

人胰淀素类似物、其衍生物及用途

技术领域

本申请涉及生物医学或生物制药技术领域，更具体地涉及人胰淀素类似物、衍生物及其用于治疗 and/或预防与胰淀素或代谢相关的疾病。

背景技术

胰淀素 (Amylin)，又称为胰岛淀粉样多肽 (IAPP)，是降钙素基因相关肽 (CGRP) 家族的一员，其通过激活相应受体发挥生理功能，具有调节血糖、控制摄食、调节代谢等多方面的作用，然而胰淀素在中性或碱性条件下容易纤维化而形成淀粉样沉淀。同时，胰淀素在血液中存留时间短，半衰期仅约 13 分钟，难以用限制了其用于疾病的治疗。因此，开发出稳定性更好、半衰期更长、治疗效果更明显的胰淀素类似物对糖尿病、肥胖等代谢疾病的治疗具有重要的意义。

普兰林肽 (Pramlintide，又称为 Symlin) 是一种胰淀素类似物，通过将 25、28、29 的氨基酸残基替换为 Pro，提高了在溶液中的稳定性，目前已经批准上市用于治疗糖尿病，但是普兰林肽的半衰期仅约 48 分钟，需要频繁注射才能维持药效，在中性 pH 条件下容易聚集沉淀，限制了普兰林肽与其他治疗药物的联合使用。WO2012162542A1 公开了一种胰淀素多肽类似物的衍生物，通过赖氨酸进行取代并与聚乙二醇连接，从而延长胰淀素或其类似物在体内的作用时间，但聚乙二醇化的衍生物对胰淀素受体的亲和力明显下降。Li-Mei Yan 等 (Proc Natl Acad Sci, 2006, 103(7):2046~2051) 公开了一种胰淀素衍生物 IAPP-GI，通过对 24-Gly 和 26-Ile 甲基化修饰，改善了胰淀素的溶解性，但是与野生型相比活性有所下降。Cagrilintide 是由 Novo Nordisk 公司开发的长效胰淀素衍生物，目前处于 II 期临床阶段。

虽然现有技术中的胰淀素类似物/衍生物与胰淀素相比，在溶解性、稳定性、半衰期、活性等方面有所改进，但是仍然存在体内药效不够高、药物稳定性不足等技术问题，因此，仍然需要对胰淀素衍生物进行进一步的改进。

发明内容

本申请提供一种新的胰淀素类似物、以及该类似物的衍生物、制备方法、包含该多肽或其衍生物的药物组合物、制品以及他们在预防和/或治疗疾病中的用途。

在一个方面中，本申请提供了一种新的胰淀素类似物或其药学上可接受的盐，该类似物包含 X_1 CNTA TCATQ RLAX₁₄F LX₁₇HX₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅ ILX₂₈X₂₉T NVGSX₃₅ TX₃₇[式(I)]所示的氨基酸序列，该氨基酸序列包含第1位、第14位、第17位、第19位、第20位、第21位、第22位、第23位、第24位、第25位、第28位、第29位、第35位、第37位所示的一个或多个氨基酸突变，优选地， X_1 选自K、D、Dab、Dap、E、H、Har、Orn、R或删除， X_{14} 选自N、Aad、Dab、Dap、E或D， X_{17} 选自V、Orn或R， X_{19} 选自S或K， X_{20} 选自S或K， X_{21} 选自N或K， X_{22} 选自N或K， X_{23} 选自F、L或K， X_{24} 选自G、R、H、P、D、N、S、K、 α K、Dap、Dab、Orn、Cit、Sar、Trx或AOC， X_{25} 选自A、K或P， X_{28} 选自S或P， X_{29} 选自S或P， X_{35} 选自N或G， X_{37} 选自Y、3-Am-Pro、Aze、cis-Hyp、P、Pip、 α MePro或trans-Hyp。

在一些优选方案中，所述胰淀素类似物包含 X_1 CNTA TCATQ RLAX₁₄F LX₁₇HSS NNX₂₃X₂₄X₂₅ ILX₂₈X₂₉T NVGSN TX₃₇[式(II)]所示的氨基酸序列，该氨基酸序列包含第1位、第14位、第17位、第23位、第24位、第25位、第28位、第29位、第37位所示的一个或多个氨基酸突变，

优选地， X_1 选自K、D、Dab、Dap、E、H、Har、Orn、R或删除， X_{14} 选自N、Aad、Dab、Dap、E或D， X_{17} 选自V、Orn或R， X_{23} 选自F、L或K， X_{24} 选自G、R、H、P、D、N、S、K、 α K、Dap、Dab、Orn、Cit、Sar、Trx或AOC， X_{25} 选自A、K或P， X_{28} 选自S或P， X_{29} 选自S或P， X_{37} 选自Y、3-Am-Pro、Aze、cis-Hyp、P、Pip、 α MePro或trans-Hyp；

优选地， X_1 选自K或R， X_{14} 选自N、Aad、Dab、Dap、E或D， X_{17} 选自V、Orn或R， X_{23} 选自F、L或K， X_{24} 选自G、R、H、P、D、N、S、K、 α K、Dap、Dab、Orn、Cit、Sar、Trx或AOC， X_{25} 选自A、K或P， X_{28} 选自S或P， X_{29} 选自S或P， X_{37} 选自Y、3-Am-Pro、Aze、cis-Hyp、P、Pip、 α MePro或trans-Hyp；

优选地， X_1 选自K、D、Dab、Dap、E、H、Har、Orn、R或删除， X_{14}

选自 N、Aad、Dab、Dap、E 或 D, X₁₇ 选自 V、Orn 或 R, X₂₃ 选自 F、L 或 K, X₂₄ 选自 G、R 或 K, X₂₅ 选自 A、K 或 P, X₂₈ 选自 S 或 P, X₂₉ 选自 S 或 P, X₃₇ 选自 Y、3-Am-Pro、Aze、cis-Hyp、P、Pip、 α MePro 或 trans-Hyp;

优选地, X₁ 选自 K 或 R, X₁₄ 选自 N、Aad、Dab、Dap、E 或 D, X₁₇ 选自 V、Orn 或 R, X₂₃ 选自 F、L 或 K, X₂₄ 选自 G、R 或 K, X₂₅ 选自 A、K 或 P, X₂₈ 选自 S 或 P, X₂₉ 选自 S 或 P, X₃₇ 选自 Y、3-Am-Pro、Aze、cis-Hyp、P、Pip、 α MePro 或 trans-Hyp;

优选地, X₁ 选自 K、D、Dab、Dap、E、H、Har、Orn、R 或删除, X₁₄ 选自 N、Aad、Dab、Dap、E 或 D, X₁₇ 选自 V、Orn 或 R, X₂₃ 选自 F、L 或 K, X₂₄ 选自 G、R、H、P、D、N、S、K、 α K、Dap、Dab、Orn、Cit、Sar、Trx 或 AOC, X₂₅ 选自 A、K 或 P, X₂₈ 选自 S 或 P, X₂₉ 选自 S 或 P, X₃₇ 是 P 或 trans-Hyp;

优选地, X₁ 选自 K 或 R, X₁₄ 选自 N、Aad、Dab、Dap、E 或 D, X₁₇ 选自 V、Orn 或 R, X₂₃ 选自 F、L 或 K, X₂₄ 选自 G、R 或 K, X₂₅ 选自 A、K 或 P, X₂₈ 选自 S 或 P, X₂₉ 选自 S 或 P, X₃₇ 是 P 或 trans-Hyp;

特别优选地, X₁ 选自 K 或 R, X₁₄ 选自 N 或 D, X₁₇ 选自 V 或 R, X₂₃ 选自 F 或 L, X₂₄ 选自 G、R 或 K, X₂₅ 选自 A 或 P, X₂₈ 选自 S 或 P, X₂₉ 选自 S 或 P, X₃₇ 选自 Y、P 或 trans-Hyp;

进一步优选地, X₁ 是 K, X₁₄ 选自 N 或 D, X₁₇ 选自 V 或 R, X₂₃ 选自 F 或 L, X₂₄ 选自 G、R 或 K, X₂₅ 选自 A 或 P, X₂₈ 选自 S 或 P, X₂₉ 选自 S 或 P, X₃₇ 选自 Y、P 或 trans-Hyp;

进一步优选地, X₁ 是 R, X₁₄ 选自 N 或 D, X₁₇ 选自 V 或 R, X₂₃ 选自 F 或 L, X₂₄ 选自 G、R 或 K, X₂₅ 选自 A 或 P, X₂₈ 选自 S 或 P, X₂₉ 选自 S 或 P, X₃₇ 选自 Y、P 或 trans-Hyp;

进一步优选地, X₁ 选自 K 或 R, X₁₄ 是 D, X₁₇ 是 R, X₂₃ 是 L, X₂₅ 是 P, X₂₄ 选自 G、R 或 K, X₂₈ 是 P, X₂₉ 是 P, X₃₇ 是 P 或 trans-Hyp;

更优选地, X₁ 是 K, X₁₄ 是 D, X₁₇ 是 R, X₂₃ 是 L, X₂₄ 选自 G 或 K, X₂₅ 是 P, X₂₈ 是 P, X₂₉ 是 P, X₃₇ 是 P 或 trans-Hyp;

最优选地, X₁ 是 K, X₁₄ 是 D, X₁₇ 是 R, X₂₃ 是 L, X₂₄ 是 K, X₂₅ 是 P, X₂₈ 是 P, X₂₉ 是 P, X₃₇ 是 P 或 trans-Hyp。

在一个方面中, 本申请提供了一种新的胰淀素类似物的衍生物或其药学

上可接受的盐，所述胰淀素类似物的衍生物具有一个或多个氨基酸修饰，该类似物的衍生物包含上文所述胰淀素类似物的多肽序列。

在一些实施方式中，本申请所述的多肽类似物或其衍生物包含表 1 中 SEQ ID NO.2-104 所述氨基酸序列。

表 1

SEQ ID NO.	氨基酸
1	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNFGPILPPTNVGSNTP-NH ₂
2	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
3	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
4	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
5	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLGPILPPTNVGSNTP-NH ₂
6	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNKLGPILPPTNVGSNTP-NH ₂
7	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNKGPILPPTNVGSNTP-NH ₂
8	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILPPTNVGSNTP-NH ₂
9	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLGKILPPTNVGSNTP-NH ₂
10	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILSSTNVGSNTP-NH ₂
11	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPSTNVGSNTP-NH ₂
12	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILSPTNVGSNTP-NH ₂
13	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILPSTNVGSNTP-NH ₂
14	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILSPTNVGSNTP-NH ₂
15	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPPTNVGSNTP-NH ₂
16	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILPPTNVGSNTY-NH ₂
17	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILSSTNVGSNTY-NH ₂
18	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILSSTNVGSNTY-NH ₂
19	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPSTNVGSNTY-NH ₂
20	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILSPTNVGSNTY-NH ₂
21	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILPSTNVGSNTY-NH ₂
22	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILSPTNVGSNTY-NH ₂
23	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPPTNVGSNTY-NH ₂
24	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILPPTNVGSGTP-NH ₂
25	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILSSTNVGSGTP-NH ₂
26	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILSSTNVGSGTP-NH ₂
27	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPSTNVGSGTP-NH ₂
28	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILSPTNVGSGTP-NH ₂
29	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILPSTNVGSGTP-NH ₂
30	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILSPTNVGSGTP-NH ₂
31	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPPTNVGSGTP-NH ₂
32	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILPPTNVGSNTP-NH ₂
33	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILSSTNVGSNTP-NH ₂
34	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPSTNVGSNTP-NH ₂
35	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILSPTNVGSNTP-NH ₂
36	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILPSTNVGSNTP-NH ₂
37	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILSPTNVGSNTP-NH ₂
38	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPPTNVGSNTP-NH ₂
39	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
40	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKPILPPTNVGSGT-trans-Hyp-NH ₂

41	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNTP-NH ₂
42	RCNTATCATQRLA-Aad-FLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNTP-NH ₂
43	RCNTATCATQRLA-Dab-FLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNTP-NH ₂
44	RCNTATCATQRLA-Dap-FLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNTP-NH ₂
45	RCNTATCATQRLAEFL-Orn-HSSNNLKIPLPPTNVGSNTP-NH ₂
46	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNTP-NH ₂
47	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNTP-NH ₂
48	CNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNTP-NH ₂
49	CNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNTP-NH ₂
50	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
51	CNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
52	CNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
53	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-cis-Hyp-NH ₂
54	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-cis-Hyp-NH ₂
55	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-Pip-NH ₂
56	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-Pip-NH ₂
57	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-Aze-NH ₂
58	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-Aze-NH ₂
59	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-3-Am-Pro-NH ₂
60	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-3-Am-Pro-NH ₂
61	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-αMePro-NH ₂
62	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-αMePro-NH ₂
63	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNFGPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
64	Dap-CNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
65	Dab-CNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
66	Orn-CNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
67	Har-CNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
68	HCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
69	DCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
70	ECNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
71	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGIPLPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
72	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
73	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
74	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
75	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
76	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
77	HCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
78	KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY
79	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-Aze-NH ₂
80	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-Aze-NH ₂
81	KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH ₂
82	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNT-Aze-NH ₂
83	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLRPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
84	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLHPILPPTNVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
85	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVGSNTP-NH ₂
86	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLRPILPPTNVGSNTP-NH ₂
87	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLHPILPPTNVGSNTP-NH ₂
88	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLPILPPTNVGSNTP-NH ₂
89	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLDPILPPTNVGSNTP-NH ₂
90	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLNIPILPPTNVGSNTP-NH ₂

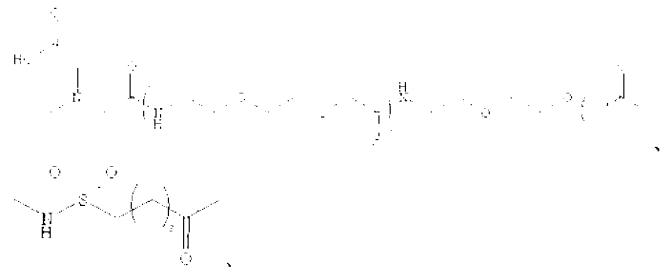
91	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLSPILPPT NVGSNTP-NH ₂
92	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-αK-PILPPT NVGSNTP-NH ₂
93	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-Dap-PILPPT NVGSNTP-NH ₂
94	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-Dab-PILPPT NVGSNTP-NH ₂
95	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-Orn-PILPPT NVGSNTP-NH ₂
96	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-Cit-PILPPT NVGSNTP-NH ₂
97	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-Sar-PILPPT NVGSNTP-NH ₂
98	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-Trx-PILPPT NVGSNTP-NH ₂
99	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-AOC-PILPPT NVGSNTP-NH ₂
100	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLGPILPPT NVGSNT-Aze-NH ₂
101	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂
102	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNTP-NH ₂
103	RCNTA TCATQ RLADF LRHSS NNLRP ILPPT NVGSN TP-NH ₂
104	KGGGG RCNTA TCATQ RLADF LRHSS NNLRP ILPPT NVGSN TP-NH ₂

