

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021 年 4 月 1 日 (01.04.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/057541 A1

(51) 国际专利分类号:
C07K 14/605 (2006.01) **A61K 38/26** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/115222

(22) 国际申请日: 2020 年 9 月 15 日 (15.09.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910908468.3 2019 年 9 月 25 日 (25.09.2019) CN

(71) 申请人: 成都奥达生物科技有限公司(**CHENGDU AODA BIOTECHNOLOGY CO., LTD**) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区科园南路 88 号 12 栋 5 层 511 号, Sichuan 610041 (CN)。

(72) 发明人: 周述靓(**ZHOU, Shuliang**); 中国四川省成都市高新区科园南路 88 号 12 栋 5 层 511 号, Sichuan 610041 (CN)。王鹏(**WANG, Peng**); 中国四川省成都市高新区科园南路 88 号 12 栋 5 层 511 号, Sichuan 610041 (CN)。邓岚(**DENG, Lan**); 中国四川省成都市高新区科园南路 88 号 12 栋 5 层 511 号, Sichuan 610041 (CN)。

(74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司(**UNITALEN ATTORNEYS AT LAW**); 中国北京市朝阳区建国门外大街 22 号赛特广场 7 层, Beijing 100004 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: EXENATIDE ANALOG

(54) 发明名称: 一种艾塞那肽类似物

(57) Abstract: The present invention relates to the field of pharmaceutical synthesis, and disclosed is an exenatide analog. The exenatide analog is used for preparing a pharmaceutical composition for treating diseases. Also disclosed is a use of the pharmaceutical composition in preparation of medicines for treating at least one of the following diseases: type-II diabetes, impaired glucose tolerance, type-I diabetes, obesity, hypertension, metabolic syndrome, dyslipidemia, cognitive disorder, atherosclerosis, myocardial infarction, coronary heart disease, cardiovascular diseases, stroke, inflammatory bowel syndrome and/or dyspepsia or gastric ulcer, hepatic fibrosis diseases, and pulmonary fibrosis diseases.

(57) 摘要: 涉及医药合成领域, 公开了一种艾塞那肽类似物。所述艾塞那肽类似物, 用于制备治疗疾病的药物组合物, 所述药物组合物在制备治疗下述至少一种疾病的药物中的用途, 所述疾病包括 II 型糖尿病、糖耐量受损、I 型糖尿病、肥胖、高血压、代谢综合征、血脂异常、认知障碍、动脉粥样硬化、心肌梗塞、冠状动脉心脏病、心血管疾病、中风、炎症肠道综合征和/或消化不良或胃溃疡、肝纤维化疾病和肺纤维化疾病。



WO 2021/057541 A1

一种艾塞那肽类似物

本申请要求于 2019 年 09 月 25 日提交中国专利局、申请号为 201910908468.3、发明名称为“一种艾塞那肽类似物”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

5

技术领域

本发明涉及一种艾塞那肽类似物及其用途，该类似物是一种胰高血糖素样肽-1（GLP-1）类似物。

10 背景技术

糖尿病已成为继心脑血管疾病和肿瘤后排名第三的非传染性疾病，世界卫生组织（WHO）预测：2030 年全世界糖尿病患者将超过 3.6 亿，其中 90%以上为 II 型糖尿病。GLP-1 是一种由肠道 L 细胞分泌的促胰素，具有促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素的释放、刺激胰岛 B 细胞增殖、诱导胰岛 B 细胞再生、阻止胰岛 B 细胞凋亡、改善胰岛素敏感性和增加葡萄糖的利用等作用，在 II 型糖尿病的发生、发展中起着重要作用。II 型糖尿病患者，其“肠促胰岛效应”受损，主要表现为进餐后 GLP-1 浓度升高幅度较正常人有所减少，但其促进胰岛素分泌以及降血糖的作用并无明显受损，因此 GLP-1 可以作为 II 型糖尿病治疗的一个重要靶点，同时 GLP-1 具有葡萄糖浓度依赖性，其降糖特性是在其临床应用安全性的基础与保障，从而免除了人们对现有糖尿病治疗药物及方案可能造成患者严重低血糖的担心，在糖尿病治疗领域中具有广阔的应用前景。

但 GLP-1 应用于临床也面临着巨大问题，人体自身产生的 GLP-1 很不稳定，极易被体内的二肽基肽酶 IV（DPP-IV）降解，其血浆半衰期较短，限制了 GLP-1 的临床应用。同时许多 II 型糖尿病患者不愿意每天注射给药，所以开发能够每周用药一次的安全有效的 GLP-1 类似物具有更大的前景。

发明内容

本发明提供了一种艾塞那肽类似物及其用途，该类似物是一种胰高血

-2-

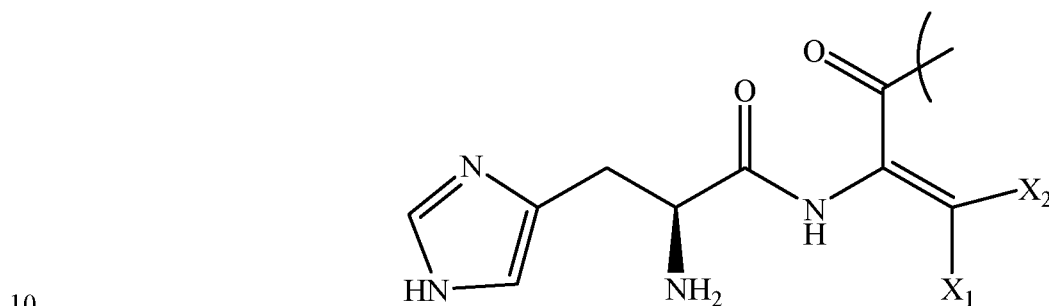
糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物。

为实现上述目的, 本发明首先提供了一种结构 I 所示的化合物, 该化合物所成的可药用的盐、溶剂化物、螯合物或非共价复合物, 基于该化合物基础上的药物前体, 或上述形式的任意混合物。

5 AA1-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-AA2(R)-AA3

结构 I

结构 I 中的 AA1 为:



其中 X_1 和 X_2 为 H,

或为 CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3))_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$ 、

15 或为 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3))_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$ 、

