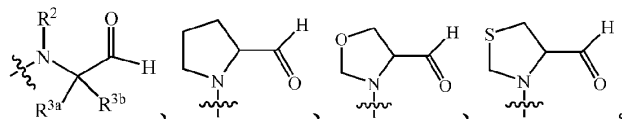
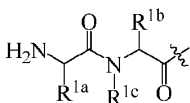
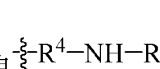


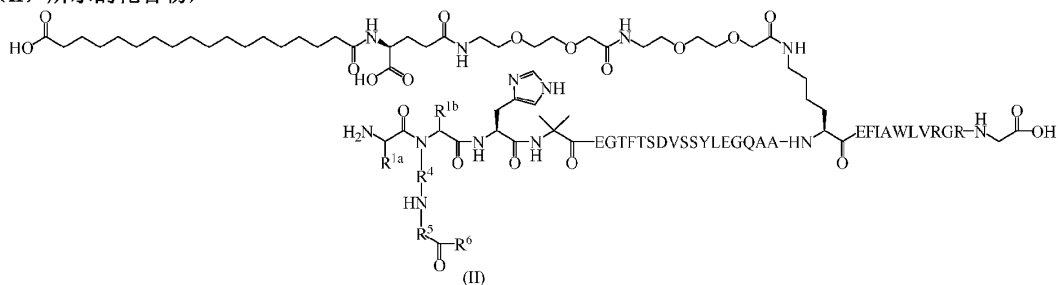
O=C(O)CCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N[C@@H](C(=O)O)CC(=O)NCCOC(=O)NCCOC(=O)NCCC[C@H](c1ccc[nH]1)[C@@H](NC(=O)Z)C(C)(C)C(=O)NCC(=O)NCC(=O)EFTTSDVSSYLEGQAA-NH-C(=O)NCCC[C@H](c1ccc[nH]1)[C@@H](NC(=O)EFIAWLVRGR-NH-CH2COOH)

(I)

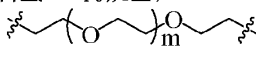
其中, 当 X 的末端基团一个连接键为氢时, 即 X 选自

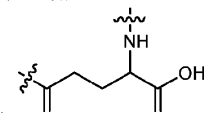
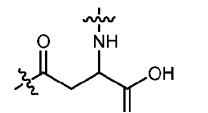
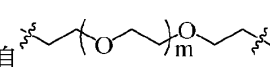


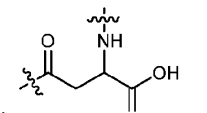
作为本发明的一种优选技术方案，当 Z 选自 ，所述 R^{1c} 选自 -R⁴-NH-R⁵-C(=O)-R⁶ 时，选自式 (II) 所示的化合物，



其中，R^{1a}、R^{1b} 选自氢、C₁₋₆ 烷基；

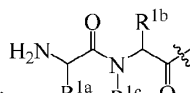
R⁴ 选自 C₁₋₆ 烷基、；

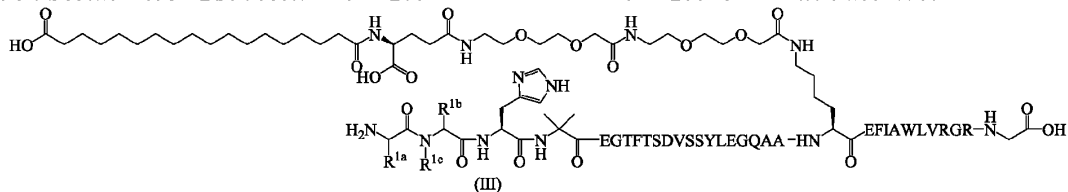
R⁵ 选自 、；当 R^{1a}、R^{1b} 选自氢时，R⁴ 选自 ，或者

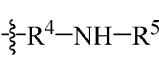
R⁵ 选自 ；

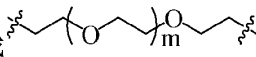
R⁶ 选自 C₁₀₋₂₀ 的脂肪酸；

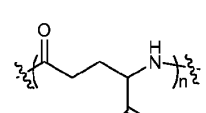
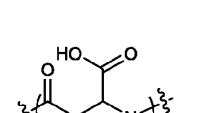
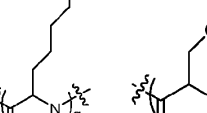
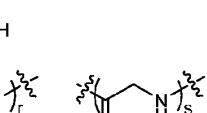
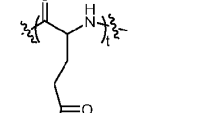
m 选自 0、1、2、3 或 4。

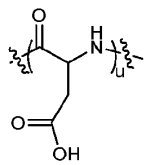
作为本发明的一种优选技术方案，当 Z 选自  时，选自式 (III) 所示的化合物，



其中，R^{1a}、R^{1b} 独自选自氢、C₁₋₆ 烷基、，所述 R^{1a} 和所述 R^{1b} 不同时为氢或 C₁₋₆ 烷基；R^{1c} 选自氢、C₁₋₆ 烷基；

R⁴ 选自 C₁₋₆ 烷基或 ；

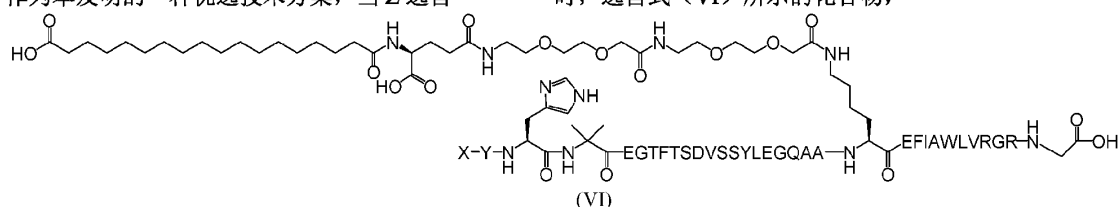
R⁵ 选自 、、、、、、



R^6 选自 C_{10-20} 的脂肪酸；

m 选自 0、1、2、3、或 4， n 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 、 u 、 v 选自 1、2、3 或 4。

作为本发明的一种优选技术方案，当 Z 选自 $X-Y-\text{Z}$ 时，选自式 (VI) 所示的化合物，



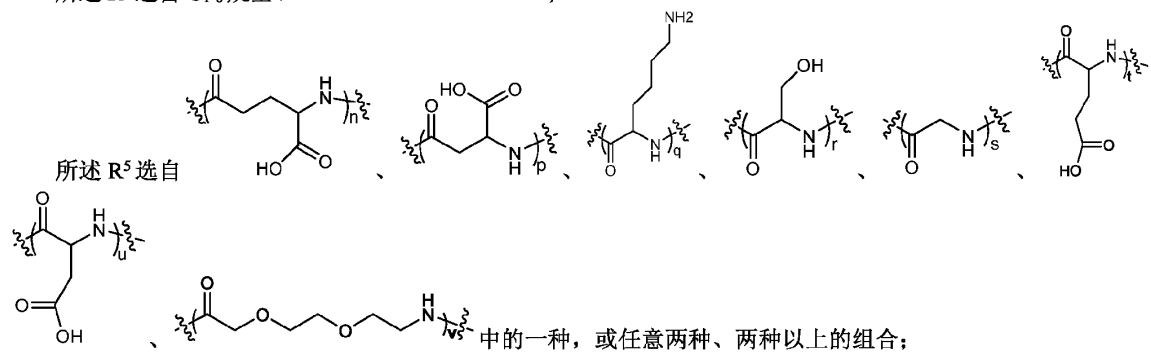
其中， X 、 Y 各自选自 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 、 R^{3j} 、 R^{3k} 、 R^{3l} 、 R^{3m} 、 R^{3n} 、 R^{3o} 、 R^{3p} 、 R^{3q} 、 R^{3r} 、 R^{3s} 、 R^{3t} 、 R^{3u} 、 R^{3v} 、 R^{3w} 、 R^{3x} 、 R^{3y} 、 R^{3z} ，所述 X 、 Y 中的一个选自 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3g} 、 R^{3h} 、 R^{3i} 、 R^{3j} 、 R^{3k} 、 R^{3l} 、 R^{3m} 、 R^{3n} 、 R^{3o} 、 R^{3p} 、 R^{3q} 、 R^{3r} 、 R^{3s} 、 R^{3t} 、 R^{3u} 、 R^{3v} 、 R^{3w} 、 R^{3x} 、 R^{3y} 、 R^{3z} ，且 X 的末端基团一个连接键为氢；

所述 R^2 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 的环烷基、 $R^4-NH-R^5-C(=O)-R^6$ ；

所述 R^{3a} 、 R^{3b} 独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $R^4-NH-R^5-C(=O)-R^6$ ，或者所述 R^{3a} 、 R^{3b} 一起环化形成 C_{3-6} 的环烷基，

所述 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 中的至少一个选自 $R^4-NH-R^5-C(=O)-R^6$ ；

所述 R^4 选自 C_{1-6} 烷基、 $(OCH_2CH_2)_m$ ；



R^6 选自 C_{10-20} 的脂肪酸；

m 选自 0、1、2、3、或 4， n 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 、 u 、 v 选自 1、2、3 或 4。

作为本发明的一种优选技术方案，所述 C_{1-6} 的烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、叔戊基、1,2-二甲基丙基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、仲己基、叔己基、新己基、2-甲基戊基、1,2-二甲基丁基、1-乙基丁基。

作为本发明的一种优选技术方案，所述 C_{3-6} 的环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

作为本发明的一种优选技术方案，其中， m 为 0 或 1， n 为 1， p 为 1，；

所述 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 独立选自氢、甲基、或 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---R}^4\text{---NH---R}^5\text{---C---R}^6 \end{array}$;

所述 R^4 选自乙基、丁基、 $\begin{array}{c} \text{---}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{---} \end{array}$;

所述 R^5 选自 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---CH}_2\text{---CH}(\text{NH---})\text{---COOH} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{CH}_2)_p\text{---CH}(\text{NH---})\text{---COOH} \end{array}$;

当 R^{1a} 、 R^{1b} 选自氢， R^{1c} 选自 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---R}^4\text{---NH---R}^5\text{---C---R}^6 \end{array}$ 时， R^4 选自 $\begin{array}{c} \text{---}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{---} \end{array}$ ，或者 R^5 选自 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{CH}_2)_p\text{---CH}(\text{NH---})\text{---COOH} \end{array}$ 。

作为本发明的一种优选技术方案， m 为 0 或 1；

当所述 R^{1a} 、 R^{1b} 选自氢时，所述 R^4 选自 $\begin{array}{c} \text{---}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{---} \end{array}$ ，或 R^5 选自 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---CH}(\text{NH---})\text{---COOH} \end{array}$ ；

当所述 R^{1a} 、 R^{1b} 选自甲基时，所述 R^4 选自乙基、丁基或 $\begin{array}{c} \text{---}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{---} \end{array}$ ；所述 R^5 选自 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---CH}(\text{NH---})\text{---COOH} \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{CH}_2)_p\text{---CH}(\text{NH---})\text{---COOH} \end{array}$ ；

所述 R^6 选自 C_{15-20} 的脂肪酸。

作为本发明的一种优选技术方案， m 选自 0 或 1， n 、 p 选自 1；

所述 R^{1a} 、 R^{1b} 各自选自氢、甲基、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---R}^4\text{---NH---R}^5\text{---C---R}^6 \end{array}$ ，所述 R^{1a} 和所述 R^{1b} 不同时为氢或甲基；
所述 R^{1c} 选自氢、甲基；

所述 R^4 选自乙基、丁基、或 $\begin{array}{c} \text{---}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{---} \end{array}$ ；

所述 R^5 选自 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---CH}(\text{NH---})\text{---COOH} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{CH}_2)_p\text{---CH}(\text{NH---})\text{---COOH} \end{array}$ ；

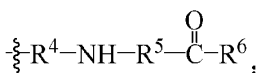
所述 R^6 选自 C_{15-20} 的脂肪酸。

作为本发明的一种优选技术方案， m 选自 0 或 1， n 、 p 选自 1；

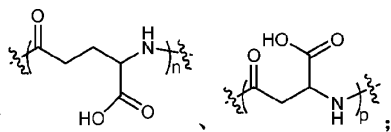
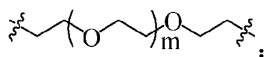
所述 X、Y 各自选自 $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{---N---} \\ | \quad | \\ \text{R}^{3a} \quad \text{R}^{3b} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---CH}(\text{NH---})\text{---COOH} \end{array}$ ，所述 X、Y 中的一个选自 $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{---N---} \\ | \quad | \\ \text{R}^{3a} \quad \text{R}^{3b} \end{array}$ ；

所述 R^2 选自氢、甲基、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---R}^4\text{---NH---R}^5\text{---C---R}^6 \end{array}$ ；

所述 R^{3a} 、 R^{3b} 独立选自氢、甲基、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---R}^4\text{---NH---R}^5\text{---C---R}^6 \end{array}$ ，其中，所述 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 中的一个选自