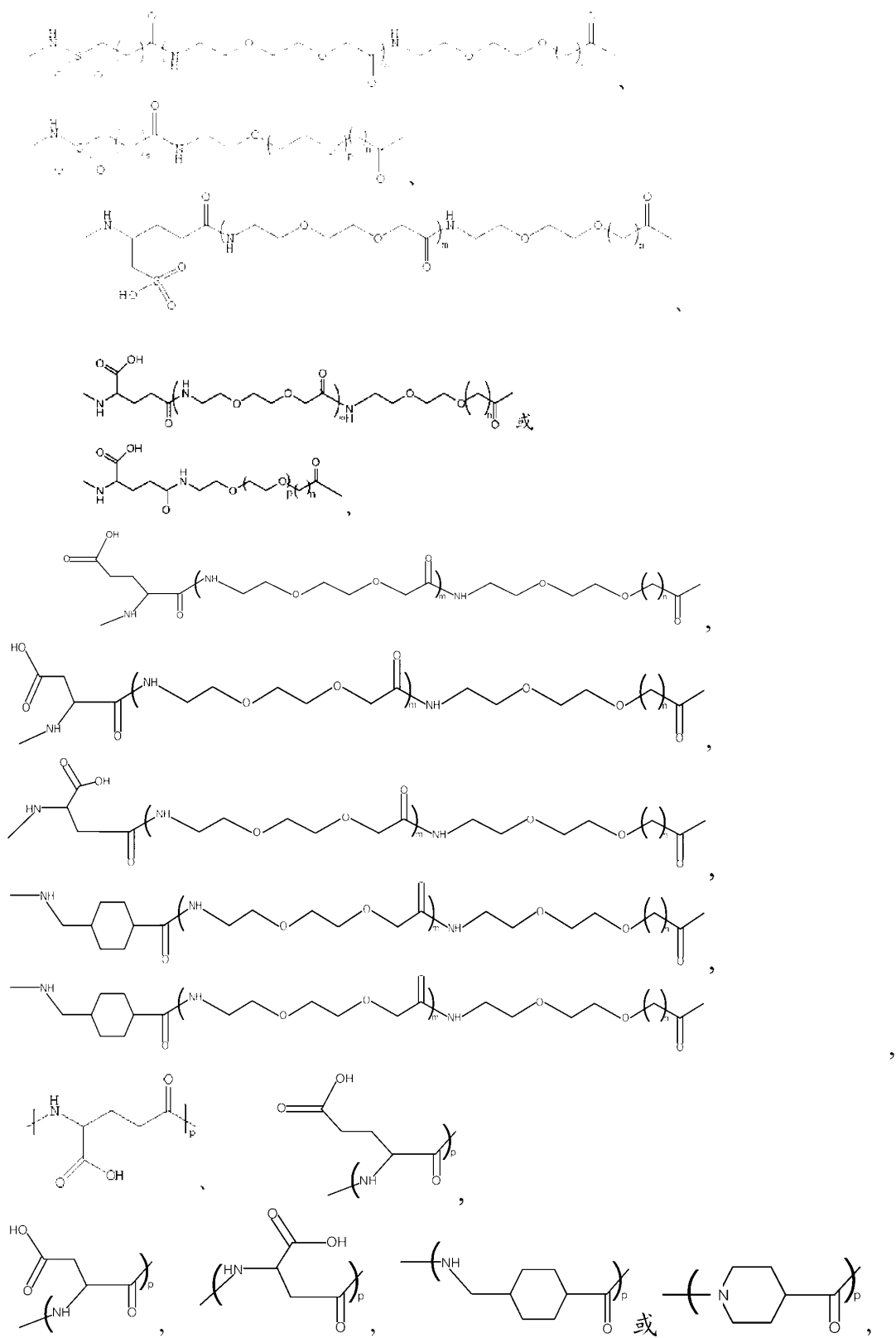
在一些实施方式中，本申请所述的多肽类似物的衍生物序列相比于野生型多肽序列包括 1-10 个氨基酸修饰，优选地，包括 1-8 个氨基酸修饰，进一步优选地，包括 1-4 个氨基酸修饰，更优选地，包括 2 个氨基酸修饰，最优选地，包括 1 个氨基酸修饰。

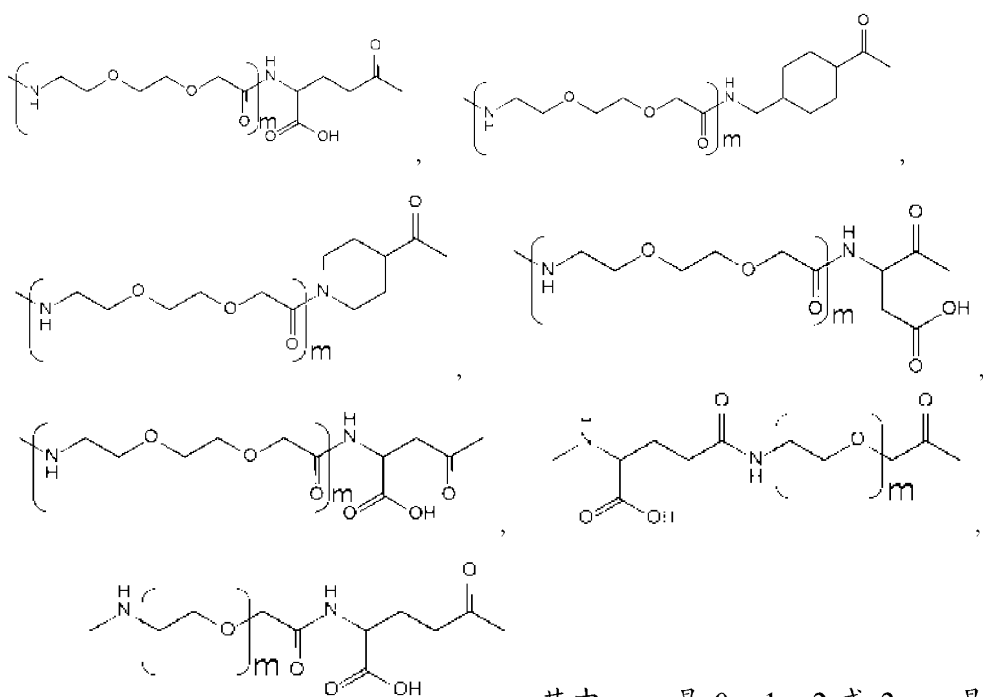
在一些实施方式中，所述多肽类似物的衍生物序列相比于野生型多肽序列的氨基酸修饰是在天然氨基酸或非天然氨基酸，包括但不限于在谷氨酸、天冬氨酸、赖氨酸、谷氨酰胺或天冬酰胺的侧链上引入可用于偶联的官能团，优选地，所述氨基酸修饰是在赖氨酸的侧链上，优选地，所述赖氨酸位于多肽衍生物的第一位，被修饰的侧链选自赖氨酸的 Alpha-氨基或 Epsilon-氨基侧链，优选为 Epsilon 氨基侧链。

在一些实施方式中，所述偶联的官能团包括延长部分及连接延长部分与修饰氨基酸的接头，其中，所述接头可以是一个或多个接头组成，接头的连接顺序是任意的，只要能够实现连接延长部分与修饰氨基酸均应理解为本申请范围内的形式。

在优选实施方案中，所述单个接头可以是如下结构：

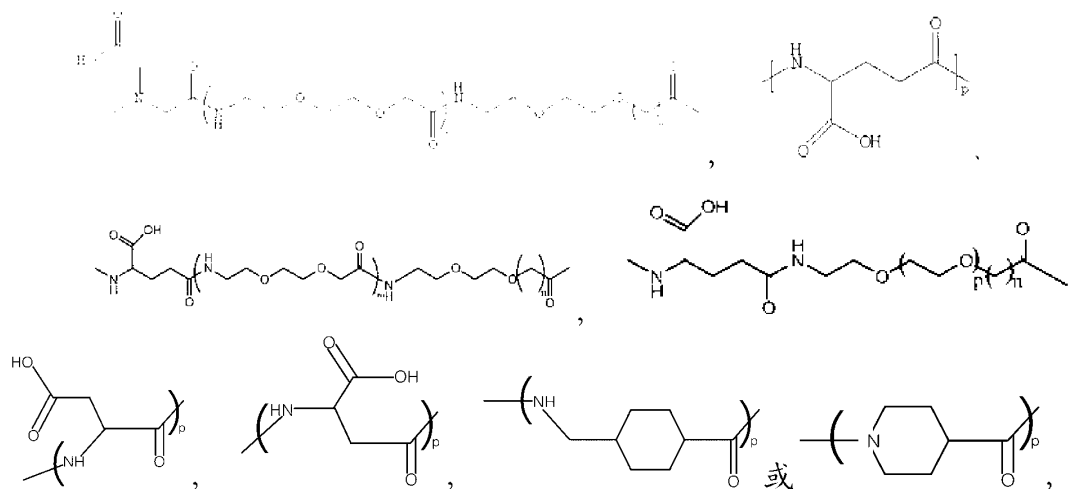






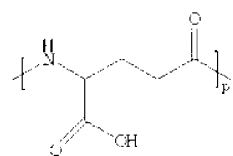
其中, m 是 0、1、2 或 3; n 是 1、2 或 3; s 是 0-6 的任意整数; p 是 1-8 的任意整数。

优选地, 接头为:



其中 m 是 1 或 2; n 是 1 或 2; p 是 1-5 的任意整数。

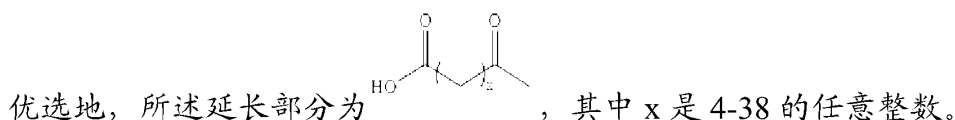
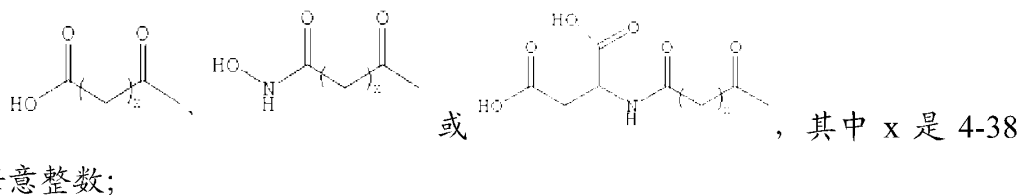
更优选地, 接头为:



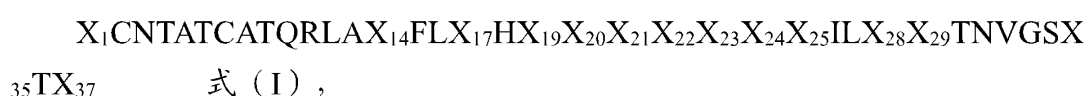
其中, p 是 1-5 的任意整数,

优选地, p 为 1, 所述接头为 γ Glu。

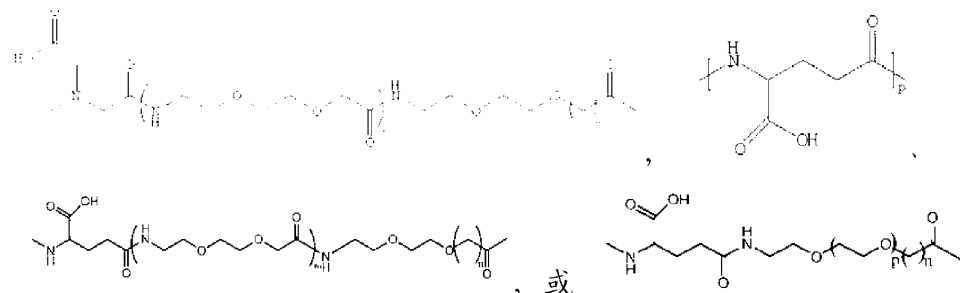
在优选实施方案中，所述延长部分为：



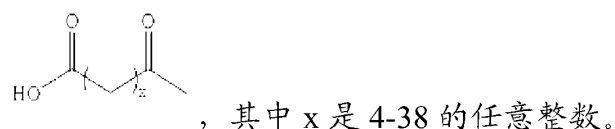
优选地,所述多肽类似物的氨基酸序列包含式(I)所示的氨基酸序列:



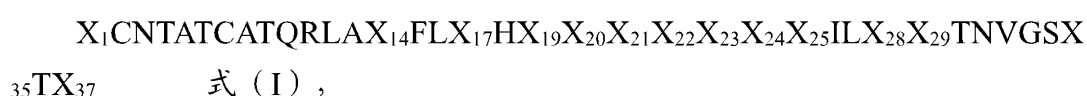
其中, X₁选自K或R, X₁₄选自N、Aad、Dab、Dap、E或D, X₁₇选自V、Orn或R, X₂₃选自F、L或K, X₂₄选自G、R、H、P、D、N、S、K、 α K、Dap、Dab、Orn、Cit、Sar、Trx或AOC, X₂₅选自A、K或P, X₂₈选自S或P, X₂₉选自S或P, X₃₇选自Y、3-Am-Pro、Aze、cis-Hyp、P、Pip、 α MePro或trans-Hyp; 所述接头为:



其中 m 是 1 或 2; n 是 1 或 2; p 是 1-5 的任意整数; 所述延长部分为

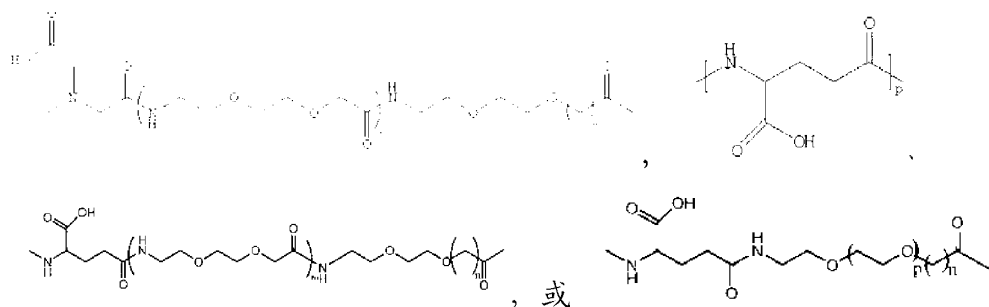


优选地,所述多肽类似物的氨基酸序列包含式(I)所示的氨基酸序列:

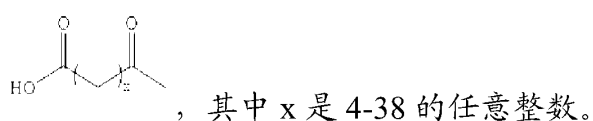


其中, X₁ 选自 K、D、Dab、Dap、E、H、Har、Orn、R 或删除, X₁₄ 选自 N、Aad、Dab、Dap、E 或 D, X₁₇ 选自 V、Orn 或 R, X₂₃ 选自 F、L 或 K, X₂₄ 选自 G、R 或 K, X₂₅ 选自 A、K 或 P, X₂₈ 选自 S 或 P, X₂₉ 选自 S

或 P, X_{37} 选自 Y、3-Am-Pro、Aze、cis-Hyp、P、Pip、 α MePro 或 trans-Hyp; 所述接头为:



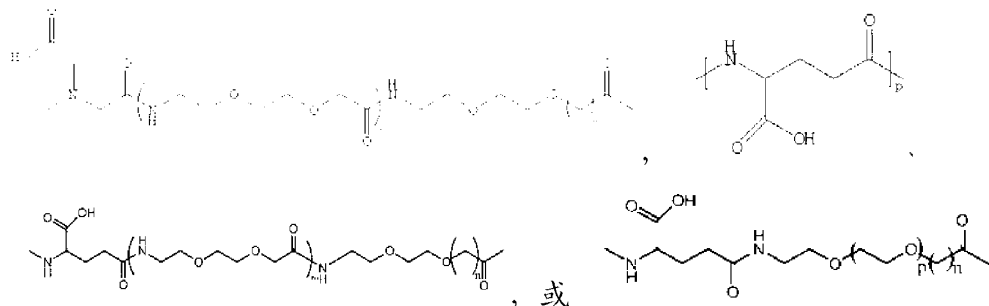
其中 m 是 1 或 2; n 是 1 或 2; p 是 1-5 的任意整数; 所述延长部分为