结构 I 中的 AA2 为 Lys, 或为 Dah, 或为 Orn, 或为 Dab, 或为 Dap;

结构 I 中的 AA3 为 NH_2 , 或为 OH ;

结构 I 中的 R 为 $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_{n1}\text{CO}-(\gamma\text{Glu})_{n2}-(\text{PEG}_{n3}(\text{CH}_2)_{n4}\text{CO})_{n5}-$

20 其中: n_1 为 10 至 20 的整数;

n_2 为 1 至 5 的整数;

n_3 为 1 至 30 的整数;

n_4 为 1 至 5 的整数;

n_5 为 1 至 5 的整数。

25 本发明还提供了包括根据本发明化合物的药物组合物, 以及提供了本

- 3 -

发明化合物的药物组合物用于制备治疗疾病的药物用途。

作为优选,所述药物组合物在制备治疗下述至少一种疾病的药物中的用途,所述疾病包括 II 型糖尿病、糖耐量受损、I 型糖尿病、肥胖、高血压、代谢综合征、血脂异常、认知障碍、动脉粥样硬化、心肌梗塞、冠状动脉心脏病、心血管疾病、中风、炎症肠道综合征和/或消化不良或胃溃疡、肝纤维化疾病和肺纤维化疾病。

作为优选,所述药物组合物在制备治疗 II 型糖尿病药效延迟和/或预防 II 型糖尿病恶化的药物中的应用。

作为优选,所述药物组合物在制备减少食物摄入量、减少 β 细胞凋亡、增加胰岛 β 细胞功能、增加 β -细胞团和/或回复葡萄糖对 β -细胞的敏感性的药物中的应用。

本发明还进一步提供了对治疗对象施用所述化合物以调节体内血糖的方法。

本发明所涉及到的更多内容在以下有详细描述,或者有些也可以在本发明的实施例中体会。

除非另有所指,本文中所用来表示不同成分的数量、反应条件,在任意情况下都可解读为“大致的”、“大约的”意思。相应的,除有明确的特指外,在下述以及权利要求中所引用的数字参数都是大致的参数,在各自的实验条件下由于标准误差的不同,有可能会得到不同的数字参数。

本文中,当一个化合物的化学结构式和化学名称有分歧或疑义时,以化学结构式确切定义此化合物。本文所描述的化合物有可能含有一个或多个手性中心,和/或者双键以及诸如此类的结构,也可能存在立体异构体,包括双键的异构体(比如几何异构体)、旋光对映异构体或者非对映异构体。相应的,在本文描述范围内的任意化学结构,无论是部分或整体结构中含有上述类似结构,都包括了此化合物的所有可能的对映异构体和非对映异构体,其中也包括了单纯的任一种立体异构体(如单纯的几何异构体、单纯的对映异构体或者单纯的非对映异构体)以及这些异构体的任意一种混合物。这些消旋异构体和立体异构体的混合物由本领域技术人员利用不停的分离技术或手性分子合成的方法也可进一步被拆分成其组成成分的

对映异构体或立体异构体。

结构式 I 的化合物包含了,但并不仅限于,这些化合物的光学异构体、消旋体和/或其他的混合物。上述情况下,其中单一的对映异构体或非对映异构体,如有旋光的异构体,可以用不对称合成的方法或消旋体拆分的方法获得。消旋体的拆分可用不同的方法实现,如常规的用助拆分的试剂重结晶,或用色谱方法。另外,结构式 I 的化合物也包含了带双键的顺式和/或反式的异构体。

本发明所述化合物包含但不限于,结构式 I 所示化合物以及他们所有的在药学上可用的不同形式。这些化合物的药学上可用的不同形式包括各种可药用的盐、溶剂化物、络合物、螯合物、非共价的复合物、基于上述物质基础上的药物前体和上述这些形式的任意混合物。

本发明提供的结构 I 所示的化合物性质稳定,不易被体内的二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 降解,为一种长效的 GLP-I 类似物,具有显著的降糖效果。

具体实施方式

本发明公开了一种胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物及其用途,本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进相关参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的化合物和制备方法进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

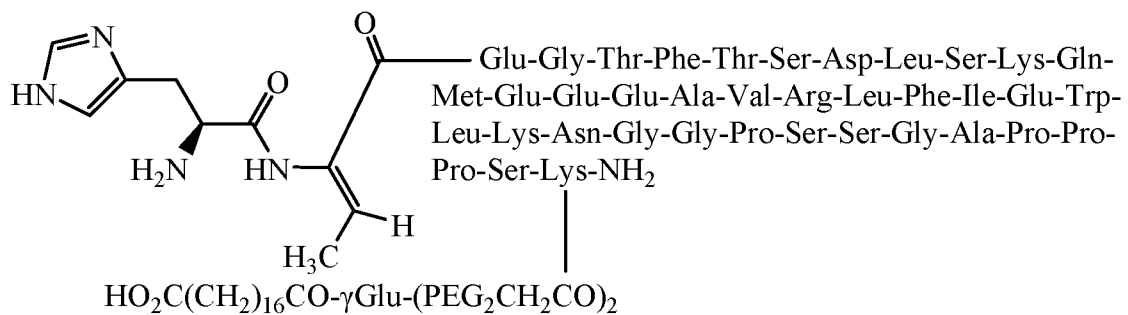
本发明中涉及的英文缩写所对应的中文名称见下表所示:

英文缩写	中文名称	英文缩写	中文名称
Fmoc	9-芴甲氧羰基	OtBu	叔丁氧基
tBu	叔丁基	Boc	叔丁氧羰酰基
Trt	三苯甲基	Pbf	(2,3-二氢-2,2,4,6,7-五甲基苯并呋喃-5-基)磺酰基
Ala	丙氨酸	Leu	亮氨酸

- 5 -

Arg	精氨酸	Lys	赖氨酸
Asn	天冬酰胺	Met	甲硫氨酸
Asp	天冬氨酸	Phe	苯丙氨酸
Cys	半胱氨酸	Pro	脯氨酸
Gln	谷酰胺	Ser	丝氨酸
Glu	谷氨酸	Thr	苏氨酸
Gly	甘氨酸	Trp	色氨酸
His	组氨酸	Tyr	酪氨酸
Ile	异亮氨酸	Val	缬氨酸
Dap	2,3-二氨基丙酸	Dab	2,4-二氨基丁酸
Orn	鸟氨酸	Dah	2,7-二氨基庚酸
Dhser	脱羟基丝氨酸	Dhthr	脱羟基苏氨酸
Dhval	2,3-二脱氢缬氨酸		