所述 R⁴选自乙基、丁基、



作为本发明的一种优选技术方案，所述 GLP-1 化合物选自表 1 所示的结构。

作为本发明的一种优选技术方案，所述 GLP-1 化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐的至少一个氢原子被同位素取代。

作为本发明的一种优选技术方案，所述药学上可接受的盐是指所述 GLP-1 化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐与药学上可接受的酸或碱制备。

本发明进一步提供了一种药物组合物，包含治疗有效量的所述 GLP-1 化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐和药物可接受的载体。

本发明进一步提供了所述 GLP-1 化合物，或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐的医药用途，具体地，在制备用于治疗疾病的药物中的用途，所述疾病为慢性相关疾病，选自糖尿病，肥胖症，非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎，心血管疾病，神经变性疾病，慢性肾病，糖尿病肾病，外周动脉疾病，和/或心力衰竭。

为清楚起见，本文定义了化合物的描述中所使用的通用术语。

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现的商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

如本文所用的术语“化合物”是指分子实体，因此，“化合物”除了具有针对每种化合物或每组化合物定义的最小元件外，还可具有不同的结构元件。术语“化合物”可以与术语“构建体”互换使用。术语“化合物”可用来描述本发明的前药。本发明的化合物可被称为“化合物”，而术语“化合物”还旨在涵盖其药学上相关的形式，即，本发明涉及本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与药学上可接受的酸或碱制备。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，阻转异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，所述混合物例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体，以及 D 和 L 异构体，阻转异构体等。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本发明化合物分子的原子是同位素，通过同位素衍生化通常可以延长半衰期、降低清除率、代谢稳定和提体内活性等效果。并且，包括一个实施方案，其中至少一个原子被具有相同原子数(质子数)和不同质量数(质子和中子)的原子取代。本发明化合物中包括的同位素的实例包括氢原子、碳原子、氮原子、氧原子、磷原子、硫原子、氟原子、氯原子，其分别包括 ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl。特别的是，随其衰退而发射辐射的放射性同位素例如 ³H 或 ¹⁴C 可用于药物制剂或者体内化合物的局部解剖学检验。稳定的同位素既不随其量衰减或变化，也不具有放射性，因此其可以安全使用。当构成本发明化合物分子的原子是同位素时，通过用包含相应同位素的试剂替代合成中所用的试剂，可以根据通用方法转化同位素。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘(²H)，碘-125(¹²⁵I)或 C-14(¹⁴C)。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

进一步地，本发明的化合物一个或多个氢原子上被同位素氘(²H)取代，本发明化合物氘代后，具有延长半衰期、

降低清除率、代谢稳定和提高体内活性等效果。

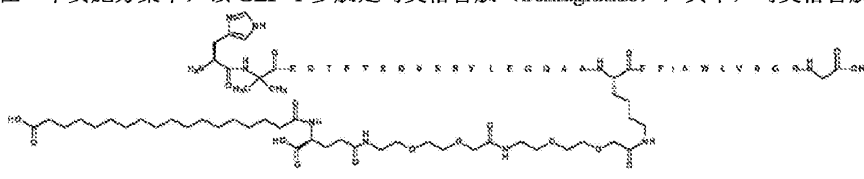
所述同位素衍生物的制备方法通常包括：相转移催化方法。例如，优选的氘化方法采用相转移催化剂(例如，四烷基铵盐， NBu_4HSO_4)。使用相转移催化剂交换二苯基甲烷化合物的亚甲基质子，导致比在酸(例如，甲磺酸)存在下用氘化硅烷(例如三乙基氘化甲硅烷)或用路易斯酸如三氯化铝采用氘化硼酸钠还原而引入较高的氘。

如本文所用的术语“多肽”或“多肽序列”是指包含一系列通过酰胺(或肽)键互相连接的两个或更多个氨基酸的化合物。术语多肽可与术语“肽”和术语“蛋白质”互换使用。

在一个实施方案中，本发明的化合物包含 GLP-1 多肽。在一个实施方案中，该 GLP-1 多肽是司美格鲁肽的氨基酸序列。在一个实施方案中，本发明的化合物包含 GLP-1 多肽，其中该 GLP-1 多肽是 GLP-1 类似物；并且其中该 GLP-1 类似物与 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)相比具有最多 3 个氨基酸改变。在一个实施方案中，本发明的化合物包含 GLP-1 多肽，其中该 GLP-1 多肽是 GLP-1 类似物；并且其中该 GLP-1 类似物与 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)相比具有最多 2 个氨基酸改变。在一个实施方案中，本发明的化合物包含 GLP-1 衍生物。

其中，GLP-1(7-37)多肽序列为：HAEGTFTSDVSSYLEGQAQAEFIWLVRGRG(SEQ ID NO:1)。

在一个实施方案中，该 GLP-1 多肽是司美格鲁肽 (Semaglutide)，其中，司美格鲁肽结构如下：



如本文所用的术语“GLP-1 多肽”是指能够结合 GLP-1 受体和/或激活 GLP-1 受体的多肽。换言之，GLP-1 多肽是具有 GLP-1 活性的多肽。换言之，GLP-1 多肽是 GLP-1 受体激动剂。GLP-1 多肽可以结合和/或激活其他类型的受体，即，只要该多肽结合和/或激活 GLP-1 受体，它就有资格作为 GLP-1 多肽，而不管可能与之有关的任何其他受体相互作用如何。除了负责 GLP-1 受体相互作用的氨基酸残基之外，GLP-1 多肽还可以含有不参与 GLP-1 受体相互作用的其他氨基酸残基。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂载体或介质，代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息，可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，该文献的内容通过引用的方式并入本文。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型，组合中一种活性物质的“有效量”是指与该组合中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

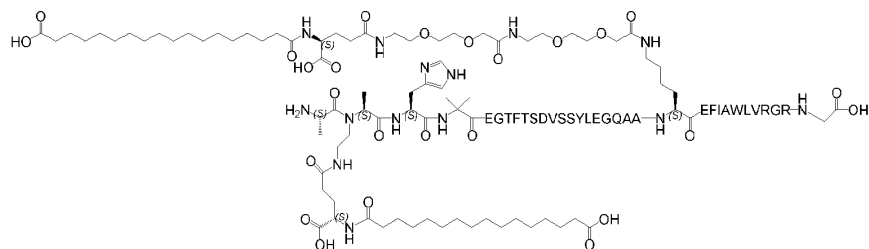
说明书附图

图 1 为本发明中实施例 2 化合物的质谱 (MS) 图。

具体实施方式

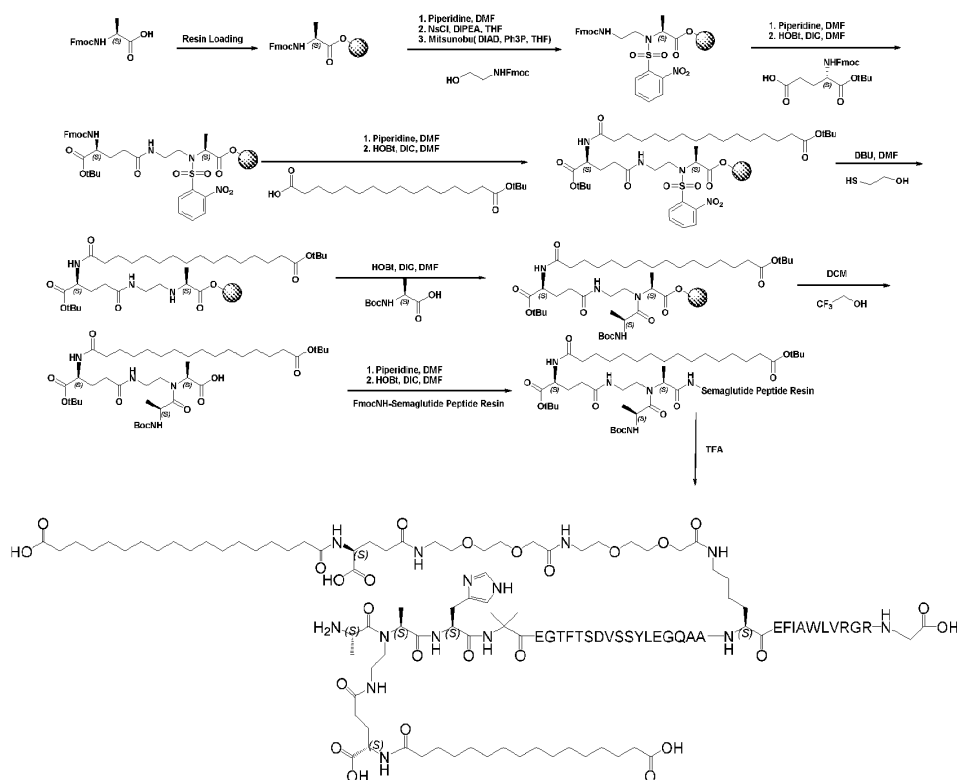
下面结合实施例对本申请作进一步的描述，但本申请的实施方式不限于此。

实施例 1

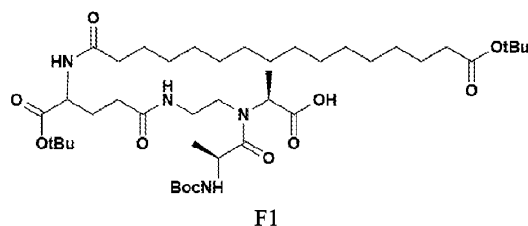


实施例 1 的合成路线可以参考 WO2022096636A1 中的合成路线，也可以通过援引的方式将 WO2022096636A1 中的内容全部引入本申请中。

具体化合物合成路线如下：



步骤 1: F1 的合成



合成工艺描述：采用固相合成得到化合物 F1：

- (1) 采用 2-CTC 树脂作为载体，先用 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）溶胀，在加入 Fmoc-Ala-OH 和 N,N-二异丙基乙胺（DIEA）进行反应若干小时，反应结束后用 DMF 洗涤数次。
- (2) 洗涤结束后，分别加入甲醇和 DIEA 进行封端。封端结束后 DMF 洗涤树脂数次。
- (3) 用 20%哌啶/DMF 混合溶液进行脱 Fmoc 2 次，每次 10 分钟，脱保护结束后 DMF 洗涤树脂。
- (4) 将 2-硝基苯磺酰氯（NsCl）和 DIEA 与四氢呋喃（THF）中混合后加入到树脂中进行反应，反应结束后，DMF 洗涤树脂。
- (5) 分别将 Fmoc-氨基乙醇、偶氮二羧酸二异丙酯（DIAD）、三苯基磷于 THF 中混合后加入到树脂中反应，反应结束后，用 DMF 洗涤树脂。
- (6) 重复步骤 c.进行脱 Fmoc 保护基。
- (7) 称取 Fmoc-Glu-OtBu 和羟基苯并三唑（HOBt）用 DMF 溶解，再加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺（DIC）混匀，混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后用 DMF 洗涤树脂。
- (8) 称取十六烷二酸单叔丁酯，重复步骤 g.进行缩合反应。
- (9) 分别将巯基乙醇、DBU 与 DMF 混合后，加入到树脂中去进行脱 Ns 保护基，反应结束后，用 DMF 洗涤树脂。
- (10) 称取 Boc-Ala-OH，重复步骤 g.进行缩合反应。
- (11) 分别用二氯甲烷、甲醇洗涤树脂，并室温干燥得到肽树脂。
- (12) 用 20%TFE/DCM 切割树脂，过滤浓缩的得到化合物 F1。

步骤 2: F2(司美格鲁肽全保护肽树脂)的合成

司美格鲁肽合成路线参考申请号为 CN200680006674.6 和 WO2022096636A1 专利中的合成路线。

His(Trt)-Aib-Glu(OtBu)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Val-Ser(tBu)-Ser(tBu)-Tyr(tBu)-Leu-Glu(OtBu)-Gly-Gln(Trt)-Ala-Ala-Lys(AEEA-AEEA-γ-Glu(OtBu)-十八烷二酸单叔丁酯)-Glu(OtBu)-Phe-Ile-Ala-Trp(Boc)-Leu-Val-Arg(Pbf)-Gly-Arg(Pbf)-Gly-Wang Resin, F2

