

多激动剂及其应用

技术领域

5 本发明涉及一类多肽化合物及其在医药领域的用途。更具体地讲，本发明涉及对胰高血糖素样肽-1 受体（GLP-1 R），葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体（GIP R）和胰高血糖素受体（GCG R）具有三重激动活性的多肽化合物，并且涉及其在治疗代谢综合征中的应用。

背景技术

10 II型糖尿病及肥胖症正日益成为影响人类健康的全球性疾病。肥胖是糖尿病、高血压、心脏病、血脂异常、脂肪性肝病、动脉粥样硬化、关节炎、中风、神经退行性疾病等众多慢性疾病的主要诱因，糖尿病也会导致心脑血管疾病等多种并发症。目前市售的降糖药物大多仅有控制血糖效果，无法改善肥胖患者体重，甚至有些药物还有增加体重的副作用。因此，仍然迫切需要开发出兼具降血糖和改善体重，同时包含多种获益效果的药物以满足大多数肥胖及II型糖尿病人群的需求。

15 肠促胰岛素（Incretin）是一类在正常生理状态下进食刺激后从肠道中分泌的多肽类激素，早期研究发现其能够随进餐后葡萄糖水平上升而刺激胰岛 β -细胞分泌胰岛素，调节葡萄糖水平内稳态，保护胰岛 β -细胞，通过抑制食欲、延缓胃排空等途径降低体重。GLP-1 和 GIP 是目前发现的两种肠促胰岛素。

20 GLP-1 由胰高血糖素原基因在肠粘膜 L 细胞中表达，具有 31 个氨基酸的多肽，主要作用于 GLP-1 受体（GLP-1 R），刺激胰岛素分泌，抑制胰高血糖素分泌，保护胰岛 β -细胞，具有调节血糖稳态的生理作用，同时能够通过中枢神经系统信号通路抑制摄食和胃排空，增加饱腹感，从而降低体重。毒蜥外泌肽-4（Exendin-4）是从非洲毒蜥唾液中提取的 GLP-1 类似物，具有更强的 GLP-1 受体激动效果，相似的 GLP-1 效应。相比于天然 GLP-1，Exendin-4 对 DPP-4 具有更强的抵抗性，其体内血浆

半衰期也更长。

GIP 是 42 个氨基酸的单链多肽，由小肠粘膜 K 细胞产生，主要作用于胰岛细胞和脂肪细胞中的 GIP 受体 (GIP R)。GIP 葡萄糖依赖性促胰岛素分泌，增强胰岛 β -细胞质量，刺激胰岛素分泌，抑制胃酸分泌，减缓胃蠕动。此外还刺激脂肪组织细胞摄取利用脂肪酸。GIP 还具有促进成骨细胞分化，抑制成骨细胞凋亡，抑制骨吸收，增加骨矿物质密度的生理作用，起到保护骨的功能。

GCG 是含 29 个氨基酸的多肽，由胰高血糖素原基因在胰岛 α -细胞中表达分泌，作用于主要分布在肝脏和肾脏的胰高血糖素受体 (GCG R)，刺激肝糖原分解，升高血糖，激活脂肪酶，促进脂肪分解，同时抑制肝脏脂肪合成，加强脂肪酸氧化。研究表明，GCG 对于降低食物摄取、增加脂肪组织能量消耗，降低体脂量有一定的效果。GCG 合适的升高血糖效果能反馈调节胰岛素的作用，降低低血糖事件发生。

针对肠促胰岛素效应，目前已成功开发出艾塞那肽、利司那肽、利拉鲁肽、杜拉鲁肽、索马鲁肽等 GLP-1 受体激动剂用于 II 型糖尿病治疗。此外，利拉鲁肽还成功开发用于减肥，索马鲁肽也正在进行肥胖适应症的临床研究。GLP-1 类似物的优势是降血糖的同时兼具心血管益处及体重管理效果，但目前单独的 GLP-1 受体激动剂降体重仍然不足 10%，并且存在明显的剂量相关的胃肠道副反应（主要是恶心、呕吐、腹泻），对于病情较复杂的代谢疾病，如肥胖型 II 型糖尿病、非酒精性脂肪肝病/非酒精性脂肪肝炎 (NAFLD/NASH) 及伴随心血管风险的糖尿病及肥胖等人群仍然迫切需要降体重效果更强的治疗药物。

根据 GLP-1、GIP 和 GCG 的生理作用，目前多项研究证实，通过同时激动其中两者或三者的活性，比单独激动 GLP-1 R 能够实现更好的糖尿病及肥胖治疗效果。文献报道高血糖、肥胖及胰岛素抵抗阻碍 GIP R 及其信号通路的作用，但随着血糖降低和胰岛素抵抗改善，可改善 GIP 促胰岛素分泌和改善胰岛功能的作用。GCG 除了促进糖原分解升高血糖外，还能促进脂肪分解、抑制肝脏脂肪合成，发挥降血脂和体重效果，但需要 GLP-1 的协同抑制其升血糖效应。因此，通过 GLP-1 的“排头兵”

效应，降低血糖、改善胰岛素抵抗，可实现进一步增强 GIP 的促胰岛素分泌功能和胰岛素增敏协同作用，改善胰岛功能，进一步增强 GCG 的脂质分解作用和改善脂质代谢，增强降体重效应。

随着 GLP-1/GIP 和 GLP-1/GCG 双激动剂临床数据的披露，GLP-1/GIP 或者 GLP-1/GCG 双激动剂在各受体活力的分配对于药物临床治疗效果的影响也逐渐清晰。

比如，礼来的 Tirzepatide (LY3298176) 的II期临床研究结果显示，Tirzepatide 1mg 剂量几乎无降体重效果，降糖效果也显著低于度拉糖肽 1.5mg。只有当 Tirzepatide 剂量升至 5mg 时，才能产生优于 1.5mg 度拉糖肽的降糖和减重效果。这很有可能就是由于 Tirzepatide 偏向于更强的 GIP 受体激动活性，而 GLP-1 受体活力 EC_{50} 仅为野生型 GLP-1 活力 EC_{50} 的大约 15% 所导致的。为了追求最大疗效，Tirzepatide 剂量大幅提高（最大剂量达到 15mg），这将有可能会增加药物的安全风险。

另外一方面，由于 GCG 具有很强的升高血糖作用，因此在 GLP-1/GCG 受体双激动分子中，需要有足够的 GLP-1 活性才能平衡压制 GCG 的升血糖效应，进而保证降血糖效果。阿斯利康的 GLP-1/GCG 受体双激动分子 MEDI0382 (Cotadutide) 的 GLP-1 和 GCG 受体的相对活力 EC_{50} 分别为 29%，12.8%。其一项 26 周的临床试验结果显示，与利拉鲁肽相比，100 ~ 300ug Cotadutide 呈剂量依赖性降低体重、血脂和 ALT 及 AST 水平，并且 300ug 剂量组的效果显著优于 1.8mg 利拉鲁肽。但是在糖化血红蛋白 (HbA1c) 的降低上，各剂量组与利拉鲁肽相比无显著优势。并且随着 Cotadutide 剂量的上升，300ug 组的糖化血红蛋白降低效果反而劣于 200ug 组。这很有可能是由于随着剂量的增加，Cotadutide 分子 GLP-1 受体活力偏低，不足以压制 GCG 的效应导致。

理想的一周一次、两周一次或三周一次的长效 GLP-1/GIP/GCG 三受体激动剂分子，应当是具有尽可能高的 GLP-1R/GIPR 活力和相对可控的 GCGR 活力，方可保证减重与降血糖效果的最大化。CN104902919A、CN111040022A 披露了一系列基于毒蜥外泌肽-4 (exendin-4) 结构改造的 GLP-1/GIP/GCG R 三重激动剂分子；CN109071624A 披露了一系列成环

的环肽分子与长效缀合物组合而成的分子。此外，WO2015067716A1、WO2019125929A1 和 WO2019125938A1 也披露了一些在 17 位氨基酸的侧链链接脂肪酸的多肽。这些多肽均显示出了 GLP-1/GIP/GCG R 三重激动效果并具有一周一次的长效潜力。上述专利申请中所披露的分子，并不能在 GLP-1 R/GIP R/GCG R 上同时具有足够高的活力。

当前依然存在着进一步优化三激动剂分子的改进空间。

发明内容

针对以上技术现状，本发明提供一种新型的具有 GLP-1/GIP/GCG R 三重激动活性的多肽分子，可用于 II 型糖尿病、肥胖、血脂异常、非酒精性脂肪肝病/非酒精性脂肪肝炎等相关代谢病领域的治疗。

本发明提供了具有通式 (I) 的 GLP-1/GIP/GCG R 三激动剂多肽化合物或其盐或溶剂合物：

Y-Aib-X3-GT-X6-TSDYSI-X13-LDK-X17-AQ-Aib-AFIE-X25-LLE-X
29-X30-PSS-X34-X35-PP-X38- S-R¹ (I),

其中，

X3 为 Q 或 H;

X6 为 F、 α MeF、或 α MeF(2F);

X13 为 α MeL、F、 α MeF、或 L;

X17 为 ψ ;

X25 为 Y 或 F;

X29 为 T、S、G、或 Aib;

X30 为 G、H、R、或 Aib;

X34 为 G 或 Aib;

X35 为 A、Q、Aib、H;

X38 为 Ac3c、P;

R¹ 为 NH₂ 或 OH，或其药学上可接受的盐和/或酯;

