(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116669753 A
(43)申请公布日 2023.08.29

(21)申请号 202180085551.0
(22)申请日 2021.12.17
(30)优先权数据
20215291.4 2020.12.18 EP
21154668.4 2021.02.02 EP
21179810.3 2021.06.16 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.06.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/086494 2021.12.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/129526 EN 2022.06.23
(71)申请人 诺和诺德股份有限公司
地址 丹麦鲍斯韦
(72)发明人 T·克鲁瑟 A·L·B·柯达尔 J·马德森 S·奥斯特加德 W·F·J·霍根多夫 C·W·托尔诺埃 L·谢弗 A·R·马德森
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 郜红 王北南
(51)Int.Cl.
A61K 38/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书142页
序列表123页 附图183页

(54)发明名称

GLP-1和胰淀素受体的共激动剂

(57)摘要

本发明涉及包含GLP-1受体激动剂和胰淀素受体激动剂的化合物。本发明还涉及适合于但不限于口服给药的药物制剂，其包含这样的化合物。该化合物和包含它的药物制剂可用于患有超重、肥胖症和相关共病的受试者的医学治疗。

CN 116669753 A

1.GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含根据式I的多肽(R1):

Z1-Z2-Z3,

其包含1-3个赖氨酸(Lys,K)残基且不含二硫键;其中:

• Z1为相对于SEQ ID NO:1包含最多9个氨基酸修饰的GLP-1受体激动剂肽,条件是Z1在位置22处不包含异亮氨酸(Ile,I);

• Z2为可选的肽连接体;

• Z3为胰淀素受体激动剂肽,其包含C末端酰胺和相对于SEQ ID NO:79最多7个氨基酸修饰,条件是Z3在位置12处不包含脯氨酸(Pro,P);

并且进一步包含通过所述1-3个赖氨酸(Lys,K)残基与所述多肽(R1)连接的1-3个延长部分(R2-R3)。

2.根据权利要求1所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于SEQ ID NO:238或255在位置9、10、12、16、19、20、21、24、25、28、29、30和/或31中的任一位置或其组合处包含0-3个赖氨酸(Lys,K)残基。

3.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于SEQ ID NO:238或255在以下位置处包含2个赖氨酸(Lys,K)残基:

• 12以及21、30或31任一,或者

• 21以及30或31;

优选地,在以下位置处:

• 12以及21或30,或者

• 21和31。

4.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)在位置12、20、21、28、30或31中的任一位置处包含1个赖氨酸残基(Lys,K);优选地,在位置31处包含1个赖氨酸(Lys,K)残基。

5.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述肽连接体(Z2)包含0-3个赖氨酸(Lys,K)残基;如1-2个赖氨酸(Lys,K)残基;优选地,1个赖氨酸(Lys,K)残基。

6.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256在位置1、2、3、7、14、18、20、23和/或29中的任一位置处包含0-3个赖氨酸(Lys,K)残基;优选地,在位置14、18、20、23、29中的任一位置处包含1个赖氨酸(Lys,K)残基;甚至更优选地,在位置18处包含1个赖氨酸(Lys,K)残基。

7.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含根据式II(SEQ ID NO:255)的GLP-1受体激动剂肽(Z1):

Xaa1-Xaa2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Xaa9-Xaa10-Ser-Xaa12-Tyr-Leu-Glu-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Ile-Xaa24-Xaa25-Leu-Val-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31;

其中

Xaa1为His(H)或Imp,

Xaa2为Aib、Ala(A)、Gly(G)或Trp(W)，

Xaa9为Asp(D)或Lys(K)，

Xaa10为Lys(K)或Val(V)，

Xaa12为Lys(K)、Arg(R)或Ser(S)，

Xaa16为Glu(E)、Gly(G)或Lys(K)，

Xaa17为Gln(Q)或Lys(K)，

Xaa19为Ala(A)或Val(V)，

Xaa20为Lys(K)或Arg(R)，

Xaa21为Glu(E)或Lys(K)，

Xaa24为Ala(A)、Glu(E)，

Xaa25为Lys(K)或Trp(W)，

Xaa28为Lys(K)或Arg(R)，

Xaa29为Lys(K)或Gly(G)，

Xaa30为Ala(A)、Gly(G)、Lys(K)、Arg(R)或不存在，

Xaa31为Ala(A)、Lys(K)、Gly(G)、Gln(Q)或不存在。

8.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其包含根据式III(SEQ ID NO:256)的胰淀素受体激动剂肽(Z3)：

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Leu-Ser-Thr-Xaa7-Ala-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Xaa14-Glu-Leu-His-Xaa18-Leu-Xaa20-Thr-Leu-Xaa23-Arg-Thr-Glu-Thr-Gly-

Xaa29-Gly-Ser-Pro，

其中：

Xaa1为Ala(A)或不存在，

Xaa2为Lys(K)或Ser(S)，

Xaa3为Glu(E)或Arg(R)，

Xaa7为Ala(A)或Glu(E)，

Xaa14为Ala(A)或Lys(K)，

Xaa18为Glu(E)、Lys(K)或Gln(Q)，

Xaa20为Ala(A)或Lys(K)，

Xaa23为Lys(K)或Pro(P)，

Xaa29为Ser(S)或Lys(K)。

9.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其包含：

• 一到两个C14-C20二酸；更优选地，一个C16-C20二酸或两个C14-C18二酸；甚至更优选地，单一C18二酸；或者

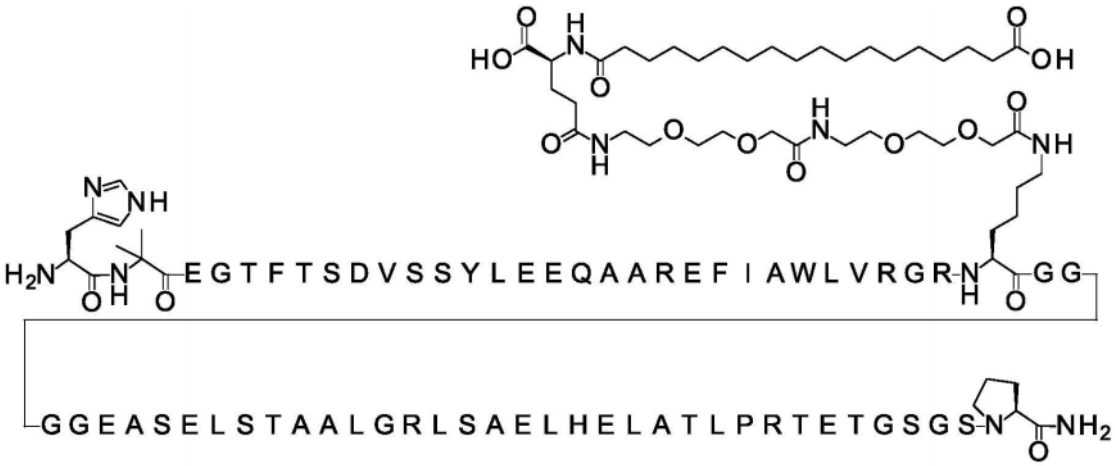
• 1-2个选自表2中列出的延长体。

10.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其包含由SEQ ID NO:117-236中的任一个表示的多肽；优选地，由SEQ ID NO:153表示的多肽。

11.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其为实施例1a中列出的任一种化合物；优选地，表5中列出的任一种化合物。

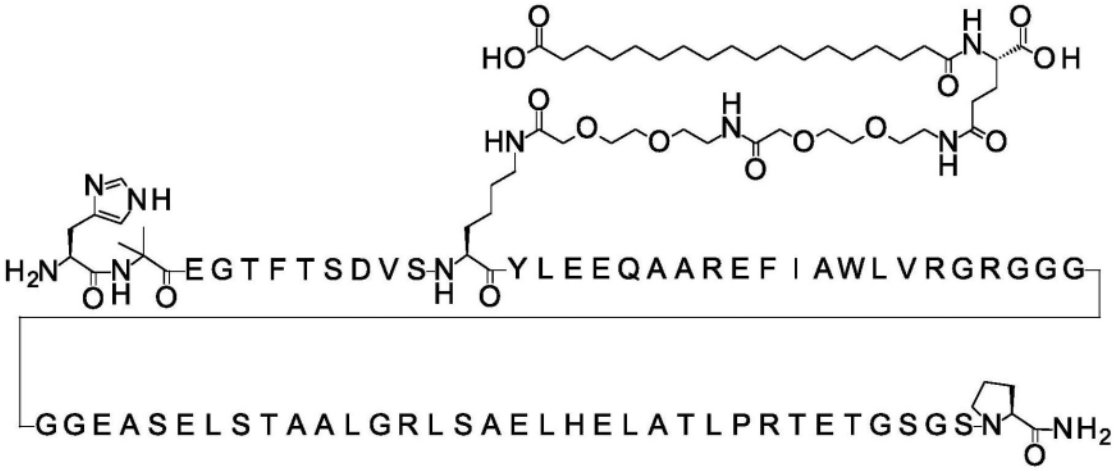
12.GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其为H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K

([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺：



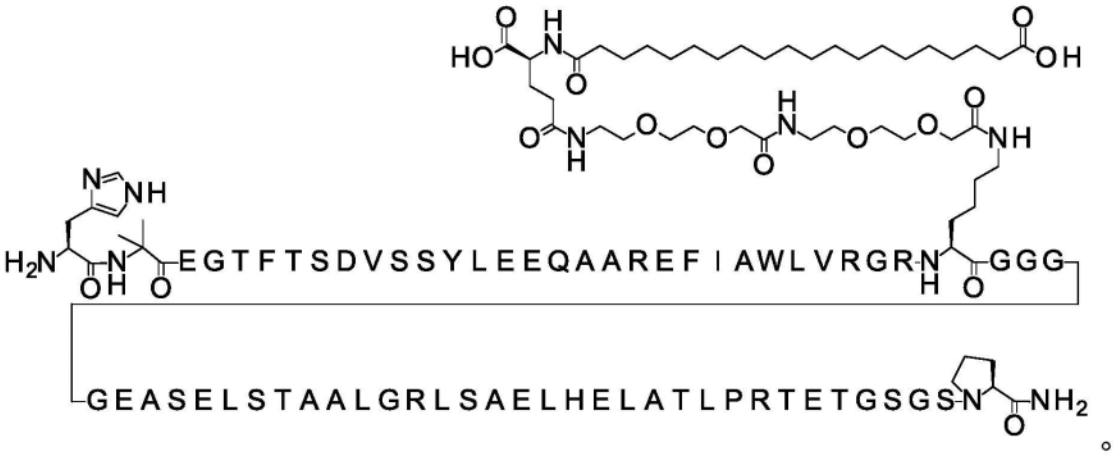
或者

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-YLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELA TLPRTETGSGSP-酰胺：



或者

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺：



13.包含根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的药物制剂。

14.根据权利要求1-12中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,或根据权利要求13所述的药物制剂,其用作药物。

15.根据权利要求1-12中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,或根据权利要求13所述的制剂,其用于治疗具有以下病况的受试者:初始身体质量指数(BMI)为27或更高,如30或更高,任选地存在至少一种与体重相关的共病;糖尿病,任选地存在至少一种与体重相关的共病;心血管疾病、非甾体脂肪性肝炎和/或认知障碍,例如由阿尔茨海默病引起的认知障碍。

GLP-1和胰淀素受体的共激动剂

技术领域

[0001] 本发明涉及包含GLP-1受体激动剂和胰淀素受体激动剂的化合物。本发明还涉及适合于但不限于口服给药的药物制剂,其包含这样的化合物。该化合物和包含它的药物制剂可用于患有以下疾病的受试者的医学治疗:伴有或不伴有相关共病的超重或肥胖症;伴有或不伴有相关共病的糖尿病;心血管疾病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和认知障碍,例如由阿尔茨海默病引起的认知障碍。

背景技术

[0002] 超重和肥胖是身体脂肪的异常或过度积累,对个体的整体健康构成威胁。身体质量指数(BMI)超过25被视为超重,BMI超过30被视为肥胖。肥胖是许多严重疾病的主要风险因素,这些疾病包括2型糖尿病及其相关共病,以及诸如心脏病和卒中等心血管疾病,它们是全球死亡的主要原因。肥胖现在被世界卫生组织(WHO)认为是一个已经发展到流行程度的问题,甚至在儿童中也是如此:据报道,2016年全世界有19亿成年人肥胖;据报道,2019年全世界有3830万5岁以下儿童肥胖。据WHO称,全世界有4.22亿人患有糖尿病,并且每年有160万例死亡直接归因于糖尿病。因此,对于个人和社会而言都有巨大的动力去尝试预防和/或治疗肥胖症。

[0003] 当仅通过饮食和运动不足以将肥胖个体的身体质量指数(BMI)降低到可接受的水平时,采用诸如利拉鲁肽、奥利司他和纳曲酮-安非他酮等药物的治疗已被证明可导致一定的体重减轻。尽管如此,已证明减肥手术在许多情况下是必要的。虽然在获得长期体重减轻方面,减肥手术是目前最有效的治疗方法,但它是与患者高风险和高成本相关的侵入性手术。因此,有效且微创的治疗方法将是肥胖症治疗的重大改进。

[0004] 胰淀素(Amylin)是由37个氨基酸组成的长多肽激素,它在胰腺beta(β)-细胞中产生并与胰岛素共分泌。内源性胰淀素的半衰期约为15-20分钟。它在几个不同的器官系统中产生作用,主要通过胰淀素受体1-3(AMYR1-3)起作用。胰淀素是健康和疾病中能量代谢的重要调节物,抑制胰高血糖素分泌,延迟胃排空,发出饱腹感信号,并抑制食欲。还报道了胰淀素的其他作用,例如对心血管系统和骨骼的作用。

[0005] 临床研究表明,胰淀素受体激动剂可用于治疗超重、肥胖症、1型糖尿病和/或2型糖尿病。目前,市场上有一种含有胰淀素受体激动剂(醋酸普兰林肽)作为活性药物成分的产品(Symlin®)。Symlin®是一种用于皮下给药的液体药物制剂,已获批用于如下的1型或2型糖尿病患者,这些患者使用基础胰岛素和餐时胰岛素,并且尽管进行了最佳胰岛素治疗,但仍未能实现所需的血糖控制。用于超重和肥胖患者的普兰林肽(Pramlintide)也在进行临床研究。普兰林肽具有短生物半衰期(短于1小时),需要每天给药三次。因此,用其治疗的患者的普兰林肽血浆水平存在很大的昼夜差异。

[0006] GLP-1是由30或31个氨基酸组成的多肽激素,由肠内分泌L-细胞合成并分泌。GLP-1是一种肠降血糖素,通过增强胰岛素的分泌以葡萄糖依赖性方式降低血糖水平。内源性GLP-1主要通过二肽基肽酶-4(DPP-4)快速降解,导致半衰期约为2分钟。

[0007] 数种含有GLP-1受体激动剂作为活性药物成分的上市产品已获批用于患有2型糖尿病的个体。其中包括度拉鲁肽(dulaglutide)(Trulicity®)、艾塞那肽(exenatide)(Byetta®，Bydureon®)、利拉鲁肽(liraglutide)(Victoza®)、利司那肽(lixisenatide)(Lyxumia®)和司美格鲁肽(semaglutide)(Ozempic®)。

[0008] 司美格鲁肽是第一个以片剂形式获批的GLP-1受体激动剂(Rybelsus®)。它作为单一疗法和附加药物疗法用于治疗2型糖尿病是安全且有效的。

[0009] 两种含有GLP-1受体激动剂作为活性药物成分的上市产品被批准用于超重或肥胖且患有至少一种体重相关共病的个体：利拉鲁肽(Saxenda®)和司美格鲁肽(Wegovy®)。GLP-1受体激动剂所能达到的最大疗效受到耐受性的限制。随着剂量的逐渐增加，诸如恶心和呕吐等副作用变得越来越明显。胰淀素受体激动剂疗法以与GLP-1受体激动剂疗法大致相同的方式受到耐受性的限制(并且受到类似副作用如恶心和呕吐的限制)。同样希望能够延长胰淀素的作用。

[0010] 目前正在研究用于治疗超重和肥胖症的胰淀素受体激动剂卡格列肽(cagrilintide)和GLP-1受体激动剂司美格鲁肽的固定剂量组合(Lancet2021;397:1736-48)。正在研究的药物产品是供皮下使用的单独液体药物制剂。一项临床试验表明，与司美格鲁肽单一疗法的最大批准剂量相比，司美格鲁肽和卡格列肽的组合在肥胖患者中诱导更大的体重减轻，而不会导致副作用状况显著恶化。

[0011] 虽然目前的治疗选择和研究药物提供了希望，但罹患超重、肥胖症和/或相关共病的个体充其量只能寄希望于使用中等疗效的可注射药物制剂或药物进行治疗。本领域仍然需要不会同时导致成比例增加的副作用水平并且适合于口服给药的更有效的药物。

发明内容

[0012] 本文公开了GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其包含根据式I的多肽(R1)：

[0013] Z1-Z2-Z3，

[0014] 其包含1-3个赖氨酸(Lys,K)残基且不含二硫键；其中：

[0015] • Z1为相对于SEQ ID NO:1(人GLP-1(7-37))包含最多9个氨基酸修饰的GLP-1受体激动剂肽，条件是Z1相对于SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:255在位置22处不包含异亮氨酸(Ile,I)；

[0016] • Z2为可选的肽连接体；

[0017] • Z3为胰淀素受体激动剂肽，其包含C末端酰胺和相对于SEQ ID NO:79最多4个氨基酸修饰，条件是Z3(相对于SEQ ID NO:79或SEQ ID NO:256)在位置12处不包含脯氨酸(Pro,P)。

[0018] 本文公开了GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其包含根据式I的多肽(R1)：

[0019] Z1-Z2-Z3，

[0020] 其包含1-3个赖氨酸(Lys,K)残基且不含二硫键；

[0021] 其中：

[0022] • Z1为相对于SEQ ID NO:1(人GLP-1(7-37))包含最多9个氨基酸修饰的GLP-1受

体激动剂肽；

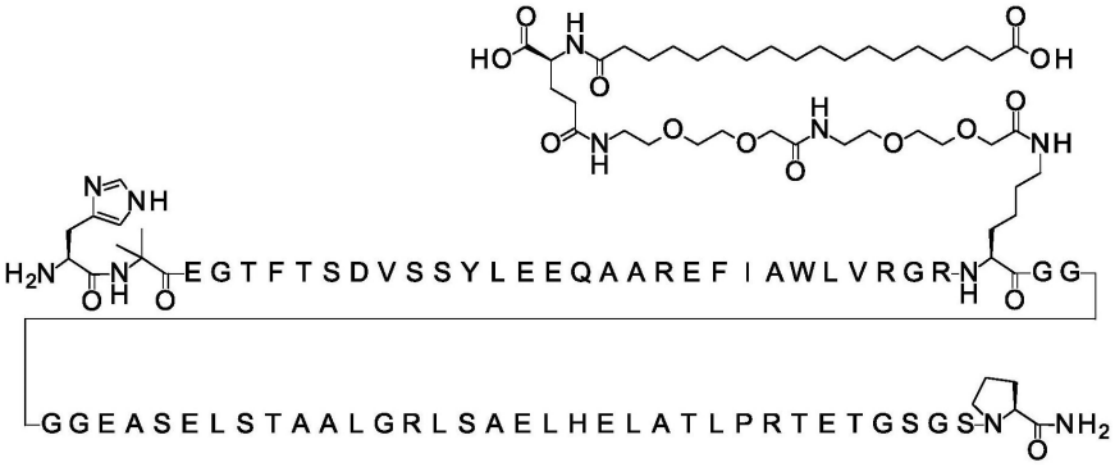
[0023] • Z2为可选的肽连接体；

[0024] • Z3为胰淀素受体激动剂肽，其包含C末端酰胺和相对于SEQ ID NO:79最多7个氨基酸修饰。

[0025] 本文公开了所述GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其进一步包含通过所述1-3个赖氨酸残基连接的1-3个延长部分。

[0026] 一种优选的化合物是“化合物0111”，即：

[0027] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺(见图46)：

[0028] 

[0029] 本文公开了用作药物的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂。本文公开了GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其用于治疗具有以下病况的受试者：初始身体质量指数(BMI)为27或更高，如30或更高，任选地存在至少一种与体重相关的共病；糖尿病，任选地存在至少一种共病，心血管疾病、非甾体脂肪性肝炎和/或认知障碍，例如由阿尔茨海默病引起的认知障碍。

[0030] 本文公开了包含GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂和药学上可接受的辅料的药物制剂。

[0031] 序列表

[0032] SEQ ID NO:1代表人GLP-1(7-37)的氨基酸序列。

[0033] SEQ ID NO:2-78代表例示的GLP-1受体激动剂肽骨架的氨基酸序列。

[0034] SEQ ID NO:79-88代表例示的胰淀素受体激动剂肽骨架的氨基酸序列。

[0035] SEQ ID NO:89-116代表例示的可选的肽连接体的氨基酸序列。

[0036] SEQ ID NO:117-236代表例示的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂多肽骨架的氨基酸序列。

[0037] SEQ ID NO:237代表人胰高血糖素的氨基酸序列。

[0038] SEQ ID NO:238代表根据式II的GLP-1受体激动剂(肽Z1)的氨基酸序列。

[0039] SEQ ID NO:239代表可选的肽连接体Z2的氨基酸序列。

[0040] SEQ ID NO:240代表根据式III的胰淀素受体激动剂(肽Z3)的氨基酸序列。

[0041] SEQ ID NO:241-245代表例示的比较化合物内多肽骨架的氨基酸序列。

[0042] SEQ ID NO:246代表司美格鲁肽内的多肽骨架的氨基酸序列。

[0043] SEQ ID NO:247代表普兰林肽内的多肽骨架的氨基酸序列。

[0044] SEQ ID NO:248代表卡格列肽(cagrilintide)内的多肽骨架的氨基酸序列。

[0045] SEQ ID NO:249代表鲑鱼降钙素的氨基酸序列。

[0046] SEQ ID NO:250代表化合物1806内的多肽骨架的氨基酸序列。

[0047] SEQ ID NO:251-254代表例示的比较化合物内多肽骨架的氨基酸序列。

[0048] SEQ ID NO:255代表根据式II的GLP-1受体激动剂(肽Z1)的氨基酸序列。

[0049] SEQ ID NO:256代表根据式III的胰淀素受体激动剂(肽Z3)的氨基酸序列。

附图说明

[0050] 图1-图173描绘了在实施例1中进一步描述的制备的本发明化合物。

[0051] 图1描绘了化合物0007。

[0052] 图2描绘了化合物0009。

[0053] 图3描绘了化合物0010。

[0054] 图4描绘了化合物0019。

[0055] 图5描绘了化合物0026。

[0056] 图6描绘了化合物0035。

[0057] 图7描绘了化合物0039。

[0058] 图8描绘了化合物0040。

[0059] 图9描绘了化合物0042。

[0060] 图10描绘了化合物0044。

[0061] 图11描绘了化合物0045。

[0062] 图12描绘了化合物0051。

[0063] 图13描绘了化合物0052。

[0064] 图14描绘了化合物0056。

[0065] 图15描绘了化合物0057。

[0066] 图16描绘了化合物0071。

[0067] 图17描绘了化合物0072。

[0068] 图18描绘了化合物0073。

[0069] 图19描绘了化合物0074。

[0070] 图20描绘了化合物0075。

[0071] 图21描绘了化合物0076。

[0072] 图22描绘了化合物0077。

[0073] 图23描绘了化合物0083。

[0074] 图24描绘了化合物0084。

[0075] 图25描绘了化合物0085。

[0076] 图26描绘了化合物0086。

[0077] 图27描绘了化合物0087。

[0078] 图28描绘了化合物0089。

[0079] 图29描绘了化合物0090。

[0080] 图30描绘了化合物0092。

[0081] 图31描绘了化合物0093。

[0082] 图32描绘了化合物0094。

[0083] 图33描绘了化合物0095。

[0084] 图34描绘了化合物0096。

[0085] 图35描绘了化合物0097。

[0086] 图36描绘了化合物0098。

[0087] 图37描绘了化合物0099。

[0088] 图38描绘了化合物0100。

[0089] 图39描绘了化合物0101。

[0090] 图40描绘了化合物0102。

[0091] 图41描绘了化合物0103。

[0092] 图42描绘了化合物0105。

[0093] 图43描绘了化合物0106。

[0094] 图44描绘了化合物0109。

[0095] 图45描绘了化合物0110。

[0096] 图46描绘了化合物0111。

[0097] 图47描绘了化合物0114。

[0098] 图48描绘了化合物0115。

[0099] 图49描绘了化合物0116。

[0100] 图50描绘了化合物0120。

[0101] 图51描绘了化合物0124。

[0102] 图52描绘了化合物0125。

[0103] 图53描绘了化合物0127。

[0104] 图54描绘了化合物0128。

[0105] 图55描绘了化合物0129。

[0106] 图56描绘了化合物0131。

[0107] 图57描绘了化合物0132。

[0108] 图58描绘了化合物0141。

[0109] 图59描绘了化合物0142。

[0110] 图60描绘了化合物0144。

[0111] 图61描绘了化合物0145。

[0112] 图62描绘了化合物0146。

[0113] 图63描绘了化合物0147。

[0114] 图64描绘了化合物0151。

[0115] 图65描绘了化合物0156。

[0116] 图66描绘了化合物0157。

[0117] 图67描绘了化合物0159。

[0118] 图68描绘了化合物0160。

[0119] 图69描绘了化合物0179。

[0120] 图70描绘了化合物0180。

[0121] 图71描绘了化合物0191。

[0122] 图72描绘了化合物0202。

[0123] 图73描绘了化合物0231。

[0124] 图74描绘了化合物0232。

[0125] 图75描绘了化合物0233。

[0126] 图76描绘了化合物0234。

[0127] 图77描绘了化合物0235。

[0128] 图78描绘了化合物0254。

[0129] 图79描绘了化合物0255。

[0130] 图80描绘了化合物0259。

[0131] 图81描绘了化合物0260。

[0132] 图82描绘了化合物0261。

[0133] 图83描绘了化合物0263。

[0134] 图84描绘了化合物0264。

[0135] 图85描绘了化合物0265。

[0136] 图86描绘了化合物0266。

[0137] 图87描绘了化合物0267。

[0138] 图88描绘了化合物0268。

[0139] 图89描绘了化合物0269。

[0140] 图90描绘了化合物0270。

[0141] 图91描绘了化合物0271。

[0142] 图92描绘了化合物0272。

[0143] 图93描绘了化合物0273。

[0144] 图94描绘了化合物0280。

[0145] 图95描绘了化合物0281。

[0146] 图96描绘了化合物0284。

[0147] 图97描绘了化合物0285。

[0148] 图98描绘了化合物0292。

[0149] 图99描绘了化合物0294。

[0150] 图100描绘了化合物0295。

[0151] 图101描绘了化合物0296。

[0152] 图102描绘了化合物0297。

[0153] 图103描绘了化合物0299。

[0154] 图104描绘了化合物0396。

[0155] 图105描绘了化合物0397。

[0156] 图106描绘了化合物0411。

[0157] 图107描绘了化合物0414。

[0158] 图108描绘了化合物0415。

[0159] 图109描绘了化合物0416。

[0160] 图110描绘了化合物0417。

[0161] 图111描绘了化合物0431。

[0162] 图112描绘了化合物0433。

[0163] 图113描绘了化合物0434。

[0164] 图114描绘了化合物0435。

[0165] 图115描绘了化合物0436。

[0166] 图116描绘了化合物0437。

[0167] 图117描绘了化合物0438。

[0168] 图118描绘了化合物0439。

[0169] 图119描绘了化合物0440。

[0170] 图120描绘了化合物0472。

[0171] 图121描绘了化合物0473。

[0172] 图122描绘了化合物0474。

[0173] 图123描绘了化合物0475。

[0174] 图124描绘了化合物0482。

[0175] 图125描绘了化合物0483。

[0176] 图126描绘了化合物0484。

[0177] 图127描绘了化合物0502。

[0178] 图128描绘了化合物0503。

[0179] 图129描绘了化合物0504。

[0180] 图130描绘了化合物0506。

[0181] 图131描绘了化合物0509。

[0182] 图132描绘了化合物0511。

[0183] 图133描绘了化合物0512。

[0184] 图134描绘了化合物0516。

[0185] 图135描绘了化合物0518。

[0186] 图136描绘了化合物0528。

[0187] 图137描绘了化合物0529。

[0188] 图138描绘了化合物0539。

[0189] 图139描绘了化合物0552。

[0190] 图140描绘了化合物0560。

[0191] 图141描绘了化合物0561。

[0192] 图142描绘了化合物0562。

[0193] 图143描绘了化合物0564。

[0194] 图144描绘了化合物0565。

[0195] 图145描绘了化合物0575。

[0196] 图146描绘了化合物0576。

[0197] 图147描绘了化合物0577。

[0198] 图148描绘了化合物0578。

[0199] 图149描绘了化合物0580。

[0200] 图150描绘了化合物0581。

[0201] 图151描绘了化合物0629。

[0202] 图152描绘了化合物0630。

[0203] 图153描绘了化合物0631。

[0204] 图154描绘了化合物0632。

[0205] 图155描绘了化合物0633。

[0206] 图156描绘了化合物0634。

[0207] 图157描绘了化合物0635。

[0208] 图158描绘了化合物0636。

[0209] 图159描绘了化合物0637。

[0210] 图160描绘了化合物0638。

[0211] 图161描绘了化合物0639。

[0212] 图162描绘了化合物0640。

[0213] 图163描绘了化合物0648。

[0214] 图164描绘了化合物0654。

[0215] 图165描绘了化合物0655。

[0216] 图166描绘了化合物0656。

[0217] 图167描绘了化合物0657。

[0218] 图168描绘了化合物0658。

[0219] 图169描绘了化合物0659。

[0220] 图170描绘了化合物0660。

[0221] 图171描绘了化合物0661。

[0222] 图172描绘了化合物0662。

[0223] 图173描绘了化合物0663。

[0224] 图174-图182描绘了在实施例1中进一步描述的制备的比较化合物。

[0225] 图174描绘了比较化合物0164。

[0226] 图175描绘了比较化合物0185。

[0227] 图176描绘了比较化合物0015。

[0228] 图177描绘了比较化合物0016。

[0229] 图178描绘了比较化合物0668。

[0230] 图179描绘了比较化合物0671。

[0231] 图180描绘了比较化合物0672。

[0232] 图181描绘了比较化合物0167。

[0233] 图182描绘了比较化合物0192。

[0234] 图183描绘了胰淀素受体激动剂1806。

具体实施方式

[0235] 本发明涉及包含胰淀素受体激动剂和GLP-1受体激动剂的化合物。本文公开的化合物能够激活或“激动”GLP-1受体和胰淀素受体系统两者:它是“GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂”。该化合物可以进一步包含一个、两个或三个延长部分。

[0236] 本文公开的化合物可以是有效的GLP-1受体激动剂。

[0237] 本文公开的化合物可以是有效的胰淀素受体激动剂。

[0238] 本文公开的化合物可提供这两种受体系统的相似水平的激活;即,它可以是“平衡的”。相对“平衡的”受体激活是有利的,因为化合物的GLP-1和胰淀素受体激动剂部分的相对比例被锁定在分子上;不可能相对于彼此滴定这两种受体激动剂。最终,如果分子是“平衡的”,它的给药可使得这两种激素系统都被激活,而副作用不会超过获益。

[0239] 对一种受体非常有效而对另一种受体的有效性低很多的化合物将是“不平衡的”。例如,如果一种化合物对GLP-1受体非常有效(例如,EC_{50}值<50pM),而对胰淀素受体系统的效力相当低(例如,EC_{50}值>200pM),则将是“不平衡的”;也就是说,它很可能仅起GLP-1受体激动剂的作用。这样的化合物将无法从这两种激素系统获得最佳功效,因为由GLP-1受体激活引起的副作用会阻止施用足够高的剂量来同时实现胰淀素激素系统的激活。如果化合物对胰淀素受体非常有效(例如,EC_{50}值<50pM),而对GLP-1受体的效力相当低(例如,EC_{50}值>200pM),则可能发生相反的情况。

[0240] 此外,本文公开的化合物与其天然配体相比具有长半衰期。相对于给药间隔,本文公开的化合物可具有长生物半衰期,从而降低稳态暴露的变化性。

[0241] 本文公开的化合物可以是口服生物可利用的,因此适合有需要的受试者口服给药。

[0242] 为了获得具有所有上述性质的化合物,多肽骨架和延长部分都经过工程改造和精制。

[0243] 受体激动剂

[0244] “受体激动剂”或“激动剂”是结合并激活生物受体以产生生物响应的配体,如化合物。完全激动剂可被定义为引发与天然配体相同量级的响应的激动剂(参见,例如,“Principles of Biochemistry”,AL Lehninger,DL Nelson,MM Cox,第二版,Worth Publishers,1993,第763页)。受体可被内源性激动剂如内源性激素或外源性激动剂如药物激活。

[0245] 共激动剂

[0246] 在本发明的上下文中,“共激动剂”是包含两个不同配体的化合物,每个配体与给定的生物受体结合以产生天然配体所特有的生物响应。本文公开的共激动剂在本文中被称为“GLP-1-胰淀素共激动剂”或“GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂”。

[0247] GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂

[0248] 本文公开的化合物是“GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂”或“GLP-1-胰淀素受体共激动剂”。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂包含GLP-1受体激动剂、可选的肽连接体和胰淀素受体激动剂。GLP-1受体激动剂组分结合并激活GLP-1受体,而胰淀素受体激动剂组分至少结合并激活人胰淀素3受体(AMYR3)。

[0249] 分子格式可以是包含一个、两个或三个赖氨酸(Lys,K)残基的单链多肽骨架。分子

格式可以是包含一个、两个或三个半胱氨酸(Cys,C)残基的单链多肽骨架。分子格式可以是包含一个、两个或三个赖氨酸(Lys,K)和/或半胱氨酸(Cys,C)残基的单链多肽骨架。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可进一步包含1-3个延长部分。延长部分可以与所述赖氨酸(Lys,K)或半胱氨酸(Cys,C)残基共价结合。

[0250] 为了使胰淀素受体激动剂保持最大生物活性,胰淀素受体激动剂的C末端的酰胺部分必须是游离的。因此,GLP-1受体激动剂的C末端残基共价连接至可选的肽连接体或胰淀素受体激动剂的N末端残基,并且胰淀素受体激动剂的N末端残基共价连接至可选的肽连接体或GLP-1受体激动剂的C末端。当存在时,肽连接体包含1-30个天然存在的氨基酸。

[0251] GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的多肽骨架可包含1、2或3个赖氨酸残基。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的多肽骨架可包含1或2个赖氨酸残基。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的多肽骨架可包含1个赖氨酸残基。

[0252] GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的多肽骨架可包含1、2或3个半胱氨酸残基。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的多肽骨架可包含1或2个半胱氨酸残基。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的多肽骨架可包含1个半胱氨酸残基。

[0253] GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的多肽骨架在本文中可被称为“R1”并由式I描述:

[0254] Z1-Z2-Z3,

[0255] 其中Z1为GLP-1受体激动剂肽,Z2为可选的肽连接体,并且Z3为胰淀素受体激动剂肽。

[0256] 相对于野生型GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1),Z1可包含最多9个氨基酸修饰。Z1的C末端连接至Z2(当Z2存在时)或连接至Z3(当Z2不存在时)。

[0257] Z2为可选的肽连接体。当存在时,其N末端连接至Z1的C末端,并且其C末端连接至Z3的N末端。

[0258] 相对于SEQ ID NO:79,Z3可包含最多7个氨基酸修饰。Z3的C末端被酰胺基团修饰。Z3的N末端连接至Z2的C末端(当Z2存在时)或连接至Z1的C末端(当Z2不存在时)。

[0259] Z1-Z2-Z3包含一个、两个或三个赖氨酸和/或半胱氨酸残基。每个赖氨酸和/或半胱氨酸残基可以与延长部分共价结合,该延长部分在本文中可被称为“R2-R3”,其中“R2”为可选的连接体并且“R3”为延长体。

[0260] 如本文所述,GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可表现出使其可用作药物的多种性质。

[0261] GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可能对GLP-1受体和胰淀素受体有效。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂对GLP-1受体和胰淀素-3受体的体外效力可以分别如测定1和2中所述进行测量。化合物的效力可以通过其EC_{50}值来描述。EC_{50}表示观察到其最大效果的50%时的化合物浓度。EC_{50}值越低,化合物越有效。

[0262] 当如测定1中所述进行测试时,本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的EC_{50}值可以小于300pM,如小于200pM,如小于150pM,优选小于100pM,如小于75pM,甚至更优选小于50pM,如小于40pM,如小于30pM,如小于20pM,如小于10pM。

[0263] 当如测定2中所述进行测试时,本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的EC_{50}值可以小于300pM,如小于200pM,如小于150pM,优选小于100pM,如小于75pM,优选小于

50pM,如小于40pM,如小于30pM,如小于20pM,如小于10pM。

[0264] 本文所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的体内药理学,包括半衰期,可以如实施例4和5中所述进行评估。

[0265] GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂在动物受试者中的半衰期可以长达125小时或更长。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂在动物受试者中的半衰期可以至少为4小时。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的半衰期可以超过5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120小时。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的半衰期可以是15-60小时,如20-55小时,如25-50小时。

[0266] GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可以是口服可生物利用的;即,在每次口服给药后存在于血流中。

[0267] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可减少受试者的食物摄入。本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的给药可导致食物摄入量急剧减少。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂在大鼠中对食物摄入量的体内影响可以如实施例5中所述进行评估。相对于媒介物,本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的给药可导致在单次皮下注射10nmol/kg所述共激动剂后0-24小时内,大鼠的食物摄入量为0-90%,如0-80%,如0-70%,如0-60%,优选0-50%,甚至更优选0-40%,其中相对于媒介物的食物摄入量为0%意味着大鼠不进食。相对于媒介物,本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的给药可导致在单次皮下注射10nmol/kg所述共激动剂后24-48小时内,大鼠的食物摄入量为0-90%,如0-80%,如0-70%,如0-60%,优选0-50%,甚至更优选0-40%,其中相对于媒介物的食物摄入量为0%意味着大鼠不进食。

[0268] GLP-1

[0269] 本文中的术语“GLP-1”或“天然GLP-1”是指人胰高血糖素样肽-1(GLP-1(7-37)),在序列表中以SEQ ID NO:1示出。在序列表中,氨基酸残基连续编号为1-31。因此,野生型人GLP-1(7-37)中的第一个氨基酸——即N末端组氨酸——是SEQ ID NO:1中的编号“1”。

[0270] GLP-1受体激动剂

[0271] 本文公开的化合物包含GLP-1受体激动剂。“GLP-1受体激动剂”可以被定义为能够与GLP-1受体结合并产生与天然配体——胰高血糖素样肽1(GLP-1)——相似的生物响应的配体。“完全”GLP-1受体激动剂可以被定义为能够引发与GLP-1相同量级的生物响应的GLP-1受体激动剂。

[0272] 在WO2006/097537的实施例4中公开的司美格鲁肽是外源性GLP-1受体激动剂的一个实例。

[0273] GLP-1受体激动剂必须具有游离的N末端。因此,本文公开的化合物包含在其C末端连接至可选的肽或胰淀素受体激动剂的GLP-1受体激动剂。

[0274] GLP-1受体激动剂包含多肽“Z1”。

[0275] 本文公开的化合物可包含作为GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的多肽变体的GLP-1受体激动剂。该GLP-1受体激动剂可以是GLP-1(7-37)的多肽变体的衍生物。

[0276] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多9个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多9个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个赖

氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多9个氨基酸修饰的多肽。

[0277] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多8个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多8个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多8个氨基酸修饰的多肽。

[0278] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多7个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多7个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多7个氨基酸修饰的多肽。

[0279] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多6个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多6个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多6个氨基酸修饰的多肽。

[0280] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多5个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多5个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多5个氨基酸修饰的多肽。

[0281] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多4个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多4个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多4个氨基酸修饰的多肽。

[0282] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多3个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多3个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多3个氨基酸修饰的多肽。

[0283] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多2个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多2个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多2个氨基酸修饰的多肽。

[0284] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多9个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于野生型人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多9个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多9个氨基酸修饰的多肽。

[0285] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多8个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多8个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多8个氨基酸修饰的多肽。

[0286] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多7个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相

对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多7个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多7个氨基酸修饰的多肽。

[0287] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多6个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多6个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多6个氨基酸修饰的多肽。

[0288] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多5个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多5个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多5个氨基酸修饰的多肽。

[0289] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多4个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多4个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多4个氨基酸修饰的多肽。

[0290] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多3个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多3个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多3个氨基酸修饰的多肽。

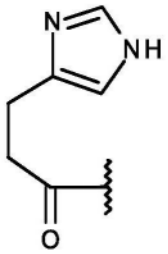
[0291] GLP-1受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多2个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多2个氨基酸修饰的多肽。GLP-1受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1)最多2个氨基酸修饰的多肽。

[0292] 相对于人GLP-1(7-37)的氨基酸序列和编号,GLP-1受体激动剂可以在位置28处包含苯丙氨酸残基(Phe,F)、色氨酸(Trp,W)或酪氨酸(Tyr,Y)残基。相对于SEQ ID NO:1,编号位移-6,如式II、SEQ ID NO:238和SEQ ID NO:255所示。因此,相对于SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255,GLP-1受体激动剂可以在位置22处包含苯丙氨酸残基(Phe,F)、色氨酸(Trp,W)或酪氨酸(Tyr,Y)残基。相对于SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255,GLP-1受体激动剂可以在位置22处不包含异亮氨酸(Ile,I)。

[0293] 相对于人GLP-1(7-37)的氨基酸序列和编号,GLP-1受体激动剂可以在位置29处包含异亮氨酸(Ile,I)、亮氨酸(Leu,L)或缬氨酸(Val,V)残基。相对于SEQ ID NO:1,编号位移-6,如式II和SEQ ID NO:238所示。因此,相对于SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255,GLP-1受体激动剂可以在位置23处包含异亮氨酸(Ile,I)、亮氨酸(Leu,L)或缬氨酸(Val,V)残基。

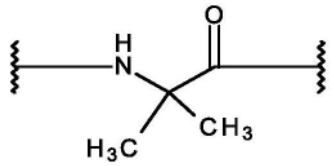
[0294] 相对于人GLP-1(7-37)的氨基酸序列和编号,GLP-1受体激动剂可以在位置7处包含化学式1的Imp(咪唑丙酰基或脱氨基组氨酸)。相对于SEQ ID NO:1,编号位移-6,如式II和SEQ ID NO:238所示。

[0295] 化学式1：

[0296] 

[0297] 相对于人GLP-1(7-37)的氨基酸序列和编号,GLP-1受体激动剂可以在位置8处包含化学式2的Aib(alpha(α)-氨基异丁酰基、α-氨基异丁酸或α-甲基丙氨酸)。相对于SEQ ID NO:1,编号位移-6,如式II和SEQ ID NO:238所示。

[0298] 化学式2:

[0299] 

[0300] 相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255,GLP-1受体激动剂肽可以在位置9、10、12、16、17、20、21、24、25、28、29、30或31中的任一位置处包含赖氨酸(Lys,K)残基。

[0301] 本文公开的GLP-1受体激动剂可具有式II,在序列表中示出如下(SEQ ID NO:238):

[0302] Xaa1-Xaa2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Xaa9-Xaa10-Ser-Xaa12-Tyr-Leu

[0303] -Glu-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa

[0304] 25-Leu-Val-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31,

[0305] 其中

[0306] Xaa1为His(H)或Imp,

[0307] Xaa2为Aib、Ala(A)、Gly(G)或Trp(W),

[0308] Xaa9为Cys(C)、Asp(D)或Lys(K),

[0309] Xaa10为Cys(C)、Lys(K)或Val(V),

[0310] Xaa12为Cys(C)、Lys(K)、Arg(R)或Ser(S),

[0311] Xaa16为Cys(C)、Glu(E)、Gly(G)或Lys(K),

[0312] Xaa17为Cys(C)、Gln(Q)或Lys(K),

[0313] Xaa19为Ala(A)或Val(V),

[0314] Xaa20为Cys(C)、Lys(K)或Arg(R),

[0315] Xaa21为Cys(C)、Glu(E)或Lys(K),

[0316] Xaa22为Phe(F)、Trp(W)或Tyr(Y),

[0317] Xaa23为Ile(I)、Leu(L)或Val(V),

[0318] Xaa24为Ala(A)、Cys(C)、Glu(E)或Lys(K),

[0319] Xaa25为Cys(C)、Lys(K)或Trp(W),

[0320] Xaa28为Cys(C)、Lys(K)或Arg(R),

[0321] Xaa29为Cys(C)、Lys(K)或Gly(G),

[0322] Xaa30为Cys(C)、Ala(A)、Gly(G)、Lys(K)、Arg(R)

[0323] 或不存在，

[0324] Xaa31为Ala(A)、Cys(C)、Lys(K)、Gly(G)、Gln(Q)

[0325] 或不存在。

[0326] 熟练技术人员通常参考标准人野生型GLP-1(7-37)命名法来提及GLP-1受体激动剂的氨基酸修饰。在文献中，GLP-1(7-37)中的第一个氨基酸被称为编号7，随后的氨基酸残基相应地编号，终止于编号37的甘氨酸。

[0327] 因此，熟练技术人员可将式II中的残基编号如下，式II的Xaa1对应于GLP-1(7-37)中的Xaa7，依此类推：

[0328] Xaa7-Xaa8-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Xaa15-Xaa16-Ser-Xaa18-Tyr-Leu-

[0329] Glu-Xaa22-Xaa23-Ala-Xaa25-Xaa26-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-

[0330] Leu-Val-Xaa34-Xaa35-Xaa36-Xaa37，

[0331] 其中：

[0332] Xaa7为His(H)或Imp，

[0333] Xaa8为Aib、Ala(A)、Gly(G)、Trp(W)，

[0334] Xaa15为Cys(C)、Asp(D)或Lys(K)，

[0335] Xaa16为Cys(C)、Lys(K)或Val(V)，

[0336] Xaa18为Cys(C)、Lys(K)、Arg(R)或Ser(S)，

[0337] Xaa22为Cys(C)、Glu(E)、Gly(G)或Lys(K)，

[0338] Xaa23为Cys(C)、Gln(Q)或Lys(K)，

[0339] Xaa25为Ala(A)或Val(V)，

[0340] Xaa26为Cys(C)、Lys(K)或Arg(R)，

[0341] Xaa27为Cys(C)、Glu(E)或Lys(K)，

[0342] Xaa28为Phe(F)、Trp(W)或Tyr(Y)，

[0343] Xaa29为Ile(I)、Leu(L)或Val(V)，

[0344] Xaa30为Ala(A)、Cys(C)、Glu(E)或Leu(L)，

[0345] Xaa31为Cys(C)、Lys(K)或Trp(W)，

[0346] Xaa34为Cys(C)、Lys(K)或Arg(R)

[0347] Xaa35为Cys(C)、Lys(K)或Gly(G)，

[0348] Xaa36为Cys(C)、Ala(A)、Gly(G)、Lys(K)、Arg(R)

[0349] 或不存在，

[0350] Xaa37为Ala(A)、Cys(C)、Lys(K)、Gly(G)、Gln(Q)

[0351] 或不存在。

[0352] 本文公开的GLP-1受体激动剂可具有式II，在序列表中示出如下(SEQ ID NO:255)：

[0353] Xaa1-Xaa2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Xaa9-Xaa10-Ser-Xaa12-Tyr-Leu

[0354] -Glu-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa

[0355] 25-Leu-Val-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31，

[0356] 其中

[0357] Xaa1为His(H)或Imp，

[0358] Xaa2为Aib、Ala(A)、Gly(G)或Trp(W)，

[0359] Xaa9为Asp(D)或Lys(K)，

[0360] Xaa10为Lys(K)或Val(V)，

[0361] Xaa12为Lys(K)、Arg(R)或Ser(S)，

[0362] Xaa16为Glu(E)、Gly(G)或Lys(K)，

[0363] Xaa17为Gln(Q)或Lys(K)，

[0364] Xaa19为Ala(A)或Val(V)，

[0365] Xaa20为Lys(K)或Arg(R)，

[0366] Xaa21为Glu(E)或Lys(K)，

[0367] Xaa22为Phe(F)，

[0368] Xaa23为Ile(I)，

[0369] Xaa24为Ala(A)、Glu(E)或Lys(K)，

[0370] Xaa25为Lys(K)或Trp(W)，

[0371] Xaa28为Lys(K)或Arg(R)，

[0372] Xaa29为Lys(K)或Gly(G)，

[0373] Xaa30为Ala(A)、Gly(G)、Lys(K)、Arg(R)或不存在，Xaa31为Ala(A)、Lys(K)、Gly(G)、Gln(Q)或不存在。

[0374] GLP-1受体激动剂肽(Z1)可以参考序列表中的序列来描述。本文公开的GLP-1受体共激动剂可包含选自SEQ ID NO:2-78中描述的那些序列中的任一种的GLP-1受体激动剂肽(Z1)。

[0375] 本文公开的GLP-1受体激动剂激动或激活GLP-1受体。该术语是指与GLP-1受体结合并启动信号转导途径从而导致促胰岛素作用或本领域已知的其他生理效应的能力。可以如实施例2(体外)、4和5(体内)所述测试本文公开的GLP-受体激动剂的GLP-1受体激活。

[0376] 化合物越有效，其EC_{50}值越低。当化合物的EC_{50}值低于大约50pM时，该化合物被认为是非常有效的GLP-1受体激动剂。当化合物的EC_{50}值为50-250pM时，该化合物被认为具有中等效力。当化合物的EC_{50}值为250-1000pM时，该化合物被认为具有较差的效力。当化合物的EC_{50}值高于1000pM时，该化合物被认为是无活性的。

[0377] GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定(参见测定1)中可具有约300pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约200pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约150pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约100pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约90pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约80pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约70pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约60pM或更低的EC_{50}。优选地，GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中具有约50pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约40pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约30pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约25pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约20pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约19pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体

激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约18pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约17pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约16pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约15pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约14pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约13pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约12pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约11pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约10pM或更低的EC_{50}。GLP-1受体激动剂在人GLP-1受体功能测定中可具有约5pM或更低的EC_{50}。

[0378] GLP-1受体激动剂可具有与司美格鲁肽相似的效力。

[0379] 胰淀素

[0380] 本文中的术语“胰淀素”是指与内源性胰淀素如人胰淀素具有相同氨基酸序列的多肽。

[0381] 胰淀素受体

[0382] 胰淀素受体激动剂可以激活或激动降钙素受体(CTR)和/或胰淀素受体(AMYR)。胰淀素受体由两种组分的异二聚体组成:降钙素受体(CTR),和三种受体活性改变蛋白(RAMP1-3)之一,从而产生三种可能的复合物,AMYR1-3。除非在本文中另有说明,否则“胰淀素受体”至少是指胰淀素受体3(AMYR3)。尽管如此,预期可能会有一定的交叉反应性。

[0383] 胰淀素受体激动剂

[0384] 本文公开的化合物包含胰淀素受体激动剂。“胰淀素受体激动剂”可以被定义为能够与胰淀素受体结合并能够将其激活的化学实体。在本发明的上下文中,“胰淀素受体激动剂”至少能够结合并激活AMYR3复合物。胰淀素受体激动剂还可能能够激动降钙素受体和AMYR1-2。

[0385] 内源性胰淀素受体激动剂的实例是人胰淀素和人降钙素。外源性胰淀素受体激动剂的实例是普兰林肽和卡格列肽(在WO2012/168432中公开)。

[0386] 本文公开的胰淀素受体激动剂包含肽“Z3”。本文公开的胰淀素受体激动剂包含C末端酰胺,后者对于生物活性是必需的。

[0387] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多7个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多7个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多7个氨基酸修饰的多肽。

[0388] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多6个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多6个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多6个氨基酸修饰的多肽。

[0389] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多5个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多5个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多5个氨基酸修饰的多肽。

[0390] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多4个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多4个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多4个氨基酸修饰的多肽。

[0391] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多3个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多3个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多3个氨基酸修饰的多肽。

[0392] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多2个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多2个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多2个氨基酸修饰的多肽。

[0393] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79的1个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79的1个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个赖氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79的1个修饰的多肽。

[0394] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多7个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多7个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多7个氨基酸修饰的多肽。

[0395] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多6个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多6个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多6个氨基酸修饰的多肽。

[0396] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多5个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多5个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多5个氨基酸修饰的多肽。

[0397] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多4个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多4个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多4个氨基酸修饰的多肽。

[0398] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多3个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多3个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多3个氨基酸修饰的多肽。

[0399] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多2个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79最多2个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基

和相对于SEQ ID NO:79最多2个氨基酸修饰的多肽。

[0400] 胰淀素受体激动剂可包含含有0、1、2或3个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79的1个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1或2个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79的1个氨基酸修饰的多肽。胰淀素受体激动剂可包含含有1个半胱氨酸残基和相对于SEQ ID NO:79的1个修饰的多肽。

[0401] 相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256,胰淀素受体激动剂可以在位置12处不包含脯氨酸。

[0402] 相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256,胰淀素受体激动剂肽可以在位置1、2、3、7、14、18、20、23或29中的任一位置处包含赖氨酸(Lys,K)残基。

[0403] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含根据式III(SEQ ID NO:240)的胰淀素受体激动剂:

[0404] Xaa1-Xaa2-Xaa3-Leu-Ser-Thr-Xaa7-Ala-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Xaa14-Glu-Leu-His-Xaa18-Leu-Xaa20-Thr-Leu-Xaa23-Arg-Thr-Glu-Thr-Gly-Xaa29-Gly-Ser-Xaa32,

[0405] 其中

[0406] Xaa1为Ala(A)、Cys(C)、Lys(K)或不存在,

[0407] Xaa2为Cys(C)、Lys(K)或Ser(S),

[0408] Xaa3为Cys(C)、Glu(E)、Lys(K)或Arg(R),

[0409] Xaa7为Ala(A)、Cys(C)、Glu(E)或Lys(K),

[0410] Xaa14为Ala(A)、Cys(C)或Lys(K),

[0411] Xaa18为Cys(C)、Glu(E)、Lys(K)或Gln(Q),

[0412] Xaa20为Ala(A)、Cys(C)或Lys(K),

[0413] Xaa23为Cys(C)、Lys(K)或Pro(P),

[0414] Xaa29为Cys(C)、Ser(S)或Lys(K),且

[0415] Xaa32为Pro(P)或Tyr(Y)。

[0416] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含根据式III的胰淀素受体激动剂:

[0417] Xaa1-Xaa2-Xaa3-Leu-Ser

[0418] Thr-Xaa7-Ala-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Xaa14-Glu-Leu-His-Xaa18-Leu

[0419] -Xaa20-Thr-Leu-Xaa23-Arg-Thr-Glu-Thr-Gly-Xaa29-Gly-Ser-Xaa32,其中

[0420] Xaa1为Ala(A)、Lys(K)或不存在,

[0421] Xaa2为Lys(K)或Ser(S),

[0422] Xaa3为Glu(E)、Lys(K)或Arg(R),

[0423] Xaa7为Ala(A)、Glu(E)或Lys(K),

[0424] Xaa14为Ala(A)或Lys(K),

[0425] Xaa18为Glu(E)、Lys(K)或Gln(Q),

[0426] Xaa20为Ala(A)或Lys(K),

[0427] Xaa23为Lys(K)或Pro(P),

[0428] Xaa29为Ser(S)或Lys(K),且

[0429] Xaa32为Pro(P)或Tyr(Y)。

[0430] 胰淀素受体激动剂可包含由SEQ ID NO:79-88中的任一个表示的多肽(Z3)。因此，本文描述的胰淀素受体激动剂(Z3)的多肽骨架可以参考序列表中的序列来描述。

[0431] 本文公开的胰淀素受体激动剂激动或激活胰淀素受体。可以如实施例2(体外)、4和5(体内)所述测试本文公开的胰淀素激动剂的胰淀素活性。

[0432] 化合物越有效，其EC_{50}值越低。当化合物的EC_{50}值低于50pM时，该化合物被认为是非常有效的胰淀素受体激动剂。当化合物的EC_{50}值为50-250pM时，该化合物被认为具有中等效力。当化合物的EC_{50}值为250-1000pM时，该化合物被认为具有较差的效力。当化合物的EC_{50}值高于1000pM时，该化合物被认为是无效的。

[0433] 胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定(参见测定2)中可具有约300pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约250pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约200pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约150pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约100pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约90pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约80pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约70pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约60pM或更低的EC_{50}。优选地，胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中具有约50pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约40pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约30pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约25pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约20pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约19pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约18pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约17pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约16pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约15pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约14pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约13pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约12pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约11pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约10pM或更低的EC_{50}。胰淀素受体激动剂在人胰淀素受体功能测定中可具有约5pM或更低的EC_{50}。

[0434] 本文公开的胰淀素受体激动剂可具有与卡格列肽、普兰林肽或胰淀素受体激动剂1806相似的效力。

[0435] 肽连接体

[0436] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂多肽骨架R1可包含可选的肽连接体Z2，后者可由式IV(SEQ ID NO:239)表示：

[0437] Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-

[0438] Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa

[0439] 21-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa25-Xaa26-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30其中Xaa1-30不

存在或独立地选自任意7种天然存在的或规范的氨基酸残基。

[0440] 因此,可选的肽连接体可包含1-30个规范氨基酸残基。可选的肽连接体可包含1-25个规范氨基酸残基。可选的肽连接体可包含1-20个规范氨基酸残基,如1-15、1-10或1-5个规范氨基酸残基。

[0441] 在可选的肽连接体的情况下,Xaa可选自任何非芳香族氨基酸残基。Xaa可以是带电荷的氨基酸。Xaa可以是极性氨基酸。Xaa可以是疏水性氨基酸。

[0442] Xaa可选自丙氨酸(Ala,A)、半胱氨酸(Cys,C)、谷氨酸(E)、甘氨酸(G)、异亮氨酸(Ile,I)、赖氨酸(Lys,K)、谷氨酰胺(Q)、丝氨酸(S)和/或脯氨酸(Pro,P)。

[0443] Xaa可选自丙氨酸(A)、谷氨酸(E)、甘氨酸(G)、异亮氨酸(I)、赖氨酸(K)、谷氨酰胺(Q)、丝氨酸(S)和/或脯氨酸(P)。

[0444] 可选的肽连接体(Z2)可以是由SEQ ID NO:89-116表示的任一种肽连接体。可选的肽连接体(Z2)可以是表1中列出的任一种肽连接体。可选的肽连接体可以是GGGGE。

[0445] 表1:可选的肽连接体(Z2)

[0446]

SEQ ID	肽连接体	SEQ ID	肽连接体
-	E	100	EGQEPGG
-	GE	101	QEPGQAPE
-	GG	102	QAPGQEPE
-	EA	103	QEPKGQAP
-	EGE	104	GGGGGGGK
-	GGE	105	GGGGSGGGE
-	GKE	106	GQEPGQEPE
89	EGGE	107	KQEPGQEPE
90	GGGE	108	GQEKGQEPE
91	GGGG	109	QEPGQAPKE
92	KGGG	110	QEPKGQAPE
93	EAEAE	111	GGGGGGGGE
94	GGGGE	112	GQEPGQEPKE
95	EGEGEE	113	KGQEPGQAPE
96	EGGGGG	114	EGGGGGGGGGE
97	KGGGGE	115	GGGGGGGGGGGGE
98	EGEGEKE	116	GGGGGGGGGGGGGGGGE
99	EGGGGGE		

[0447] 多肽

[0448] 如本文所用的,术语“多肽”或“肽”是指由一系列通过酰胺(或肽)键相互连接的氨基酸残基组成的化合物。

[0449] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的多肽骨架(R1)通常包含通过肽键连接在一起的60-85个氨基酸残基。R1包含肽Z1-Z2-Z3,其为GLP-1受体激动剂(Z1)、可选的肽连接体(Z2)和作为胰淀素受体激动剂的肽(Z3)。

[0450] 氨基酸

[0451] 氨基酸是含有胺基团和羧酸基团并任选地含有一个或多个通常被称为侧链的额外基团的分子。

[0452] 术语“氨基酸”包括规范氨基酸(遗传编码的)和非天然氨基酸。

[0453] 非天然氨基酸的非限制性实例是Aib(α-氨基异丁酸)、脱氨基组氨酸(别名为3-(咪唑-4-基)丙酸,缩写为Imp(咪唑丙酰基))和规范氨基酸的D-异构体。

[0454] 除非另有说明,否则未说明其旋光异构体的多肽内的所有氨基酸残基在本文中均应被理解为意指L-异构体。

[0455] 相对于人GLP-1(SEQ ID NO:1),本文公开的GLP-1受体激动剂肽(Z1)可具有最多9个氨基酸修饰。相对于SEQ ID NO:79,本文公开的胰淀素受体激动剂肽(Z3)可具有最多7个氨基酸修饰。在此,“氨基酸修饰”是指在参考序列中的给定位置处氨基酸的置换、添加或缺失。

[0456] 延长部分

[0457] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可进一步包含一个、两个或三个“延长部分”。延长部分可由通式“R2-R3”表示,其中R2为可选的连接体且R3为延长体。每个延长部分连接至化合物的多肽骨架(R1)中的赖氨酸或半胱氨酸残基。

[0458] 延长部分可由一个延长体组成。

[0459] 延长部分可包含一个连接体和一个延长体。

[0460] 延长部分可包含一个连接体和两个延长体。

[0461] 当连接体(R2)存在时,延长部分通过R2连接至多肽骨架(R1)。当连接体(R2)不存在时,R3连接至多肽骨架。

[0462] 延长部分(R2-R3)可以连接至多肽骨架的GLP-1受体激动剂部分(Z1-Z2-Z3中的“Z1”)中的赖氨酸残基。延长部分可以连接至多肽骨架的可选的肽连接体部分(Z1-Z2-Z3中的“Z2”)中的赖氨酸残基。延长部分可以连接至多肽骨架的胰淀素受体激动剂部分(Z1-Z2-Z3中的“Z3”)中的赖氨酸残基。当延长部分通过酰胺键连接至赖氨酸残基时,GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂被认为是“酰化的”。

[0463] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含单个赖氨酸残基,单个延长部分连接至该残基。

[0464] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含两个赖氨酸残基和两个延长部分。本文公开的化合物可包含两个赖氨酸残基和两个相同的延长部分。

[0465] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含三个赖氨酸残基和三个延长部分。本文公开的化合物可包含三个赖氨酸残基和三个相同的延长部分。

[0466] 延长部分可以连接至多肽骨架的GLP-1受体激动剂部分(Z1-Z2-Z3中的“Z1”)中的半胱氨酸残基。延长部分可以连接至多肽骨架的可选的肽连接体部分(Z1-Z2-Z3中的“Z2”)中的半胱氨酸残基。延长部分可以连接至多肽骨架的胰淀素受体激动剂部分(Z1-Z2-Z3中的“Z3”)中的半胱氨酸残基。当延长部分通过硫醚键连接至半胱氨酸残基时,GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂被认为是“烷基化的”。

[0467] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含单个半胱氨酸残基,单个延长部分连接至该残基。

[0468] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含两个半胱氨酸残基和两个延

长部分。本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含两个半胱氨酸残基和两个相同的延长部分。

[0469] 本文公开的化合物可包含三个半胱氨酸残基和三个延长部分。本文公开的化合物可包含三个半胱氨酸残基和三个相同的延长部分。

[0470] 当GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂包含两个或三个延长部分时，这些延长部分是相似的，优选地是基本相同的，或最优选地是相同的。

[0471] 在化学部分如本文公开的延长部分的情况下，可采用本领域已知的任何合适的计算机程序和/或算法来确定相似性和/或同一性。

[0472] 熟练技术人员可将包含延长部分的化合物称为“衍生物”。例如，“胰淀素衍生物”被理解为包含延长部分的胰淀素受体激动剂。

[0473] 在本文中，术语“延长部分”是指包含“延长体”(R3)和可选的“侧链连接体”或“连接体”(R2)的延长半衰期的合成部分。R2可将R3连接至R1中的赖氨酸或半胱氨酸残基的侧链，R1是GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的多肽骨架。

[0474] 延长部分可能能够与白蛋白非共价结合，从而促进GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂在血流中的循环并延长其半衰期。因此，熟练技术人员还可将延长部分称为“白蛋白结合部分”。

[0475] 延长体(R3)可包含酰基。该酰基可以是分支的或无分支的。该酰基可以是饱和的或不饱和的。延长体(R3)可包含脂肪酰基。该酰基可以是分支的或无分支的。该酰基可以是饱和的或不饱和的。

[0476] 延长体(R3)可包含远端羧酸基团。

[0477] 延长体(R3)可包含脂肪酸基团。

[0478] 延长体(“R3”)可包含脂肪酸基团和酰胺基团。

[0479] 延长体(R3)可包含远端羧酸基团和酰胺基团。

[0480] 延长体(R3)可包含烷基。

[0481] 延长体(R3)可包含芳基。

[0482] 延长体(R3)可包含四唑基团。

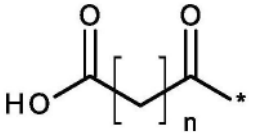
[0483] 延长体(R3)可包含磺酸基团。

[0484] 延长体(R3)可包含苯氧基。

[0485] 延长体(R3)可包含苯甲酸基团。

[0486] 延长体(R3)可包含由下式定义的基团：

[0487] 化学式3：HOOC-$(CH_2)_n$-CO-*，其中n为8-30范围内的整数，其还可被称为C(n+2)二酸或者被表示为

[0488] 化学式3b：  ，其中n为8-30范围内的整数。

[0489] 延长体(R3)可包含8-30个碳原子。延长体可包含8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个碳原子。

[0490] 延长体(R3)可包含6-30个连续-CH_2-基团。延长体(R3)可包含含有至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个连续-CH_2-基

团的碳链。

[0491] 延长体(R3)可包含12-26个碳原子。“延长体”或“侧链”可包含12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26个碳原子。

[0492] 延长体(R3)可包含10-26个连续-CH_2-基团。延长体(R3)可包含含有10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或26个连续-CH_2-基团的碳链。

[0493] 延长体(R3)可包含16-22个碳原子。所述化合物可包含单个延长部分,该延长部分包含含有16、17、18、19、20、21或22个碳原子的侧链。

[0494] 延长体(R3)可包含14-20个连续-CH_2-基团。延长体(R3)可包含含有14、15、16、17、18、19或20个连续-CH_2-基团的碳链。

[0495] 延长体(R3)可包含16-22个连续碳原子和14-20个连续-CH_2-基团。

[0496] 延长体(R3)可包含16个连续碳原子和14个连续-CH_2-基团。

[0497] 延长体(R3)可包含18个连续碳原子和16个连续-CH_2-基团。

[0498] 延长体(R3)可包含20个连续碳原子和18个连续-CH_2-基团。

[0499] 延长体(R3)可包含22个连续碳原子和20个连续-CH_2-基团。

[0500] GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含两个延长部分,每个延长部分包含14、15、16、17、18、19或20个碳原子。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含两个延长部分,其中每个延长体(R3)包含12、13、14、15、16、17或18个连续-CH_2-基团。

[0501] GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含两个C14二酸、两个C16二酸或两个C18二酸。

[0502] GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含三个延长部分,每个延长部分包含含有12、13、14、15、16、17、18、19或20个碳原子的延长体。GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含三个延长部分,其中延长体(R3)包含10、11、12、13、14、15、16、17或18个连续-CH_2-基团。

[0503] 延长部分(R2-R3)可以共价连接至多肽骨架(R1)中的赖氨酸残基。延长部分可以通过在延长部分中的羧酸基团与赖氨酸残基的ε氨基之间形成的酰胺键连接。

[0504] 延长部分(R2-R3)可以共价连接至多肽骨架(R1)中的半胱氨酸残基。延长部分可以通过在延长部分与多肽中半胱氨酸残基的硫原子之间形成的硫醚键连接。

[0505] 如上所述,本文公开的化合物可包含一个、两个或三个赖氨酸或半胱氨酸残基,因此可包含一个、两个或三个延长部分(R2-R3),其中每个延长部分连接至单个赖氨酸或半胱氨酸残基的侧链。

[0506] 延长部分可通过相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在多肽骨架的GLP-1受体激动剂部分(Z1)的位置9、10、12、16、17、20、21、24、25、28、29、30或31中任一位置处的赖氨酸(K)残基连接至本文所述的多肽骨架(R1)。

[0507] 延长部分可通过可选的连接体(Z2)中的赖氨酸(K)残基连接至多肽骨架(R1)。

[0508] 延长部分可通过相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256在多肽骨架的胰淀素受体激动剂部分(Z3)的位置1、2、3、7、10、14、18、20、23或29中任一位置处的赖氨酸(K)残基连接至多肽骨架(R1)。

[0509] 延长部分可通过相对于SEQ ID NO:238在多肽骨架的GLP-1受体激动剂部分(Z1)的位置9、10、12、16、17、20、21、24、25、28、29、30或31中任一位置处的半胱氨酸(C)残基连接至多肽骨架(R1)。

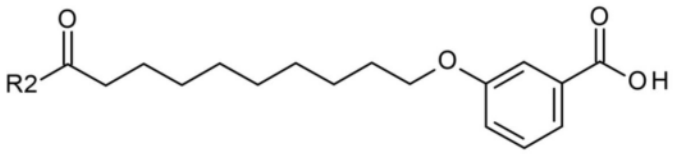
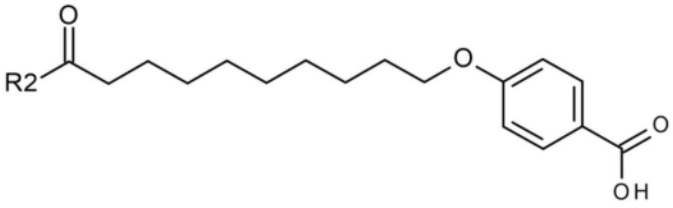
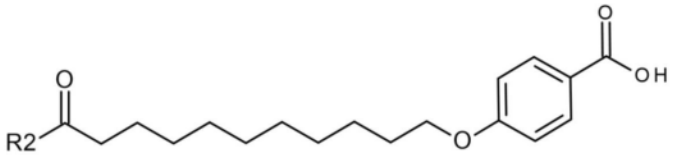
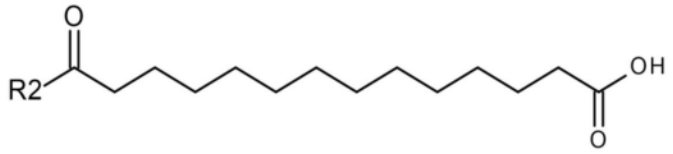
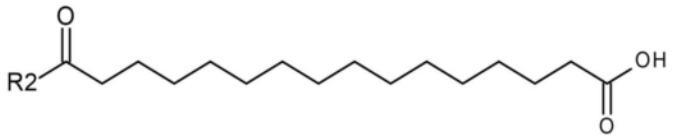
[0510] 延长部分可通过多肽骨架的可选的连接体部分(Z2)中的半胱氨酸(C)残基连接至多肽骨架(R1)。

[0511] 延长部分可通过多肽骨架的胰淀素受体激动剂部分(Z3)中的半胱氨酸(C)残基连接至本文所述的多肽。相对于SEQ ID NO:240,该半胱氨酸残基可以在位置1、2、3、7、10、14、18、20、23或29中的任一位置处。

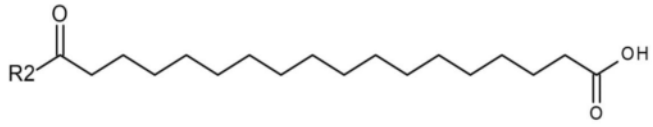
[0512] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含选自表2中描述的那些中的任一种的延长体(R3)。在表2中,R2代表将所示延长体(R3)连接至多肽骨架(R1)的可选的连接体。R1未在表中示出。

[0513] 表2:延长体(R3)

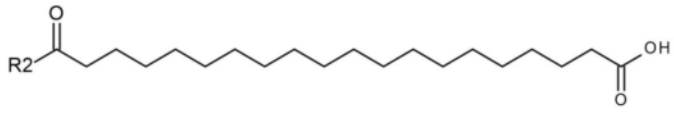
[0514]

延长体编号	结构	在以下化合物中
1	 3-(9-羧基壬基氧基)苯甲酸	0235 (2x)
2	 4-(9-羧基壬基氧基)苯甲酸	0096 (2x)，0097 (2x)，0098 (2x)，0099 (2x)，0100 (2x)，0101 (2x)，0231 (2x)，0232 (2x)，0233 (2x)，0234 (2x)，
3	 4-(10-羧基癸基氧基)苯甲酸	0255 (2x)
4	 C14 二酸	0039 (2x)，0484 (2x)，0635 (3x)
5		0560，0564 (2x)，0630 (2x)，0631 (2x)，0634 (2x)，0072 (2x)，

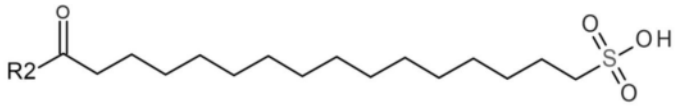
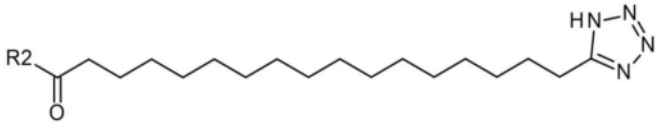
[0515]

	C16 二酸	0073 (2x), 0074 (2x), 0075 (2x), 0076 (2x), 0077 (2x), 0086 (2x), 0087 (2x), 0105 (2x), 0259 (2x), 0260 (2x), 0261 (2x), 0280 (2x), 0281 (2x), 0284 (2x), 0285 (2x), 0292 (2x), 0294 (2x), 0295 (2x), 0296 (2x), 0297 (2x), 0299 (2x), 0396 (2x), 0397 (2x), 0411 (2x), 0475 (2x), 0482 (2x), 0483 (2x), 0509 (2x), 0516 (2x), 0528 (2x), 0575 (2x), 0576 (2x), 0577 (2x), 0578 (2x), 0629 (2x)
6	 C18 二酸	0658, 0656, 0007, 0009, 0010, 0019, 0026, 0040, 0042, 0051,

[0516]

		0052，0083，0084，0085，0092，0093，0111，0114，0115，0132，0144，0151，0156，0191，0271，0273，0472，0637，0639，0640，0648，0044，0045，0159，0661，0662，0660，0131 (2x)，0160 (2x)，0056 (2x)，0057 (2x)，0071 (2x)，0089 (2x)，0090 (2x)，0106 (2x)，0109 (2x)，0116 (2x)，0127 (2x)，0128 (2x)，0129 (2x)，0110 (2x)
7	 C20 二酸	0636，0632，0633，0141，0142，0659，0657，0094，0157，0202，

[0517]

		0473, 0474, 0502, 0529, 0562, 0565, 0580, 0581, 0638, 0552, 0663, 0035, 0095, 0120, 0254, 0263, 0264, 0265, 0266, 0267, 0268, 0269, 0270, 0272, 0414, 0415, 0416, 0417, 0431, 0440, 0503, 0504, 0511, 0512, 0518, 0539, 0561, 0433, 0434, 0435, 0436, 0437, 0438, 0439, 0506, 0179, 0180
8	 C16-磺酸	0654
9		0102, 0103, 0124, 0125,

[0518]

	C17-四唑	0145, 0146, 0147, 0655

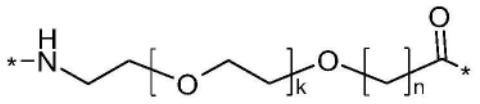
[0519] 如上所述，延长部分(“R2-R3”)可包含可选的侧链连接体“R2”。

[0520] 可选的侧链连接体(R2)可包含Ado、Aeep或Aeeep、磺酰胺、Trx、ε-Lys、Ahx、Glu、γGlu、Gly、Ser、Ala、Thr和/或键。

[0521] 可选的侧链连接体可以至少包含可由以下化学式表示的部分：

[0522] 化学式4a：*-NH-$(CH_2)_2$-(O-(CH_2)]$_k$-O-$(CH_2)_n$-CO-*。

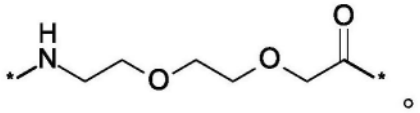
[0523] 化学式4b：

[0524] 

[0525] 其中k为1-5范围内的整数，并且n为1-5范围内的整数。当k＝1且n＝1时，连接体元件可称为Ado，或8-氨基-3,6-二氧杂辛酰基，其可由以下化学式表示：

[0526] 化学式5a：*-NH-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CO-*。

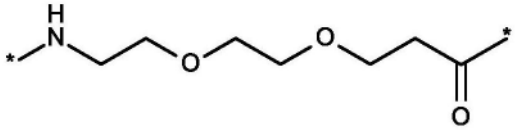
[0527] 或者

[0528] 化学式5b：  。

[0529] 当k＝1且n＝2时，连接体元件可称为Aeep，其可由以下化学式表示：

[0530] 化学式6：*-NH-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-CO-*，

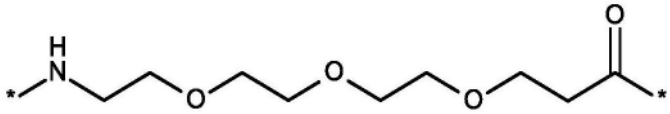
[0531] 或者

[0532] 化学式6b： 

[0533] 当k＝2且n＝2时，连接体元件可称为Aeeep，其可由以下化学式表示：

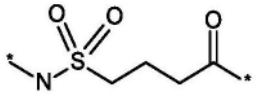
[0534] 化学式7a：*-NH-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-CO-*，

[0535] 或者

[0536] 化学式7b： 

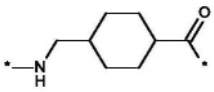
[0537] 可选的侧链连接体可包含磺酰胺-C4部分。磺酰胺-C4基团是与4-丁酰基连接的磺酰胺基团，并具有以下化学式：

[0538] 化学式9a：*NH-S(O)$_2$-CH_2-CH_2-CH_2-CO-*

[0539] 化学式9b： 

[0540] 可选的侧链连接体可包含Trx。Trx也被称为氨甲环酸、反式-4-(氨甲基)环己烷羧酸，并具有以下化学式：

[0541] 化学式10a：*-NH-CH2-(C6H10)-CO-*或者

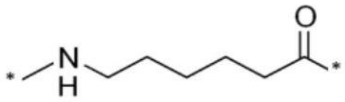
[0542] 化学式10b：  。

[0543] 可选的侧链连接体可包含ε-赖氨酸(ε-Lys)。

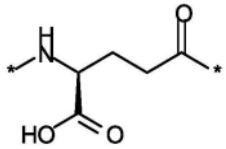
[0544] 可选的侧链连接体可包含赖氨酸(Lys)。

[0545] 可选的侧链连接体可包含Ahx。Ahx也被称为氨基己酸、6-氨基己酸,并被定义为

[0546] 化学式11a:*-NH-(CH2)5-CO-*或者

[0547] 化学式11b: 

[0548] 可选的侧链连接体可包含Glu二价基团(di-radical),如化学式12:

[0549] 

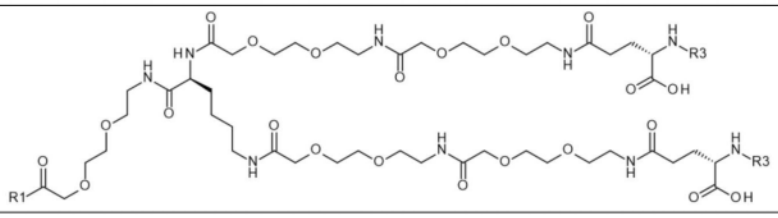
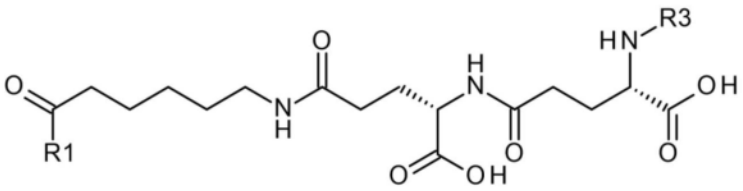
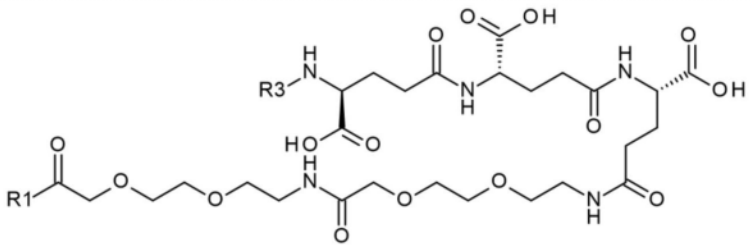
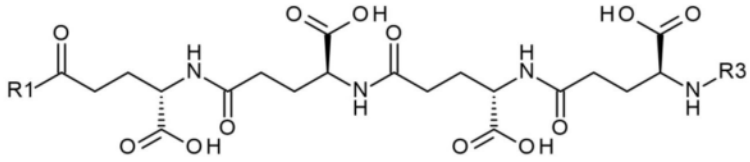
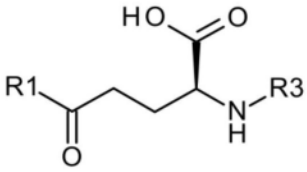
[0550] 其中Glu二价基团可被包含p次,其中p为1-3范围内的整数。

[0551] 化学式12也可称为γ-Glu,或简称为γGlu,因为它是氨基酸谷氨酸的γ羧基,在此用于连接到另一个连接体元件,或连接到赖氨酸的ε-氨基。如上所述,其他连接体元件可以是例如另一个Glu残基或Ado分子。Glu的氨基进而与延长部分的羧基或与例如Ado分子(如果存在)的羧基或与例如另一个Glu(如果存在)的γ-羧基形成酰胺键。

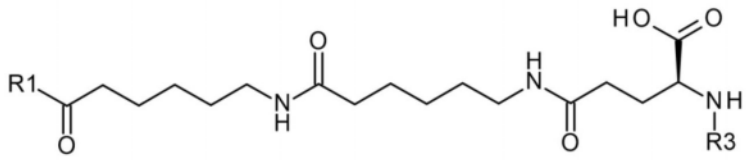
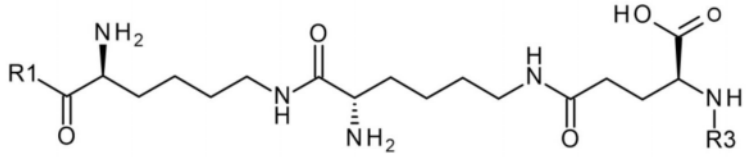
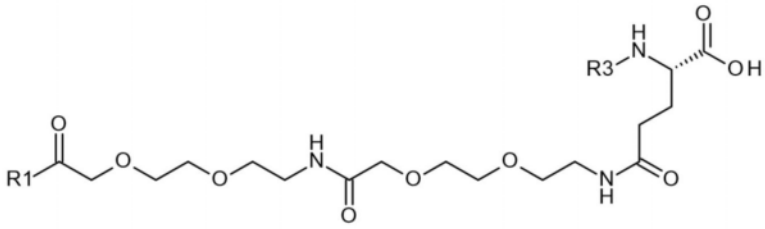
[0552] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可包含选自表3中描述的那些中的任一种的侧链连接体(R2)。在表3中,“R1”代表多肽骨架(Z1-Z2-Z3),R2(描绘出)代表侧链连接体,而“R3”代表延长体。

[0553] 表3:可选的连接体(“R2”)

[0554]

连接体编号	结构	在以下化合物中
1		0564
2		0630 (2x)
3		0636
4		0621 (2x), 0632, 0633, 0634 (2x)
5		0141, 0142, 0131 (2x), 0160 (2x)

[0555]

6		658, 659
7		656, 657
8		0560, 0007, 0009, 0010, 0019, 0026, 0040, 0042, 0051, 0052, 0083, 0084, 0085, 0092, 0093, 0111, 0114, 0115, 0132, 0144, 0151, 0156, 0191, 0271, 0273, 0472, 0637, 0639, 0640, 0648, 0094, 0457, 0202, 0473, 0474, 0502, 0529, 0562, 0565, 0580, 0581, 0638, 0654, 0655, 0635 (3x),

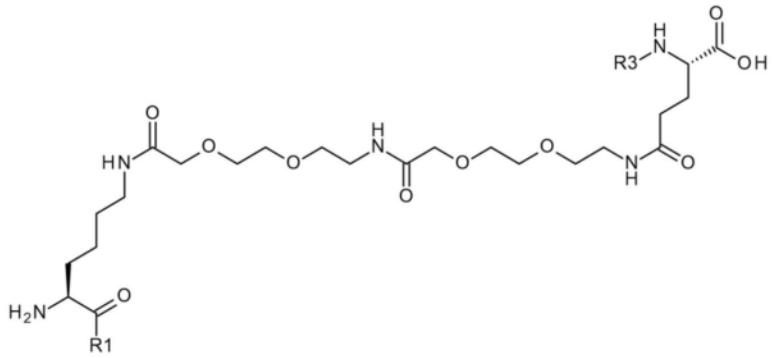
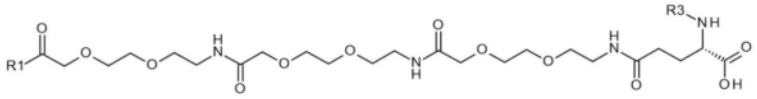
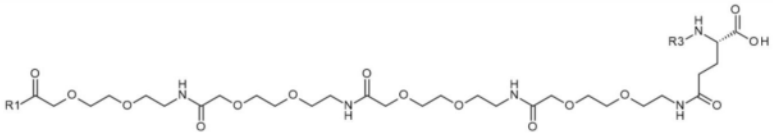
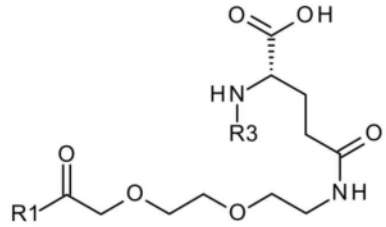
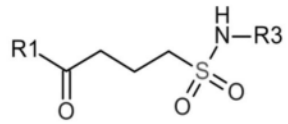
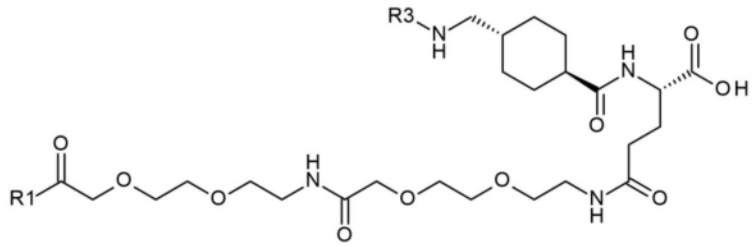
[0556]

		0235 (2x), 0096 (2x), 0097 (2x), 0098 (2x), 0099 (2x), 0100 (2x), 0101 (2x), 0231 (2x), 0232 (2x), 0233 (2x), 0234 (2x), 0255 (2x), 0039 (2x), 0484 (2x), 0072 (2x), 0073 (2x), 0074 (2x), 0075 (2x), 0076 (2x), 0077 (2x), 0086 (2x), 0087 (2x), 0105 (2x), 0259 (2x), 0260 (2x), 0261 (2x), 0280 (2x), 0281 (2x), 0284 (2x),

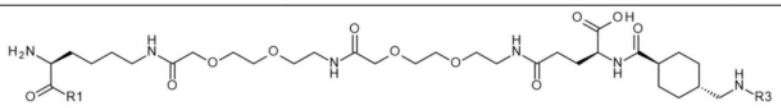
[0557]

		0285 (2x), 0292 (2x), 0294 (2x), 0295 (2x), 0296 (2x), 0297 (2x), 0299 (2x), 0396 (2x), 0397 (2x), 0411 (2x), 0475 (2x), 0482 (2x), 0483 (2x), 0509 (2x), 0516 (2x), 0528 (2x), 0575 (2x), 0576 (2x), 0577 (2x), 0578 (2x), 0629 (2x), 0056 (2x), 0057 (2x), 0071 (2x), 0089 (2x), 0090 (2x), 0106 (2x), 0109 (2x), 0116 (2x),

[0558]

		0127 (2x), 0128 (2x), 0129 (2x)
9		0044, 0045, 0159, 0552, 0110 (2x)
10		0661
11		0662, 0663
12		0660
13		0102, 0103, 0124, 0125, 0145, 0146, 0147
14		0035, 0095, 0120, 0254, 0263, 0264, 0265, 0266, 0267, 0268, 0269, 0270, 0272, 0414,

[0559]

		0415, 0416, 0417, 0431, 0440, 0503, 0504, 0511, 0512, 0518, 0539, 0561, 0179
15		0433, 0434, 0435, 0436, 0437, 0438, 0439, 0506, 0180

[0560] 共激动剂可以以具有相同的分子式和键合原子顺序但仅其原子在空间中的三维朝向不同的不同立体异构形式存在。在实验部分中使用标准的命名法,以名称以及结构的方式说明了示例共激动剂的立体异构现象。除非另有说明,否则本发明涉及具体衍生物的所有立体异构形式。

[0561] 生产方法

[0562] 例如,可以通过经典的肽合成,例如使用t-Boc或Fmoc化学法的固相肽合成或其他确立的技术,来生产本文公开的化合物,参见,例如,Greene和Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,John Wiley&Sons,1999;Florencio Zaragoza Dörwald, “Organic Synthesis on Solid Phase”,Wiley-VCH Verlag GmbH,2000;以及由W.C.Chan和P.D.White编著的“Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis”,Oxford University Press,2000。

[0563] 或者,可以通过重组方法来生产化合物,例如通过培养含有编码肽序列的DNA序列并能够在允许该肽表达的条件下在合适的营养培养基中表达该肽的宿主细胞。适合表达这些肽的宿主细胞的非限制性实例是大肠杆菌(Escherichia coli)、酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)和哺乳动物BHK或CHO细胞系。

[0564] 包含非天然氨基酸和/或共价连接的取代基的共激动剂可以如实验部分所述生产。

[0565] 实施例中包括制备多种公开化合物的方法的具体实例。

[0566] 本发明的另一方面涉及制备本文所述的肽的方法。

[0567] 本发明的另一方面涉及制备本文所述的受体共激动剂的方法。

[0568] 在一个实施方案中,制备本文所述化合物的方法包括固相肽合成步骤。取代基可以作为固相肽合成的部分顺序构建,或者单独产生并在肽合成后经由赖氨酸残基连接。

[0569] 在一个实施方案中,所述化合物通过两步过程产生,由此两个肽片段在取代基附接到肽片段之一上之后连接。

[0570] 药物组合物

[0571] 本文还公开了包含本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的药物组合物。包含GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的辅料的药物组合物可以使用本领域技术人员已知的方法制备。

[0572] 术语“药学上可接受的辅料”是指药物组合物中不是活性药物成分的任何成分。辅料可以是功能性的或惰性的,并且可以用于一种或多种目的。例如,辅料可以增强活性物质的吸收。辅料可以是缓冲剂、抗微生物防腐剂、等渗剂、载体、媒介物、填充剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、流动控制剂、结晶抑制剂、增溶剂、稳定剂、着色剂、调味剂、表面活性剂、乳化剂等。所使用的每种辅料的量可以在本领域的常规范围内变化。

[0573] 所述药物组合物可以适用于口服给药。可用于配制口服药物组合物的技术和辅料在以下文献中描述:Handbook of Pharmaceutical Excipients(例如,第8版,Sheskey等人编,American Pharmaceuticals Association and Pharmaceutical Press,Royal Pharmaceutical Society of Great Britain的出版部(2017),及后续版本);和Remington:The Science and Practice of Pharmacy(例如,第22版,Remington和Allen编,Pharmaceutical Press(2013),及后续版本)。

[0574] 药物制剂可以是含有活性药物成分的固体药物制剂(例如压缩的片剂或胶囊),例如作为冷冻干燥或喷雾干燥的组合物,并且可以原样使用、在使用前溶解或在制剂中与辅料组合。

[0575] 所述药物组合物可以是含有本文公开的化合物、N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸盐和一种或多种其他辅料的固体制剂,如本领域所述。例如,固体制剂可以如WO 2012/080471、WO2013/139694、WO 2013/189988、WO 2019/149880、WO2019/215063或WO2021/219710中所述。

[0576] 或者,所述药物组合物可以是液体制剂,如水性制剂。这样的液体组合物可能适合于口服给药或肠胃外给药。适合注射的液体组合物可采用制药工业的常规技术来制备,该常规技术包括酌情将成分溶解并混合以得到所需终产物。因此,根据一种程序,将本文所述的化合物溶解在适当pH的合适缓冲液中。例如,可以通过除菌过滤对组合物进行灭菌。可用于制备液体制剂的技术和辅料在以下文献中描述:Handbook of Pharmaceutical Excipients(例如,第8版,Sheskey等人编,American Pharmaceuticals Association and Pharmaceutical Press,Royal Pharmaceutical Society of Great Britain的出版部(2017),及后续版本);和Remington:The Science and Practice of Pharmacy(例如,第22版,Remington和Allen编,Pharmaceutical Press(2013),及后续版本)。

[0577] 药物适应症

[0578] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可用作药物。

[0579] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可用于以下医学治疗:

[0580] (i)预防和/或治疗所有形式的糖尿病,如高血糖症、2型糖尿病、糖耐量减低、1型糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、MODY(青年成熟发作型糖尿病)、妊娠糖尿病,和/或用于减少HbA1c;

[0581] (ii)延缓或预防糖尿病进展,如2型糖尿病的进展,延缓糖耐量减低(IGT)进展成需要胰岛素的2型糖尿病,和/或延缓无需胰岛素的2型糖尿病进展成需要胰岛素的2型糖尿

病；

[0582] (iii)例如通过减少食物摄入量、降低体重、抑制食欲、诱导饱腹感来预防和/或治疗饮食失调，如肥胖症；治疗或预防暴食症、饮食冲动、神经性贪食症和/或由抗精神病药或类固醇给药诱发的肥胖症；减少胃运动；和/或延缓胃排空；

[0583] (iv)成功减肥(无论是药物诱发的还是饮食和运动诱发的)后的体重维持——即，防止成功减肥后的体重增加；

[0584] (v)预防和/或治疗心血管疾病，如延缓或减少选自心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中、血运重建、因不稳定型心绞痛而住院以及因心力衰竭而住院的主要不良心血管事件(MACE)的发展。

[0585] (vi)预防和/或治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)；

[0586] (vii)预防和/或治疗认知障碍，例如由阿尔茨海默病引起的认知障碍。

[0587] 在一些实施方案中，所述适应症是(i)。在一些实施方案中，所述适应症是(ii)。在又一个特定方面，所述适应症是(iii)。在一些实施方案中，所述适应症是(iv)。在一些实施方案中，所述适应症是(v)。在一些实施方案中，所述适应症是(vi)。在一些实施方案中，所述适应症是(vii)。在一些实施方案中，所述适应症是2型糖尿病和/或肥胖症。

[0588] 如本文所用的，术语“治疗”是指对任何有需要的人类或其他脊椎动物受试者的医药治疗。所述受试者预期已经经历了由执业医师或兽医执业医师进行的体格检查，该执业医师已经给出了初步或明确的诊断，该诊断指明所述特定治疗的使用对所述人类或其他脊椎动物的健康是有益的。根据受试者健康的现状，所述治疗的时间安排和目的可随个体而异。因此，所述治疗可以是预防性的(防止性的)、姑息性的、对症的和/或治愈性的。

[0589] 在一些实施方案中，所述适应症是(i)和(iii)。在一些实施方案中，所述适应症是(ii)和(iii)。

[0590] 在一些实施方案中，罹患肥胖症的受试者是人，如成人或儿科病人(包括婴儿、儿童和青少年)。

[0591] 身体质量指数(BMI)是基于身高和体重的体脂量度。计算公式是BMI＝以千克为单位的体重/以米为单位的身高^2。罹患肥胖症的人类受试者可具有≥30的BMI；该受试者也可被称为肥胖的。在一些实施方案中，罹患肥胖症的人类受试者可具有≥35的BMI或在≥30至<40范围内的BMI。在一些实施方案中，该肥胖症为重度肥胖症或病态肥胖症，其中该人类受试者可具有≥40的BMI。

[0592] 在一些实施方案中，本发明涉及任选地在至少一种体重相关共病的存在下治疗或预防超重的方法。在一些实施方案中，本发明涉及所述制剂任选地在至少一种体重相关共病的存在下治疗或预防超重的用途。在一些实施方案中，罹患超重的受试者是人，如成人或儿科病人(包括婴儿、儿童和青少年)。在一些实施方案中，罹患超重的人类受试者可具有≥25的BMI，如≥27的BMI，如≥30的BMI，如≥35的BMI或≥40的BMI。在一些实施方案中，罹患超重的人类受试者具有25至<30范围内的BMI或27至<30范围内的BMI。在一些实施方案中，与体重相关的共病选自高血压、糖尿病(如2型糖尿病)、血脂异常、高胆固醇和阻塞性睡眠呼吸暂停。

[0593] 术语“体重减轻”可包括肥胖症和/或超重的治疗或预防。

[0594] 本文公开的化合物的给药可在初始身体质量指数(BMI)为30kg/m^{2}或更高(肥胖)

或者27kg/m^2或更高(超重)且存在至少一种与体重相关的共病(例如高血压、2型糖尿病或血脂异常)的成年或儿科患者中,作为低热量饮食和增加身体活动的辅助手段用于长期体重管理。

[0595] 给药频率

[0596] 本文公开的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂可以大约每天一次,如每12-36小时一次,如每18-30小时一次,如大约每24小时一次施用。

[0597] 本文公开的GLP-1胰淀素受体共激动剂可以大约每隔一天一次,如每36-60小时一次,如每42-54小时一次,如大约每48小时一次施用。

[0598] 本文公开的GLP-1胰淀素受体共激动剂可以大约每天两次,如每6-18小时一次,如每9-15小时一次,如大约每12小时一次施用。

[0599] 以下是本发明实施方案的非限制性列表。

[0600] 实施方案

[0601] 1.GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含根据式I的多肽(R1):

[0602] Z1-Z2-Z3,

[0603] 其包含1-3个赖氨酸(Lys,K)残基且任选地不含二硫键;其中:

[0604] • Z1为相对于SEQ ID NO:1(人GLP-1(7-37))包含最多9个氨基酸修饰的GLP-1受体激动剂肽;

[0605] • Z2为可选的肽连接体;

[0606] • Z3为胰淀素受体激动剂肽,其包含C末端酰胺和相对于SEQ ID NO:79最多7个氨基酸修饰。

[0607] 2.GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含根据式I的多肽(R1):

[0608] Z1-Z2-Z3,

[0609] 其包含1-3个赖氨酸(Lys,K)和/或半胱氨酸(Cys,C)残基且不含二硫键;其中:

[0610] • Z1为相对于SEQ ID NO:1(人GLP-1(7-37))包含最多9个氨基酸修饰的GLP-1受体激动剂肽;

[0611] • Z2为可选的肽连接体;

[0612] • Z3为胰淀素受体激动剂肽,其包含C末端酰胺和相对于SEQ ID NO:79最多7个氨基酸修饰。

[0613] 3.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其进一步包含通过所述1-3个赖氨酸残基与所述多肽(R1)连接的1-3个延长部分(R2-R3)。

[0614] 4.根据前述实施方案所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含1-3个赖氨酸残基。

[0615] 5.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含1-2个赖氨酸残基。

[0616] 6.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含1个赖氨酸残基。

[0617] 7.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含1-3个半胱氨酸残基。

[0618] 8.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含1-

2个半胱氨酸残基。

[0619] 9.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含1个半胱氨酸残基。

[0620] 10.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置9、10、12、16、17、20、21、24、25、28、29、30和/或31中的任一位置或其组合处包含0-3个赖氨酸(Lys,K)残基。

[0621] 11.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在以下位置处包含2个赖氨酸(Lys,K)残基:

[0622] • 12以及21、30或31任一,或者

[0623] • 21以及30或31。

[0624] 12.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在以下位置处包含2个赖氨酸(Lys,K)残基:

[0625] • 12以及21或30,或者

[0626] • 21和31。

[0627] 13.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)在位置12、17、20、21、28、30或31中的任一位置处包含1个赖氨酸残基(Lys,K)。

[0628] 14.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)在位置31处包含1个赖氨酸残基(Lys,K)。

[0629] 15.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述肽连接体(Z2)包含0-3个赖氨酸(K)残基。

[0630] 16.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述肽连接体(Z2)包含1-2个赖氨酸(Lys,K)残基。

[0631] 17.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述肽连接体(Z2)包含1个赖氨酸(Lys,K)残基。

[0632] 18.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述肽连接体(Z2)包含0-3个半胱氨酸(Cys,C)残基。

[0633] 19.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述肽连接体(Z2)包含1-2个半胱氨酸(Cys,C)残基。

[0634] 20.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述肽连接体(Z2)包含1个半胱氨酸(Cys,C)残基。

[0635] 21.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)包含0-3个赖氨酸(Lys,K)残基。

[0636] 22.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)包含0-3个半胱氨酸(Cys,C)残基。

[0637] 23.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256在位置1、2、3、7、14、

18、20、23和/或29中的任一位置处包含1-3个赖氨酸(Lys,K)残基。

[0638] 24.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256在位置14、18、20、23、29中的任一位置处包含1个赖氨酸(Lys,K)残基。

[0639] 25.根据前述权利要求中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256在位置18处包含1个赖氨酸(Lys,K)残基。

[0640] 26.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含根据式II(SEQ ID NO:238)的GLP-1受体激动剂(Z1):

[0641] Xaa1-Xaa2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Xaa9-Xaa10-Ser-Xaa12-Tyr-

[0642] Leu-Glu-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Xaa22-Xaa23-Xaa

[0643] 24-Xaa25-Leu-Val-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31,

[0644] 并且其中

[0645] Xaa1为His(H)或Imp,

[0646] Xaa2为Aib、Ala(A)、Gly(G)或Trp(W),

[0647] Xaa9为Cys(C)、Asp(D)或Lys(K),

[0648] Xaa10为Cys(C)、Lys(K)或Val(V),

[0649] Xaa12为Cys(C)、Lys(K)、Arg(R)或Ser(S),

[0650] Xaa16为Cys(C)、Glu(E)、Gly(G)或Lys(K),

[0651] Xaa17为Cys(C)、Gln(Q)或Lys(K),

[0652] Xaa19为Ala(A)或Val(V),

[0653] Xaa20为Cys(C)、Lys(K)或Arg(R),

[0654] Xaa21为Cys(C)、Glu(E)或Lys(K),

[0655] Xaa22为Phe(F)、Trp(W)或Tyr(Y),

[0656] Xaa23为Ile(I)、Leu(L)或Val(V),

[0657] Xaa24为Ala(A)、Cys(C)、Glu(E)或Lys(K),

[0658] Xaa25为Cys(C)、Lys(K)或Trp(W),

[0659] Xaa28为Cys(C)、Lys(K)或Arg(R),

[0660] Xaa29为Cys(C)、Lys(K)或Gly(G),

[0661] Xaa30为Ala(A)、Cys(C)、Gly(G)、Lys(K)、Arg(R)

[0662] 或不存在,

[0663] Xaa31为Ala(A)、Cys(C)、Lys(K)、Gly(G)、Gln(Q)

[0664] 或不存在。

[0665] 27.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含根据式II(SEQ ID NO:255)的GLP-1受体激动剂(Z1):

[0666] Xaa1-Xaa2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Xaa9-Xaa10-Ser-Xaa12-Tyr-

[0667] Leu-Glu-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Xaa22-Xaa23-Xaa

[0668] 24-Xaa25-Leu-Val-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31,

[0669] 并且其中

[0670] Xaa1为His(H)或Imp，

[0671] Xaa2为Aib、Ala(A)、Gly(G)或Trp(W)，

[0672] Xaa9为Asp(D)或Lys(K)，

[0673] Xaa10为Lys(K)或Val(V)，

[0674] Xaa12为Lys(K)、Arg(R)或Ser(S)，

[0675] Xaa16为Glu(E)、Gly(G)或Lys(K)，

[0676] Xaa17为Gln(Q)或Lys(K)，

[0677] Xaa19为Ala(A)或Val(V)，

[0678] Xaa20为Lys(K)或Arg(R)，

[0679] Xaa21为Glu(E)或Lys(K)，

[0680] Xaa22为Phe(F)、Trp(W)或Tyr(Y)，

[0681] Xaa23为Ile(I)、Leu(L)或Val(V)，

[0682] Xaa24为Ala(A)、Glu(E)或Lys(K)，

[0683] Xaa25为Lys(K)或Trp(W)，

[0684] Xaa28为Lys(K)或Arg(R)，

[0685] Xaa29为Lys(K)或Gly(G)，

[0686] Xaa30为Ala(A)、Gly(G)、Lys(K)、Arg(R)或不存在,Xaa31为Ala(A)、Lys(K)、Gly(G)、Gln(Q)或不存在。

[0687] 28.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置22处不包含异亮氨酸(Ile,I)。

[0688] 29.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置22处包含苯丙氨酸(Phe,F)、色氨酸(W)或酪氨酸(Tyr,Y)。

[0689] 30.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置22处包含苯丙氨酸(Phe,F)。

[0690] 31.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置23处包含异亮氨酸(Ile,I)、亮氨酸(Leu,L)或缬氨酸(Val,V)。

[0691] 32.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置23处包含异亮氨酸(Ile,I)。

[0692] 33.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含根据式II(SEQ ID NO:255)的GLP-1受体激动剂(Z1)：

[0693] Xaa1-Xaa2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Xaa9-Xaa10-Ser-Xaa12-Tyr

[0694] -Leu-Glu-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Ile-Xaa24-

[0695] Xaa25-Leu-Val-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31，

[0696] 其中

[0697] Xaa1为His(H)或Imp，

[0698] Xaa2为Aib、Ala(A)、Gly(G)或Trp(W)，

[0699] Xaa9为Asp(D)或Lys(K)，

[0700] Xaa10为Lys(K)或Val(V)，

[0701] Xaa12为Lys(K)、Arg(R)或Ser(S)，

[0702] Xaa16为Glu(E)、Gly(G)或Lys(K)，

[0703] Xaa17为Gln(Q)或Lys(K)

[0704] Xaa19为Ala(A)或Val(V)，

[0705] Xaa20为Lys(K)或Arg(R)，

[0706] Xaa21为Glu(E)或Lys(K)，

[0707] Xaa24为Ala(A)、Glu(E)或Lys(K)，

[0708] Xaa25为Lys(K)或Trp(W)，

[0709] Xaa28为Lys(K)或Arg(R)

[0710] Xaa29为Lys(K)或Gly(G)，

[0711] Xaa30为Ala(A)、Gly(G)、Lys(K)、Arg(R)或不存在，Xaa31为Ala(A)、Lys(K)、Gly(G)、Gln(Q)或不存在。

[0712] 34.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，

[0713] 其中Z1为

[0714] Xaa1-Xaa2-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Xaa9-Xaa10-S-Xaa12-Tyr-Leu

[0715] -Glu-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Ile-Xaa24-Xaa25-

[0716] Leu-Val-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31，

[0717] 并且其中

[0718] Xaa1为His(H)或Imp，

[0719] Xaa2为Aib、Ala(A)、Gly(G)或Trp(W)，

[0720] Xaa9为Cys(C)或Asp(D)，

[0721] Xaa10为Cys(C)或Val(V)，

[0722] Xaa12为Cys(C)、Arg(R)或Ser(S)，

[0723] Xaa16为Cys(C)、Glu(E)或Gly(G)

[0724] Xaa17为Cys(C)或Gln(Q)，

[0725] Xaa19为Ala(A)或Val(V)，

[0726] Xaa20为Cys(C)或Arg(R)，

[0727] Xaa21为Cys(C)或Glu(E)，

[0728] Xaa24为Ala(A)、Cys(C)或Glu(E)

[0729] Xaa25为Cys(C)或Trp(W)，

[0730] Xaa28为Cys(C)或Arg(R)，

[0731] Xaa29为Cys(C)或Gly(G)，

[0732] Xaa30为Cys(C)、Ala(A)、Gly(G)、Arg(R)或不存在，Xaa31为Ala(A)、Cys(C)、Gly(G)、Gln(Q)或不存在。

[0733] 35.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其中所

述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256在位置12处不包含脯氨酸(Pro,P)。

[0734] 36.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256在位置12处包含亮氨酸(Leu,L)。

[0735] 37.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256包含位置12处的亮氨酸(Leu12)。

[0736] 38.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中可选的连接体Z2不存在或者包含1-30、1-25或1-20个天然存在的氨基酸残基(SEQ ID NO:239)。

[0737] 39.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中可选的连接体Z2包含0-20个选自Ala(A)、Glu(E)、Gly(G)、Lys(K)、Pro(P)和Gln(Q)的氨基酸残基。

[0738] 40.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中可选的连接体Z2为表1中列出的那些中的任一种。

[0739] 41.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含根据式III(SEQ ID NO:240)的胰淀素受体激动剂肽(Z3):

[0740] Xaa1-Xaa2-Xaa3-Leu-Ser

[0741] Thr-Xaa7-Ala-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Xaa14-Glu-Leu-His-Xaa18-Leu

[0742] -Xaa20-Thr-Leu-Xaa23-Arg-Thr-Glu-Thr-Gly-Xaa29-Gly-Ser-Xaa32,其中

[0743] Xaa1为Ala(A)、Cys(C)、Lys(K)或不存在,

[0744] Xaa2为Cys(C)、Lys(K)或Ser(S),

[0745] Xaa3为Cys(C)、Glu(E)、Lys(K)或Arg(R),

[0746] Xaa7为Ala(A)、Cys(C)、Glu(E)或Lys(K),

[0747] Xaa14为Ala(A)、Cys(C)或Lys(K),

[0748] Xaa18为Cys(C)、Glu(E)、Lys(K)或Gln(Q),

[0749] Xaa20为Ala(A)、Cys(C)或Lys(K),

[0750] Xaa23为Cys(C)、Lys(K)或Pro(P),

[0751] Xaa29为Cys(C)、Ser(S)或Lys(K),且

[0752] Xaa32为Pro(P)或Tyr(Y)。

[0753] 42.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含根据式III(SEQ ID NO:256)的胰淀素受体激动剂(Z3):

[0754] Xaa_1-Xaa_2-Xaa_3-Leu-Ser-Thr-Xaa_7-Ala-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Xaa_{14}-

[0755] Glu-Leu-His-Xaa_{18}-Leu-Xaa_{20}-Thr-Leu-Xaa_{23}-Arg-Thr-Glu-Thr-Gly-

[0756] Xaa_{29}-Gly-Ser-Xaa_{32},

[0757] 其中

[0758] Xaa1为Ala(A)或Lys(K)或不存在,

[0759] Xaa2为Lys(K)或Ser(S),

[0760] Xaa3为Glu(E)、Lys(K)或Arg(R)，

[0761] Xaa7为Ala(A)、Glu(E)或Lys(K)，

[0762] Xaa14为Ala(A)或Lys(K)，

[0763] Xaa18为Glu(E)、Lys(K)或Gln(Q)，

[0764] Xaa20为Ala(A)或Lys(K)，

[0765] Xaa23为Lys(K)或Pro(P)，

[0766] Xaa29为Ser(S)或Lys(K)，且

[0767] Xaa32为Pro(P)或Tyr(Y)。

[0768] 43.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于人GLP-1(7-37)包含2、3、4、5、6、7、8或9个氨基酸修饰。

[0769] 44.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)包含1或2个以1或2个非天然氨基酸对天然存在的氨基酸残基的置换。

[0770] 45.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于人GLP-1(7-37)在位置7处，或者相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置1处包含咪唑丙酰基(Imp)。

[0771] 46.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其中所述GLP-1受体激动剂(Z1)相对于人GLP-1(7-37)在位置8处，或者相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置2处包含α-氨基异丁酰基(Aib)。

[0772] 47.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其中所述GLP-1受体激动剂肽(Z1)相对于人GLP-1(7-37)在位置8、25、30或37中的任一位置处，或者相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置2、19、24或31中的任一位置处包含丙氨酸(Ala,A)。

[0773] 48.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其中所述GLP-1受体激动剂(Z1)相对于人GLP-1(7-37)在位置26或34中的任一位置处，或者相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置18或26中的任一位置处包含精氨酸残基(Arg,R)。

[0774] 49.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其中所述GLP-1受体激动剂(Z1)相对于人GLP-1(7-37)在位置15处，或者相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置9处包含天冬氨酸残基(Asp,D)。

[0775] 50.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其中所述GLP-1受体激动剂(Z1)相对于人GLP-1(7-37)在位置22、27或30中的任一位置处，或者相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置16、21或24中的任一位置处包含谷氨酸残基(Glu,E)。

[0776] 51.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其中所述GLP-1受体激动剂(Z1)相对于人GLP-1(7-37)在位置8或36中的任一位置处，或者相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置2或30中的任一位置处包含甘氨酸残基(Gly,G)。

[0777] 52.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂，其中所述GLP-1受体激动剂(Z1)相对于人GLP-1(7-37)在位置7处，或者相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置1处包含组氨酸残基(His,H)。

[0778] 53.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂(Z1)相对于人GLP-1(7-37)在位置18处,或者相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置12处包含丝氨酸残基(Ser,S)。

[0779] 54.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂(Z1)相对于人GLP-1(7-37)在位置8或31中的任一位置处,或者相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置2或25中的任一位置处包含色氨酸残基(Trp,W)。

[0780] 55.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述GLP-1受体激动剂(Z1)相对于人GLP-1(7-37)在位置16或25中的任一位置处,或者相对于SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255在位置10或19中的任一位置处包含缬氨酸残基(Val,V)。

[0781] 56.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:79包含0、1、2、3或4个氨基酸修饰。

[0782] 57.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:79包含0、1、2或3个氨基酸修饰。

[0783] 58.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:79包含0、1或2个氨基酸修饰。

[0784] 59.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:79包含0或1个氨基酸修饰。

[0785] 60.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256在位置1、2、3、7、10、14、18、20、23或29中的任一位置处包含赖氨酸(Lys,K)残基。

[0786] 61.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256在位置2、14、18、20、23或29中的任一位置处包含赖氨酸(Lys,K)残基。

[0787] 62.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256在位置3处包含精氨酸(Arg,R)残基。

[0788] 63.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256在位置7处包含Glu(E)残基。

[0789] 64.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述胰淀素受体激动剂肽(Z3)相对于SEQ ID NO:79在位置12处包含Leu(L)。

[0790] 65.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中Z1是选自SEQ ID NO:2-78的GLP-1受体激动剂。

[0791] 66.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中Z2是表1中呈现的任何氨基酸残基或肽。

[0792] 67.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中Z3是选自SEQ ID NO:79-88的胰淀素受体激动剂肽(Z3)。

[0793] 68.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其进一步包含与每个赖氨酸残基连接的延长部分。

[0794] 69.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中每个赖氨酸残基均被酰化。

[0795] 70.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述延长部分包含C14-C20二酸。

[0796] 71.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述延长部分包含C14二酸、C16二酸、C18二酸、C20二酸、C18-四唑、C14-磺酸、4-(9-羧基壬基氧基)苯甲酸、4-(10-羧基癸基氧基)苯甲酸或3-(9-羧基壬基氧基)苯甲酸。

[0797] 72.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含两个C14二酸、C16二酸或C18二酸。

[0798] 73.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其包含三个C14二酸。

[0799] 74.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其中所述赖氨酸连接至表3中呈现的可选连接体(“R2”)中的任一个。

[0800] 75.GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,共包含选自SEQ ID NO:117-236中的任一个的多肽。

[0801] 76.GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂,其选自实施例1a中鉴定的那些中的任一个。

[0802] 77.根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的药学上可接受的盐。

[0803] 78.包含根据前述实施方案中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的药物制剂。

[0804] 79.根据前述实施方案中任一项所述的药物制剂,其用于口服给药。

[0805] 80.根据前述实施方案中任一项所述的药物制剂,其为固体药物制剂。

[0806] 81.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物制剂,其为片剂。

[0807] 82.根据前述实施方案所述的片剂,其包含N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸钠和硬脂酸镁。

[0808] 83.根据前述实施方案所述的片剂,其包含75-600mg N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸钠和7-8.5mg硬脂酸镁。

[0809] 84.根据实施方案78-83中任一项所述的药物制剂,其用于大约每天一次给药,例如每12-36小时一次,例如每18-30小时一次,例如大约每24小时一次。

[0810] 85.根据实施方案1-77中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂或根据实施方案78-84中任一项所述的制剂,其用作药物。

[0811] 86.根据实施方案1-77中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂或根据实施方案78-84中任一项所述的制剂,其用于治疗初始身体质量指数(BMI)为27或更高,如30或更高的受试者。

[0812] 87.根据实施方案1-77中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂或根据实施方案78-84中任一项所述的制剂,其用于治疗初始身体质量指数(BMI)为27或更高且患有至少一种与体重相关的共病的受试者。

[0813] 88.根据实施方案1-77中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂或根据实施方案78-84中任一项所述的制剂,其在初始身体质量指数(BMI)为30kg/m^2或更高(肥胖)

或者27kg/m^2或更高(超重)且存在至少一种与体重相关的共病的成年受试者中,作为低热量饮食和增加身体活动的辅助手段用于长期体重管理。

[0814] 89.根据前述实施方案所述的用途,其中所述共病是糖尿病和/或心血管疾病。

[0815] 90.根据实施方案1-77中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂或根据实施方案78-84中任一项所述的制剂,其用于治疗患有糖尿病如II型糖尿病的受试者。

[0816] 91.根据实施方案1-77中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂或根据实施方案78-84中任一项所述的制剂,其用于治疗和/或预防心血管疾病。

[0817] 92.根据实施方案1-77中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂或根据实施方案78-84中任一项所述的制剂,其用于治疗NASH。

[0818] 93.根据实施方案1-77中任一项所述的GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂或根据实施方案78-84中任一项所述的制剂,其用于治疗和/或预防认知障碍,例如由阿尔茨海默病引起的认知障碍。

[0819] 实施例

[0820] 实施例1:GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂和比较化合物的合成

[0821] 该实施例提供了根据本发明的许多化合物的身份、制备材料和合成方法。

[0822] 还提供了本文所述的比较化合物的身份、制备材料和合成方法。

[0823] 材料与方法

[0824] 缩写列表

[0825] 以下按字母顺序列出的缩写在下文使用:

[0826] Ac:乙酰基

[0827] Aib:α-氨基异丁酸

[0828] AUC:曲线下面积

[0829] Boc:叔丁氧羰基

[0830] DCM:二氯甲烷

[0831] DIC:二异丙基碳二亚胺

[0832] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺或Hünig碱

[0833] DMF:二甲基甲酰胺

[0834] DODT:3,6-二氧杂-1,8-辛二硫醇

[0835] DTT:二硫苏糖醇

[0836] EDTA:乙二胺四乙酸

[0837] ELISA:酶联免疫吸附测定

[0838] Fmoc:9-芴基甲氧羰基

[0839] HFIP:1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇或六氟异丙醇

[0840] HOBt:1-羟基苯并三唑

[0841] HPLC:高效液相色谱法

[0842] HSA:人血清白蛋白

[0843] Imp:咪唑丙酰基

[0844] i.v.:静脉内

[0845] LCMS或LC-MS:液相色谱质谱法

[0846] MeCN:乙腈

[0847] Mtt:4-甲基三苯甲基

[0848] NHS:N-羟基琥珀酰亚胺

[0849] NMP:N-甲基吡咯烷酮

[0850] Oxyma Pure®:氰基-羟基亚氨基-乙酸乙酯

[0851] PK:药代动力学

[0852] QTof:定量飞行时间

[0853] s.c.:皮下

[0854] SD:标准偏差

[0855] SEC-HPLC:尺寸排阻高效液相色谱法

[0856] SEM:平均值的标准误差

[0857] tBu:叔丁基

[0858] TFA:三氟乙酸

[0859] TIS:三异丙基硅烷

[0860] Trt:三苯基甲基或三苯甲基

[0861] Trx:氨甲环酸

[0862] UPLC:超高效液相色谱法

[0863] 一般制备方法

[0864] 本节涉及固相肽合成的一般方法(SPPS法,包括从树脂上切割肽和去除保护基及其纯化的方法)。还包括用于检测和表征所得肽的LCMS法。

[0865] 用于制备C末端肽酰胺的树脂是PAL Amide AM树脂(例如加载0.6mmol/g)或H-Rink Amide-ChemMatrix树脂(例如加载0.5mmol/g)或Rink Amide AM聚苯乙烯树脂(例如加载0.3-0.7mmol/g)或Tentagel® rink酰胺树脂(例如加载0.2-0.3mmol/g)或适用于SPPS的类似树脂。

[0866] 使用的经Fmoc保护的氨基酸衍生物尤其包括推荐的标准:例如AAPPTEC、Anaspec、Bachem、ChemImpex、Iris Biotech、Midwest Biotech、Gyros Protein Technologies或Novabiochem提供的Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH或Fmoc-Trp-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Lys(Mtt)-OH、Fmoc-Aib-OH等。在一些困难的序列中采用了其他结构单元,如Fmoc-伪脯氨酸和类似的衍生物。在没有其他任何说明时,使用天然L型的氨基酸。通过使用预先安装有Boc基团的试剂(例如Boc-His(Trt)-OH,用于在N末端具有His的肽),或者通过在肽N末端安装氨基酸后将N末端Fmoc保护基交换为Boc保护基,对N末端氨基酸在α氨基处进行Boc保护。在侧链安装相关的情况下使用Fmoc-Lys(Mtt)-OH和类似的衍生物,例如但不限于在ε氨基位置处带有正交保护基的Fmoc-Lys(ivDDE)等。使用合适的正交脱保护剂如DCM中的HFIP将会释放ε氨基衍生物,并且通过SPPS逐步安装侧链或通过将ε氨基官能团直接偶联到活化酯(例如NHS酯)侧链结构单元来安装侧链。

[0867] 在使用SPPS进行逐步侧链连接的情况下，使用以下适当保护的结构单元，诸如但不限于Fmoc-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸(Fmoc-OEG-OH)、Fmoc-氨甲环酸(Fmoc-Trx-OH)、Fmoc-Glu-OtBu、十八烷二酸单叔丁酯、十九烷二酸单叔丁酯、二十烷二酸单叔丁酯、十六烷二酸单叔丁酯、十四烷二酸单叔丁酯或4-(9-羧基壬基氧基)苯甲酸叔丁酯。下述所有操作均在50-450μmol的合成规模范围内进行。

[0868] 肽基骨架的SPPS：

[0869] 使用基于Fmoc的化学法，在来自Protein Technologies(Tucson,AZ 85714U.S.A.)的SymphonyX Solid Phase Peptide Synthesizer上进行SPPS。用含有0至0.2M Oxyma的DMF中的20％哌啶实现Fmoc脱保护。使用DIC/Oxyma Pure®进行肽偶联。将氨基酸/Oxyma Pure®溶液(在DMF中0.3M/0.3M,3-12倍摩尔过量)添加到树脂中，随后加入相同摩尔当量的DIC(作为DMF中的0.6-1.5M溶液)和可力丁(collidine)(在DMF中1.5M)。使用以下步骤完成逐步组装：1)用DMF对树脂进行预溶胀；2)使用含有0至0.2M Oxyma Pure®的DMF中的20％哌啶进行1-5次处理，每次5-30min，由此进行Fmoc脱保护；3)用DMF洗涤以除去痕量的哌啶；4)通过使3-12当量的Fmoc-氨基酸的0.3M溶液(在含有0.3M Oxyma Pure®的DMF中)与等摩尔体积的DIC和可力丁混合1-12小时，进行Fmoc-氨基酸的偶联。在空间位阻氨基酸的情况下，该偶联步骤重复一次或两次；5)用DMF洗涤以除去过量的试剂；6)在组装完成时用DCM进行最终洗涤，这使树脂准备好在赖氨酸侧链上连接修饰基团。

[0870] 或者，使用基于Fmoc的化学法，在来自Protein Technologies(Tucson,AZ 85714U.S.A.)的SymphonyX Solid Phase Peptide Synthesizer上进行SPPS。用含有0至0.2M Oxyma的DMF中的20％哌啶实现Fmoc脱保护。使用DIC/Oxyma Pure®进行肽偶联。将氨基酸/Oxyma Pure®溶液(在DMF中0.3M/0.3M,3-12倍摩尔过量)添加到树脂中，随后加入相同摩尔当量的DIC(作为DMF中的0.6M溶液)。使用以下步骤完成逐步组装：1)用DMF对树脂进行预溶胀；2)使用含有0至0.2M Oxyma Pure®的DMF中的20％哌啶进行1-5次处理，每次5-30min，由此进行Fmoc脱保护；3)用DMF洗涤以除去痕量的哌啶；4)通过使3-12当量的Fmoc-氨基酸的0.3M溶液(在含有0.3M Oxyma Pure®的DMF中)与等摩尔体积的DIC混合1-12小时，进行Fmoc-氨基酸的偶联。在空间位阻氨基酸的情况下，该偶联步骤重复一次或两次；5)用DMF洗涤以除去过量的试剂；6)在组装完成时用DCM进行最终洗涤，这使树脂准备好在赖氨酸侧链上连接修饰基团。

