17, Lys35]-普兰林肽
114	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, His17, His36]-普兰林肽
115	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, His17, His34]-普兰林肽

[1421]

[1422]

实施例#	名称
116	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,His32]-普兰林肽
117	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,His35]-普兰林肽
118	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ser21,His35]-普兰林肽
119	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His1,Glu14,His17,Ser21,His35]-普兰林肽
120	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-D-Arg-D-Arg-[Orn1,Glu14,His17,Arg18]-普兰林肽
121	N- α -(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-普兰林肽
122	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Pro37]-普兰林肽
123	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽
124	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽
125	N- α -(19-羧基十九烷酰基)-Glu-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽
126	N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys25]-普兰林肽
127	N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,Ser29,His35]-普兰林肽
128	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Asp21,His35]-普兰林肽
129	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Glu14,His17,Gln21,His35]-普兰林肽
130	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Pro37]-普兰林肽
131	N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽
132	N- ϵ 21-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,Lys21,His35]-普兰林肽
133	N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ser21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽
134	N- ϵ 25-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]-[His17,His21,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽

[1423]

实施例#	名称
135	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln35,Pro37]-普兰林肽
136	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽
137	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Gly1,Glu14,His17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽
138	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu1,Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽
139	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽
140	N- ϵ 25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基]-[His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽
141	N- ϵ 21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基]-[His17,Lys21,Ser28,His35]-普兰林肽
142	N- ϵ 25-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基]-[Glu14,His17,Lys25,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽
143	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[His1,Glu14,Arg18,Pro37]-普兰林肽
144	N- ϵ 21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,His35]-普兰林肽
145	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Lys11,Glu14,His17,Pro37]-普兰林肽
146	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Thr21,Pro37]-普兰林肽
147	N- ϵ 21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基]-[Glu14,Lys21,Ser28,Arg29,His35]-普兰林肽
148	N- ϵ 21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基]-[Glu14,His17,Lys21,Ser28,Ser29,His35]-普兰林肽
149	N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Arg-[Glu14,Arg17,His35,Pro37]-普兰林肽
150	N- ϵ 21-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基]-[Glu14,Arg18,Lys21,Ser28,Arg29,Arg35]-普兰林肽
151	N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,His17,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽
152	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg14,Arg17,Pro37]-普兰林肽
153	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Gly-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽

[1424]

实施例#	名称
154	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Arg17,Pro37]-普兰林肽
155	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽
156	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽
157	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽
158	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽
159	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽
160	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Arg1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽
161	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Pro37]-普兰林肽
162	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln35,Pro37]-普兰林肽
163	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽
164	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Arg-[Glu1,Glu14,Arg17,Gln21,Gln22,Gln31,Gln35,Pro37]-普兰林肽
165	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-Glu-Glu-[Glu1,Glu14,Arg17,Pro37]-普兰林肽
166	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Gln21,Ala25,Pro26,Ser28,Ser29,Pro37]-普兰林肽
167	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Glu21,Pro37]-普兰林肽
168	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Lys21,Pro37]-普兰林肽
169	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基}乙氧基)乙酰基]-[Glu14,His17,Ala21,Pro37]-普兰林肽
170	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14,Arg18,Ser21,Ser22,Ser28,Ser29,Asp31,Asp35,Pro37]-普兰林肽

[1425]

实施例#	名称
171	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, Ser21, Ser22, Pro23, Ala25, Pro26, Ser28, Ser29, Asp31, Asp35, Pro37]-普兰林肽
172	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, Arg17, Asp21, Pro37]-普兰林肽
173	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, Arg17, Asp35, Pro37]-普兰林肽
174	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, Arg17, Asp31, Pro37]-普兰林肽
175	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, Arg17, Asp22, Pro37]-普兰林肽
176	N- α -[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Asp3, Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽
177	N- ϵ 1-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基]-[Glu14, Arg17, Pro37]-普兰林肽
178	N- α -[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(19-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基}乙氧基)-乙酰基]-[Glu14, Ala21, His35, Pro37]-普兰林肽

[1426] 所述多肽对于来自大鼠和人的胰岛淀粉样多肽受体和降钙素受体的体外效能(如测定法(II)中所述)显示于表11。

[1427] 表11

[1428]

实施例#	胰岛淀粉样多肽受体 大鼠EC ₅₀ (pM)	CTa受体 大鼠EC ₅₀ (pM)	胰岛淀粉样多肽受体 人EC ₅₀ (pM)	CTa受体 人EC ₅₀ (pM)
1	64.5	379	93.4	149.7
2			602	4300.5
3			164	222
4			253.3	284.3
5			353.5	1650
6			114.7	239.8
7			77.9	131
8			126.5	278.5
9	330.5	1734	211.6	207.6

实施例#	胰岛淀粉样多肽受体 大鼠EC ₅₀ (pM)	CTa受体 大鼠EC ₅₀ (pM)	胰岛淀粉样多肽受体 人EC ₅₀ (pM)	CTa受体 人EC ₅₀ (pM)
10	374.5	806.5	82.3	86.4
11	88.5	962	85.3	208.3
12	82	6764	77.5	408.5
14			99.4	469
15			83	125
16			313	197.5
17	147	221	111.3	166.4
18	187	1165	130.7	125.5
19	132	824	105.1	309.7
20			150.6	740.2
21	133	1342	192	429.2
22	261	1288	98.5	157.2
23			385	492
24	4512	1753	1441.5	672
25			118.8	184
26	475.5	1393	130	214.1
27	188	539	121.4	106.8
28			179.1	259
29			377.4	656.6
30			174.2	753.4
31	200	1309	163.5	155.5
32	401	4873	603	543
33			1032.5	484
34			271.5	198
35			286	801.5
36			167	190.5
37	132	1890	83.2	641.9
38	233	4479	148.8	1109.7
39			253	432.5
40			248	439
41			402	798.5
42	134.5	2432.5	73.9	273.5
43			333.5	672
44			305.5	669
45			62.4	264.5
46	122	433	46.9	79.2
47			59	258

[1429]

[1430]

实施例#	胰岛素样多肽受体 大鼠EC ₅₀ (pM)	CTa受体 大鼠EC ₅₀ (pM)	胰岛素样多肽受体 人EC ₅₀ (pM)	CTa受体 人EC ₅₀ (pM)
48	15	375	42.5	112
49			151	527
50			100.9	458.5
51			61	600
52	159.5	76	62	53.7
53	348	287	53	79.7
54			129.5	199.5
55	262	673	151.6	163.2
56	643	4974	299	352
57	510.5	2842.5	111	387
58	63	2233	116.5	605.5
59	23	148	56	60.5
60			101.5	168.5
61	38	2360	67.5	334.5
62	281	17580	172	1073
63			558.5	631.5
64			153	94.5
65	1334	5353	217	341.5
66	305	656	182.5	210
67			96.5	114.5
68			93.5	430
69			101	614.5
70			58.5	99
71			79.5	946.5
72			89	100.5
73	52	167	38.5	45
74	504	2062	184	216
75			365.5	286
76	224	1043	121.5	85.5
77			66	110
78			68.5	96.5
79			56.5	77
80			455.5	4302.5
81			95.5	70.5
82			108.5	288.5
83			1748.5	8430
84	121	109	92.5	67

