



(21) 申請案號：112117140

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 09 日

(51) Int. Cl. :

*C07K14/605 (2006.01)**A61K38/26 (2006.01)**A61P1/16 (2006.01)**A61P3/04 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)**A61P9/00 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2022/05/10

歐洲專利局

22172545.0

(71) 申請人：丹麥商諾佛 儂迪克股份有限公司 (丹麥) NOVO NORDISK A/S (DK)

丹麥

(72) 發明人：普里姆吉 巴威什 PREMDJEE, BHAVESH (GB)；勞 賈斯佩 F LAU, JESPER

F. (DK)；喬根森 賽西利 米雅 JOERGENSEN, CECILIE MIA (DK)；利克 黎

恩娜特 LYKKE, LENNART (DK)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：1 共 121 頁

(54) 名稱

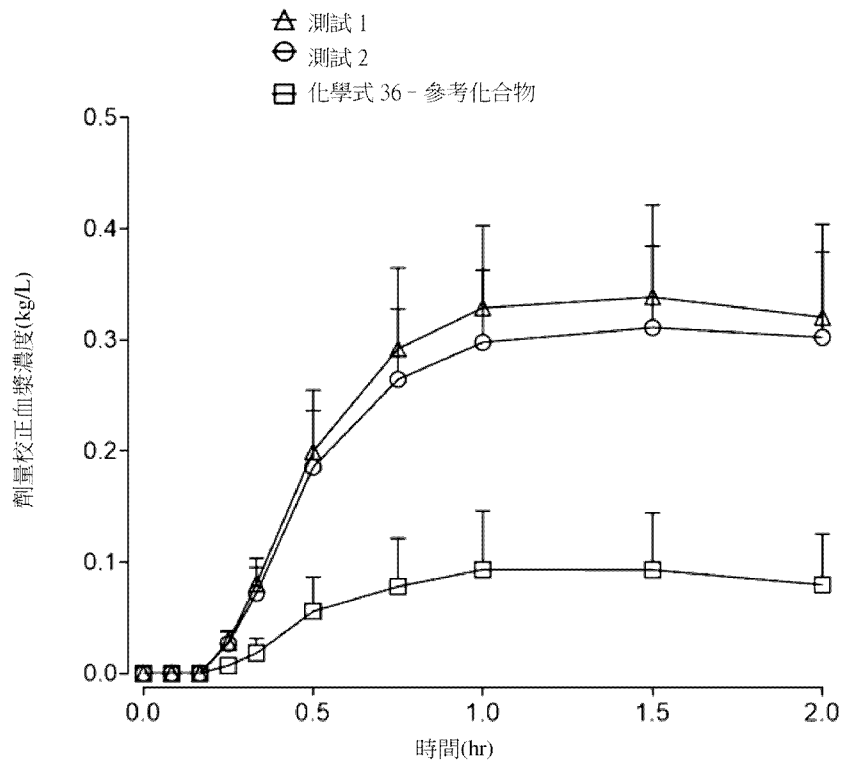
前藥及其用途

(57) 摘要

本發明關於 DKP 系前藥，在前藥在活體內條件下轉化後，原型藥（例如索馬魯肽）會從中釋放出來。本發明亦關於 DKP 系前藥的用途。

The invention relates to DKP-based prodrugs from which a parent drug, such as semaglutide, is liberated upon conversion of the prodrug under in-vivo conditions. The invention also relates to the use of DKP-based prodrugs.

指定代表圖：



【圖1】

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 前藥及其用途

【英文發明名稱】 Prodrugs and uses thereof

### 【中文】

本發明關於DKP系前藥，在前藥在活體內條件下轉化後，原型藥（例如索馬魯肽）會從中釋放出來。本發明亦關於DKP系前藥的用途。

### 【英文】

The invention relates to DKP-based prodrugs from which a parent drug, such as semaglutide, is liberated upon conversion of the prodrug under in-vivo conditions. The invention also relates to the use of DKP-based prodrugs.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 前藥及其用途

