

GLP-1、GIP 和 GCG 受体三激动剂及其应用

技术领域

本公开属于生物医药领域，具体涉及一种对人类胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体、人类血糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)受体、人类胰高血糖素(GCG)受体具有激动剂作用的化合物，并可用于预防或治疗代谢紊乱相关疾病或病症。

背景技术

胰高血糖素样肽-1(Glucagon like peptide-1, GLP-1)是一个含有30或31个氨基酸残基的胃肠道调节多肽。GLP-1的分泌主要由小肠上的L-细胞根据营养的吸收和体内波动的血糖水平进行调节。在食物摄入后，小肠的L-细胞分泌大量的GLP-1以增强胰腺的内分泌功能。GLP-1多肽主要通过激活分布在细胞膜表面的GLP-1受体来完成其在体内控制血糖和降低食欲的生理功能。GLP-1控制体内血糖水平的机制主要为激活其分布在胰岛β细胞的GLP-1受体从而促进胰岛素的生物合成及分泌，同时GLP-1多肽可在体内高血糖水平的情况下抑制胰高血糖素的分泌、胃排空和食物摄入并通过特定的神经系统作用增强体内对葡萄糖的降解。值得注意的是，GLP-1多肽促进胰岛素分泌的生理功能是受到血浆葡萄糖浓度控制的，因此与其它糖尿病治疗药物相比，GLP-1多肽不会引发严重和持久的低血糖。除此之外，文献中报导了GLP-1多肽及其类似物对实验动物β细胞的生长，分化和增殖具有直接的促进作用，表明GLP-1多肽及其类似物可以保护胰岛和延缓糖尿病进展的生理功能并抑制β细胞的凋亡。GLP-1多肽还具有潜在的抑制胃泌素和进食刺激的胃酸分泌作用，这些特征意味着GLP-1多肽还具有防止消化道溃疡的生理作用。GLP-1多肽还可以激活其在大脑中枢神经系统中分布的GLP-1受体从而增强饱腹感，降低食物摄入并达到保持或降低体重的生理效果。因此，GLP-1多肽及其类似物广泛的作用机制及其生理功能意味着GLP-1多肽是一种理想的治疗非胰岛素依赖性糖尿病以及肥胖型糖尿病的药物。

葡萄糖依赖性胰岛素释放肽(Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide, GIP)和GLP-1多肽都属于肠降血糖素的一种，其对体内血糖的新陈代谢起到关键的生理相关作用。GIP在体内主要由42个氨基酸残基组成并由十二指肠和临近空肠K细胞根据血浆中的葡萄糖水平进行分泌。GIP多肽通过与其分布在胰岛β细胞、脂肪组织和中枢神经系统中的GIP受体相结合从而发挥其生理作用。与GLP-1多肽相似，GIP多肽可以刺激胰岛β细胞分泌胰岛素从而降低血浆中的血糖浓度并可以保护胰岛β细胞从而控制体内葡萄糖的新陈代谢。除此之外，GIP多肽的生理功能还包括激活其在脂肪组织中的GIP受体从而促进脂肪的新陈代谢。有趣的是，对小鼠进行脑室注射的GIP多肽可以降低受试动物的食物摄入并降低体重，这似乎预示着GIP多肽在降低体重方面也具有某些特定的生理功能。研究表面，在非

胰岛素依赖性糖尿病患者体内GIP多肽的肠促胰岛素功能大大降低从而导致患者缺乏或丧失了肠促胰岛素效应。研究表明，这些糖尿病患者所产生的GIP多肽的抑制性会在血糖水平恢复正常的同时大大减弱。

胰高血糖素(Glucagon, GCG)由胰腺 α 细胞所分泌，其主要作用于肝脏中的胰高血糖素受体进而提升血糖水平。除了提升血糖水平，近来亦有研究表明胰高血糖素可促进脂肪和氨基酸代谢，提升能量消耗，抑制食欲等等，因此，胰高血糖素受体的激活亦具有治疗代谢类疾病如肥胖症和非酒精性脂肪肝炎等的潜力。当胰高血糖素受体的激活与GLP-1和GIP受体的激活相叠加，其可具有无与伦比的治疗代谢类疾病的功效。目前尚未有GLP-1、GIP和GCG受体的三激动剂产品获批上市。

本公开提供了对人类GLP-1受体、人类GIP受体、人类GCG受体具有激动剂作用的化合物。此外，本公开的一些化合物与本领域内的其它三激动剂相比具有更强的减轻体重的疗效。最后，本公开的一些化合物具有极高的血浆稳定性，以及良好的成药性。

发明内容

本公开的目的在于提供式(I)所示结构的化合物或其药学上可接受的盐、GLP-1/GIP/GCG受体三激动剂、药物组合物、医药用途及疾病治疗方法。

在一方面，本公开提供一种化合物，其包含多肽序列。

在又一方面，本公开提供一种化合物，其包含多肽序列和取代基，其中该取代基连接多肽序列中的氨基酸残基，例如通过氨基酸侧链上的官能团连接至多肽序列。

式(I)所示化合物

在一些实施方案中，提供式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐：

R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-X₁₆-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-X₂₁-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Z-X₄₀-R₂ (SEQ ID NO: 145)

(I)；

其中，R₁是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或pGlu，R₂是-NH₂或-OH；

X₁、X₂、X₃、X₁₀、X₁₂、X₁₃、X₁₄、X₁₆、X₁₇、X₁₈、X₁₉、X₂₀、X₂₁、X₂₇、X₂₈、X₂₉、Z、X₄₀各自独立地选自任意的天然氨基酸、非天然氨基酸或由天然氨基酸和/或非天然氨基酸组成的肽段。

在一些实施方案中，式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R₁是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或pGlu，R₂是-NH₂或-OH；

X₁选自Tyr或His的氨基酸残基；

- X₂ 为 Aib 的氨基酸残基;
X₃ 选自 Gln 或 His 的氨基酸残基;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;
X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;
5 X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;
X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;
X₁₆ 选自 Glu、Lys 的氨基酸残基或 Y₁;
X₁₇ 选自 Glu、Arg、homoArg、Ile、Lys、Gln、alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基或 Y₁;
10 X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基;
X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基;
X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基;
15 X₂₁ 选自 Glu 的氨基酸残基或 Y₁;
X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基;
X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基;
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;
X₄₀ 选自 Lys 的氨基酸残基, Y₁ 或者不存在;
20 Z 选自 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 146)、Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 147)、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 148) 或 Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 149);
Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。
25 在一些实施方案中, X₁₆、X₁₇ 和 X₂₁ 中至少一个位置处的氨基酸为 Y₁。
在一些实施方案中, X₁₆ 为 Y₁。在一些实施方案中, X₁₇ 为 Y₁。
在一些实施方案中, 本公开提供如下式(Ia)所示的化合物或其药学上可接受的盐:
30 R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Z-X₄₀-R₂ (SEQ ID NO: 151)
(Ia);
其中, R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu,
R₂ 是-NH₂ 或-OH;
X₁ 选自 Tyr 或 His 的氨基酸残基;
35 X₂ 为 Aib 的氨基酸残基;
X₃ 选自 Gln 或 His 的氨基酸残基;

- X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基；
X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基；
X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；
5 X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；
X₁₇ 选自 Glu、Arg、homoArg、Ile、Lys、Gln 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基；
X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基；
X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基；
10 X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基；
X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基；
X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基；
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；
15 X₄₀ 选自 Lys 的氨基酸残基或者不存在；
Z 选自 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 146)、
Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 147)、
Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 148) 或
Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 149)。
20 Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。
在一些实施方案中，式(Ia)所示化合物，R₁ 是氢。
在一些实施方案中，式(Ia)所示化合物，R₂ 是-NH₂ 或-OH。
在一些实施方案中，式(Ia)所示化合物，R₂ 是-NH₂。
在一些实施方案中，式(Ia)所示化合物，Z 为
25 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 146)。
在一些实施方案中，式(Ia)所示化合物，X₄₀ 是不存在。
在一些实施方案中，式(Ia)所示化合物，Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys 残基。

在一些实施方案中，本公开提供如下式(Ib)所示的化合物或其药学上可接受的盐：
30 R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R₂(SEQ ID NO: 150)
(Ib)；
35 其中，R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu，
R₂ 是-NH₂ 或-OH；

- X₁ 选自 Tyr 或 His 的氨基酸残基;
X₂ 为 Aib 的氨基酸残基;
X₃ 选自 Gln 或 His 的氨基酸残基;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;
5 X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;
X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;
X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;
X₁₇ 选自 Ile、Lys、Gln 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基;
10 X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基;
X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基;
X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基;
X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基;
15 X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基;
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;
Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。
在一些实施方案中, 式(Ib)所示化合物, R₁ 是氢。
在一些实施方案中, 式(Ib)所示化合物, R₂ 是-NH₂ 或-OH。
20 在一些实施方案中, 式(Ib)所示化合物, R₂ 是-NH₂。
在一些实施方案中, 式(Ib)所示化合物, Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys 残基。
在一些实施方案中, 如前述任一项所示结构的化合物, X₁、X₂ 和 X₃ 选自以下任一项:
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His;
25 X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln; 或者
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln。
在一些实施方案中, 如前述任一项所示结构的化合物,
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His; 或者
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln 。
30 在一些实施方案中, 如前述任一项所示结构的化合物, X₁、X₂ 和 X₃ 分别为 His、Aib 和 His。
在一些实施方案中, 如前述任一项所示结构的化合物, 其中, X₁₇ 为 Lys 残基。
一些实施方案中, X₁₇、X₁₈、X₁₉ 和 X₂₀ 选自如下任一项:
35 X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln;
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 alpha-甲基-Ser;

X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为异缬氨酸；

X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丙烷-1-羧酸；

X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丁烷-1-羧酸；

X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Aib；

5 X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Aib、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln；和

X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Gln、和 X₂₀ 为 Gln。

在一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，其中 X₁₇ 为 Gln 残基。

在一些实施方案中，X₁₇、X₁₈、X₁₉ 和 X₂₀ 选自如下任一项：

X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln；

10 X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为异缬氨酸；

X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丙烷-1-羧酸；和

X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丁烷-1-羧酸。

在一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，其中 X₁₇ 为 alpha-甲基-Lys。

15 在一些实施方案中，X₁₇、X₁₈、X₁₉ 和 X₂₀ 分别为 alpha-甲基-Lys、Ala、Ala 和 Gln。在一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，其中 X₁₇ 为 Ile。

在一些实施方案中，X₁₇、X₁₈、X₁₉ 和 X₂₀ 分别为 Ile、Ala、Ala 和 Gln。

在一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，X₁₂ 是 Ile 残基。

一些实施方案中，X₁₂、X₁₃ 和 X₁₄ 选自如下任一项：

20 X₁₂ 为 Ile、X₁₃ 为 Leu、和 X₁₄ 为 Leu；或

X₁₂ 为 Ile、X₁₃ 为 alpha-甲基-Leu、和 X₁₄ 为 Leu。

一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，其中 X₁₂ 是 Lys 残基。

一些实施方案中，X₁₂、X₁₃ 和 X₁₄ 选自如下任一项：

X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 alpha-甲基-Tyr、和 X₁₄ 为 Leu；

25 X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 Aib、和 X₁₄ 为 Leu；

X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 Tyr、和 X₁₄ 为 alpha-甲基-Leu；和

X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 Tyr、和 X₁₄ 为 Leu。

一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，其中 X₁₂ 是 alpha-甲基-Lys 残基。

30 一些实施方案中，X₁₂、X₁₃ 和 X₁₄ 选自如下任一项：

X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₃ 为 Tyr、和 X₁₄ 为 Leu；

X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₃ 为 Leu、和 X₁₄ 为 Leu；和

X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₃ 为 Ile、和 X₁₄ 为 Leu。

在一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，其中，X₁ 至 X₂₉ 选自如下任一组：

35

(i) X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项：

- X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His;
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln; 或
X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基,
5 X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基,
X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基,
X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基,
X₁₆ 是 Y₁,
10 X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基,
X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基,
X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基,
X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基,
15 X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基,
X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基, X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;
一些实施方案中,
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His; 或
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln;
20 (ii) X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项:
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His;
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln; 或
X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基,
25 X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基,
X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基,
X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基,
X₁₆ 是 Y₁, X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基,
30 X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基,
X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基,
X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基,
X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基,
X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基,
35 X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;
(iii) X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项:

- X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His;
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln; 或
X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基,
5 X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基,
X₁₃ 选自 Ile、Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基,
X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基,
X₁₆ 是 Y₁, X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基,
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基,
10 X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基,
X₂₀ 选自 Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基
环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基,
X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基,
X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基,
15 X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;
一些实施方案中,
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His; 或
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln;
(iv) X₁ 为 His;
20 X₂ 为 Aib;
X₃ 为 His;
X₁₀ 选自 Tyr 的氨基酸残基,
X₁₂ 选自 Lys 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基,
X₁₃ 选自 Tyr 的氨基酸残基,
25 X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基,
X₁₆ 是 Y₁, X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基,
X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基,
X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基,
X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基,
30 X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基,
X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基,
X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基;
(v) X₁ 为 His;
X₂ 为 Aib;
35 X₃ 为 His 或 Gln;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基,

- X₁₂ 选自 Ile 的氨基酸残基，
X₁₃ 选自 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基，
X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基，
X₁₆ 是 Y₁，X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基，
5 X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基，
X₂₀ 选自 Gln、Aib、1-氨基环丁烷-1-羧酸或异缬氨酸的氨基酸残基，
X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基，
X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，
10 X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；
(vi) X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项：
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His；
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln；或
X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln；
15 X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基，
X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基，
X₁₃ 选自 Leu 的氨基酸残基；
X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基，
X₁₆ 是 Y₁，X₁₇ 选自 Ile、Lys 或 Gln 的氨基酸残基，
20 X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基，
X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基，
X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基，
25 X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基，
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；
一些实施方案中，
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His；或
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln；
30 (vii) X₁ 为 His；
X₂ 为 Aib；
X₃ 为 His；
X₁₀ 选自 Tyr 的氨基酸残基，
X₁₂ 选自 Lys 的氨基酸残基，
35 X₁₃ 选自 alpha-甲基-Tyr 或 Aib 的氨基酸残基；
X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基，

- X₁₆ 是 Y₁,
X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基,
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基,
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基,
5 X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基,
X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基,
X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基,
X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基;
(viii) X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项:
10 X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His; 或
X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基,
X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基,
X₁₃ 选自 Ile 的氨基酸残基;
15 X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基,
X₁₆ 是 Y₁,
X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基,
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基,
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基,
20 X₂₀ 选自 Gln 或异缬氨酸的氨基酸残基,
X₂₇ 选自 Leu 或 Ile 的氨基酸残基,
X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基,
X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基;
一些实施方案中, X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His;
25 (ix) X₁ 为 His;
X₂ 为 Aib;
X₃ 为 His;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基,
X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基,
30 X₁₃ 选自 Ile、Leu、或 Tyr 的氨基酸残基,
X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基,
X₁₆ 是 Y₁, X₁₇ 选自 Ile、Gln 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基,
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基,
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基,
35 X₂₀ 选自 Gln、异缬氨酸、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基,

- X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基，
X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；
(x) X₁ 为 His；
5 X₂ 为 Aib；
X₃ 为 His；
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基，
X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基，
X₁₃ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基，
10 X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基，
X₁₆ 是 Y₁，
X₁₇ 选自 Gln 的氨基酸残基，
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基，
15 X₂₀ 选自 Gln、异缬氨酸、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基，
X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基，
X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；
20 (xi) X₁ 为 His；
X₂ 为 Aib；
X₃ 为 His；
X₁₀ 选自 Tyr 的氨基酸残基，
X₁₂ 选自 Lys 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基，
25 X₁₃ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基，
X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基，
X₁₆ 是 Y₁，
X₁₇ 选自 Ile 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基，
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，
30 X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基，
X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基，
X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基，
X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，
X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基。
35 在一些实施方案中，如前述(i)~(xi)任一项所示的氨基酸组合，其中，Z 选自 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO : 146) 、

- Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 147)、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 148)或Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 149)。一些实施方案中, Z 为 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 146)。
- 5 在一些实施方案中, 如前述(i)~(xi)任一项所示的氨基酸组合, 其中, X₄₀ 选自 Lys 的氨基酸残基或不存在。一些实施方案中, X₄₀ 是不存在。
- 在一些实施方案中, 如前述(i)~(xi)任一项所示的氨基酸组合, 其中, Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。一些实施方案中, Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys 残基。
- 10 在一些实施方案中, 如前述(i)~(xi)任一项所示的氨基酸组合, R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu, R₂ 是-NH₂ 或-OH。一些实施方案中, R₁ 是氢, R₂ 是-NH₂ 或-OH。一些实施方案中, R₁ 是氢, R₂ 是-NH₂。
- 在一些实施方案中, 式(I)、式(Ia)或式(Ib)所示的化合物, 其包含(或为)如下任一所示的多肽序列:

15

表 1

多肽序列	SEQ ID NO:
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLEEKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	1
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	2
H-Aib-HGTFTSDYSK-αY-LEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	3
H-Aib-HGTFTSDYSK-Aib-LEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4
H-Aib-HGTFTSDYSKY-αL-EKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	5
H-Aib-HGTFTSDYSKYLEK-αK-AAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	6
H-Aib-HGTFTSDYSKYLEKK-Aib-AQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	7
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLEKKAAQEFVEWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	8
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-LLEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	9
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLEKKAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	10
Y-Aib-QGTFTSDYS-αK-LLEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	11
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLEKKAAQEFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	12
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-LLEKQAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	13
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-LLEKIAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	14
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-ILEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	15
H-Aib-HGTFTSDYSILLEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	16
H-Aib-HGTFTSDYSI-αL-LEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	17
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-LLEKKAA-αS-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	18
Y-Aib-QGTFTSDYS-αK-LLEKKAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	19

H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEKQAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	20
Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-ILEKKAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	21
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILEKQAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	22
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEKKAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	23
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILEKKAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	24
H-Aib-HGTFTSDLS- α K-LLEKKAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	25
H-Aib-HGTFTSDLS- α K-ILEKKAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	26
H-Aib-HGTFTSDYSILLEKKAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	27
H-Aib-HGTFTSDLSILLEKKAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	28
H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LEKKAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	29
H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEKKAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	30
H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LEKKAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	31
H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEKKAA-Ac4c-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	32
H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEKKAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	33
H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	34
H-Aib-HGTFTSDLSILLEKKAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	35
H-Aib-HGTFTSDLSILLEKQAA-Ac4c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	36
H-Aib-HGTFTSDLSILLEKKAA-Ac3c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	37
H-Aib-HGTFTSDLSILLEKKAA-Ac4c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	38
H-Aib-HGTFTSDLSILLEKQAA-Ac3c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	39
H-Aib-HGTFTSDYSILLEKQAA-Ac3c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	40
H-Aib-HGTFTSDYSILLEKQAA-Ac4c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	41
H-Aib-HGTFTSDYSILLEKKAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	42
H-Aib-HGTFTSDYSILLEKQAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	43
H-Aib-HGTFTSDYSILLEKQAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	44
H-Aib-QGTFTSDYSILLEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	45
H-Aib-QGTFTSDYSI- α L-LEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	46
H-Aib-QGTFTSDYSILLEKKAA-Aib-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	47
H-Aib-QGTFTSDYSI- α L-LEKKAA-Aib-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	48

在表 1 中, α K 是 alpha-甲基-Lys, α Y 是 alpha-甲基-Tyr, α L 是 alpha-甲基-Leu, Iva 是异缬氨酸(Isovaline), e 是 D-Glu, Aib 是 α -氨基异丁酸, Ac3c 是 1-氨基环丙烷-1-羧酸, Ac4c 是 1-氨基环丁烷-1-羧酸。

5 在一些实施方案中, 前述任一项所示结构的化合物, 其还包含取代基。在一些实施方案中, 取代基与任意位置的氨基酸残基相连接。在一些实施方案中, 取代基与氨基酸残基的侧链共价连接。例如, 取代基与 Lys 残基的 ϵ -氨基共价连接。

在一些实施方案中, 所述取代基包含如下所示结构: -Z₁-Z₂。

在一些实施方案中, Z₂ 包含(或为)C₁₂-C₃₂ 脂肪酸。示例性地, C₁₂-C₃₂ 脂肪酸的实例包括但不限于棕榈酸(十六烷酸)(C₁₆ 单酸)、十六烷二酸(C₁₆ 二酸)、珠光脂