实施例 1 化合物 1 的制备



5

制备方法, 包括: 采用固相多肽合成法制备肽树脂, 肽树脂再经酸解得到粗品, 最后粗品经过纯化得到纯品; 其中固相多肽合成法制备肽树脂的步骤为在载体树脂上通过固相偶联合成法依次接入下列序列中相对应的保护氨基酸或片段, 制备肽树脂:

10 上述制备方法中, 所述的 Fmoc-保护氨基酸或保护氨基酸片段的用量

-6-

为所投料树脂总摩尔数的 1.2~6 倍; 优选为 2.5~3.5 倍。

上述制备方法中, 所述的载体树脂取代值为 0.2~1.0mmol/g 树脂, 优选的取代值为 0.3~0.5mmol/g 树脂。

作为本发明优选的方案, 所述固相偶联合成法为: 前一步反应得到的
5 保护氨基酸-树脂脱去 Fmoc 保护基后再与下一个保护氨基酸偶联反应。
所述的去 Fmoc 保护的脱保护时间为 10~60 分钟, 优选的为 15~25 分钟。
所述的偶联反应时间为 60~300 分钟, 优选的为 100~140 分钟。

所述的偶联反应需添加缩合试剂, 缩合试剂选自 DIC(N,N-二异丙基
10 碳二亚胺)、N,N-二环己基碳二亚胺, 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯
烷基磷、2-(7-氮杂-1H-苯并三氮唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯、苯
并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐或 O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四
甲基脲四氟硼酸酯中的一种; 优选的为 N,N-二异丙基碳二亚胺。所述缩
合试剂的摩尔用量为氨基树脂中氨基总摩尔数的 1.2~6 倍, 优选为 2.5~
3.5 倍。

15 所述的偶联反应需添加活化试剂, 活化试剂选自 1-羟基苯并三唑或
N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑, 优选的为 1-羟基苯并三唑。活化试剂的用量
为氨基树脂中氨基总摩尔数的 1.2~6 倍, 优选的为 2.5~3.5 倍。

作为本发明优选的方案, 所述的脱去 Fmoc 保护的试剂为 PIP/DMF
(哌啶/N,N-二甲基甲酰胺)混合溶液, 混合溶液中含哌啶为 10~30% (V)。
20 去 Fmoc 保护试剂的用量为每克氨基树脂 5~15mL, 优选的为每克氨基树
脂 8~12mL。

优选的, 肽树脂经酸解同时脱去树脂及侧链保护基得到粗品:

进一步优选的, 所述肽树脂酸解时采用的酸解剂为三氟醋酸(TFA)、
1,2-乙二硫醇(EDT)和水的混合溶剂, 混合溶剂的体积配比为: TFA 为 80~
25 95%, EDT 为 1~10%, 余量为水。

更进一步优选的, 混合溶剂的体积配比为: TFA 为 89~91%、EDT
为 4~6%, 余量为水。最优的, 混合溶剂的体积配比为: TFA 为 90%、
EDT 为 5%, 余量为水。

所述酸解剂用量为每克肽树脂需要 4~15mL 酸解剂; 优选的, 每克

-7-

肽树脂需要 7~10mL 酸解剂。

使用酸解剂裂解的时间为室温条件下 1~6 小时,优选的为 3~4 小时。

进一步的,粗品经高效液相色谱纯化、冻干得到纯品。

1、肽树脂的合成

- 5 使用 Rink Amide BHHA 树脂为载体树脂,通过去 Fmoc 保护和偶联反应,依次与下表所示的保护氨基酸偶联,制得肽树脂。本实施例使用的保护氨基酸相对应的保护氨基酸如下所示:

接肽顺序 n=	保护氨基酸
1	Fmoc-Lys(Alloc)
2	Fmoc-Ser(tBu)
3	Fmoc-Pro
4	Fmoc-Pro
5	Fmoc-Pro
6	Fmoc-Ala
7	Fmoc-Gly
8	Fmoc-Ser(tBu)
9	Fmoc-Ser(tBu)
10	Fmoc-Pro
11	Fmoc-Gly
12	Fmoc-Gly
13	Fmoc-Asn(Trt)
14	Fmoc-Lys(Boc)
15	Fmoc-Leu
16	Fmoc-Trp(Boc)
17	Fmoc-Glu(OtBu)
18	Fmoc-Ile
19	Fmoc-Phe
20	Fmoc-Leu
21	Fmoc-Arg(pbf)
22	Fmoc-Val

— 8 —

23	Fmoc-Ala
24	Fmoc-Glu(OtBu)
25	Fmoc-Glu(OtBu)
26	Fmoc-Glu(OtBu)
27	Fmoc-Met
28	Fmoc-Gln(Trt)
29	Fmoc-Lys(Boc)
30	Fmoc-Ser(tBu)
31	Fmoc-Leu
32	Fmoc-Asp(OtBu)
33	Fmoc-Ser(tBu)
34	Fmoc-Thr(tBu)
35	Fmoc-Phe
36	Fmoc-Thr(tBu)
37	Fmoc-Gly
38	Fmoc-Glu(OtBu)
39	Fmoc-Dhthr
40	Boc-His(Trt)
侧链-1	Fmoc-AEEA
侧链-2	Fmoc-AEEA
侧链-3	Fmoc- γ Glu-OtBu
侧链-4	18 烷二酸单叔丁酯
备注	Dhthr: 脱羟基苏氨酸

(1)接入主链第 1 个保护氨基酸

取 0.03mol 第 1 个保护氨基酸和 0.03mol HOBt, 用适量 DMF 溶解; 另取 0.03mol DIC, 搅拌下慢慢加入至保护氨基酸 DMF 溶液中, 于室温环境中搅拌反应 30 分钟, 得到活化后的保护氨基酸溶液, 备用。