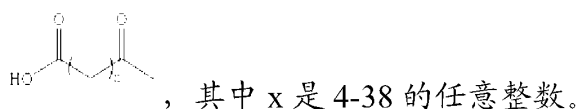
优选地, 所述多肽类似物的氨基酸序列包含式 (I) 所示的氨基酸序列:

X_1 CNTATCATQRLAX₁₄FLX₁₇HX₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅ILX₂₈X₂₉TNVSX₃₅TX₃₇ 式 (I),

其中, X_1 选自 K 或 R, X_{14} 选自 N、Aad、Dab、Dap、E 或 D, X_{17} 选自 V、Orn 或 R, X_{23} 选自 F、L 或 K, X_{24} 选自 G、R 或 K, X_{25} 选自 A、K 或 P, X_{28} 选自 S 或 P, X_{29} 选自 S 或 P, X_{37} 选自 Y、3-Am-Pro、Aze、cis-Hyp、P、Pip、 α MePro 或 trans-Hyp; 特别优选地, X_1 选自 K 或 R, X_{14} 选自 N 或 D, X_{17} 选自 V 或 R, X_{23} 选自 F 或 L, X_{24} 选自 G 或 K, X_{25} 选自 A 或 P, X_{28} 选自 S 或 P, X_{29} 选自 S 或 P, X_{37} 选自 Y 或 trans-Hyp; 所述接头为:



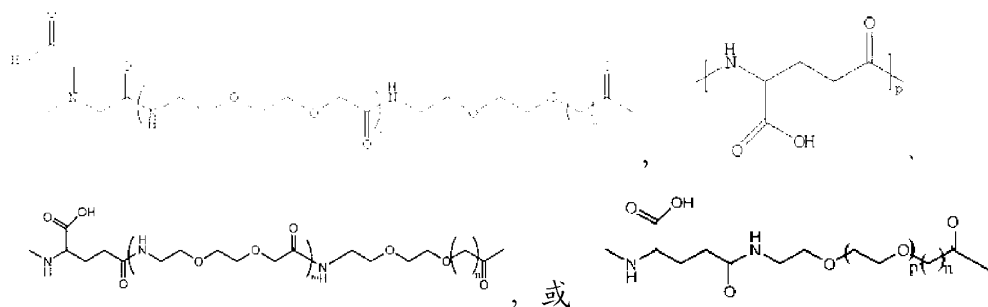
其中 m 是 1 或 2; n 是 1 或 2; p 是 1-5 的任意整数; 所述延长部分为



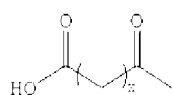
优选地, 所述多肽类似物的氨基酸序列包含式 (I) 所示的氨基酸序列:

X_1 CNTATCATQRLAX₁₄FLX₁₇HX₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅ILX₂₈X₂₉TNVSX₃₅TX₃₇ 式(I),

其中, X₁是K, X₁₄选自N或D, X₁₇选自V或R, X₂₃选自F或L, X₂₄选自G或K, X₂₅选自A或P, X₂₈选自S或P, X₂₉选自S或P, X₃₇选自Y或 trans-Hyp; 所述接头为:



其中 m 是 1 或 2; n 是 1 或 2; p 是 1-5 的任意整数; 所述延长部分为

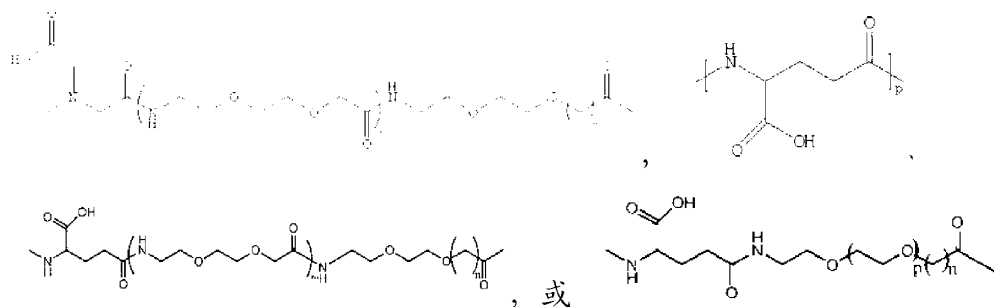


, 其中 x 是 4-38 的任意整数。

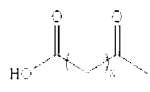
优选地, 所述多肽类似物的氨基酸序列包含式(I)所示的氨基酸序列:

X_1 CNTATCATQRLAX₁₄FLX₁₇HX₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅ILX₂₈X₂₉TNVSX₃₅TX₃₇ 式(I),

其中, X₁是R, X₁₄选自N或D, X₁₇选自V或R, X₂₃选自F或L, X₂₄选自G或K, X₂₅选自A或P, X₂₈选自S或P, X₂₉选自S或P, X₃₇选自Y或 trans-Hyp; 所述接头为:



其中 m 是 1 或 2; n 是 1 或 2; p 是 1-5 的任意整数; 所述延长部分为

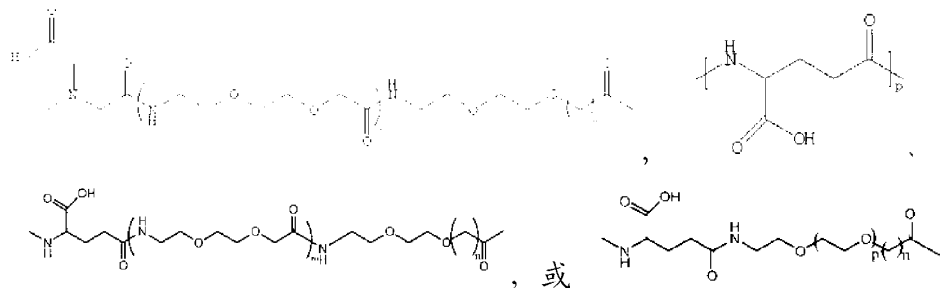


, 其中 x 是 4-38 的任意整数。

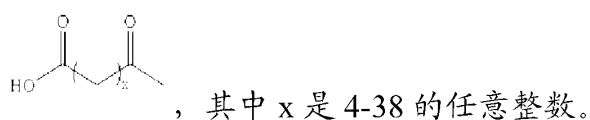
优选地, 所述多肽类似物的氨基酸序列包含式(I)所示的氨基酸序列:

X_1 CNTATCATQRLAX₁₄FLX₁₇HX₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅ILX₂₈X₂₉TNVSX₃₅TX₃₇ 式 (I),

其中, X_1 选自 K 或 R, X_{14} 是 D, X_{17} 是 R, X_{23} 是 L, X_{25} 是 P, X_{24} 选自 G 或 K, X_{28} 是 P, X_{29} 是 P, X_{37} 是 trans-Hyp; 所述接头为:



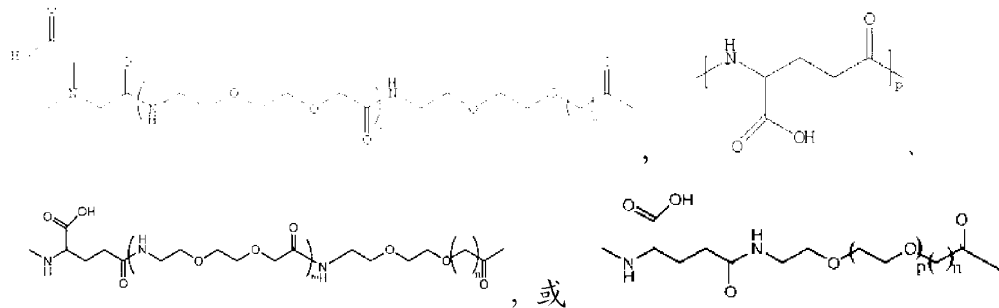
其中 m 是 1 或 2; n 是 1 或 2; p 是 1-5 的任意整数; 所述延长部分为



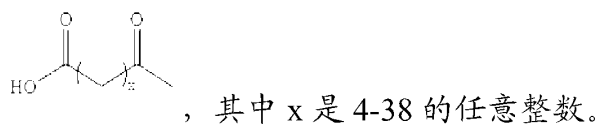
优选地, 所述多肽类似物的氨基酸序列包含式 (I) 所示的氨基酸序列:

X_1 CNTATCATQRLAX₁₄FLX₁₇HX₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅ILX₂₈X₂₉TNVSX₃₅TX₃₇ 式 (I),

其中, X_1 是 K, X_{14} 是 D, X_{17} 是 R, X_{23} 是 L, X_{24} 选自 G 或 K, X_{25} 是 P, X_{28} 是 P, X_{29} 是 P, X_{37} 是 trans-Hyp; 所述接头为:



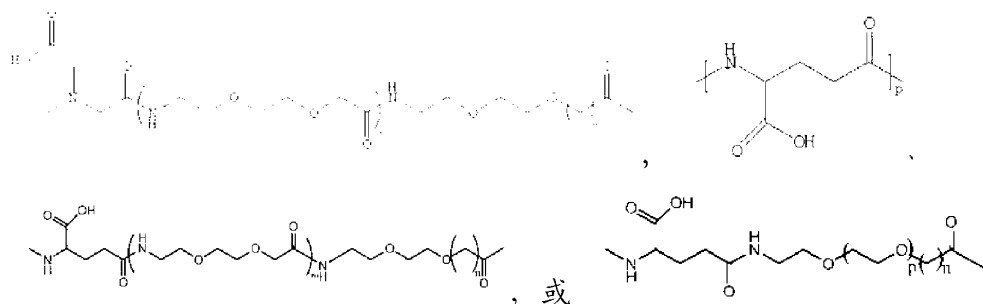
其中 m 是 1 或 2; n 是 1 或 2; p 是 1-5 的任意整数; 所述延长部分为



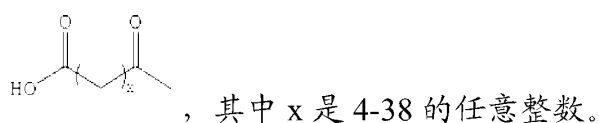
优选地, 所述多肽类似物的氨基酸序列包含式 (I) 所示的氨基酸序列:

X_1 CNTATCATQRLAX₁₄FLX₁₇HX₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅ILX₂₈X₂₉TNVSX₃₅TX₃₇ 式 (I),

其中, X_1 是 K, X_{14} 是 D, X_{17} 是 R, X_{23} 是 L, X_{24} 是 K, X_{25} 是 P, X_{28} 是 P, X_{29} 是 P, X_{37} 是 trans-Hyp; 所述接头为:



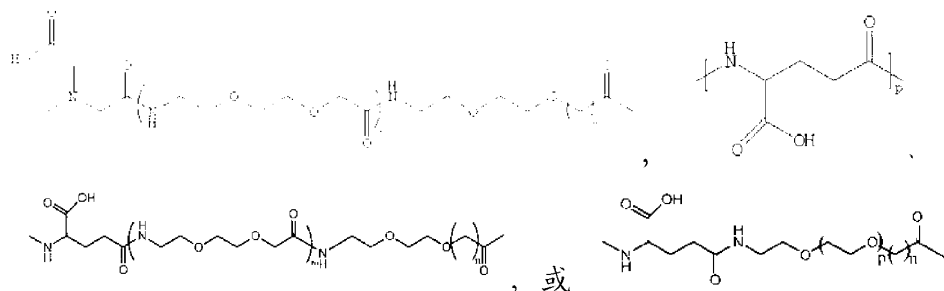
其中 m 是 1 或 2; n 是 1 或 2; p 是 1-5 的任意整数; 所述延长部分为



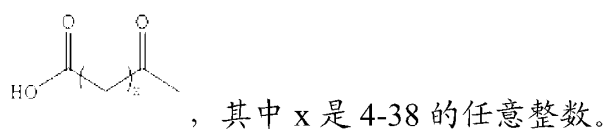
优选地, 所述多肽类似物的氨基酸序列包含式 (I) 所示的氨基酸序列:

X_1 CNTATCATQRLAX₁₄FLX₁₇HX₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅ILX₂₈X₂₉TNVGSX₃₅TX₃₇ 式 (I),

X_1 选自 K、D、Dab、Dap、E、H、Har、Orn、R 或删除, X_{14} 选自 N、Aad、Dab、Dap、E 或 D, X_{17} 选自 V、Orn 或 R, X_{23} 选自 F、L 或 K, X_{24} 选自 G、R、H、P、D、N、S、K、 α K、Dap、Dab、Orn、Cit、Sar、Trx 或 AOC, X_{25} 选自 A、K 或 P, X_{28} 选自 S 或 P, X_{29} 选自 S 或 P, X_{37} 是 P 或 trans-Hyp; 所述接头为:



其中 m 是 1 或 2; n 是 1 或 2; p 是 1-5 的任意整数; 所述延长部分为

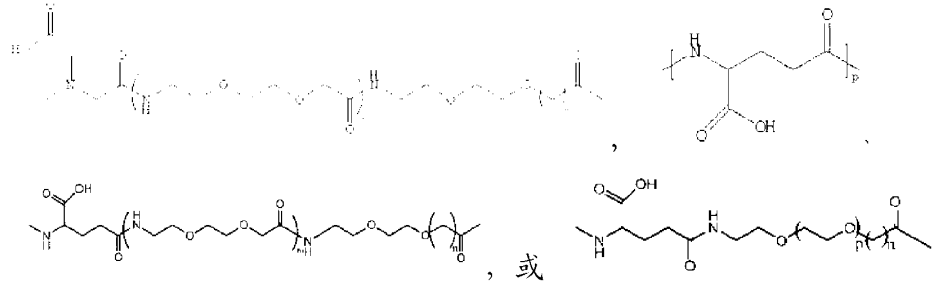


优选地, 所述多肽类似物的氨基酸序列包含式 (I) 所示的氨基酸序列:

X_1 CNTATCATQRLAX₁₄FLX₁₇HX₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅ILX₂₈X₂₉TNVGSX

$_{35}\text{TX}_{37}$ 式 (I),

X_1 选自 K 或 R, X_{14} 选自 N、Aad、Dab、Dap、E 或 D, X_{17} 选自 V、Orn 或 R, X_{23} 选自 F、L 或 K, X_{24} 选自 G、R 或 K, X_{25} 选自 A、K 或 P, X_{28} 选自 S 或 P, X_{29} 选自 S 或 P, X_{37} 是 P 或 trans-Hyp; 所述接头为:



其中 m 是 1 或 2; n 是 1 或 2; p 是 1-5 的任意整数; 所述延长部分为



在一些实施方式中, 本申请的多肽类似物的衍生物选自表 2 所示的下列化合物, 其中, PD065 为 Cagrilintide 分子。

表 2.