[1431]

实施例#	胰岛淀粉样多肽受体 大鼠EC ₅₀ (pM)	CTa受体 大鼠EC ₅₀ (pM)	胰岛淀粉样多肽受体 人EC ₅₀ (pM)	CTa受体 人EC ₅₀ (pM)
85			132.5	153
86			55	52.5
87	106	437	142	228
88	300	370	36	55
89	151	114	25.5	39.5
90	217	128	32.5	47.5
91			54	52
92			52	49
93	138	215	135.5	180
94			119.5	285.5
95			82	174.5
96	88	58	43	55
97			34	38.5
98			74.5	193
99			45	87.5
100			67.5	89.5
101	75	44	51.5	45.5
102			49.5	50.5
103			52.5	75
104			79.5	106.5
105			207.5	160.5
106			62.5	70.5
107			225	171
108			88	73.5
109			84.5	72.5
110			921	349
111			393.5	569.5
112			98	104
113			134	130
114			381.5	112.5
115			129	114.5
116			487	124
117			156	169
118			434.5	277
119			938	1076
120	33	2569	29.5	690.5
121			45	61.5

[1432]

实施例#	胰岛淀粉样多肽受体 大鼠EC ₅₀ (pM)	CTa受体 大鼠EC ₅₀ (pM)	胰岛淀粉样多肽受体 人EC ₅₀ (pM)	CTa受体 人EC ₅₀ (pM)
122			63	61
123			136	377.5
124			89.5	367
125			288.5	443
126			76	101
127			1093.5	480.5
128			291	265.5
129			391	247.5
130			55.5	31.5
131			858	336
132			998.5	601
133			416	142
134			390	193.5
135			103	97
136			91	45
137			120.5	72
138			1512	496.5
139			107.5	58.5
140			198.5	114
141			482.5	889
142			301	110.5
143			41.5	22
144			625	347
145			80.5	83
146			91	59.5
147			540.5	229
148			1031	319
150			344	731.5
151			209	67.5
152			129	453
153			43	41
154			53	57
155			313	526
156			66	168
157			465	547
158			1129	1188
161			232	1133

[1433]

实施例#	胰岛淀粉样多肽受体 大鼠EC ₅₀ (pM)	CTa受体 大鼠EC ₅₀ (pM)	胰岛淀粉样多肽受体 人EC ₅₀ (pM)	CTa受体 人EC ₅₀ (pM)
162			411	2195
163			1059	3707
164			1713	3568
166			39	34
167			203	113
168			71	85
170			90	76

[1434] 所述多肽的溶解度按测定法 (IV) 中所述测试, 结果示于表12中。

[1435] 表12

[1436]

	溶解度(μM)							
实施例#	pH 3.0	pH 4.0	pH 5.0	pH 6.0	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5	pH 8.0
1	>200	>200	>200	52	16	15	58	138
3	>200	>200	68	>200	>200	>200	>200	>200
4	>200	120	0	42	82	146	183	190
5	>200	>200	62	164	181	>200	>200	>200
6	>200	163	168	12	4	7	18	48
7	>200	>200	13	69	32	42	89	155
8	178	93	2	1	1	1	1	3
9	>200	116	5	>200	>200	>200	>200	>200
10	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
11	>200	>200	>200	>200	44	29	157	>200
12	>200	>200	>200	>200	45	9	26	69
14	>200	>200	>200	192	102	13	7	47
15	>200	>200	10	1	1	10	56	134
16	179	80	1	34	12	104	122	129
17	>200	>200	>200	160	66	88	>200	>200
18	>200	>200	>200	>200	153	191	>200	>200
19	>200	>200	155	175	35	6	61	158
20	>200	>200	>200	6	0	1	13	73
21	>200	>200	>200	>200	87	0	0	1
22	>200	>200	>200	>200	57	2	1	3
25	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
26	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
27	>200	>200	>200	>200	174	160	>200	>200

[1437]

实施例#	溶解度(μM)							
	pH 3.0	pH 4.0	pH 5.0	pH 6.0	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5	pH 8.0
28	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
29	>200	>200	107	>200	>200	>200	>200	>200
30	>200	>200	69	>200	>200	>200	>200	>200
31	>200	>200	>200	>200	8	0	10	65
32	>200	>200	>200	>200	6	0	6	55
33	>200	>200	>200	>200	17	0	0	16
34	>200	>200	>200	>200	4	0	0	13
35	>200	>200	194	17	0	0	9	66
36	>200	>200	>200	>200	14	0	2	60
37	>200	>200	>200	>200	124	198	>200	>200
38	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
39	>200	84	52	6	4	1	25	26
40	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
41	>200	118	1	1	1	1	1	4
42	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
43	>200	>200	194	176	195	>200	>200	>200
44	>200	>200	>200	21	20	52	>200	>200
45	>200	>200	>200	188	48	42	134	>200
46	>200	>200	>200	>200	>200	169	197	>200
47	>200	>200	>200	168	87	118	>200	>200
48	>200	>200	>200	>200	177	>200	>200	>200
49	>200	>200	27	>200	>200	>200	>200	>200
50	>200	>200	183	161	132	73	62	21
51	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
52	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
53	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
54	>200	>200	>200	100	150	>200	>200	>200
55	>200	>200	>200	>200	146	102.5	108.5	146
56	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
57	>200	>200	>200	>200	>200	>200	121	80
58	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
59	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
60	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
61	>200	>200	>200	>200	>200	81	50	48
62	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
63	>200	>200	>200	1	2	75	>200	>200
64	>200	>200	>200	>200	189	91	136	>200
65	>200	>200	>200	>200	>200	176	96	89
66	>200	>200	>200	>200	155	46	77	144

[1438]