【英文發明名稱】 Prodrugs and uses thereof

### 【技術領域】

【0001】 本發明關於DKP系前藥以及其治療用途。

### 【先前技術】

【0002】 前藥技術可使用於產生對於特定用藥頻率具有合適特性的化合物。二酮哌嗪(DKP)系前藥之前已被敘述(例如，於 Arnab De、Richard D. DiMarchi，生理條件下醯胺系前藥的可行性研究，*International Journal of Peptide Research and Therapeutics*，2008，第14卷，3，第255–262頁)。此技術係基於化學轉化，其中在活性藥物被釋放時由二個胺基酸所組成之部分環化以形成六員環。

【0003】 依WO2010/071807敘述揭示升糖素超級家族肽的前藥調配物，其中該肽已藉由經由醯胺鍵鏈結的二肽的鏈結予以修飾。

【0004】 依WO2010/080605敘述揭示經醯胺鍵鏈結至已知醫藥劑的非酵素性自裂解二肽單元。

【0005】 依WO2011/089216敘述揭示用於脂族含胺藥物的二肽系前藥。

【0006】 依WO2011/163012敘述揭示升糖素超級家族肽的前藥調配物，其中該肽已藉由經由醯胺鍵鏈結的二肽的鏈結予以修飾。

【0007】 依WO2013/127779敘述揭示促胰島素肽的酯前藥。

【0008】 依WO2014/152460敘述揭示具有半衰期顯著延長的肽系前藥。

【0009】 依WO2016/049174敘述揭示胰島素及胰島素類似物的前藥調配

物，其中該胰島素肽已藉由二肽前藥單元的醯胺鍵鏈結予以修飾。

### 【發明內容】

【0010】 GLP-1受體促效劑廣泛用於治療慢性疾病。目前，必須每日投予可利用的口服GLP-1受體促效劑藥物。每天給藥頻率少於一次的治療方案可導致改善的患者便利性及患者醫囑性，且因此發展適合每日給藥頻率少於一次的口服GLP-1受體促效劑將構成對現有治療選項的重大改進。前藥技術可用於最佳化藥物的特性，該方式使其適合於特定的給藥方案，例如用於每週給藥一次。本發明係有關具有有所期望特性的前藥，例如，用於每週一次口服給藥。

【0011】 於第一態樣中，本發明關於式I的前藥：X-Y-Z，其中Z為原型藥且其中X-Y為DKP形成部分，其前藥於活體內條件下進行化學轉化，導致原型藥從DKP形成部分釋放。於第二態樣中，本發明關於前藥使用作為藥物。在一功能態樣中，本發明提供具有適合於每週給藥一次之轉化半衰期的前藥。再者或替代地，在另一個功能態樣中，本發明提供具有適合於每週給藥一次之可觀測的終末半衰期的前藥。再者或替代地，在另一個功能態樣中，本發明提供具有驚人的高口服生物有效性的前藥。本發明亦可解決從例示性實施例的揭示中顯而易見的進一步問題。

### 【圖式簡單說明】

【0012】 [圖1]：在比格犬口服給藥後，本發明化合物的劑量校正血漿濃度(與時間對比)輪廓。

### 【實施方式】

#### 序列表

【0013】 本發明係與電子形式之序列表一起提交。序列表之全部內容特此以引用之方式併入。

【0014】 下文中，希臘字母可藉由其等之符號或相應之書寫名稱予以表示，例如： $\alpha$ = alpha； $\beta$ = beta； $\gamma$ = gamma； $\delta$ = delta； $\epsilon$ = epsilon； $\omega$ = omega；等等。再者，希臘字母 $\mu$ 可由「u」表示，例如， $\mu\text{l}=\text{ul}$ ，或 $\mu\text{M}=\text{uM}$ 。化學式或化學圖示中之符號\*指稱附接至相鄰部分的點。下文中，除非在說明書中另行指明，呈現為單數形式的術語也包含多數的情況，例如當意指「化合物」時，其應被理解為此涵括落入該化合物的寬廣定義內的所有獨立變體。

【0015】 本發明係有關具有所期望特性的前藥，例如，用於每週一次口服給藥。於第一態樣中，本發明關於包括式I的前藥：X-Y-Z，其中X為胺基酸，其中Y係選自由以下所組成之群組：Thz及D-Thz，以及其中Z包括GLP-1多肽；或所述前藥之醫藥學上可接受之鹽、酯或醯胺。於第二態樣中，本發明關於本發明之前藥使用作為藥物。