5 取 0.01mol 的 Rink amide MBHA 树脂 (取代值约 0.4mmol/g), 采用 20% PIP/ DMF 溶液去保护 25 分钟, 洗涤过滤得到去 Fmoc 的树脂。

将活化后的第 1 个保护氨基酸溶液加入到已去 Fmoc 的树脂中, 偶联

-9-

反应 60~300 分钟, 过滤洗涤, 得含 1 个保护氨基酸的树脂。

(2)接入主链第 2~40 个保护氨基酸

采用上述接入主链第 1 个保护氨基酸同样方法, 依次接入上述对应的第 2~40 个保护氨基酸, 得含主链 40 个氨基酸的树脂。

5 (3)接入侧链第 1 个保护氨基酸

取 0.03mol 侧链第 1 个保护氨基酸和 0.03mol HOBt, 用适量 DMF 溶解; 另取 0.03mol DIC, 搅拌下慢慢加入至保护氨基酸 DMF 溶液中, 于室温环境中搅拌反应 30 分钟, 得到活化后的保护氨基酸溶液。

10 取 2.5mmol 四三苯基磷钨和 25mmol 苯硅烷, 用适量二氯甲烷溶解, 去保护 4 小时, 过滤洗涤, 得到去 Alloc 的树脂备用。

将加入活化后的侧链第 1 个保护氨基酸液加入到已去 Alloc 的树脂, 偶联反应 60~300 分钟, 过滤洗涤, 得含侧链第 1 个保护氨基酸的树脂。

(4)接入侧链第 2~4 个保护氨基酸

15 采用上述接入主链第 1 个保护氨基酸同样方法, 依次接入侧链对应的第 2~4 个保护氨基酸和单保护脂肪酸, 得到肽树脂。

2、粗品的制备

取上述肽树脂, 加入体积比为 TFA: 水: EDT=95: 5: 5 的裂解试剂 (裂解试剂 10mL/克树脂), 搅拌均匀, 室温搅拌反应 3 小时, 反应混合物使用砂芯漏斗过滤, 收集滤液, 树脂再用少量 TFA 洗涤 3 次, 合并滤液后减压浓缩, 加入无水乙醚沉淀, 再用无水乙醚洗沉淀 3 次, 抽干得类白色粉末即为粗品。

3、纯品的制备

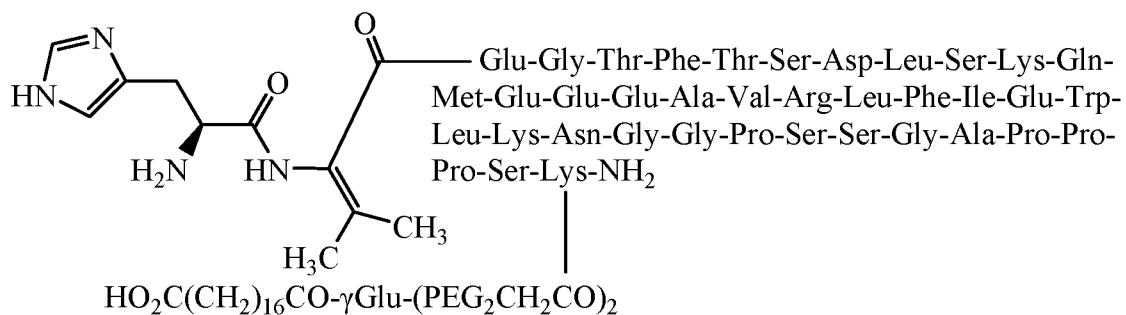
取上述粗品, 加水搅拌, 用氨水调 pH8.0 至完全溶解, 溶液用 0.45 μ m 混合微孔滤膜过滤, 纯化备用;

25 采用高效液相色谱法进行纯化, 纯化用色谱填料为 10 μ m 的反相 C18, 流动相系统为 0.1%TFA/水溶液-0.1%TFA/乙腈溶液, 30mm*250mm 的色谱柱流速为 20mL/min, 采用梯度系统洗脱, 循环进样纯化, 取粗品溶液上样于色谱柱中, 启动流动相洗脱, 收集主峰蒸去乙腈后, 得纯化中间体浓缩液;

—10—

纯化中间体浓缩液用 0.45 μ m 滤膜滤过备用, 采用高效液相色谱法进行换盐, 流动相系统为 1%醋酸/水溶液-乙腈, 纯化用色谱填料为 10 μ m 的反相 C18, 30mm*250mm 的色谱柱流速为 20mL/min (可根据不同规格的色谱柱, 调整相应的流速); 采用梯度洗脱, 循环上样方法, 上样于色谱柱中, 启动流动相洗脱, 采集图谱, 观测吸收度的变化, 收集换盐主峰并用分析液相检测纯度, 合并换盐主峰溶液, 减压浓缩, 得到纯品醋酸水溶液, 冷冻干燥, 得纯品 7.7g, 纯度为 95.8%, 总收率为 15.2%。分子量为 5056.2(100% M+H)。

10 实施例 2 化合物 2 的制备



制备方法同实施例 1, 使用的保护氨基酸如下表:

接肽顺序 n=	保护氨基酸
1	Fmoc-Lys(Alloc)
2	Fmoc-Ser(tBu)
3	Fmoc-Pro
4	Fmoc-Pro
5	Fmoc-Pro
6	Fmoc-Ala
7	Fmoc-Gly
8	Fmoc-Ser(tBu)
9	Fmoc-Ser(tBu)

— 11 —

10	Fmoc-Pro
11	Fmoc-Gly
12	Fmoc-Gly
13	Fmoc-Asn(Trt)
14	Fmoc-Lys(Boc)
15	Fmoc-Leu
16	Fmoc-Trp(Boc)
17	Fmoc-Glu(OtBu)
18	Fmoc-Ile
19	Fmoc-Phe
20	Fmoc-Leu
21	Fmoc-Arg(pbf)
22	Fmoc-Val
23	Fmoc-Ala
24	Fmoc-Glu(OtBu)
25	Fmoc-Glu(OtBu)
26	Fmoc-Glu(OtBu)
27	Fmoc-Met
28	Fmoc-Gln(Trt)
29	Fmoc-Lys(Boc)
30	Fmoc-Ser(tBu)
31	Fmoc-Leu
32	Fmoc-Asp(OtBu)
33	Fmoc-Ser(tBu)
34	Fmoc-Thr(tBu)
35	Fmoc-Phe
36	Fmoc-Thr(tBu)
37	Fmoc-Gly
38	Fmoc-Glu(OtBu)
39	Fmoc-Dhval