实施例#	溶解度(μM)							
	pH 3.0	pH 4.0	pH 5.0	pH 6.0	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5	pH 8.0
67	>200	>200	>200	>200	166	15	24	60
68	>200	>200	>200	>200	170	17	6	7
69	>200	>200	>200	>200	158	6	2	24
70	>200	>200	>200	>200	69	32	52	89
71	>200	>200	>200	>200	156	37	27	26
72	>200	>200	>200	168	130	126	165	>200
73	>200	>200	>200	>200	>200	155	169	>200
74	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
75	>200	>200	>200	>200	193	>200	>200	>200
76	>200	>200	>200	45	1	4	104	>200
77	>200	>200	>200	185	23	5	33	94
78	>200	>200	>200	>200	>200	122	92	79
79	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
80	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
81	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
82	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
83	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
84	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
85	>200	>200	>200	185	64	22	47	109
86	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
87	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
88	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
89	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
90	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
91	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
92	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
93	>200	>200	>200	>200	84	74	163	>200
94	>200	>200	>200	>200	>200	138	>200	>200
95	>200	>200	>200	>200	16	2	11	51
96	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
97	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
98	>200	>200	>200	85	1	1	1	1
99	>200	>200	>200	2	1	1	1	1
100	>200	>200	>200	>200	28	9	30	95
101	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
102	>200	>200	>200	>200	198	>200	>200	>200
103	>200	>200	>200	>200	>200	199	>200	>200
104	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
105	>200	>200	>200	>200	152	>200	>200	>200

[1439]

实施例#	溶解度(μM)							
	pH 3.0	pH 4.0	pH 5.0	pH 6.0	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5	pH 8.0
106	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
107	>200	>200	>200	49	4	27	174	>200
108	>200	>200	>200	193	>200	>200	>200	>200
109	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
110	>200	>200	>200	1	1	1	1	1
111	>200	>200	>200	2	1	1	1	3
112	>200	>200	>200	>200	161	23	4	2
113	>200	>200	>200	>200	>200	>200	188	124
114	>200	>200	>200	>200	73	14	31	79
115	>200	>200	>200	>200	73	22	46	115
116	>200	>200	>200	>200	120	44	79	173
117	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
118	>200	>200	>200	>200	105	37	57	117
119	>200	>200	>200	32	3	13	114	>200
120	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	197
121	>200	>200	>200	155	127	54	157	117
122	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
123	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
124	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
125	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
127	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
128	>200	>200	>200	>200	114	140	>200	>200
129	>200	>200	>200	>200	194	>200	>200	>200
130	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
131	>200	172	150	25	27	6	4	3
132	>200	>200	>200	>200	198	142	169	>200
133	>200	>200	107	1	1	1	1	1
134	>200	>200	>200	3	1	2	3	2
135	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
136	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
137	>200	>200	>200	192	>200	>200	>200	>200
138	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
139	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
140	>200	>200	104	2	1	1	1	1
141	>200	>200	>200	84	3	2	1	1
142	>200	>200	185	118	1	1	1	1
143	>200	>200	>200	75	122	165	>200	>200
144	>200	>200	>200	47	2	1	1	1
145	>200	>200	>200	178	>200	>200	>200	>200

[1440]

实施例#	溶解度(μM)							
	pH 3.0	pH 4.0	pH 5.0	pH 6.0	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5	pH 8.0
146	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
147	>200	>200	>200	1	1	1	1	1
148	>200	>200	>200	51	19	1	1	1
150	>200	>200	>200	>200	163	>200	>200	>200
151	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
155	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
157	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
158	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
159	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
160	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
161	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
162	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
163	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
164	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
166	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
167	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
168	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
169	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
170	>200	>200	186	>200	>200	>200	>200	188
171	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
177	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
178	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

[1441] 在ThT测定(测定法(III))中测试胰岛淀粉样多肽衍生物的物理稳定性,并且数据在表13中给出。

[1442] 表13

[1443]

实施例#	ThT pH4.0滞后时间(h)	ThT pH4.0回收率(%)
1	11	0
5	4.4	0
6	14	0
7	0	0
9	>45	57
11	7.4	3
12	>45	50
15	4.7	2
17	30.3	9

[1444]

实施例#	ThT pH4.0滞后时间(h)	ThT pH4.0回收率(%)
20	1.7	0

21	1	89
22	2.7	14
25	2.7	0
26	2	0
27	12.3	26
28	9.3	0
29	3	0
30	4.7	0
31	>45	94
32	>45	94
33	10	86
34	13	94
35	1.3	50
36	1.3	18
37	>45	87
38	>45	94
39	0	0
40	7	2
41	0	0
42	7.3	2
43	0	4
44	10.6	3
45	36.7	37
46	27.9	48.2
47	6	8
48	9	8
49	0	7
50	>45	85
51	28.7	73
52	>45	92.3
53	>45	96.2
54	23	42
55	37	90.6
56	16	35
57	>45	100
58	>45	97
59	>45	97

[1445]

实施例#	ThT pH4.0滞后时间(h)	ThT pH4.0回收率(%)
------	------------------	-----------------

60	10	13
61	>45	100
62	30	53
63	2	100
64	6	8
65	>45	100
66	>45	92
67	>45	88
68	>45	93
69	>45	94
70	>45	85
71	>45	97
72	10.3	57
73	>45	100
74	>45	96
75	28	0
76	>45	100
77	>45	93
78	>45	100
79	16	35
80	3	7
81	24	50
82	14	27
83	>45	97
84	25.6	100
85	>45	100
86	5	3.4
87	25	85
88	>45	87
89	>45	91
g0	>45	93
g1	29	0
g2	15.3	1.6
93	19	0
g4	11.3	97
g5	>45	89
g6	>45	92
g7	1.7	0

[1446]

实施例#	ThT pH4.0滞后时间(h)	ThT pH4.0回收率(%)
98	2.6	30
99	1.7	0
100	26	92
101	>45	98
102	3.1	2
103	1.3	2
104	23	3
105	26	48
106	9.7	2
107	19	24
108	2.7	0
109	6.3	2.4
110	1.7	0
111	>45	4
112	>45	100
113	>45	88
114	>45	89
115	>45	88
116	>45	92
117	>45	g2
118	>45	81
119	>45	86
120	22	86
121	0.3	2.2
122	0.7	2.6
123	8.7	2.3
124	>45	9.3
125	19	2.3
126	10	0
127	6	15
128	>45	96
129	24	0
130	>45	93
131	0.3	18
132	>45	100
133	>45	37
134	>45	23

135	>45	100
-----	-----	-----

[1447]

实施例#	ThT pH4.0滞后时间 (h)	ThT pH4.0回收率 (%)
136	>45	100
137	29	23
138	1.3	5
139	23.6	31
140	0	6
141	0	10
142	0	25
143	6	0
144	1.3	25
145	>45	91
146	>45	87
147	1	11
148	18	5
150	>45	83
151	9	68
156	>45	99
161	>45	96
162	>45	98
163	>45	95
164	>45	95
166	1.3	2
170	>45	94

[1448] 在食物摄入测定(测定法(I))中测试胰岛淀粉样多肽衍生物的作用,并且结果显示于表14中。

[1449] 表14

实施例#	食物摄入减少 0-24h 30 nmol/kg (%)	食物摄入减少 24-48h 30 nmol/kg (%)	食物摄入减少 0-24h 3 nmol/kg (%)	食物摄入减少 24-48h 3 nmol/kg (%)
1	93	92	50	45
3			37	32
7			53	46
9			39	32
10			50	40
11	87	92		
12	70	45		