[0871] 或者，使用制造商提供的机器方案，根据Fmoc策略在Prelude固相肽合成仪(Protein Technologies,Tucson,USA)上合成经保护的肽基树脂。通过使用在DMF中DIC(二环己基碳二亚胺)和Oxyma Pure(2-氰基-2-(羟基亚氨基)-乙酸乙酯,Merck,Novabiochem,瑞士)介导的偶联来完成偶联。采用相对于树脂取代过量4-8倍的氨基酸(4-8当量)，如上所述完成Fmoc-氨基酸的偶联。偶联时间在1小时直到6小时的范围内。采用双偶联程序(1小时+1小时)对Fmoc-Arg(pbf)-OH进行偶联。使用以下步骤在Prelude上完成逐步固相组装：1)使用DMF中的20-25％哌啶进行脱保护(去除Fmoc)2x4-10 min，步骤2)用DMF和DCM洗涤(去除哌啶)，步骤3)通过添加1/10体积的在DMF中的3M DIC和1/10体积的在DMF中的可力丁启动，使3-10当量过量的Fmoc-氨基酸(在DMF中的0.3M Oxyma Pure中的0.3M Fmoc-氨基酸)偶联1-4小时。通过不时用氮气鼓泡进行混合，步骤4)洗涤(使用DMF和DCM去除过量的氨基

酸和试剂)。最后一步包括用DCM洗涤,这使树脂准备好在赖氨酸侧链上连接修饰基团。

[0872] 侧链与同树脂结合的经保护的肽骨架的连接:

[0873] 通过用合适的正交脱保护混合物例如但不限于含有0-5%TIS的DCM中的20-30%HFIP洗涤树脂多个循环(例如1x5min和2x20min),然后用哌啶、DMF和DCM洗涤,来去除N-ε-赖氨酸Mtt保护基。

[0874] 手动地或如该方法部分"肽基骨架的SPPS"所述在固相肽合成仪上进行酰化,该固相肽合成仪例如是但不限于来自Protein Technologies(Tucson,AZ 85714U.S.A.)的SymphonyX Solid Phase Peptide Synthesizer,其中采用逐步添加结构单元,例如但不限于Fmoc-8-氨基-3,6-二氧杂辛酸(Fmoc-OEG-OH)、Fmoc-Glu-OtBu、Fmoc-氨甲环酸(Fmoc-Trx-OH)。使用合适的结构单元,例如但不限于十八烷二酸单叔丁酯、二十烷二酸单叔丁酯、十六烷二酸单叔丁酯、十四烷二酸单叔丁酯,4-(9-羧基壬基氧基)苯甲酸叔丁酯,实现脂肪酸部分的引入。

[0875] 或者,可以使用配备有活化酯例如NHS的合适的侧链结构单元,如本节第一部分所述,在去除Mtt基团后直接在一个步骤中安装侧链部分。

[0876] 树脂结合的肽的切割和纯化

[0877] 合成后,用DCM洗涤树脂,并在1-20体积%清除剂例如但不限于水、TIS、DTT和DODT的存在下用TFA混合物对肽基树脂进行处理。切割反应通常在室温下进行,持续时间为1-3小时。或者,可以在升高的温度(例如50摄氏度)下进行较短时间(15-60分钟)的切割。切割反应之后使用冷(例如5摄氏度)乙醚对粗肽进行沉淀。将沉淀物用乙醚洗涤,并溶解于水和MeCN的合适的混合物中。任选地,使用合适的水混溶性共溶剂,如乙酸。

[0878] 通过反相制备型HPLC(Waters Deltaprep 4000)在含有C18-硅胶的柱上纯化该粗肽溶液。用梯度逐渐增加的含有0.1%TFA的MeCN水溶液进行洗脱。通过分析型UPLC分析相关级分。合并含有纯目标肽的级分并冷冻干燥。

[0879] 备选地,或者当需要进一步纯化时,将如上所述分离出的粗肽或冻干肽TFA盐溶解在基于常见缓冲盐(例如但不限于磷酸氢钠或碳酸氢铵)的中性(例如pH 7-8)水性缓冲液中,并用反相制备型HPLC(Waters Deltaprep 4000)在含有C18-硅胶的柱上纯化。用MeCN在水性缓冲液(例如但不限于磷酸钠(5-100mM,pH 7-8,或2-40g/l碳酸氢铵)中逐渐增加的梯度进行洗脱。通过分析型UPLC分析相关级分。合并含有纯目标肽的级分,并用TFA酸化至pH 2,并用水稀释直至MeCN的总浓度<20%。任选地,通过使用真空过滤将所得混合物脱气。然后在含有C18-硅胶的柱上通过反相制备型HPLC(Waters Deltaprep 4000)纯化该溶液。用梯度逐渐增加的含有0.1%TFA的MeCN水溶液进行洗脱。通过分析型UPLC分析相关级分。合并含有纯目标肽的级分并冷冻干燥。LCMS表征方法:

[0880] LCMS34:

[0881] LCMS34在由Waters Acquity UPLC H Class系统和Waters Xevo G2-XS QTof组成的装置上执行。洗脱液:A:0.1%甲酸的MQ水溶液;B:0.1%甲酸的MeCN溶液。

[0882] 通过将适当体积的样品注射到柱上并用A和B的梯度洗脱,在RT(柱温40℃)下进行该分析。UPLC条件、检测器设置和质谱仪设置为:柱:Waters Acquity BEH,C-18,1.7μm,2.1mm x 50mm。梯度:4.0min期间线性5%-95%B,流速为0.4ml/min。检测:MS解析模式,电离方法:ES。扫描:50-4000amu。

[0883] LCMS36：

[0884] LCMS36在由Waters Acquity UPLC H Class系统和Waters Xevo G2-XS QTof组成的装置上执行。洗脱液：A：0.1％甲酸的MQ水溶液；B：0.1％甲酸的MeCN溶液。

[0885] 通过将适当体积的样品注射到柱上并用A和B的梯度洗脱，在RT(柱温60℃)下进行该分析。UPLC条件、检测器设置和质谱仪设置为：柱：Phenomenex Aeris，C-4，3.6μm宽孔，2.1mm x 50mm。梯度：在8分钟内逐步进行；在1.0min期间5％-25％B，在6分钟期间25％-65％B，在0.5分钟期间65-95％B，95％B等度洗脱0.5分钟，流速为0.4ml/min。检测：MS解析模式，电离方法：ES。扫描：50-4000amu。

[0886] LCMS_ZQ：

[0887] LCMS_ZQ在由Waters Acquity UPLC系统与Waters Acquity TUV检测器和Waters Micromass ZQ 2000检测器耦接组成的LCMS仪器上进行。洗脱液：A-0.05％TFA的MQ水溶液；B-0.05％TFA的乙腈溶液。

[0888] 通过将适当体积(0.2-10μl)的样品注射到柱上并用A和B的梯度洗脱，在RT(柱温40℃)下进行该分析。柱：Waters Acquity UPLC BEH，C-18，1.7μm，2.1mm x 50mm。梯度运行时间：在4.5min内线性5-95％B，然后95％B持续0.5min，95-5％B持续0.5min，5％B持续0.5min，流速为0.45ml/min。检测：电离方法：电喷雾正性，扫描范围：200-2048(m/z)，毛细管电压：3.0kV，锥形电压：20V，扫描时间：0.9s，扫描间延迟：0.1s，检测方法：四极。

[0889] LCMS01：

[0890] LCMS_01在由Waters Acquity UPLC系统和来自Micromass的LCT Premier XE质谱仪组成的装置上进行。洗脱液：A：0.1％甲酸的MQ水溶液；B：0.1％甲酸的MeCN溶液。通过将适当体积的样品注射到柱上并用A和B的梯度洗脱，在RT(柱温40℃)下进行该分析。UPLC条件、检测器设置和质谱仪设置为：柱：Waters Acquity UPLC BEH，C-18，1.7μm，2.1mm x 50mm。梯度：4.0min期间线性5％-95％B，流速为0.4ml/min。检测：214nm(来自TUV(可调谐的UV检测器)的模拟输出)MS电离模式：API-ES。扫描：500-2000原子质量单位(amu)。

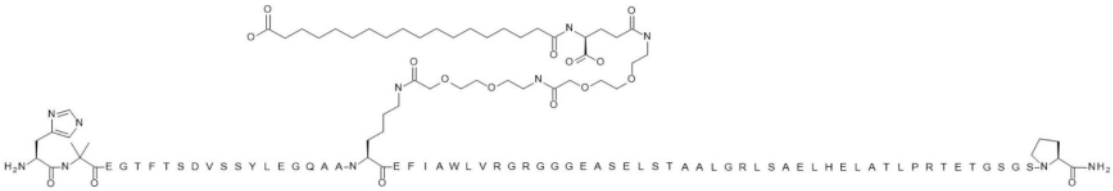
[0891] 制备的化合物

[0892] 实施例1a：根据本发明的化合物

[0893] 化合物0007

[0894] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰

[0895] 基])-EFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[0896] 

[0897] C_{332} H_{531} N_{89} O_{112}

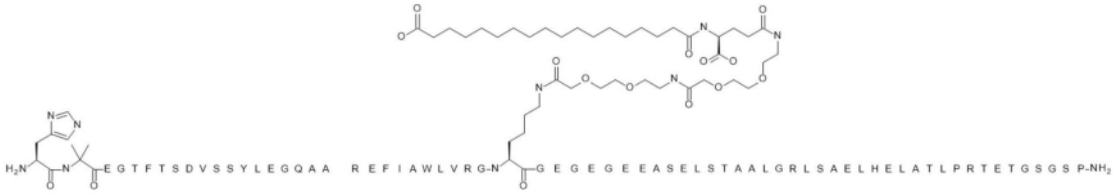
[0898] 计算的分子量(平均值)：7561.3g/mol

[0899] 单同位素质量：7556.9g/molLCMS34：实测$(M+5H)^{5+}$1513.3(最丰富的)

[0900] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:117

[0901] 化合物0009

[0902] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GEGEGEEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[0903] 

[0904] $C_{347}H_{552}N_{92}O_{121}$

[0905] 计算的分子量(平均值):7948.6g/mol

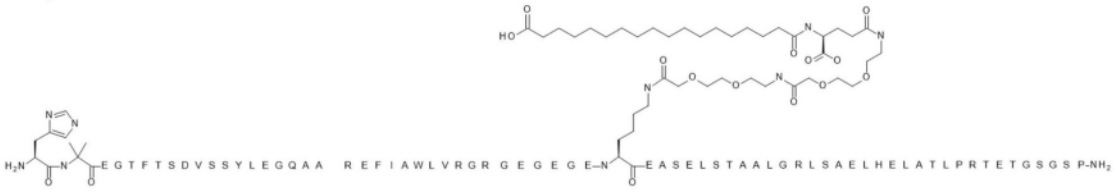
[0906] 单同位素质量:7944.0g/mol

[0907] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1591(最丰富的)

[0908] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGKGEGEGEEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:118

[0909] 化合物0010

[0910] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGEGEGE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[0911] $C_{353}H_{564}N_{96}O_{122}$

[0912] 计算的分子量(平均值):8104.8g/mol

[0913] 单同位素质量:8100.1g/mol

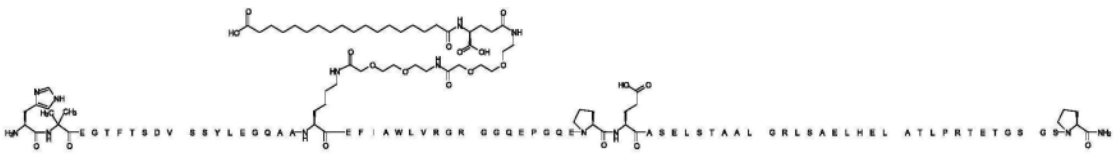
[0914] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1622(最丰富的)

[0915] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGEGEGEKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:119

[0916] 化合物0019

[0917] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰

[0918] 基])-EFIAWLVRGRGGQEPGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[0919] 

[0920] $C_{362}H_{575}N_{97}O_{124}$

[0921] 计算的分子量(平均值):8270.0144g/mol

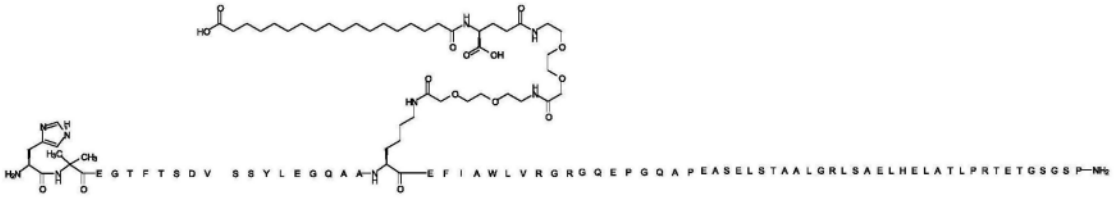
[0922] 单同位素质量:8265.1670g/mol

[0923] LCMS36:实测(M+5H)$^{5+}$1654.85(最丰富的)

[0924] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGQEPGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:120

[0925] 化合物0026

[0926] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[0927] 

[0928] C_{358} H_{570} N_{96} O_{121}

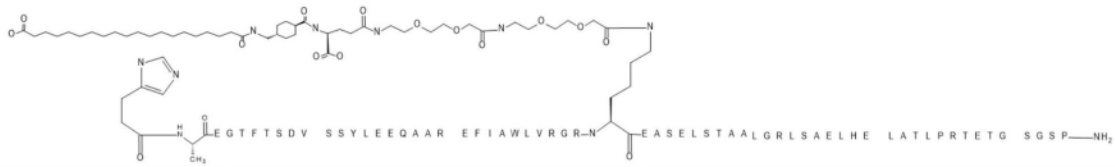
[0929] 计算的分子量(平均值):8154.9270g/mol

[0930] 单同位素质量:8150.1400g/mol

[0931] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1631.04(最丰富的)

[0932] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:121

[0933] 化合物0035Imp-AEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[0934] C_{344} H_{552} N_{90} O_{113}

[0935] 计算的分子量(平均值):7756.5989g/mol

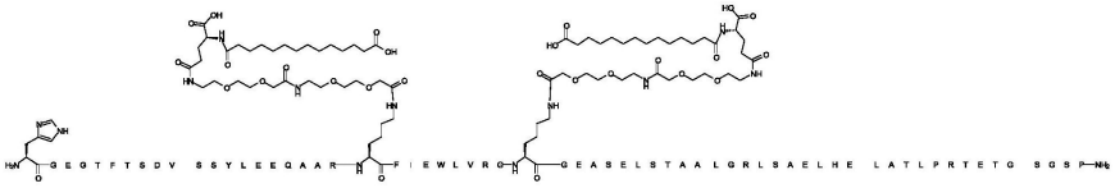
[0936] 单同位素质量:7752.0214g/mol

[0937] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1552(最丰富的)

[0938] XAEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:122

[0939] 化合物0039

[0940] HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)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])-GEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[0941] C_{359} H_{577} N_{91} O_{124}

[0942] 计算的分子量(平均值):8151.9580g/mol

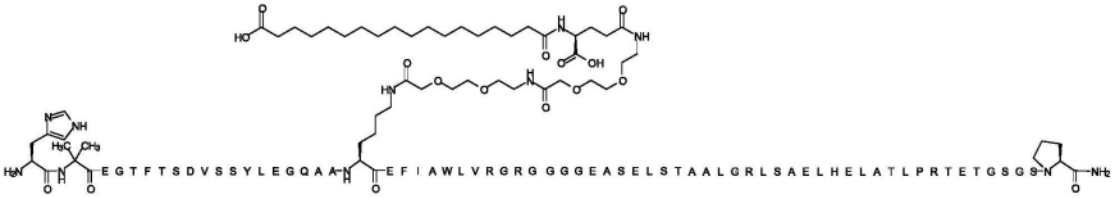
[0943] 单同位素质量:8147.1642g/mol

[0944] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1631.6(最丰富的)

[0945] HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:123

[0946] 化合物0040

[0947] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[0948] 

[0949] C_{334} H_{534} N_{90} O_{113}

[0950] 计算的分子量(平均值):7618.3490g/mol

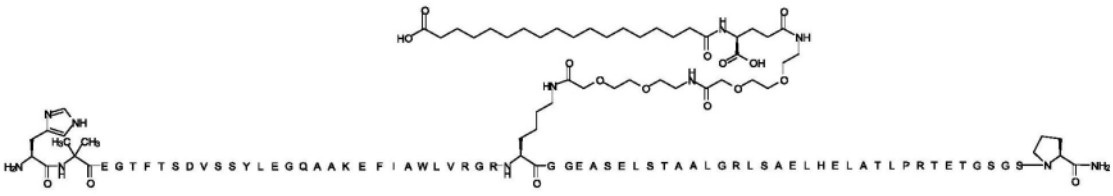
[0951] 单同位素质量:7613.8806g/mol

[0952] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1524.92(最丰富的)

[0953] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:124

[0954] 化合物0042

[0955] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[0956] C_{336} H_{540} N_{90} O_{112}

[0957] 计算的分子量(平均值):7632.4186g/mol

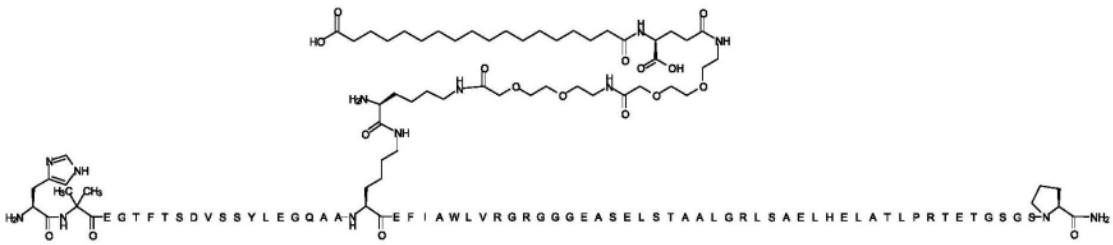
[0958] 单同位素质量:7627.9326g/mol

[0959] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1527.76(最丰富的)

[0960] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRKGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:125

[0961] 化合物0044

[0962] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]己酰基])-EFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[0963] 

[0964] $C_{338}H_{543}N_{91}O_{113}$

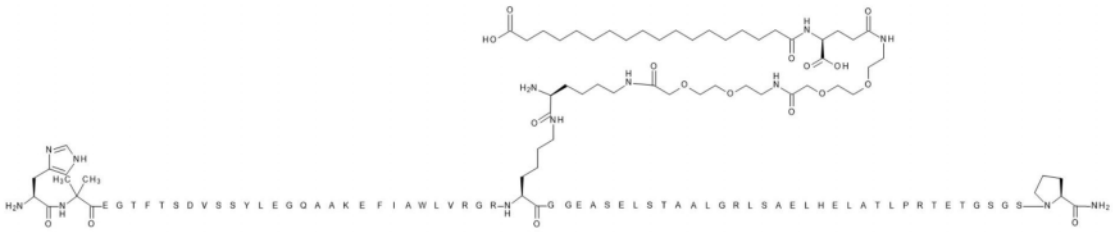
[0965] 计算的分子量(平均值):7689.4699g/mol

[0966] 单同位素质量:7684.9541g/mol

[0967] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1538.8(最丰富的)

[0968] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:117化合物0045

[0969] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]己酰基])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[0970] 

[0971] $C_{342}H_{552}N_{92}O_{113}$

[0972] 计算的分子量(平均值):7760.5909g/mol

[0973] 单同位素质量:7756.0276g/mol

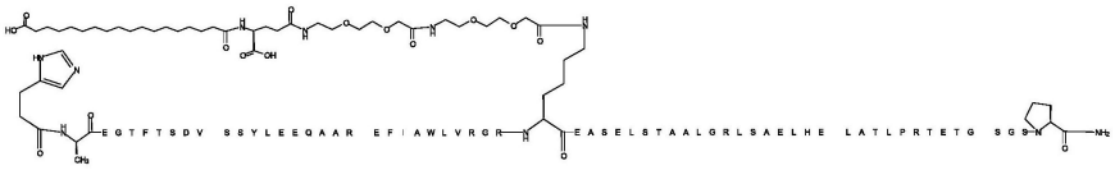
[0974] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1553.22(最丰富的)

[0975] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRKGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:125

[0976] 化合物0051

[0977] Imp-AEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰

[0978] 基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[0979] C_{334} H_{535} N_{89} O_{112}

[0980] 计算的分子量(平均值):7589.3508g/mol

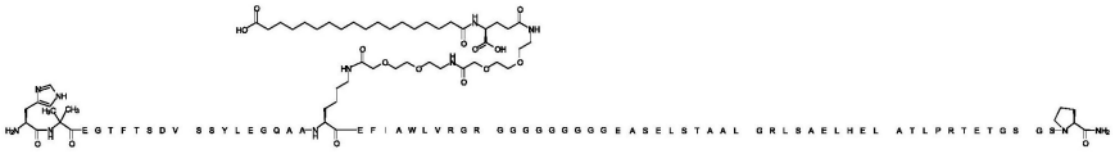
[0981] 单同位素质量:7584.8904g/mol

[0982] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1519.1(最丰富的)

[0983] XAEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:122

[0984] 化合物0052

[0985] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[0986] 

[0987] C_{344} H_{549} N_{95} O_{118}

[0988] 计算的分子量(平均值):7903.6056g/mol

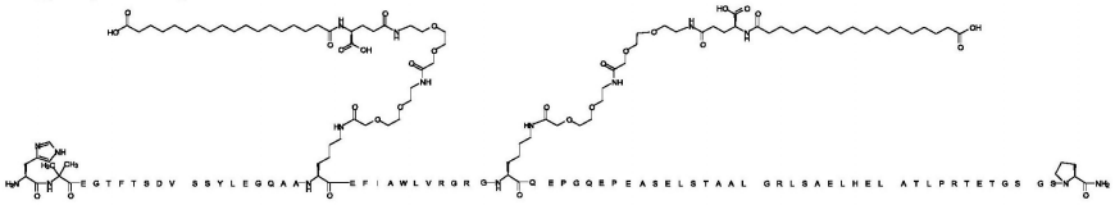
[0989] 单同位素质量:7898.9879g/mol

[0990] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1581.7(最丰富的)

[0991] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:126

[0992] 化合物0056

[0993] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-QEPGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[0994] C_{401} H_{645} N_{101} O_{136}

[0995] 计算的分子量(平均值):9057.0071g/mol

[0996] 单同位素质量:9051.6660g/mol

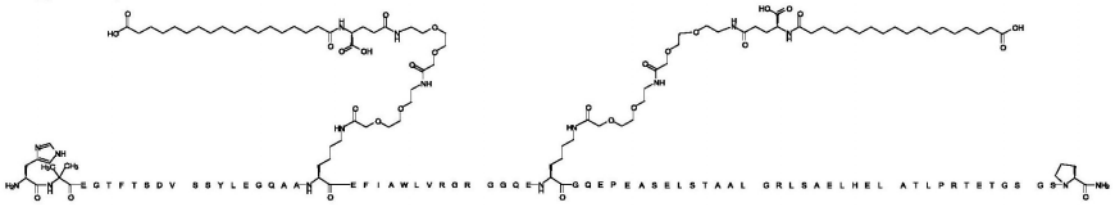
[0997] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1812.4(最丰富的)

[0998] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGKQEPGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETG

SGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:127

[0999] 化合物0057

[1000] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGGQE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1001] $C_{398}H_{641}N_{101}O_{136}$

[1002] 计算的分子量(平均值):9016.9432g/mol

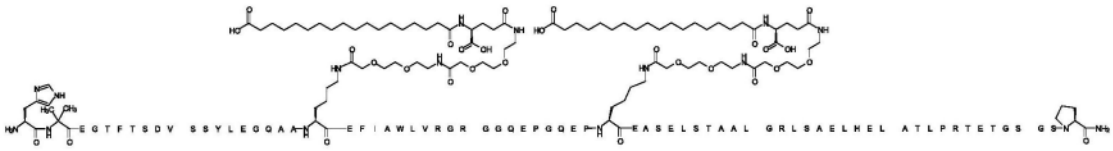
[1003] 单同位素质量:9011.6347g/mol

[1004] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1804.1(最丰富的)

[1005] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGQEKGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:128

[1006] 化合物0071

[1007] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGGQEPGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1008] $C_{403}H_{648}N_{102}O_{137}$

[1009] 计算的分子量(平均值):9114.0584g/mol

[1010] 单同位素质量:9108.6874g/mol

[1011] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1823.7(最丰富的)

[1012] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGQEPGQEPKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:129

[1013] 化合物0072

[1014] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1015] C_{367} H_{593} N_{93} O_{124}

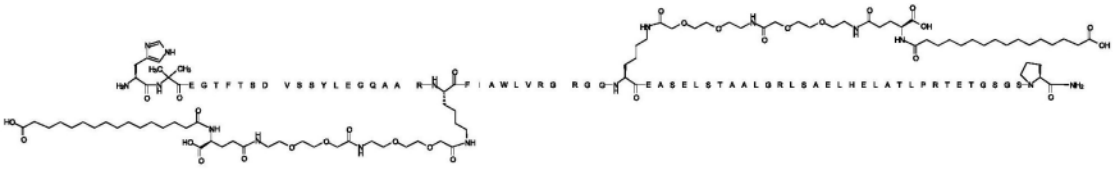
[1016] 计算的分子量(平均值):8292.1840g/mol

[1017] 单同位素质量:8287.2955g/mol

[1018] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1659.27(最丰富的)

[1019] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:130

[1020] 化合物0073H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGRGG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1021] C_{368} H_{598} N_{96} O_{122}

[1022] 计算的分子量(平均值):8319.2557g/mol

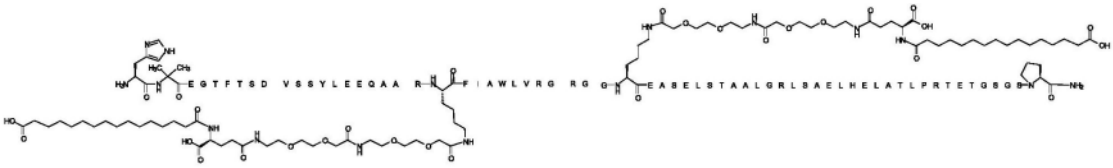
[1023] 单同位素质量:8314.3540g/mol

[1024] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1664.69(最丰富的)

[1025] HXEGTFTSDVSSYLEGQAARKFIAWLVRGRGGKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:131

[1026] 化合物0074

[1027] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGRGG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1028] C_{371} H_{602} N_{96} O_{124}

[1029] 计算的分子量(平均值):8391.3184g/mol

[1030] 单同位素质量:8386.3752g/mol

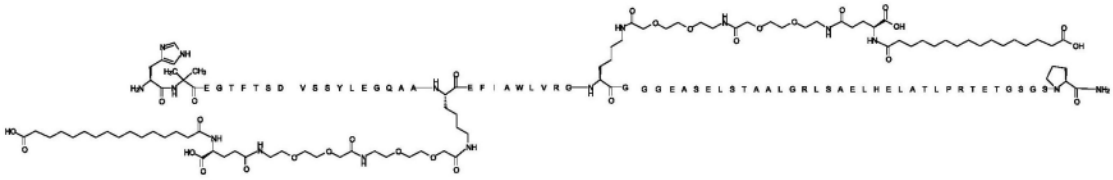
[1031] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1679.1(最丰富的)

[1032] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的

氨基酸序列具有SEQ ID NO:132

[1033] 化合物0075

[1034] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1035] 

[1036] $C_{363}H_{584}N_{90}O_{124}$

[1037] 计算的分子量(平均值):8193.0497g/mol

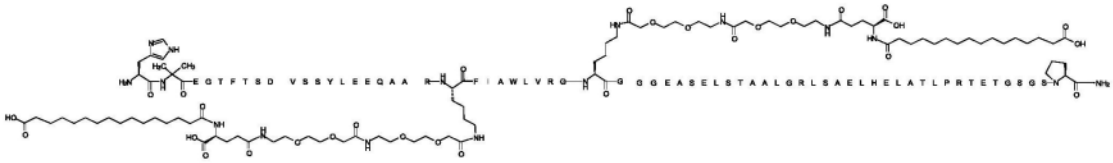
[1038] 单同位素质量:8188.2159g/mol

[1039] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1639.45(最丰富的)

[1040] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:133

[1041] 化合物0076

[1042] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1043] 

[1044] $C_{367}H_{593}N_{93}O_{124}$

[1045] 计算的分子量(平均值):8292.1840g/mol

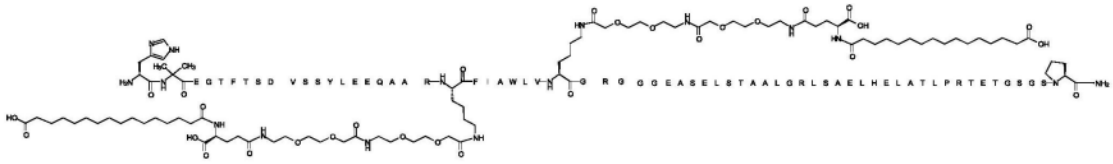
[1046] 单同位素质量:8287.2955g/mol

[1047] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1659.48(最丰富的)

[1048] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGKGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:134

[1049] 化合物0077

[1050] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIAWLV-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1051] C_{367} H_{593} N_{93} O_{124}

[1052] 计算的分子量(平均值):8292.1840g/mol

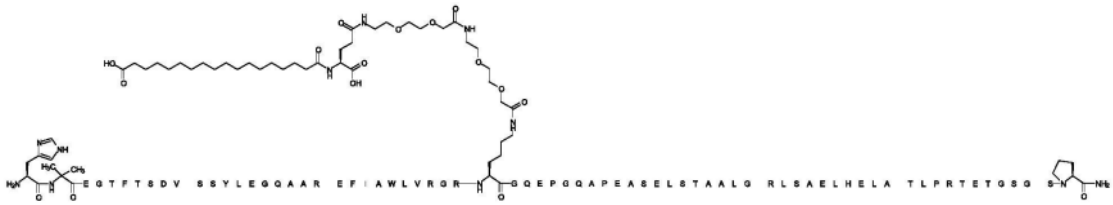
[1053] 单同位素质量:8287.2955g/mol

[1054] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1659.48(最丰富的)

[1055] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVKGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:135

[1056] 化合物0083

[1057] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1058] C_{364} H_{582} N_{100} O_{122}

[1059] 计算的分子量(平均值):8311.1127g/mol

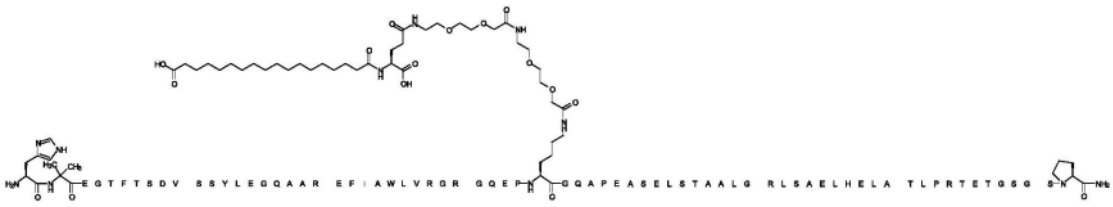
[1060] 单同位素质量:8306.2411g/mol

[1061] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1662.34(单同位素)

[1062] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRKGQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:136

[1063] 化合物0084

[1064] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1065] C_{364} H_{582} N_{100} O_{122}

[1066] 计算的分子量(平均值):8311.1127g/mol

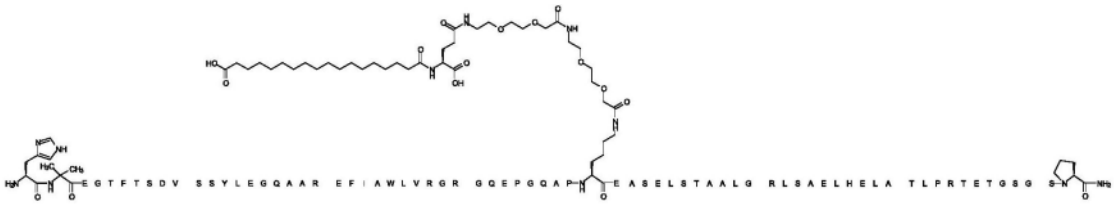
[1067] 单同位素质量:8306.2411g/mol

[1068] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1663(最丰富的)

[1069] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPKGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:137

[1070] 化合物0085

[1071] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPGQAP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1072] C_{364} H_{582} N_{100} O_{122}

[1073] 计算的分子量(平均值):8311.1127g/mol

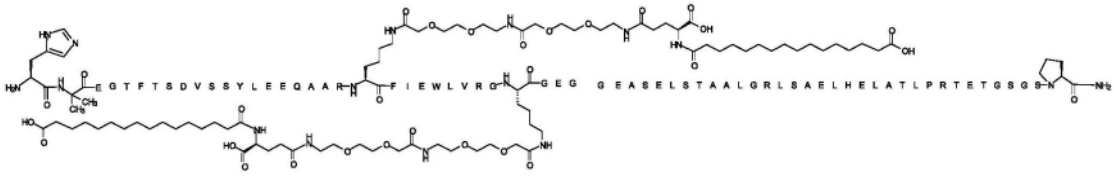
[1074] 单同位素质量:8306.2411g/mol

[1075] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1662.24(单同位素)

[1076] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPGQAPKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:138

[1077] 化合物0086

[1078] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1079] C_{374} H_{602} N_{94} O_{129}

[1080] 计算的分子量(平均值):8479.3341g/mol

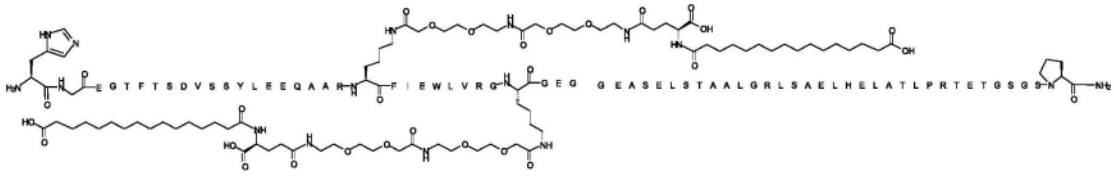
[1081] 单同位素质量:8474.3436g/mol

[1082] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1696.69(最丰富的)

[1083] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:139

[1084] 化合物0087

[1085] HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1086] 

[1087] $C_{372}H_{598}N_{94}O_{129}$

[1088] 计算的分子量(平均值):8451.2809g/mol

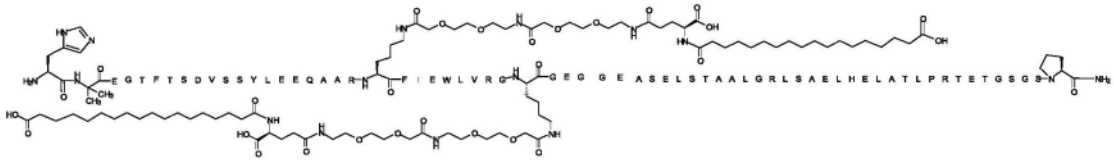
[1089] 单同位素质量:8446.3123g/mol

[1090] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1691.08(最丰富的)

[1091] HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:140

[1092] 化合物0089

[1093] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1094] 

[1095] $C_{378}H_{610}N_{94}O_{129}$

[1096] 计算的分子量(平均值):8535.4404g/mol

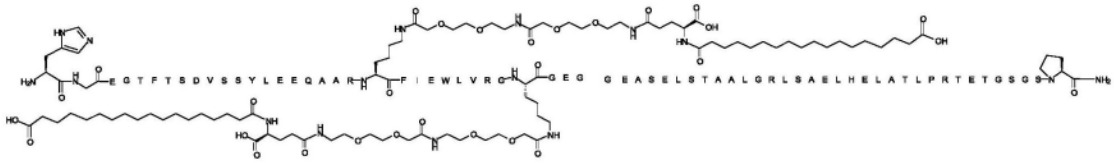
[1097] 单同位素质量:8530.4062g/mol

[1098] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1707.9(最丰富的)

[1099] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:139

[1100] 化合物0090

[1101] HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1102] 

[1103] $C_{376}H_{606}N_{94}O_{129}$

[1104] 计算的分子量(平均值):8507.3872g/mol

[1105] 单同位素质量:8502.3749g/mol

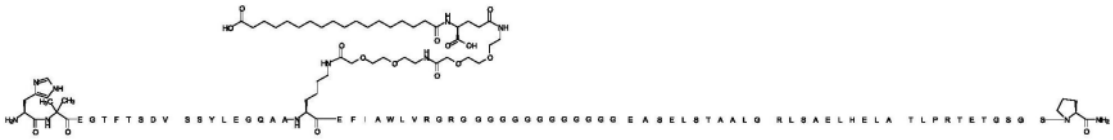
[1106] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1702.49(最丰富的)

[1107] HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:140

[1108] 化合物0092

[1109] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰

[1110] 基])-EFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1111] 

[1112] C_{352} H_{561} N_{99} O_{122}

[1113] 计算的分子量(平均值):8131.8108g/mol

[1114] 单同位素质量:8127.0737g/mol

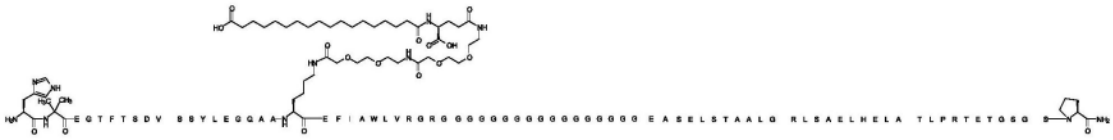
[1115] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1627.5(最丰富的)

[1116] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:141

[1117] 化合物0093

[1118] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰

[1119] 基])-EFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1120] 

[1121] C_{360} H_{573} N_{103} O_{126}

[1122] 计算的分子量(平均值):8360.0161g/mol

[1123] 单同位素质量:8355.1596g/mol

[1124] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1672.8(最丰富的)

[1125] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:142

[1126] 化合物0094

[1127] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1128] 

[1129] C_{346} H_{553} N_{95} O_{118}

[1130] 计算的分子量(平均值):7931.6587g/mol

[1131] 单同位素质量:7927.0192g/mol

[1132] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1587.2(最丰富的)

[1133] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:126

[1134] 化合物0095

[1135] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1136] 

[1137] C_{354} H_{566} N_{96} O_{119}

[1138] 计算的分子量(平均值):8070.8536g/mol

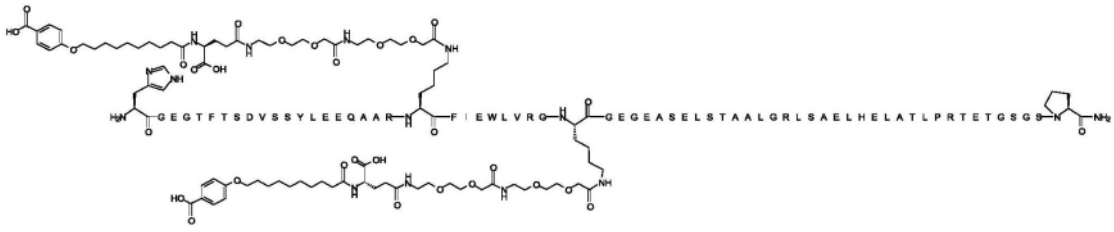
[1139] 单同位素质量:8066.1189g/mol

[1140] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1615.0(最丰富的)

[1141] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:126

[1142] 化合物0096

[1143] HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-GEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1144] 

[1144] C_{372} H_{583} N_{93} O_{130}

[1145] 计算的分子量(平均值):8438.1545g/mol

[1146] 单同位素质量:8433.1868g/mol

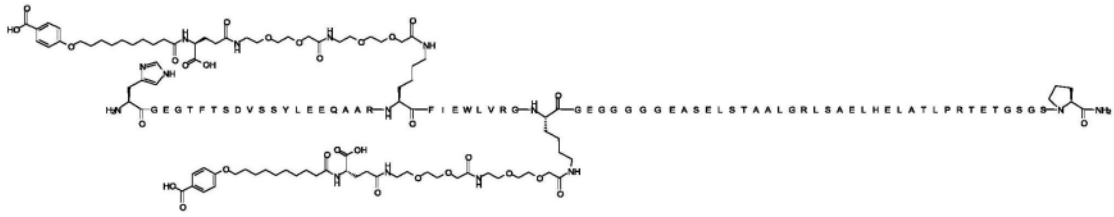
[1147] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1688.65(最丰富的)

[1148] HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:143

[1149] 化合物0097

[1150] HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-GEGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1151] $C_{380}H_{595}N_{97}O_{134}$

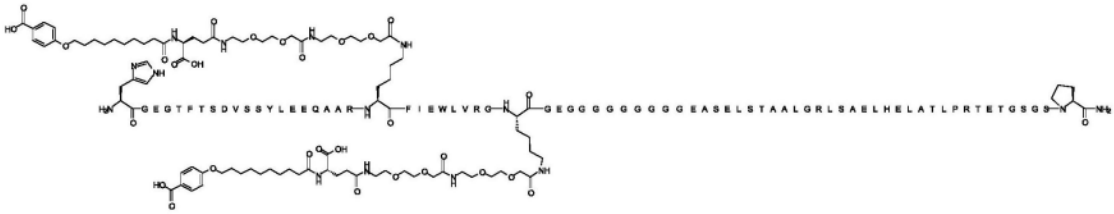
[1152] 计算的分子量(平均值):8666.3598g/mol

[1153] 单同位素质量:8661.2726g/mol

[1154] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1734.26(最丰富的)

[1155] HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:144化合物0098

[1156] HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-GEGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1157] 

[1158] $C_{388}H_{607}N_{101}O_{138}$

[1159] 计算的分子量(平均值):8894.5651g/mol

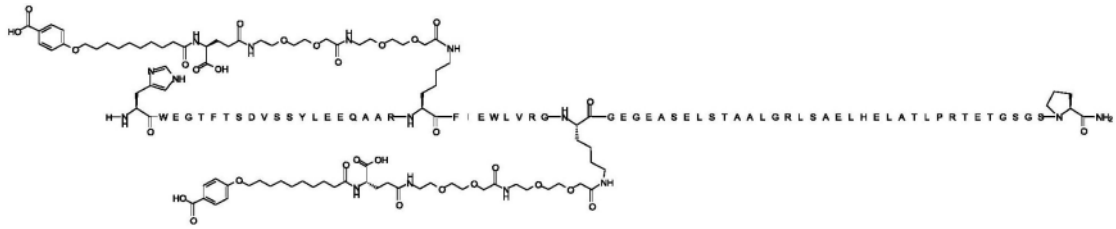
[1160] 单同位素质量:8889.3585g/mol

[1161] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1779.88(最丰富的)

[1162] HGEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:145

[1163] 化合物0099

[1164] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-GEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1165] C_{381} H_{590} N_{94} O_{130}

[1166] 计算的分子量(平均值):8567.3131g/mol

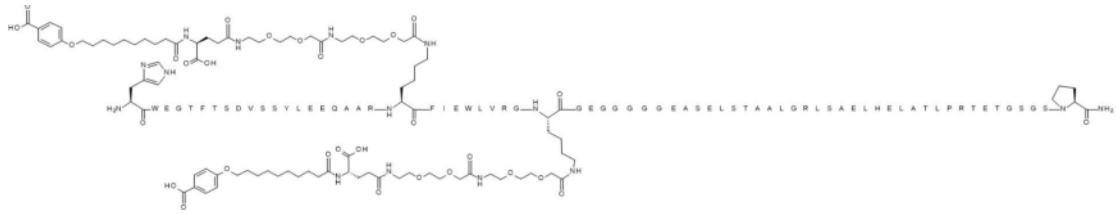
[1167] 单同位素质量:8562.2446g/mol

[1168] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1714.46(最丰富的)

[1169] HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:146

[1170] 化合物0100

[1171] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-GEGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1172] 

[1173] C_{389} H_{602} N_{98} O_{134}

[1174] 计算的分子量(平均值):8795.5184g/mol

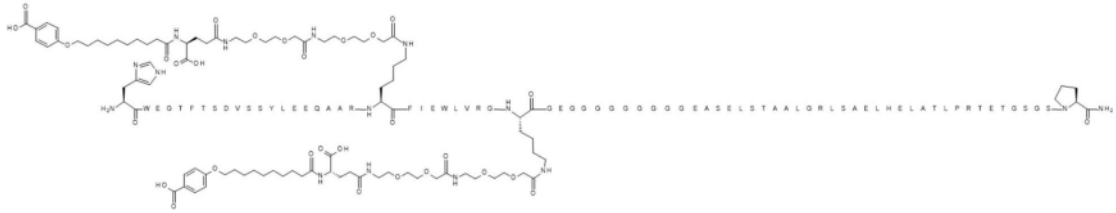
[1175] 单同位素质量:8790.3305g/mol

[1176] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1760.08(最丰富的)

[1177] HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:147

[1178] 化合物0101

[1179] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-GEGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1180] 

[1181] C_{397} H_{614} N_{102} O_{138}

[1182] 计算的分子量(平均值):9023.7237g/mol

[1183] 单同位素质量:9018.4163g/mol

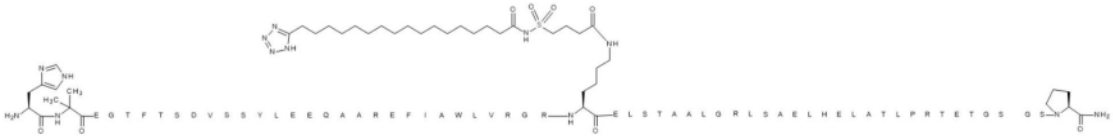
[1184] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1805.49(最丰富的)

[1185] HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:148

[1186] 化合物0102

[1187] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨磺酰基]丁酰

[1188] 基)-ELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1189] C_{311} H_{499} N_{89} O_{98} S

[1190] 计算的分子量(平均值):7084.8923g/mol

[1191] 单同位素质量:7080.6520g/mol

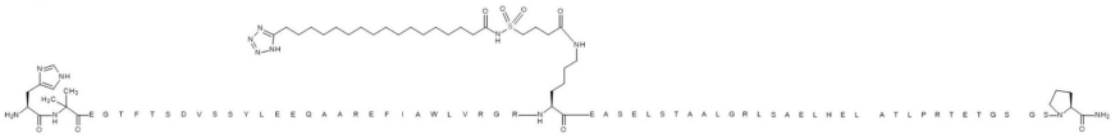
[1192] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1418(最丰富的)

[1193] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:149

[1194] 化合物0103

[1195] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨磺酰基]丁酰

[1196] 基)-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1197] C_{322} H_{516} N_{92} O_{104} S

[1198] 计算的分子量(平均值):7372.1614g/mol

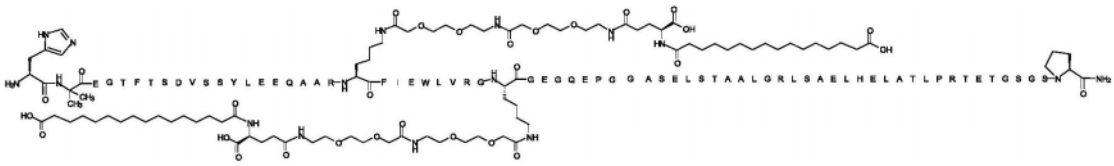
[1199] 单同位素质量:7367.7637g/mol

[1200] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1475(最丰富的)

[1201] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:150

[1202] 化合物0105

[1203] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GEGQEPGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1204] C_{386} H_{620} N_{98} O_{133}

[1205] 计算的分子量(平均值):8761.6298g/mol

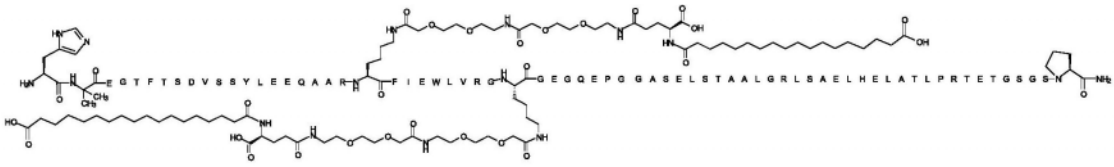
[1206] 单同位素质量:8756.4764g/mol

[1207] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1753.31(最丰富的)

[1208] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGQEPGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:151

[1209] 化合物0106

[1210] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GEGQEPGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1211] C_{390} H_{628} N_{98} O_{133}

[1212] 计算的分子量(平均值):8817.7361g/mol

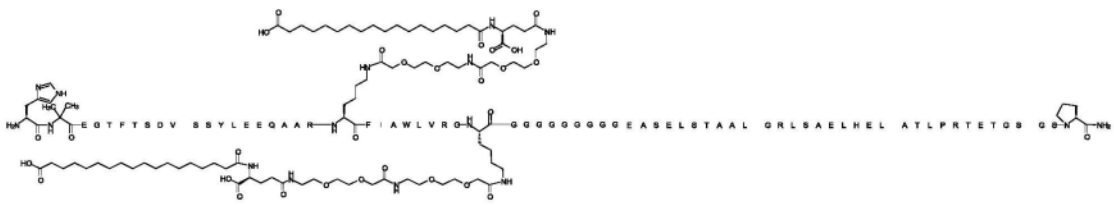
[1213] 单同位素质量:8812.5390g/mol

[1214] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1764.33(最丰富的)

[1215] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGEGQEPGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:151

[1216] 化合物0109

[1217] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-FIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1218] 

[1219] C_{383} H_{619} N_{99} O_{130}

[1220] 计算的分子量(平均值):8690.5983g/mol

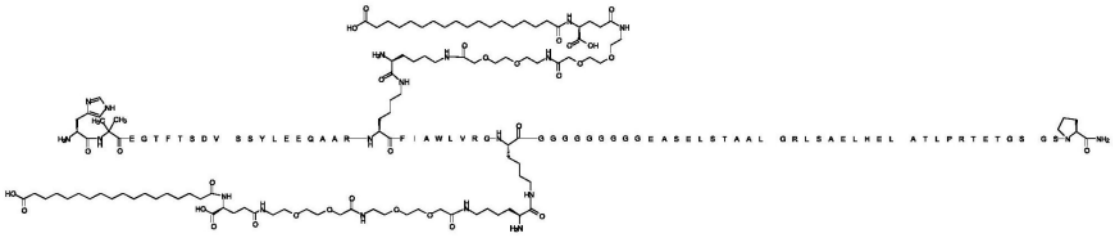
[1221] 单同位素质量:8685.4869g/mol

[1222] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1738.9(最丰富的)

[1223] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGKGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:152

[1224] 化合物0110

[1225] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]己酰基])-FIAWLVRG-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]己酰基])-GGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1226] 

[1227] C_{395} H_{643} N_{103} O_{132}

[1228] 计算的分子量(平均值):8946.9428g/mol

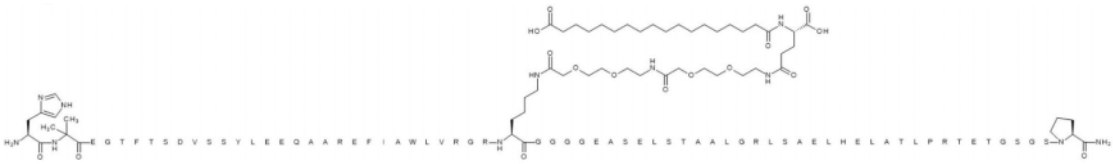
[1229] 单同位素质量:8941.6768g/mol

[1230] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1790.3(最丰富的)

[1231] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGKGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:152

[1232] 化合物0111

[1233] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1234] C_{343} H_{550} N_{94} O_{116}

[1235] 计算的分子量(平均值):7846.5973g/mol

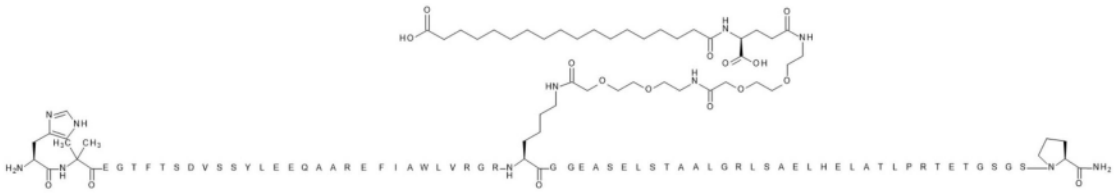
[1236] 单同位素质量:7842.0028g/mol

[1237] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1570.22(最丰富的)

[1238] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153

[1239] 化合物0114

[1240] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1241] C_{339} H_{544} N_{92} O_{114}

[1242] 计算的分子量(平均值):7732.4947g/mol

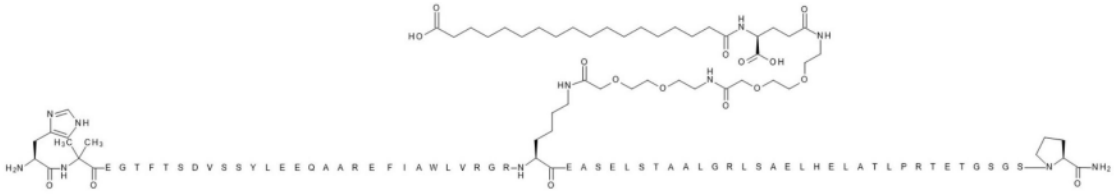
[1243] 单同位素质量:7727.9599g/mol

[1244] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1547.4(最丰富的)

[1245] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:154

[1246] 化合物0115

[1247] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1248] C_{335} H_{538} N_{90} O_{112}

[1249] 计算的分子量(平均值):7618.3920g/mol

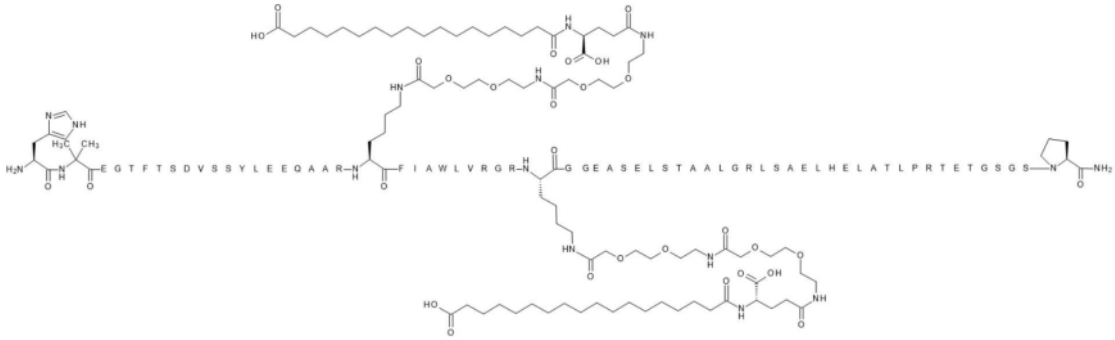
[1250] 单同位素质量:7613.9169g/mol

[1251] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1524.6(最丰富的)

[1252] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:150

[1253] 化合物0116

[1254] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1255] C_{375} H_{610} N_{96} O_{124}

[1256] 计算的分子量(平均值):8447.4247g/mol

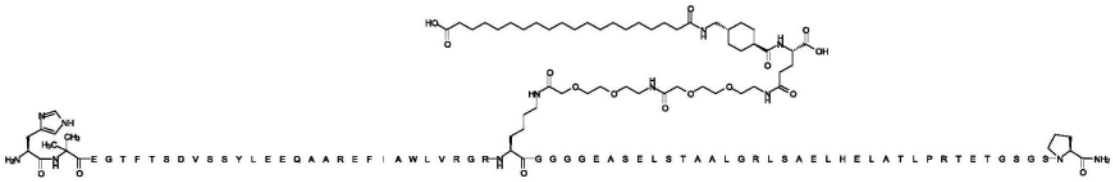
[1257] 单同位素质量:8442.4378g/mol

[1258] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1690.3(最丰富的)

[1259] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRKGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:155

[1260] 化合物0120

[1261] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1262] 

[1263] C_{353} H_{567} N_{95} O_{117}

[1264] 计算的分子量(平均值):8013.8454g/mol

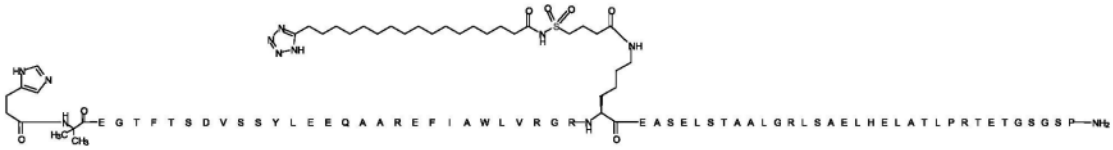
[1265] 单同位素质量:8009.1338g/mol

[1266] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1603.63(最丰富的)

[1267] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153

[1268] 化合物0124

[1269] Imp-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨磺酰基]丁酰基)-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1270] 

[1271] C_{322} H_{515} N_{91} O_{104} S

[1272] 计算的分子量(平均值):7357.1468g/mol

[1273] 单同位素质量:7352.7528g/mol

[1274] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1472(最丰富的)

[1275] XXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:156

[1276] 化合物0125

[1277] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨磺酰基]丁酰基)-FIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1278] 

[1278] C_{319} H_{512} N_{92} O_{102} S

[1279] 计算的分子量(平均值):7300.0988g/mol

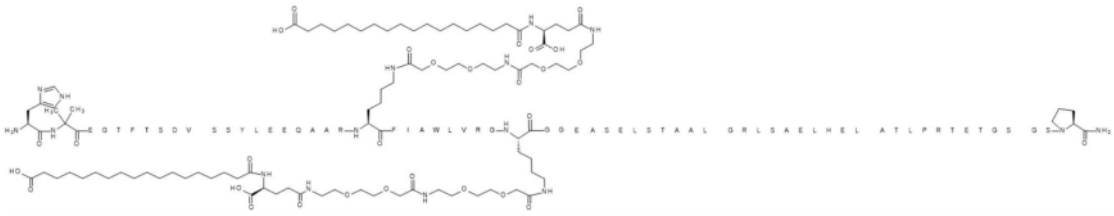
[1280] 单同位素质量:7295.7426g/mol

[1281] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1461(最丰富的)

[1282] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:157

[1283] 化合物0127

[1284] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-FIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1285] C_{369} H_{598} N_{92} O_{123}

[1286] 计算的分子量(平均值):8291.2390g/mol

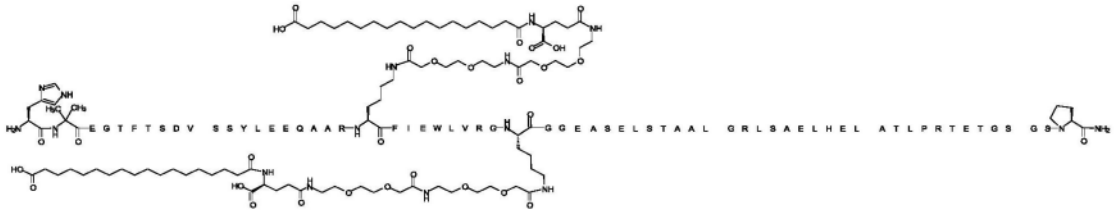
[1287] 单同位素质量:8286.3367g/mol

[1288] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1659.1(最丰富的)

[1289] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGKGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:158

[1290] 化合物0128

[1291] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1292] C_{371} H_{600} N_{92} O_{125}

[1293] 计算的分子量(平均值):8349.2751g/mol

[1294] 单同位素质量:8344.3421g/mol

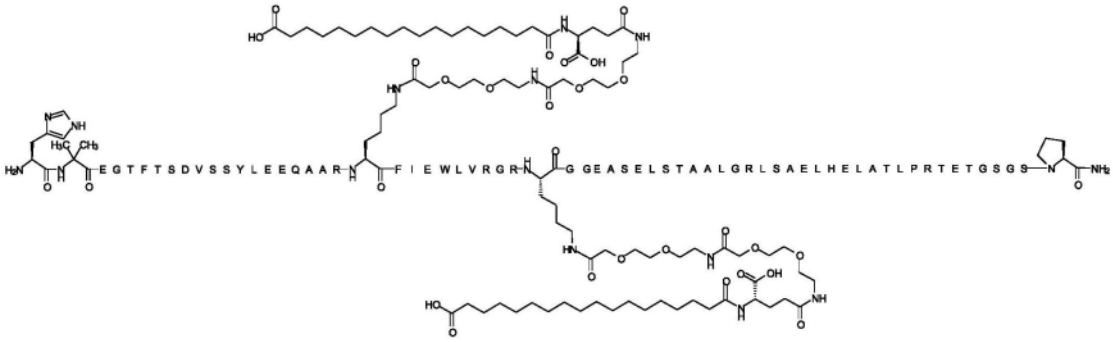
[1295] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1670.7(最丰富的)

[1296] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGKGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨

基酸序列具有SEQ ID NO:159

[1297] 化合物0129

[1298] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-FIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1299] 

[1300] C_{377} H_{612} N_{96} O_{126}

[1301] 计算的分子量(平均值):8505.4608g/mol

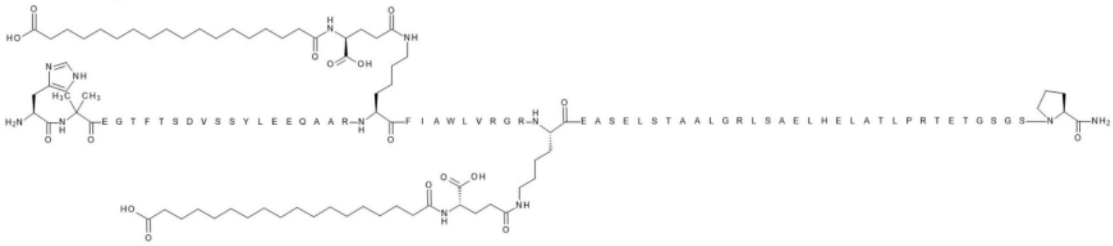
[1302] 单同位素质量:8500.4432g/mol

[1303] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1702.0(最丰富的)

[1304] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRKGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:160

[1305] 化合物0131

[1306] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基])-FIAWLVRGR-K([(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1307] 

[1308] C_{347} H_{560} N_{90} O_{110}

[1309] 计算的分子量(平均值):7752.6963g/mol

[1310] 单同位素质量:7748.0993g/mol

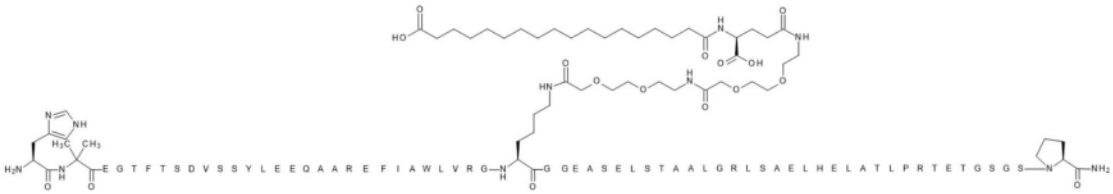
[1311] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1551.6(最丰富的)

[1312] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:161

[1313] 化合物0132

[1314] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1315] 

[1316] C_{333} H_{532} N_{88} O_{113}

[1317] 计算的分子量(平均值):7576.3090g/mol

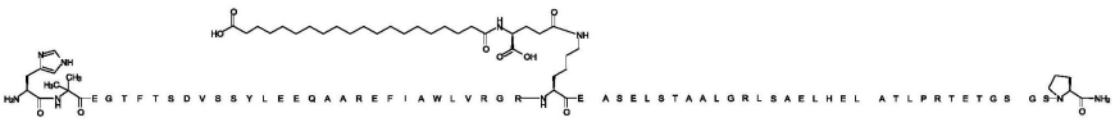
[1318] 单同位素质量:7571.8588g/mol

[1319] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1516.11(最丰富的)

[1320] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:162

[1321] 化合物0141

[1322] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1323] C_{325} H_{520} N_{88} O_{106}

[1324] 计算的分子量(平均值):7356.1323g/mol

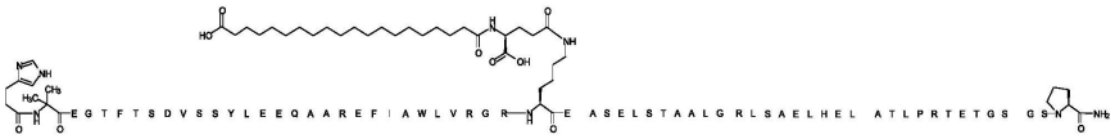
[1325] 单同位素质量:7351.8005g/mol

[1326] LCMS01:实测$(M+5H)^{5+}$1472(最丰富的)

[1327] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:150

[1328] 化合物0142

[1329] Imp-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1330] 

[1331] C_{325} H_{519} N_{87} O_{106}

[1332] 计算的分子量(平均值):7341.1177g/mol

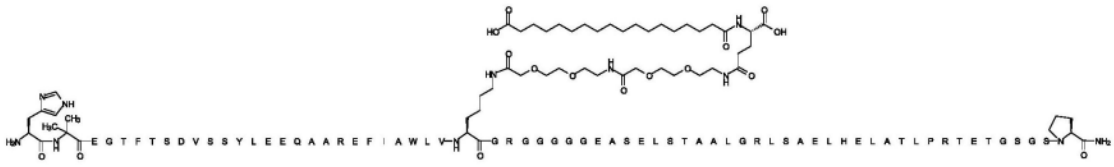
[1333] 单同位素质量:7336.7896g/mol

[1334] LCMS01:实测$(M+5H)^{5+}$1469(最丰富的)

[1335] XXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:156。

[1336] 化合物0144

[1337] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLV-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1338] C_{339} H_{541} N_{91} O_{116}

[1339] 计算的分子量(平均值):7747.4629g/mol

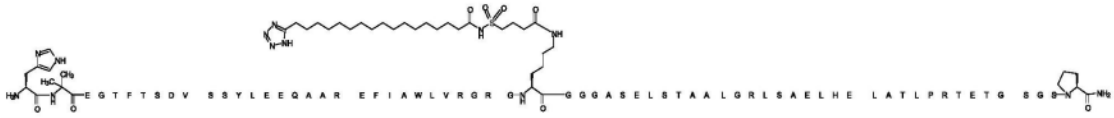
[1340] 单同位素质量:7742.9232g/mol

[1341] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1550.39(最丰富的)

[1342] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVKGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:163

[1343] 化合物0145

[1344] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRG-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨磺酰基]丁酰基)-GGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1345] 

[1346] C_{325} H_{521} N_{95} O_{105} S

[1347] 计算的分子量(平均值):7471.2527g/mol

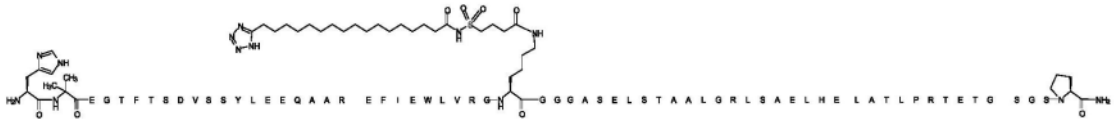
[1348] 单同位素质量:7466.8070g/mol

[1349] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1495(最丰富的)

[1350] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGKGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:164

[1351] 化合物0146

[1352] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨磺酰基]丁酰基)-GGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1353] C_{319} H_{508} N_{90} O_{105} S

[1354] 计算的分子量(平均值):7316.0518g/mol

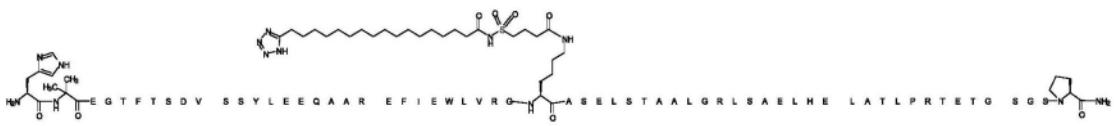
[1355] 单同位素质量:7311.6899g/mol

[1356] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1464(最丰富的)

[1357] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGKGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:165

[1358] 化合物0147

[1359] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨磺酰基]丁酰基)-ASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1360] 

[1361] C_{313} H_{499} N_{87} O_{102} S

[1362] 计算的分子量(平均值):7144.8979g/mol

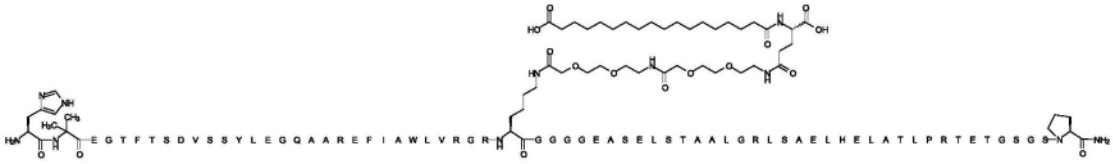
[1363] 单同位素质量:7140.6255g/mol

[1364] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1430(最丰富的)

[1365] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGKASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:166。

[1366] 化合物0151

[1367] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1368] C_{340} H_{546} N_{94} O_{114}

[1369] 计算的分子量(平均值):7774.5346g/mol

[1370] 单同位素质量:7769.9817g/mol

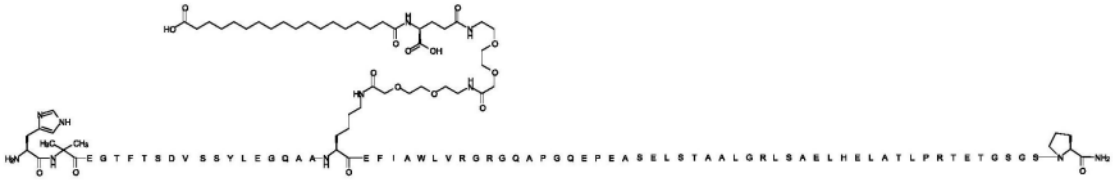
[1371] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1555.81(最丰富的)

[1372] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:167。

[1373] 化合物0156

[1374] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGQAPGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1375]



[1376] C_{358} H_{570} N_{96} O_{121}

[1377] 计算的分子量(平均值):8154.9270g/mol

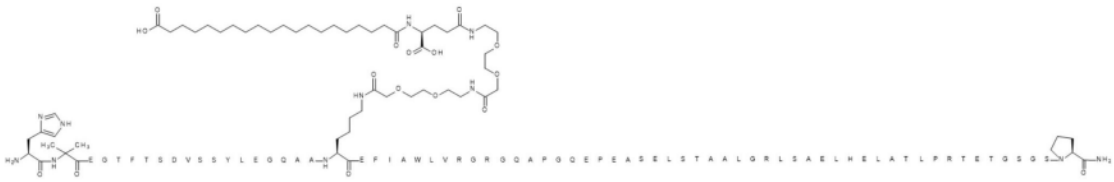
[1378] 单同位素质量:8150.1400g/mol

[1379] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1631.04(单同位素)

[1380] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGQAPGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:168

[1381] 化合物0157

[1382] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGQAPGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1383] 

[1384] C_{360} H_{574} N_{96} O_{121}

[1385] 计算的分子量(平均值):8182.9802g/mol

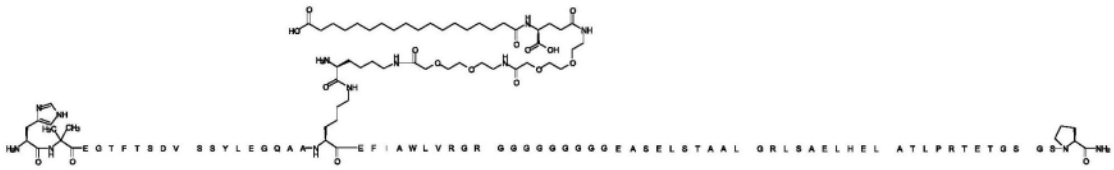
[1386] 单同位素质量:8178.1713g/mol

[1387] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1636.65(单同位素)

[1388] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGQAPGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:168

[1389] 化合物0159

[1390] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]己酰基])-EFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1391] 

[1392] C_{350} H_{561} N_{97} O_{119}

[1393] 计算的分子量(平均值):8031.7778g/mol

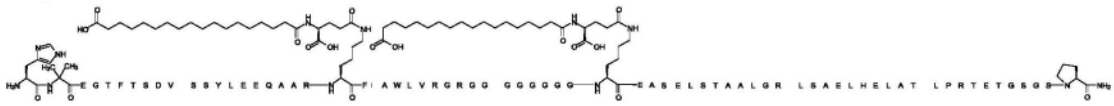
[1394] 单同位素质量:8027.0828g/mol

[1395] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1607.2(最丰富的)

[1396] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:126

[1397] 化合物0160

[1398] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基])-FIAWLVRGRGGGGGGGG-K([(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1399] C_{363} H_{584} N_{98} O_{118}

[1400] 计算的分子量(平均值):8209.1069g/mol

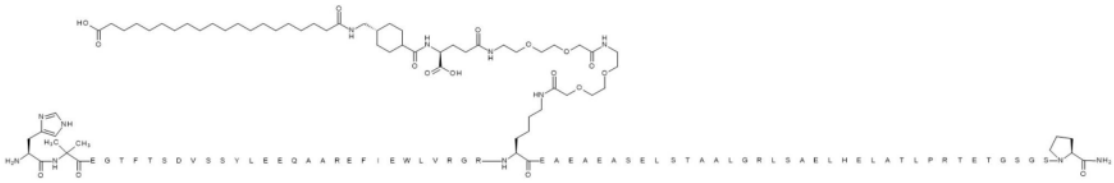
[1401] 单同位素质量:8204.2710g/mol

[1402] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1642.7(最丰富的)

[1403] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGGGGKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:169

[1404] 化合物0179

[1405] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EAEAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1406] C_{363} H_{581} N_{95} O_{123}

[1407] 计算的分子量(平均值):8244.0599g/mol

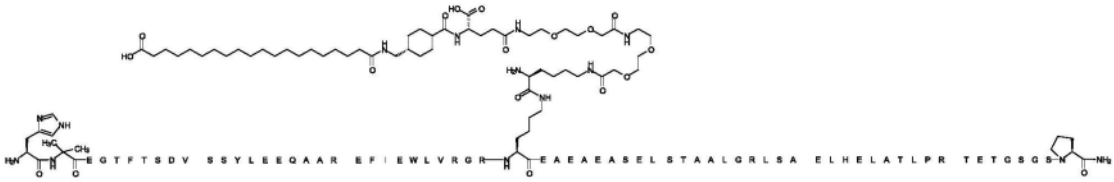
[1408] 单同位素质量:8239.2129g/mol

[1409] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1648.86(单同位素)

[1410] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKEAEAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:170

[1411] 化合物0180

[1412] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-EAEAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1413] C_{369} H_{593} N_{97} O_{124}

[1414] 计算的分子量(平均值):8372.2322g/mol

[1415] 单同位素质量:8367.3078g/mol

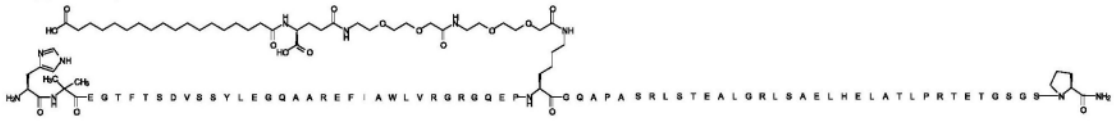
[1416] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1674.46(单同位素)

[1417] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKEAEAEASELSTAALGR

[1418] LSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:170

[1419] 化合物0191

[1420] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GQAPASRLSTEALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1421] C_{362} H_{582} N_{102} O_{119}

[1422] 计算的分子量(平均值):8267.1065g/mol

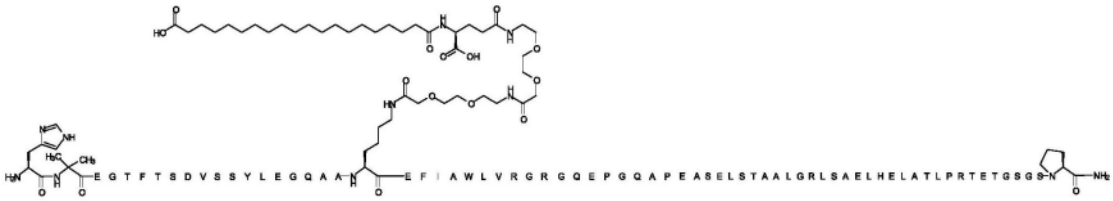
[1423] 单同位素质量:8262.2625g/mol

[1424] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1653.45(单同位素)

[1425] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPKGQAPASRLSTEALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:171

[1426] 化合物0202

[1427] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1428] 

[1429] C_{360} H_{574} N_{96} O_{121}

[1430] 计算的分子量(平均值):8182.9802g/mol

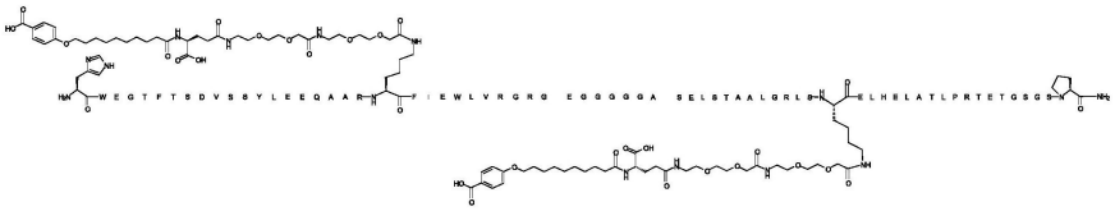
[1431] 单同位素质量:8178.1713g/mol

[1432] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1636.67(单同位素)

[1433] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:121。

[1434] 化合物0231

[1435] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-FIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1436] 

[1437] C_{387} H_{602} N_{100} O_{131}

[1438] 计算的分子量(平均值):8751.5122g/mol

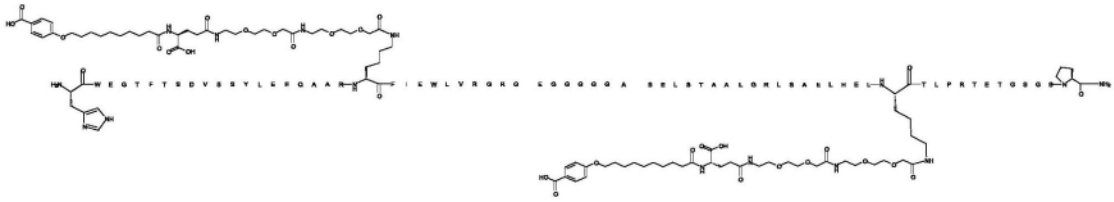
[1439] 单同位素质量:8746.3519g/mol

[1440] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1751.09(最丰富的)

[1441] HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:172。

[1442] 化合物0232

[1443] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-FIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-TLPRTETGSGSP-酰胺

[1444] 

[1445] C_{387} H_{602} N_{100} O_{131}

[1446] 计算的分子量(平均值):8751.5122g/mol

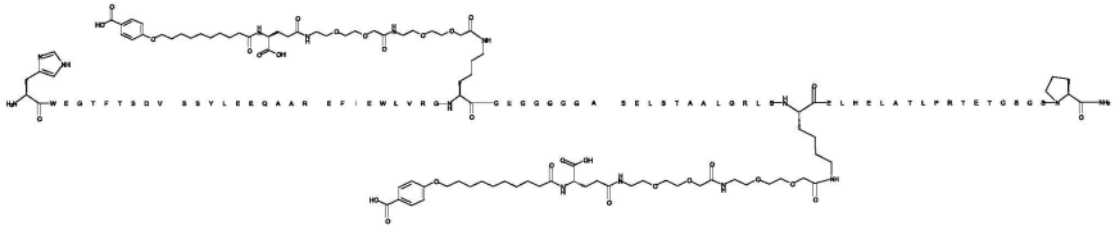
[1447] 单同位素质量:8746.3519g/mol

[1448] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1751.17(最丰富的)

[1449] HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELKTLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:173。

[1450] 化合物0233

[1451] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-GEGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1452] C_{386} H_{597} N_{97} O_{133}

[1453] 计算的分子量(平均值):8724.4405g/mol

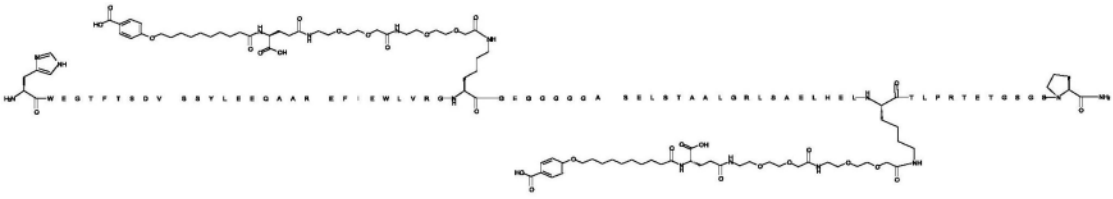
[1454] 单同位素质量:8719.2933g/mol

[1455] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1745.54(最丰富的)

[1456] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGKGEGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:174

[1457] 化合物0234

[1458] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-GEGGGGGASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-TLPRTETGSGSP-酰胺



[1459] C_{386} H_{597} N_{97} O_{133}

[1460] 计算的分子量(平均值):8724.4405g/mol

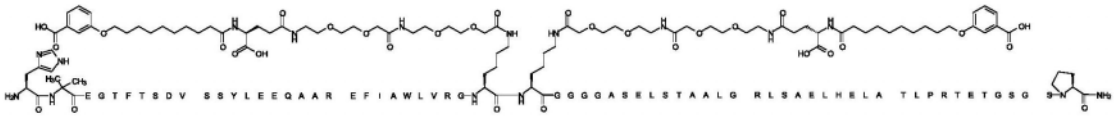
[1461] 单同位素质量:8719.2933g/mol

[1462] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1745.73(最丰富的)

[1463] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGKGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELKTLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:175。

[1464] 化合物0235

[1465] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(3-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])--K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(3-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-GGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1466] C_{371} H_{584} N_{94} O_{127}

[1467] 计算的分子量(平均值):8393.1603g/mol

[1468] 单同位素质量:8388.2129g/mol

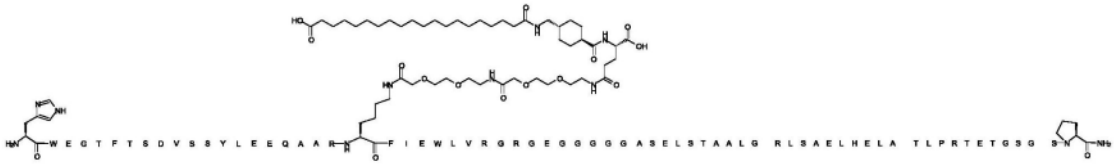
[1469] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1678.65(单同位素)

[1470] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKKGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:176。

[1471] 化合物0254

[1472] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1473]



[1474] C_{361} H_{571} N_{97} O_{118}

[1475] 计算的分子量(平均值):8157.9755g/mol

[1476] 单同位素质量:8153.1662g/mol

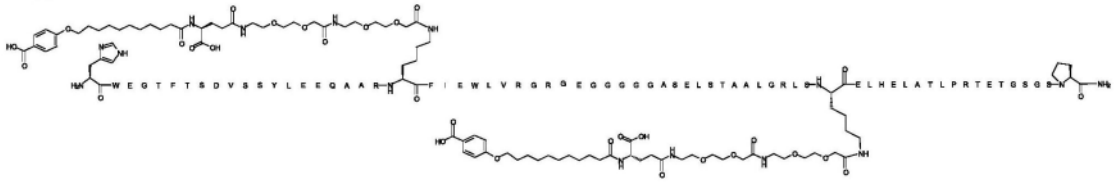
[1477] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1632.55(最丰富的)

[1478] HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:177。

[1479] 化合物0255

[1480] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[11-(4-羧基苯氧基)十一碳酰基氨基]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])-FIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLS

基]乙氧基]乙酰基])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1481] 

[1482] C_{389} H_{606} N_{100} O_{131}

[1483] 计算的分子量(平均值):8779.5653g/mol

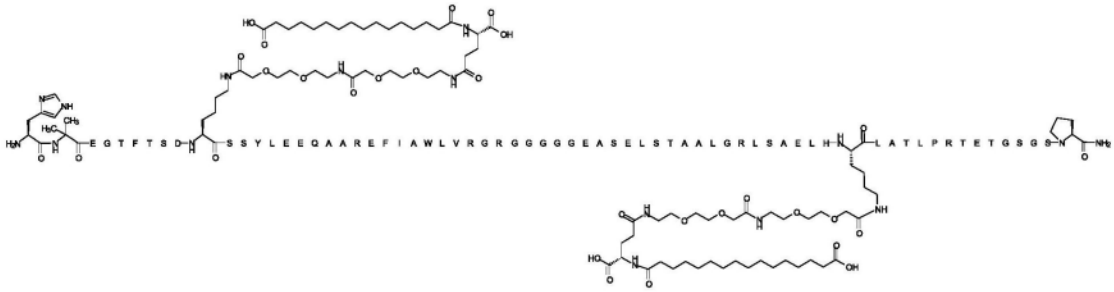
[1484] 单同位素质量:8774.3832g/mol

[1485] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1756.92(最丰富的)

[1486] HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:172。

[1487] 化合物0259

[1488] H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-LATLPRTETGSGSP-酰胺

[1489] 

[1490] C_{372} H_{602} N_{98} O_{126}

[1491] 计算的分子量(平均值):8463.3413g/mol

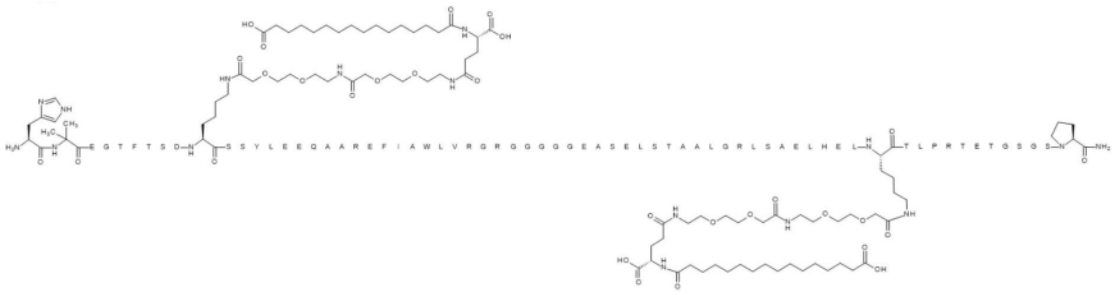
[1492] 单同位素质量:8458.3711g/mol

[1493] LCMS_ZQ:实测$(M+5H)^{5+}$1693.6(最丰富的)

[1494] HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHKLATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:178。

[1495] 化合物0260

[1496] H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-TLPRTETGSGSP-酰胺

[1497] 

[1498] C_{374} H_{604} N_{98} O_{128}

[1499] 计算的分子量(平均值):8521.3774g/mol

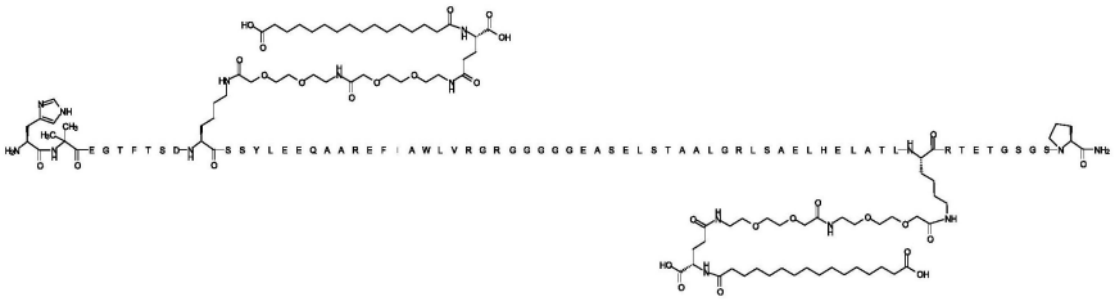
[1500] 单同位素质量:8516.3766g/mol

[1501] LCMS_ZQ:实测$(M+5H)^{5+}$1705.3(最丰富的)

[1502] HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELKTLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:179。

[1503] 化合物0261

[1504] H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-RTETGSGSP-酰胺

[1505] 

[1506] C_{372} H_{602} N_{98} O_{128}

[1507] 计算的分子量(平均值):8495.3401g/mol

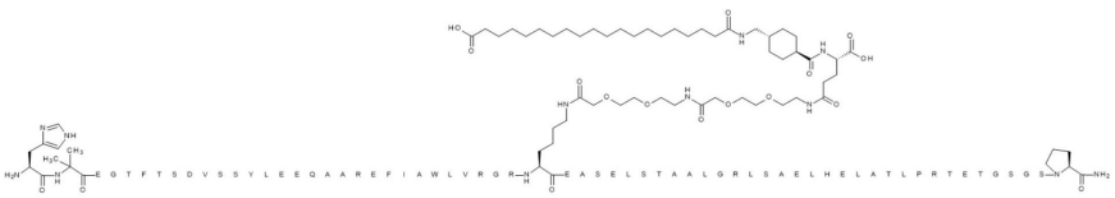
[1508] 单同位素质量:8490.3610g/mol

[1509] LCMS_ZQ:实测$(M+5H)^{5+}$1699.9(最丰富的)

[1510] HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLKRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:180。

[1511] 化合物0263

[1512] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1513] C_{345} H_{555} N_{91} O_{113}

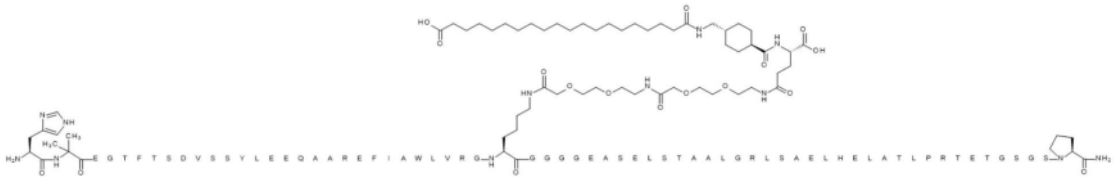
[1514] 计算的分子量(平均值):7785.6401g/mol

[1515] 单同位素质量:7781.0480g/mol

[1516] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1558.2(最丰富的)

[1517] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:150。

[1518] 化合物0264H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1519] C_{347} H_{555} N_{91} O_{116}

[1520] 计算的分子量(平均值):7857.6597g/mol

[1521] 单同位素质量:7853.0327g/mol

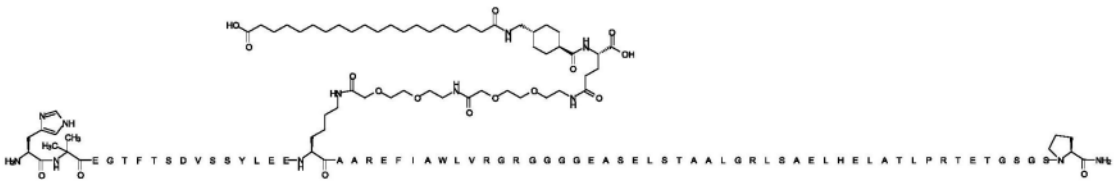
[1522] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1572.5(最丰富的)

[1523] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:181。

[1524] 化合物0265

[1525] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1526]



[1527] C_{348} H_{559} N_{93} O_{115}

[1528] 计算的分子量(平均值):7885.7162g/mol

[1529] 单同位素质量:7881.0752g/mol

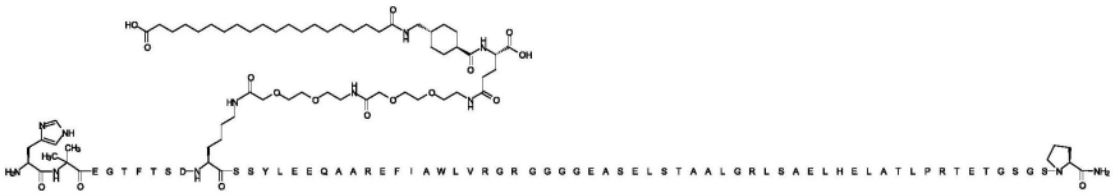
[1530] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1577.9(最丰富的)

[1531] HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:182。

[1532] 化合物0266

[1533] H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰

胺

[1534] 

[1535] C_{348} H_{558} N_{94} O_{116}

[1536] 计算的分子量(平均值):7914.7143g/mol

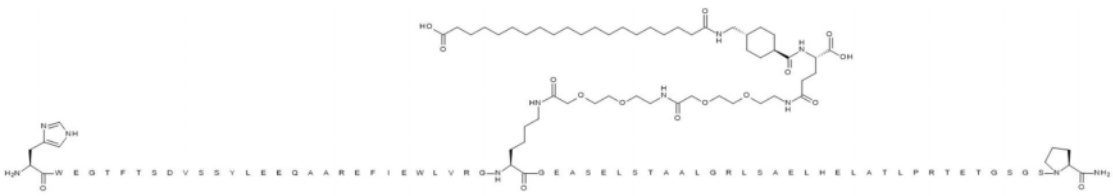
[1537] 单同位素质量:7910.0654g/mol

[1538] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1583.9(最丰富的)

[1539] HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:183。

[1540] 化合物0267

[1541] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1542] C_{350} H_{551} N_{89} O_{115}

[1543] 计算的分子量(平均值):7845.6472g/mol

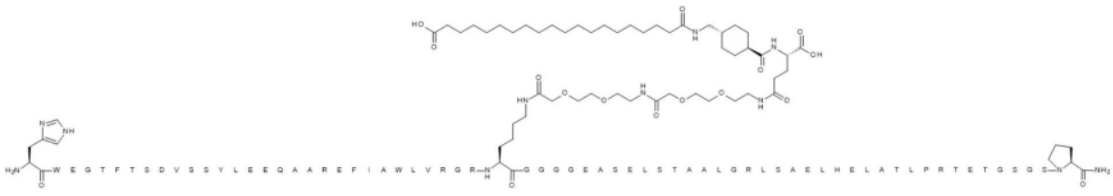
[1544] 单同位素质量:7841.0003g/mol

[1545] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1570.1(最丰富的)

[1546] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGKGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:184。

[1547] 化合物0268

[1548] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1549] 

[1550] C_{360} H_{570} N_{96} O_{117}

[1551] 计算的分子量(平均值):8114.9508g/mol

[1552] 单同位素质量:8110.1604g/mol

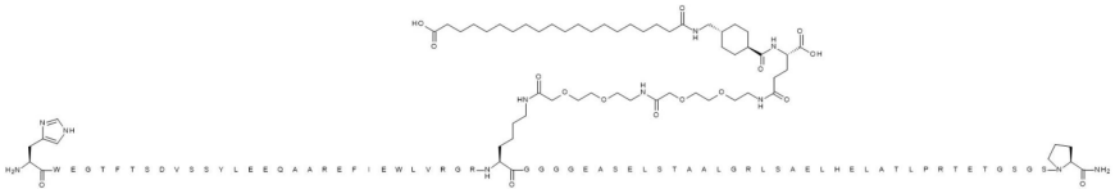
[1553] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1624.0(最丰富的)

[1554] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP

的氨基酸序列具有SEQ ID NO:185。

[1555] 化合物0269

[1556] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1557] 

[1558] C_{362} H_{572} N_{96} O_{119}

[1559] 计算的分子量(平均值):8172.9869g/mol

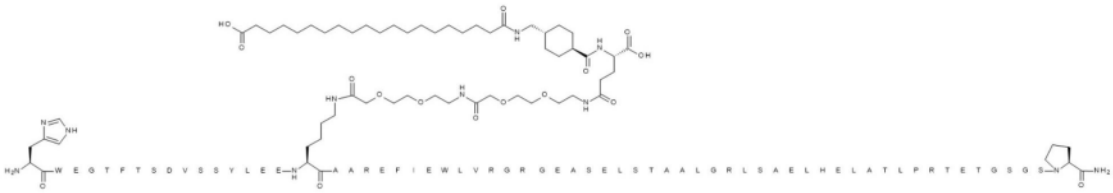
[1560] 单同位素质量:8168.1658g/mol

[1561] LCMS_ZQ:实测$(M+5H)^{5+}$1634.5(单同位素)

[1562] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:186。

[1563] 化合物0270

[1564] HWEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1565] 

[1566] C_{351} H_{555} N_{91} O_{114}

[1567] 计算的分子量(平均值):7873.7037g/mol

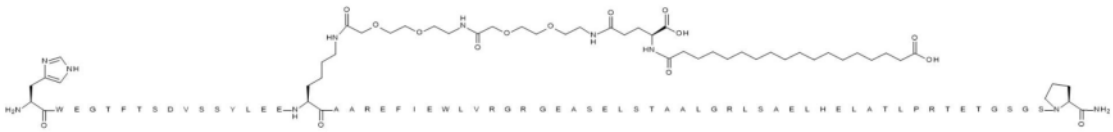
[1568] 单同位素质量:7869.0429g/mol

[1569] LCMS_ZQ:实测$(M+5H)^{5+}$1575.4(最丰富的)

[1570] HWEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:187。

[1571] 化合物0271

[1572] HWEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1573] 

[1574] C_{341} H_{538} N_{90} O_{113}

[1575] 计算的分子量(平均值):7706.4556g/mol

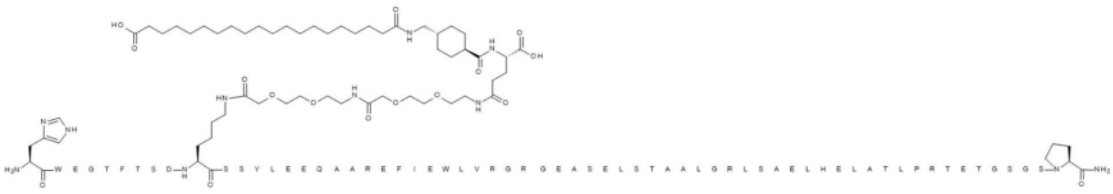
[1576] 单同位素质量:7701.9119g/mol

[1577] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1542.27(最丰富的)

[1578] HWEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:187。

[1579] 化合物0272

[1580] HWEGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1581] 

[1582] C_{351} H_{554} N_{92} O_{115}

[1583] 计算的分子量(平均值):7902.7019g/mol

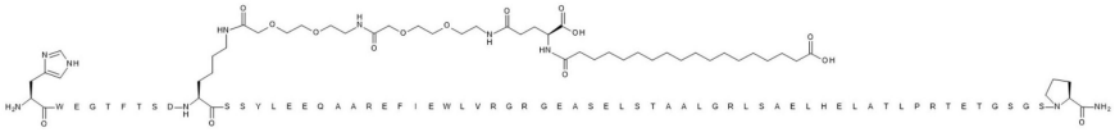
[1584] 单同位素质量:7898.0330g/mol

[1585] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1581.4(最丰富的)

[1586] HWEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:188。

[1587] 化合物0273

[1588] HWEGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1589] 

[1590] C_{341} H_{537} N_{91} O_{114}

[1591] 计算的分子量(平均值):7735.4538g/mol

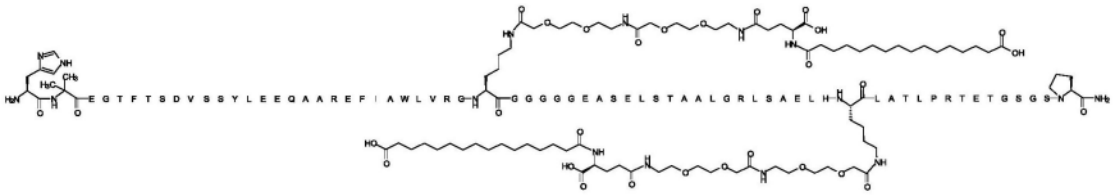
[1592] 单同位素质量:7730.9020g/mol

[1593] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1547.9(最丰富的)

[1594] HWEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:188。

[1595] 化合物0280

[1596] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-LATLPRTETGSGSP-酰胺

[1597] 

[1598] $C_{371}H_{599}N_{95}O_{126}$

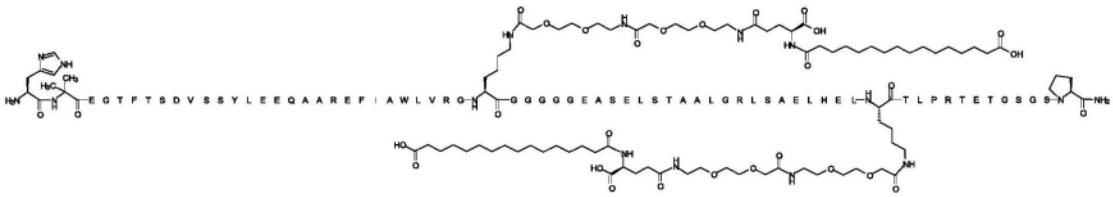
[1599] 计算的分子量(平均值):8406.2867g/mol

[1600] 单同位素质量:8401.3384g/mol

[1601] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1682.1(最丰富的)

[1602] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGGEASELSTAALGRLSAELHKLATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:189。

[1603] 化合物0281H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GGGGGEASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-TLPRTETGSGSP-酰胺

[1604] 

[1605] $C_{373}H_{601}N_{95}O_{128}$

[1606] 计算的分子量(平均值):8464.3227g/mol

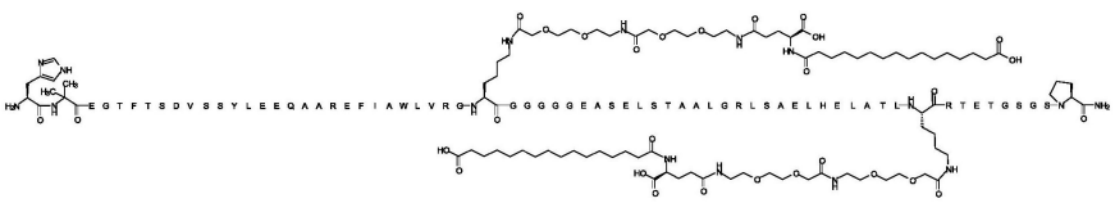
[1607] 单同位素质量:8459.3439g/mol

[1608] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1693.7(最丰富的)

[1609] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELKTLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:190。

[1610] 化合物0284

[1611] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-RTETGSGSP-酰胺

[1612] 

[1613] $C_{371}H_{599}N_{95}O_{128}$

[1614] 计算的分子量(平均值):8438.2855g/mol

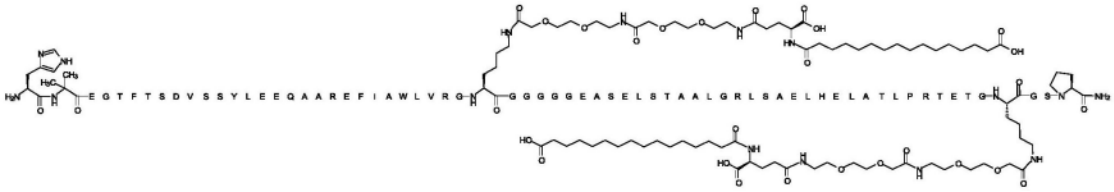
[1615] 单同位素质量:8433.3283g/mol

[1616] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1688.7(最丰富的)

[1617] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLKRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:191。

[1618] 化合物0285

[1619] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GSP-酰胺

[1620] 

[1621] C_{373} H_{601} N_{95} O_{127}

[1622] 计算的分子量(平均值):8448.3233g/mol

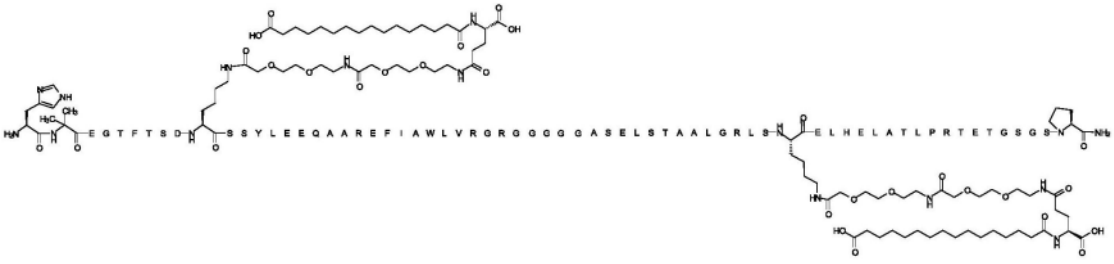
[1623] 单同位素质量:8443.3490g/mol

[1624] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1690.7(最丰富的)

[1625] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGKGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGKGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:192。

[1626] 化合物0292

[1627] H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1628] 

[1629] C_{369} H_{597} N_{97} O_{125}

[1630] 计算的分子量(平均值):8392.2634g/mol

[1631] 单同位素质量:8387.3340g/mol

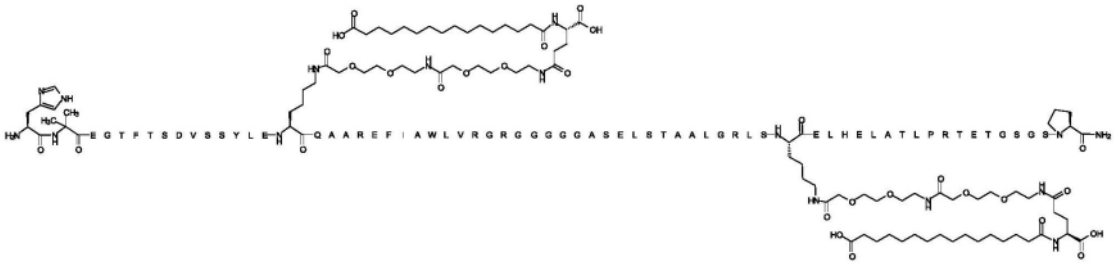
[1632] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1679.24(最丰富的)

[1633] HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:193。

[1634] 化合物0294

[1635] H-Aib-EGTFTSDVSSYLE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五

碳酰基氨基)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])-QAAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1636] $C_{369}H_{599}N_{97}O_{123}$

[1637] 计算的分子量(平均值):8362.2805g/mol

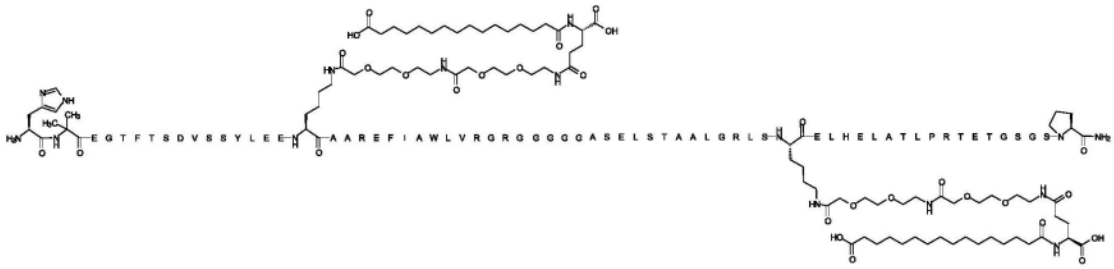
[1638] 单同位素质量:8357.3598g/mol

[1639] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1673.26(最丰富的)

[1640] HXEGTFTSDVSSYLEKQAAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:194。

[1641] 化合物0295

[1642] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-AAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1643] $C_{369}H_{598}N_{96}O_{124}$

[1644] 计算的分子量(平均值):8363.2652g/mol

[1645] 单同位素质量:8358.3439g/mol

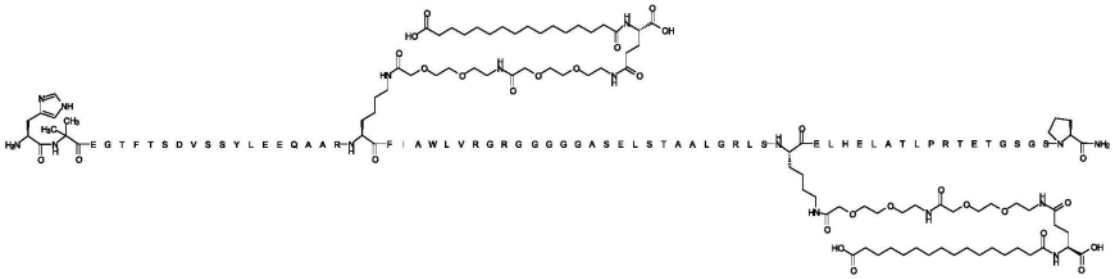
[1646] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1673.65(最丰富的)

[1647] HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:195。

[1648] 化合物0296

[1649] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1650] C_{369} H_{599} N_{97} O_{123}

[1651] 计算的分子量(平均值):8362.2805g/mol

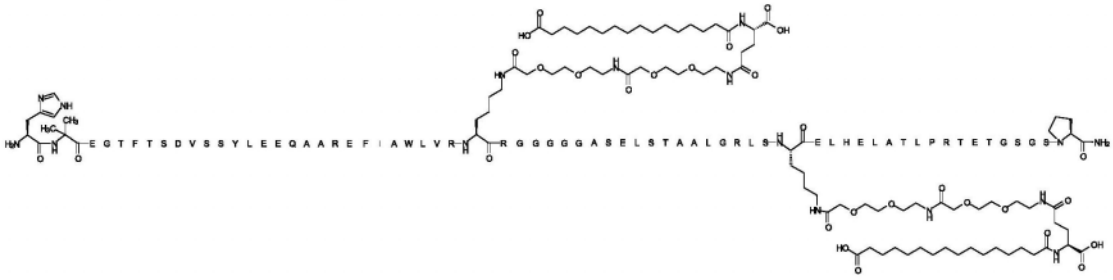
[1652] 单同位素质量:8357.3598g/mol

[1653] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1673.46(最丰富的)

[1654] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:196。

[1655] 化合物0297

[1656] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-RGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1657] C_{372} H_{603} N_{97} O_{125}

[1658] 计算的分子量(平均值):8434.3431g/mol

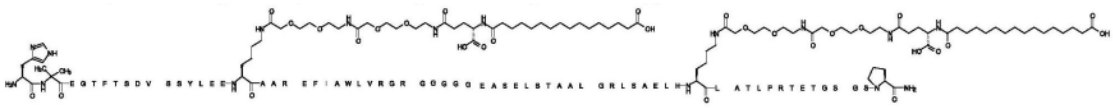
[1659] 单同位素质量:8429.3810g/mol

[1660] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1687.87(最丰富的)

[1661] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRKRGGGGGASELSTAALGRLSKELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:197。

[1662] 化合物0299

[1663] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-AAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-LATLPRTETGSGSP-酰胺



[1664] $C_{372}H_{603}N_{97}O_{125}$

[1665] 计算的分子量(平均值):8434.3431g/mol

[1666] 单同位素质量:8429.3810g/mol

[1667] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1688(最丰富的)

[1668] HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHKLATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:198。

[1669] 化合物0396

[1670] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-AAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-TLPRTETGSGSP-酰胺



[1671] $C_{374}H_{605}N_{97}O_{127}$

[1672] 计算的分子量(平均值):8492.3792g/mol

[1673] 单同位素质量:8487.3865g/molLCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1699(最丰富的)

[1674] HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELKTLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:199。

[1675] 化合物0397

[1676] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-AAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-RTETGSGSP-酰胺



[1677] $C_{372}H_{603}N_{97}O_{127}$

[1678] 计算的分子量(平均值):8466.3419g/mol

[1679] 单同位素质量:8461.3708g/mol

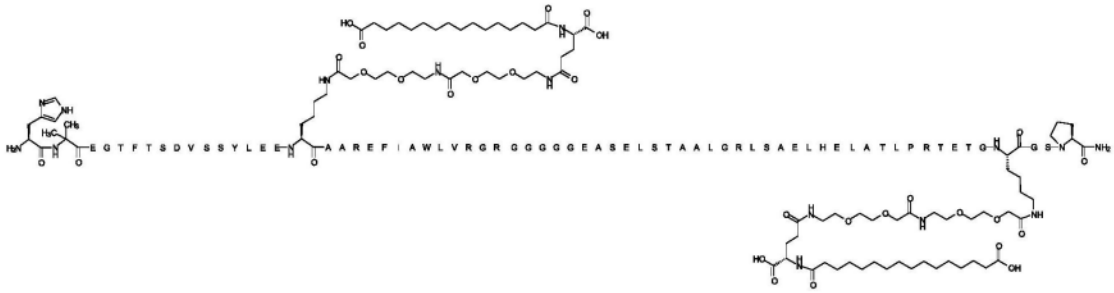
[1680] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1694(最丰富的)

[1681] HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLKRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:200。

[1682] 化合物0411

[1683] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-AA

REFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GSP-酰胺

[1684] 

[1685] C_{374} H_{605} N_{97} O_{126}

[1686] 计算的分子量(平均值):8476.3798g/mol

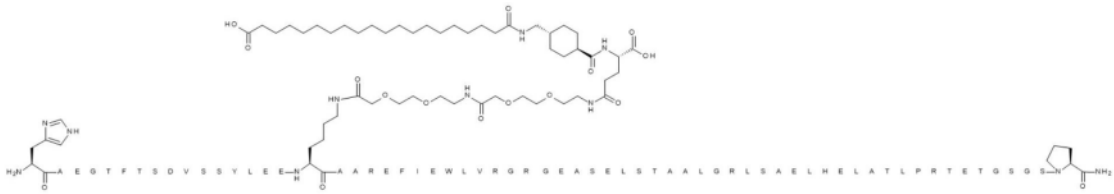
[1687] 单同位素质量:8471.3915g/mol

[1688] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1696(最丰富的)

[1689] HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGKGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:201。

[1690] 化合物0414

[1691] HAEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1692] 

[1693] C_{343} H_{550} N_{90} O_{114}

[1694] 计算的分子量(平均值):7758.5717g/mol

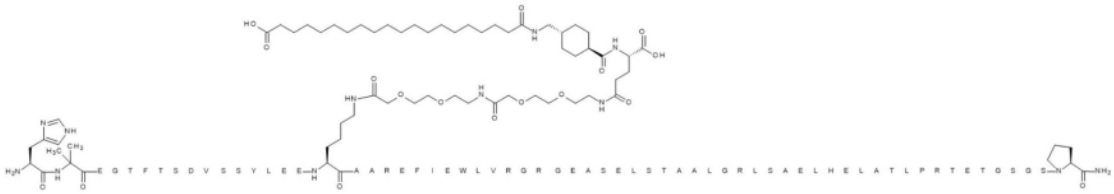
[1695] 单同位素质量:7754.0007g/mol

[1696] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1551.88(单同位素)

[1697] HAEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:202。

[1698] 化合物0415

[1699] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1700] 

[1701] C_{344} H_{552} N_{90} O_{114}

[1702] 计算的分子量(平均值):7772.5983g/mol

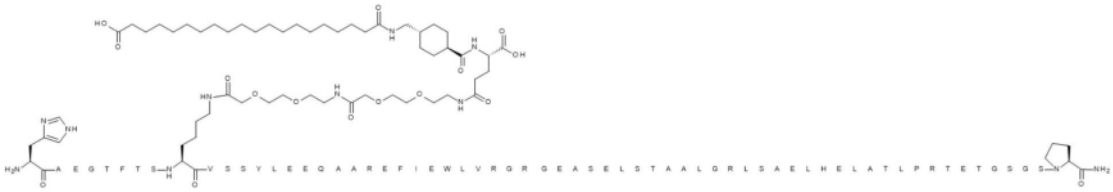
[1703] 单同位素质量:7768.0163g/mol

[1704] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1554.67(单同位素)

[1705] HXEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:203。

[1706] 化合物0416

[1707] HAEGTFTS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-VSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1708] 

[1709] C_{344} H_{553} N_{91} O_{113}

[1710] 计算的分子量(平均值):7771.6135g/mol

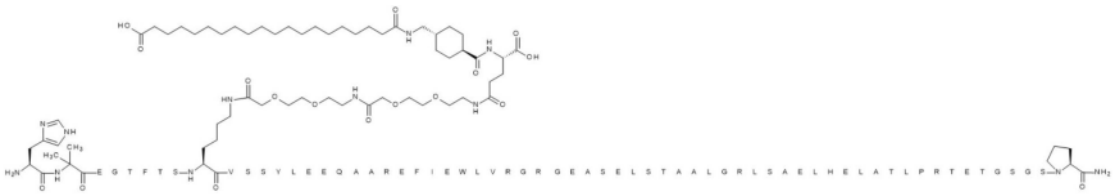
[1711] 单同位素质量:7767.0323g/mol

[1712] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1555.3(最丰富的)

[1713] HAEGTFTSKVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:204。

[1714] 化合物0417

[1715] H-Aib-EGTFTS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-VSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1716] 

[1717] C_{345} H_{555} N_{91} O_{113}

[1718] 计算的分子量(平均值):7785.6401g/mol

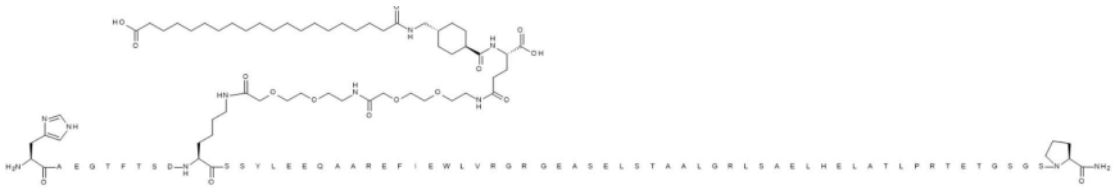
[1719] 单同位素质量:7781.0480g/mol

[1720] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1558.1(最丰富的)

[1721] HXEGTFTSKVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:205。

[1722] 化合物0431

[1723] HAEGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1724] 

[1725] C_{343} H_{549} N_{91} O_{115}

[1726] 计算的分子量(平均值):7787.5699g/mol

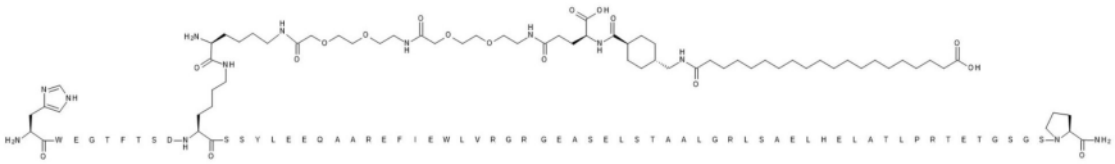
[1727] 单同位素质量:7782.9908g/mol

[1728] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1558.67(最丰富的)

[1729] HAEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:206。

[1730] 化合物0433

[1731] HWEGTFTSD-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1732] 

[1733] C_{357} H_{566} N_{94} O_{116}

[1734] 计算的分子量(平均值):8030.8741g/mol

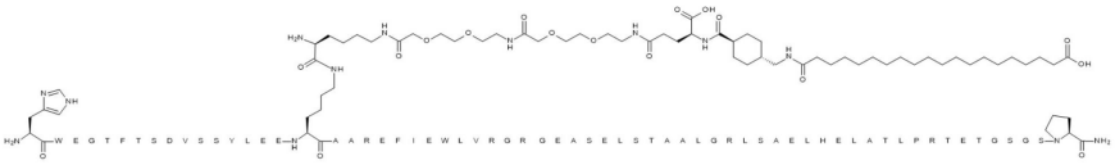
[1735] 单同位素质量:8026.1280g/mol

[1736] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1607.09(最丰富的)

[1737] HWEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:188。

[1738] 化合物0434

[1739] HWEGTFTSDVSSYLEE-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1740] 

[1741] C_{357} H_{567} N_{93} O_{115}

[1742] 计算的分子量(平均值):8001.8760g/mol

[1743] 单同位素质量:7997.1378g/mol

[1744] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1601.19(最丰富的)

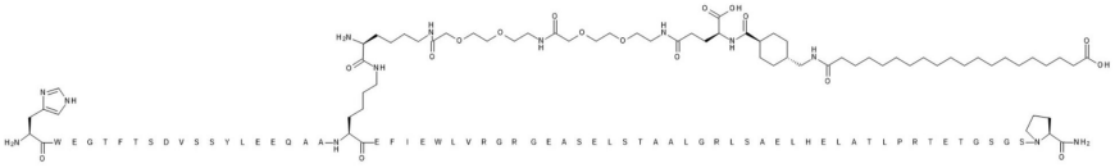
[1745] HWEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨

基酸序列具有SEQ ID NO:187。

[1746] 化合物0435

[1747] HWEGTFTSDVSSYLEEQAA-K([(2S)-2-氨基

[1748] -6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-EFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1749] 

[1750] C_{356} H_{563} N_{91} O_{116}

[1751] 计算的分子量(平均值):7973.8195g/mol

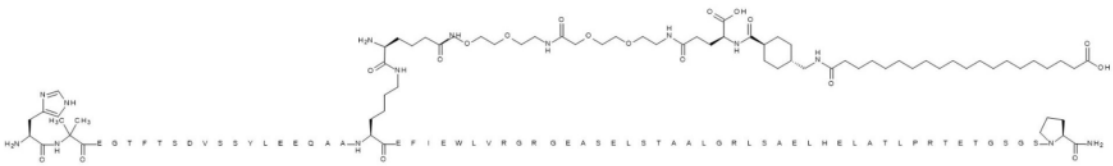
[1752] 单同位素质量:7969.0953g/mol

[1753] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1595.67(最丰富的)

[1754] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:207。

[1755] 化合物0436

[1756] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAA-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-EFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1757] 

[1758] C_{349} H_{560} N_{90} O_{116}

[1759] 计算的分子量(平均值):7872.7141g/mol

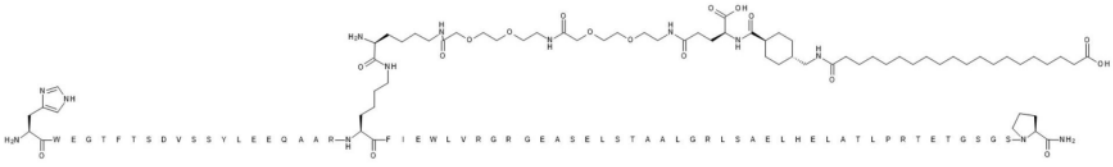
[1760] 单同位素质量:7868.0688g/mol

[1761] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1575.47(最丰富的)

[1762] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:208。

[1763] 化合物0437

[1764] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-FIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1765] 

[1766] $C_{357}\ H_{568}\ N_{94}\ O_{114}$

[1767] 计算的分子量(平均值):8000.8912g/mol

[1768] 单同位素质量:7996.1538g/mol

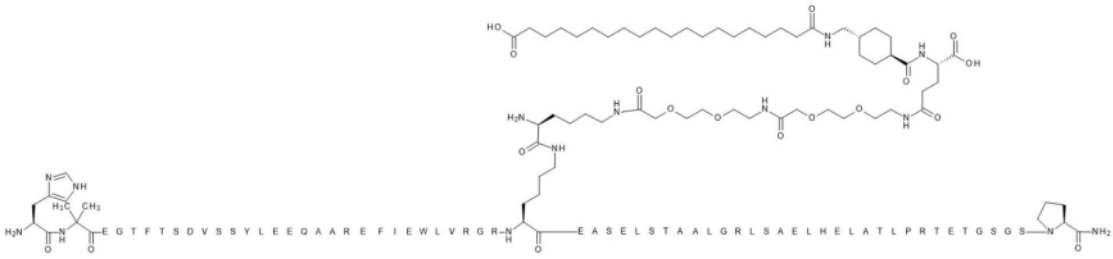
[1769] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1601.06(最丰富的)

[1770] HWEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAE

[1771] LHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:209。

[1772] 化合物0438

[1773] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1774] $C_{353}\ H_{569}\ N_{93}\ O_{116}$

[1775] 计算的分子量(平均值):7971.8485g/mol

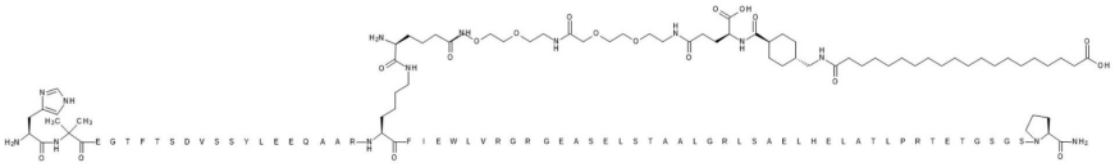
[1776] 单同位素质量:7967.1484g/mol

[1777] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1595.27(最丰富的)

[1778] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:210

[1779] 化合物0439

[1780] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-FIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1781] 

[1782] $C_{350}\ H_{565}\ N_{93}\ O_{114}$

[1783] 计算的分子量(平均值):7899.7858g/mol

[1784] 单同位素质量:7895.1273g/mol

[1785] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1580.88(最丰富的)