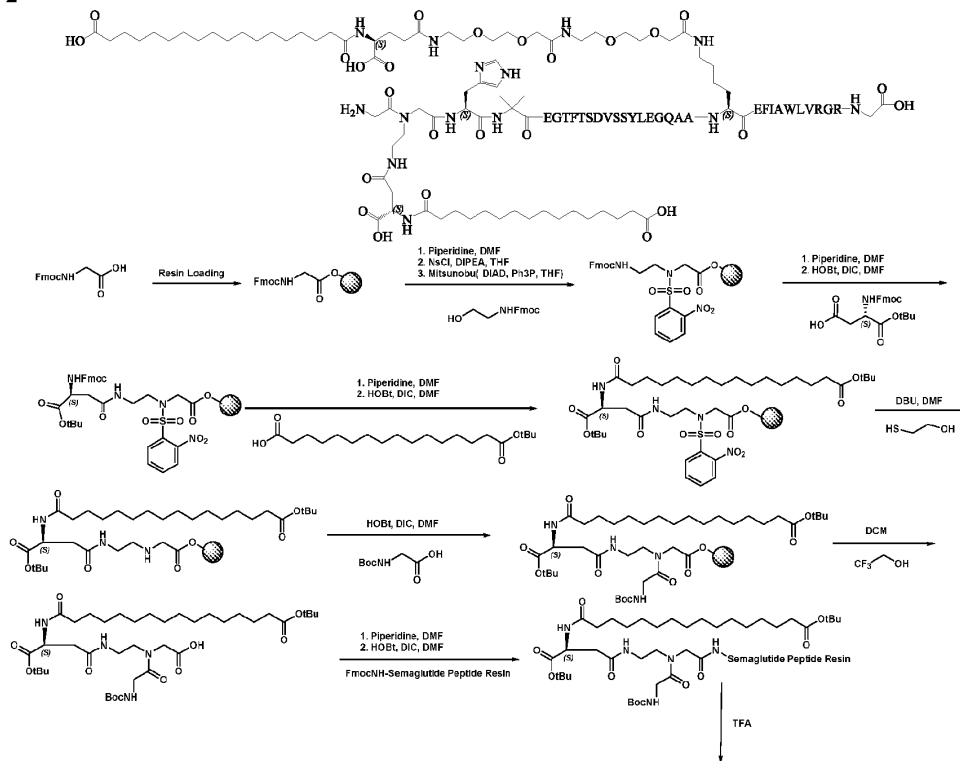
合成步骤:

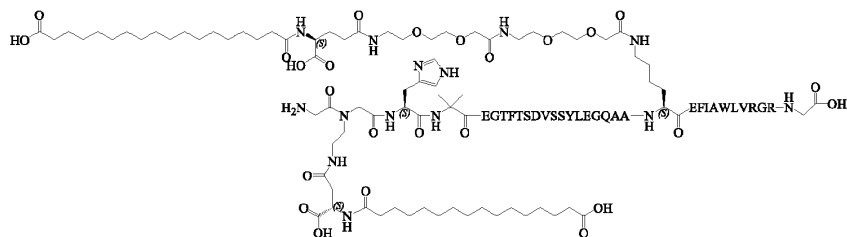
- (1) 采用 Wang 树脂作为载体, 先用 DMF 溶胀, 溶胀结束后, DMF 洗涤树脂。
- (2) 称取 Fmoc-Gly-OH、HOBt 和 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 用 DMF 溶解, 再加入 DIC 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后用 DMF 洗涤树脂。
- (3) 洗涤结束后, 分别加入乙酸酐和 DIEA 进行封端。封端结束后 DMF 洗涤树脂数次。
- (4) 用 20% 哌啶/DMF 混合溶液进行脱 Fmoc 2 次, 每次 10 分钟, 脱保护结束后 DMF 洗涤树脂。
- (5) 称取 Fmoc-Arg(Pbf)-OH 和 HOBt, 加入 DMF 混合溶解, 然后加入 DIC 活化 3-5min, 活化结束后加入到反应釜中, 开始偶联反应; 氨基酸偶联反应 1.0~3.0h, 偶联过程均采用茚三酮监测反应终点。偶联结束后用 DMF 洗涤树脂。
- (6) 重复步骤 e. 按照肽序依次偶联氨基酸得到 F2(司美格鲁肽全保护肽树脂)。
- (7) 反应结束后, 用二氯甲烷和甲醇洗涤肽树脂并室温晾干。

步骤 3: 目标化合物的制备 (F1+F2)

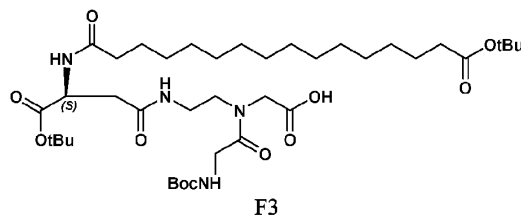
- (1) 将 F2(司美格鲁肽全保护肽树脂), 先用 DMF 溶胀, 溶胀结束后, DMF 洗涤树脂。
- (2) 称取 F1、HOBt 用 DMF 溶解, 再加入 DIC 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后分别用 DMF、二氯甲烷和甲醇洗涤肽树脂并晾干。
- (3) 采用 TFA/TIS/H₂O=95.0/2.5/2.5, 体积按照每克肽树脂 10ml 裂解液配制, 室温搅拌反应 2h, 反应结束, 过滤树脂, 浓缩除去部分 TFA 后, 加至 8 倍体积裂解液的乙醚中析出沉淀, 离心收集粗品, 将粗品干燥至恒重。
- (4) 将粗品加至乙腈/水溶液超声溶解, 再用 0.45μm 滤膜过滤。将过滤后溶液转移至纯化进行 HPLC 粗分。
- (5) HPLC 粗分: 将过滤后样品溶液按照粗分方法进行纯化, 收集合格馏分。
- (6) HPLC 精分: 将 HPLC 粗分收集的合格馏分按照 HPLC 精分方法进行纯化, 收集合格馏分。
- (7) 浓缩、冻干: 将合格馏分进行浓缩, 将浓缩后样品按照工艺规程要求进行过滤、分盘、冻干。将冻干后样品按照要求进行分装、储存。样品取样检测, 得到目标化合物。

实施例 2





步骤 1: F3 的合成



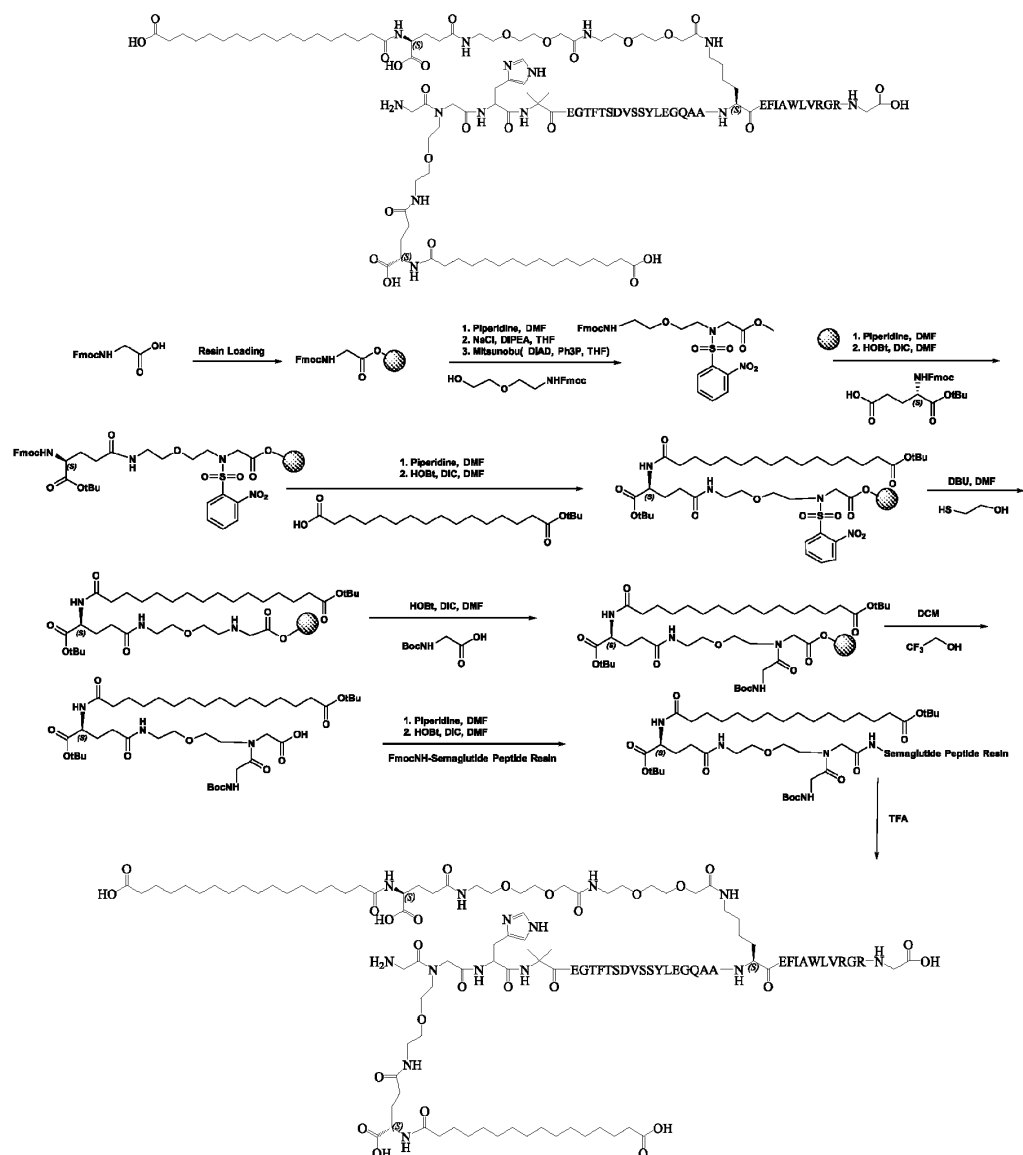
合成工艺描述: 采用固相合成得到化合物 F3:

- (1) 采用 2-CTC 树脂作为载体, 先用 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 溶胀, 在加入 Fmoc-Gly-OH 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) 进行反应若干小时, 反应结束后用 DMF 洗涤数次。
- (2) 洗涤结束后, 分别加入甲醇和 DIEA 进行封端。封端结束后 DMF 洗涤树脂数次。
- (3) 用 20%哌啶/DMF 混合溶液进行脱 Fmoc 2 次, 每次 10 分钟, 脱保护结束后 DMF 洗涤树脂。
- (4) 将 2-硝基苯磺酰氯 (NsCl) 和 DIEA 与四氢呋喃 (THF) 中混合后加入到树脂中进行反应, 反应结束后, DMF 洗涤树脂。
- (5) 分别将 Fmoc-氨基乙醇、偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD)、三苯基膦于 THF 中混合后加入到树脂中反应, 反应结束后, 用 DMF 洗涤树脂。
- (6) 重复步骤 c. 进行脱 Fmoc 保护基。
- (7) 称取 Fmoc-Asp-OtBu 和羟基苯并三唑 (HOBt) 用 DMF 溶解, 再加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后用 DMF 洗涤树脂。
- (8) 称取十六烷二酸单叔丁酯, 重复步骤 g. 进行缩合反应。
- (9) 分别将巯基乙醇、DBU 与 DMF 混合后, 加入到树脂中去进行脱 Ns 保护基, 反应结束后, 用 DMF 洗涤树脂。
- (10) 称取 Boc-Gly-OH, 重复步骤 g. 进行缩合反应。
- (11) 分别用二氯甲烷、甲醇洗涤树脂, 并室温干燥得到肽树脂。
- (12) 用 20%TFE/DCM 切割树脂, 过滤浓缩的得到化合物 F3。

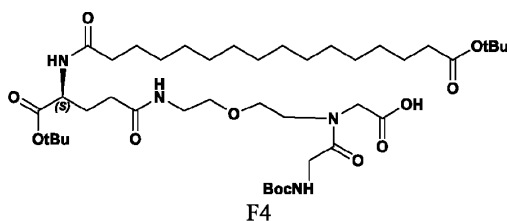
步骤 2: 目标化合物的制备 (F2+F3)

- (1) 将 F2(司美格鲁肽全保护肽树脂), 先用 DMF 溶胀, 溶胀结束后, DMF 洗涤树脂。
 - (2) 称取 F3、HOBt 用 DMF 溶解, 再加入 DIC 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后分别用 DMF、二氯甲烷和甲醇洗涤肽树脂并晾干。
 - (3) 采用 TFA/TIS/H₂O=95.0/2.5/2.5, 体积按照每克肽树脂 10ml 裂解液配制, 室温搅拌反应 2h, 反应结束, 过滤树脂, 浓缩除去部分 TFA 后, 加至 8 倍体积裂解液的乙醚中析出沉淀, 离心收集粗品, 将粗品干燥至恒重。
 - (4) 将粗品加至乙腈/水溶液超声溶解, 再用 0.45um 滤膜过滤。将过滤后溶液转移至纯化进行 HPLC 粗分。
 - (5) HPLC 粗分: 将过滤后样品溶液按照粗分方法进行纯化, 收集合格馏分。
 - (6) HPLC 精分: 将 HPLC 粗分收集的合格馏分按照 HPLC 精分方法进行纯化, 收集合格馏分。
 - (7) 浓缩、冻干: 将合格馏分进行浓缩, 将浓缩后样品按照工艺规程要求进行过滤、分盘、冻干。
- 将冻干后样品按照要求进行分装、储存。样品取样检测, 得到目标化合物, 实施例 2 的化合物的质谱见图 1。