[1450]

[1451]

实施例#	食物摄入减少 0-24h 30 nmol/kg (%)	食物摄入减少 24-48h 30 nmol/kg (%)	食物摄入减少 0-24h 3 nmol/kg (%)	食物摄入减少 24-48h 3 nmol/kg (%)
14			27	8
15			56	59
17			40	22
18			40	32
22			26	5
26			46	39
27			56	53
28			39	36
29			15	5
37			24	0
38			16	0
42			45	5
46			54	27
50			30	8
52			62	74
53			40	28
55	88	90	58	40
56			46	21
57			17	0
59			59	27
71			10	0
73			29	2
84			68	67
87			66	47
89			42	23
96			69	89
101			70	90
117			50	35
120			53	2

[1452] 本发明的胰岛淀粉样多肽衍生物的半寿期按测定法 (IX) 中所述在小型猪中进行测试, 并且数据在表15中给出。

[1453] 表15

[1454]

实施例#	PK小型猪i.v.T1/2(小时)
11	106

27	90
52	105
53	98
55	73
57	68
59	59
96	107

[1455] 缩写词

[1456] 实施例中所用的一些缩写词如下：

[1457] Acn:乙酰氨基甲基

[1458] HATU: (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐)

[1459] HBTU: 2-(1H-苯并三唑-1-yl)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐

[1460] Fmoc: 9H-芴-9-基甲氧羰基

[1461] Boc: 叔丁氧羰基

[1462] Mtt: 4-甲基三苯甲基

[1463] DCM: 二氯甲烷

[1464] TIPS: 三异丙基硅烷

[1465] TFA: 三氟乙酸

[1466] NMP: 1-甲基-吡咯烷-2-酮

[1467] HOAt: 1-羟基-7-氮杂苯并三唑

[1468] DIC: 二异丙基碳二亚胺

[1469] Trt: 三苯基甲基

[1470] 测定法

[1471] 下文的实施例参照以下测定法：

[1472] 测定法 (I) - 使用任意喂养的大鼠模型对食欲功效测试的实验方案

[1473] 测定法 (II) a-功能测定-人降钙素和胰岛淀粉样多肽受体测定

[1474] 测定法 (II) b-功能测定-大鼠降钙素和胰岛淀粉样多肽受体测定

[1475] 测定法 (III) - 用于评估蛋白制剂的物理稳定性的ThT原纤维化测定

[1476] 测定法 (IV) - 溶解度测定

[1477] 测定法 (V) - 与人胰岛淀粉样多肽受体的结合测定

[1478] 测定法 (VI) - 与大鼠胰岛淀粉样多肽受体的结合测定

[1479] 测定法 (VII) - 与人降钙素受体的结合测定

[1480] 测定法 (VIII) - 与大鼠降钙素受体的结合测定

[1481] 测定法 (IX) - pK-小型猪T1/2的测定

[1482] 测定法 (X) - pK-大鼠T1/2的测定。

[1483] 测定法 (I) - 使用任意喂养的大鼠模型对食欲功效测试的实验方案

[1484] 来自Taconic Europe, Denmark的Sprague Dawley (SD) 大鼠用于实验。大鼠在实验开始时体重为200-250g。实验开始前, 大鼠到达至少10-14天以允许适应实验环境。在这一期间, 处理动物至少2次。大鼠到达后单独饲养一周, 在反转的光照/黑暗阶段 (意思是光照

在白天期间关闭并且在夜间打开)下饲养两周。由于大鼠通常在黑暗期间活动并且进食其每日食物摄取量的主要部分,因此恰好在光照关闭前的早上对大鼠给药。这一安排导致最低的数据变化和最高的测试灵敏度。该实验在大鼠的居住笼内进行,并且在整个适应期和实验期内大鼠自由获取食物和水。在5-8只大鼠的组内测试每一剂量的衍生物。在每一测试组中包括6-8只大鼠的溶媒组。根据体重以0.01-3mg/kg溶液经腹膜内(ip)、经口(po)或经皮下(sc)给予大鼠一次剂量。记录每组的给药时间。给药后,将大鼠放回它们的居住笼,然后在其中它们可以获取食物和水。通过在线记录或每小时手动记录,连续地单独记录食物消耗达7小时,然后在24小时(有时48小时)后进行记录。在实验期间结束时,将动物安乐死。

[1485] 个体数据记录在Microsoft excel表格中。在对异常值应用Grubbs统计学评估检验后,排除异常值,并且使用GraphPad Prism程序用图表表示结果。

[1486] 测定法(II)-功能测定

[1487] 测定法(II) a-人降钙素和胰岛淀粉样多肽受体测定

[1488] 1. 荧光素酶测定概述

[1489] 降钙素和胰岛淀粉样多肽受体的活化(降钙素受体和受体活性修饰蛋白(RAMP)的共表达)导致cAMP的细胞内浓度增加。因此,通过包含多拷贝cAMP应答元件(CRE)的启动子激活转录。因此有可能通过使用引入到BHK细胞(亦表达降钙素或胰岛淀粉样多肽受体)的CRE荧光素酶报告基因测量胰岛淀粉样多肽的活性。

[1490] 2. 降钙素(a)-和胰岛淀粉样多肽3(a)-受体/CRE-luc细胞系的构建

[1491] 用人降钙素受体和CRE-应答荧光素酶报告基因稳定转染BHK570细胞系。使用标准方法,用RAMP-3进一步转染该细胞系。这将降钙素受体变成胰岛淀粉样多肽3(a)受体。甲氨蝶呤、新霉素和潮霉素分别为荧光素酶、降钙素受体和RAMP-3的选择性标记。

[1492] 3. 荧光素酶测定

[1493] 为进行活性测定,将BHK降钙素(a)受体-或胰岛淀粉样多肽3(a)-受体/CRE-luc细胞以约20,000细胞/孔的密度接种到白色96孔培养板中。将细胞置于100 μ l生长培养基(含有10%FBS、1%青霉素/链霉素、1mM丙酮酸钠、250nM甲氨蝶呤、500 μ g/ml新霉素和400 μ g/ml潮霉素的DMEM)中。在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂中过夜温育后,用50 μ l/孔的测定培养基(DMEM(没有酚红)、Glutamax™、10%FBS和10mMHepes, pH7.4)置换生长培养基。此外,加入50 μ l/孔含标准品或样品的测定缓冲液。在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下温育3小时后,去除含有标准品或样品的测定培养基,并用100 μ l/孔PBS置换。此外,加入100 μ l/孔LucLite™。将板密封并在室温下温育30分钟。最后,在TopCounter(Packard)上以SPC(单光子计数)模式测量发光。