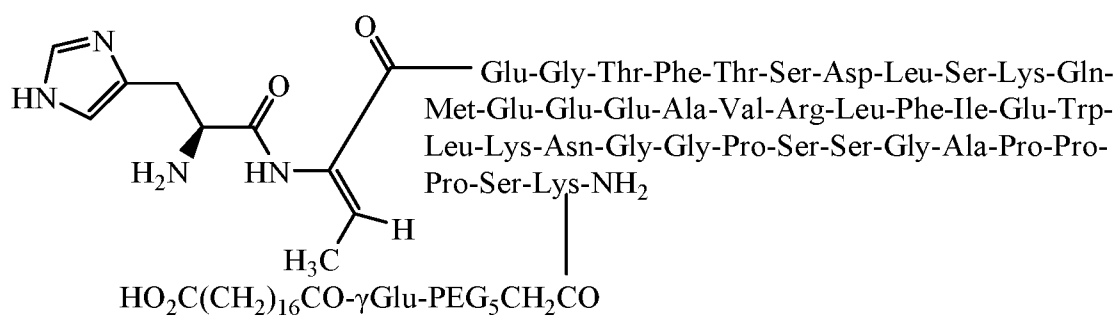
-12-

40	Boc-His(Trt)
侧链-1	Fmoc-AEEA
侧链-2	Fmoc-AEEA
侧链-3	Fmoc- γ Glu-OtBu
侧链-4	18 烷二酸单叔丁酯
备注	Dhval: 2,3-二脱氢缬氨酸

得纯品 6.2g, 纯度为 95.8%, 总收率为 12.2%。分子量为 5070.6 (100% M+H)。

实施例 3 化合物 3 的制备

5



制备方法同实施例 1, 使用的保护氨基酸如下表:

接肽顺序 n=	保护氨基酸
1	Fmoc-Lys(Alloc)
2	Fmoc-Ser(tBu)
3	Fmoc-Pro
4	Fmoc-Pro
5	Fmoc-Pro
6	Fmoc-Ala
7	Fmoc-Gly
8	Fmoc-Ser(tBu)
9	Fmoc-Ser(tBu)

— 13 —

10	Fmoc-Pro
11	Fmoc-Gly
12	Fmoc-Gly
13	Fmoc-Asn(Trt)
14	Fmoc-Lys(Boc)
15	Fmoc-Leu
16	Fmoc-Trp(Boc)
17	Fmoc-Glu(OtBu)
18	Fmoc-Ile
19	Fmoc-Phe
20	Fmoc-Leu
21	Fmoc-Arg(pbf)
22	Fmoc-Val
23	Fmoc-Ala
24	Fmoc-Glu(OtBu)
25	Fmoc-Glu(OtBu)
26	Fmoc-Glu(OtBu)
27	Fmoc-Met
28	Fmoc-Gln(Trt)
29	Fmoc-Lys(Boc)
30	Fmoc-Ser(tBu)
31	Fmoc-Leu
32	Fmoc-Asp(OtBu)
33	Fmoc-Ser(tBu)
34	Fmoc-Thr(tBu)
35	Fmoc-Phe
36	Fmoc-Thr(tBu)
37	Fmoc-Gly
38	Fmoc-Glu(OtBu)
39	Fmoc-Dhthr

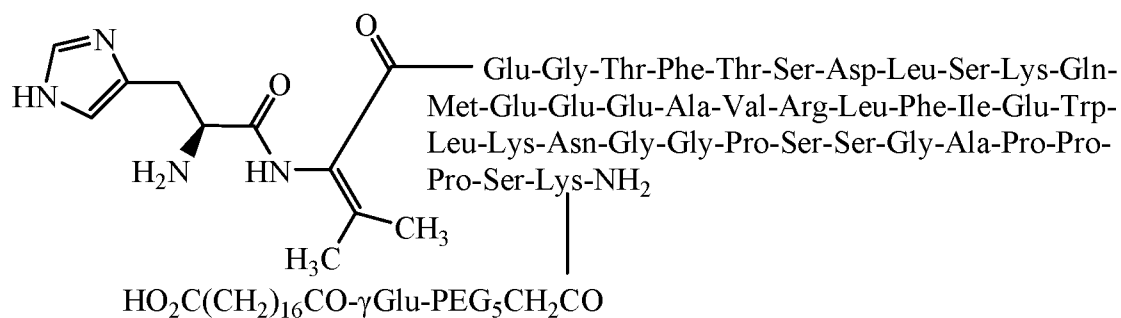
—14—

40	Boc-His(Trt)
侧链-1	Fmoc-PEG ₅ CH ₂ COOH
侧链-3	Fmoc- γ Glu-OtBu
侧链-3	18 烷二酸单叔丁酯
备注	Dhthr: 脱羟基苏氨酸

得纯品 8.9g, 纯度为 98.5%, 总收率为 17.6%。分子量为 5043.2 (100% M+H)。

实施例 4 化合物 4 的制备

5



制备方法同实施例 1, 使用的保护氨基酸如下表:

接肽顺序 n=	保护氨基酸
1	Fmoc-Lys(Alloc)
2	Fmoc-Ser(tBu)
3	Fmoc-Pro
4	Fmoc-Pro
5	Fmoc-Pro
6	Fmoc-Ala
7	Fmoc-Gly
8	Fmoc-Ser(tBu)
9	Fmoc-Ser(tBu)
10	Fmoc-Pro