酸(十七烷酸)(C₁₇ 单酸)、十七烷二酸(C₁₇ 二酸)、硬脂酸(C₁₈ 单酸)、十八烷二酸(C₁₈ 二酸)、十九酸(十九烷酸)(C₁₉ 单酸)、十九烷二酸(C₁₉ 二酸)、花生酸(二十烷酸)(C₂₀ 单酸)、二十烷二酸(C₂₀ 二酸)、二十一酸(二十一烷酸)(C₂₁ 单酸)、二十一烷二酸(C₂₁ 二酸)、山嵛酸(二十二烷酸)(C₂₂ 单酸)、二十二烷二酸(C₂₂ 二酸)，包括它们的支化和取代衍生物。

在一些实施方案中，Z₁ 可以具有氨基酸、氨基聚乙二醇或其共混物。

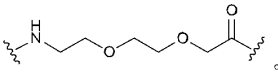
在一些实施方案中，Z₁ 包含(或为)0-10 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10)彼此独立地选自 Gly、Glu、γGlu、OEG 的氨基酸残基。

示例性地，在接头包括至少一个氨基酸的情况下，该氨基酸可以是 1 至 4 个 Glu 或 γGlu 氨基酸残基。在一些实施方案中，接头可包括一个或两个 Glu 或 γGlu 氨基酸残基，包括其 D 形式。例如，接头可包括一个或两个 γGlu 氨基酸残基。或者，接头可包括与 OEG 组合使用的 1 至 4 个氨基酸残基(例如 Glu 或 γGlu 氨基酸)。

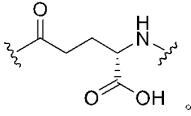
示例性地，接头可以是 1 至 4 个 Glu 或 γGlu 氨基酸和 1 至 4 个 OEG 的组合。在另一些情况下，接头可以是 1 个或 2 个 γGlu 氨基酸和 1 个或 2 个 OEG 的组合。

如本公开所述，“OEG”的氨基酸残基为[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基，

具体的，其结构如下所示：



如本公开所述，“γGlu”氨基酸残基的结构如下所示：



如本公开所述，“pGlu”为聚谷氨酸，其结构为 Glu-(Glu)_d-Glu。示例性地，pGlu 的分子量为 70-200 万单位(例如为 100 单位)。

在一些实施方案中，Z₁ 包含如下所示结构：-(OEG)_a-(γGlu)_b-；其中，a 为 0-4 之间的任一整数(例如，0、1、2、3 或 4)，b 为 1-2 之间的任一整数(例如，0、1、或 2)。一些具体的实施方案中，a 为 1、2 或 3，b 为 1 或 2。一些具体的实施方案中，a 为 2 或 3，b 为 1 或 2。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1 或 2。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1。

在一些实施方案中，Z₂ 包含如下所示结构：-CO-(CH₂)_c-COOH，c 为 10-30 之间的任一整数(例如，10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30)。一些具体的实施方案中，c 为 16-20 的任一整数(例如 16、17、18、19、20)。一些具体的实施方案中，c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中，c 为 16 或 18。

在一些实施方案中，所述取代基的结构如下所示 { [2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基 }_a-(γGlu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH；

其中，a 为 0-4 之间的任一整数(例如，0、1、2、3 或 4)，b 为 1-2 之间的任一

一整数(例如, 1 或 2), c 为 10-30 之间的任一整数(例如, 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30)。

一些具体的实施方案中, a 为 1、2 或 3, b 为 1 或 2, c 为 16-20 的任一整数(例如 16、17、18、19、20)。

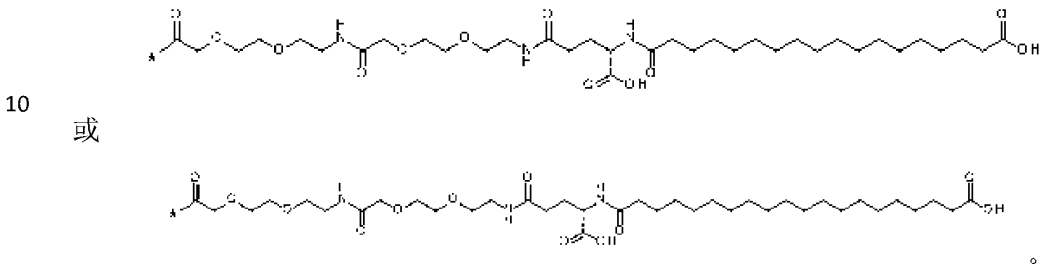
5 一些具体的实施方案中, a 为 2 或 3, b 为 1 或 2, c 为 16、18 或 20。

一些具体的实施方案中, a 为 2, b 为 1 或 2, c 为 16、18 或 20。

一些具体的实施方案中, a 为 2, b 为 1 或 2, c 为 16 或 18。

一些具体的实施方案中, a 为 2, b 为 1, c 为 16 或 18。

一些具体的实施方案中, 取代基具有如下所示结构:



在一些实施方案中, 前述任一项所示结构的化合物, X₁₆、X₂₁ 和 X₄₀ 各自独立地选自 Y₁。

15 在一些实施方案中, Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。在一些实施方案中, 所述取代基的结构为: -Z₁-Z₂, 其中, Z₁ 包含 0-10 个彼此独立地选自 Gly、Glu、γGlu、OEG 的氨基酸残基, Z₂ 选自 C₁₂₋₃₂ 的脂肪酸。

在一些实施方案中, Z₁ 包含(或为)如下所示结构: -(OEG)_a-(γGlu)_b-; 其中, a 为 0-4 之间的任一整数(例如, 0、1、2、3 或 4), b 为 1-2 之间的任一整数(例如 1 或 2)。在一些实施方案中, Z₂ 包含(或为)如下所示结构: -CO-(CH₂)_c-COOH, c 为 10-30 之间的任一整数(例如, 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30)。

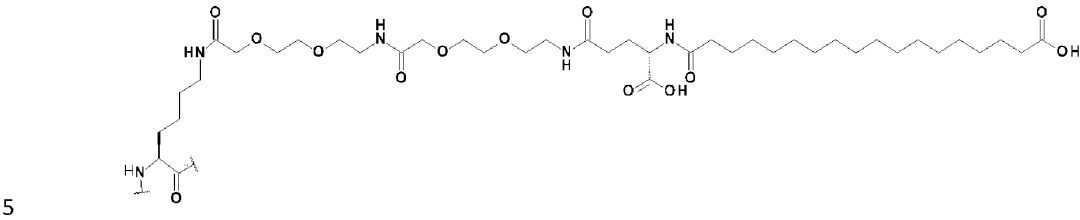
在一些实施方案中, 所述取代基包含(或为)如下所示结构: {[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基}_a-(γGlu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH;

25 其中, a 为 0-4 之间的任一整数, b 为 1-2 之间的任一整数, c 为 10-30 之间的任一整数。一些具体的实施方案中, a 为 1、2 或 3, b 为 1 或 2, c 为 16-20 的任一整数(例如 16、17、18、19、20)。一些具体的实施方案中, a 为 2 或 3, b 为 1 或 2, c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中, a 为 2, b 为 1 或 2, c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中, a 为 2, b 为 1 或 2, c 为 16 或 18。一些具体的实施方案中, a 为 2, b 为 1, c 为 16 或 18。

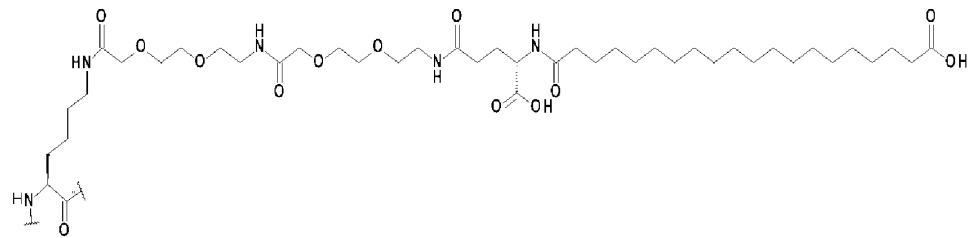
30 在一些实施方案中, Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys 残基, 所述取代基通过酰胺键与所述 Lys 残基的 ε-氨基共价连接。

在一些实施方案中，Y₁ 为 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₆-COOH)、K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH) 、 或 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₂₀-COOH)。

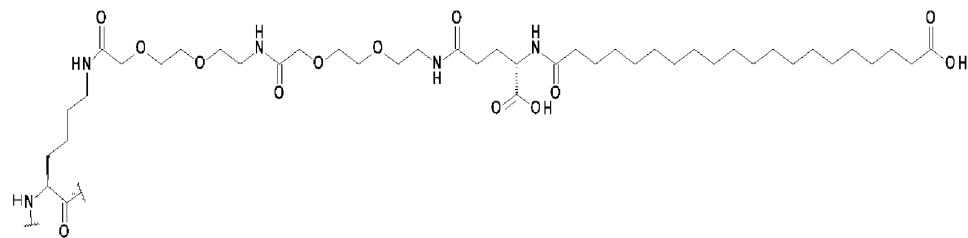
其中，K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₆-COOH)具有如下所示的结构：



K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH) 具有如下所示的结构：



在一些实施方案中，Y₁ 具有如下所示的结构：



10 在一些实施方案中，所述化合物具有如下式(I)所示的结构或其药学上可接受的盐，

R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-X₁₆-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-X₂₁-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Z-X₄₀-R₂ (SEQ ID NO: 145)

(I);

15 其中：

R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu,

R₂ 是-NH₂ 或-OH;

X₁ 选自 Tyr 或 His 的氨基酸残基;

X₂ 为 Aib 的氨基酸残基;

20 X₃ 选自 Gln 或 His 的氨基酸残基;

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;

X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;

X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；

X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；

X₁₆ 选自 Glu、Lys 的氨基酸残基或 Y₁；

5 X₁₇ 选自 Glu、Arg、homoArg、Ile、Lys、Gln、alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基或 Y₁；

X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基；

X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基；

10 X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基；

X₂₁ 选自 Glu 的氨基酸残基或 Y₁；

X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基；

X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基；

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；

15 X₄₀ 选自 Lys 的氨基酸残基，Y₁ 或者不存在；

Z 选自 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO : 146)、Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO : 147)、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO : 148) 或 Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 149)。

20 Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基，所述取代基的结构如下所示：-Z₁-Z₂，其中，Z₁ 包含 0-10 个彼此独立地选自 Gly、Glu、γGlu、OEG 的氨基酸残基，Z₂ 选自 C₁₂₋₃₂ 的脂肪酸。在一些实施方案中，Z₁ 包含(或为)如下所示结构：-(OEG)_a-(γGlu)_b-；其中，a 为 0-4 之间的任一整数，b 为 1-2 之间的任一整数。在一些实施方案中，Z₂ 包含(或为)如下所示结构：-CO-(CH₂)_c-COOH，
25 c 为 10-30 之间的任一整数。

在一些实施方案中，所述取代基的结构如下所示：

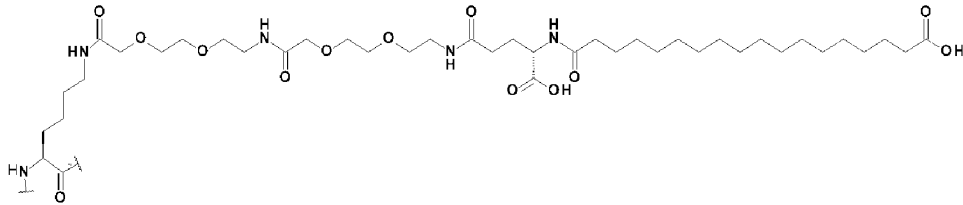
{[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基}_a-(γGlu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH；

其中，a 为 0-4 之间的任一整数，b 为 1-2 之间的任一整数，c 为 10-30 之间的任一整数。一些具体的实施方案中，a 为 1、2 或 3，b 为 1 或 2，c 为 16-20 的任一整数(例如 16、17、18、19、20)。一些具体的实施方案中，a 为 2 或 3，b 为 1 或 2，c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1 或 2，c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1 或 2，c 为 16 或 18。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1，c 为 16 或 18。

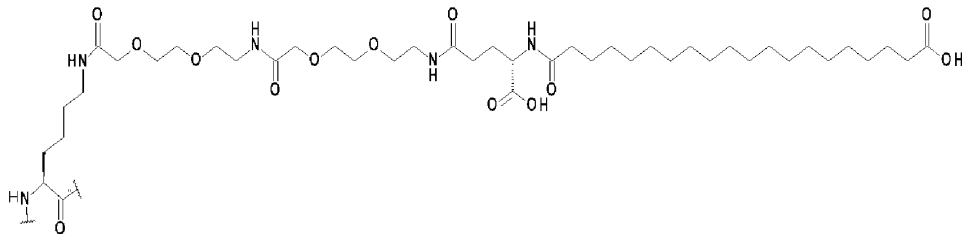
35 在一些实施方案中，Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys 残基，所述取代基通过酰胺键与所述 Lys 残基的 ε-氨基共价连接。在一些实施方案中，Y₁ 为 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₆-COOH)，

K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH) 或
K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₂₀-COOH)。

在一些实施方案中，该基团具有如下所示的结构：



5 或



在一些实施方案中，X₁₆、X₁₇ 和 X₂₁ 中至少一个位置处的氨基酸为 Y₁。在一些实施方案中，X₁₆ 为 Y₁。

在一些实施方案中，本公开提供如下式(Ia)所示的化合物或其药学上可接受的盐：

R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Z-X₄₀-R₂ (SEQ ID NO: 151)

(Ia)；

其中，R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu，

R₂ 是-NH₂ 或-OH；

X₁ 选自 Tyr 或 His 的氨基酸残基；

X₂ 为 Aib 的氨基酸残基；

X₃ 选自 Gln 或 His 的氨基酸残基；

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基；

X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基；

X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；

X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；

X₁₇ 选自 Glu、Arg、homoArg、Ile、Lys、Gln 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基；

X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基；

X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基；

X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基；

X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基；

X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基；

5 X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；

X₄₀ 选自 Lys 的氨基酸残基或者不存在；

Z 选自 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 146)、
Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 147)、
Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 148) 或
10 Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 149)；

Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基，所述取代基的结构如下所示：-Z₁-Z₂，其中，Z₁ 包含 0-10 个彼此独立地选自 Gly、Glu、γGlu、OEG([2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基)的氨基酸残基，Z₂ 选自 C₁₂₋₃₂ 的脂肪酸。在一些实施方案中，Z₁ 包含(或为)如下所示结构：-(OEG)_a-(γGlu)_b-；其中，a 为
15 0-4 之间的任一整数，b 为 1-2 之间的任一整数。在一些实施方案中，Z₂ 包含(或为)如下所示结构：-CO-(CH₂)_c-COOH，c 为 10-30 之间的任一整数。

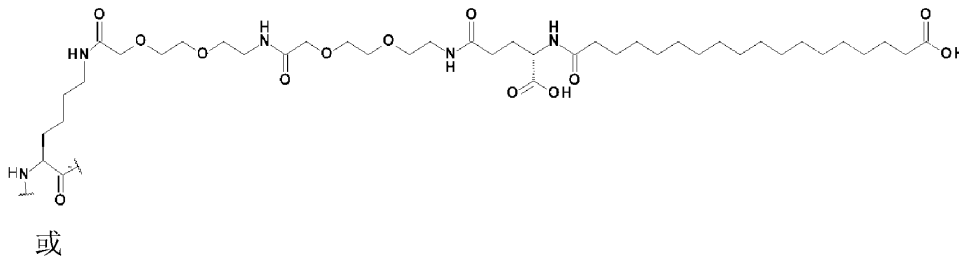
在一些实施方案中，所述取代基的结构如下所示：

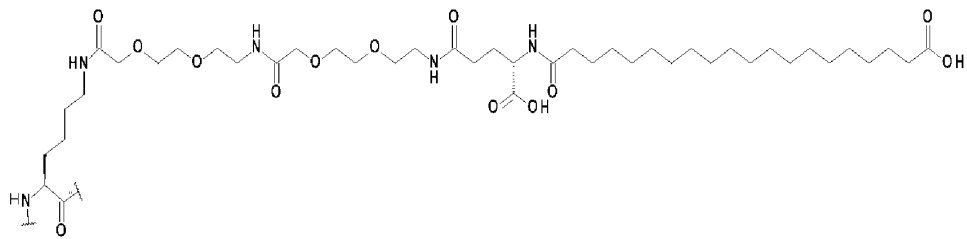
{[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基}_a-(γGlu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH；

其中，a 为 0-4 之间的任一整数，b 为 1-2 之间的任一整数，c 为 10-30 之间的任一整数。一些具体的实施方案中，a 为 1、2 或 3，b 为 1 或 2，c 为 16-20 的任一整数(例如 16、17、18、19、20)。一些具体的实施方案中，a 为 2 或 3，b 为 1 或 2，c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1 或 2，c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1 或 2，c 为 16 或 18。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1，c 为 16 或 18。

25 在一些实施方案中，Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys 残基，所述取代基通过酰胺键与所述 Lys 残基的 ε-氨基共价连接。在一些实施方案中，Y₁ 为 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₆-COOH)、K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH) 或 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₂₀-COOH)。

在一些实施方案中，Y₁ 具有如下所示的结构：





在一些实施方案中，R₁ 是氢。
在一些实施方案中，R₂ 是-NH₂ 或-OH。
5 在一些实施方案中，R₂ 是-NH₂。
在一些实施方案中，Z 为 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 146)。

在一些实施方案中，X₄₀ 是不存在。
在一些实施方案中，Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys 残基。
10 在一些实施方案中，本公开提供如下式(Ib)所示的化合物或其药学上可接受的盐：

R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R₂(SEQ ID NO: 150)

- 15 (Ib);
其中，R₁ 是氢，
R₂ 是-NH₂ 或-OH;
X₁ 选自 Tyr 或 His 的氨基酸残基;
X₂ 为 Aib 的氨基酸残基;
20 X₃ 选自 Gln 或 His 的氨基酸残基;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;
X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;
X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;
25 X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;
X₁₇ 选自 Ile、Lys、Gln 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基;
X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基;
X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基;
X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-
30 氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基;
X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基;

X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基；

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；

Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys 残基，所述取代基的结构如下所示：-Z₁-Z₂，其中，Z₁ 包含 0-10 个彼此独立地选自 Gly、Glu、γGlu、OEG 的氨基酸残基，Z₂ 选自 C₁₂₋₃₂ 的脂肪酸。在一些实施方案中，Z₁ 包含(或为)如下所示结构：-(OEG)_a-(γGlu)_b-；其中，a 为 0-4 之间的任一整数，b 为 1-2 之间的任一整数。在一些实施方案中，Z₂ 包含(或为)如下所示结构：-CO-(CH₂)_c-COOH，c 为 10-30 之间的任一整数。

在一些实施方案中，所述取代基的结构如下所示：

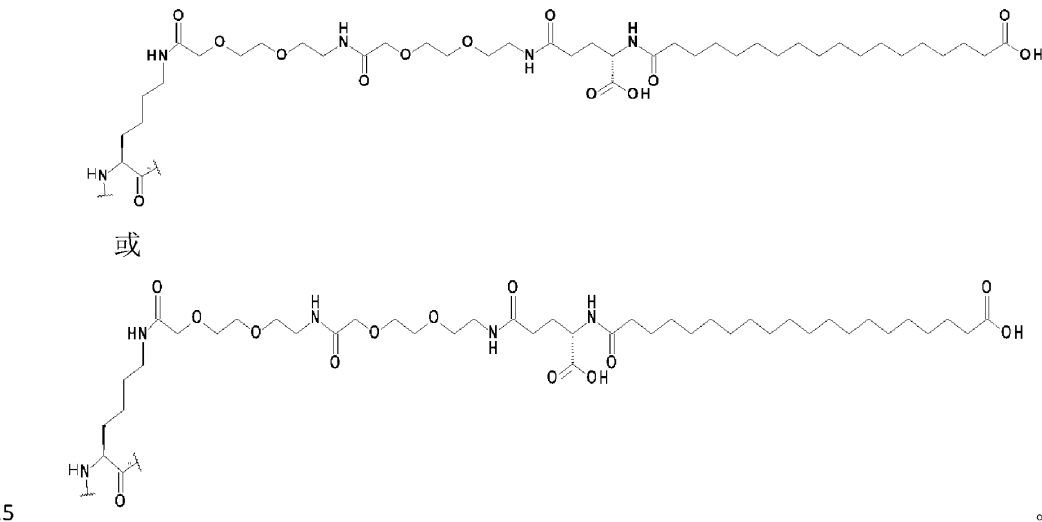
{[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基}_a-(γGlu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH；