其中， ψ 为侧链被具有下述通式(II)结构修饰的 Lys，所述通式(II)为：

Y-Z (II)，其中 Y 为(AEEAc 或 Glu)_a-(AEEAc 或 Glu)_b-(AEEAc 或

Glu)_c, 其中 a、b、c 各自独立地为 0 或 1, 且 a、b、c 不同时为 0 (作为示例性说明, 可以为 AEEAc-AEEAc-γGlu), 所述 Y 的羧基端与 Lys 的侧链的 ε-氨基相连, Z 为 -CO-(CH₂)_m-R², m 为 6-24 之间的整数, R² 选自 -COOH。

5 本发明中, 作为实施方案之一, 所述通式 (I) 化合物中, 含有至少两个以下位点的特定氨基酸:

X13 为 F 或 αMeF;

X25 为 F;

X29 为 T 或 S;

10 X30 为 H、R 或 Aib;

X35 为 Q、Aib 或 H;

X38 为 Ac3c。

本发明中, 作为实施方案之一, 所述通式 (II) 为 AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(CH₂)₁₈COOH。

15 本发明中, 作为实施方案之一, 所述化合物选自:

化合物	序列
1	Y-Aib-QGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
2	Y-Aib-QGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETHPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
3	Y-Aib-QGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESHPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
4	Y-Aib-QGT-αMeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLEGGPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
5	Y-Aib-QGT-αMeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGGPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
6	Y-Aib-HGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGQPPPS-NH ₂
7	Y-Aib-QGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSG-Aib-PPPS-NH ₂

8	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C _H) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPPPS-NH ₂
9	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
10	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
11	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
12	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH ₂
13	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGAPPPS-NH ₂
14	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C _H) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH ₂
15	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSSGAPPPS-NH ₂
16	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂
17	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGAPPPS-NH ₂
18	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂
19	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH ₂
20	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂
21	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSSGQPPPS-NH ₂
22	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSSGQPPPS-NH ₂
23	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPPPS-NH ₂
24	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
25	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
26	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C _H) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSSGAPPPS-NH ₂

27	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeF-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C _{H2}) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESHPPSSGAPPPS-NH ₂
28	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeF-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C _{H2}) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLES-Aib-PSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
29	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLES-Aib-PSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
30	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C _{H2}) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLET-Aib-PSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
31	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
32	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
33	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C _{H2}) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
34	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPP-Ac3c-S-NH ₂
35	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C _{H2}) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPP-Ac3c-S-NH ₂
36	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C _{H2}) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
37	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C _{H2}) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
38	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
39	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
40	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
41	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSILLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
42	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSILLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
43	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂

本发明中，作为实施方案之一，所述化合物进一步选自：

化合物	序列
-----	----

2	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETHPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
3	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESHPSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
5	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
8	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPPPS-NH ₂
18	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂
19	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH ₂
20	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂
21	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSSGQPPPS-NH ₂
22	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSSGQPPPS-NH ₂
23	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPPPS-NH ₂
24	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
25	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
26	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPSGAPPPS-NH ₂
31	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
32	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
33	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
34	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPP-Ac3c-S-NH ₂
36	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSS-Aib-HPPPS-NH ₂

37	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
38	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
39	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
40	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
41	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSILLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
42	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSILLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
43	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESHPPSS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂

本发明中, 作为实施方案之一, 在 GLP-1 受体稳转细胞的激动能力上, 相较于天然 GLP-1, 所述化合物对 GLP-1 受体激动的相对活性至少 30%, 优选至少 60%, 更优选至少 80%, 更进一步优选至少 100%。

本发明中, 作为实施方案之一, 在 GIP 受体稳转细胞的激动能力上, 相较于天然 GIP, 所述化合物对 GIP 受体激动的相对活性至少 100%, 更优选至少 150%。

本发明中, 作为实施方案之一, 在 GCG 受体稳转细胞的激动能力上, 相较于天然 GCG, 所述化合物对 GCG 受体激动的相对活性至少 10%, 更优选至少 30%。

本发明中, 作为实施方案之一, 在胰岛组织代表细胞 RIN-m5F 上, 相较于天然 GLP-1(7-37), 所述化合物对 RIN-m5F 细胞激动的相对活性至少 60%, 优选至少 80%, 更优选至少 100%。

本发明中, 作为实施方案之一, 在脂肪组织代表细胞 3T3-L1 上, 相较于天然 GIP, 所述化合物对 3T3-L1 细胞激动的相对活性至少 60%, 优选至少 100%。

本发明中, 作为实施方案之一, 在肝脏组织代表细胞人原代肝细胞上, 相较于天然 GCG, 所述化合物对肝细胞激动的相对活性至少 60%, 优选至少 100%。

本发明还提供了一种药物组合物，包括有效量的前述任一方面所述化合物或其盐或溶剂合物，和药学上可接受的辅料、稀释剂、载剂或赋形剂。

5 在一个方面，所述药物组合物为注射剂或冻干粉、片剂、丸剂、锭剂、软胶囊剂、硬胶囊剂、颗粒剂、散剂、溶液剂、混悬剂或糖浆剂；或者所述药物组合物为微囊、微球、纳米粒或脂质体形式。

在一个方面，所述药物组合物用于口服给药、吸入给药或肠胃外给药，所述肠胃外给药选自腹膜内、肌内、动脉内、静脉内、皮下或皮内注射给药。

10 在一个方面，所述药物组合物以至少一天给药一次，一周给药一次，两周给药一次或一个月给药一次的频率给药。

在一个方面，所述药物组合物还可与至少一种下述治疗用活性物质联合使用，包括抗糖尿病活性剂（如：胰岛素及其类似物、双胍类、磺脲类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂、SGLT2 抑制剂、双重 SGLT1/SGLT2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、胰淀素及其类似物）、GIP 受体激动剂、GCG 受体激动剂或拮抗剂、GLP-1/GIP 受体激动剂、GLP-1/GCG 受体激动剂、GIP/GCG 受体激动剂、FGF-21 及其类似物、缩胆囊素 B (CCKB) 及其类似物、PYY(3-36)及其类似物、瘦素及其类似物、降钙素及其类似物、调血脂活性药物、PPAR- α 、 β 、 δ 激动剂或调节剂、抗血小板聚集活性剂、PCSK9 抑制剂、脂肪酶抑制剂、抗肝纤维化或肝硬化活性剂、抗炎活性剂。作为实施方式之一，所述抗糖尿病活性剂包括胰岛素及其类似物、双胍类、磺脲类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂、SGLT2 抑制剂、双重 SGLT1/SGLT2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、或胰淀素及其类似物。

25 本发明前述任一化合物或其盐或溶剂合物或前述任一药物组合物在制备促进胰岛素分泌，降低血糖的药物中的应用。

本发明前述任一化合物或其盐或溶剂合物或前述任一药物组合物在制备抑制摄食，延缓胃排空，增加能量消耗，降低体重的药物中的应用。

本发明前述任一化合物或其盐或溶剂合物或前述任一药物组合物在

制备减少胰岛 β -细胞凋亡，增加胰岛 β -细胞数量，改善胰岛细胞功能的药物中的应用。

5 本发明前述任一化合物或其盐或溶剂合物或前述任一药物组合物在制备改善血脂，减少肝脏脂肪累积，抑制肝脏炎症发展，预防及治疗非酒精性脂肪肝病的药物中的应用。

本发明前述任一化合物或其盐或溶剂合物或前述任一药物组合物在制备促进大脑神经元生长、清除神经毒性物质，抑制炎症发展，起到神经保护作用的药物中的应用。

10 本发明前述任一化合物或其盐或溶剂合物或前述任一药物组合物在制备用于预防及/或治疗代谢紊乱疾病及其相关并发症的药物中的应用，优选用于治疗糖尿病、肥胖症或非酒精性脂肪肝病的药物。

本发明前述任一化合物或其盐或溶剂合物或前述任一药物组合物在制备用于治疗血脂代谢紊乱及其相关疾病、神经退行性疾病的药物中的应用，所述神经退行性疾病包括帕金森病、阿尔茨海默症。

15 本发明前述任一化合物或其盐或溶剂合物或前述任一药物组合物在制备用于治疗内分泌疾病、代谢紊乱、肾病等原因相关的骨骼疾病的药物中的应用，所述骨骼疾病包括骨质疏松症、骨关节炎。

本发明前述任一化合物均可采用固相合成。

在一个方面，提供了具有如下序列的化合物或其盐或溶剂合物：

20 化合物 1 (SEQ ID NO:1)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGAPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 2 (SEQ ID NO:2)

25 Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETHPSSGAPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 3 (SEQ ID NO:3)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESHPSGAPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 4 (SEQ ID NO:4)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLEGGPSSGAPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 5 (SEQ ID NO:5)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGGPSSGAPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 6 (SEQ ID NO:6)

Y-Aib-HGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGQPPPS-NH₂

化合物 7 (SEQ ID NO:7)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSG-Aib-PPPS-NH₂

化合物 8 (SEQ ID NO:8)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPPPS-NH₂

化合物 9 (SEQ ID NO:9)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 10 (SEQ ID NO:10)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSSGAPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 11 (SEQ ID NO:11)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 12 (SEQ ID NO:12)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH₂

化合物 13 (SEQ ID NO:13)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGAPPPS-NH₂

化合物 14 (SEQ ID NO:14)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C
H₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH₂

化合物 15 (SEQ ID NO:15)