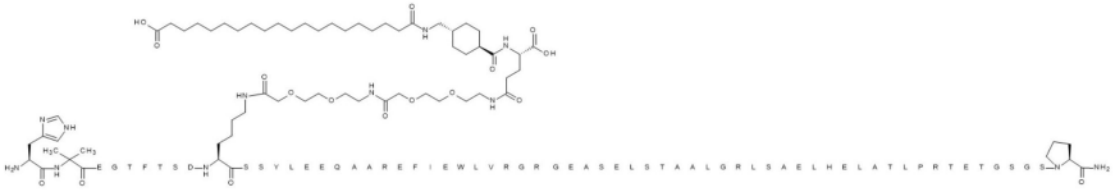
[1786] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:211。

[1787] 化合物0440

[1788] H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九

碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰

[1789] 基])-SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1790] 

[1791] $C_{344}H_{551}N_{91}O_{115}$

[1792] 计算的分子量(平均值):7801.5964g/mol

[1793] 单同位素质量:7797.0065g/mol

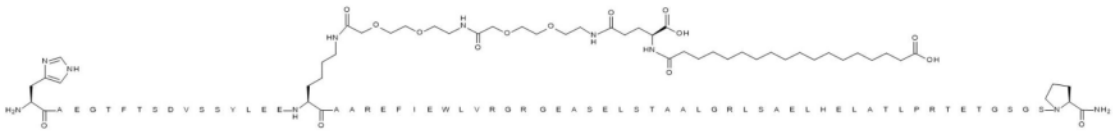
[1794] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1560.48(单同位素)

[1795] HXEGTFTSDKSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:212。

[1796] 化合物0472

[1797] HAEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰

[1798] 基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1799] 

[1800] $C_{333}H_{533}N_{89}O_{113}$

[1801] 计算的分子量(平均值):7591.3236g/mol

[1802] 单同位素质量:7586.8697g/mol

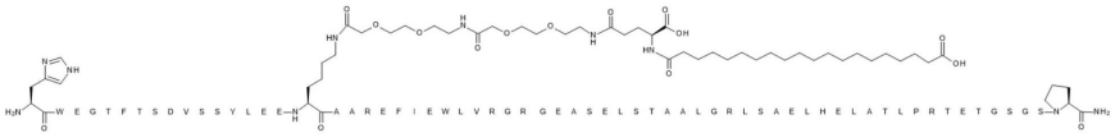
[1803] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1519.18(最丰富的)

[1804] HAEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:202。

[1805] 化合物0473

[1806] HWEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰

[1807] 基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1808] 

[1809] $C_{343}H_{542}N_{90}O_{113}$

[1810] 计算的分子量(平均值):7734.5088g/mol

[1811] 单同位素质量:7729.9432g/mol

[1812] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1547.82(最丰富的)

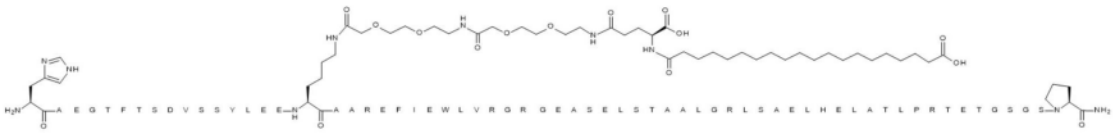
[1813] HWEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨

基酸序列具有SEQ ID NO:187。

[1814] 化合物0474

[1815] HAEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰

[1816] 基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1817] 

[1818] C_{335} H_{537} N_{89} O_{113}

[1819] 计算的分子量(平均值):7619.3768g/mol

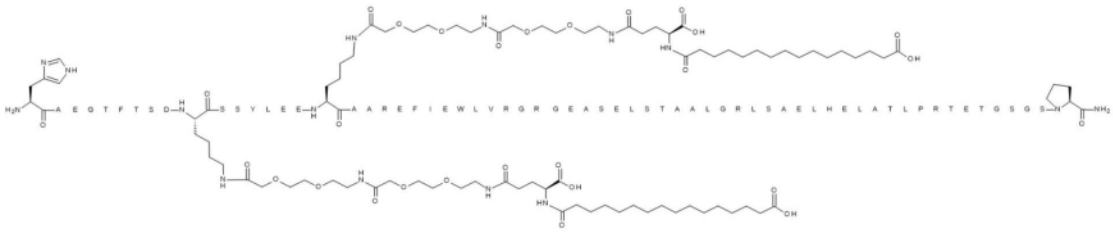
[1820] 单同位素质量:7614.9010g/mol

[1821] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1524.8(最丰富的)

[1822] HAEGTFTSDVSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:202。

[1823] 化合物0475

[1824] HAEGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-SSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1825] 

[1826] C_{365} H_{589} N_{93} O_{125}

[1827] 计算的分子量(平均值):8280.1303g/mol

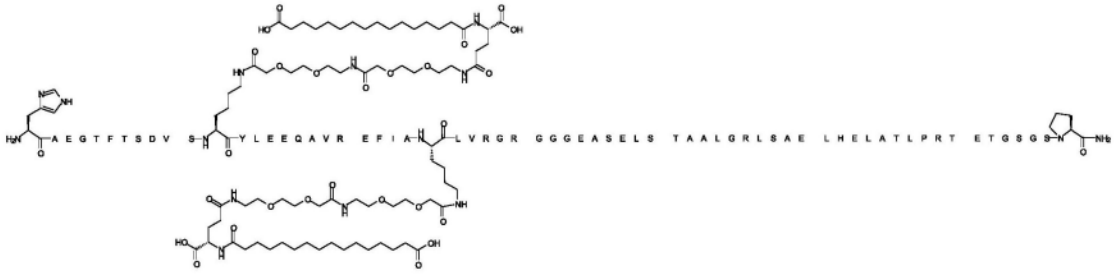
[1828] 单同位素质量:8275.2591g/mol

[1829] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1656.86(最丰富的)

[1830] HAEGTFTSDKSSYLEEKAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:213。

[1831] 化合物0482

[1832] HAEGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-YLEEQAVREFIA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-LVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1833] 

[1834] C_{365} H_{599} N_{95} O_{125}

[1835] 计算的分子量(平均值):8318.2231g/mol

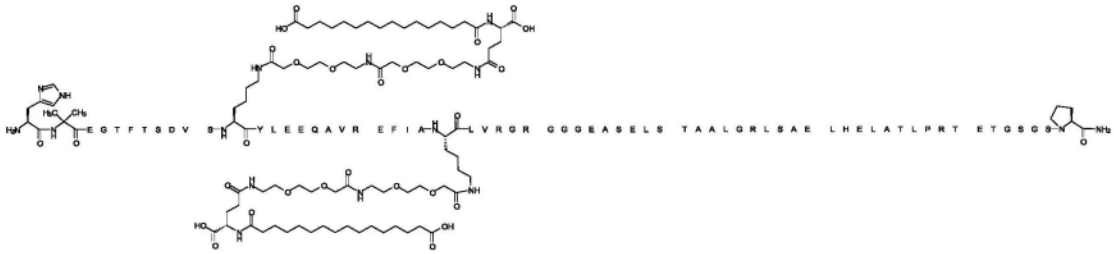
[1836] 单同位素质量:8313.3435g/mol

[1837] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1664.64(最丰富的)

[1838] HAEGTFTSDVSKYLEEQAVREFIAKLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:214。

[1839] 化合物0483

[1840] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-YLEEQAVREFIA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-LVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1841] 

[1842] C_{366} H_{601} N_{95} O_{125}

[1843] 计算的分子量(平均值):8332.2496g/mol

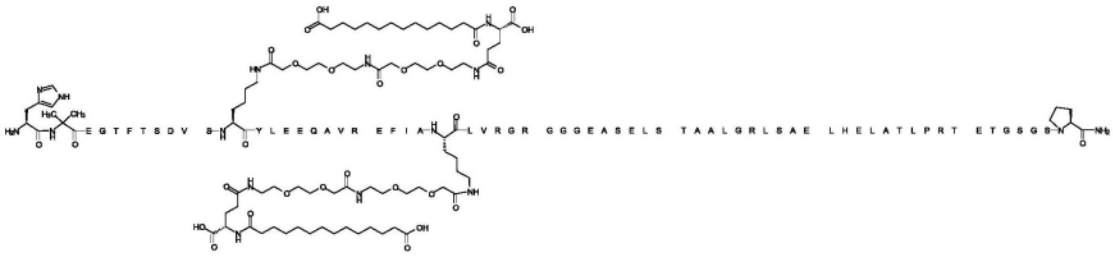
[1844] 单同位素质量:8327.3592g/mol

[1845] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1667.47(最丰富的)

[1846] HXEGTFTSDVSKYLEEQAVREFIAKLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:215。

[1847] 化合物0484

[1848] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)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])-YLEEQAVREFIA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)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])-LVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1849] 

[1850] C_{362} H_{593} N_{95} O_{125}

[1851] 计算的分子量(平均值):8276.1433g/mol

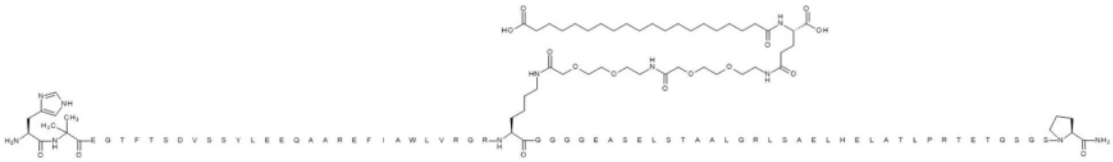
[1852] 单同位素质量:8271.2966g/mol

[1853] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1656.1(最丰富的)

[1854] HXEGTFTSDVSKYLEEQAVREFIAKLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:215。

[1855] 化合物0502

[1856] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1857] C_{345} H_{554} N_{94} O_{116}

[1858] 计算的分子量(平均值):7874.6505g/mol

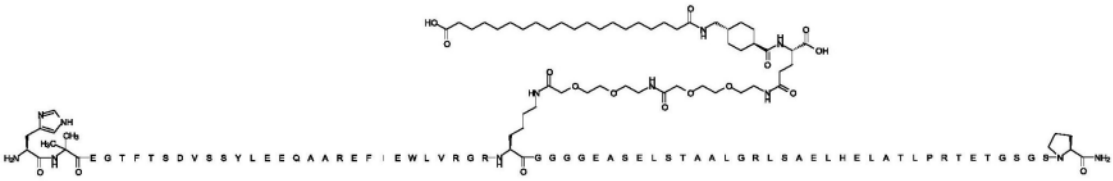
[1859] 单同位素质量:7870.0341g/mol

[1860] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1575.09(单同位素)

[1861] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[1862] 化合物0503

[1863] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1864] C_{355} H_{569} N_{95} O_{119}

[1865] 计算的分子量(平均值):8071.8815g/mol

[1866] 单同位素质量:8067.1393g/mol

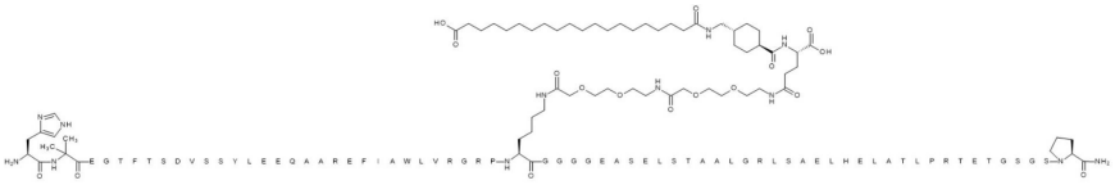
[1867] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1614.52(单同位素)

[1868] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP

的氨基酸序列具有SEQ ID NO:216。

[1869] 化合物0504

[1870] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1871] 

[1872] $C_{358}H_{574}N_{96}O_{118}$

[1873] 计算的分子量(平均值):8110.9606g/mol

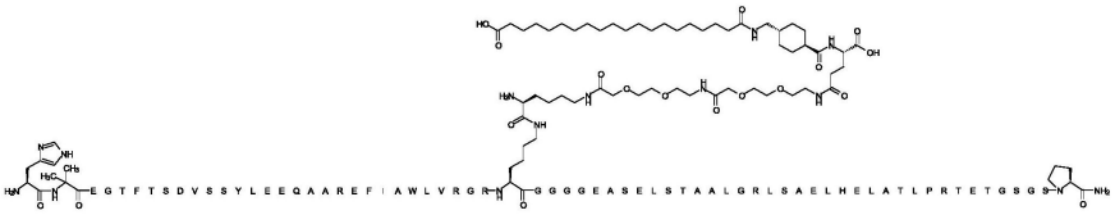
[1874] 单同位素质量:8106.1866g/mol

[1875] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1622.34(最丰富的)

[1876] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRPKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:217。

[1877] 化合物0506

[1878] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1879] $C_{359}H_{579}N_{97}O_{118}$

[1880] 计算的分子量(平均值):8142.0177g/mol

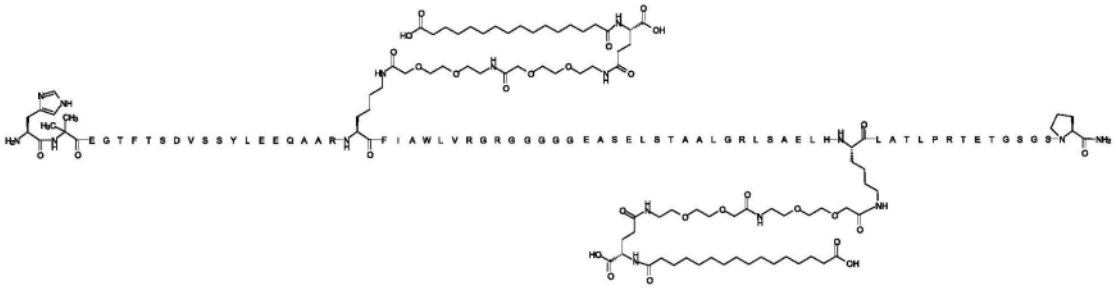
[1881] 单同位素质量:8137.2288g/mol

[1882] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1629.33(最丰富的)

[1883] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[1884] 化合物0509

[1885] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-LATLPRTETGSGSP-酰胺



[1886] $C_{372}H_{604}N_{98}O_{124}$

[1887] 计算的分子量(平均值):8433.3584g/mol

[1888] 单同位素质量:8428.3970g/mol

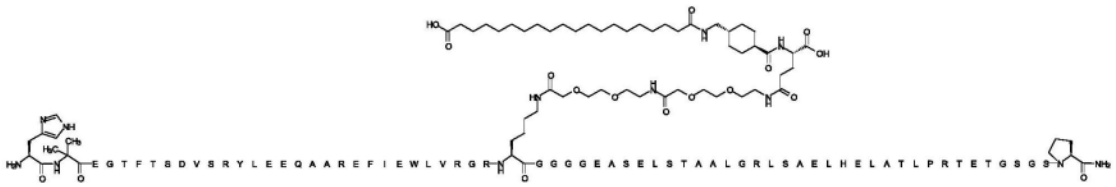
[1889] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1687.55(最丰富的)

[1890] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHKLATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:218。

[1891] 化合物0511

[1892] H-Aib-EGTFTSDVSRYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1893]



[1894] $C_{358}H_{576}N_{98}O_{118}$

[1895] 计算的分子量(平均值):8140.9898g/mol

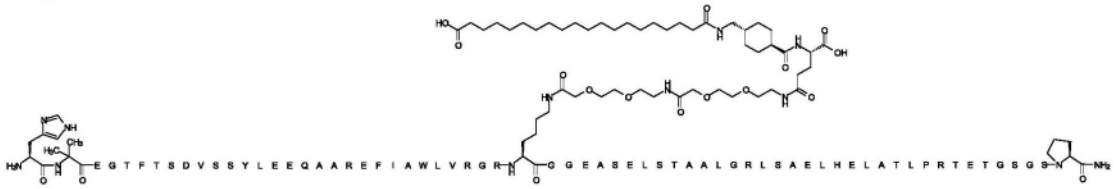
[1896] 单同位素质量:8136.2084g/mol

[1897] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1629.34(最丰富的)

[1898] HXEGTFTSDVSRYLEEQAAREFIEWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:219。

[1899] 化合物0512

[1900] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1901] $C_{349}H_{561}N_{93}O_{115}$

[1902] 计算的分子量(平均值):7899.7427g/mol

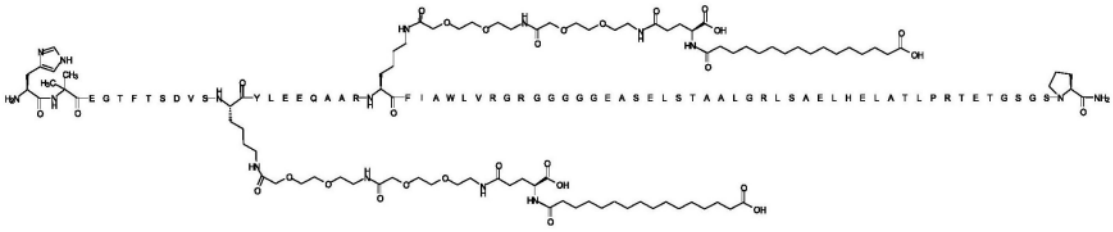
[1903] 单同位素质量:7895.0909g/mol

[1904] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1580.31(最丰富的)

[1905] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:154。

[1906] 化合物0516

[1907] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1908] 

[1909] C_{374} H_{606} N_{98} O_{125}

[1910] 计算的分子量(平均值):8475.3950g/mol

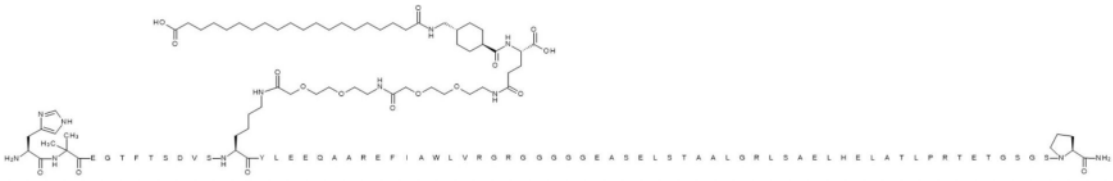
[1911] 单同位素质量:8470.4075g/mol

[1912] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1694.99(单同位素)

[1913] HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:220。

[1914] 化合物0518

[1915] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-YLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1916] 

[1917] C_{352} H_{565} N_{95} O_{116}

[1918] 计算的分子量(平均值):7983.8194g/mol

[1919] 单同位素质量:7979.1232g/mol

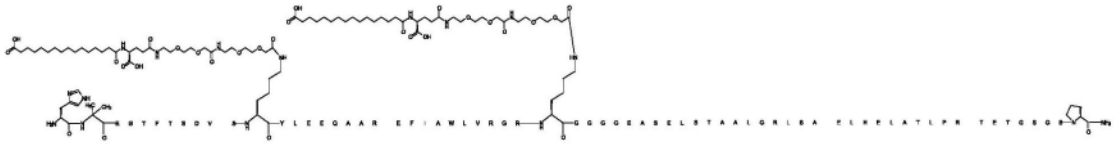
[1920] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1597.7(最丰富的)

[1921] HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:221。

[1922] 化合物0528

[1923] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-YLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨

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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1924] $C_{377}H_{610}N_{98}O_{127}$

[1925] 计算的分子量(平均值):8547.4577g/mol

[1926] 单同位素质量:8542.4287g/mol

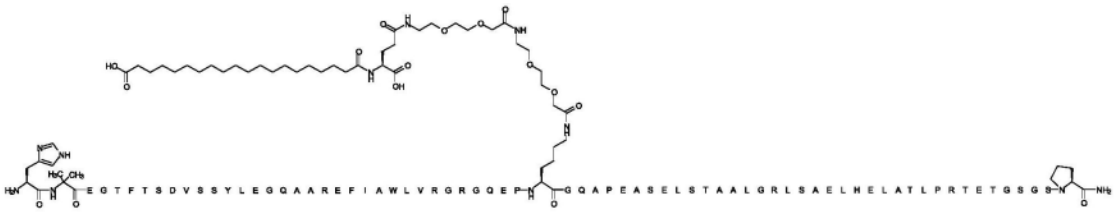
[1927] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1710.41(最丰富的)

[1928] HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:222。

[1929] 化合物0529

[1930] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰

[1931] 基])-GQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1932] $C_{366}H_{586}N_{100}O_{122}$

[1933] 计算的分子量(平均值):8339.1658g/mol

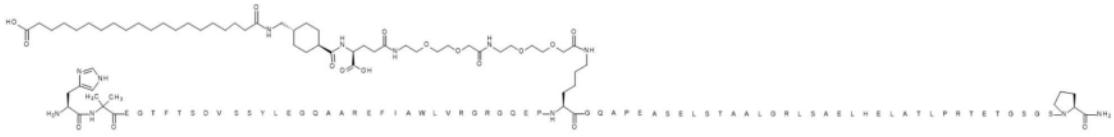
[1934] 单同位素质量:8334.2724g/mol

[1935] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1668.7(最丰富的)

[1936] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPKGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:137。

[1937] 化合物0539

[1938] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1939] $C_{374}H_{599}N_{101}O_{123}$

[1940] 计算的分子量(平均值):8478.3608g/mol

[1941] 单同位素质量:8473.3721g/mol

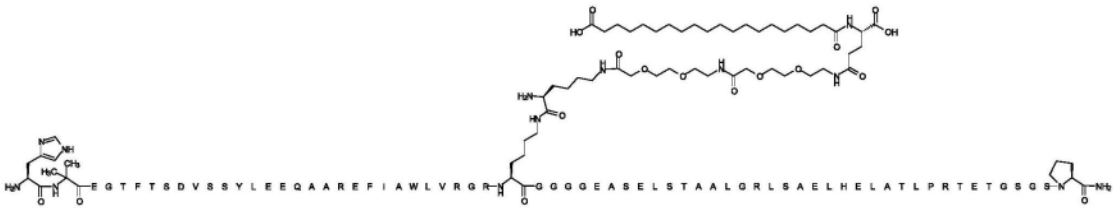
[1942] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1696.5011(最丰富的)

[1943] HXEGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPKGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETG

SGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:137。

[1944] 化合物0552

[1945] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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]己酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1946] $C_{351}H_{566}N_{96}O_{117}$

[1947] 计算的分子量(平均值):8002.8227g/mol

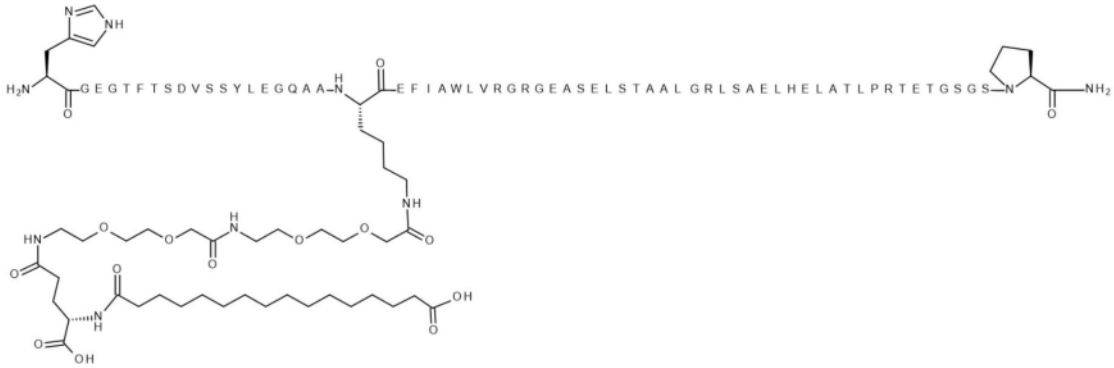
[1948] 单同位素质量:7998.1291g/mol

[1949] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1600.55(单同位素)

[1950] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[1951] 化合物0560

[1952] HGEGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[1953]

[1954] $C_{324}H_{517}N_{87}O_{110}$

[1955] 计算的分子量(平均值):7391.0887g/mol

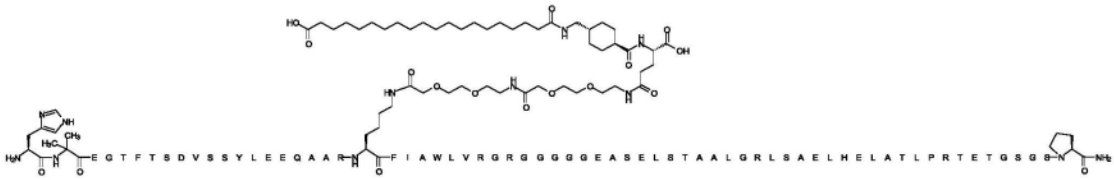
[1956] 单同位素质量:7386.7536g/mol

[1957] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1478.31(单同位素)

[1958] HGEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:223。

[1959] 化合物0561

[1960] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1961] 

[1962] $C_{350}\ H_{563}\ N_{95}\ O_{115}$

[1963] 计算的分子量(平均值):7941.7827g/mol

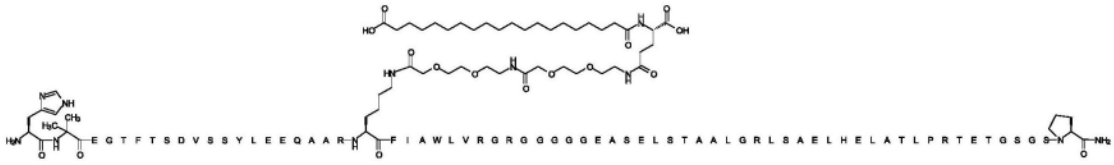
[1964] 单同位素质量:7937.1127g/mol

[1965] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1589.3(最丰富的)

[1966] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:224。

[1967] 化合物0562

[1968] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1969] 

[1970] $C_{342}\ H_{550}\ N_{94}\ O_{114}$

[1971] 计算的分子量(平均值):7802.5878g/mol

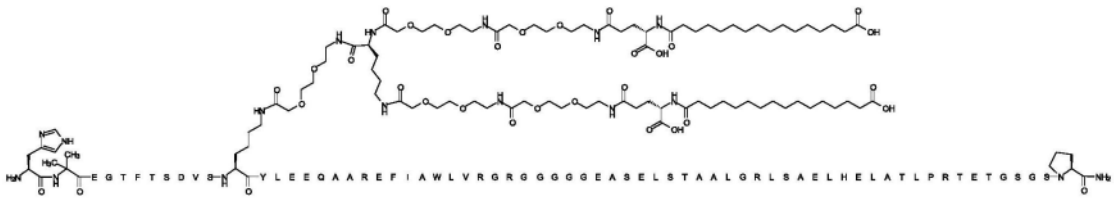
[1972] 单同位素质量:7798.0130g/mol

[1973] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1561.5(最丰富的)

[1974] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:224。

[1975] 化合物0564

[1976] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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]己酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-YLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1977] 

[1978] $C_{385}\ H_{624}\ N_{100}\ O_{131}$

[1979] 计算的分子量(平均值):8749.6655g/mol

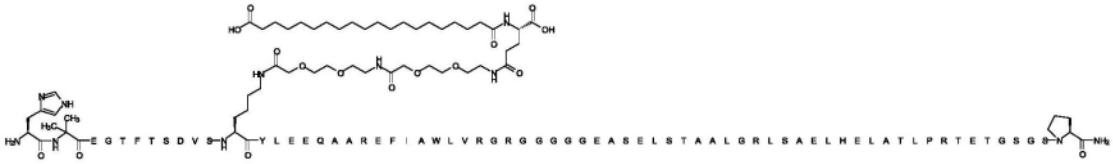
[1980] 单同位素质量:8744.5240g/mol

[1981] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1749.8(单同位素)

[1982] HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:221。

[1983] 化合物0565

[1984] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-YLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1985] 

[1986] C_{344} H_{552} N_{94} O_{115}

[1987] 计算的分子量(平均值):7844.6245g/mol

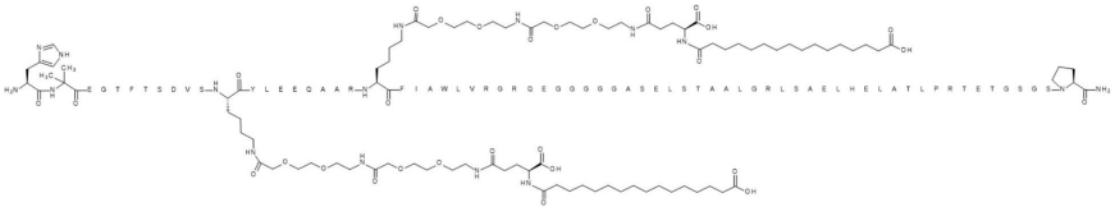
[1988] 单同位素质量:7840.0235g/mol

[1989] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1568.89(单同位素)

[1990] HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:221。

[1991] 化合物0575

[1992] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGRQEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[1993] 

[1994] C_{379} H_{614} N_{100} O_{127}

[1995] 计算的分子量(平均值):8603.5243g/mol

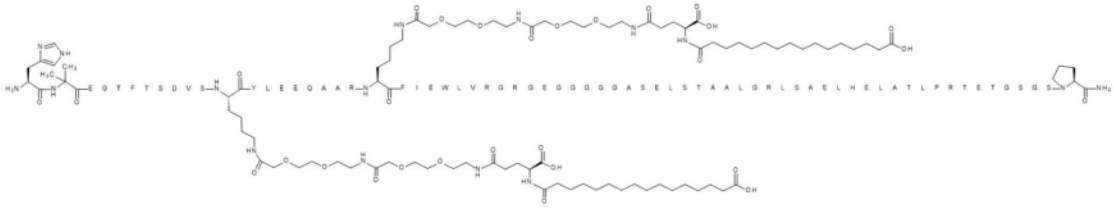
[1996] 单同位素质量:8598.4661g/mol

[1997] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1721.5(最丰富的)

[1998] HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRQEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:225。

[1999] 化合物0576

[2000] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2001] 

[2002] C_{378} H_{611} N_{99} O_{128}

[2003] 计算的分子量(平均值):8590.4824g/mol

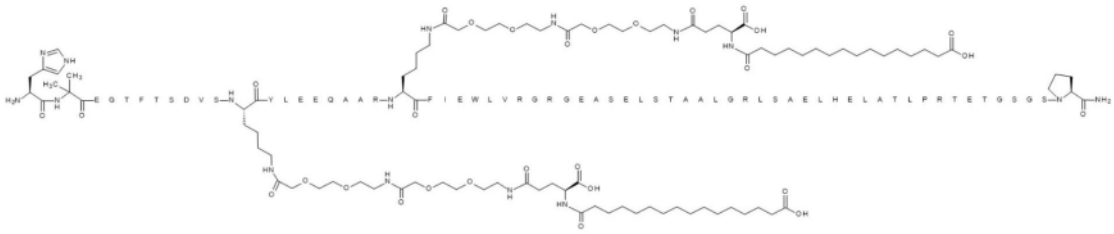
[2004] 单同位素质量:8585.4345g/mol

[2005] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1719.1(最丰富的)

[2006] HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:226。

[2007] 化合物0577

[2008] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2009] 

[2010] C_{368} H_{596} N_{94} O_{123}

[2011] 计算的分子量(平均值):8305.2258g/mol

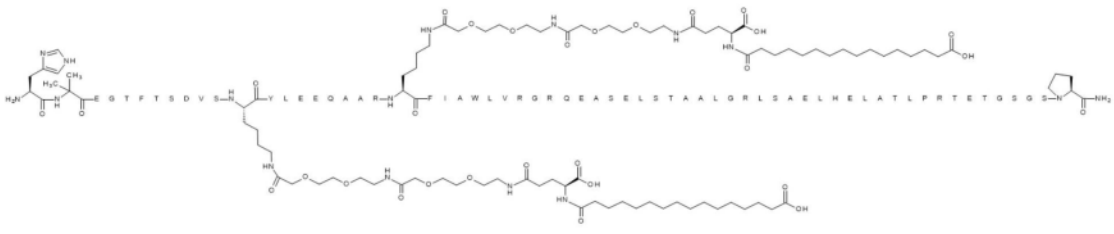
[2012] 单同位素质量:8300.3272g/mol

[2013] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1661.9(最丰富的)

[2014] HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:227。

[2015] 化合物0578

[2016] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGRQEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2017] 

[2018] $C_{369}H_{599}N_{95}O_{122}$

[2019] 计算的分子量(平均值):8318.2677g/mol

[2020] 单同位素质量:8313.3588g/mol

[2021] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1664.5(最丰富的)

[2022] HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRQEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:228。

[2023] ©化合物0580

[2024] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2025] $C_{323}H_{519}N_{85}O_{106}$

[2026] 计算的分子量(平均值):7289.0829g/mol

[2027] 单同位素质量:7284.7834g/mol

[2028] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1458.76(最丰富的)

[2029] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:229。

[2030] 化合物0581

[2031] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-FIEWLVRGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2032] $C_{323}H_{518}N_{84}O_{107}$

[2033] 计算的分子量(平均值):7290.0676g/mol

[2034] 单同位素质量:7285.7674g/mol

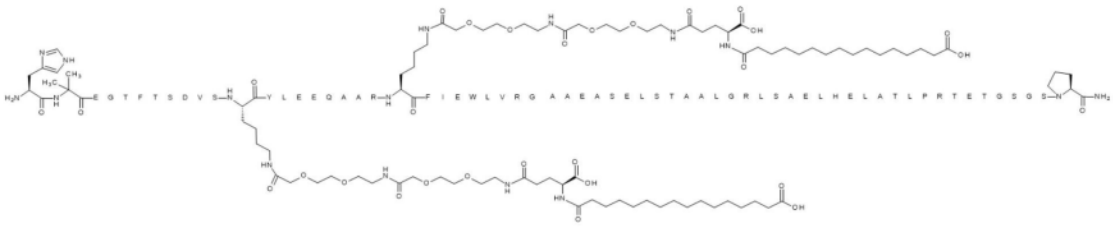
[2035] LCMS01:实测(M+5H)$^{5+}$1458.96(最丰富的)

[2036] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:230。

[2037] 化合物0629

[2038] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-YLEEQAAR-

K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2039] 

[2040] $C_{366}H_{591}N_{91}O_{123}$

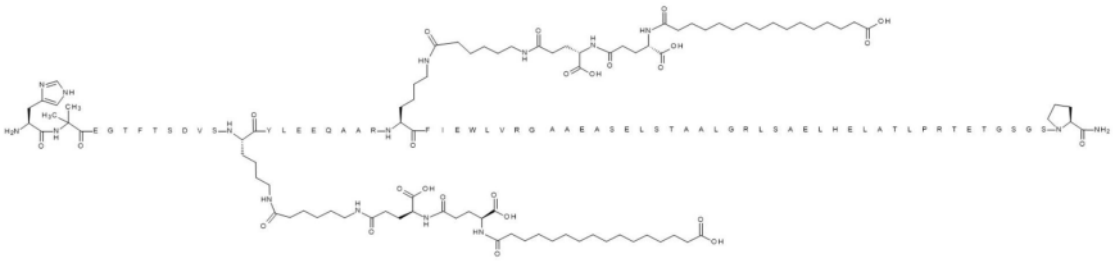
[2041] 计算的分子量(平均值):8234.1446g/mol

[2042] 单同位素质量:8229.2788g/molLCMS01:实测$(M+5H)^{5+}$1647.55(最丰富的)

[2043] HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:231。

[2044] 化合物0630

[2045] H-Aib-EGTFTSDVS-K(6-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]己酰基)-YLEEQAAR-K(6-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]己酰基)-FIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2046] 

[2047] $C_{364}H_{583}N_{91}O_{119}$

[2048] 计算的分子量(平均值):8138.0621g/mol

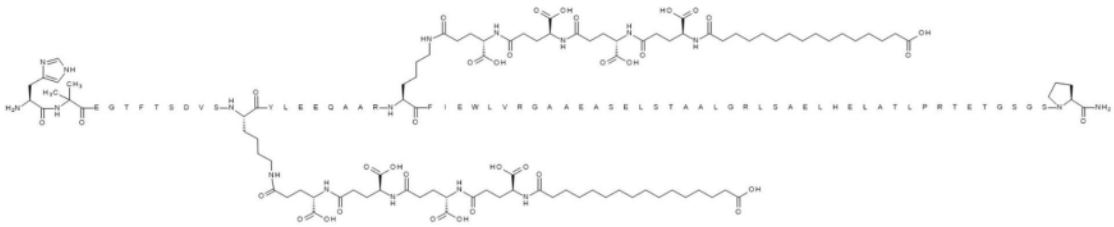
[2049] 单同位素质量:8133.2365g/mol

[2050] LCMS01:实测$(M+5H)^{5+}$1628.55(最丰富的)

[2051] HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:231。

[2052] 化合物0631

[2053] H-Aib-EGTFTSDVS-K([(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基])-YLEEQAAR-K([(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基])-FIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2054] 

[2055] C_{372} H_{589} N_{93} O_{129}

[2056] 计算的分子量(平均值):8428.2028g/mol

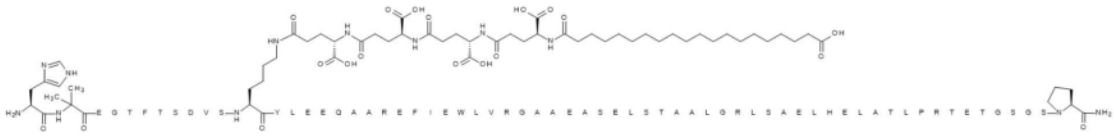
[2057] 单同位素质量:8423.2388g/mol

[2058] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1686.7(最丰富的)

[2059] HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:231。

[2060] 化合物0632

[2061] H-Aib-EGTFTSDVS-K([(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基])-YLEEQAAREFIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2062] 

[2063] C_{339} H_{536} N_{88} O_{116}

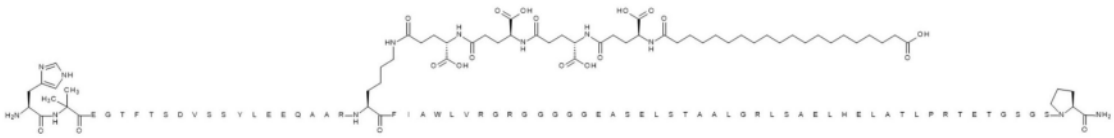
[2064] 计算的分子量(平均值):7700.4031g/mol

[2065] 单同位素质量:7695.8748g/mol

[2066] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1541.1(最丰富的)

[2067] HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:232。

[2068] 化合物0633H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基])-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2069] 

[2070] C_{345} H_{549} N_{95} O_{117}

[2071] 计算的分子量(平均值):7899.6169g/mol

[2072] 单同位素质量:7894.9930g/mol

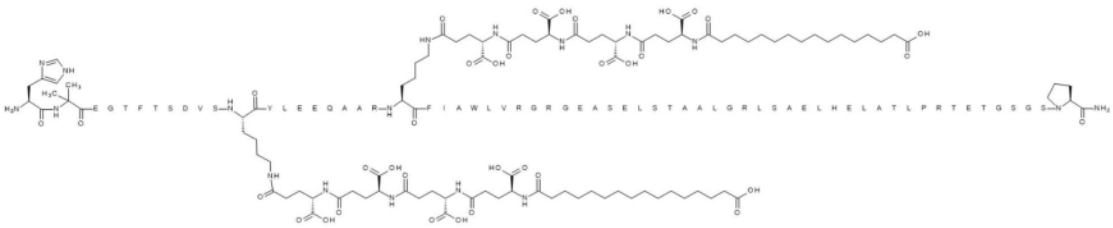
[2073] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1580.9(最丰富的)

[2074] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:224。

[2075] 化合物0634

[2076] H-Aib-EGTFTSDVS-K([(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁

酰基])-YLEEQAAR-K([(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基])-FIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2077] 

[2078] C_{372} H_{592} N_{96} O_{127}

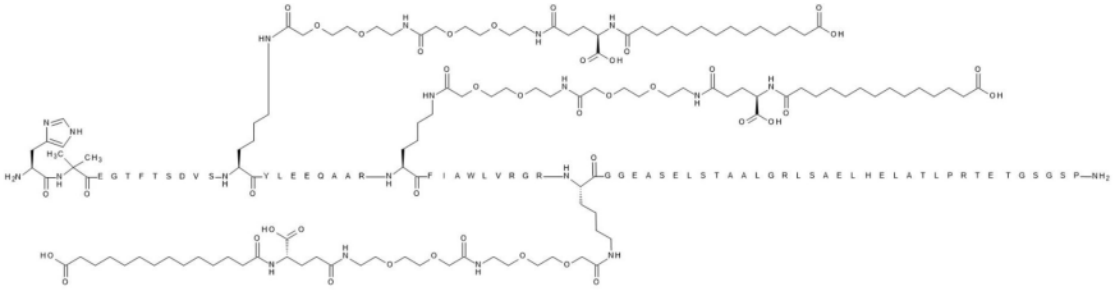
[2079] 计算的分子量(平均值):8441.2479g/mol

[2080] 单同位素质量:8436.2817g/molLCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1689.1(最丰富的)

[2081] HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:233。

[2082] 化合物0635

[2083] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)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])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4R)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2084] C_{401} H_{654} N_{100} O_{135}

[2085] 计算的分子量(平均值):9036.0725g/mol

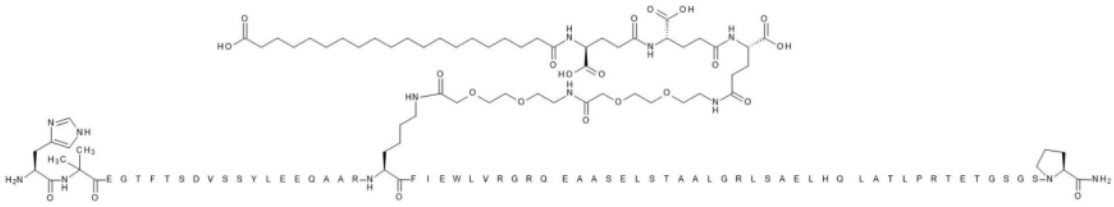
[2086] 单同位素质量:9030.7384g/mol

[2087] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1807.05(单同位素)

[2088] HXEGTFTSDVSKYLEEQAARKFIAWLVRGRKGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:234。

[2089] 化合物0636

[2090] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]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])-FIEWLVRGRQEAASELSTAALGRLSAELHQLATLPRTETGSGSP-酰胺

[2091] 

[2092] $C_{352}\ H_{565}\ N_{95}\ O_{119}$

[2093] 计算的分子量(平均值):8031.8176g/mol

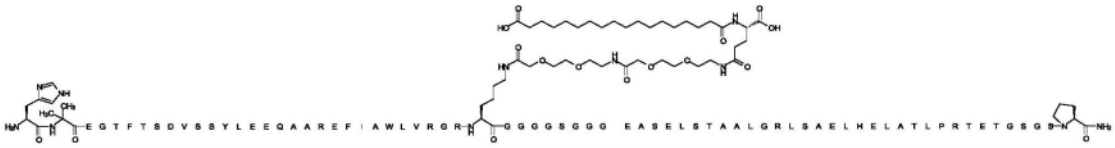
[2094] 单同位素质量:8027.1080g/mol

[2095] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1606.3(单同位素)

[2096] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIEWLVRGRQEAASELSTAALGRLSAELHQLATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:235。

[2097] 化合物0637

[2098] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGSGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2099] $C_{352}\ H_{564}\ N_{98}\ O_{121}$

[2100] 计算的分子量(平均值):8104.8286g/mol

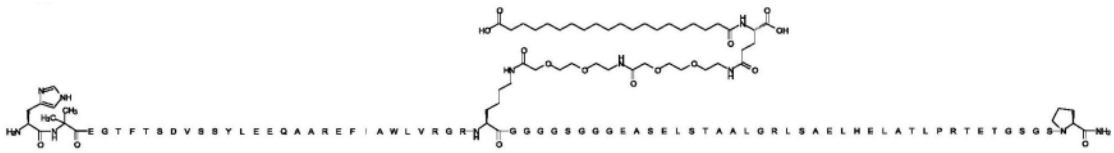
[2101] 单同位素质量:8100.0992g/mol

[2102] LCMS_ZQ:实测$(M+5H)^{5+}$1621.8(最丰富的)

[2103] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGSGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:236。

[2104] 化合物0638

[2105] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-GGGGSGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2106] $C_{354}\ H_{568}\ N_{98}\ O_{121}$

[2107] 计算的分子量(平均值):8132.8817g/mol

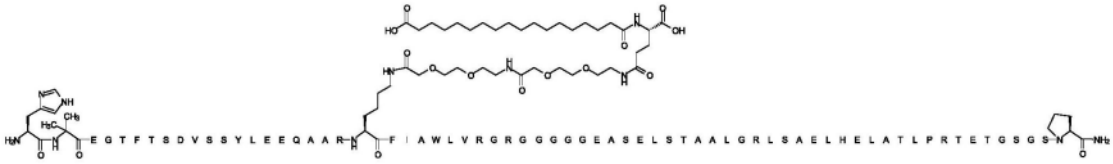
[2108] 单同位素质量:8128.1305g/mol

[2109] LCMS_ZQ:实测$(M+5H)^{5+}$1627.5(最丰富的)

[2110] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGSGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:236。

[2111] 化合物0639

[2112] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2113] 

[2114] C_{340} H_{546} N_{94} O_{114}

[2115] 计算的分子量(平均值):7774.5346g/mol

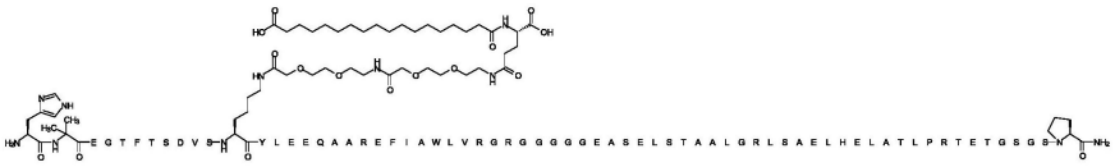
[2116] 单同位素质量:7769.9817g/mol

[2117] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1556.0(最丰富的)

[2118] HXEGTFTSDVSSYLEEQAARKFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:224。

[2119] 化合物0640

[2120] H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-YLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2121] 

[2122] C_{342} H_{548} N_{94} O_{115}

[2123] 计算的分子量(平均值):7816.5713g/mol

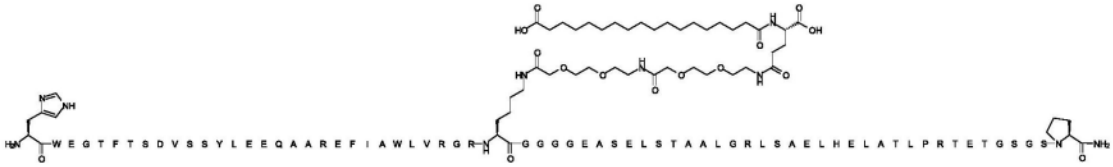
[2124] 单同位素质量:7811.9922g/mol

[2125] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1564.3(最丰富的)

[2126] HXEGTFTSDVSKYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:221。

[2127] 化合物0648

[2128] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2129] 

[2130] C_{350} H_{553} N_{95} O_{116}

[2131] 计算的分子量(平均值):7947.7027g/mol

[2132] 单同位素质量:7943.0293g/mol

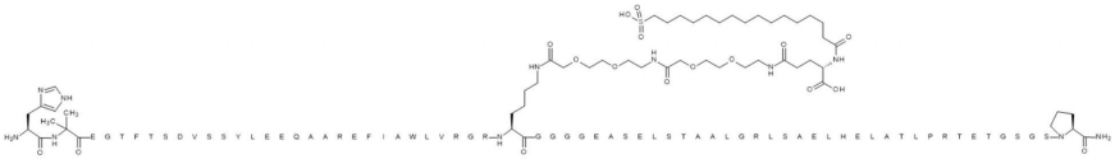
[2133] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1590.5(最丰富的)

[2133] HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP

的氨基酸序列具有SEQ ID NO:185。

[2134] 化合物0654

[2135] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六碳酰基氨基)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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2136] C_{341} H_{548} N_{94} O_{117} S

[2137] 计算的分子量(平均值):7868.6244g/mol

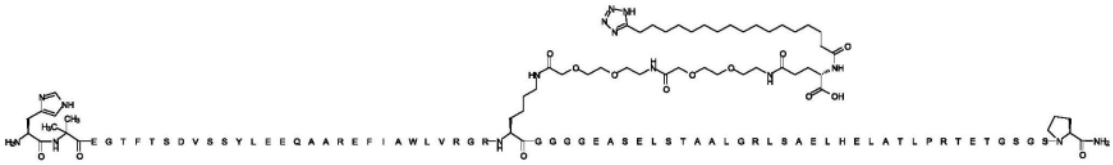
[2138] 单同位素质量:7863.9541g/mol

[2139] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1573.79(单同位素)

[2140] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[2141] 化合物0655

[2142] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨基]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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2143] C_{343} H_{550} N_{98} O_{114}

[2144] 计算的分子量(平均值):7870.6253g/mol

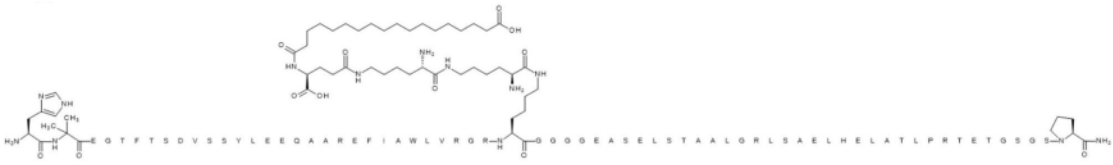
[2145] 单同位素质量:7866.0253g/mol

[2146] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1574.2(单同位素)

[2147] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[2148] 化合物0656

[2149] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[(2S)-2-氨基-6-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基]氨基]己酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2150] C_{343} H_{552} N_{96} O_{112}

[2151] 计算的分子量(平均值):7812.6290g/mol

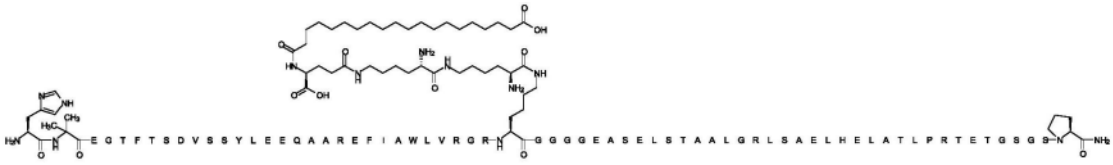
[2152] 单同位素质量:7808.0449g/mol

[2153] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1562.61(单同位素)

[2154] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[2155] 化合物0657

[2156] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[(2S)-2-氨基-6-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基]氨基]己酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2157] C_{345} H_{556} N_{96} O_{112}

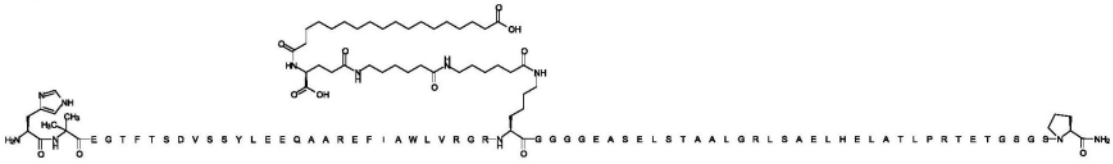
[2158] 计算的分子量(平均值):7840.6821g/mol

[2159] 单同位素质量:7836.0762g/mol

[2160] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1568.21(单同位素)HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[2161] 化合物0658

[2162] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(6-[6-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基氨基]己酰基)-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2163] C_{343} H_{550} N_{94} O_{112}

[2164] 计算的分子量(平均值):7782.5997g/mol

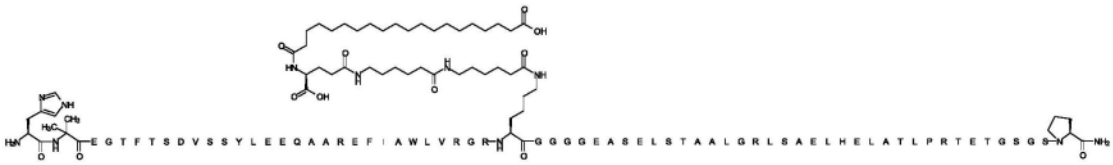
[2165] 单同位素质量:7778.0231g/mol

[2166] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1556.6(单同位素)

[2167] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[2168] 化合物0659

[2169] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(6-[6-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基氨基]己酰基)-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2170] C_{345} H_{554} N_{94} O_{112}

[2171] 计算的分子量(平均值):7810.6529g/mol

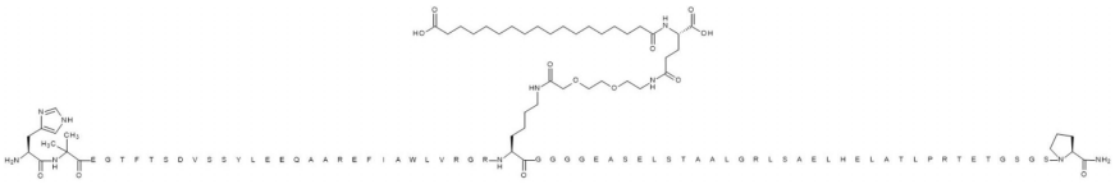
[2172] 单同位素质量:7806.0544g/mol

[2173] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1562.21(单同位素)

[2174] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[2175] 化合物0660

[2176] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2177] C_{337} H_{539} N_{93} O_{113}

[2178] 计算的分子量(平均值):7701.4409g/mol

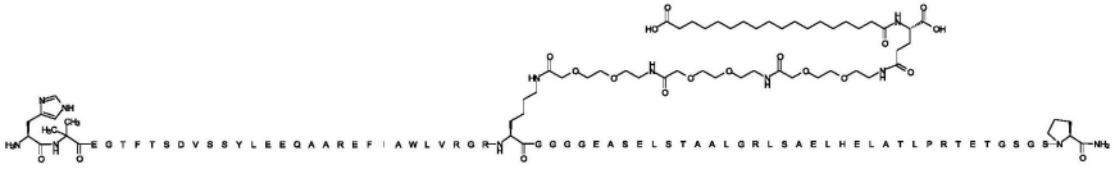
[2179] 单同位素质量:7696.9289g/mol

[2180] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1540.38(单同位素)

[2181] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[2182] 化合物0661

[2183] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2184] C_{349} H_{561} N_{95} O_{119}

[2185] 计算的分子量(平均值):7991.7537g/mol

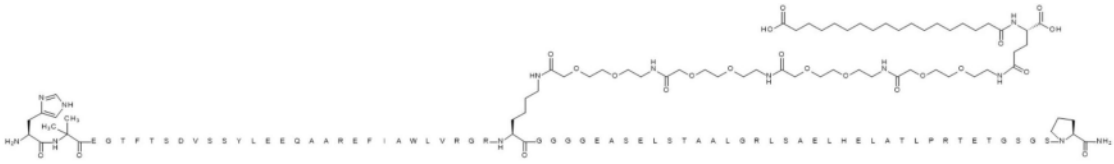
[2186] 单同位素质量:7987.0767g/mol

[2187] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1598.41(单同位素)

[2188] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[2189] 化合物0662

[2190] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2191] C_{355} H_{572} N_{96} O_{122}

[2192] 计算的分子量(平均值):8136.9102g/mol

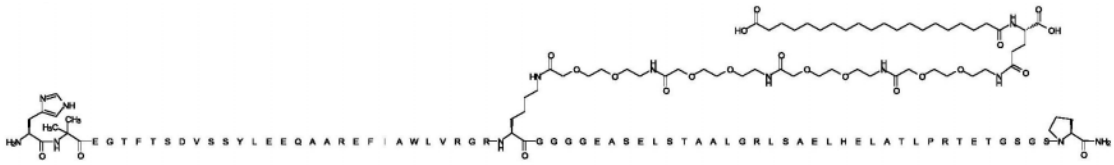
[2193] 单同位素质量:8132.1506g/mol

[2194] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1627.42(单同位素)

[2195] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[2196] 化合物0663

[2197] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2198] C_{357} H_{576} N_{96} O_{122}

[2199] 计算的分子量(平均值):8164.9633g/mol

[2200] 单同位素质量:8160.1819g/mol

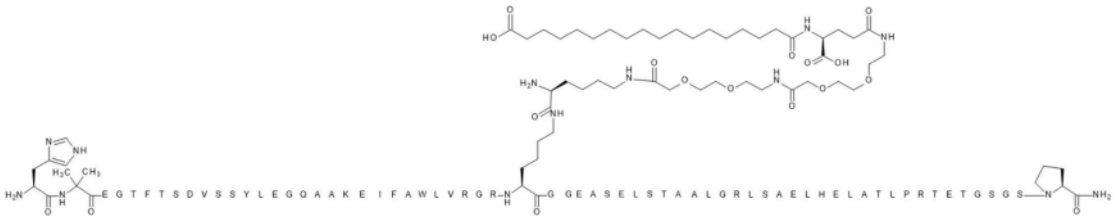
[2201] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1633.03(单同位素)

[2202] HXEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRKGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP的氨基酸序列具有SEQ ID NO:153。

[2203] 实施例1b:比较化合物

[2204] 比较化合物0164

[2205] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEIFAWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]己酰基])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2206] C_{342} H_{552} N_{92} O_{113}

[2207] 计算的分子量(平均值):7760.5909g/mol

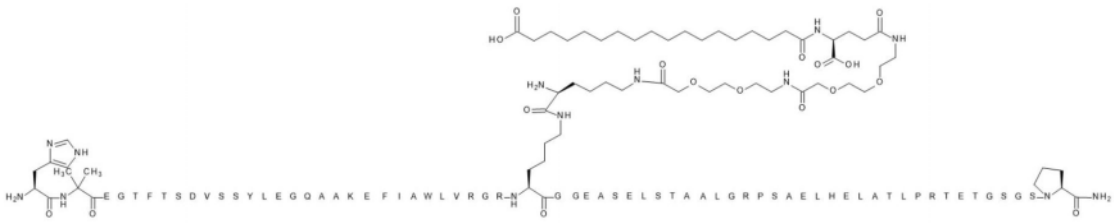
[2208] 单同位素质量:7756.0276g/mol

[2209] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1553.02(最丰富的)。

[2210] 该比较化合物中的肽骨架的氨基酸序列具有SEQ ID NO:241。

[2211] 比较化合物0185

[2212] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]己酰基])-GGEASELSTAALGRPSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

[2213] 

[2214] $C_{341}H_{548}N_{92}O_{113}$

[2215] 计算的分子量(平均值):7744.5484g/mol

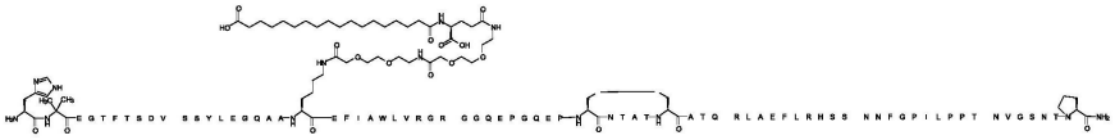
[2216] 单同位素质量:7739.9963g/mol

[2217] LCMS34:实测$(M+5H)^{5+}$1549.81(最丰富的)

[2218] 该比较化合物中的肽骨架的氨基酸序列具有SEQ ID NO:242。

[2219] 比较化合物0015

[2220] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGGQEPGQEPCNTATCATQRLAEFLRHSSNNFGPILPPTNVGSNTP-酰胺

[2221] 

[2222] $C_{384}H_{596}N_{106}O_{124}S_2$

[2223] 计算的分子量(平均值):8745.6068g/mol

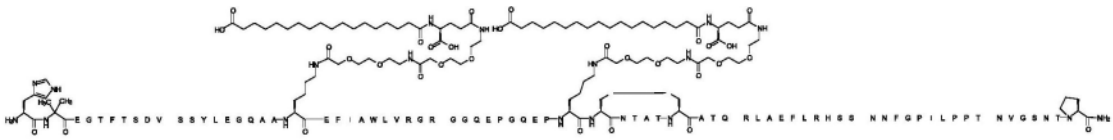
[2224] 单同位素质量:8740.3031g/mol

[2225] LCMS_ZQ:实测$(M+5H)^{5+}$1749.9(最丰富的)

[2226] 该比较化合物中的肽骨架的氨基酸序列具有SEQ ID NO:243。

[2227] 比较化合物0016

[2228] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGGQEPGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-CNTATCATQRLAEFLRHSSNNFGPILPPTNVGSNTP-酰胺



[2229] $C_{425}H_{669}N_{111}O_{137}S_2$

[2230] 计算的分子量(平均值):9589.6509g/mol

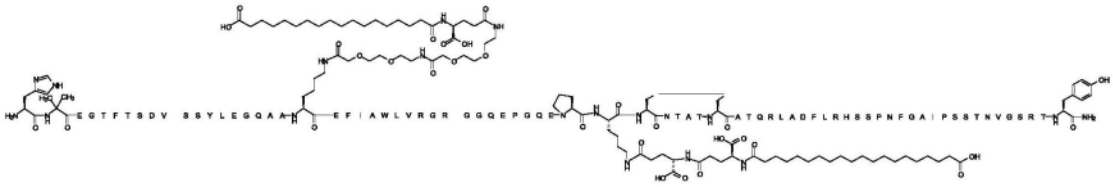
[2231] 单同位素质量:9583.8236g/mol

[2232] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1918.9(最丰富的)

[2233] 该比较化合物中的肽骨架的氨基酸序列具有SEQ ID NO:244。

[2234] 比较化合物0668

[2235] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGGQEPGQEP-K([(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基])-CNTATCATQRLADFLRHSSPNFGAIPSSTNVGSRTY-酰胺



[2236] $C_{419}H_{655}N_{111}O_{135}S_2$

[2237] 计算的分子量(平均值):9471.4767g/mol

[2238] 单同位素质量:9465.7242g/mol

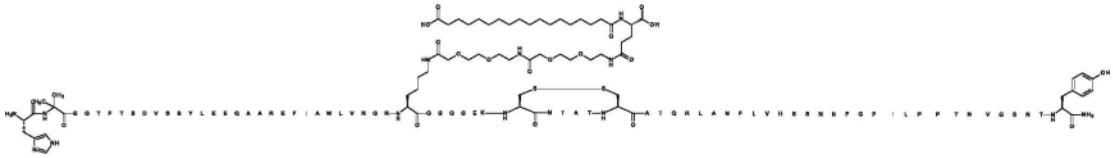
[2239] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1895.2(最丰富的)

[2240] 该比较化合物中的肽骨架的氨基酸序列具有SEQ ID NO:245。

[2241] 比较化合物0671

[2242] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGEKCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺

[2243]



[2244] $C_{378}H_{588}N_{104}O_{120}S_2$

[2245] 计算的分子量(平均值):8573.4681g/mol

[2246] 单同位素质量:8568.2547g/mol

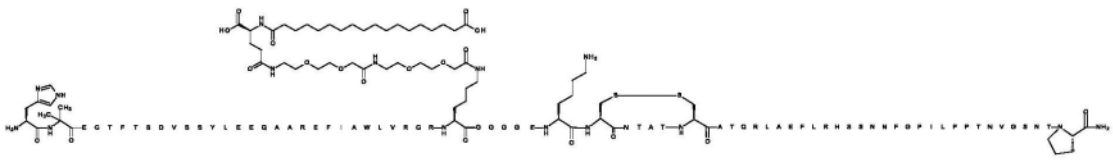
[2247] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1715.4(最丰富的)

[2248] 该比较化合物中的肽骨架的氨基酸序列具有SEQ ID NO:251。

[2249] 比较化合物0672

[2250] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGEKCNTATCATQRLAEFLRHSSNNFGPILPPTNVGSNTP-酰胺

[2251]



[2252] $C_{376}H_{590}N_{106}O_{120}S_2$

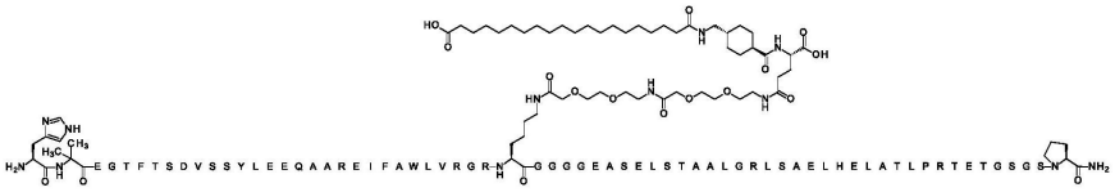
[2253] 计算的分子量(平均值):8579.4760g/mol

[2254] 单同位素质量:8574.2765g/mol

[2255] LCMS_ZQ:实测(M+5H)$^{5+}$1716.8(最丰富的)

[2256] 该比较化合物中的肽骨架的氨基酸序列具有SEQ ID NO:252。

[2257] 比较化合物0167H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREIFAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2258] C_{353} H_{567} N_{95} O_{117}

[2259] 计算的分子量(平均值):8013.8454g/mol

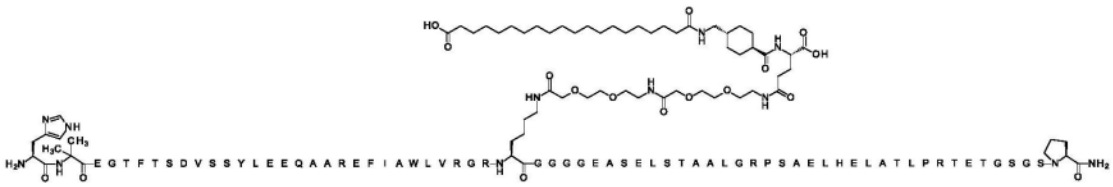
[2260] 单同位素质量:8009.1338g/mol

[2261] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1603.63(最丰富的)

[2262] 该比较化合物中的肽骨架的氨基酸序列具有SEQ ID NO:253。

[2263] 比较化合物0192

[2264] H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRPSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2265] C_{352} H_{563} N_{95} O_{117}

[2266] 计算的分子量(平均值):7997.8029g/mol

[2267] 单同位素质量:7993.1025g/mol

[2268] LCMS34:实测(M+5H)$^{5+}$1600.63(最丰富的)

[2269] 该比较化合物中的肽骨架的氨基酸序列具有SEQ ID NO:254。

[2270] 实施例1c:胰淀素受体激动剂

[2271] 化合物1806

[2272] EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



[2273] C_{141} H_{236} N_{42} O_{52}

[2274] 计算的分子量(平均值):3351.6327g/mol

[2275] 单同位素质量:3349.7114g/mol

[2276] LCMS_ZQ:实测(M+3H)$^{3+}$1118.4(最丰富的)。

[2277] 化合物1806中的肽骨架的氨基酸序列具有SEQ ID NO:250。

[2278] 实施例2:化合物对GLP-1和胰淀素受体的效力

[2279] 如测定1和2中所述测试化合物的效力。

[2280] 测定1:人GLP-1受体体外效力测定

[2281] 为了确定化合物激活或激动GLP-1受体(GLP-1R)的能力,如下所述在表达人GLP-1受体的细胞中进行体外效力测定。

[2282] 测定原理

[2283] GLP-1受体的激活导致环AMP(cAMP)的细胞浓度增加。因此,由含有多个拷贝的cAMP响应元件(CRE)的启动子激活转录。因此,可以使用引入共表达GLP-1受体的幼仓鼠肾(BHK)细胞中的CRE-萤光素酶报告基因来测量GLP-1受体活性。

[2284] 细胞和测定试剂

[2285] 通过在生长培养基中培养表达人GLP-1受体和CRE响应性萤光素酶(CRE-Luc)报告基因的稳定转染的细胞系(BHK 467-12A KZ-10,根据本领域技术人员已知的方法制备)来制备细胞储液,该生长培养基由补充有10%FBS(Gibco,16140-071)、1%青霉素/链霉素(Gibco,15140-122)、1mM丙酮酸钠(Gibco,11360-039)、1mg/mL G418(Gibco,10131-027)和240nM MTX(Pfizer,15936)的DMEM(Gibco,61965-026)组成。将大约80-90%汇合的细胞在PBS中洗涤一次,并用Versene(Gibco,15040-033)从细胞瓶中释放。离心后,将细胞沉淀物在培养基中溶解并稀释至1.5x10E6个细胞/mL,该培养基由补充有20%FBS(Gibco,16140-071)、1%青霉素/链霉素(Gibco,15140-122)、1mM丙酮酸钠(Gibco,11360-039)、1mg/mL G418(Gibco,10131-027)、240nM MTX(Pfizer,15936)和10%DMSO(Sigma,D2650)的DMEM(Gibco,61965-026)组成。将细胞等分并储存在-180℃直至使用。

[2286] 测定缓冲液由补充有1X GlutaMAX(Gibco,35050-038)、10mM HEPES(Gibco,15630-056)、1%(w/v)卵清蛋白(Sigma,A5503)和0.1%(v/v)Pluronic F-68(Gibco,24040-032)的不含酚红的DMEM(Gibco,11880-028)组成。

[2287] 程序

[2288] 为了进行该测定,在不含HSA的测定缓冲液中进行比较化合物和GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的系列稀释(10倍稀释,每个化合物8个浓度),通常在96孔板中从大约100-200nM开始。人GLP-1R/CRE-Luc细胞的冷冻储液在37℃水浴中解冻,在PBS中洗涤一次,并在测定缓冲液中稀释至100,000个细胞/mL。对于每次稀释,将50μL等份的比较化合物或GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂转移到96孔测定板(ThermoFisher,237105)中,向其中添加50μL细胞悬浮液(5,000个细胞/孔)。将测定板在37℃、5%CO_2中孵育3小时,在室温下放置5分钟,之后将100μL SteadyLite Plus(PerkinElmer,6066759)添加到每个孔中。将板密封,并在避光的同时在温和振摇下室温孵育30分钟。在发光读板仪例如Synergy 2(BioTek)上检测发光。使用GraphPad Prism或借助于TIBCO Enterprise Runtime for R(TIBCO Software,Palo Alto,CA,USA),应用四参数逻辑模型(坡斜率=1),通过非线性曲线拟合计算EC_{50}值[pM]。

[2289] 测定2:人胰淀素受体体外效力测定

[2290] 为了确定化合物激活或激动胰淀素受体的能力,可以如下所述在表达人胰淀素受

体(hAmyR3)的细胞上进行体外效力测定。

[2291] 测定原理

[2292] hAmyR3的激活导致cAMP的细胞浓度增加。因此,由含有多个拷贝的cAMP响应元件(CRE)的启动子激活转录。因此,可以使用引入共表达hAmyR3的幼仓鼠肾(BHK)细胞中的CRE-萤光素酶报告基因来测量hAmyR3活性。

[2293] 细胞和测定试剂

[2294] 根据本领域技术人员已知的方法,用人降钙素受体(a)和CRE响应性萤光素酶(CRE-Luc)报告基因稳定转染BHK细胞系(Hollex-1细胞系,从Zymogentics获得,在美国专利5622839中描述)。使用标准方法用人受体修饰蛋白3(RAMP3)进一步转染该细胞系。这将人降钙素受体转变为人胰淀素-3(a)受体。

[2295] 通过在生长培养基中培养稳定转染的BHK hAmyR3/CRE-Luc细胞系来制备细胞储液,该生长培养基由补充有10%FBS(Gibco,1640-071)、1%青霉素/链霉素(Gibco,15140-122)、0.5mg/mL遗传霉素(Gibco,10131-027)、0.4mg/mL潮霉素(Invitrogen,1068701)和250nM甲氨蝶呤(Sigma,A6770)的DMEM(Gibco,31966-021)组成。将大约80-90%汇合的细胞用PBS洗涤一次,并用Versene(Gibco,15040-033)从细胞瓶中释放。离心后,将细胞沉淀物在Recovery™细胞培养冷冻培养基(Gibco,12648-010)中溶解并稀释至2.5x10E6个细胞/mL。将细胞等分并储存在-180℃直至使用。

[2296] 测定缓冲液由补充有1X GlutaMAX(Gibco,35050-038)、10mM HEPES(Gibco,15630-056)和1%(w/v)卵清蛋白(Sigma,A5503)的不含酚红的DMEM(Gibco,11880-028)组成。

[2297] 程序

[2298] 为了进行该测定,在实验前一天将BHK hAmyR3/CRE-Luc细胞解冻,在PBS中洗涤一次,并以4,000个细胞/孔的细胞密度接种在白色384孔培养板(PerkinElmer,6007688)中的40μL生长培养基中。将板在37℃、5%CO_2中孵育过夜。在测定当天,将细胞在测定缓冲液中洗涤三次。在测定缓冲液中进行比较化合物和GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的系列稀释(7倍稀释,每个化合物7个浓度,和一个仅含有测定缓冲液的孔),通常在96孔板中从大约10-100nM开始,并且每个浓度将30μL添加到带有细胞的384孔测定板中。将测定板在37℃、5%CO_2中孵育3小时,之后将30μL SteadyLite Plus(PerkinElmer,6066759)添加到每个孔中。将测定板密封,在温和振摇下室温孵育5分钟,之后在不振摇的情况下避光孵育30分钟。在发光读板仪例如Synergy 2(BioTek)上检测发光。使用GraphPad Prism或借助于TIBCO Enterprise Runtime for R(TIBCO Software,Palo Alto,CA,USA),应用四参数逻辑模型(坡斜率=1.5,每块板内共有底部响应),通过非线性曲线拟合计算EC_{50}值[pM]。

[2299] 实施例2a:GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂对GLP-1和胰淀素受体的效力

[2300] 如测定1和2中所述测试根据本发明的化合物的效力。结果在表4a中提供。关于化合物的细节,如IUPAC命名,可见实施例1和序列表。

[2301] 表4a:GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的体外人AmyR3和GLP-1R效力

[2302]

化合物编号	人 GLP-1R 效力 [EC50 (pM)]	人 AmyR3 效力 [EC50 (pM)]
0007	13.3	9.4
0009	7.9	49.5

[2303]

0010	5.4	37.0
0019	13.7	26.5
0026	8.8	14.0
0035	16.7	16.0
0039	34.8	59.5
0040	20.7	7.7
0042	16.2	10.8
0044	16.0	9.1
0045	19.4	25.9
0051	14.3	19.5
0052	17.0	19.4
0056	41.4	120.0
0057	59.0	164.8
0071	69.4	158.9
0072	55.9	95.1
0073	1.6	34.7
0074	0.8	60.9
0075	84.5	43.9
0076	1.7	46.4
0077	2.1	25.7
0083	5.4	46.2
0084	2.5	14.0
0085	2.2	55.8
0086	3.9	78.3
0087	23.8	97.9
0089	5.7	65.5
0090	32.6	70.9
0092	18.5	10.9
0093	7.5	8.6

[2304]

0094	7.5	11.3
0095	7.4	6.6
0097	10.0	93.1
0098	7.9	15.6
0099	9.6	44.9
0100	6.8	30.4
0101	7.1	10.2
0102	14.7	9.8
0103	28.1	11.6
0105	1.1	30.8
0106	5.5	28.4
0109	3.2	19.1
0110	2.7	40.7
0111	3.0	11.5
0114	1.0	17.5
0115	2.2	22.8
0116	1.5	21.7
0120	9.1	10.6
0124	27.9	24.4
0125	8.0	12.2
0127	7.1	63.9
0128	9.7	110.3
0129	1.2	23.5
0131	16.1	14.5
0132	3.0	34.9
0141	43.3	13.2
0142	88.2	15.4
0144	7.1	16.8
0145	11.9	16.5

[2305]

0146	25.7	14.0
0147	36.8	33.7
0151	10.4	9.5
0156	22.6	22.6
0157	28.7	18.4
0159	30.3	19.3
0160	11.9	27.3
0179	8.8	35.9
0180	6.4	37.0
0191	5.9	54.8
0202	10.5	28.4
0231	5.6	68.0
0232	6.4	74.2
0233	46.4	182.5
0234	38.9	38.4
0235	10.4	24.0
0254	8.9	7.7
0255	2.5	28.6
0259	15.8	12.0
0260	11.9	41.8
0261	17.4	23.9
0263	13.8	25.2
0264	6.5	11.7
0265	6.0	8.1
0266	6.3	8.5
0267	28.5	45.3
0268	26.4	14.4
0269	7.7	7.5
0270	6.3	8.6

[2306]

0271	4.6	15.2
0272	9.2	11.3
0273	24.9	18.0
0280	34.3	18.0
0281	35.2	114.5
0284	41.7	32.8
0285	19.0	78.9
0292	12.0	33.8
0294	13.7	34.3
0295	4.8	32.7
0296	4.0	29.9
0297	30.2	46.0
0299	6.0	11.5
0396	4.8	32.8
0397	3.8	18.5
0411	3.5	45.9
0414	11.2	17.7
0415	10.3	16.1
0416	104.6	18.3
0417	97.8	21.0
0431	10.9	11.9
0433	30.7	12.9
0434	11.8	13.9
0435	92.4	22.3
0436	15.2	12.3
0437	12.0	11.8
0438	11.8	27.5
0439	8.3	10.7
0440	5.7	10.4

[2307]

0472	2.8	24.0
0473	3.1	16.2
0474	2.9	21.8
0475	70.4	66.8
0482	36.5	31.8
0483	33.7	36.8
0484	72.8	32.5
0502	8.4	9.0
0503	6.5	7.7
0504	8.3	6.0
0506	5.8	9.8
0509	7.1	29.9
0511	8.8	8.4
0512	7.6	10.8
0516	3.3	8.9
0518	3.4	4.4
0528	3.8	22.0
0529	6.4	14.1
0539	5.0	12.1
0552	4.7	6.9
0561	17.5	10.7
0562	19.3	4.1
0564	24.5	14.5
0565	6.4	6.2
0575	5.6	8.3
0576	2.9	10.1
0577	5.6	19.1
0578	2.5	26.9
0580	7.4	9.3

0581	17.0	26.4
0629	7.9	97.5
0630	7.1	109.7
0632	18.8	148.4
0633	28.2	5.3
0634	14.7	59.4
0635	7.3	78.9
0636	10.8	8.5
0637	1.9	14.1
0638	4.6	6.9
0639	1.5	4.6
0640	2.3	6.0
0648	17.0	9.2
0654	2.9	11.3
0655	3.0	11.4
0656	4.1	13.3
0657	9.9	10.4
0658	3.1	11.0
0659	4.7	11.5
0660	3.9	12.7
0661	2.8	14.4
0662	3.0	14.6
0663	3.2	12.6

[2308]

[2309] 实施例2b:化合物和比较化合物对GLP-1和胰淀素受体的效力

[2310] 将根据本发明的一种化合物(化合物0111)的GLP-1受体(GLP-1R)和胰淀素受体(AmyR3)效力与衍生出该化合物的GLP-1和胰淀素受体激动剂的效力以及比较化合物的效力进行比较。结果在表4b中示出。关于化合物的细节,如IUPAC命名,可见实施例1和序列表。

[2311] 表4b:参考化合物和比较化合物的体外人AmyR3和GLP-1R效力。

[2312]

化合物编号或INN名称	描述	人GLP-1R效力[EC50 (pM)]	人AmyR3效力[EC50 (pM)]
司美格鲁肽	Ozempic®、Rybelsus®和Wegovy®中的活性药物成分(GLP-1受体激动剂)	5.5	-
卡格列肽	开发中的胰淀素受体激动剂(RA)。	-	11
普兰林肽	Symlin®中的活性药物成分(胰淀素RA)。	-	7.8
1806	无二硫键的胰淀素RA。化合物0111中的胰淀素RA的氨基酸序列。	-	5.0
0672	由司美格鲁肽和卡格列肽衍生的比较化合物。	2.2	606
0671	由司美格鲁肽和普兰林肽衍生的比较化合物。	4.5	230
0111	由司美格鲁肽和化合物1806衍生的化合物。	3.0	11.5

[2313] 比较化合物0672包含与司美格鲁肽中的GLP-1RA具有相似氨基酸序列的GLP-1RA，该GLP-1RA通过短肽连接体连接至与卡格列肽中的胰淀素RA具有相同氨基酸序列的胰淀素RA。(在司美格鲁肽中，相对于SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:238，在位置20处存在赖氨酸(Lys20)并在位置31处存在甘氨酸(Gly31)，并且存在与Lys20连接的延长部分。与司美格鲁肽相似的GLP-1RA包含相对于SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:238在位置20处的精氨酸(Arg20)和在位置31处的赖氨酸残基(Lys31)，并且存在与Lys31连接的延长部分。

[2314] 比较化合物0671包含与比较化合物0672中的GLP-1RA相同的GLP-1RA，该GLP-1RA通过短肽连接体连接至与普兰林肽内的胰淀素RA具有相同氨基酸序列的胰淀素RA。

[2315] 化合物0111包含与化合物0672和化合物0671中使用的相同的GLP-1序列，该GLP-1序列通过短肽连接体连接至与化合物1806中的胰淀素RA具有相同氨基酸序列的胰淀素RA)。

[2316] 实施例2c：化合物和比较化合物对GLP-1和胰淀素受体的效力

[2317] 将根据本发明的两种化合物(化合物0045和化合物0120)的GLP-1受体(GLP-1R)和胰淀素受体(AmyR3)效力与在其GLP-1或胰淀素部分中具有所选突变的比较化合物的效力进行比较。

[2318] 除了以下事实外，比较化合物0164和0167分别与化合物0045和化合物0120相同：相对于SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:238或SEQ ID NO:255中的编号，它们的GLP-1部分包含两个序列突变：Phe22Ile和Ile23Phe。

[2319] 除了以下事实外，比较化合物0185和0192分别与化合物0045和0120相同：相对于SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:240或SEQ ID NO:256中的编号，它们的胰淀素部分在肽骨架中包含单一突变：Leu12Pro。

[2320] 比较化合物0015、0016和0668是包含类似于司美格鲁肽的GLP-1受体激动剂(如实施例2b中详述)和具有卡格列肽氨基酸序列的胰淀素受体激动剂(化合物0015和0016)或替代延长胰淀素受体激动剂(化合物0668)的化合物的进一步实例。

[2321] 结果在表4c中示出。关于化合物的细节，如IUPAC命名，可见实施例1和序列表。

[2322] 表4c：其他比较化合物的体外人AmyR3和GLP-1R效力。

[2323]

名称或比较化合物编号	特殊特征	人 GLP-1R 效力 [EC50 (pM)]	人 AmyR3 效力 [EC50 (pM)]
司美格鲁肽		5.5	-
人 GLP-1		10.8	-
卡格列肽		-	11.0
普兰林肽		-	7.8
鲑鱼降钙素		-	3.5
0164	化合物 0045 的比较物，其在 GLP-1 受体激动剂中具有损害效力的突变。	852.0	29.6
0167	化合物 0120 的比较物，其在 GLP-1 受体激动剂中具有损害效力的突变。	10000.0	10.9
0185	化合物 0045 的比较物，其在胰淀素受体激动剂中具有损害效力的突变。	13.1	5659.0
0192	化合物 0120 的比较物，其在胰淀素受体激动剂中具有损害效力的突变。	10.8	10000
0015	包含类似于司美格鲁	45.0	312.0

[2324]

	肽的GLP-1 RA、卡格列肽的氨基酸序列和单一延长部分的化合物。		
0016	包含类似于司美格鲁肽的GLP-1 RA、卡格列肽的氨基酸序列和两个延长部分的化合物。	509.5	1550.0
0668	包含类似于司美格鲁肽的GLP-1 RA和酰化胰淀素激动剂的化合物。	455.0	10000.0

[2325] 结果

[2326] 表4a中的数据表明,所有测试的化合物都激动人AmyR3和GLP-1R,即,它们是GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂。表4a中列出的化合物都是根据本发明的化合物。

[2327] 相比之下,表4b中的数据显示,通过肽连接体将有效GLP-1受体激动剂(类似于司美格鲁肽)的C末端连接至有效胰淀素受体激动剂(卡格列肽或普兰林肽)的N末端不会产生对这两种受体同等有效且可必然作为GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂起作用的化合物(即,根据本发明的化合物)。比较化合物0672和0671与化合物0111的比较说明了这一点:化合物0672和0671都保留了对GLP-1受体的效力,但对胰淀素受体的效力受损。只有化合物0111保留了对这两种受体的完全效力,并且分别相对于司美格鲁肽和卡格列肽对GLP-1和胰淀素受体都具有类似的效力。化合物0111被认为是“平衡的”化合物。

[2328] 表4c中的数据显示比较化合物对GLP-1或胰淀素受体的激动(激活)能力受损。比较化合物0164和0167中的Phe22Ile和Ile23Phe突变损害了它们激动(激活)GLP-1受体的能力。比较化合物0185和0192中的Leu12Pro突变损害了它们激动(激活)胰淀素受体的能力。表6b中提供的数据进一步说明了这种受损的能力。表4c中的其他数据强调了将GLP-1受体激动剂与胰淀素受体激动剂连接起来的难度。发现比较化合物0015是较差的胰淀素受体激动剂。比较化合物0016和0668不激活胰淀素受体。

[2329] 实施例3:用于在比格犬中进行药代动力学研究的片剂的制备

[2330] 为了能够评估片剂给药后的口服暴露,通过将测试物质与辊压的SNAC和硬脂酸镁混合来制备包含测试物质和SNAC(N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸钠)的片剂组合物,例如,如WO 2019/149880所述。片剂组合物中SNAC的量为100-300mg,片剂组合物中硬脂酸镁的量为7.7mg,片剂组合物中各测试物质的目标量为3-4mg。

[2331] 实施例4:比格犬中的药代动力学研究

[2332] 在比格犬中进行了药代动力学(PK)研究,以确定GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂在经口给药后的暴露。

[2333] 对于药代动力学研究,使用在研究开始时为2-7或1至5岁且重约10-15kg如10-12kg的雄性比格犬。犬在围栏中分组圈养(12小时光照:12小时黑暗),并单独且限制性地每日一次饲以Royal Canin Medium Adult狗粮(Royal Canin Products,China Branch,或Brogaarden A/S,丹麦)。只要可能,允许每天进行运动和群体社交。使用这些犬进行重复的药代动力学研究,其中在连续给药之间具有适当的洗脱期。在开始第一次药代动力学研究之前给予适当的适应期。动物的所有处理、给药和血液采样都由受过训练且熟练的人员进行。在研究之前,令犬禁食整夜,以及在给药后0至4h禁食。此外,在给药前1小时直到给药后4小时限制犬饮水,但在整个时间段的其他时间自由饮水。

[2334] 用于本文所述的口服研究的片剂为口服给药的基于SNAC的立即释放片剂。

[2335] 片剂以下列方式施用:在片剂给药前10min,可以向犬皮下给予大约3nmol/kg的SEQ ID NO:237,将片剂置于犬的口腔后部以防止咀嚼。然后使嘴闭合,并通过注射器或强饲给予10mL自来水,以促进片剂的吞咽。

[2336] 血液采样、分析和药代动力学计算

[2337] 在预定的时间点采集血样,持续直到给药后240小时,如直到10hr,以充分覆盖GLP-1激动剂的完整的血浆浓度-时间吸收谱。

[2338] 对于每个血液采样时间点,在1.5mL EDTA涂覆的管中收集约0.8mL的全血,并将该管轻轻转动以使样品与EDTA混合。将血液样品(例如0.8mL)采集到EDTA缓冲液(8mM)中,然后在4℃下以2000G离心10分钟。将血浆吸移至干冰上的Micronic管中,并保持于-20℃直到分析。

[2339] 视情况取得血液样品,例如在前2小时从前腿的头静脉中的venflon取得,然后对于其余的时间点,采用注射器从颈静脉取得(使前几滴从venflon中排出,以避免样品中有来自venflon的肝素盐水)。

[2340] 使用LCMS确定GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂的血浆浓度。通过WinNonlin v.5.0或Phoenix v.6.2或6.3(Pharsight Inc.,Mountain View,CA,USA)或用于PK分析的其他相关软件中的非房室模型分析单独的血浆浓度-时间谱。

[2341] 通过非房室分析(NCA)分析单独的血浆浓度-时间谱。计算并报告了以下PK参数:tmax、Cmax/剂量和t1/2,如表5所示。

[2342] 表5:犬经口给药后的药代动力学参数

[2343] 关于化合物的细节,如IUPAC命名,可见实施例1和序列表。

[2344]

化合物编号	Tmax (hr)	Cmax/剂量 (kg/L)	AUC/剂量 (h*kg/L)	T½ (hr)
0045	1.3	0.27	10.90	41
0084	1.5	0.36	15.16	47

[2345]

0111	1.5	0.46	15.00	44
	2.0	0.42	17.76	42
0120	2.0	0.24	7.3	24
	2.0	0.44	14.45	22
0231	1.0	0.27	0.83	6
0232	0.8	0.51	2.00	4
0233	1.5	0.3	8.43	43
0234	1.0	0.35	8.00	31
0235	1.0	0.22	3.3	21
0254	1.8	0.36	19.54	40
0259	1.5	0.48	31.73	97
0265	2.0	0.16	5.68	16
0292	2.0	0.72	65.29	110
0431	1.5	0.29	9.75	34
0436	1.5	0.3	15.00	35
0439	2.0	0.21	5.36	24
0440	1.8	0.29	5.78	32
0502	2.0	0.14	9.8	66
	2.0	0.24	13.92	61
	4.0	0.33	22.46	74
0503	4.0	0.14	8.72	41
0504	3.0	0.12	3.25	25
0506	2.0	0.14	6.53	23
0511	2.0	0.14	3.80	25
0512	2.0	0.13	3.21	21
0516	2.0	0.67	43.92	99
	2.0	0.39	34.57	103
0518	2.0	0.45	11.10	27
0528	1.5	0.5	37.01	107

[2346]

0529	4.0	0.3	19.71	68
0539	3.0	0.22	8.71	30
0552	1.0	0.22	8.58	52
0575	1.5	0.34	27.60	91
0576	1.3	0.34	28.20	94
0577	1.3	0.45	37.60	93
0578	1.3	0.39	30.60	90
0580	2.0	0.38	12.77	39
0630	1.5	0.53	33.33	73
0640	1.5	0.37	7.57	29

[2347] 由于在经口给药后检测到化合物在血浆中的浓度(Cmax/剂量>0且AUC/剂量>0)，所测试的所有化合物在该模型中都显示出口服生物利用度。此外，与在人类中测得分别为大约2-4min和15-20min的人GLP-1和人胰淀素的半衰期(Meier等人,Diabetes,2004,53(3):654-662)相比，测试的化合物具有长半衰期(4-110hr)。

[2348] 实施例5-使用随意饲喂的大鼠模型进行食欲功效测试的实验方案

[2349] 使用来自丹麦Taconic Europe的Sprague Dawley(SD)大鼠进行急性食物摄入实验，其中遵循实验室动物照护原则。

[2350] 大鼠在实验开始时的体重为200-250g。大鼠至少在实验开始前10-14天抵达，以适应实验环境。在此期间，至少对动物进行2次处理。抵达后立即将大鼠置于颠倒的光照周期(上午11点至晚上11点黑暗)并放入HM2系统中，并进行身份标记(ID chipped)。每个笼子中圈养三只大鼠。在大鼠习惯新的光照周期和饮食(研究饮食,LF 10％(D12450B))的适应期间，动物自由进食和饮水。由于大鼠在黑暗时期通常是活跃的并且吃掉它们每日食物摄入量的大部分，因此大鼠在早晨临关灯前给药。这样的设置导致最低的数据变化和最高的测试灵敏度。在一组5-8只大鼠中测试GLP-胰淀素受体共激动剂的每个剂量。每组测试中包括由6-8只大鼠组成的媒介物组。在每个笼子里有来自三个不同治疗组的动物(如果其中一个笼子发生故障，则这样做)。根据体重通过皮下(sc)施用0.01-3mg/kg溶液对大鼠进行一次给药。记录每组的给药时间。

[2351] 给药后，将大鼠放回它们的笼子中，在那里它们可以获得食物和水。通过在线注册(HM2系统)单独并连续记录食物消耗长达72h。在实验期结束时，对动物施以安乐死。

[2352] 表6显示了在瘦大鼠中的急性食物摄入量。这些结果允许评估体内效力并提供化合物作用持续时间的指示。在大鼠中进行食物摄入长达48h。表6a:药效学筛选模型:大鼠在单次施用GLP-1-胰淀素共激动剂(10nmol/kg)后的急性食物摄入量。

[2353] 关于化合物的细节，如IUPAC命名，可见实施例1和序列表。

[2354]

化合物编号（如实施例 1 中提供）	相对于媒介物的食物摄入量(%) 0-24 hr，10 nmol/kg	相对于媒介物的食物摄入量(%) 24-48 hr，10 nmol/kg
0007	67	105
0035	76	95
0042	52	101
0044	40	82
0045	46	80
0052	42	86
0073	47	89
0084	44	50
0095	55	95
0100	85	86
0103	80	80
0111	28	75

[2355]

0116	83	82
0120	53	55
0131	70	80
0151	29	70
0231	27	76
0232	61	95
0254	71	46
0411	81	88
0434	39	105
0439	43	41
0440	81	77
0502	61	72
0504	73	53
0506	47	44
0511	61	75
0516	87	82
0518	50	45
0552	56	55
0565	39	42
0640	28	66

[2356] 表6b:药效学筛选模型:与GLP-1受损的化合物0167和胰淀素受损的化合物0192相比,大鼠在单次施用GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂(化合物0120,10nmol/kg)后的急性食物摄入量。

[2357] 关于化合物的细节,如IUPAC命名,可见实施例1和序列表。

[2358]

化合物或比较化合物编号（如实施例 1 中	描述	相对于媒介物的食物摄入量 (%) 0-24 hr, 10	相对于媒介物的食物摄入量 (%) 24-48 hr, 10

[2359]

提供)		nmol/kg	nmol/kg
媒介物	-	100	100
0120	GLP-1 受体-胰淀素受体共激动剂	53	55
0167	化合物 0120 的 GLP-1 受损的比较物	85	73
0192	化合物 0120 的胰淀素受损的比较物	71	67

[2360] 在向大鼠给予GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂后,观察到与媒介物处理相比,其中许多诱导了显著的食物摄入抑制,这可以从表6a中呈现的数据推断出来。

[2361] 表6b中的数据强调了能够激活GLP-1受体和胰淀素受体两者的化合物的重要性。对三种化合物进行了比较:GLP-1受体-胰淀素受体共激动剂(化合物0120),其对这两种受体均完全有效;比较化合物0167,其具有受损的GLP-1活性但具有完全的胰淀素效力;以及比较化合物0192,其具有受损的胰淀素活性但具有完全的GLP-1效力(体外数据见表4c)。当向大鼠施用化合物0120(10nmol/kg)时,它导致前48小时内食物摄入的显著抑制。当向大鼠施用化合物0167或化合物0192(10nmol/kg)时,大鼠食物摄入的抑制在这两种情况下都显著低于化合物0120的情况。这表明这两种受体系统都被化合物0120激活,并且它是一种“平衡的”化合物。

[2362] 虽然本文已经阐述并描述了本发明的某些特征,但是本领域普通技术人员现在将会想到许多修改、替换、改变和等同方案。因此,应当理解,意欲以所附权利要求书涵盖所有这些落入本发明真正范围内的修改和改变。

序列表

<110> 诺和诺德股份有限公司

<120> GLP-1 和胰淀素受体的共激动剂

<130> 200062W001

<150> EP20215291.4
<151> 2020-12-18

<150> EP21154668.4
<151> 2021-02-02

<150> EP21179810.3
<151> 2021-06-16

<160> 256

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 31
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

[0001]

<400> 1

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

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

<210> 2
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 2

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

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

<210> 3
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 3

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

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

[0002] <210> 4
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 4

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 5
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为 Imp (咪唑丙酰基)

<400> 5

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

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

<210> 6
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 6

[0003]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

<210> 7
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 7

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys

20 25 30

<210> 8
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 8

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 9
<211> 31
[0004] <212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 9

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 10
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 10

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

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

<210> 11
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

[0005]

<400> 11

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys Gly
20 25 30

<210> 12
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 12

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 13
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 13

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

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

[0006]

<210> 14
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 14

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

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

<210> 15
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 15

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

<210> 16
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

[0007] <220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 16

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly
20 25

<210> 17
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 17

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

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

<210> 18
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 18

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

[0008]

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys
20 25 30

<210> 19
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为 Imp (咪唑丙酰基)

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 19

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

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

<210> 20
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 20

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

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

[0009] <210> 21
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 21

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

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

<210> 22
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 22

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

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

<210> 23
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
[0010] <221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 23

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 24
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 24

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

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

<210> 25
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 25

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

[0011]

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

<210> 26
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 26

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

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

<210> 27
<211> 31

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 27

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

<210> 28
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 28

[0012]

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

<210> 29
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 29

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

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

<210> 30
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 30

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 31
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

[0013]

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 31

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

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 32
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 32

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

<210> 33
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 33

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

[0014]

<210> 34
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 34

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 35
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 35

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 36
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 36

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

[0015] <210> 37
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 37

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

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

<210> 38
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 38

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

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 39
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

[0016] <400> 39

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

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 40
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 40

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Lys Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 41
<211> 31

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 41

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Lys Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 42
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

[0017]
<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 42

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 43
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 43

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

<210> 44
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 44

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

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

<210> 45
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

[0018]

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 45

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

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

<210> 46
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>

<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 46

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 47
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 47

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

[0019] Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 48
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 48

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

Gln Ala Val Arg Glu Phe Ile Ala Lys Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 49
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 49

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

Gln Ala Val Arg Glu Phe Ile Ala Lys Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 50
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

[0020]

<400> 50

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

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

<210> 51
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 51

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Arg Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

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

<210> 52
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 52

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

[0021]

<210> 53
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 53

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 54
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 54

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

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

<210> 55
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

[0022] <400> 55

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

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

<210> 56
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 56

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gln
20 25 30

<210> 57
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 57

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

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

[0023] <210> 58
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 58

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Gly
20 25 30

<210> 59
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 59

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

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

<210> 60
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
[0024] <221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 60

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

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

<210> 61
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 61

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Ala Ala
20 25 30

<210> 62
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 62

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

[0025]

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys
20 25 30

<210> 63
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 63

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

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

<210> 64

<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 64

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

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

<210> 65
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

[0026] <220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 65

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

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

<210> 66
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 66

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

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

<210> 67
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 67

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Lys Ile Phe Glu Trp Leu Val Arg Gly Lys Gly
[0027] 20 25 30

<210> 68
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 68

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

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

<210> 69
<211> 31
<212> PRT

<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 69

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

Gln Ala Ala Arg Lys Ile Phe Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys Gly
20 25 30

<210> 70
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

[0028]

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 70

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

Gln Ala Ala Arg Lys Ile Phe Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys
20 25 30

<210> 71
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 71

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

Gln Ala Ala Arg Lys Ile Phe Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 72
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 72

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

Gln Ala Ala Arg Glu Ile Phe Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

[0029]

<210> 73
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 73

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

Gln Ala Ala Arg Glu Ile Phe Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 74
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 74

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

<210> 75
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

[0030] <400> 75

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

Gln Ala Ala Arg Glu Ile Phe Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 76
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 76

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

Gln Ala Ala Arg Lys Ile Phe Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 77
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 77

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

Gln Ala Ala Arg Glu Ile Phe Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

[0031]
<210> 78
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 78

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

<210> 79
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 胰淀素受体激动剂

<400> 79

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu

1 5 10 15

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
20 25 30

<210> 80
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 胰淀素受体激动剂

<400> 80

Arg Lys Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
1 5 10 15

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
20 25 30

<210> 81
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

[0032]

<220>
<223> 胰淀素受体激动剂

<400> 81

Ala Ser Arg Leu Ser Thr Glu Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
1 5 10 15

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
20 25 30

<210> 82
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 胰淀素受体激动剂

<400> 82

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Lys Glu Leu
1 5 10 15

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro

20 25 30

<210> 83
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 胰淀素受体激动剂

<400> 83

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
1 5 10 15

His Glu Leu Lys Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
20 25 30

<210> 84
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 胰淀素受体激动剂

[0033]

<400> 84

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
20 25 30

<210> 85
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 胰淀素受体激动剂

<400> 85

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
1 5 10 15

His Glu Leu Ala Thr Leu Lys Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
20 25 30

<210> 86

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 胰淀素受体激动剂

<400> 86

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
1 5 10 15

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Lys Gly Ser Pro
20 25 30

<210> 87
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 胰淀素受体激动剂

<400> 87

[0034] Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
1 5 10 15

His Gln Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
20 25 30

<210> 88
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 胰淀素受体激动剂

<400> 88

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Pro Ser Ala Glu Leu
1 5 10 15

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
20 25 30

<210> 89
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

[0035]

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 89

Glu Gly Gly Glu
1

<210> 90
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 90

Gly Gly Gly Glu
1

<210> 91
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 91

Gly Gly Gly Gly
1

<210> 92
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 92

Lys Gly Gly Gly
1

<210> 93
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 93

Glu Ala Glu Ala Glu
1 5

<210> 94
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 94

Gly Gly Gly Gly Glu
1 5

<210> 95
<211> 6
[0036] <212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 95

Glu Gly Glu Gly Glu Glu
1 5

<210> 96
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 96

Glu Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 97

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 97

Lys Gly Gly Gly Gly Glu
1 5

<210> 98
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 98

Glu Gly Glu Gly Glu Lys Glu
1 5

[0037]

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 99

Glu Gly Gly Gly Gly Gly Glu
1 5

<210> 100
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 100

Glu Gly Gln Glu Pro Gly Gly
1 5

<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 101

Gln Glu Pro Gly Gln Ala Pro Glu
1 5

<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 102

Gln Ala Pro Gly Gln Glu Pro Glu
1 5

[0038]

<210> 103
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 103

Gln Glu Pro Lys Gly Gln Ala Pro
1 5

<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 104

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Lys
1 5

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 105

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 106

Gly Gln Glu Pro Gly Gln Glu Pro Glu
1 5

[0039]

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 107

Lys Gln Glu Pro Gly Gln Glu Pro Glu
1 5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 108

Gly Gln Glu Lys Gly Gln Glu Pro Glu

1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 109

Gln Glu Pro Gly Gln Ala Pro Lys Glu
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 110

[0040]

Gln Glu Pro Lys Gly Gln Ala Pro Glu
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<400> 111

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu
1 5

<210> 112
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 112

Gly Gln Glu Pro Gly Gln Glu Pro Lys Glu
1 5 10

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 113

Lys Gly Gln Glu Pro Gly Gln Ala Pro Glu
1 5 10

<210> 114
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 114

[0041]

Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu
1 5 10

<210> 115
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 115

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu
1 5 10

<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体

<400> 116

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Glu

<210> 117
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 117

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

[0042]

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

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 118
<211> 69
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 118

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

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

Gly Glu Gly Glu Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg
35 40 45

Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Pro
65

<210> 119
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
[0043] <221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 119

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Glu
20 25 30

Gly Glu Gly Glu Lys Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
35 40 45

Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu
50 55 60

Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 120
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 120

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

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

Gln Glu Pro Gly Gln Glu Pro Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala
35 40 45

Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg
50 55 60

Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

[0044] <210> 121
<211> 71
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 121

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

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

Glu Pro Gly Gln Ala Pro Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu
35 40 45

Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr
50 55 60

Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 122
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为 Imp (咪唑丙酰基)

<400> 122

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

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

[0045]

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 123
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 123

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro

50 55 60

<210> 124
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 124

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

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

Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

[0046]

Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Pro
65

<210> 125
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 125

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys Gly

20 25 30

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 126
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 126

[0047]

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

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

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala
35 40 45

Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg
50 55 60

Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 127
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 127

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

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

Gln Glu Pro Gly Gln Glu Pro Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala
35 40 45

Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg
50 55 60

Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 128
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工的

[0048] <220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 128

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

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

Gln Glu Lys Gly Gln Glu Pro Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala
35 40 45

Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg
50 55 60

Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 129

<211> 73
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 129

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

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

Gln Glu Pro Gly Gln Glu Pro Lys Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala
35 40 45

Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro
50 55 60

[0049]

Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 130
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 130

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

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

Lys Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala

35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 131
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 131

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

[0050]

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Lys Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 132
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 132

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Lys Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 133
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

[0051]

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 133

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

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

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 134
<211> 66
<212> PRT

<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 134

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys Gly Gly
20 25 30

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

[0052] Ser Pro
65

<210> 135
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 135

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 136
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 136

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys Gly
[0053] 20 25 30

Gln Glu Pro Gly Gln Ala Pro Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala
35 40 45

Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg
50 55 60

Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 137
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 137

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gln
20 25 30

Glu Pro Lys Gly Gln Ala Pro Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala
35 40 45

Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg
50 55 60

Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 138
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
[0054] <221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 138

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gln
20 25 30

Glu Pro Gly Gln Ala Pro Lys Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala
35 40 45

Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg
50 55 60

Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 139
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 139

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

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

Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Pro
65

[0055] <210> 140
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 140

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Pro
65

<210> 141

<211> 76
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 141

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

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

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu
35 40 45

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala
50 55 60

[0056]

Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70 75

<210> 142
<211> 80
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 142

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

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

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu

35 40 45

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
50 55 60

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70 75 80

<210> 143
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 143

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
[0057] 35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 144
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 144

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
35 40 45

Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu
50 55 60

Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 145
<211> 74
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 145

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr
35 40 45

[0058]

Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu
50 55 60

Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 146
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 146

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 147
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 147

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
35 40 45

[0059] Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu
50 55 60

Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 148
<211> 74
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 148

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr
35 40 45

Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu

50 55 60

Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 149
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 149

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

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

[0060]

Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu
35 40 45

Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 150
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 150

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys Glu

20 25 30

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 151
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 151

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

[0061]

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

Gly Gln Glu Pro Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
35 40 45

Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu
50 55 60

Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 152
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 152

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala
35 40 45

Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg
50 55 60

Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 153
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

[0062] <220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 153

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

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 154
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 154

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

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

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

[0063]

<210> 155
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 155

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys Gly
20 25 30

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly

50 55 60

Ser Pro
65

<210> 156
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 为 Imp (咪唑丙酰基)

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 156

[0064]
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 157
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 157

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

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 158
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

[0065]

<400> 158

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys Gly Gly
20 25 30

Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu
35 40 45

Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser
50 55 60

Pro
65

<210> 159
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 159

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

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

Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu
35 40 45

Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser
50 55 60

Pro
65

<210> 160
<211> 66
<212> PRT
[0066] <213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 160

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

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

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 161
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 161

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

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

[0067] His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 162
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 162

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

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

Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu
35 40 45

Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser
50 55 60

Pro
65

<210> 163
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 163

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

[0068]

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 164
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 164

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

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

Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Pro
65

<210> 165
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
[0069] <221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 165

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

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

Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu
35 40 45

Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser
50 55 60

Pro
65

<210> 166
<211> 62
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 166

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

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

Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu
35 40 45

Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 167
<211> 68
<212> PRT
[0070] <213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 167

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

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 168
<211> 71
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 168

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

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

Ala Pro Gly Gln Glu Pro Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu
35 40 45

[0071]

Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr
50 55 60

Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 169
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 169

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Lys Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala
35 40 45

Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg
50 55 60

Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 170
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 170

[0072]

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

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

Ala Glu Ala Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 171
<211> 71
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

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

<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 171

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gln
20 25 30

Glu Pro Lys Gly Gln Ala Pro Ala Ser Arg Leu Ser Thr Glu Ala Leu
35 40 45

Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr
50 55 60

Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
65 70

<210> 172
<211> 69
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
[0073] <223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 172

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg
35 40 45

Leu Ser Lys Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Pro
65

<210> 173
<211> 69
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 173

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg
35 40 45

Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Lys Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Pro
65

<210> 174
<211> 69
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

[0074]

<400> 174

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg
35 40 45

Leu Ser Lys Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Pro
65

<210> 175
<211> 69
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 175

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg
35 40 45

Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Lys Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Pro
65

<210> 176
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

[0075] <220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 176

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

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

Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Pro
65

<210> 177
<211> 69
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 177

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg
35 40 45

Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Pro
65

<210> 178
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

[0076]

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 178

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Lys Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 179
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 179

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

[0077] Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Lys Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 180
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 180

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Lys Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 181
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 181

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
[0078] 1 5 10 15

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

Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Pro
65

<210> 182
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

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

<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 182

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

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Pro
65

<210> 183
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
[0079] <223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 183

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Pro
65

<210> 184
<211> 64

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 184

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 185
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

[0080] <220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 185

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 186
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>

<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 186

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 187
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

[0081] <220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 187

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Glu
20 25 30

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 188
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 188

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Glu
20 25 30

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 189
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

[0082] <400> 189

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

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Lys Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 190
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>

<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 190

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

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Lys Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 191
<211> 68
<212> PRT
[0083] <213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 191

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

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Lys Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 192
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 192

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

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

[0084] Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Lys Gly Ser Pro
65

<210> 193
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 193

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

Lys Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Pro
65

<210> 194
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 194

[0085]

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

Lys Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Pro
65

<210> 195
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

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

<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 195

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

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

Lys Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Pro
65

<210> 196
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
[0086] <223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 196

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

Lys Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Pro
65

<210> 197
<211> 67

<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 197

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

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

Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser
35 40 45

Lys Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser
50 55 60

[0087] Gly Ser Pro
65

<210> 198
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 198

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

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Lys Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 199
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 199

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

[0088]

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Lys Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 200
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 200

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

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Lys Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 201
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
[0089] <221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 201

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

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Lys Gly Ser Pro
65

<210> 202
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 202

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

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Glu
20 25 30

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 203
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

[0090] <220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 203

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

Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Glu
20 25 30

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 204
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 204

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Lys Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Glu
20 25 30

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 205
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
[0091] <223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 205

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Lys Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Glu
20 25 30

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 206
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 206

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Glu
20 25 30

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 207
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 207

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

[0092]

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 208
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 208

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 209
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 209

His Trp Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

[0093]

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 210
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 210

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

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 211
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 211

[0094]

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

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 212
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 212

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Glu
20 25 30

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 213
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 213

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

[0095] Lys Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Glu
20 25 30

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 214
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 214

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

Gln Ala Val Arg Glu Phe Ile Ala Lys Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala

35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 215
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 215

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

[0096]

Gln Ala Val Arg Glu Phe Ile Ala Lys Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 216
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 216

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

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 217
<211> 69
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

[0097] <220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 217

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

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

Gly Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg
35 40 45

Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Pro
65

<210> 218
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 218

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Lys Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

[0098]

<210> 219
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 219

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Arg Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 220
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 220

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

[0099]

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 221
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 221

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 222
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
[0100] <223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 222

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

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 223
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<400> 223

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 224
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
[0101] <223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 224

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 225
<211> 69
<212> PRT
<213> 人工的

<220>

<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 225

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

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

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg
35 40 45

Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Pro
65

[0102]

<210> 226
<211> 69
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 226

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

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

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg
35 40 45

Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Pro
65

<210> 227
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 227

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

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

[0103] Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 228
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 228

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

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 229
<211> 62
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 229

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

[0104]

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

Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu
35 40 45

Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 230
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 230

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

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

Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu
35 40 45

Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 231
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 231

[0105]

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

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 232
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 232

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

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Arg Gly Ala Ala Glu
20 25 30

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 233
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

[0106] <400> 233

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

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

Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu
35 40 45

His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
50 55 60

<210> 234
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 234

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

Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys Gly
20 25 30

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 235
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

[0107]

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 235

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

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

Ala Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu
35 40 45

Leu His Gln Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser
50 55 60

Pro
65

<210> 236
<211> 72
<212> PRT

<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1-胰淀素受体共激动剂

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 236

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala
35 40 45

Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg
50 55 60

Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser Pro
[0108] 65 70

<210> 237
<211> 29
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 237

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 238
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1受体激动剂肽(Z1)

<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)

<223> Xaa 可以是 His (H)或 Imp

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是 Aib、Ala (A)、Gly (G)或 Trp (W)

<220>
<221> Xaa
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Asp (D)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Lys (K)或 Val (V)

<220>
<221> Xaa
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Lys (K)、Arg (R)或 Ser (S)

<220>
<221> Xaa
<222> (16)..(16)
[0109] <223> Xaa 可以是 Cys (C)、Glu (E)、Gly (G)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Gln (Q)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)或 Val (V)

<220>
<221> Xaa
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Lys (K)或 Arg (R)

<220>
<221> Xaa
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Glu (E)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 可以是 Phe (F)、Trp (W)或 Tyr (Y)

<220>
<221> Xaa
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 可以是 Ile (I)、Leu (L)或 Val (V)

<220>
<221> Xaa
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)、Cys (C)、Glu (E)或 Leu (L)

<220>
<221> Xaa
<222> (25)..(25)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Lys (K)或 Trp (W)

<220>
<221> Xaa
<222> (28)..(28)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Lys (K)或 Arg (R)

<220>
<221> Xaa
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Lys (K)或 Gly (G)

[0110]

<220>
<221> Xaa
<222> (30)..(30)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)、Cys (C)、Gly (G)、Lys (K)、Arg (R)或不存在

<220>
<221> Xaa
<222> (31)..(31)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)、Cys (C)、Lys (K)、Gly (G)、Gln (Q)或不存在

<400> 238

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

Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Val Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 239
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 可选的肽连接体(Z2)

<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(30)
<223> Xaa 不存在或者是任意规范氨基酸

<400> 239

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 240
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 胰淀素受体激动剂肽(Z3)

<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)、Cys (C)、Lys (K)或不存在

[0111]

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Lys (K)或 Ser (S)

<220>
<221> Xaa
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Glu (E)、Lys (K)或 Arg (R)

<220>
<221> Xaa
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)、Cys (C)、Glu (E)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (14)..(14)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)、Cys (C)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (18)..(18)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Glu (E)、Lys (K)或 Gln (Q)

<220>
<221> Xaa
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)、Cys (C)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、 Lys (K)或 Pro (P)

<220>
<221> Xaa
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 可以是 Cys (C)、Ser (S)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (32)..(32)
<223> Xaa 可以是 Pro (P)或 Tyr (Y)

<400> 240

Xaa Xaa Xaa Leu Ser Thr Xaa Ala Leu Gly Arg Leu Ser Xaa Glu Leu
1 5 10 15

[0112]

His Xaa Leu Xaa Thr Leu Xaa Arg Thr Glu Thr Gly Xaa Gly Ser Xaa
20 25 30

<210> 241
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 比较化合物中的肽骨架

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 241

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

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

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala

35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 242
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 比较化合物中的肽骨架

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 242

[0113]

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

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

Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Pro Ser Ala
35 40 45

Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly
50 55 60

Ser Pro
65

<210> 243
<211> 75
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 比较化合物中的肽骨架

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 243

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

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

Gln Glu Pro Gly Gln Glu Pro Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln
35 40 45

Arg Leu Ala Glu Phe Leu Arg His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile
50 55 60

Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Pro
65 70 75

<210> 244
<211> 76
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 比较化合物中的肽骨架

[0114] <220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 244

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

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

Gln Glu Pro Gly Gln Glu Pro Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr
35 40 45

Gln Arg Leu Ala Glu Phe Leu Arg His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro
50 55 60

Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Pro
65 70 75

<210> 245
<211> 76
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 比较化合物中的肽骨架

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 245

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

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

Gln Glu Pro Gly Gln Glu Pro Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr
35 40 45

Gln Arg Leu Ala Asp Phe Leu Arg His Ser Ser Pro Asn Phe Gly Ala
50 55 60

Ile Pro Ser Ser Thr Asn Val Gly Ser Arg Thr Tyr
65 70 75

[0115]

<210> 246
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 司美格鲁肽中的肽骨架

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa为Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 246

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

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

<210> 247
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 普兰林肽中的肽骨架

<400> 247

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> 248
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工的

[0116]
<220>
<223> 卡格列肽中的肽骨架

<400> 248

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Glu Phe Leu
1 5 10 15

Arg His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Pro
35

<210> 249
<211> 32
<212> PRT
<213> 安大略鲑（Salmo salar）

<400> 249

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 250
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 化合物 1806

<400> 250

Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala Glu
1 5 10 15

Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly Ser Gly Ser
20 25 30

Pro

<210> 251
<211> 73
<212> PRT
<213> 人工的

[0117]

<220>
<223> 比较化合物 0671 中的肽骨架

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 251

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

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

Gly Gly Gly Glu Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu
35 40 45

Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro
50 55 60

Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
65 70

<210> 252

<211> 73
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 比较化合物 0672 中的肽骨架

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 252

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

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

Gly Gly Gly Glu Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu
35 40 45

Ala Glu Phe Leu Arg His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro
50 55 60

[0118]

Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Pro
65 70

<210> 253
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 比较化合物 0167 中的肽骨架

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 253

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

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Leu

35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 254
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 比较化合物 0192 中的肽骨架

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 为 Aib (alpha-氨基异丁酰基)

<400> 254

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

[0119]

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

Gly Gly Gly Glu Ala Ser Glu Leu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Arg Pro
35 40 45

Ser Ala Glu Leu His Glu Leu Ala Thr Leu Pro Arg Thr Glu Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Pro
65

<210> 255
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> GLP-1 受体激动剂肽(Z1)

<220>
<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是 His (H)或 Imp

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是 Aib、Ala (A)、Gly (G)或 Trp (W)

<220>
<221> Xaa
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 可以是 Asp (D)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 可以是 Lys (K)或 Val (V)

<220>
<221> Xaa
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 可以是 Lys (K)、Arg (R)或 Ser (S)

<220>
<221> Xaa
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 可以是 Glu (E)、Gly (G)或 Lys (K)

[0120] <220>
<221> Xaa
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 可以是 Gln (Q)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)或 Val (V)

<220>
<221> Xaa
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 可以是 Lys (K)或 Arg (R)

<220>
<221> Xaa
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 可以是 Glu (E)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 可以是 Phe (F)、Trp (W)或 Tyr (Y)

<220>

<221> Xaa
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 可以是 Ile (I)、Leu (L)或 Val (V)

<220>
<221> Xaa
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)、Glu (E)或 Leu (L)

<220>
<221> Xaa
<222> (25)..(25)
<223> Xaa 可以是 Lys (K)或 Trp (W)

<220>
<221> Xaa
<222> (28)..(28)
<223> Xaa 可以是 Lys (K)或 Arg (R)

<220>
<221> Xaa
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 可以是 Lys (K)或 Gly (G)

<220>
[0121] <221> Xaa
<222> (30)..(30)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)、Gly (G)、Lys (K)、Arg (R)或不存在

<220>
<221> Xaa
<222> (31)..(31)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)、Lys (K)、Gly (G)、Gln (Q)或不存在

<400> 255

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

Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Val Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 256
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工的

<220>
<223> 胰淀素受体激动剂肽(Z3)

<220>

<221> Xaa
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)、Lys (K)或不存在

<220>
<221> Xaa
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 可以是 Lys (K)或 Ser (S)

<220>
<221> Xaa
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 可以是 Glu (E)、Lys (K)或 Arg (R)

<220>
<221> Xaa
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)、Glu (E)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (14)..(14)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)或 Lys (K)

[0122]

<220>
<221> Xaa
<222> (18)..(18)
<223> Xaa 可以是 Glu (E)、Lys (K)或 Gln (Q)

<220>
<221> Xaa
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 可以是 Ala (A)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 可以是 Lys (K)或 Pro (P)

<220>
<221> Xaa
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 可以是 Ser (S)或 Lys (K)

<220>
<221> Xaa
<222> (32)..(32)
<223> Xaa 可以是 Pro (P)或 Tyr (Y)

<400> 256

Xaa Xaa Xaa Leu Ser Thr Xaa Ala Leu Gly Arg Leu Ser Xaa Glu Leu
1 5 10 15

[0123]

His Xaa Leu Xaa Thr Leu Xaa Arg Thr Glu Thr Gly Xaa Gly Ser Xaa
20 25 30

化合物0007

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

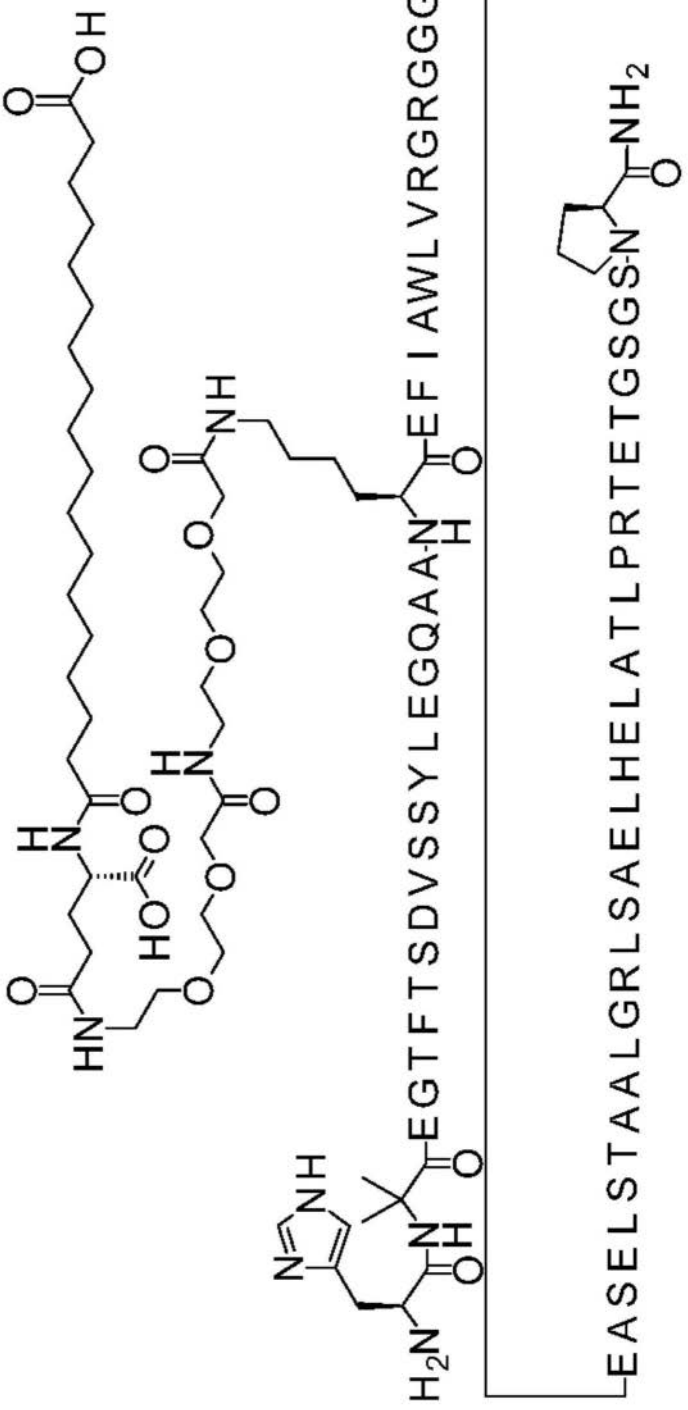


图1

化合物0009

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GEGEGEEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

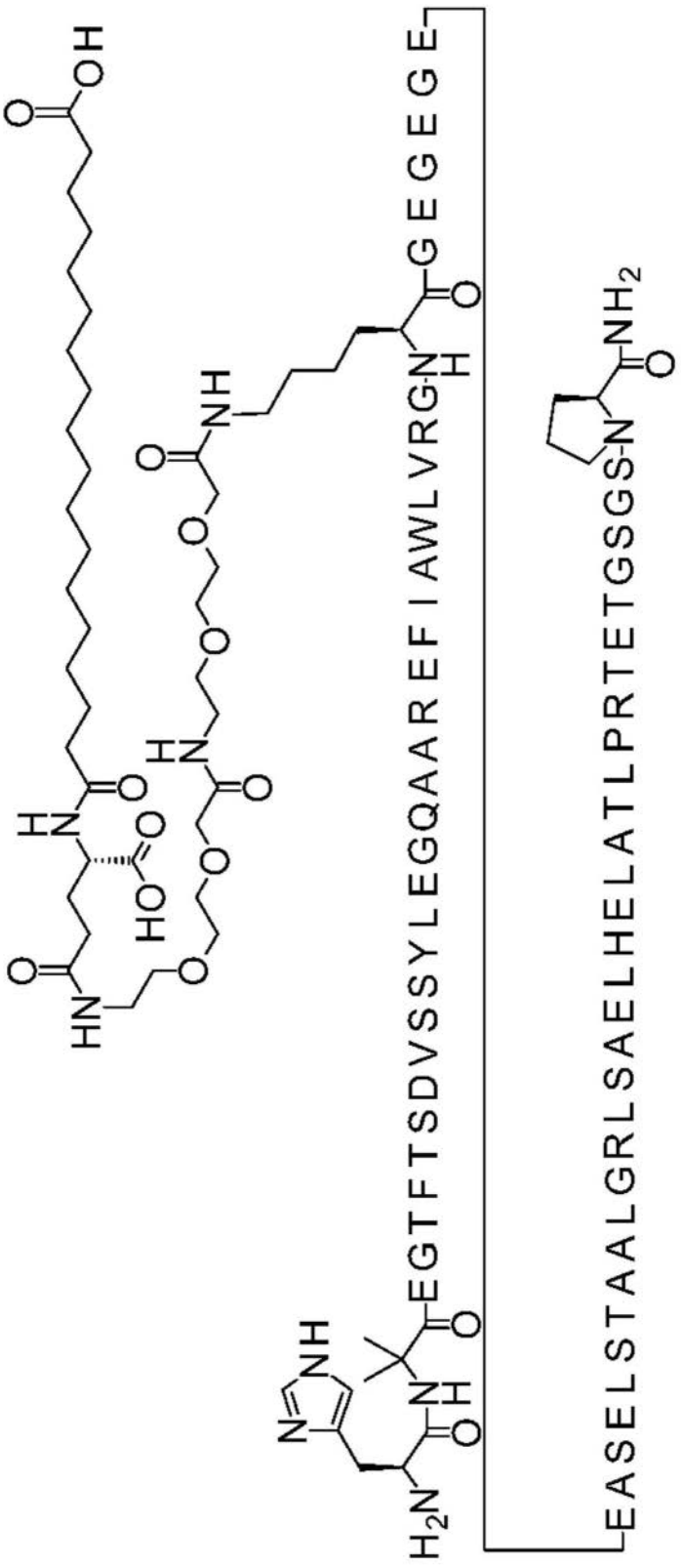


图2

化合物0010

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGEGEGE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EASELSTAALGRLSAELHELATILPRTETGSGSP-酰胺