## 一般定義

【0016】 術語「化合物」在本文中用於指分子實體，且「化合物」因此除針對各化合物或化合物群組所定義之最小單元外，可具有不同結構單元。術語「化合物」係與術語「構成」交換使用。術語「化合物」可用於描述本發明的前藥。本發明的化合物可指稱為「化合物」，且術語「化合物」亦意欲涵蓋其醫藥學上相關之形式，亦即本發明關於如本文所定義之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

【0017】 術語「多肽」或「多肽序列」，在本文中用於指其包括經醯胺(或肽)鍵互相鏈結的二個或更多個胺基酸之化合物。術語多肽可與術語「肽」及術語「蛋白質」交換使用。

【0018】 術語「類似物」在本文中通常意指多肽，相較於參考胺基酸序列，其之序列具有一或多個胺基酸變化。該胺基酸變化可包含胺基酸加成、胺基酸刪除、及/或胺基酸取代。胺基酸取代、刪除、及/或加成也可指稱為「突變」。在特定實施例中，類似物「包括」特定變化。在其他特定實施例中，類似物「由」特定變化「所組成」或「具有」特定變化。當術語「包括」或「包括有」於類似物中使用於相關於胺基酸變化時，應理解當相較於其參考序列，該類似物可具有進一步的胺基酸變化。當術語「由...所組成」或「具有」於類似物中使用於有關胺基酸變化時，應當理解當相較於參考序列，該指定的胺基酸突變為該類似物中僅有的胺基酸變化。

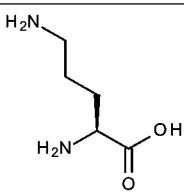
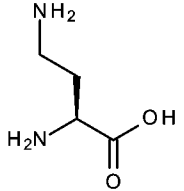
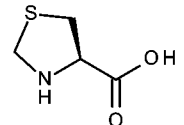
【0019】 術語「衍生物」通常指化學修飾多肽，其中一個或多個取代基係共價鏈結至該多肽的胺基酸序列，例如，經Lys的 $\epsilon$ -胺基基團的鏈。在一實施例中，本發明化合物包括衍生物，其已被修飾使得具有延長特性的一個或多個取代基共價鏈結至該多肽的胺基酸序列。

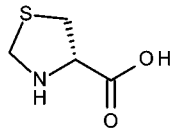
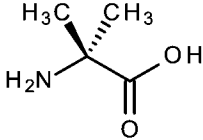
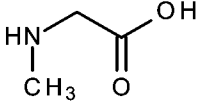
【0020】 術語「序列同一性」用於本文指二個胺基酸序列(例如，多肽)於比對中在相同位置具有相同殘基的程度。此也可僅指稱為「同一性」。序列同一性係簡便地表現為百分比，亦即，若二個序列之間100個比對位置的85個胺基酸相同，則同一性程度為85%。對於本發明的目的，二個胺基酸序列之間的序列同一性係藉由使用簡單的手寫及目視予以決定；及/或標準蛋白質或肽比對程式，如「比對」係基於Needleman-Wunsch演算法。該演算法係敘述於Needleman, S.B. 及Wunsch, C.D., (1970), 分子生物學期刊, 48: 443-453, 以及Myers及W. Miller於"線性空間中的最佳比對" CABIOS (生物科學中的計算機應用) (1988) 4:11-17中之比對程式。對於比對，可使用內建評分矩陣BLOSUM62及內建同一性矩陣，以及對於空隙的第一個殘基的罰分可設為-12，或較佳地設為-10，以及對於空隙中額外的殘基的罰分-2，或較佳地設為-0。