5 Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈C
OOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSSGAPPPS-NH₂

化合物 16 (SEQ ID NO:16)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈C
OOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH₂

10 化合物 17 (SEQ ID NO:17)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂
)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGAPPPS-NH₂

化合物 18 (SEQ ID NO:18)

15 Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂
)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH₂

化合物 19 (SEQ ID NO:19)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C
O(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH₂

化合物 20 (SEQ ID NO:20)

20 Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C
O(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH₂

化合物 21 (SEQ ID NO:21)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂
)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSSGQPPPS-NH₂

25 化合物 22 (SEQ ID NO:22)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C
O(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSSGQPPPS-NH₂

化合物 23 (SEQ ID NO:23)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C

O(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPPPS-NH₂

化合物 24 (SEQ ID NO:24)

Y-Aib-QGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-C

O(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPPS-NH₂

5 化合物 25 (SEQ ID NO:25)

Y-Aib-QGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-C

O(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGRPSS-Aib-HPPPS-NH₂

化合物 26 (SEQ ID NO:26)

Y-Aib-QGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(C

10 H₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSSGAPPPS-NH₂

化合物 27 (SEQ ID NO:27)

Y-Aib-QGT-αMeF-TSDYSI-αMeF-LDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(C

H₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESHPPSSGAPPPS-NH₂

化合物 28 (SEQ ID NO:28)

15 Y-Aib-QGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(C

H₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLES-Aib-PSSGAPP-Ac₃c-S-NH₂

化合物 29 (SEQ ID NO:29)

Y-Aib-QGT-αMeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(CH₂)₁₈C

OOH)AQ-Aib-AFIEYLLES-Aib-PSSGAPP-Ac₃c-S-NH₂

20 化合物 30 (SEQ ID NO:30)

Y-Aib-QGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(C

H₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLET-Aib-PSSGAPP-Ac₃c-S-NH₂

化合物 31 (SEQ ID NO:31)

Y-Aib-QGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-C

25 O(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPP-Ac₃c-S-NH₂

化合物 32 (SEQ ID NO:32)

Y-Aib-QGT-αMeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(CH₂

)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGAPP-Ac₃c-S-NH₂

化合物 33 (SEQ ID NO:33)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 34 (SEQ ID NO:34)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 35 (SEQ ID NO:35)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 36 (SEQ ID NO:36)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPS-Aib-HPPS-NH₂

化合物 37 (SEQ ID NO:37)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGRPSS-Aib-HPPS-NH₂

化合物 38 (SEQ ID NO:38)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPS-NH₂

化合物 39 (SEQ ID NO:39)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETRPSS-Aib-HPPS-NH₂

化合物 40 (SEQ ID NO:40)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 41 (SEQ ID NO:41)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSILLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 42 (SEQ ID NO:42)

Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSILLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH₂

化合物 43 (SEQ ID NO:43)

Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H₂)₁₈COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESH PSS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH₂。

GLP-1 R、GIP R 和 GCG R 被发现在人体多个代谢相关组织器官细胞中均有分布表达。比如，胰岛组织细胞中同时表达 GLP-1 R、GIP R、GCG R 三个受体，其中丰度最高的受体是 GLP-1 R；又比如，脂肪细胞中发现有 GLP-1 R、GIP R 的表达，GIP R 丰度最高；而肝细胞中也有报道发现 GLP-1 R、GCG R 的表达，GCG R 丰度最高。同时发明人惊奇地发现，有些化合物虽然能够在单个受体稳转细胞中具有比野生型多肽更好的 EC₅₀，但是在上述组织细胞中，相较于野生型多肽，甚至需要更高的剂量才能充分激动组织细胞。这很有可能与多激动剂化合物在多个受体的分布倾向有关。因此，为达到最大的疗效，这就要求三激动剂分子应当能够充分激动组织细胞中的多个受体，至少应当能够较好地激动组织细胞中的高丰度受体。那么，三激动剂分子对各组织细胞的 EC₅₀，应当至少比对应的野生型多肽 GLP-1/GIP/GCG 更好。

本发明化合物同时对 GLP-1/GIP/GCG R 中的三者具有较强的相对活性 EC₅₀，并且能够充分激动相应的靶器官组织细胞。

优选地，本发明所述化合物可以促进胰岛素分泌，降低血糖。优选地，还可以抑制摄食，延缓胃排空，增加能量消耗，最终可观察到体重降低效果。

优选地，本发明所述化合物可以减少胰岛 β -细胞凋亡，增加胰岛 β -细胞数量，改善胰岛细胞功能。

优选地，本发明所述化合物还可以改善血脂，减少肝脏脂肪累积，抑制肝脏炎症发展，预防及治疗非酒精性脂肪肝病。

优选地，本发明所述化合物预期可以促进大脑神经元生长、清除神经毒性物质，抑制炎症发展，起到神经保护作用。

优选地，本发明所述化合物或组合物可以用于预防及/或治疗代谢紊乱疾病及其相关并发症。优选用于治疗糖尿病、肥胖症及非酒精性脂肪肝病。

优选地，本发明所述化合物或组合物可用于治疗血脂代谢紊乱及其相关疾病、神经退行性疾病（例如帕金森病、阿尔茨海默症）。

优选地，本发明所述化合物或组合物可用于治疗内分泌疾病、代谢紊乱、肾病等原因相关的骨骼疾病，如骨质疏松症、骨关节炎。

5 本发明化合物对 GLP-1、GIP、GCG 受体均具有显著的激动效果。

本发明所述的多肽化合物均可由本领域技术人员通过已知技术方法合成和修饰得到。例如，本发明所述的多肽化合物的肽序列骨架可通过合成法等方法制备。

10 本发明所述化合物的肽骨架上至少在一个位点处通过脂肪酸侧链基团化学修饰。优选地，所述化合物可具有稳定的肽 α -螺旋结构，可具有增强的白蛋白结合力，即可实现提高的肽化合物的稳定性及延长的肽作用时间。

本发明所述化合物对 GLP-1 受体、GIP 受体、GCG 受体均具有激动活性。所述的“激动活性”是指化合物可激动特定受体细胞产生 cAMP，所
15 使用细胞可为由本领域技术人员构建的过表达 GLP-1 受体或 GIP 受体或 GCG 受体的宿主细胞或胰岛组织细胞、脂肪细胞、肝细胞等。所述受体激动活性可采用化合物激动受体细胞产生 cAMP 的 EC_{50} 值作为衡量数值。 EC_{50} 值是指在特定的测定体系中达到化合物最大活性一半（50%活性）时所需要的药物浓度值。

20 具体实施方案中，化合物的激动活性可通过对特定天然化合物的相对活性进行评估。相对活性为特定天然化合物的 EC_{50} 值与测试化合物的 EC_{50} 值比值的百分比。

相对于现有化合物，本发明提供的 GLP-1/GIP/GCG R 三激动剂多肽分子，具有更好的 GLP-1 R、GIP R、GCG R 和组织细胞相对活性 EC_{50} 。

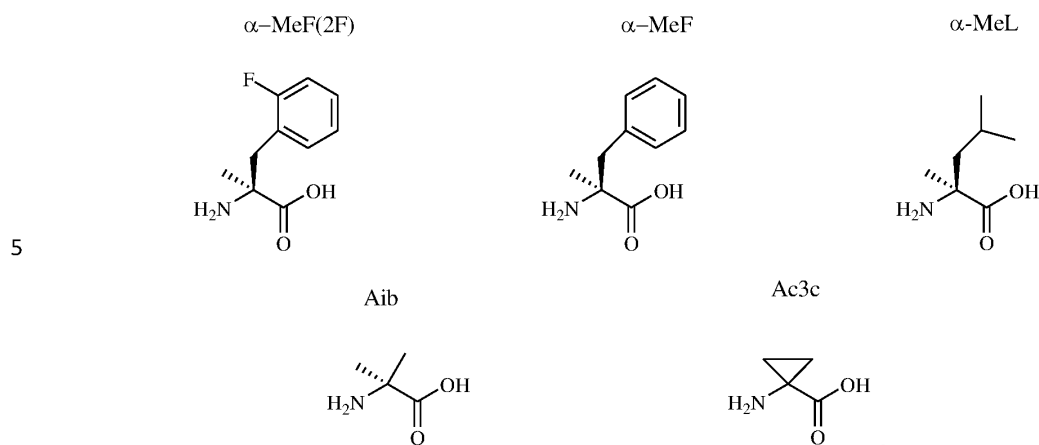
25

定义

所述的“相对活性 EC_{50} ”是指相应的野生型阳性肽人 GLP-1(7-37)、人 GIP 和人 GCG 的 EC_{50} 值与本发明化合物的 EC_{50} 值的比值。

本发明所述化合物序列中的氨基酸来源于天然氨基酸或相关的氨基

酸变构体和/或衍生物。所述天然氨基酸的缩写和代码采用本行业内人员熟知的通用规则。Aib, α -MeF, α -MeF(2F), α -MeL, Ac3c 的化学结构式如下:



除非另外定义, 本文所用的所有技术和科学术语具有本领域技术人员通常理解的含义。在冲突的情况下, 以包括定义在内的本文件为准。下面描述优选的方法和材料, 但是与本文所述那些类似或等同的方法和材料可用于实施或测试本发明。本文公开的材料、方法和实例仅是说明性的, 而非旨在限制。

本发明所使用的缩写具体含义如下:

Aib: α -amino isobutyric (α -氨基异丁酸)