化合物名称	多肽序列	修饰位点	含脂肪酸的侧链
PD001	RCNTATCATQRLAEFLRHSSKNLGPILPPTNV GSNTP-NH ₂	21K	2*AEEA+γGlu+C20 diacid
PD002	RCNTATCATQRLAEFLRHSSKNLGPILPPTNV GSNTP-NH ₂	22K	2*AEEA+γGlu+C20 diacid
PD003	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNTP-NH ₂	23K	2*AEEA+γGlu+C20 diacid
PD004	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPILPPTNV GSNTP-NH ₂	24K	2*AEEA+γGlu+C20 diacid
PD005	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLGKILPPTNV GSNTP-NH ₂	25K	2*AEEA+γGlu+C20 diacid
PD006	RCNTATCATQRLAEFLRHSSKNLGPILPPTNV GSNTP-NH ₂	21K	γGlu+C20 diacid
PD007	RCNTATCATQRLAEFLRHSSKNLGPILPPTNV GSNTP-NH ₂	22K	γGlu+C20 diacid
PD008	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNTP-NH ₂	23K	γGlu+C20 diacid
PD009	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPILPPTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD010	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLGKILPPTNV GSNTP-NH ₂	25K	γGlu+C20 diacid
PD011	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPILSSTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD012	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPSTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD013	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILSPTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid

PD014	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPSTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD015	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLSPTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD016	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPPTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD017	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNTY-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD018	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILSSTNV GSNTY-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD019	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLSSTNV GSNTY-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD020	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPSTNV GSNTY-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD021	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILSPTNV GSNTY-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD022	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPSTNV GSNTY-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD023	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLSPTNV GSNTY-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD024	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPPTNV GSNTY-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD025	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSGTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD026	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILSSTNV GSGTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD027	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLSSTNV GSGTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD028	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPSTNV GSGTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD029	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILSPTNV GSGTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD030	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPSTNV GSGTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD031	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLSPTNV GSGTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD032	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPPTNV GSGTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD033	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD034	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLSSTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD035	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPSTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD036	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILSPTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD037	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPSTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD038	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLSPTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD039	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKAILPPTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD040	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD041	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSGT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD042	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid

PD043	RCNTATCATQRLA-Aad-FLRHSSNNLKIPLPPT NVGSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD044	RCNTATCATQRLA-Dab-FLRHSSNNLKIPLPPT NVGSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD045	RCNTATCATQRLA-Dap-FLRHSSNNLKIPLPPT NVGSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD046	RCNTATCATQRLAEFL-Orn-HSSNNLKIPLPPT NVGSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD047	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD048	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNTP-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD049	CNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNVGS NTP-NH ₂	23K	γGlu+C20 diacid
PD050	CNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVG SNTP-NH ₂	23K	γGlu+C20 diacid
PD051	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD052	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD053	CNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNVGS NT-trans-Hyp-NH ₂	23K	γGlu+C20 diacid
PD054	CNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNVG SNT-trans-Hyp-NH ₂	23K	γGlu+C20 diacid
PD055	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-cis-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD056	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-cis-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD057	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-Pip-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD058	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-Pip-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD059	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-Aze-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD060	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-Aze-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD061	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-3-Am-Pro-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD062	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-3-Am-Pro-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD063	RCNTATCATQRLAEFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-αMePro-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD064	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-αMePro-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD065	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNFGPILPPTNV GSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD066	KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNFGPILPPTNV GSNTP-NH ₂	1K-ε 氨基	γGlu+C20 diacid
PD067	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNFGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD068	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNFGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	1K-ε 氨基	γGlu+C20 diacid
PD069	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD070	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	1K-ε 氨基	γGlu+C20 diacid
PD071	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid

PD072	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	1K-ε 氨基	γGlu+C20 diacid
PD073	Dap-CNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD074	Dab-CNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD075	Orn-CNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPILPPTN VGSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD076	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD077	Har-CNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPILPPTN VGSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD078	HCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD079	DCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD080	ECNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C20 diacid
PD081	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	2*AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD082	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	23K	γGlu+C20 diacid
PD083	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	23K	2*AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD084	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	23K	γGlu+C18 diacid
PD085	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	23K	2*AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD086	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	22K	γGlu+C20 diacid
PD087	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	22K	2*AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD088	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	22K	γGlu+C18 diacid
PD089	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	22K	2*AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD090	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	21K	γGlu+C20 diacid
PD091	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	21K	2*AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD092	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	21K	γGlu+C18 diacid
PD093	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	21K	2*AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD094	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	20K	γGlu+C20 diacid
PD095	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	20K	2*AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD096	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	20K	γGlu+C18 diacid
PD097	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	20K	2*AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD098	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	19K	γGlu+C20 diacid
PD099	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	19K	2*AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD100	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	19K	γGlu+C18 diacid

PD101	RCNTATCATQRLADFLRHKSNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	19K	2*AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD102	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGKILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	25K	γGlu+C20 diacid
PD103	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGKILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	25K	2*AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD104	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGKILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	25K	γGlu+C18 diacid
PD105	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGKILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	25K	2AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD106	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD107	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	γGlu+C18 diacid
PD108	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD109	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKIPLPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	24K	2*AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD110	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	23K	AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD111	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNKGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	23K	AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD112	RCNTATCATQRLADFLRHSSNKLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	22K	AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD113	RCNTATCATQRLADFLRHSSNKLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	22K	AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD114	RCNTATCATQRLADFLRHSSNKLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	21K	AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD115	RCNTATCATQRLADFLRHSSNKLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	21K	AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD116	RCNTATCATQRLADFLRHSKNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	20K	AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD117	RCNTATCATQRLADFLRHSKNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	20K	AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD118	RCNTATCATQRLADFLRHKSNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	19K	AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD119	RCNTATCATQRLADFLRHKSNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	19K	AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD120	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGKILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	25K	AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD121	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGKILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	25K	AEEA+γGlu+ C18 diacid
PD122	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD123	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	2*AEEA+γGlu+ C20 diacid
PD124	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	γGlu+C18 diacid
PD125	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	AEEA+γGlu+C18 diacid
PD126	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	2*AEEA+γGlu+C18 diacid
PD127	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD128	HCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD129	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	C20 diacid

PD130	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	α Glu+C20 diacid
PD131	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	α Asp+C20 diacid
PD132	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	β Asp+C20 diacid
PD133	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	Trx+C20 diacid
PD134	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	Inp+C20 diacid
PD135	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端, 1K- ϵ	γ Glu+C10 diacid
PD136	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端, 1K- ϵ	γ Glu+C12 diacid
PD137	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端, 1K- ϵ	γ Glu+C14 diacid
PD138	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端, 1K- ϵ	γ Glu+C16 diacid
PD139	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLGPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端, 1K- ϵ	γ Glu+C18 diacid
PD140	RCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	γ Glu+C20 diacid
PD141	HCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	γ Glu+C20 diacid
PD142	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	C20 diacid
PD143	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	α Glu+C20 diacid
PD144	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	α Asp+C20 diacid
PD145	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	β Asp+C20 diacid
PD146	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	Trx+C20 diacid
PD147	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	Inp+C20 diacid
PD148	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端, 1K- ϵ	γ Glu+C10 diacid
PD149	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端, 1K- ϵ	γ Glu+C12 diacid
PD150	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端, 1K- ϵ	γ Glu+C14 diacid
PD151	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端, 1K- ϵ	γ Glu+C16 diacid
PD152	KCNTATCATQRLADFLRHSSNNLKPILPPTNV GSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端, 1K- ϵ	γ Glu+C18 diacid
PD153	KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNV GSNTY-NH ₂	N 末端	γ Glu+C20 diacid
PD154	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-Aze-NH ₂	N 末端	γ Glu+C20 diacid
PD155	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLGPILPPT NVGSNT-Aze-NH ₂	N 末端	γ Glu+C20 diacid
PD156	KCNTATCATQ RLANFLVHSS NNFPGILPPT NVGSNTY-NH ₂	N 末端	γ Glu+C20 diacid
PD157	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-Aze-NH ₂	N 末端	γ Glu+C20 diacid
PD158	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLRPILPPT	N 末端	γ Glu+C20 diacid

	NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂		
PD159	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLHPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD160	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD161	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLRPILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD162	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLHPILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD163	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLPPILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD164	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLDPILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD165	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLNPILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD166	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLSPILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD167	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-αK-PILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD168	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-Dap-PILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD169	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-Dab-PILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD170	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-Orn-PILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD171	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-Cit-PILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD172	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-Sar-PILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD173	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-Trx-PILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD174	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNL-AOC-PILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD175	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLGPILPPT NVGSNT-Aze-NH ₂	N 末端	γGlu+C20 diacid
PD176	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	γGlu+2*AEEA+ C20 diacid
PD177	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	2*AEEA+Trx+C20 diacid
PD178	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	Trx+2*AEEA+ C20 diacid
PD179	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	2*AEEA+Inp+ C20 diacid
PD180	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	Inp+2*AEEA+ C20 diacid
PD181	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	2*AEEA+αAsp+C20 diacid
PD182	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	αAsp+2*AEEA+ C20 diacid
PD183	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	2*AEEA+βAsp+ C20 diacid
PD184	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	βAsp+2*AEEA+ C20 diacid
PD185	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	8*PEG+γGlu+C20 diacid
PD186	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂	N 末端	γGlu+8*PEG+ C20 diacid
PD187	KCNTATCATQ RLADFLRHSS NNLKPILPPT	N 末端	2*AEEA +C20 diacid

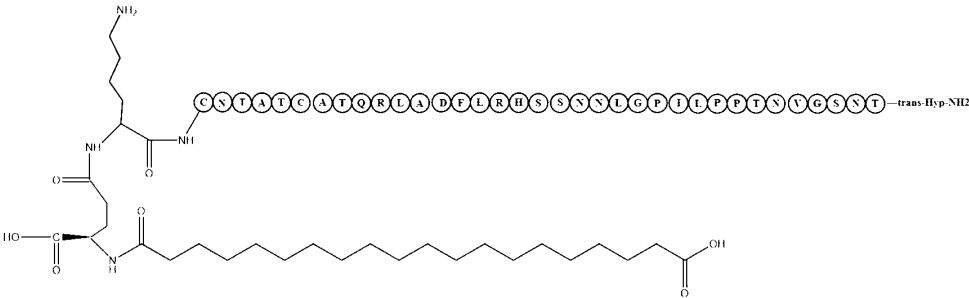
	NVGSNT-trans-Hyp-NH ₂				
PD188	KCNTATCATQ NVGSNTP-NH ₂	RLADFLRHSS	NNLKPILPPT	N 末端	γGlu+2*AEEA+ C20 diacid
PD189	KCNTATCATQ NVGSNTP-NH ₂	RLADFLRHSS	NNLKPILPPT	N 末端	2*AEEA+Trx+ C20 diacid
PD190	KCNTATCATQ NVGSNTP-NH ₂	RLADFLRHSS	NNLKPILPPT	N 末端	Trx+2*AEEA+ C20 diacid
PD191	KCNTATCATQ NVGSNTP-NH ₂	RLADFLRHSS	NNLKPILPPT	N 末端	2*AEEA +Inp+C20 diacid
PD192	KCNTATCATQ NVGSNTP-NH ₂	RLADFLRHSS	NNLKPILPPT	N 末端	Inp+2*AEEA+ C20 diacid
PD193	KCNTATCATQ NVGSNTP-NH ₂	RLADFLRHSS	NNLKPILPPT	N 末端	2*AEEA +αAsp+C20 diacid
PD194	KCNTATCATQ NVGSNTP-NH ₂	RLADFLRHSS	NNLKPILPPT	N 末端	αAsp+2*AEEA+ C20 diacid
PD195	KCNTATCATQ NVGSNTP-NH ₂	RLADFLRHSS	NNLKPILPPT	N 末端	2*AEEA +βAsp+C20 diacid
PD196	KCNTATCATQ NVGSNTP-NH ₂	RLADFLRHSS	NNLKPILPPT	N 末端	2*AEEA+βAsp+C20 diacid
PD197	RCNTA TCATQ NVGSN TP-NH ₂	RLADF LRHSS	NNLRP ILPPT	N 末端	γGlu +C20 diacid
PD198	KGGGG RCNTA TCATQ NNLRP ILPPT NVGSN TP-NH ₂	RLADF LRHSS		N 末端	γGlu+ C20 diacid

化合物 PD001-PD198 表示用含脂肪酸的侧链修饰氨基酸序列后得到的多肽衍生物，所述含脂肪酸的侧链即本申请中的用于修饰氨基酸的在氨基酸侧链上引入可用于偶联的官能团，如用表 2 中的对应含脂肪酸的侧链修饰对应多肽序列后得到的衍生物，例如，PD001 表示用可用于偶联的官能团，即侧链（2*AEEA+γGlu+C20 diacid）修饰序列 RCNTATCATQRLAEFLRHSSKNLGPILPPTNVGSNTP-NH₂ 的第 21 位的氨基酸 K 后得到的衍生物。通常情况下，C16-C22 脂肪二酸部分相对于氨基酸序列位于用于修饰的含脂肪酸侧链的外侧，处于侧链与氨基酸序列连接的远端。

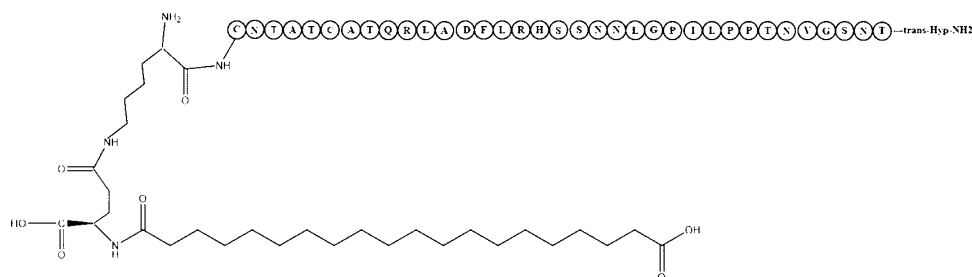
在一些实施方式中，本申请的多肽类似物的衍生物优选选自以下衍生物：

PD069、PD070、PD071、PD072、PD140、PD158、PD160、PD161、PD144、PD145、PD146、PD147、PD187。

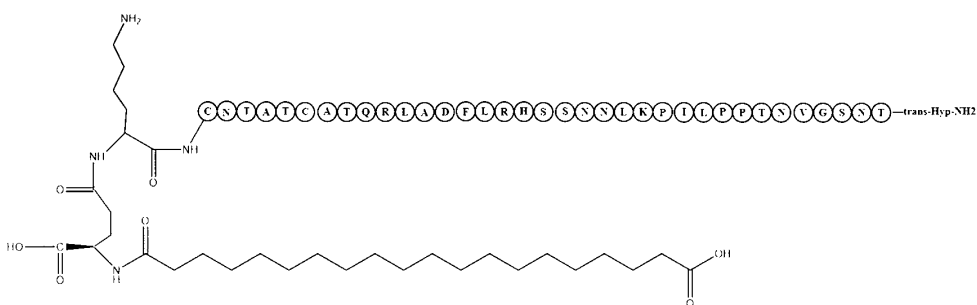
在一些实施方式中，本申请的多肽类似物的衍生物是化合物 PD069，PD069 的结构如下所示，



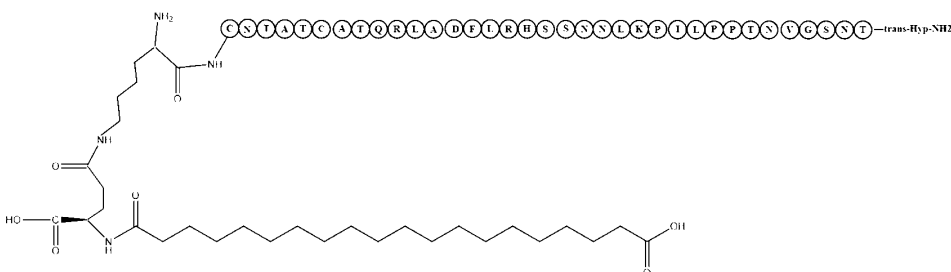
在一些实施方式中，本申请的多肽类似物的衍生物是化合物 PD070，PD070 的结构如下所示，