## 胺基酸

【0021】 術語「胺基酸」用於本文指任何胺基酸，亦即蛋白質原性胺基酸及非蛋白質原性胺基酸二者。術語「蛋白質原性胺基酸」用於本文指人類中由遺傳性密碼所編碼的20個標準胺基酸。術語「非蛋白質原性胺基酸」用於本文指其不符合作為蛋白質原性胺基酸的任何胺基酸。通常，胺基酸殘基，例如，用於本文的多肽序列的上下文中，可藉由其全名、其單字母密碼，及/或其三字母密碼予以識別。這三種方式是完全等效並且可互換使用。下文中，未敘明其光學異構體的本發明肽之各胺基酸，應理解為是指L-異構體(除非另行指明)。併入本發明化合物的非蛋白質原性胺基酸的實例係列於表1。要理解的是，當據說某物附接到胺基酸的「側鏈胺基基團」時，它附接到位於所述胺基酸側鏈中的胺基基團，例如，如果一個部分附接到Lys或D-Lys的側鏈胺基基團，則它連接到 $\epsilon$ -胺基基團，如果一個部分附接到Orn的側鏈胺基基團，則它連接到 $\delta$ -胺基基團，以及如果一個部分連接到Dab的側鏈胺基基團，則它連接到 $\gamma$ -胺基基團。

表1：併入本發明化合物的非蛋白質原性胺基酸的非限制性實例

胺基酸名稱	胺基酸短名稱	結構
L-鳥胺酸	Orn	
(2S)-2,4-二胺基丁酸	Dab	
(4R)-噻唑烷二酮-4-羧酸	Thz	

(4S)-噻唑烷二酮-4-羧酸	D-Thz	
2-氨基丁酸	Aib	
肌胺酸	Sar	

## GLP-1多肽

【0022】 術語「GLP-1多肽」用於本文指其能結合至GLP-1受體及/或活化GLP-1受體的多肽。換言之，GLP-1多肽為其據說具有「GLP-1活性」的多肽。GLP-1多肽可結合及/或活化其他類型的受體，即只要多肽結合及/或活化GLP-1受體就有資格作為GLP-1多肽，無論其可能與任何其它受體相互作用有關。除了負責GLP-1受體相互作用的胺基酸殘基，GLP-1多肽可包含另外不參與GLP-1受體相互作用的胺基酸殘基。

【0023】 術語「GLP-1受體促效劑」用於本文指其能結合至GLP-1受體及/或活化GLP-1受體的化合物。換句話說，GLP-1受體促效劑據說具有「GLP-1活性」。GLP-1受體促效劑可為基於分子支架的任何類型，例如，小分子、多肽及抗體或其任何組合。GLP-1受體促效劑可包括其能活化GLP-1受體的一個或多個部分。

【0024】 術語「GLP-1類似物」用於本文指人類升糖素肽-1(GLP-1(7-37))的類似物(或變體)。人GLP-1(7-37)胺基酸序列係包含於序列表SEQ ID NO: 1。GLP-1類似物的胺基酸序列相較於GLP-1(7-37)具有一個或多個胺基酸變化。該胺基酸變化可包含胺基酸加成、胺基酸刪除、及/或胺基酸取代。索馬魯肽的胺基酸序列是GLP-1類似物的非限制性實例。

【0025】 術語「GLP-1衍生物」用於本文指經化學修飾的GLP-1多肽，其中一個或多個取代基已共價附接至GLP-1多肽。例如，GLP-1衍生物為與一個或多個取代基共價鏈結的GLP-1類似物。GLP-1衍生物的非限制性實例為索馬魯肽。

【0026】 在一實施例中，本發明化合物包括GLP-1多肽。在一實施例中，GLP-1多肽為索馬魯肽的胺基酸序列。在一實施例中，本發明化合物包括GLP-1多肽，其中該GLP-1多肽為GLP-1類似物，且其中該GLP-1類似物相較於GLP-1(7-37)具有最多3個胺基酸變化(SEQ ID NO: 1)。在一實施例中，本發明化合物包括GLP-1多肽，其中該GLP-1多肽為GLP-1類似物，且其中該GLP-1類似物相較於GLP-1(7-37)具有最多2個胺基酸變化(SEQ ID NO: 1)。在一實施例中，本發明化合物包括GLP-1衍生物，且在較佳的實施例中，所述GLP-1衍生物為索馬魯肽。