—15—

11	Fmoc-Gly
12	Fmoc-Gly
13	Fmoc-Asn(Trt)
14	Fmoc-Lys(Boc)
15	Fmoc-Leu
16	Fmoc-Trp(Boc)
17	Fmoc-Glu(OtBu)
18	Fmoc-Ile
19	Fmoc-Phe
20	Fmoc-Leu
21	Fmoc-Arg(pbf)
22	Fmoc-Val
23	Fmoc-Ala
24	Fmoc-Glu(OtBu)
25	Fmoc-Glu(OtBu)
26	Fmoc-Glu(OtBu)
27	Fmoc-Met
28	Fmoc-Gln(Trt)
29	Fmoc-Lys(Boc)
30	Fmoc-Ser(tBu)
31	Fmoc-Leu
32	Fmoc-Asp(OtBu)
33	Fmoc-Ser(tBu)
34	Fmoc-Thr(tBu)
35	Fmoc-Phe
36	Fmoc-Thr(tBu)
37	Fmoc-Gly
38	Fmoc-Glu(OtBu)
39	Fmoc-Dhval
40	Boc-His(Trt)

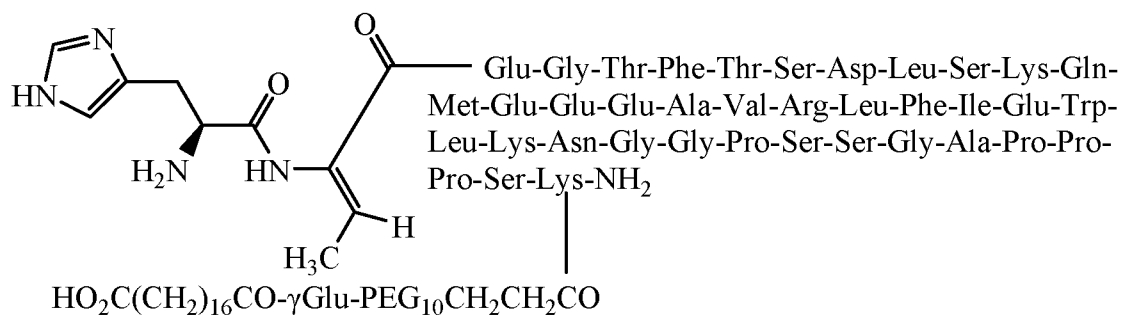
—16—

侧链-1	Fmoc-PEG ₅ CH ₂ COOH
侧链-2	Fmoc-γGlu-OtBu
侧链-3	18 烷二酸单叔丁酯
备注	Dhval: 2,3-二脱氢缬氨酸

得纯品 5.2g, 纯度为 96.3%, 总收率为 10.3%。分子量为 5057.6(100% M+H)。

实施例 5 化合物 5 的制备

5



制备方法同实施例 1, 使用的保护氨基酸如下表:

接肽顺序 n=	保护氨基酸
1	Fmoc-Lys(Alloc)
2	Fmoc-Ser(tBu)
3	Fmoc-Pro
4	Fmoc-Pro
5	Fmoc-Pro
6	Fmoc-Ala
7	Fmoc-Gly
8	Fmoc-Ser(tBu)
9	Fmoc-Ser(tBu)
10	Fmoc-Pro
11	Fmoc-Gly

—17—

12	Fmoc-Gly
13	Fmoc-Asn(Trt)
14	Fmoc-Lys(Boc)
15	Fmoc-Leu
16	Fmoc-Trp(Boc)
17	Fmoc-Glu(OtBu)
18	Fmoc-Ile
19	Fmoc-Phe
20	Fmoc-Leu
21	Fmoc-Arg(pbf)
22	Fmoc-Val
23	Fmoc-Ala
24	Fmoc-Glu(OtBu)
25	Fmoc-Glu(OtBu)
26	Fmoc-Glu(OtBu)
27	Fmoc-Met
28	Fmoc-Gln(Trt)
29	Fmoc-Lys(Boc)
30	Fmoc-Ser(tBu)
31	Fmoc-Leu
32	Fmoc-Asp(OtBu)
33	Fmoc-Ser(tBu)
34	Fmoc-Thr(tBu)
35	Fmoc-Phe
36	Fmoc-Thr(tBu)
37	Fmoc-Gly
38	Fmoc-Glu(OtBu)
39	Fmoc-Dhthr
40	Boc-His(Trt)
侧链-1	Fmoc-PEG ₁₀ CH ₂ COOH

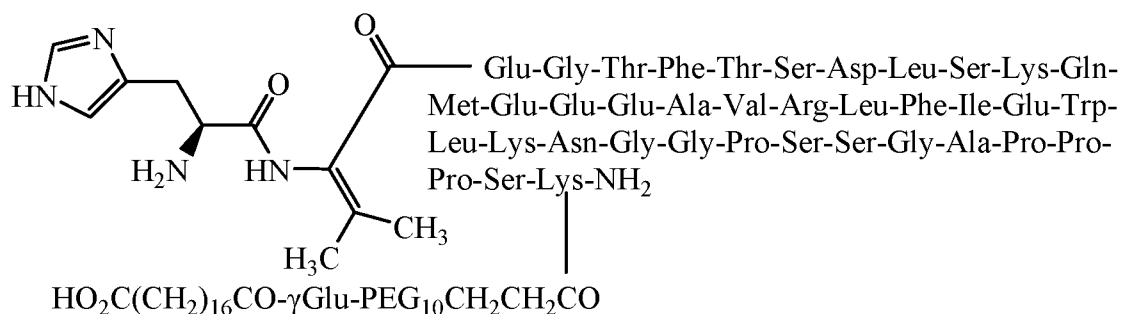
—18—

侧链-3	Fmoc- γ Glu-OtBu
侧链-4	18 烷二酸单叔丁酯
备注	Dhthr: 脱羟基苏氨酸

得纯品 5.6g, 纯度为 97.6%, 总收率为 10.6%。分子量为 5263.8 (100% M+H)。

实施例 6 化合物 6 的制备

5



制备方法同实施例 1, 使用的保护氨基酸如下表:

接肽顺序 n=	保护氨基酸
1	Fmoc-Lys(Alloc)
2	Fmoc-Ser(tBu)
3	Fmoc-Pro
4	Fmoc-Pro
5	Fmoc-Pro
6	Fmoc-Ala
7	Fmoc-Gly
8	Fmoc-Ser(tBu)
9	Fmoc-Ser(tBu)
10	Fmoc-Pro
11	Fmoc-Gly
12	Fmoc-Gly