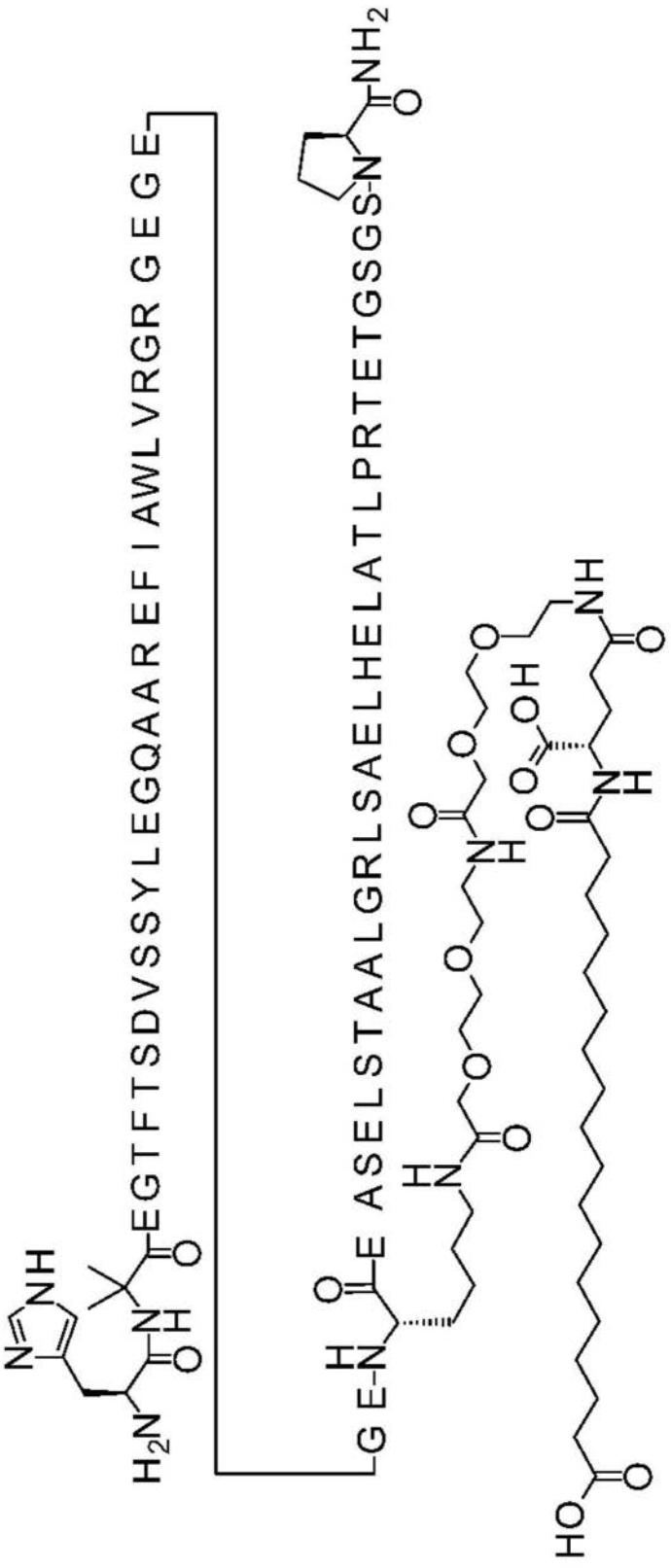


图3

化合物0019

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGGQEPGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

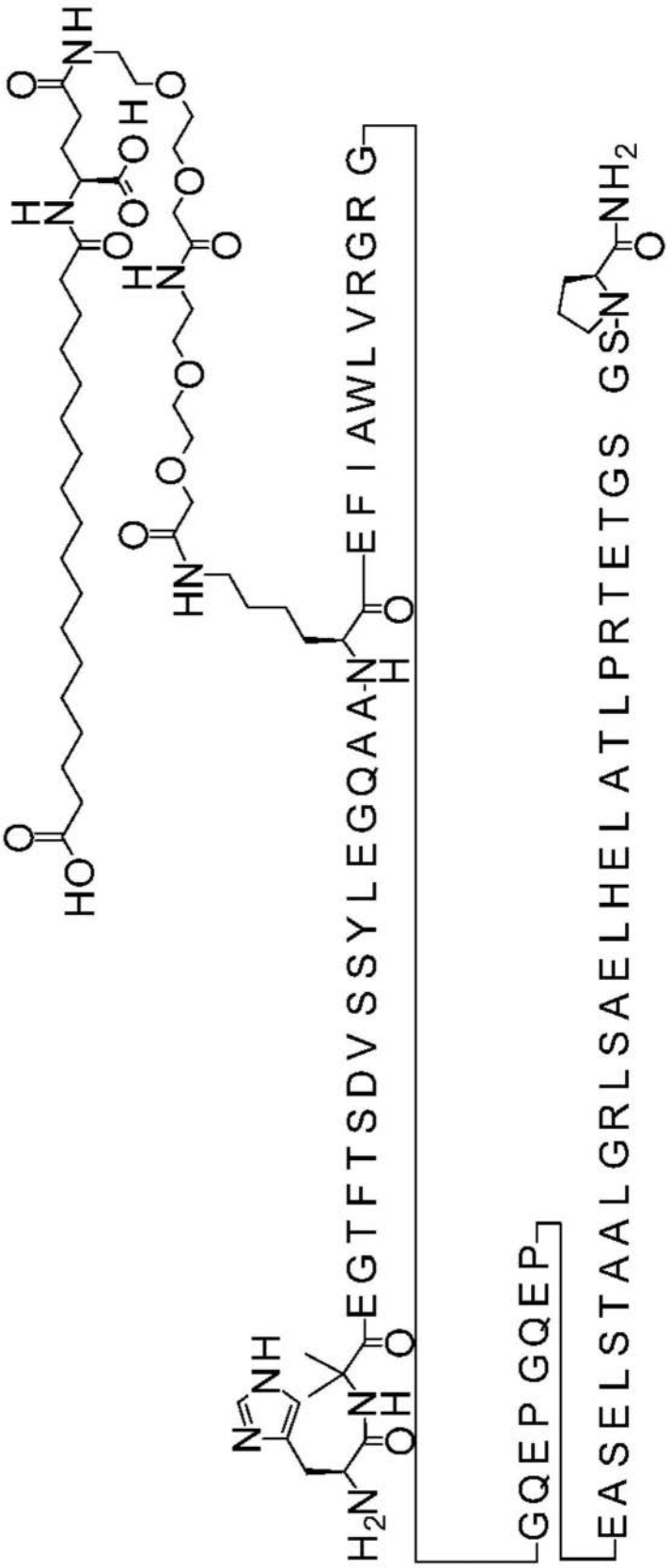


图4

化合物0026

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

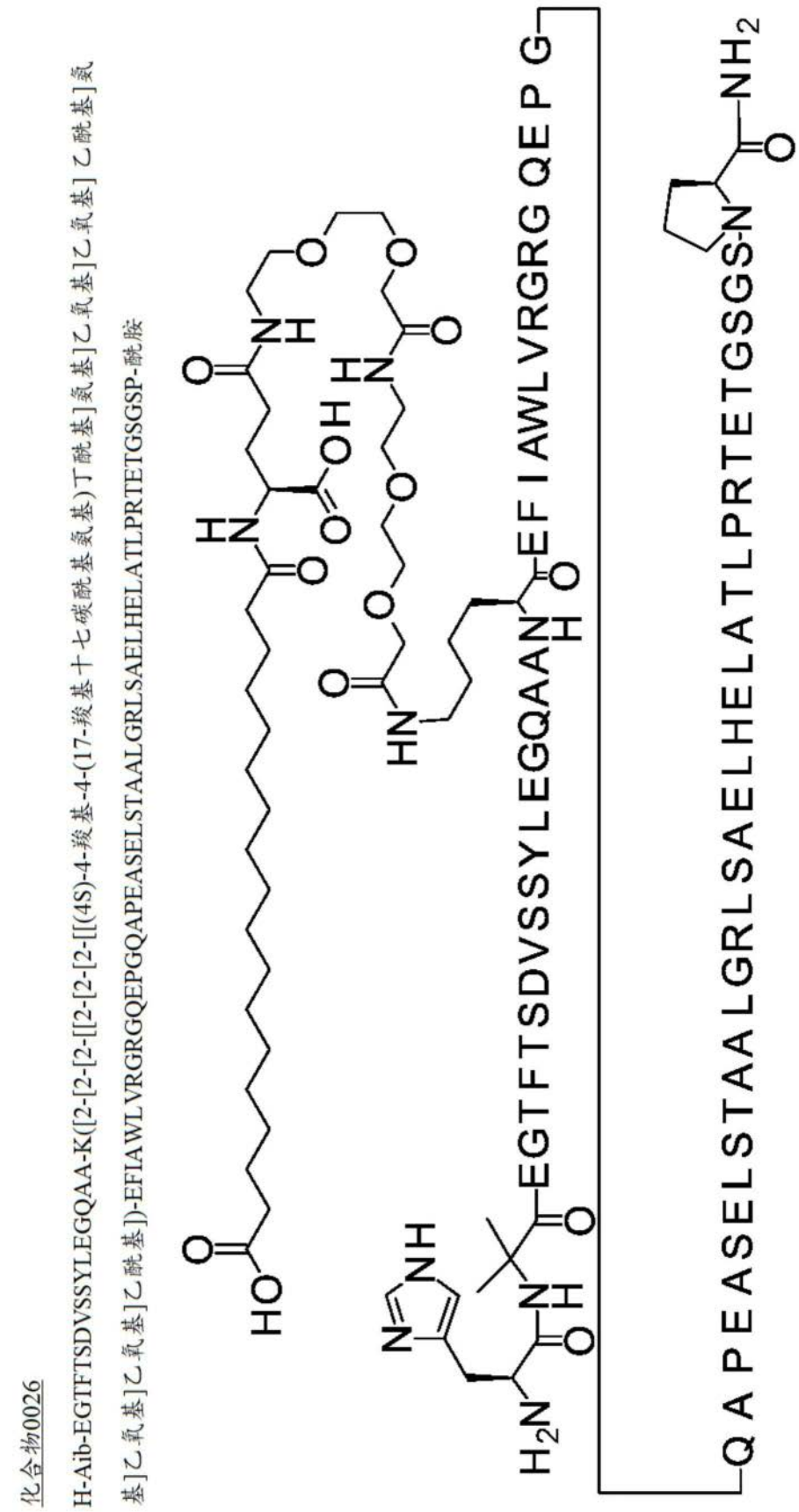


图5

0035

Imp-AEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

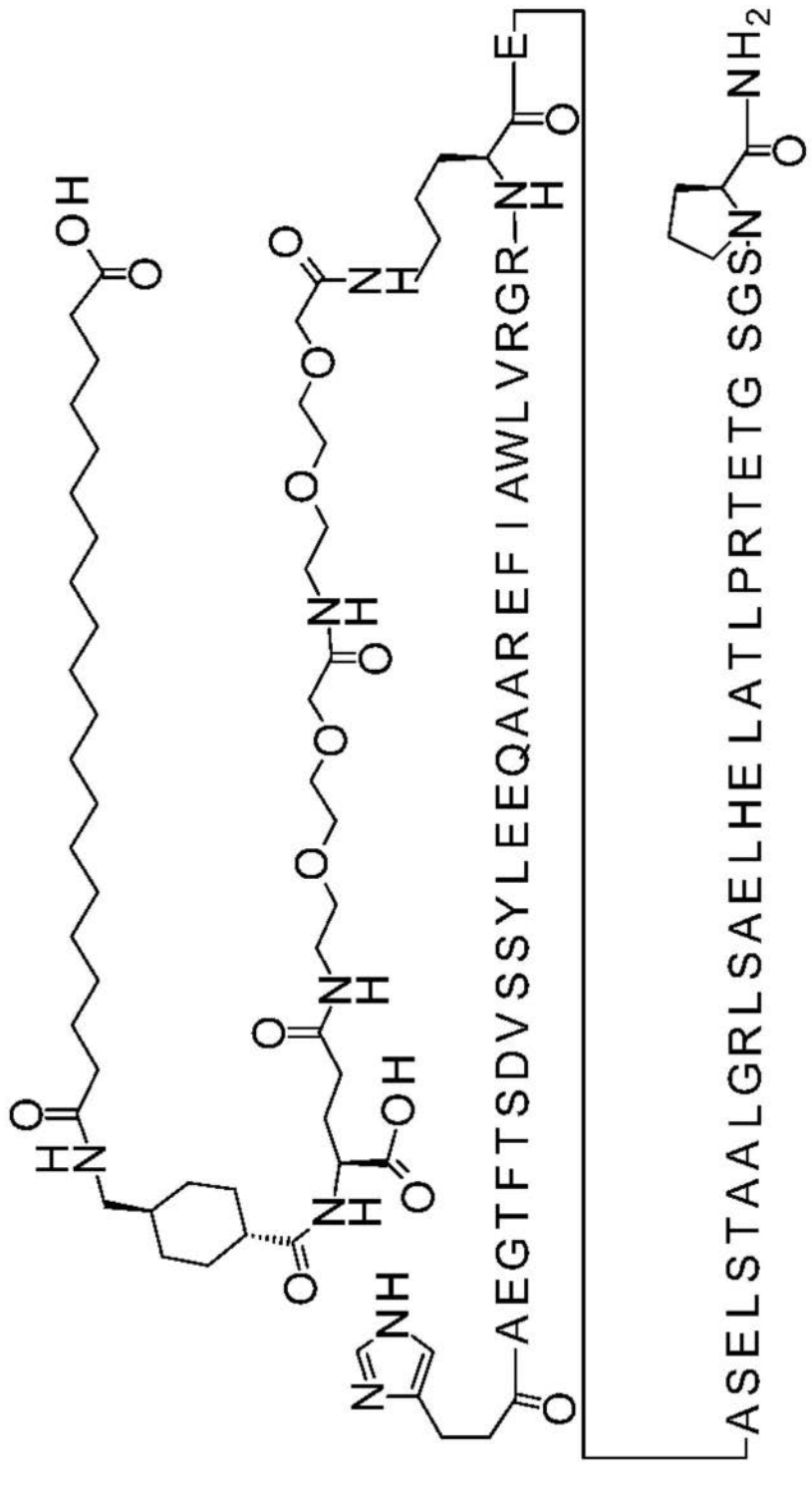


图6

化合物0039

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基-氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)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])-GEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

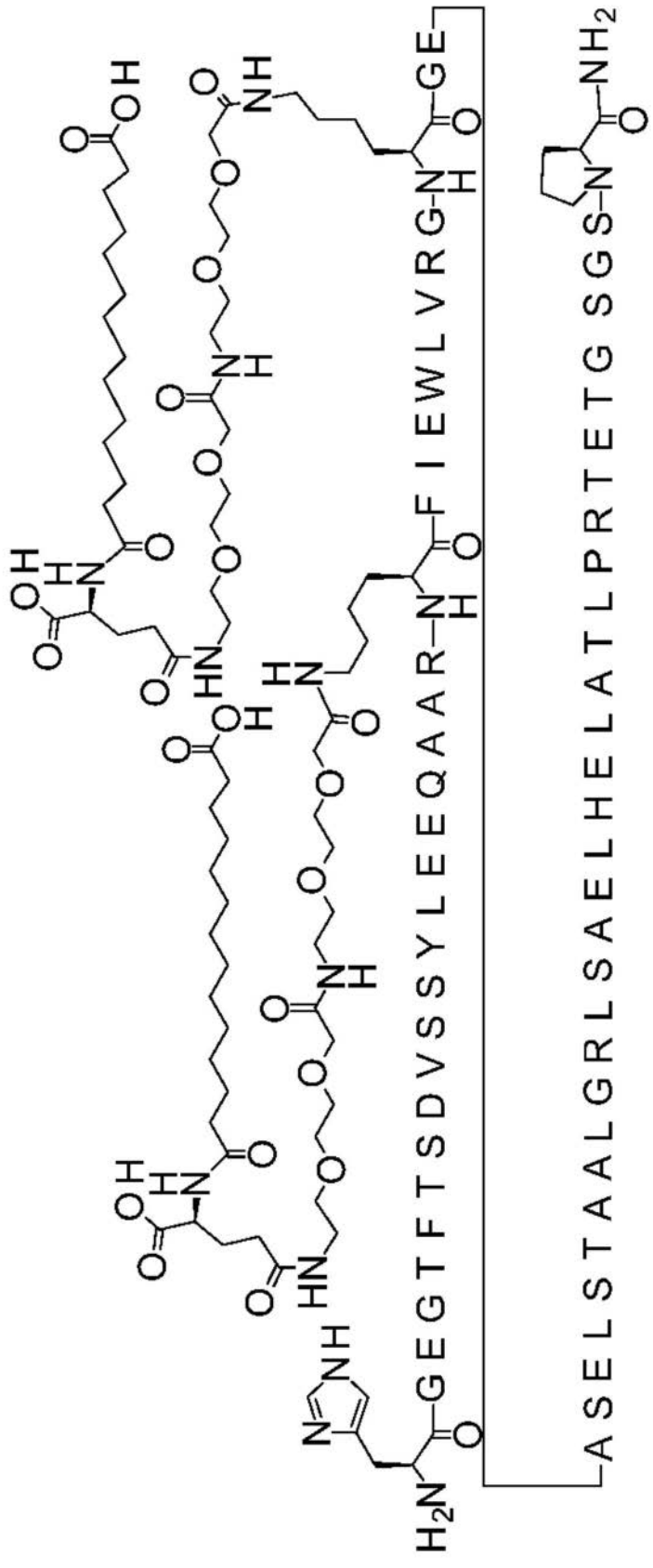


图7

化合物0040

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

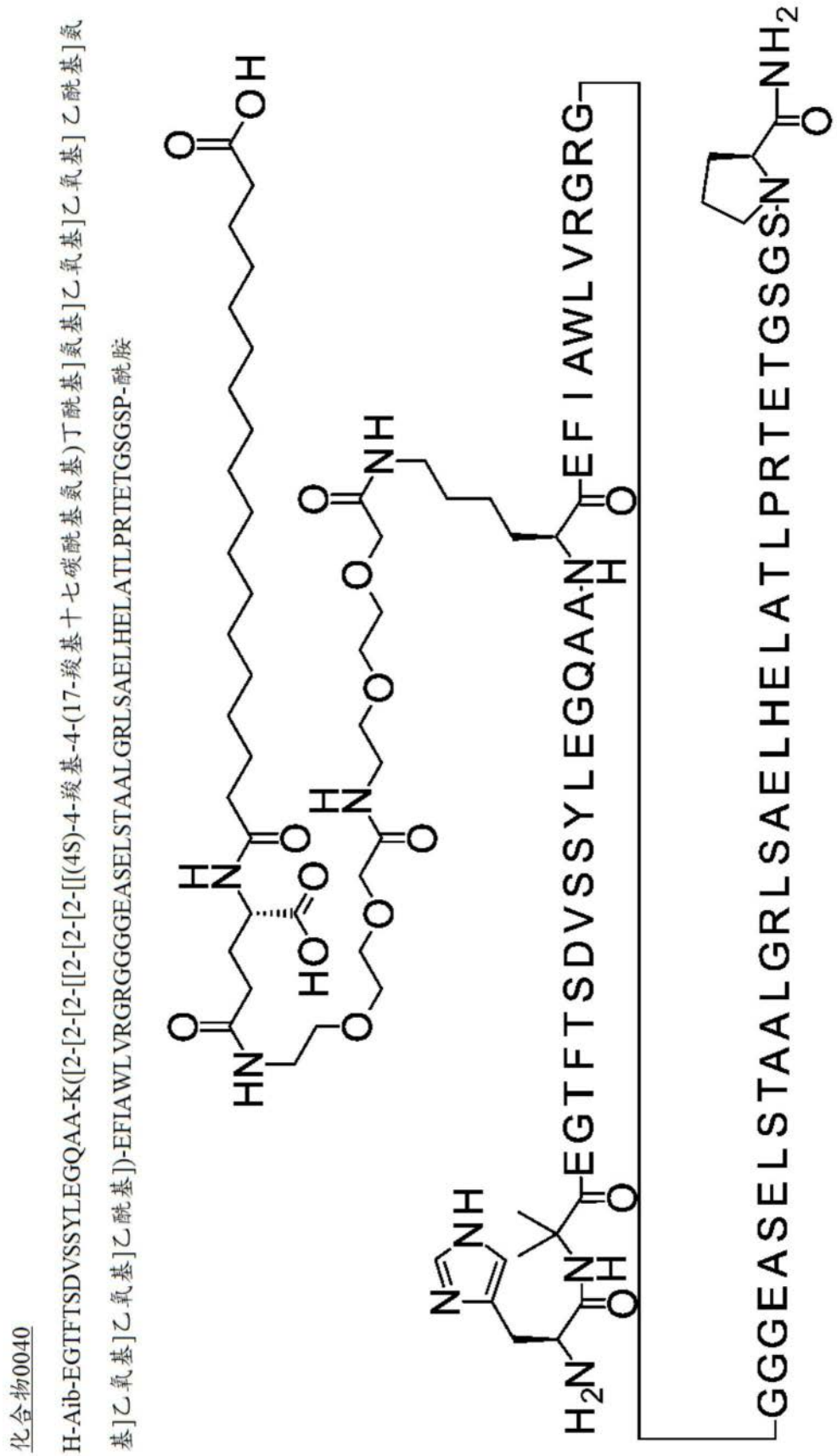


图8

化合物0042

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

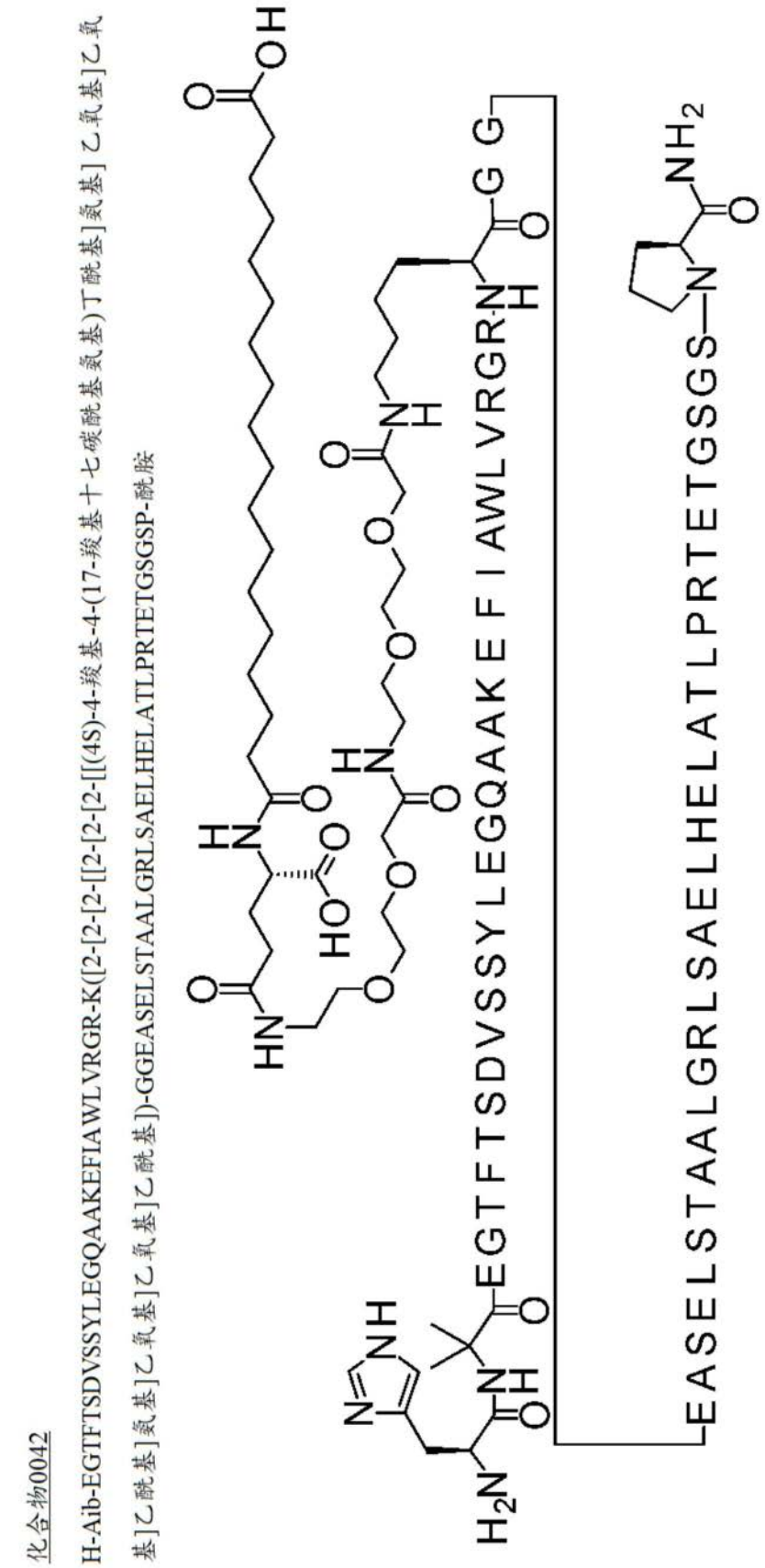


图9

化合物0044

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-EFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

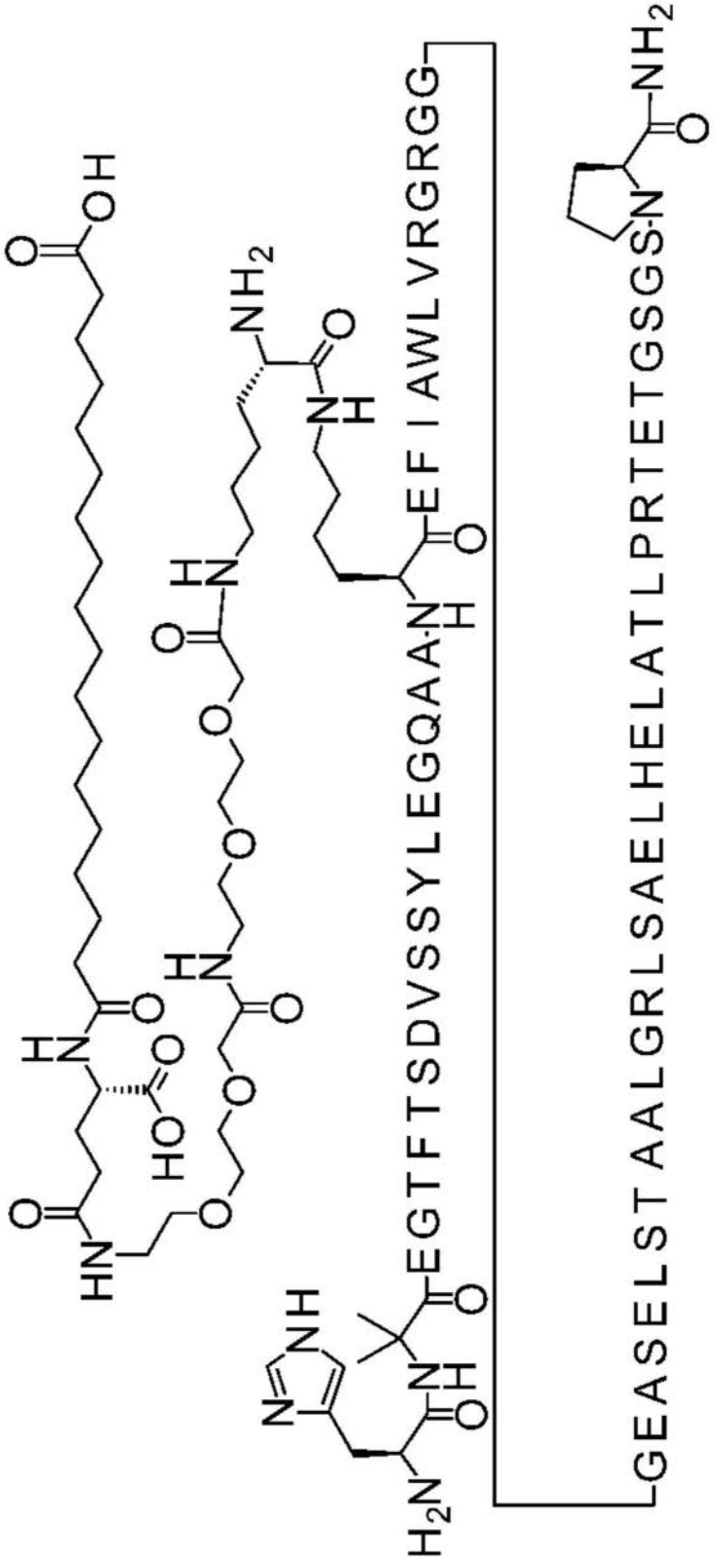


图10

化合物0045

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基-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]己酰基])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

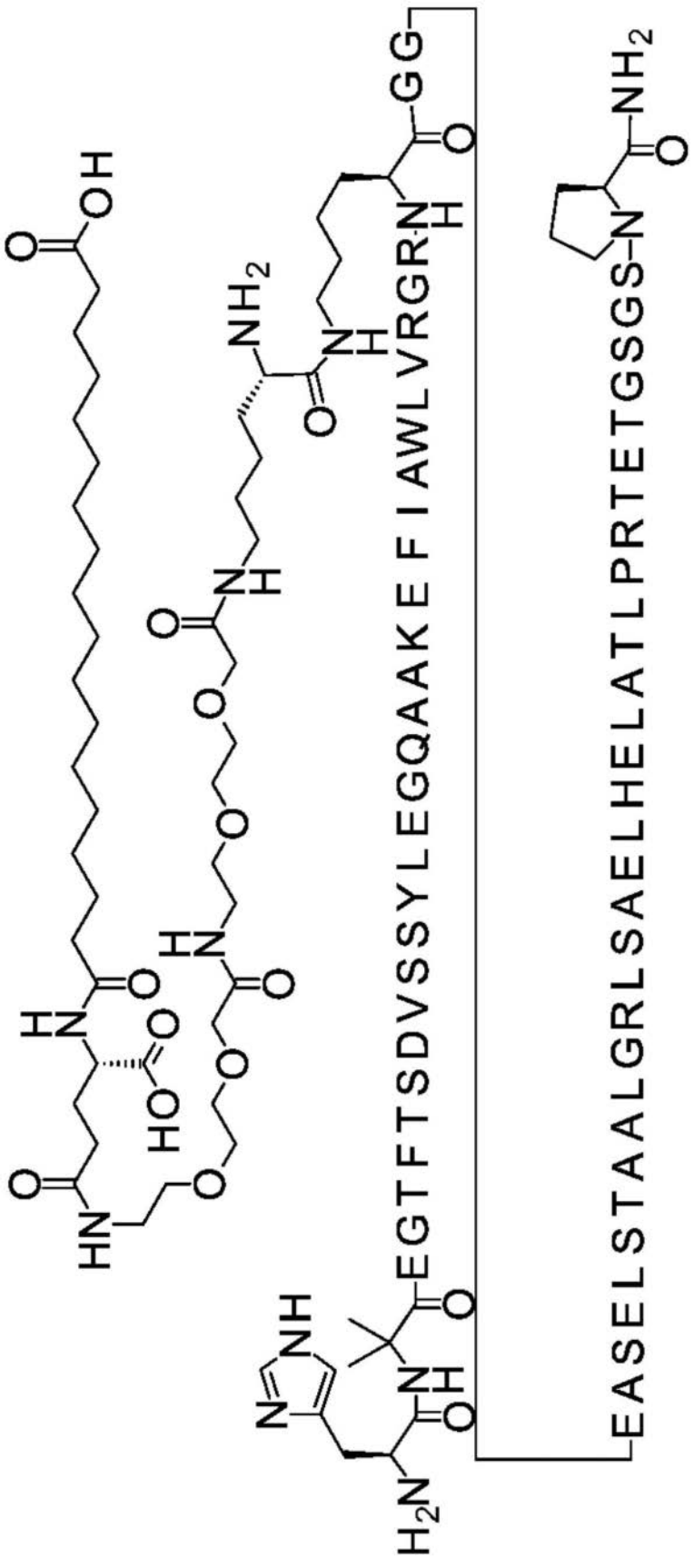


图11

化合物0051

Imp-AEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

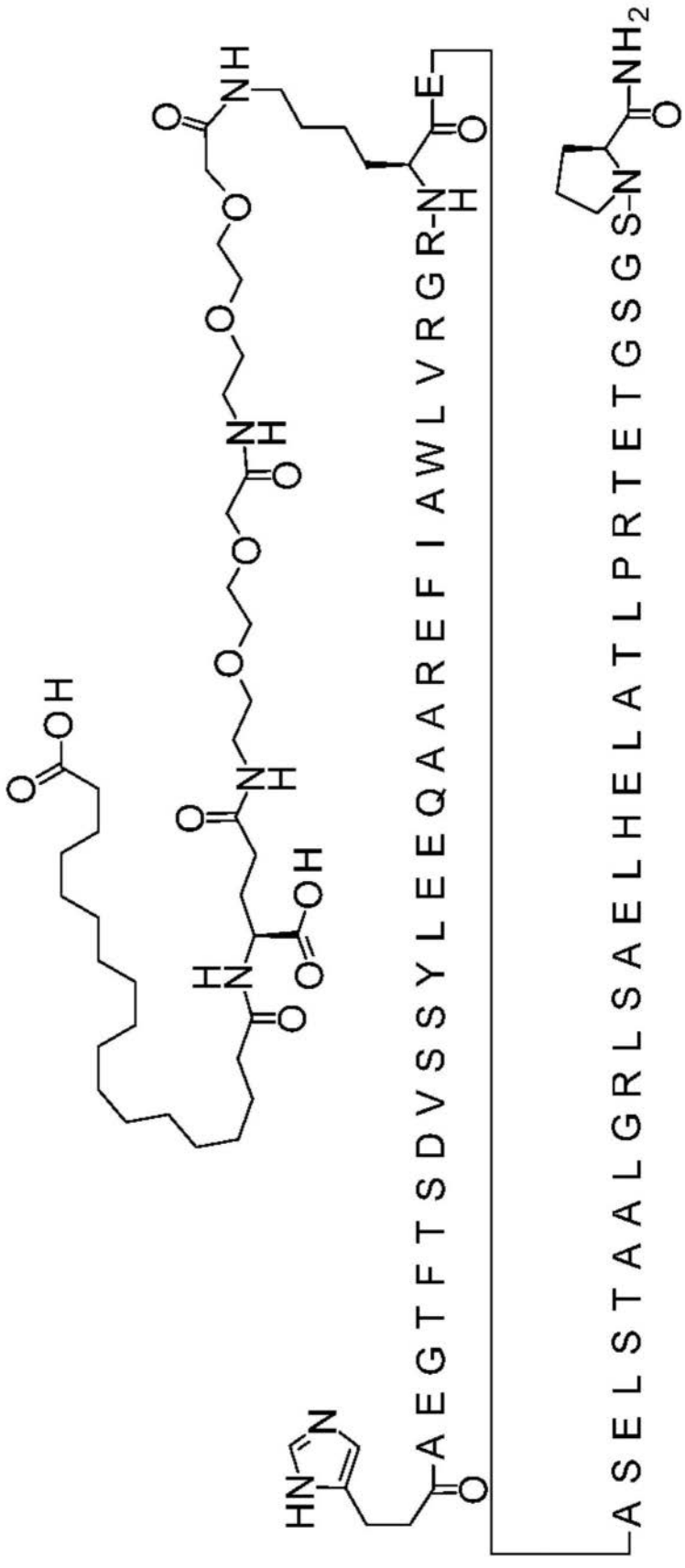


图12

化合物0052

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

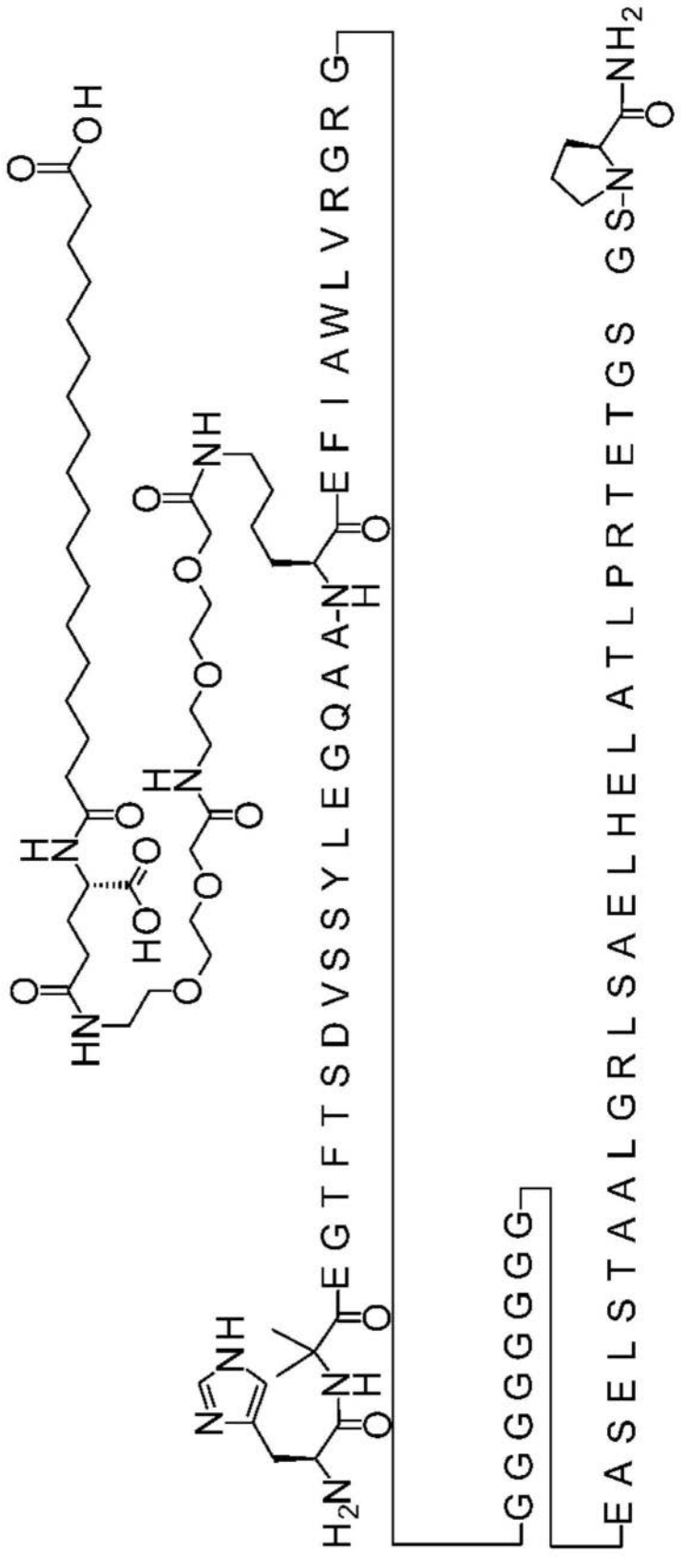


图13

化合物0056

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰-基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRG-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-QEPGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

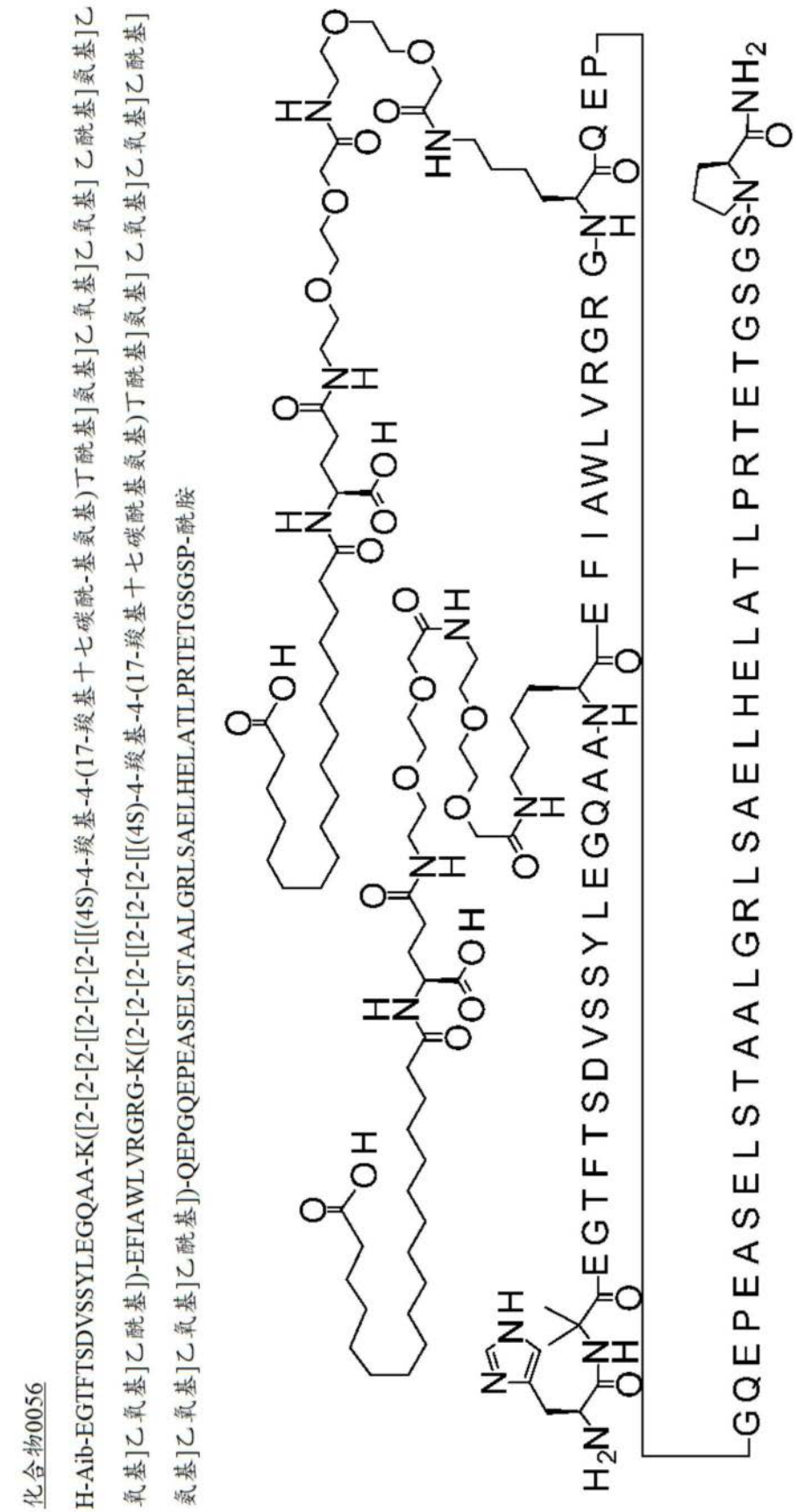


图14

化合物0057

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰-基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGGQ-E-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

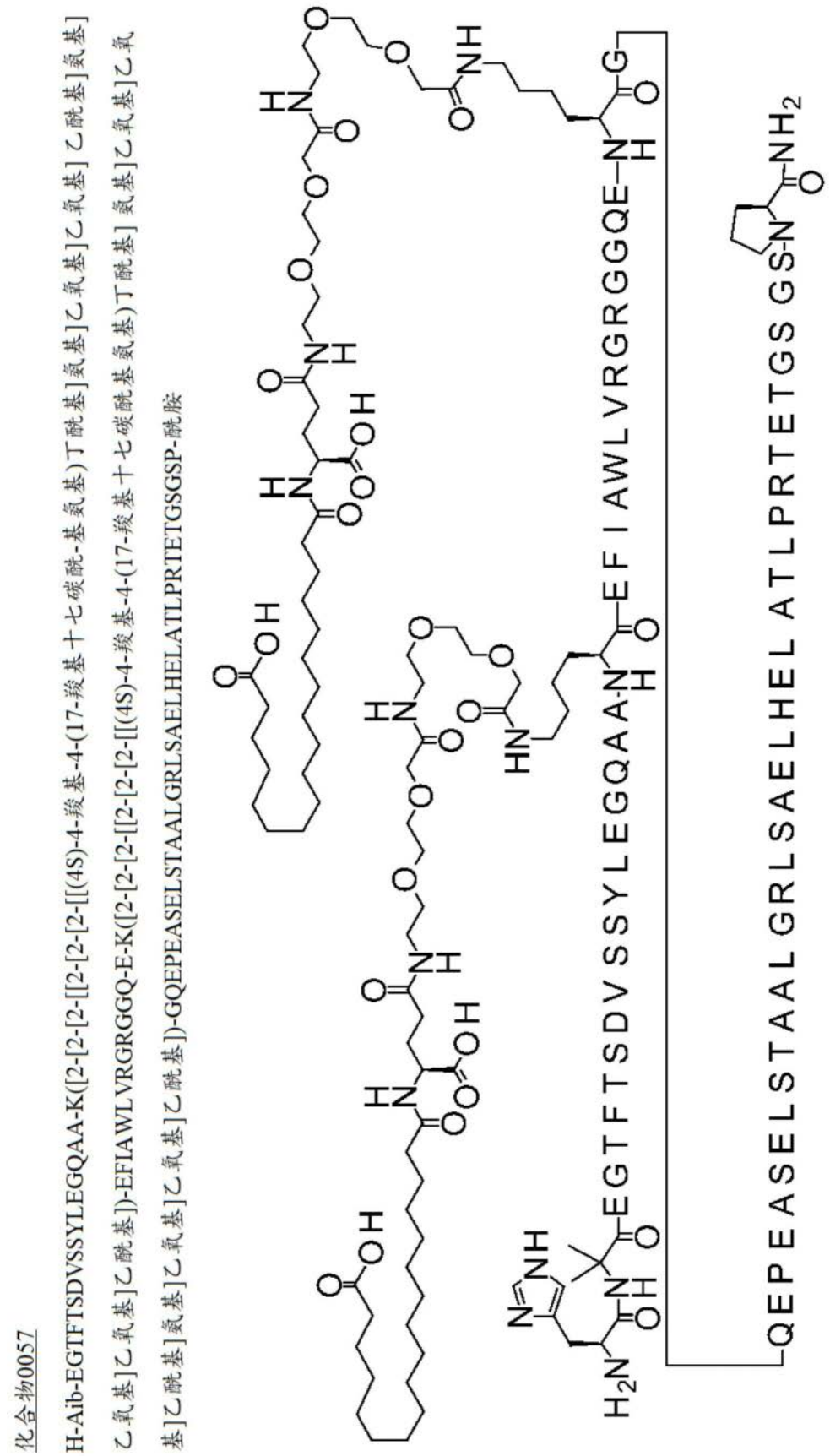


图15

化合物0071

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰-基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGGQ-EPGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基) 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])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

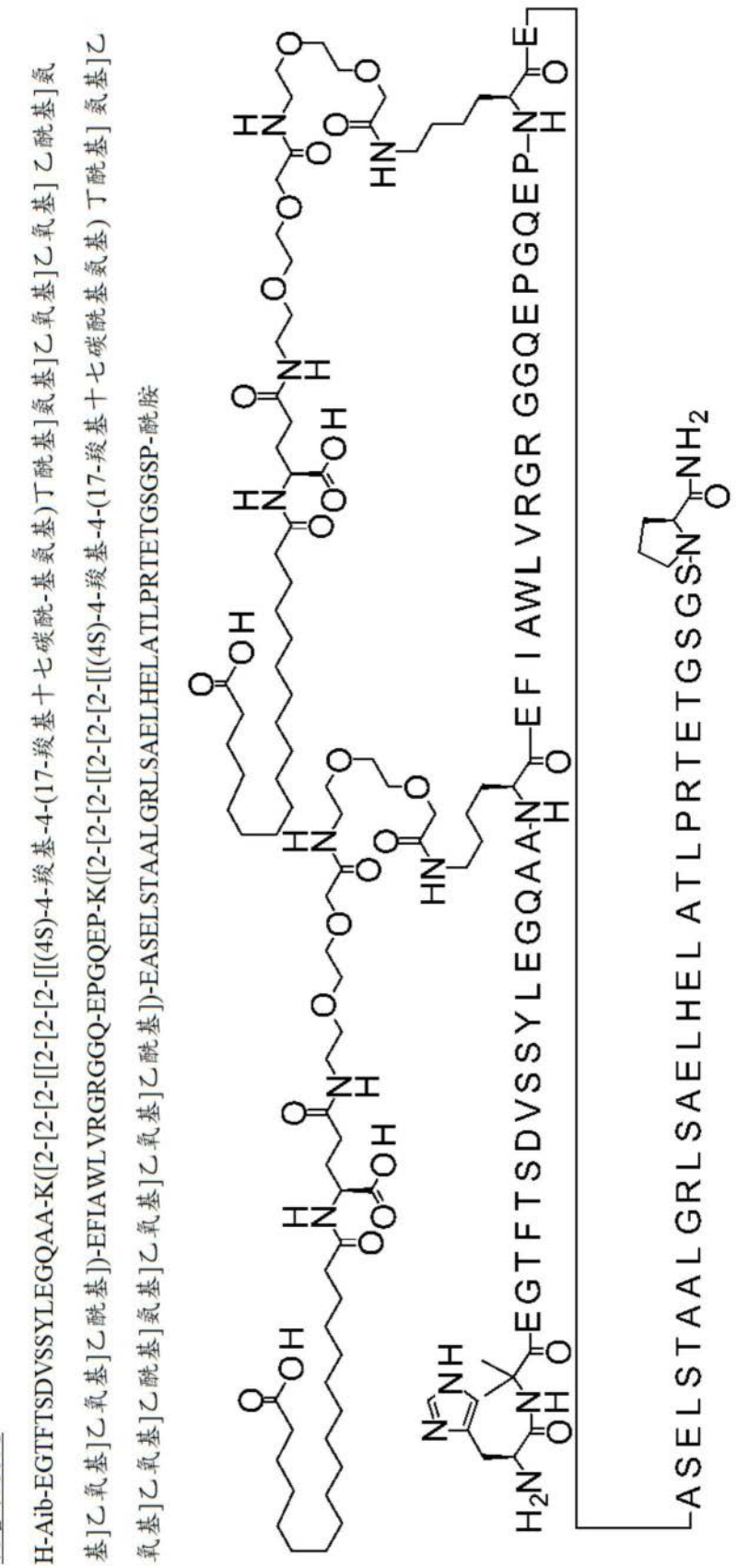


图16

化合物0072

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRG-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

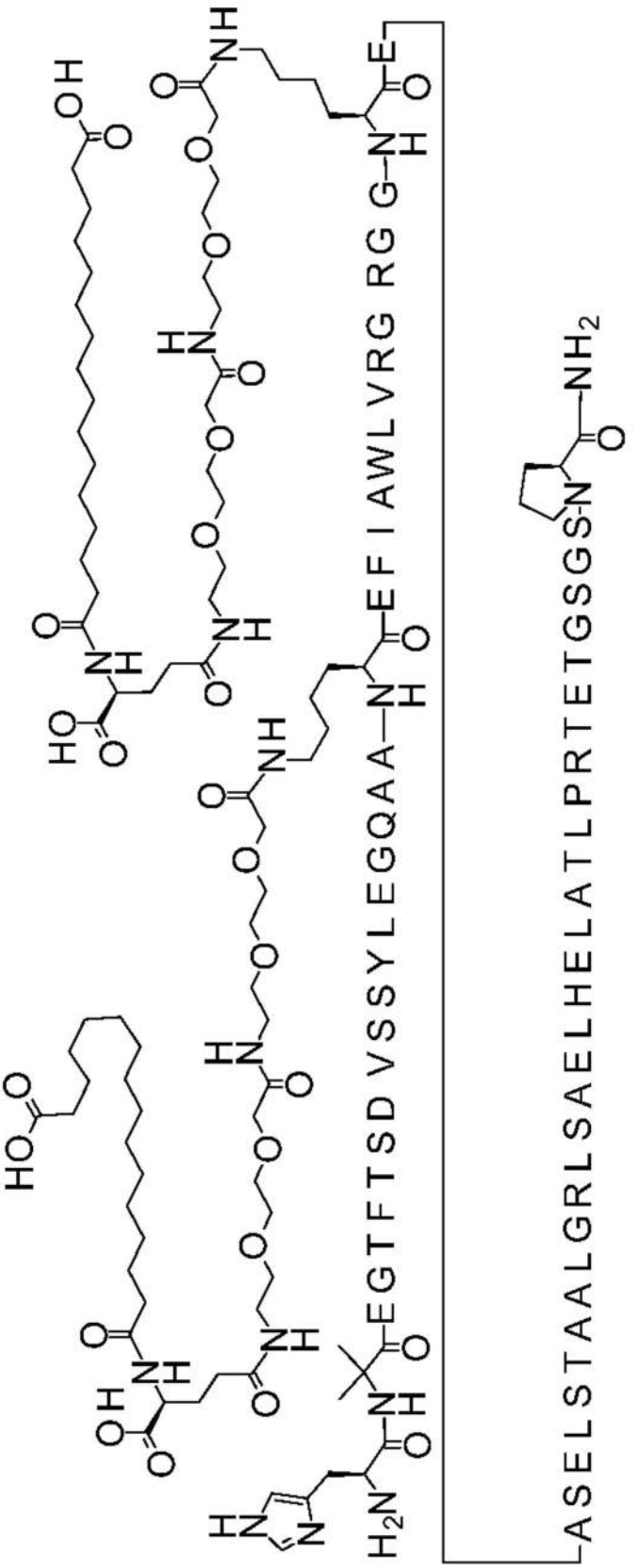


图17

化合物0073

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAR-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLVRGRGG-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

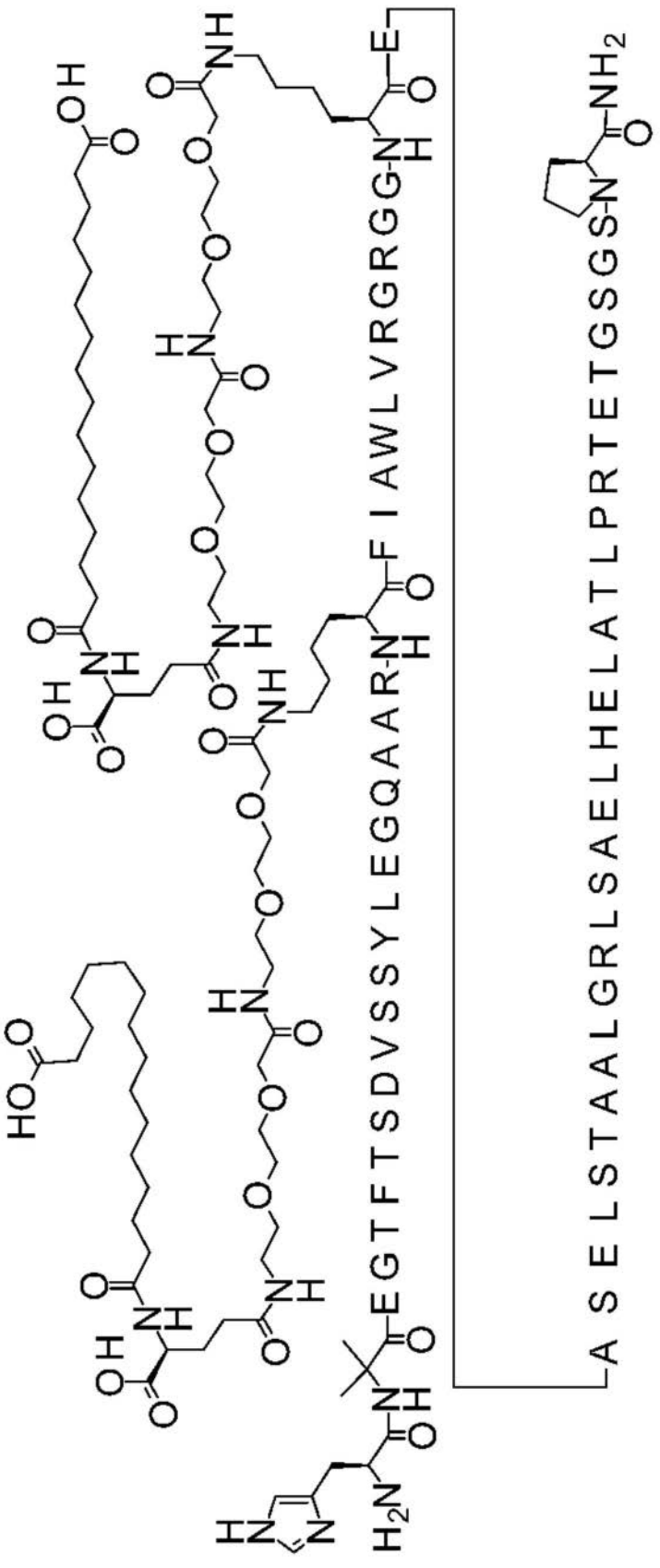


图18

化合物0074

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLVRGRGG-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

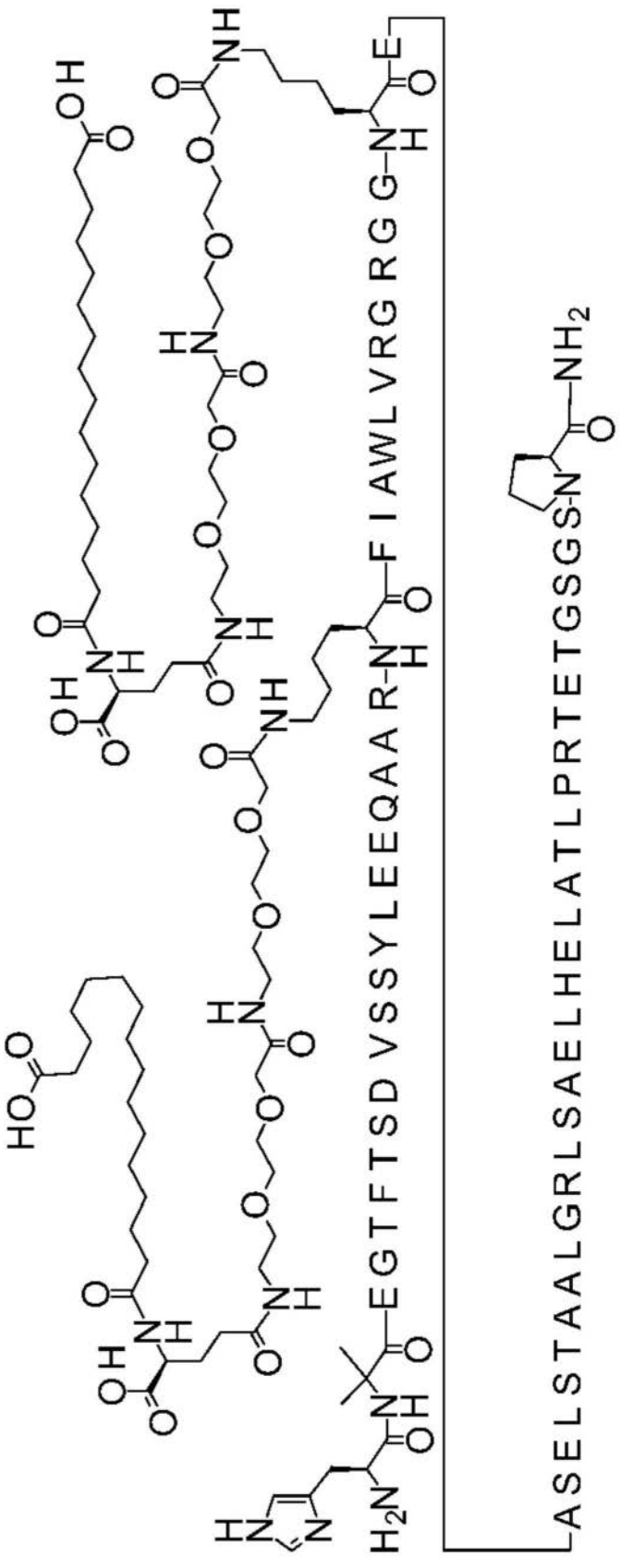


图19

化合物0075

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-EFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

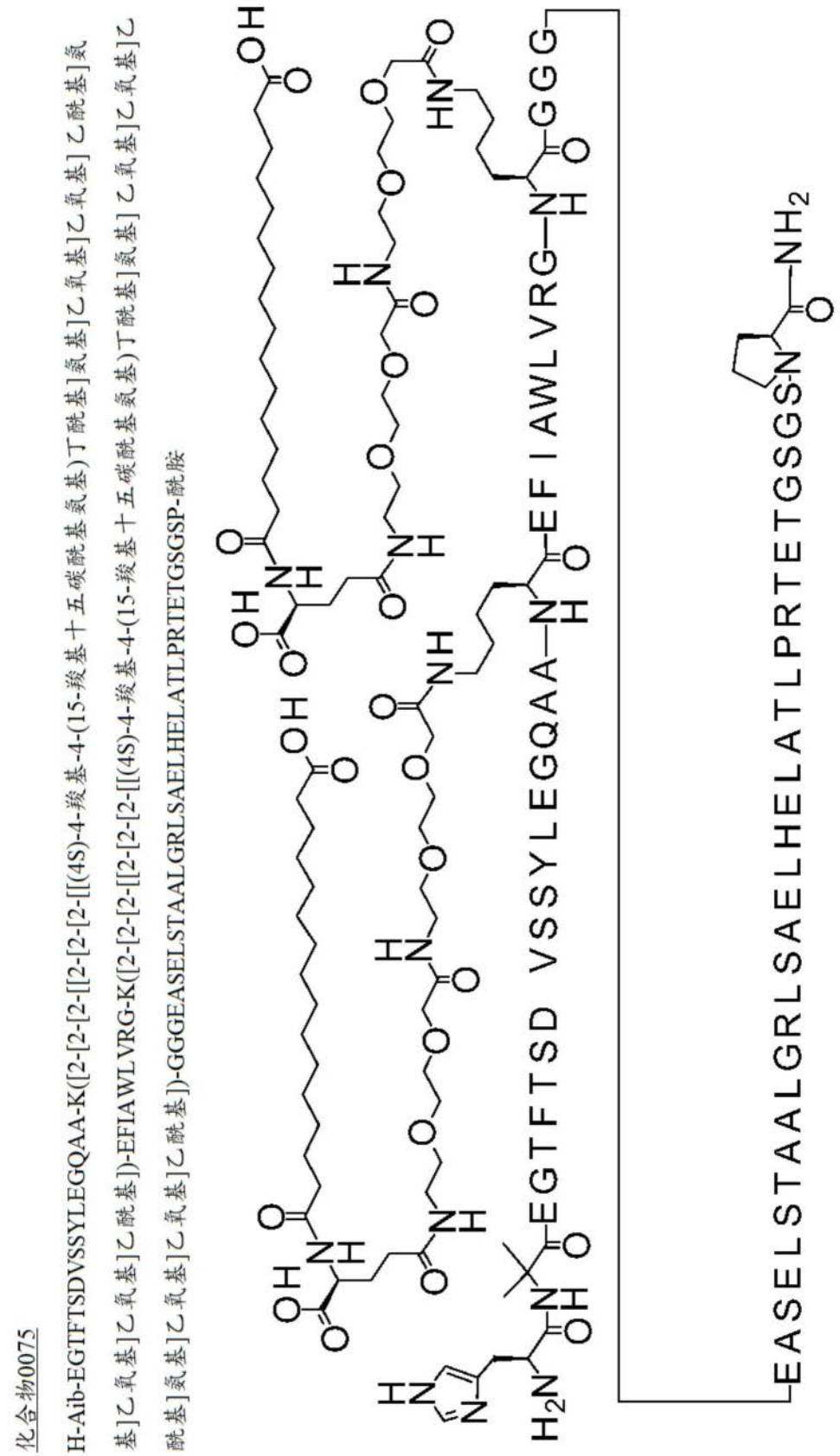


图20

化合物0076

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-FIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

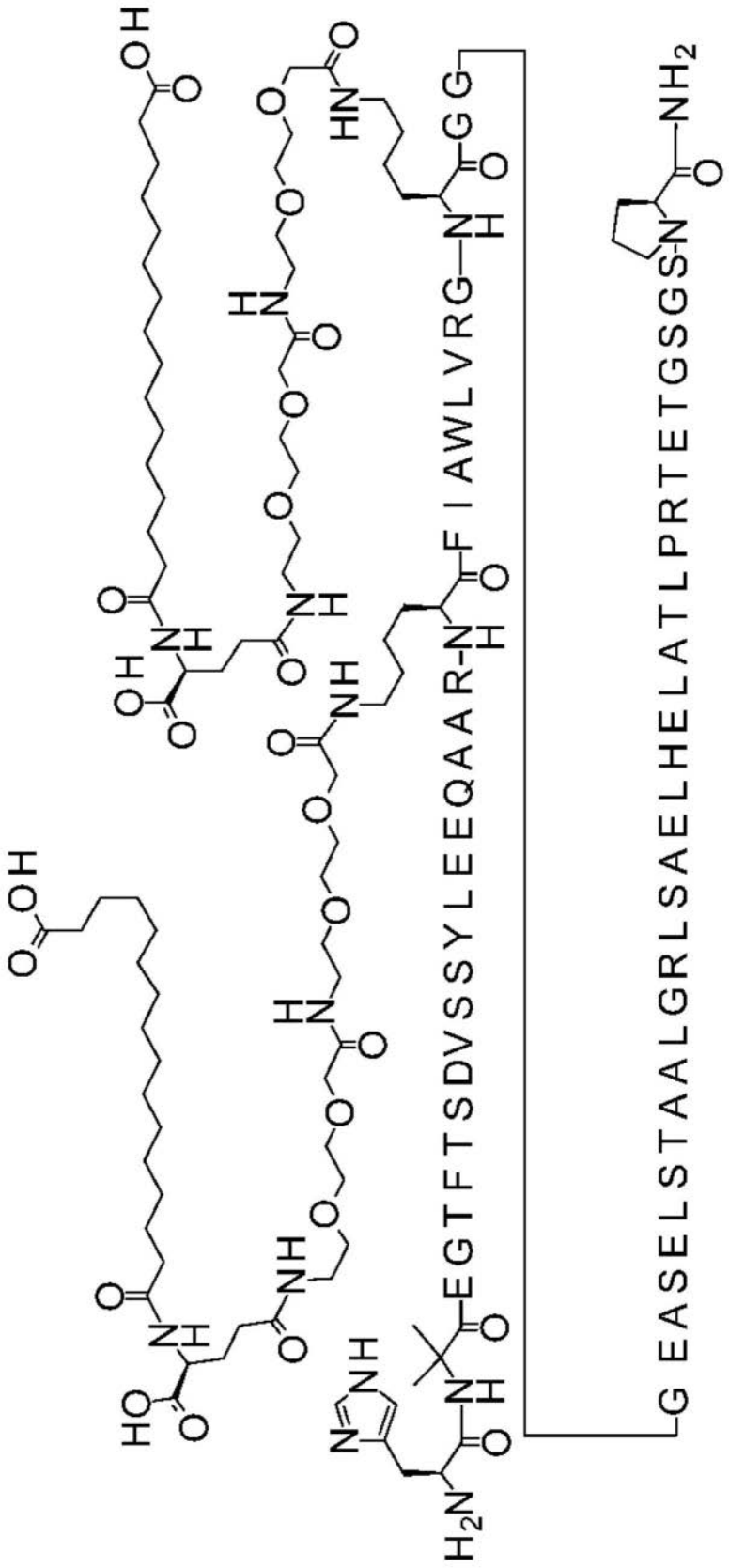


图21

化合物0077

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLV-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

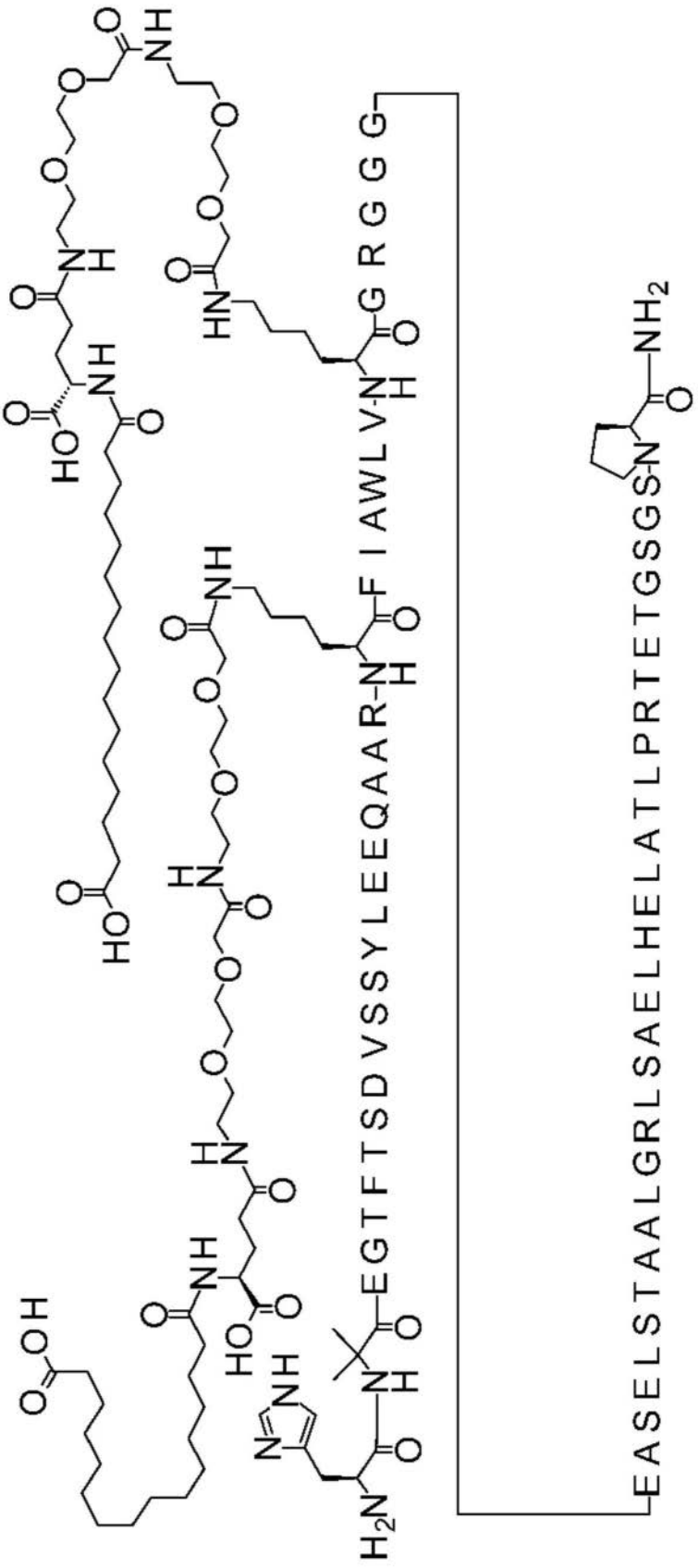


图22

化合物0083

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

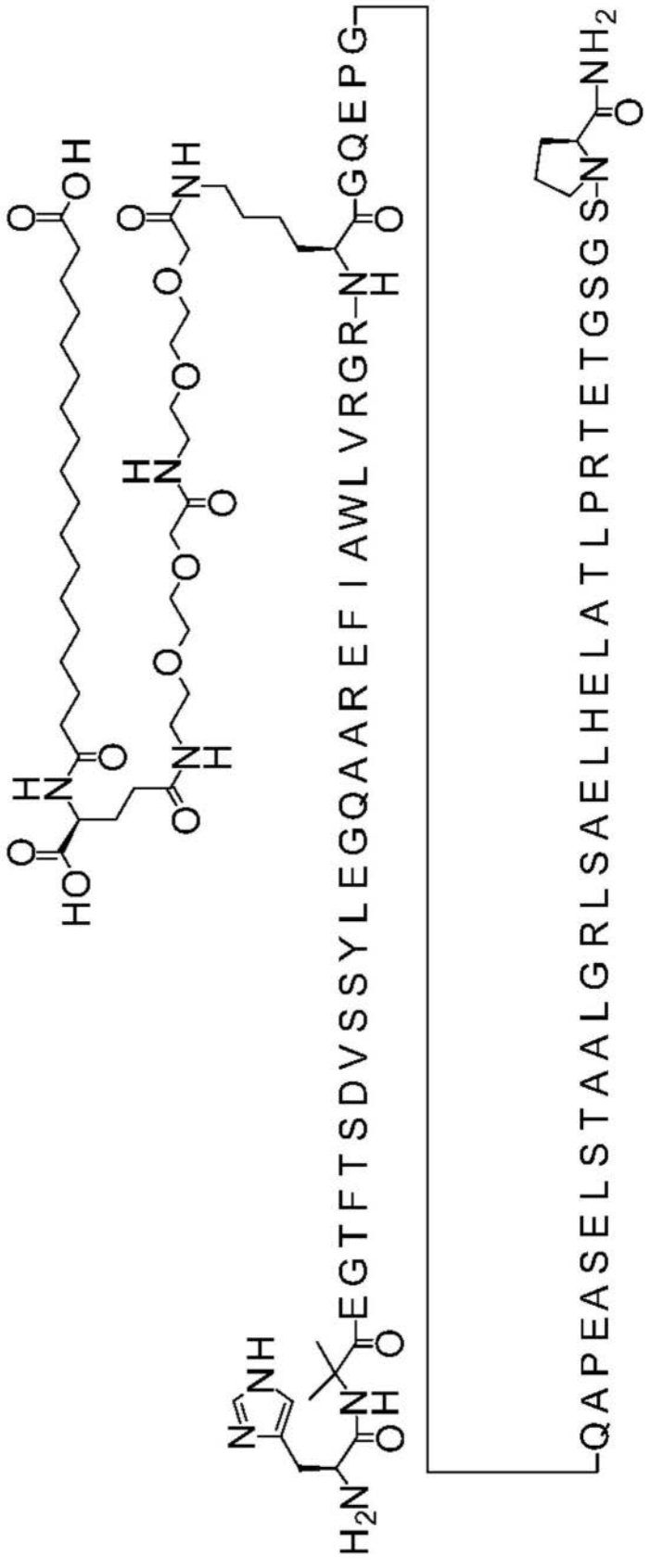


图23

化合物0084

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

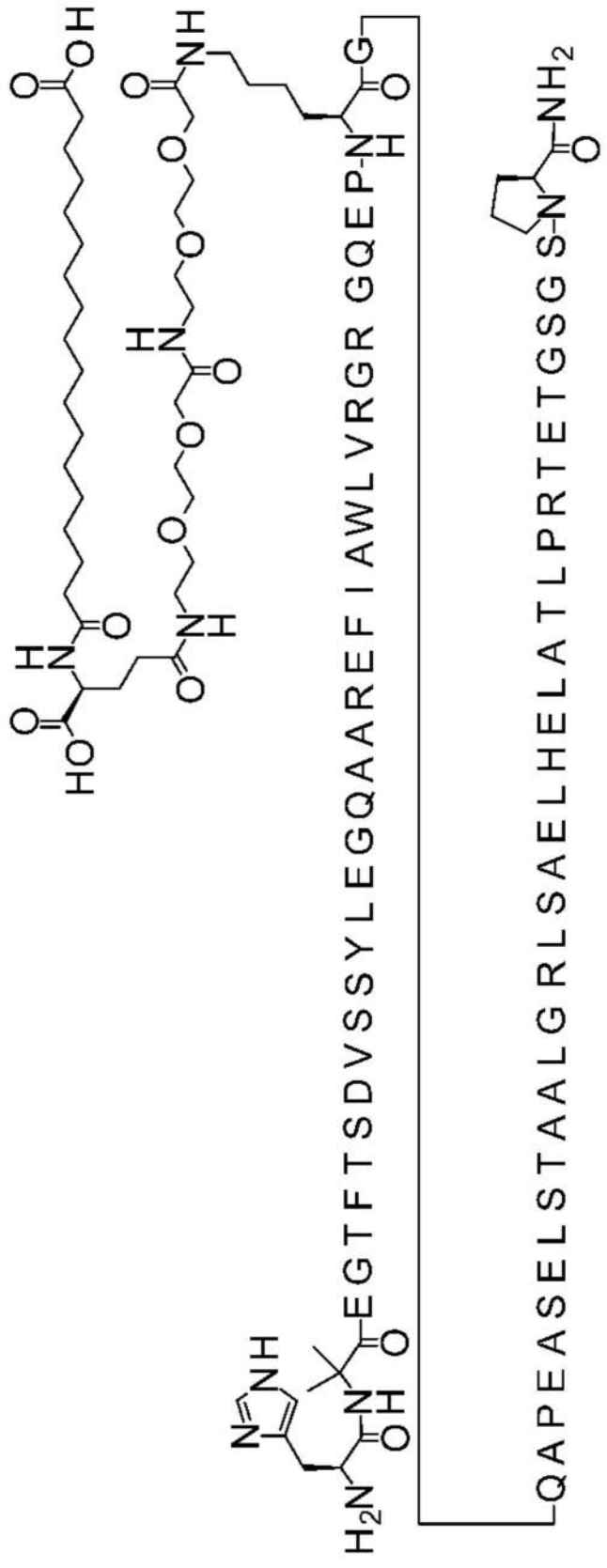


图24

化合物0085

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEPGQAP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EASELSTAALGRLSAELHELATILPRTETGSGSP-酰胺

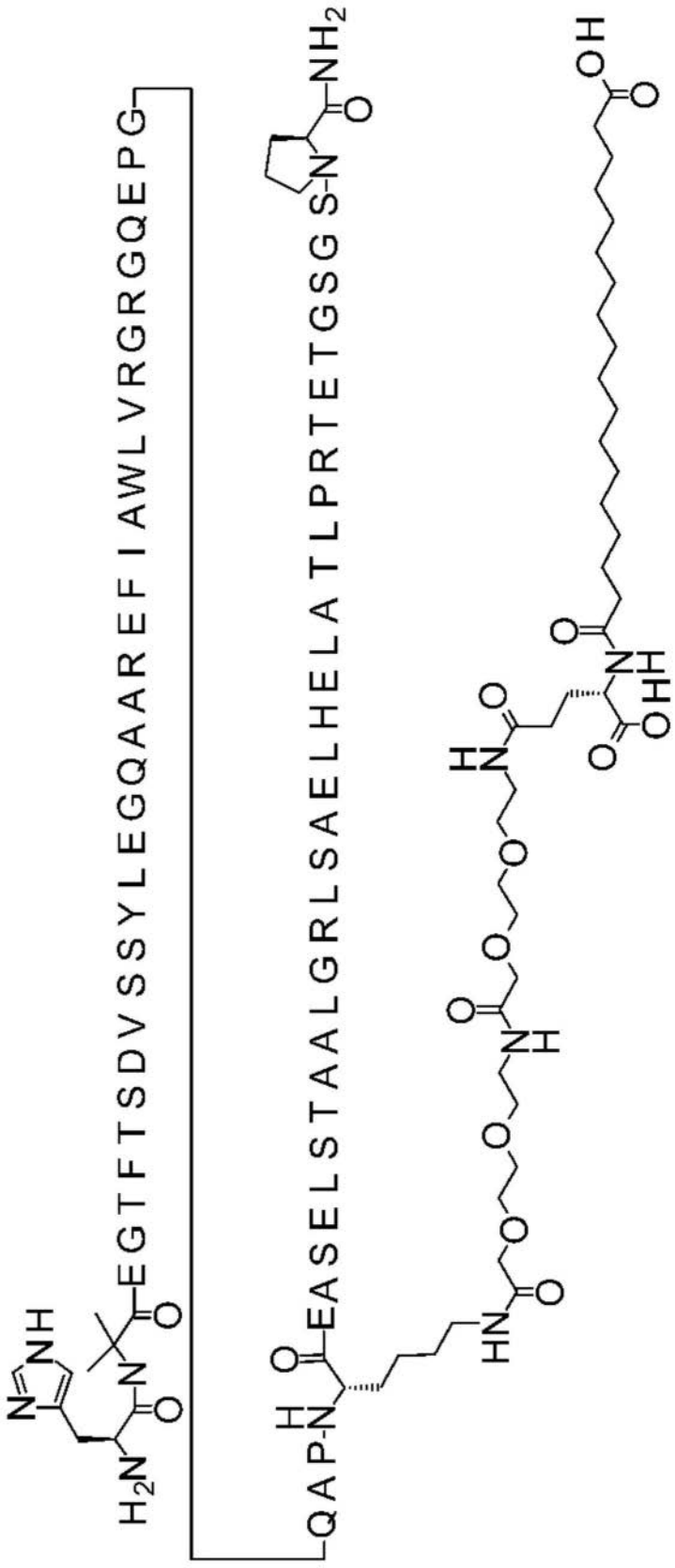


图25

化合物0086

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基] 乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

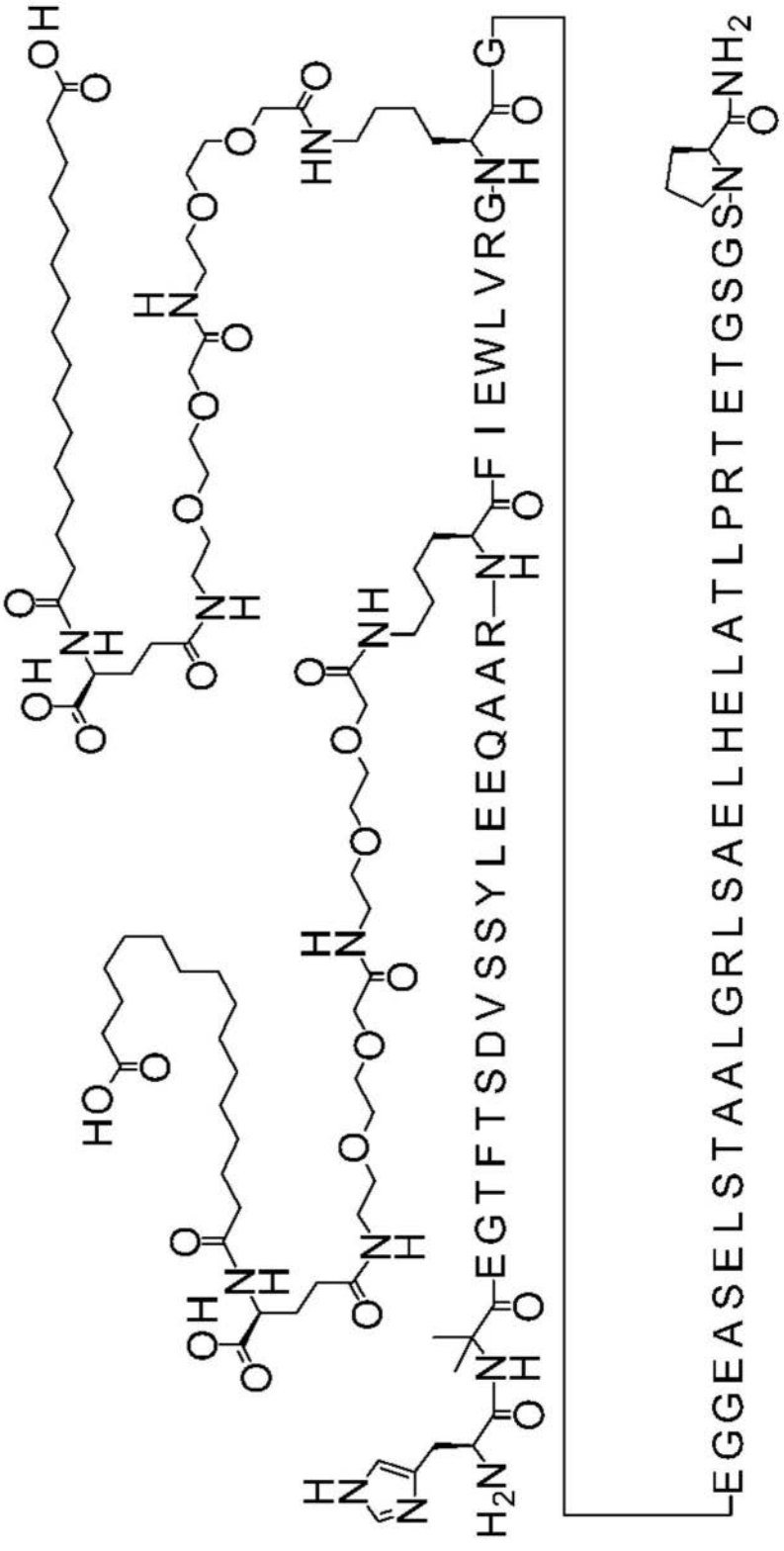


图26

化合物0087

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

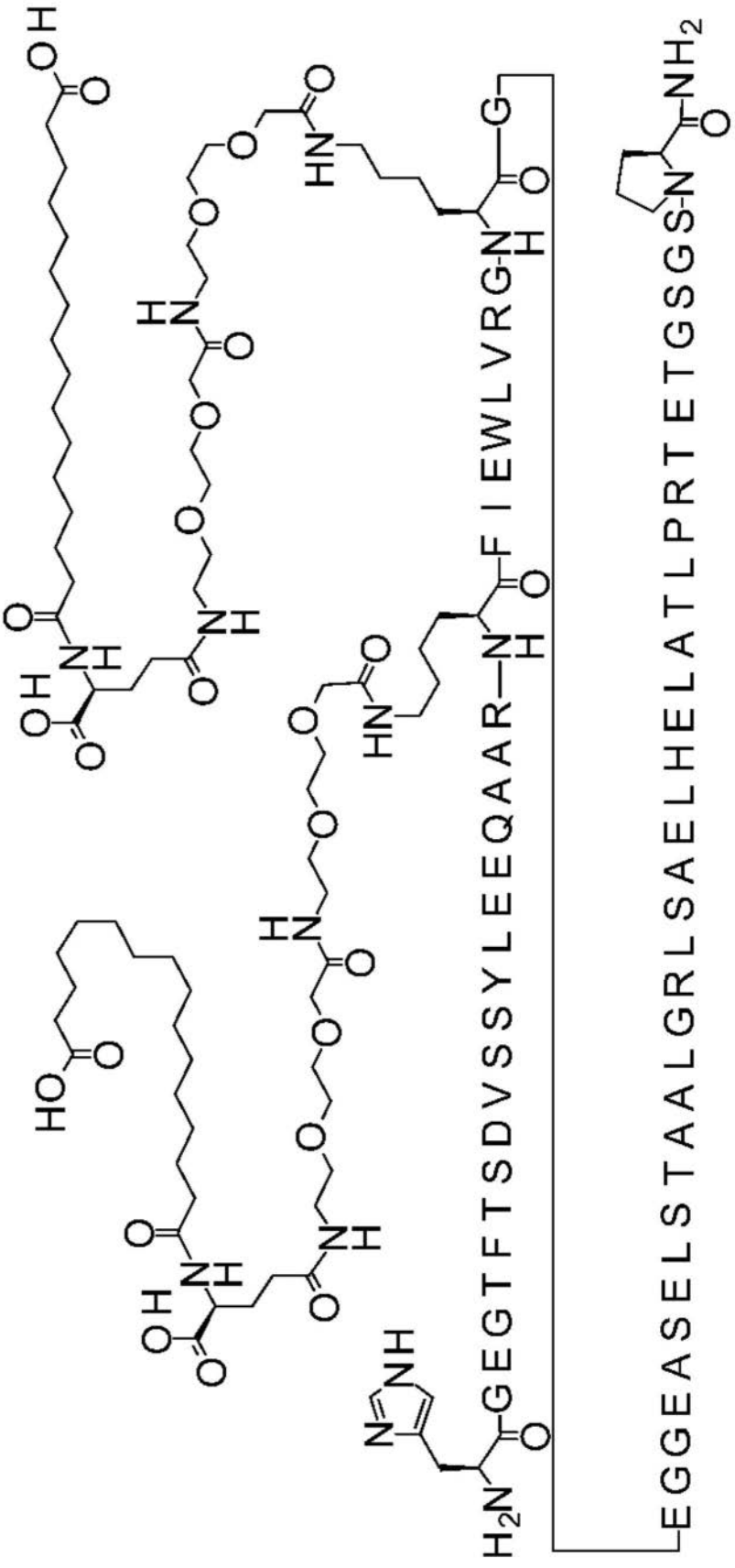


图27

化合物0089

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRG-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

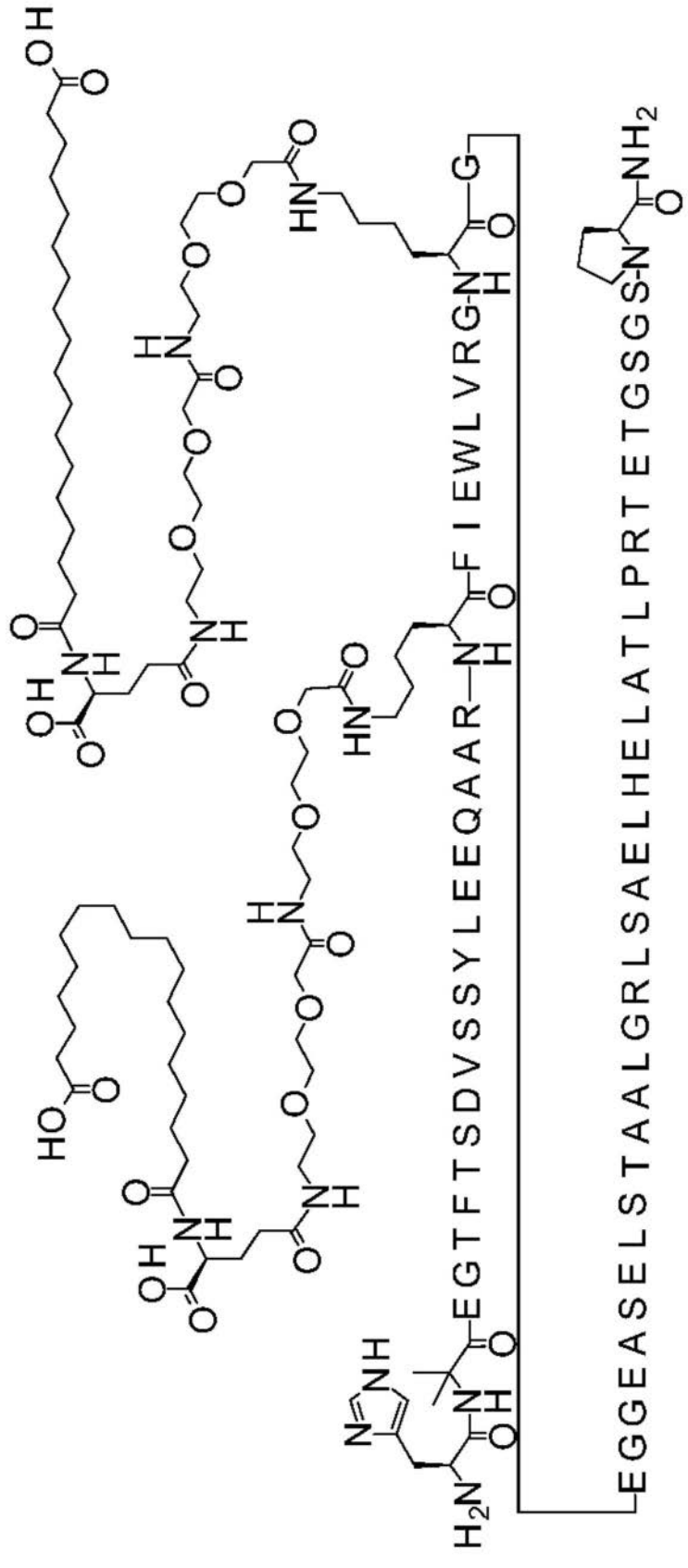
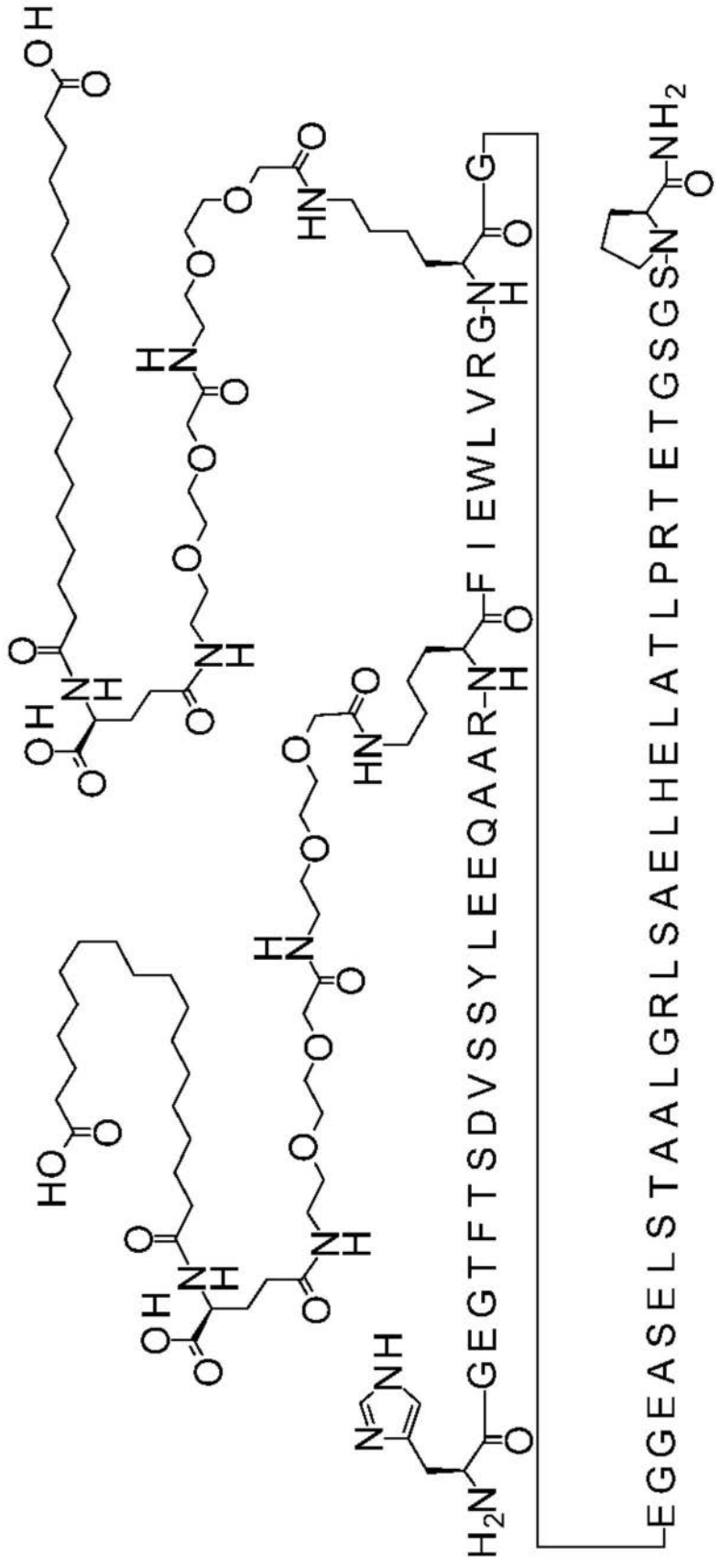


图28

化合物0090

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-GEGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺


OH
O
HO
O
O
N
H
O
O
O
O
O
O
O
O
N
H
O
O
O
O
O
O
O
O
N
H
O
O
O
O
O
O

化合物0092

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺


HO
O
NH
O
HN
O
O
O
O
O
O
O
O
HN
O
O
H
N
O
O
H
N
O
O
H
N

化合物0093

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGGGGGGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

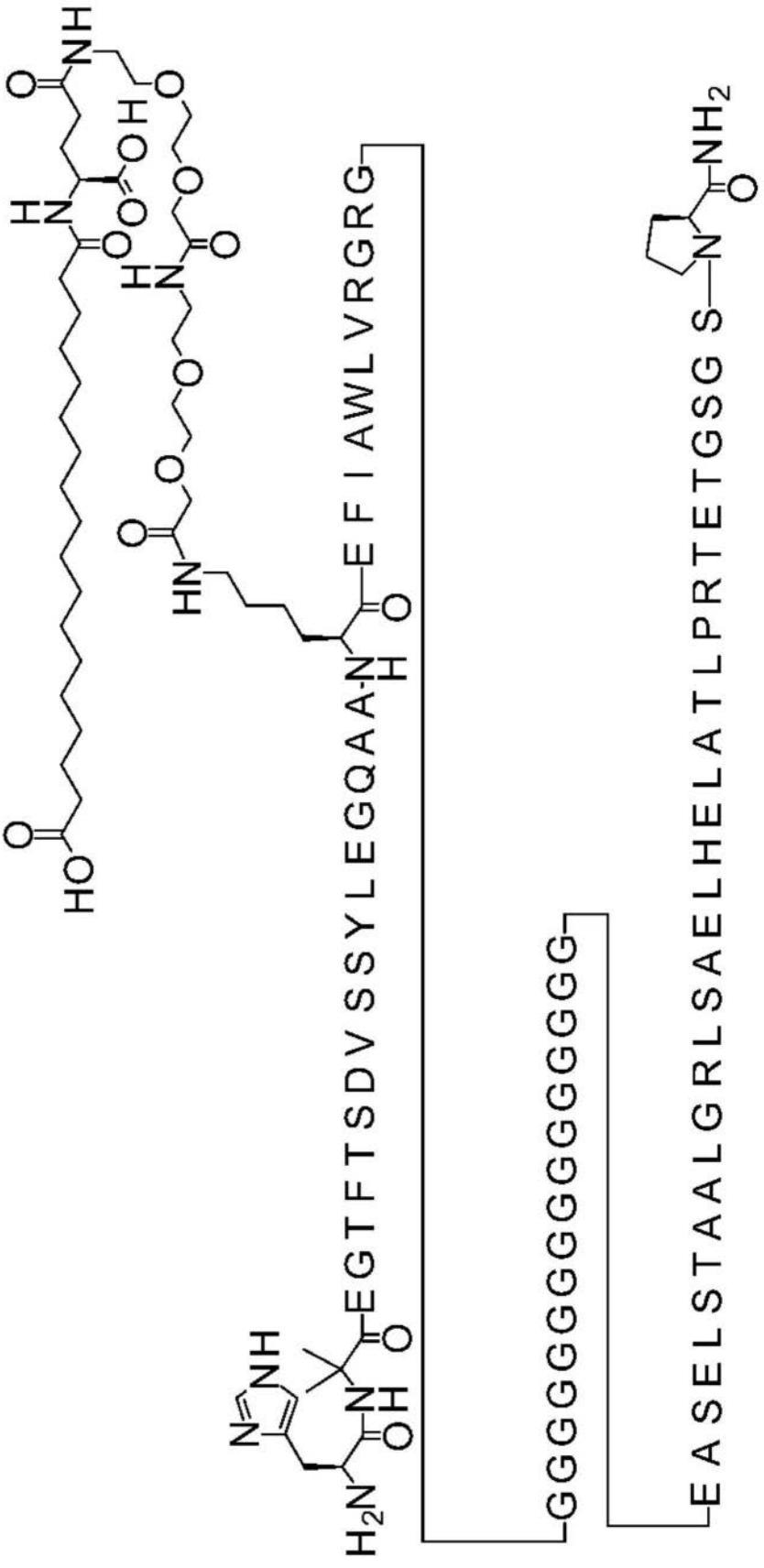


图31

化合物0094

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

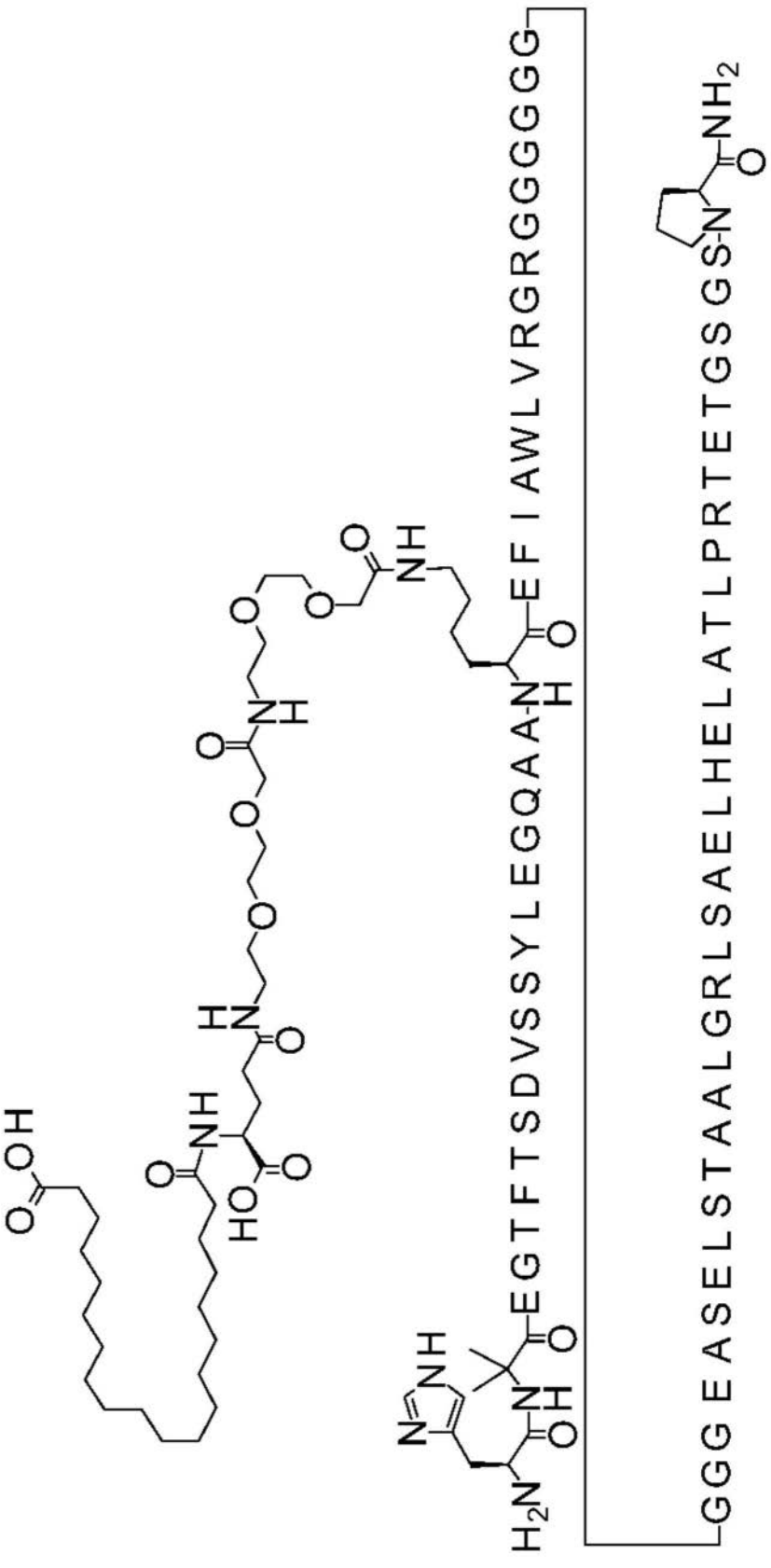


图32

化合物0095

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

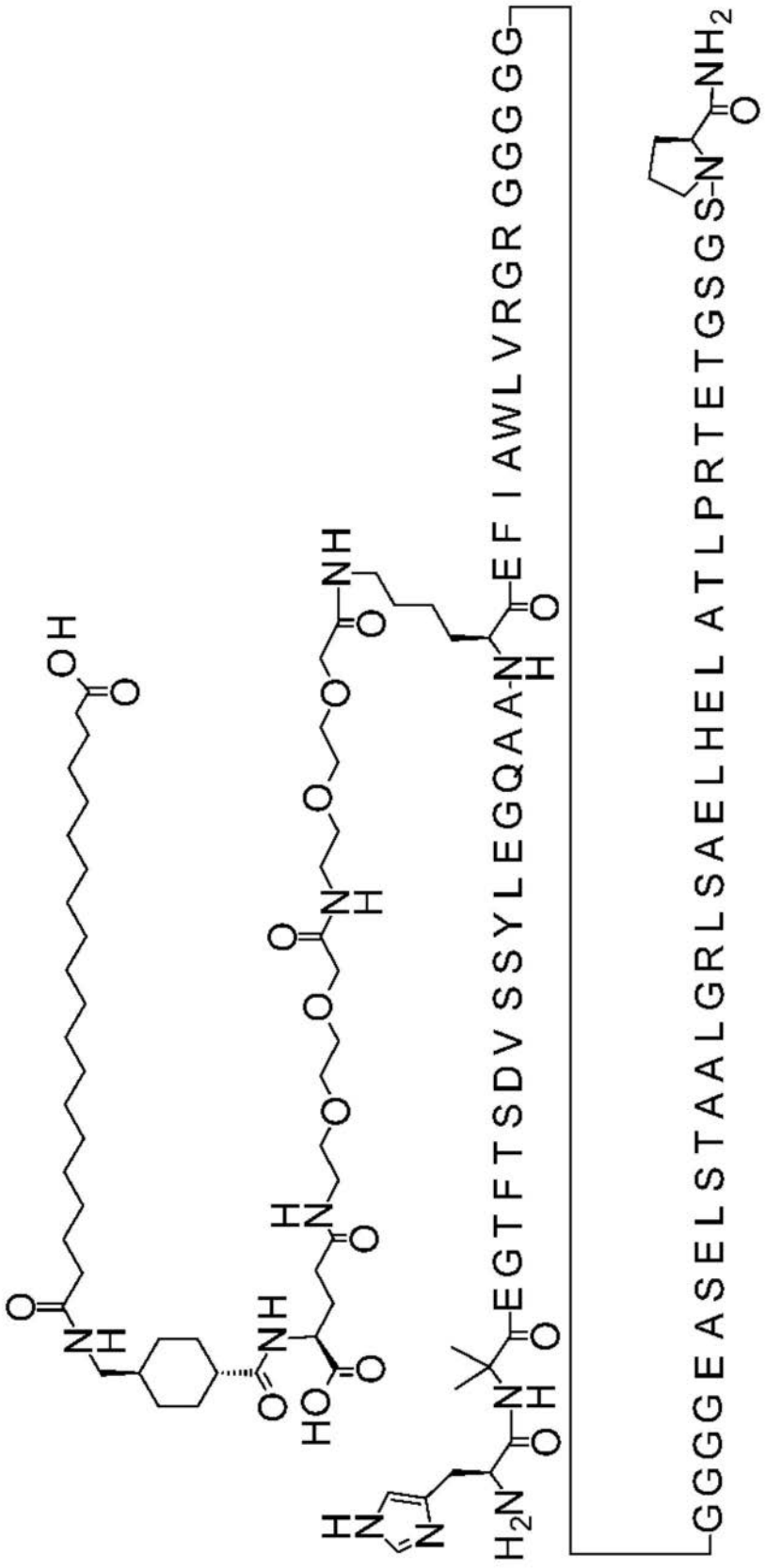


图33

化合物0096

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基] 氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

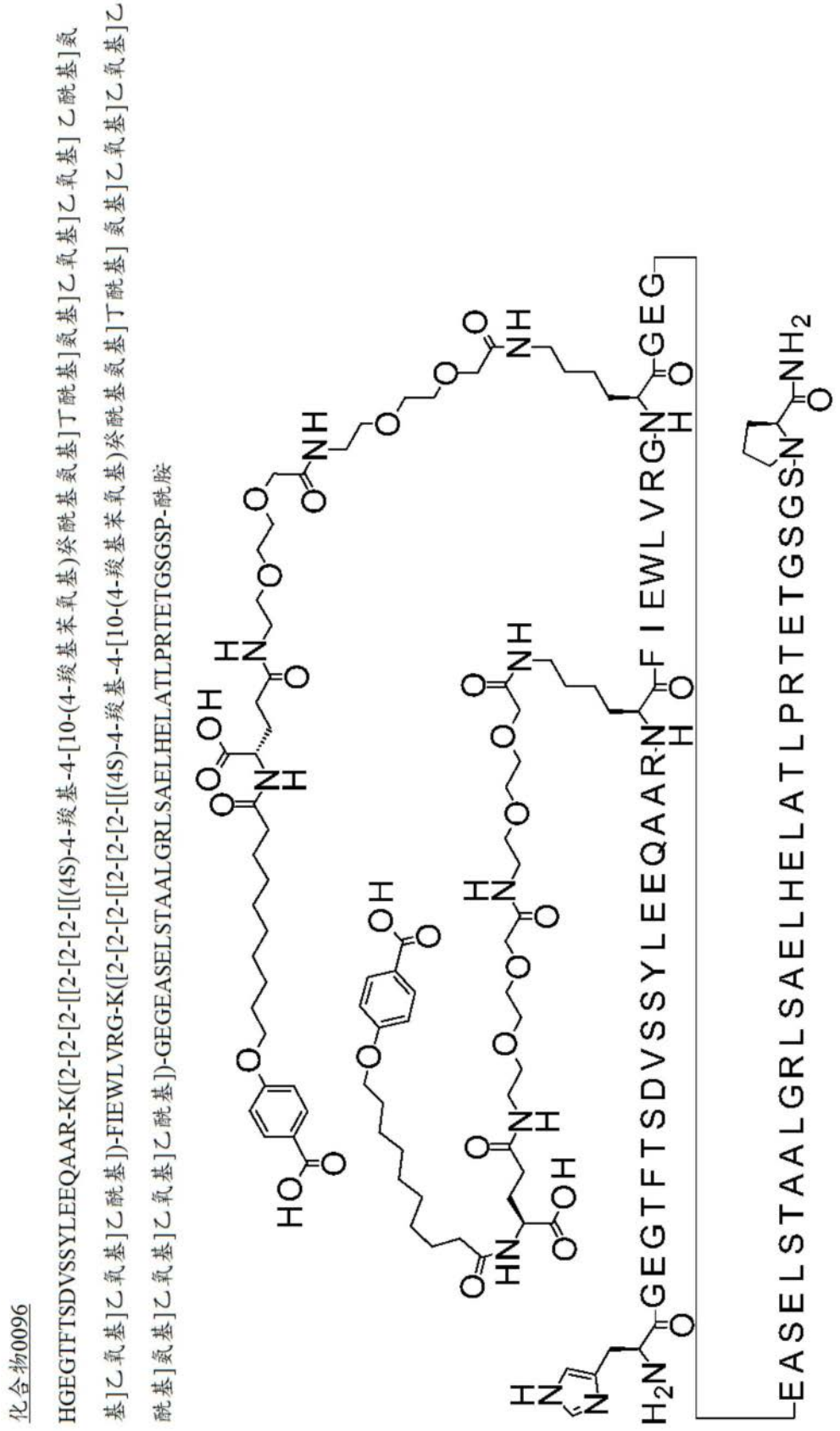
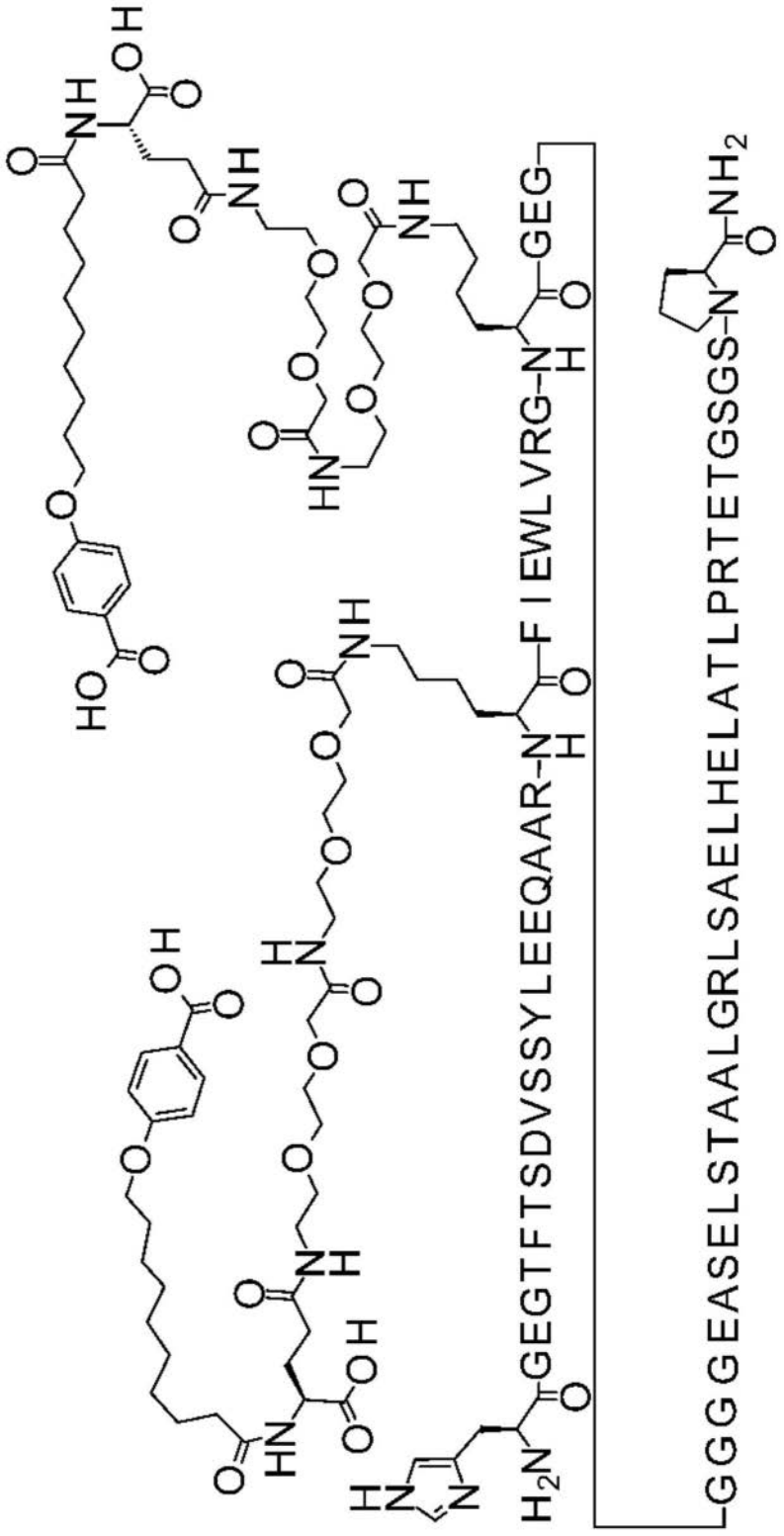


图34

化合物0097

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基] 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])-GEGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺


HO
O
NH
O
OH
O
HN
O
O
O

化合物0098

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GEGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

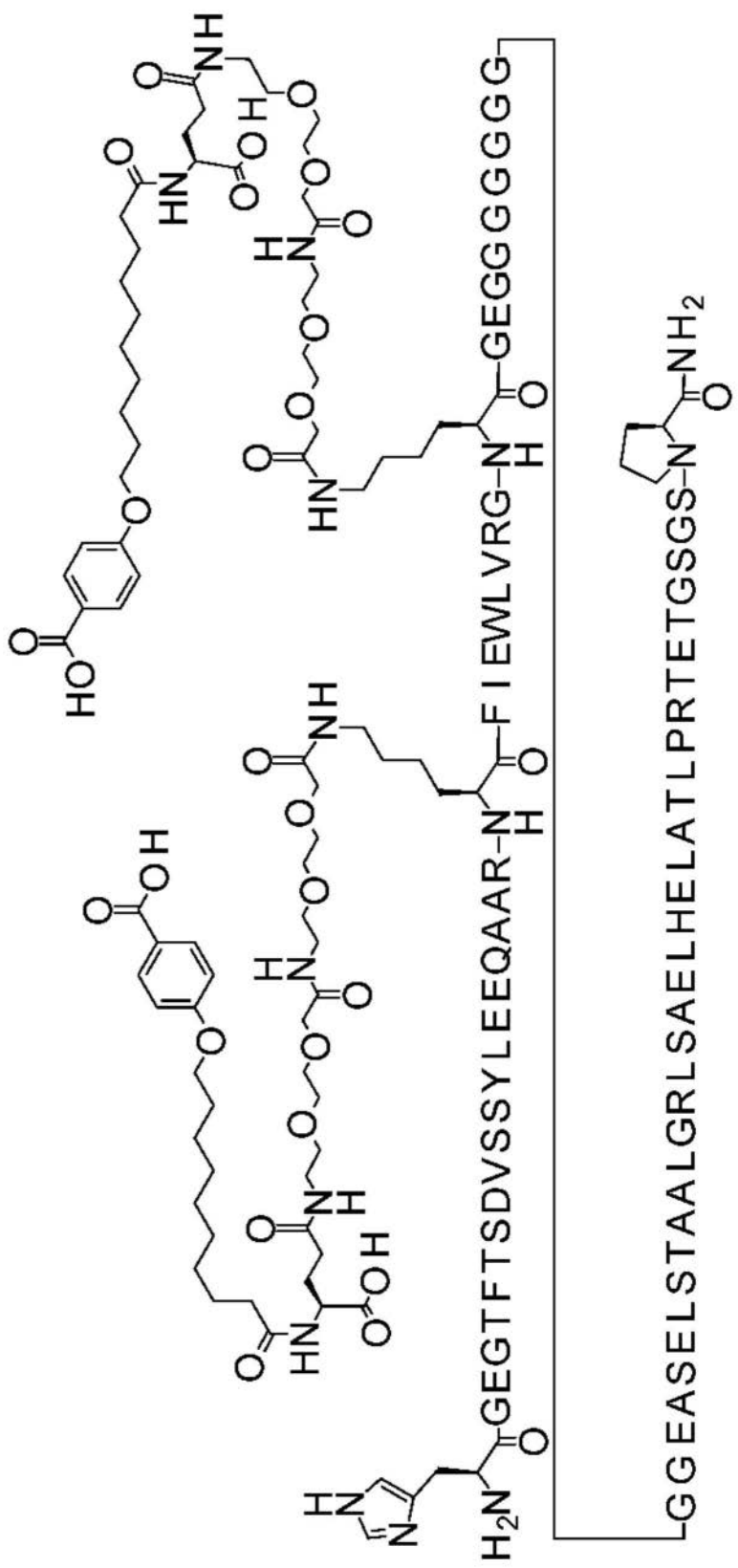
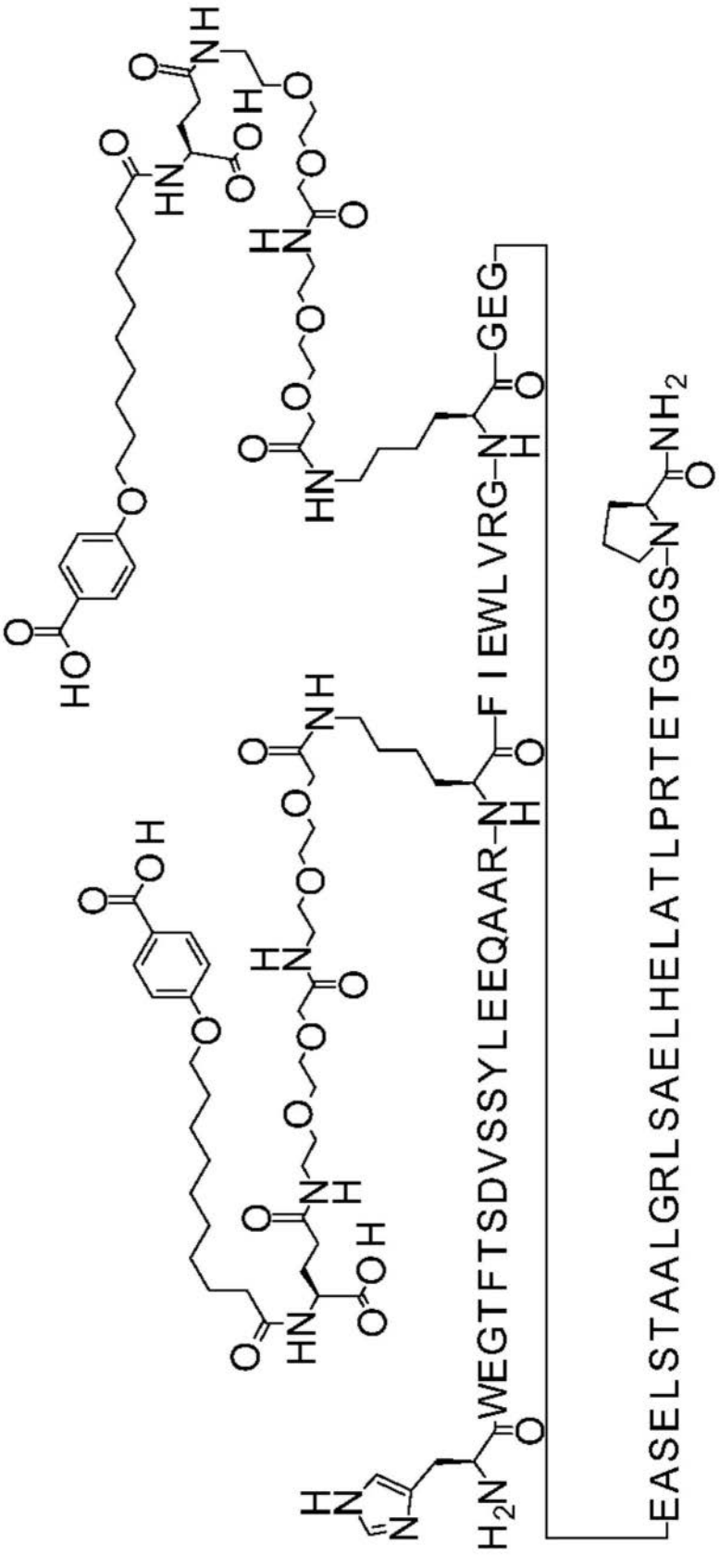


图36

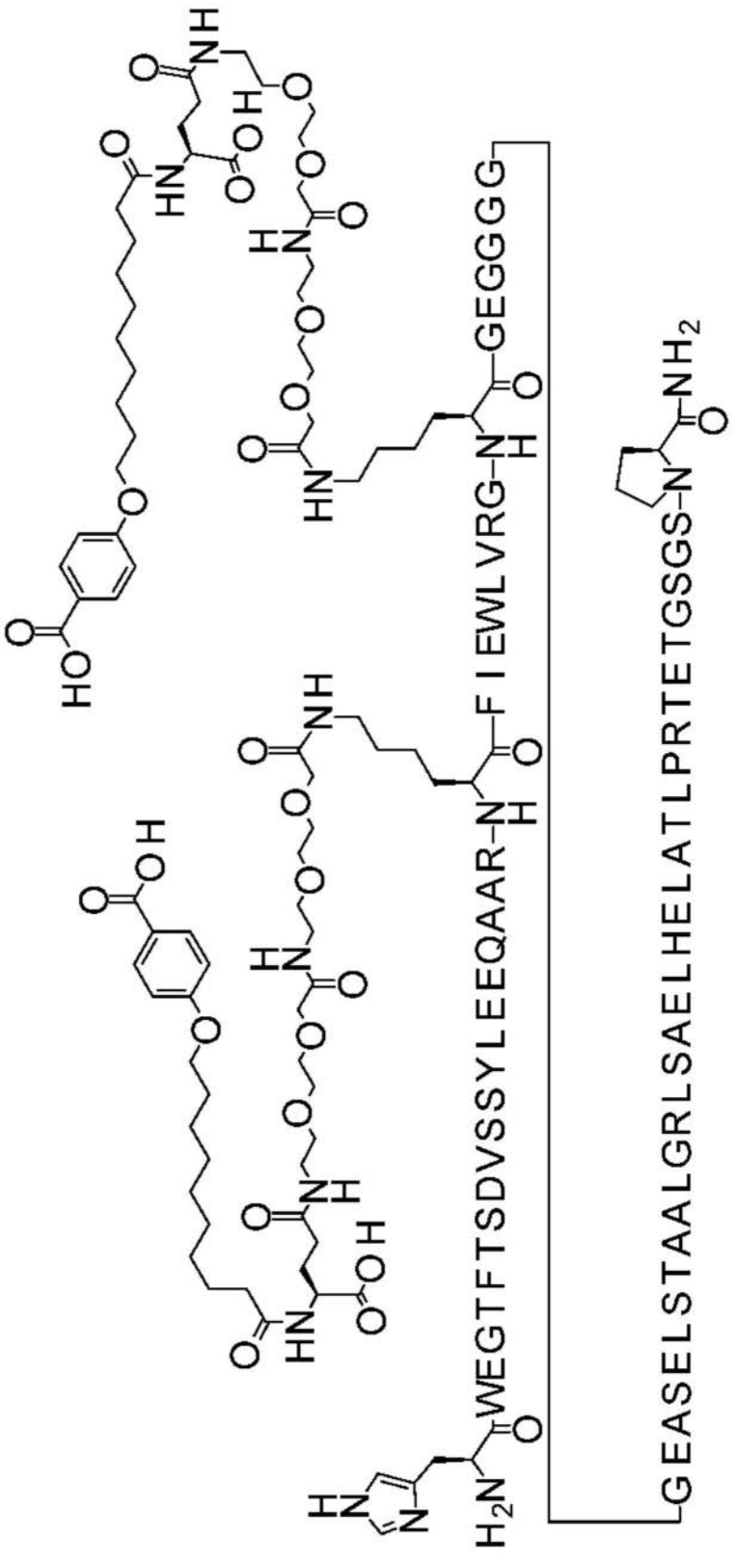
化合物0099

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基] 丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GEGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺


HO
O
HN
NH
O
OH
O
O
O
O
O
O
O
O
H
N
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
OH
O
H
N
O
O
HN
NH
O
OH
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O
O

化合物0100

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基] 乙酰基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基] 氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GEGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺


HO
O
NH
HN
O
OH
O
O
O

化合物0101

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRG-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GEGGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

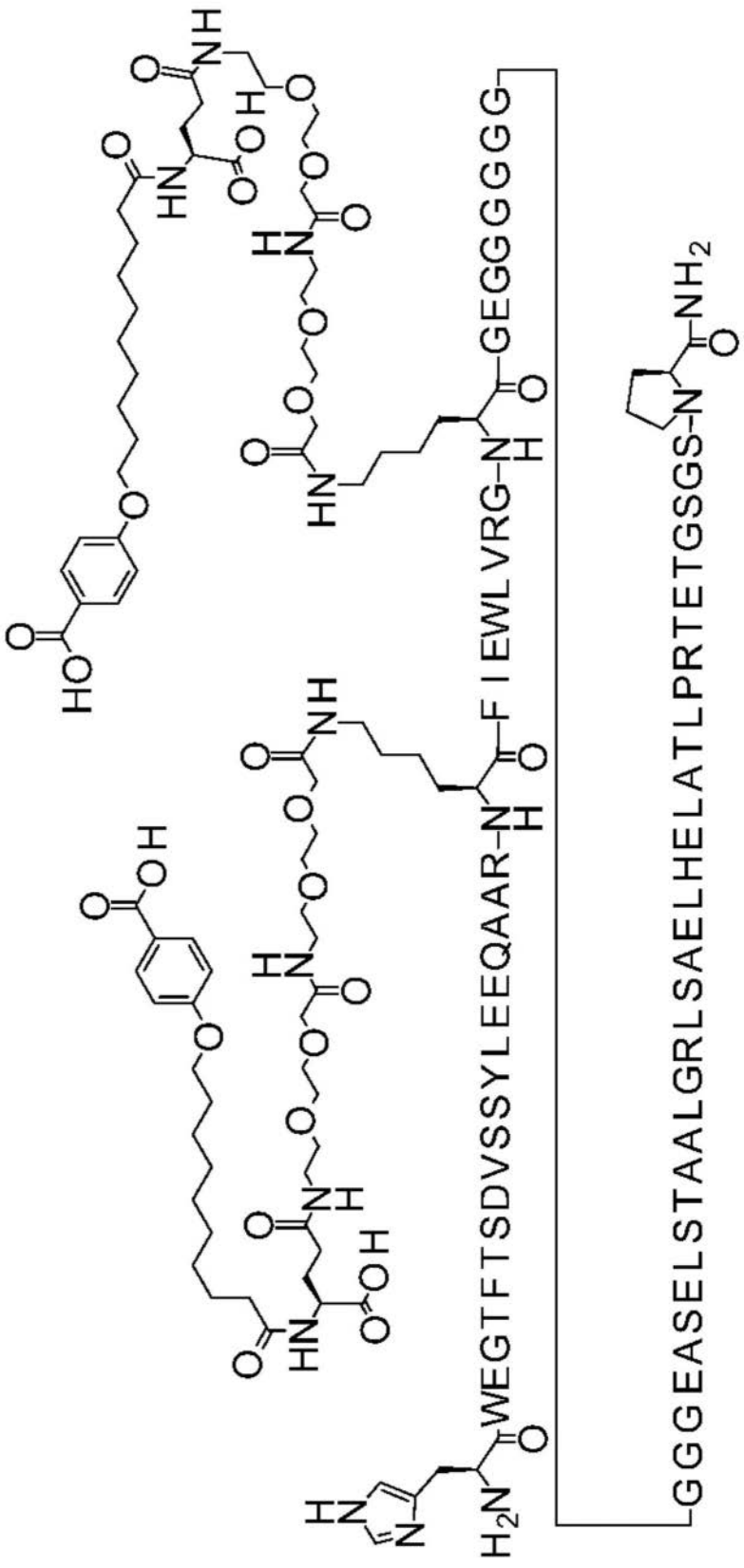


图39

化合物0102

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨磺酰基]丁酰基)-ELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

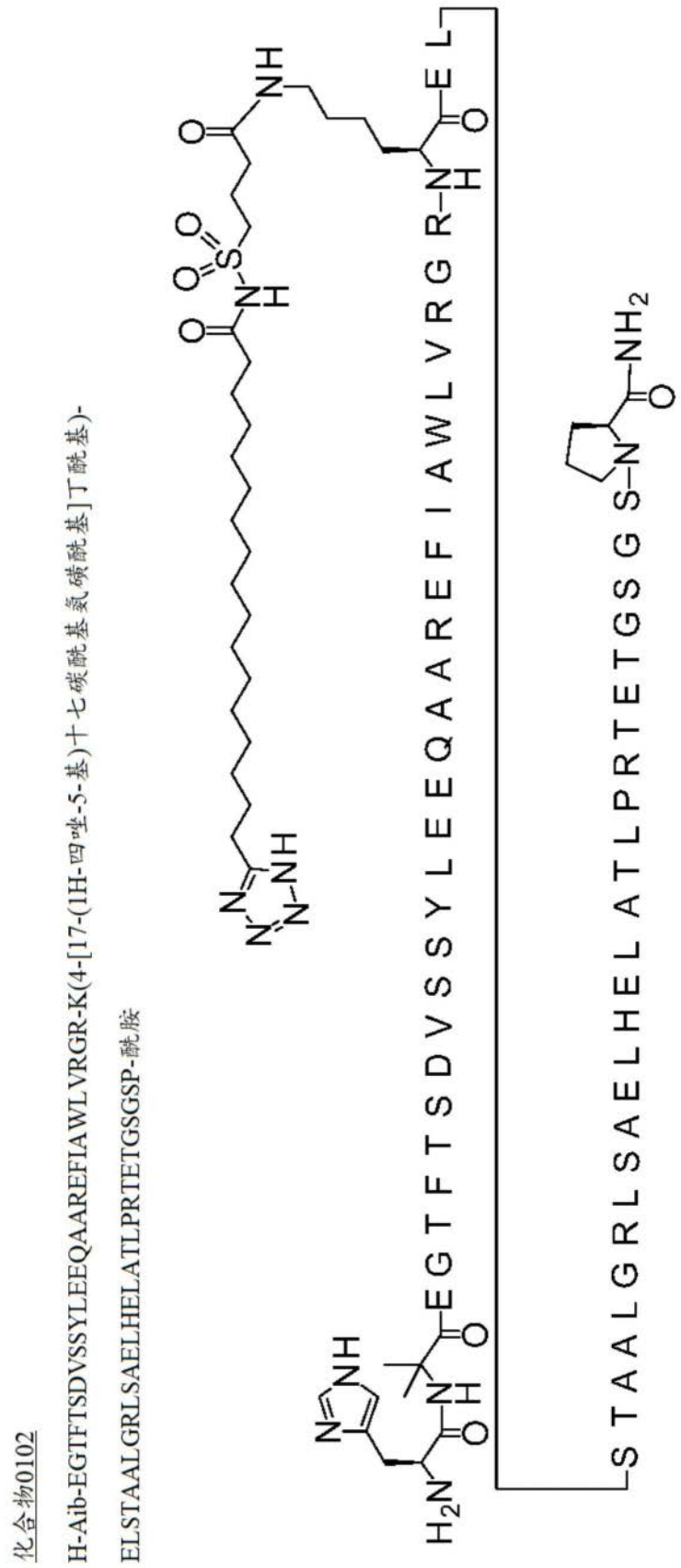


图40

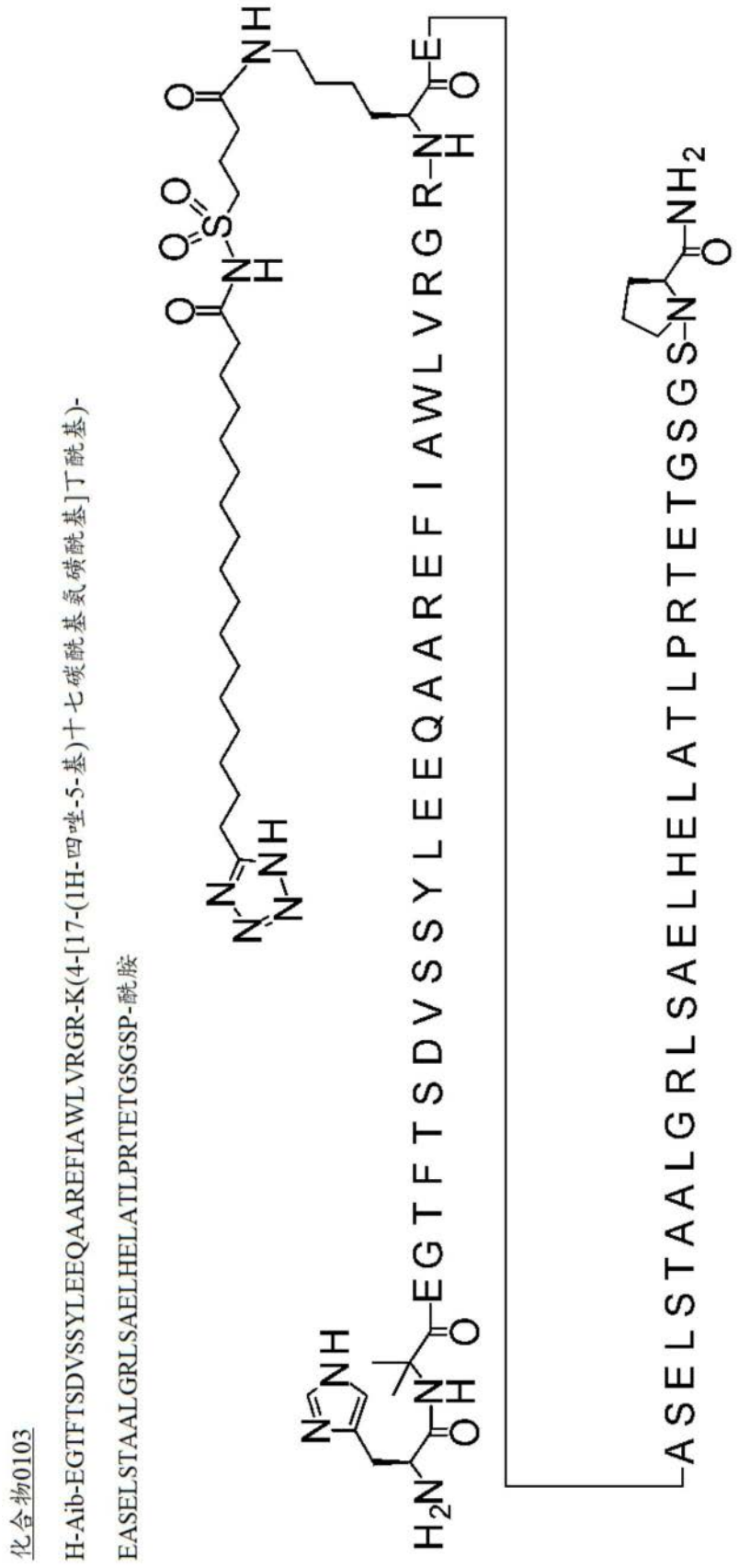

化合物0103
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨磺酰基]丁酰基)-
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

图41

化合物0105

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GEGQEPGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

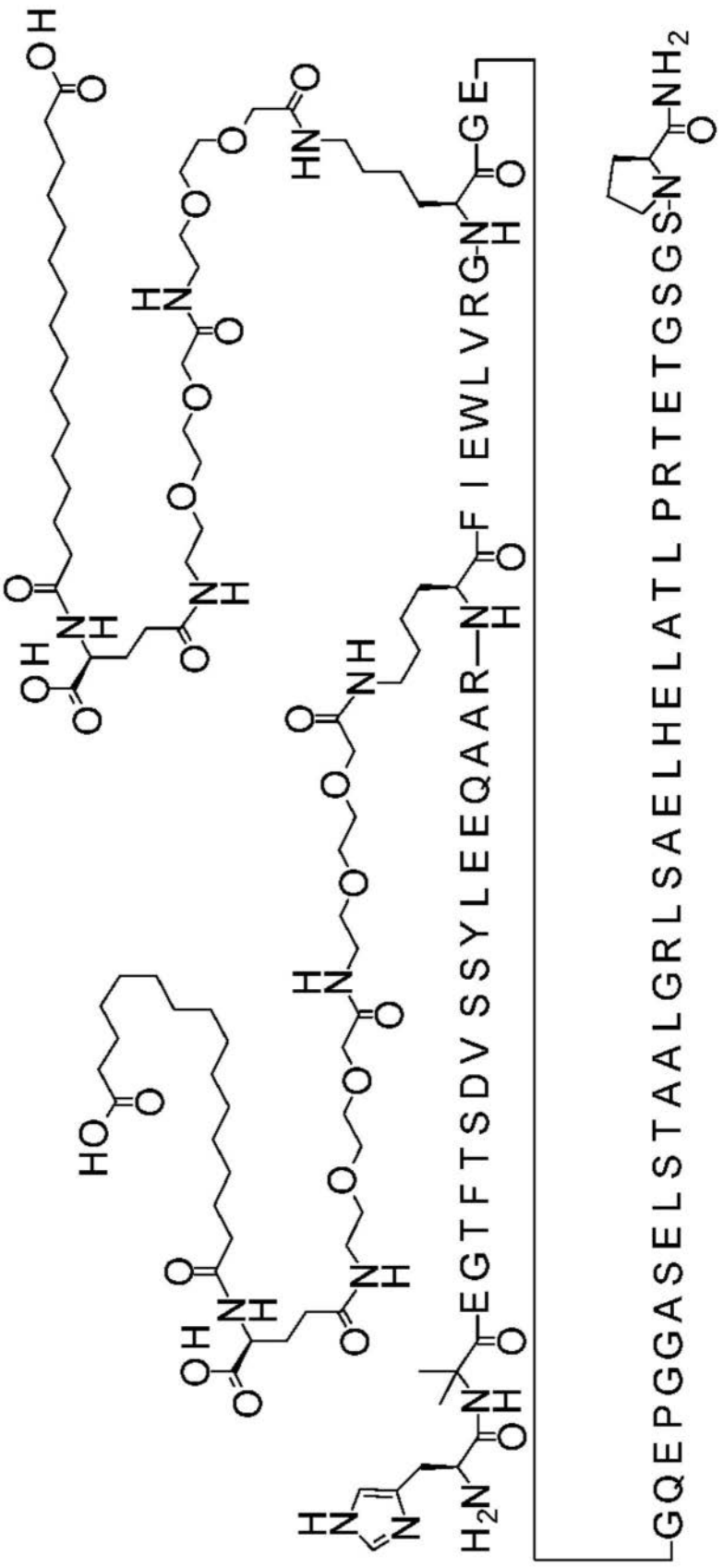


图42

化合物0106

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GEGQEPGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

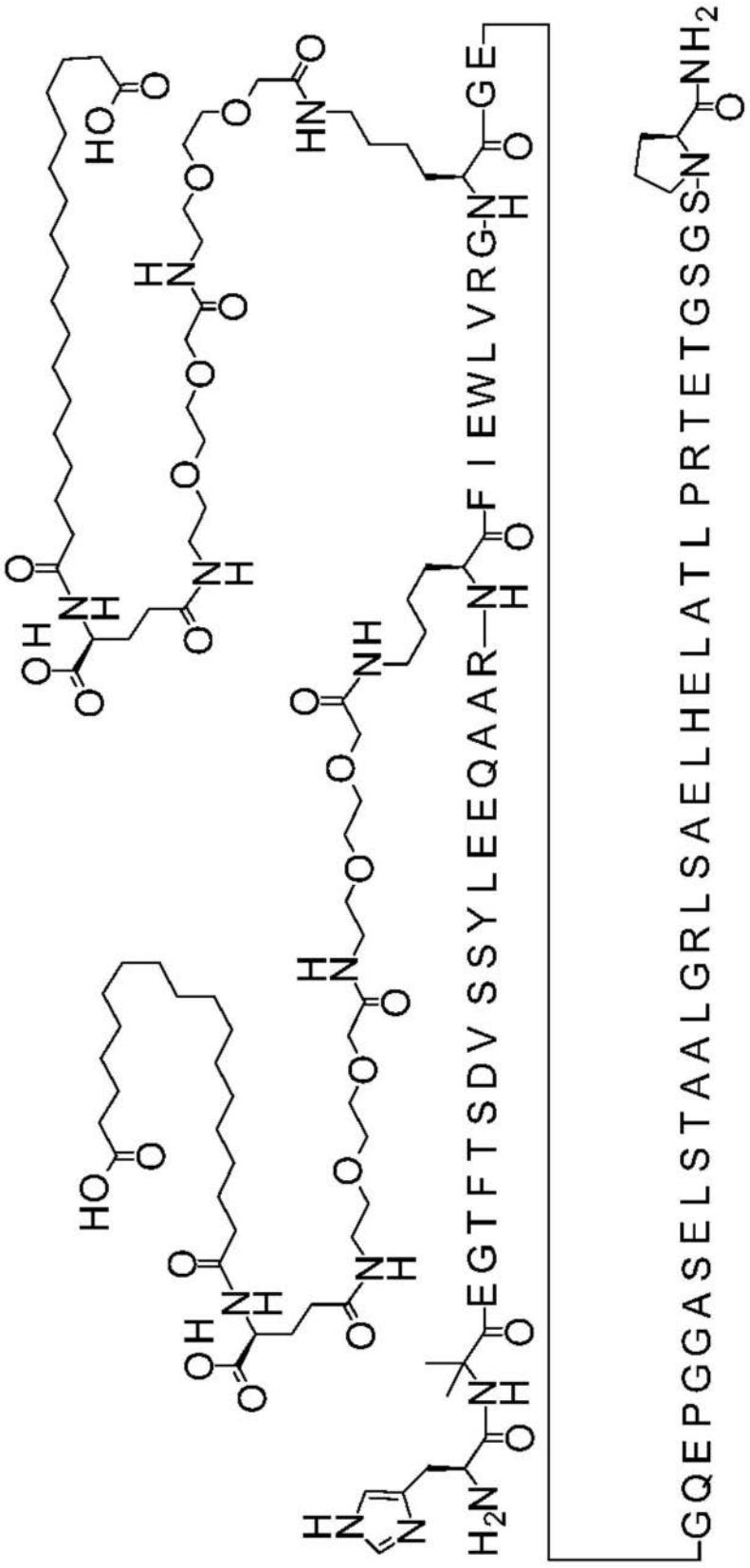
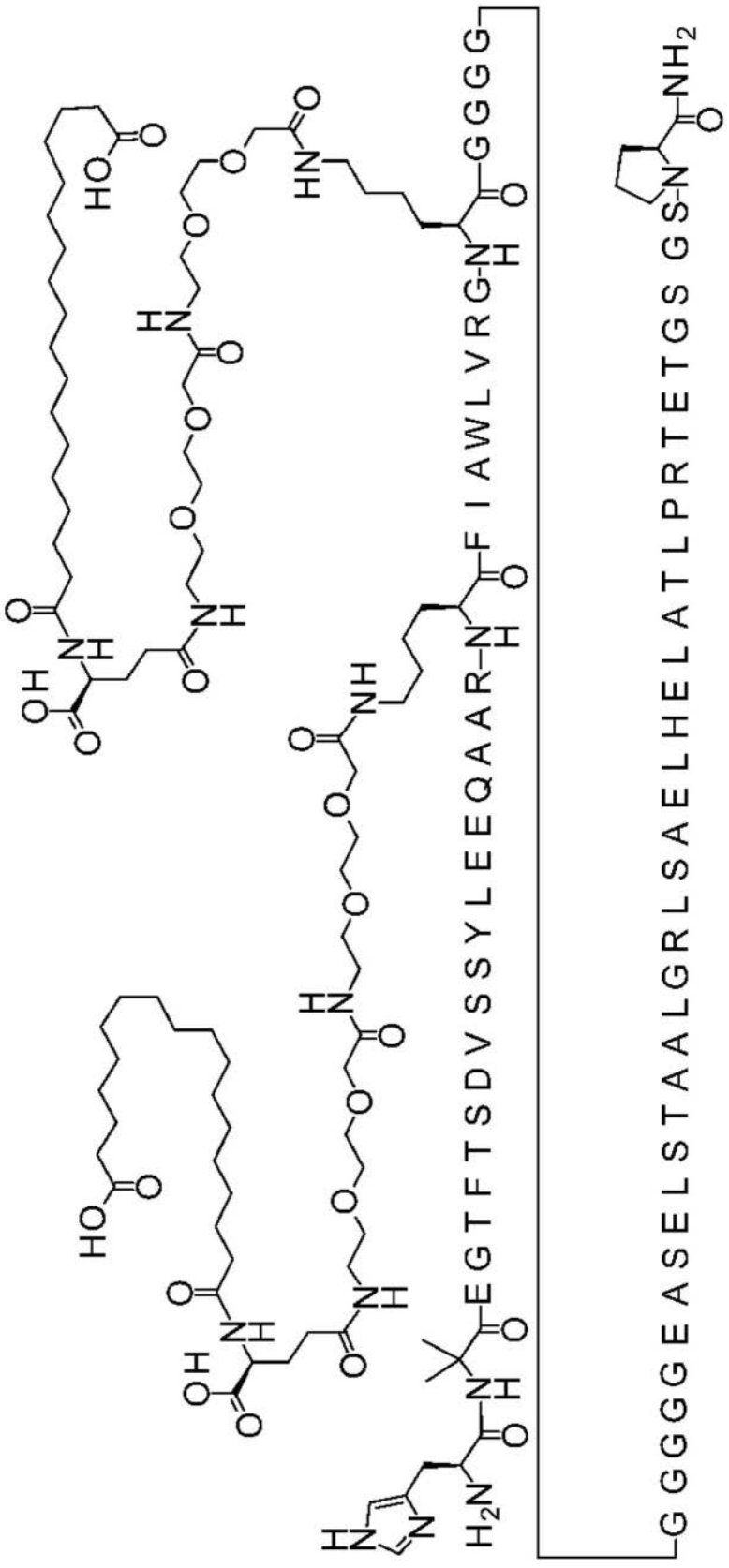


图43

化合物0109

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-FIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺


HO
O
OH
O
N
H
O
HN
O
O
O

化合物0110

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]己酰基])-FIAWLVRG-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-GGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

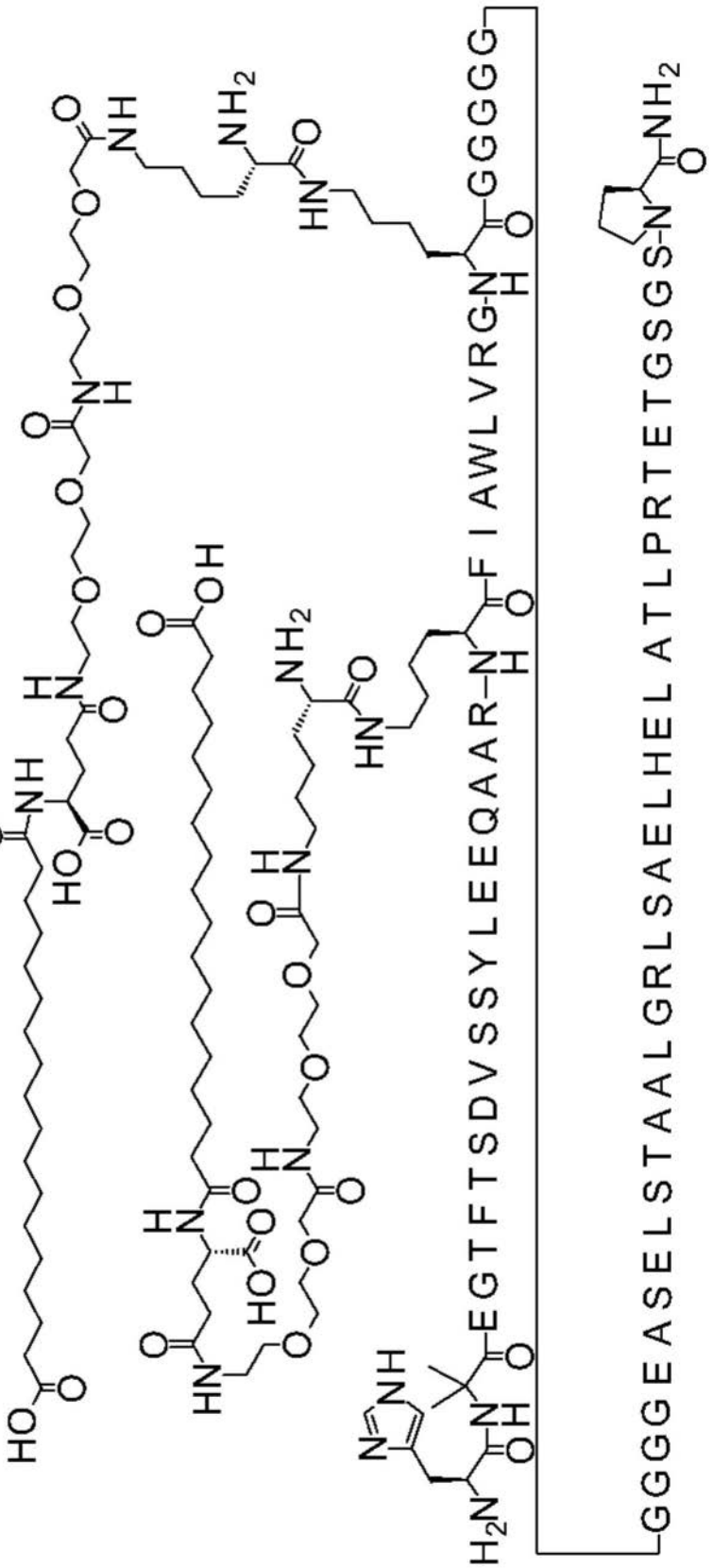


图45

化合物0111

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

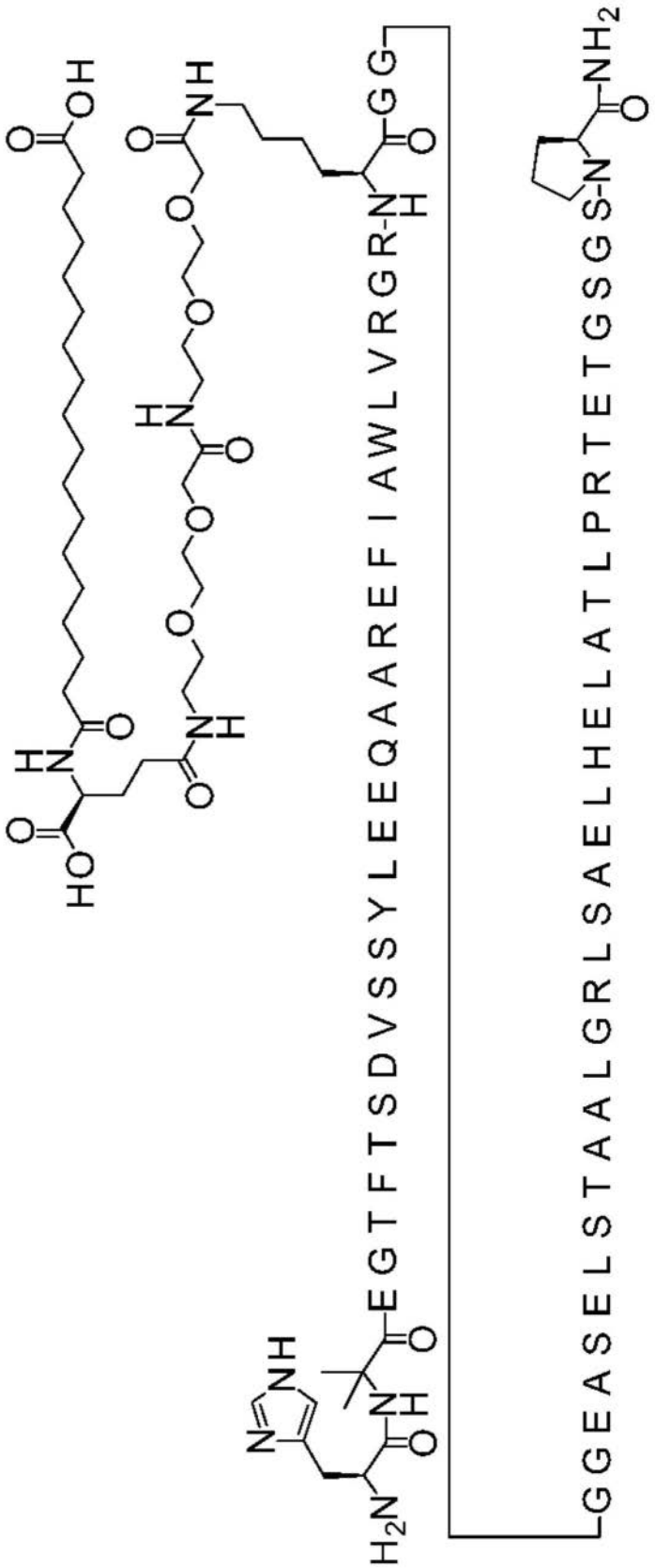


图46

化合物0114

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

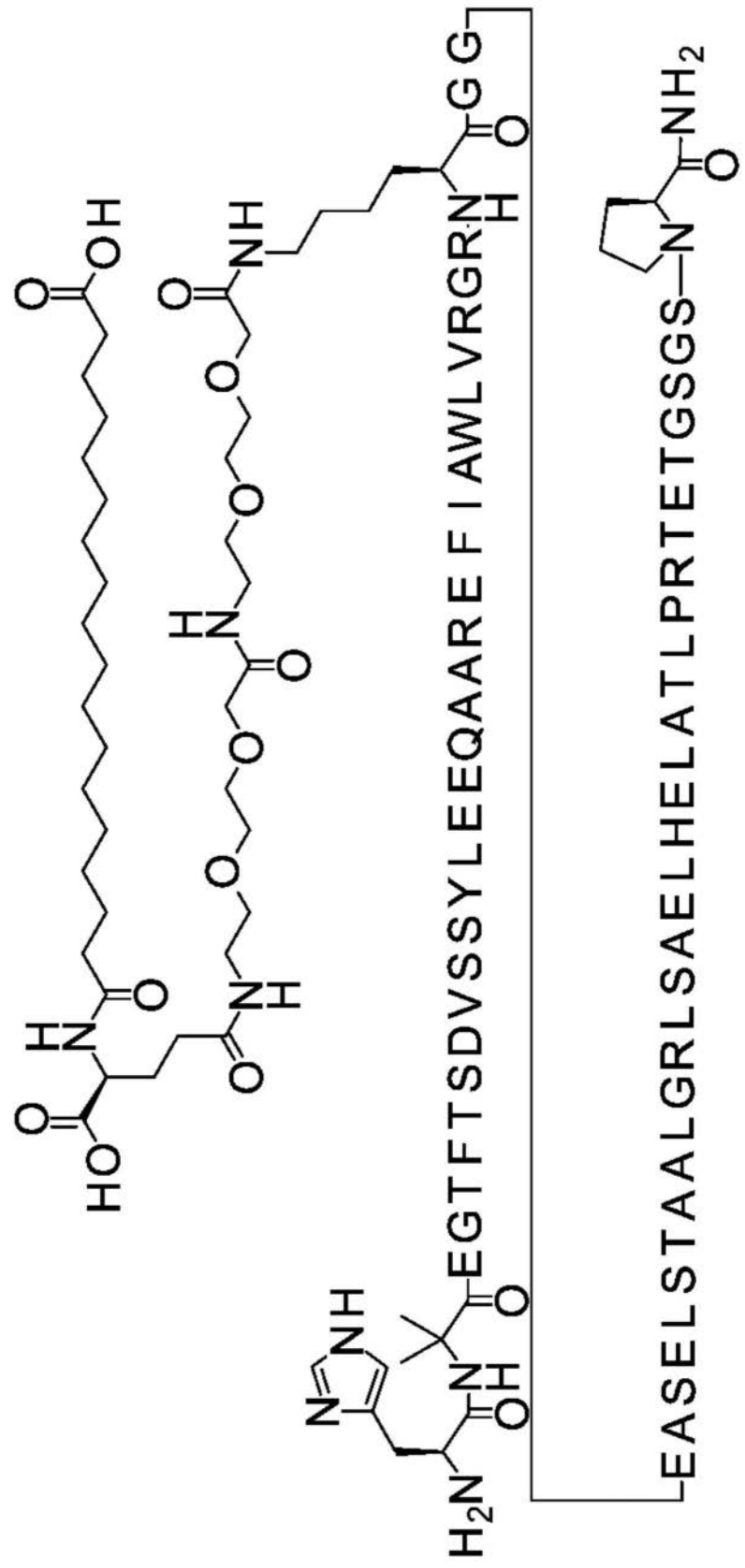


图47

化合物0115

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

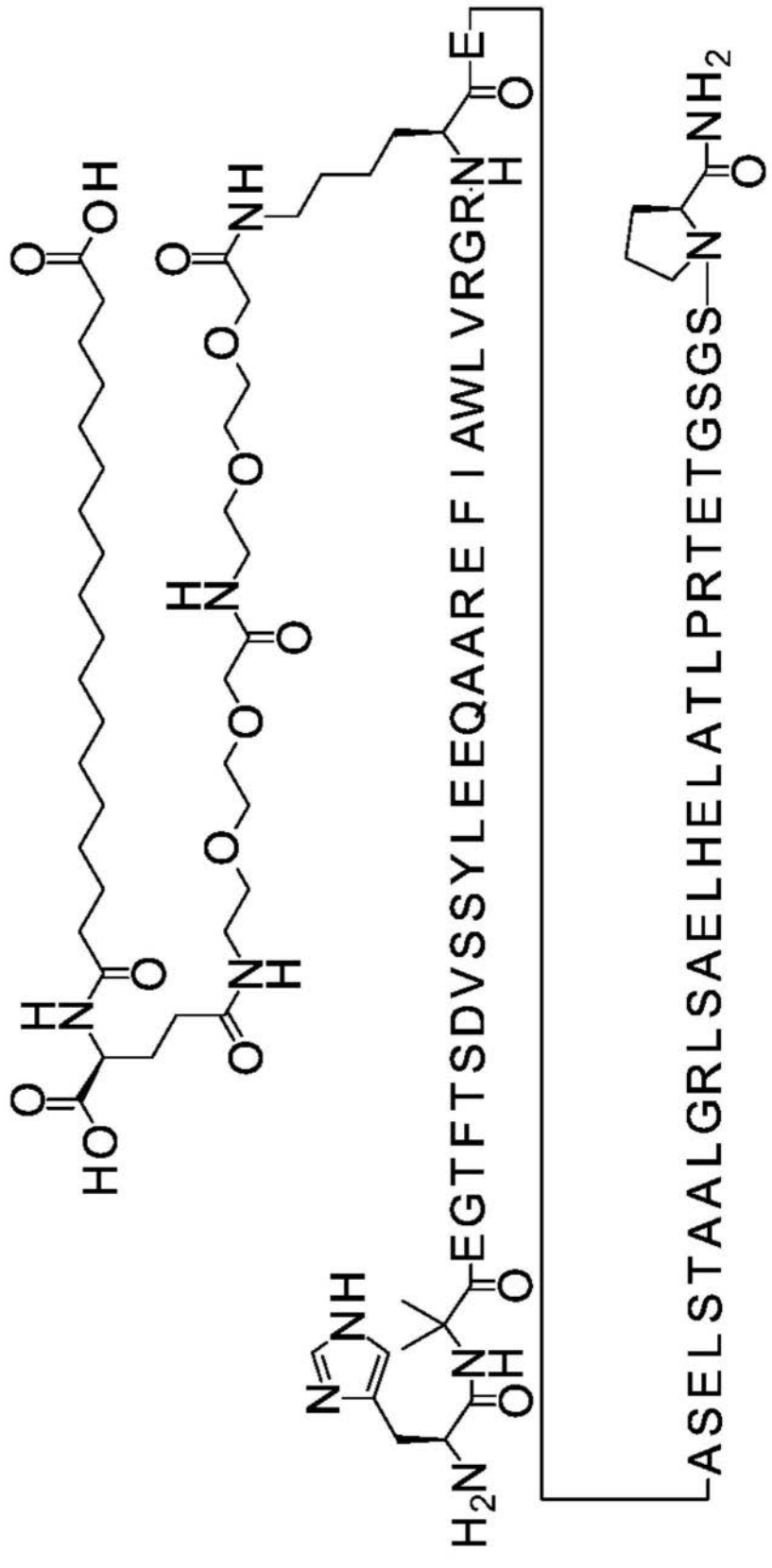


图48

化合物0116

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

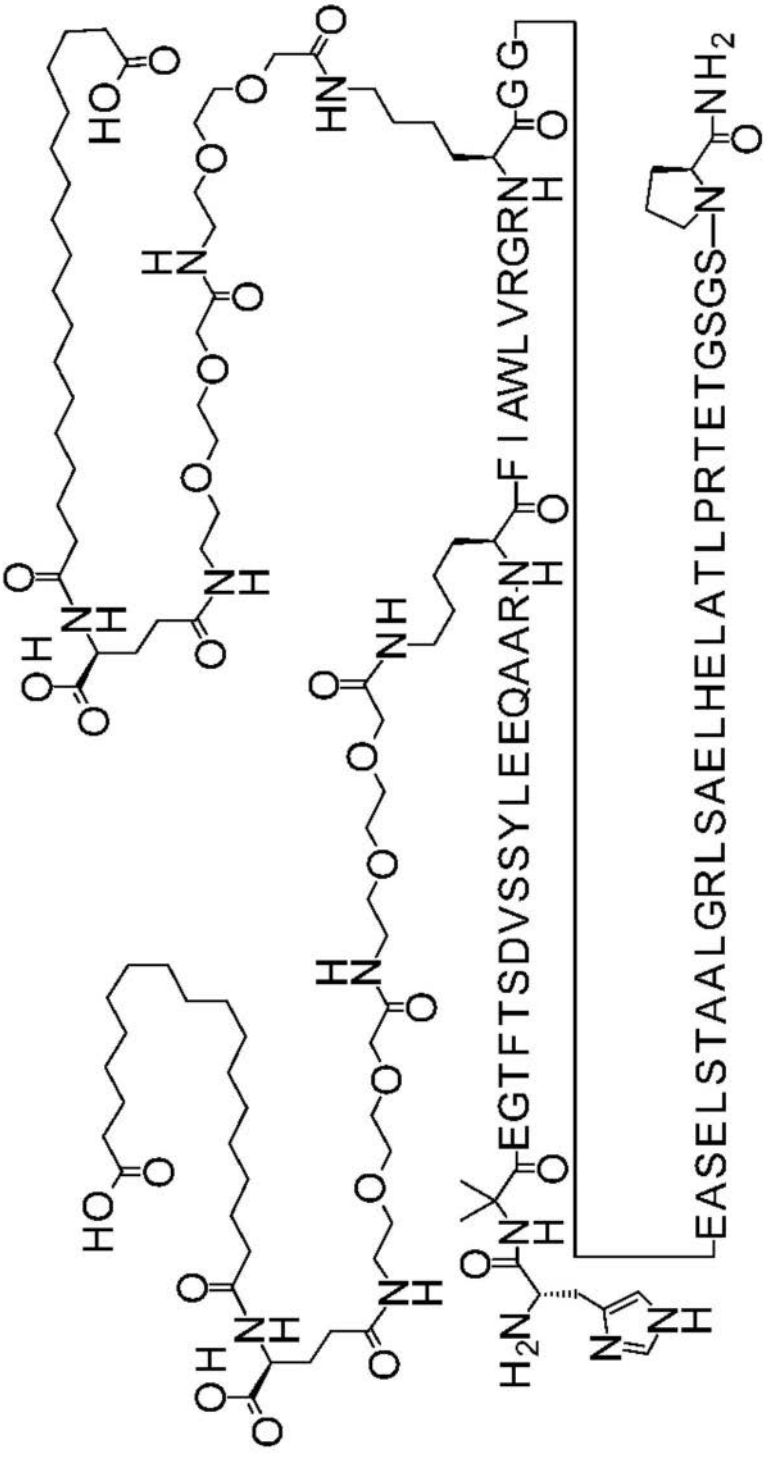


图49

化合物0120

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

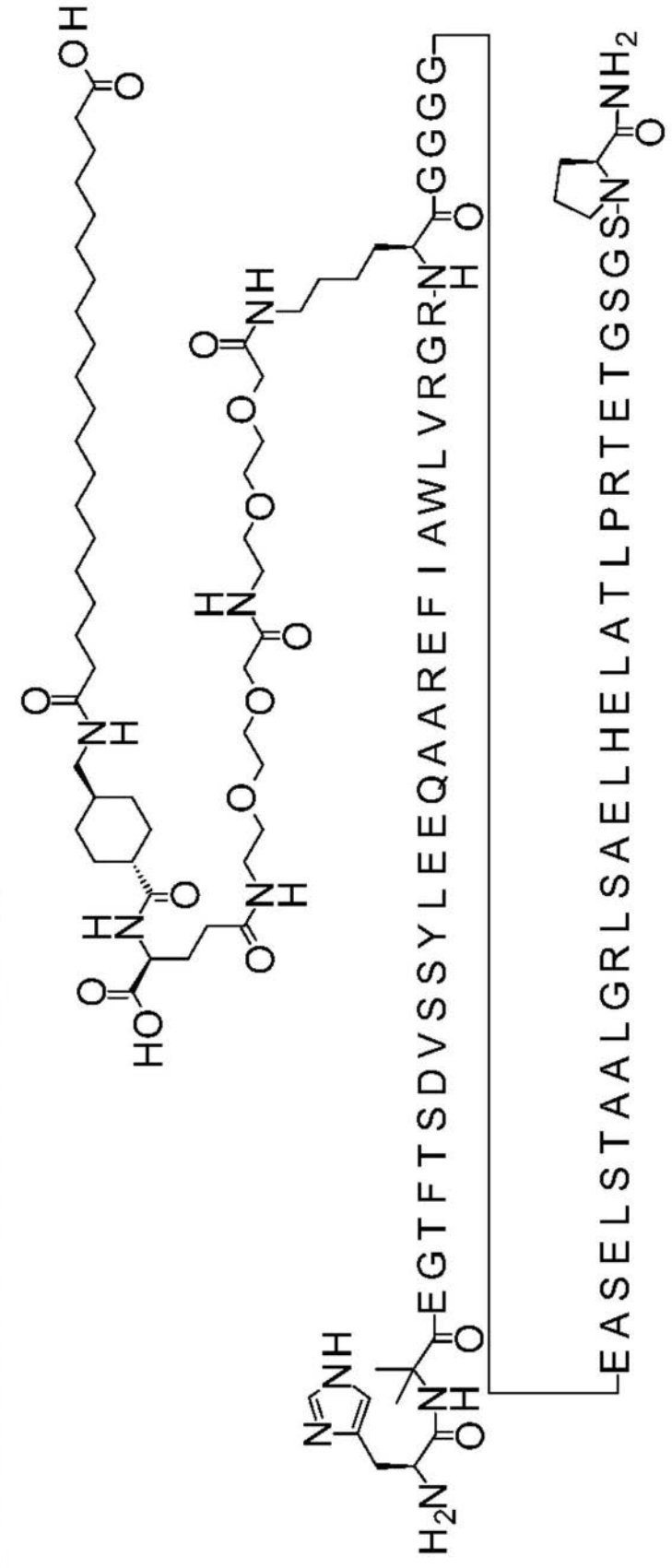


图50

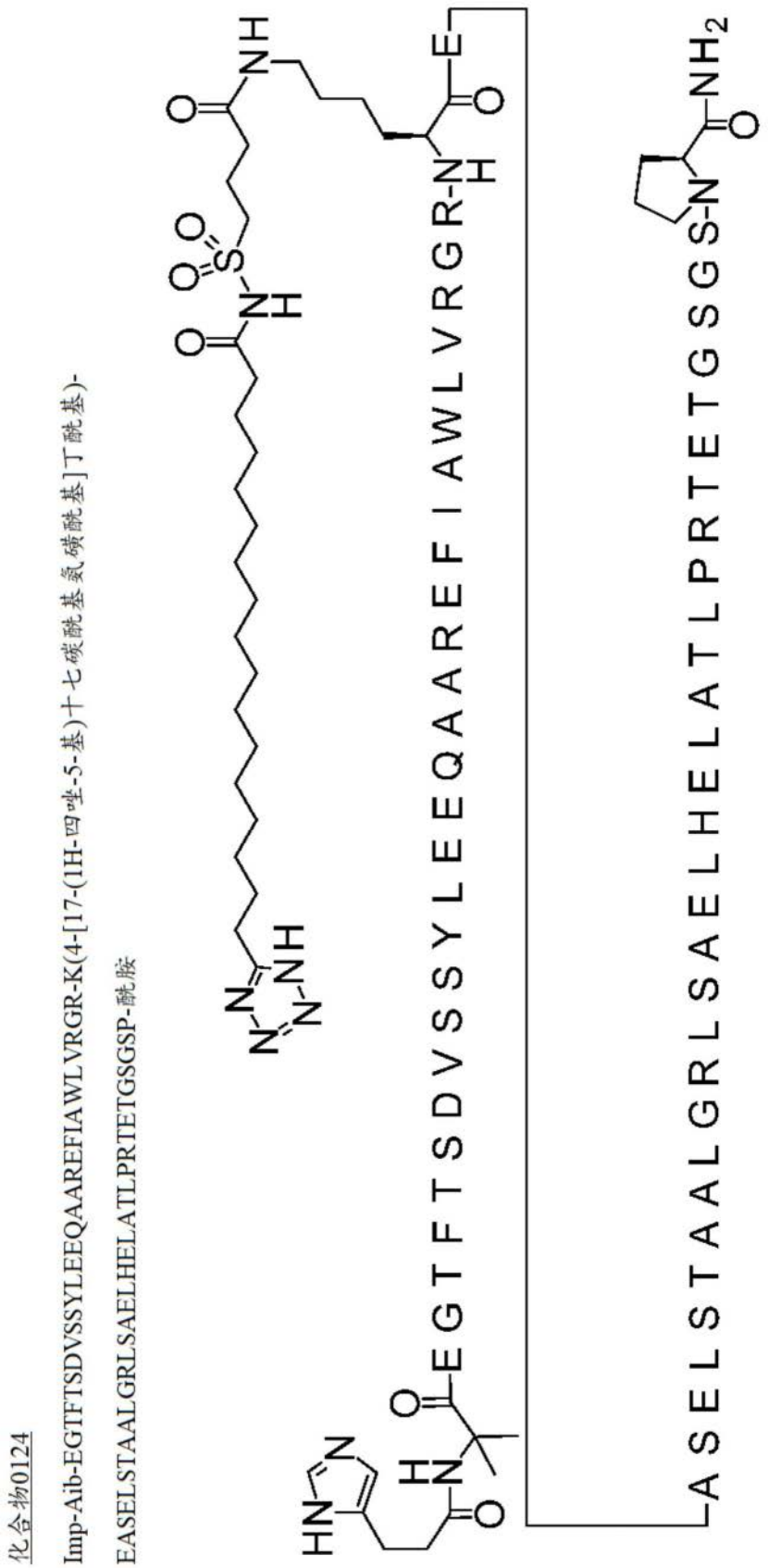

化合物0124
Imp-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨磺酰基]丁酰基)-
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

图51

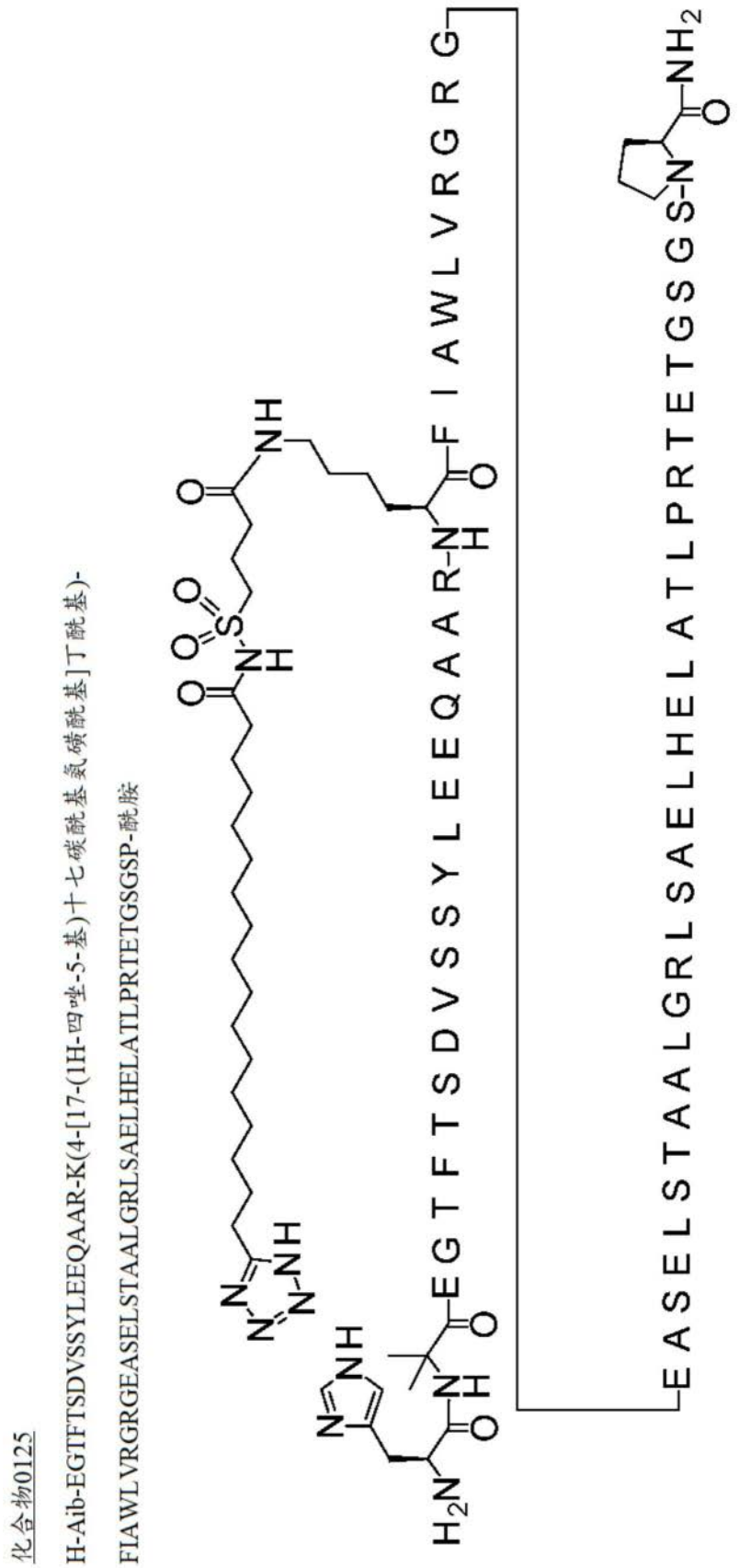

化合物0125
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨磺酰基]丁酰基)-
FIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

图52

化合物0127

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

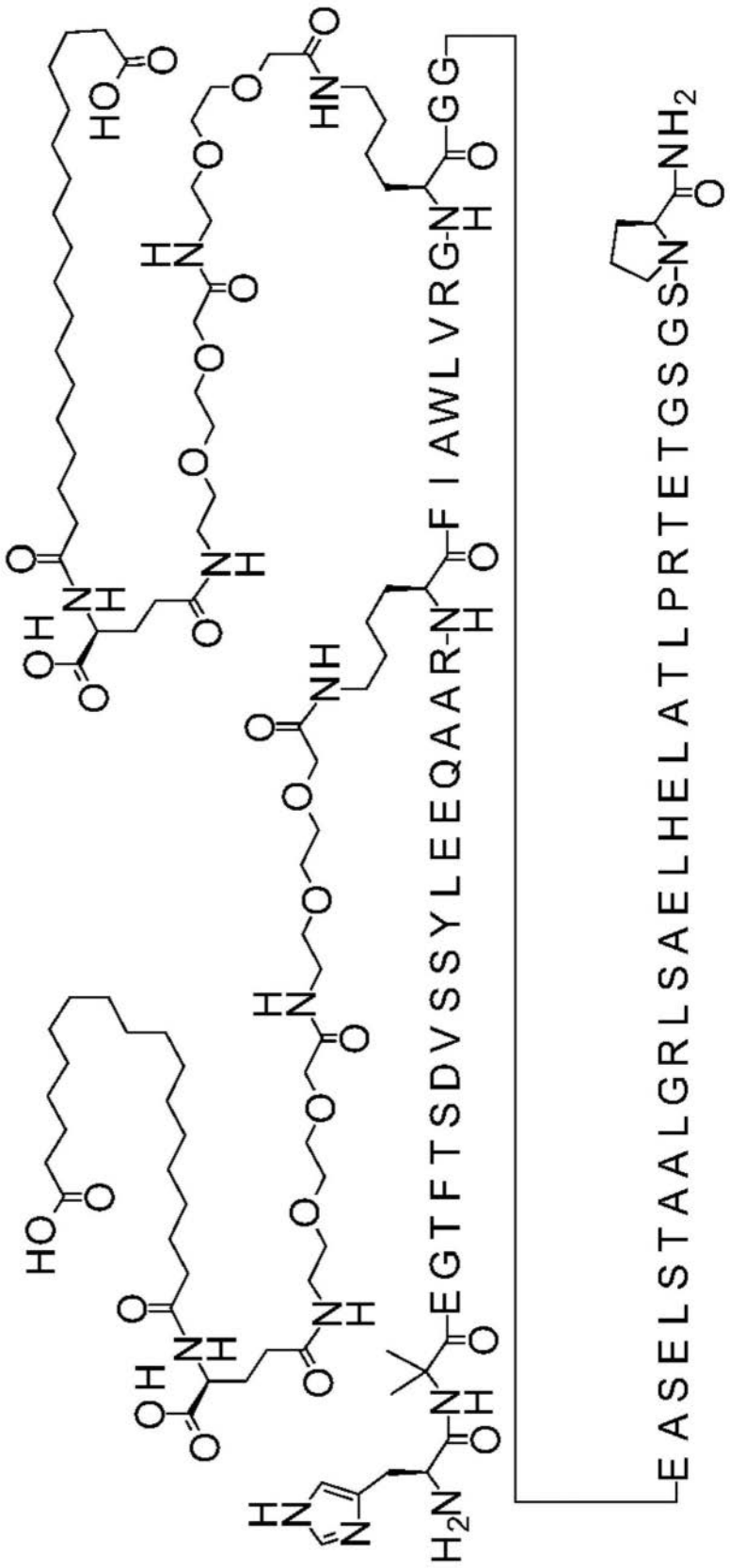


图53

化合物0128

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

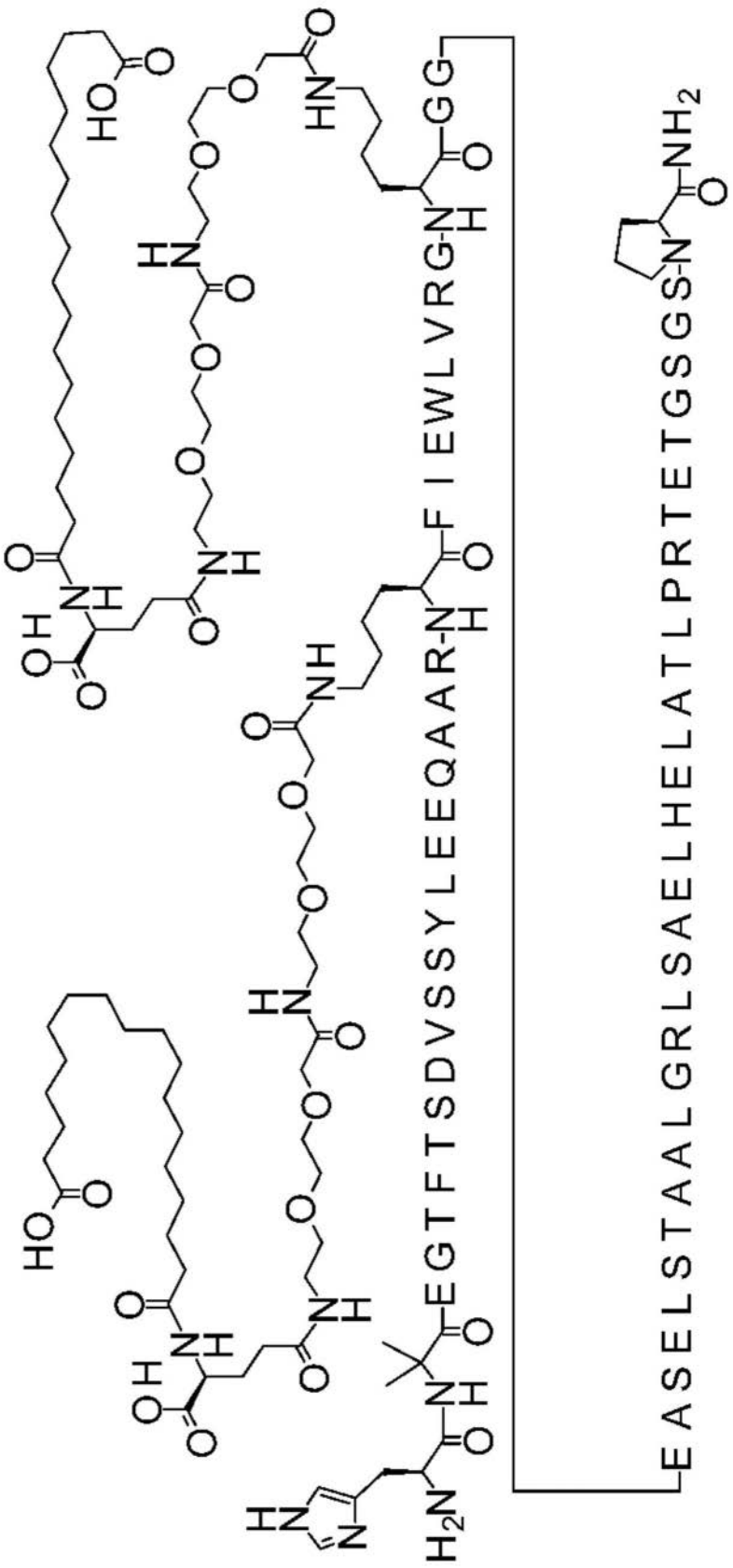


图54

化合物0129

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

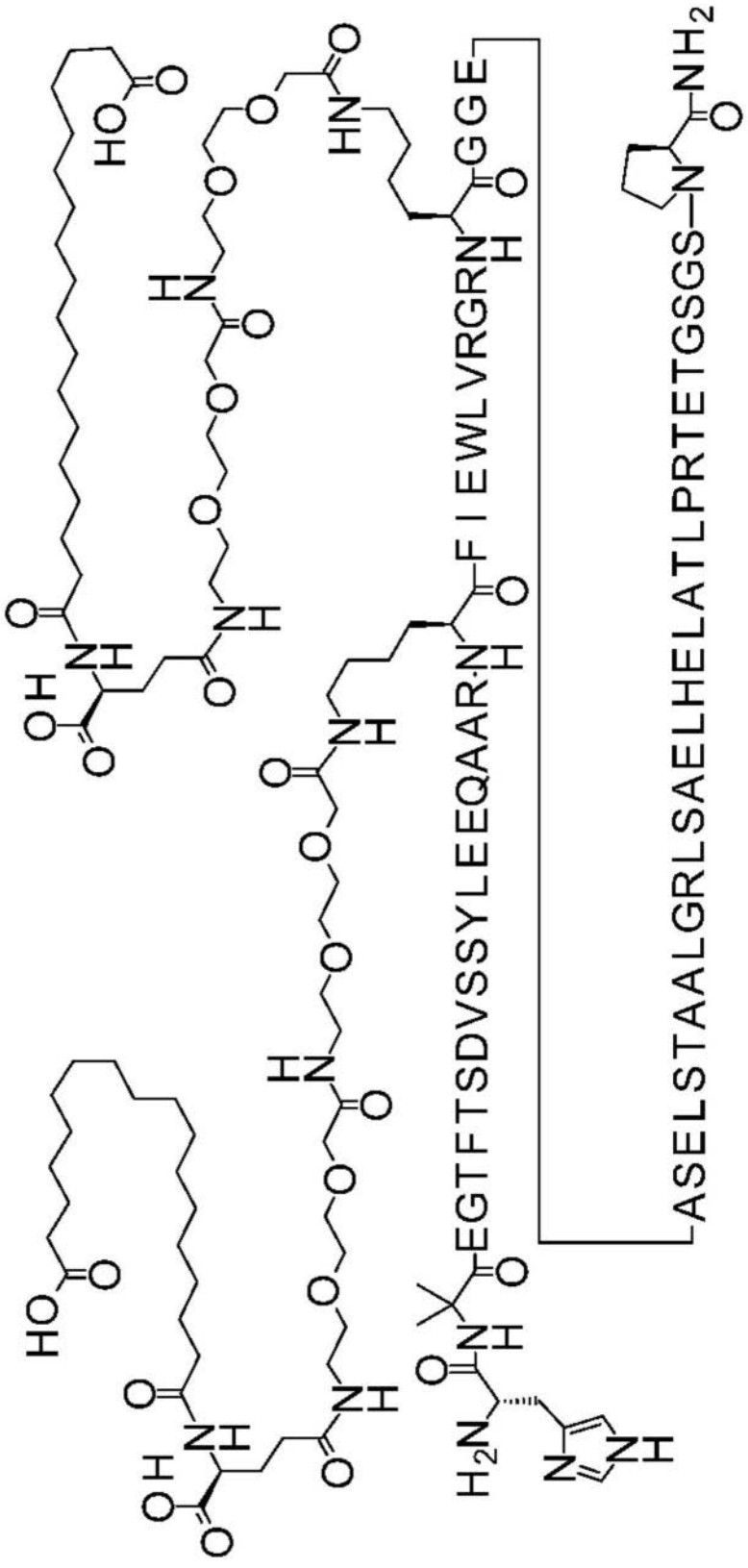


图55

化合物0131

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基])-FIAWLVRGR-K([(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

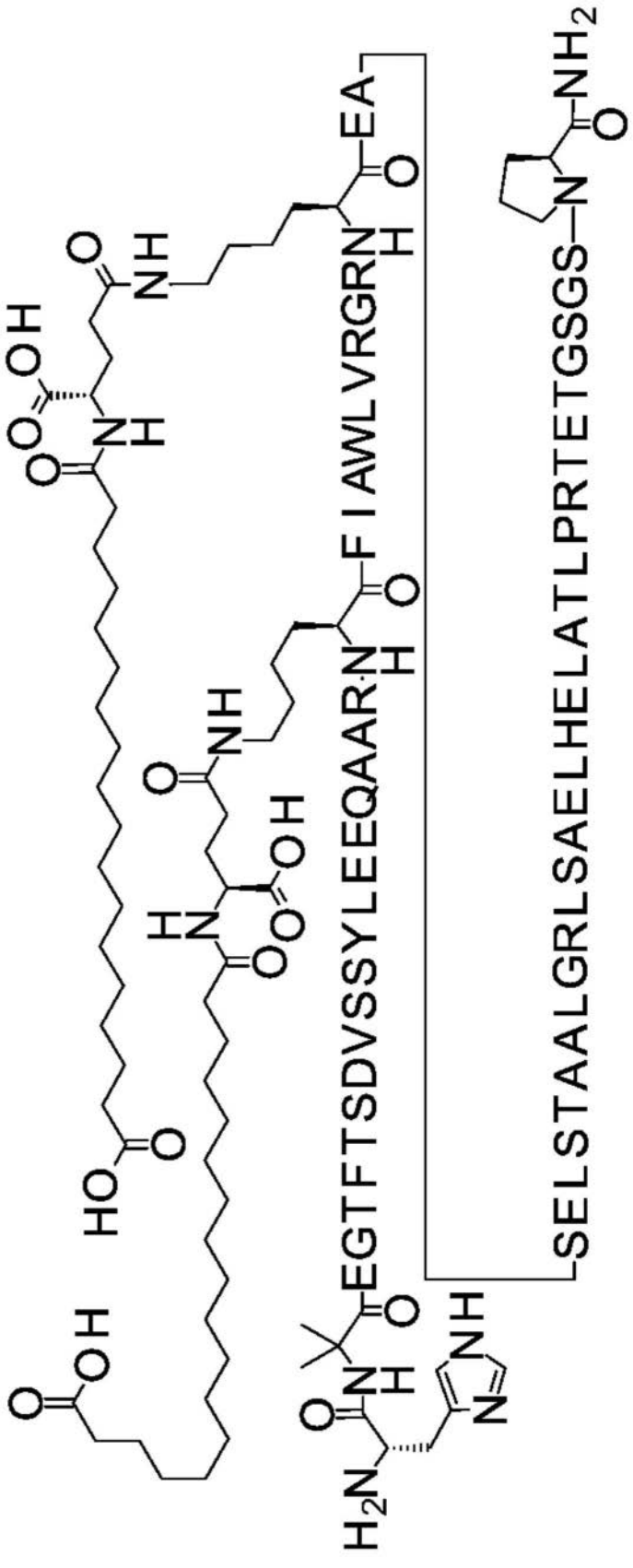


图56

化合物0132

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

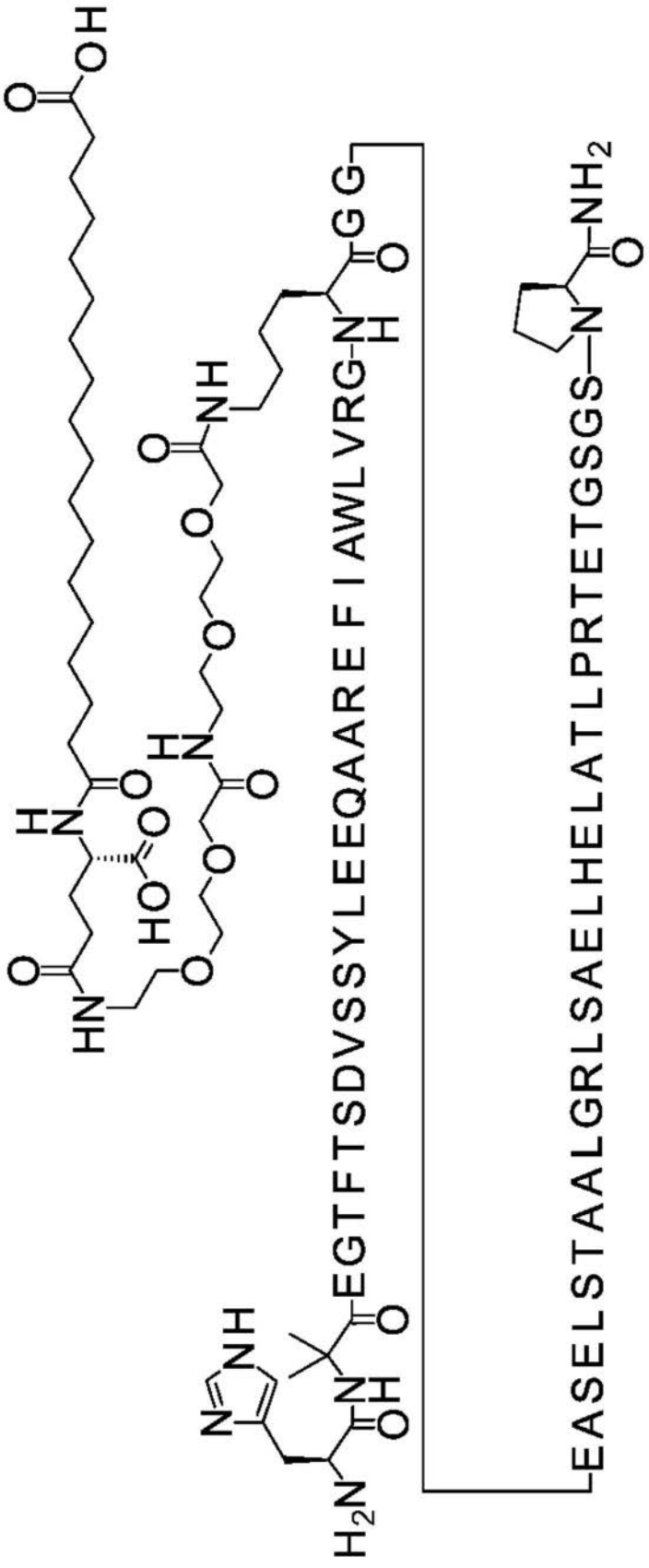


图57

化合物0141

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

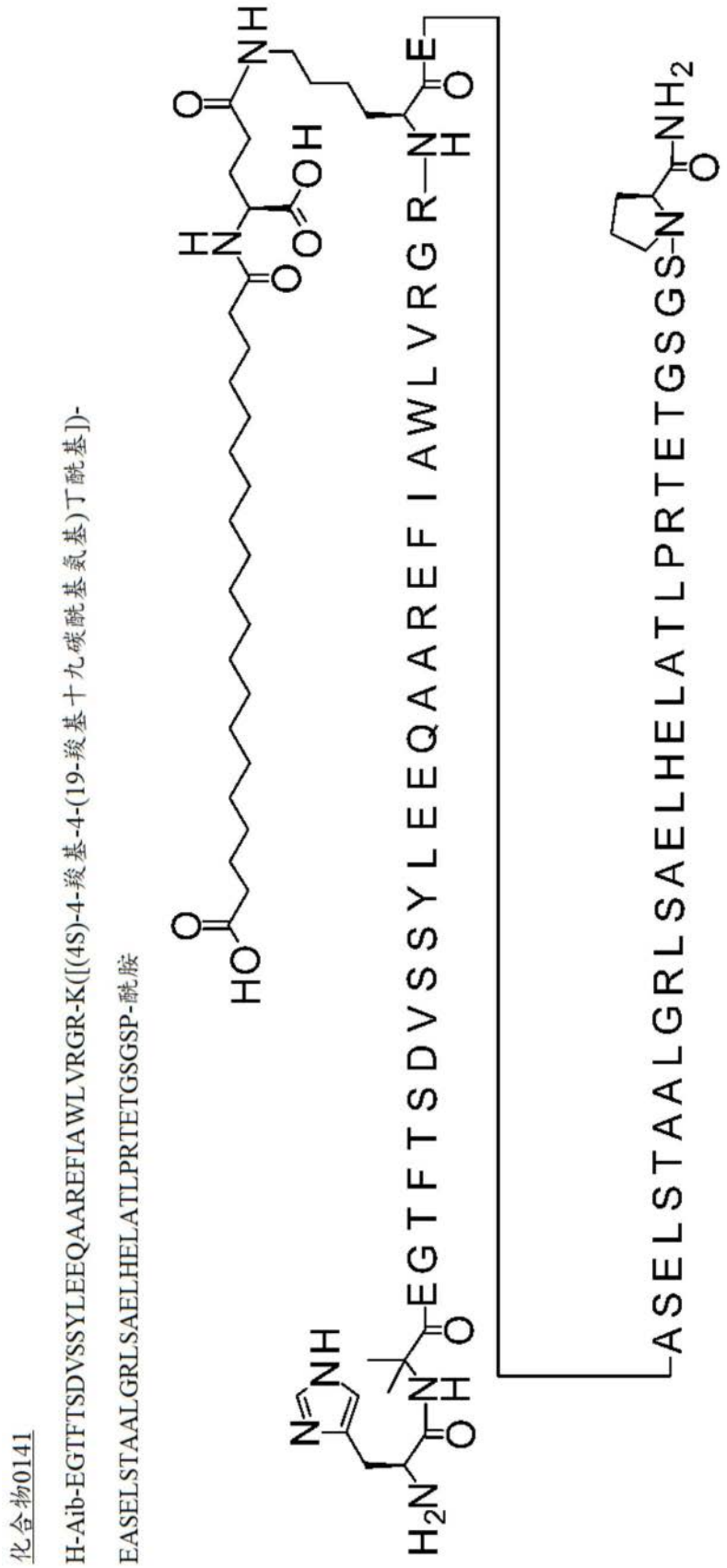


图58

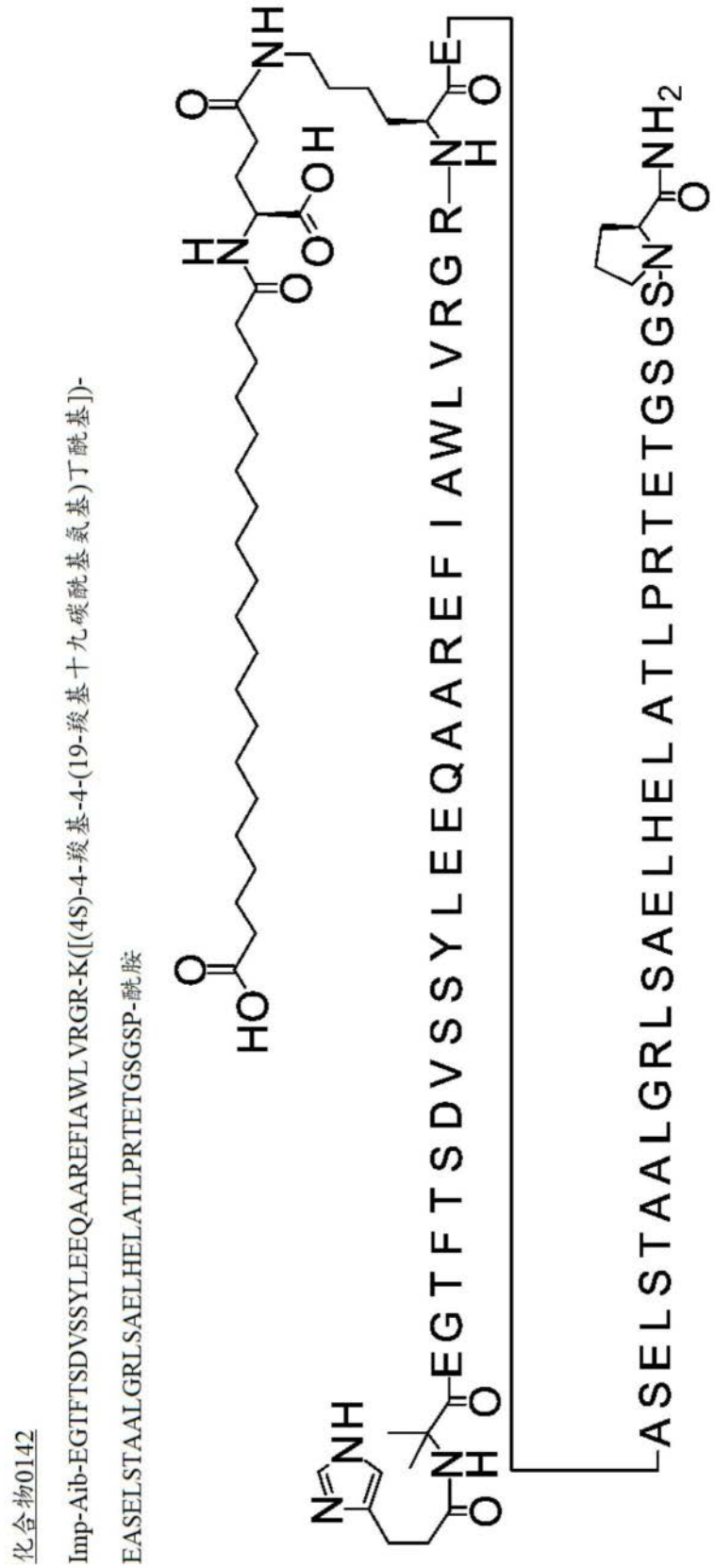

化合物0142
Imp-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基])-
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

图59

化合物0144

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLV-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

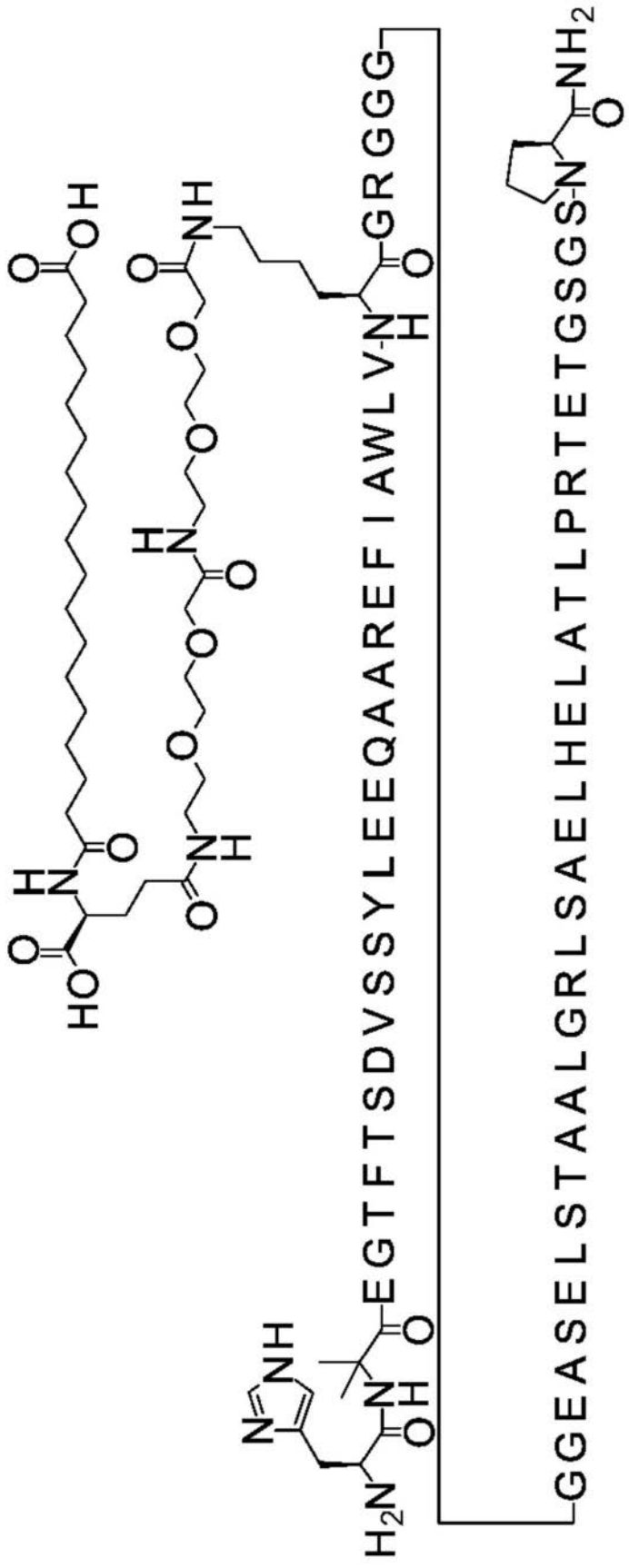


图60

化合物0145

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRG-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨碳酰基]丁酰基)-GGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺



图61

化合物0146

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨磺酰基]丁酰基)-GGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

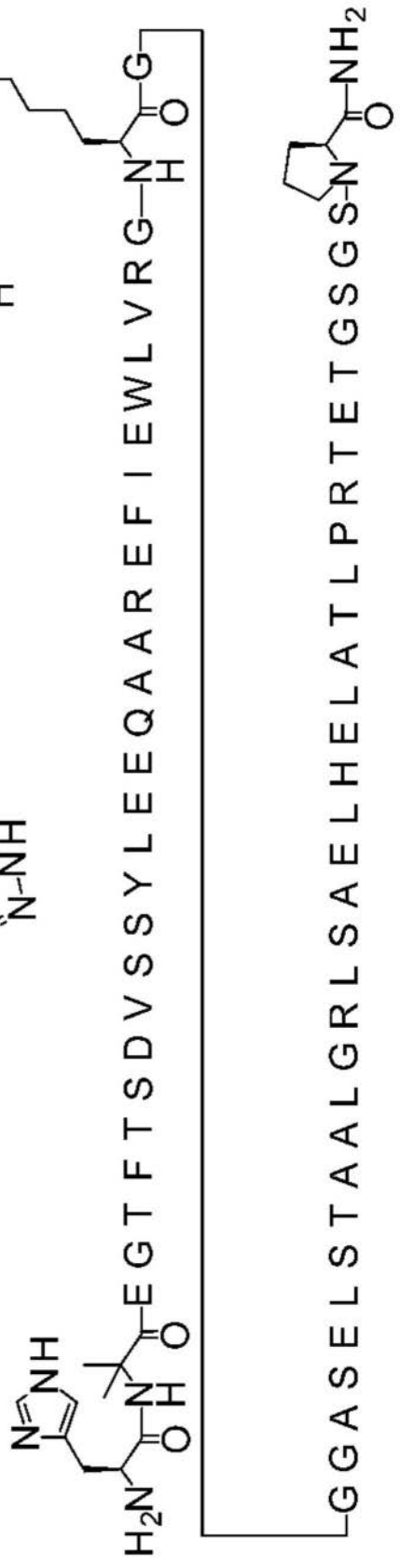


图62

化合物0147

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K(4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基-氨磺酰基]丁酰基)-ASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

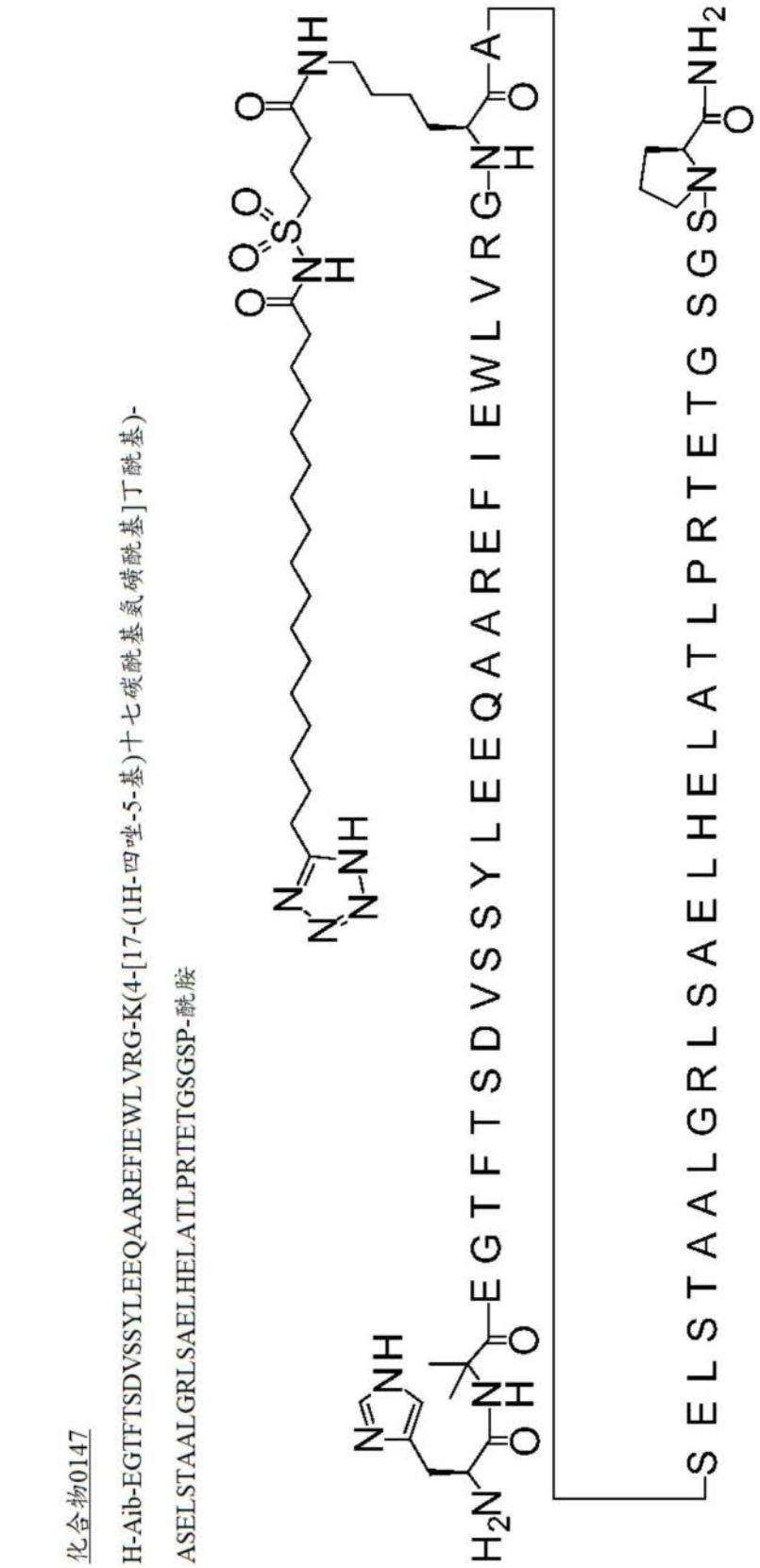


图63

化合物0151

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基-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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

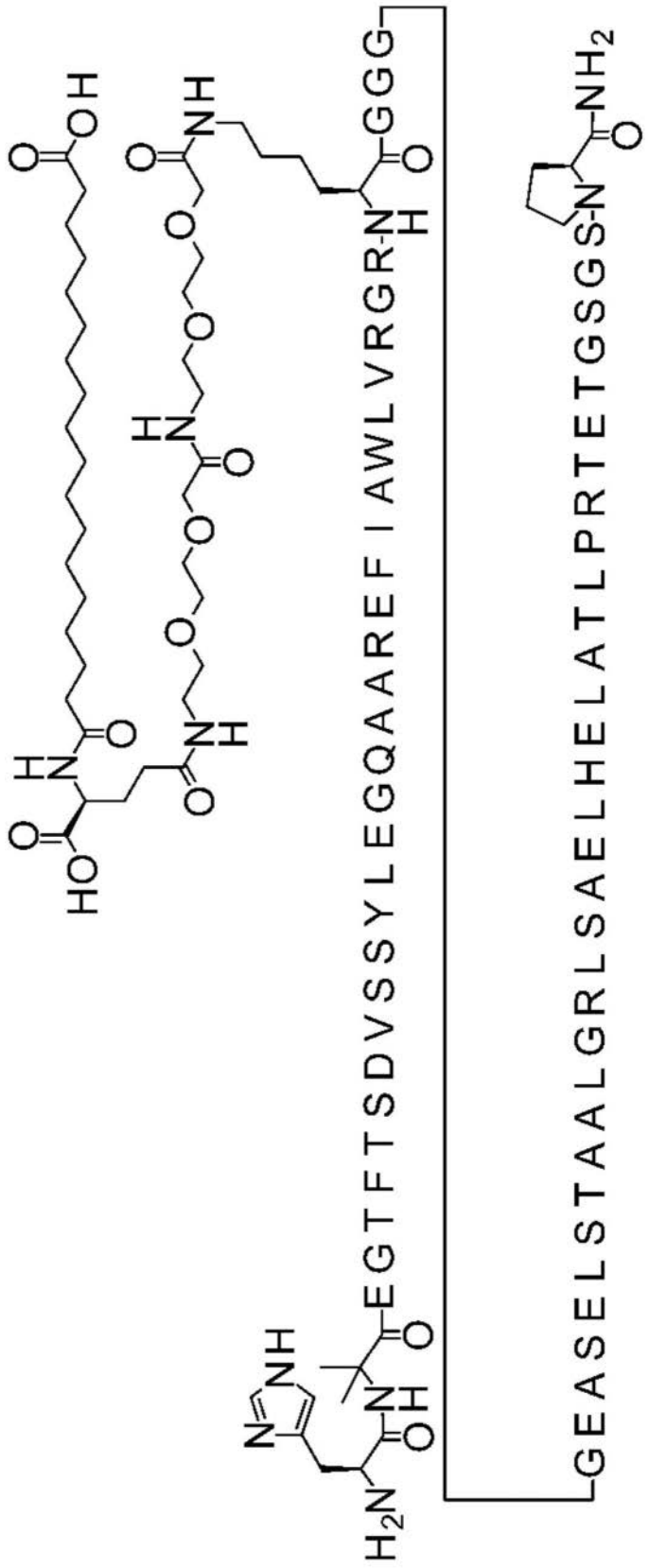


图64

化合物0156

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGQAPGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATILPRTETGSGSP-酰胺

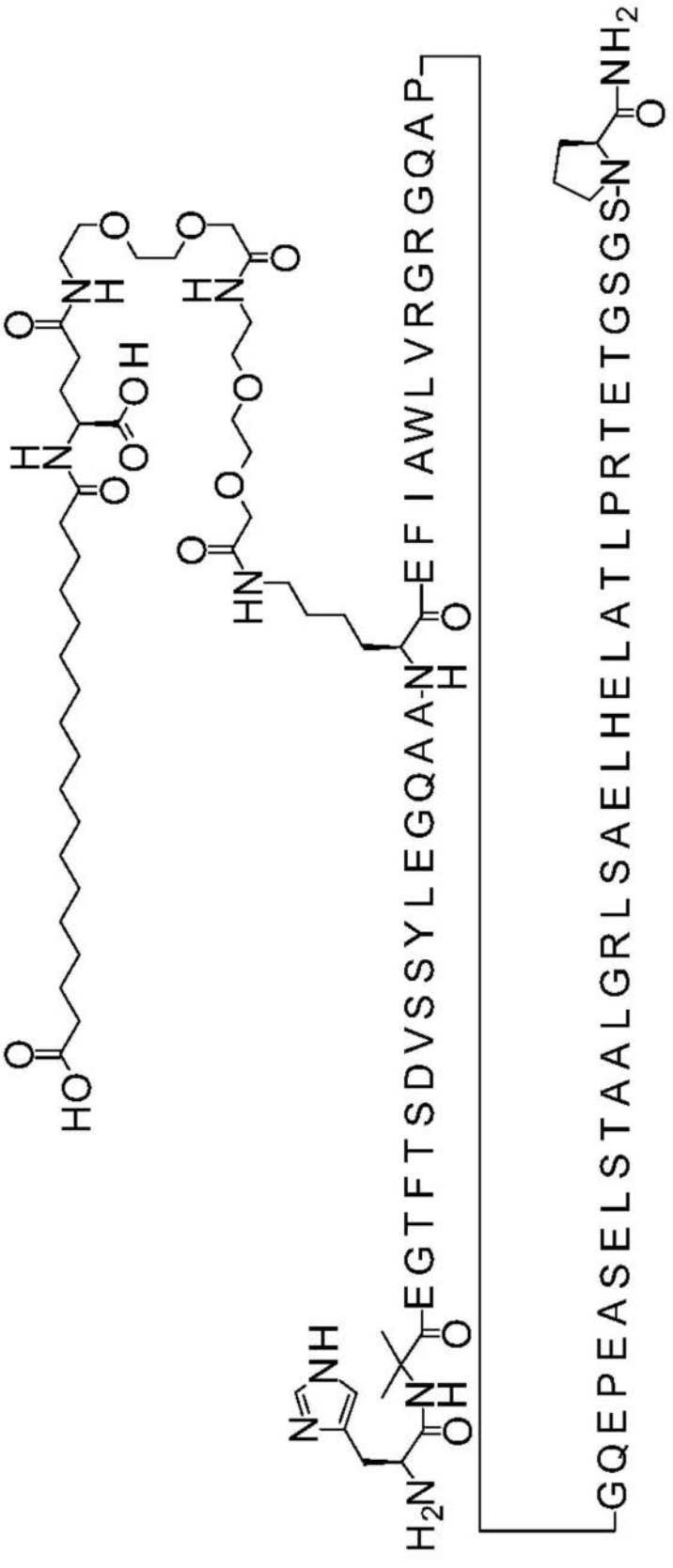


图65

化合物0157

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGQAPGQEPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

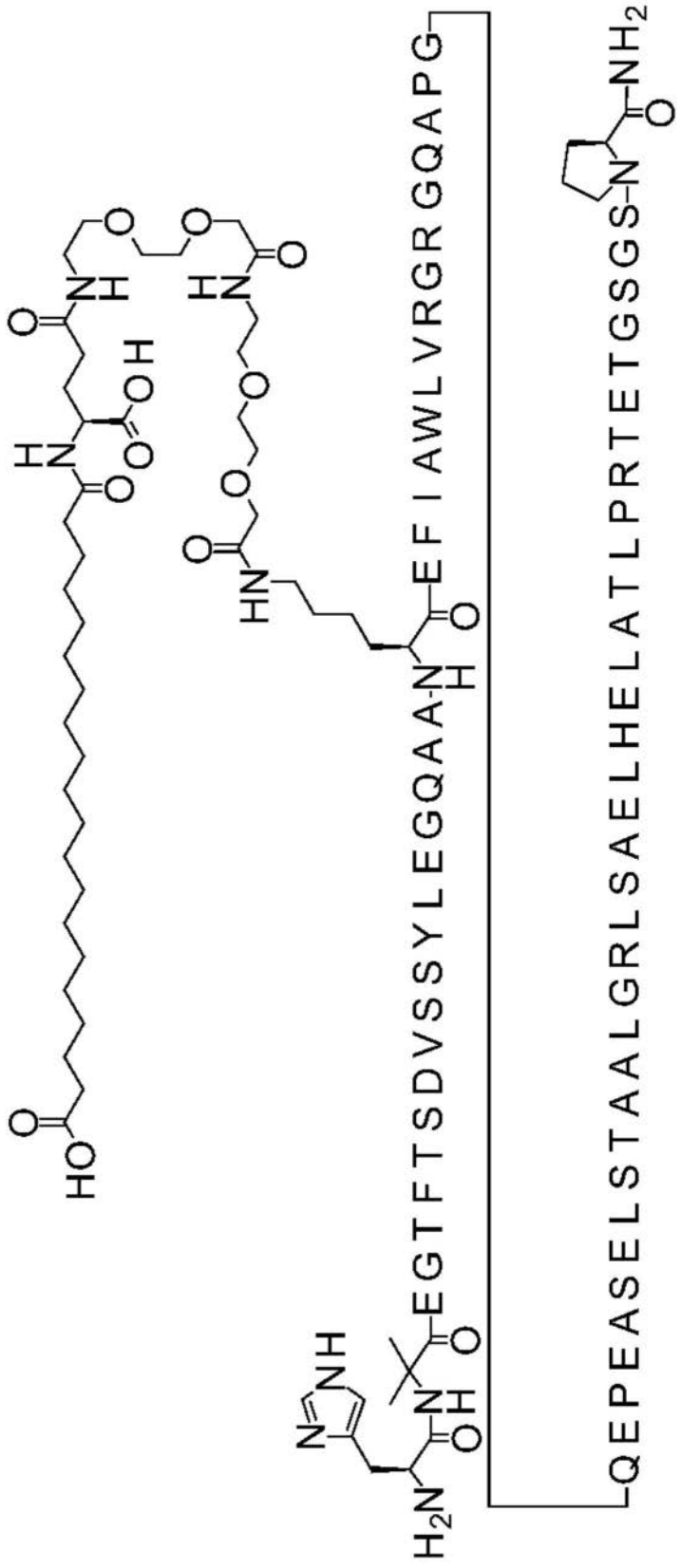


图66

化合物0159

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K[[(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]己酰基]]-EFIAWLVRGRGGGGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

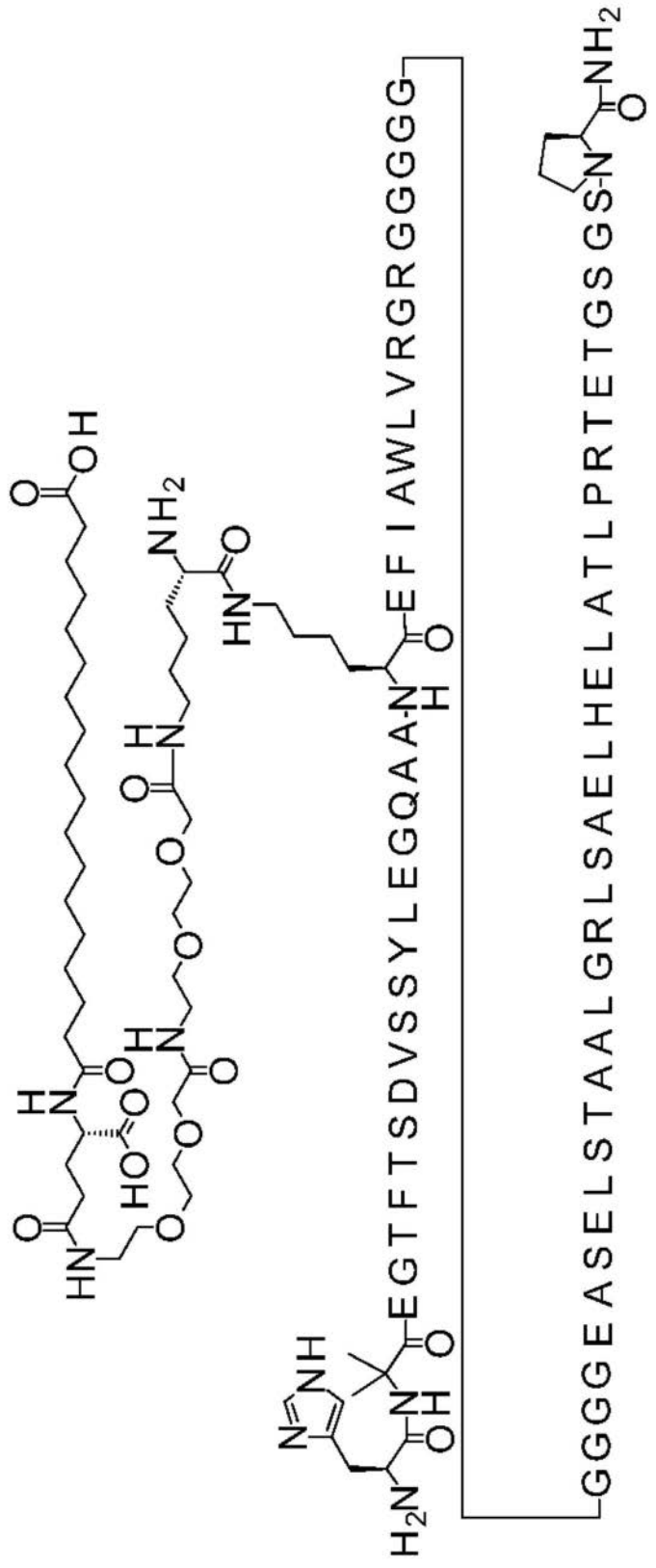


图67

化合物0160

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基])-FIAWLVRGRGGGGGGGG-K([(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

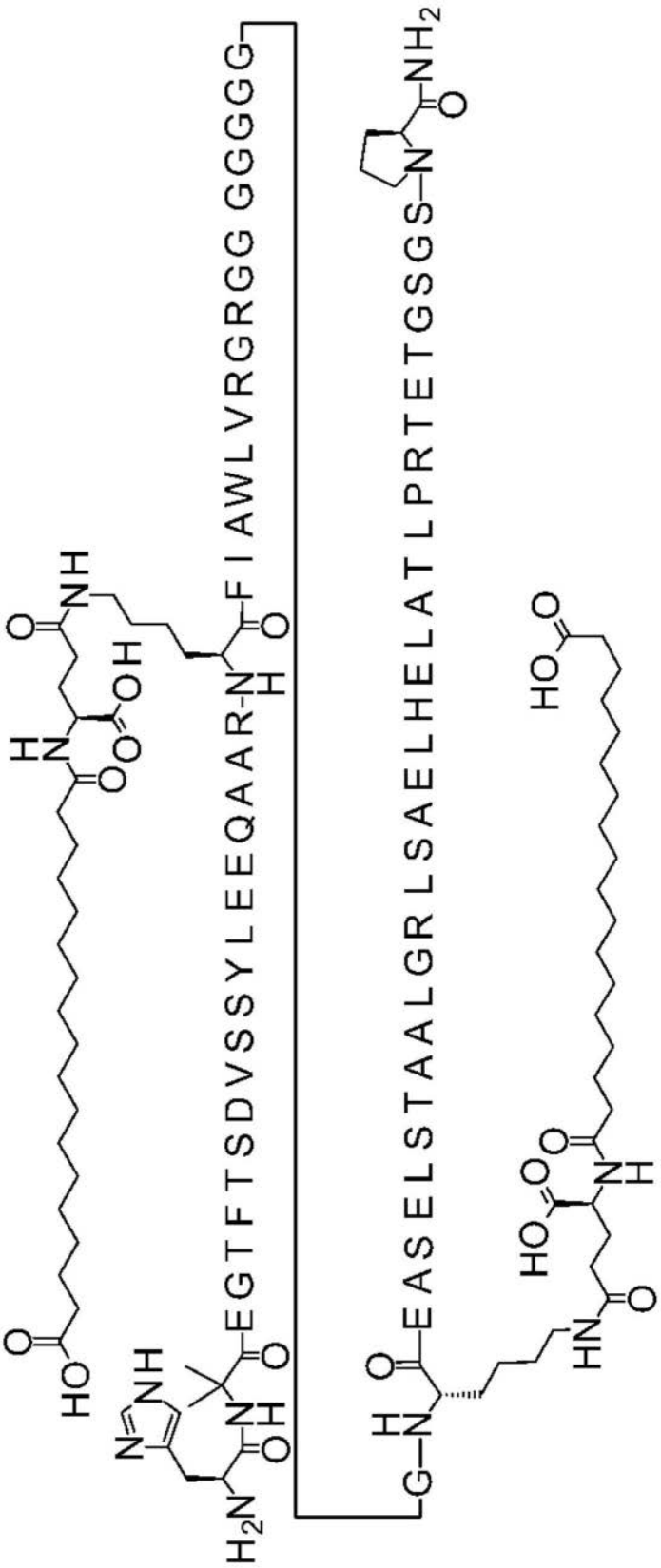


图68

化合物0179

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EAEAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

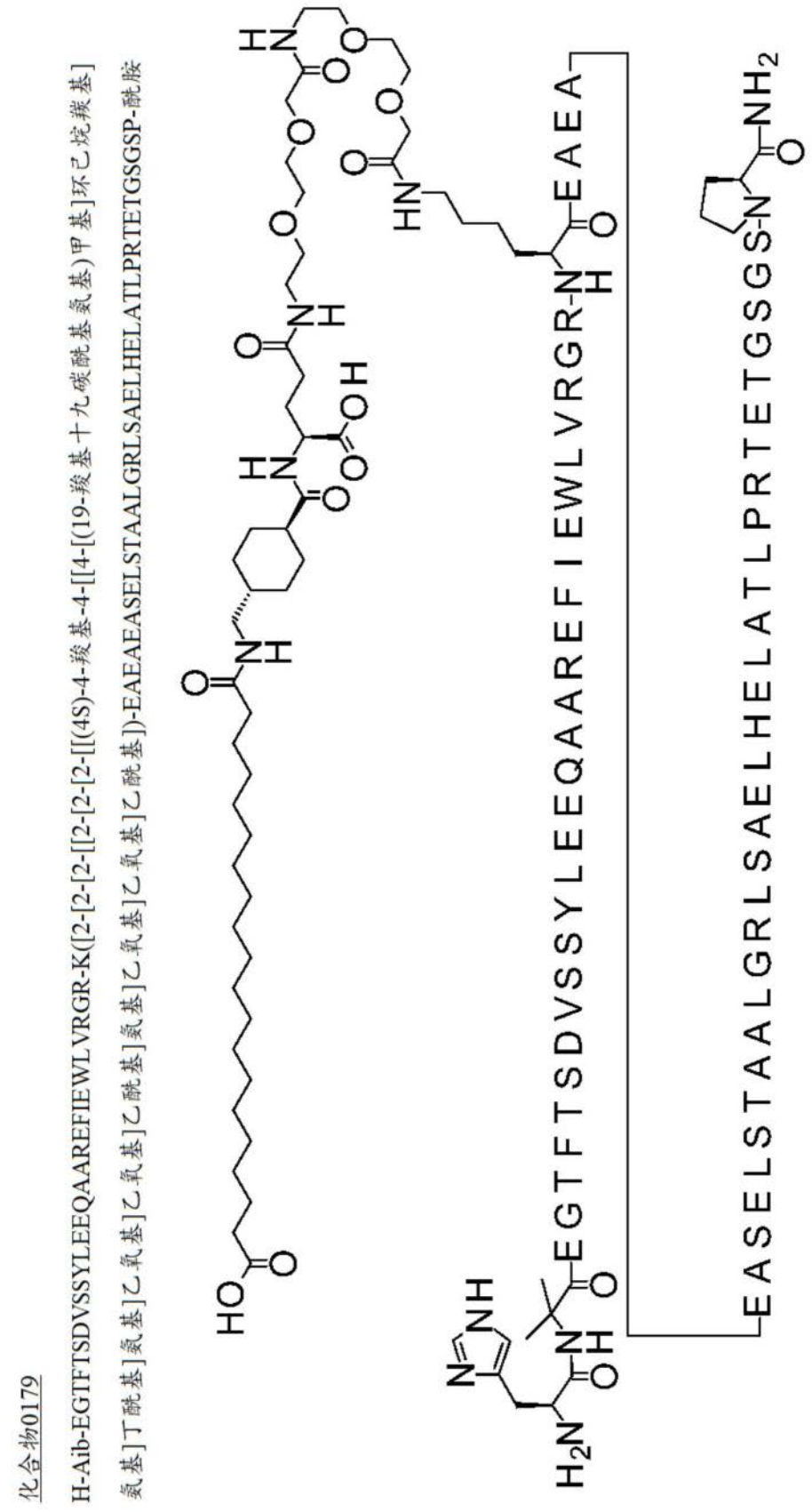


图69

化合物0180

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EAEAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

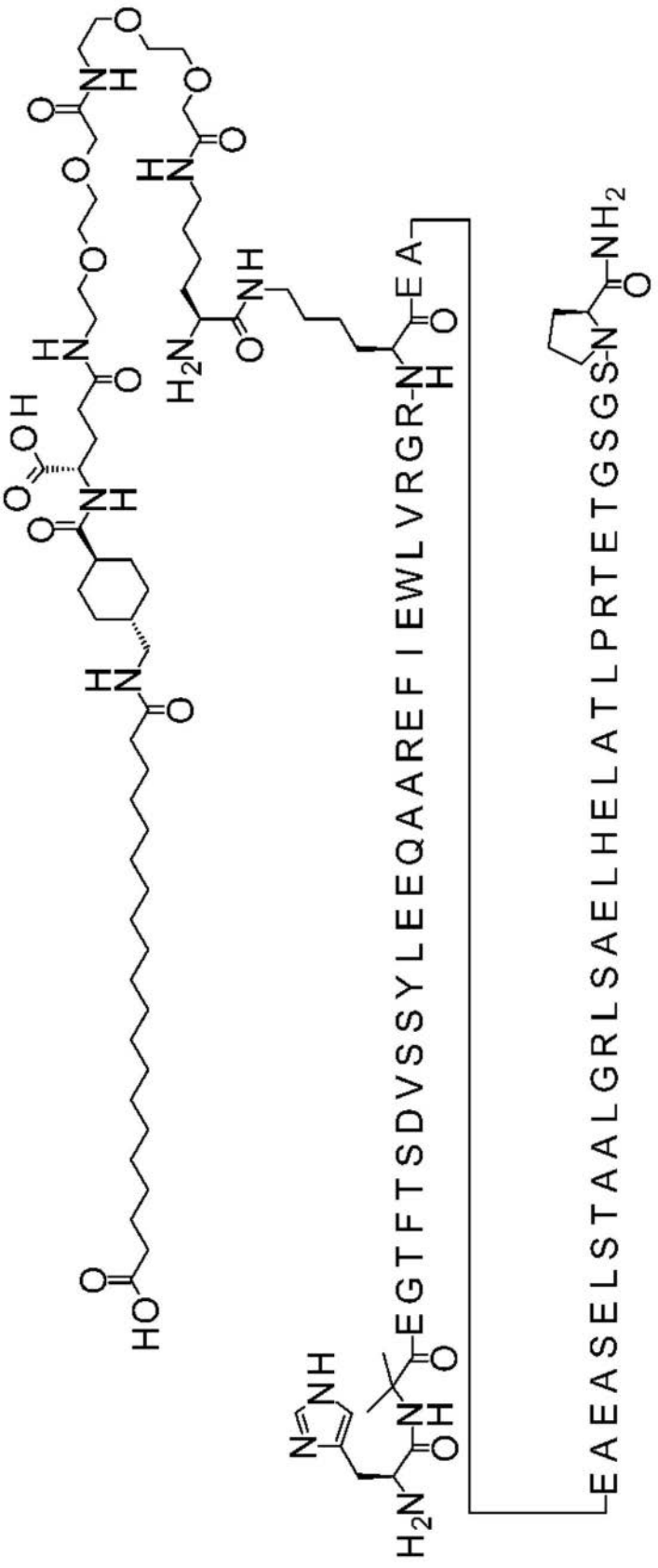


图70

化合物0191

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GQAPASRLSTEALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

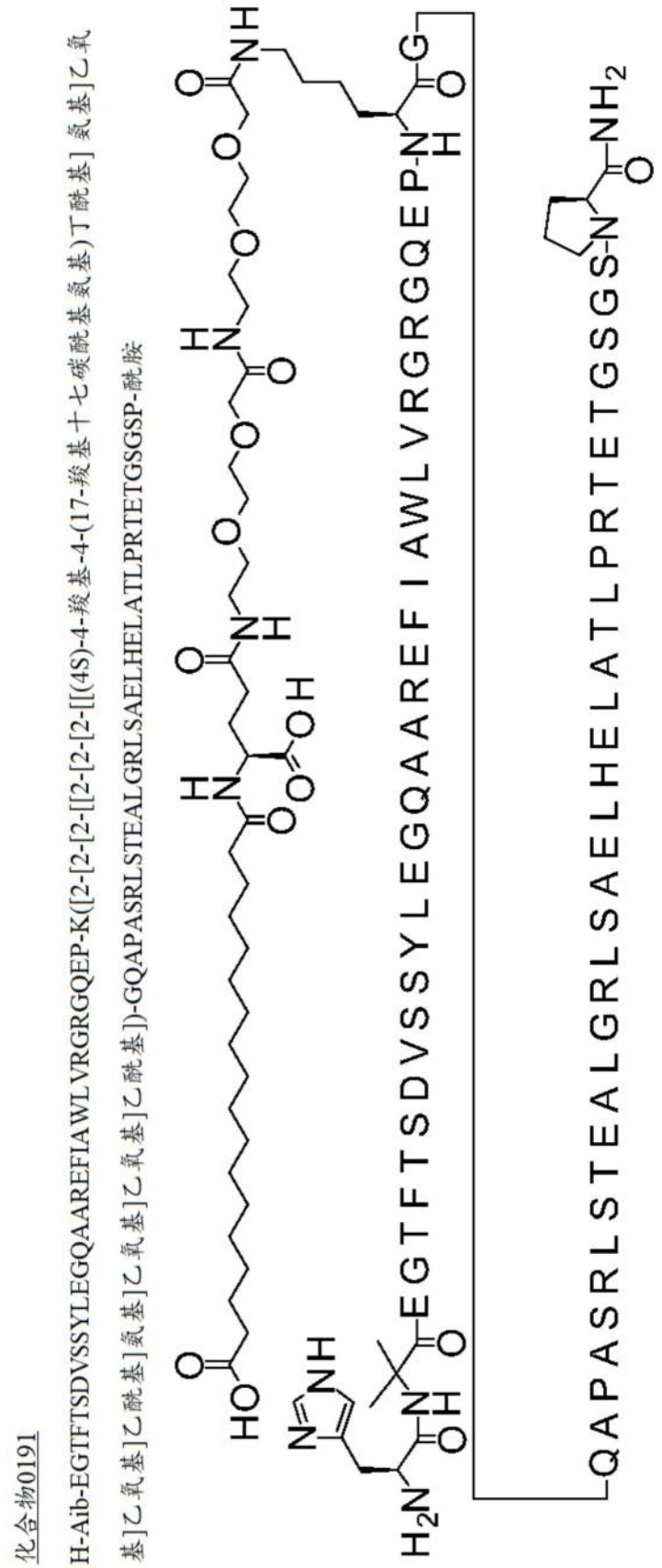


图71

化合物0202

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGQEPGQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

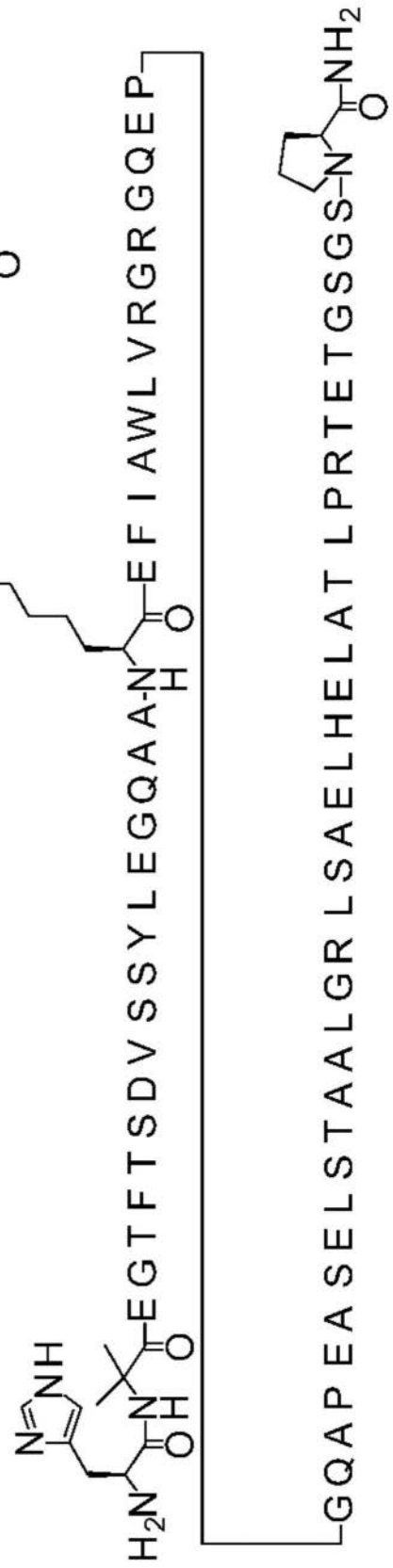


图72

化合物0231

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRGRGEGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

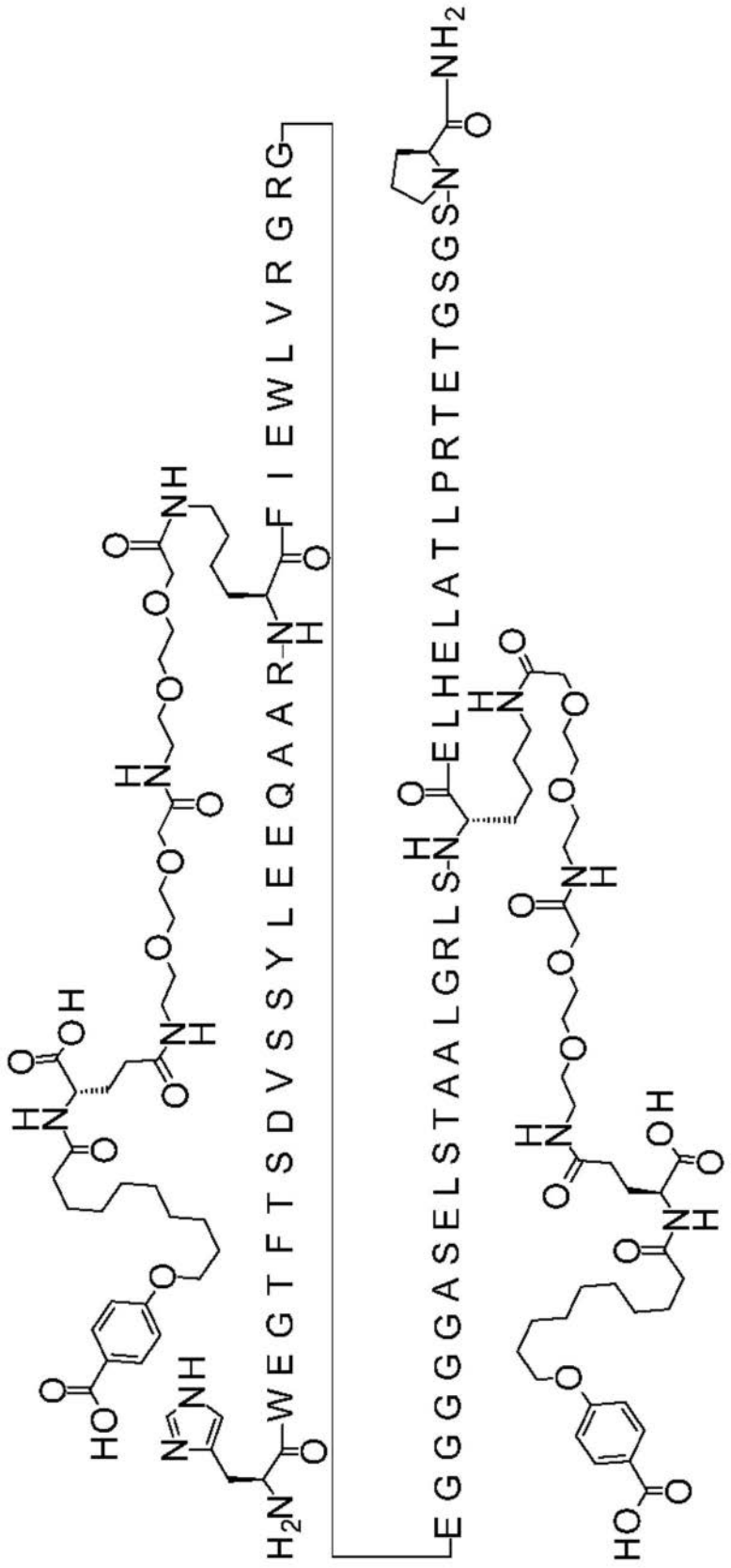


图73

化合物0232

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRGRGEGGGGASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-TLPRTETGSGSP-酰胺

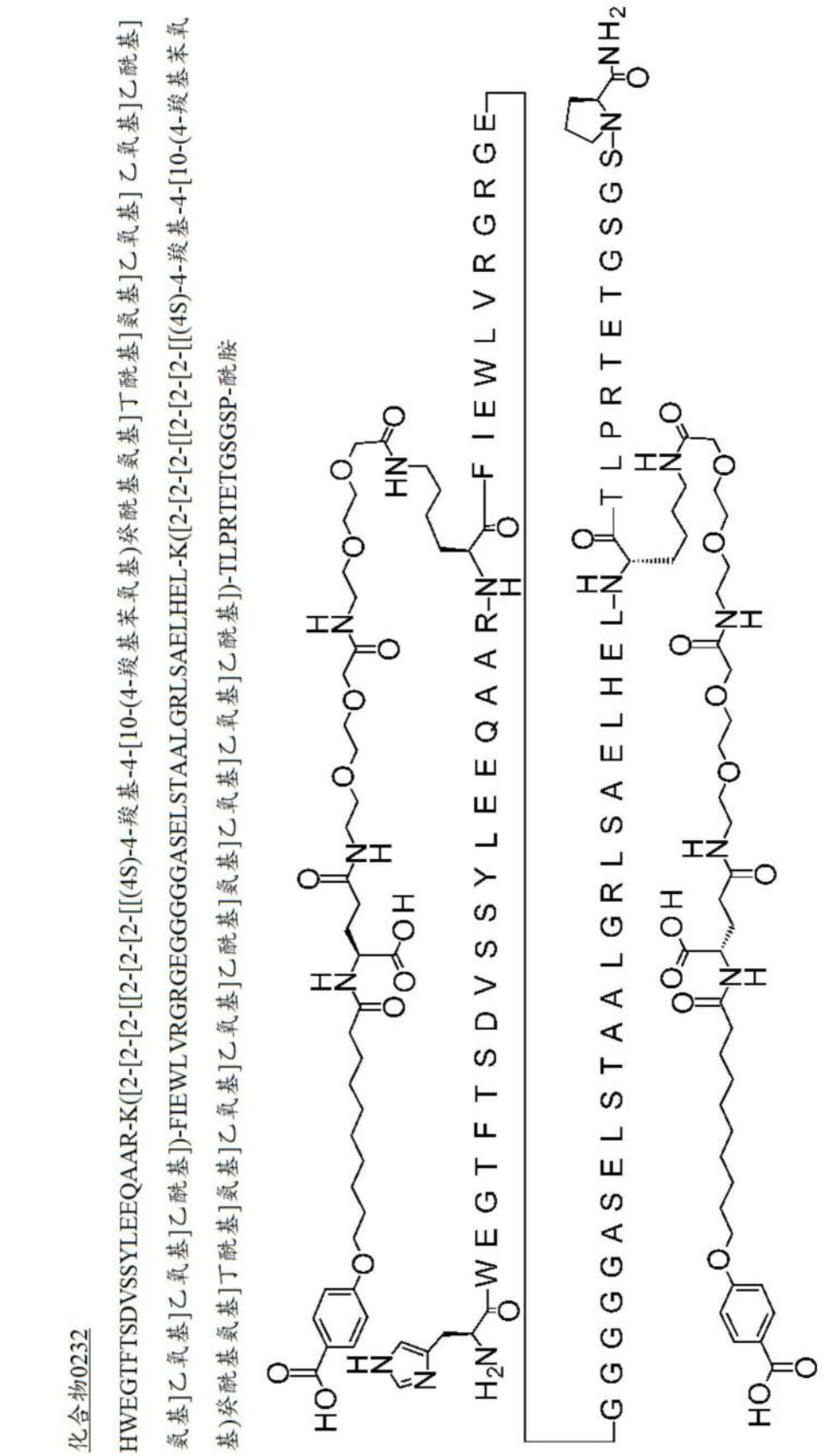


图74

化合物0233

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GEGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

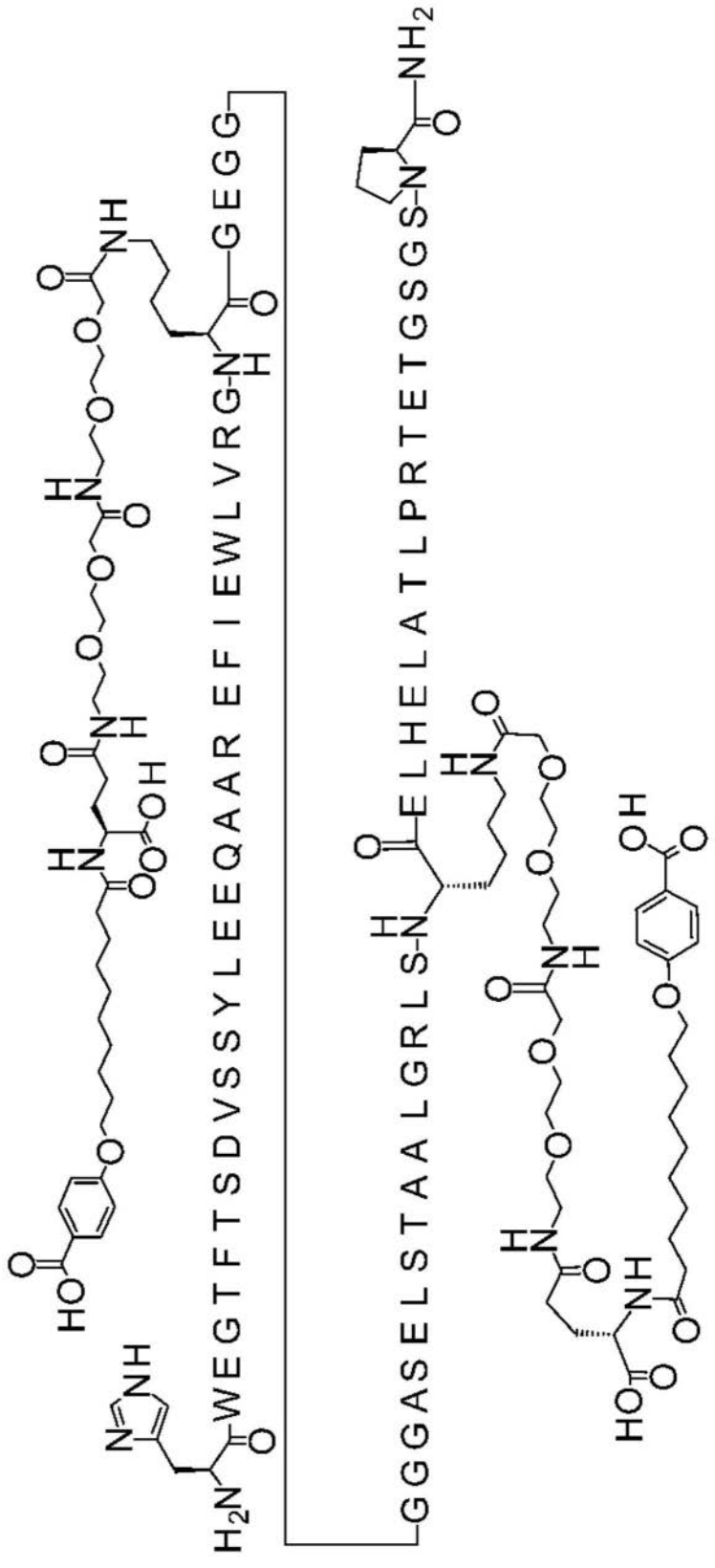


图75

化合物0234

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-GEGGGGGASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-TLPRTETGSGSP-酰胺