## 取代基

【0027】 術語「取代基」，如用於本文，指共價附接至多肽的部分，例如，附接至GLP-1多肽或附接至GLP-1多肽的二肽延伸，諸如存在於本發明化合物的二肽延伸，從而形成DKP形成部分之一部分。若取代基附接至多肽或雙肽，則該多肽或雙肽稱為「經取代的」。當取代基共價附接至多肽或胺基酸殘基時，該多肽或胺基酸係稱為「攜帶」取代基。取代基可包括一系列個別地定義的部分；該等部分可指稱為「取代基單元」。

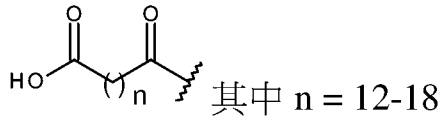
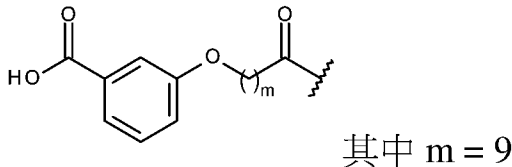
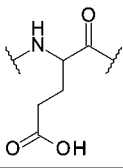
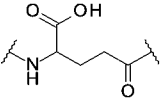
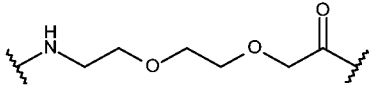
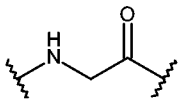
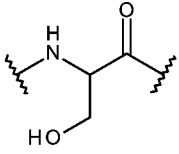
【0028】 取代基可能與白蛋白形成非共價結合，從而促進化合物在血流中的循環，並因此具有延長化合物存在於血流中之時間的功效，因融合化合物與白蛋白之凝集物僅緩慢崩解以釋放游離形式之化合物；因此，該取代基，整體而言，亦可指稱為「白蛋白結合部分」，且該取代基可稱為具有「延長功效」。

取代基可包括特別相關用於白蛋白結合的部分且藉此延長，該部分可指稱為「延長子」或「延長部分」。取代基可以為具有遠端羧酸的親脂性部分。

【0029】 取代基可包括延長部分及附接至多肽的點之間的部分，該部分可指稱為「鏈結子」。鏈結子可包括數個「鏈結子單元」。鏈結子單元是可選的，以使其等改善分子的整體性質，例如，以使其等改善口服生物有效性、轉化半衰期或延長功效，從而改善口服投予化合物後的整體暴露輪廓。

【0030】 用於敘述延長部分及鏈結子及其他結構單元之命名法通常與所屬技術領域的一樣，例如，\*-CO-\*意指羰基、-CH<sub>2</sub>-意指亞甲基、-COOH意指羧酸、以及「-」意指共價鍵。取代基單元的非限制性實例係列於表2。

表2：取代基單元的非限制性實例

參照物	結構
化學式1	 其中 n = 12-18
化學式2	 其中 m = 9
化學式3	
化學式4	
化學式5	
化學式6	
化學式7	

【0031】 術語「親脂性部分」用於本文指包括6至30個碳原子數的脂族及/或環狀烴部分的部分，優選為碳原子數多於6且少於20。本文在親脂性部分上下文中使用的術語「遠端羧酸」指附接至相對於親脂性部分與相鄰部分的附著點的親脂性部分最遠端（末端）點的羧酸，例如在本發明化合物中，具有遠端羧酸的親脂性部分(例如化學式1及化學式2)為延長部分，且羧酸附接至相對於親脂性部分與相鄰鏈結子單元的附著點的親脂性部分最遠端（末端）點，(例如化學式3及化學式4)。具有遠端羧酸的親脂性部分之非限制性實例為化學式1與化學式2。