其中，a 为 0-4 之间的任一整数，b 为 1-2 之间的任一整数，c 为 10-30 之间的任一整数。

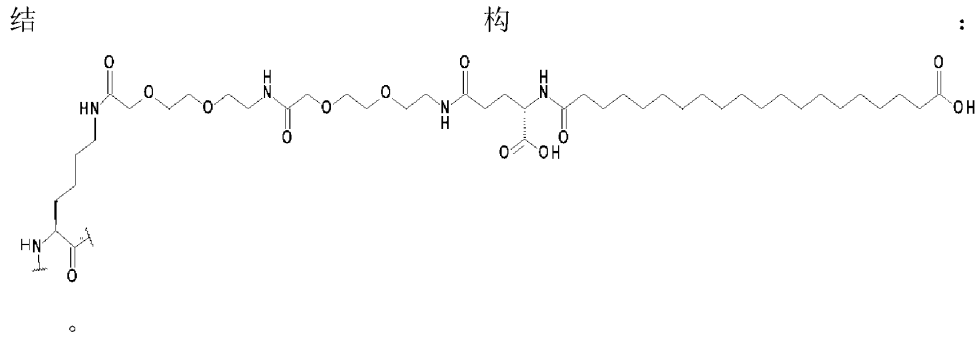
一些具体的实施方案中，a 为 1、2 或 3，b 为 1 或 2，c 为 16-20 的任一整数(例如 16、17、18、19、20)。一些具体的实施方案中，a 为 2 或 3，b 为 1 或 2，c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1 或 2，c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1 或 2，c 为 16 或 18。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1，c 为 16 或 18。

在一些实施方案中，所述取代基通过酰胺键与所述 Lys 残基的 ε-氨基共价连接。在一些实施方案中，Y₁ 为 K(-(OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₆-COOH)，K(-(OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH) 或 K(-(OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₂₀-COOH)。

在一些实施方案中，Y₁ 具有如下所示的结构：



在一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，Y₁ 具有如下所示的



5 在一些实施方案中, 如前述任一项所示结构的化合物, 其中 X₁、X₂ 和 X₃ 选自以下任一项:

- X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His;
- X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln; 或者
- X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln。

10 在一些实施方案中, 如前述任一项所示结构的化合物, X₁、X₂ 和 X₃ 选自:
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His; 或
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln。

在一些实施方案中, 如前述任一项所示结构的化合物, X₁、X₂ 和 X₃ 分别为 His、Aib 和 His。

15 在一些实施方案中, 如前述任一项所示结构的化合物, 其中, X₁₇ 为 Lys 残基。

在一些实施方案中, X₁₇、X₁₈、X₁₉ 和 X₂₀ 选自如下任一项:

- X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln;
- X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 alpha-甲基-Ser;
- X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为异缬氨酸;
- 20 X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丙烷-1-羧酸;
- X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丁烷-1-羧酸;
- X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Aib;
- X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Aib、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln; 和
- X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Gln、和 X₂₀ 为 Gln。

25 在一些实施方案中, 如前述任一项所示结构的化合物, 其中 X₁₇ 为 Gln 残基。

在一些实施方案中, X₁₇、X₁₈、X₁₉ 和 X₂₀ 选自如下任一项:

- X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln;
- X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为异缬氨酸;
- X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丙烷-1-羧酸; 和
- 30 X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丁烷-1-羧酸。

在一些实施方案中, 如前述任一项所示结构的化合物, 其中 X₁₇ 为 alpha-甲

基-Lys。

在一些实施方案中，X₁₇、X₁₈、X₁₉和X₂₀分别为alpha-甲基-Lys、Ala、Ala和Gln。

5 在一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，其中X₁₇为Ile。在一些实施方案中，X₁₇、X₁₈、X₁₉和X₂₀分别为Ile、Ala、Ala和Gln。

在一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，X₁₂是Ile残基。

一些实施方案中，X₁₂、X₁₃和X₁₄选自如下任一项：

X₁₂为Ile、X₁₃为Leu、和X₁₄为Leu；或

X₁₂为Ile、X₁₃为alpha-甲基-Leu、和X₁₄为Leu。

10 一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，其中X₁₂是Lys残基。

一些实施方案中，X₁₂、X₁₃和X₁₄选自如下任一项：

X₁₂为Lys、X₁₃为alpha-甲基-Tyr、和X₁₄为Leu；

X₁₂为Lys、X₁₃为Aib、和X₁₄为Leu；

X₁₂为Lys、X₁₃为Tyr、和X₁₄为alpha-甲基-Leu；和

15 X₁₂为Lys、X₁₃为Tyr、和X₁₄为Leu。

一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，其中X₁₂是alpha-甲基-Lys残基。

一些实施方案中，X₁₂、X₁₃和X₁₄选自如下任一项：

X₁₂为alpha-甲基-Lys、X₁₃为Tyr、和X₁₄为Leu；

20 X₁₂为alpha-甲基-Lys、X₁₃为Leu、和X₁₄为Leu；或

X₁₂为alpha-甲基-Lys、X₁₃为Ile、和X₁₄为Leu。

在一些实施方案中，如前述任一项所示结构的化合物，其中，X₁至X₂₉选自前述(i)~(xi)任一项所示的氨基酸组合。

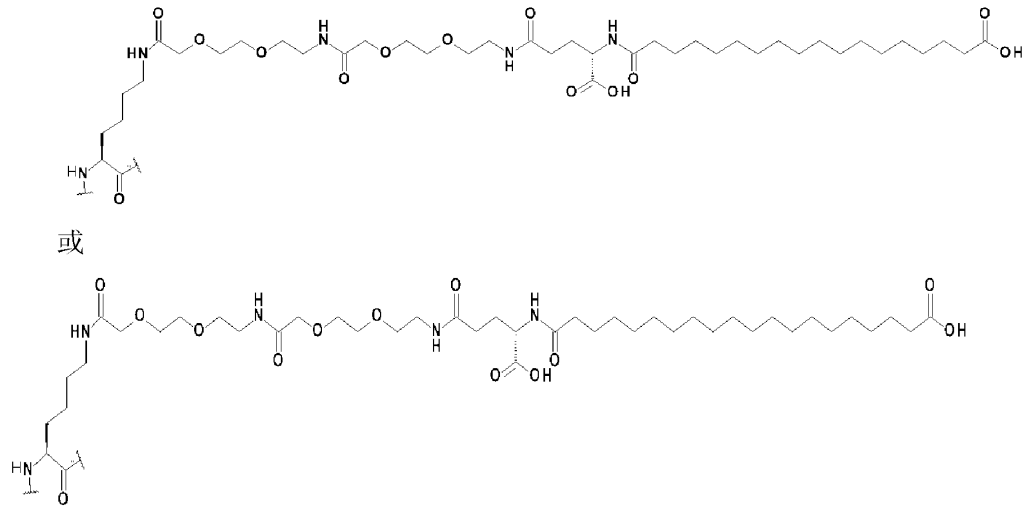
在一些实施方案中，Z选自Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO : 146)、Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO : 147)、Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO : 148)或Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 149)。一些实施方案中，Z为Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 146)。在一些实施方案中，X₄₀选自Lys的氨基酸残基或不存在。一些实施方案中，X₄₀是不存在。在一些实施方案中，R₁是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或pGlu，R₂是-NH₂或-OH。一些实施方案中，R₁是氢，R₂是-NH₂或-OH。在一些实施方案中，Y₁是侧链连接取代基的Lys、Orn、Dap、Dab或Cys残基，所述取代基的结构如下所示：

{[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基}_a-(γGlu)_b-CO-(CH₂)_c-COOH；

35 其中，a为0-4之间的任一整数，b为1-2之间的任一整数，c为10-30之间的任一整数。一些具体的实施方案中，a为1、2或3，b为1或2，c为16-20的

任一整数(例如 16、17、18、19、20)。一些具体的实施方案中，a 为 2 或 3，b 为 1 或 2，c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1 或 2，c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1 或 2，c 为 16 或 18。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1，c 为 16 或 18。

5 在一些实施方案中，所述取代基通过酰胺键与所述 Lys 残基的 ε-氨基共价连接。在一些实施方案中，Y₁ 为 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₆-COOH) 或 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)，所述 Y₁ 具有如下所示的结构：



10

。

在一些实施方案中，所述化合物包含(或为)如下任一项所示的结构：

表 2.化合物序列结构示例

序列	SEQ ID NO:
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLEEY ₁ AAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	49
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLEY ₁ KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	50
H-Aib-HGTFTSDYSK-αY-LEY ₁ KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	51
H-Aib-HGTFTSDYSK-Aib-LEY ₁ KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	52
H-Aib-HGTFTSDYSKY-αL-EY ₁ KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	53
H-Aib-HGTFTSDYSKYLEY ₁ -αK-AAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	54
H-Aib-HGTFTSDYSKYLEY ₁ K-Aib-AQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	55
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLEY ₁ KAAQEFVEWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	56
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-LLEY ₁ KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	57
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLEY ₁ KAQQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	58
Y-Aib-QGTFTSDYS-αK-LLEY ₁ KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	59
H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLEY ₁ KAAQEFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	60

H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEY ₁ QAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	61
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEY ₁ IAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	62
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILEY ₁ KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	63
H-Aib-HGTFTSDYSILLEY ₁ KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	64
H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LEY ₁ KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	65
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEY ₁ KAA- α S-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	66
Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-LLEY ₁ KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	67
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEY ₁ QAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	68
Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-ILEY ₁ KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	69
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILEY ₁ QAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	70
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEY ₁ KAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	71
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILEY ₁ KAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	72
H-Aib-HGTFTSDLS- α K-LLEY ₁ KAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	73
H-Aib-HGTFTSDLS- α K-ILEY ₁ KAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	74
H-Aib-HGTFTSDYSILLEY ₁ KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	75
H-Aib-HGTFTSDLSILLEY ₁ KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	76
H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LEY ₁ KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	77
H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEY ₁ KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	78
H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LEY ₁ KAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	79
H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEY ₁ KAA-Ac4c-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	80
H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEY ₁ KAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	81
H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEY ₁ KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	82
H-Aib-HGTFTSDLSILLEY ₁ KAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	83
H-Aib-HGTFTSDLSILLEY ₁ QAA-Ac4c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	84
H-Aib-HGTFTSDLSILLEY ₁ KAA-Ac3c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	85
H-Aib-HGTFTSDLSILLEY ₁ KAA-Ac4c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	86
H-Aib-HGTFTSDLSILLEY ₁ QAA-Ac3c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	87
H-Aib-HGTFTSDYSILLEY ₁ QAA-Ac3c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	88
H-Aib-HGTFTSDYSILLEY ₁ QAA-Ac4c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	89
H-Aib-HGTFTSDYSILLEY ₁ KAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	90
H-Aib-HGTFTSDYSILLEY ₁ QAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	91
H-Aib-HGTFTSDYSILLEY ₁ QAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH ₂	92
H-Aib-QGTFTSDYSILLEY ₁ KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	93
H-Aib-QGTFTSDYSI- α L-LEY ₁ KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	94
H-Aib-QGTFTSDYSILLEY ₁ KAA-Aib-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	95
H-Aib-QGTFTSDYSI- α L-LEY ₁ KAA-Aib-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ ;	96

表 2 中, α K 是 α -甲基-Lys, α Y 是 α -甲基-Tyr, α L 是 α -甲基-Leu, Iva 是异缬氨酸, e 是 D-Glu, Aib 是 α -氨基异丁酸, Ac3c 是 1-氨基环丙烷-1-羧酸, Ac4c 是 1-氨基环丁烷-1-羧酸;

Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基，所述取代基的结构如下所示：-Z₁-Z₂，其中，Z₁ 包含 0-10 个彼此独立地选自 Gly、Glu、γGlu、OEG 的氨基酸残基，Z₂ 选自 C₁₂₋₃₂ 的脂肪酸。在一些实施方案中，Z₁ 包含(或为)如下所示结构：-(OEG)_a-(γGlu)_b-；其中，a 为 0-4 之间的任一整数，b 为 1-2 之间的任一整数。在一些实施方案中，Z₂ 包含(或为)如下所示结构：-CO-(CH₂)_c-COOH，c 为 10-30 之间的任一整数。

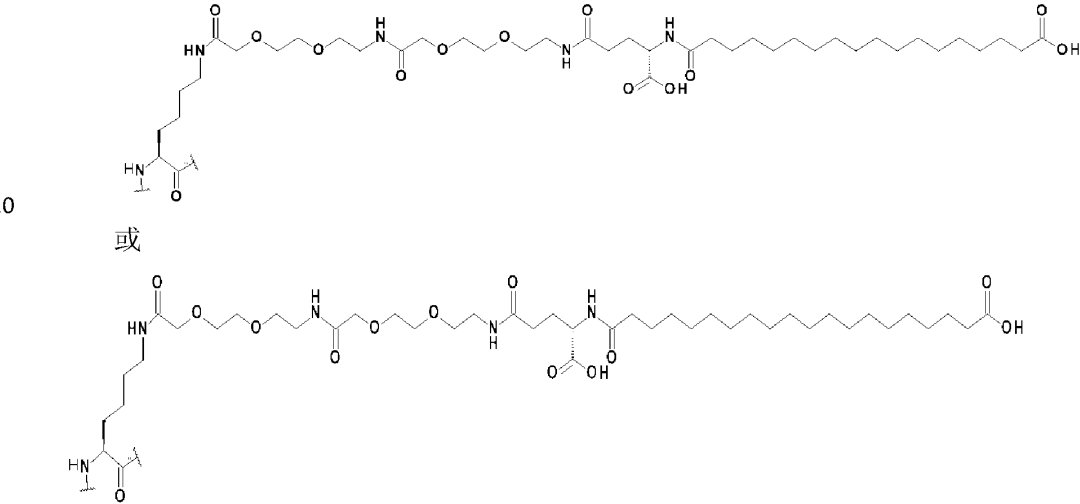
在一些实施方案中，所述取代基的结构如下所示：



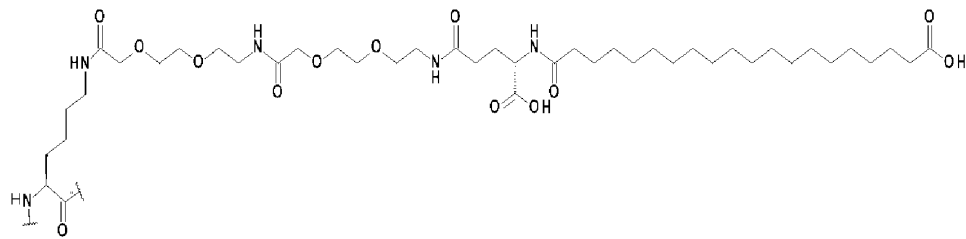
其中，a 为 0-4 之间的任一整数，b 为 1-2 之间的任一整数，c 为 10-30 之间的任一整数。一些具体的实施方案中，a 为 1、2 或 3，b 为 1 或 2，c 为 16-20 的任一整数(例如 16、17、18、19、20)。一些具体的实施方案中，a 为 2 或 3，b 为 1 或 2，c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1 或 2，c 为 16、18 或 20。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1，c 为 16 或 18。一些具体的实施方案中，a 为 2，b 为 1，c 为 16 或 18。

在一些实施方案中，所述取代基通过酰胺键与所述 Lys 残基的 ε-氨基共价连接。在一些实施方案中，Y₁ 为 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₆-COOH)，K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH) 或 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₂₀-COOH)。

在一些实施方案中，Y₁ 具有如下所示的结构：



在一些更为具体的实施方案中，Y₁ 的结构为：



如前所述,αK 又称为 alpha-甲基-Lys,是指 α-甲基取代的 Lys。αY 又称 alpha-甲基-Tyr,是指 α-甲基取代的 Tyr。αL 又称 alpha-甲基-Leu,是指 α-甲基取代的 Leu。Iva 是异缬氨酸 (Isovaline)。e 是 D-Glu,为 D 型的 Glu。Aib 为 α-氨基异丁酸。Ac3c 为 1-氨基环丙烷-1-羧酸,Ac4c 为 1-氨基环丁烷-1-羧酸。

在一些实施方案中,所述化合物包含(或为)如下任一结构:

表 3

编号	序列结构		SEQ ID NO:
0100	H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLEE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-AAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 1	97
0104	H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 2	98
0106	H-Aib-HGTFTSDYSK-αY-LE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 3	99
0107	H-Aib-HGTFTSDYSK-Aib-LE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 4	100
0108	H-Aib-HGTFTSDYSKY-αL-E-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 5	101
0109	H-Aib-HGTFTSDYSKYLE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-αK-AAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 6	102
0110	H-Aib-HGTFTSDYSKYLE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-K-Aib-AQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 7	103
0111	H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLIAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 8	104

0112	H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 9	105
0113	H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAQQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 10	106
0114	Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 11	107
0115	H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 12	108
0117	H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-QAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 13	109
0118	H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-IAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 14	110
0119	H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 15	111
0120	H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 16	112
0125	H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 17	113
0126	H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA- α S-EFVEWLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 18	114
0127	Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 19	115
0128	H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-QAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 20	116
0129	Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-ILE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 21	117

0130	H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-QAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 22	118
0131	H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 23	119
0132	H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 24	120
0133	H-Aib-HGTFTSDLS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 25	121
0134	H-Aib-HGTFTSDLS- α K-ILE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 26	122
0135	H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 27	123
0136	H-Aib-HGTFTSDLSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 28	124
0137	H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 29	125
0138	H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 30	126
0139	H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 31	127
0140	H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Ac4c-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 32	128
0142	H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 33	129
0143	H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 34	130

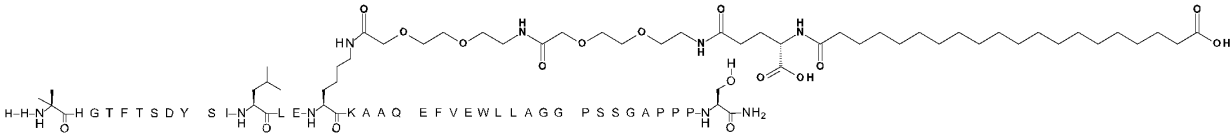
0144	H-Aib-HGTFTSDLSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVE WLLA-e-GPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 35	131
0145	H-Aib-HGTFTSDLSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-QAA-Ac4c-E FVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 36	132
0146	H-Aib-HGTFTSDLSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Ac3c-E FVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 37	133
0147	H-Aib-HGTFTSDLSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Ac4c-E FVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 38	134
0148	H-Aib-HGTFTSDLSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-QAA-Ac3c-E FVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 39	135
0149	H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-QAA-Ac3c-E FVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 40	136
0150	H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-QAA-Ac4c-E FVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 41	137
0151	H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVE WLLA-e-GPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 42	138
0152	H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVE WLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 43	139
0153	H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVE WLLA-e-GPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 44	140
0154	H-Aib-QGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFVE WLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 45	141
0155	H-Aib-QGTFTSDYSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAAQEFV EWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 46	142
0156	H-Aib-QGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Aib-EF VEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	化合物 47	143

0157	H-Aib-QGTFTSDYSI- α L-LE-K(-OEG-OE G- γ Glu-C(O)-(CH ₂) ₁₈ -COOH)-KAA-Aib-E FVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂ 。	化合物 48	144
------	---	--------	-----

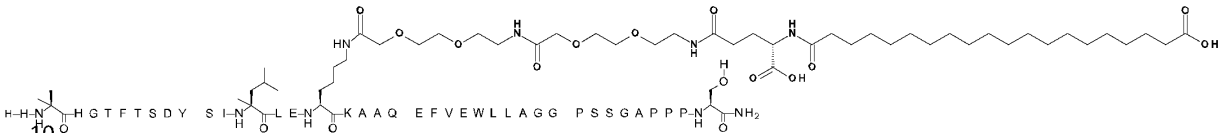
在表 3 中, α K 是 alpha-甲基-Lys, α Y 是 alpha-甲基-Tyr, α L 是 alpha-甲基-Leu, Iva 是异缬氨酸, e 是 D-Glu, Aib 是 α -氨基异丁酸, Ac3c 是 1-氨基环丙烷-1-羧酸, Ac4c 是 1-氨基环丁烷-1-羧酸, OEG 是[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基。

5 示例性结构式如下:

化合物 16



化合物 17



在一些实施方案中, 本公开提供前述任一化合物的可药用盐或溶剂合物。在一些实施方案中, 本公开中任意结构的化合物属于两性化合物, 所属领域技术人员通过公知技术可使用酸性或碱性化合物与之反应成盐, 或通过本领域中已知的技术形成溶剂合物。例如, 溶剂合物是化合物、可药用盐与溶剂(包括但不限于水)之间形成的确定化学计量的复合物。