实施例 5



步骤 1: F4 的合成



合成工艺描述：采用固相合成得到化合物 F4：

- (1) 采用 2-CTC 树脂作为载体，先用 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 溶胀，在加入 Fmoc-Gly-OH 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) 进行反应若干小时，反应结束后用 DMF 洗涤数次。
- (2) 洗涤结束后，分别加入甲醇和 DIEA 进行封端。封端结束后 DMF 洗涤树脂数次。
- (3) 用 20% 哌啶/DMF 混合溶液进行脱 Fmoc 2 次，每次 10 分钟，脱保护结束后 DMF 洗涤树脂。
- (4) 将 2-硝基苯磺酰氯 (NsCl) 和 DIEA 与四氢呋喃 (THF) 中混合后加入到树脂中进行反应，反应结束后，DMF 洗涤树脂。

(5) 分别将 Fmoc-氨基乙醇、偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD)、三苯基磷于 THF 中混合后加入到树脂中反应, 反应结束后, 用 DMF 洗涤树脂。

(6) 重复步骤 c, 进行脱 Fmoc 保护基。

(7) 称取 Fmoc-Glu-OtBu 和羟基苯并三唑 (HOBt) 用 DMF 溶解, 再加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后用 DMF 洗涤树脂。

(8) 称取十六烷二酸单叔丁酯, 重复步骤 g. 进行缩合反应。

(9) 分别将巯基乙醇、DBU 与 DMF 混合后，加入到树脂中去进行脱 Ns 保护基，反应结束后，用 DMF 洗涤树脂。

(10) 称取 Boc-Gly-OH, 重复步骤 g. 进行缩合反应。

(11) 分别用二氯甲烷、甲醇洗涤树脂，并室温干燥得到肽树脂。

(12) 用 20%TFE/DCM 切割树脂, 过滤浓缩得到化合物 F4。

步骤 2: 目标化合物的制备 (F2+F4)

(1) 将 F2(司美格鲁肽全保护肽树脂), 先用 DMF 溶胀, 溶胀结束后, DMF 洗涤树脂。

(2) 称取 F4、HOBt 用 DMF 溶解，再加入 DIC 混匀，混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后分别用 DMF、二氯甲烷和甲醇洗涤树脂并晾干。

(3) 采用 TFA/TIS/H₂O=95.0/2.5/2.5, 体积按照每克肽树脂 10ml 裂解液配制, 室温搅拌反应 2h, 反应结束, 过滤树脂, 浓缩除去部分 TFA 后, 加至 8 倍体积裂解液的乙醚中析出沉淀, 离心收集粗品, 将粗品干燥至恒重。

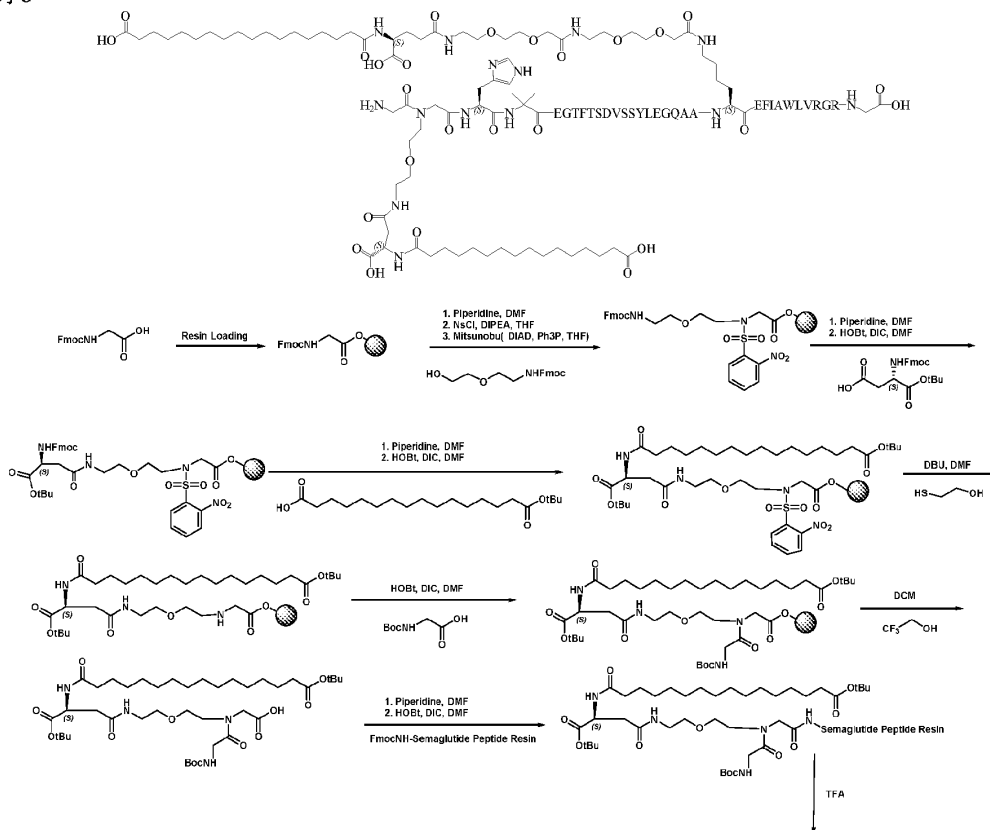
(4) 将粗品加至乙腈/水溶液超声溶解, 再用 0.45 μ m 滤膜过滤。将过滤后溶液转移至纯化进行 HPLC 粗分。

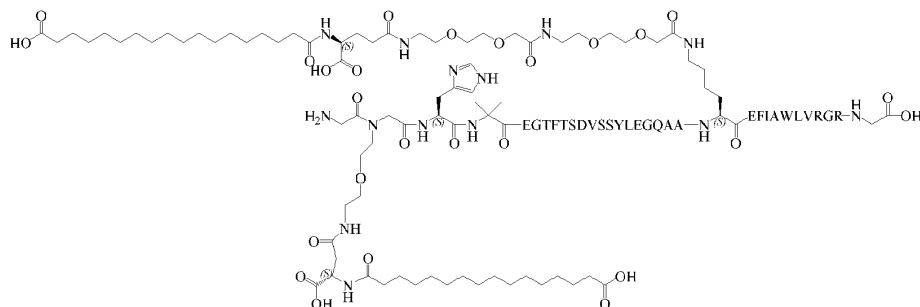
(5) HPLC 粗分: 将过滤后样品溶液按照粗分方法进行纯化, 收集合格馏分。

(6) HPLC 精分: 将 HPLC 粗分收集的合格馏分按照 HPLC 精分方法进行纯化, 收集合格馏分。

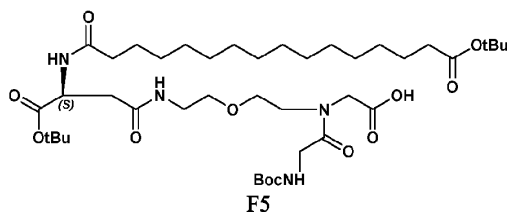
(7) 浓缩、冻干：将合格馏分进行浓缩，将浓缩后样品按照工艺规程要求进行过滤、分盘、冻干。将冻干后样品按照要求进行分装、储存。样品取样检测，得到目标化合物。

实施例 6





步骤 1: F5 的合成



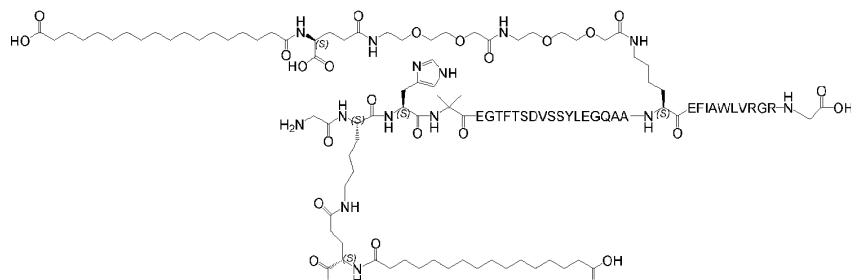
合成工艺描述: 采用固相合成得到化合物 F5:

- (1) 采用 2-CTC 树脂作为载体, 先用 N,N-二甲基酰胺 (DMF) 溶胀, 在加入 Fmoc-Gly-OH 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA) 进行反应若干小时, 反应结束后用 DMF 洗涤数次。
- (2) 洗涤结束后, 分别加入甲醇和 DIEA 进行封端。封端结束后 DMF 洗涤树脂数次。
- (3) 用 20% 哌啶/DMF 混合溶液进行脱 Fmoc 2 次, 每次 10 分钟, 脱保护结束后 DMF 洗涤树脂。
- (4) 将 2-硝基苯磺酰氯 (NsCl) 和 DIEA 与四氢呋喃 (THF) 中混合后加入到树脂中进行反应, 反应结束后, DMF 洗涤树脂。
- (5) 分别将 Fmoc-氨基乙醇、偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD)、三苯基磷于 THF 中混合后加入到树脂中反应, 反应结束后, 用 DMF 洗涤树脂。
- (6) 重复步骤 c. 进行脱 Fmoc 保护基。
- (7) 称取 Fmoc-Asp-OtBu 和羟基苯并三唑 (HOBt) 用 DMF 溶解, 再加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后用 DMF 洗涤树脂。
- (8) 称取十六烷二酸单叔丁酯, 重复步骤 g. 进行缩合反应。
- (9) 分别将巯基乙醇、DBU 与 DMF 混合后, 加入到树脂中去进行脱 Ns 保护基, 反应结束后, 用 DMF 洗涤树脂。
- (10) 称取 Boc-Gly-OH, 重复步骤 g. 进行缩合反应。
- (11) 分别用二氯甲烷、甲醇洗涤树脂, 并室温干燥得到肽树脂。
- (12) 用 20% TFE/DCM 切割树脂, 过滤浓缩的得到化合物 F5。

步骤 2：目标化合物的制备 (F2+F5)

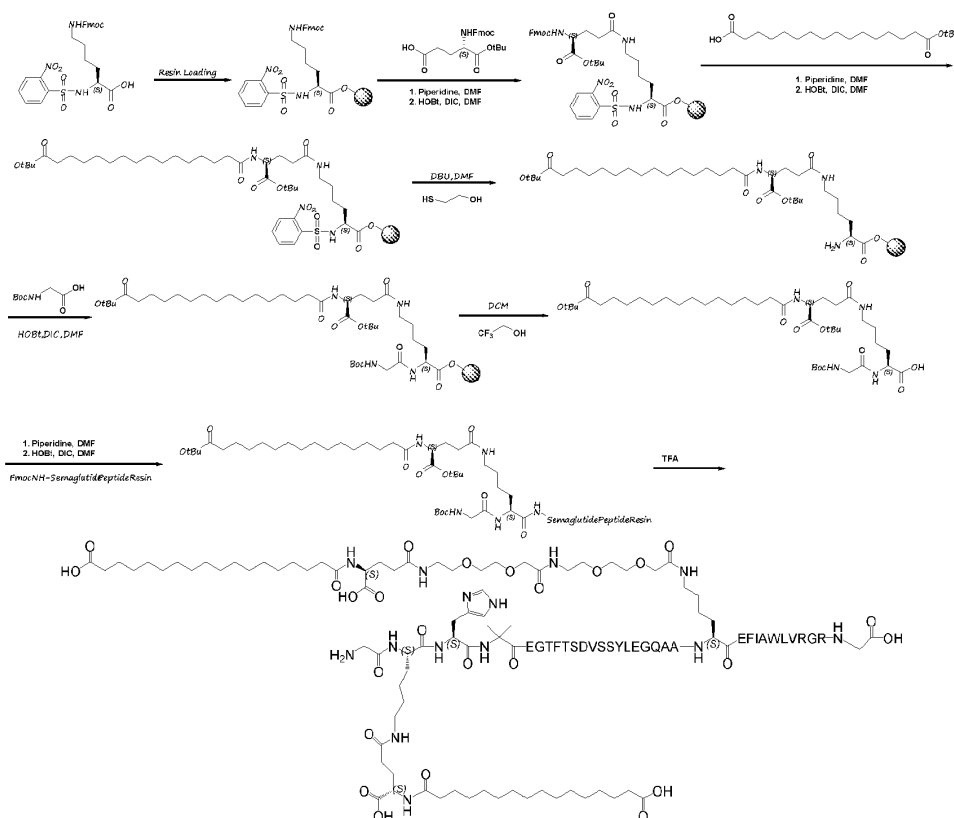
- (1) 将 F2(司美格鲁肽全保护肽树脂), 先用 DMF 溶胀, 溶胀结束后, DMF 洗涤树脂。
- (2) 称取 F5、HOBt 用 DMF 溶解, 再加入 DIC 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后分别用 DMF、二氯甲烷和甲醇洗涤肽树脂并晾干。
- (3) 采用 TFA/TIS/H₂O=95.0/2.5/2.5, 体积按照每克肽树脂 10ml 裂解液配制, 室温搅拌反应 2h, 反应结束, 过滤树脂, 浓缩除去部分 TFA 后, 加至 8 倍体积裂解液的乙醚中析出沉淀, 离心收集粗品, 将粗品干燥至恒重。
- (4) 将粗品加至乙腈/水溶液超声溶解, 再用 0.45μm 滤膜过滤。将过滤后溶液转移至纯化进行 HPLC 粗分。
- (5) HPLC 粗分: 将过滤后样品溶液按照粗分方法进行纯化, 收集合格馏分。
- (6) HPLC 精分: 将 HPLC 粗分收集的合格馏分按照 HPLC 精分方法进行纯化, 收集合格馏分。
- (7) 浓缩、冻干: 将合格馏分进行浓缩, 将浓缩后样品按照工艺规程要求进行过滤、分盘、冻干。将冻干后样品按照要求进行分装、储存。样品取样检测, 得到目标化合物。