α -MeF: α -methyl phenylalanine (α -甲基苯丙氨酸)

15 α -MeF(2F): α -methyl-2-fluorophenylalanine (α -甲基-2-氟苯丙氨酸)

α -MeL: α -methyl leucine (α -甲基亮氨酸)

Ac3c: 1-aminocyclopropanecarboxylic acid (1-氨基环丙烷羧酸)

AEEAc: [2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙酰基

cAMP: 环磷酸腺苷

20 Fmoc: 芴甲氧羰基

Boc: 叔丁氧羰基

DMF: 二甲基甲酰胺

- HBTU: 苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
Trt: 三苯甲基
ivdde: 1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基)-3-甲基-丁基
tBu: 叔丁基
5 OtBu: 氧叔丁基
TFA: 三氟乙酸
Tis: 三异丙基硅烷
HPLC/MS: 高效液相色谱/质谱
HPLC-UV: 高效液相色谱-紫外
10 IPTG: 异丙基- β -D-硫代半乳糖苷
Tris: 三羟甲基氨基甲烷
DCM: 二氯甲烷
THF: 四氢呋喃
DIPEA: N, N-二异丙基乙胺
15 NMP: N-甲基吡咯烷酮
HEK-293: 人胚肾细胞
CHO: 中国仓鼠卵巢细胞
GLP-1: 胰高血糖素样肽-1
GIP: 葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽
20 GCG: 胰高血糖素
GLP-1 R: 胰高血糖素样肽-1 受体
GIP R: 葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽受体
GCG R: 胰高血糖素受体
NAFLD: Nonalcoholic fatty liver disease (非酒精性脂肪肝病)
25 NASH: Nonalcoholic steatohepatitis (非酒精性脂肪肝炎)
DMEM: 杜氏改良 Eagle 培养基
FBS: 胎牛血清
FCS: 小牛血清
P/S: 青霉素/链霉素

PBS: 磷酸盐缓冲溶液

HBSS: Hank's 缓冲盐溶液

EC₅₀: 半数效应浓度

IBMX: 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤。

5

具体实施方式

以下实施例和试验例用于进一步阐述本发明，但不以任何的方式限制本发明的有效范围。

10

实施例 1: 肽化合物合成

本发明的中间体和化合物均可通过本领域已知的多种方法合成制备。下面具体实施例中举例说明了本发明化合物采用化学合成方法制备。所描述的每一具体合成步骤可以采用不同的材料和方式组合，以合成多种对应的本发明所述化合物或其盐。所使用的试剂和原料为本领域普通技术人员容易获得。特别地，下面实施例仅用于说明本发明，不应以任何方式限制本发明的范围。

材料:

本发明所用材料及试剂均购买自商业化商品，整个合成过程所使用的保护氨基酸如下: Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Ac3c-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Lys(ivdde)-OH、Fmoc- α -MeLeu-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc- α -MePhe-OH、Fmoc- α -MePhe(2F)-OH、Fmoc-Aib-OH、Boc-Tyr(tBu)-OH。

下面以化合物 10 为例，说明本发明化合物的合成制备方法（其中其余化合物的制备仅需替换氨基酸原料合成顺序即可）。

(1) Rink 氨基树脂前处理: 称取 1g 干燥 Rink Amide MBHA 树脂 (替代度 S=0.28mmol/g) 至反应柱中，加入 10ml DMF，氮气鼓气 30min，抽

去溶剂。再加入 10ml DMF 洗涤 3 次, 每次 1min, 排去溶剂。

(2) 脱除保护基 Fmoc: 往上述处理好的 Rink 氨基树脂中加入 20% 哌啶/DMF 溶液 (10ml), 氮气鼓起反应 20min。反应过程中使用茚三酮显色法监测反应程度, 如果树脂颜色显蓝色, 表示 Fmoc 脱除成功。反应结束后过滤除去溶剂, 向反应体系中加入 DMF 洗涤树脂 1min, 重复洗涤 6 次。

(3) 偶联反应 (肽键形成): 将配置好的相应 Fmoc 保护的氨基酸溶液 (3.0eq) 加入到反应器中, 然后加入 DIEA (6.0eq), 补加 5ml DMF 至反应柱中, 鼓氮气。待氨基酸溶解后 HBTU (2.85eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起, 25°C 反应 30min, 反应过程中使用茚三酮显色法监测反应进行程度, 如果树脂无色透明, 说明偶联成功。反应完成后过滤除去溶剂, 向反应体系中加入 DMF 搅拌洗涤树脂 1min, 重复洗涤 6 次。重复以上操作, 依次加入相应的氨基酸溶液直至肽链合成完毕。最后一个氨基酸用 Boc-Tyr(tBu)-OH 进行偶联, 用四氯苯醌检测树脂无色透明即为偶联完成。侧链修饰位点的 Lys 用 Fmoc-Lys(ivdde)-OH 代替。化合物 10 主肽序列合成加入氨基酸偶联的顺序依次为 Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Ac3c-OH、Fmoc-Pro-OH (2x)、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH (2x)、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Gly-OH (2x)、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Leu-OH (2x)、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Aib-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Lys(ivdde)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc- α -MeF(2F)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Aib-OH、Boc-Tyr(tBu)-OH。

(4) Lys 的侧链保护基 ivdde 脱除: 向反应柱中加入 3% 水合肼/DMF 溶液 (10ml), 氮气鼓起反应 20min, 脱除修饰位点 Lys 的侧链保护基 ivdde, 茚三酮检测树脂颜色显蓝色表明脱除完成。脱除成功后除去溶剂, 向体

系中加入 DMF, 洗涤 1min, 排干溶剂, 重复洗涤 6 次。

(5) Lys 侧链修饰: 称取 AEEAc (2.0eq) 加入到上述树脂中, 加入 DIEA (4.00eq) 补加 5mlDMF 至反应柱中, 鼓氮气, 待氨基酸溶解后加入 HBTU (1.9eq)。调节好氮气使树脂均匀鼓起。25°C 反应 1h。茚三酮检测树脂无色透明即反应完全。抽掉反应液, 用 DMF (10ml) 洗涤 6 次, 每次 1min。加入 20%的哌啶/DMF (10ml) 至反应柱中, 氮气鼓吹反应 20min, 脱除 Fmoc 基团。加入 DMF(10ml)洗涤 6 次, 每次 1min, 抽干溶剂。依次按照上述方法步骤加入 AEEAc、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、C₂₀ 单叔丁基酯进行偶联, 完成侧链修饰。最后用 MeOH(10ml)收缩树脂, 每次 3min, 抽干溶剂, 将树脂倒出干燥, 备用。

(6) 肽树脂后处理: 将上述干燥的肽树脂加入配制好的切割试剂 (95%TFA: 2.5%Tis: 2.5%H₂O) 中, 摇床震荡 2.5h 进行切割树脂。过滤, 滤液加入到 10 倍体积冰异丙醚中, 离心, 再用异丙醚洗涤 5 次。在真空干燥 2h 得到粗肽。

(7) 肽化合物粗品纯化:

将所得的肽粗品粉末溶于 50%乙腈/H₂O 溶液中, 通过反相 C18 制备型色谱柱 (岛津, Inertsil ODS 20x 250 mm 5um) 进行纯化, 以 95%缓冲液 A (0.1% TFA/H₂O) 和 5%缓冲液 B (0.075% TFA/乙腈) 为起始洗脱液, 逐渐增加缓冲液 B 的比例至 75%, 连续运行 30min 进行洗脱, 收集目标肽组分。通过分析型 HPLC/MS 方法分析确证纯化的肽化合物。所得肽化合物纯度不低于 95%。

表 1. 合成肽化合物列表及分子量

化合物	序列	Theoretical MW	Observed MW
Semaglutide	H-Aib-EGTFTSDVSSYLEGQAAK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(CH ₂) ₁₆ COOH)EFIWLVRG RG-OH	4113.64	4113.6
Tirzepatide	Y-Aib-QGTFTSDYSI-Aib-LDKIAQK(AEEAc-AEEAc-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AFVQWLIA GGPSSGAPPPS-NH ₂	4814.32	4815.6
1	Y-Aib-QGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKK	4920.56	4920.6

(SEQ ID NO:1)	(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH) AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGAPP-Ac3c-S -NH ₂		
2 (SEQ ID NO:2)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK (AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH) AQ-Aib-AFIEYLLETHPSSGAPP-Ac3c-S -NH ₂	5000.64	5000.7
3 (SEQ ID NO:3)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK (AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH) AQ-Aib-AFIEYLLESHPSGAPP-Ac3c-S -NH ₂	4986.62	4987.2
4 (SEQ ID NO:4)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(A EEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ -Aib-AFIEYLLEGGPSSGAPP-Ac3c-S-N H ₂	4914.48	4914.3
5 (SEQ ID NO:5)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(A EEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ -Aib-AFIEFLLEGGPSSGAPP-Ac3c-S-N H ₂	4898.48	4898.4
6 (SEQ ID NO:6)	Y-Aib-HGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD KK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COO H)AQ-Aib-AFIEYLLE -Aib- HPSSGQPPPS-NH ₂	5082.72	5082.9
7 (SEQ ID NO:7)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK (AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH) AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSG-Aib-PPPS- NH ₂	4948.61	4948.8
8 (SEQ ID NO:8)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK (AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH) AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPPPS-NH ₂	4991.63	4991.7
9 (SEQ ID NO:9)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(A EEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ -Aib-AFIEFLLETGPSSGAPP-Ac3c-S-NH 2	4942.54	4943.1
10 (SEQ ID NO:10)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(A EEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ -Aib-AFIEFLLESHPSGAPP-Ac3c-S-NH 2	5008.60	5008.4