[1494] 测定法(II) b-大鼠降钙素和大鼠胰岛淀粉样多肽受体测定

[1495] cAMP测定概述

[1496] 降钙素和胰岛淀粉样多肽受体的活化(降钙素受体和受体活性修饰蛋白(RAMP)的共表达)导致cAMP的细胞内浓度增加。为定量瞬时转染细胞中的cAMP水平,使用来自Perkin Elmer的Adenylyl Cyclase Activation FlashPlate® Assay。FlashPlate® Assay的基本原理是由细胞产生的放射性和非放射性cAMP之间对确定数量的结合位点的竞争。

[1497] 大鼠降钙素(a)-和大鼠胰岛淀粉样多肽3(a)-受体细胞的构建

[1498] 根据厂商建议,使用FuGENE® 6(Roche),用大鼠降钙素(a)受体或胰岛淀粉样多肽3(a)受体(大鼠降钙素(a)受体+大鼠RAMP3)瞬时转染BKH tk' ts13细胞。

[1499] cAMP测定

[1500] 瞬时转染后24小时,将细胞(大鼠降钙素(a)-或大鼠胰岛淀粉样多肽3(a)-受体细胞)加入(100,000细胞/孔)到96孔FlashPlates[®](含有在FlashPlate刺激缓冲液和IBMX中的样品或标准品)中,并温育30分钟。根据厂商方案产生检测混合物,在TopCounter[™](Packard)上温育3h后测量闪烁。

[1501] 测定法(III)-用于评估蛋白制剂的物理稳定性的ThT原纤维化测定

[1502] 多肽的低物理稳定性可导致形成淀粉样原纤维,观测到其在样品中是排列良好的丝状大分子结构,最终导致凝胶形成。其惯例通过样品的目测检查来测量。然而,这种测量是非常主观的,并依赖于观察者。因此,小分子指示剂探针的应用更为有利。硫磺素T(ThT)是这样的探针,当其与原纤维结合时具有独特的荧光信号[Naiki等人(1989) Anal.Biochem.177,244-249;LeVine(1999) Methods.Enzymol.09,274-284]。

[1503] 原纤维形成的时间过程可通过具有下列表达式的S形曲线描述[Nielsen等人(2001) Biochemistry40,6036-6046]:

[1504]
$$F = f_i + m_f t + \frac{f_f + m_f t}{1 + e^{-[(t-t_0)/\tau]}}$$
 Eq. (1)

[1505] 此处F为在时间t时的ThT荧光。常数t₀是达到最大荧光的50%所需的时间。描述原纤维形成的两个重要参数是由t₀-2r计算的滞后时间和表观速率常数k_{app}=1/τ。

[1506] 多肽的部分折叠中间体的形成被认为是原纤维化的一般性起始机制。少量的这些中间体成核以形成其他中间体可组装于其上的模板,原纤维化继续进行。滞后时间对应于积累核的临界质量的间隔时间,表观速率常数是原纤维自身形成的速率。

[1507] 样品制备

[1508] 在每次测定前新鲜制备样品。每个样品组合物描述于每个实施例中。使用合适量的浓NaOH和HClO₄或HCl将样品的pH调整至所需值。将来自储液/H₂O的硫磺素T加入到样品至终浓度为1μM。

[1509] 将200μl的样品等分试样置于96孔微量滴定板(Packard OptiPlate[™]-96,白色聚苯乙烯)。通常将每个样品的4个或8个重复(对应于一次测试条件)置于一列孔中。将板用Scotch Pad(Qiagen)密封。

[1510] 温育和荧光测量

[1511] 在给定温度下的温育、摇动和ThT荧光发射测量在Fluoroskan Ascent FL荧光板阅读器或Varioskan板阅读器(Thermo Labsystems)中进行。调整温度至37℃。调整轨道摇动至960rpm,在所有呈现的数据中具有1mm的振幅。使用通过444nm的滤光器激发和通过485nm滤光器的发射进行荧光测量。

[1512] 通过在测定温度下温育板10分钟来开始每次运行。在所需的一段时间内,每20分钟测量板。在每次测量之间,按所述摇动并加热板。

[1513] 数据处理

[1514] 测量点以Microsoft Excel格式保存用于进一步处理,并使用GraphPad Prism进行曲线绘制和拟合。在不存在原纤维时,自ThT的背景发射可忽略不计。数据点通常是4个或8个样品的平均值,用标准偏差误差棒显示。只有在相同实验(即,在相同板上的样品)中获

得的数据显示在相同的图上,确保实验之间纤维化的相对测量。

[1515] 数据集可拟合至Eq. (1)。然而,由于在这种情况下在测量时间期间并不总是得到完全的S形曲线,所以原纤维化的程度以列表为样品平均值的ThT荧光表示,并用不同时间点的标准偏差显示。

[1516] 起始和最终浓度的测量

[1517] 在ThT原纤维化测定应用前(“起始”)和ThT原纤维化完成后(“ThT测定后”)均测量每个所测试试剂的多肽浓度。使用普兰林肽标准品作为参考,通过反相HPLC方法测定浓度。测量前和完成后从各重复中收集150 μ l并转移至Eppendorf管中。将其在30000G离心40分钟。将上清液通过0.22 μ m过滤器过滤后应用于HPLC系统。

[1518] 测定法(IV)-溶解度测定

[1519] 多肽以 ~ 500 nmol/ml溶解于水中,并与一系列缓冲液(100mM N-甘氨酸pH3.0、100mM N-甘氨酸pH4.0、100mM N-甘氨酸pH5.0、100mM bistris丙烷pH6.0、100mM bistris丙烷pH6.5、100mM bistris丙烷pH7.0、100mM bistris丙烷pH7.5、100mM bistris丙烷pH8.0)1:1混合。在室温下18小时后,将样品离心并通过UPLC测定多肽浓度。

[1520] 测定法(V)-与人胰岛淀粉样多肽受体的结合测定

[1521] 使用来自PerkinElmer的闪烁逼近测定法(scintillation proximity assay, SPA)珠(RPNQ0001)进行结合测定,并使用来自胰岛淀粉样多肽3(a)/CRE-luc细胞(如在测定法(II)中所述)的细胞膜。按下文方法制备膜;用PBS漂洗细胞,并在收获前与依地酸(Versene)温育约5分钟。用PBS冲洗细胞,并将细胞悬浮液在1000rpm离心5分钟。将细胞在含有20mM Na-HEPES和10mMEDTA的缓冲液(pH7.4)中匀浆(ultrathurrax),并在20,000rpm离心15分钟。将得到的沉淀在含有20mM Na-HEPES和0.1mM EDTA的缓冲液(pH7.4,缓冲液2)中重悬、匀浆和离心(20,000rpm,15分钟)。将得到的沉淀在缓冲液2中重悬,并且测量蛋白质浓度(BCA蛋白测定法,Pierce)。在整个程序中保持匀浆液冰冷。膜保持在 -80°C 直至使用。在384孔Optiplate(PerkinElmer)中以40 μ l的总体积进行测定。将膜与SPA珠混合。膜的最终浓度为35ng/ μ l(最终),SPA珠为0.05mg/孔。将测试化合物溶解于DMSO,并进一步稀释于测定缓冲液(50mMHepes,pH7.4,1mM CaCl₂,5mMMgCl₂,0.1%OA和0.02%Tween20)中。将放射性配体¹²⁵I-大鼠胰岛淀粉样多肽(NEX448PerkinElmer)溶解于测定缓冲液,并以50pM/孔的终浓度(约20,000cpm/10 μ l)加入到Optiplate。将最终混合物在25 $^{\circ}\text{C}$ 下以400rpm摇动的同时温育120分钟,然后离心(1500rpm,10分钟)。在TopCounterTM(Packard)上分析样品。使用(单位点结合竞争分析)GraphPad Prism5计算IC₅₀,作为受体亲和力的测量。