在一些实施方式中，本申请的多肽类似物的衍生物是化合物 PD071，PD071 的结构如下所示，



在一些实施方式中，本申请的多肽类似物的衍生物是化合物 PD072，PD072 的结构如下所示，



本申请一个方面还涉及所述新的胰淀素类似物或其衍生物的制备方法。

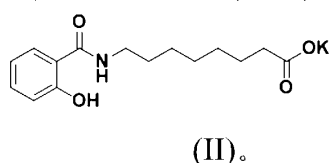
在一些实施方式中，所述新的胰淀素类似物或其衍生物的制备可以通过本领域技术人员已知的常规方法制备。通常情况下，多肽分子可以通过化学合成方法或生物发酵方法，或两者结合制备获得。例如，多肽合成过程中可以通过多肽基因序列合成，并将带有标签的对应多肽基因通过基因工程常规方法插入质粒中从而构建表达质粒，将表达质粒转入感受态细胞从而构建表达细胞，经筛选后含有目标多肽基因的表达细胞在适宜培养条件下发酵，收集发酵产物并通过纯化方法最终获得目标多肽，进一步地，可通过化学修饰

方法对目标多肽氨基酸侧链进行修饰,并纯化获得多肽类似物的衍生物。

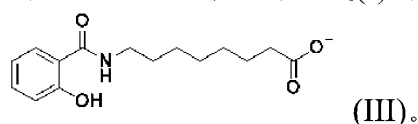
在一个方面中,本申请还涉及包含上述胰淀素类似物或其衍生物及上述物质的药学上可接受的盐的药物或药物组合物。

在一些实施方式中,本申请所述药物组合物,还包括一种或多种口服递送剂,所述口服递送剂优选为 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸(NAC)盐,进一步优选为 PNAC,即 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钾。本申请所述的口服递送剂的 NAC 盐或 PNAC 盐应理解为可以满足本申请组合物口服递送形式的任意晶体形式,如 CN112661663B 所述的。

所述 PNAC 盐的结构如式(II)所示:



所述 NAC 盐的结构如式(I)所示:



在一些实施方式中,本申请所述药物组合物,还包括另一种或多种具有药理学活性物质。

在一些实施方式中,本申请所述组合物进一步还包括一种药学上可接受的辅料,优选地,所述药学上可接受的辅料包括但不限于以下中的一种或多种:药学上可接受的载体、稳定剂、分散剂、助溶剂、塑形剂等。通常,这些物质是无毒的、惰性的和药学上可接受的无活性物质。

在一个方面中,本申请提供了本申请上述胰淀素类似物或其衍生物、药物组合物在制备用于预防和/或治疗疾病药物中的用途,优选地,所述用途包括在制备用于预防和/或治疗胰淀素受体相关疾病药物中的用途,进一步优选地,所述的用途包括在制备用于预防和/或治疗脂肪代谢障碍、血糖代谢障碍、心血管疾病、脑系统疾病、精神系统疾病或神经系统疾病,包括但不限于体重异常、高脂血症、高血压、动脉硬化、脂肪肝、血脂障碍、肝硬化、冠心病、心绞痛、心肌梗死、炎性肠病、消化不良和胃肠道溃疡,高血糖症、糖尿病、葡萄糖耐量降低、X 综合征、认知障碍、中风,优选地,所述疾病是体重异常或血糖代谢障碍,进一步优选地,所述疾病是体重异常,包括但不限于肥胖或体重过高。

在一个方面中，本申请提供了一种预防和/或治疗疾病的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用本申请所述的胰淀素类似物或其衍生物、药物或药物组合物，所述疾病是胰淀素受体相关疾病，优选地，脂肪代谢障碍、血糖代谢障碍、心血管疾病、脑系统疾病、精神系统疾病或神经系统疾病，包括但不限于体重异常、高脂血症、高血压、动脉硬化、脂肪肝、血脂障碍、肝硬化、冠心病、心绞痛、心肌梗死、炎性肠病、消化不良和胃肠道溃疡、高血糖症、糖尿病、葡萄糖耐量降低、X综合征、认知障碍、中风，进一步优选地，所述疾病是体重异常或血糖代谢障碍，更优选地，所述疾病是体重异常，包括但不限于肥胖或体重过高。

本申请所述的胰淀素类似物或其衍生物、药物或药物组合物还可以与另一种或多种具有药理学活性物质组合施用，所述药理学活性物质包括但不限于体重调节剂、抗肥胖剂、脂代谢调节剂、血糖调节剂、高血压治疗剂、心血管调节剂、脑系统疾病、精神系统疾病或神经系统调节剂，优选地，所述药理学活性物质选自：GLP-1受体激动剂（包括但不限于GLP-1、GLP-1类似物、GLP-1衍生物）、GIP受体激动剂（包括但不限于GIP、GIP类似物、GIP衍生物）、胰岛素受体激动剂（包括但不限于胰岛素、胰岛素类似物、胰岛素衍生物）。

发明效果

本申请提供的多肽类似物或其衍生物对胰岛素淀粉样多肽受体具有良好的激动性，同时具有稳定性好，活性高等特点，可用于治疗、预防与胰岛素淀粉样多肽受体相关的疾病，如体重异常，尤其是在肥胖、体重过高。

附图说明

附图用于更好地理解本申请，不构成对本申请的不当限定。其中：

图1示出了化合物PD065、PD069、PD070、PD071、PD072分别在40摄氏度下第0天、7天、15天的稳定性实验结果。

图2A示出了不同衍生物在SD大鼠中减重效果随时间变化趋势。

图2B示出了不同衍生物在SD大鼠中对食物摄入的影响随时间变化趋势。

图2C示出了第48小时A组中不同衍生物处理组SD大鼠体重变化率。

图 2D 示出了第 48 小时 B 组中不同衍生物处理组 SD 大鼠体重变化率。

图 3A 示出了 SD 大鼠中不同浓度下化合物 PD065 和 PD069 减重效果随时间变化趋势。

图 3B 示出了 SD 大鼠中不同浓度下化合物 PD065 和 PD070 减重效果随时间变化趋势。

图 3C 示出了 SD 大鼠中不同浓度下化合物 PD065 和 PD071 减重效果随时间变化趋势。

图 3D 示出了 SD 大鼠中不同浓度下化合物 PD065 和 PD072 减重效果随时间变化趋势。

图 4A 示出了 SD 大鼠中不同浓度下化合物 PD065 和 PD071 对食物摄入的影响随时间变化趋势。

图 4B 示出了不同浓度下各衍生物处理组对 SD 大鼠食物摄入影响随时间变化的趋势。

图 5A 示出了 SD 大鼠中化合物 PD065 和 PD187 减重效果随时间变化趋势。

图 5B 示出了 SD 大鼠中相应化合物减重效果随时间变化趋势。

图 5C 示出了 SD 大鼠中相应化合物对食物摄入的影响随时间变化趋势。

图 6 示出了在比格犬中口服分别含有不同多肽衍生物的口服递送组合物后，各多肽的药代动力学情况。

具体实施方式

以下对本申请的示范性实施例做出说明，其中包括本申请实施例的各种细节以助于理解，应当将它们认为仅仅是示范性的。因此，本领域普通技术人员应当认识到，可以对这里描述的实施例做出各种改变和修改，而不会背离本申请的范围和精神。同样，为了清楚和简明，以下的描述中省略了对公知功能和结构的描述。

缩写

本申请实施例中所用的一些缩写词对应名称或结构形式如下表 3 所示：

表 3.

缩写	结构式	缩写	结构式
----	-----	----	-----

<i>trans</i> -Hyp		Har	
<i>cis</i> -Hyp		Pip	
3-Am-Pro		Aze	
Aad		α MePro	
Orn		Trx	
Dab		Inp	
Dap		AEEA	

AA: Amino Acid, 氨基酸; Boc: t-Butyloxy carbonyl, 叔丁氧羰基;
 DCM: dichloromethane, 二氯甲烷; DMF: N, N-Dimethyl formamide, 二甲基甲酰胺; DIEA: N, N-Diisopropylethylamine, N, N-二异丙基乙胺; EDT: 1, 2-Ethanedithiol, 乙二硫醇; Fmoc: 9-fluorenylmethyloxycarbonyl, 9-芴基甲氧基羰基; OtBu: 叔丁基酯基; Pbf: 2, 2, 4, 6, 7-Pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl chloride, 2, 2, 4, 6, 7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基; Pip: Piperidine, 哌啶; TBTU: O-(Benzotriazol-1-yl)-N, N, N, N, -tetramethyluronium Tetrafluoroborate, O-苯并三氮唑-N, N, N', N'-四甲基脲四氟硼酸酯; tBu: tertiary butyl, 叔丁基; TFA: Trifluoroacetic acid, 三氟乙酸; TIS: Triisopropylsilane, 三异丙基硅烷; Trt: Triphenylmethyl, 三苯基甲基。

定义

本文所述“Amylin”或“Amylin 多肽”或“胰淀素”或“胰岛淀粉样多肽”是指具有 Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr 序列或基本保持了胰淀素受体激动作用的以上序列的变体/类似物、片段或融合蛋白。

本文所述“类似物”是指特定多肽分子的至少一个氨基酸残基已经被另一个氨基酸残基置换，且/或者其中至少一个氨基酸残基已经缺失，且/或者其中至少一个氨基酸残基被添加到 N 端或 C 端，且/或者其中至少一个氨基酸残基被插入到任意两个氨基酸之间所形成的化合物。

除非上下文中另有明确说明，否则本申请中特定多肽名称，例如“Amylin”，及术语“多肽”、“类似物”、“变体”可互相替换。

本文所述“衍生物”是指生物大分子（如多肽、蛋白）的功能基团（如氨基酸残基）被某些化合物或分子修饰后所得到的产物。所述修饰包括但不限于酰基化、酰胺化、酯化、硫酸酯化。

根据本申请的药物组合物可通过任何适宜的途径施用，例如可口服、鼻、皮内、皮下、肌内或静脉内施用。

本申请所述的“脂肪代谢障碍”相关疾病为脂肪代谢紊乱导致的相关疾病的总称，常见的有体重异常，例如肥胖症，还包括例如：高脂血症、高血压、动脉粥样硬化、脂肪肝、肝硬化、冠心病、心绞痛、心肌梗死、炎症肠病、消化不良和胃肠道溃疡等。

本申请所述的“体重异常”指在相同评价体系中，所述对象体重评价指标在其所述种群正常平均范围以外。在某些实施方式中，所述体重异常是指肥胖。在某些实施方式中，所述“减重”指超重或减少肥胖。

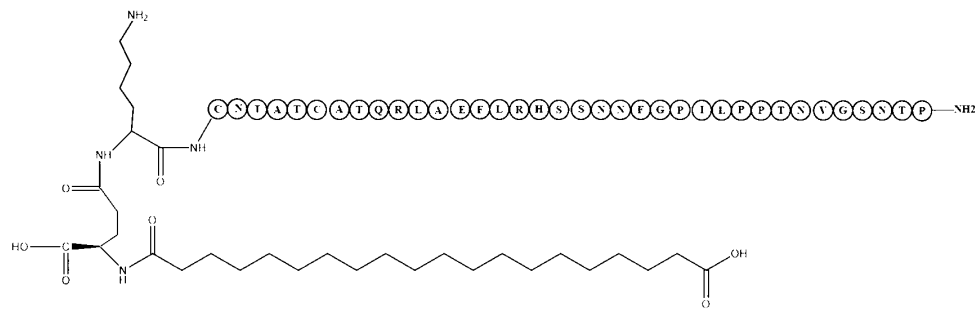
实施例

参照以下实施例可以更好地理解本申请。但是，应理解，以下实施例仅用于举例说明目的，而不应被理解为以任何方式限制本申请的保护范围。如未特别指明之处，可根据本领域技术人员所熟悉的《分子克隆实验指南》、《细胞实验指南》等实验手册以及 CFDA 的试验指引等所列方法来实施。其中，所用的试剂原料均为市售品，可以通过公开渠道购买获得。

实施例 1 胰淀素衍生物的制备

采用固相有机合成法，利用 Fmoc-保护氨基酸策略，SPPS 固相合成技术，完成多肽合成，裂解，氧化，纯化即得目标产物。

以化合物 PD065（Cagrilintide）为例，其结构式如下：



合成过程如下：

固相合成：用 Fmoc-Linker MBHA Resin S=0.32mmol/g，采用 Fmoc/tBu 工艺，按照上述序列，以表 4 方法从 C 端向 N 端（从右到左）依次缩合氨基酸连接。

表 4.合成程序列表

序号	溶剂	次数	时间 (min/次)
1	20%Pip/DMF	1	10
2	20%Pip/DMF	1	5
3	DMF	5	1
4	取样显色检测		
5	AA/DIEA/TBTU	1	60
6	DMF	4	1
7	取样显色检测		
程序说明	1、 重复 1-7 至直线肽合成结束		

氨基酸偶联顺序如下所示：

A-01Fmoc-Pro-OH， A-02Fmoc-Thr(tBu)-OH， A-03Fmoc-Asn(Trt)-OH， A-04Fmoc-Ser(tBu)-OH ， A-05Fmoc-Gly-OH ， A-06Fmoc-Val-OH ， A-07Fmoc-Asn(Trt)-OH ， A-08Fmoc-Thr(tBu)-OH ， A-09Fmoc-Pro-OH ， A-10Fmoc-Pro-OH, A-11Fmoc-Leu-OH, A-12Fmoc-Ile-OH, A-13Fmoc-Pro-OH, A-14Fmoc-Gly-OH ， A-15Fmoc-Phe-OH ， A-16Fmoc-Asn(Trt)-OH ， A-17Fmoc-Asn(Trt)-OH, A-18Fmoc-Ser(tBu)-OH, A-19Fmoc-Ser(tBu)-OH, A-20Fmoc-His(Trt)-OH ， A-21Fmoc-Arg(Pbf)-OH ， A-22Fmoc-Leu-OH ， A-23Fmoc-Phe-OH ， A-24Fmoc-Glu(OtBu)-OH ， A-25Fmoc-Ala-OH ， A-26Fmoc-Leu-OH ， A-27Fmoc-Arg(Pbf)-OH ， A-28Fmoc-Gln(Trt)-OH ， A-29Fmoc-Thr(tBu)-OH ， A-30Fmoc-Ala-OH ， A-31Fmoc-Cys(Trt)-OH ， A-32Fmoc-Thr(tBu)-OH ， A-33Fmoc-Ala-OH ， A-34Fmoc-Thr(tBu)-OH ， A-35Fmoc-Asn(Trt)-OH, A-36Fmoc-Cys(Trt)-OH, A-37Fmoc-Lys(Boc)-OH, A-38Fmoc-Glu-otbu, A-39C20 diacid; 最后形成此多肽衍生物树脂，多肽衍

生物树脂（肽树脂）洗涤转移出干燥至恒重，待裂解。

肽树脂裂解：

裂解试剂的配制：按体积为 1g 肽树脂比 10ml±2ml 计算裂解试剂用量，TFA:H₂O:EDT:TIS =95:1:2:2。依次将所需裂解试剂 H₂O，TFA，EDT，TIS 加于裂解反应瓶，裂解试剂温度控制在 0~10℃；裂解试剂在搅拌下加入肽树脂中，待体系温度稳定后；再温控在 25~30℃搅拌反应 2.5 小时。将裂解试剂滤出，采用 5 倍液体积量的冰乙醚将其沉淀，滤出沉淀物并采用 3 倍液体积量的冰乙醚洗涤 3 次后，室温减压干燥，得固体粗品。