11 (SEQ ID NO:11)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂	4924.55	4924.2
12 (SEQ ID NO:12)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH ₂	4938.57	4939.5
13 (SEQ ID NO:13)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGAPPPS-NH ₂	4954.57	4955.1
14 (SEQ ID NO:14)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH ₂	4918.58	4918.8
15 (SEQ ID NO:15)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSSGAPPPS-NH ₂	5004.63	5004.6
16 (SEQ ID NO:16)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂	5002.66	5002.2
17 (SEQ ID NO:17)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGAPPPS-NH ₂	4972.56	4972.2
18 (SEQ ID NO:18)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂	5036.65	5036.7
19 (SEQ ID NO:19)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH ₂	4936.57	4937.1
20 (SEQ ID NO:20)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂	5000.66	5000.7
21 (SEQ ID NO:21)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSSGQPPPS-NH ₂	4985.56	4985.7
22 (SEQ ID NO:22)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COO	4949.57	4950

	H)AQ-Aib-AFIEFLLEGGPSSGQPPPS-NH ₂		
23 (SEQ ID NO:23)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD KK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COO H)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPPPS-NH ₂	5009.62	5009.7
24 (SEQ ID NO:24)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD KK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COO H)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPPS -NH ₂	4986.64	4986.9
25 (SEQ ID NO:25)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD KK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COO H)AQ-Aib-AFIEFLLEGRPSS-Aib-HPPPS -NH ₂	5085.77	5085.6
26 (SEQ ID NO:26)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK (AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH) AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSSGAPPPS-NH ₂	4984.65	4984.2
27 (SEQ ID NO:27)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeF-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)A Q-Aib-AFIEYLLESHPPSSGAPPPS-NH ₂	5034.66	5034.9
28 (SEQ ID NO:28)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeF-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)A Q-Aib-AFIEFLLES-Aib-PSSGAPP-Ac3c- S-NH ₂	4918.58	4919.1
29 (SEQ ID NO:29)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEE Ac-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-A ib-AFIEYLLES-Aib-PSSGAPP-Ac3c-S-N H ₂	4954.57	4954.5
30 (SEQ ID NO:30)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK (AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH) AQ-Aib-AFIEFLLET-Aib-PSSGAPP-Ac3 c-S-NH ₂	4932.61	4932.6
31 (SEQ ID NO:31)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD KK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COO H)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPP-A c3c-S-NH ₂	4986.64	4986.6
32 (SEQ ID NO:32)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(A EEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ	5022.63	5022.9

	-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂		
33 (SEQ ID NO:33)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK (AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH) AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂	5064.73	5064.8
34 (SEQ ID NO:34)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPP-Ac3c-S-NH ₂	4995.60	4996.2
35 (SEQ ID NO:35)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK (AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH) AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPP-Ac3c-S-NH ₂	4977.61	4977.6
36 (SEQ ID NO:36)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK (AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH) AQ-Aib-AFIEFLLEGPPS-Aib-HPPPS-NH ₂	4968.65	4968.9
37 (SEQ ID NO:27)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK (AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH) AQ-Aib-AFIEFLLEGRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂	5067.78	5068.0
38 (SEQ ID NO:38)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPPS-NH ₂	5030.69	5030.8
39 (SEQ ID NO:39)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂	5129.82	5130.0
40 (SEQ ID NO:40)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂	5082.72	5082.8
41 (SEQ ID NO:41)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSILLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂	5068.70	5068.8

42 (SEQ ID NO:42)	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSILLDDKK(AEE Ac-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESH PSS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂	5050.71	5050.8
43 (SEQ ID NO:43)	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESH PSS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂	5098.72	5098.8
44 (SEQ ID NO:44)	Y-Aib-QGTFTSDYSI- α MeL-LDDKK(AEE Ac-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLEG GPSSGAPPPS-NH ₂	4876.50	4876.5
45 (SEQ ID NO:45)	Y-Aib-QGTFTSDYSI- α MeL-LDDKK(AEE Ac-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-GPSSGAPPPS-NH ₂	4759.40	4759.5

实施例 2: 肽化合物对人源 GLP-1/GIP/GCG 受体稳转细胞活性测试

首先分别构建稳定过表达人源 GLP-1 或 GCG 受体的 HEK-293 细胞和 GIP 受体的 CHO 细胞。再通过测定上述细胞的 cAMP 信号响应水平来确定各化合物对相应受体的激动活性。细胞内 cAMP 含量使用 Cisbio Corp. 的试剂盒基于 HTRF (均相时间分辨荧光) 技术测定。

将冻存的稳定过表达人源 GLP-1 或 GIP 或 GCG 受体的细胞置于 37°C 恒温水浴锅中快速解冻复苏, 将细胞液转移至 10ml HBSS 中重悬, 室温 1000rpm 离心 5min, 弃去上清, 用 1×HBSS (含 0.1% Casein, 250 μ M IBMX) 重悬细胞, 调整细胞密度为 1.0×10^5 /mL。

384 孔板中每孔加入 10 μ L 细胞悬液。待测化合物溶于 1×PBS 缓冲液中配制成一定浓度母液, 按 3 倍逐级稀释, 共配制 12 个浓度点的化合物溶液。利用 ECHO 液体转移系统将 100nL 配置好的化合物溶液分别加入 384 孔板对应细胞悬液中, 1000rpm 旋转摇晃 1min 使混合均匀, 随后室温孵育 60min。药物孵育完成后各孔加入 10 μ L 试剂盒中的检测试剂, 再室温孵育 60min。将板置于 EnVision 多功能酶标仪 (PerkinElmer) 中测定 665/615 nm 处读数。利用 GraphPad Prism 5 作图软件制作化合物浓度-效应曲线并计算 EC₅₀ (nM) 值。

使用天然野生型人源 GLP-1(7-37)、GIP、GCG 作为待测化合物受体激动效果的阳性对照, 对于 GLP-1 受体细胞, 通过计算人源 GLP-1(7-37) 的 EC_{50} 值与待测化合物 EC_{50} 值比值的百分比作为相对活性 (%) 评估待测化合物的 GLP-1 受体激动活性。

5 对于 GIP 受体细胞, 通过计算人源 GIP 的 EC_{50} 值与待测化合物 EC_{50} 值比值的百分比作为相对活性 (%) 评估待测化合物的 GIP 受体激动活性。

10 对于 GCG 受体细胞, 通过计算人源 GCG 的 EC_{50} 值与待测化合物 EC_{50} 值比值的百分比作为相对活性 (%) 评估待测化合物的 GCG 受体激动活性。

表 2. 肽化合物的人 GLP-1/GIP/GCG 受体稳转细胞活性

	人源 GLP-1/GIP/GCGR 稳转细胞 cAMP 活性					
化合物	人源 GLP-1R		人源 GIP R		人源 GCG R	
	EC_{50} (nM)	Rel. A (%)	EC_{50} , (nM)	Rel. A (%)	EC_{50} (nM)	Rel. A (%)
GLP-1(7-37)	0.044	100.00	NT	-	NT	-
GIP	NT	-	0.181	100.00	NT	-
GCG	NT	-	NT	-	0.057	100.00
Semaglutide	0.021	209.52	NT	-	NT	-
Tirzepatide	0.179	24.58	0.210	86.19	NT	-
1	0.021	209.52	0.015	1206.67	0.099	57.58
2	0.026	169.23	0.025	724.00	0.232	24.57
3	0.044	100.00	0.024	754.17	0.120	47.50
4	0.041	107.32	0.057	317.54	0.071	80.28
5	0.022	200.00	0.049	369.39	0.070	81.43
6	0.020	220.00	0.014	1292.86	0.058	98.28
7	0.010	440.00	0.013	1392.31	0.058	98.28
8	0.029	151.72	0.012	1508.33	0.071	80.28
9	0.017	258.82	0.047	385.11	0.062	91.94
10	0.047	93.62	0.021	861.90	0.076	75.00
11	0.010	440.00	0.085	212.94	0.104	54.81
12	0.014	314.29	0.082	220.73	0.417	13.67
13	0.012	366.67	0.032	565.63	0.052	109.62
14	0.010	440.00	0.011	1645.45	0.114	50.00
15	0.023	191.30	0.033	548.48	0.139	41.01

16	0.020	220.00	0.054	335.19	0.168	33.93
17	0.011	400.00	0.019	952.63	0.035	162.86
18	0.012	366.67	0.021	861.90	0.026	219.23
19	0.009	488.89	0.008	2262.50	0.029	196.55
20	0.010	440.00	0.006	3016.67	0.023	247.83
21	0.005	880.00	0.008	2262.50	0.025	228.00
22	0.006	733.33	0.007	2585.71	0.017	335.29
23	0.005	880.00	0.007	2585.71	0.025	228.00
24	0.005	880.00	0.007	2585.71	0.026	219.23
25	0.031	141.94	0.013	1392.31	0.034	167.65
26	0.022	200.00	0.007	2585.71	0.130	43.85
27	0.016	275.00	0.023	786.96	0.059	96.61
28	0.024	183.33	0.011	1645.45	0.154	37.01
29	0.016	275.00	0.309	58.58	0.069	82.61
30	0.020	220.00	0.015	1206.67	0.173	32.95
31	0.012	366.67	0.009	2011.11	0.027	211.11
32	0.014	314.29	0.011	1645.45	0.017	335.29
33	0.019	231.58	0.008	2262.50	0.155	36.77
34	0.023	191.30	0.005	3620.00	0.038	150.00
35	0.022	200.00	0.008	2262.50	0.087	65.52
36	0.025	176.00	0.007	2585.71	0.045	126.67
37	0.028	157.14	0.015	1206.67	0.082	69.51
38	0.038	115.79	0.013	1392.31	0.068	83.82
39	0.078	56.41	0.015	1206.67	0.153	37.25
40	0.016	275.00	0.120	150.83	0.167	34.13
41	0.012	366.67	0.073	247.95	0.081	70.37
42	0.009	488.89	0.070	258.57	0.495	11.52
43	0.010	440.00	0.041	441.46	0.127	44.88