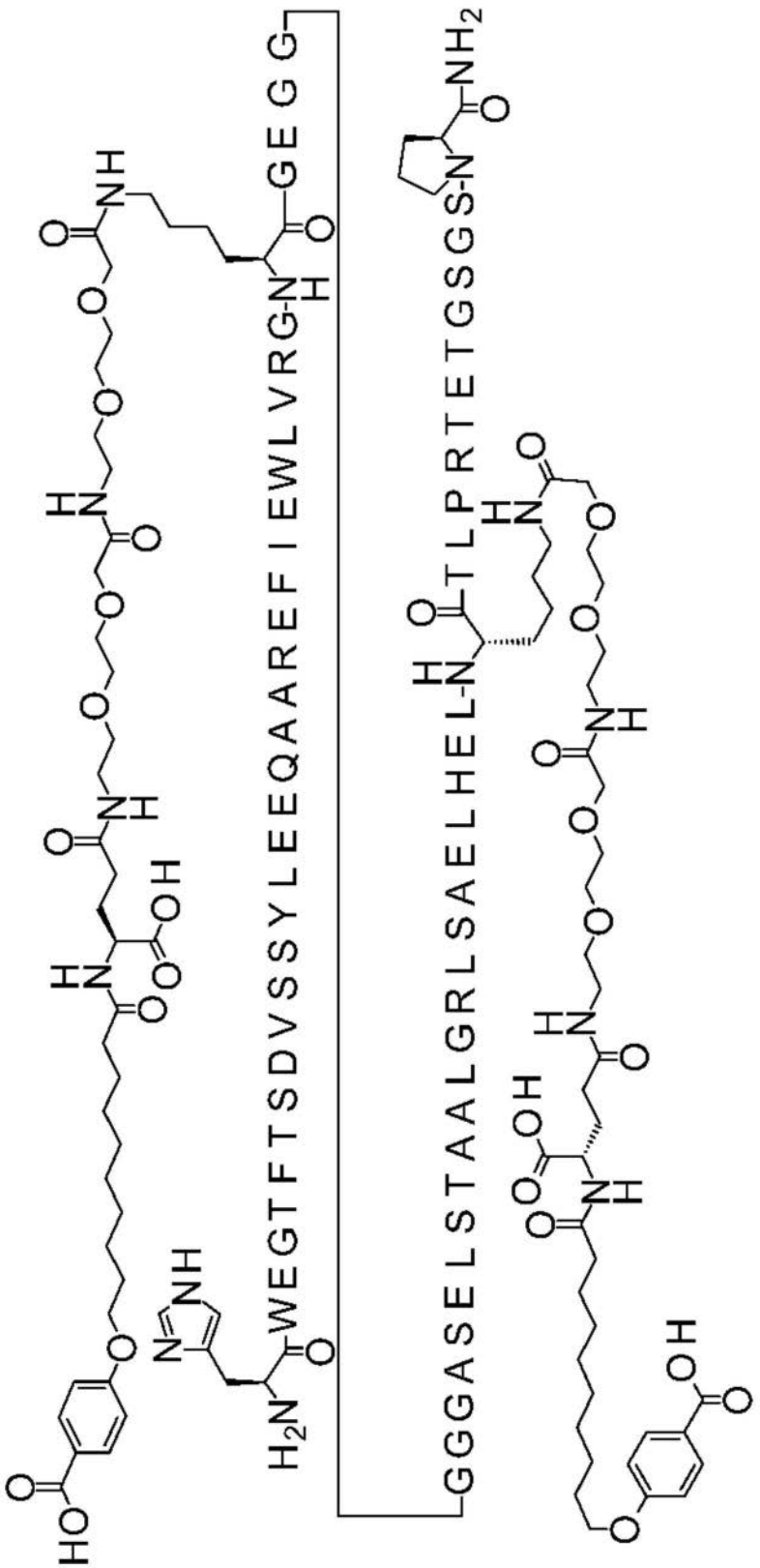


图76

化合物0235

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(3-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])--K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(3-羧基苯氧基)癸酰基氨基]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])-GGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

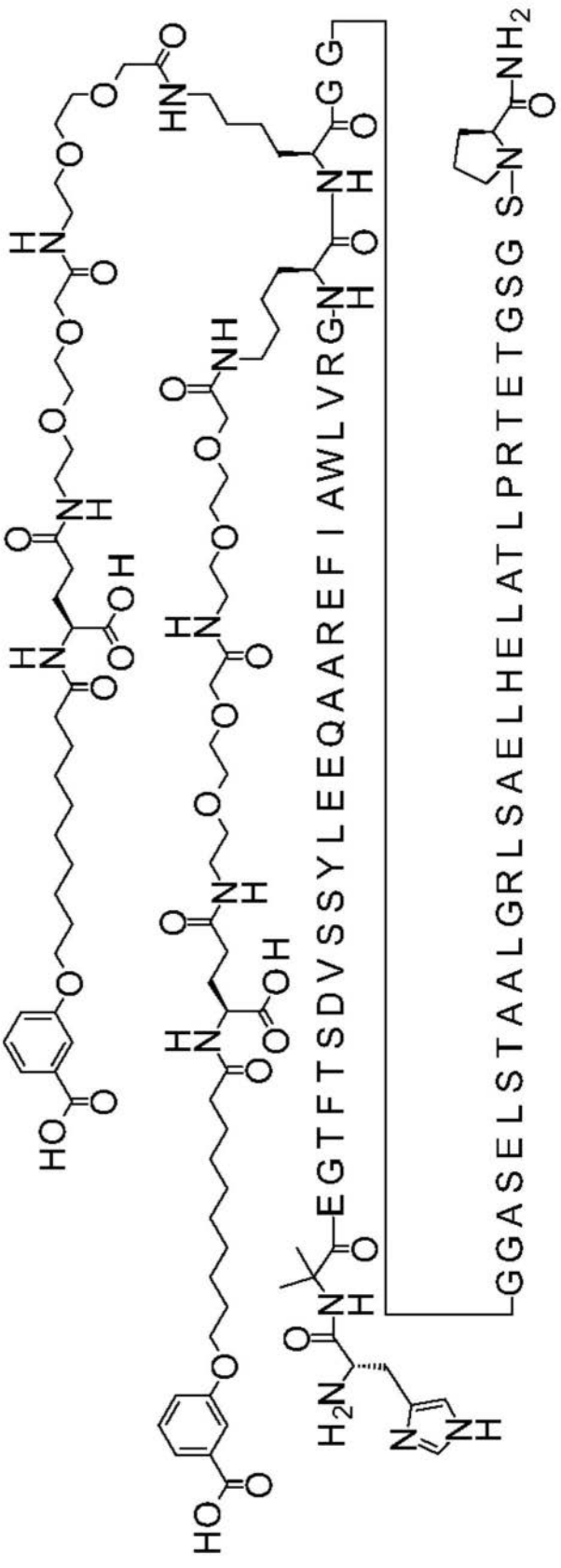


图77

化合物0254

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-

FIEWLVRGRGEGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

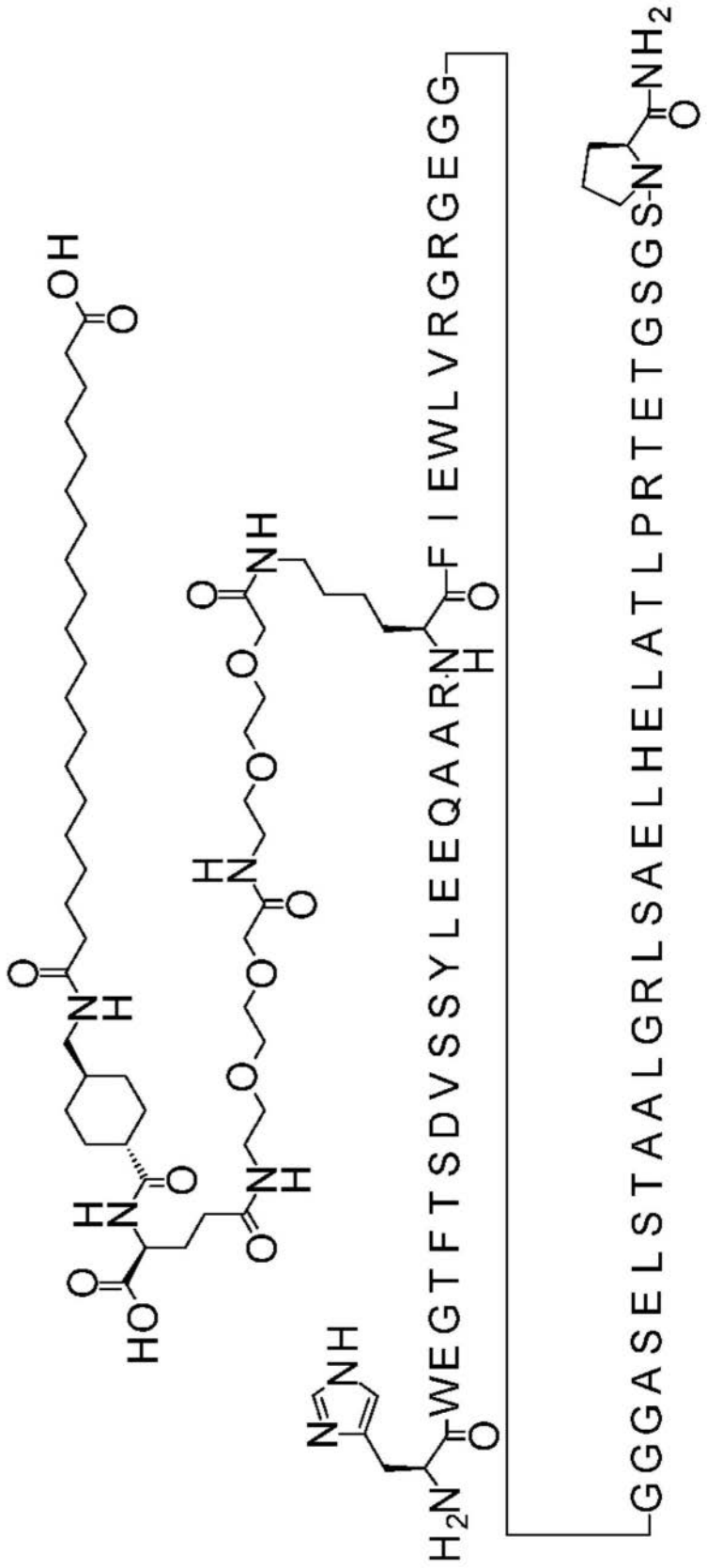


图78

化合物0255

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[11-(4-羧基苯氧基)十一碳酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRGRGEGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[11-(4-羧基苯氧基)十一碳酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

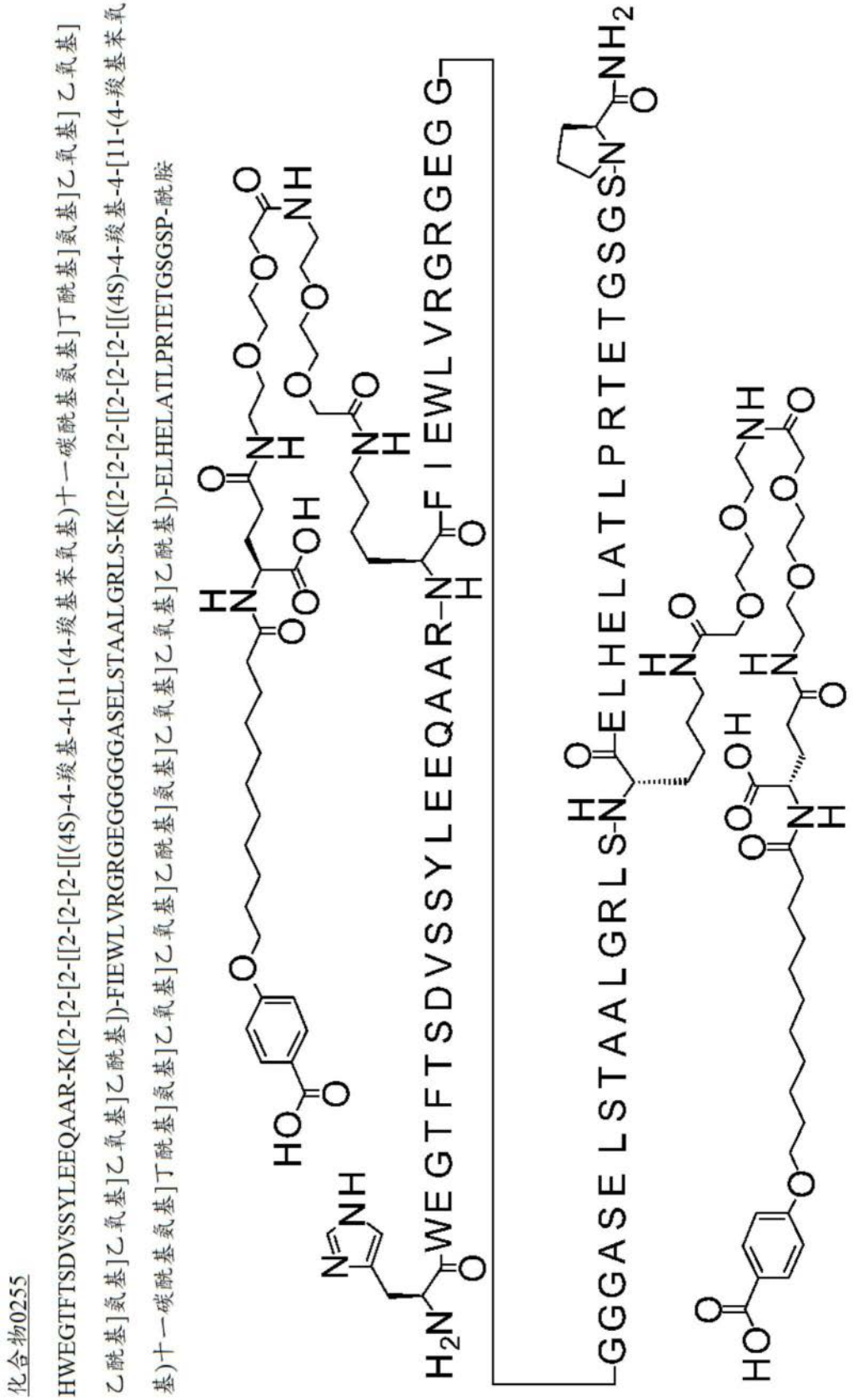


图79

化合物0259

H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-LATLPRTETGSGSP-酰胺

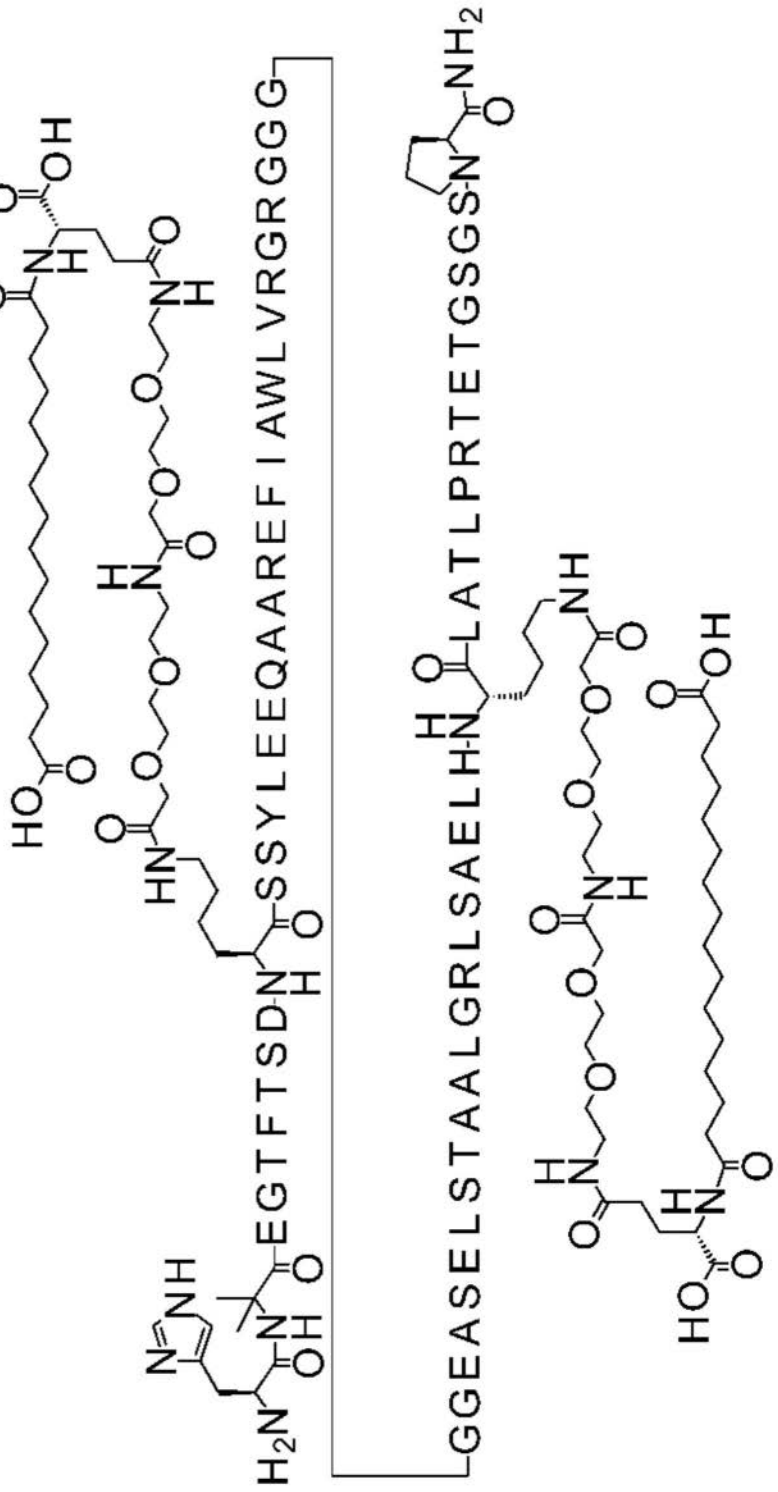


图80

化合物0260

H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基-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])-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基-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])-TLPRTETGSGSP-酰胺

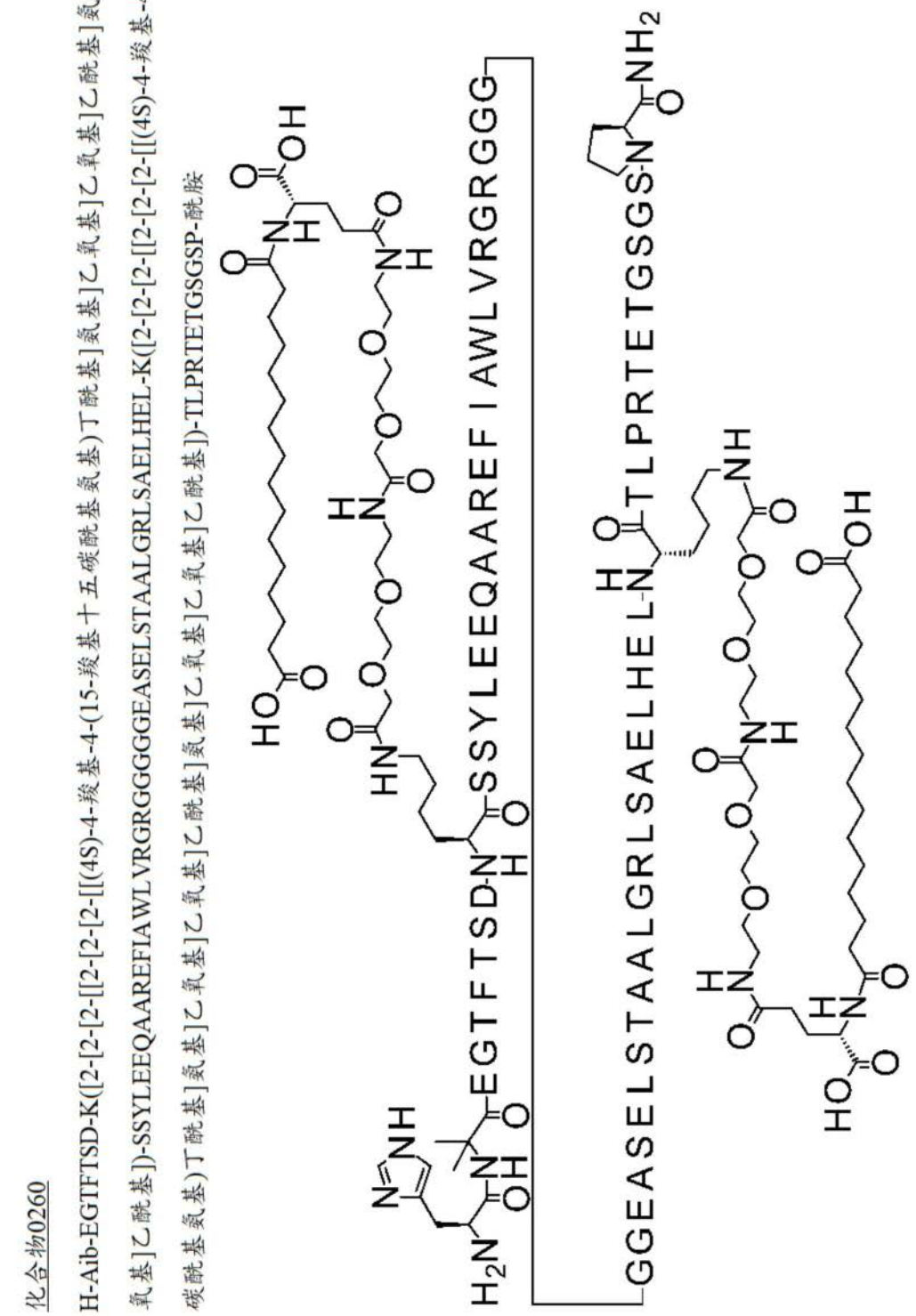


图81

化合物0261

H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-RTETGSGSP-酰胺

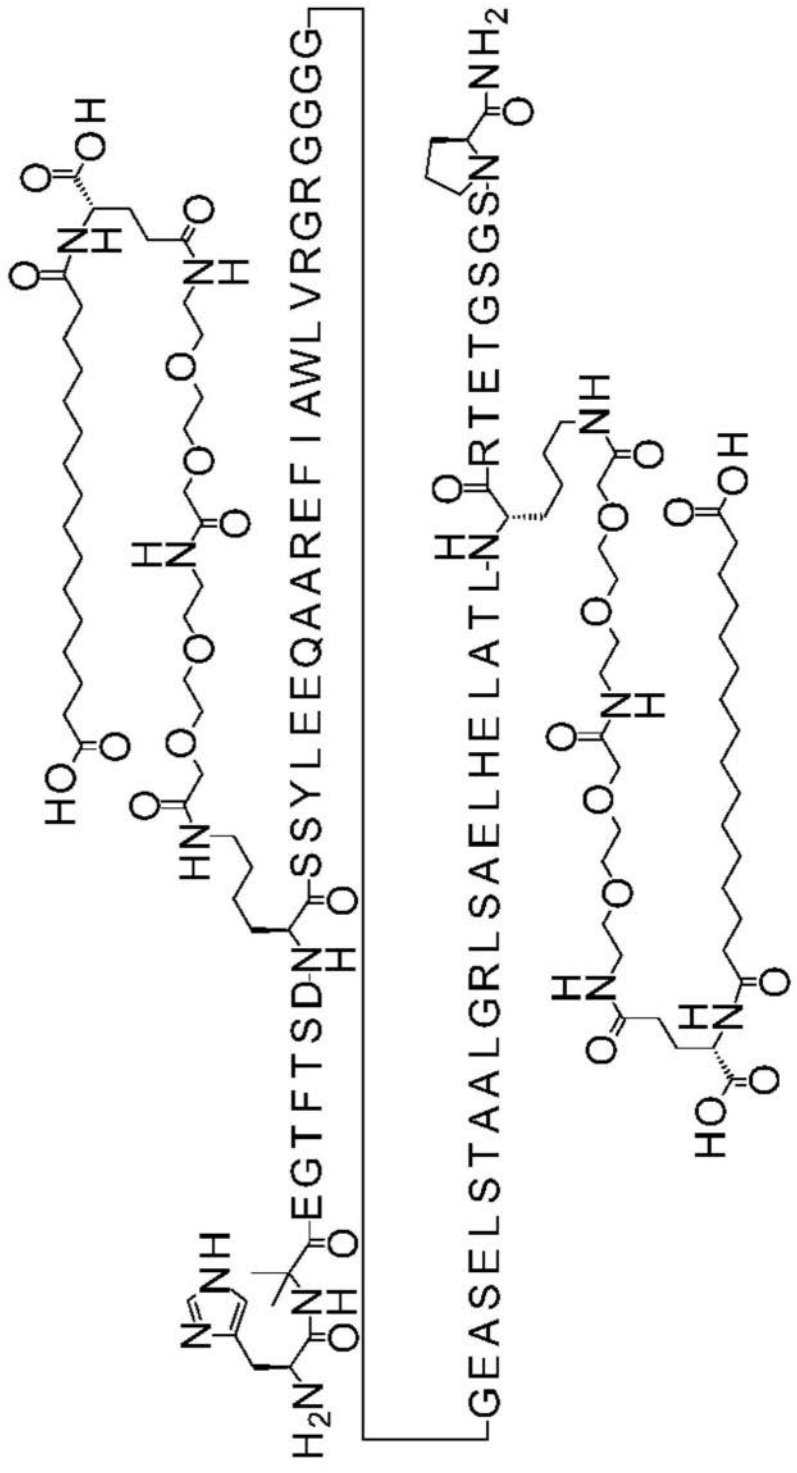


图82

化合物0263

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基-氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

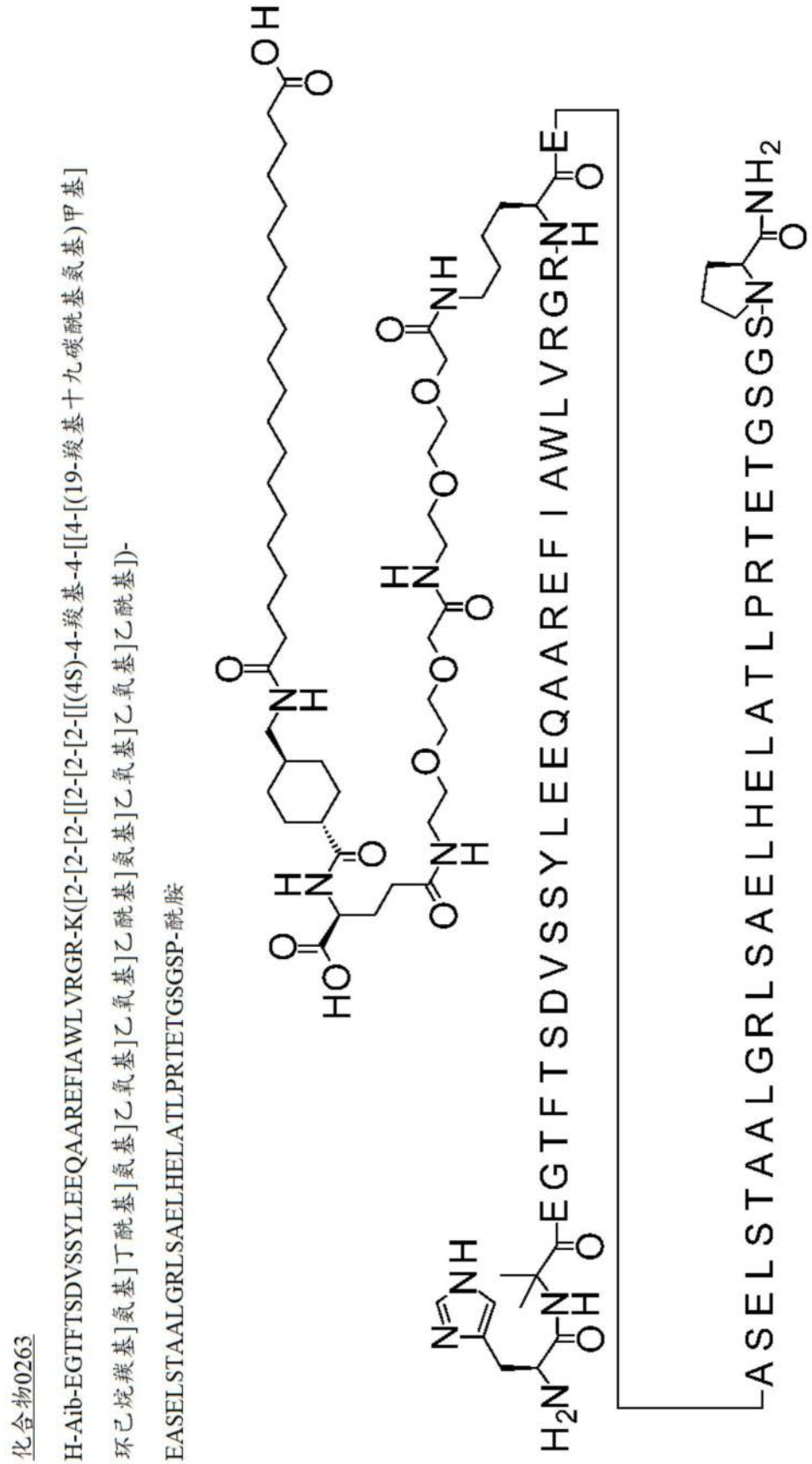


图83

化合物0264

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

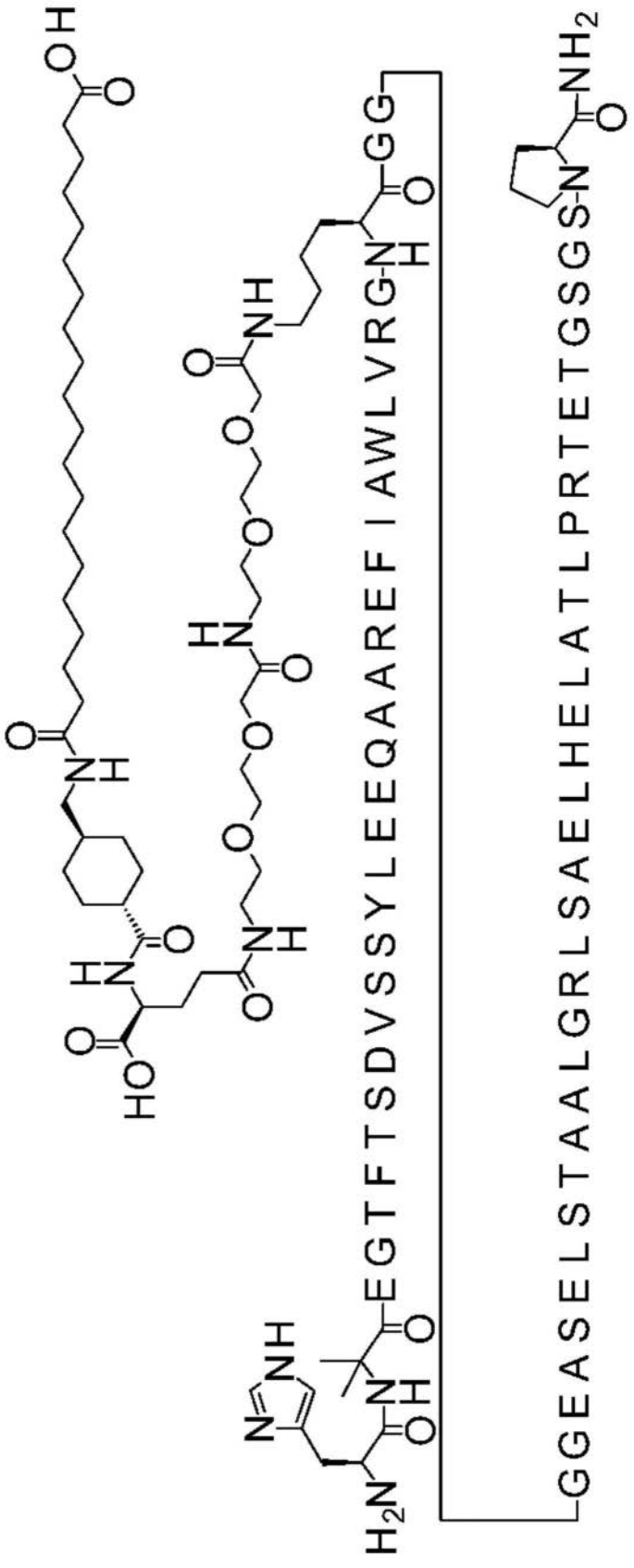


图84

化合物0265

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

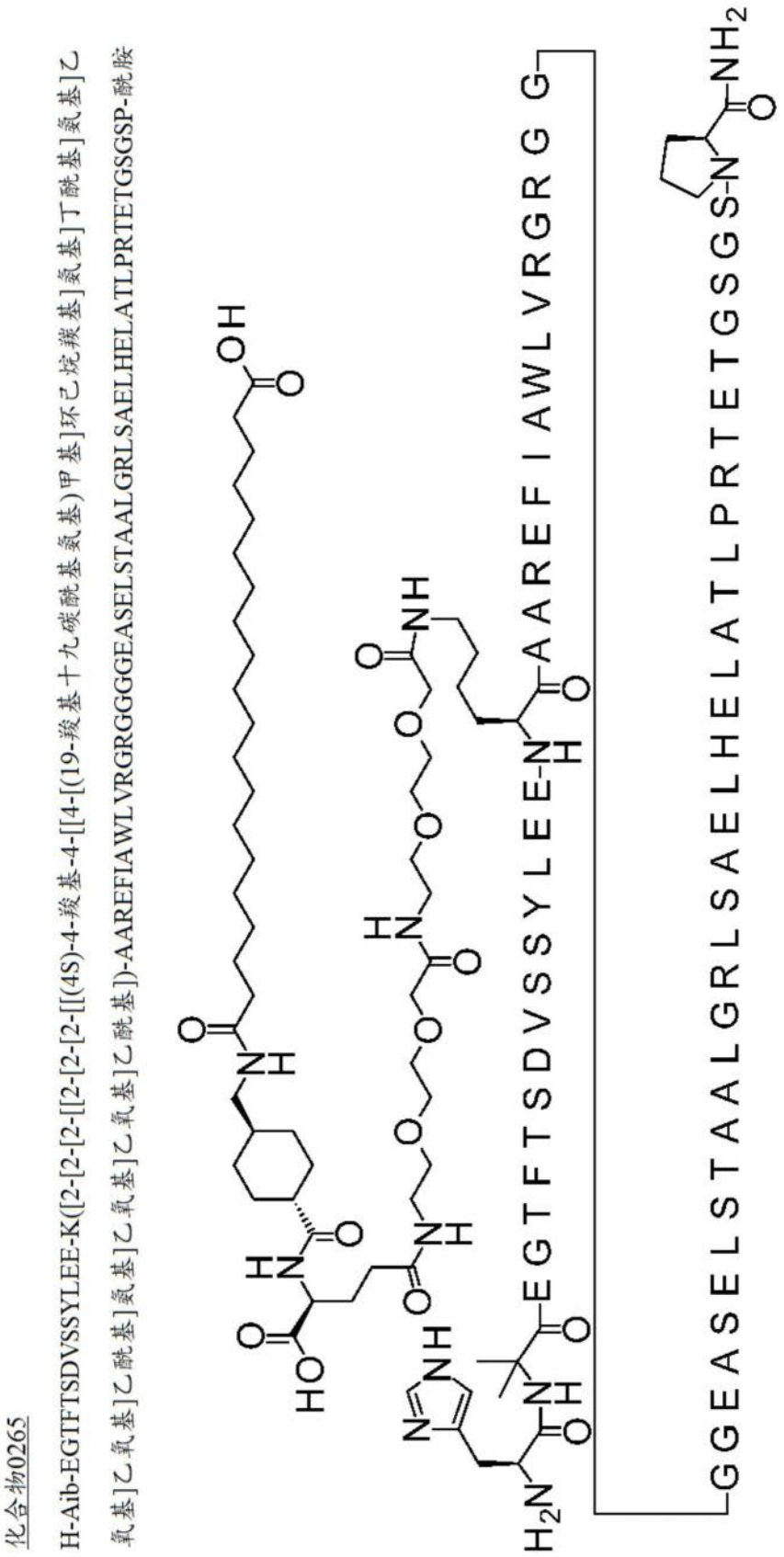


图85

化合物0266

H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

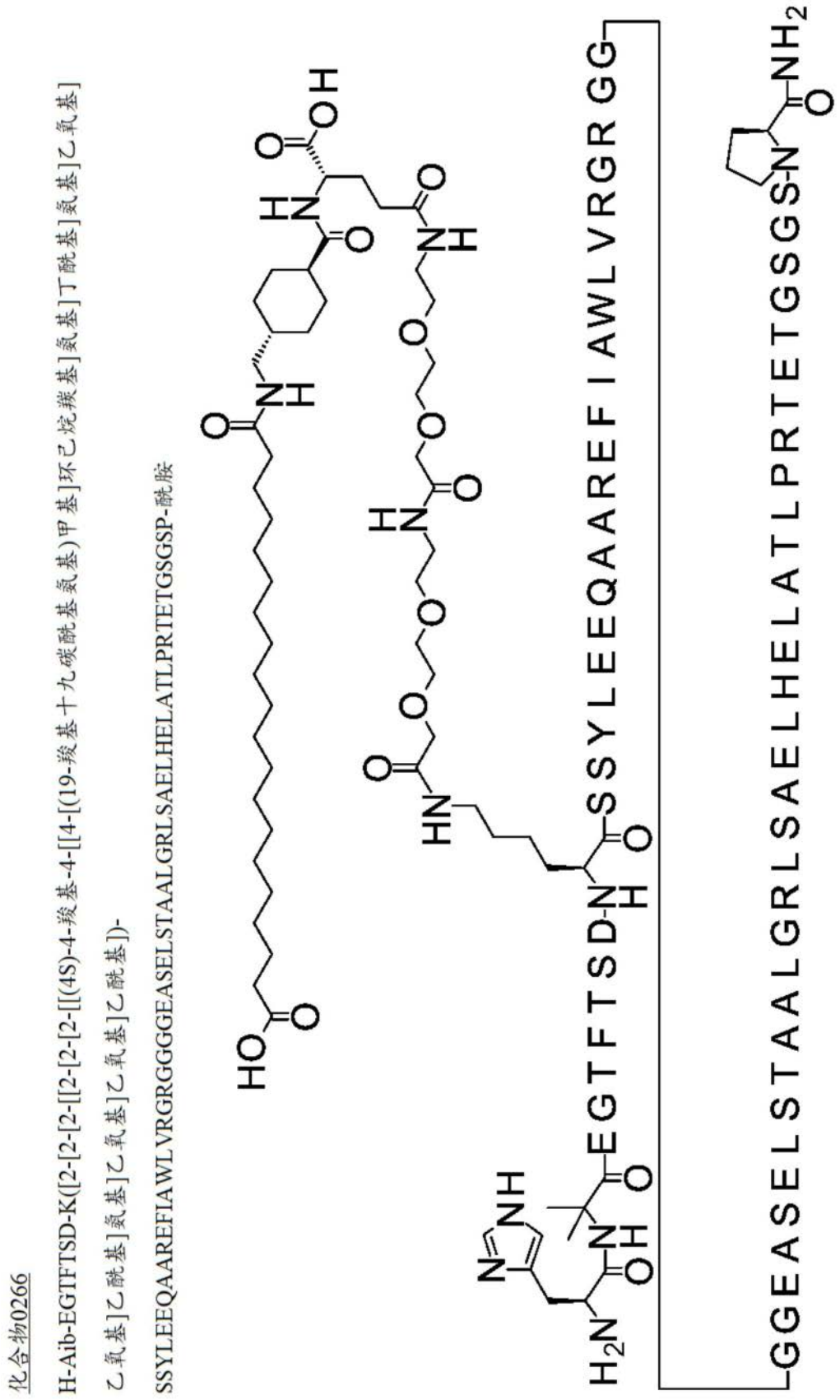


图86

化合物0267

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基)氨基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

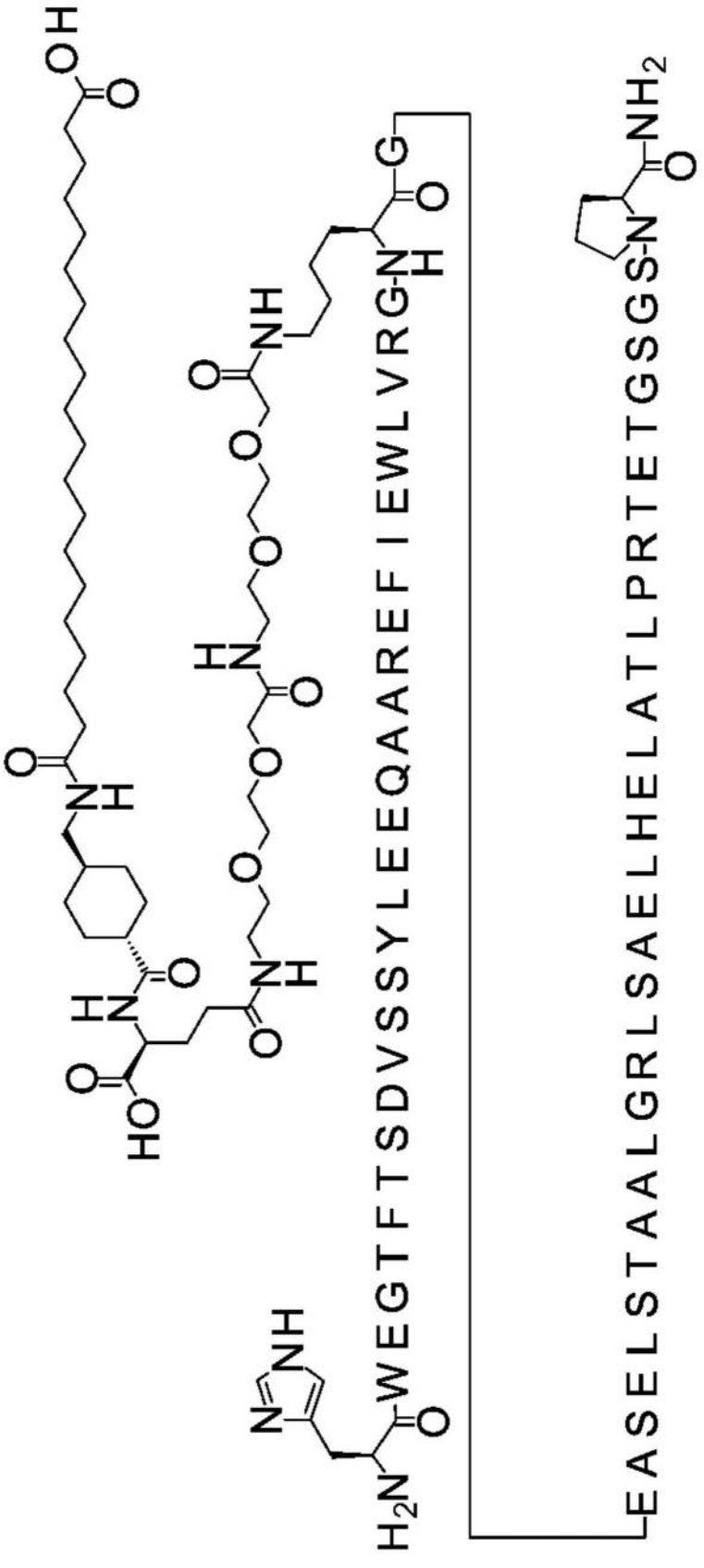


图87

化合物0268

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

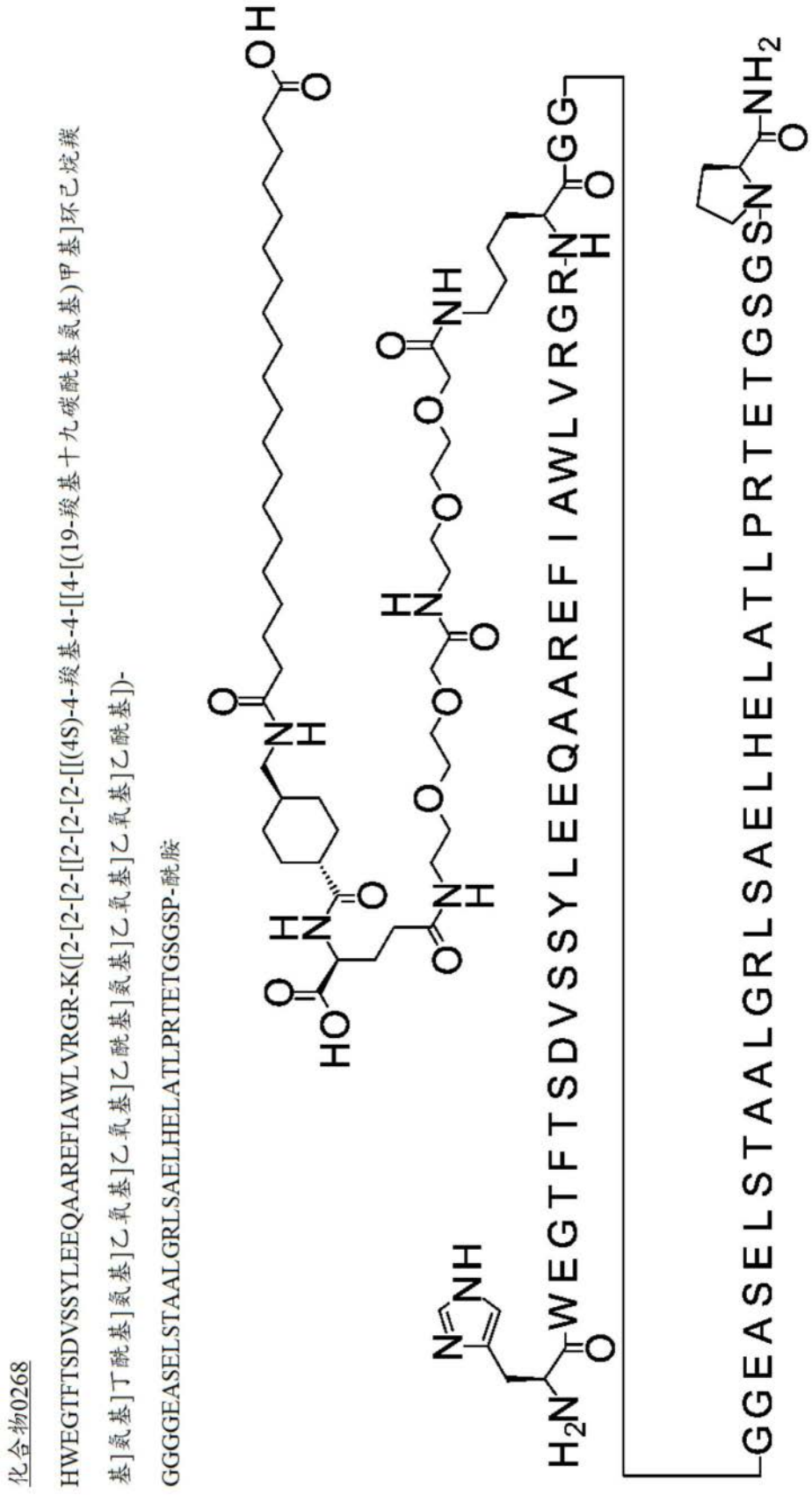


图88

化合物0269

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

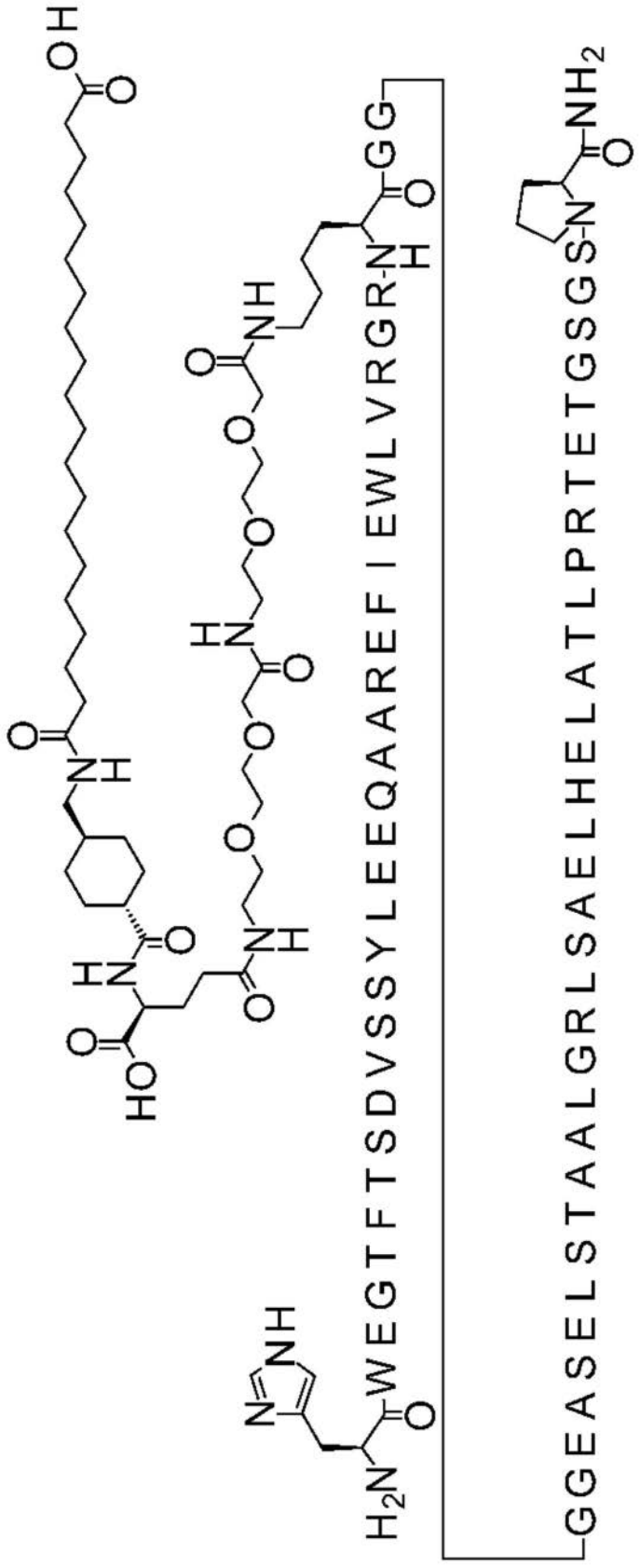


图89

化合物0270

HWEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

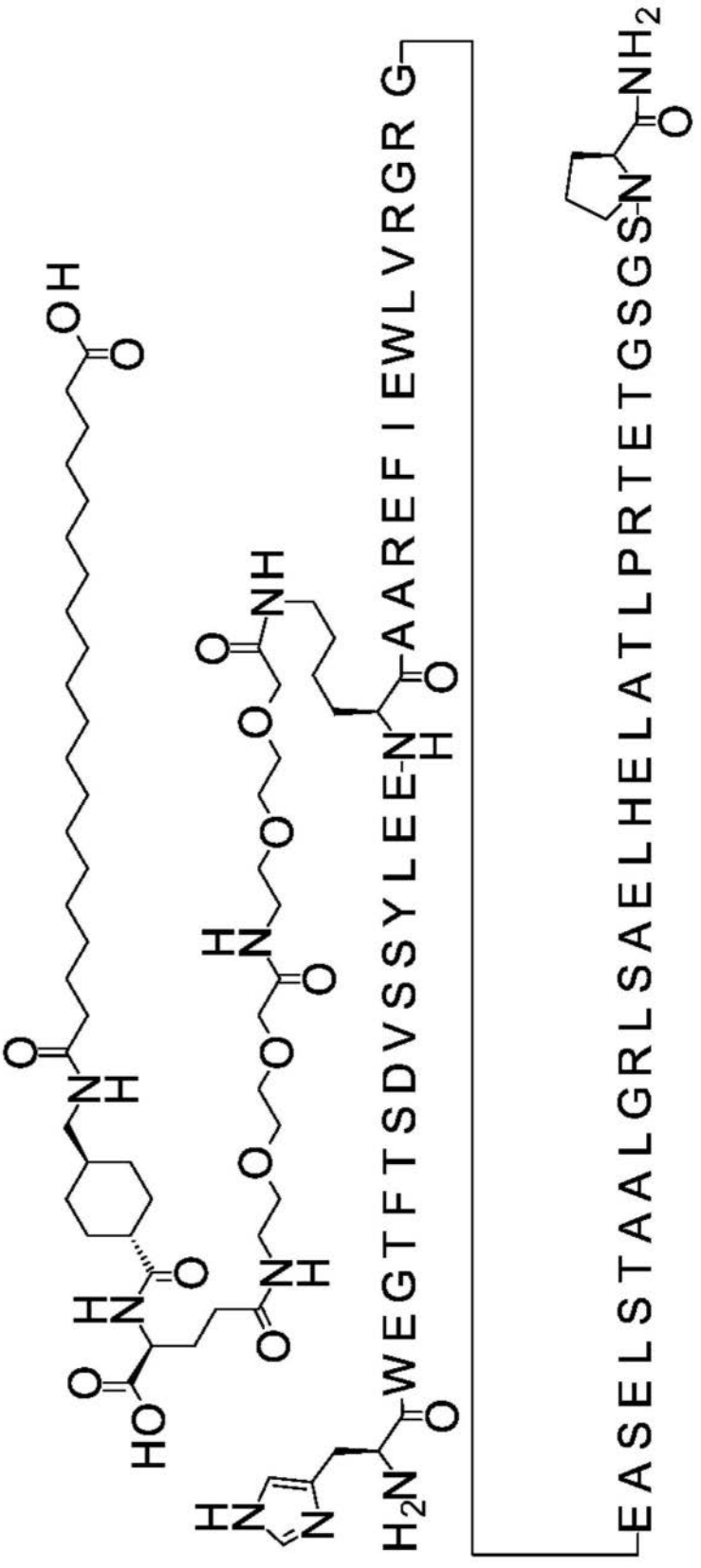


图90

化合物0271

HWEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

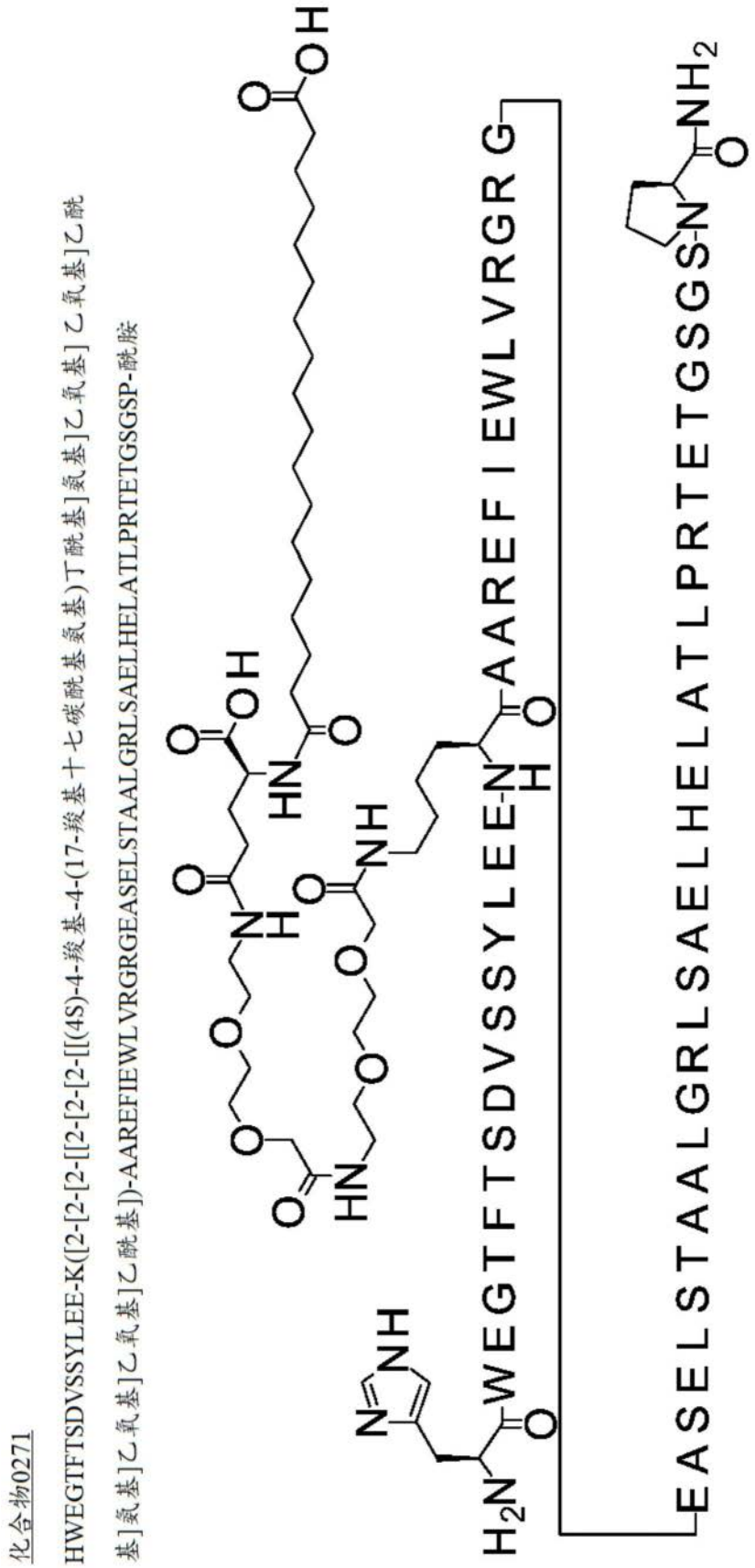


图91

化合物0272

HWEGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

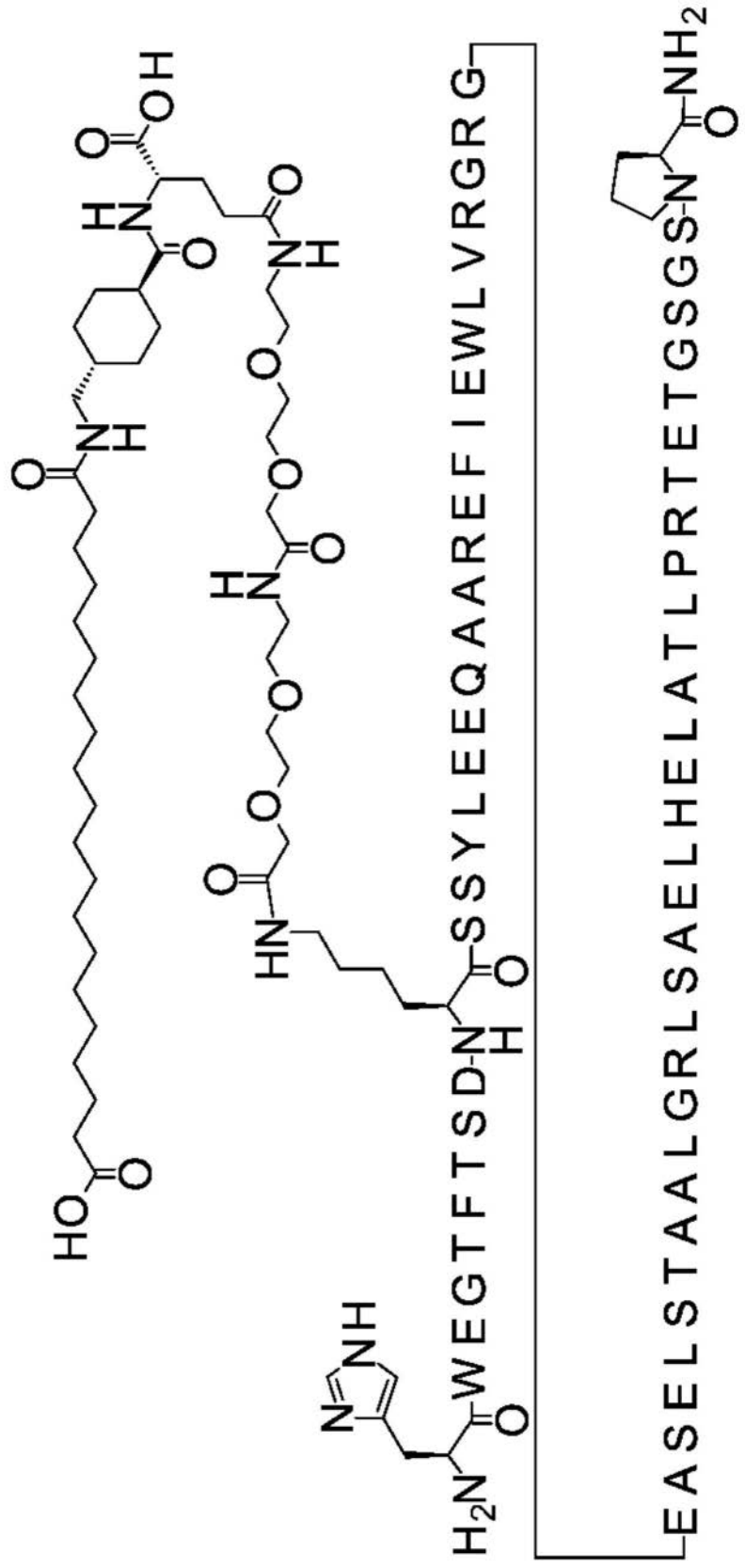


图92

化合物0273

HWEGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

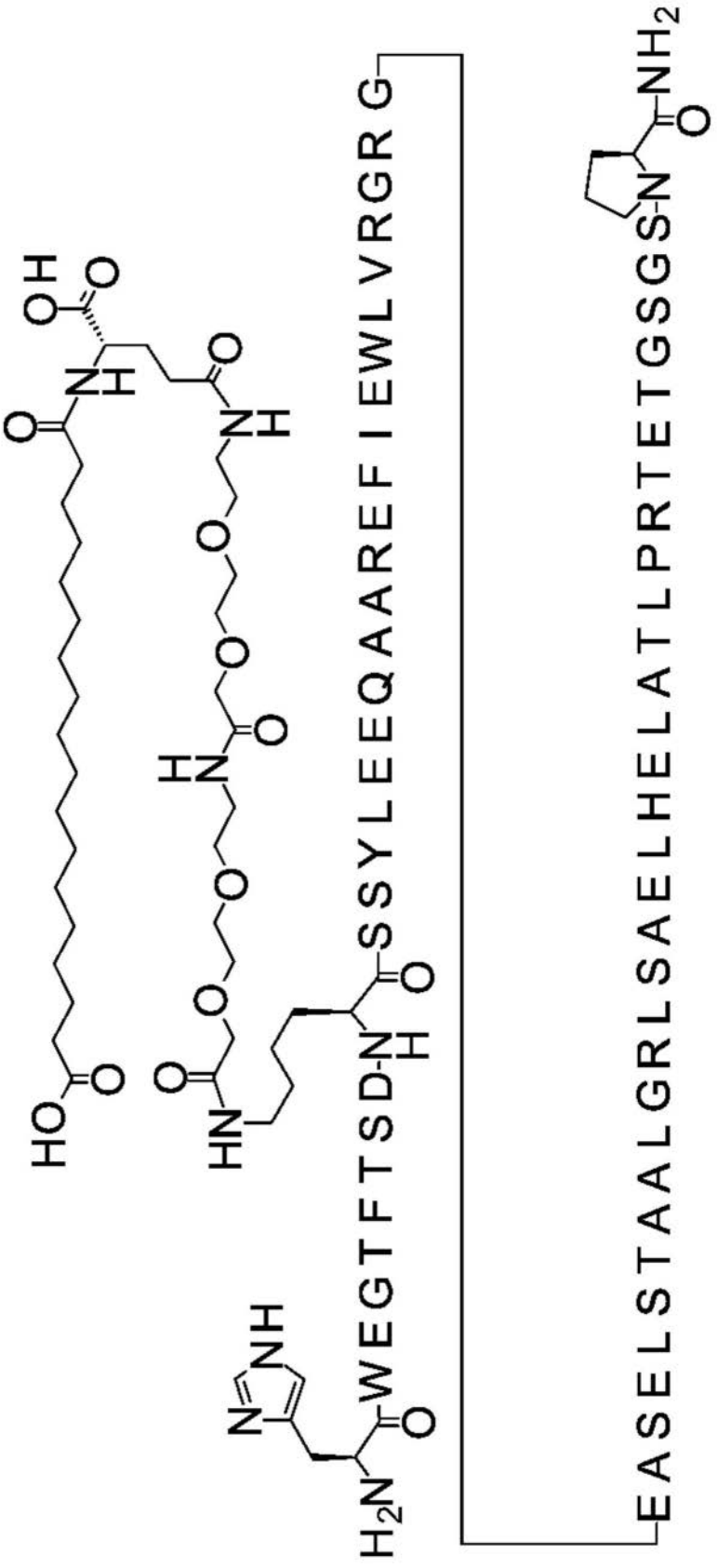


图93

化合物0280

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-GGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-LATLPRTETGSGSP-酰胺

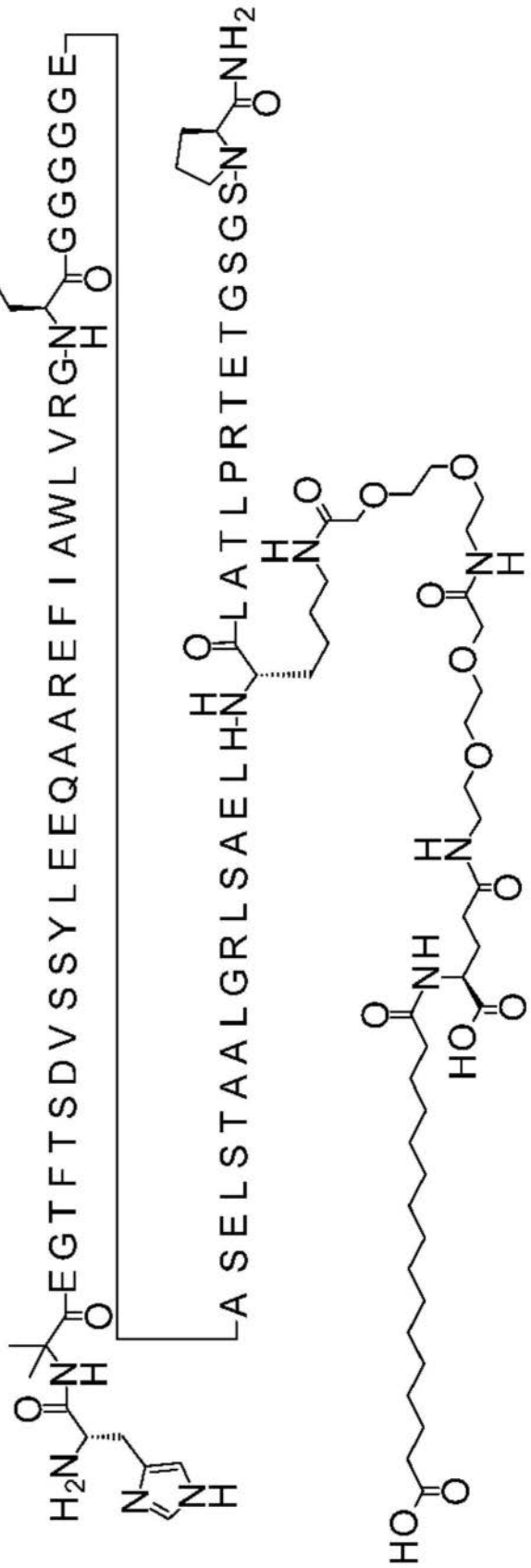


图94

化合物0281

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-GGGGGEASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-TLPRTETGSGSP-酰胺

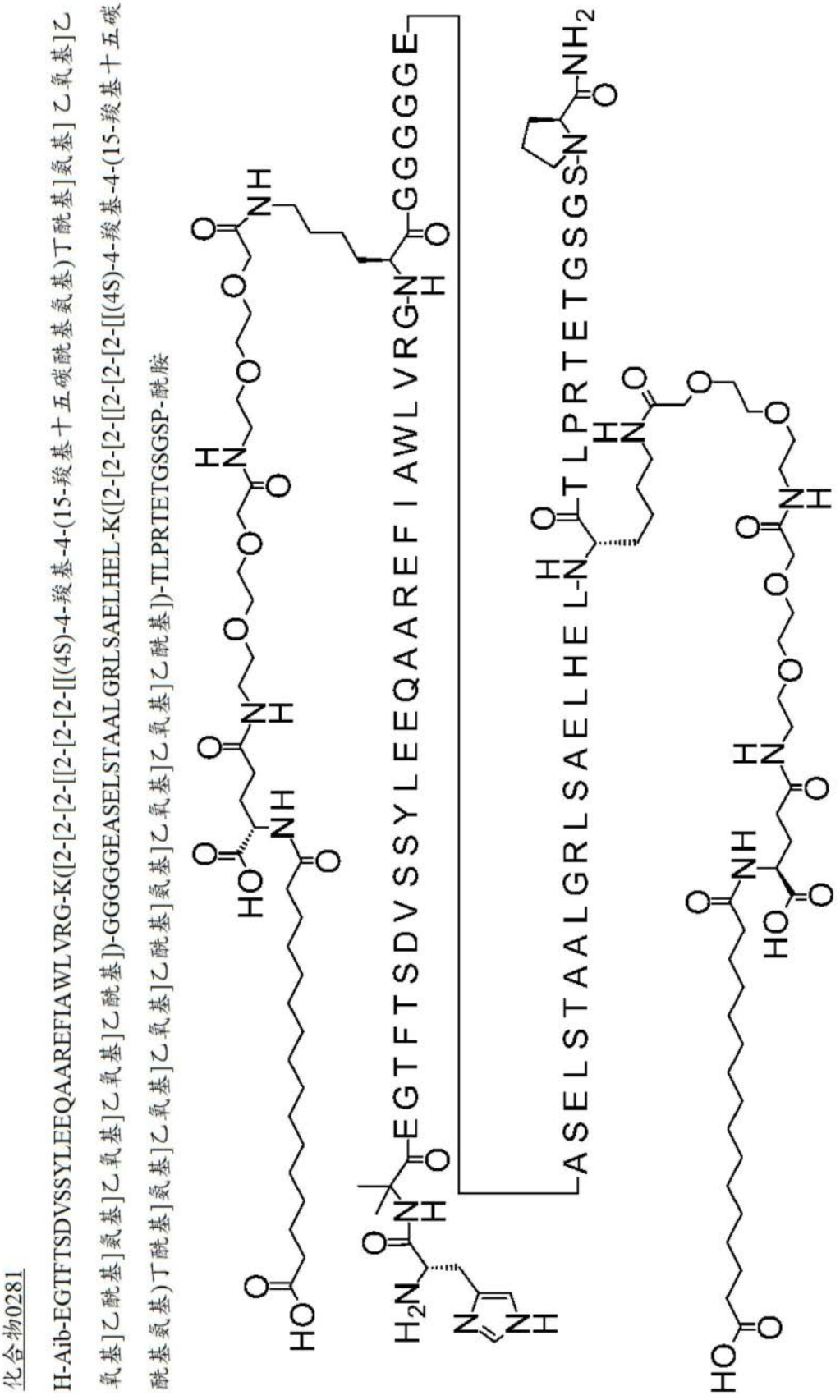


图95

化合物0284

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-GGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-RTETGSGSP-酰胺

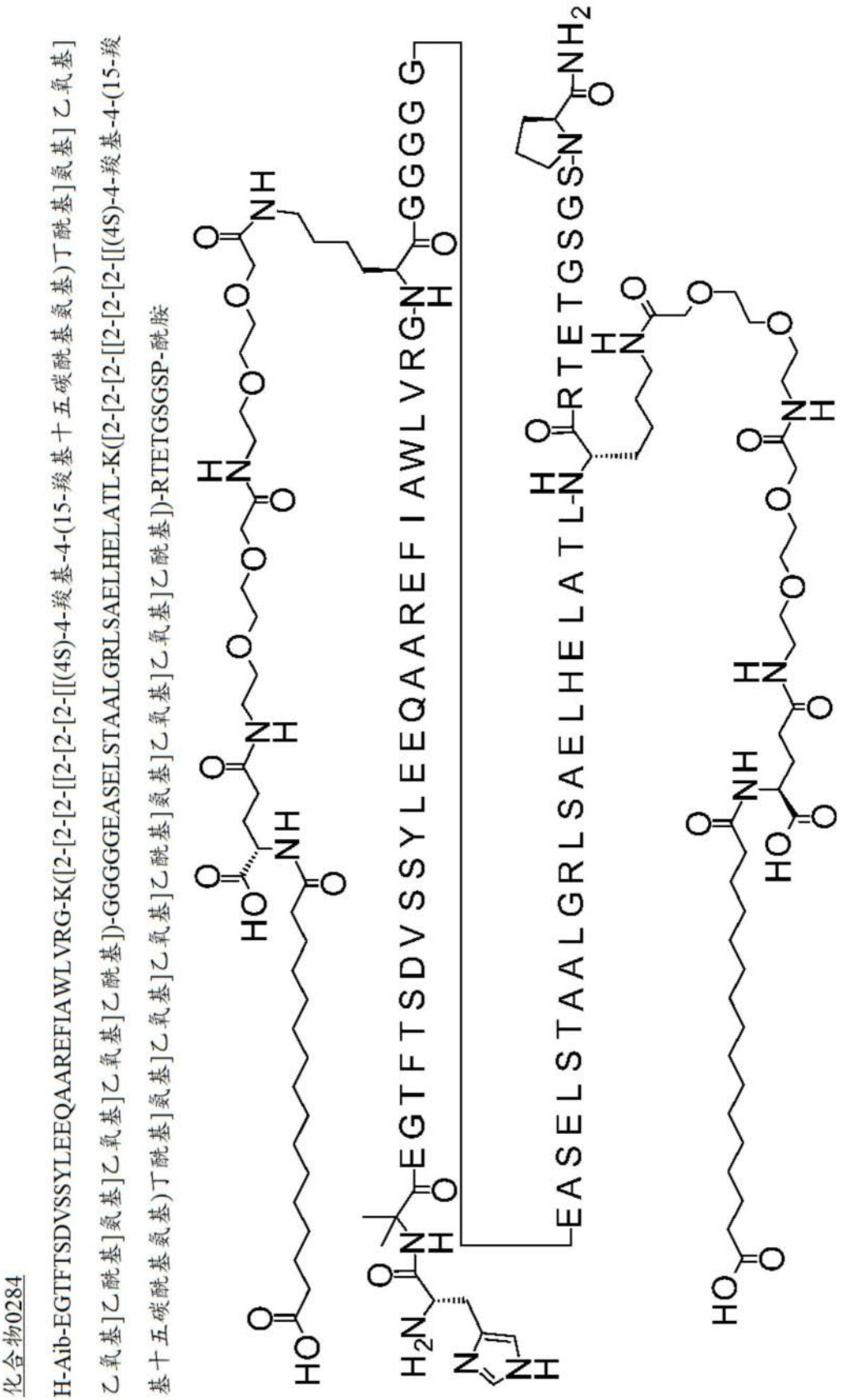


图96

化合物0285

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRG-K([2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-GGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETG-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-GSP-酰胺

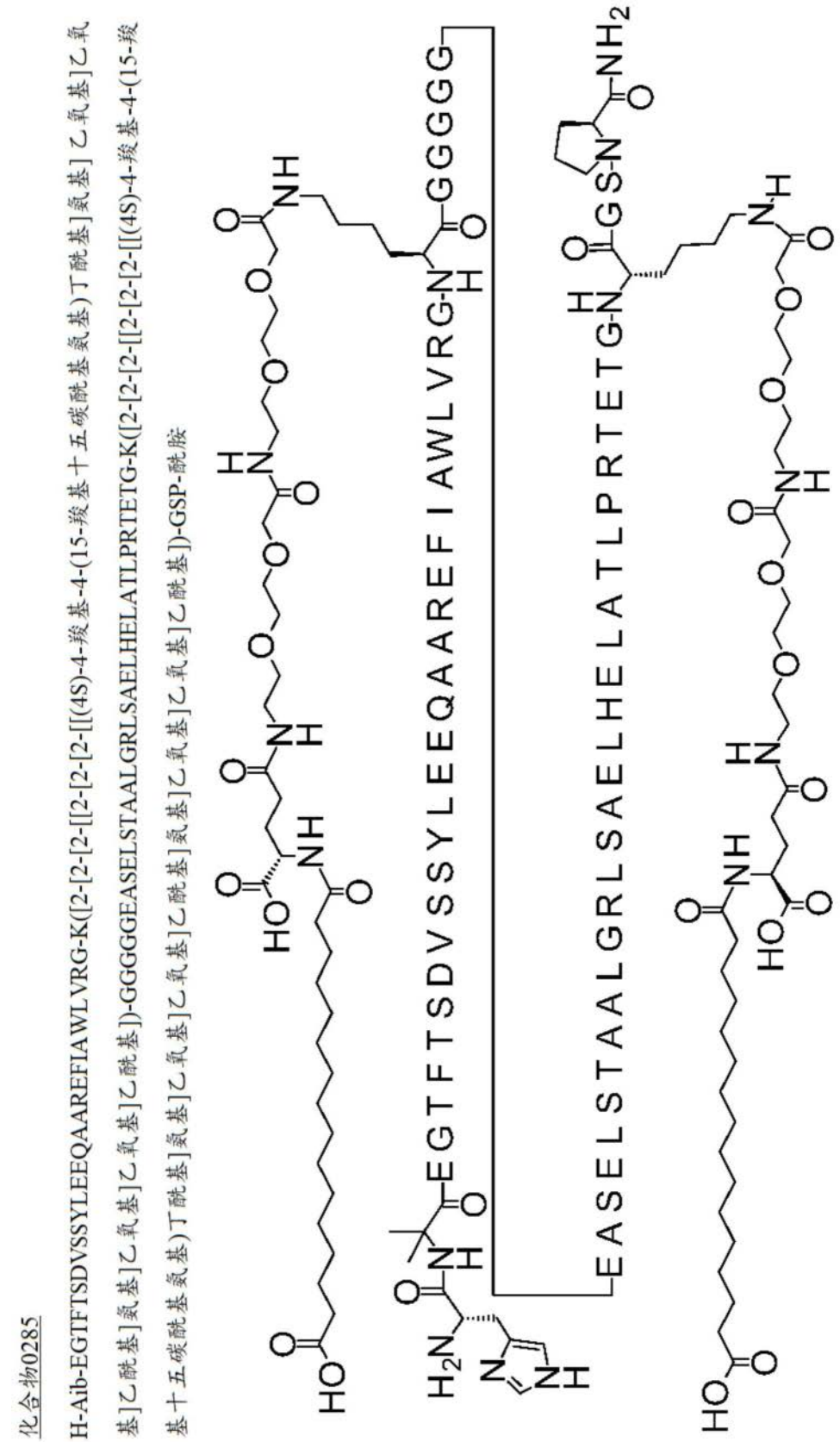


图97

化合物0292

H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-SSYLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

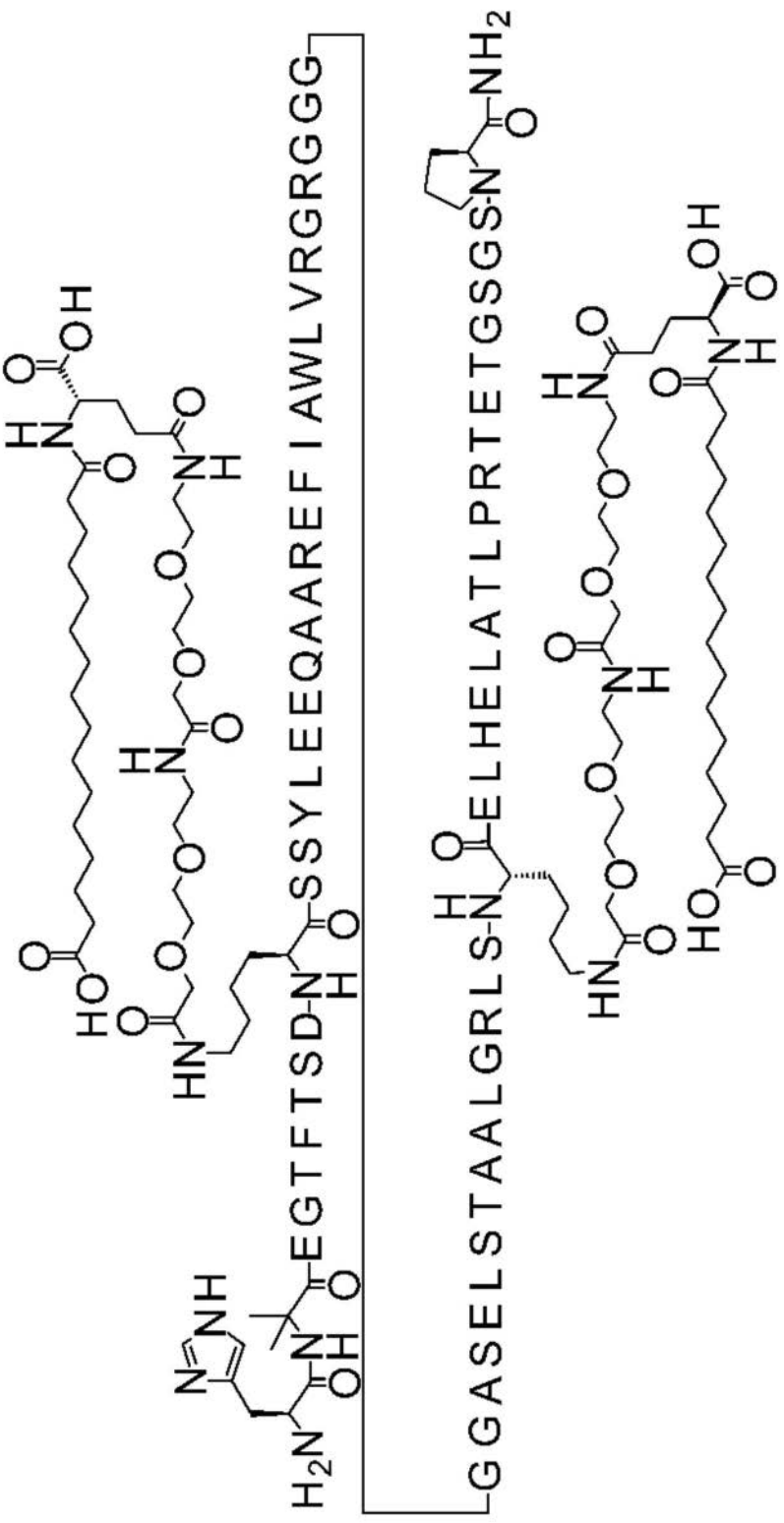


图98

化合物0294

H-Aib-EGTFTSDVSSYLE-K([2-[2-[2-[[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-QAAREFIAWLVRGRGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

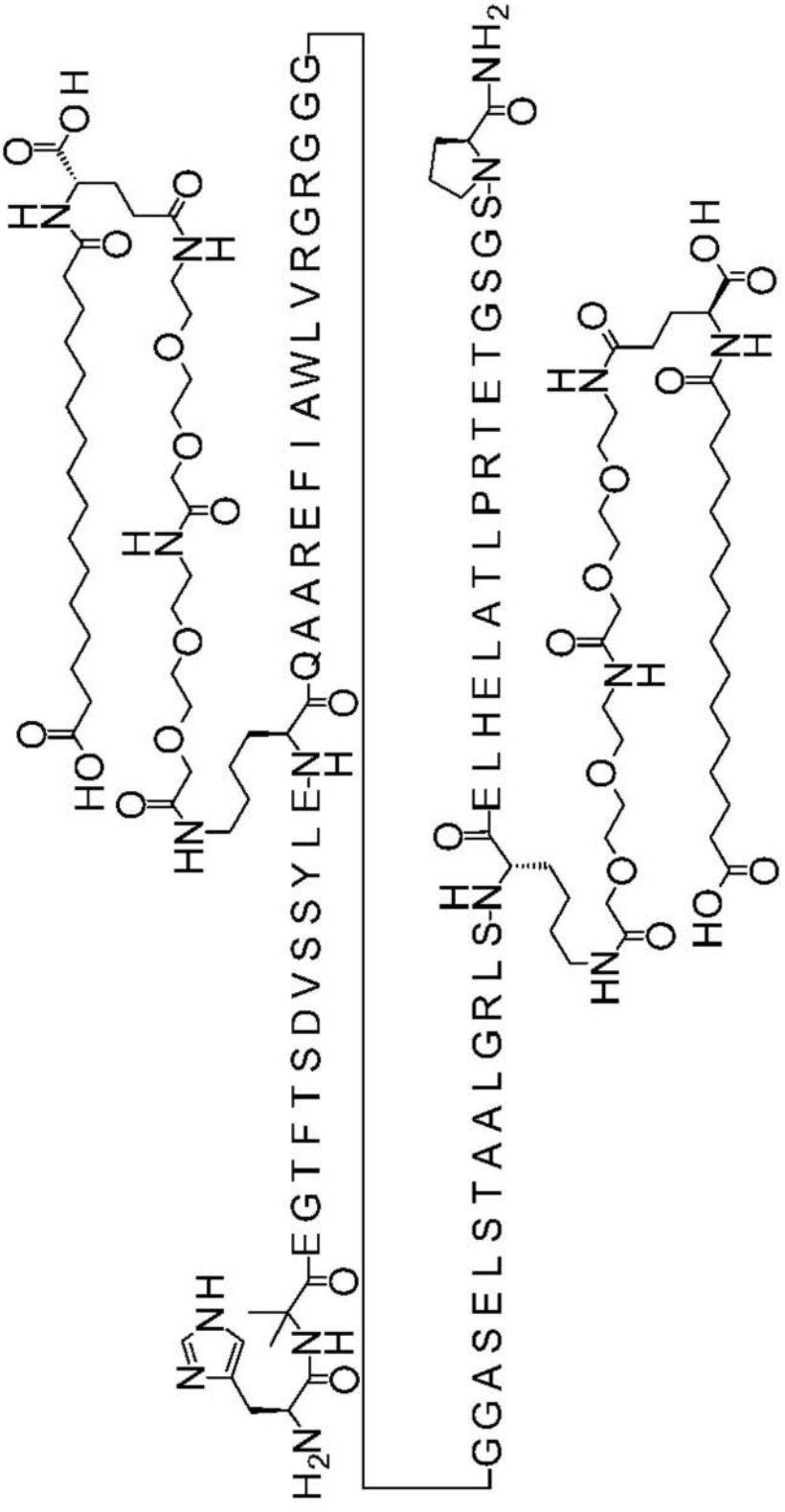


图99

化合物0295

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIAWLVRGRGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

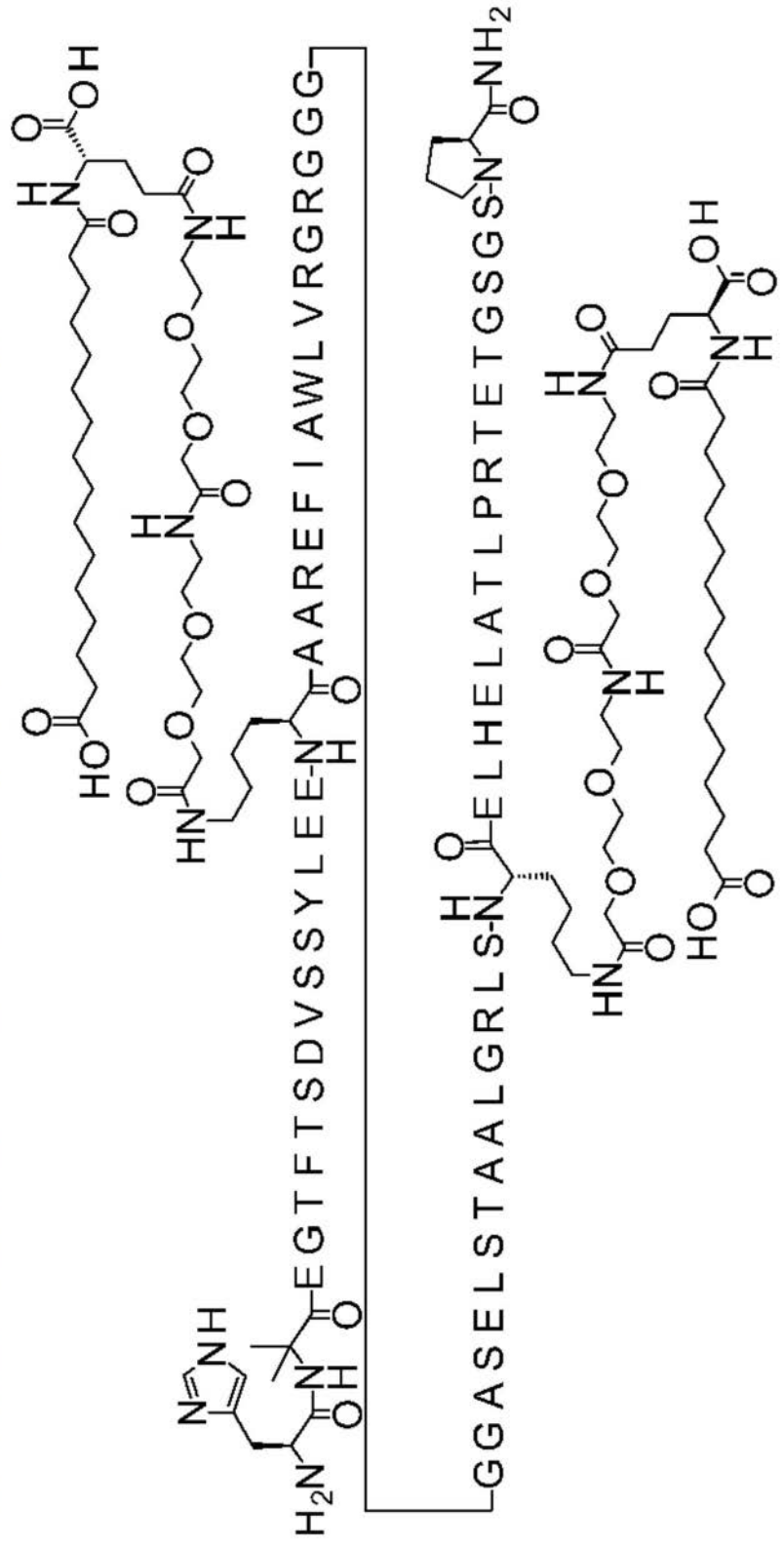


图100

化合物0296

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLVRGRGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

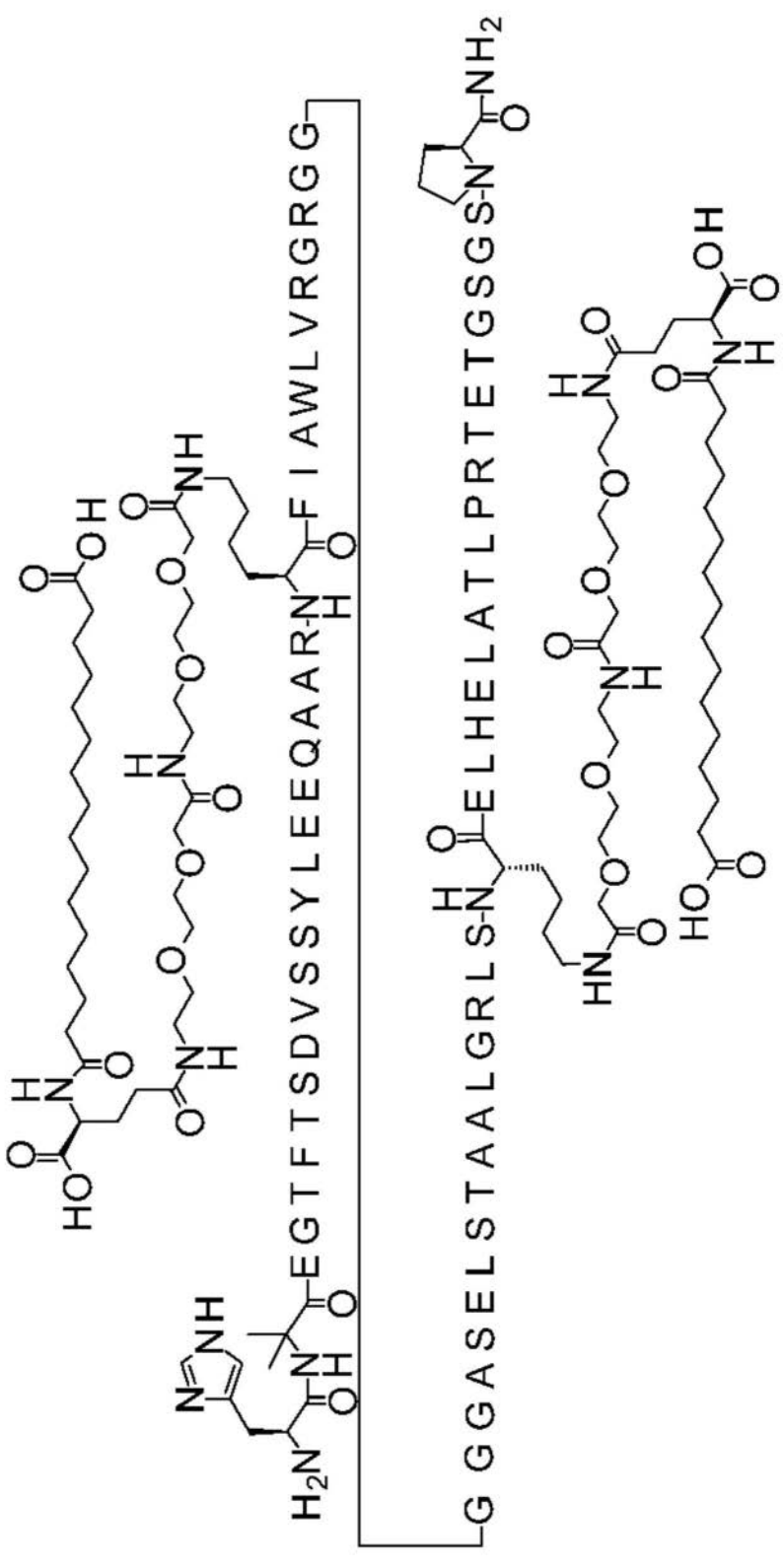


图101

化合物0297

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVR-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-RGGGGGASELSTAALGRLS-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-ELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

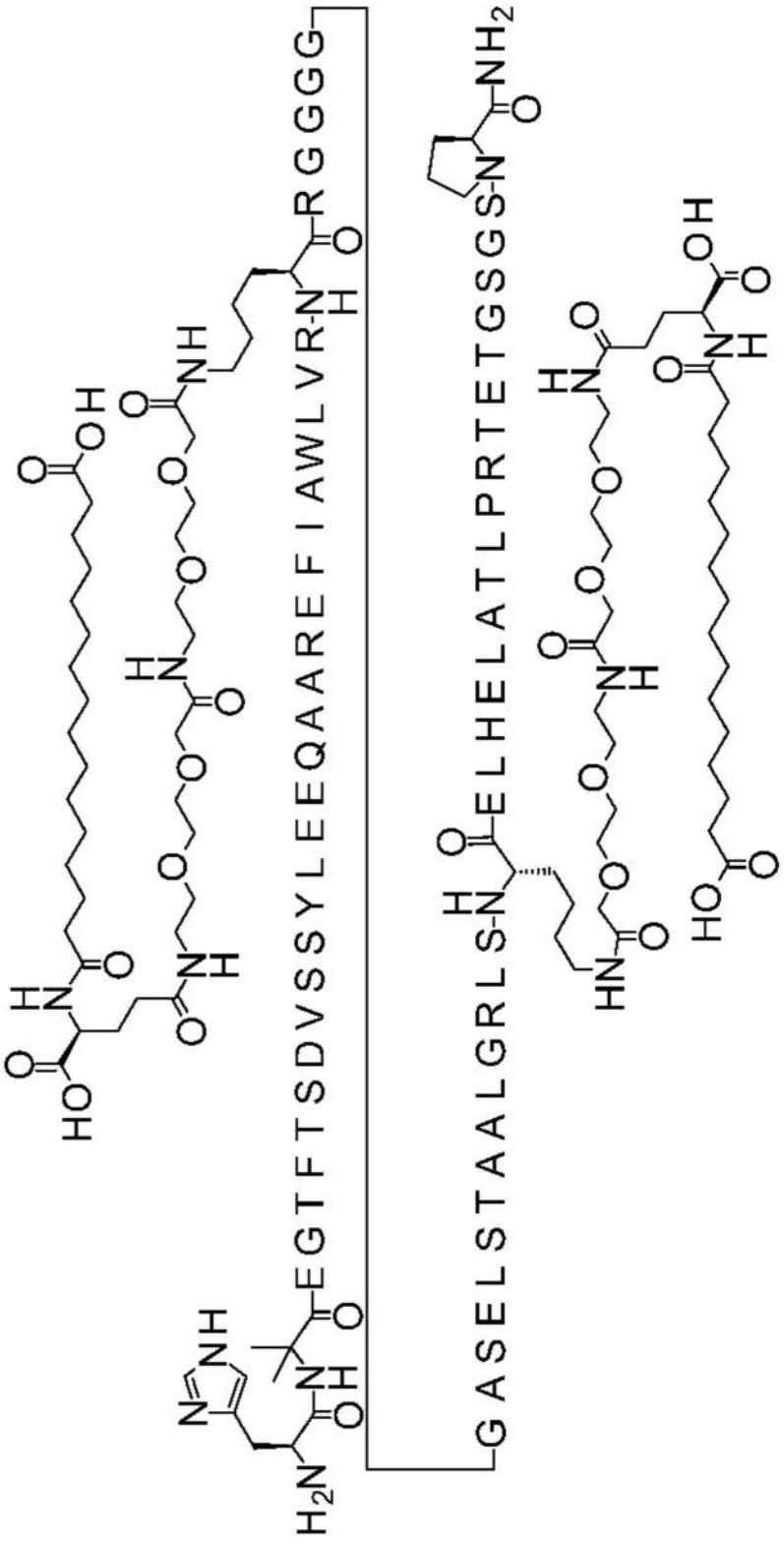


图102

化合物0299

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-LATILPRTETGSGSP-酰胺

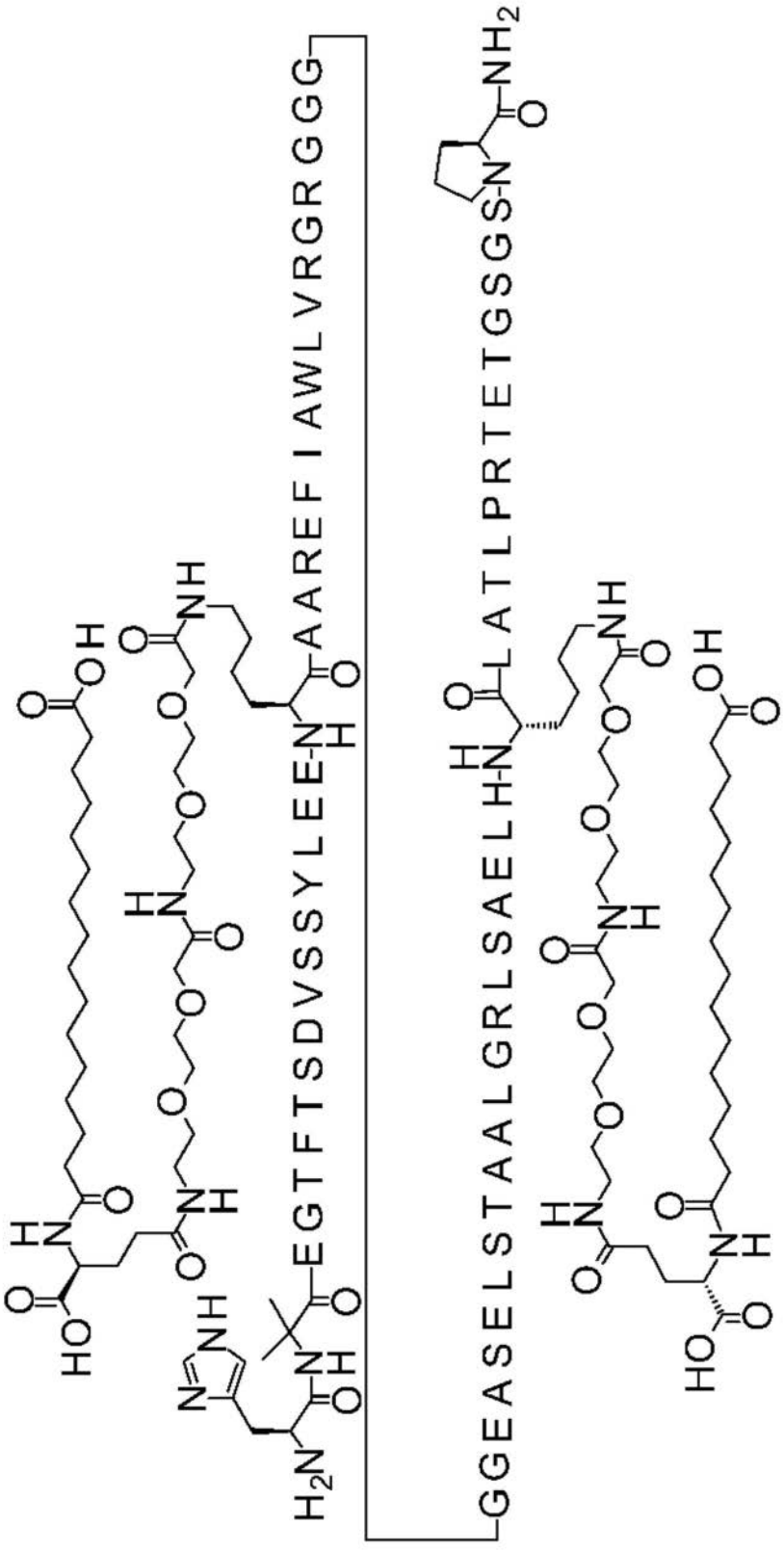


图103

化合物0396

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHEL-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-TLPRTETGSGSP-酰胺

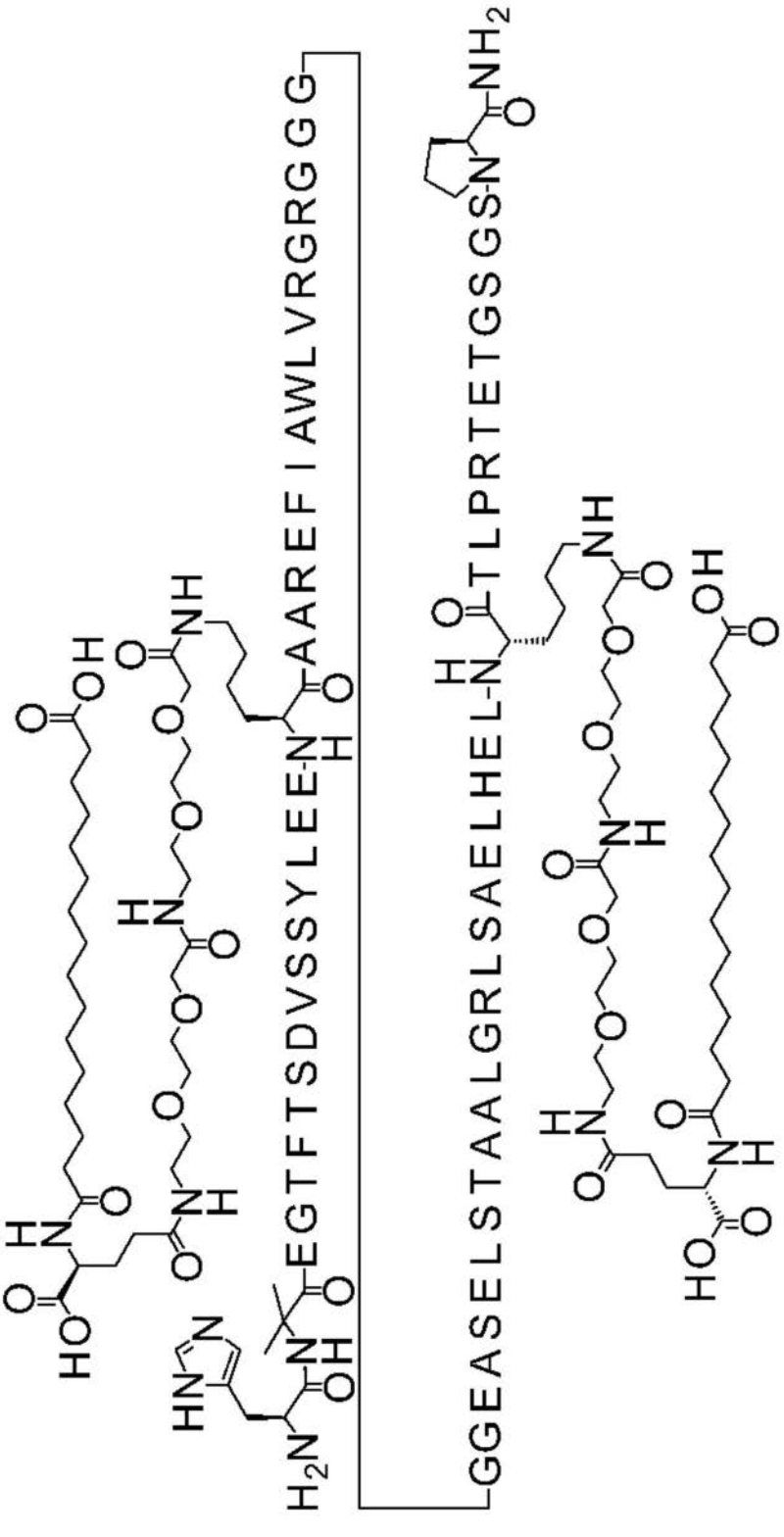


图104

化合物0397

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATL-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-RTETGSGSP-酰胺

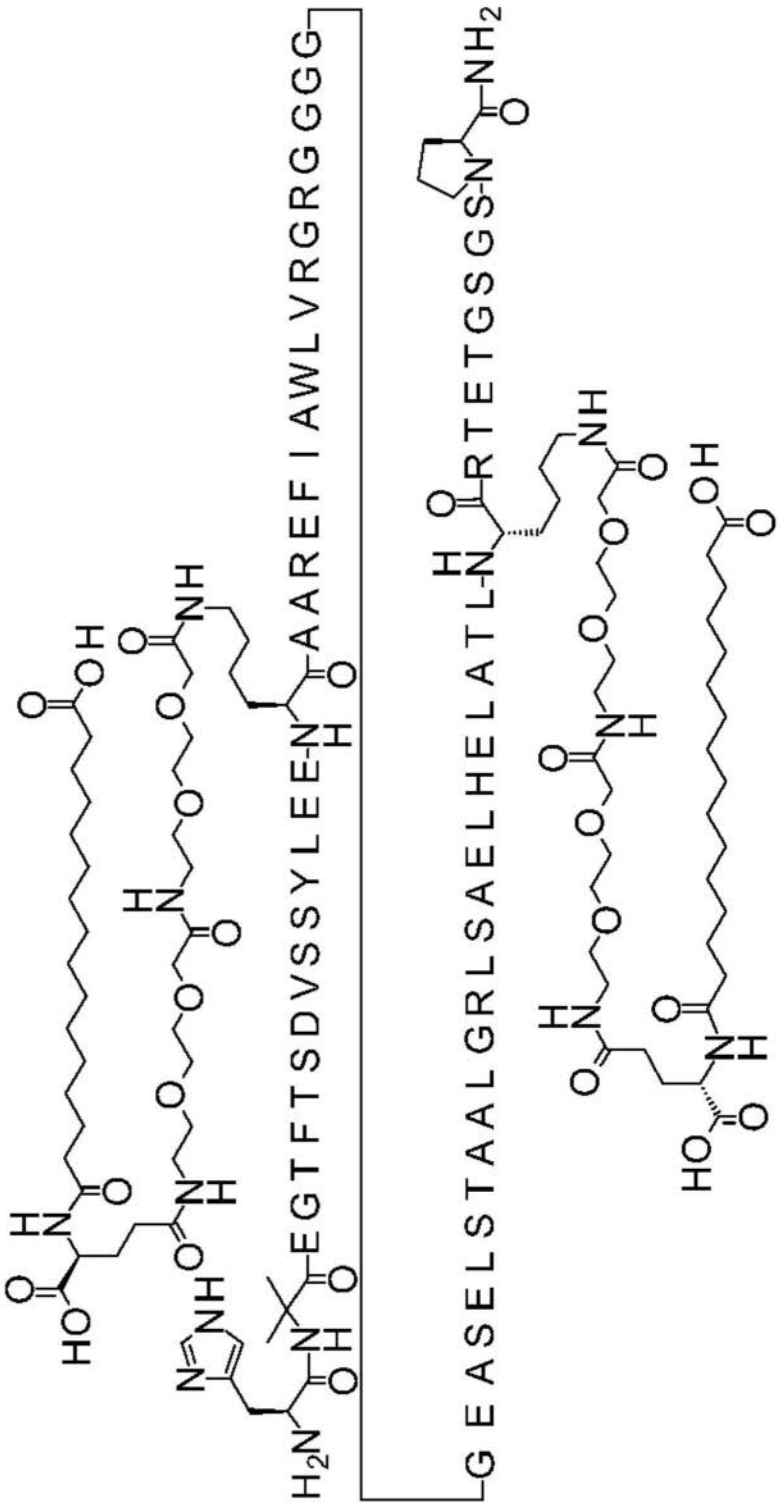


图105

化合物0411

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETG-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GSP-酰胺

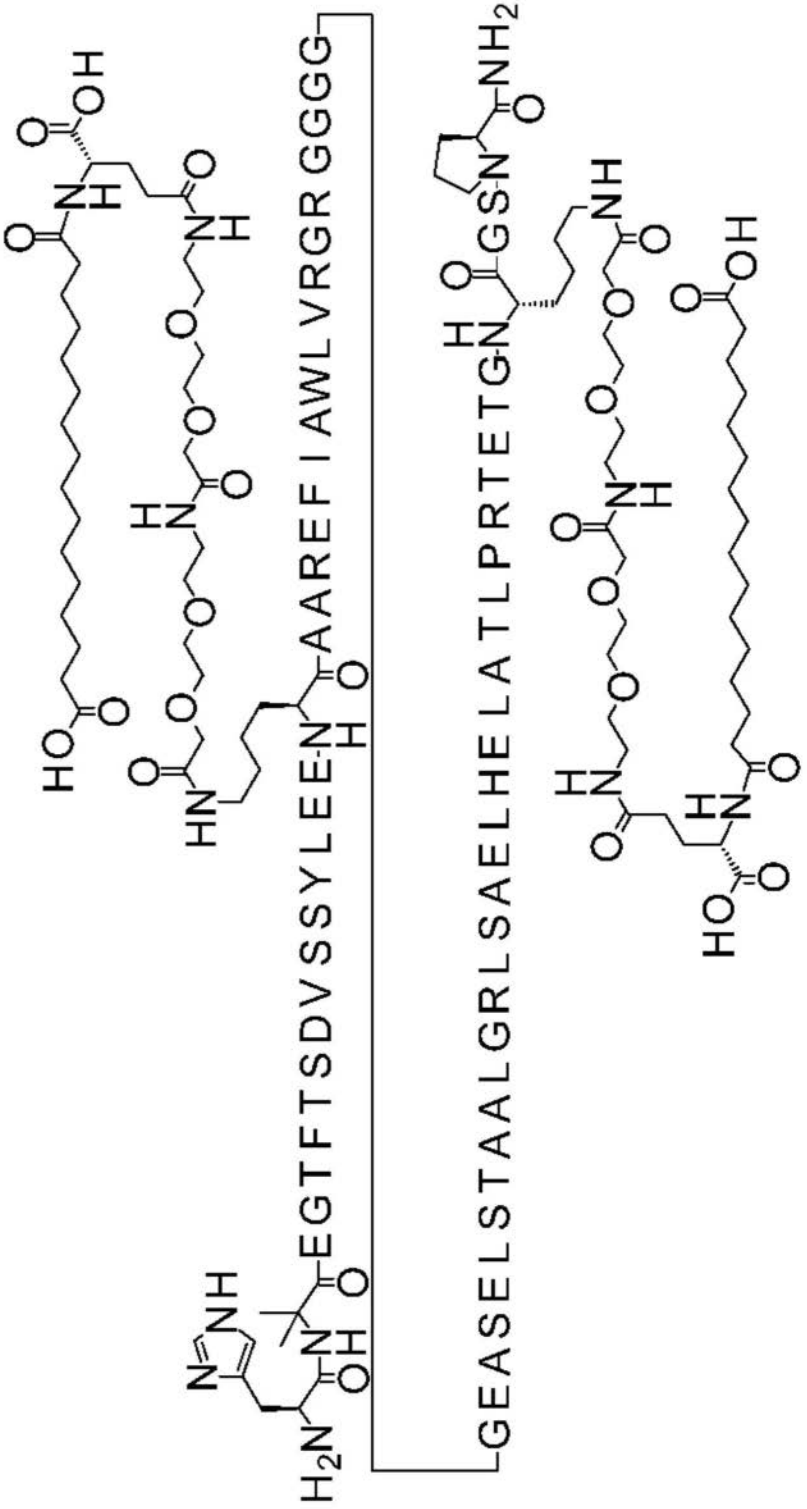


图106

化合物0414

HAEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

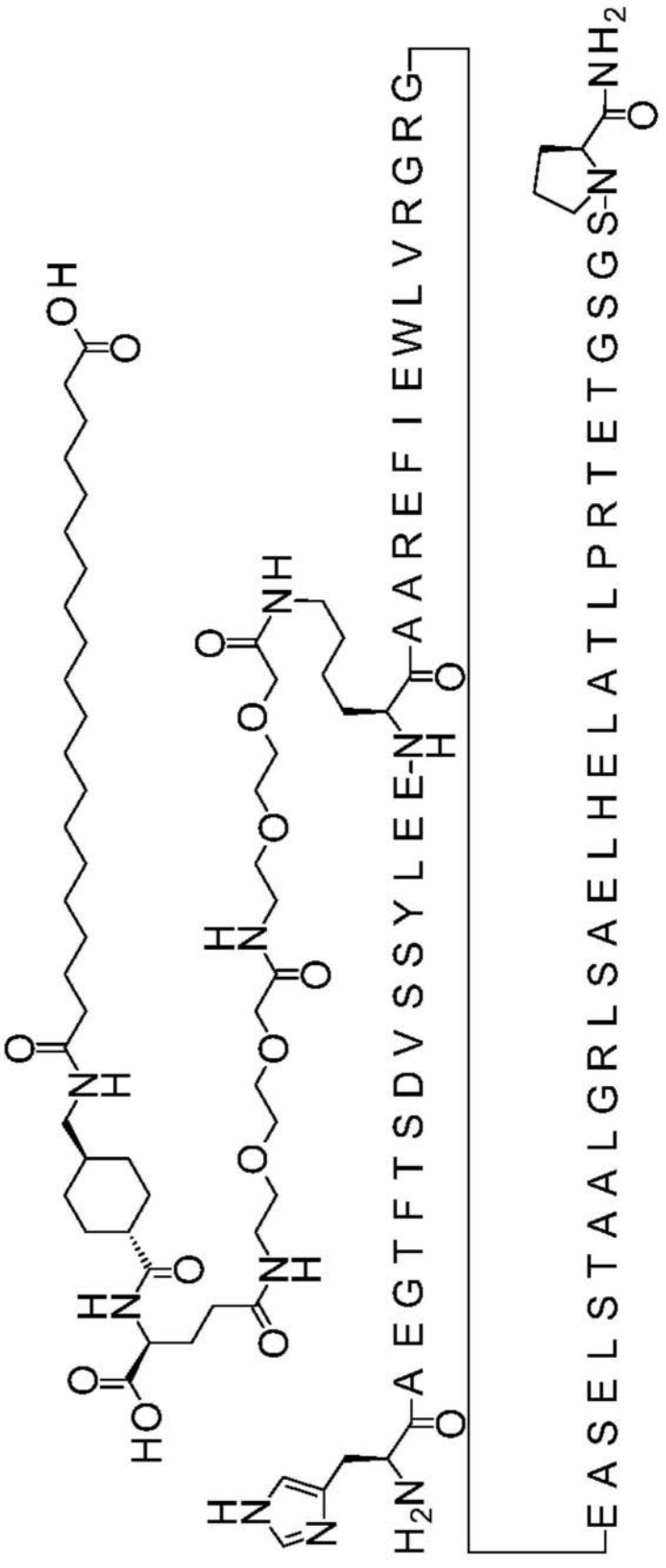


图107

化合物0415

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

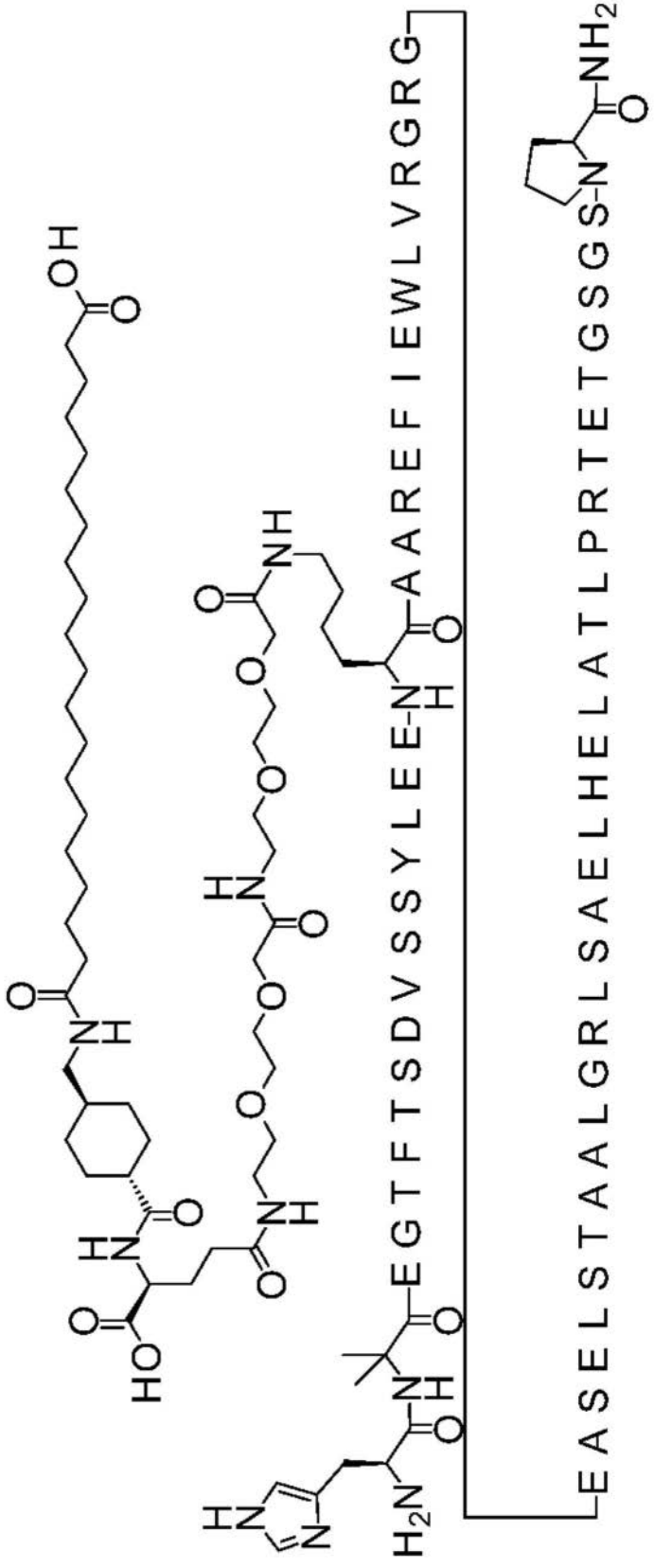


图108

化合物0416

HAEGTFTS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-VSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