在一些实施方案中, 本公开提供化合物, 其包含(或为)前述任意化合物中的多肽序列。

在一些实施方案中, 本公开中任意结构的化合物, 具有至少如下具有如下至少一种受体的激动活性: GLP-1 受体、GIP 受体、GCG 受体。

在一些实施方案中, 本公开中任意结构的化合物, 对 GLP-1 受体(GLP-1-R)具有激动剂活性。在一些实施方案中, 前述任一结构的化合物, 对 GIP(GIP-R)受体具有激动剂活性。在一些实施方案中, 前述任一结构的化合物, 对 GCG(GCG-R)受体具有激动剂活性。

在一些实施方案中, 本公开中任意结构的化合物, 具有 GLP-1 受体、GIP 受体和 GCG 受体的激动活性。在一些实施方案中, 本公开中化合物 1~化合物 48 中的任一化合物, 具有 GLP-1 受体、GIP 受体和 GCG 受体的激动活性。

在一些实施方案中, 本公开中任意结构的化合物, 能够激活 GLP-1 受体、

GIP 受体、和/或 GCG 受体。在一些实施方案中，本公开中化合物 1~化合物 48 中的任一化合物，能够激活 GLP-1 受体、GIP 受体、和/或 GCG 受体。

在一些实施方案中，本公开中任意结构的化合物，能够激活 GLP-1 受体、GIP 受体、和 GCG 受体。在一些实施方案中，本公开中化合物 1~化合物 48 中的任一化合物，能够激活 GLP-1 受体、GIP 受体、和 GCG 受体。

如本文所用并且关于 GIP、GLP-1 或 GCG 受体的一种或多种“活性”、“活化”、“激活”等是指如使用本领域中已知的检测法，例如本公开实施例中所提供的检测方法。

在一些实施方案中，体外测定中的活性也可用作化合物活性的量度。EC₅₀ 值可用作激动剂对给定受体效力的数值量度。EC₅₀ 值是在特定测定中实现化合物最大活性一半时所需的化合物浓度的测量值。在本公开的一些实施方案中，例如，当使用测试例中所述的测定法进行评估时，EC₅₀ GLP-1-R 和/或 EC₅₀ GIP-R 和/或 EC₅₀ GCG-R 小于 10.0nM、小于 8.0nM、小于 5.0nM、小于 3.0nM、小于 1.0nM、小于 0.9nM、小于 0.8nM、小于 0.7nM、小于 0.6nM、小于 0.5nM、小于 0.4nM、小于 0.3nM、小于 0.2nM、小于 0.1nM、小于 0.09nM、小于 0.08nM、小于 0.07nM、小于 0.06nM、小于 0.05nM、小于 0.04nM、小于 0.03nM、小于 0.02nM、小于 0.01nM、小于 0.009nM、小于 0.008nM、小于 0.007nM、小于 0.006nM、小于 0.005nM、小于 0.004nM、小于 0.003nM 或小于 0.002nM。

在一些实施方案中，本公开中任意结构的化合物，本公开中任意结构的化合物，具有提高的减重效果。例如，本公开中化合物 1~化合物 48 中的任一化合物，在 DIO 小鼠、DIO 大鼠体和/或 db/db 小鼠体内具有更好的减重效果。在一些实施方案中，本公开中任意结构的化合物，具有比 LY3437943 分子提高的减重效果。

在一些实施方案中，本公开中的化合物具有较好的安全性。例如，本公开中的化合物(例如化合物 16、或化合物 17)在施用于 DIO 小鼠后，使 DIO 小鼠的体重降低于正常饮食(chow)小鼠的体重 80%以上。在一些实施方案中，本公开中的化合物具有增加的给药窗口。例如，与 LY3437943 相比，具有增加的给药窗口。在一些实施方案中，本公开中的化合物具有提高的最大安全剂量。例如，本公开中化合物的最大安全剂量是 LY3437943 的至少 1 倍、至少 2 倍、至少 3 倍、至少 4 倍、至少 5 倍等。

在一些实施方案中，本公开中的化合物降低肝脏重量、肾周脂肪重量、腹股沟脂肪、和/或附睾脂肪。例如，本公开中化合物 1-化合物 48 所示化合物降低实施例 4 所示 DIO 小鼠模型，或实施例 5 所示 DIO 大鼠模型的肝脏重量、肾周脂肪重量、腹股沟脂肪、和/或附睾脂肪。

在一些实施方案中，本公开中的化合物降低受试者的谷丙转氨酶(ALT)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、血清甘油三酯(TG)

和/或血清总胆固醇(TC)。例如，本公开中化合物 1-化合物 48 所示化合物降低实施例 4 所示 DIO 小鼠模型，或实施例 5 所示 DIO 大鼠模型的 ALT、HDL、LDL、血清 TG 和/或血清 TC。

5 在一些实施方案中，本公开中任意结构的化合物，具有改善的溶解度。在一些实施方案中，本公开中化合物 1~化合物 48 中的任一化合物，具有改善的溶解度。在一些实施方案中，本公开中的化合物 17、18 在溶媒中的溶解度 ≥ 20 毫克/毫升。

10 在一些实施方案中，本公开中任意结构的化合物，具有改进的化学和/或物理稳定性。在一些实施方案中，本公开中化合物 1~化合物 48 中的任一化合物，具有改进的化学和/或物理稳定性。在一些实施方案中，本公开中的化合物 17、18 溶解于溶媒后，25 度条件下孵育 28 天后溶液维持澄清透明状态。

在一些实施方案中，本公开中任意结构的化合物，具有改善的药代动力学性质。在一些实施方案中，本公开中化合物 1~化合物 48 中的任一化合物，具有改善的药代动力学性质。

15 本公开中化合物可以利用本领域中已经的检测法，测定其药代动力学参数。例如，曲线下面积(AUC)、清除率(CL)、半衰期($T_{1/2}$)等。在一些实施方案中，利用本公开实施例中提供的方法检测化合物的对药物的药代动力学性质。

20 在一些实施方案中，本公开中任意结构的化合物，具有延长的半衰期。例如与天然的 GLP-1、GIP 或 GCG 相比。在一些实施方案中，本公开中化合物 1~化合物 48 中的任一化合物，具有延长的半衰期。示例性地，本公开中化合物的半衰期 ≥ 30 min, 40 min, 45 min, 50 min, 1 h, 1.5 h, 1.8 h, 2 h, 2.2 h, 2.5 h, 2.8 h, 3.0 h, 3.2 h, 3.5 h, 3.8 h, 4.0 h, 4.2 h, 4.5 h, 4.8 h, 5.0 h, 5.2 h, 5.5 h, 5.8 h, 6.0 h, 6.2 h, 6.5 h, 6.8 h, 7.0 h, 7.2 h, 7.5 h, 7.8 h, 8.0 h, 8.2 h, 8.5 h, 8.8 h, 9.0 h, 9.2 h, 9.5 h, 9.8 h, 10.0 h, 10.2 h, 10.5 h, 10.8 h, 11.0 h, 11.2 h, 25 11.5 h, 11.8 h, 12.0 h, 12.2 h, 12.5 h, 12.8 h, 13.0 h, 13.2 h, 13.5 h, 13.8 h, 14.0 h, 14.2 h, 14.5 h, 14.8 h, 15.0 h, 15.2 h, 15.5 h, 15.8 h, 16.0 h, 16.5 h, 16.0 h, 17.0 h, 17.5 h, 18.0 h, 18.5 h, 19.0 h, 19.5 h, 20.0 h, 25 h, 30 h, 40 h, 50 h, 60 h, 70 h, 80 h, 90 h, 100 h, 120 h, 150 h, 200 h 等(包含上述任意点值之间的任意范围)。

30 在一些实施方案中，本公开提供的化合物是一种对人类GIP和GCG受体具有激动剂活性的GLP-1类似物的衍生物，其对人类GLP-1受体，人类GIP受体和人类GCG受体具有三重激动剂作用。在一些实施方案中，本公开的一些化合物与本领域内的其它三激动剂相比具有更强的减轻体重的疗效。在一些实施方案中，本公开的一些化合物具有极高的血浆稳定性。

35

GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂

在一些实施方案中，本公开提供 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂，其包含前述任一所示结构的化合物或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂，具有 GLP-1 受体、GIP 受体和 GCG 受体的激动活性。

5 在一些实施方案中，所述 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂，能够激活 GLP-1 受体、GIP 受体、和/或 GCG 受体。

在一些实施方案中，所述 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂，能够激活 GLP-1 受体、GIP 受体、和 GCG 受体。

10 在一些实施方案中，体外测定中的活性也可用作化合物活性的量度。EC₅₀ 值可用作激动剂对给定受体效力的数值量度。EC₅₀ 值是在特定测定中实现化合物最大活性一半时所需的化合物浓度的测量值。在本公开的一些实施方案中，例如，当使用测试例中所述的测定法进行评估时，EC₅₀ GLP-1-R 和/或 EC₅₀ GIP-R 和/或 EC₅₀ GCG-R 小于 10.0nM、小于 8.0nM、小于 5.0nM、小于 3.0nM、小于 1.0nM、小于 0.9nM、小于 0.8nM、小于 0.7nM、小于 0.6nM、小于 0.5nM、小于 0.4nM、
15 小于 0.3nM、小于 0.2nM、小于 0.1nM、小于 0.09nM、小于 0.08nM、小于 0.07nM、小于 0.06nM、小于 0.05nM、小于 0.04nM、小于 0.03nM、小于 0.02nM、小于 0.01nM、小于 0.009nM、小于 0.008nM、小于 0.007nM、小于 0.006nM、小于 0.005nM、小于 0.004nM、小于 0.003nM 或小于 0.002nM。

20 在一些实施方案中，所述 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂，具有改善的溶解度。

在一些实施方案中，所述 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂，具有改进的化学和/或物理稳定性。

在一些实施方案中，所述 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂，具有改善的药代动力学性质。

25 本公开中化合物可以利用本领域中已经的检测法，测定其药代动力学参数。例如，曲线下面积(AUC)、清除率(CL)、半衰期(T_{1/2})等。在一些实施方案中，利用本公开实施例中的方法检测化合物的对药物的药代动力学性质。

30 在一些实施方案中，所述 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂，具有延长的半衰期。例如与天然的 GLP-1、GIP 或 GCG 相比。在一些实施方案中，本公开中化合物 1~化合物 48 中的任一化合物，具有延长的半衰期。示例性地，本公开中化合物的半衰期≥30 min, 40 min, 45 min, 50 min, 1 h, 1.5 h, 1.8 h, 2 h, 2.2 h, 2.5 h, 2.8 h, 3.0 h, 3.2 h, 3.5 h, 3.8 h, 4.0 h, 4.2 h, 4.5 h, 4.8 h, 5.0 h, 5.2 h, 5.5 h, 5.8 h, 6.0 h, 6.2 h, 6.5 h, 6.8 h, 7.0 h, 7.2 h, 7.5 h, 7.8 h, 8.0 h, 8.2 h, 8.5 h, 8.8 h, 9.0 h, 9.2 h, 9.5 h, 9.8 h, 10.0 h, 10.2 h, 10.5 h, 10.8 h, 11.0 h,
35 11.2 h, 11.5 h, 11.8 h, 12.0 h, 12.2 h, 12.5 h, 12.8 h, 13.0 h, 13.2 h, 13.5 h, 13.8 h, 14.0 h, 14.2 h, 14.5 h, 14.8 h, 15.0 h, 15.2 h, 15.5 h, 15.8 h, 16.0 h,

16.5 h, 16.0 h, 17.0 h, 17.5 h, 18.0 h, 18.5 h, 19.0 h, 19.5 h, 20.0 h, 25 h, 30 h, 40 h, 50 h, 60 h, 70 h, 80 h, 90 h, 100 h, 120 h, 150 h, 200 h 等(包含上述任意点值之间的任意范围)。

5 **药物组合物**

在另一方面，本公开提供了一种药物组合物，包含前述任意结构的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物、或前述任一种 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂。

在一些实施方案中，所述药物组合物进一步包含药学上可接受的赋形剂或药物载体。

10 在一些实施方案中，所述药物组合物中包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物、或 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂。在一些实施方案中，所述药物组合物单位剂量中可含有 0.01 至 99 重量%的前述化合物或其可药学用盐或溶剂合物，或药物组合物单位剂量中含前述化合物或其可药学用盐或溶剂合物的量为 0.1-2000 mg，在一些实施方案中为 1-1000 mg。

15

医药用途及治疗方法

在另一方面，本公开提供了前述化合物或其可药学用盐、GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂或药物组合物作为药物的用途。

一些实施方案中，本公开提供了前述化合物或其可药学用盐，
20 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂或药物组合物在制备用于预防和/或治疗代谢紊乱相关疾病或病症的药物中的用途。

在一些实施方案中，所述代谢紊乱相关疾病或病症包括糖尿病、糖尿病相关病症、肥胖症、肥胖相关病症、体重控制、代谢功能障碍相关的脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)。

25 一些实施方案中，本公开提供了预防或治疗疾病的方法，包括向有需要的受试者施用前述化合物或其可药学用盐、GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂或药物组合物。

一些实施方案中，本公开还提供了一种预防和/或治疗代谢紊乱相关疾病或病症的方法，其包括向有需要的受试者施用前述化合物或其可药学用盐。

30 在一些实施方案中，所述代谢紊乱相关疾病或病症包括糖尿病、糖尿病相关病症、肥胖症、肥胖相关病症、体重控制、代谢功能障碍相关的脂肪性肝病。

一些实施方案中，本公开提供前述化合物或其可药学用盐、三激动剂或药物组合物的如下任一种用途：

35 (i)例如通过减少食物摄入量、增加能量消耗、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；

(ii)成功减肥(无论是药物引起的还是饮食和运动引起的)后的体重维持一即，

防止成功减肥后的体重增加。

(iii)预防和/或治疗所有形式的糖尿病。

(iv)延缓或预防糖尿病进展。

一些实施方案中，本公开提供前述化合物或其可药学用盐、三激动剂或药物

5 组合物的如下任一种用途：

(1) 用于激活 GLP-1 受体、GIP 受体和 GCG 受体，

(2) 制备用于激活 GLP-1 受体、GIP 受体和 GCG 受体的药物，

(3) 作为预防和/或治疗疾病的药物，

(4) 制备用于预防和/或治疗疾病的药物，

10 (5) 用于预防和/或治疗代谢紊乱相关疾病或病症，

(6) 制备用于预防和/或治疗代谢紊乱相关疾病或病症的药物。

在一些实施方案中，所述代谢紊乱相关疾病或病症包括糖尿病、糖尿病相关病症、肥胖症、体重控制、代谢功能障碍相关的脂肪性肝病。

15 制备方法

在另一方面，本公开提供制备前述化合物或其药学上可接受的盐，或 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂的方法。

在一些实施方案中，所述方法为化学合成方法。

20 在一些实施方案中，所述方法还包含纯化或分离化合物或其药学上可接受的盐，或 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂的步骤。

在一些实施方案中，所述化学合成方法为固相合成法。在一些实施方案中，可以通过经典的肽合成，例如使用 t-Boc 或 Fmoc 化学法的固相合成法或其他确立的技术，来生产本文所述的化合物、三激动剂或其片段，参见，例如，Greene 和 Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza “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。在一些实施方案中，用于制备所述化合物或 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂的方法包括固相肽合成步骤。

30 在一些实施方案中，如本文所述的化合物或 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂可以通过重组方法来产生，即通过培养含有编码化合物或 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂肽序列的 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) 以及哺乳动物 BHK 或 CHO 细胞系。

35 作为非限制性示例，本公开提供的化合物及其衍生物采用 Fmoc-tBu 固相合成的方法得到，合成载体为 Rink-amide MBHA (西安蓝晓科技) 树脂，合成过程

中所使用氨基酸衍生物的 α -氨基由 Fmoc 基团(芴甲酰羰基)保护, 氨基酸的侧链根据官能团的不同选取以下保护基团: 例如, 半胱氨酸侧链巯基、谷氨酰胺侧链酰胺、组氨酸侧链咪唑基由 Trt(三苯甲基)保护、精氨酸侧链胍基由 Pbf(2,2,4,6,7-五甲基二氢化苯并呋喃-5-磺酰基)保护, 色氨酸侧链吲哚基、赖氨酸侧链氨基由 Boc(叔丁氧羰基)保护, 苏氨酸侧链羟基、酪氨酸侧链苯酚基、丝氨酸侧链羟基由 t-Bu(叔丁基)保护, 谷氨酸和天冬氨酸侧链羧基由 OtBu(叔丁酯)保护等。合成过程中, 首先将多肽 C-末端氨基酸残基的羧基以酰胺键的形式缩合至高分子不溶性 Rink-amide MBHA 树脂上, 然后用含 20% 4-甲基哌啶的氮,氮-二甲基甲酰胺(DMF)溶液脱去 α -氨基上的 Fmoc 保护基团, 接着该固相载体与序列中下一个氨基酸衍生物在过量情况下进行缩合反应形成酰胺键以接长肽链。重复缩合→洗涤→去保护→洗涤→下一轮氨基酸缩合的操作以达到所要合成的多肽链长度, 最后用三氟乙酸: 水: 三异丙基硅烷(90: 5: 5, v: v: v)的混合溶液与树脂反应将多肽从固相载体上裂解下来, 再由甲基叔丁基醚沉降后得到多肽衍生物的固体粗品。粗品肽固体由含 0.1%三氟乙酸的乙腈/水混合溶液溶解后由 C-18 反相制备色谱柱纯化分离后得到多肽及其衍生物的纯品。

特定实施方案

通过以下非限制性实施方案进一步描述本公开的技术方案:

1. 一种如下式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐:

$R_1-X_1-X_2-X_3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X_{10}-Ser-X_{12}-X_{13}-X_{14}-Glu-X_{16}-X_{17}-X_{18}-X_{19}-X_{20}-X_{21}-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X_{27}-X_{28}-X_{29}-Z-X_{40}-R_2$ (SEQ ID NO: 145) (I);

其中, R_1 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu, R_2 是-NH₂ 或-OH;

X_1 选自 Tyr 或 His 的氨基酸残基;

X_2 为 Aib 的氨基酸残基;

X_3 选自 Gln 或 His 的氨基酸残基;

X_{10} 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;

X_{12} 选自 Lys、 α -甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;

X_{13} 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、 α -甲基-Tyr 或 α -甲基-Leu 的氨基酸残基;

X_{14} 选自 Leu 或 α -甲基-Leu 的氨基酸残基;

X_{16} 选自 Glu、Lys 的氨基酸残基或 Y_1 ;

X_{17} 选自 Glu、Arg、homoArg、Ile、Lys、Gln、 α -甲基-Lys 的氨基酸残基或 Y_1 ;

X_{18} 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基;

X_{19} 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基;

X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基；

X₂₁ 选自 Glu 的氨基酸残基或 Y₁；

X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基；

5 X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基；

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；

X₄₀ 选自 Lys 的氨基酸残基、Y₁ 或者不存在；

Z 选自 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 146)、
Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 147)、
10 Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 148) 或
Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 149)；

Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。

2. 根据实施方案 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其为如下式(Ia)所示的化合物或其药学上可接受的盐：

15 R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Z-X₄₀-R₂
(Ia)；

其中，R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu，
R₂ 是-NH₂ 或-OH；

20 X₁ 选自 Tyr 或 His 的氨基酸残基；

X₂ 为 Aib 的氨基酸残基；

X₃ 选自 Gln 或 His 的氨基酸残基；

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基；

X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基；

25 X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；

X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；

X₁₇ 选自 Glu、Arg、homoArg、Ile、Lys、Gln 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基；

30 X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基；

X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基；

X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基；

X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基；

35 X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基；

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；

X₄₀ 选自 Lys 的氨基酸残基或者不存在；

Z 选自 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 146)、
Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 147)、
Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 148) 或
5 Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 149)；

Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。

3. 根据实施方案 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其为如下式(Ib)
所示的化合物或其药学上可接受的盐:

R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂
10 0-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R
2(SEQ ID NO: 150)

(Ib);

其中, R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu,
R₂ 是-NH₂ 或-OH;

15 X₁ 选自 Tyr 或 His 的氨基酸残基;

X₂ 为 Aib 的氨基酸残基;

X₃ 选自 Gln 或 His 的氨基酸残基;

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;

X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;

20 X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残
基;

X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;

X₁₇ 选自 Ile、Lys、Gln 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基;

X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基;

25 X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基;

X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-
氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基;

X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基;

X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基;

30 X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;

Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。

4. 根据实施方案 1-3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁、
X₂ 和 X₃ 选自以下任一项:

X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His;

35 X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln; 或者

X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln。

5. 根据实施方案 1-3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_1 为 His、 X_2 为 Aib、和 X_3 为 His; 或者
 X_1 为 His、 X_2 为 Aib、和 X_3 为 Gln。
6. 根据实施方案 1-3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_1 为 His、 X_2 为 Aib、和 X_3 为 His。
7. 根据实施方案 1-6 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{17} 为 Lys 残基。
8. 根据实施方案 1-6 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{17} 为 Gln 残基。
9. 根据实施方案 1-6 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{17} 为 α -甲基-Lys 残基。
10. 根据实施方案 1-6 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{17} 为 Ile 残基。
11. 根据实施方案 1-10 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{18} 为 Ala 残基。
12. 根据实施方案 1-11 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{19} 为 Ala 残基。
13. 根据实施方案 1-12 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{20} 为 Gln 残基。
14. 根据实施方案 1-12 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{20} 为 Aib 残基。
15. 根据实施方案 1-12 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{20} 为异缬氨酸残基。
16. 根据实施方案 1-12 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{20} 为 α -甲基-Ser 残基。
17. 根据实施方案 1-12 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{20} 为 1-氨基环丁烷-1-羧酸残基。
18. 根据实施方案 1-12 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{20} 为 1-氨基环丙烷-1-羧酸残基。
19. 根据实施方案 1-6 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X_{17} 、 X_{18} 、 X_{19} 和 X_{20} 选自如下任一项:
 X_{17} 为 Lys、 X_{18} 为 Ala、 X_{19} 为 Ala、和 X_{20} 为 Gln;
 X_{17} 为 Lys、 X_{18} 为 Ala、 X_{19} 为 Ala、和 X_{20} 为 α -甲基-Ser;
 X_{17} 为 Lys、 X_{18} 为 Ala、 X_{19} 为 Ala、和 X_{20} 为异缬氨酸;
 X_{17} 为 Lys、 X_{18} 为 Ala、 X_{19} 为 Ala、和 X_{20} 为 1-氨基环丙烷-1-羧酸;
 X_{17} 为 Lys、 X_{18} 为 Ala、 X_{19} 为 Ala、和 X_{20} 为 1-氨基环丁烷-1-羧酸;

- X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Aib;
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Aib、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln;
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Gln、和 X₂₀ 为 Gln;
X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln;
5 X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为异缬氨酸;
X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丙烷-1-羧酸;
X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丁烷-1-羧酸;
X₁₇ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln; 或
X₁₇ 为 Ile、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln。
10 20. 根据实施方案 1-19 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys 残基。
21. 根据实施方案 1-19 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁₂ 为 Ile 残基。
22. 根据实施方案 1-19 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中
15 X₁₂ 为 Lys 残基。
23. 根据实施方案 1-22 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁₃ 为 Leu 残基。
24. 根据实施方案 1-22 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁₃ 为 alpha-甲基-Leu 残基。
20 25. 根据实施方案 1-22 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁₃ 为 Ile 残基。
26. 根据实施方案 1-22 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁₃ 为 Tyr 残基。
27. 根据实施方案 1-22 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中
25 X₁₃ 为 Aib 残基。
28. 根据实施方案 1-22 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁₃ 为 alpha-甲基-Tyr 残基。
29. 根据实施方案 1-22 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁₄ 为 Leu 残基。
30 30. 根据实施方案 1-22 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁₄ 为 alpha-甲基-Leu 残基。
31. 根据实施方案 1-19 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁₂、X₁₃ 和 X₁₄ 选自如下任一项:
X₁₂ 为 Ile、X₁₃ 为 Leu、和 X₁₄ 为 Leu;
35 X₁₂ 为 Ile、X₁₃ 为 alpha-甲基-Leu、和 X₁₄ 为 Leu;
X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 alpha-甲基-Tyr、和 X₁₄ 为 Leu;

X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 Aib、和 X₁₄ 为 Leu;

X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 Tyr、和 X₁₄ 为 alpha-甲基-Leu;

X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 Tyr、和 X₁₄ 为 Leu;

X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₃ 为 Tyr、和 X₁₄ 为 Leu;

5 X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₃ 为 Leu、和 X₁₄ 为 Leu; 或

X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₃ 为 Ile、和 X₁₄ 为 Leu;。

32. 根据实施方案 1-31 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₂₇ 为 Ile 残基。

33. 根据实施方案 1-31 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中
10 X₂₇ 为 Leu 残基。

34. 根据实施方案 1-33 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₂₈ 为 Ala 残基。

35. 根据实施方案 1-33 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₂₈ 为 Glu 残基。

15 36. 根据实施方案 1-35 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₂₉ 为 Gly 残基。

37. 根据实施方案 1-35 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₂₉ 为 D-Glu 残基。

38. 根据实施方案 1-37 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其为如下式(Ib)所示的化合物或其药学上可接受的盐:

R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R₂(SEQ ID NO: 150)

(Ib);

25 其中, R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu, R₂ 是-NH₂ 或-OH;

X₁、X₂ 和 X₃ 选自以下任一项:

X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His;

X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln; 或者

30 X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln;

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;

X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;

X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;

35 X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;

X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基;

- X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基;
X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基;
X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基;
- 5 X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基;
X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基;
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;
Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。
39. 根据实施方案 38 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:
- 10 X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His; 或者
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln。
40. 根据实施方案 38 或 39 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His; 或者
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln;
- 15 X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基,
X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基,
X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基,
X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基,
- 20 X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基,
X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基,
X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基,
X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基,
X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基,
- 25 X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基,
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基。
41. 根据实施方案 38-40 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:
X₁ 为 His,
X₂ 为 Aib,
- 30 X₃ 为 His,
X₁₀ 为 Tyr 的氨基酸残基,
X₁₂ 选自 Lys 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基,
X₁₃ 选自 Aib、Ile 或 alpha-甲基-Tyr 的氨基酸残基,
X₁₄ 为 Leu 的氨基酸残基,
- 35 X₁₇ 为 Lys 的氨基酸残基,
X₁₈ 为 Ala 的氨基酸残基,

- X₁₉ 为 Ala 的氨基酸残基,
X₂₀ 为 Gln 的氨基酸残基,
X₂₇ 为 Leu 的氨基酸残基,
X₂₈ 为 Ala 的氨基酸残基,
5 X₂₉ 为 Gly 的氨基酸残基。
42. 根据实施方案 38-40 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:
X₁ 为 His,
X₂ 为 Aib,
X₃ 为 His 或 Gln,
10 X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基,
X₁₂ 选自 α -甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基,
X₁₃ 为 Leu 的氨基酸残基,
X₁₄ 为 Leu 的氨基酸残基,
X₁₇ 为 Lys 的氨基酸残基,
15 X₁₈ 为 Ala 的氨基酸残基,
X₁₉ 为 Ala 的氨基酸残基,
X₂₀ 为 Gln 的氨基酸残基,
X₂₇ 为 Leu 的氨基酸残基,
X₂₈ 为 Ala 的氨基酸残基,
20 X₂₉ 为 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基。
43. 根据实施方案 38-40 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:
X₁ 为 His,
X₂ 为 Aib,
X₃ 为 His 或 Gln,
25 X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基,
X₁₂ 为 Ile 的氨基酸残基,
X₁₃ 为 α -甲基-Leu 的氨基酸残基,
X₁₄ 为 Leu 的氨基酸残基,
X₁₇ 为 Lys 的氨基酸残基,
30 X₁₈ 为 Ala 的氨基酸残基,
X₁₉ 为 Ala 的氨基酸残基,
X₂₀ 为 Gln 的氨基酸残基,
X₂₇ 为 Leu 的氨基酸残基,
X₂₈ 为 Ala 的氨基酸残基,
35 X₂₉ 为 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基。
44. 根据实施方案 38 或 39 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项：

X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His；

X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln；或

X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln；

5 X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基，

X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基，

X₁₃ 选自 Ile、Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基，

X₁₄ 选自 Leu 氨基酸残基，

X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基，

10 X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，

X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基，

X₂₀ 选自 Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸氨基酸残基，

X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基，

15 X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基，

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基。

45. 根据实施方案 44 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

X₁ 为 His，

X₂ 为 Aib，

20 X₃ 为 His 或 Gln，

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基，

X₁₂ 为 Ile 的氨基酸残基，

X₁₃ 选自 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基，

X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基，

25 X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基，

X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，

X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基，

X₂₀ 选自 Aib 或异缬氨酸的氨基酸残基，

X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基，

30 X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，

X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基。

46. 根据实施方案 44 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

X₁-X₂-X₃ 选自 His-Aib-His、His-Aib-Gln 或 Tyr-Aib-Gln，

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基，

35 X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基，

X₁₃ 选自 Leu 的氨基酸残基，

- X₁₄选自 Leu 的氨基酸残基,
X₁₇选自 Lys 的氨基酸残基,
X₁₈选自 Ala 的氨基酸残基,
X₁₉选自 Ala 的氨基酸残基,
5 X₂₀选自 Aib、异缬氨酸、 α -甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸氨基酸残基,
X₂₇选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基,
X₂₈选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基,
X₂₉选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基。
10 47. 根据实施方案 44 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:
X₁、X₂、和 X₃选自以下任一项:
X₁为 His、X₂为 Aib、和 X₃为 His; 或
X₁为 Tyr、X₂为 Aib、和 X₃为 Gln;
X₁₀选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基,
15 X₁₂选自 α -甲基-Lys 的氨基酸残基,
X₁₃选自 Ile 的氨基酸残基,
X₁₄选自 Leu 的氨基酸残基,
X₁₇选自 Lys 的氨基酸残基,
X₁₈选自 Ala 的氨基酸残基,
20 X₁₉选自 Ala 的氨基酸残基,
X₂₀选自异缬氨酸的氨基酸残基,
X₂₇选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基,
X₂₈选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基,
X₂₉选自 Gly 的氨基酸残基。
25 48. 根据实施方案 44-47 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:
X₁为 His; X₂为 Aib; X₃为 His 或 Gln。
49. 根据实施方案 1-37 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其包含如下式(Ib)所示的化合物或其药学上可接受的盐:
R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂
30 0-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R₂(SEQ ID NO: 150)
(Ib);
其中, R₁是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu,
R₂是-NH₂或-OH;
35 X₁为 His;
X₂为 Aib;

- X₃ 为 His;
X₁₀ 选自 Tyr 的氨基酸残基;
X₁₂ 选自 Lys 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基;
X₁₃ 选自 Tyr 的氨基酸残基;
5 X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;
X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基;
X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基;
X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基;
X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基;
10 X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基;
X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基;
X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基;
Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。
50. 根据实施方案 49 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁₈ 选自
15 Ala 的氨基酸残基。
51. 根据实施方案 49 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₁₉ 选自
Ala 的氨基酸残基。
52. 根据实施方案 1-37 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其为如下
式(Ib)所示的化合物或其药学上可接受的盐:
20 R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-
Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R₂
(SEQ ID NO: 150) (Ib);
其中, R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu,
R₂ 是-NH₂ 或-OH;
25 X₁ 为 His;
X₂ 为 Aib;
X₃ 为 His;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;
X₁₂ 选自 Ile 的氨基酸残基;
30 X₁₃ 选自 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;
X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基;
X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基;
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基;
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基;
35 X₂₀ 选自 Gln、Aib、1-氨基环丁烷-1-羧酸或异缬氨酸的氨基酸残基;
X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基;

X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基;

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;

Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。

53. 根据实施方案 1-37 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其为如下式(Ib)所示的化合物或其药学上可接受的盐:

R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R₂(SEQ ID NO: 150)

(Ib);

10 其中, R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu, R₂ 是-NH₂ 或-OH;

X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项:

X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His;

X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln; 或

15 X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln;

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;

X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;

X₁₃ 选自 Leu 的氨基酸残基;

X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基;

20 X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基;

X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基;

X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基;

X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基;

25 X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基;

X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基;

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;

Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。

54. 根据实施方案 53 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₂₀ 选自 Gln 残基。

55. 根据实施方案 53 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₂₀ 选自 Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基。

56. 根据实施方案 53 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₂₀ 选自异缬氨酸的氨基酸残基。

57. 根据实施方案 53 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X₂₀ 选自

1-氨基环丙烷-1-羧酸的氨基酸残基。

58. 根据实施方案 53 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 X₂₀ 选自 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基。

59. 根据实施方案 53-58 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中
5 X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His 或 Gln。

60. 根据实施方案 1-37 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其包含如下式(Ib)所示的化合物或其药学上可接受的盐：

R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R
10 ₂(SEQ ID NO: 150) (Ib);

其中，R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu，
R₂ 是-NH₂ 或-OH；

X₁ 为 His，

X₂ 为 Aib，

15 X₃ 为 His，

X₁₀ 选自 Tyr 的氨基酸残基，

X₁₂ 选自 Lys 的氨基酸残基，

X₁₃ 选自 alpha-甲基-Tyr 或 Aib 的氨基酸残基；

X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基，

20 X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基，

X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，

X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基，

X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基，

X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基，

25 X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，

X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基；

Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。

61. 根据实施方案 1-37 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其包含如下式(Ib)所示的化合物或其药学上可接受的盐：

30 R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R
₂(SEQ ID NO: 150)

(Ib);

其中，R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu，

35 R₂ 是-NH₂ 或-OH；

X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项：

X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His；或

X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln；

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基，

X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基，

5 X₁₃ 选自 Ile 的氨基酸残基；

X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基，

X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基，

X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，

X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基，

10 X₂₀ 选自 Gln 或异缬氨酸的氨基酸残基，

X₂₇ 选自 Leu 或 Ile 的氨基酸残基，

X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基，

X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基；

Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。

15 62. 根据实施方案 61 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 X₁-X₂-X₃ 为 His-Aib-His。

63. 根据实施方案 1-37 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其为如下式(Ib)所示的化合物或其药学上可接受的盐：

R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R₂(SEQ ID NO: 150) (Ib)；

其中，R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu，R₂ 是-NH₂ 或-OH；

X₁ 为 His，

25 X₂ 为 Aib，

X₃ 为 His，

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基，

X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基，

X₁₃ 选自 Ile、Leu、或 Tyr 的氨基酸残基，

30 X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基，

X₁₇ 选自 Ile、Gln 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基，

X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基，

X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基，

X₂₀ 选自 Gln、异缬氨酸、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基，

35 X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基，

X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基,

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;

Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。

64. 根据实施方案 63 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

5 X₁ 为 His,

X₂ 为 Aib,

X₃ 为 His,

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基,

X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基,

10 X₁₃ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基,

X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基,

X₁₇ 选自 Gln 的氨基酸残基,

X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基,

X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基,

15 X₂₀ 选自 Gln、异缬氨酸、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基,

X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基,

X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基,

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基。

20 65. 根据实施方案 63 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

X₁ 为 His,

X₂ 为 Aib,

X₃ 为 His,

X₁₀ 选自 Tyr 的氨基酸残基,

25 X₁₂ 选自 Lys 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基,

X₁₃ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基,

X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基,

X₁₇ 选自 Ile 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基,

X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基,

30 X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基,

X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基,

X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基,

X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基,

X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基。

35 66. 根据实施方案 63-65 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基。

67. 根据实施方案 63-64 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:
X₂₀ 选自异缬氨酸、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基。

68. 根据实施方案 1-74 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中
Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys 残基, 所述取代基通过酰胺键与所述 Lys 残基的 ε-
5 氨基共价连接

69. 根据实施方案 1-68 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:
所述取代基的结构如下所示:



其中, a 为 0-4 之间的任一整数, b 为 1-2 之间的任一整数, c 为 10-30 之间的
10 任一整数。

70. 根据实施方案 69 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中: a 为 1、
2 或 3, b 为 1 或 2, c 为 16-20。

71. 根据实施方案 69 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中: a 为 2 或
3, b 为 1 或 2, c 为 16-20。

72. 根据实施方案 69 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中: a 为 2 或
15 3, b 为 1 或 2, c 为 16、18 或 20。

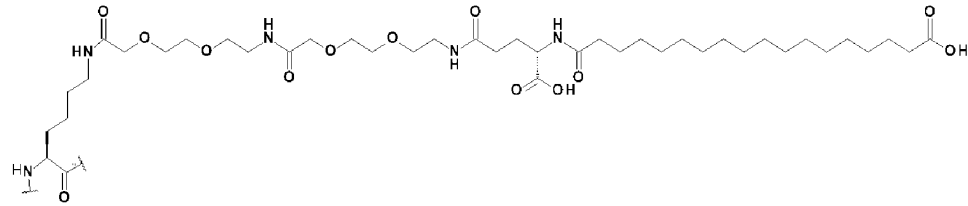
73. 根据实施方案 69 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中: a 为 2,
b 为 1 或 2, c 为 16、18 或 20。

74. 根据实施方案 69 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中: a 为 2,
20 b 为 1 或 2, c 为 16 或 18。

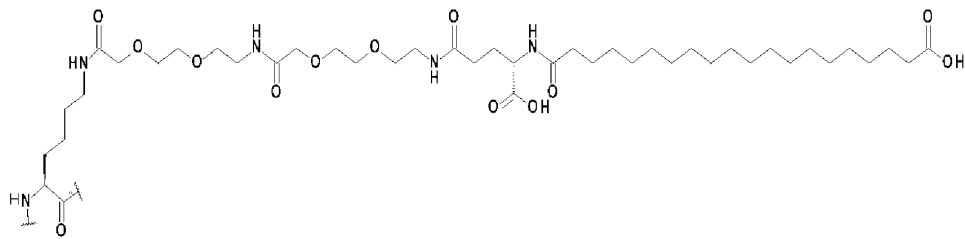
75. 根据实施方案 69 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中: a 为 2,
b 为 1, c 为 16 或 18。

76. 根据实施方案 1-75 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

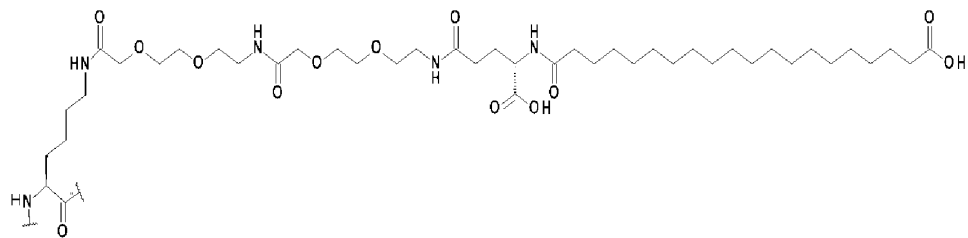
Y₁ 为 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₆-COOH)或 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-
25 (CH₂)₁₈-COOH), 该基团具有如下所示的结构:



或



77. 根据实施方案 1-76 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y₁ 为



78. 根据实施方案 1-77 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₁ 是氢。

79. 根据实施方案 1-78 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂ 是-NH₂ 或-OH。

80. 根据实施方案 79 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₂ 是-NH₂。

81. 根据实施方案 1-80 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自化合物 1~化合物 48 中的任一化合物。

82. 根据实施方案 1-81 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有 GLP-1 受体、GIP 受体和 GCG 受体的三重激动活性。

83. 根据实施方案 1-81 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有延长的半衰期。

84. 根据实施方案 1-81 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有改善的溶解度、物理稳定性和/或化学稳定性。

85. 根据实施方案 1-84 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

86. GLP-1/GIP/GCG 受体的三激动剂, 其包含如实施方案 1-84 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

附图说明

图 1 示出了饮食诱导肥胖(DIO)小鼠皮下注射化合物后在不同时间(天)的体重变化(%)结果。

图 2 示出了本公开中饮食诱导肥胖(DIO)小鼠皮下注射化合物后的体重(g)随时间的变化结果。

图 3 示出了饮食诱导肥胖(DIO)大鼠皮下注射化合物后的体重(g)随时间的变化结果。

5 图 4 示出了饮食诱导肥胖(DIO)大鼠皮下注射化合物后在不同时间(天)的体重变化(%)结果。

图 5 示出了饮食诱导肥胖(DIO)大鼠皮下注射化合物后的每天摄食量随时间变化的曲线图。

10 图 6 示出了饮食诱导肥胖(DIO)大鼠皮下注射化合物后的累计摄食量随时间变化的曲线图。

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

在本公开的上下文中，希腊字母可用其符号或相应的书面名称表示，例如：

15 α =alpha; β =beta; ϵ =epsilon; γ =gamma; ω =omega; 等等。

本文使用术语“化合物”来表示分子实体，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。因此，化合物可以是肽或其衍生物，只要该化合物包含所定义的结构元件和/或功能元件即可。