Rel.A: Relative Activity, 相对活性; NT: Not test, 未进行检测; 各组均具有至少 3 次独立的检测。

表中数据显示, 各化合物均能够在人 GLP-1/GIP/GCG 受体稳转细胞中展现出较高的相对活力。

5

实施例 3: 肽化合物对大鼠胰岛瘤 RIN-m5F 细胞功能活性测试

大鼠胰岛瘤 RIN-m5F 细胞系源自大鼠胰岛组织, 主要表达内源性 GLP-1/GIP/GCG 受体, 其中 GLP-1 受体最为丰富。本实验测定化合物对 RIN-m5F 细胞作用产生的 cAMP 水平。

将冻存的 RIN-m5F 细胞置于 37°C 恒温水浴锅中快速解冻复苏, 将细胞液转移至 10ml HBSS 中重悬, 室温 1000rpm 离心 5min, 弃去上清, 用 1×HBSS (含 0.1% Casein, 250 μM IBMX) 重悬细胞, 调整细胞密度为 $1.0 \times 10^5/\text{mL}$ 。

- 5 384 孔板中每孔加入 10μL 细胞悬液。待测化合物溶于 1×PBS 缓冲液中配制成一定浓度母液, 按 3 倍逐级稀释, 共配制 12 个浓度点的化合物溶液。利用 ECHO 液体转移系统将 100nL 配置好的化合物溶液分别加入 384 孔板对应细胞悬液中, 1000rpm 旋转摇晃 1min 使混合均匀, 随后室温孵育 60min。药物孵育完成后各孔加入 10μL 试剂盒中的检测试剂, 再
- 10 室温孵育 60min。将板置于 EnVision 多功能酶标仪 (PerkinElmer) 中测定 665/615 nm 处读数。利用 GraphPad Prism 5 作图软件制作化合物浓度-效应曲线并计算。

表 3. 肽化化合物的 RIN-m5F 大鼠胰岛瘤细胞活性

化合物	EC ₅₀ (nM)	Rel.A (%)
GLP-1(7-37)	1.032	100.00
Semaglutide	0.223	462.78
Tirzepatide	2.846	36.26
1	0.467	220.99
2	0.624	165.38
3	0.400	258.00
4	0.275	375.27
5	0.929	111.09
6	1.594	64.74
7	1.344	76.79
8	0.771	133.85
9	0.322	320.50
10	0.274	376.64
13	0.164	629.27
14	0.239	431.80
15	0.694	148.70
17	0.122	845.90
18	0.214	482.24
19	0.149	692.62
20	0.267	386.52
21	0.191	540.31

22	0.119	867.23
23	0.134	770.15
24	0.096	1075.00
25	0.202	510.89
26	0.401	257.36
27	0.252	409.52
28	0.784	131.63
29	0.633	163.03
30	0.878	117.54
31	0.274	376.64
32	0.208	496.15
33	0.717	143.93
34	0.879	117.41
35	0.346	298.27
36	0.200	516.00
37	0.176	586.36
38	0.173	596.53
39	0.843	122.42
40	0.160	645.00
41	0.136	758.82
42	0.359	287.47
43	0.260	396.92

Rel.A: Relative Activity, 相对活性; NT: Not test, 未进行检测; 各组均具有至少 3 次独立的检测。

表中本发明化合物均能够在胰岛瘤细胞 RIN-m5F 中展现出较高的相对活力。

5

实施例 4：肽化合物对 3T3-L1 脂肪细胞功能活性测试

小鼠 3T3-L1 前体脂肪细胞可被诱导分化为成熟脂肪细胞。将 3T3-L1 细胞按 4×10^4 /ml 的细胞密度直接接种于 96 孔板中，培养于含 10%FCS 和 1%P/S 的 DMEM 培养基中，置于 37°C，5%CO₂ 培养箱中培养。待细胞长满接触后换用含 20%FBS，0.5 mM IBMX，0.4 ug/mL 地塞米松，5 ug/mL 胰岛素的 DMEM 分化培养基开始诱导 3T3-L1 脂肪细胞分化，诱导培养 5 天后换用含 20% FBS，4 ug/ml 胰岛素和 10 uM 罗格列酮的 DMEM 培养基继续诱导培养 3 天，然后换用含 10%FBS 的 DMEM 培养基继续培养 2~3 天即可诱导为成熟的 3T3-L1 脂肪细胞。

诱导分化成熟的 3T3-L1 脂肪细胞内类似于脂肪组织细胞, 可以表达丰富的 GIP 受体。本实验测定化合物对 3T3-L1 脂肪细胞作用产生的 cAMP 水平。将待测化合物溶液按 3 倍浓度梯度逐级稀释, 共设置 10 个系列浓度溶液, 加入诱导成熟的 3T3-L1 脂肪细胞中, 室温孵育 60min。

- 5 药物孵育完成后各孔加入 10 μ L 试剂盒中的检测试剂, 再室温孵育 60min。将板置于 EnVision 多功能酶标仪 (PerkinElmer) 中测定 665/615 nm 处读数。利用 GraphPad Prism 5 作图软件制作化合物浓度-效应曲线并计算。

表 4. 肽化合物的小鼠 3T3-L1 脂肪细胞活性

化合物	EC ₅₀ (nM)	Rel.A (%)
GIP	3.802	100
Semaglutide	NT	-
Tirzepatide	87.932	4.32
1	7.221	52.65
2	2.491	152.63
3	1.869	203.42
4	5.402	70.38
5	3.747	101.47
6	1.015	374.58
7	4.299	88.44
8	3.660	103.88
9	19.752	19.25
10	6.156	61.76
11	17.905	21.23
12	5.974	63.64
13	10.912	34.84
17	9.730	39.08
18	1.987	191.34
19	3.010	126.31
20	0.447	850.56
21	2.189	173.69
22	0.475	800.42
23	2.451	155.12
24	0.401	948.13
25	0.918	414.16
26	1.808	210.29
27	6.524	58.28
28	9.848	38.61
29	20.652	18.41

30	7.084	53.67
31	0.677	561.60
32	1.106	343.76
33	3.300	115.21
34	2.297	165.52
35	6.008	63.28
36	1.017	373.84
37	2.487	152.87
38	3.238	117.42
39	2.046	185.83
40	2.561	148.46
41	1.508	252.12
42	2.732	139.17
43	1.358	279.97
44	10.608	35.84
45	8.108	46.89

Rel.A: Relative Activity, 相对活性; NT: Not test, 未进行检测; 各组均具有至少 3 次独立的检测。

表中本发明化合物均能够在脂肪细胞 3T3-L1 中展现出较高的相对活力。

5

实施例 5：肽化合物对人原代肝细胞功能活性测试

本实验测定化合物对人原代肝细胞作用产生的 cAMP 水平。人原代肝细胞采购自 Lonza（细胞货号 HUCPG）。

将冻存的人原代肝细胞置于 37℃恒温水浴锅中快速解冻复苏，将细胞液转移至 10ml HBSS 中重悬，室温 1000rpm 离心 5min，弃去上清，用 1×HBSS（含 0.1% Casein, 250 μM IBMX）重悬细胞，调整细胞密度为 1.0×10⁵/mL。

384 孔板中每孔加入 10μL 细胞悬液。待测化合物溶于 1×PBS 缓冲液中配制成一定浓度母液，按 3 倍逐级稀释，共配制 12 个浓度点的化合物溶液。利用 ECHO 液体转移系统将 100nL 配置好的化合物溶液分别加入 384 孔板对应细胞悬液中，1000rpm 旋转摇晃 1min 使混合均匀，随后室温孵育 60min。药物孵育完成后各孔加入 10μL 试剂盒中的检测试剂，再室温孵育 60min。将板置于 EnVision 多功能酶标仪（PerkinElmer）中测

定 665/615 nm 处读数。利用 GraphPad Prism 5 作图软件制作化合物浓度-效应曲线并计算。

表 5. 肽化合物的人原代肝细胞活性

化合物	EC ₅₀ (nM)	Rel.A (%)
GCG	3.891	100
Semaglutide	>500	-
Tirzepatide	NT	-
1	1.648	236.10
2	2.368	164.32
3	1.589	244.87
4	0.957	406.58
5	0.649	599.54
6	0.299	1301.34
7	1.949	199.64
8	0.995	391.06
9	3.976	97.86
10	5.188	75.00
13	4.501	86.45
14	4.566	85.22
15	7.216	53.92
17	1.679	231.75
18	0.622	625.56
19	0.971	400.72
20	0.846	459.93
21	0.497	782.90
22	0.654	594.95
23	1.238	314.30
24	0.280	1389.64
25	0.649	599.54
26	2.621	148.45
27	9.721	40.03
28	5.206	74.74
29	2.928	132.89
30	7.825	49.73
31	0.454	857.05
32	0.580	670.86
33	4.187	92.93
34	0.537	724.58
35	1.960	198.52
36	0.612	635.78
37	1.043	373.06
38	0.899	432.81