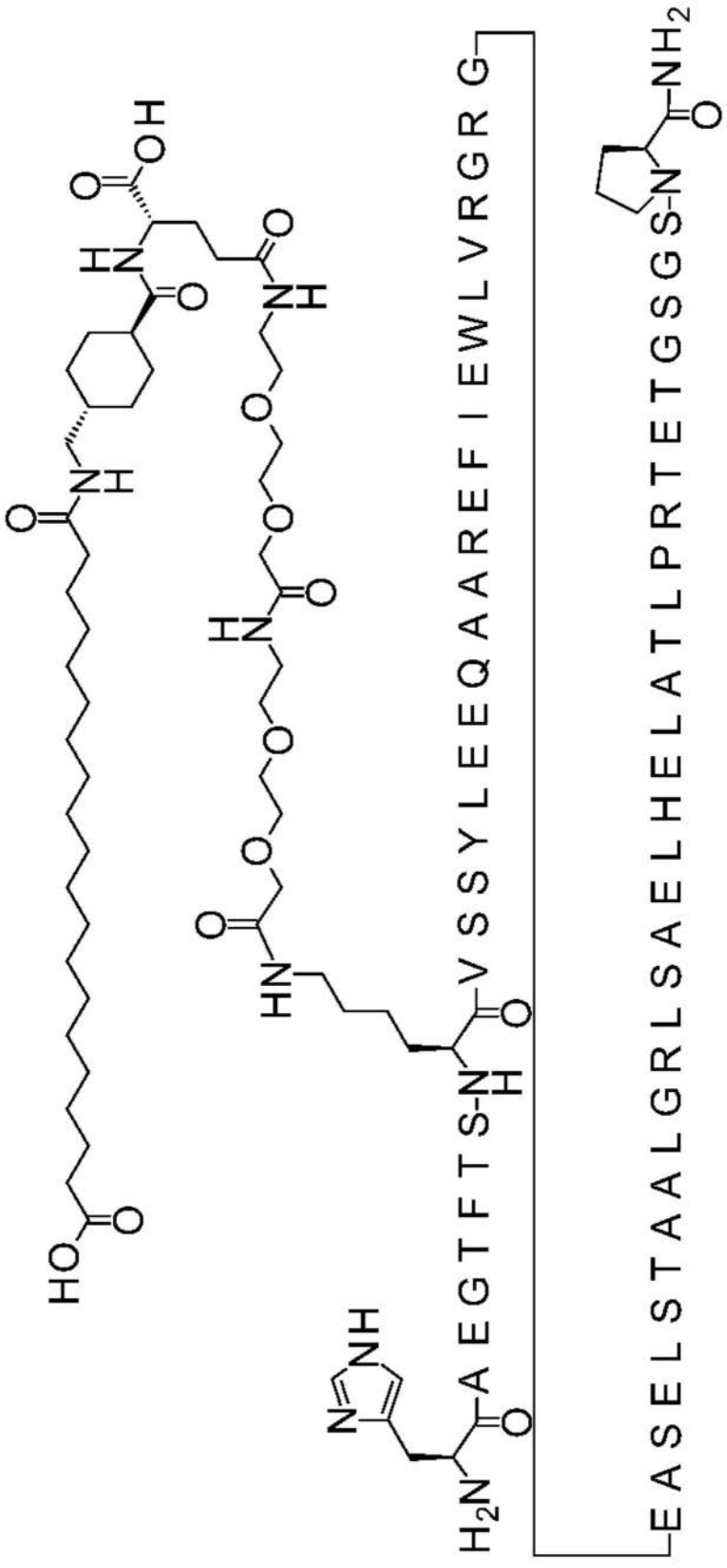


图109

化合物0417

H-Aib-EGTFTS-K([2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-

VSSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

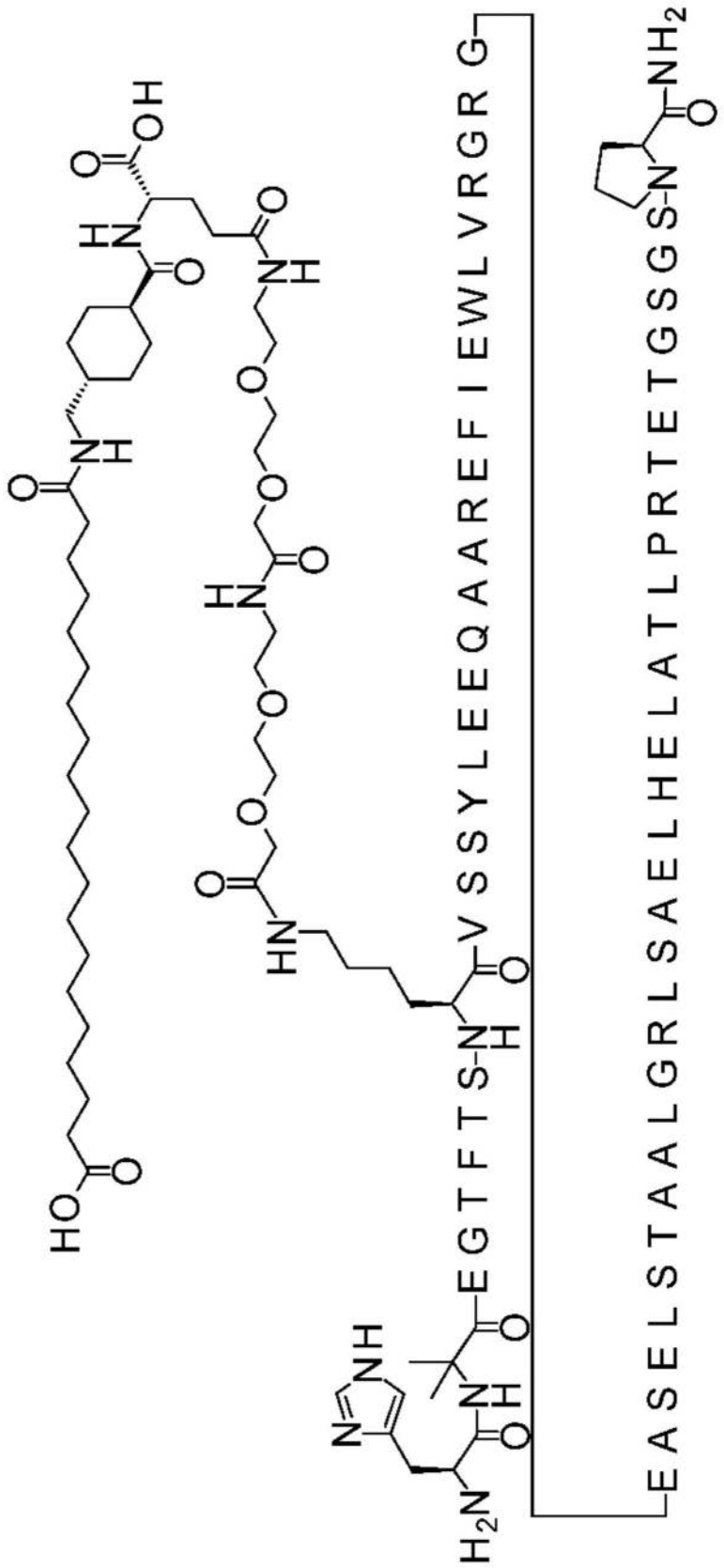


图110

化合物0431

HAEGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基] 乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

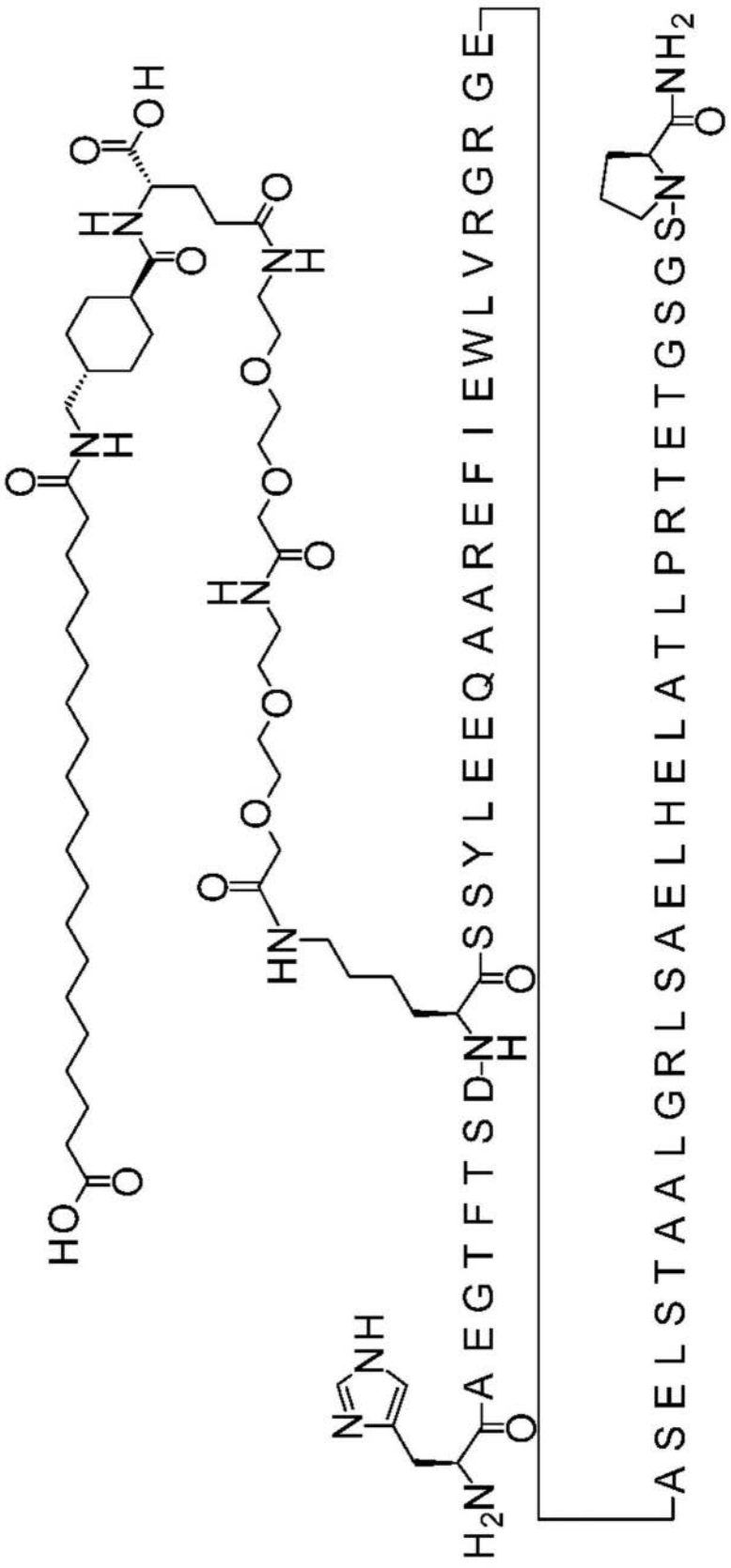


图111

化合物0433

HWEGTFTSD-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]己酰基])-SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

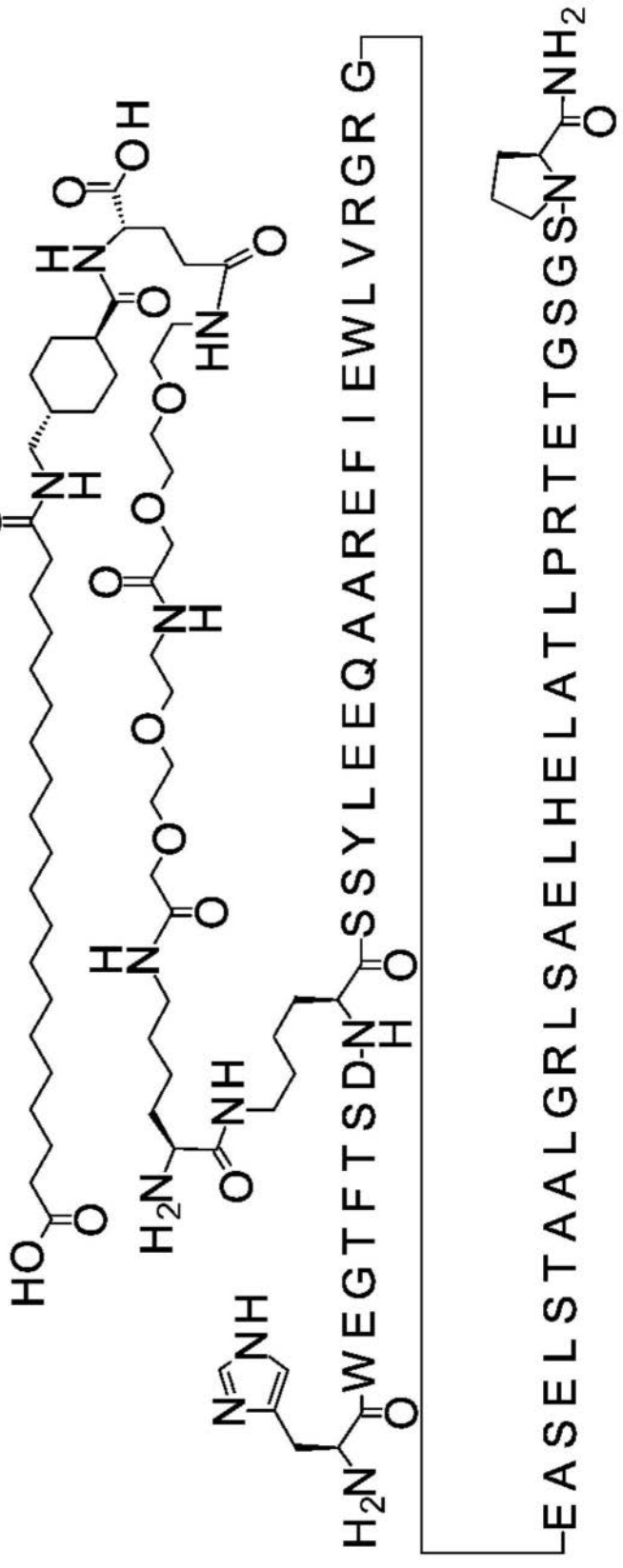


图112

化合物0434

HWEGTFTSDVSSYLEE-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

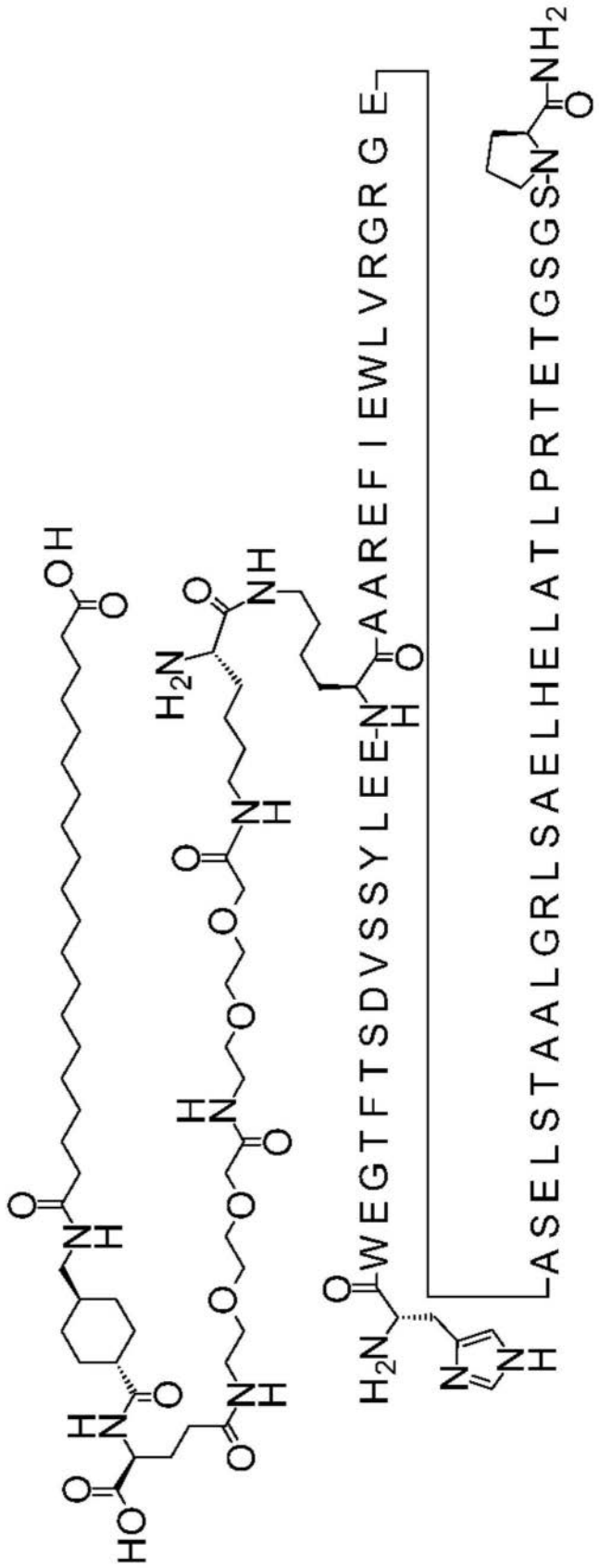


图113

化合物0435

HWEGTFTSDVSSYLEEQAA-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-EFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

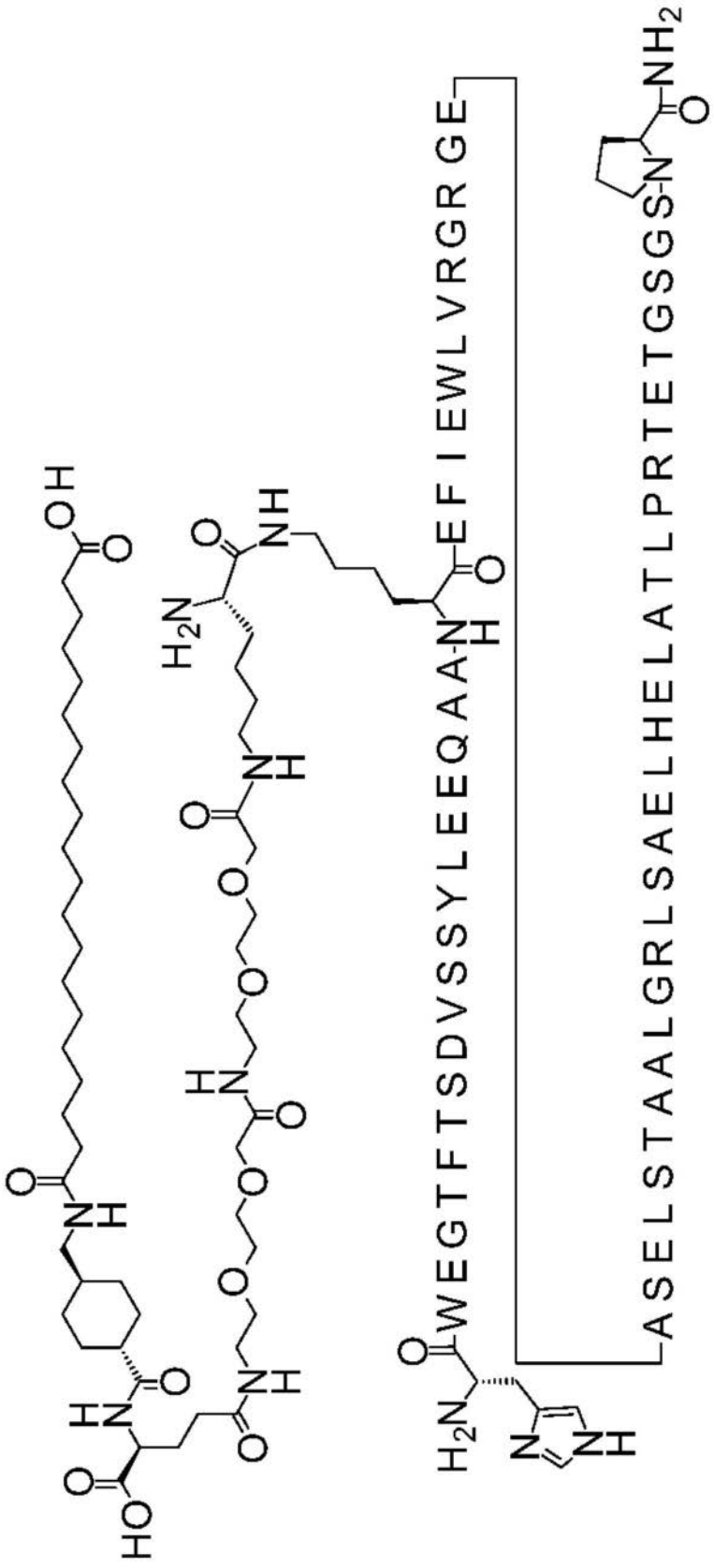


图114

化合物0436

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAA-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

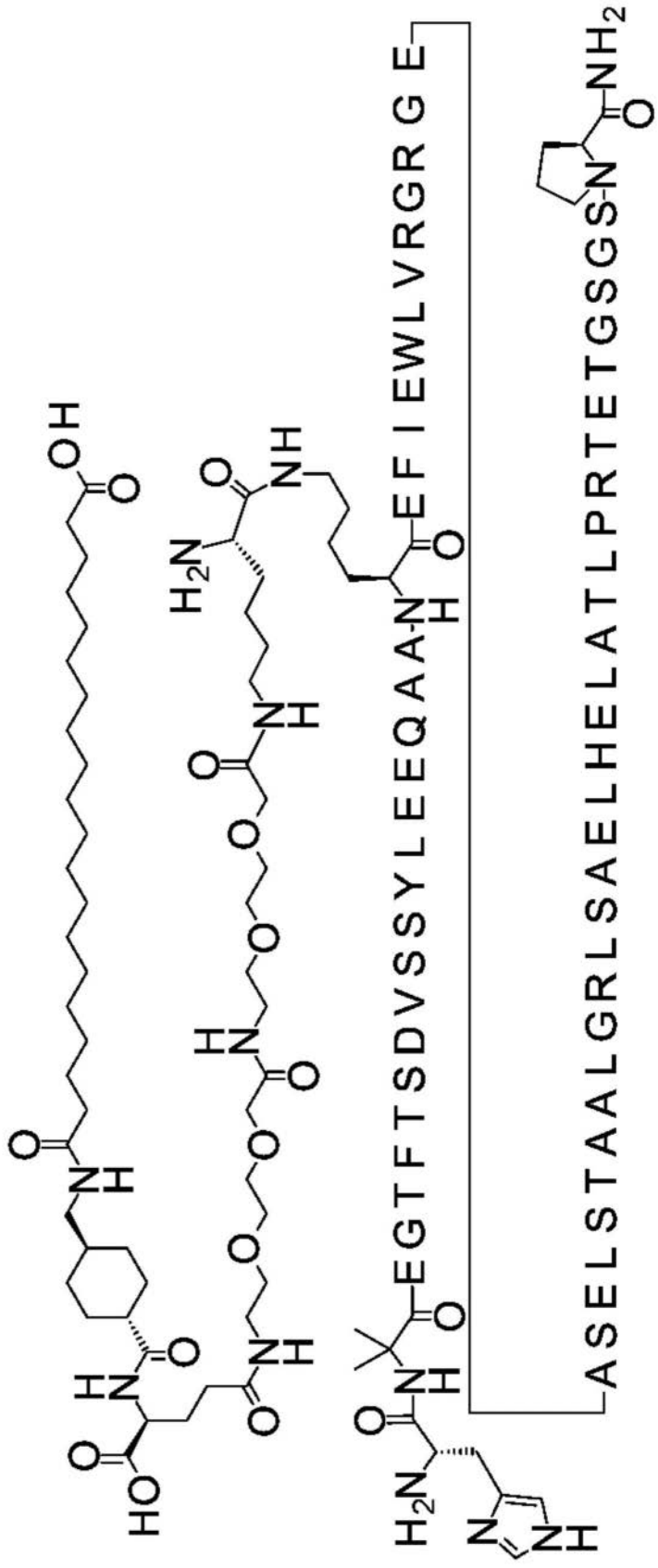


图115

化合物0437

HWEGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-FIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

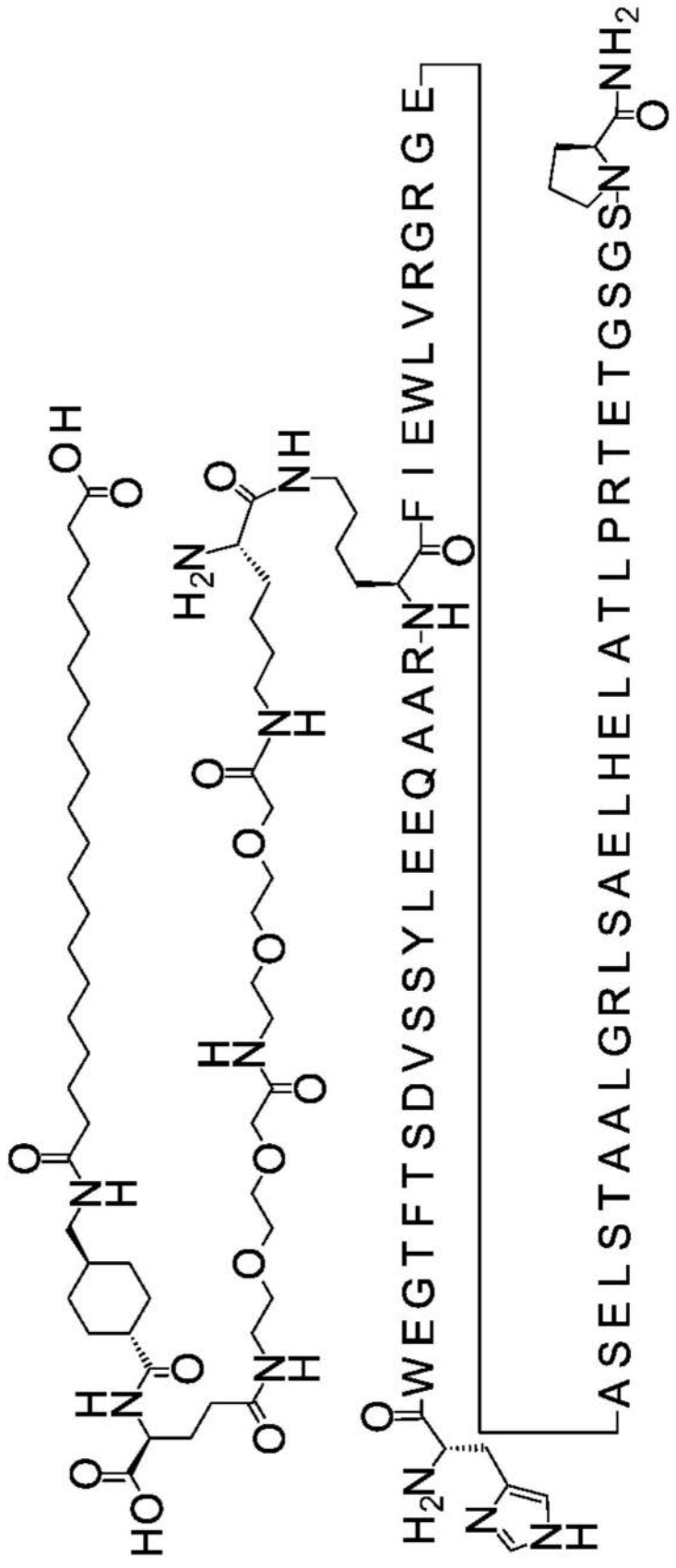


图116

化合物0438

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

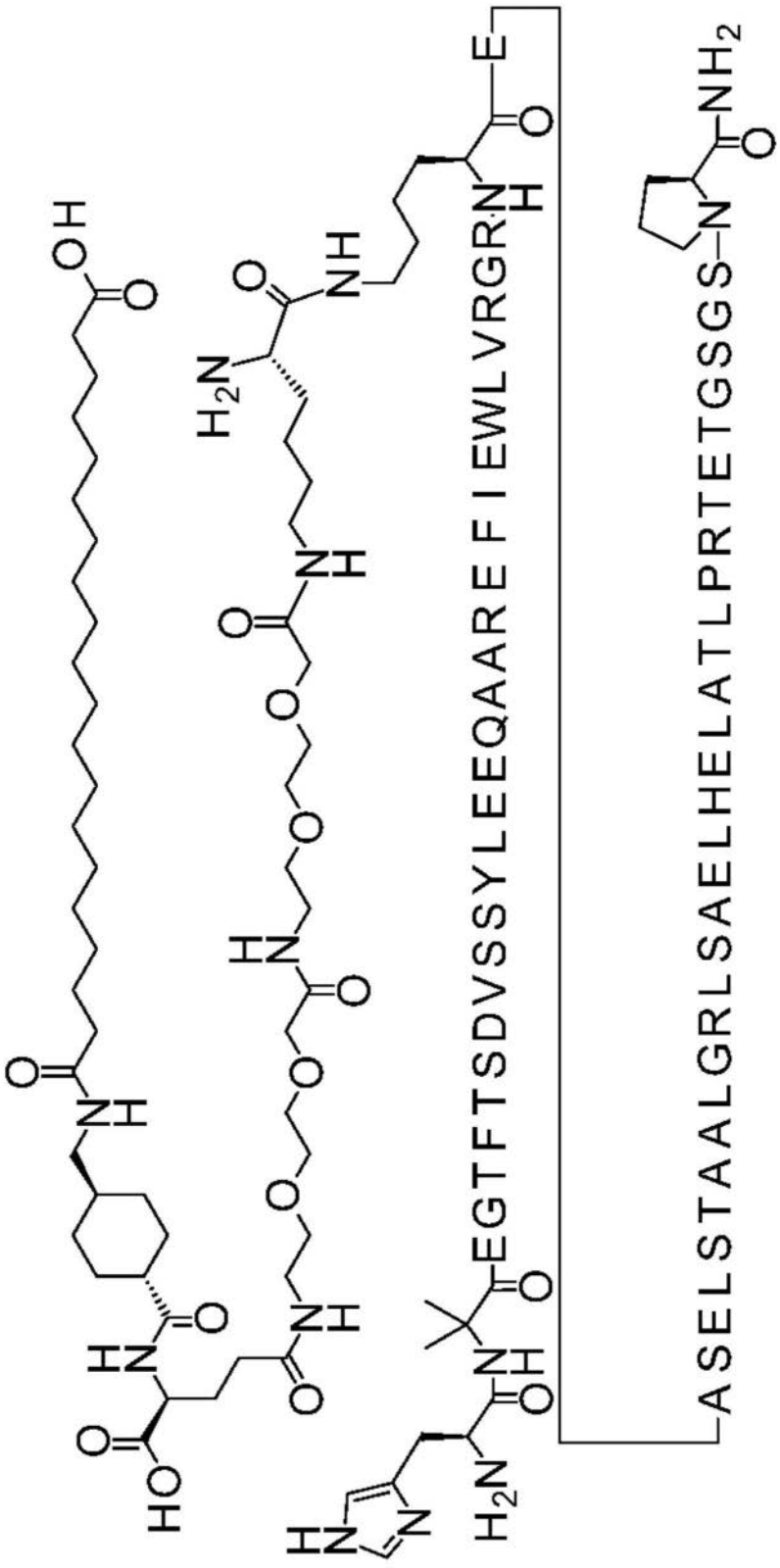


图117

化合物0439

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-FIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

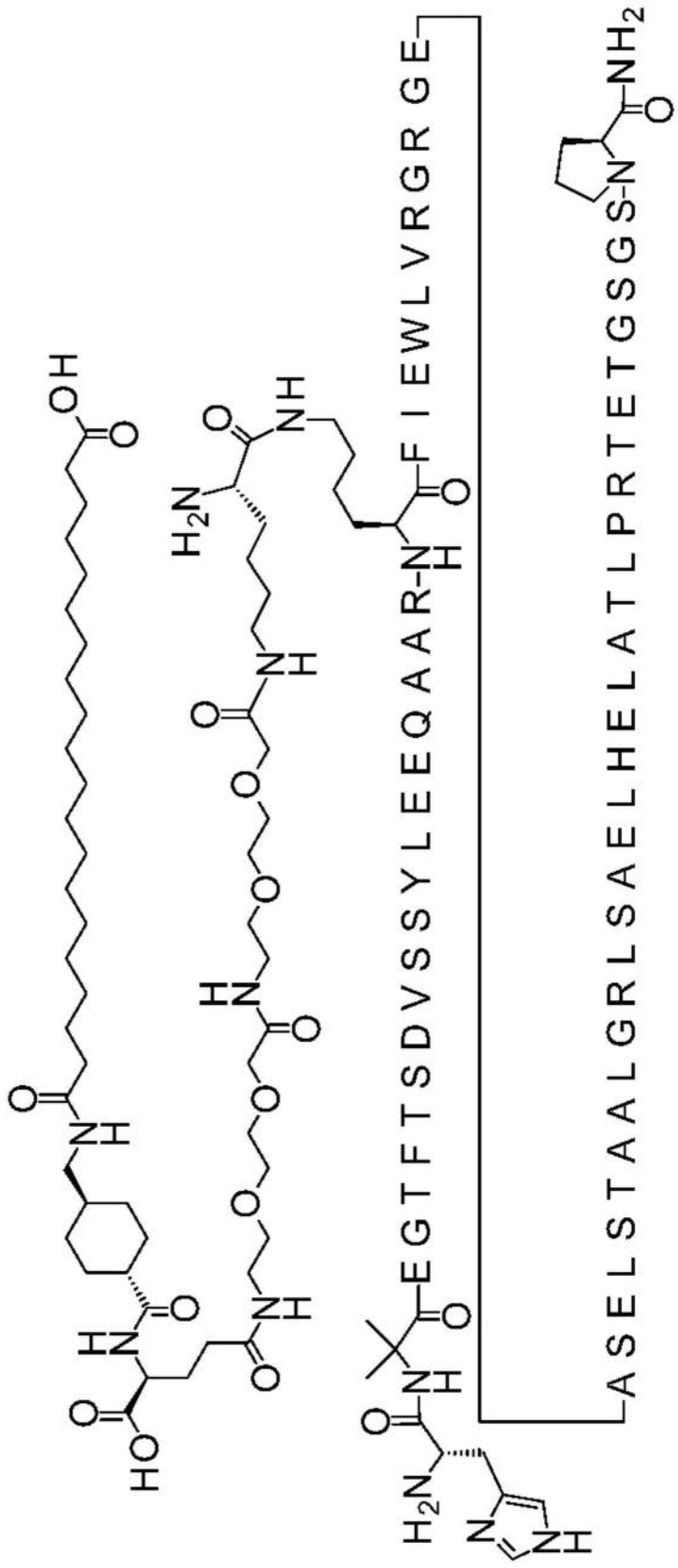


图118

化合物0440

H-Aib-EGTFTSD-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[[(19-羧基十九碳酰基)氨基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-SSYLEEQAAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

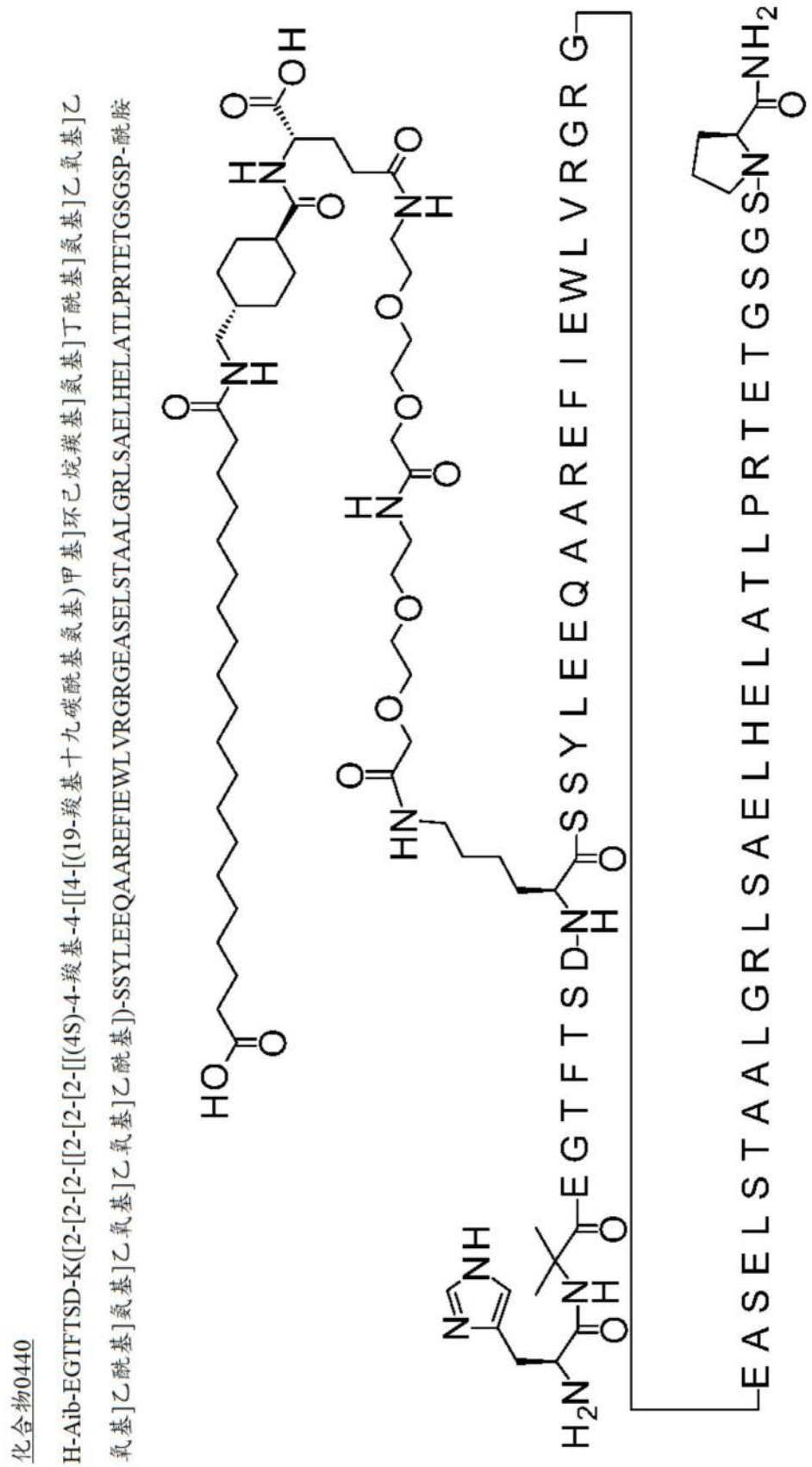


图119

化合物0472

HAEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

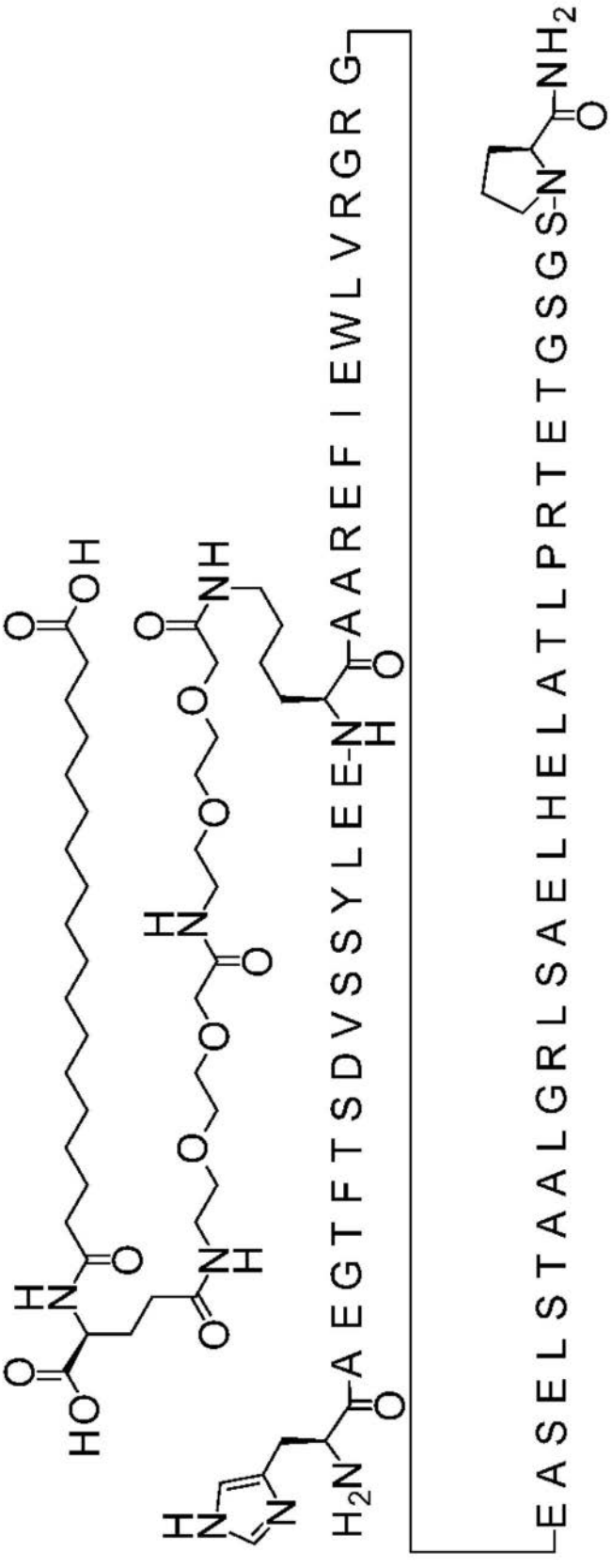


图120

化合物0473

HWEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

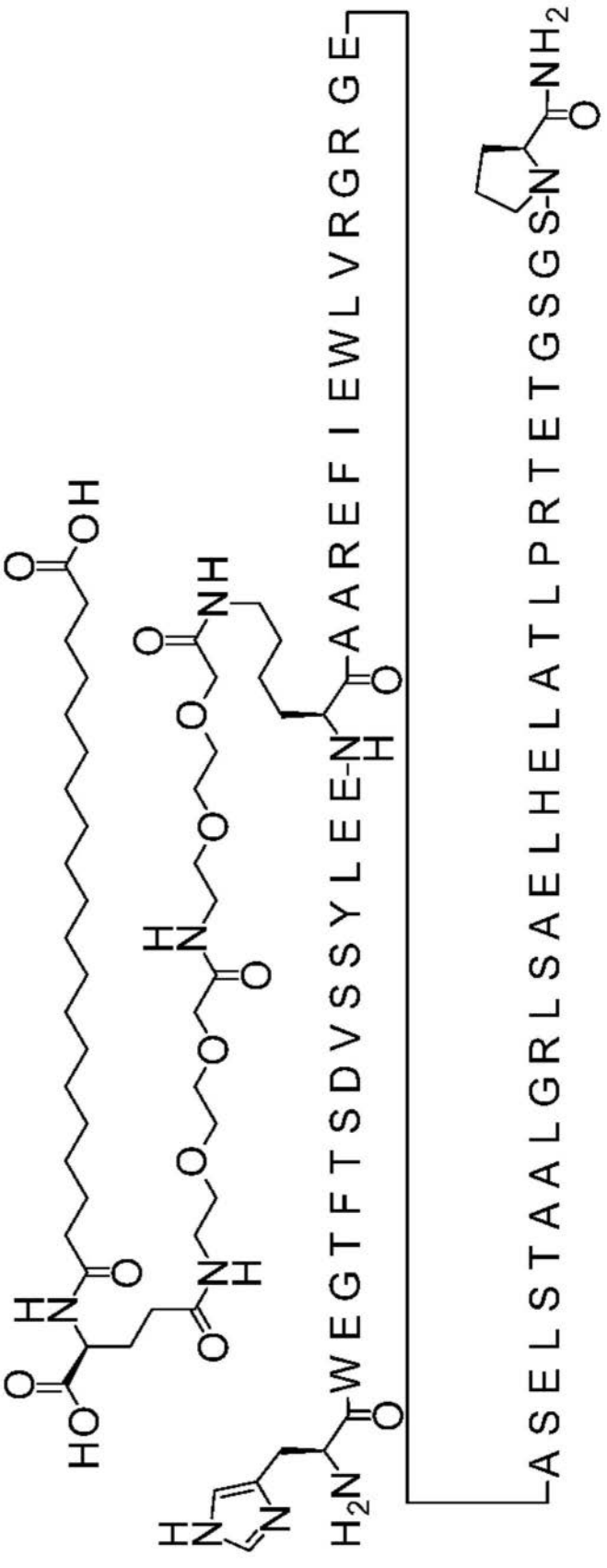


图121

化合物0474

HAEGTFTSDVSSYLEE-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基-氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

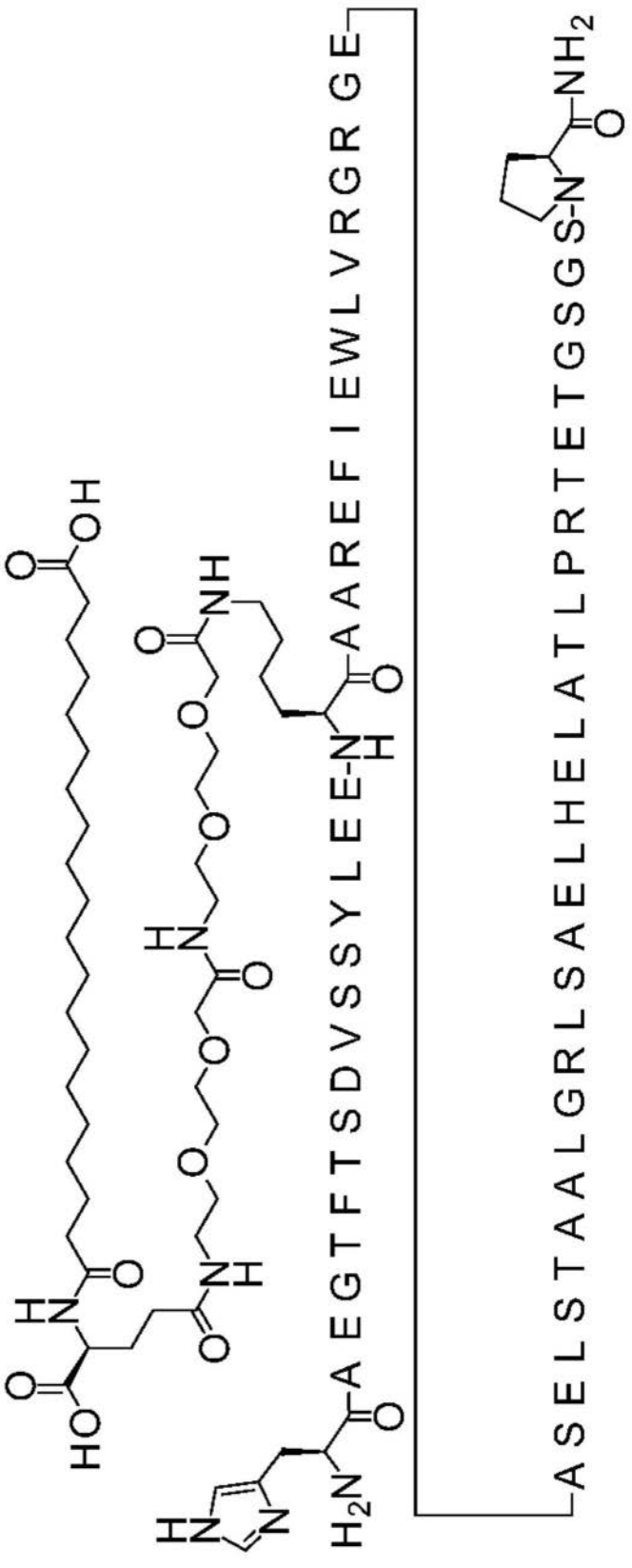


图122

化合物0475

HAEGTFTSD-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-SSYLEE-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-AAREFIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

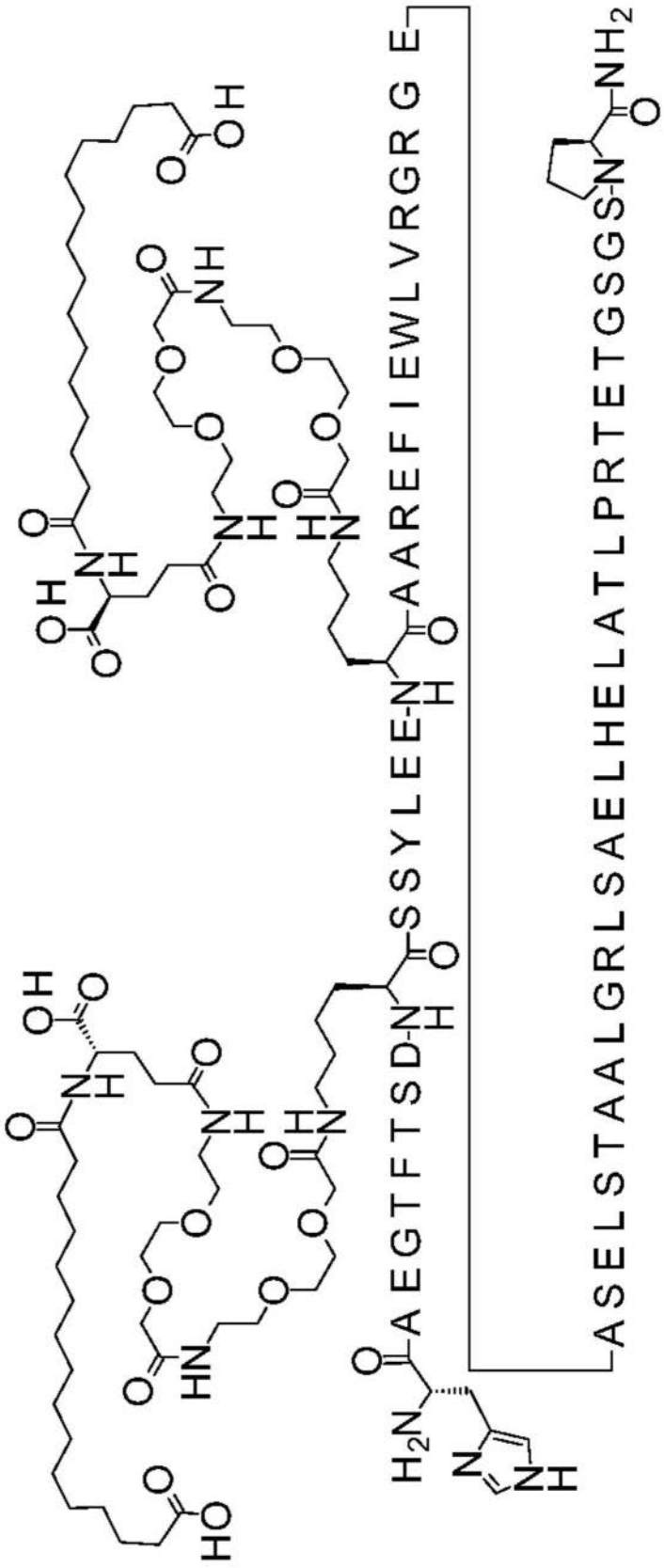


图123

化合物0482

HAEGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-YLEEQAVREFIA-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-LVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

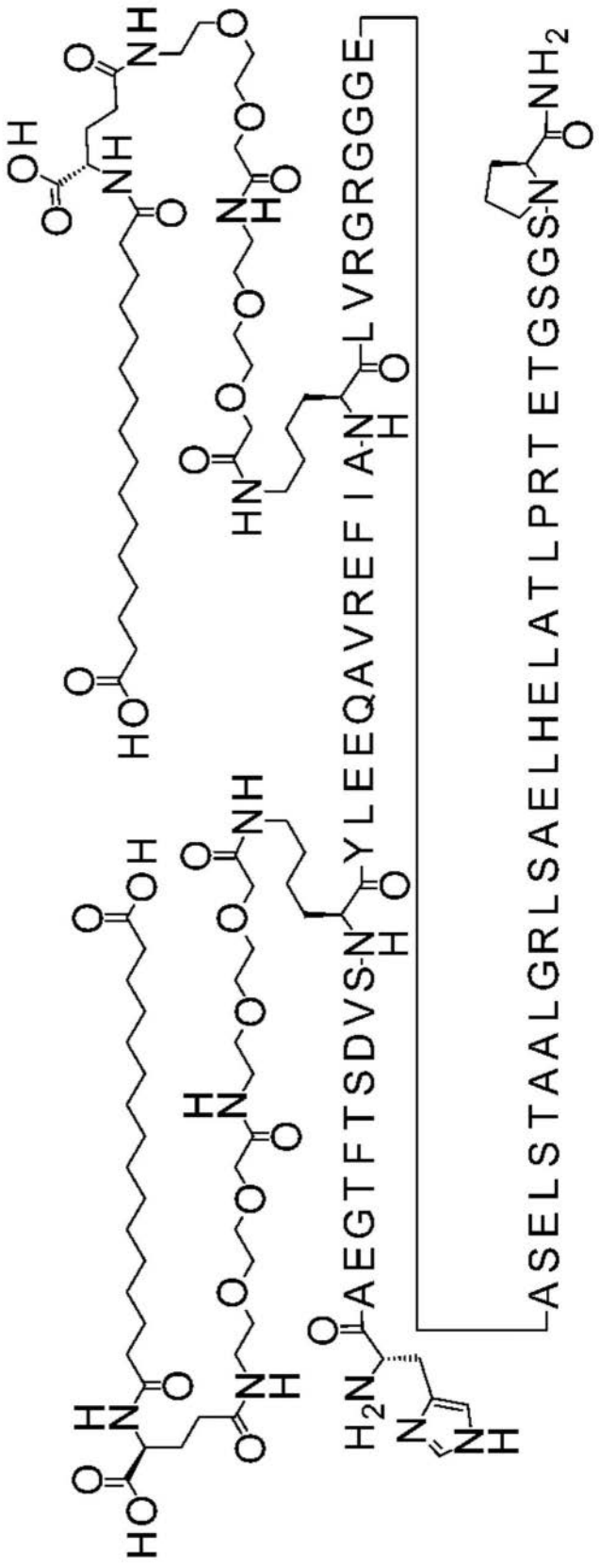


图124

化合物0483

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-YLEEQAVREFIA-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-LVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

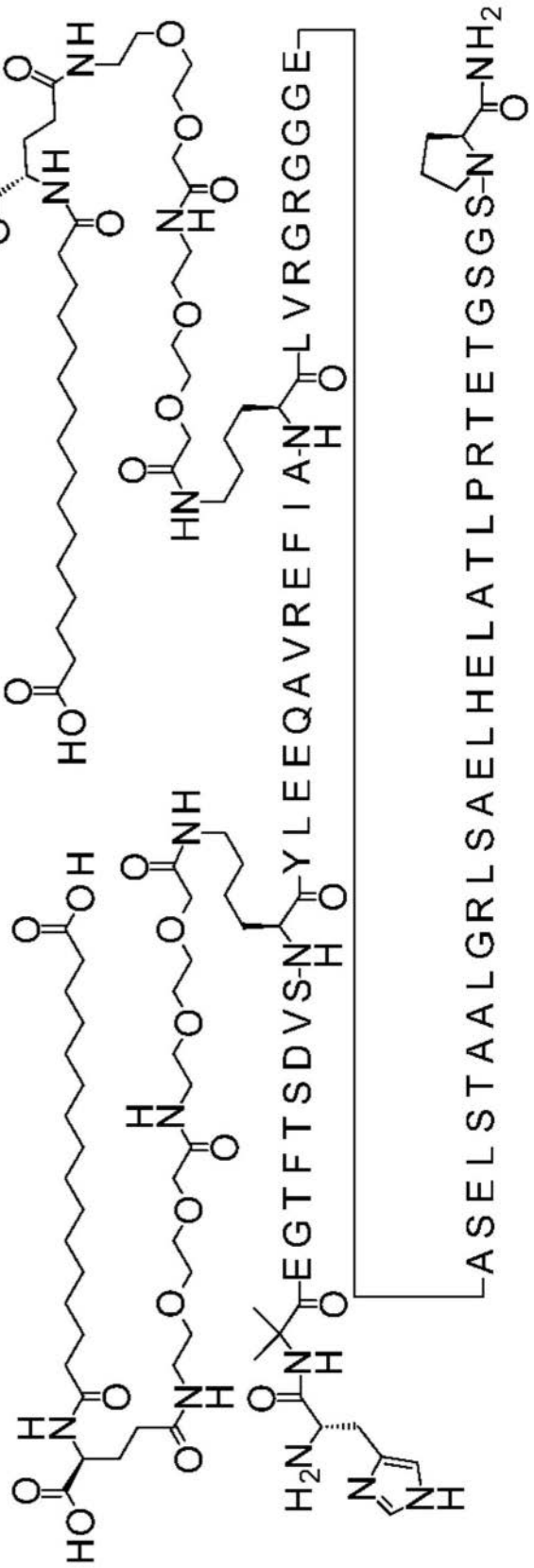


图125

化合物0484

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-YLEEQAVREFIA-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-LVRGRGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

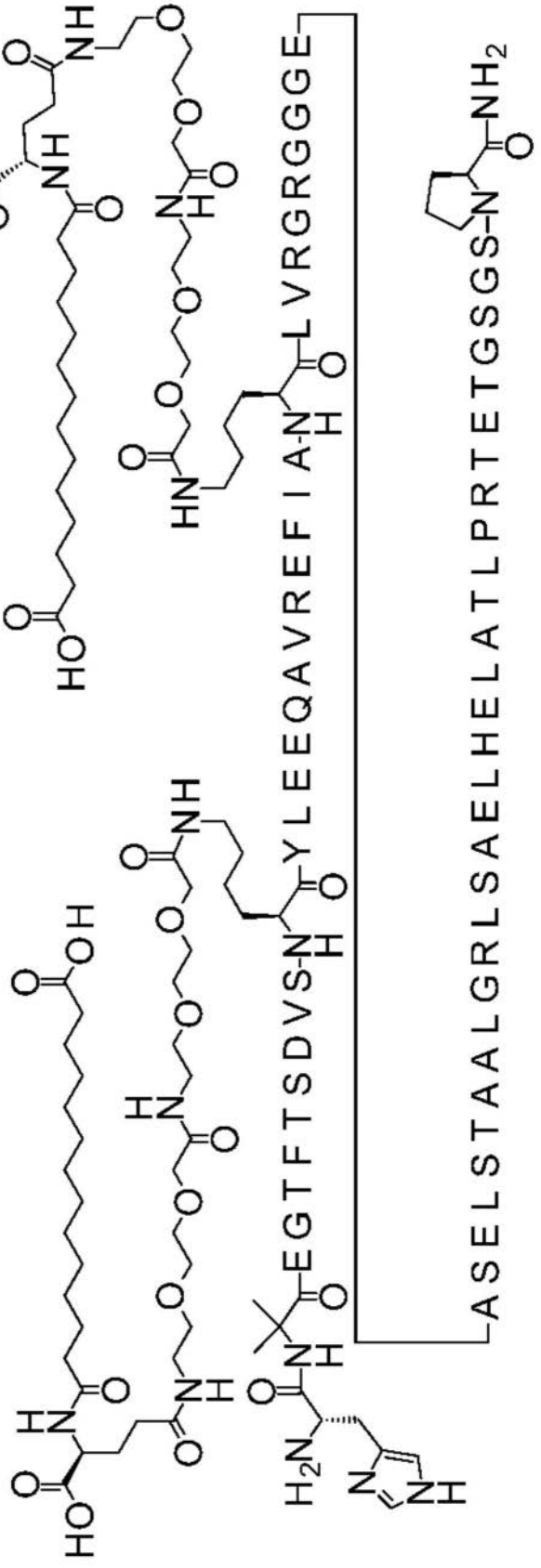


图126

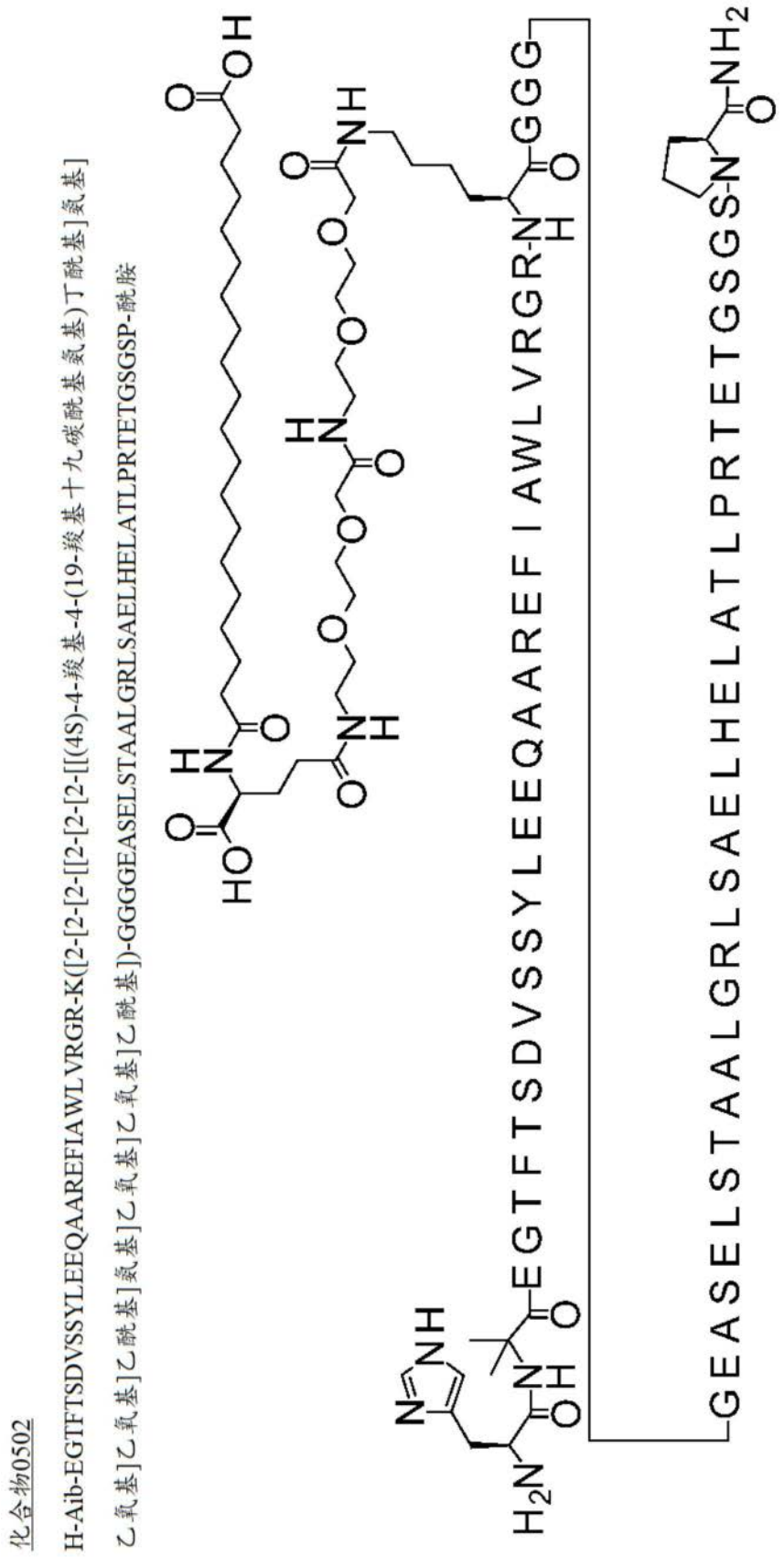

化合物0502
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

图127

化合物0503

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[[(19-羧基十九碳酰基)氨基]甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

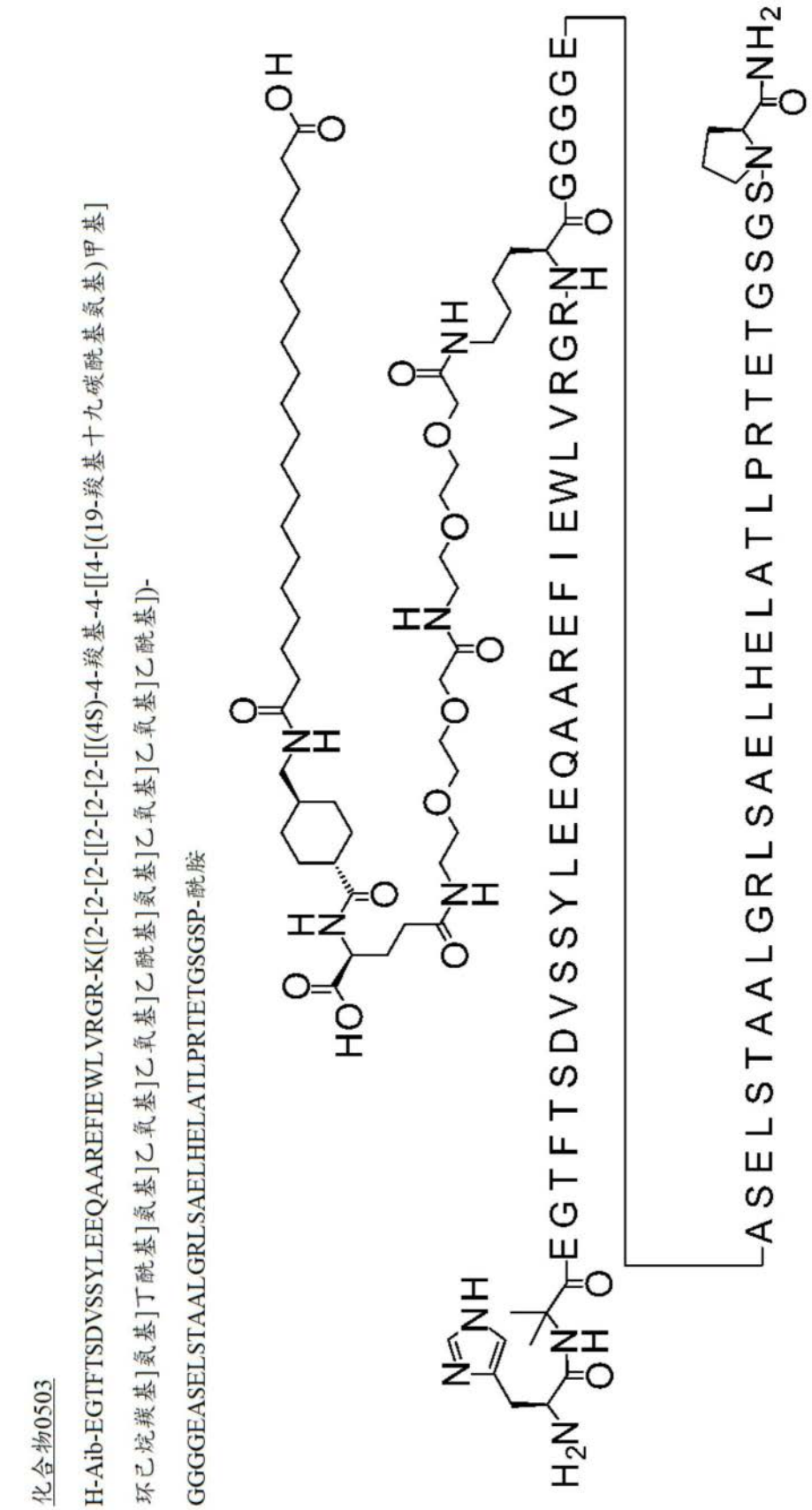


图128

化合物0504

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGRP-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基)氨基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

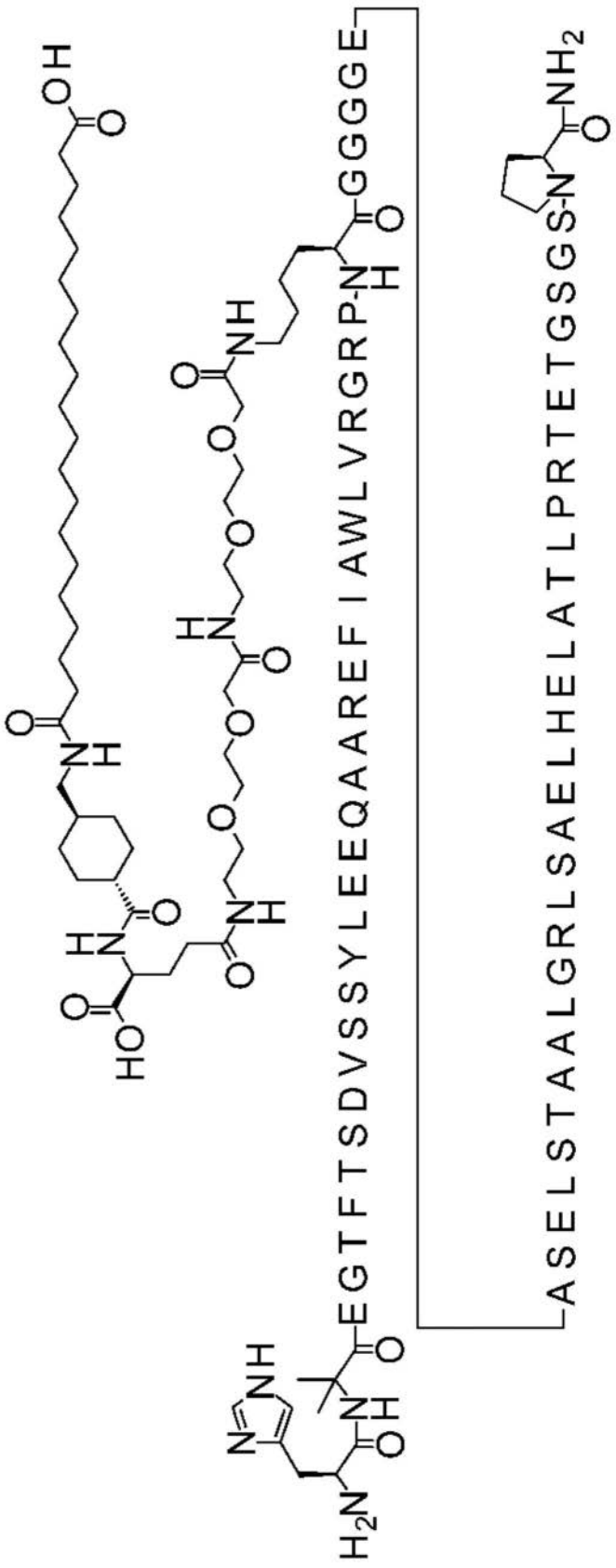


图129

化合物0506

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([[(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

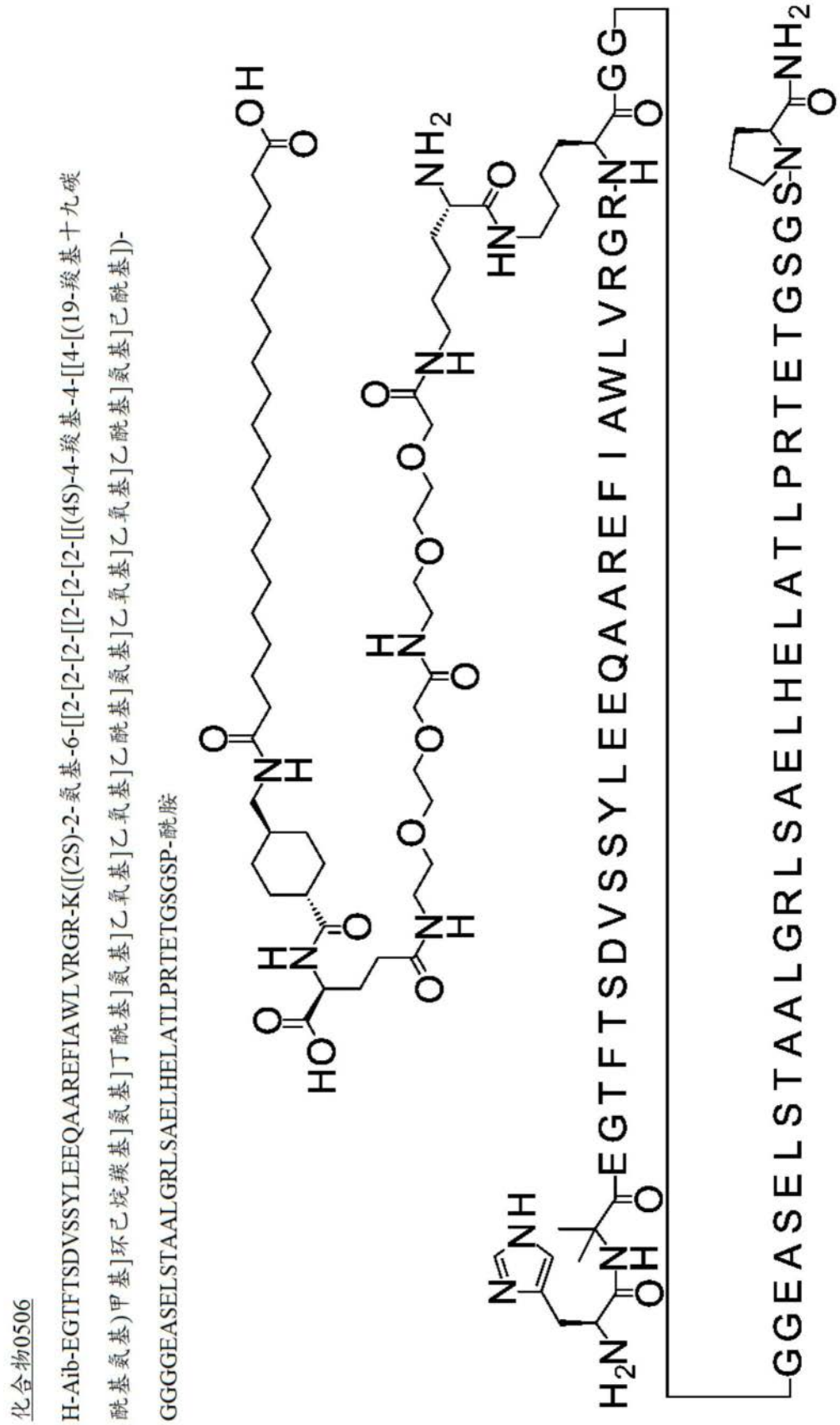


图130

化合物0509

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELH-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-LATLPRTETGSGSP-酰胺

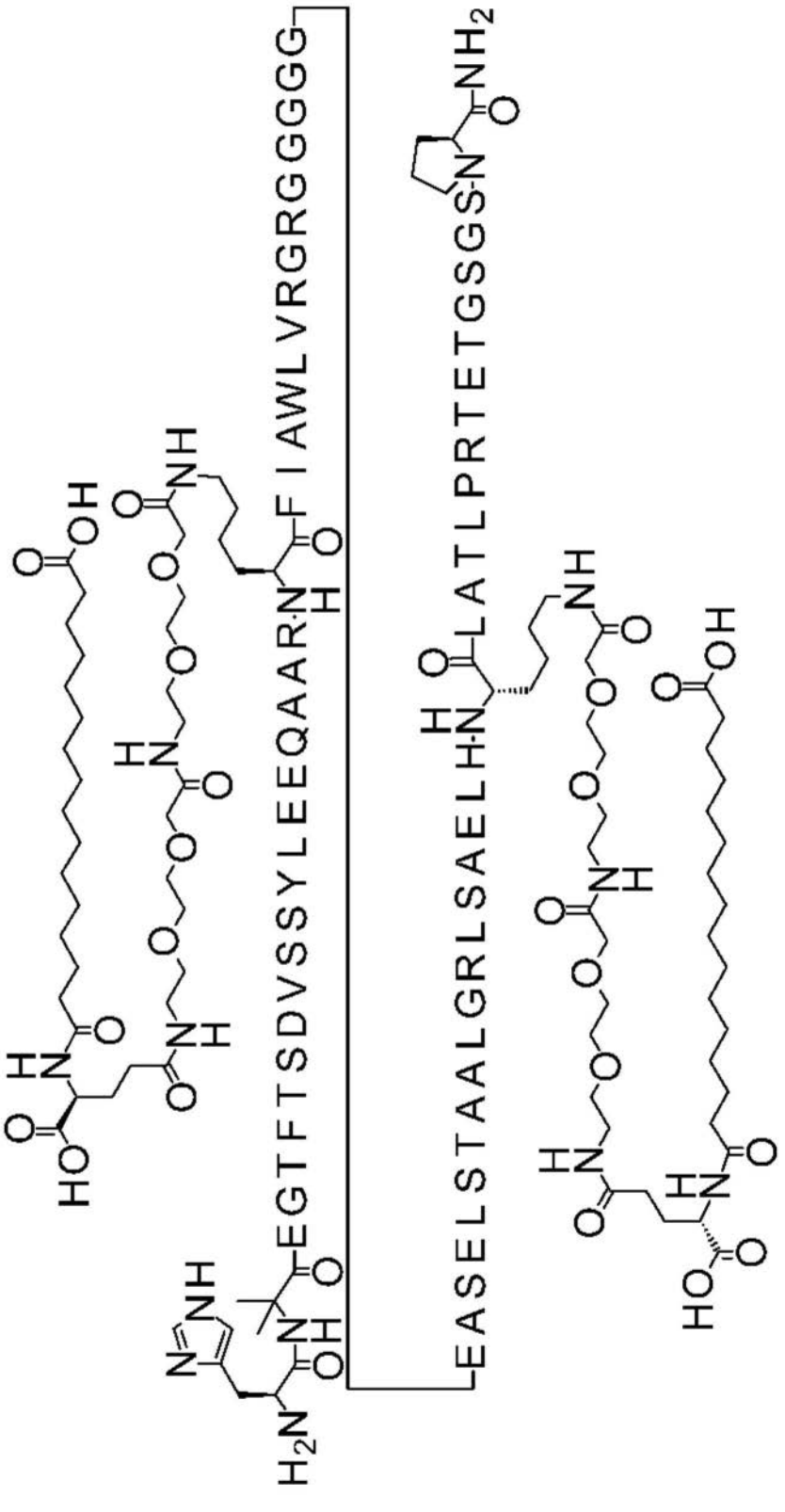


图131

化合物0511

H-Aib-EGTFTSDVSRYLEEQAAREFIEWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

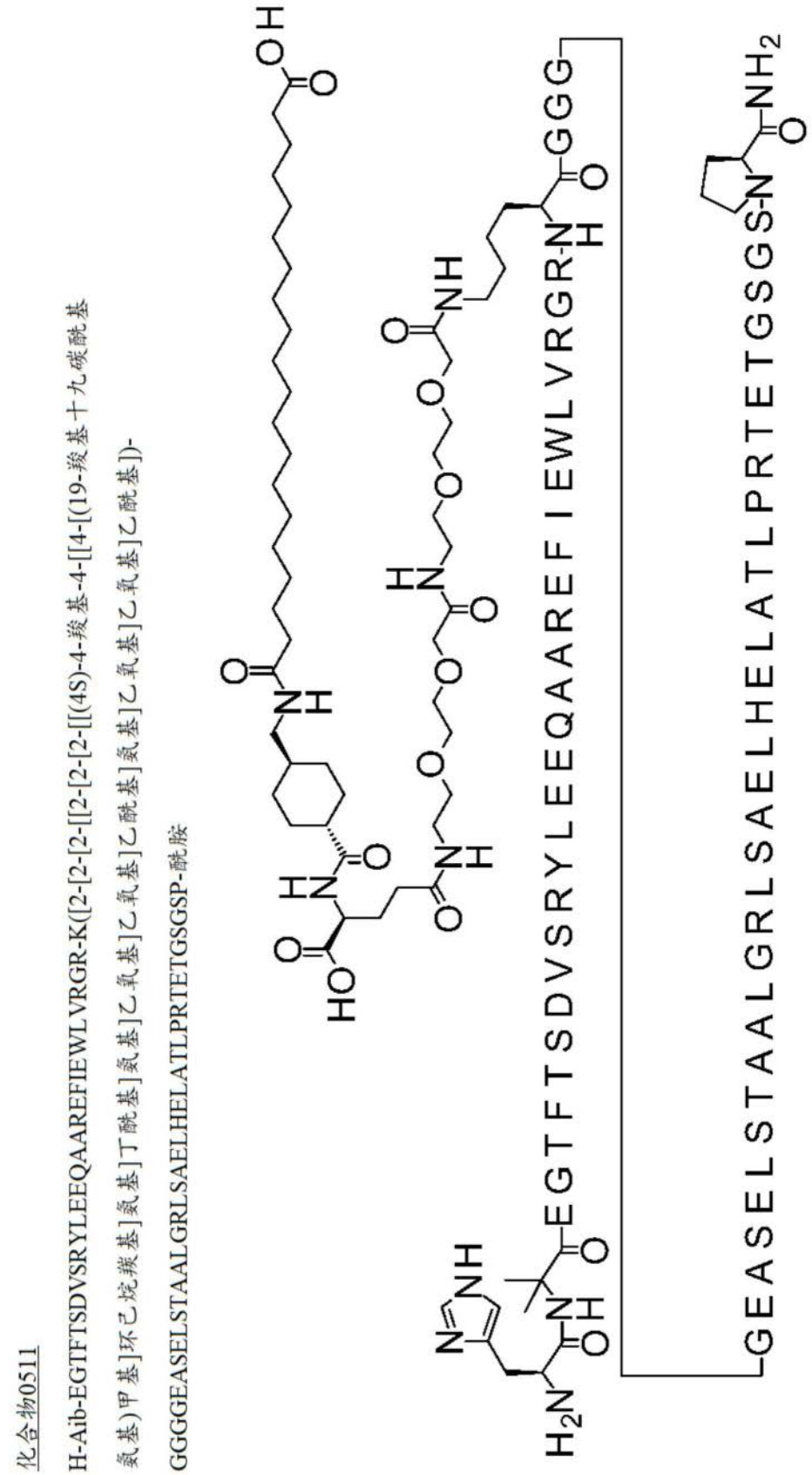


图132

化合物0512

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

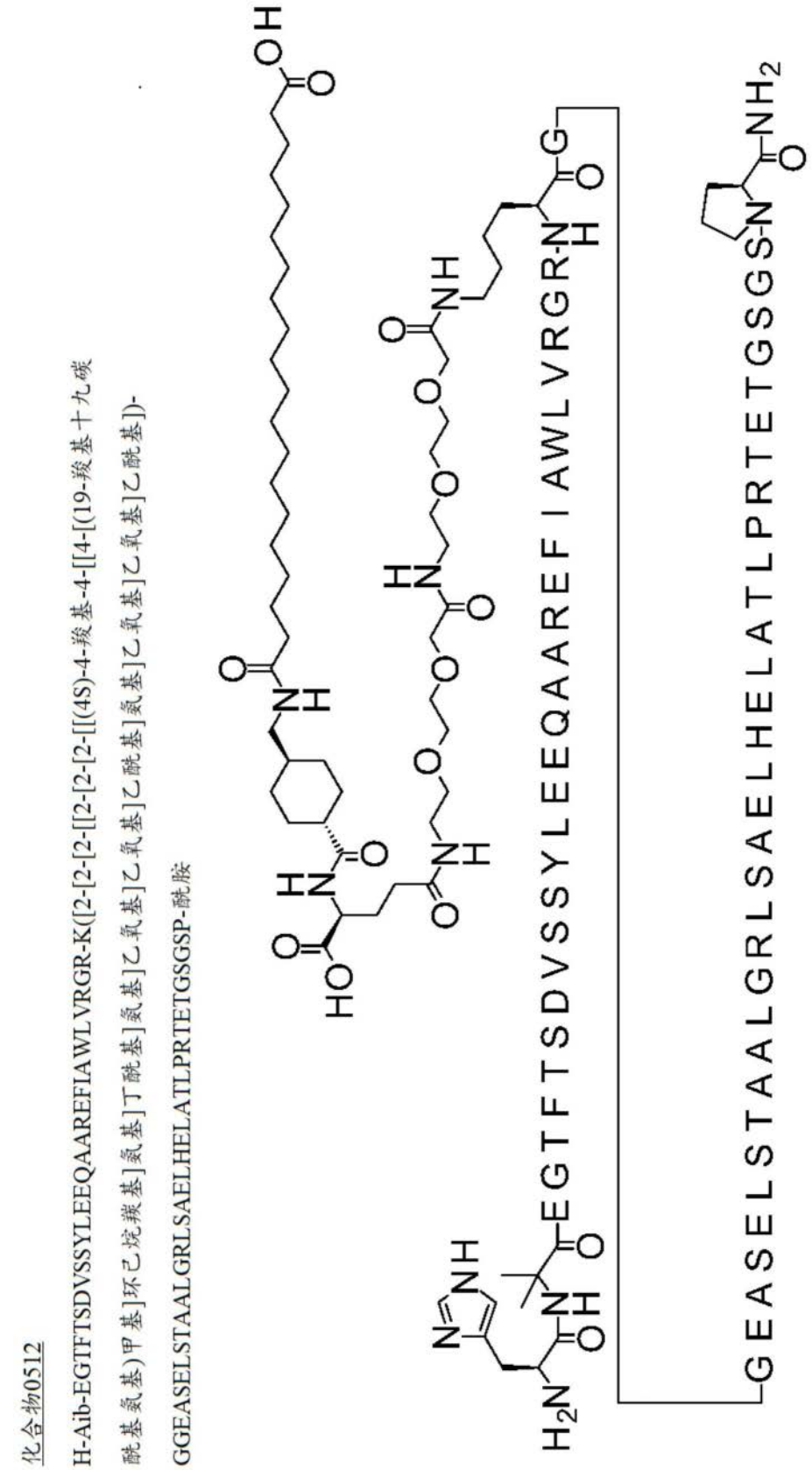


图133

化合物0516

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

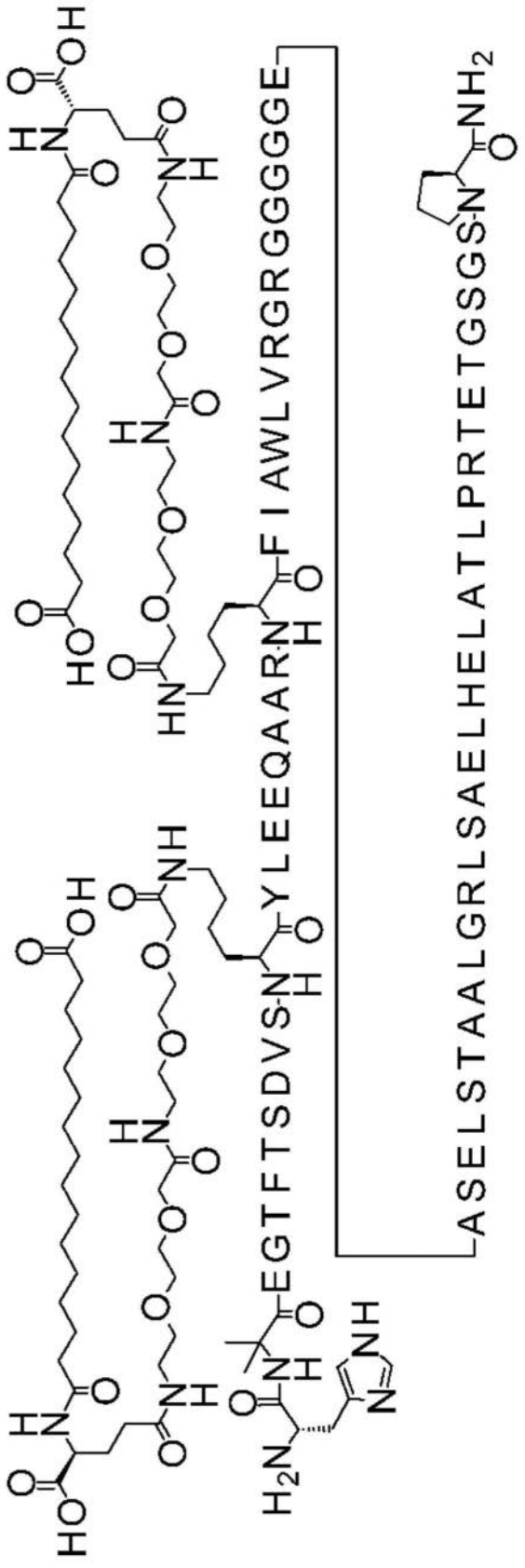


图134

化合物0518

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-

YLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

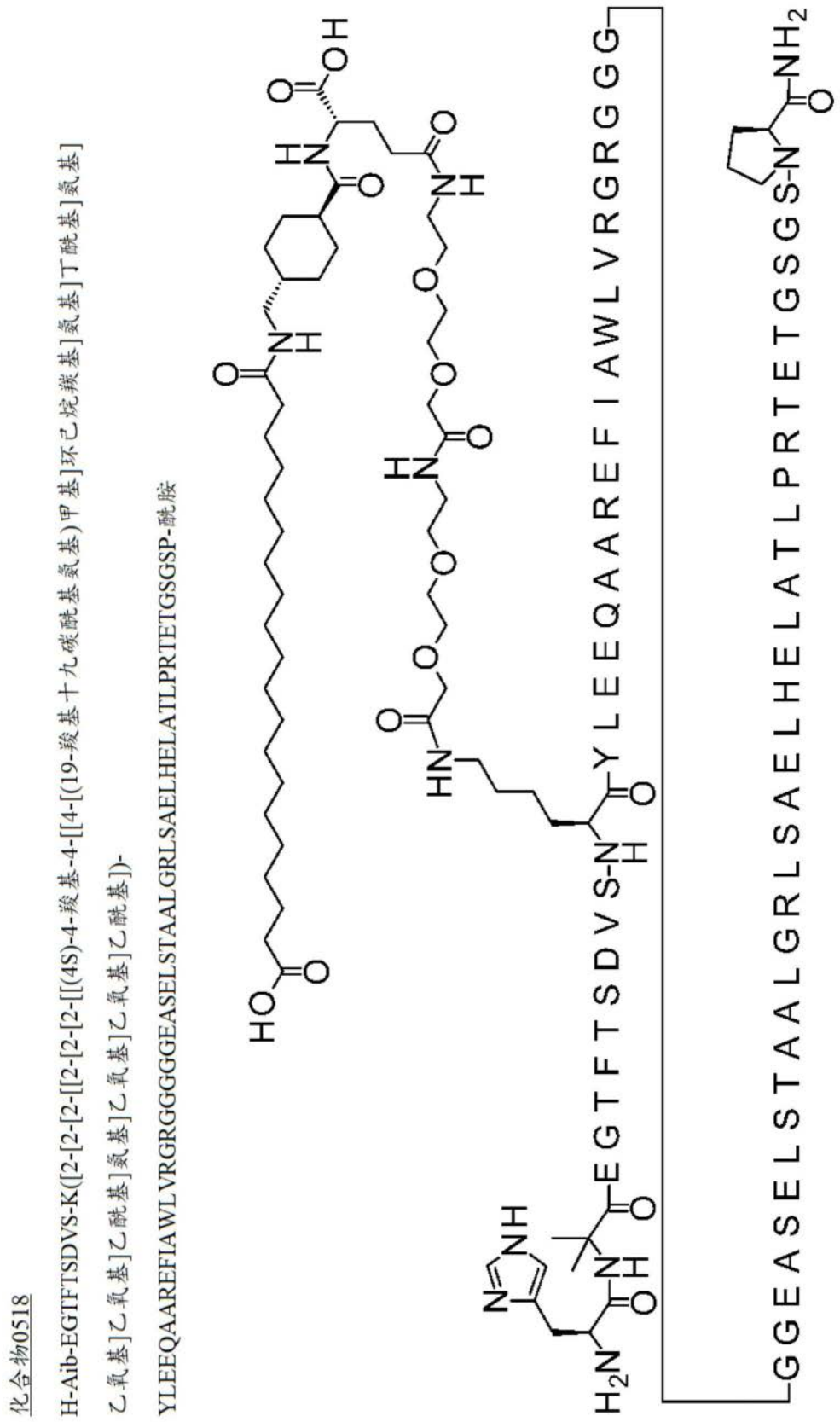


图135

化合物0528

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-YLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-GGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

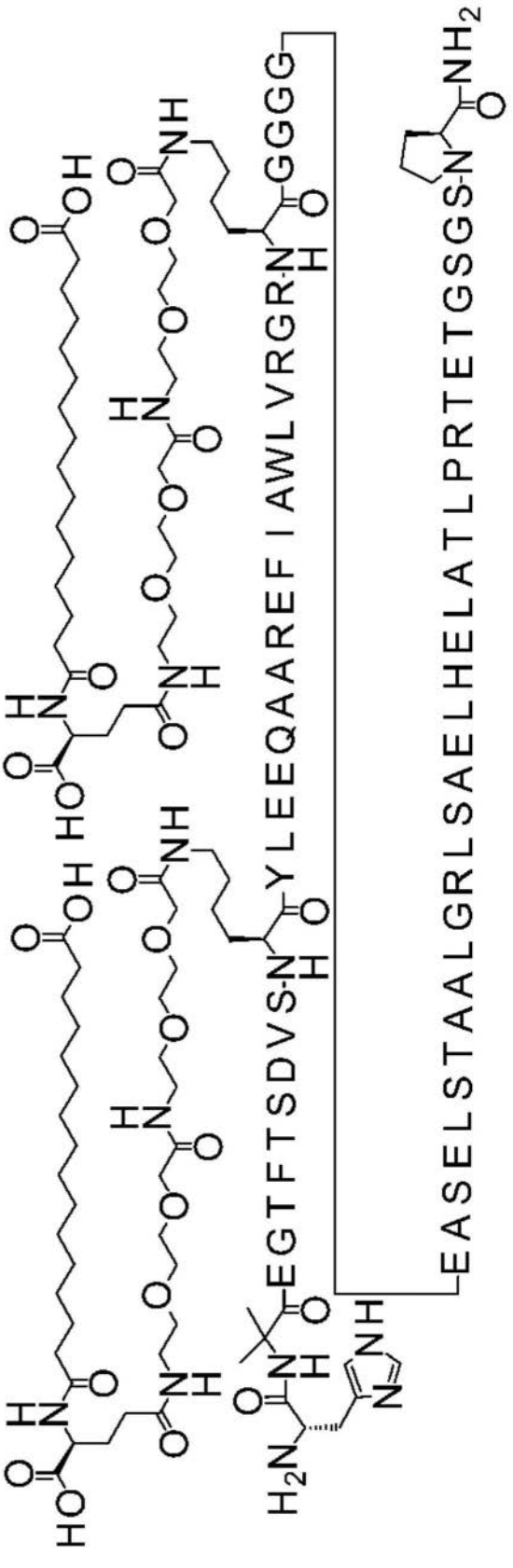


图136

化合物0529

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-GQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

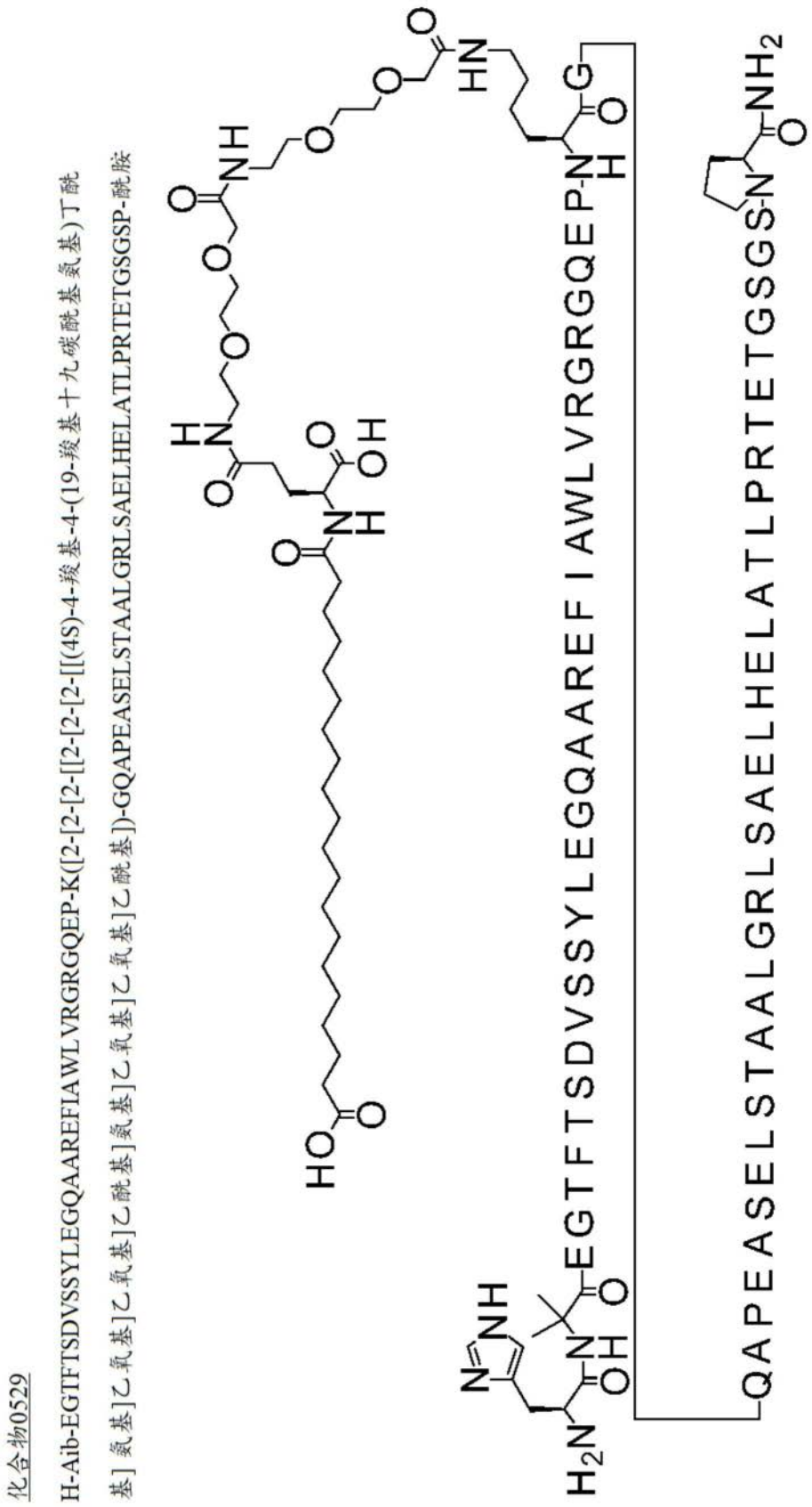


图137

化合物0539

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAREFIAWLVRGRGQEP-K([2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GQAPEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

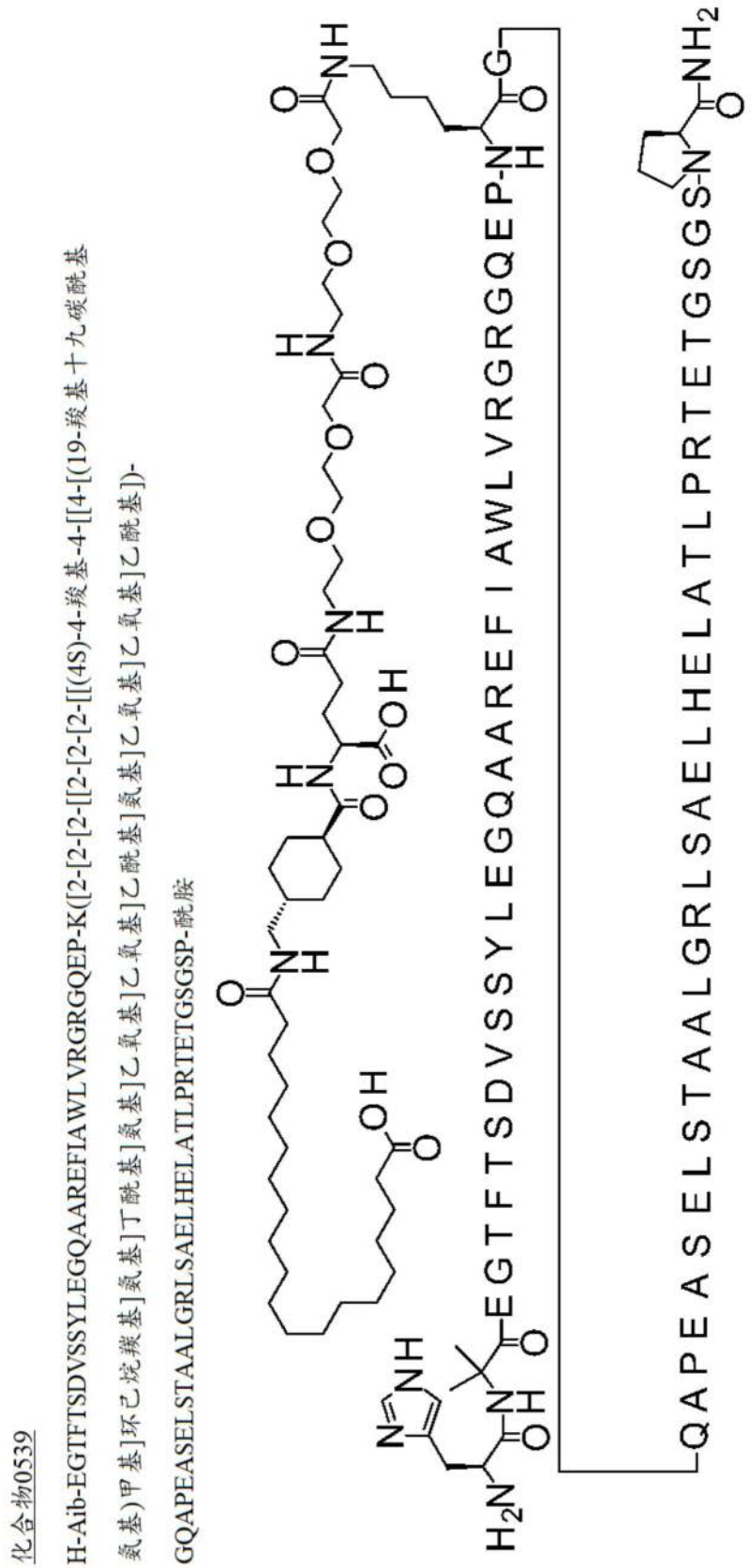


图138

化合物0552

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]己酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

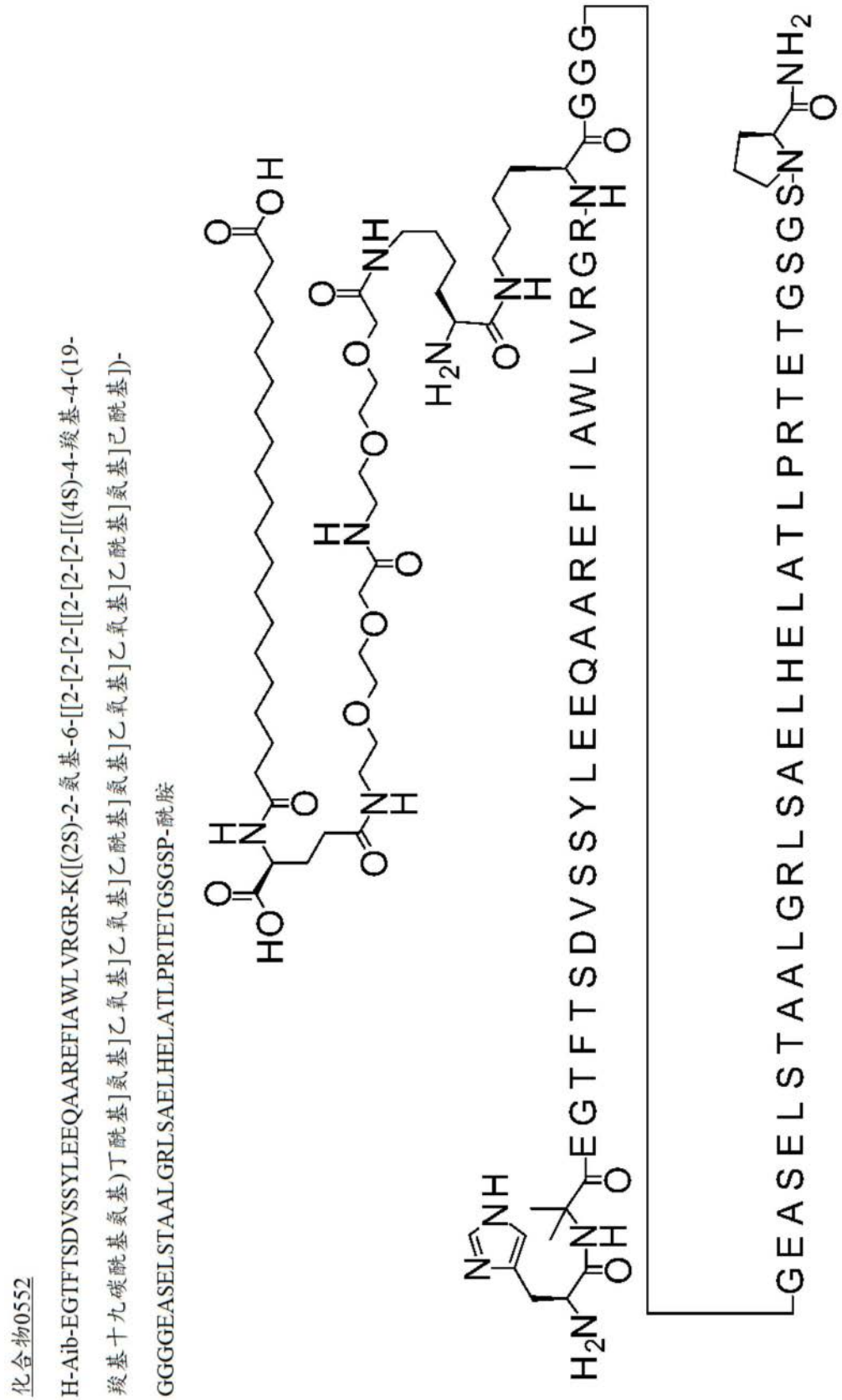


图139

化合物0560

HGEGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

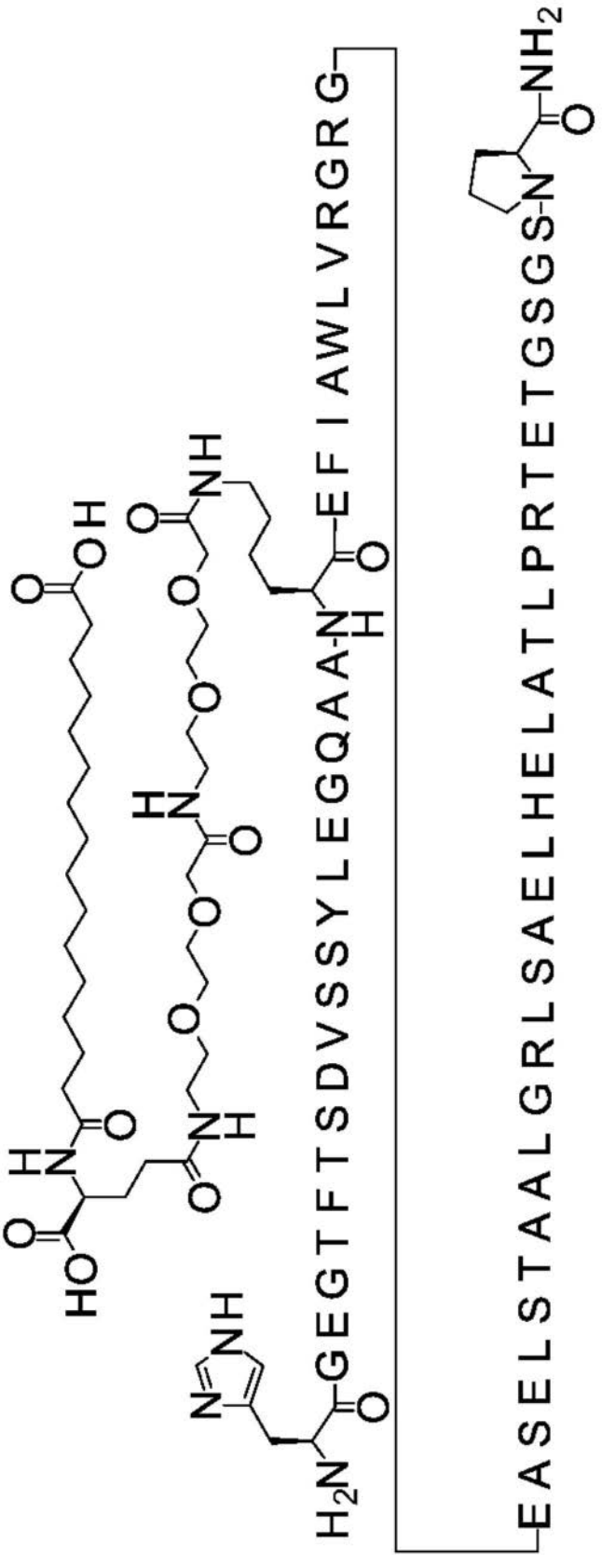


图140

化合物0561

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

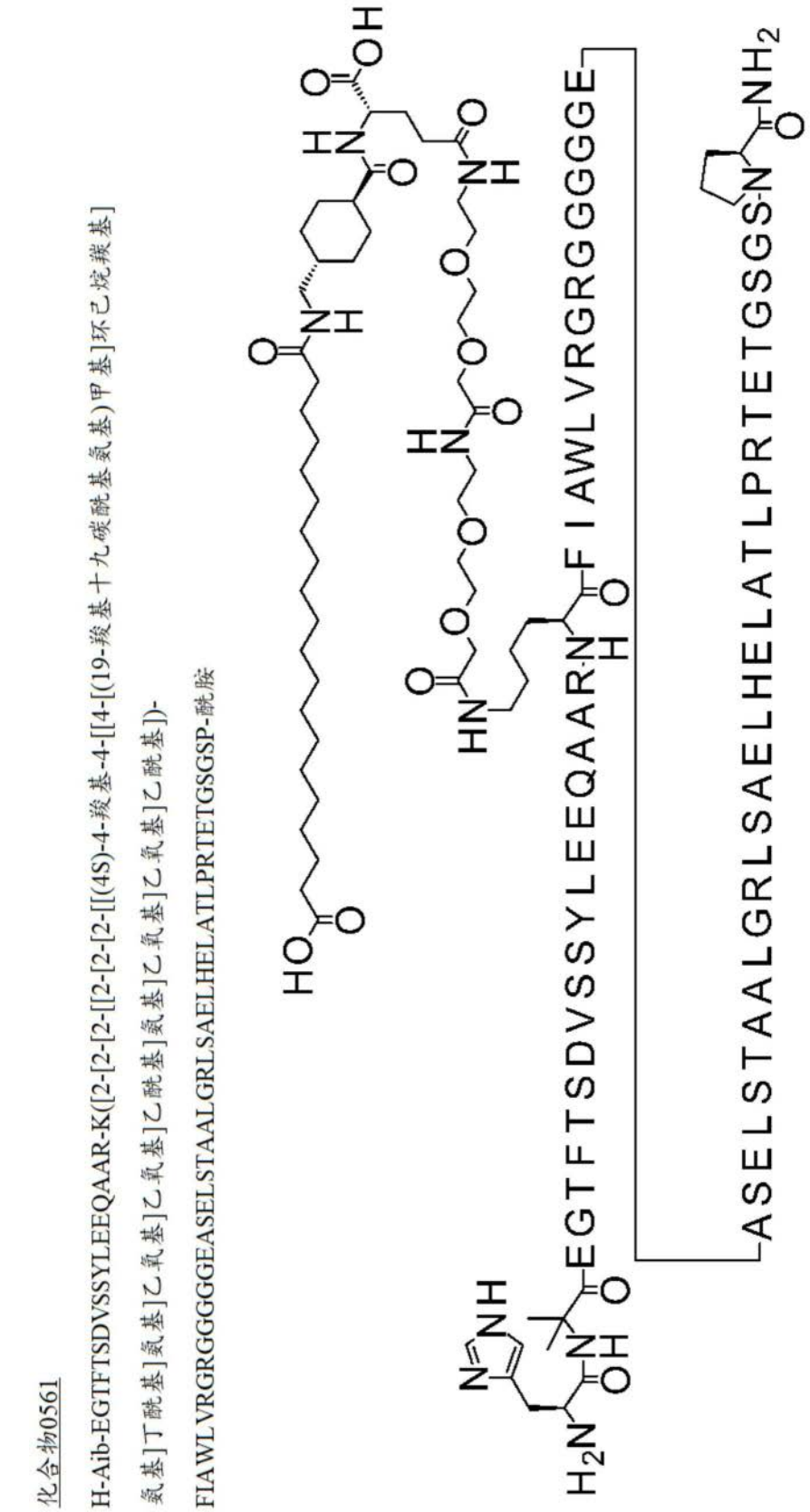


图141

化合物0562

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

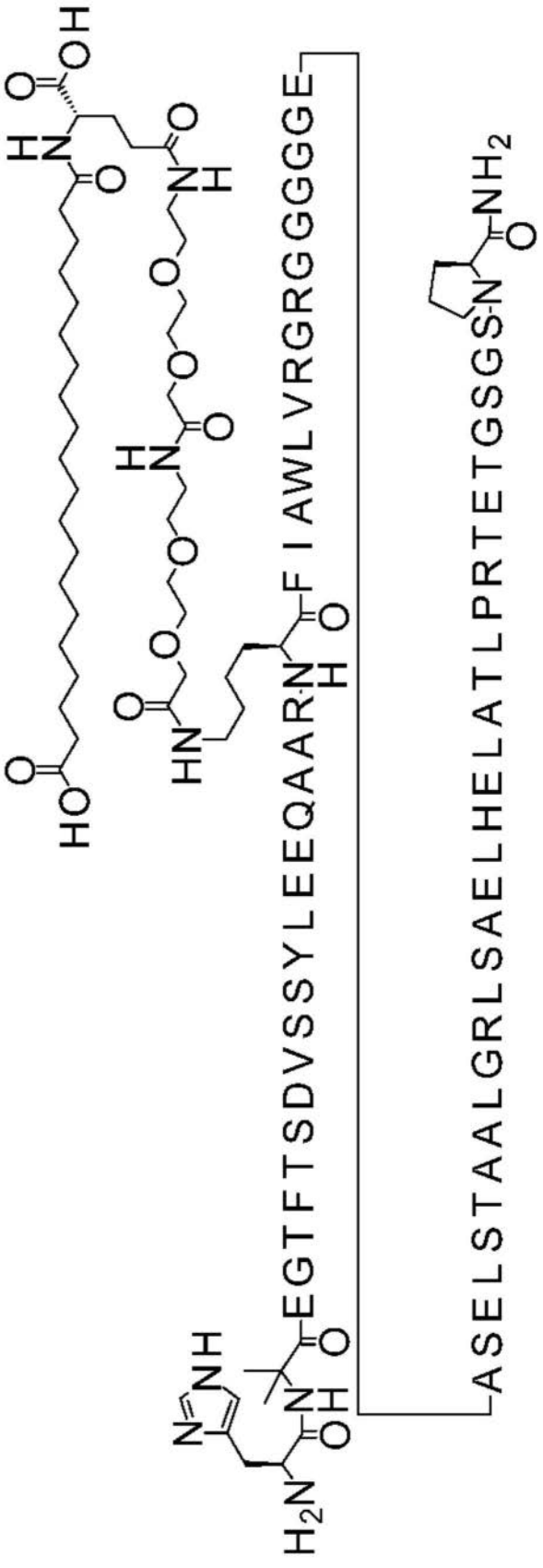


图142

化合物0564

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[(2S)-2,6-bis[[2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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]己酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-YLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

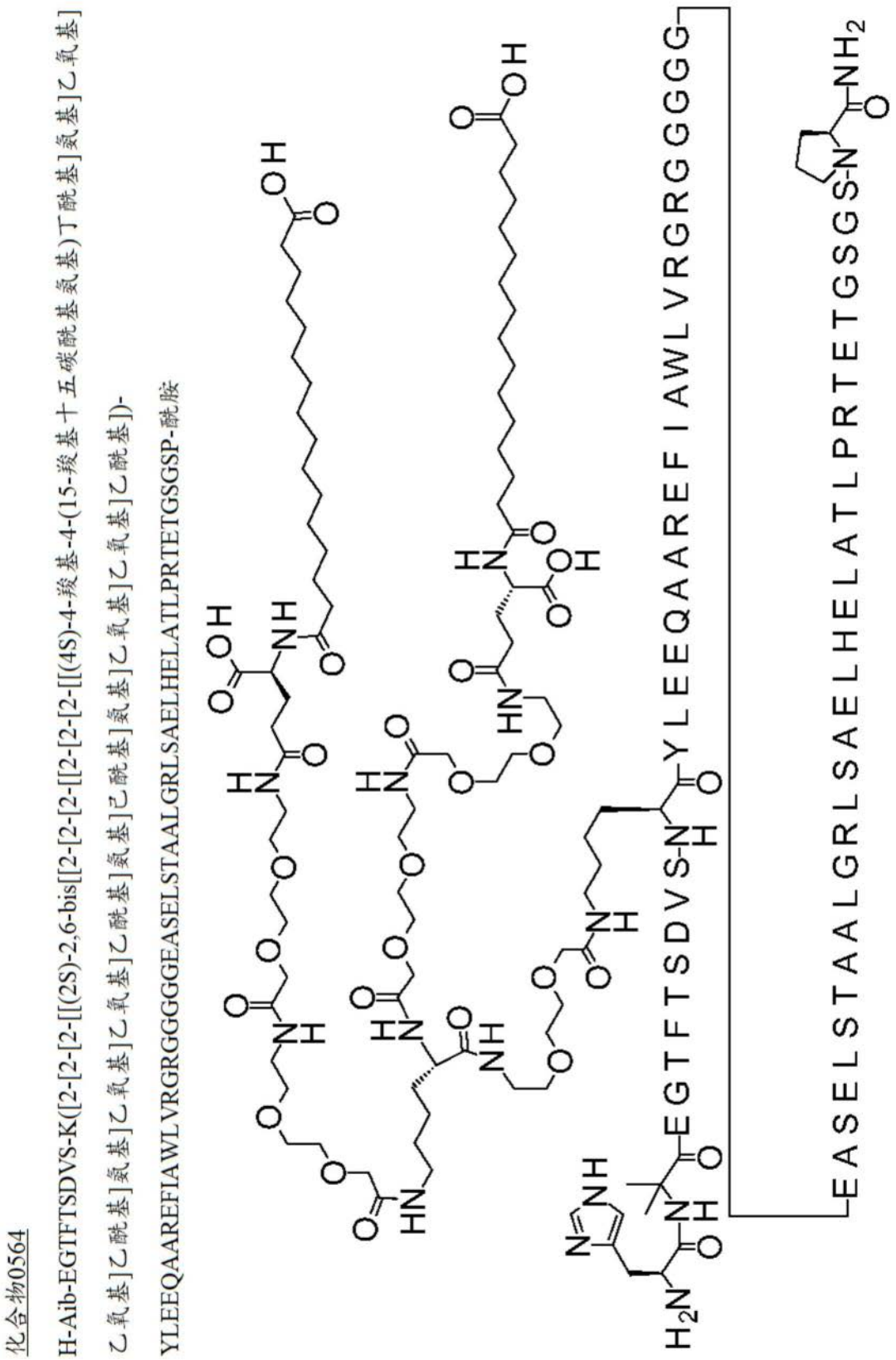


图143

化合物0565

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-YLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

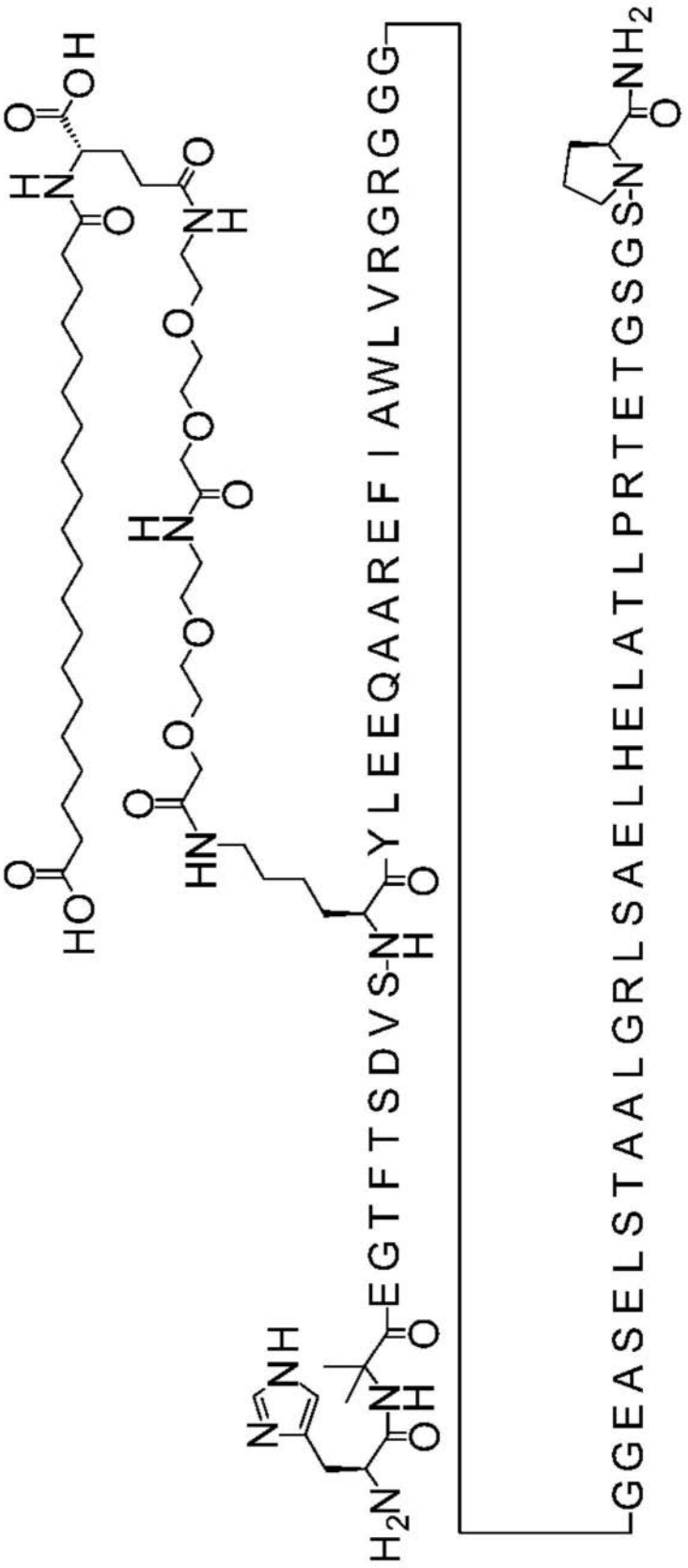


图144

化合物0575

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLVRGRQEGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

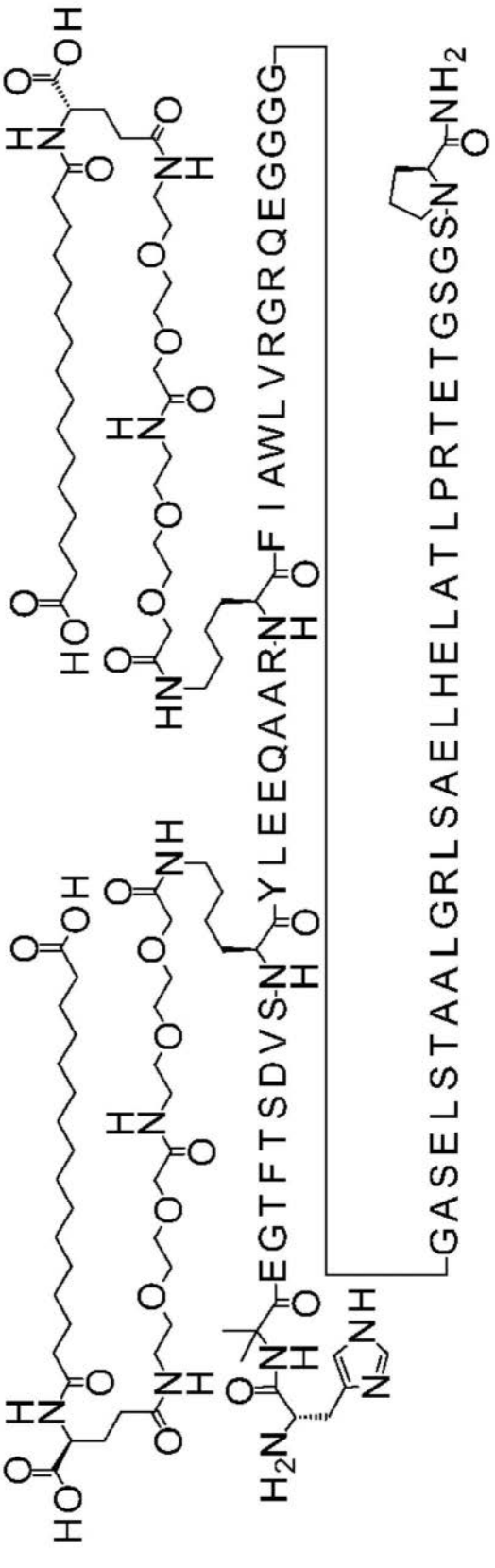


图145

化合物0576

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIEWLVRGRGEGGGGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

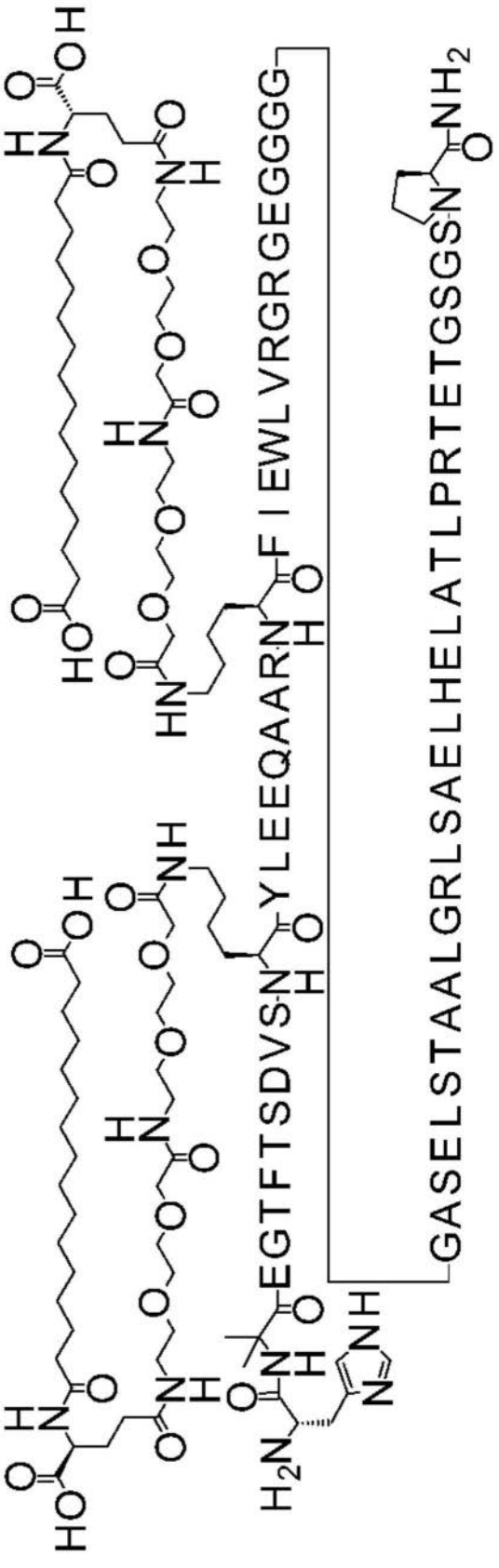


图146

化合物0577

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

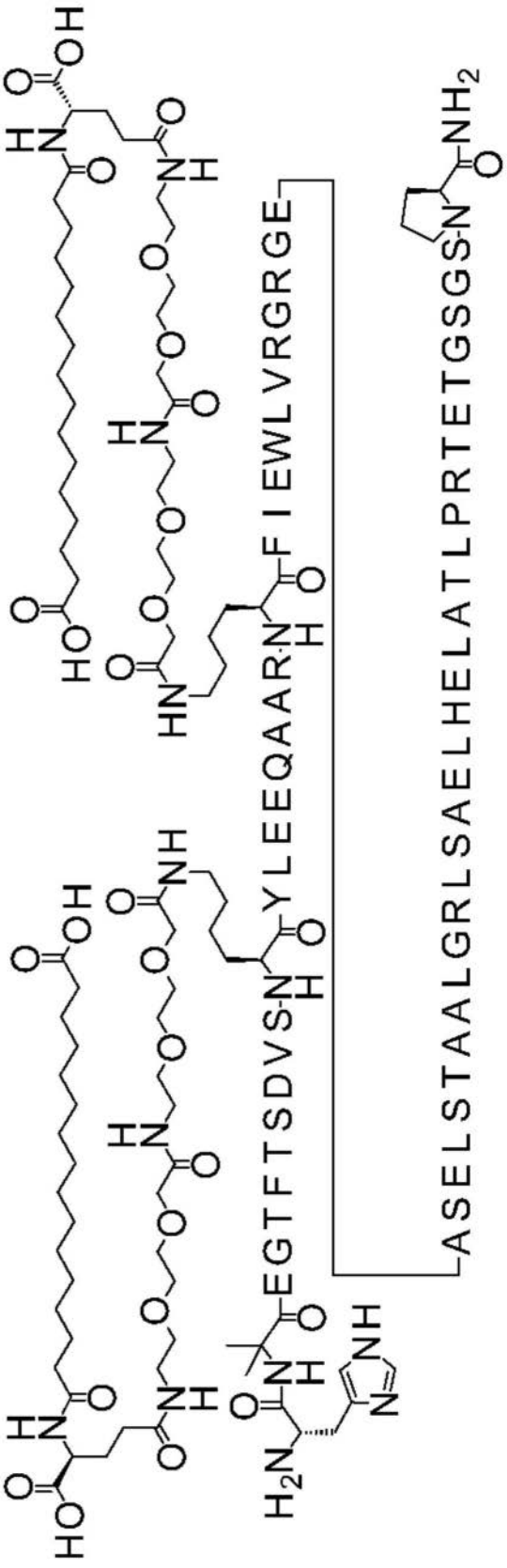


图147

化合物0578

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGRQEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