20 术语“多肽”是指两个或更多个氨基酸的序列。“多肽”还可包括在 N 末端和/或 C 末端位置的氨基酸延长以及/或者在 N 末端和/或 C 末端位置的截短。通常，氨基酸残基可用其全名、其单字母代码和/或其三字母代码来表示。这三种方式完全等效。

本公开的上下文中，“多肽”、“化合物”、“多肽化合物”可互换地使用。

25 氨基酸是含有氨基和羧酸基团并任选地含有一个或多个常常被称为侧链的额外基团的分子。

术语“氨基酸”包括蛋白型(proteinogenic)(或天然)氨基酸(其中 20 种标准氨基酸)以及非蛋白型(或非天然)氨基酸。蛋白型氨基酸是天然地并入蛋白质中的氨基酸。标准氨基酸是由遗传密码编码的氨基酸。非蛋白型氨基酸或者不存在于蛋白质中，或者不通过标准细胞机制产生(例如，它们可能已经经历翻译后修饰)。非蛋白型氨基酸的非限制性实例是 Aib(α -氨基异丁酸或 2-氨基异丁酸)、正亮氨酸(Nle)、正缬氨酸以及蛋白型氨基酸的 D-异构体。D-Ala 是 D-型丙氨酸， $-\alpha$ L-为 α 位甲基化修饰亮氨酸， α S 为 α 位甲基化修饰的丝氨酸， α K 为 α 位甲基化修饰的赖氨酸等。

35 “天然的氨基酸”是指 20 种常规氨基酸(即丙氨酸(A)，半胱氨酸(C)，天冬氨酸(D)，谷氨酸(E)，苯丙氨酸(F)，甘氨酸(G)，组氨酸(H)，异亮氨酸(I)，赖氨酸

(K), 亮氨酸(L), 甲硫氨酸(M), 天冬酰胺(N), 脯氨酸(P), 谷氨酰胺(Q), 精氨酸(R), 丝氨酸(S), 苏氨酸(T), 缬氨酸(V), 色氨酸(W)和酪氨酸(Y)。

“非天然氨基酸”是指不是天然编码的或在任何生物体的遗传密码中发现的氨基酸。它们可以是例如纯合成的化合物。非天然氨基酸的实例包括但不限于, 5 羟基脯氨酸, γ -羧基谷氨酸, O-磷酸丝氨酸, 氮杂环丁烷羧酸, 2-氨基己二酸, 3-氨基己二酸, β -丙氨酸, 氨基丙酸, 2-氨基丁酸, 4-氨基丁酸, 6-氨基己酸, 2-氨基庚酸, 2-氨基异丁酸, 3-氨基异丁酸, 2-氨基庚二酸, 叔丁基甘氨酸, 2, 4-二氨基异丁酸(Dap), 锁链素(desmosine), 2, 2'-二氨基庚二酸, 2, 3-二氨基丙酸(Dab), N-乙基甘氨酸, N-甲基甘氨酸, N-乙基天冬酰胺, 高脯氨酸, 羟基赖氨酸, 10 别羟基赖氨酸(allo-hydroxylysine), 3-羟基脯氨酸, 4-羟基脯氨酸, 异锁链素(isodesmosine), 别异亮氨酸, N-甲基丙氨酸, N-甲基甘氨酸, N-甲基异亮氨酸, N-甲基戊基甘氨酸, N-甲基缬氨酸, 萘基丙氨酸(naphthalanine), 正缬氨酸, 正亮氨酸, 鸟氨酸(Orn), D-鸟氨酸, D-精氨酸, 对氨基苯丙氨酸, 戊基甘氨酸, 吡啶酸(pipicollic acid)和硫代脯氨酸。此外, 还包括天然氨基酸或非天然氨基酸的 C-末端羧基, N-末端氨基和/或其侧链官能团被化学修饰。 15

术语激动剂定义为激活所讨论的受体类型的物质, 例如, 本公开上下文中使用的术语 GLP-1/GIP/GCG 三激动剂指可以同时激活 GLP-1 受体, GIP 受体和 GCG 受体的物质或配体。

术语“天然 GLP-1”是指包含人 GLP-1 (7-36 或 7-37)序列的肽, 术语“天然 20 GIP”是指包含人 GIP 序列(1-42)序列的肽, 术语“天然 GCG”是指包含人 GCG 序列(1-29)序列的肽。术语“GLP-1”, “GIP ”或者 “GCG”如果没有进一步解释, 则分别指天然 GLP-1, 天然 GIP 或天然 GCG。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团, 其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团, 优选含有 1 至 8 个碳原子的烷基, 更优选 1 至 6 个碳原子的烷基, 最更优选 1 至 3 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正 25 丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3- 35 乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基, 及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基, 非限制性实施例

包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基，本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用盐”是指本发明化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

“给予”、“施用”和“处理”当应用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或生物流体时，是指外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体的接触，例如治疗、药物代谢动力学、诊断、研究和实验方法。细胞的处理包括试剂与细胞的接触，以及试剂与流体的接触，其中所述流体与细胞接触。“给予”、“施用”和“处理”还意指通过试剂、诊断、结合组合物或通过另一种细胞体外和离体处理例如细胞。当应用于人、兽医学或研究受试者时，是指治疗处理、预防或预防性措施，研究和诊断应用。

“治疗”意指给予受试者内用或外用治疗剂，例如包含本公开的任一种结合蛋白或其药物组合物作为治疗剂，所述受试者已经患有、疑似患有、倾向于患有或多种代谢相关疾病或其症状，而已知所述治疗剂对这些症状具有治疗作用。

通常,在受治疗受试者或群体中以有效缓解一种或多种疾病症状的量给予治疗剂,无论是通过诱导这类症状退化还是抑制这类症状发展到任何临床能测量的程度。有效缓解任何具体疾病症状的治疗剂的量(也称作“治疗有效量”)可根据多种因素变化,例如受试者的疾病状态、年龄和体重,以及药物在受试者产生需要疗效的能力。通过医生或其它专业卫生保健人士通常用于评价该症状的严重性或进展状况的任何临床检测方法,可评价疾病症状是否已被减轻。尽管本公开的实施方案(例如治疗方法或制品)在缓解某个受试者中目标疾病症状方面可能无效,但是根据本领域已知的任何统计学检验方法如 Student t 检验、卡方检验、依据 Mann 和 Whitney 的 U 检验、Kruskal-Wallis 检验(H 检验)、Jonckheere-Terpstra 检验和 Wilcoxon 检验确定,其在统计学显著数目的受试者中应当减轻目标疾病症状。

“有效量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于受试者的有效量可依据以下因素而变化:如待治疗的病症、受试者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。本公开的受试者可以是动物或人类受试者。

“药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括当与活性成分组合时,允许该成分保留生物学活性并且不具有预期治疗目的的任何材料。例子包括但不限于任何标准药物载体,例如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳剂如油/水乳剂、和各种类型的润湿剂。在一些实施例中,用于气雾剂或肠胃外施用的稀释剂是磷酸盐缓冲盐水(PBS)或生理(0.9%)盐水。包含此类载体的组合物通过众所周知的常规方法配制(参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, A.Gennaro, 编辑, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990; 以及 R Remington, The Science and Practice of Pharmacy 第 20 版 Mack Publishing, 2000)。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。“和/或”应视为特定揭示两种指定特征或组分中的每一者具有或不具有另一者。因此,诸如本公开中“A 和/或 B”的词组中所用的术语“和/或”包括“A 及 B”、“A 或 B”、“A”(单独)及“B”(单独)。除非上下文另外清楚要求,否则在整个说明书和权利要求书中,应将词语“包含”、“具有”、“包括”等理解为具有包含意义,而不是排他性或穷举性意义;也即,“包括但不限于”的意义。

本公开的“受试者”、“患者”可以是哺乳动物,包括人或非人哺乳动物,例如非人灵长类(例如猿、旧世界猴子或新世界猴子)、家畜动物(例如牛或猪)、伴侣动物(例如犬或猫)或实验动物例如啮齿动物(例如小鼠或大鼠)。

具体实施方式

为了更详细的说明本发明,本说明书提供了下列具体实施方案,但本发明的

方案并非仅限于此。

实施例 1. 制备目标化合物

1. 实验试剂

表 4

序号	试剂	来源
1	Rink-amide MBHA 树脂	西安蓝晓科技
2	HATU	苏州昊帆生物
3	Fmoc-Aib-OH	吉尔生化
4	Fmoc-L-Lys(Mtt)-OH	吉尔生化
5	氮，氮-二甲基甲酰胺	国药试剂
6	二氯甲烷	国药试剂
7	三氟乙酸	TCI Chemicals
8	三异丙基硅烷	TCI Chemicals
9	六氟异丙醇	TCI Chemicals
10	乙腈	Merck-Millipore
11	二异丙基乙胺	TCI Chemicals
12	4-甲基哌啶	TCI Chemicals
13	甲基叔丁基醚	TCI Chemicals
14	Fmoc-L-alpha-Methyl-Lys(Boc)-OH	吉尔生化
15	Fmoc-L-alpha-Methyl-Leu-OH	吉尔生化
16	Boc-L-Tyr(tBu)-OH	吉尔生化
17	4-甲基吗啉	TCI Chemicals
18	Fmoc-L-alpha-methyl-Ser(tBu)-OH	吉尔生化
19	Fmoc-L-Glu-OtBu	吉尔生化
20	Fmoc-AEEA-OH	吉尔生化
21	Boc-L-His(Trt)-OH	吉尔生化
22	二十烷二酸单叔丁酯	强耀生物
23	Fmoc-L-alpha-methyl-Tyr(tBu)-OH	吉尔生化
24	Fmoc-Ac3c-OH	吉尔生化
25	Fmoc-Ac4c-OH	吉尔生化

5

2. 实验仪器

表 5

序号	仪器	来源
1	H-CLASS 分析型超高效液相色谱	WATERS

2	Angilent Q-TOF 6530 LC-MS	Angilent
3	Labconco 多功能冻干机	Thermo-Fisher Scientific
4	Prep150 制备型高效液相色谱	WATERS
5	多通道高速离心机	希格玛
6	Prelude-X 多肽全自动合成仪	Gyros Protein Technologies

3.1 编号 0100 化合物的化学合成

在 Prelude-X 全自动多肽合成仪上使用苄氧羰基(Fmoc)/叔丁基(t-Bu)合成法完成化合物 0100 的化学合成，其中树脂选用取代度为 0.54 mmole/g 的 Rink-amide MBHA 树脂，连接脂肪酸修饰位点选用氨基酸残基为 Fmoc-L-Lys(Mtt)-OH, N-端氨基酸选用 Boc-L-His(Trt)-OH。在氨基酸缩合步骤前，使用含 20% 4-甲基吡啶的 DMF 溶液脱除 Fmoc 基团(反应 2 次，每次 8 分钟)。所有标准氨基酸缩合使用等摩尔比的 Fmoc 氨基酸，HATU 和 2 倍当量 4-甲基吗啉，在超过理论肽载量 10 倍当量下室温缩合 25 分钟。例外是偶联至 Cα-甲基化氨基酸，需进行二次或三次缩合，每次 60 分钟以确保缩合完全。在完成上述肽-树脂的延伸后，用二氯甲烷洗涤树脂肽后加入六氟异丙醇/二氯甲烷混合溶液(30% 六氟异丙醇，10 mL)，室温下振荡反应 45 分钟后抽除，再加入六氟异丙醇/二氯甲烷的混合溶液(30%，10 mL)，室温下振荡反应 45 分钟后抽除，反应结束后用 DMF 洗涤树脂 3 次。在相同的多肽合成仪上使用 Fmoc/tBu 固相合成策略以延伸赖氨酸侧链的额外偶联/脱保护循环涉及 Fmoc-AEEA-OH(2 次)，Fmoc-L-Glu-OtBu(1 次)和二十烷二酸单叔丁酯(1 次)。缩合使用等摩尔比的 Fmoc 氨基酸，HATU 和 2 倍当量 4-甲基吗啉，在超过理论肽载量 10 倍当量下室温缩合 25 分钟。例外是偶联二十烷二酸单叔丁酯，需在室温下缩合至少 3 小时以确保缩合完全。

合成完成后，将得到的树脂肽依次用 DMF，DCM 洗涤 3 次后进行真空干燥，后加入新鲜配制的裂解液 10 mL(三氟乙酸：三异丙基硅烷：水=90：5：5，v：v：v)在室温下振荡反应 3-4 个小时。反应结束后过滤，用三氟乙酸洗涤树脂 2 次，合并滤液后加入大量甲基叔丁基醚析出粗品肽固体，离心除去上清液后得到化合物编号为 0100 的粗品肽。将粗品肽溶于含有 20%乙酸/水的混合溶剂中，经过 0.22 um 膜过滤后用 WATERS Prep150 LC 反相高效液相色谱系统进行分离，流动相为 A (0.1%三氟乙酸，10%乙腈，水溶液)和 B(0.1%三氟乙酸，90%乙腈，水溶液)。其中，色谱柱为 X-SELECT OBD C-18(WATERS)反相色谱柱，纯化过程中色谱仪检测波长设定为 220 nm，流速为 15-20 mL/min。收集产物相关馏分冻干后得到化合物编号 0100 的多肽纯品，收率约 16%。多肽纯品通过分析型超高效液相色谱和液相色谱/质谱联用确定纯度及化合物身份，其中纯度为 94.83%，化合物实测分子量为 4934.5。

3.2 本公开中其余化合物的化学合成

采用化合物 0100 的实验方案合成其余的化合物，其中 N 端氨基酸根据序列的不同可选择 Boc-L-Tyr(tBu)-OH 或 Boc-L-His(Trt)-OH，并用分析型超高效液相色谱和液相色谱/质谱联用确定纯度和化合物分子量，具体如下表 6 所示：

表 6 化合物纯度和分子量

化合物编号	实测分子量	纯度
0104	4933.5	97.18%
0106	4933.5	96.91%
0107	4840.5	96.06%
0108	4933.5	96.82%
0109	4933.6	97.75%
0110	4933.5	96.69%
0111	4933.6	97.66%
0112	4883.6	93.14%
0113	4990.6	94.25%
0114	4900.6	99.50%
0115	4991.6	95.98%
0117	4883.5	97.07%
0118	4868.5	93.00%
0119	4883.5	96.89%
0120	4854.2	98.03%
0125	4868.7	95.58%
0126	4914.7	99.27%
0127	4870.6	93.21%
0128	4853.6	99.50%
0129	4870.6	86.65%
0130	4853.6	93.33%
0131	4912.6	87.55%
0132	4912.6	92.10%
0133	4862.6	97.95%
0134	4861.6	97.21%
0135	4824.6	92.44%
0136	4774.6	98.08%
0137	4838.6	99.02%
0138	4788.6	99.09%
0139	4940.6	86.75%
0140	4786.6	95.39%

0142	4889.6	95.29%
0143	4817.6	94.97%
0144	4875.6	91.68%
0145	4844.6	94.81%
0146	4830.6	90.58%
0147	4844.6	88.49%
0148	4830.5	93.74%
0149	4880.6	92.76%
0150	4894.5	91.27%
0151	4926.6	95.15%
0152	4853.5	93.06%
0153	4925.5	88.34%
0154	4844.5	96.53%
0155	4858.6	92.72%
0156	4801.5	96.82%
0157	4815.6	93.26%

实施例 2. 检测化合物在人类胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1R), 人类血糖
依赖性促胰岛素多肽受体(GIPR)及人类胰高血糖素受体(GCGR)的激动剂活性

本实施例的目的是检测待测化合物在人类胰高血糖素样肽-1 受体, 人类血
糖依赖性促胰岛素多肽受体和人类胰高血糖素受体的激动剂活性。

2.1 实验方法:

在表达 GIPR、GLP-1R 和 GCGR 的 CHO-K1 克隆细胞系中测定功能活性。
在 10 μ L 测定体积中, 在补充有 5% FBS(胎牛血清, Gibco, 10099141), 0.1%
Casein(Sigma, C4765), 0.25 mM IBMX(Selleck, S5836)的 DMEM/F12 1:1 (HyClone,
SH30023.01) 中稀释多肽(8~10 个点, 10 倍稀释)。SV 96-well plate(Cisbio,
66PL96025)中加入各受体细胞(5000 细胞/孔)并用配置的多肽孵育, 孵育条件为
37°C, 30 分钟。使用 cAMP-GS dynamic HTRF 测定试剂盒 (Cisbio, 62AM4PEJ)
定量测定所得的细胞内 cAMP 的增加。简言之, 通过添加在细胞裂解缓冲液中的
cAMP-d2 缀合物, 随后添加抗体抗 cAMP-Eu 穴状化合物(也在细胞裂解缓冲液中),
检测细胞内的 cAMP 水平。所得的竞争测定在室温下孵育至少 60 分钟, 且然后
使用具有在 320 nm 处的激发和在 665 nm 和 620 nm 处的发射的 Tecan Infinite F
Plex 仪器检测。所测数据(在 665 nm/620 nm 处的发射*10000)与存在的 cAMP 的
量成反比并使用 cAMP 标准曲线转化成每孔的 cAMP 含量。

将在每孔中生成的 cAMP 量转化成人用 GLP-1(7-36)-NH₂、人 GCG(1-29)或
人 GIP(1-42)-NH₂ (购自 sigma)观察到的最大应答的百分比。使用最大应答百分比
vs.添加的多肽浓度, 通过非线性回归分析推导相对 EC₅₀ 值, 拟合至四参数对数

方程中。具体数据参加下表 7-1~表 7-8。LY3437943 分子参见 WO2019/125938 实施例 12，前述专利通过引用全文并入本公开。

表 7-1

化合物	人类 GLP-1R 活性 (EC ₅₀ nM)	人类 GIPR 活性 (EC ₅₀ nM)	人类 GCGR 活性 (EC ₅₀ nM)
天然 GLP-1	0.003	N/A	N/A
天然 GIP	N/A	0.001	N/A
天然 GCG	N/A	N/A	0.010
0104	0.010	0.016	0.037
0106	0.030	0.027	0.095
0107	0.016	0.014	0.274
0108	0.014	0.078	0.315
0109	0.011	0.027	0.031
0110	0.016	0.043	0.044

5

表 7-2

天然 GLP-1	0.005	N/A	N/A
天然 GIP	N/A	0.0003	N/A
天然 GCG	N/A	N/A	0.087
LY3437943	0.080	0.002	0.412
0111	0.015	0.024	0.552
0112	0.031	0.005	0.087
0113	0.032	0.015	5.911
0114	0.178	0.010	0.330
0115	0.023	0.051	0.425
0117	0.059	0.003	0.125
0118	0.073	0.004	0.132
0119	0.023	0.005	0.087
0120	0.026	0.002	0.121

表 7-3

天然 GLP-1	0.002	N/A	N/A
天然 GIP	N/A	0.0003	N/A
天然 GCG	N/A	N/A	0.009
0125	0.032	0.002	0.071
0126	0.008	0.002	0.008

表 7-4

天然 GLP-1	0.006	N/A	N/A
天然 GIP	N/A	0.0001	N/A
天然 GCG	N/A	N/A	0.014
0127	0.132	0.0007	0.037
0128	0.040	0.0005	0.031
0129	0.159	0.002	0.067
0130	0.048	0.0005	0.030
0131	0.020	0.0007	0.026
0132	0.024	0.001	0.030

表 7-5

天然 GLP-1	0.002	N/A	N/A
天然 GIP	N/A	0.0006	N/A
天然 GCG	N/A	N/A	0.040
0133	0.016	0.002	0.030
0134	0.017	0.002	0.025
0135	0.013	0.001	0.019
0136	0.014	0.001	0.039
0137	0.013	0.001	0.047
0138	0.019	0.0006	0.055

5

表 7-6

天然 GLP-1	0.009	N/A	N/A
天然 GIP	N/A	0.002	N/A
天然 GCG	N/A	N/A	0.032
0139	0.043	0.007	0.430
0142	0.058	0.007	0.490
0143	0.090	0.004	0.423
0144	0.035	0.012	0.311

表 7-7

天然 GLP-1	0.006	N/A	N/A
天然 GIP	N/A	0.001	N/A
天然 GCG	N/A	N/A	0.014
0145	0.057	0.003	0.143
0146	0.033	0.009	0.146

0147	0.035	0.005	0.041
0148	0.060	0.006	0.549
0149	0.071	0.004	0.301
0150	0.076	0.002	0.076
0151	0.037	0.004	0.055