多肽氧化：将粗品研细，准备纯化水，在搅拌下缓慢加入研细粗品，同时滴加乙腈水溶液，待粗品加完并溶解完全后，加入碘甲醇溶液搅拌半小时。

纯化冻干：将上述氧化后液体，用 0.45um 的微孔滤膜过滤；粗品纯化采用 C-18 柱填料制备柱，在常温下用合适梯度进行分离纯化，收集目标产物，分析检测，归类。纯度要求≥90%，将不合格目标物收集，用合适梯度再次对其进行分离纯化，收集合格液体峰。将上述合格的液体样品减压冷冻干燥，得到粉末状精制多肽冻干粉。

采用与所述化合物 PD065（Cagrilintide）类似方法及步骤制备表 2 所述化合物。

实施例 2 胰淀素衍生物体外效力检测

本实验目的在于采用荧光素酶测定法在体外检测胰淀素衍生物对人胰淀素受体的活力或效力。

2.1 构建胰淀素受体/CRE-luc 细胞系

使用标准方法，用含有多拷贝 cAMP 应答元件（CRE）驱动的荧光素酶表达框的质粒转染 CHO-K1/Gal5/AMY3 细胞（降钙素受体与受体激活修饰性肽 RAMP 已构建完成，购自金斯瑞），在含有吉欧霉素（Zeocin）200ug/mL，嘌呤霉素（2ug/mL）、潮霉素（100ug/mL）和 G418(400ug/mL)的 F12 培养基中培养，以获得具有稳定转染的胰淀素受体/CRE-luc 细胞系。

2.2 胰淀素荧光素酶测定

白色 96 孔板中每孔加入 50 μL 生长培养基（含 10%FBS 的 F12 培养基），将稳定转染的胰淀素/CRE-luc CHO 细胞以约 20000 个细胞/孔的密度接种到白色 96 孔培养板中，以进行活性测定。

将实施例 1 所得冻干粉用 pH7.0 的 20 mM 磷酸缓冲液溶解，并用

10%FBS 的 F12 培养基稀释获得初始浓度 100nM 的衍生物样品, 用含 10%FBS 的 F12 培养基梯度稀释衍生物样品, 以获得 100nM 到 10^{-5} nM 之间浓度依此相差 10 倍的 7 个浓度的样品, 每孔中加入相应浓度的样品测定液 50 μ L, 在 37°C 和 5% CO₂ 条件下孵育 24 小时, 进一步加入 Luciferase 每孔 100 μ L, 孵育 3 分钟, 最后在 SpectraMax L (Molecular Devices) 上以 SoftMax Pro 7.0.3 GxP 软件测定发光情况, 并通过荧光值绘制标准曲线, 计算 EC50。结果如表 5 所示。

表 5.

化合物 编号	EC50 /nM	化合物 编号	EC50 /nM	化 合 物 编 号	EC50 /nM	化 合 物 编 号	EC50 /nM	化合物 编号	EC50 /nM
PD001	0.042	PD063	0.101	PD095	0.047	PD156	0.029	PD191	0.061
PD002	0.119	PD064	0.055	PD096	0.042	PD158	0.022	PD192	0.087
PD003	0.14	PD065	0.038	PD097	0.014	PD159	0.037	PD193	0.074
PD004	0.102	PD066	0.044	PD098	0.077	PD160	0.035	PD194	0.074
PD006	0.129	PD067	0.034	PD099	0.033	PD161	0.026	PD195	0.025
PD007	0.205	PD068	0.032	PD100	0.06	PD162	0.035	PD196	0.064
PD008	0.281	PD069	0.039	PD101	0.012	PD163	0.084	PD197	0.025
PD009	0.067	PD070	0.038	PD102	0.033	PD164	0.111	PD198	0.029
PD017	0.772	PD071	0.028	PD103	0.033	PD165	0.05	/	/
PD040	0.118	PD072	0.027	PD104	0.011	PD166	0.054	/	/
PD041	0.259	PD073	0.063	PD105	0.033	PD167	0.05	/	/
PD042	0.111	PD074	0.066	PD106	0.026	PD168	0.041	/	/
PD043	1.13	PD075	0.048	PD107	0.027	PD169	0.039	/	/
PD044	2.617	PD076	0.04	PD108	0.028	PD170	0.041	/	/
PD045	0.364	PD077	0.034	PD109	0.01	PD171	0.053	/	/
PD046	1.676	PD078	0.035	PD110	0.039	PD172	0.075	/	/
PD047	0.073	PD079	0.131	PD111	0.008	PD173	0.064	/	/
PD048	0.047	PD080	0.11	PD112	0.03	PD174	0.046	/	/
PD049	0.215	PD081	0.031	PD113	0.017	PD176	0.029	/	/
PD050	0.098	PD082	0.038	PD114	0.029	PD177	0.024	/	/
PD051	0.039	PD083	0.037	PD115	0.011	PD178	0.017	/	/
PD052	0.03	PD084	0.008	PD116	0.033	PD179	0.017	/	/
PD053	0.075	PD085	0.005	PD117	0.014	PD180	0.016	/	/
PD054	0.049	PD086	0.033	PD118	0.032	PD181	0.022	/	/
PD055	0.909	PD087	0.032	PD119	0.024	PD182	0.034	/	/
PD056	0.586	PD088	0.013	PD120	0.023	PD183	0.04	/	/
PD057	0.793	PD089	0.018	PD121	0.018	PD184	0.037	/	/
PD058	0.319	PD090	0.031	PD122	0.048	PD186	0.052	/	/
PD059	0.939	PD091	0.03	PD123	0.068	PD187	0.016	/	/
PD060	0.246	PD092	0.016	PD124	0.008	PD188	0.025	/	/
PD061	0.815	PD093	0.019	PD125	0.01	PD189	0.029	/	/
PD062	0.374	PD094	0.034	PD126	0.028	PD190	0.017	/	/

表 5 结果显示, 本申请的多肽衍生物对人胰淀素受体均具有良好的活力。

实施例 3 衍生物冻融稳定性

实施例 1 中制备得到的多肽类似物的衍生物冻干粉:缓冲溶液按 0.2mg/ml 的质量体积比混合,用磷酸缓冲液(PB) 20mM (pH 7.0) 溶解多肽,于-20℃环境保存样品,过夜保存,取出样品待其恢复至室温复融。在实验过程中,分别观察并记录多肽溶解、和冻存复融后的性状变化,并用如下液相色谱方法检测多肽冻融前后的浓度:

材料和设备: 高效液相色谱仪(Agilent 1200)、超纯水(18.2MΩ 自制超纯水)、乙腈(HPLC 级)、三氟乙酸(HPLC 级);反相色谱柱: Sepax Bio-C4 4.6*100mm 5μm 300Å

样品准备 称取一定质量的多肽,用 20mM PB, pH7.4 缓冲液溶解,如溶解度不好,可加入少量 0.1M NaOH 调节 pH 至 8.0 使之完全溶解,控制其浓度在 0.5-2mg/ml 之间。取待测样品,将样品于 10000rpm、4℃、3min 条件下离心,取离心上清液至液相进样瓶。

色谱条件: 流速: 1.0ml/min; 自动进样器温度: 15℃; 柱温: 15℃; 检测波长: 280nm; 流动相 A: 100% H₂O+0.05%TFA; 流动相 B: 100%CAN。洗脱梯度见下表:

表 6 液相色谱洗脱梯度列表

时间 (min)	0	10	14	15	25
B%	5	35	70	5	5

利用如下公式计算其冻融收率: 冻融收率=冻融后多肽的浓度/冻融前多肽的浓度。相关结果表 7。

表 7

化合物名称	溶解性状	冻存性状	冻存收率	化合物名称	溶解性状	冻存性状	冻存收率
PD001	澄清	澄清	/	PD078	澄清	澄清	67.85%
PD002	澄清	澄清	/	PD079	澄清	澄清	96.15%
PD003	澄清	澄清	/	PD080	澄清	澄清	90.06%
PD004	澄清	澄清	/	PD081	澄清	澄清	76.82%
PD005	澄清	澄清	/	PD082	/	/	/
PD006	澄清	澄清	/	PD083	澄清	澄清	79.98%
PD007	澄清	澄清	/	PD084	/	/	/
PD008	澄清	澄清	/	PD085	澄清	澄清	76.70%
PD009	澄清	澄清	/	PD086	澄清	澄清	69.09%
PD010	澄清	澄清	/	PD087	澄清	澄清	102.65%
PD011	澄清	微浑	15.33%	PD088	澄清	澄清	120.04%

PD012	浑浊	浑浊	0.00%	PD089	澄清	澄清	101.91%
PD013	澄清	浑浊	18.78%	PD090	澄清	澄清	99.24%
PD014	澄清	澄清	95.77%	PD091	澄清	澄清	101.14%
PD015	澄清	微浑	0.00%	PD092	澄清	澄清	101.74%
PD016	澄清	澄清	75.53%	PD093	澄清	澄清	99.86%
PD017	澄清	浑浊	100.81%	PD094	澄清	澄清	102.94%
PD018	浑浊	浑浊	33.24%	PD095	澄清	澄清	95.26%
PD019	浑浊	浑浊	无峰	PD096	澄清	澄清	101.99%
PD020	微浑	浑浊	0.00%	PD097	澄清	澄清	98.20%
PD021	浑浊	浑浊	21.35%	PD098	/	/	/
PD022	浑浊	浑浊	72.10%	PD099	澄清	澄清	102.80%
PD023	浑浊	浑浊	64.54%	PD100	澄清	澄清	102.97%
PD024	浑浊	浑浊	79.10%	PD101	澄清	澄清	97.67%
PD025	澄清	浑浊	102.64%	PD102	澄清	澄清	97.43%
PD026	/	/	/	PD103	澄清	澄清	98.68%
PD027	浑浊	浑浊	58.88%	PD104	澄清	澄清	99.05%
PD028	浑浊	浑浊	0.00%	PD105	澄清	澄清	111.06%
PD029	浑浊	浑浊	27.17%	PD106	澄清	澄清	99.24%
PD030	澄清	澄清	94.86%	PD107	澄清	澄清	111.06%
PD031	浑浊	浑浊	81.43%	PD108	澄清	澄清	96.86%
PD032	澄清	澄清	103.57%	PD109	澄清	澄清	100.53%
PD033	澄清	澄清	69.52%	PD110	澄清	澄清	109.34%
PD034	澄清	浑浊	89.35%	PD111	澄清	澄清	105.17%
PD035	浑浊	浑浊	0.00%	PD112	澄清	澄清	98.62%
PD036	浑浊	浑浊	0.00%	PD113	澄清	澄清	77.90%
PD037	浑浊	浑浊	98.81%	PD114	澄清	澄清	101.02%
PD038	浑浊	浑浊	100.87%	PD115	澄清	澄清	104.27%
PD039	澄清	澄清	96.97%	PD116	澄清	澄清	102.48%
PD040	澄清	澄清	95.62%	PD117	澄清	澄清	93.49%
PD041	澄清	澄清	96.58%	PD118	澄清	澄清	104.70%
PD042	澄清	澄清	95.19%	PD119	澄清	澄清	103.04%
PD043	澄清	澄清	49.45%	PD120	澄清	澄清	103.41%
PD044	澄清	澄清	84.90%	PD121	澄清	澄清	102.87%
PD045	澄清	澄清	95.59%	PD122	澄清	澄清	103.66%
PD046	澄清	澄清	101.35%	PD123	澄清	澄清	102.11%
PD047	澄清	澄清	0.00%	PD124	澄清	澄清	91.04%
PD048	澄清	澄清	102.16%	PD125	澄清	澄清	95.59%
PD049	澄清	澄清	99.00%	PD126	澄清	澄清	99.24%
PD050	澄清	澄清	99.66%	PD127	澄清	澄清	101.18%
PD051	澄清	澄清	99.71%	PD128	澄清	澄清	97.05%
PD052	澄清	澄清	96.53%	PD129	澄清	澄清	106.67%
PD053	澄清	澄清	104.17%	PD130	澄清	澄清	107.64%
PD054	澄清	澄清	103.78%	PD131	澄清	澄清	108.14%
PD055	澄清	澄清	99.75%	PD132	澄清	澄清	101.01%

PD056	澄清	澄清	101.22%	PD133	澄清	澄清	98.24%
PD057	澄清	澄清	99.70%	PD134	澄清	澄清	101.39%
PD058	澄清	澄清	98.34%	PD135	澄清	澄清	110.57%
PD059	澄清	澄清	103.57%	PD136	澄清	澄清	108.07%
PD060	澄清	澄清	104.35%	PD137	澄清	澄清	102.20%
PD061	澄清	澄清	100.32%	PD138	澄清	澄清	106.03%
PD062	澄清	澄清	102.63%	PD139	澄清	澄清	104.78%
PD063	澄清	澄清	107.52%	PD140	澄清	澄清	100.18%
PD064	澄清	澄清	103.04%	PD141	澄清	澄清	96.57%
PD065	澄清	澄清	93.44%	PD142	澄清	澄清	101.09%
PD066	澄清	澄清	93.44%	PD143	澄清	澄清	118.11%
PD067	澄清	澄清	98.84%	PD144	澄清	澄清	101.98%
PD068	澄清	澄清	97.55%	PD145	澄清	澄清	100.88%
PD069	澄清	澄清	100.00%	PD146	澄清	澄清	101.09%
PD070	澄清	澄清	100.00%	PD147	澄清	澄清	106.44%
PD071	澄清	澄清	100.80%	PD148	澄清	澄清	103.34%
PD072	澄清	澄清	103.19%	PD149	澄清	澄清	99.99%
PD073	澄清	澄清	155.32%	PD150	澄清	澄清	103.74%
PD074	澄清	澄清	66.34%	PD151	澄清	澄清	101.88%
PD075	澄清	澄清	56.70%	PD152	澄清	澄清	97.96%
PD076	澄清	澄清	52.18%	PD153	/	/	/
PD077	澄清	澄清	85.60%	PD154	/	/	/

如表 7 所示，本申请绝大部分多肽衍生物有良好的冻融稳定性和收率。

实施例 4 衍生物 40℃稳定性研究

将化合物 PD065、PD069、PD070、PD071、PD072 按 1.34mg/ml 与磷酸二氢钠（1.42mg/ml）混合，溶解于超纯水中，用盐酸/氢氧化钠调节 pH 至 7.4 左右，之后在超净工作台用 0.22μm 无菌滤器过滤溶液至已灭菌西林瓶中。西林瓶压盖后置于 40℃稳定性试验箱中。

测前，将样品于 10000rpm、4℃、3min 条件下离心，取离心上清液至液相进样瓶。采用实施例 3 中液相方法进行检测。结果如表 8 和图 1 所示

表 8

样品名称及天数	保留时间(min)	蛋白浓度(mg/ml)	蛋白浓度下降百分比
PD065 (0d)	12.95	0.81	0.00%
PD065 (7d)	12.96	0.63	22.35%
PD065 (15d)	12.972	0.43	46.78%
PD069 (0d)	12.842	1.01	0.00%
PD069 (7d)	12.853	0.69	31.57%
PD069 (15d)	12.86	0.52	47.84%
PD070 (0d)	13.007	0.98	0.00%
PD070 (7d)	13.01	0.95	2.53%
PD070 (15d)	13.01	0.92	6.28%

PD071 (0d)	12.718	0.71	0.00%
PD071 (7d)	12.745	0.38	46.69%
PD071 (15d)	12.768	0.30	58.16%
PD072 (0d)	12.867	0.96	0.00%
PD072 (7d)	12.893	0.59	38.60%
PD072 (15d)	12.883	0.49	49.27%

如表 8 结果所示，相比于 PD065 的热稳定性变化，本申请多肽衍生物热稳定性基本与之相当，并且令人意外的是，化合物 PD070 展现出了极低的蛋白浓度下降百分比。