—19—

13	Fmoc-Asn(Trt)
14	Fmoc-Lys(Boc)
15	Fmoc-Leu
16	Fmoc-Trp(Boc)
17	Fmoc-Glu(OtBu)
18	Fmoc-Ile
19	Fmoc-Phe
20	Fmoc-Leu
21	Fmoc-Arg(pbf)
22	Fmoc-Val
23	Fmoc-Ala
24	Fmoc-Glu(OtBu)
25	Fmoc-Glu(OtBu)
26	Fmoc-Glu(OtBu)
27	Fmoc-Met
28	Fmoc-Gln(Trt)
29	Fmoc-Lys(Boc)
30	Fmoc-Ser(tBu)
31	Fmoc-Leu
32	Fmoc-Asp(OtBu)
33	Fmoc-Ser(tBu)
34	Fmoc-Thr(tBu)
35	Fmoc-Phe
36	Fmoc-Thr(tBu)
37	Fmoc-Gly
38	Fmoc-Glu(OtBu)
39	Fmoc-Dhval
40	Boc-His(Trt)
侧链-1	Fmoc-PEG ₁₀ CH ₂ COOH
侧链-2	Fmoc-γGlu-OtBu

—20—

侧链-3	18 烷二酸单叔丁酯
备注	Dhval: 2,3-二脱氢缬氨酸

得纯品 4.5g, 纯度为 97.1%, 总收率为 8.5%。分子量为 5277.6(100% M+H)。

实施例 7 活性测定

5 1、测定方法

GLP-1R 主要存在于胰岛β细胞表面, 是一种 G 蛋白偶联的受体 (GPCRs)。GLP-1R 在其特异性的激动剂的刺激下, 能激活细胞内腺苷酸环化酶通路, 升高 cAMP 水平, 最终导致胰岛素的生成和释放。通过待测物刺激稳定转染了 GLP-1R 的细胞株, 使细胞胞内 cAMP 水平迅速升高, 通过化学发光方法测定各剂量刺激细胞后的相对光单位 (RLU), 进而计算出激动剂的 EC50, 该活性测定方法是目前国内外通用的 GLP-1 受体激动剂活性检测方法。

我们采用了稳定表达 GLP-1R 的 CHO-K1 细胞株, 用不同浓度的激动剂刺激稳转细胞, 通过测定各剂量刺激后细胞后的相对光单位, 进而得到激动剂的生物活性。

2、测定结果

测定结果见下表。

化合物编号	生物活性 (%)
化合物 1	52.64
化合物 2	18.14
化合物 3	82.92
化合物 4	20.25
化合物 5	46.48
化合物 6	14.51

实施例 8 初步药代特性的测定

将每个化合物分两个给药组: SD 大鼠, 每组雄各 4 只, 共 8 只。

尾静脉静注组: 剂量为 1mg/kg, 分别于药前(0 h)、以及给药后 30min、1h、2h、4h、8h、24h、48h、96h、144h 大鼠眼眶静脉取血, 离心分离血浆样本。

皮下给药组: 剂量为 1mg/kg, 分别于药前(0 h)、以及给药后 1h、2h、3h、4h、8h、24h、48h、96h、144h 大鼠眼眶静脉取血, 离心分离血浆样本。

用液质联用法分别测定 SD 大鼠血浆样本中相应化合物的血药浓度, 静脉和皮下给药后, 化合物 SD 大鼠皮下(SC)给药半衰期见下表:

化合物	$t_{1/2}$ (h)
化合物 1	8.9
化合物 2	8.4
化合物 3	8.7
化合物 4	8.9
化合物 5	10.5
化合物 6	10.1

—22—

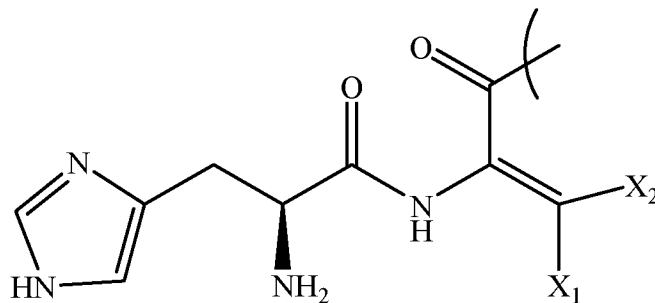
权 利 要 求

1、具有结构式 I 的艾塞那肽类似物:

AA1-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-
 Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-
 Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-AA2(R)-AA3

结构 I

结构 I 中的 AA1 为:



其中 X_1 和 X_2 为 H,

或为 CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3))_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$ 、

或为 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3))_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3))_3$ 、

结构 I 中的 AA2 为 Lys, 或为 Dah, 或为 Orn, 或为 Dab, 或为 Dap;

结构 I 中的 AA3 为 NH_2 , 或为 OH;

结构 I 中的 R 为 $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_{n1}\text{CO}-(\gamma\text{Glu})_{n2}-(\text{PEG}_{n3}(\text{CH}_2)_{n4}\text{CO})_{n5}-$

其中: n_1 为 10 至 20 的整数;

n_2 为 1 至 5 的整数;

n_3 为 1 至 30 的整数;

n_4 为 1 至 5 的整数;

n_5 为 1 至 5 的整数。

2、根据权利要求 1 所述的艾塞那肽类似物, 包含该类似物所成的可

药用的盐、溶剂化物、螯合物或非共价复合物, 基于该化合物基础上的药

—23—

物前体，或上述形式的任意混合物。

3、根据权利要求 1 和权利要求 2 所述的艾塞那肽类似物，用于制备治疗疾病的药物组合物。

4、根据权利要求 3 所述药物组合物，所述药物组合物在制备治疗下述至少一种疾病的药物中的用途，所述疾病包括 II 型糖尿病、糖耐量受损、I 型糖尿病、肥胖、高血压、代谢综合征、血脂异常、认知障碍、动脉粥样硬化、心肌梗塞、冠状动脉心脏病、心血管疾病、中风、炎症肠道综合征和/或消化不良或胃溃疡、肝纤维化疾病和肺纤维化疾病。