【0032】 在一實施例中，本發明前藥包括附接至二肽前藥部分的取代基。在本發明的一實施例中，該取代基具有延長功效。在本發明的一實施例中，該取代基包括具有遠端羧酸的親脂性部分。在本發明的一實施例中，具有遠端羧酸的親脂性部分係選自由以下所組成之群組：化學式1與化學式2。在一實施例中，化學式1的n是12、14、16或18。在一實施例中，化學式1的n是14或16。在本發明的一實施例中，該取代基包括選自由以下所組成之群組的部分：化學式3化學式及化學式4。在本發明的一實施例中，該取代基包括為式II的部分： $A_5-A_4-A_3-A_2-A_1-*$  (式II)。在本發明的一實施例中，\*指稱附接至X的點。在本發明的一實施例中， $A_1$ 係選自由以下所組成之群組：化學式3、化學式4、化學式5、化學式6及化學式7，或不存在。在本發明的一實施例中， $A_2$ 及 $A_3$ 每一者個別地係選自由以下所組成之群組：化學式3、化學式4及化學式5，或不存在。在本發明的一實施例中， $A_4$ 為化學式3或化學式4。在本發明的一實施例中， $A_5$ 係選自由以下所組成之群組：化學式1及化學式2。在本發明的一實施例中，殘基 $A_5$ 、 $A_4$ 、 $A_3$ 、 $A_2$ 、 $A_1$ 是經醯胺鍵互相鏈結。

## 前藥

【0033】 術語「前藥」用於本文指於活體內藉由酵素性或非酵素性化學過程進行化學轉化的化合物而導致原型藥的釋放。術語「原型藥」用於本文指當前藥轉化時由前藥釋放的藥理活性化合物。術語「轉化」用於本文於前藥之上下文中指其中前藥以酵素性或非酵素性方式轉化而導致原型藥釋放的過程。轉化發生的速率可定量為「轉化半衰期」。「轉化半衰期」為前藥濃度減低至一半作為轉化結果所需要的時間長。「轉化半衰期」也可稱為如「前藥至藥物轉化半衰期」或如「前藥至原型藥轉化半衰期」。

【0034】 完整的前藥沒有顯著發揮預期的醫藥學活性，例如，其不展現所期望的藥理活性，使其不符合預期的治療方案。與前藥之所期望的處理相關之藥理活性係衍生自原型藥在其被釋放時。當原型藥由前藥被釋放時係稱為呈其「游離形式」。前藥可在端二肽系醯胺延伸的分子內環化後達成所期望的轉化，從而該延伸係由原型藥裂解，導致原型藥呈其游離形式釋放。如此之分子內環化在生理環境下可發生為酵素非依賴性過程，例如，經二酮哌嗪類(DKP)形成。在經由DKP形成所轉化的前藥中，原型藥在轉化後釋放的部分稱為「DKP形成部分」。本發明的前藥可在DKP形成部分的二肽部分及原型藥的脂族胺基團之間具有臨時的醯胺鏈結。轉化半衰期可受到DKP形成部分的結構本質所影響。例如，所期望的轉化半衰期可藉由使用此申請中所例示的DKP形成部分的二肽獲得。轉化半衰期可受到DKP形成部分所鏈結之原型藥的脂族胺基酸的結構本質所影響。例如，所期望的轉化半衰期可藉由使用此申請中所例示的原型藥的N端胺基酸殘基獲得。DKP形成部分可為附接至原型藥的二肽系延伸。DKP形成部分可包括二肽以外的進一步結構單元，例如，共價附接至二肽的取代基。DKP形成部分可為失活或可與藥理活性相關。本發明前藥之轉化主要以非酵素性方式進行。在本發明之一態樣中，本發明之前藥包含DKP形成部分。



所組成之群組：Lys、D-Lys、Orn及Dab。在本發明的一實施例中，X為胺基酸。在本發明的一實施例中，X係選自由以下所組成之群組：Asp、Lys及D-Lys。在本發明的一實施例中，Y係選自由以下所組成之群組：Thz及D-Thz。在本發明的一實施例中，Z包括GLP-1多肽。在本發明的一實施例中，GLP-1多肽的N端胺基基團係經醯胺鍵鏈結至Y。在本發明的一實施例中，GLP-1多肽的N端殘基為His。在本發明的一實施例中，GLP-1多肽為GLP-1類似物。在本發明的一實施例中，GLP-1類似物相較於GLP-1(7-37)具有最多3個胺基酸變化(SEQ ID NO: 1)。在本發明的一實施例中，GLP-1類似物相較於GLP-1(7-37)具有最多2個胺基酸變化(SEQ ID NO: 1)。在本發明的一實施例中，Z為GLP-1衍生物。在本發明的一實施例中，Z為索馬魯肽。在一實施例中，X可選地攜帶取代基，其條件為若X攜帶取代基，則X係選自由以下所組成之群組：Lys、D-Lys、Dab及Orn。在一實施例中，X係選自由以下所組成之群組：Lys、D-Lys、Dab、以及Orn，且X攜帶取代基。