[1522] 测定法(VI)-与大鼠胰岛淀粉样多肽受体的结合测定

[1523] 该测定法按上文所述(测定法(V)-与人胰岛淀粉样多肽受体的结合测定)进行,不同之处在于我们使用从BHK tk' ts13细胞制备的膜,所述细胞用大鼠降钙素受体/大鼠RAMP3以等摩尔比率(1:2)瞬时转染。根据厂商建议,使用FuGENE[®]6(Roche),用大鼠降钙素受体瞬时转染BHK tk' ts13细胞。细胞在含10%FBS和1%青霉素/链霉素的DMEM中培养。转染后约48小时,收获细胞并制备膜。

[1524] 测定法(VII)-与人降钙素受体的结合测定

[1525] 使用来自PerkinElmer的闪烁逼近测定法(SPA)珠(RPNQ0001)进行结合测定,并且

使用自BHK tk' ts13细胞系制备的细胞膜,所述细胞系用人降钙素受体和CRE应答荧光素酶报告基因稳定转染。用以下方法制备膜;用PBS漂洗细胞,并在收获前与依地酸温育约5分钟。用PBS冲洗细胞,并在1000rpm下离心细胞悬浮液5分钟。将细胞在含有20mM Na-HEPES和10mM EDTA的缓冲液(pH7.4)中匀浆(Ultrathurax),并在20,000rpm下离心15分钟。将得到的沉淀在含有20mM Na-HEPES和0.1mM EDTA的缓冲液(pH7.4,缓冲液2)中重悬、匀浆和离心(20,000rpm,15分钟)。将得到的沉淀重悬于缓冲液2中,并测量蛋白质浓度(BCA蛋白质测定法,Pierce)。在整个程序期间保持匀浆液冰冷。将膜保持于-80℃直至使用。在384孔Optiplate (PerkinElmer)中以40μl的总体积进行测定。将膜与SPA珠混合。膜的终浓度为35ng/μl(最终),SPA珠的终浓度为0.05mg/孔。将测试化合物溶解于DMSO,并进一步稀释于测定缓冲液(50mM Hepes,pH7.4,1mM CaCl₂,5mM MgCl₂,0.1%OA和0.02%Tween20)。将放射性配体¹²⁵I-降钙素(NEX422PerkinElmer)溶解于测定缓冲液并以75pM/孔的终浓度(约30,000cpm/10μl)加入到Optiplate中。将最终混合物在25℃下以400rpm摇动的同时温育120分钟,然后离心(1500rpm,10分钟)。在TopCounter™(Packard)上分析样品。使用(单位点结合竞争分析)GraphPad Prism5计算IC₅₀,作为受体亲和力的测量。

[1526] 测定法(VIII)-与大鼠降钙素受体的结合测定

[1527] 该测定法按上文所述(测定法(VII)-与人降钙素受体的结合测定)进行,不同之处在于我们使用从BHK tk' ts13细胞制备的膜,所述细胞用大鼠降钙素受体瞬时转染。根据厂商建议,使用FuGENE®6(Roche),用大鼠降钙素受体瞬时转染BHK tk' ts13细胞。细胞在含10%FBS和1%青霉素/链霉素的DMEM中培养。转染后约48小时,收获细胞并制备膜。

[1528] 测定法(IX)-pK-小型猪T1/2的测定

[1529] T1/2是血浆中化合物的终末半寿期= $\ln 2/\lambda_z$ 。 λ_z 是一级速率常数,其与血浆浓度-时间曲线的末端(对数-线性)部分有关,并且通过时间vs.对数浓度的线性回归来估算。

[1530] 本发明的胰岛淀粉样多肽类似物的T1/2值通过在来自Ellegaard Göttingen Minipigs ApS的雄性Göttingen小型猪中的药代动力学研究测定,并遵循实验动物护理的原则。

[1531] 在动物进入研究之前进行约6-10天的适应期。适应期开始时小型猪为约5-12个月龄,并且体重范围为7-35kg。小型猪具有插入的两条中心静脉导管,其用于血液取样。

[1532] 研究在动物房中进行,将动物房照明以产生约12小时光照和12小时黑暗的周期。单独饲养动物。

[1533] 在研究期间,动物自由获得饮用水(生活饮用水水质),但通常在给药前禁食过夜直到给药后约6-12小时。在到达时和在给药日对动物称重。

[1534] 在本研究中,测试物质以约2nmol/kg的剂量经皮下给予。动物接受单次皮下注射。在颈部的右侧离耳约5-7cm和离颈部中间7-9cm给予皮下注射。用针上的塞子进行注射,允许导入约0.5cm的针头。每种测试物质通常给予三只动物,但在一些情况下给予两只或四只动物。

[1535] 使用12-16个采样点,从每只动物获得完整的血浆浓度-时间曲线。在实例中按以下时间表采集血样:

[1536] 皮下给药后:

[1537] 给药前(0)、注射后0.5、1、2、4、6、8、12、24、48、72、96、120、168和240小时。

[1538] 在一些情况下,还另外采集注射后多达288小时的血样。

[1539] 在每个采样时间,从每只动物抽取0.5-2ml血液。血样经中心静脉导管采集。

[1540] 采集血样至EDTA试管(即Sarstedt Micro管1.3mL K3E)。离心前将血样保持在冰上至多20分钟。使用离心(即4℃,10分钟,1500G)分离血浆,并立即转移至Micronic管。将约200μl血浆转移至每个Micronic管。将血浆储存于-20℃直至测定。使用ELISA测定法测定血浆样品的胰岛淀粉样多肽的含量。

[1541] 使用WinNonlin Professional5.0(Pharsight Inc.,Mountain View,CA,USA),通过非隔室药代动力学分析(NCA)分析血浆浓度-时间曲线。使用每只动物的个体血浆浓度-时间曲线进行NCA。 $T_{1/2}$ 是终末半寿期 $=\ln 2/\lambda_z$,并且由 λ_z 确定, λ_z 为与曲线的末端(对数-线性)部分有关的一级速率常数,其通过时间VS.对数浓度的线性回归来估算。