实施例 7

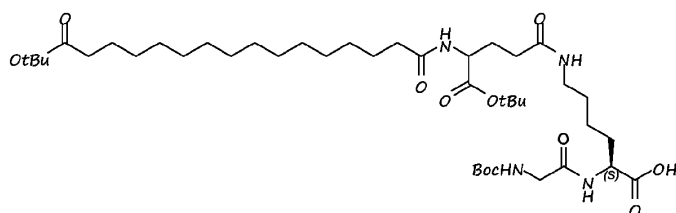


实施例7的合成路线可以参考 WO2022096636A1 中的合成路线，也可以通过援引的方式将 WO2022096636A1 中的内容全部引入本申请中。

具体化合物合成路线如下：



步骤 1:F6 的合成



F6

合成工艺描述：采用固相合成得到化合物 F6：

- (1) 采用 2-CTC 树脂作为载体，先用 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）溶胀，在加入 Fmoc-Lys(o-Ns)-OH 和 N,N-二异丙基乙胺（DIPEA）进行反应若干小时，反应结束后用 DMF 洗涤数次。
- (2) 洗涤结束后，分别加入甲醇和 DIPEA 进行封端。封端结束后 DMF 洗涤树脂数次。
- (3) 用 20%哌啶/DMF 混合溶液进行脱 Fmoc 2 次，每次 10 分钟，脱保护结束后 DMF 洗涤树脂。

(4) 称取 Fmoc-Glu-OtBu 和羟基苯并三唑 (HOBt) 用 DMF 溶解, 再加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后用 DMF 洗涤树脂。

(5) 称取十六烷二酸单叔丁酯和羟基苯并三唑 (HOBt) 用 DMF 溶解, 再加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后用 DMF 洗涤树脂。

(6) 分别将巯基乙醇、DBU 与 DMF 混合后, 加入到树脂中去进行脱 Ns 保护基, 反应结束后, 用 DMF 洗涤树脂。

(7) 称取 Boc-Gly-OH, 重复步骤 d. 进行缩合反应。

(8) 分别用二氯甲烷、甲醇洗涤树脂, 并室温干燥得到肽树脂。

(9) 用 20% TFE/DCM 切割树脂, 过滤浓缩的得到化合物 F6。

步骤 2: 目标化合物的制备 (F2+F6)

(1) 将 F2(司美格鲁肽全保护肽树脂), 先用 DMF 溶胀, 溶胀结束后, DMF 洗涤树脂。

(2) 称取 F6、HOBt 用 DMF 溶解, 再加入 DIC 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后分别用 DMF、二氯甲烷和甲醇洗涤肽树脂并晾干。

(3) 采用 TFA/TIS/H₂O=95.0/2.5/2.5, 体积按照每克肽树脂 10ml 裂解液配制, 室温搅拌反应 2h, 反应结束, 过滤树脂, 浓缩除去部分 TFA 后, 加至 8 倍体积裂解液的乙醚中析出沉淀, 离心收集粗品, 将粗品干燥至恒重。

(4) 将粗品加至乙腈/水溶液超声溶解, 再用 0.45μm 滤膜过滤。将过滤后溶液转移至纯化进行 HPLC 粗分。

(5) HPLC 粗分: 将过滤后样品溶液按照粗分方法进行纯化, 收集合格馏分。

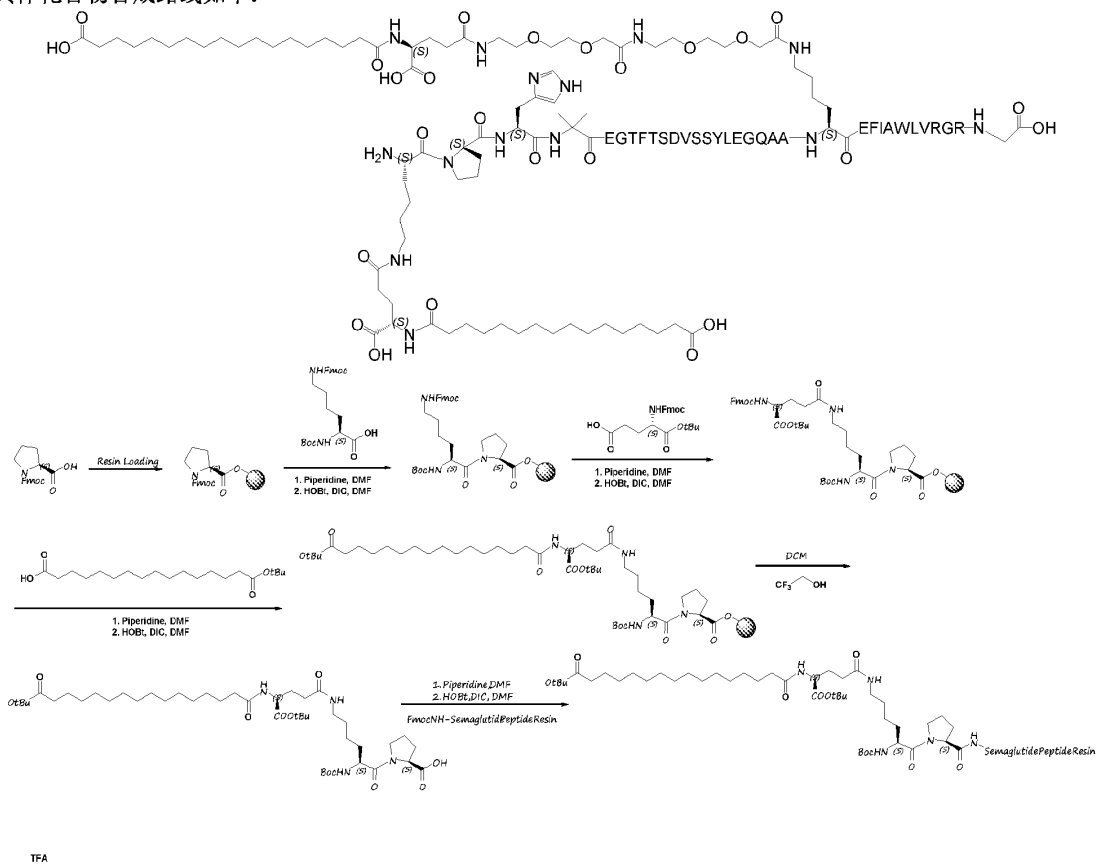
(6) HPLC 精分: 将 HPLC 粗分收集的合格馏分按照 HPLC 精分方法进行纯化, 收集合格馏分。

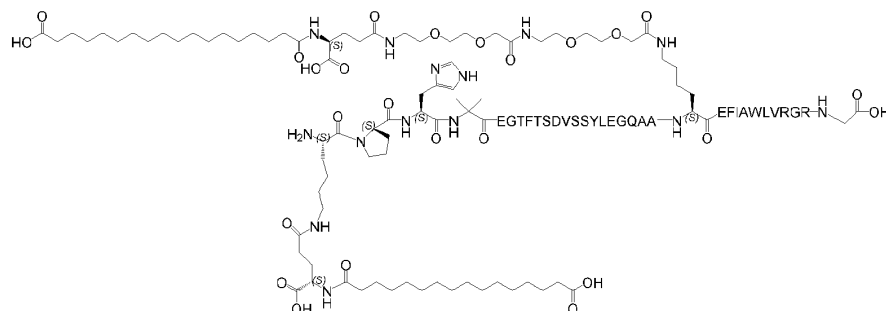
(7) 浓缩、冻干: 将合格馏分进行浓缩, 将浓缩后样品按照工艺规程要求进行过滤、分盘、冻干。将冻干后样品按照要求进行分装、储存。样品取样检测, 得到目标化合物。

实施例 15

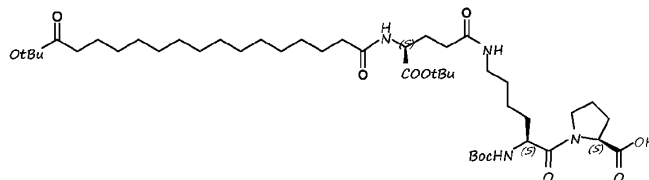
实施例 15 的合成路线可以参考 WO2022096636A1 中的合成路线, 也可以通过援引的方式将 WO2022096636A1 中的内容全部引入本申请中。

具体化合物合成路线如下:





步骤 1: F7 的合成



F7

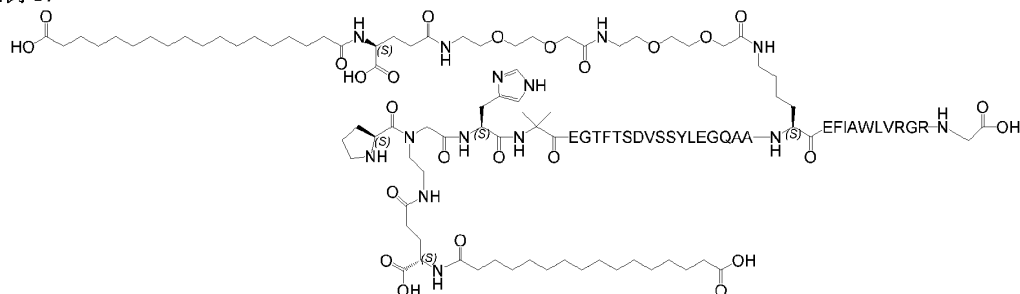
合成工艺描述: 采用固相合成得到化合物 F7:

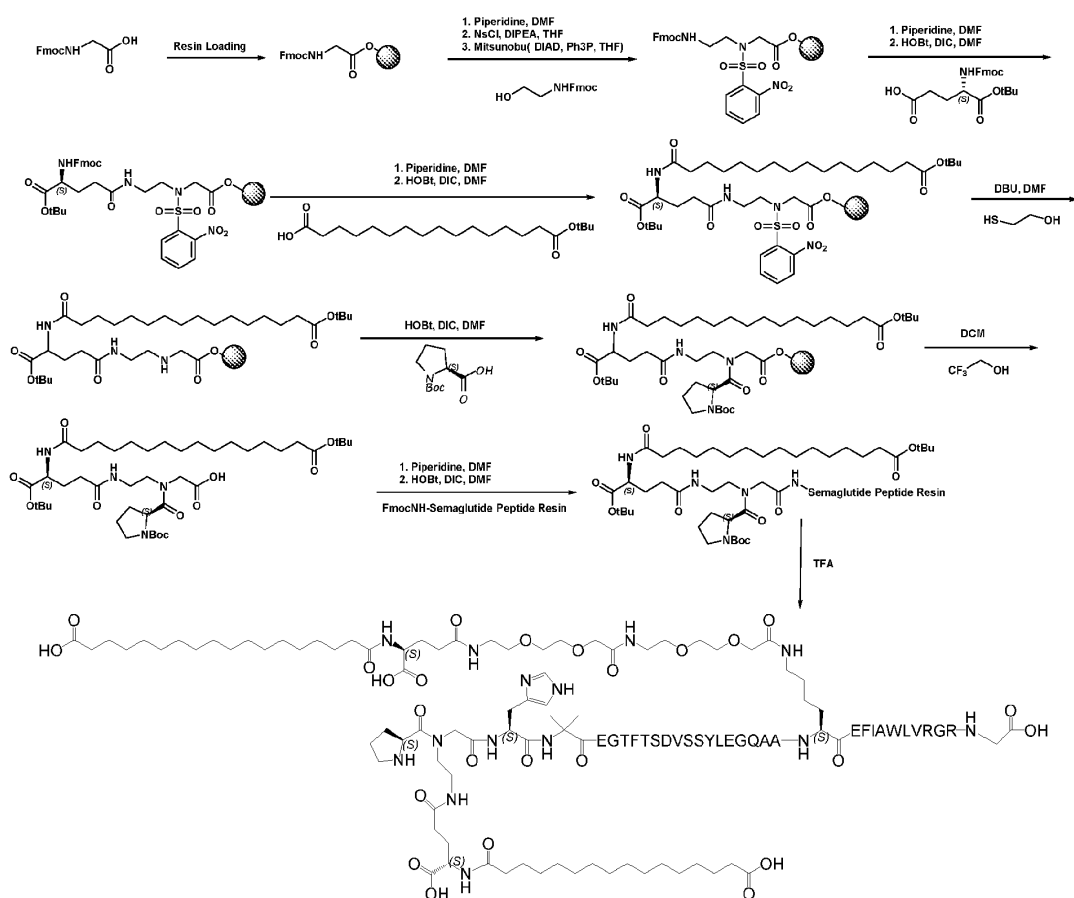
- (1) 采用 2-CTC 树脂作为载体, 先用 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 溶胀, 在加入 Fmoc-Pro-OH 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) 进行反应若干小时, 反应结束后用 DMF 洗涤数次。
- (2) 洗涤结束后, 分别加入甲醇和 DIPEA 进行封端。封端结束后 DMF 洗涤树脂数次。
- (3) 用 20%哌啶/DMF 混合溶液进行脱 Fmoc 2 次, 每次 10 分钟, 脱保护结束后 DMF 洗涤树脂。
- (4) 称取 Fmoc-Lys(Boc)-OH 和羟基苯并三唑 (HOBt) 用 DMF 溶解, 再加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后用 DMF 洗涤树脂。
- (5) 称取 Fmoc-Glu(OtBu)-OH 和羟基苯并三唑 (HOBt) 用 DMF 溶解, 再加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后用 DMF 洗涤树脂。
- (6) 称取十六烷二酸单叔丁酯和羟基苯并三唑 (HOBt) 用 DMF 溶解, 再加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后用 DMF 洗涤树脂。
- (7) 分别用二氯甲烷、甲醇洗涤树脂, 并室温干燥得到肽树脂。
- (8) 用 20% TFE/DCM 切割树脂, 过滤浓缩的得到化合物 F7。