实施例 5 衍生物的减重药效研究

选择体重为 200-250g 的 SD (Sprague Dawley) 大鼠用于本实验研究。实验开始前，大鼠到达至少 10-14 天，使其适应实验环境。在这一期间，大鼠到达后在反转的光照 / 黑暗阶段（意思是光照在白天期间关闭并且在夜间打）下饲养两周，且到达的第一周单独饲养，以确保数据准确和高的测试灵敏度，在整个适应期和实验期内大鼠自由获取食物和水。衍生物测试分为实验 A 组：A1、A2、A3、A4、A5、A6，和 B 组：B1、B2、B3、B4、B5，各衍生物测试组 5-8 只大鼠，经皮下给予各组大鼠 30 nmol/kg 剂量的衍生物或溶媒。记录每组的给药时间。给药后，将大鼠放回它们的居住笼，然后在其中它们可以获取食物和水。通过在线记录或手动记录，每 24 小时记录食物消耗和大鼠体重变化。

各组 SD 鼠体重及摄食变化情况如图 2A-2D 及表 9-表 10 所示。

表 9

组别	处理组	第 48 小时体重变化率
A1	溶媒	6.50
A2	PD065(Cagrilintide),	-6.13
A3	PD069	-8.70
A4	PD070	-7.86
A5	PD071	-10.58
A6	PD072	-12.75

表 10

组别	处理组	第 48 小时体重变化率
B1	溶媒	5.61
B2	PD065(Cagrilintide),	-6.74
B3	PD158	-8.37
B4	PD160	-7.87
B5	PD161	-7.81

实验结果显示，相比于 PD065 减重效果，本申请的多肽衍生物显示出更

高的减重能力，甚至可达到 PD065 效果的 2 倍以上。

实施例 6 衍生物的用量对减重效果的研究

使用与实施例 5 相同方法获得的 SD 鼠用于本实验研究。衍生物测试分为实验 C 组：C1-C13，和 D 组：D1-D7，各衍生物测试组 5-8 只大鼠，如表 11 和表 12 所述给药方案，经皮下分别给予各组大鼠 10 nmol/kg，20 nmol/kg 或 30 nmol/kg 剂量的衍生物或溶媒。记录每组的给药时间。给药后，将大鼠放回它们的居住笼，然后在其中它们可以获取食物和水。通过在线记录或手动记录，每 24 小时记录食物消耗和大鼠体重变化。

各组 SD 鼠体重变化及累积摄食量变化情况如图 3A-3D、4A-4B 及表 11 和表 12 所示。

表 11

组别	活性成分及给药剂量	第 72 小时体重变化率 (%)	第 72 小时累积摄食量 (g)
C1	溶媒	6.03	95.11
C2	PD065(Cagrilintide), 10 nmol/kg	1.59	78.31
C3	PD065(Cagrilintide), 30 nmol/kg	0.46	60.22
C4	PD065(Cagrilintide), 100 nmol/kg	-6.61	44.41
C5	PD069, 10 nmol/kg	1.36	67.05
C6	PD069, 30 nmol/kg	-4.16	54.14
C7	PD069, 100 nmol/kg	-7.88	40.5
C8	PD070, 10 nmol/kg	0.47	65.71
C9	PD070, 30 nmol/kg	-4.96	51.4
C10	PD070, 100 nmol/kg	-8.47	45.04
C11	PD072, 10 nmol/kg	-2.43	53.99
C12	PD072, 30 nmol/kg	-6.61	47.96
C13	PD072, 100 nmol/kg	-8.30	44.84

表 12

组别	活性成分及给药剂量	第 72 小时体重变化率 (%)	第 72 小时累积摄食量 (g)
D1	溶媒	10.36	81.17
D2	PD065(Cagrilintide), 10 nmol/kg	5.95	64.27
D3	PD065(Cagrilintide), 30 nmol/kg	2.81	48.00
D4	PD065(Cagrilintide), 100 nmol/kg	-3.81	33.89
D5	PD071, 10 nmol/kg	1.34	47.17
D6	PD071, 30 nmol/kg	-4.77	36.81
D7	PD071, 100 nmol/kg	-7.54	30.54

从实验结果来看，本申请多肽衍生物分子相比 PD065(Cagrilintide)在相同条件下，具有更优的减重效果。

实施例 7. 衍生物脂肪酸侧链研究

使用与实施例 5 相同方法获得的 SD 鼠用于本实验研究。衍生物测试分为实验 E 组：测试化合物 PD065 和 PD187 的减重效果，和实验 F 组，测试化合物 PD065、PD071、PD140、PD144、PD145、PD146 和 PD147，各衍生物测试组 5-8 只大鼠，经皮下给予各组大鼠 30 nmol/kg 剂量的衍生物或溶媒。记录每组的给药时间。给药后，将大鼠放回它们的居住笼，然后在其中放置它们可以获取的食物和水。通过在线记录或手动记录，每 24 小时记录食物消耗和大鼠体重变化。实验 E 组结果如图 5A 所示，实验 F 组结果如图 5B 和 5C 所示。

动物实验结果发现，当 N 端为 R (PD140) 时，活性好于 PD065。

为进一步评估脂肪酸侧链对多肽活性的作用，以 PD071 (SEQ ID NO.3) 为多肽骨架，结果显示，使用不同脂肪酸 linker 时，如 2AEEA+ C20 diacid (PD187)、 α Asp+C20 diacid (PD144)、 β Asp+C20 diacid (PD145)、Trx+ C20 diacid (PD146) 和 Inp+ C20 diacid (PD147)，其活性均好于 PD065。

实施例 8：含脂肪酸侧链的多肽衍生物片剂的制备

将含脂肪酸侧链的多肽衍生物制作为口服片剂，该片剂包含相同含量的口服递送剂 PNAC。所述 PNAC 制备方法如下：

参照国际专利申请 WO2008/028859 实施例 1 中的方法制备 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸 NAC。向 50 L 反应釜中加入异丙醇(22070.0 ml, 4.0 vol)，开启搅拌，加入 NAC(5518 g, 1.0 eq)。将体系升温至 50°C，向体系中滴加配制好的 50%氢氧化钾溶液(1304.0 g, 1.0 eq)。滴毕，体系变为澄清透明的黄色溶液，保温 50°C 反应 1 h。将反应液 40°C 下分批浓缩，得到粗品的颜色为浅橙黄色。

将粗品合批加入异丙醇(19310.0 ml, 3.5 vol)进行打浆，打浆 1 h。对体系进行抽滤，滤饼以异丙醇(2760.0 ml, 0.5 vol)进行淋洗。将滤饼转移至真空干燥箱中，干燥体系氮气平压，60°C 条件下干燥 16 h，再次转移至真空干燥箱在 100°C 条件下，干燥 24 h。干燥完成，共得到产品 4.52 kg，收率 72.8%，性状为类白色粉末状固体，即 PNAC。

所述含脂肪酸侧链的多肽衍生物片剂中主要成分的含量如表 13 所示：

表 13：本申请制备的多肽衍生物片剂的示例

处方	API(多肽)	递送剂(PNAC)	润滑剂(例如硬脂酸镁)	总重
组成	质量(mg/片)	质量(mg/片)	质量(mg/片)	质量(mg/片)

1	7	300	8	315
---	---	-----	---	-----

所述含脂肪酸侧链的多肽衍生物片剂的制备方法如下：将多肽衍生物与 PNAC 过筛，与辅料混合均匀直接压片。

实施例 9：含脂肪酸侧链的多肽衍生物片剂药代动力学(PK)特性研究

10-15 月龄雄性 Beagle 犬(9-12kg)连续 5 天，每天一次口服给予实施例 4 制备的口服片剂，施用的含脂肪酸侧链的多肽衍生物(i.e. PD065、PD187、PD183)的剂量分别为 7mg/只(n=5)。首次口服给药日期记为 Day 1，末次口服给药日期记为 Day 5。给药 Day 1 时，收集动物给药前(-10min)及给药后 2h、4h、8h 时全血并制备血浆(肝素钠作为抗凝剂)；给药 Day 2-Day 4 时，收集动物给药前(-10min)及给药后 2h、4h 时全血并制备血浆(肝素钠作为抗凝剂)；给药 Day 5 时，收集动物给药前(-10min)及给药后 2h、4h、8h、24h、48h、72h 时全血并制备血浆(肝素钠作为抗凝剂)。血浆存储于-80℃ 并用于后续分析。利用 LC-MS/MS (Waters ACQUITY I Class Premier UPLC tandem with Sciex 6500+QQQ)分析血浆中药物的含量。实验数据由 GraphPad Prism9.3.1 绘制。分别施用所述三种多肽衍生物片剂后，在所述时间点分别测得的所述三种多肽衍生物(i.e. PD065、PD187、PD183)的血浆浓度结果如图 6 所示。

荷质比是带电粒子的电量与其质量之比。其中 PD065 选用的离子对荷质比是 1102.9/1074.5、PD187 选用的离子对荷质比是 1153/1120.9、PD183 选用的离子对荷质比是 945.6/919.8。

由图 6 所示结果可见：虽然化合物 PD187 及 PD183 均具有更优的减重药效，但在相同递送环境下，相比于含有化合物 PD065 的片剂组，口服利用度未见提高；令人意外的是，化合物 PD183 分子在递送剂 PNAC 的片剂中显示出了特别的协同效果，展现极高的口服生物利用效果。

尽管以上结合对本申请的实施方案进行了描述，但本申请并不局限于上述的具体实施方案和应用领域，上述的具体实施方案仅仅是示意性的、指导性的，而不是限制性的。本领域的普通技术人员在本说明书的启示下和在不脱离本申请权利要求所保护的的范围的情况下，还可以做出很多种的形式，这些均属于本申请保护之列。

权利要求书

1. 一种胰淀素多肽类似物或其衍生物及上述物质的药学上可接受的盐，其中，包含式 (I) 所示的氨基酸序列：

$$\text{X}_1\text{CNTATCATQRLAX}_{14}\text{FLX}_{17}\text{HX}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{X}_{22}\text{X}_{23}\text{X}_{24}\text{X}_{25}\text{ILX}_{28}\text{X}_{29}\text{TNVGSX}_{35}\text{TX}_{37}$$

式 (I) ，

其中，

X_1 选自 K、D、Dab、Dap、E、H、Har、Orn、R 或删除，

X_{14} 选自 N、Aad、Dab、Dap、E 或 D，

X_{17} 选自 V、Orn 或 R，

X_{19} 选自 S 或 K，

X_{20} 选自 S 或 K，

X_{21} 选自 N 或 K，

X_{22} 选自 N 或 K，

X_{23} 选自 F、L 或 K，

X_{24} 选自 G、R、H、P、D、N、S、K、 α K、Dap、Dab、Orn、Cit、Sar、Trx 或 AOC，

X_{25} 选自 A、K 或 P，

X_{28} 选自 S 或 P，

X_{29} 选自 S 或 P，

X_{35} 选自 N 或 G，

X_{37} 选自 Y、3-Am-Pro、Aze、cis-Hyp、P、Pip、 α MePro 或 trans-Hyp。

2. 根据权利要求 1 所述的多肽类似物或其衍生物及上述物质的药学上可接受的盐，其中，包含式 (II) 所示的氨基酸序列：

$$\text{X}_1\text{CNTATCATQRLAX}_{14}\text{FLX}_{17}\text{HSSNNX}_{23}\text{X}_{24}\text{X}_{25}\text{ILX}_{28}\text{X}_{29}\text{TNVGSNTX}_{37}$$

式 (II)

其中，

X_1 选自 K 或 R，

X_{14} 选自 N 或 D，

X_{17} 选自 V 或 R，

X₂₃ 选自 F 或 L,

X₂₄ 选自 G、R 或 K,

X₂₅ 选自 A 或 P,

X₂₈ 选自 S 或 P,

X₂₉ 选自 S 或 P,

X₃₇ 选自 Y、P 或 trans-Hyp。

3. 根据权利要求 2 所述的多肽类似物或其衍生物及上述物质的药学上可接受的盐, 其中所述 X₁₄ 是 D, X₁₇ 是 R, X₂₃ 是 L, X₂₅ 是 P, X₂₈ 是 P, X₂₉ 是 P, X₃₇ 是 P 或 trans-Hyp。

4. 根据权利要求 3 所述的多肽类似物或衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 X₂₄ 是 K 或 R; 优选地, 所述 X₁ 是 K。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的多肽类似物或其衍生物及上述物质的药学上可接受的盐, 其包含选自 SEQ ID NO.2-104 的氨基酸序列。

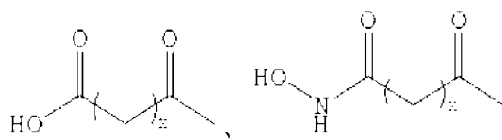
6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的多肽类似物或多肽衍生物或其药学上可接受的盐, 其中所述多肽衍生物或其药学上可接受的盐包括 1-10 个氨基酸修饰。

7. 根据权利要求 6 所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐, 其中所述修饰位于 1 位 K 的 Epsilon 氨基上。

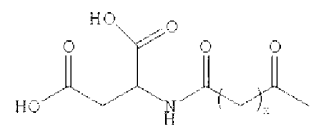
8. 根据权利要求 6 或 7 所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐, 所述氨基酸修饰是在氨基酸侧链上引入可用于偶联的官能团。

9. 根据权利要求 8 所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐, 所述可用于偶联的官能团包括延长部分及连接延长部分与修饰氨基酸的接头。

10. 根据权利要求 9 所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐, 所述延长部分选自



或



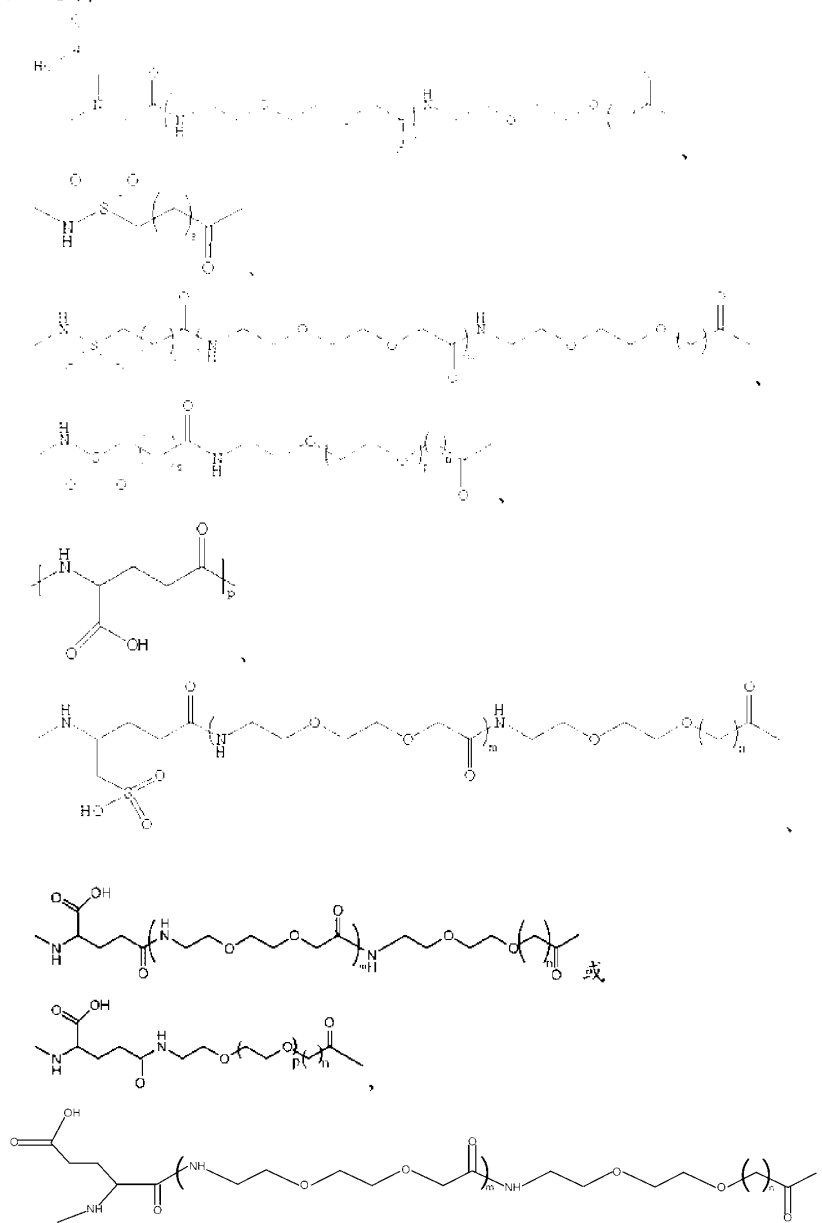
, 其中 x 是 4-38 的任意整数;