[1542] 用于胰岛淀粉样多肽定量的ELISA血浆测定

[1543] 人胰岛淀粉样多肽ELISA是基于单克隆抗体的夹心免疫测定法,其用于测定人血浆中的胰岛淀粉样多肽水平。捕获抗体识别人胰岛淀粉样多肽、胰岛淀粉样多肽酸(脱酰胺化胰岛淀粉样多肽)、胰岛淀粉样多肽的1-20片段,但不识别还原的胰岛淀粉样多肽。检测抗体结合还原的或未还原的人胰岛淀粉样多肽,但不结合胰岛淀粉样多肽酸,并且与链霉抗生物素-碱性磷酸酶复合。将底物4-甲基伞形酮基磷酸酯(4-methylumbelliferyl phosphate)应用于完全夹心,并且在355nm/460nm监测的荧光信号与样品中存在的胰岛淀粉样多肽的量成比例。

[1544] 用于胰岛淀粉样多肽定量的MS方法

[1545] 用120μl66.67%EtOH+1%HC00H稀释40μl血浆并混合。于4℃在13000rpm下离心20分钟。在Sciex API3000上通过LC-MS方法分析上清液,并用血浆中制成的标准品定量。

[1546] 测定法(X)-pK-大鼠 $T_{1/2}$ 的测定

[1547] $T_{1/2}$ 是血浆中化合物的终末半寿期 $=\ln 2/\lambda_z$ 。 λ_z 是一级速率常数,其与血浆浓度-时间曲线的末端(对数-线性)部分有关,并且通过时间vs.对数浓度的线性回归来估算。

[1548] 本发明的胰岛淀粉样多肽类似物的 $T_{1/2}$ 值通过在来自Taconic Europe的Sprague Dawley雄性大鼠中的药代动力学研究测定,并且遵循实验动物护理的原则。

[1549] 在动物进入研究前进行约7天的适应期。在适应期开始时大鼠体重范围为300-400g。大鼠具有插入在颈动脉(a.carotis)中的永久性导管,其用于血液采集。

[1550] 研究在动物房中进行,将动物房照明以产生约12小时光照和12小时黑暗的周期。由于导管而单独饲养动物,并且动物自由进食和饮水。在给药日将动物称重。

[1551] 本研究中,测试物质以约20nmol/kg的剂量经皮下给予。使用25G针头和注射器,动物接受单次皮下注射至颈部。每种测试物质通常给予三只动物,但在某些情况下给予两只或四只动物。

[1552] 使用8-10个采样点,从每只动物获得完整的血浆浓度-时间曲线。在实例中按以下时间表采集血样:

[1553] 皮下给药后:

[1554] 给药前(0)、注射后0.5、1、1.5、2、4、6、12、24、48和72小时。

[1555] 在每个采样时间,从每只动物抽取0.08-0.10ml血液。血样经导管采集。

[1556] 采集血样至EDTA试管。离心前将血样保持在冰上至多20分钟。使用离心(即4℃,10

分钟,1500G)分离血浆,并立即转移至Micronic管或PCR板。将约40 μ l血浆转移并储存于-20℃直至测定。使用ELISA测定法测定血浆样品的胰岛淀粉样多肽的含量。

[1557] 使用WinNonlin Professional5.0 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA), 通过非间隔的药代动力学分析 (NCA) 分析血浆浓度-时间曲线。使用从每只动物的个体血浆浓度-时间曲线进行NCA。 $T_{1/2}$ 是终末半寿期= $\ln 2/\lambda_z$, 并且由 λ_z 确定, λ_z 为与曲线的末端(对数-线性)部分有关的一级速率常数,其通过时间vs.对数浓度的线性回归来评估。

[1558] 制备

[1559] 按下述多肽合成制备多肽序列,并且按下述合成制备表(例如表10)中所示的化合物。

[1560] 多肽合成的一种方法是通过在基于微波的Liberty多肽合成仪 (CEM Corp., North Carolina) 上的Fmoc化学。树脂是负载约0.25mmol/g的Tentagel S RAM或负载约0.43mmol/g的PAL-ChemMatrix。偶联化学是NMP中的DIC/HOAt,使用NMP中0.3M且摩尔过量6-8倍的氨基酸溶液。偶联条件是至多70℃下5分钟。在至多70℃下用NMP中的5%哌啶脱保护。所用的受保护氨基酸是标准的Fmoc-氨基酸(自例如Anaspec或Novabiochem提供),其以0.3M溶解于含有0.3M HOAt的NMP中。

[1561] 多肽合成的另一种方法是通过在Prelude多肽合成仪 (Protein Technologies, Arizona) 上的Fmoc化学。树脂是负载约0.25mmol/g的Tentagel S RAM或负载约0.43mmol/g的PAL-ChemMatrix。偶联化学是NMP中的DIC/HOAt,使用NMP中0.3M且摩尔过量6-8倍的氨基酸溶液。偶联条件是在室温下单一偶联或双偶联1小时或2小时。用NMP中的20%哌啶脱保护。所用的受保护氨基酸是标准的Fmoc-氨基酸(自例如Anaspec或Novabiochem提供),其以0.3M溶解于含有0.3M HOAt的NMP中。

[1562] 多肽合成的另一种方法是在0.25mmol规模或1.0mmol规模的Applied Biosystems433多肽合成仪上使用厂商提供的FastMoc UV方案,其利用在NMP中HBTU或HATU介导的偶联和UV监测Fmoc保护基团的脱保护。用于多肽酰胺合成的起始树脂是Rink-Amide树脂。所用的受保护氨基酸衍生物是标准的Fmoc-氨基酸(自例如Anaspec或Novabiochem提供),其在适用于ABI433A合成仪的预称重筒中提供。

[1563] 当需要赖氨酸侧链的化学修饰时,赖氨酸作为Lys (Mtt) 掺入,并且N-末端氨基酸作为Boc-氨基酸掺入到序列中,或者如果N-末端氨基酸作为Fmoc-氨基酸掺入,Fmoc基团被去除并且N-末端通过用NMP中6当量的DIPEA和6当量的Boc-碳酸酯处理30分钟以受到保护。树脂用NMP和DCM洗涤,并且Mtt基团通过将树脂悬浮于纯的六氟异丙醇中20分钟后用DCM和NMP洗涤来去除。赖氨酸的化学修饰通过添加下文所列的结构单元 (building block) 中的一种或多种来进行,其通过与用于多肽合成的相同方法进行,即通过在Liberty或ABI433上的一个或多个自动化步骤或通过在室温下的一个或多个个人工偶联步骤。合成后,树脂用DCM洗涤并干燥,并且多肽通过用TFA/TIPS/水 (92.5/5/2.5或95/2.5/2.5) 处理2小时从树脂上裂解,然后用4体积的乙醚沉淀,进一步用乙醚洗涤并干燥。如果多肽含有用Acm基团保护的半胱氨酸,则多肽以2-5mg/ml溶解于水中,pH调整至低于4,并且通过用4当量的碘 (2%w/v在甲醇中) 处理15分钟形成二硫桥。或者,通过使用Trt作为半胱氨酸的保护基团并且用10当量的碘(在NMP中)处理1小时,在树脂上形成二硫桥。在这种情况下,在裂解和乙醚沉淀后直接纯化粗制的多肽。