步骤 2: 目标化合物的制备 (F2+F7)

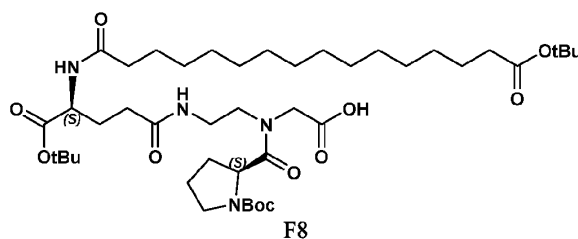
- (1) 将 F2(司美格鲁肽全保护肽树脂), 先用 DMF 溶胀, 溶胀结束后, DMF 洗涤树脂。
 - (2) 称取 F7、HOBt 用 DMF 溶解, 再加入 DIC 混匀, 混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后分别用 DMF、二氯甲烷和甲醇洗涤肽树脂并晾干。
 - (3) 采用 TFA/TIS/H₂O=95.0/2.5/2.5, 体积按照每克肽树脂 10ml 裂解液配制, 室温搅拌反应 2h, 反应结束, 过滤树脂, 浓缩除去部分 TFA 后, 加至 8 倍体积裂解液的乙醚中析出沉淀, 离心收集粗品, 将粗品干燥至恒重。
 - (4) 将粗品加至乙腈/水溶液超声溶解, 再用 0.45um 滤膜过滤。将过滤后溶液转移至纯化进行 HPLC 粗分。
 - (5) HPLC 粗分: 将过滤后样品溶液按照粗分方法进行纯化, 收集合格馏分。
 - (6) HPLC 精分: 将 HPLC 粗分收集的合格馏分按照 HPLC 精分方法进行纯化, 收集合格馏分。
 - (7) 浓缩、冻干: 将合格馏分进行浓缩, 将浓缩后样品按照工艺规程要求进行过滤、分盘、冻干。
- 将冻干后样品按照要求进行分装、储存。样品取样检测, 得到目标化合物。

实施例 17





步骤 1: F8 的合成



合成工艺描述：采用固相合成得到化合物 F8：

- (1) 采用 2-CTC 树脂作为载体，先用 N,N-二甲基甲酰胺（DMF）溶胀，在加入 Fmoc-Gly-OH 和 N,N-二异丙基乙胺（DIEA）进行反应若干小时，反应结束后用 DMF 洗涤数次。
- (2) 洗涤结束后，分别加入甲醇和 DIEA 进行封端。封端结束后 DMF 洗涤树脂数次。
- (3) 用 20% 哌啶/DMF 混合溶液进行脱 Fmoc 2 次，每次 10 分钟，脱保护结束后 DMF 洗涤树脂。
- (4) 将 2-硝基苯磺酰氯（NsCl）和 DIEA 与四氢呋喃（THF）中混合后加入到树脂中进行反应，反应结束后，DMF 洗涤树脂。
- (5) 分别将 Fmoc-氨基乙醇、偶氮二羧酸二异丙酯（DIAD）、三苯基膦于 THF 中混合后加入到树脂中反应，反应结束后，用 DMF 洗涤树脂。
- (6) 重复步骤 c. 进行脱 Fmoc 保护基。
- (7) 称取 Fmoc-Glu-OtBu 和羟基苯并三唑（HOBT）用 DMF 溶解，再加入 N,N'-二异丙基碳二亚胺（DIC）混匀，混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后用 DMF 洗涤树脂。
- (8) 称取十六烷二酸单叔丁酯，重复步骤 g. 进行缩合反应。
- (9) 分别将巯基乙醇、DBU 与 DMF 混合后，加入到树脂中去进行脱 Ns 保护基，反应结束后，用 DMF 洗涤树脂。

- (10) 称取 Boc-Pro-OH，重复步骤 g. 进行缩合反应。
(11) 分别用二氯甲烷、甲醇洗涤树脂，并室温干燥得到肽树脂。
(12) 用 20%TFE/DCM 切割树脂，过滤浓缩的得到化合物 F8。

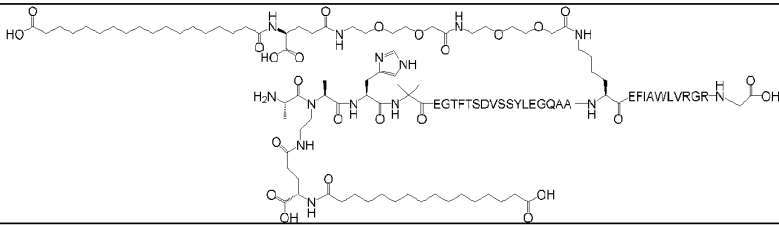
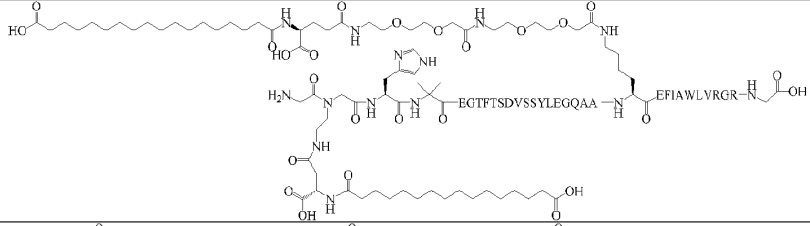
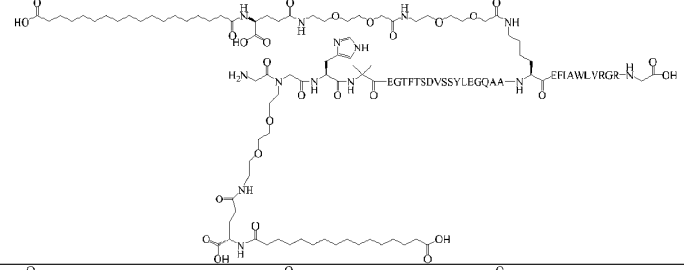
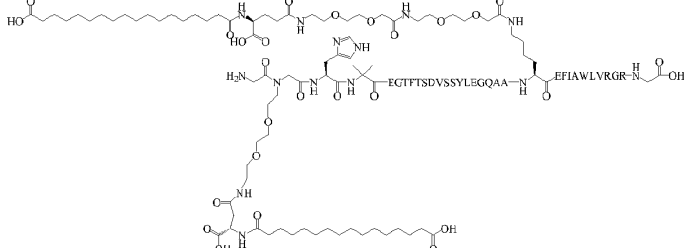
步骤 2：目标化合物的制备 (F2+F8)

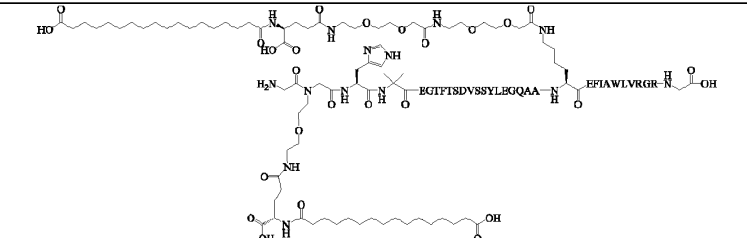
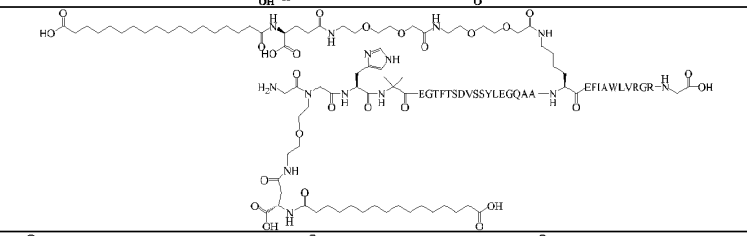
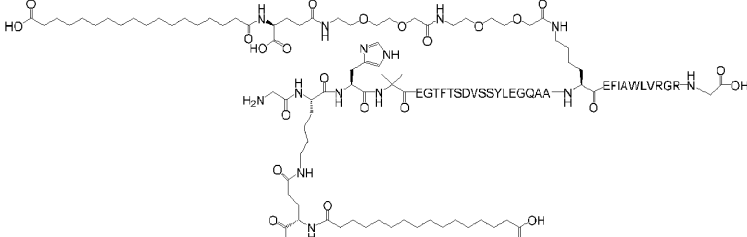
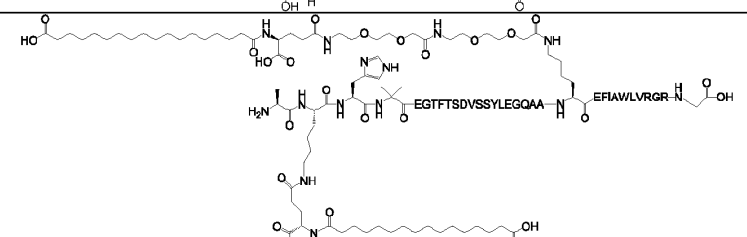
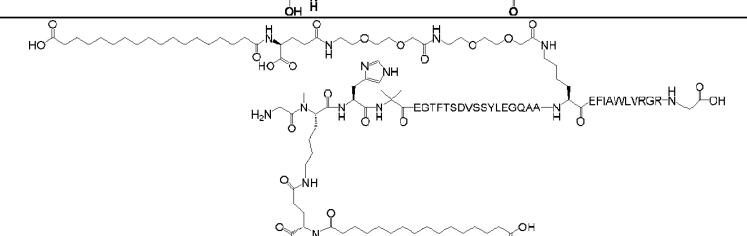
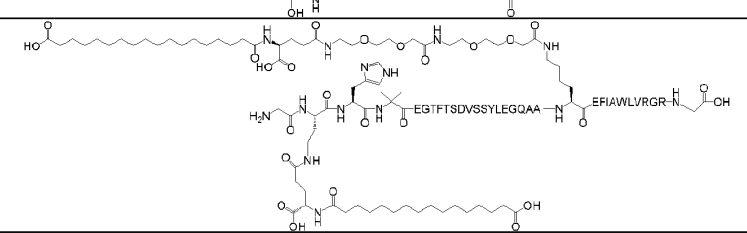
- (1) 将 F2(司美格鲁肽全保护肽树脂)，先用 DMF 溶胀，溶胀结束后，DMF 洗涤树脂。
(2) 称取 F8、HOBt 用 DMF 溶解，再加入 DIC 混匀，混匀后加入到树脂中进行反应。反应结束后分别用 DMF、二氯甲烷和甲醇洗涤肽树脂并晾干。
(3) 采用 TFA/TIS/H₂O=95.0/2.5/2.5，体积按照每克肽树脂 10ml 裂解液配制，室温搅拌反应 2h，反应结束，过滤树脂，浓缩除去部分 TFA 后，加至 8 倍体积裂解液的乙醚中析出沉淀，离心收集粗品，将粗品干燥至恒重。
(4) 将粗品加至乙腈/水溶液超声溶解，再用 0.45um 滤膜过滤。将过滤后溶液转移至纯化进行 HPLC 粗分。
(5) HPLC 粗分：将过滤后样品溶液按照粗分方法进行纯化，收集合格馏分。
(6) HPLC 精分：将 HPLC 粗分收集的合格馏分按照 HPLC 精分方法进行纯化，收集合格馏分。
(7) 浓缩、冻干：将合格馏分进行浓缩，将浓缩后样品按照工艺规程要求进行过滤、分盘、冻干。
将冻干后样品按照要求进行分装、储存。样品取样检测，得到目标化合物。