5 10 5、根据权利要求 4 所述药物组合物，所述药物组合物在制备治疗 II 型糖尿病药效延迟和/或预防 II 型糖尿病恶化的药物中的应用。

6、根据权利要求 6 所述药物组合物，所述药物组合物在制备减少食物摄入量、减少 β 细胞凋亡、增加胰岛 β 细胞功能、增加 β -细胞团和/或回复葡萄糖对 β -细胞的敏感性的药物中的应用。

15 7、根据权利要求 1 所述艾塞那肽类似物，包含该类似物用于调节体内血糖的方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/115222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 14/605(2006.01)i; A61K 38/26(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, SIPOABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science, NCBI, baidu, blast, 中国专利生物序列检索系统, genbank, STNext, 成都奥达生物科技有限公司, 周述靓, 艾塞那肽, exendin-4, exenatide, PEG, Ala8, 141758-74-9/rn

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 106554404 A (BRIGHTGENE BIO-MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 05 April 2017 (2017-04-05) claim 3	1-7
PY	CN 110551203 A (CHENGDU AODA BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 10 December 2019 (2019-12-10) claims 1-7	1-7
A	WO 2017178829 A1 (IMPERIAL INNOVATIONS LIMITED) 19 October 2017 (2017-10-19) claims 1-68	1-7
A	CN 109641035 A (HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 16 April 2019 (2019-04-16) claims 1-58	1-7
A	SAMSON, S.L. et al. "A Plethora of GLP-1 Agonists: Decisions About What to Use and When." <i>Curr. Diab. Rep.</i> , Vol. 16, 20 October 2016 (2016-10-20), article 120, pages 1-13	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 2020

Date of mailing of the international search report

02 December 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/115222

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YI, F. et al. "GLP-1 biology and GLP-1 based antidiabetic therapy." <i>Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences.</i> , Vol. 22, 31 December 2013 (2013-12-31), pp. 7-27	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/115222

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106554404	A	05 April 2017	None			
CN	110551203	A	10 December 2019	None			
WO	2017178829	A1	19 October 2017	None			
CN	109641035	A	16 April 2019	AU	2017289014	A1	14 February 2019
				JP	2019524675	A	05 September 2019
				EP	3479841	A2	08 May 2019
				MX	2019000019	A	06 May 2019
				CO	2019003182	A2	11 June 2019
				SG	11201811697 S	A	30 January 2019
				KR	20180002544	A	08 January 2018
				EC	SP19021223	A	30 April 2019
				KR	20190092344	A	07 August 2019
				PH	12018502742	A1	15 April 2019
				AU	2017289014	B2	05 December 2019
				BR	112018077457	A2	02 April 2019
				TW	201803894	A	01 February 2018
				PE	20190355	A1	07 March 2019
				CA	3029518	A1	04 January 2018
				ZA	201900470	B	29 July 2020
				DO	P2018000297	A	15 March 2019
				KR	102005457	B1	30 July 2019
				WO	2018004283	A3	22 February 2018
				WO	2018004283	A2	04 January 2018
				CL	2018003754	A1	08 February 2019
				IL	263934	D0	03 February 2019
				EP	3479841	A4	04 March 2020
				US	2019119347	A1	25 April 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/115222

A. 主题的分类

C07K 14/605(2006.01)i; A61K 38/26(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07K; A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, SIPOABS, DWPI, CNTXT, EPTXT, WOTXT, USTXT, CNKI, ISI web of science, NCBI, baidu, blast, 中国专利生物序列检索系统, genbank, STNext, 成都奥达生物科技有限公司, 周述靛, 艾塞那肽, exendin-4, exenatide, PEG, Ala8, 141758-74-9/rn

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 106554404 A (博瑞生物医药苏州股份有限公司) 2017年 4月 5日 (2017 - 04 - 05) 权利要求3	1-7
PY	CN 110551203 A (成都奥达生物科技有限公司) 2019年 12月 10日 (2019 - 12 - 10) 权利要求1-7	1-7
A	WO 2017178829 A1 (IMPERIAL INNOVATIONS LIMITED) 2017年 10月 19日 (2017 - 10 - 19) 权利要求1-68	1-7
A	CN 109641035 A (韩美药品株式会社) 2019年 4月 16日 (2019 - 04 - 16) 权利要求1-58	1-7
A	SAMSON, S.L. et al. "A Plethora of GLP-1 Agonists: Decisions About What to Use and When." Curr. Diab. Rep., 第16卷, 2016年 10月 20日 (2016 - 10 - 20), 第120篇第1-13页	1-7

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布, 在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 11月 12日

国际检索报告邮寄日期

2020年 12月 2日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

陈皓

电话号码 86-(10)-53962068

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	YI, F. et al. "GLP-1 biology and GLP-1 based antidiabetic therapy." Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences., 第22卷, 2013年 12月 31日 (2013 - 12 - 31), 第7-27页	1-7

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/115222

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	106554404	A	2017年 4月 5日	无			
CN	110551203	A	2019年 12月 10日	无			
WO	2017178829	A1	2017年 10月 19日	无			
CN	109641035	A	2019年 4月 16日	AU	2017289014	A1	2019年 2月 14日
				JP	2019524675	A	2019年 9月 5日
				EP	3479841	A2	2019年 5月 8日
				MX	2019000019	A	2019年 5月 6日
				CO	2019003182	A2	2019年 6月 11日
				SG	11201811697S	A	2019年 1月 30日
				KR	20180002544	A	2018年 1月 8日
				EC	SP19021223	A	2019年 4月 30日
				KR	20190092344	A	2019年 8月 7日
				PH	12018502742	A1	2019年 4月 15日
				AU	2017289014	B2	2019年 12月 5日
				BR	112018077457	A2	2019年 4月 2日
				TW	201803894	A	2018年 2月 1日
				PE	20190355	A1	2019年 3月 7日
				CA	3029518	A1	2018年 1月 4日
				ZA	201900470	B	2020年 7月 29日
				DO	P2018000297	A	2019年 3月 15日
				KR	102005457	B1	2019年 7月 30日
				WO	2018004283	A3	2018年 2月 22日
				WO	2018004283	A2	2018年 1月 4日
				CL	2018003754	A1	2019年 2月 8日
				IL	263934	D0	2019年 2月 3日
				EP	3479841	A4	2020年 3月 4日
				US	2019119347	A1	2019年 4月 25日