[1564] 纯化:通过半制备型HPLC在填装有5 μ 或7 μ C-18二氧化硅的20mm x250mm柱上纯化粗制的多肽。将多肽溶液泵送到HPLC柱上,将沉淀的多肽溶解于5ml50%乙酸H₂O中并用H₂O稀释至20ml,注入到柱上,然后将柱于40℃在50分钟期间以10ml/分钟用0.1%TFA中40-60%CH₃CN梯度洗脱。收集含有多肽的流分。用水稀释洗出液后,将纯化的多肽冻干。

[1565] 对于HPLC-流分和最终产物的分析,使用214nm处的UV检测和例如Vydac218TP544.6mm x250mm5C-18二氧化硅柱(The Separations Group,Hesperia,USA)进行RP-HPLC分析,并于42℃以例如1ml/min洗脱。最经常使用四种不同洗脱条件中的一种:

[1566] A1:柱用由0.1M(NH₄)₂SO₄组成的缓冲液平衡,所述缓冲液用浓H₂SO₄调整至pH2.5,并且在50分钟期间通过在相同缓冲液中0-60%CH₃CN的梯度洗脱。

[1567] B1:柱用0.1%TFA/H₂O平衡,并且在50分钟期间通过0%CH₃CN/0.1%TFA/H₂O至60%CH₃CN/0.1%TFA/H₂O的梯度洗脱。

[1568] B6:柱用0.1%TFA/H₂O平衡,并且在50分钟期间通过0%CH₃CN/0.1%TFA/H₂O至90%CH₃CN/0.1%TFA/H₂O的梯度洗脱。

[1569] 或者,使用214nm处的UV检测和Symmetry300,3.6mm x150mm,3.5C-18二氧化硅柱(Waters)进行RP-HPLC分析,所述柱于42℃以1ml/min洗脱。

[1570] B4:柱用0.05%TFA/H₂O平衡,并且在15分钟期间通过5%CH₃CN/0.05%TFA/H₂O至95%CH₃CN/0.05%TFA/H₂O的梯度洗脱。

[1571] 通过MALDI-MS在Bruker Microflex上证实多肽的身份。

[1572] 所制备的多肽显示于表10(较早显示)。

[1573] 评论

[1574] 本文引用的所有参考文献,包括出版物、专利申请和专利,通过引用以其整体结合到本文中并且至相同的程度,如同每个参考文献单独并特定地显示通过引用予以结合并且以其整体在本文阐明(至法律所许可的最大程度)。

[1575] 在本文,所有标题和子标题仅为方便使用,不应解释为以任何方式限制本发明。

[1576] 本文提供的任何和所有实施例或例示性语言(例如“例如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,并不对本发明的范围造成限制,除非另有要求。在说明书中没有语言应解释为指示任何未要求保护的要素是实施本发明所必需的。

[1577] 本文专利文献的引用和结合仅为方便的目的,不反映所述专利文献的有效性、专利性和/或可实施性的任何观点。

[1578] 本发明包括本文所附权利要求中所述主题的所有修改和等同物,其由适用的法律所许可。

[1579] 序列表

[1580] SEQ ID NO:1

[1581] Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr

[1582] SEQ ID NO:2

[1583] Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Pro-Ile-Leu-Pro-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-

Tyr

[1584] SEQ ID NO:3

[1585] Xaa₁-Cys-Xaa₃-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Xaa₁₄-Phe-Leu-Xaa₁₇-Xaa₁₈-Ser-Ser-Xaa₂₁-Xaa₂₂-Phe-Gly-Pro-Xaa₂₆-Leu-Pro-Pro-Thr-Xaa₃₁-Val-Gly-Ser-Xaa₃₄-Thr-Pro

序列表

<110> Novo Nordisk A/S

<120> 多肽

<130> 8537

<140> XXXXXX

<141> 2012-04-06

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 37

<212> PRT

<213> 人

<400> 1

[0001]

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 2

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 肽

<400> 2

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 3

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 肽

[0002]

<220>

<221> 其他特征

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 是缺失的或独立选自 Ala, Cys, Glu,
Gly, His, Arg, Ser 和 Lys;

<220>

<221> 其他特征

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 独立选自 Gly, His, Arg, Ser 和 Asn;

<220>

<221> 其他特征

<222> (17)..(17)

<223> Xaa17 独立选自 His, Arg, Lys 和 Val;

<220>

<221> 其他特征

<222> (18)..(18)

<223> Xaa18 独立选自 Arg, Lys 和 His;

<220>

<221> 其他特征

<222> (21)..(21)

<223> Xaa21 独立选自 Ala, Lys, Gln, Ser 和 Asn;

<220>

<221> 其他特征

<222> (22).. (22)

<223> Xaa22 独立选自 Glu, Gln, Ser, Thr 和 Asn;

<220>

<221> 混合特征

<222> (26).. (26)

<223> Xaa26 独立选自 Pro, Arg 和 Ile;

<220>

<221> 其他特征

<222> (31).. (31)

<223> Xaa31 独立选自 Ser, Glu, Asp 和 Asn;

<220>

<221> 其他特征

[0003] <222> (35).. (35)

<223> Xaa35 独立选自 His, Arg, Lys, Asp 和 Glu;

<220>

<221> 其他特征

<222> (37).. (37)

<223> Xaa37 独立选自 Pro 和 Tyr;

<400> 3

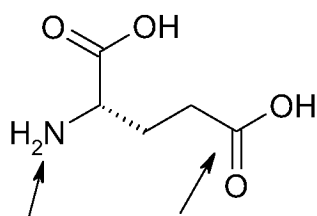
Xaa Cys Xaa Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe Leu
1 5 10 15

Xaa Xaa Ser Ser Xaa Xaa Phe Gly Pro Xaa Leu Pro Pro Thr Xaa Val
20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Xaa
35



图 1



α -氨基和 γ -羧基对于两个相邻残基形成酰胺键

图 2

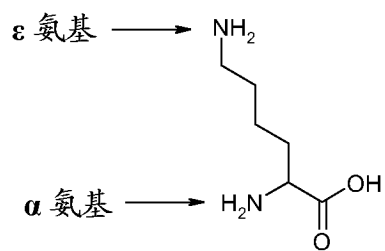


图 3



图 4