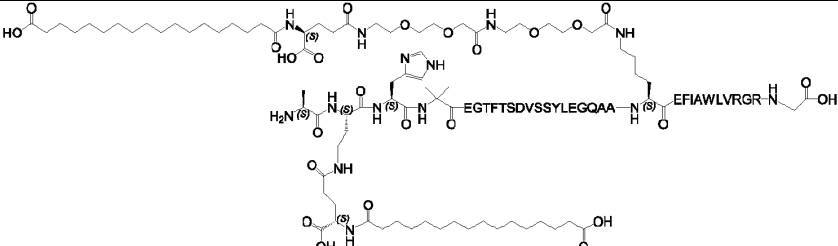
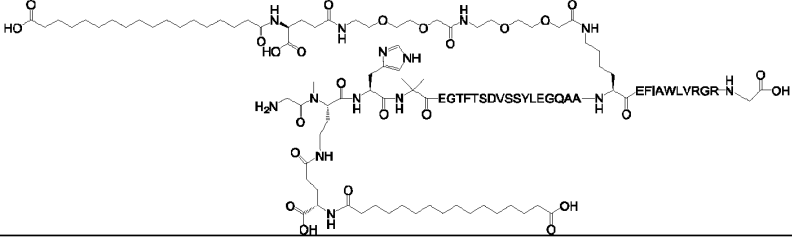
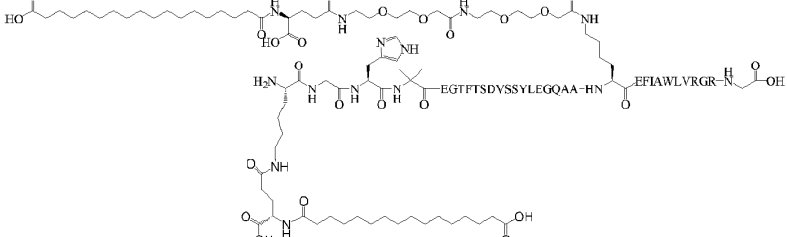
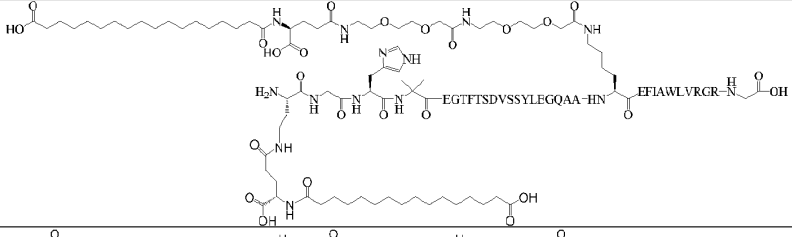
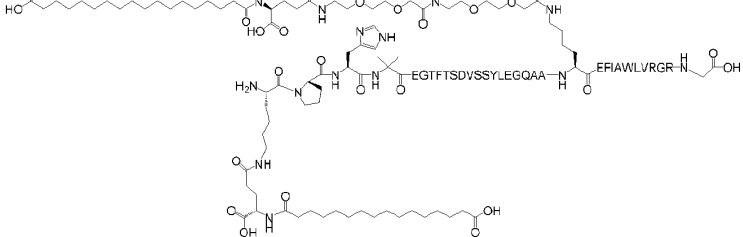
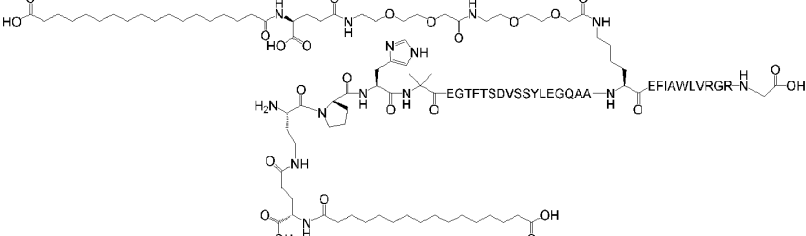
实施例 3、4、8-14、16、18-45

实施例 3、4、8-14、16、18-45 的化合物参考上述实施例 1、2、5-7、15、17 的合成路线制备，或者参考专利文献 WO2022096636A1 的制备方法，本发明的 GLP-1 化合物结构参见表 1。

表 1 为 GLP-1 的化合物结构

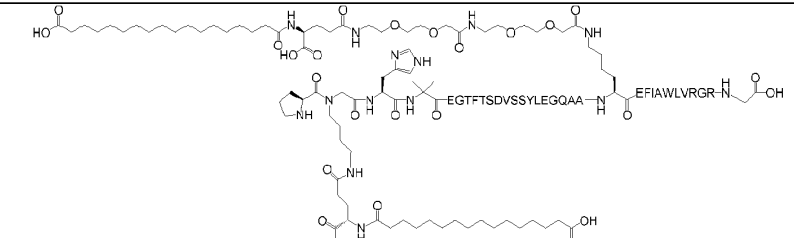
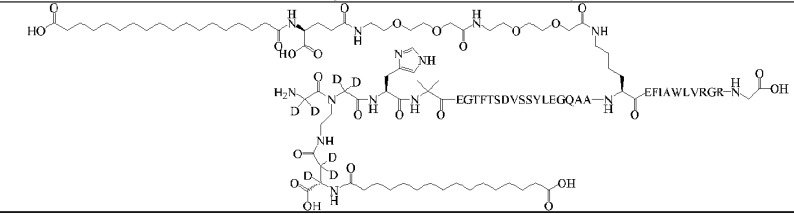
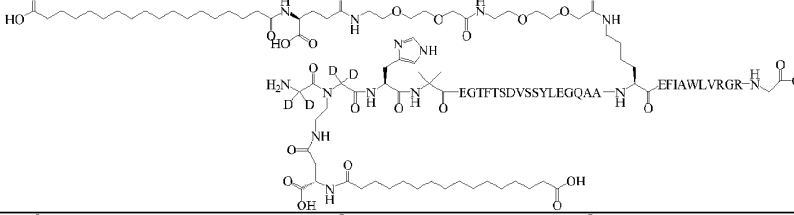
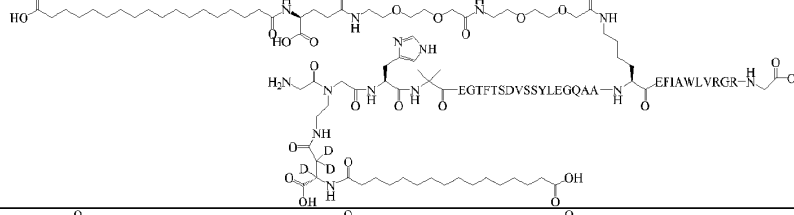
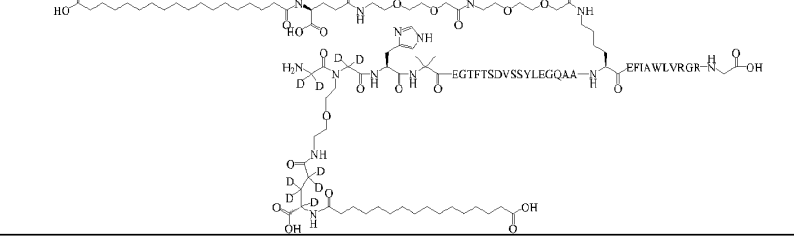
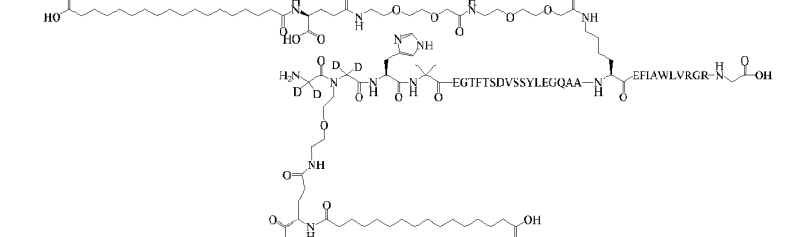
编号	化合物结构	实测质量
1		M/3=1565.4 M/4=1174.4 M/5=940.0
2		M/3=1551.4 M/4=1163.9
3		M/3=1585.6 M/4=1189.4 M/5=952.0
4		M/3=1581.0 M/4=1185.9 M/5=948.8

5		M/3=1570.7 M/4=1178.2 M/5=942.8
6		M/3=1566.4 M/4=1174.5 M/5=940.1
7		M/3=1565.4 M/4=1174.5 M/5=939.7
8		M/3=1570.2 M/4=1178.0 M/5=942.5
9		M/3=1571.4 M/4=1178.9 M/5=943.5
10		M/3=1556.7 M/4=1167.5 M/5=934.0

11		M/3=1561.1 M/4=1171.0 M/5=937.1
12		M/3=1561.9 M/4=1171.8 M/5=937.9
13		M/3=1565.4 M/4=1174.4 M/5=940.0
14		M/3=1556.3 M/4=1167.5 M/5=933.9
15		M/3=1579.0 M/4=1184.4 M/5=948.0
16		M/3=1569.3 M/4=1177.4 M/5=942.2

17		M/3=1569.5 M/4=1177.4 M/5=942.2
18		M/3=1579.8 M/4=1185.2 M/5=948.1
19		M/3=1570.7 M/4=1178.3 M/5=942.9
20		M/3=1574.2 M/4=1180.8 M/5=944.9
21		M/3=1584.2 M/4=1188.4 M/5=951.2
22		M/3=1599.1 M/4=1199.4 M/5=959.6

23		M/3=1560.8 M/4=1170.6 M/5=936.5
24		M/3=1580.1 M/4=1185.1 M/5=948.1
25		M/3=1575.5 M/4=1181.6 M/5=945.3
26		M/3=1560.8 M/4=1170.6 M/5=936.5
27		M/3=1578.8 M/4=1184.1 M/5=947.3
28		M/3=1564.8 M/4=1173.6 M/5=938.9

29		M/3=1578.8 M/4=1184.1 M/5=947.3
30		M/3=1553.8 M/4=1165.3 M/5=932.3
31		M/3=1552.8 M/4=1164.6 M/5=931.7
32		M/3=1552.4 M/4=1164.3 M/5=931.5
33		M/3=1559.1 M/4=1169.4 M/5=935.5
34		M/3=1572.1 M/4=1179.1 M/5=943.3

35		M/3=1557.8 M/4=1168.4 M/5=934.7
36		M/3=1568.5 M/4=1176.4 M/5=941.1
37		M/3=1567.5 M/4=1175.6 M/5=940.5
38		M/3=1567.1 M/4=1175.4 M/5=940.3
39		M/3=1571.8 M/4=1178.8 M/5=943.1
40		M/3=1571.1 M/4=1178.4 M/5=942.7

实施例 46 转化半衰期测定

通过将测试样品溶解在 PBS 缓冲液中至 200μM 的目标来制备肽储备溶液。PBS 缓冲液为不含 Ca²⁺和 Mg²⁺的杜氏磷酸盐缓冲盐水，pH=7.4。用 HCl 或 NaOH 将肽储备溶液的 pH 调节至 7.4。将样品转移至 HPLC 小瓶中。将小瓶盖紧防止蒸发。HPLC 小瓶在 37℃下孵育，并在 2 周内的不同时间点取出样品，放至-80℃急骤冷冻，并储存在-20℃下直至分析。采用 LC/MS 或液相进行样品分析，根据测试样品原型减少量计算测试样品转化半衰期。

本发明测试样品优选化合物的转化半衰期不低于 24h，转化半衰期较长，其中，更优选化合物，例如，实施例 2-6、实施例 9、实施例 12、实施例 17、实施例 21、实施例 22 的体外转化半衰期不低于 50h。

实施例 47 终末半衰期测定

采用小型猪对测试样品体内终末半衰期进行评价，每个样品用三头小型猪，通过静脉给药方式进行给药，样品用 PH7.4 的溶媒配制，给药体积为 0.05mL/kg。给药后采集不同时间点静脉血约 0.8mL，4000rpm 离心 10min 制备血浆后，储存在-20℃下直至分析。采用 LC/MS 或液相检测活性成分浓度，使用 WinNonlin 软件通过非房室分析(NCA)评估测试化合物的血浆浓度(相对于时间)曲线并计算终末半衰期药代动力学参数。

本发明优选化合物给药后的终末半衰期不低于 30h。

实施例 48 GLP-1 活性测定

采用 U2OS-GLP-1R 稳转细胞株和 HTRF 检测方法，测定受试物对 GLP-1R 的激动作用

实验方法：

1.按照 cAMP - Gs Dynamic HTRF kit 试剂盒实验步骤，将试剂盒所带的 5x Stimulation buffer (SB) 用 ddH₂O 稀释成 1xSB。并往 1xSB 溶液中加入终浓度为 500 μM 的 IBMX，避免 cAMP 的降解，然后使用 1xSB 配制受试物工作液，并进行一系列的梯度稀释。

2.消化收集 U2OS-GLP-R 细胞，经重悬计数后使用 1xSB 溶液将细胞密度稀释至 2x10⁶个/mL，然后按照每孔 5μL 的量接种至 384 孔细胞板，使得每孔的细胞数为 10000 个。

3.按照每孔加入 5 μL 的量将不同浓度的受试物加入到相应细胞孔内中，37℃培养箱中孵育 30 mins。

4.根据 cAMP - Gs Dynamic HTRF kit 所提供步骤配制不同浓度的 cAMP 标准溶液，并加入到 384 孔细胞板内。

5.将试剂盒中所带的 cAMP d2 reagent 和 Eu Cryptate antibody 使用 lysis & Detection Buffer 进行稀释至 1x，分别将 d2 和 Eu 加入 5 μL 到 384 孔板中，室温孵育 2 h 后使用酶标仪 HTRF 模块（665/620 nm）进行检测，收集实验数据。