表 7-8

天然 GLP-1	0.005	N/A	N/A
天然 GIP	N/A	0.005	N/A
天然 GCG	N/A	N/A	0.019
0152	0.054	0.009	0.290
0153	0.051	0.010	0.334
0154	0.033	0.031	1.621
0155	0.036	0.014	3.655
0156	0.015	0.019	0.566
0157	0.017	0.008	1.333

由上述结果可知,本公开提供的多肽分子具有较好的 GLP-1R、GIPR 和 GCGR 的激动活性。

实施例 3. 检测化合物在小鼠体内药代动力学特性

以雄性 C57 小鼠为受试动物, 分别单次静脉注射目标化合物, 检测化合物在 C57 小鼠体内 (血浆) 的药代动力学特征。

3.1 试验方法:

雄性 C57 小鼠, 体重 25g 左右, 周龄 4-6 周。使用 1×PBS 溶解溶液配制得到多肽化合物溶液后, 按照 200 nmol/kg 的剂量以静脉注射的方式完成给药, 每个化合物给药 3 只动物。在输注结束后 5min、15min、0.5h、1h、2h、4h、6h、24h、48h 和 72h 时间点各采血 60 μL, 转移至含有 EDTA-K2 抗凝的离心管中。全血样本在 4 °C 下 4000 g 速度离心 5 min, 分离获得血浆, 血浆样本储存在-80° C 冷冻保存。

样本前处理方法: 取 30 μL 血浆样本, 加入 120 μL 含有 1 ng/mL 内标维拉帕米的 0.1%甲酸甲醇溶液, 涡旋 5 min, 低温 10000 rpm 离心 10 min, 取上清液 70 μL, 加入 70 μL 水, 混合均匀, 进 LC-MS 仪器分析。

LC-MS 分析方法: (1)色谱条件: 流动相 A 和 B 分别为 0.1%甲酸水溶液和 0.1%甲酸乙腈溶液; 采用梯度洗脱模式; 流速 0.5 mL/min; 进样量 10 μL; 色谱柱为 nanomicro Unisil C18aq (4.6 mm×150 mm, 5 μm); 柱温: 40 °C。(2)质谱条件: 质谱采用电喷雾离子源 (ESI), 正离子分析模式, 多反应监测 (MRM) 扫

描方式。

数据处理采用 SCIEX OS（Version 2.1.6）软件定量血药浓度数据，采用 PKSolver（Version 2.0）软件计算药动力学参数。

3.2 试验结果

5 表 8. 小鼠给药化合物(200 nmol/kg)的药代动力学参数比较

化合物编号	AUC(inf) (h nmol/L)	C0 (nmol/L)	CLp (mL/min/kg)	T1/2 (h)
0119	55886	6166	0.058	13.0
0120	94062	9928	0.034	14.7
0121	20343	3415	0.163	6.8
0104	30935	4217	0.108	11.5
0123	67881	5142	0.049	7.9
0125	96054	5788	0.035	14.6
0126	102555	7167	0.033	10.1
0131	22484	5978	0.148	10.2
0137	20469	5023	0.163	8.8
0138	18465	3277	0.181	8.2
0140	28880	5041	0.115	9.3
0141	22598	4889	0.148	7.5
0145	25767	8800	0.129	7.7
0139	41636	4732	0.081	11.9
0142	36284	5595	0.092	10.5
0143	70359	7554	0.047	13.7
0144	29304	4013	0.114	9.7

由上述结果可知，本公开中的多肽分子具有较长的半衰期。

实施例 4. 评估化合物在饮食诱导肥胖(DIO)小鼠模型中的体内药效

本实施例利用高脂饮食诱导建立的 DIO 小鼠模型，评价皮下注射部分本公
10 开中的化合物后对 DIO 小鼠肥胖及糖尿病相关指标的影响及改善情况。

4.1 实验方法: 采购经过高脂饮食诱导的肥胖雄性 C57BL/6J 小鼠(周龄 23-24

周,购自北京维通利华实验动物技术有限公司),是以 60% 高脂饮食(RD D12492) 喂养 6 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠,直至体重达到 45-50g,得到 DIO 模型小鼠。动物抵达设施并经一周的适应性喂养后,根据体重随机分组后分别颈部皮下注射给予溶媒(模型组), LY3437943, 化合物 15, 化合物 16, 化合物 17 以及化合物 18。

5 化合物给药剂量为 10 nmol/kg, 给药频率为每天一次皮下注射给药共 24 天, 每组含 5 只 DIO 小鼠。根据实验设计, 每天下午 3 点或给药前称量并记录每只小鼠的体重, 计算每组小鼠体重平均值, 并绘制体重随时间变化的曲线图。实验结束后取出小鼠各个部位的脂肪及其它脏器称重记录。

4.2 实验结果: DIO 小鼠皮下注射化合物后在不同时间(天)下的体重变化 (%) 结果如图 1 所示。变化(%)是指小鼠接受注射后体重下降的百分比。例如, 第 15 天的体重变化(%)是指注射后第 1 天和第 15 天之间的体重下降百分比(%)。与给予溶媒的受试组相比, 给予 LY3437943 及本公开中化合物 15, 16, 17 和 18 后对 DIO 小鼠体重均有显著降低作用, 其中在实验终点 LY3437943 组体重降幅为 30.4%, 化合物 15 组体重降幅为 50.2%, 化合物 16 组体重降幅为 36.6%, 化合物 17 组体重降幅为 30.7%, 化合物 18 组体重降幅为 52.1%。其中, 化合物 17 在第 5 天-第 15 天时间段内对 DIO 小鼠体重的降低幅度明显高于 LY3437943 组。

DIO 小鼠皮下注射化合物后的体重(g)随时间的变化如图 2 所示, 其中 LY3437943 及化合物 15, 16, 17 和 18 可以明显降低 DIO 小鼠, 并且注射化合物 16、17 的小鼠的最终体重可维持在正常饮食(Chow)小鼠 80%体重的水平以上, 说明具有较好的安全性。

实施例 5. 评估化合物在饮食诱导肥胖(DIO)大鼠模型中的体内药效

5.1.实验目的

本实验利用 45% 高脂饮食(HFD)建立的 DIO 大鼠模型, 评价化合物对 DIO 大鼠肥胖相关指标的影响。

5.2 实验方法

动物适应一周后, 将所有大鼠随机分为 2 组, 即, 正常组和模型组, 然后, 模型组大鼠开始给予 45% HFD (美迪森: MD12032) 喂养, 正常组给予正常粮食饲喂; 每周测量一次大鼠体重, 监测建模情况。

30 对高脂饲料饲养 37 周的 DIO 大鼠进行称重, 筛选 DIO 大鼠 75 只 (1100g 左右) 以及 8 只正常饮食(Chow diet)大鼠 (800g 左右) 进行分笼, 单笼饲养, 每笼每次放饲料 100g 左右, 48h 更换一次, 并开始进行 sham dose 预实验。每天下午 4 点颈部皮下扎针一次, 持续 9 天, 每次扎针前测量体重并观察 sham dose 对体重的影响。绘制体重随时间变化的曲线图, 待体重稳定后开始正式给药实验。

35 经 sham dose 预实验筛选 Chow diet 大鼠 6 只 (体重 800g 左右), HFD 大鼠 30 只 (体重 1100g 左右) 进行后续给药实验。将 6 只 Chow diet 大鼠作为对照组

(Naive 组),其余 HFD 大鼠根据体重随机分为模型组(Model 组)、LY3437943 组、0120 低剂量组、0120 高剂量组、0125 低剂量组、0125 高剂量组,共 6 组,每组 5 只,实验期间大鼠均为单笼饲养。化合物溶解于 pH7.4 的 PBS 溶液中,分组当天 (Day1) 开始按照体重给药各组大鼠分别颈部皮下注射给予药物,每天给药一次(QD),详见表 9。第 15 天(D15)开始,将 LY3437943 组给药剂量由 1nmol/kg 调整为 10nmol/kg、0120 低剂量组和 0125 低剂量组的给药剂量由 0.3nmol/kg 调整为 3nmol/kg。每天 15:00 或给药前测定一次体重,绘制体重随时间变化的曲线图。摄食量:1-7 天,每天 15:00 或给药前测定一次;8-40 天,每三天 15:00 或给药前检测一次。绘制每天摄食量/累计摄食量随时间变化的曲线图。

10表 9.实验分组给药信息表

组别	药物	只数	给药方式	给药频率	给药剂 量 (nmol/kg)	给药剂 浓度 (nmol/mL)
对照组(Naive 组)	溶媒 (PBS)	6	S.C.	QD	/	/
模型组(Model 组)	溶媒 (PBS)	5	S.C.	QD	/	/
LY3437943 组	LY3437943	5	S.C.	QD	1	0.2
化合物 16 低剂量组	00-0120	5	S.C.	QD	0.3	0.06
化合物 16 高剂量组	00-0120	5	S.C.	QD	1	0.2
化合物 17 低剂量组	00-0125	5	S.C.	QD	0.3	0.06
化合物 17 高剂量组	00-0125	5	S.C.	QD	1	0.2

5.3 试验结果

大鼠体重结果如图 3 和图 4 所示,调整给药剂量前,与对照组(Naive 组)相比,模型组(Model 组)大鼠体重明显增加;与模型组(Model 组)相比,化合物 16 (1nmol/kg)组和化合物 17 (1nmol/kg)组大鼠体重有降低趋势。LY3437943 剂
15量由 1nmol/kg 调整为 10nmol/kg 后,化合物 16 剂量由 0.3nmol/kg 调整为 3nmol/kg 后,化合物 17 剂量由 0.3nmol/kg 调整为 3nmol/kg 后,各组大鼠体重开始迅速降低。其中,LY3437943 (10nmol/kg)组大鼠,试验终点体重降幅为 29.4%;化合物 16 (3nmol/kg)组大鼠,试验终点体重降幅为 30.2%;化合物 17 (3nmol/kg)组大鼠,试验终点体重减轻 33.2%。

20如图 5 和图 6 所示,调整剂量前各给药组与模型组的 24h 摄食量及累积摄食量基本相当;调整剂量后,与 Model 组相比,LY3437943 (10nmol/kg)组、化合物 16 (3nmol/kg)组及化合物 17 (3nmol/kg)组大鼠 24h 摄食量和累积摄食量均显著降低,同时,24h 摄食量随给药时间的延长而逐渐降低;整个给药周期 (剂量调整前及调整后),各给药组累积摄食量分别为 LY3437943 (10nmol/kg)
25组累积摄食量 273.8±15.0g,体重减轻 29.4%;化合物 16 (3nmol/kg)组累积摄食量 258.8±23.5g,体重减轻 30.2%;化合物 17 (3nmol/kg)组累积摄食量 224.5±25.8g,体重减轻 33.2%。

权利要求书:

1. 如下式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐:

R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-X₁₆-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X

5 20-X₂₁-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Z-X₄₀-R₂ (SEQ ID NO: 145)

(I);

其中,

R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu,

R₂ 是-NH₂ 或-OH;

10 X₁、X₂、X₃、X₁₀、X₁₂、X₁₃、X₁₄、X₁₆、X₁₇、X₁₈、X₁₉、X₂₀、X₂₁、X₂₇、
X₂₈、X₂₉、Z、X₄₀ 各自独立地选自任意的天然氨基酸、非天然氨基酸或由天然氨基酸和/或非天然氨基酸组成的肽段。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

15 R₁ 是氢、烷基、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基、三氟乙酰基或 pGlu,

R₂ 是-NH₂ 或-OH;

X₁ 选自 Tyr 或 His 的氨基酸残基;

X₂ 为 Aib 的氨基酸残基;

X₃ 选自 Gln 或 His 的氨基酸残基;

20 X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;

X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;

X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;

X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;

25 X₁₆ 选自 Glu、Lys 的氨基酸残基或 Y₁;

X₁₇ 选自 Glu、Arg、高精氨酸(homoArg)、Ile、Lys、Gln、alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基或 Y₁;

X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基;

X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基;

30 X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸(Isovaline)、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸(Ac3c)或 1-氨基环丁烷-1-羧酸(Ac4c)的氨基酸残基;

X₂₁ 选自 Glu 的氨基酸残基或 Y₁;

X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基;

X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基;

35 X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;

X₄₀ 选自 Lys 的氨基酸残基、Y₁ 或者不存在;

Z 选自 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser(SEQ ID NO: 146)、
Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 147)、
Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 148) 或
Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser (SEQ ID NO: 149);
5 Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其为如下式(Ib)
所示化合物或其药学上可接受的盐:
R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂
10 0-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R
2 (SEQ ID NO: 150)
(Ib);

其中,
R₁ 是氢,
15 R₂ 是-NH₂ 或-OH;
X₁ 选自 Tyr 或 His 的氨基酸残基;
X₂ 为 Aib 的氨基酸残基;
X₃ 选自 Gln 或 His 的氨基酸残基;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;
20 X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;
X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残
基;
X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;
X₁₇ 选自 Ile、Lys、Gln 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基;
25 X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基;
X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基;
X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-
氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基;
X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基;
30 X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基;
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;
Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys 残基。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,
35 X₁、X₂ 和 X₃ 选自以下任一项:
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His;

- X₁ 为 Tyr、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln；或者
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln；
优选地，
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His；或者
5 X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 Gln；
更优选地，
X₁ 为 His、X₂ 为 Aib、和 X₃ 为 His。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中
10 X₁₇ 为 Ile、Lys、Gln 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基；
优选地，X₁₇、X₁₈、X₁₉ 和 X₂₀ 选自如下任一项：
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln；
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 alpha-甲基-Ser；
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为异缬氨酸；
15 X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丙烷-1-羧酸；
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丁烷-1-羧酸；
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Aib；
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Aib、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln；
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Gln、和 X₂₀ 为 Gln；
20 X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln；
X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为异缬氨酸；
X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丙烷-1-羧酸；
X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丁烷-1-羧酸；
X₁₇ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln；或
25 X₁₇ 为 Ile、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，
X₁₂、X₁₃ 和 X₁₄ 选自如下任一项：
X₁₂ 为 Ile、X₁₃ 为 Leu、和 X₁₄ 为 Leu；
30 X₁₂ 为 Ile、X₁₃ 为 alpha-甲基-Leu、和 X₁₄ 为 Leu；
X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 alpha-甲基-Tyr、和 X₁₄ 为 Leu；
X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 Aib、和 X₁₄ 为 Leu；
X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 Tyr、和 X₁₄ 为 alpha-甲基-Leu；
X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 Tyr、和 X₁₄ 为 Leu；
35 X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₃ 为 Tyr、和 X₁₄ 为 Leu；
X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₃ 为 Leu、和 X₁₄ 为 Leu；或

X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₃ 为 Ile、和 X₁₄ 为 Leu。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其为如下式(Ib)所示的化合物或其药学上可接受的盐:

- 5 R₁-X₁-X₂-X₃-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-X₁₃-X₁₄-Glu-Y₁-X₁₇-X₁₈-X₁₉-X₂₀-Glu-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-R₂(SEQ ID NO: 150)

(Ib);

其中,

- 10 R₁ 是氢,
R₂ 是-NH₂ 或-OH;
X₁ 为 His;
X₂ 为 Aib;
X₃ 为 His 或 Gln;
15 X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;
X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;
X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;
X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;
20 X₁₇ 选自 Ile、Lys、Gln 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基;
X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基;
X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基;
X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基;
25 X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基;
X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基;
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;
Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys 残基;
优选地,
30 X₁₇、X₁₈、X₁₉ 和 X₂₀ 选自如下任一项:
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln;
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 alpha-甲基-Ser;
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为异缬氨酸;
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丙烷-1-羧酸;
35 X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丁烷-1-羧酸;
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Aib;

- X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Aib、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln;
X₁₇ 为 Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Gln、和 X₂₀ 为 Gln;
X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln;
X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为异缬氨酸;
5 X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丙烷-1-羧酸;
X₁₇ 为 Gln、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 1-氨基环丁烷-1-羧酸;
X₁₇ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln; 或
X₁₇ 为 Ile、X₁₈ 为 Ala、X₁₉ 为 Ala、和 X₂₀ 为 Gln;
优选地,
10 X₁₂、X₁₃ 和 X₁₄ 选自如下任一项:
X₁₂ 为 Ile、X₁₃ 为 Leu、和 X₁₄ 为 Leu;
X₁₂ 为 Ile、X₁₃ 为 alpha-甲基-Leu、和 X₁₄ 为 Leu;
X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 alpha-甲基-Tyr、和 X₁₄ 为 Leu;
X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 Aib、和 X₁₄ 为 Leu;
15 X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 Tyr、和 X₁₄ 为 alpha-甲基-Leu;
X₁₂ 为 Lys、X₁₃ 为 Tyr、和 X₁₄ 为 Leu;
X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₃ 为 Tyr、和 X₁₄ 为 Leu;
X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₃ 为 Leu、和 X₁₄ 为 Leu; 或
X₁₂ 为 alpha-甲基-Lys、X₁₃ 为 Ile、和 X₁₄ 为 Leu。
20
8. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, X₁ 至 X₂₉ 选自如下任一组:
(i) X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项:
X₁ 为 His, X₂ 为 Aib, 和 X₃ 为 His;
25 X₁ 为 His, X₂ 为 Aib, 和 X₃ 为 Gln; 或
X₁ 为 Tyr, X₂ 为 Aib, 和 X₃ 为 Gln;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;
X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;
X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残
30 基;
X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基;
X₁₆ 是 Y₁;
X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基;
X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基;
35 X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基;
X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-

氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基；

X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基；

X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基；和

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；

5 (ii) X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项：

X₁ 为 His, X₂ 为 Aib, 和 X₃ 为 His；

X₁ 为 His, X₂ 为 Aib, 和 X₃ 为 Gln；或

X₁ 为 Tyr, X₂ 为 Aib, 和 X₃ 为 Gln；

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基；

10 X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基；

X₁₃ 选自 Aib、Ile、Leu、Tyr、alpha-甲基-Tyr 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；

X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；

X₁₆ 是 Y₁；

15 X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基；

X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基；

X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基；

X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基；

X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基；

20 X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基；和

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；

(iii) X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项：

X₁ 为 His, X₂ 为 Aib, 和 X₃ 为 His；

X₁ 为 His, X₂ 为 Aib, 和 X₃ 为 Gln；或

25 X₁ 为 Tyr, X₂ 为 Aib, 和 X₃ 为 Gln；

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基；

X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基；

X₁₃ 选自 Ile、Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；

X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；

30 X₁₆ 是 Y₁，

X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基；

X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基；

X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基；

35 X₂₀ 选自 Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基；

X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基；

X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基；和

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；

(iv) X₁ 为 His；

X₂ 为 Aib；

5 X₃ 为 His；

X₁₀ 选自 Tyr 的氨基酸残基；

X₁₂ 选自 Lys 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基；

X₁₃ 选自 Tyr 的氨基酸残基；

X₁₄ 选自 Leu 或 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；

10 X₁₆ 是 Y₁；

X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基；

X₁₈ 选自 Ala 或 Aib 的氨基酸残基；

X₁₉ 选自 Ala 或 Gln 的氨基酸残基；

X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基；

15 X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基；

X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基；和

X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基；

(v) X₁ 为 His；

X₂ 为 Aib；

20 X₃ 为 His 或 Gln；

X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基；

X₁₂ 选自 Ile 的氨基酸残基；

X₁₃ 选自 alpha-甲基-Leu 的氨基酸残基；

X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基；

25 X₁₆ 是 Y₁；

X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基；

X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基；

X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基；

X₂₀ 选自 Gln、Aib、1-氨基环丁烷-1-羧酸或异缬氨酸的氨基酸残基；

30 X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基；

X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基；和

X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；

(vi) X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项：

X₁ 为 His，X₂ 为 Aib，和 X₃ 为 His；

35 X₁ 为 His，X₂ 为 Aib，和 X₃ 为 Gln；或

X₁ 为 Tyr，X₂ 为 Aib，和 X₃ 为 Gln；

- X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基；
X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基；
X₁₃ 选自 Leu 的氨基酸残基；
X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基；
5 X₁₆ 是 Y₁；
X₁₇ 选自 Ile、Lys 或 Gln 的氨基酸残基；
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基；
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基；
X₂₀ 选自 Gln、Aib、异缬氨酸、alpha-甲基-Ser、1-氨基环丙烷-1-羧酸或
10 1-氨基环丁烷-1-羧酸的氨基酸残基；
X₂₇ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基；
X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基；和
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基；
(vii) X₁ 为 His；
15 X₂ 为 Aib；
X₃ 为 His；
X₁₀ 选自 Tyr 的氨基酸残基；
X₁₂ 选自 Lys 的氨基酸残基；
X₁₃ 选自 alpha-甲基-Tyr 或 Aib 的氨基酸残基；
20 X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基；
X₁₆ 是 Y₁；
X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基；
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基；
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基；
25 X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基；
X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基；
X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基；和
X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基；
(viii) X₁、X₂、和 X₃ 选自以下任一项：
30 X₁ 为 His，X₂ 为 Aib，和 X₃ 为 His；或
X₁ 为 Tyr，X₂ 为 Aib，和 X₃ 为 Gln；
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基；
X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基；
X₁₃ 选自 Ile 的氨基酸残基；
35 X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基；
X₁₆ 是 Y₁；