39	2.029	191.77
40	1.068	364.33
41	0.907	429.00
42	1.364	285.26
43	0.463	840.39
44	7.785	49.98

Rel.A: Relative Activity, 相对活性; NT: Not test, 未进行检测; 各组均具有至少 3 次独立的检测。

表中本发明化合物均能够在肝细胞中展现出较高的相对活力。

5 实施例 6: 体内药效学

采用高脂饮食诱导肥胖 (DIO) 的小鼠具有肥胖、血糖升高、胰岛素抵抗及脂质异常等特点, 这些都是与人体的相似非常显著的代谢综合征。在 C57 BL/6J DIO 小鼠中研究本发明化合物对 DIO 小鼠体重、摄食、血糖和脂质的影响。

10 5 周龄的雄性 C57 BL/6J 小鼠 (购自上海斯莱克实验动物公司) 饲养于无病原体的洁净环境中 (控制温度 20-24°C, 相对湿度 30-70%), 12 小时光照/12 小时黑暗循环, 用正常饲料饲养, 每笼 4 只动物, 适应 2 周。通过喂食高脂饮食 (60kcal% 热量来自脂肪) 诱导小鼠肥胖, 高脂饮食饲养 16 周后, DIO 小鼠体重达 41~55g, 血糖范围 8~12mmol/L, 根据体
15 重和空腹血糖将 DIO 小鼠进行随机分组 (n=6), 使得各组动物具有接近的平均体重和血糖。分组后以每笼一只动物进行饲养一周, 期间对每只动物采用皮下注射 (S.C.) 方式施用溶媒 (1×PBS, 5 ml/kg) 以使动物预适应操作过程。

20 动物预适应结束后, 根据实验分组皮下注射给予动物溶媒对照、化合物, 化合物溶解于 1×PBS 中, 给药剂量为 5ml/kg, 给药操作在早上 9:00 开始进行, 每三天给药一次 (Q3D), 持续 15 天。在整个试验研究过程中每天给药前测量动物体重和摄食量, 通过与相同动物给药前的初始体重和摄食量比较, 计算动物体重变化百分比 (%) 和累积摄食量, 评估化合物对体重和摄食量变化的影响。

25 到达实验终点 (Day 15), 测定小鼠体重, 然后通过无麻醉尾尖断尾

采血测定动物禁食血糖。采血完成后使用 CO₂ 麻醉动物并处死，然后通过心脏取血，离心分离血浆，血浆用于测定血浆总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、甘油三酯 (TG)、血胰岛素含量。分离肝脏进行匀浆，离心取匀浆上清，用于测定肝脏甘油三酯含量。

5 所有结果数值以 Mean±SEM 表示，结果使用 GraphPad Prism 5 软件的单因素方差分析 (One-way ANOVA) 及随后与 Vehicle 对照组比较的 Dunnett's 事后检验。差异在 $p < 0.05$ 水平被认为是具有显著统计学意义的。

表 6-1. 化合物对 DIO 小鼠体重变化的影响

化合物	剂量(nmol/kg)	体重变化(%)
Vehicle	-	-2.6±1.78
Tirzepatide	3	-16.1±0.71
	10	-21.6±0.99
	30	-32.6±1.60
3	3	-21.2±0.75
	10	-32.4±2.94
	30	-51.6±1.21
9	3	-17.6±1.51
	10	-21.5±1.02
	30	-35.4±3.61
18	3	-22.2±0.89
	10	-30.6±1.26
	30	-45.0±1.52
22	3	-20.3±1.54
	10	-28.9±2.28
	30	-50.5±1.45

10

表 6-2. 化合物对 DIO 小鼠体重变化的影响

化合物	剂量(nmol/kg)	体重变化(%)
Vehicle	-	2.7±0.77
17	3	-13.6±0.90
	10	-22.7±1.87
38	3	-19.0±1.30
	10	-25.7±2.26

从表 6-1、表 6-2 的结果可以看出，本发明化合物有明显的减重效果。

表 7-1. 化合物对 DIO 小鼠血脂的影响

化合物	剂量 (nmol/kg)	TG (mM)	TC (mM)	LDL-C (mM)
Vehicle	-	1.24±0.07 4	5.52±0.43 0	0.92±0.12 1
Tirzepatide	3	0.97±0.05 0	4.12±0.32 2	0.62±0.06 5
	30	0.79±0.06 8	3.28±0.25 9	0.57±0.05 7
3	3	0.87±0.06 6	3.42±0.21 4	0.52±0.03 3
	30	0.55±0.02 2	2.15±0.07 9	0.37±0.03 5
9	3	0.92±0.06 3	4.00±0.17 9	0.59±0.02 4
	30	0.70±0.02 3	2.72±0.10 6	0.51±0.02 8
18	3	0.90±0.02 7	3.77±0.23 4	0.60±0.04 3
	30	0.61±0.04 1	2.32±0.16 1	0.35±0.03 6
22	3	0.84±0.05 1	3.77±0.35 3	0.63±0.07 0
	30	0.59±0.07 5	2.46±0.07 6	0.48±0.04 7

5

表 7-2. 化合物对 DIO 小鼠血脂的影响

化合物	剂量 (nmol/kg)	TG(mM)	TC(mM)	LDL-C(mM)
Vehicle	-	0.95±0.07 8	4.91±0.36 0	0.44±0.041
17	3	0.82±0.01 5	3.85±0.17 4	0.43±0.033
	10	0.64±0.04 0	3.19±0.21 6	0.38±0.024
38	3	0.74±0.01 9	3.49±0.15 1	0.39±0.025
	10	0.63±0.05	3.12±0.18	0.35±0.053

		1	6	
--	--	---	---	--

从表 7-1、表 7-2 结果可以看出，本发明化合物有明显的降低血脂疗效。

表 8-1. 3nM 化合物对 DIO 小鼠血糖和血胰岛素的影响

化合物	剂量 (nmol/kg)	血糖(mg/dL)	胰岛素(mIU/L)
Vehicle	-	156.5±8.48	63.0±14.71
3	3	107.5±5.17	25.4±16.90
9	3	97.9±4.07	25.2±6.14
18	3	98.5±9.17	21.2±3.73
22	3	99.4±5.65	24.7±7.45

表 8-2. 3nM 化合物对 DIO 小鼠血糖和血胰岛素的影响

化合物	剂量 (nmol/kg)	血糖(mg/dL)	胰岛素(mIU/L)
Vehicle	-	210.8±6.23	72.2±12.29
17	3	141.1±2.45	37.5±18.49
19	3	142.0±2.92	26.1±4.77
38	3	151.7±8.46	24.9±5.43

从表 8-1、表 8-2 结果可以看出，本发明化合物有明显的降低血糖和血胰岛素的疗效。

表 9-1. 3nM 化合物对 DIO 小鼠肝的影响

化合物	剂量(nmol/kg)	Liver TG (mg)
Vehicle	-	181.5±33.45
3	3	32.2±2.99
10	3	81.6±8.50
20	3	26.7±2.81
24	3	30.7±1.31

表 9-2. 3nM 化合物对 DIO 小鼠肝的影响

化合物	剂量(nmol/kg)	Liver TG (mg)
Vehicle	-	129.8±20.21

19	3	38.0±3.37
21	3	41.4±6.33
40	3	42.1±5.22

从表 9-1、表 9-2 结果可以看出，本发明化合物有明显降低肝脏甘油三酯的疗效。

实施例 7：化合物的大鼠药代动力学（PK）研究

5 7-9 周龄雄性 SD 大鼠（220 ~ 250g, 3 只/组）接受 30nmol/kg 化合物皮下注射给药，给药后在 0.25、2、4、8、12、16、24、48、96、120、144h 时间点通过颈静脉采集血液，血液经处理得到血浆样品后采用 LC-MS/MS 分析样品，使用 Phoenix WinNonlin 6.3 版本软件（非房室模型）分析血药浓度-时间曲线，计算 PK 参数和半衰期。

10 使用上述方法计算的 PK 参数见表 10。

表 10 化合物的大鼠药代动力学（PK）参数

化合物	C _{max} (nmol/L)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-last} (nmol·h/L)
3	148.9	21.3	19.1	6687.2
17	136.0	17.3	17.3	5808.1
18	62.8	16.0	15.6	3007.4
38	78.1	16.0	15.7	3098.4

表 10 结果显示，各化合物均表现出延长的药代动力学分布。

权 利 要 求

1、具有通式 (I) 的 GLP-1/GIP/GCG R 三激动剂多肽化合物或其盐或溶剂合物：

5 Y-Aib-X3-GT-X6-TSDYSI-X13-LDK-X17-AQ-Aib-AFIE-X25-LLE-X
29-X30-PSS-X34-X35-PP-X38- S-R¹ (I),

其中,

X3 为 Q 或 H;

X6 为 F、 α MeF、或 α MeF(2F);

10 X13 为 α MeL、F、 α MeF、或 L;

X17 为 ψ ;

X25 为 Y 或 F;

X29 为 T、S、G、或 Aib;

X30 为 G、H、R、或 Aib;