6.通过信号值与化合物浓度作图，用 GraphPad Prism 软件非线性回归方法进行曲线拟合及 EC50 计算。测试结果表明本发明优选化合物表现优异的 GLP-1 活性，EC50<100nM，结果见表 2。

表 2 化合物的 GLP-1 活性

实施例编号	EC50(nM)	实施例编号	EC50(nM)
2	9.3	3	15.7
4	16.9	5	15.0
6	14.3	9	35.8
12	36.1	17	5.7
21	27.7	22	53.1
对比例 1	90.3		

实施例 49：药代动力学实验

1、试剂与仪器

杜氏磷酸盐缓冲液 (DPBS) (批号：F2326001，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)。LC-MS 仪器 (Thermo TSQ Altis Plus)。

2、实验动物

SD 大鼠：雄性，180-250g，购于广东维通利华实验动物技术有限公司。

3、制剂配制

精密称取供试品粉末，以不含 Ca²⁺/Mg²⁺的杜氏磷酸盐缓冲液完全溶解，混匀使成 0.1mg/mL，静脉给药 2 mL/kg。

4、血样采集

大鼠静脉给药后，于给药前和药后 0、0.5、2、5、24、48h、72h 采集静脉血 200μL 于 EDTA-K2 抗凝剂 EP 管中，12000rpm 离心 2min，取血浆-20℃冻存待测。

5、生物分析

精密称取一定量供试品用 DMSO 溶解至 2mg/mL，作为储备液。准确吸取适量的化合物储备液，加入乙腈水溶液 (ACN:H₂O=1:1)稀释制成标准系列溶液。准确吸取上述标准系列溶液各 4μL，加入空白血浆 36μL，涡旋混匀，配制成相当于血浆浓度为 0.3、1、3、10、30、100、300、500、1000、3000、5000 和 10000 ng/mL 的血浆样品，建立标准曲线。取 30μL 血浆，加入内标普萘洛尔 (5ng/mL) 的乙腈/甲醇 (1: 1) 溶液 150μL，涡旋混匀后 4000rpm

离心 10min，取上清 100μL，再加入 100μL 超纯水后进行 LC-MS 分析。LC-MS 检测条件如下：

色谱柱：YMC-Triart C18，33*2.1mm，5μm。

流动相 A：水（0.1%甲酸），流动相 B：乙腈，流速：0.5 mL/min，梯度洗脱见下表 3：

表 3

时间（min）	A(%)	B(%)
0	95%	5%
0.6	95%	5%
1.5	5%	95%
2.5	5%	95%
2.51	95%	5%
3.2	95%	5%

6、数据处理

LC-MS 检测血药浓度后，采用 WinNonlin 6.1 软件，非房室模型计算大鼠给药后的药动学参数，结果见表 4。

表 4

编号	用量（mg/kg）	AUClast (h*ng/ml)
2	0.2	101000
5	0.2	81500
6	0.2	98300
17	0.2	99300

由表 4 可知，本发明化合物具有更高的暴露量，且优于对比例 1 化合物。

实施例 50 体内药效

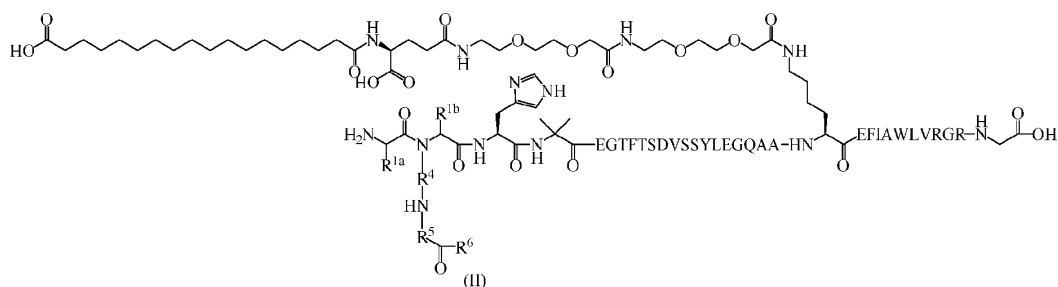
实验采用高脂诱导 16 周龄 DIO（饮食诱导的肥胖）小鼠（购自广东维通利华实验动物技术有限公司），并采用相同周龄的野生型小鼠作为正常对照。实验前将 DIO 鼠根据体重分组，随机分为 3 组，每组 5 只，野生型小鼠作为空白对照组，共 5 只。DIO 小鼠和野生型小鼠均采用皮下给药方式，三天给药一次，详细给药设计见表 1。实验过程中观察动物行为、毛色、饮水、排尿，每隔一天称重一次，并记录异常情况，实验周期共 15 天。

表 5 小鼠给药分组

组号	组别	动物数	剂量(mg/kg)	给药体积（mL/kg）	给药频次	给药方式
1	空白组	5	0	10	Q3d	s.c
2	模型组	5	0	10	Q3d	s.c
3	对照组	5	1	10	Q3d	s.c
4	本发明化合物	5	1	10	Q3d	s.c

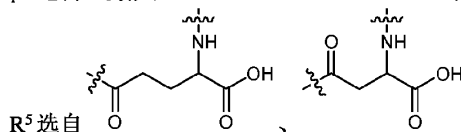
结果显示，各给药组小鼠给药过程中均无异常，末次给药后，给药组 4 的小鼠体重相比给药前下降率为 35.4%，对照组小鼠体重相比给药前下降率为 21.7%，结果表明本发明的化合物对 DIO 小鼠的减重效果优于对照组。

上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。



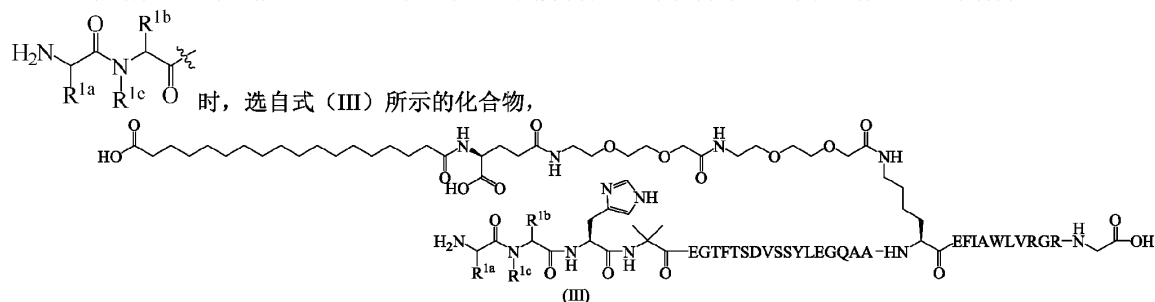
其中, R^{1a} 、 R^{1b} 选自氢、 C_{1-6} 烷基;

R^4 选自 C_{1-6} 烷基、 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$;



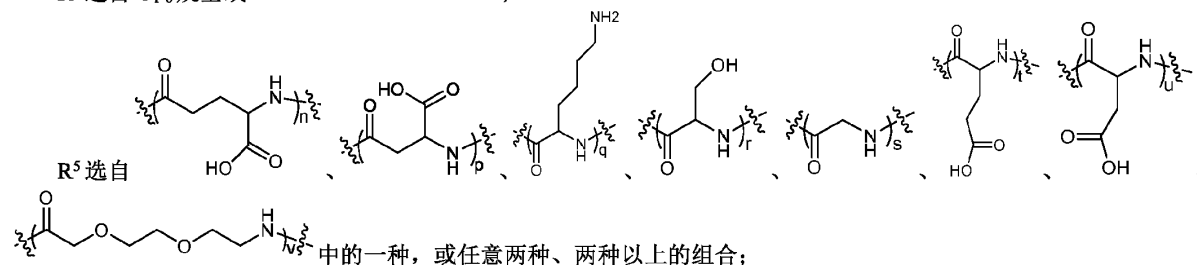
、 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$; 当 R^{1a} 、 R^{1b} 选自氢时, R^4 选自 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$, 或者 R^5 选自 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$; R^6 选自 C_{10-20} 的脂肪酸; m 选自 0、1、2、3 或 4。

3、根据权利要求 1 所述的 GLP-1 化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 其特征在于, 当 Z 选自



其中, R^{1a} 、 R^{1b} 各自选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $\text{---}R^4\text{---NH---}R^5\text{---C(=O)---}R^6$, 所述 R^{1a} 和所述 R^{1b} 不同时为氢或 C_{1-6} 烷基; R^{1c} 选自氢、 C_{1-6} 烷基;

R^4 选自 C_{1-6} 烷基或 $\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$;



R^6 选自 C_{10-20} 的脂肪酸;

m 选自 0、1、2、3、或 4, n 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 、 u 、 v 选自 1、2、3 或 4。

m 为 0 或 1, n 为 1, p 为 1, ;

所述 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R²、R^{3a}、R^{3b} 独立选自氢、甲基、或 $\text{---R}^4\text{---NH---R}^5\text{---C(=O)---R}^6$;

所述 R⁴ 选自乙基、丁基、 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---O---(CH}_2\text{)}_m\text{---}$;

所述 R⁵ 选自 $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH---}$ 、 $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH---}$ 、 $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH---}$ 、 $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH---}$;

当 R^{1a}、R^{1b} 选自氢, R^{1c} 选自 $\text{---R}^4\text{---NH---R}^5\text{---C(=O)---R}^6$ 时, R⁴ 选自 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---O---(CH}_2\text{)}_m\text{---}$, 或者 R⁵ 选自 $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH---}$;

所述 R⁶ 选自 C₁₅₋₂₀ 的脂肪酸。

8、根据权利要求 2 所述的 GLP-1 化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 其特征在于, m 为 0 或 1;

当所述 R^{1a}、R^{1b} 选自氢时, 所述 R⁴ 选自 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---O---(CH}_2\text{)}_m\text{---}$, 或 R⁵ 选自 $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH---}$;

当所述 R^{1a}、R^{1b} 选自甲基时, 所述 R⁴ 选自乙基、丁基或 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---O---(CH}_2\text{)}_m\text{---}$; 所述 R⁵ 选自 $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH---}$;

或

所述 R⁶ 选自 C₁₅₋₂₀ 的脂肪酸。

9、根据权利要求 3 所述的 GLP-1 化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 其特征在于, m 选自 0 或 1, n、p 选自 1;

所述 R^{1a}、R^{1b} 各自选自氢、甲基、 $\text{---R}^4\text{---NH---R}^5\text{---C(=O)---R}^6$, 所述 R^{1a} 和所述 R^{1b} 不同时为氢或甲基;

所述 R^{1c} 选自氢、甲基;

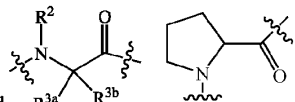
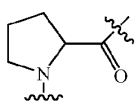
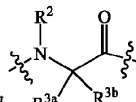
所述 R⁴ 选自乙基、丁基、或 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---O---(CH}_2\text{)}_m\text{---}$;

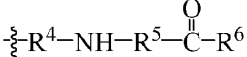
所述 R⁵ 选自 $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH---}$ 、 $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH---}$ 、 $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH---}$ 、 $\text{---C(=O)---CH}_2\text{---CH}_2\text{---NH---}$;

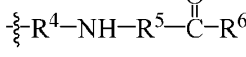
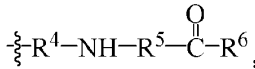
所述 R⁶ 选自 C₁₅₋₂₀ 的脂肪酸。

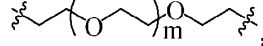
10、根据权利要求 4 所述的 GLP-1 化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 其特征在于, m 选自 0

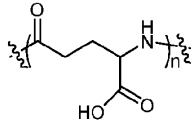
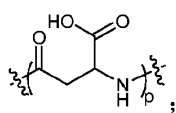
或 1, n, p 选自 1;

所述 X、Y 各自选自 、, 所述 X、Y 中的一个选自 , X 的;

所述 R² 选自氢、甲基、;

所述 R^{3a}、R^{3b} 独立选自氢、甲基、, 其中, 所述 R²、R^{3a}、R^{3b} 中的一个选自 ;

所述 R⁴ 选自乙基、丁基、;

所述 R⁵ 选自 ,
所述 R⁶ 选自 C₁₅₋₂₀ 的脂肪酸。

11、根据权利要求 1-10 任一项所述的 GLP-1 化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐, 其特征在于, 所述 GLP-1 化合物选自表 1 所示的结构。

12、一种药物组合物, 其特征在于, 包含治疗有效量的权利要求 1-11 任一项所述 GLP-1 化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐和药物可接受的载体。

13、权利要求 1-11 任一项所述 GLP-1 化合物, 或其异构体、或其消旋体、或其可药用的盐的医药用途, 具体地, 在制备用于治疗疾病的药物中的用途, 所述疾病为慢性相关疾病, 选自糖尿病, 肥胖症, 非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎, 心血管疾病, 神经变性病, 慢性肾病, 糖尿病肾病, 外周动脉疾病, 和/或心力衰竭。