- X₁₇ 选自 Lys 的氨基酸残基;
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基;
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基;
X₂₀ 选自 Gln 或异缬氨酸的氨基酸残基;
5 X₂₇ 选自 Leu 或 Ile 的氨基酸残基;
X₂₈ 选自 Ala 或 Glu 的氨基酸残基; 和
X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基;
(ix) X₁ 为 His;
X₂ 为 Aib;
10 X₃ 为 His;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;
X₁₂ 选自 Lys、alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;
X₁₃ 选自 Ile、Leu、或 Tyr 的氨基酸残基;
X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基;
15 X₁₆ 是 Y₁;
X₁₇ 选自 Ile、Gln 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基;
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基;
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基;
X₂₀ 选自 Gln、异缬氨酸、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸
20 的氨基酸残基;
X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基;
X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基; 和
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;
(x) X₁ 为 His;
25 X₂ 为 Aib;
X₃ 为 His;
X₁₀ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;
X₁₂ 选自 alpha-甲基-Lys 或 Ile 的氨基酸残基;
X₁₃ 选自 Ile 或 Leu 的氨基酸残基;
30 X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基;
X₁₆ 是 Y₁;
X₁₇ 选自 Gln 的氨基酸残基;
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基;
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基;
35 X₂₀ 选自 Gln、异缬氨酸、1-氨基环丙烷-1-羧酸或 1-氨基环丁烷-1-羧酸
的氨基酸残基;

X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基;
X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基; 和
X₂₉ 选自 Gly 或 D-Glu 的氨基酸残基;

(xi) X₁ 为 His;

5 X₂ 为 Aib;
X₃ 为 His;
X₁₀ 选自 Tyr 的氨基酸残基;
X₁₂ 选自 Lys 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基;
X₁₃ 选自 Leu 或 Tyr 的氨基酸残基;
10 X₁₄ 选自 Leu 的氨基酸残基;
X₁₆ 是 Y₁,
X₁₇ 选自 Ile 或 alpha-甲基-Lys 的氨基酸残基;
X₁₈ 选自 Ala 的氨基酸残基;
X₁₉ 选自 Ala 的氨基酸残基;
15 X₂₀ 选自 Gln 的氨基酸残基;
X₂₇ 选自 Leu 的氨基酸残基;
X₂₈ 选自 Ala 的氨基酸残基; 和
X₂₉ 选自 Gly 的氨基酸残基。

20 9. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其包含或为如下任一所示的多肽序列:

H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLEEKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂
(SEQ ID NO: 1);

25 H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 2);

H-Aib-HGTFTSDYSK- α Y-LEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 3);

30 H-Aib-HGTFTSDYSK-Aib-LEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 4);

H-Aib-HGTFTSDYSKY- α L-EKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 5);

H-Aib-HGTFTSDYSKYLEK- α K-AAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 6);

35 H-Aib-HGTFTSDYSKYLEKK-Aib-AQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 7);

H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLEKKAAQEFVEWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 8);

- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 9);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 10);
- 5 Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-LLEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 11);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLEKKAAQEFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 12);
- 10 H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEKQAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 13);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEKIAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 14);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 15);
- 15 H-Aib-HGTFTSDYSILLEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 16);
- H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 17);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEKKAA- α S-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 18);
- 20 Q ID NO: 18);
- Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-LLEKKAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 19);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEKQAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 20);
- 25 Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-ILEKKAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 21);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILEKQAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 22);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEKKAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 23);
- 30 EQ ID NO: 23);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILEKKAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 24);
- H-Aib-HGTFTSDLS- α K-LLEKKAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 25);
- 35 H-Aib-HGTFTSDLS- α K-ILEKKAA-Iva-EFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 26);
- H-Aib-HGTFTSDYSILLEKKAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 27);

- H-Aib-HGTFTSDLSILLEKKAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 28);
- H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LEKKAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 29);
- 5 H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEKKAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 30);
- H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LEKKAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 31);
- 10 H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEKKAA-Ac4c-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 32);
- H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEKKAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 33);
- H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 34);
- 15 H-Aib-HGTFTSDLSILLEKKAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 35);
- H-Aib-HGTFTSDLSILLEKQAA-Ac4c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 36);
- H-Aib-HGTFTSDLSILLEKKAA-Ac3c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 37);
- 20 H-Aib-HGTFTSDLSILLEKKAA-Ac4c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 38);
- H-Aib-HGTFTSDLSILLEKQAA-Ac3c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 39);
- 25 H-Aib-HGTFTSDYSILLEKQAA-Ac3c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 40);
- H-Aib-HGTFTSDYSILLEKQAA-Ac4c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 41);
- H-Aib-HGTFTSDYSILLEKKAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 42);
- 30 H-Aib-HGTFTSDYSILLEKQAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 43);
- H-Aib-HGTFTSDYSILLEKQAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 44);
- 35 H-Aib-QGTFTSDYSILLEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 45);
- H-Aib-QGTFTSDYSI- α L-LEKKAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 46);

H-Aib-QGTFTSDYSILLEKKAA-Aib-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 47); 和

H-Aib-QGTFTSDYSI- α L-LEKKAA-Aib-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ ; (SEQ ID NO: 48);

- 5 α K 是 alpha-甲基-Lys, α Y 是 alpha-甲基-Tyr, α L 是 alpha-甲基-Leu, Iva 是异缬氨酸, e 是 D-Glu, Ac3c 是 1-氨基环丙烷-1-羧酸, Ac4c 是 1-氨基环丁烷-1-羧酸。

- 10 10. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其包含或为如下任一项所示结构:

H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLEEY₁AAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 49);

H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLEY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 50);

- 15 H-Aib-HGTFTSDYSK- α Y-LEY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 51);

H-Aib-HGTFTSDYSK-Aib-LEY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 52);

- 20 H-Aib-HGTFTSDYSKY- α L-EY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 53);

H-Aib-HGTFTSDYSKYLEY₁- α K-AAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 54);

H-Aib-HGTFTSDYSKYLEY₁K-Aib-AQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 55);

- 25 H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLEY₁KAAQEFVEWLIAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 56);

H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 57);

- 30 H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLEY₁KAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 58);

Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-LLEY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 59);

H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLEY₁KAAQEFVEWLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 60);

- 35 H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEY₁QAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO: 61);

H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEY₁IAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ

- ID NO: 62);
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILEY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ
ID NO: 63);
H-Aib-HGTFTSDYSILLEY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID
5 NO: 64);
H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LEY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ
ID NO: 65);
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEY₁KAA- α S-EFVEWLLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(S
EQ ID NO: 66);
10 Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-LLEY₁KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(
SEQ ID NO: 67);
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEY₁QAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(
SEQ ID NO: 68);
Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-ILEY₁KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(S
15 EQ ID NO: 69);
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILEY₁QAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(S
EQ ID NO: 70);
H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLEY₁KAA-Iva-EFVEWLLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(S
EQ ID NO: 71);
20 H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILEY₁KAA-Iva-EFVEWLLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(S
EQ ID NO: 72);
H-Aib-HGTFTSDLS- α K-LLEY₁KAA-Iva-EFVEWLLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(S
EQ ID NO: 73);
H-Aib-HGTFTSDLS- α K-ILEY₁KAA-Iva-EFVEWLLIEGGPSSGAPPPS-NH₂(SE
25 Q ID NO: 74);
H-Aib-HGTFTSDYSILLEY₁KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ
ID NO: 75);
H-Aib-HGTFTSDLSILLEY₁KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ
ID NO: 76);
30 H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LEY₁KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(S
EQ ID NO: 77);
H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEY₁KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(S
EQ ID NO: 78);
H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LEY₁KAAQEFVEWLLAcGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ
35 ID NO: 79);
H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEY₁KAA-Ac4c-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(
SEQ ID NO: 80);
H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEY₁KAAQEFVEWLLAcGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ

ID NO: 81);

H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LEY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ

ID NO: 82);

H-Aib-HGTFTSDLSILLEY₁KAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID

5 NO: 83);

H-Aib-HGTFTSDLSILLEY₁QAA-Ac4c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SE

Q ID NO: 84);

H-Aib-HGTFTSDLSILLEY₁KAA-Ac3c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SE

Q ID NO: 85);

10 H-Aib-HGTFTSDLSILLEY₁KAA-Ac4c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SE

Q ID NO: 86);

H-Aib-HGTFTSDLSILLEY₁QAA-Ac3c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SE

Q ID NO: 87);

H-Aib-HGTFTSDYSILLEY₁QAA-Ac3c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SE

15 Q ID NO: 88);

H-Aib-HGTFTSDYSILLEY₁QAA-Ac4c-EFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SE

Q ID NO: 89);

H-Aib-HGTFTSDYSILLEY₁KAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID

NO: 90);

20 H-Aib-HGTFTSDYSILLEY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID

NO: 91);

H-Aib-HGTFTSDYSILLEY₁KAAQEFVEWLLAeGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID

NO: 92);

H-Aib-QGTFTSDYSILLEY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID

25 NO: 93);

H-Aib-QGTFTSDYSI- α L-LEY₁KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ

ID NO: 94);

H-Aib-QGTFTSDYSILLEY₁KAA-Aib-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(SE

Q ID NO: 95); 和

30 H-Aib-QGTFTSDYSI- α L-LEY₁KAA-Aib-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂(S

EQ ID NO: 96);

其中, Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基, 优选为侧链连接取代基的 Lys 残基;

α K 是 α -甲基-Lys, α Y 是 α -甲基-Tyr, α L 是 α -甲基-Leu, Iva 是
35 异缬氨酸, e 是 D-Glu, Aib 是 α -氨基异丁酸, Ac3c 是 1-氨基环丙烷-1-羧酸,
Ac4c 是 1-氨基环丁烷-1-羧酸。

11. 根据权利要求 2-10 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:
Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys、Orn、Dap、Dab 或 Cys 残基, 所述取代基的结构如下所示:



- 5 其中, Z₁ 包含 0-10 个彼此独立地选自 Gly、Glu、γGlu、OEG 的氨基酸残基, Z₂ 选自 C₁₂₋₃₂ 的脂肪酸; 其中 OEG 为[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基;
优选地, Z₁ 包含如下所示结构: $-(OEG)_a-(\gamma\text{Glu})_b-$; 其中, a 为 0-4 之间的任一整数, b 为 1-2 之间的任一整数;
Z₂ 包含如下所示结构: $-C(O)-(CH_2)_c-COOH$, c 为 10-30 之间的任一整数;
10 优选地, 所述取代基包含如下所示结构:
 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a-(\gamma\text{Glu})_b-C(O)-(CH_2)_c-COOH$;
其中, a 为 0-4 之间的任一整数, b 为 1-2 之间的任一整数, c 为 10-30 之间的任一整数;
优选地, a 为 1、2 或 3, b 为 1 或 2, c 为 16-20;
15 更优选地, a 为 2, b 为 1 或 2, c 为 16、18 或 20;
更优选地, a 为 2, b 为 1 或 2, c 为 16 或 18。

12. 根据权利要求 2-11 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, X₁₆ 选自 Y₁;

- 20 Y₁ 是侧链连接取代基的 Lys 残基, 所述取代基通过酰胺键与所述 Lys 残基的 ε-氨基共价连接; 所述取代基的结构如下所示:



- 其中, Z₁ 包含 0-10 个彼此独立地选自 Gly、Glu、γGlu、OEG 的氨基酸残基, Z₂ 选自 C₁₂₋₃₂ 的脂肪酸; 其中 OEG 为[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基;
25 优选地, Z₁ 包含如下所示结构: $-(OEG)_a-(\gamma\text{Glu})_b-$; 其中, a 为 0-4 之间的任一整数, b 为 1-2 之间的任一整数;
Z₂ 包含如下所示结构: $-CO-(CH_2)_c-COOH$, c 为 10-30 之间的任一整数;
优选地, 所述取代基包含如下所示结构:
 $\{[2-(2\text{-氨基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙酰基}\}_a-(\gamma\text{Glu})_b-CO-(CH_2)_c-COOH$;
30 其中, a 为 0-4 之间的任一整数, b 为 1-2 之间的任一整数, c 为 10-30 之间的任一整数;
优选地, a 为 1、2 或 3, b 为 1 或 2, c 为 16-20 的任一整数;
更优选地, a 为 2, b 为 1 或 2, c 为 16、18 或 20;
更优选地, a 为 2, b 为 1 或 2, c 为 16 或 18。

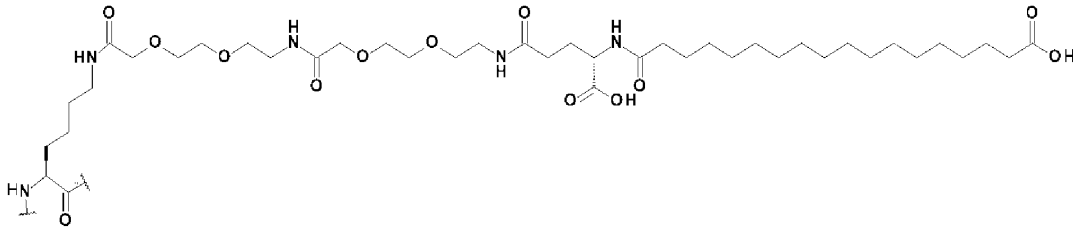
35

13. 根据权利要求 2-12 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:

Y₁ 为 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₆-COOH) ,
K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH) , 或
K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₂₀-COOH);

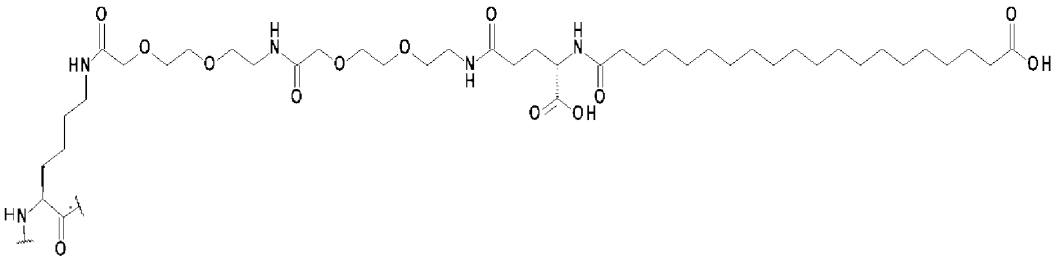
优选地,

5 Y₁ 为 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₆-COOH), 其结构式为:



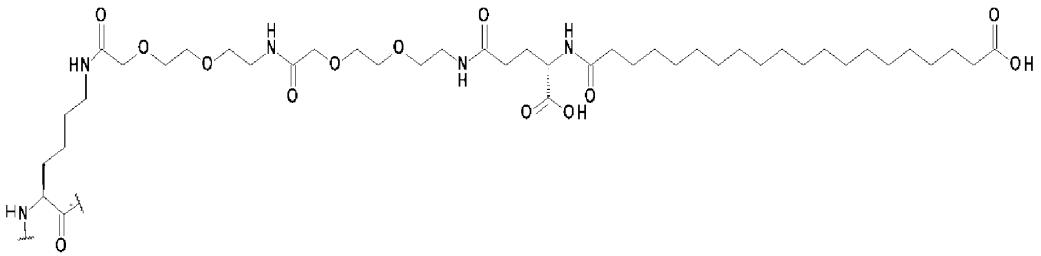
, 或者

Y₁ 为 K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH), 其结构式为:



10 ;

更优选地, Y₁ 具有以下结构:



15 14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其选自如下任一结构:

H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLEE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-AA
QEFVWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 97);

20 H-Aib-HGTFTSDYS-αK-YLE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KA
AQEFVWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 98);

H-Aib-HGTFTSDYSK-αY-LE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KA
AQEFVWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 99);

- H-Aib-HGTFTSDYSK-Aib-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 100);
- H-Aib-HGTFTSDYSKY- α L-E-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 101);
- 5 H-Aib-HGTFTSDYSKYLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)- α K-AAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 102);
- H-Aib-HGTFTSDYSKYLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-K-Aib-AQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 103);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 104);
- 10 H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 105);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 106);
- 15 Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 107);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-YLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLIEGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 108);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-QAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 109);
- 20 H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-IAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 110);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 111);
- 25 H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 112);
- H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 113);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLIEGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 114);
- 30 Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 115);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-QAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 116);
- 35 Y-Aib-QGTFTSDYS- α K-ILE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 117);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-QAAQEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 118);

- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-Iva-EFVEWLIIEGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 119);
- H-Aib-HGTFTSDYS- α K-ILE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-Iva-EFVEWLIIEGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 120);
- 5 H-Aib-HGTFTSDLS- α K-LLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-Iva-EFVEWLIIEGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 121);
- H-Aib-HGTFTSDLS- α K-ILE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-Iva-EFVEWLIIEGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 122);
- 10 H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 123);
- H-Aib-HGTFTSDLSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 124);
- H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 125);
- 15 H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-Iva-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 126);
- H-Aib-HGTFTSDYSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-QEFVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 127);
- H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-Ac4c-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 128);
- 20 H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-QEFVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 129);
- H-Aib-HGTFTSDLSI- α L-LE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-QEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 130);
- 25 H-Aib-HGTFTSDLSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-QEFVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 131);
- H-Aib-HGTFTSDLSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-QAA-Ac4c-EFVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 132);
- H-Aib-HGTFTSDLSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-Ac3c-EFVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 133);
- 30 H-Aib-HGTFTSDLSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-Ac4c-EFVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 134);
- H-Aib-HGTFTSDLSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-QAA-Ac3c-EFVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 135);
- 35 H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-QAA-Ac3c-EFVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 136);
- H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG- γ Glu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-QAA-Ac4c-EFVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 137);

H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQE
FVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 138);

H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-QAAQE
FVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 139);

5 H-Aib-HGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-QAAQE
FVEWLLA-e-GPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 140);

H-Aib-QGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAAQE
FVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 141);

10 H-Aib-QGTFTSDYSI-αL-LE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA
QEFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 142);

H-Aib-QGTFTSDYSILLE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-Ai
b-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 143);和

H-Aib-QGTFTSDYSI-αL-LE-K(-OEG-OEG-γGlu-C(O)-(CH₂)₁₈-COOH)-KAA-
Aib-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO: 144);

15 其中 αK 是 alpha-甲基-Lys, αY 是 alpha-甲基-Tyr, αL 是 alpha-甲基-Leu, Iva
是异缬氨酸, e 是 D-Glu, Aib 是 α-氨基异丁酸, Ac3c 是 1-氨基环丙烷-1-羧酸,
Ac4c 是 1-氨基环丁烷-1-羧酸, OEG 是[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基。

15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其具有
20 针对如下至少一种受体的激动活性: GLP-1 受体、GIP 受体和 GCG 受体;优选
地,所述化合物或其药学上可接受的盐具有针对 GLP-1 受体、GIP 受体和 GCG
受体的三重激动活性。

16. GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂,其包含如权利要求 1-14 任一项所述的化
25 合物或其药学上可接受的盐。

17. 药物组合物,其包含如权利要求 1-15 任一项所述的化合物或其药学上可
接受的盐或溶剂合物,或如权利要求 16 所述的 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂;
以及,药学上可接受的赋形剂或药物载体。

30

18. 如权利要求 1-15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,如权利要
求 16 所述的 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂、或如权利要求 17 所述的药物组
合物在制备预防或治疗代谢紊乱相关疾病或病症的药物中的用途;

35 优选地,所述代谢紊乱相关疾病或病症选自糖尿病或糖尿病相关病症,肥胖
或肥胖相关病症,代谢功能障碍相关的脂肪性肝病。

19. 预防或治疗代谢紊乱相关疾病或病症的方法,包括向有需要的受试者施

用如权利要求 1-15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、如权利要求 16 所述的 GLP-1/GIP/GCG 受体三激动剂、或如权利要求 17 所述的药物组合物；

优选地，所述代谢紊乱相关疾病或病症选自糖尿病或糖尿病相关病症，肥胖或肥胖相关病症，代谢功能障碍相关的脂肪性肝病。

5

20. 制备权利要求 1-15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的方法，其包括化学合成所述化合物的步骤。