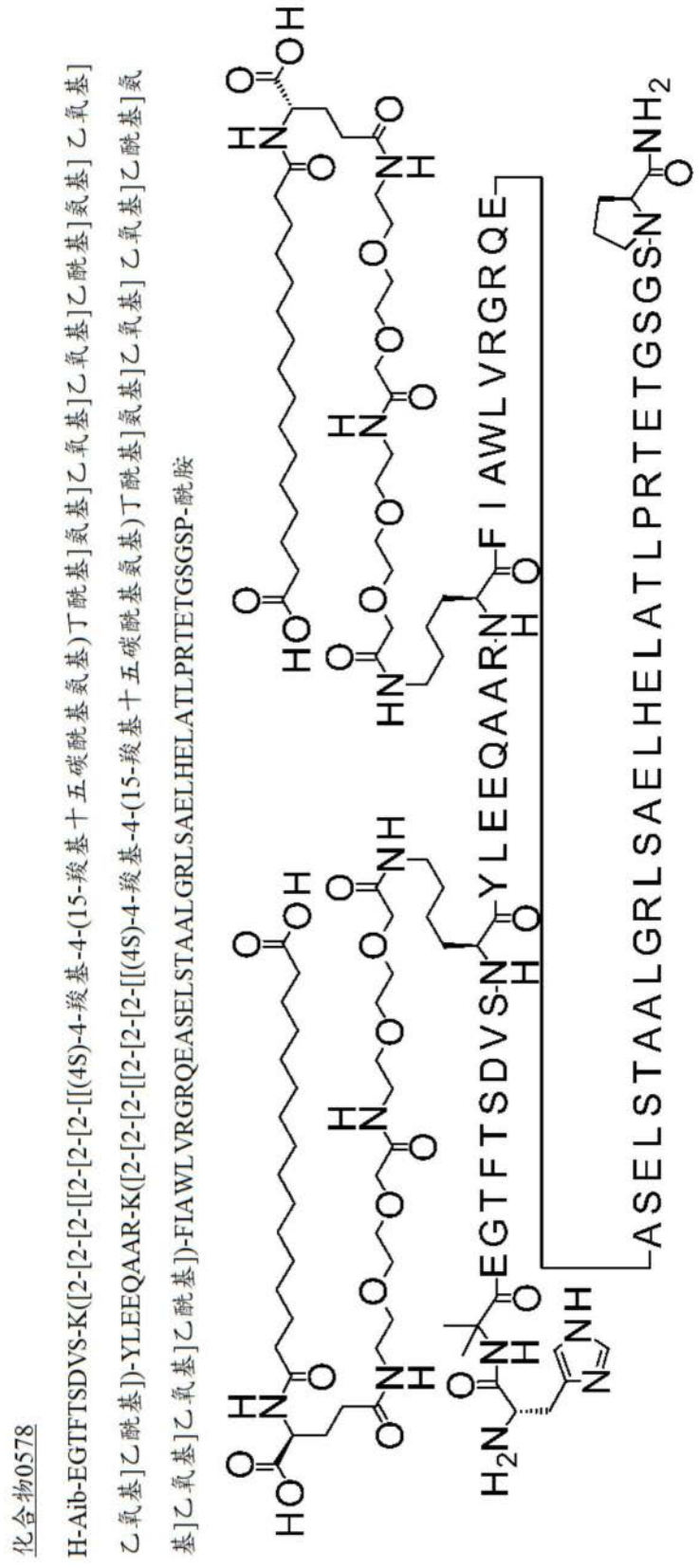


图148

化合物0580

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLVRGGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

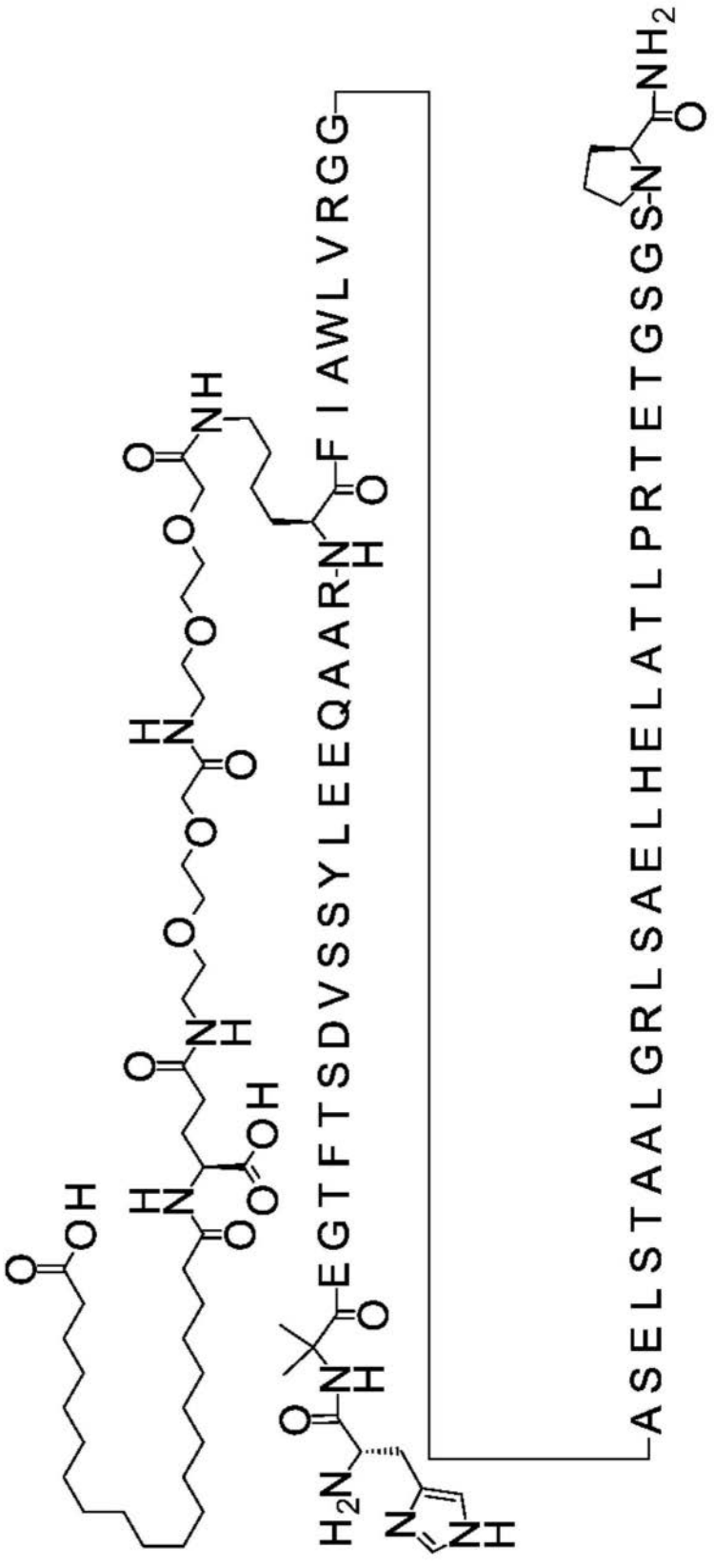


图149

化合物0581

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRGASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

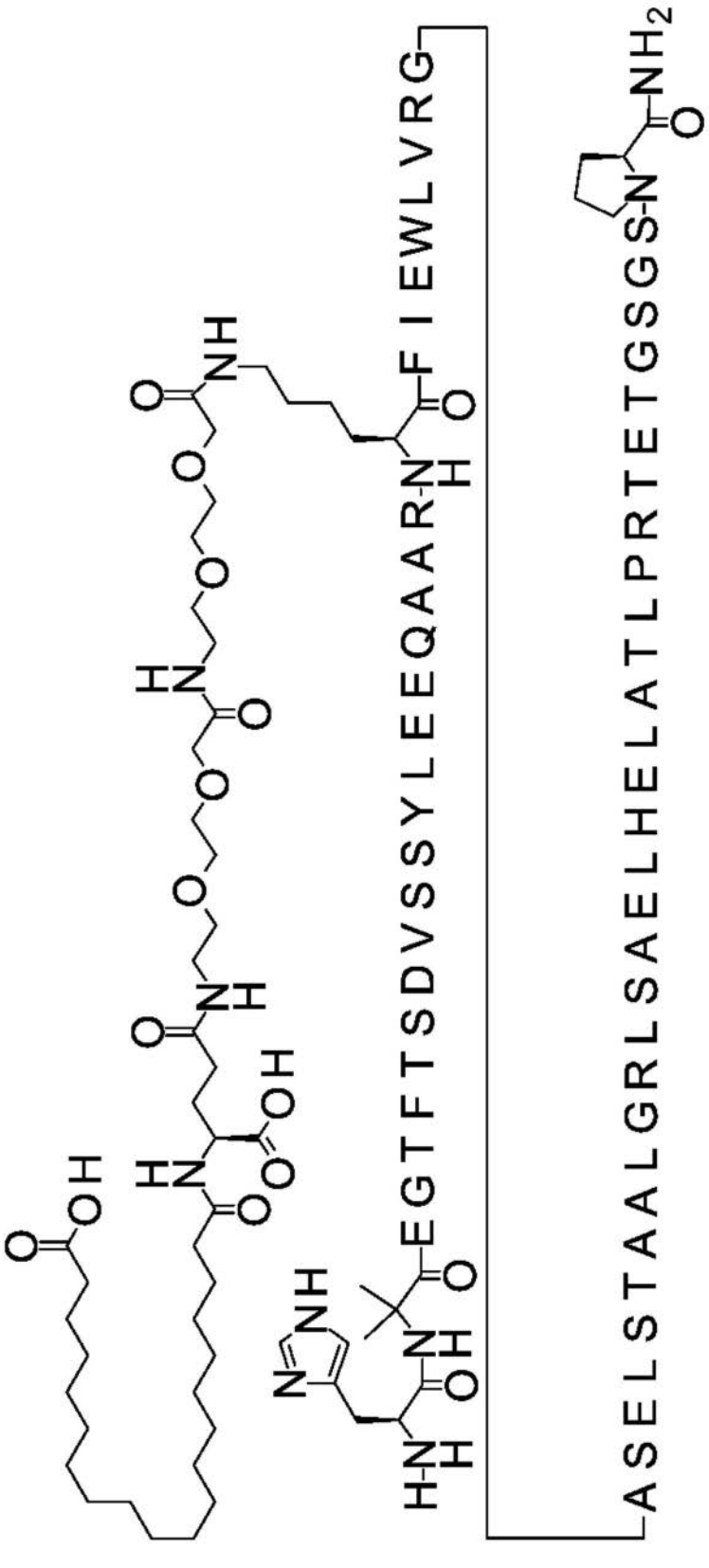


图150

化合物0629

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

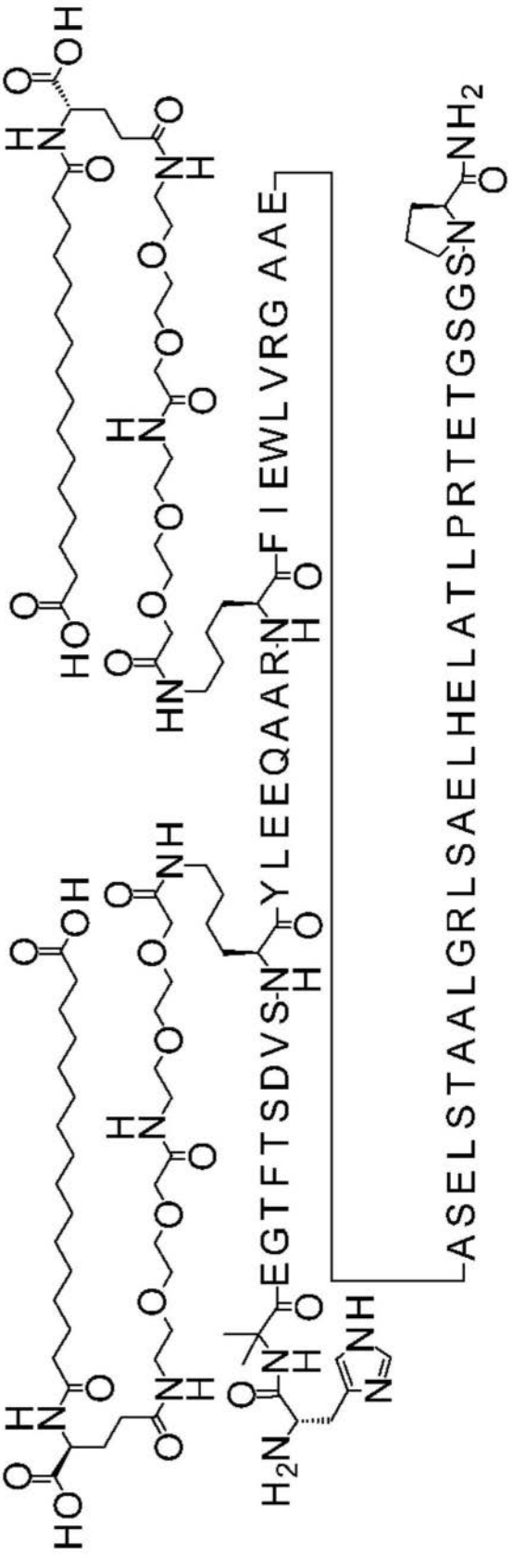


图151

化合物0630

H-Aib-EGTFTSDVS-K(6-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]己酰基)-YLEEQAAR-K(6-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]己酰基)-FIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

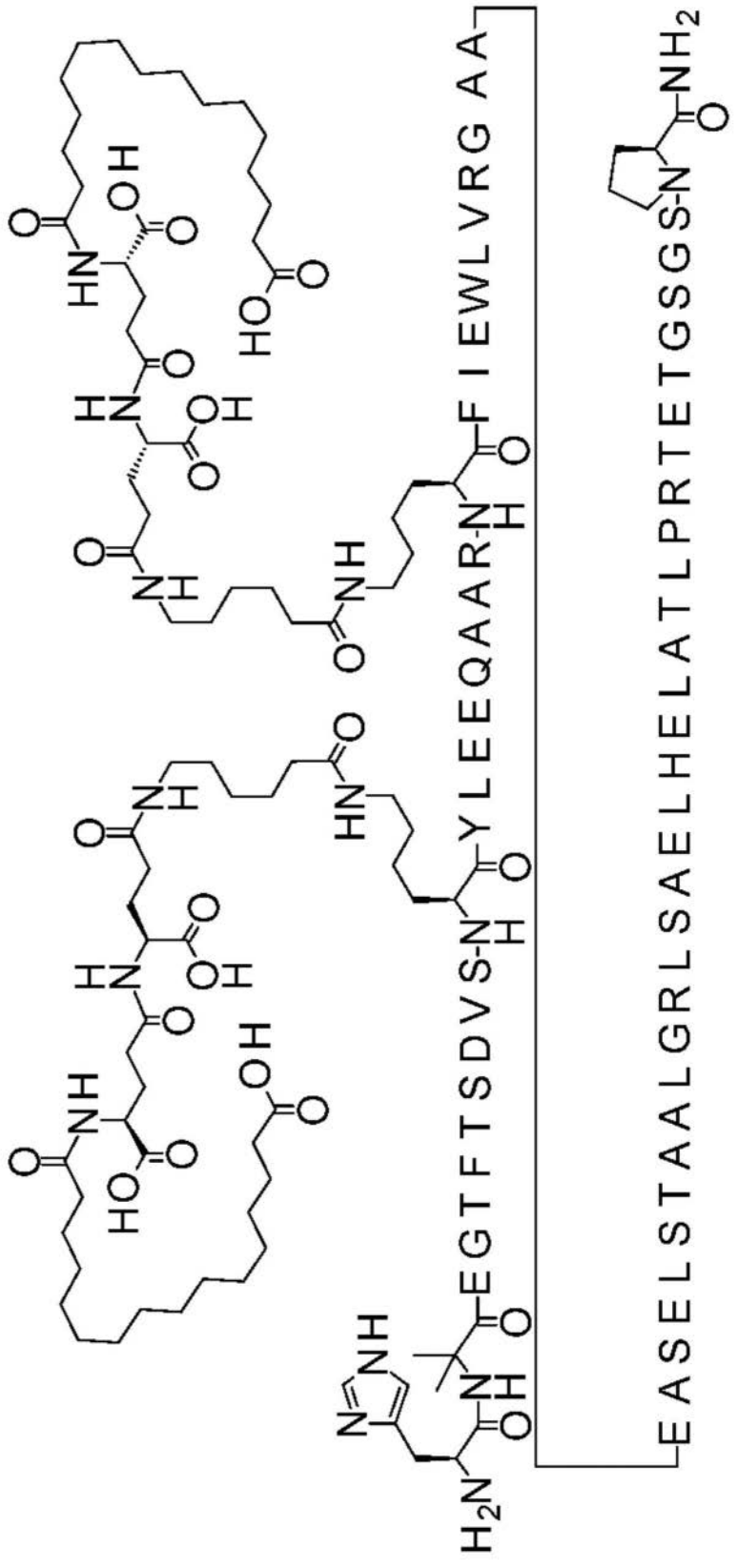


图152

化合物0631

H-Aib-EGTFTSDVS-K([[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基])-YLEEQAAR-K([[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基])-FIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

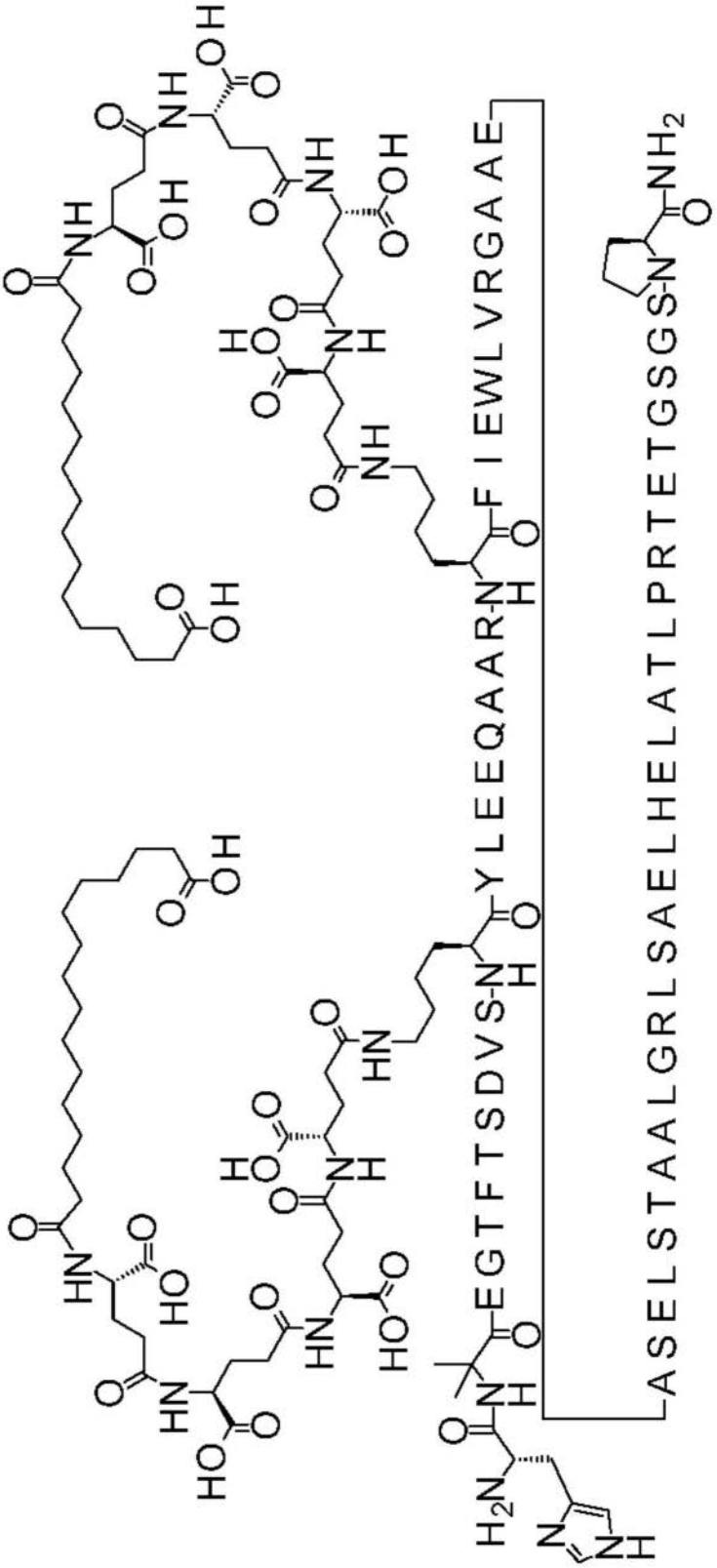


图153

化合物0632

H-Aib-EGTFTSDVS-K([(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基])-YLEEQAAREFIEWLVRGAAEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

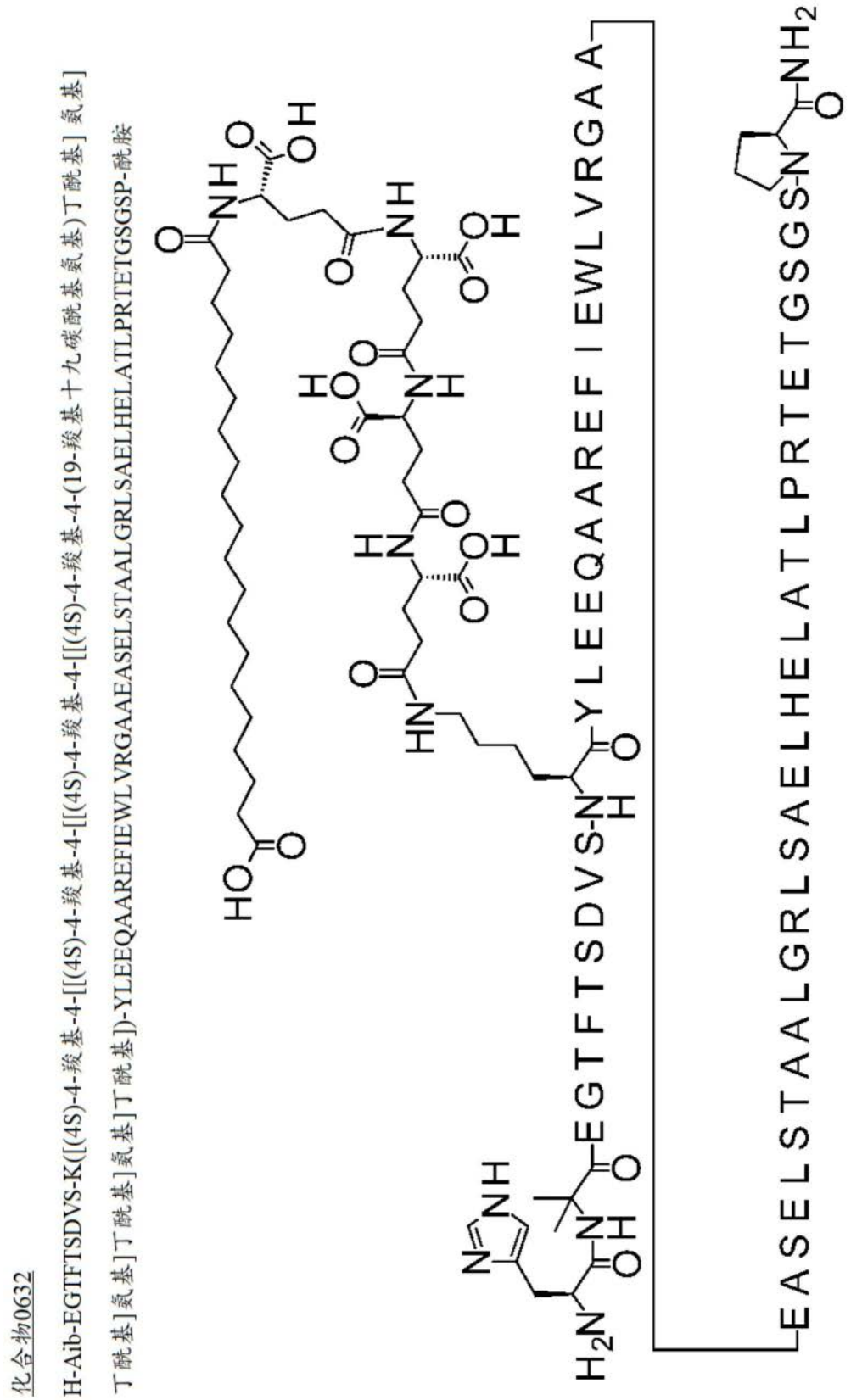


图154

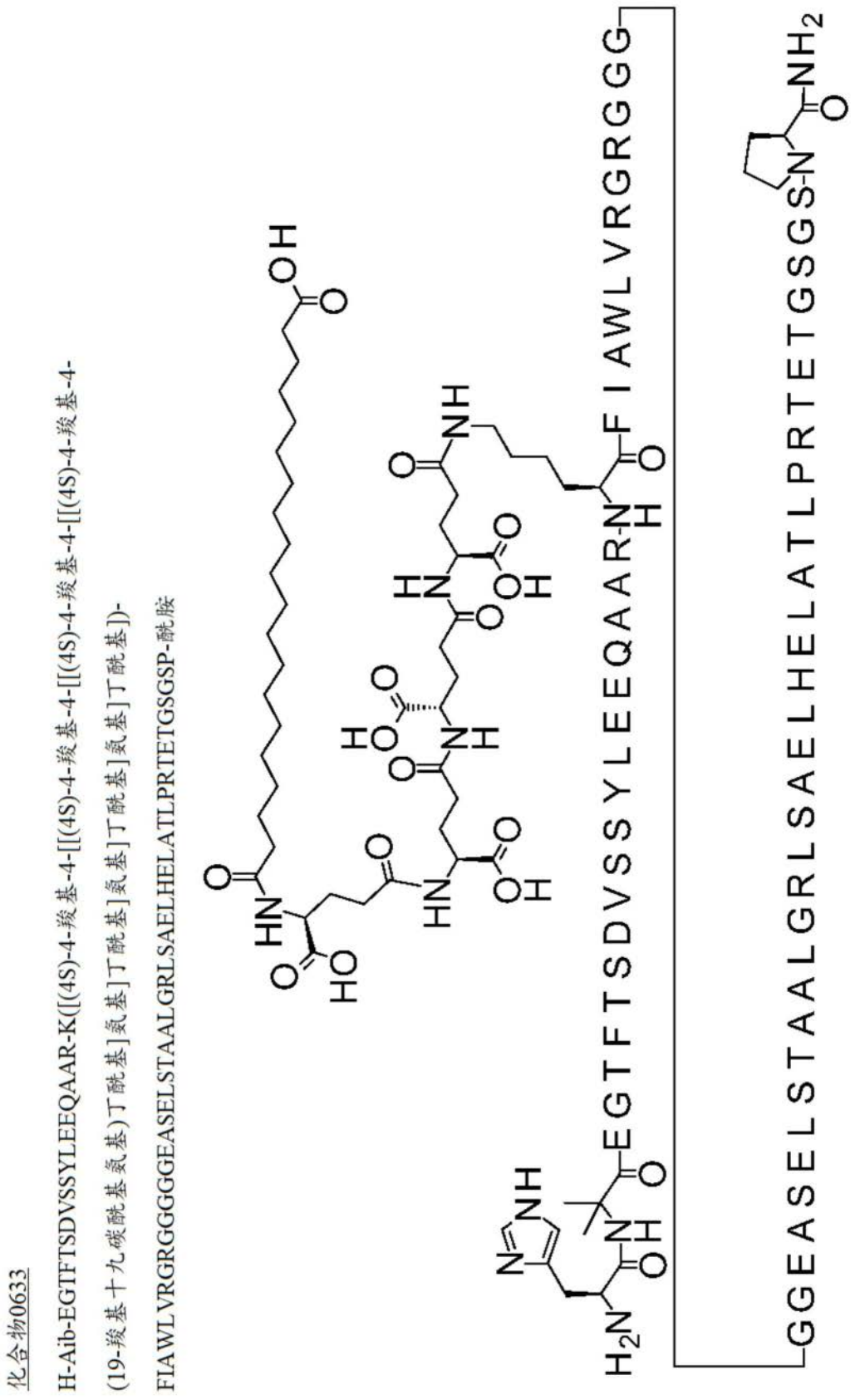

化合物0633
H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-
(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基])-
FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

图155

化合物0634

H-Aib-EGTFTSDVS-K([(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基])-YLEEQAAR-K([(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基])-FIAWLVRGRGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

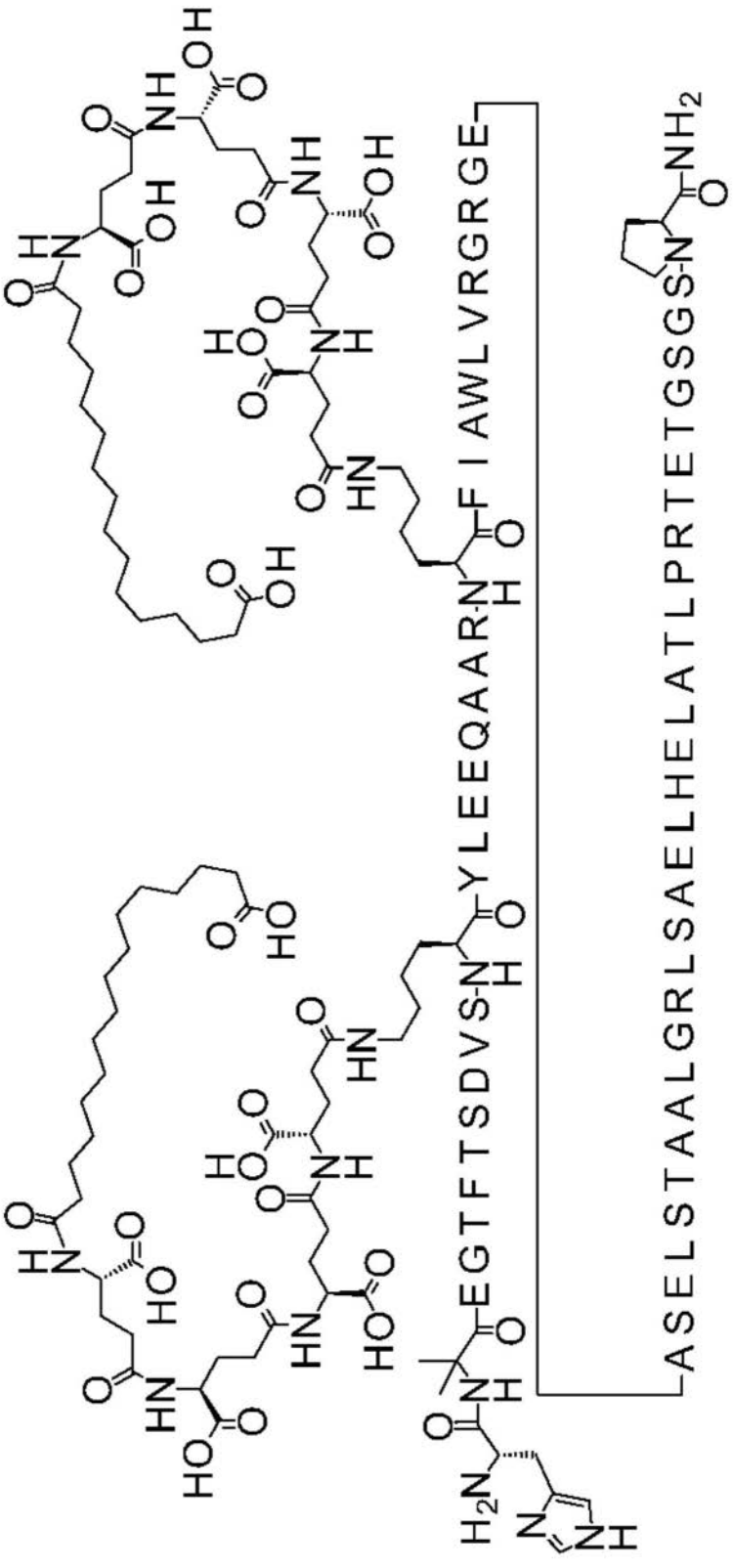


图156

化合物0635

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-YLEEQAAR-K([2-[2-[2-[2-[[(4R)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)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])-FIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

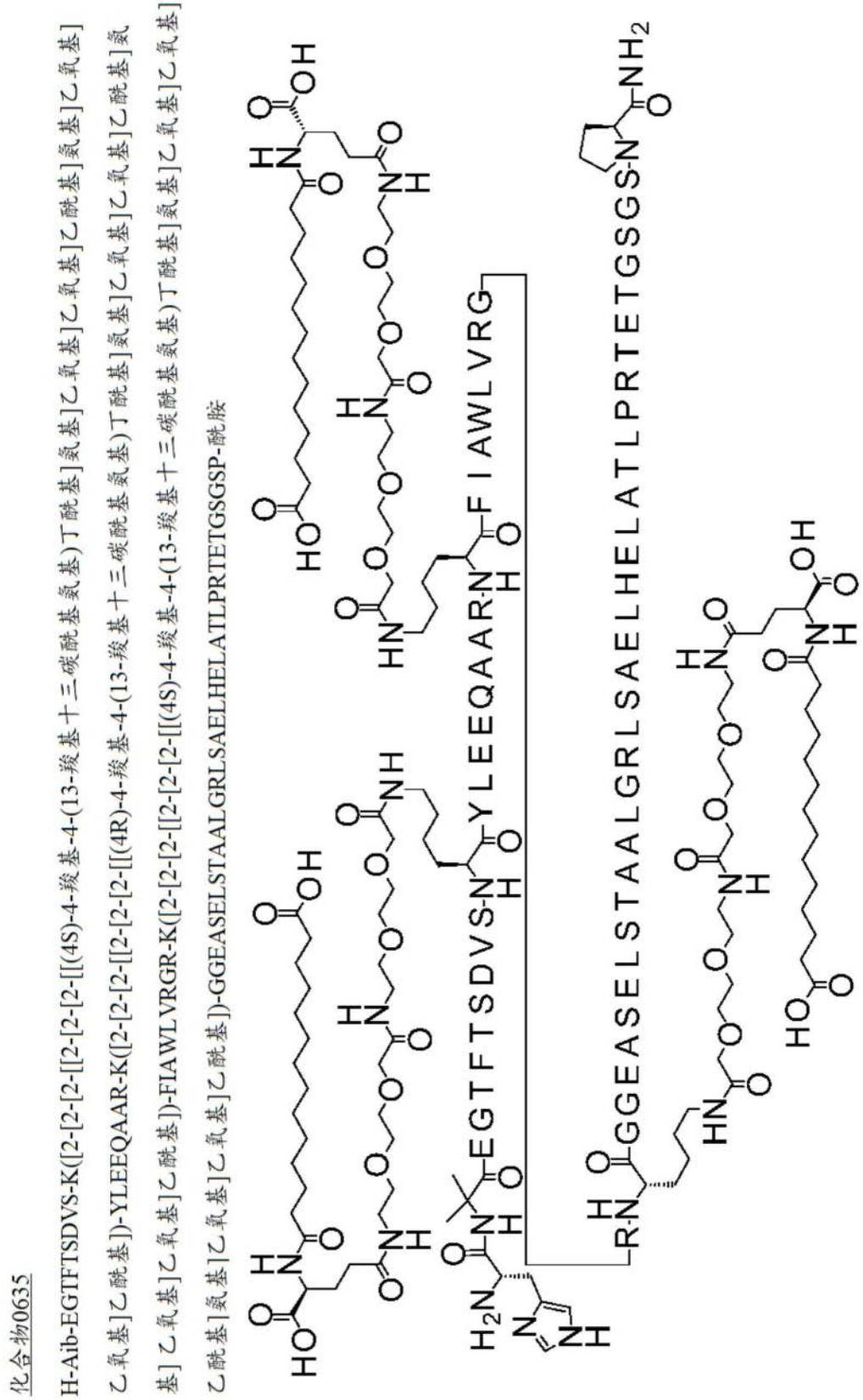


图157

化合物0636

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]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])-FIEWLVRGRQEAASELSTAALGRLSAELHQLATLPRTETGSGSP-酰胺

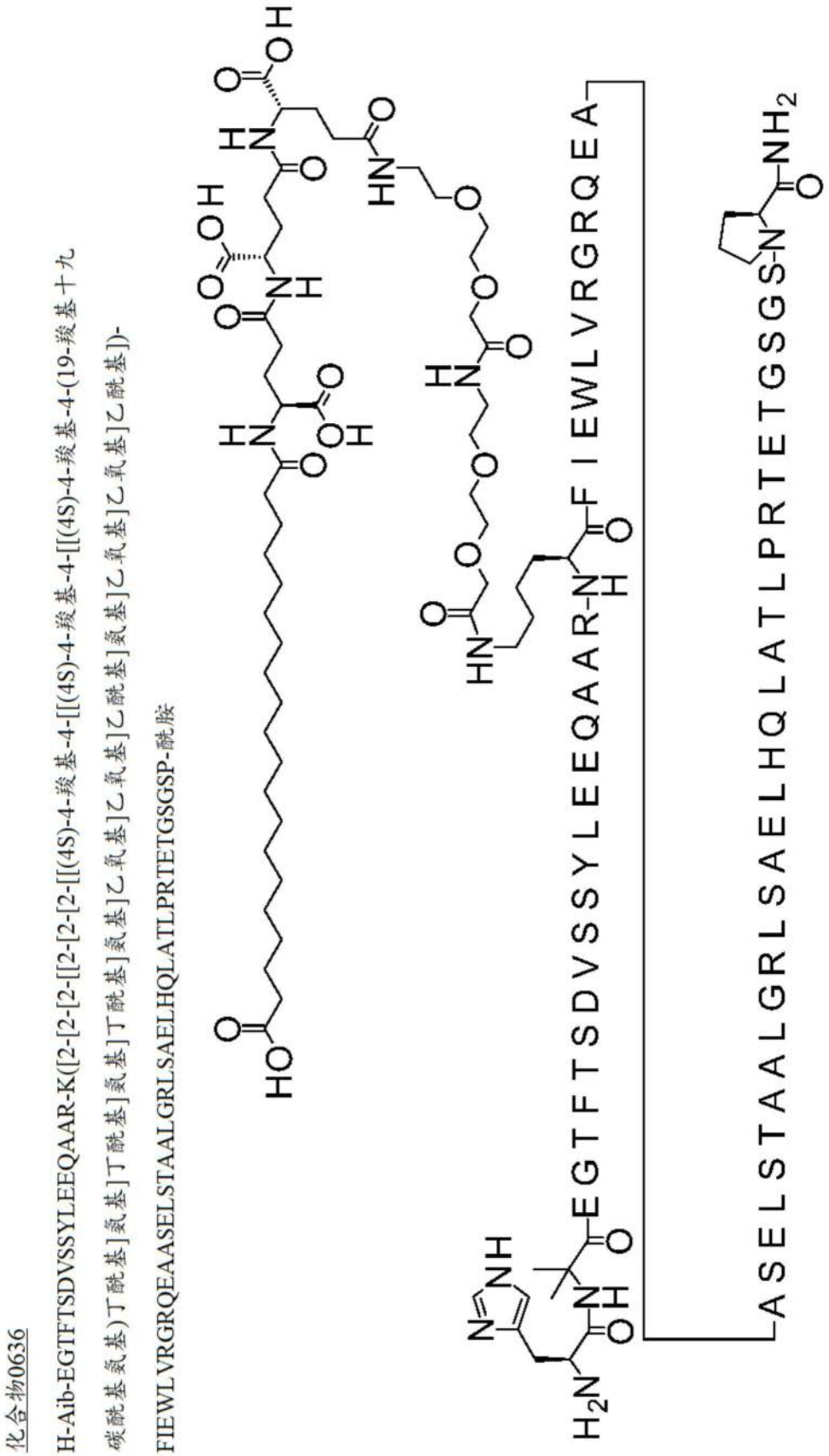


图158

化合物0637

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGSGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

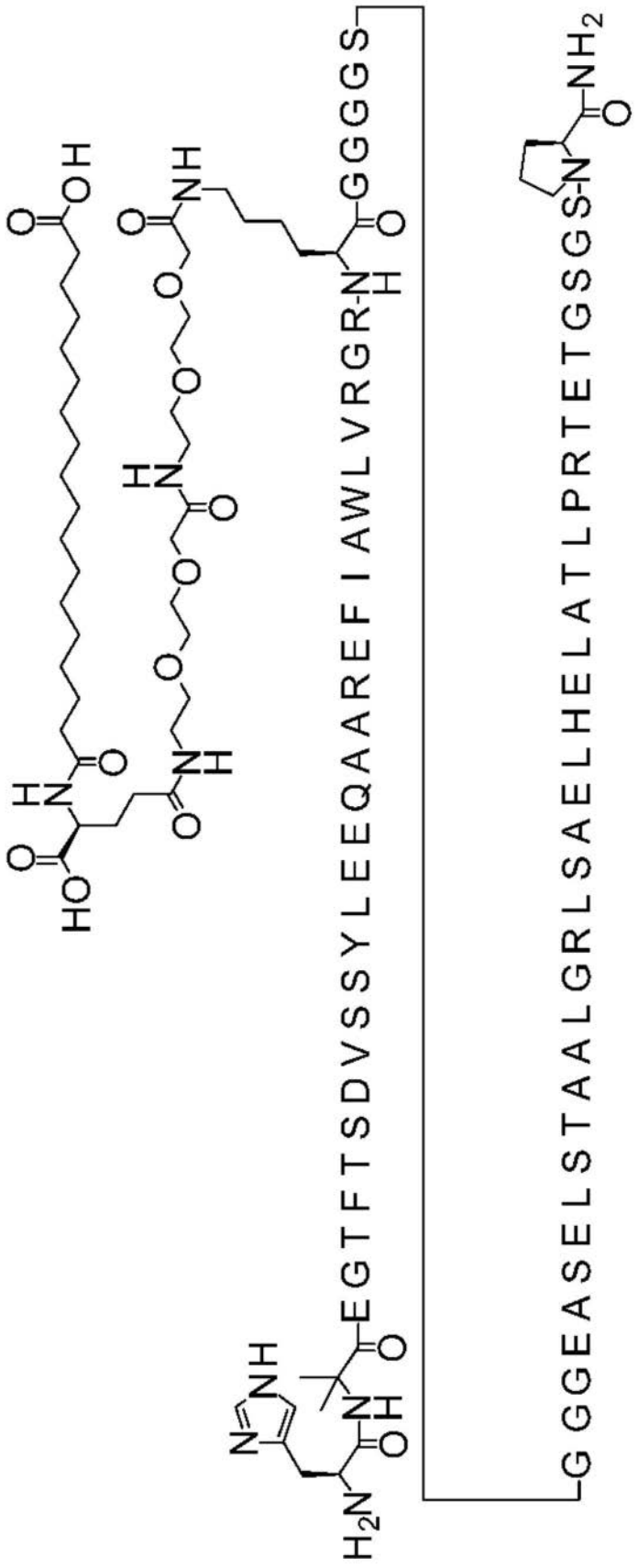


图159

化合物0638

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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])-GGGGSGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

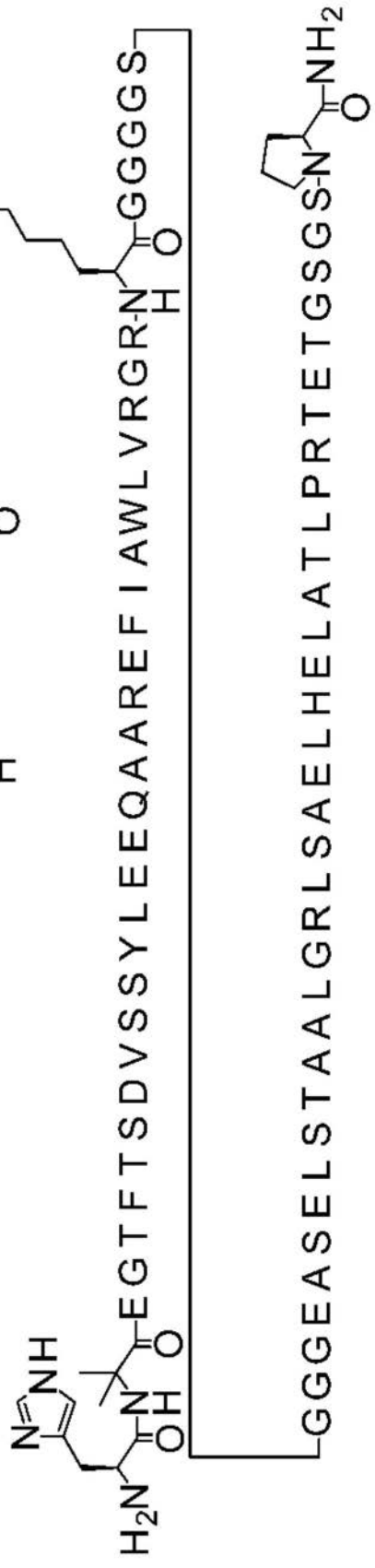


图160

化合物0639

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAR-K([2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-FIAWLVRGRGGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

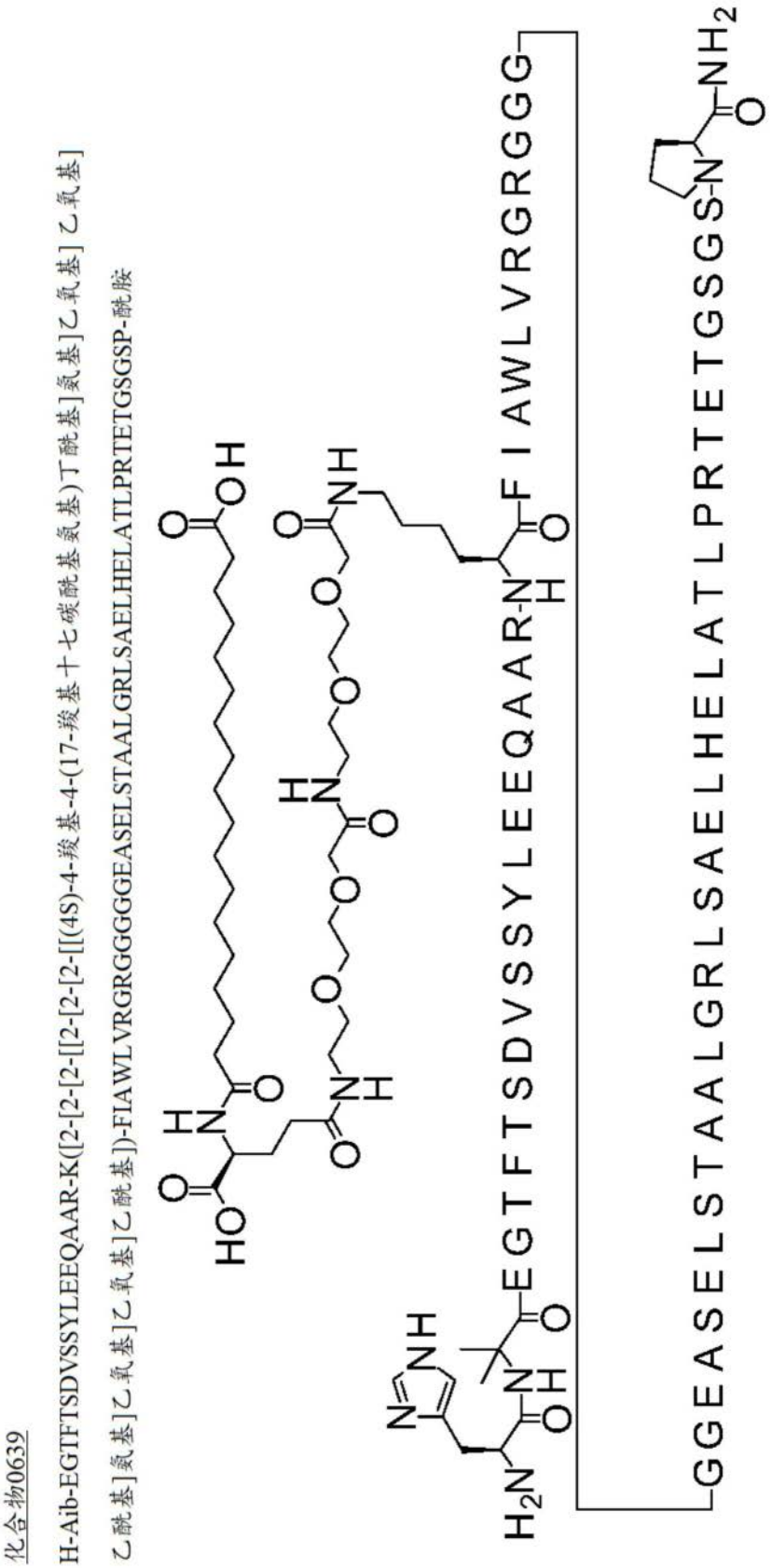


图161

化合物0640

H-Aib-EGTFTSDVS-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-YLEEQAAREFIAWLVRGRGGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

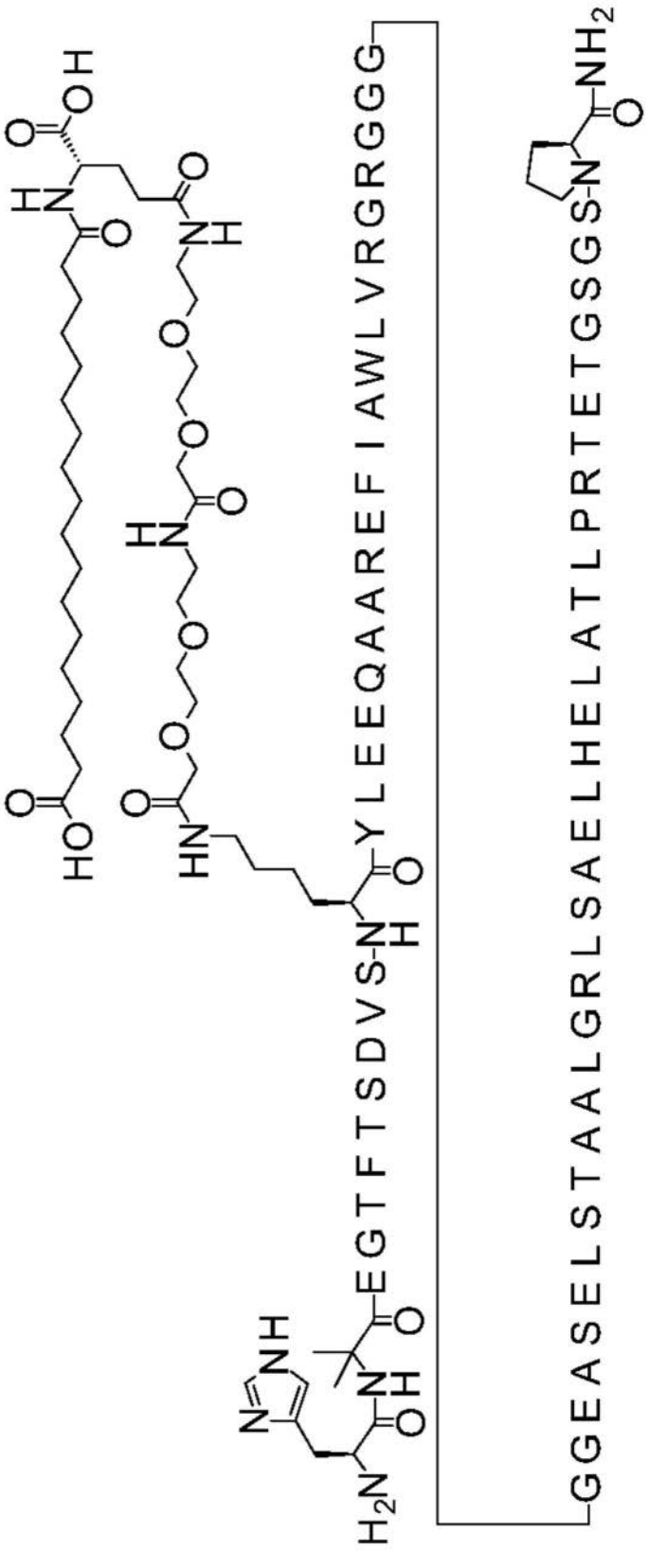


图162

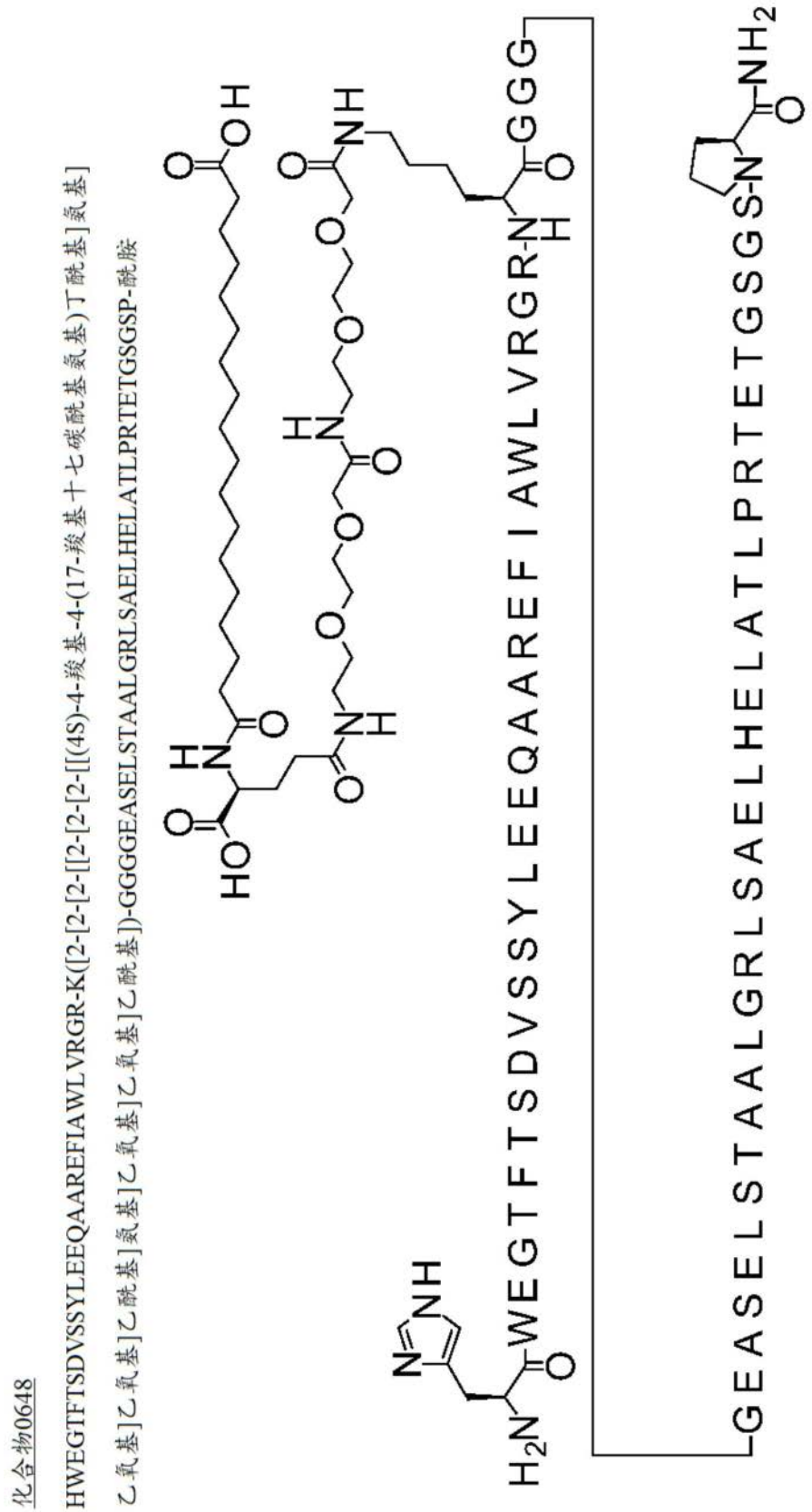

化合物0648
HWEGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

图163

化合物0654

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(16-磺基十六碳酰基氨基)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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

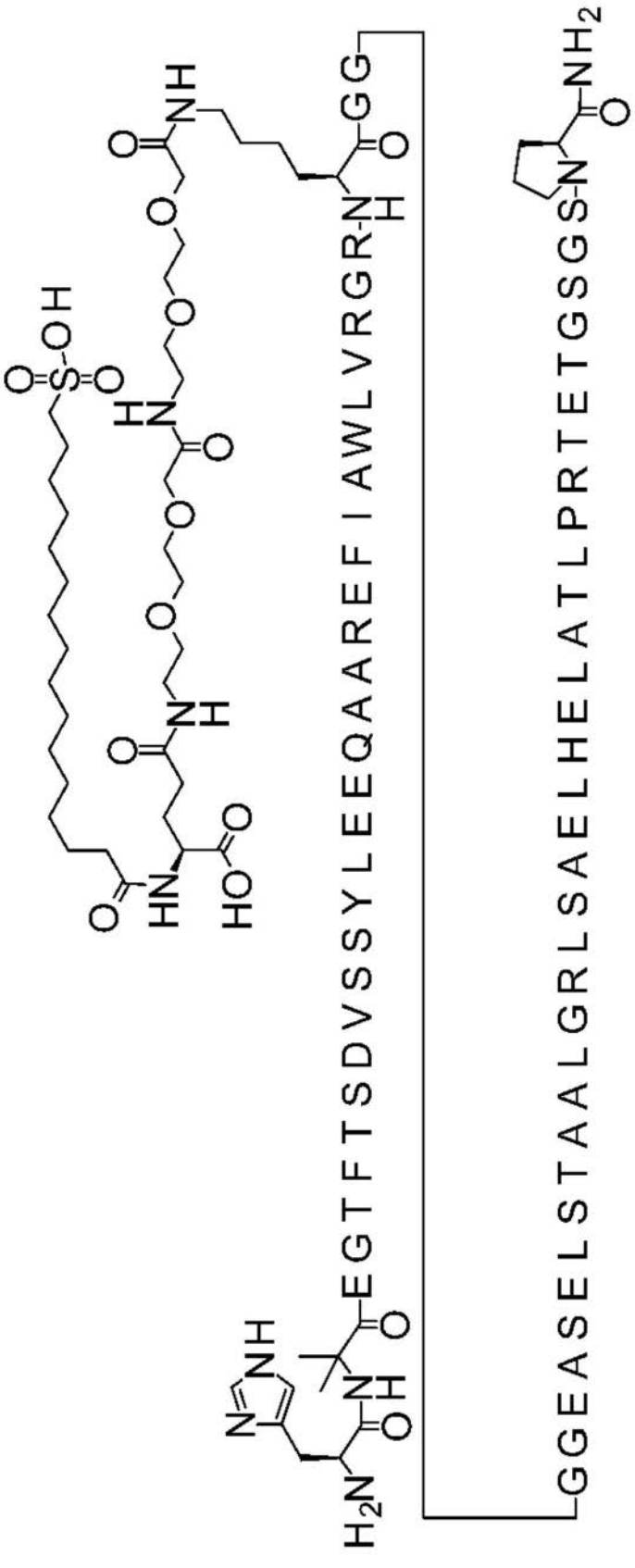


图164

化合物0655

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[17-(1H-四唑-5-基)十七碳酰基氨基]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])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

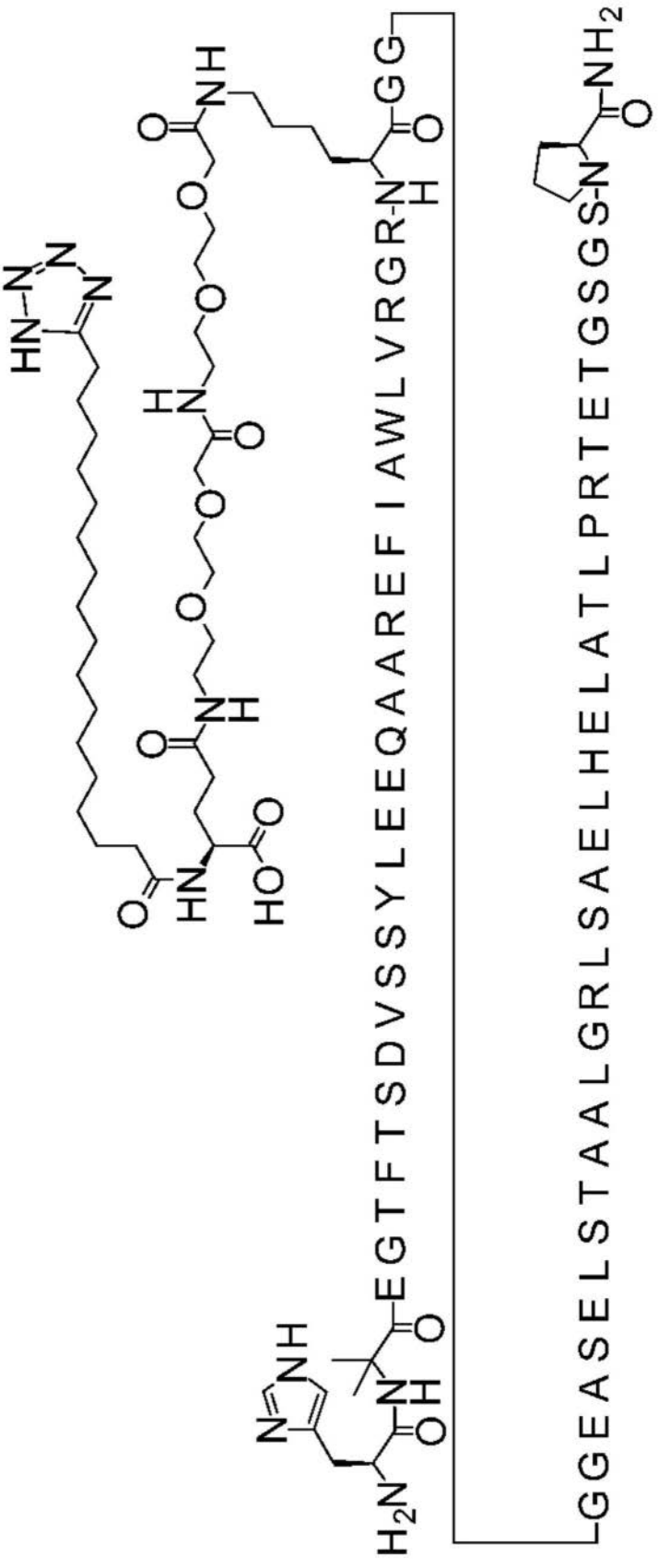


图165

化合物0656

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[(2S)-2-氨基-6-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基]氨基]己酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

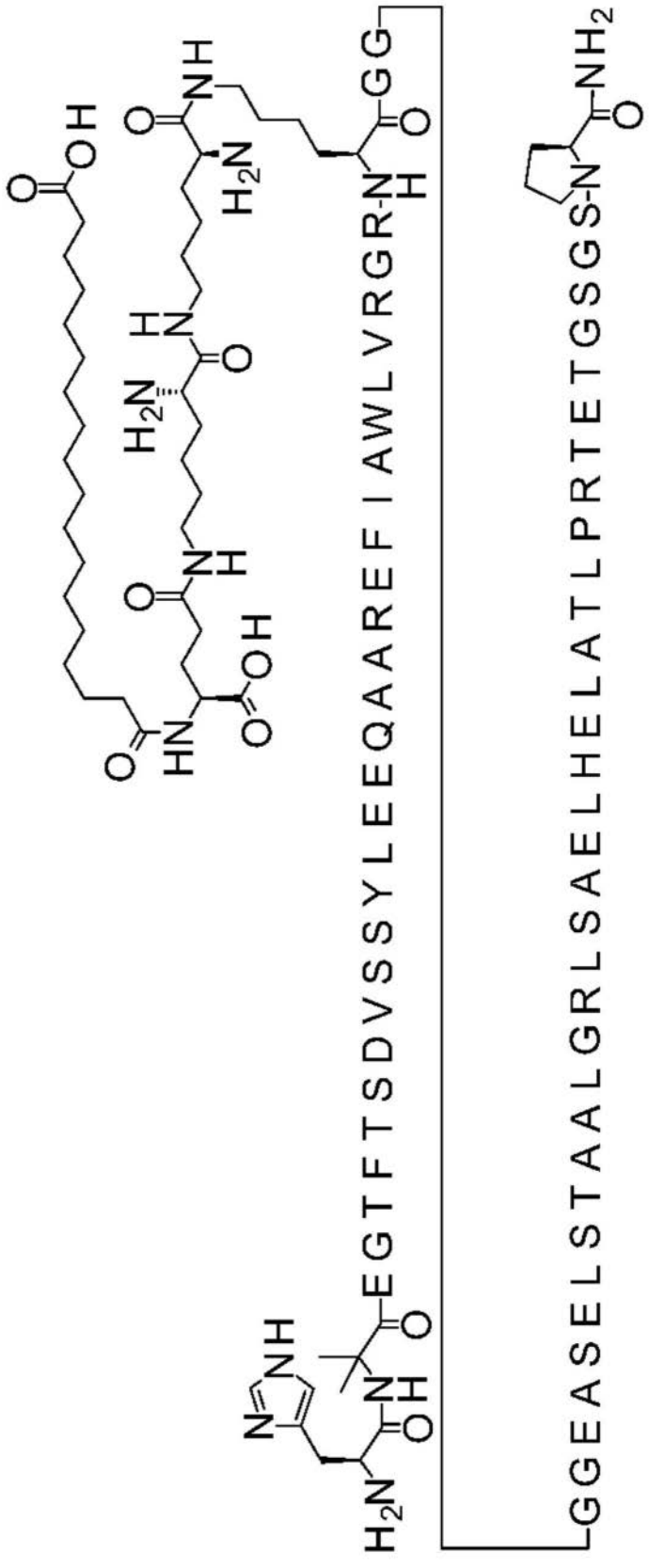


图166

化合物0657

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[(2S)-2-氨基-6-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基]氨基]己酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

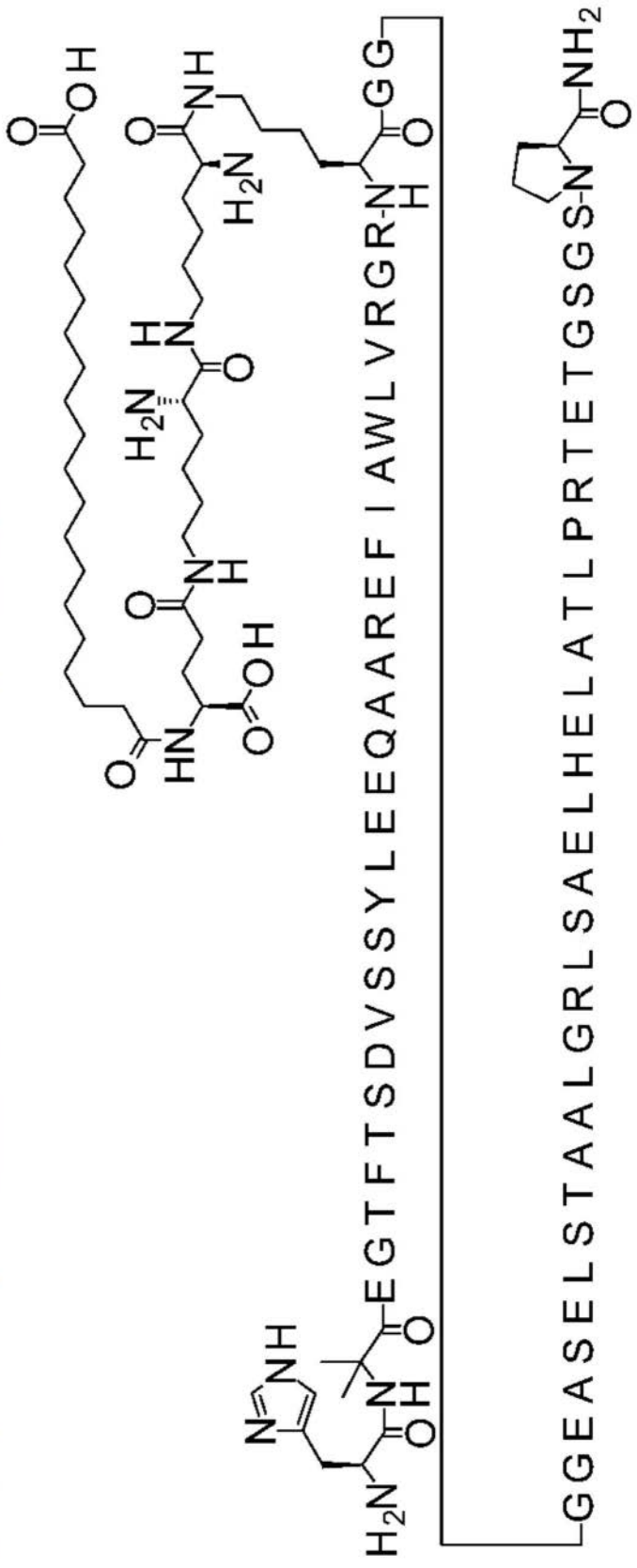


图167

化合物0658

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(6-[6-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基氨基]己酰基)-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

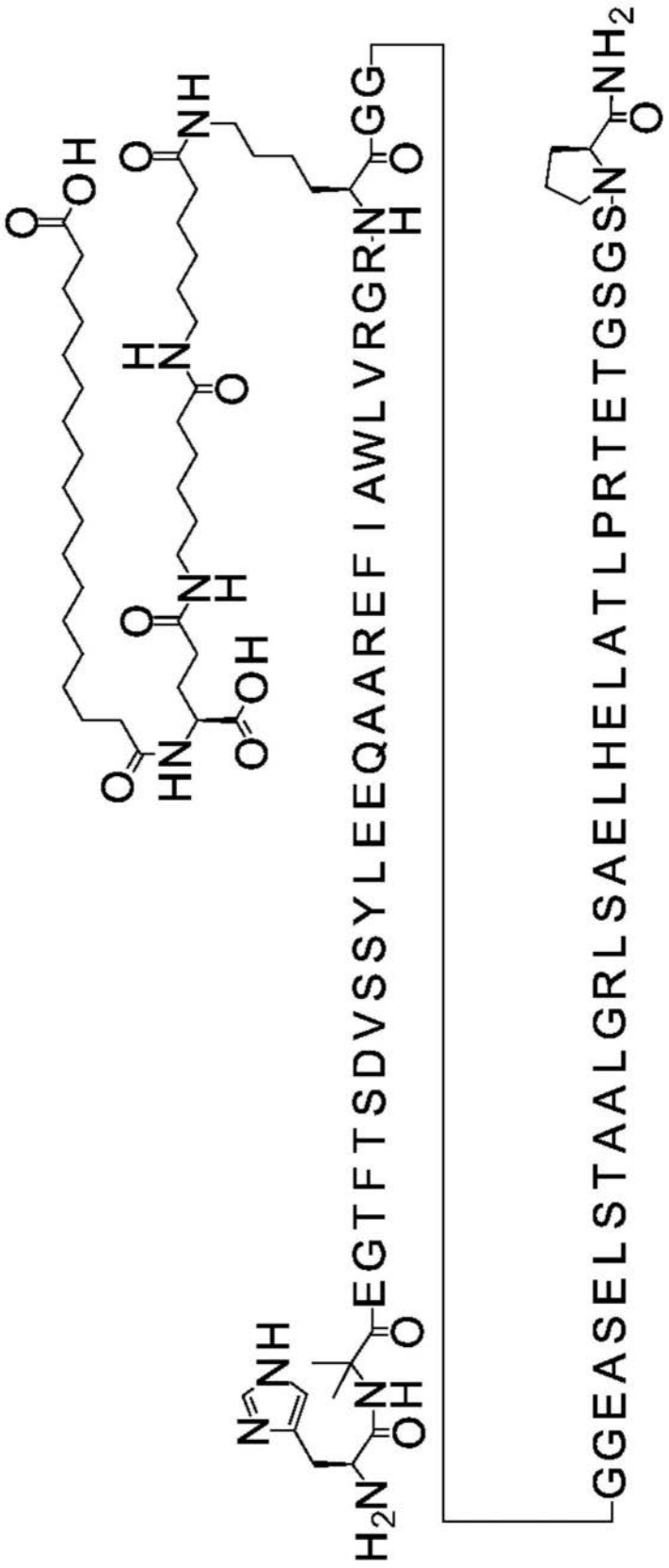


图168

化合物0659

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K(6-[6-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]己酰基氨基]己酰基)-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

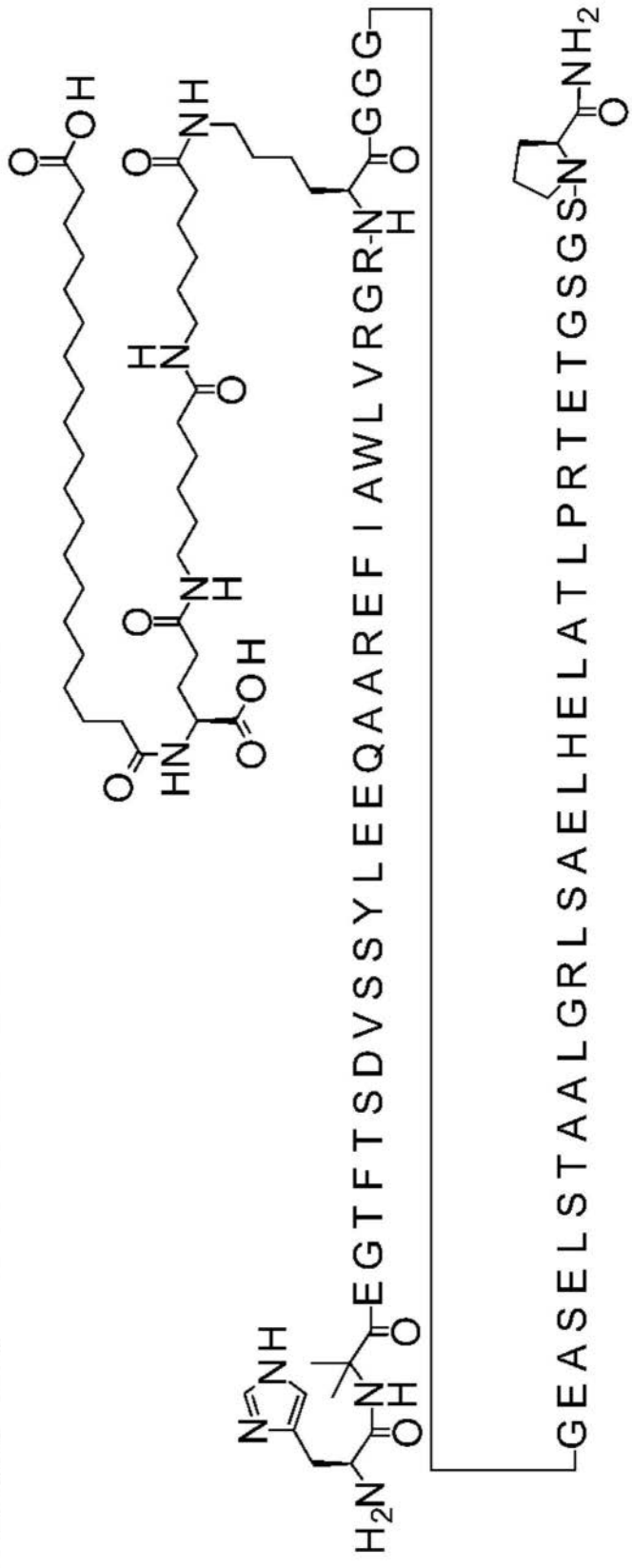


图169

化合物0660

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

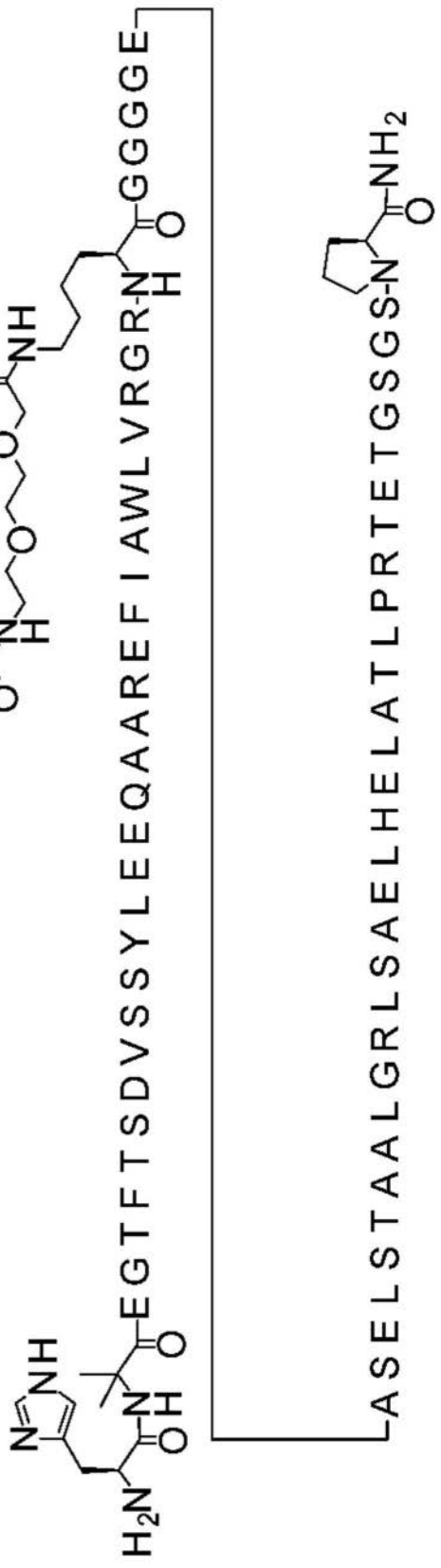


图170

化合物0661

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[[2-[2-[[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

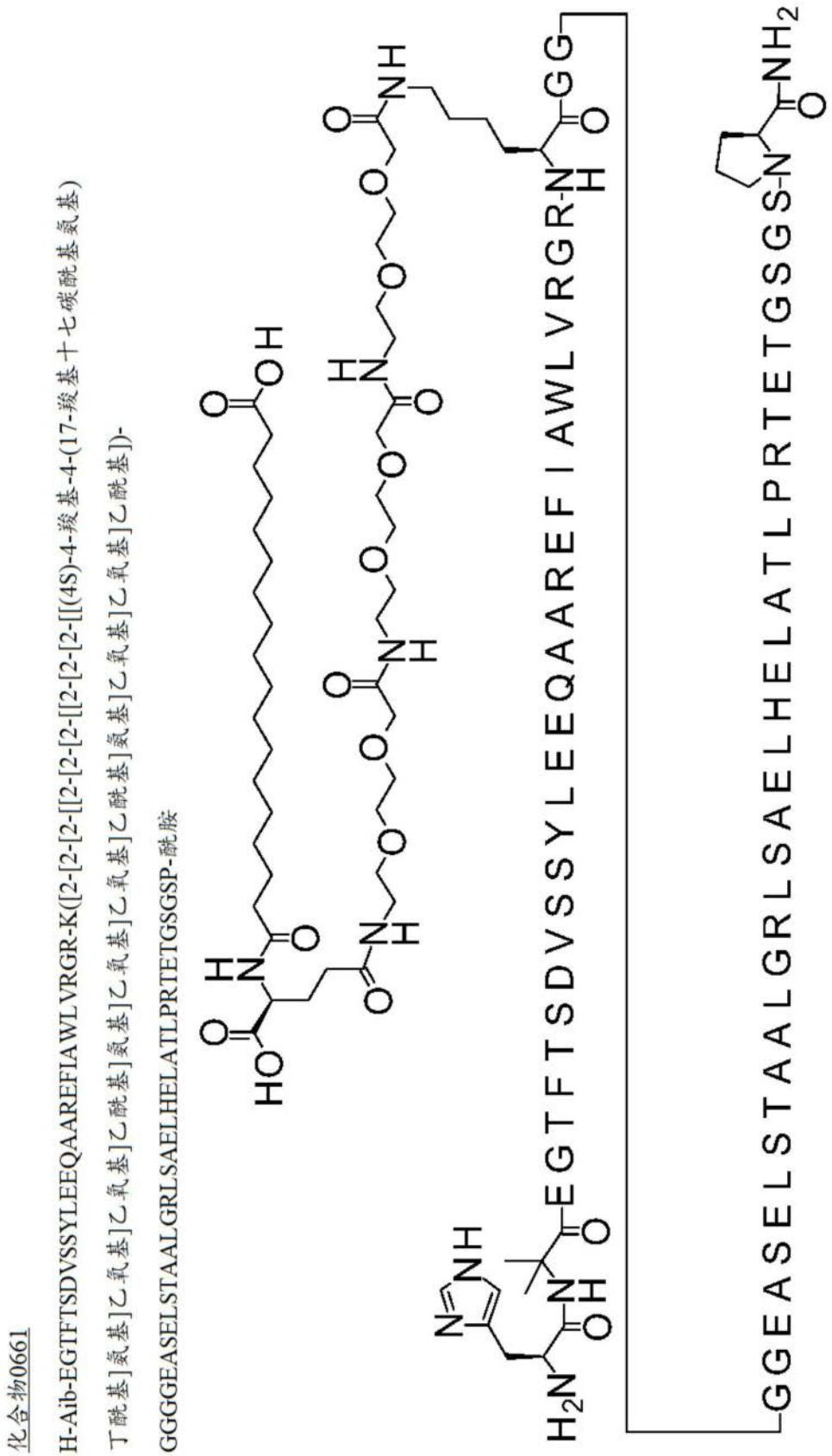


图171

化合物0662

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

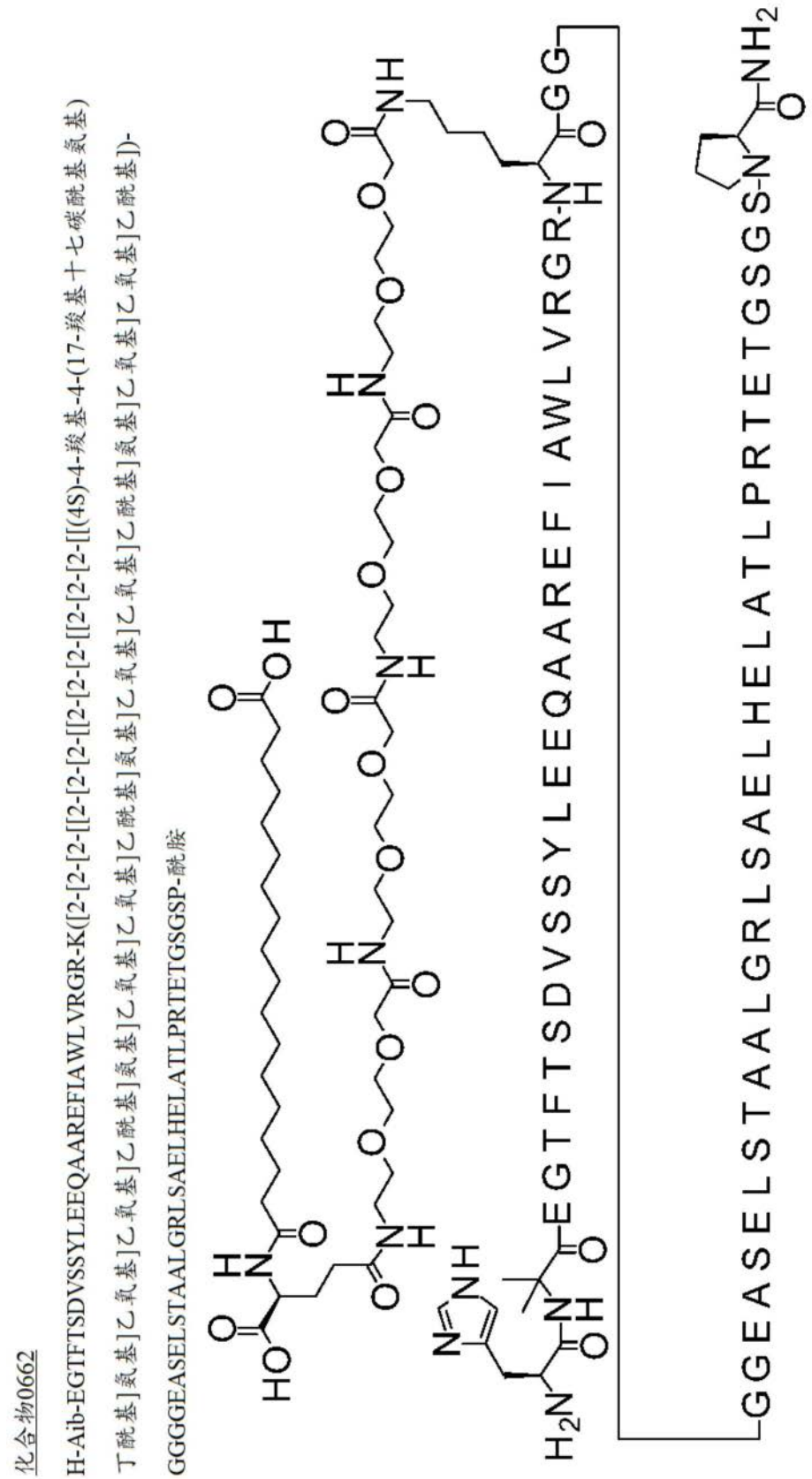


图172

化合物0663

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)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]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

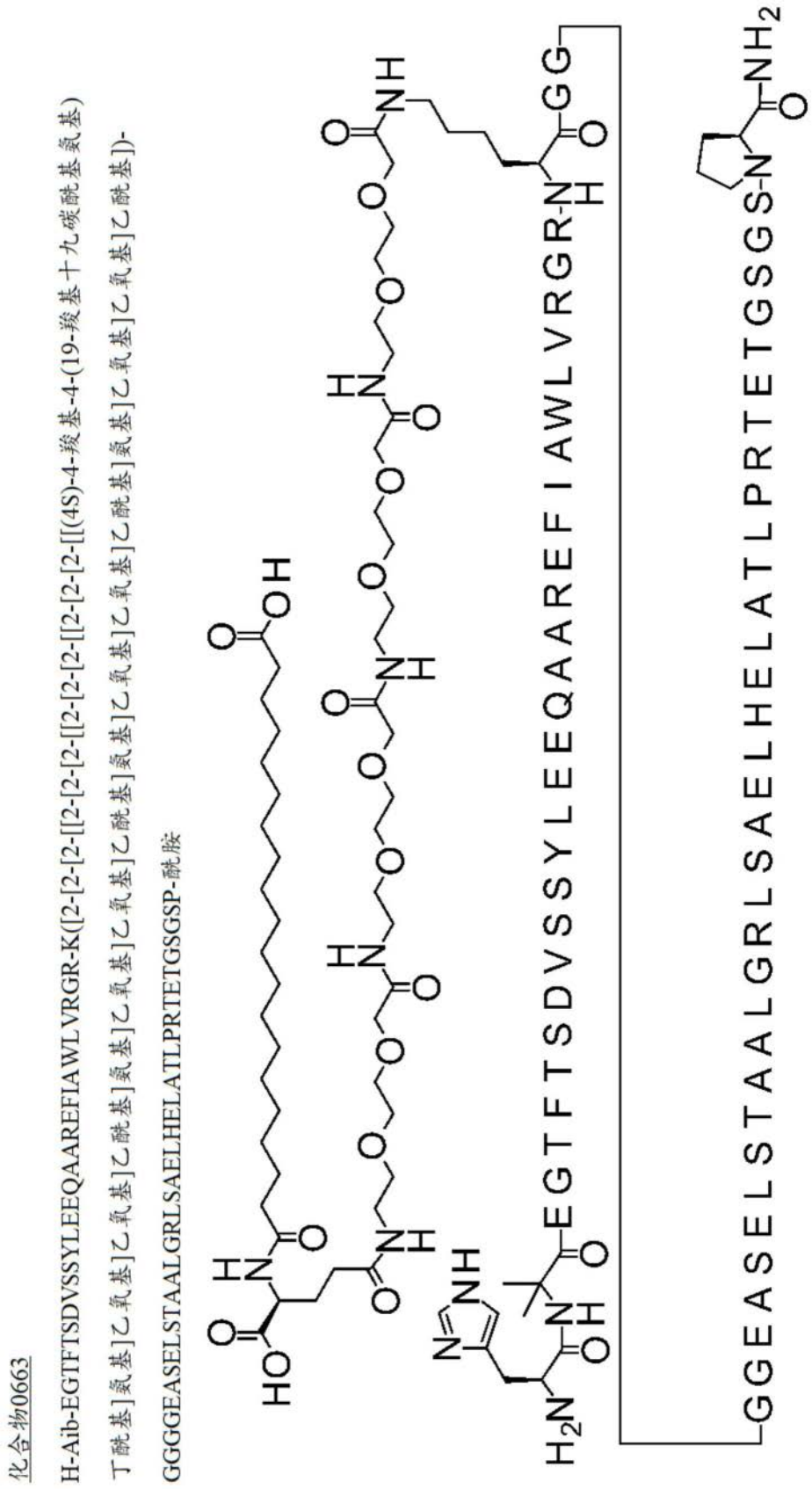


图173

比较化合物0164

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEIFAWLVRGR-K[[(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

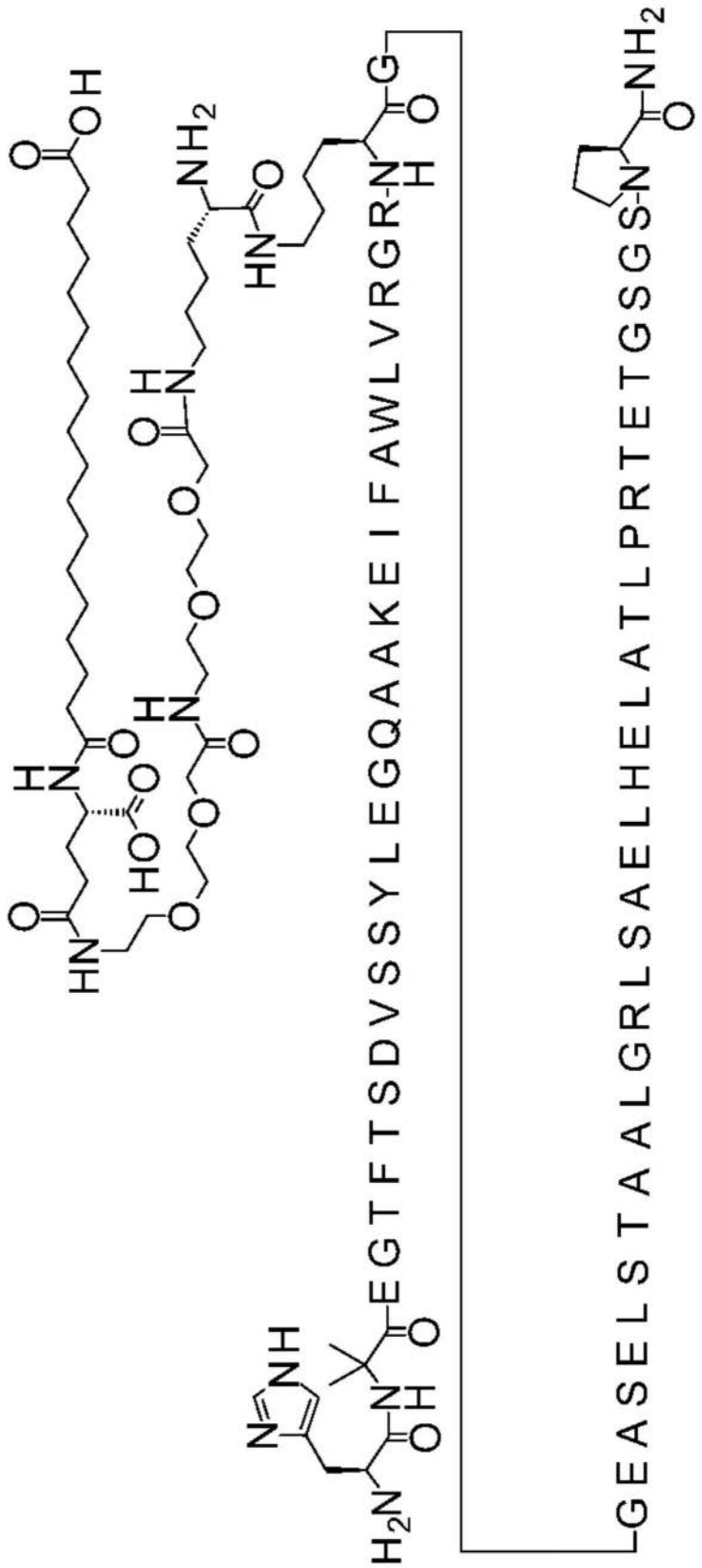


图174

比较化合物0185

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGR-K([(2S)-2-氨基-6-[[2-[2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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]己酰基])-GGEASELSTAALGRPSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

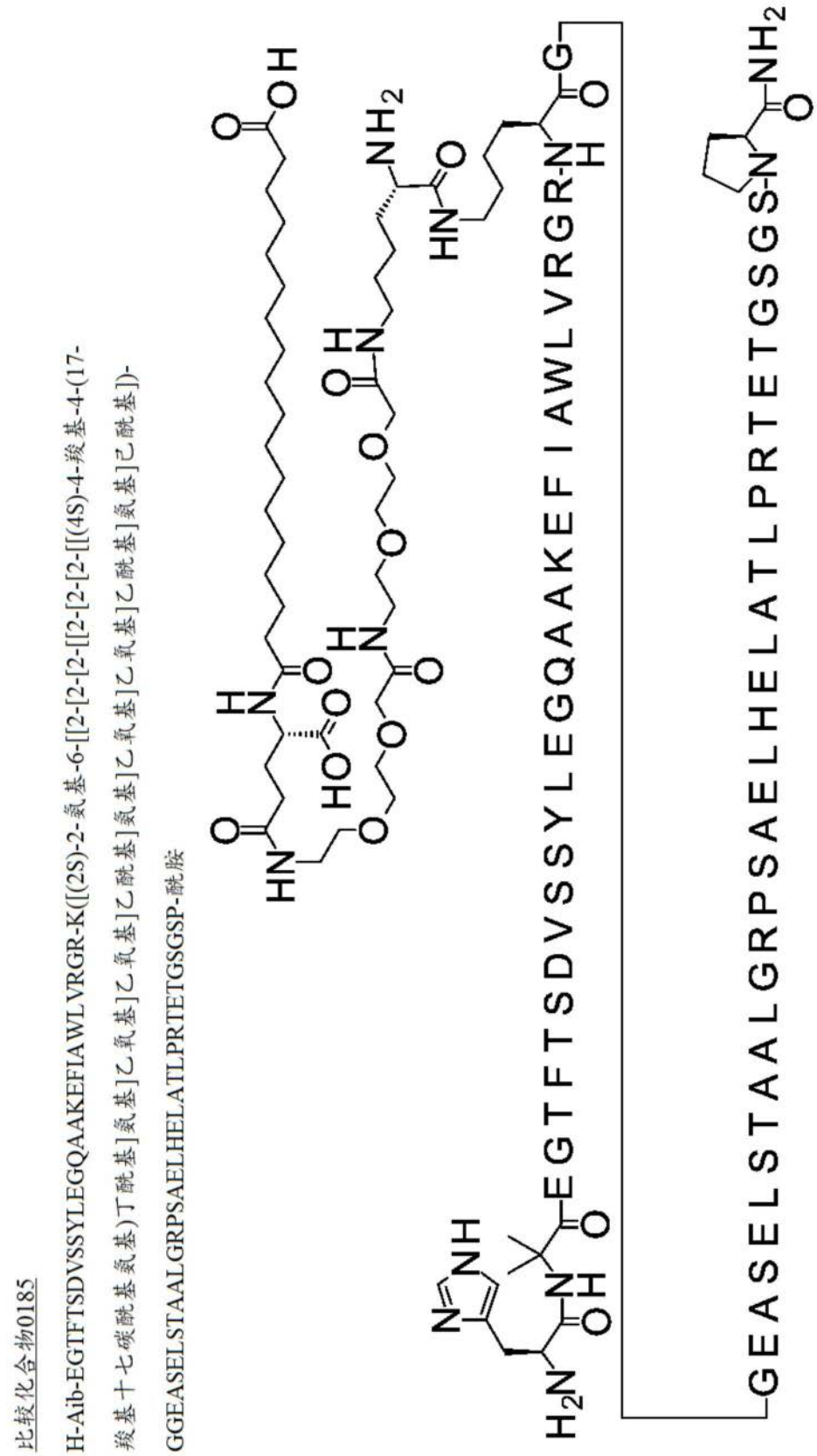


图175

比较化合物0015

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-EFIAWLVRGRGGQEPGQEPCNTATCATQRLAEFLRHSSNNFGPILPPTNVGSNTP-酰胺

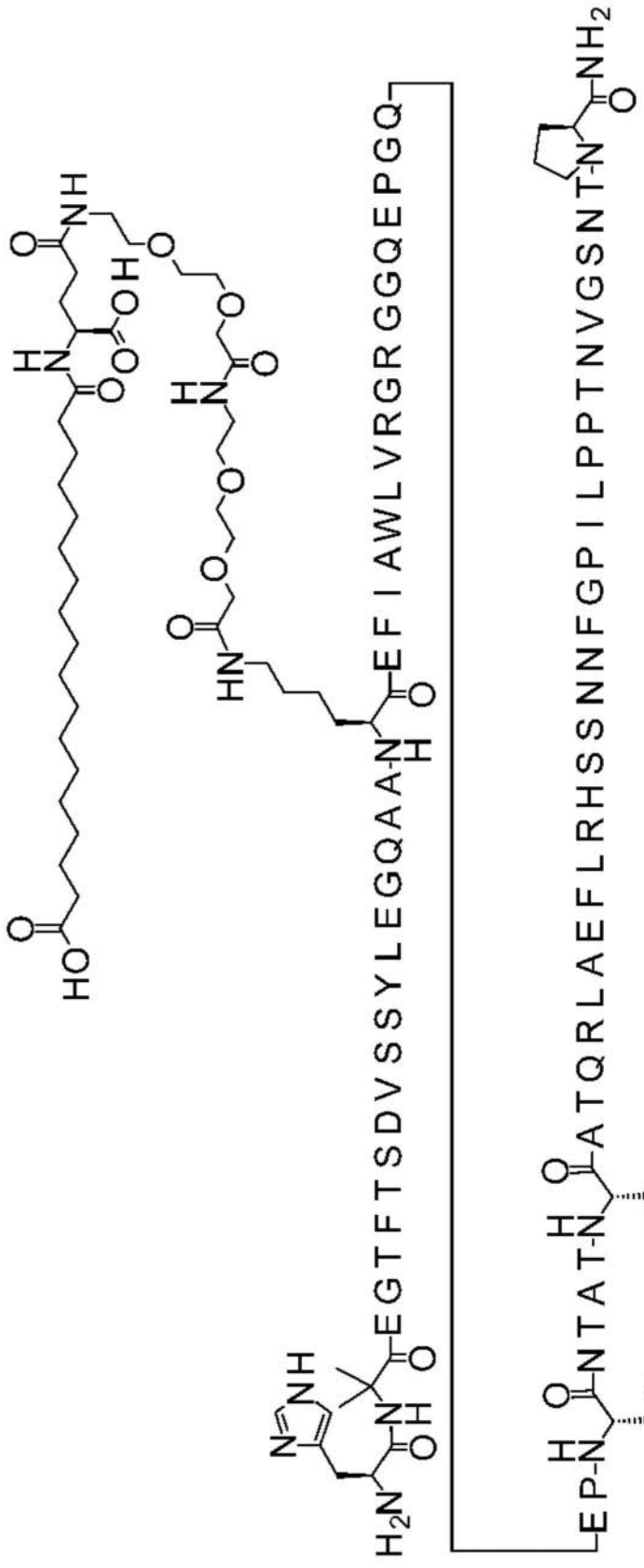


图176

比较化合物0016

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGGQEPGQEP-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-CNTATCATQRLAEFLRHSSNNFGPILPPTNVGSNTP-酰胺

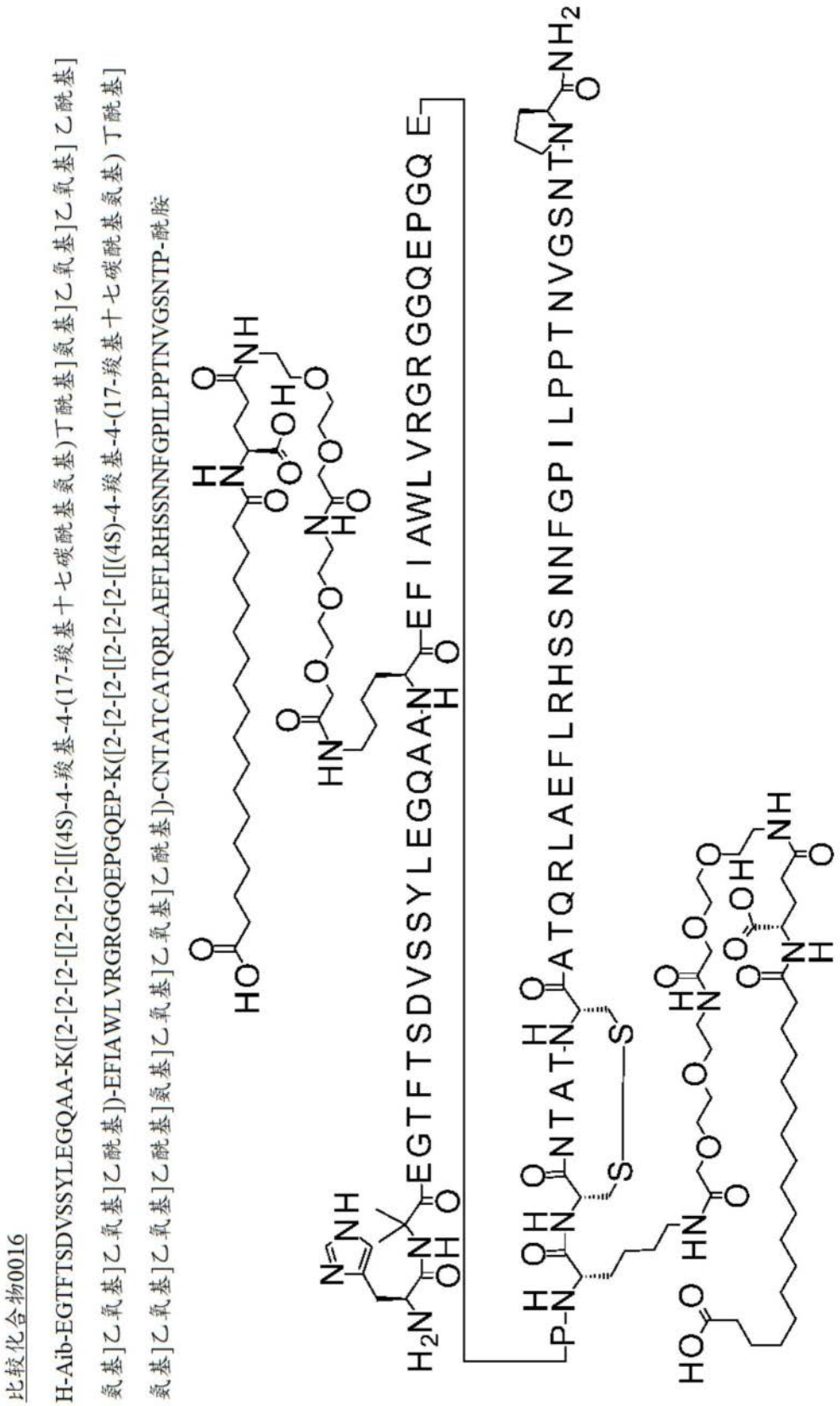


图177

比较化合物0668

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAA-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙酰基])-EFIAWLVRGRGGQEPGQEP-K([(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九碳酰基氨基)丁酰基]氨基]丁酰基])-CNTATCATQRLADFLRHSSPNFGAIPSSTNVGSRTY-酰胺

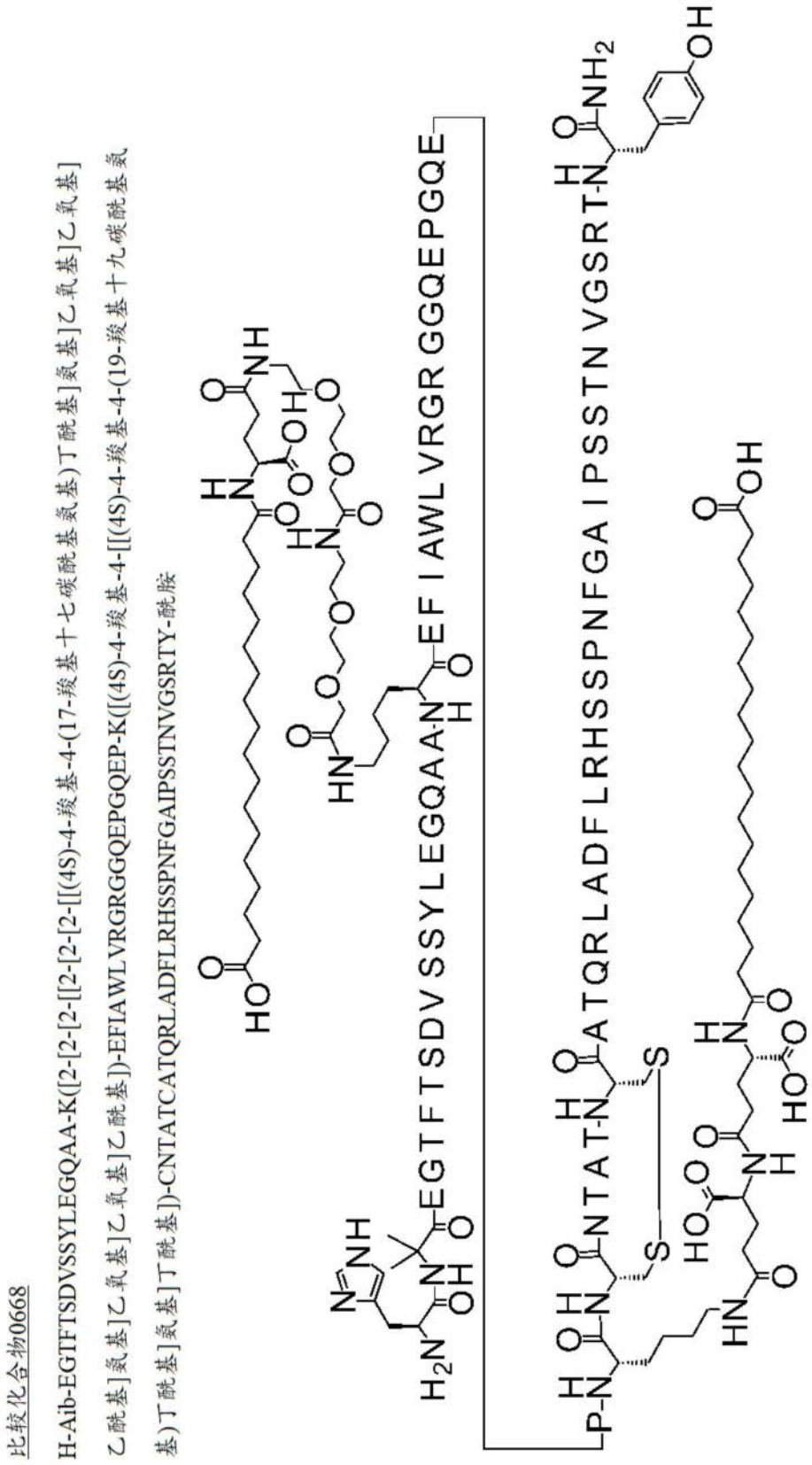


图178

比较化合物0671

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEKCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-酰胺

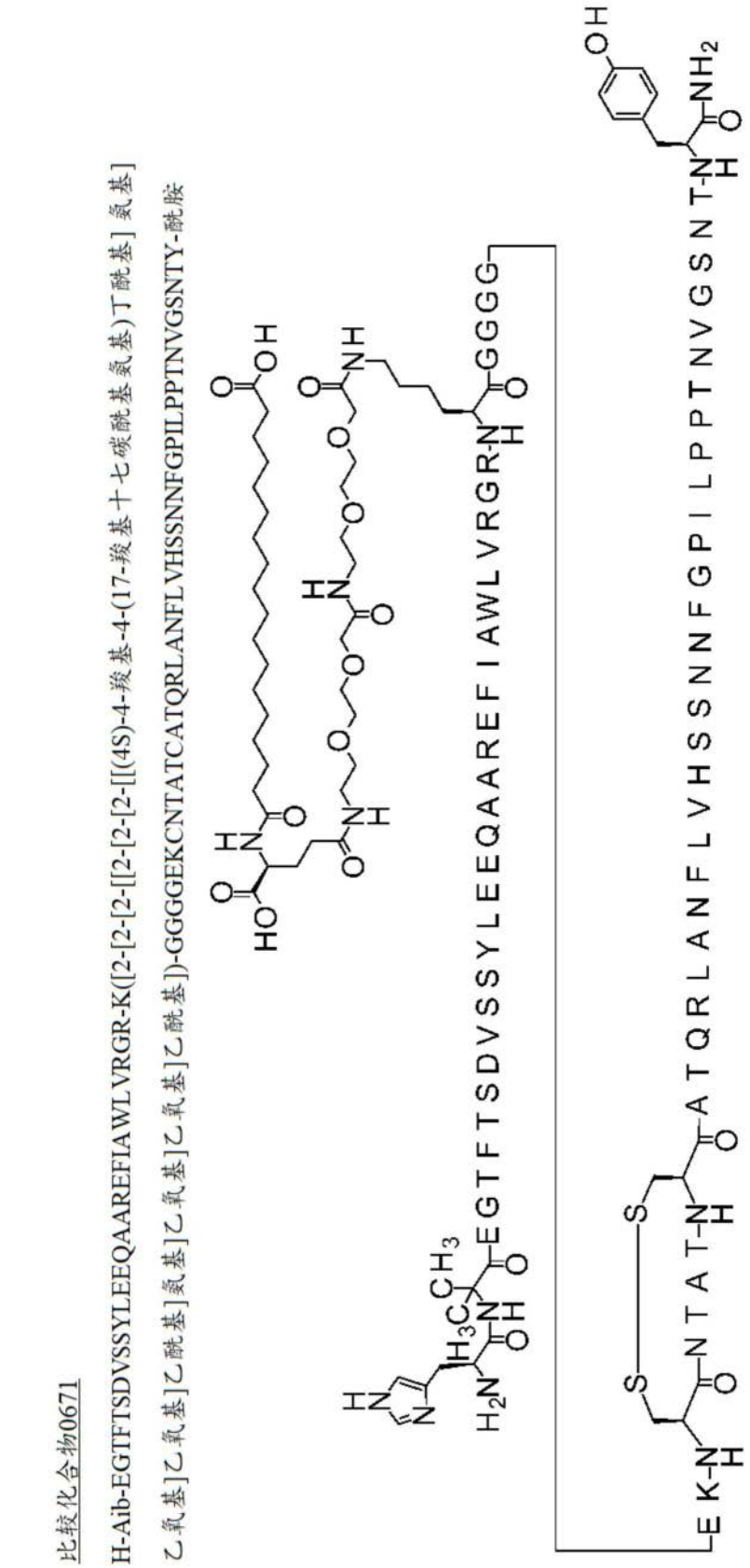


图179

比较化合物0672

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七碳酰基氨基)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])-GGGGEKCNTATCATQRLAEFLRHSSNNFGPILPPTNVGSNTP-酰胺

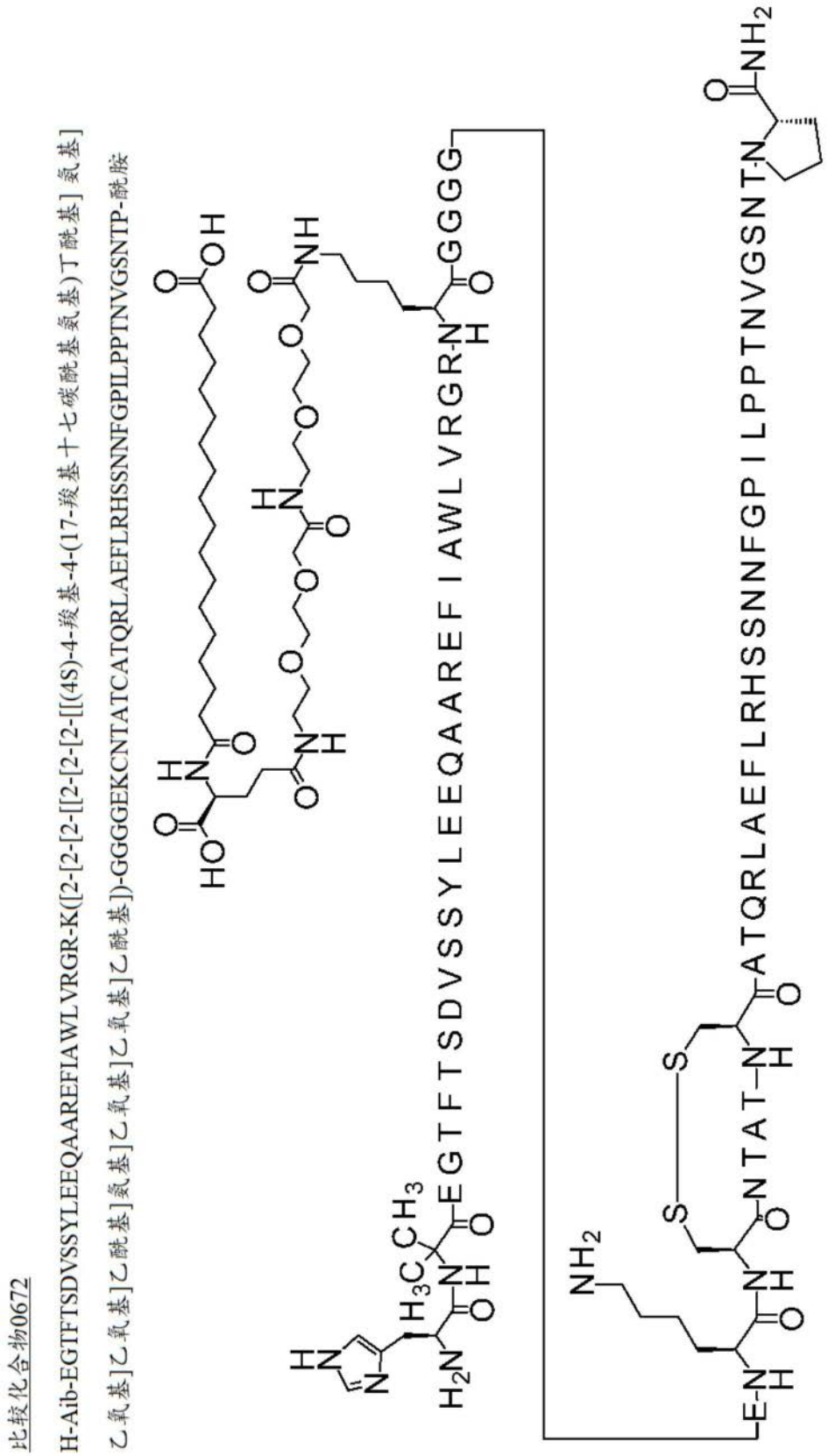


图180

比较化合物0167

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREIFAWLVRGR-K([2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGGEASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

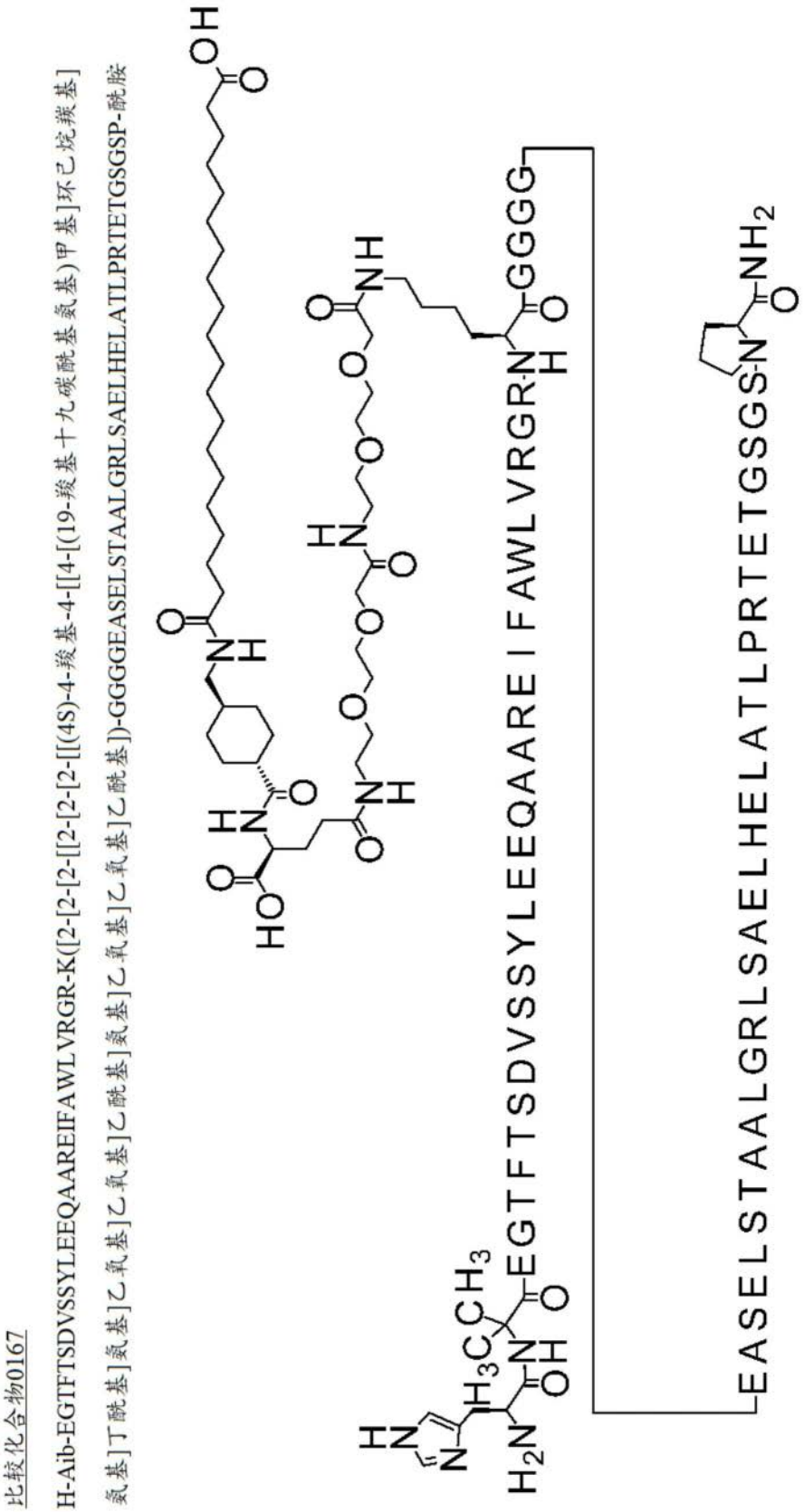


图181

比较化合物0192

H-Aib-EGTFTSDVSSYLEEQAAREFIAWLVRGR-K([2-[2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[[4-[(19-羧基十九碳酰基氨基)甲基]环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基])-GGGEASELSTAALGRPSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺

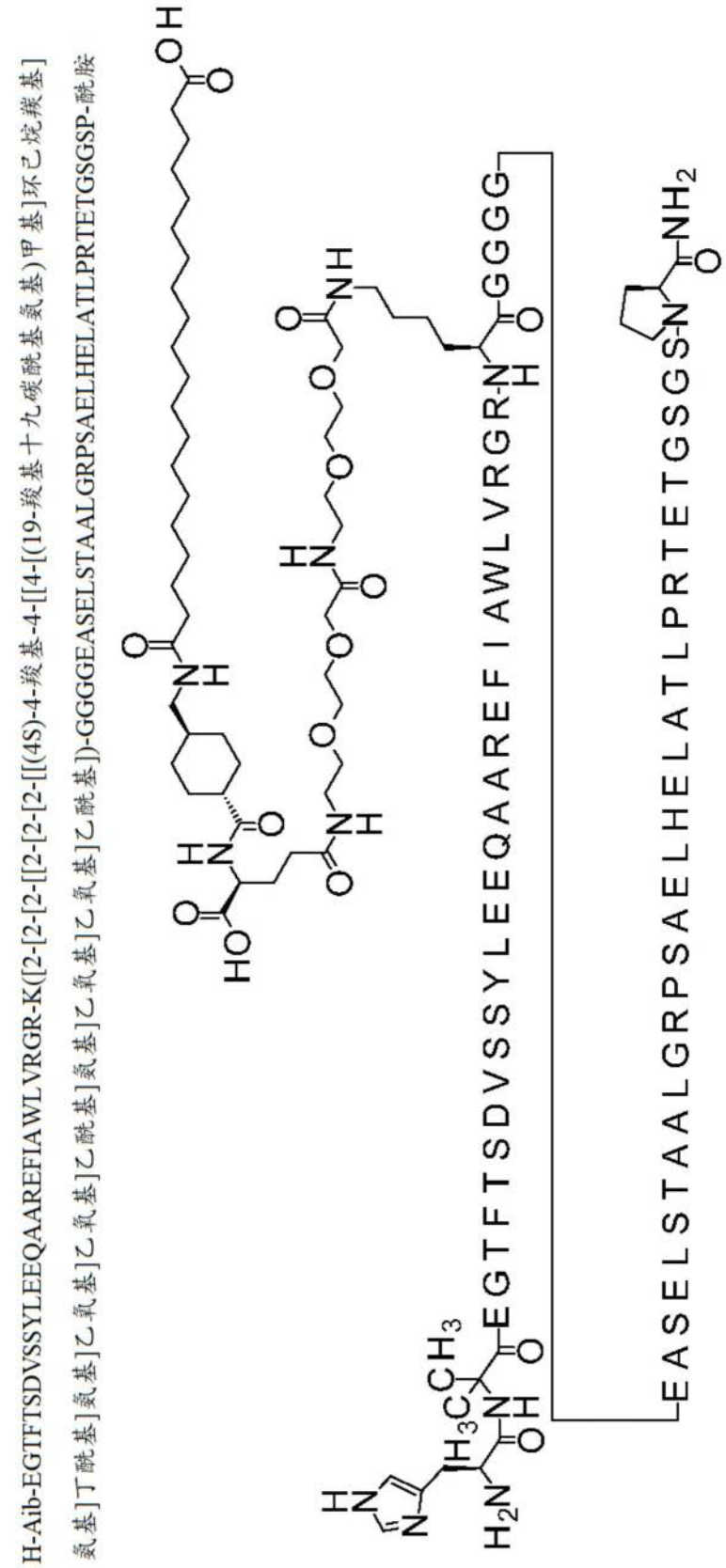


图182


胰淀素受体激动剂1806
EASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGSP-酰胺
HO
O
H2N
O
ASELSTAALGRLSAELHELATLPRTETGSGS-N
O
NH2

图183