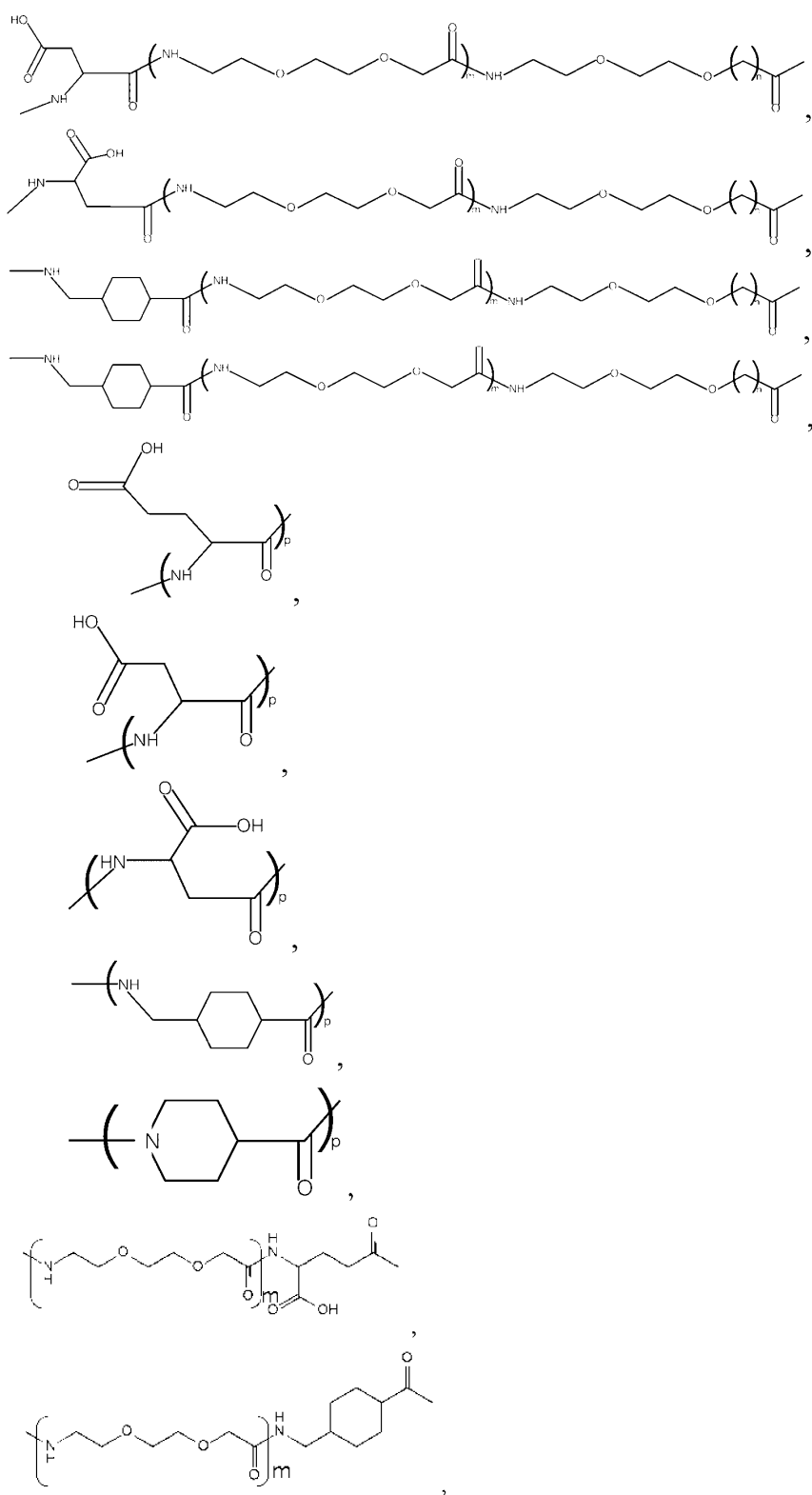
优选地,

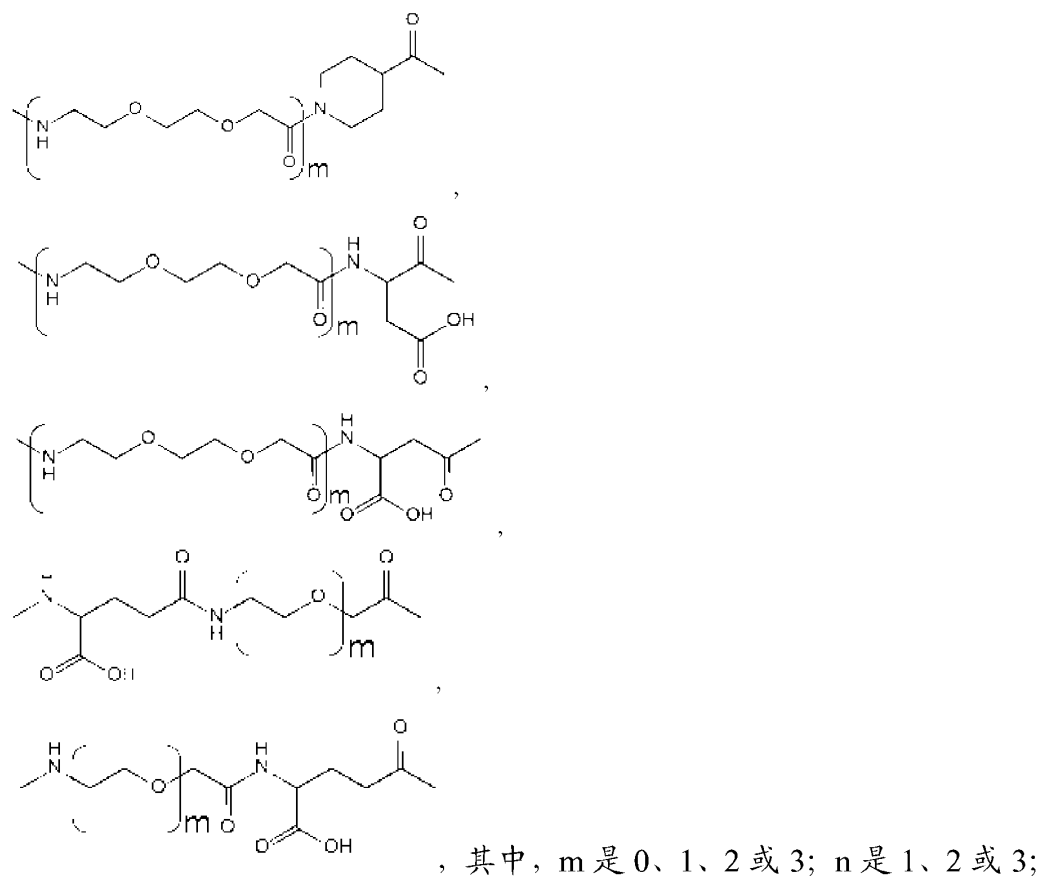
所述延长部分选自：

HOOC(CH₂)₁₄CO-、HOOC(CH₂)₁₅CO-、HOOC(CH₂)₁₆CO-、HOOC(CH₂)₁₇CO-、HOOC(CH₂)₁₈CO-、HOOC(CH₂)₁₉CO-、HOOC(CH₂)₂₀CO-、HOOC(CH₂)₂₁CO-和HOOC(CH₂)₂₂CO-。

11. 根据权利要求 9 或 10 所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐,所述接头选自:

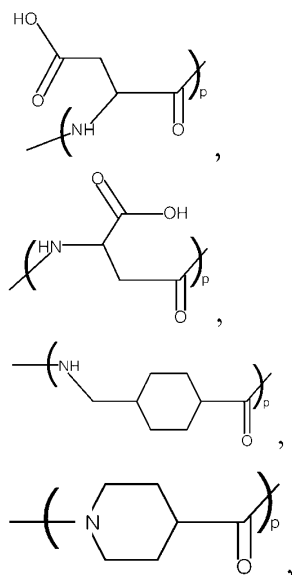


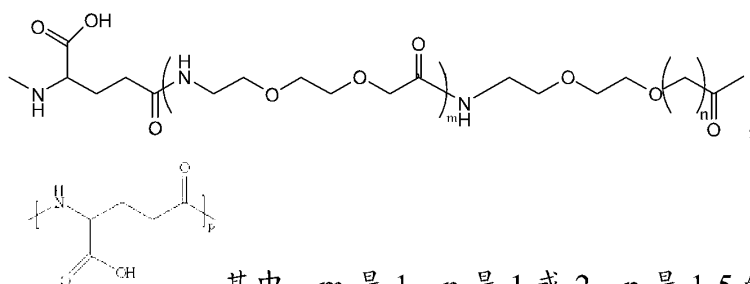




s 是 0-6 的任意整数；p 是 1-8 的任意整数；

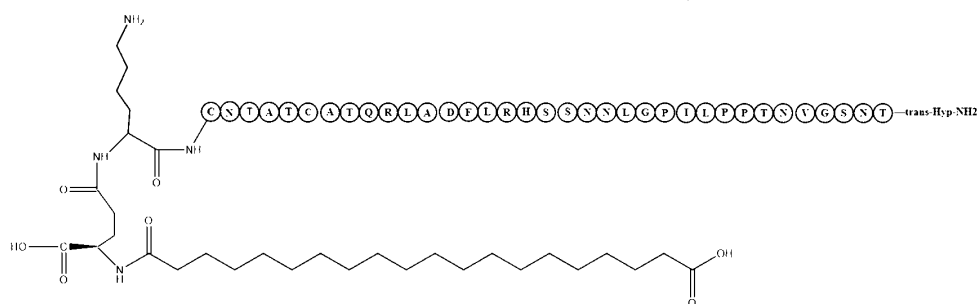
优选地，所述接头选自：



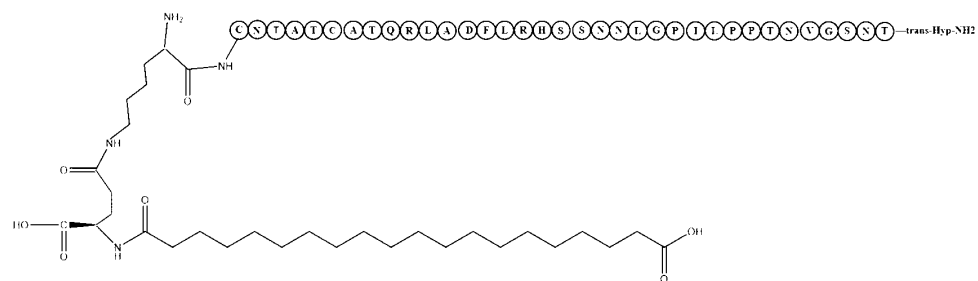


12. 根据权利要求 11 所述多肽衍生物或其药学上可接受的盐, 选自: PD069、PD070、PD071、PD072、PD140、PD158、PD160、PD161、PD144、PD145、PD146、PD147 或 PD187。

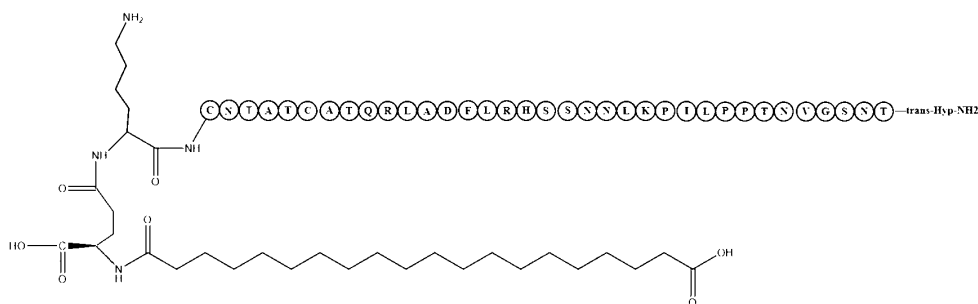
13. 根据权利要求 12 所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐是



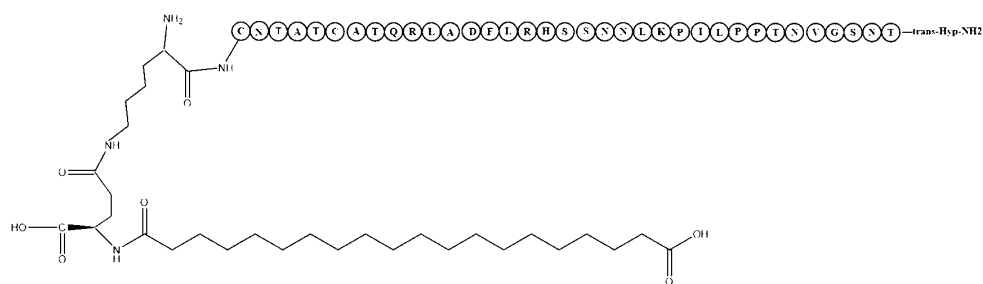
14. 根据权利要求 12 所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐是



15. 根据权利要求 12 所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐是



16. 根据权利要求 12 所述的多肽衍生物或其药学上可接受的盐是



17. 一种制备权利要求 1-16 中任一项所述的多肽类似物或其衍生物或上述物质的药学上可接受的盐的方法。

18. 权利要求 1-16 中任一项所述的多肽类似物或其衍生物或上述物质的药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗疾病药物中的用途。

19. 根据权利要求 18 所述的用途，所述疾病是胰淀素受体相关疾病。

20. 根据权利要求 19 所述的用途，所述胰淀素受体相关疾病选自脂肪代谢障碍，血糖代谢障碍，心血管疾病，脑、精神或神经系统疾病。

21. 一种治疗或/和预防疾病的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用权利要求 1-16 中任一项所述多肽类似物或其衍生物，及上述物质的药学上可接受的盐、药物或药物组合物。

22. 根据权利要求 21 所述的方法，其中所述疾病选自：脂肪代谢障碍、血糖代谢障碍、心血管疾病、脑、精神或神经系统疾病。

23. 一种药物组合物，包括权利要求 1-16 中任一项所述的多肽类似物或其衍生物及上述物质的药学上可接受的盐。

24. 根据权利要求 23 所述的药物组合物，还包括一种或多种口服递送剂；优选地，所述口服递送剂为 N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸(NAC)盐；进一步优选为 PNAC。

25. 根据权利要求 23 或 24 所述的药物组合物，还包括另一种或多种具有药理学活性物质。

26. 根据权利要求 25 所述的药物组合物，其中所述具有药理学活性物质选自：体重调节剂、抗肥胖剂、脂代谢调节剂、血糖调节剂、高血压治疗剂、心血管调节剂、脑系统调节剂、精神系统调节剂或神经系统调节剂。