15 X34 为 G 或 Aib;

X35 为 A、Q、Aib、H;

X38 为 Ac3c、P;

R¹ 为 NH₂ 或 OH, 或其药学上可接受的盐和/或酯;

其中, ψ 为侧链被具有下述通式(II)结构修饰的 Lys, 所述通式(II)为:

20 Y-Z (II), 其中

Y 为(AEEAc 或 Glu)_a-(AEEAc 或 Glu)_b-(AEEAc 或 Glu)_c, 其中 a、b、c 各自独立地为 0 或 1, 且 a、b、c 不同时为零, 所述 Y 的羧基端与 Lys 的侧链的 ϵ -氨基相连;

Z 为 -CO-(CH₂)_m-R², m 为 6-24 之间的整数, R² 选自 -COOH。

25 2、根据权利要求 1 所述的多肽化合物或其盐或溶剂合物, 其特征在于, 所述通式 (I) 化合物中, 含有至少两个以下位点的特定氨基酸:

X13 为 F 或 α MeF;

X25 为 F;

X29 为 T 或 S;

X30 为 H、R 或 Aib;

X35 为 Q、Aib 或 H;

X38 为 Ac3c。

3、根据权利要求 1 所述的多肽化合物或其盐或溶剂合物，其特征在于，所述通式(II)为 AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH₂)₁₈COOH。

4、根据权利要求 1 所述的多肽化合物或其盐或溶剂合物，其特征在于，所述化合物选自：

化合物	序列
1	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
2	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETHPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
3	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESHPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
4	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLEGGPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
5	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGGPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
6	Y-Aib-HGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE -Aib- HPSSGQPPPS-NH ₂
7	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSG-Aib-PPPS-NH ₂
8	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPPPS-NH ₂
9	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
10	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
11	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
12	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH ₂
13	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGAPPPS-NH ₂

14	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH ₂
15	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSSGAPPPS-NH ₂
16	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂
17	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGAPPPS-NH ₂
18	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂
19	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH ₂
20	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂
21	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSSGQPPPS-NH ₂
22	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSSGQPPPS-NH ₂
23	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPPPS-NH ₂
24	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
25	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
26	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSSGAPPPS-NH ₂
27	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeF-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESHPPSSGAPPPS-NH ₂
28	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeF-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLES-Aib-PSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
29	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLES-Aib-PSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
30	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLET-Aib-PSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
31	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
32	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂

33	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
34	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPP-Ac3c-S-NH ₂
35	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPP-Ac3c-S-NH ₂
36	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGGPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
37	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
38	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
39	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
40	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
41	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSILDDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
42	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSILDDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
43	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-C O(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESHPPS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂

5、根据权利要求4所述的多肽化合物或其盐或溶剂合物，其特征在于，所述化合物进一步选自：

化合物	序列
2	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETHPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
3	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESHPPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
5	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGGPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
8	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPPPS-NH ₂
18	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂

19	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSSGAPPPS-NH ₂
20	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPPPS-NH ₂
21	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSSGQPPPS-NH ₂
22	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSSGQPPPS-NH ₂
23	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPPPS-NH ₂
24	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
25	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
26	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSSGAPPPS-NH ₂
31	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLE-Aib-HPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
32	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSIFLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLE-Aib-HPSSGAPP-Ac3c-S-NH ₂
33	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
34	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLETGPSSGQPP-Ac3c-S-NH ₂
36	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGPPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
37	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(C H ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLEGRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
38	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETGPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
39	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLETRPSS-Aib-HPPPS-NH ₂
40	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
41	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSILLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
42	Y-Aib-QGT- α MeF-TSDYSILLDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEFLLESHPPSS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂

43	Y-Aib-QGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK(AEEAc-AEEAc- γ Glu-CO(CH ₂) ₁₈ COOH)AQ-Aib-AFIEYLLESH PSS-Aib-HPP-Ac3c-S-NH ₂
----	--

6、根据权利要求 1 所述的多肽化合物或其盐或溶剂合物，其特征在于，在 GLP-1 受体稳转细胞的激动能力上，相较于天然 GLP-1，所述化合物对 GLP-1 受体激动的相对活性至少 30%，优选至少 60%，更优选至少 80%，更进一步优选至少 100%。

7、根据权利要求 1 所述的多肽化合物或其盐或溶剂合物，其特征在于，在 GIP 受体稳转细胞的激动能力上，相较于天然 GIP，所述化合物对 GIP 受体激动的相对活性至少 100%，更优选至少 150%。

8、根据权利要求 1 所述的多肽化合物或其盐或溶剂合物，其特征在于，在 GCG 受体稳转细胞的激动能力上，相较于天然 GCG，所述化合物对 GCG 受体激动的相对活性至少 10%，更优选至少 30%。

9、根据权利要求 1 所述的多肽化合物或其盐或溶剂合物，其特征在于，在胰岛组织代表细胞 RIN-m5F 上，相较于天然 GLP-1(7-37)，所述化合物对 RIN-m5F 细胞激动的相对活性至少 60%，优选至少 80%，更优选至少 100%。

10、根据权利要求 1 所述的多肽化合物或其盐或溶剂合物，其特征在于，在脂肪组织代表细胞 3T3-L1 上，相较于天然 GIP，所述化合物对 3T3-L1 细胞激动的相对活性至少 60%，优选至少 100%。

11、根据权利要求 1 所述的多肽化合物或其盐或溶剂合物，其特征在于，在肝脏组织代表细胞人原代肝细胞上，相较于天然 GCG，所述化合物对肝细胞激动的相对活性至少 60%，优选至少 100%。

12、一种药物组合物，包括有效量的权利要求 1~11 任一所述化合物或其盐或溶剂合物，和药学上可接受的辅料、稀释剂、载剂或赋形剂。

13、根据权利要求 12 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为注射剂或冻干粉、片剂、丸剂、锭剂、软胶囊剂、硬胶囊剂、颗粒剂、散剂、溶液剂、混悬剂或糖浆剂；或者所述药物组合物为微囊、微球、纳米粒或脂质体形式。

14、根据权利要求 12 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物用于口服给药、吸入给药或肠胃外给药，所述肠胃外给药选自腹膜内、肌内、动脉内、静脉内、皮下或皮内注射给药。

15、根据权利要求 12 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物以至少一天给药一次，一周给药一次，两周给药一次或一个月给药一次的频率给药。

16、根据权利要求 12 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物与至少一种治疗用活性物质联合使用，所述治疗用活性物质包括抗糖尿病活性剂、GIP 受体激动剂、GCG 受体激动剂或拮抗剂、GLP-1/GIP 受体激动剂、GLP-1/GCG 受体激动剂、GIP/GCG 受体激动剂、FGF-21 及其类似物、缩胆囊素 B (CCKB) 及其类似物、PYY(3-36)及其类似物、瘦素及其类似物、降钙素及其类似物、调血脂活性药物、PPAR- α 、 β 、 δ 激动剂或调节剂、抗血小板聚集活性剂、PCSK9 抑制剂、脂肪酶抑制剂、抗肝纤维化或肝硬化活性剂、或抗炎活性剂。

17、根据权利要求 16 所述的药物组合物，其特征在于，所述抗糖尿病活性剂包括胰岛素及其类似物、双胍类、磺脲类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂、SGLT2 抑制剂、双重 SGLT1/SGLT2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂、或胰淀素及其类似物。

18、权利要求 1~11 中任一所述的化合物或其盐或溶剂合物或 12~17 任一所述的药物组合物在制备促进胰岛素分泌，降低血糖的药物中的应用。

19、权利要求 1~11 中任一所述的化合物或其盐或溶剂合物或 12~17 任一所述的药物组合物在制备抑制摄食，延缓胃排空，增加能量消耗，降低体重的药物中的应用。

20、权利要求 1~11 中任一所述的化合物或其盐或溶剂合物或 12~17 任一所述的药物组合物在制备减少胰岛 β -细胞凋亡，增加胰岛 β -细胞数量，改善胰岛细胞功能的药物中的应用。

21、权利要求 1~11 中任一所述的化合物或其盐或溶剂合物或 12~17 任一所述的药物组合物在制备改善血脂，减少肝脏脂肪累积，抑制肝脏

炎症发展，预防及治疗非酒精性脂肪肝病的药物中的应用。

22、权利要求 1~11 中任一所述的化合物或其盐或溶剂合物或 12~17 任一所述的药物组合物在制备促进大脑神经元生长、清除神经毒性物质，抑制炎症发展，起到神经保护作用的药物中的应用。

5 23、权利要求 1~11 中任一所述的化合物或其盐或溶剂合物或 12~17 任一所述的药物组合物在制备用于预防及/或治疗代谢紊乱疾病及其相关并发症的药物中的应用，优选用于治疗糖尿病、肥胖症或非酒精性脂肪肝病的药物。

10 24、权利要求 1~11 中任一所述的化合物或其盐或溶剂合物或 12~17 任一所述的药物组合物在制备用于治疗血脂代谢紊乱及其相关疾病、神经退行性疾病的药物中的应用，所述神经退行性疾病包括帕金森病、阿尔茨海默症。

15 25、权利要求 1~11 中任一所述的化合物或其盐或溶剂合物或 12~17 任一所述的药物组合物在制备用于治疗内分泌疾病、代谢紊乱、肾病等原因相关的骨骼疾病的药物中的应用，所述骨骼疾病包括骨质疏松症、骨关节炎。