**【0037】** 在一實施例中，本發明化合物係選自由以下所組成之群組：化學式8、化學式9、化學式10、化學式11、化學式12、化學式13、化學式14、化學式15、化學式16、化學式17、化學式18、化學式19、化學式20、化學式21、化學式22、化學式23、化學式24、化學式25、化學式26、化學式27、化學式28、化學式29、化學式30、化學式31、化學式32、化學式33、化學式34及化學式35；或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醯胺。在一實施例中，本發明化合物係選自由以下所組成之群組：化學式8、化學式9、化學式10、化學式11、化學式12、化學式13、化學式14、化學式15、化學式16、化學式17、化學式18、化學式19、化學式20、化學式21、化學式22及化學式23；或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醯胺。在一實施例中，本發明化合物為化合物8。

**【0038】** 在一實施例中，本發明化合物為化合物9。在一實施例中，本發

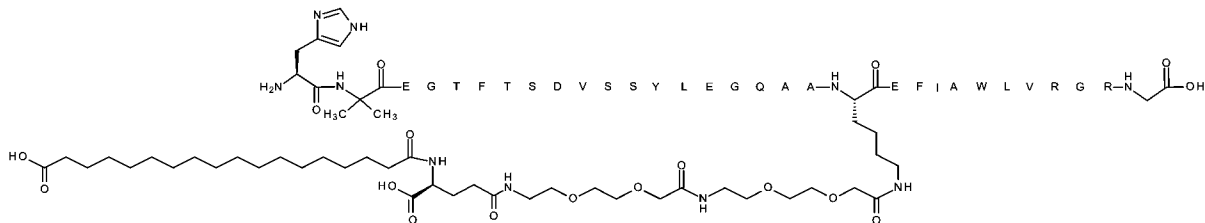
明化合物為化合物10。在一實施例中，本發明化合物為化合物11。在一實施例中，本發明化合物為化合物12。在一實施例中，本發明化合物為化合物13。在一實施例中，本發明化合物為化合物14。在一實施例中，本發明化合物為化合物15。在一實施例中，本發明化合物為化合物16。在一實施例中，本發明化合物為化合物17。在一實施例中，本發明化合物為化合物18。在一實施例中，本發明化合物為化合物19。在一實施例中，本發明化合物為化合物20。在一實施例中，本發明化合物為化合物21。在一實施例中，本發明化合物為化合物22。在一實施例中，本發明化合物為化合物23。在一實施例中，本發明化合物為化合物24。在一實施例中，本發明化合物為化合物25。在一實施例中，本發明化合物為化合物26。在一實施例中，本發明化合物為化合物27。在一實施例中，本發明化合物為化合物28。在一實施例中，本發明化合物為化合物29。在一實施例中，本發明化合物為化合物30。在一實施例中，本發明化合物為化合物31。在一實施例中，本發明化合物為化合物32。在一實施例中，本發明化合物為化合物33。在一實施例中，本發明化合物為化合物34。在一實施例中，本發明化合物為化合物35。

### 索馬魯肽(Semaglutide)

【0039】 索馬魯肽為GLP-1衍生物。相較於人GLP-1(7-37)，索馬魯肽於位置8具有Aib及於位置34具有Arg，以及於位置26之共價附接至Lys側鏈的取代基。索馬魯肽的胺基酸序列係包含在序列表中且可於本文被敘述為「[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽」。索馬魯肽的胺基酸序列為GLP-1多肽。索馬魯肽的胺基酸序列為GLP-1受體促效劑。索馬魯肽的胺基酸序列為與人GLP-1(7-37)相比具有二個胺基酸變化的GLP-1類似物。索馬魯肽的胺基酸序列係包括含於序列表中如：SEQ ID NO: 2。

【0040】 索馬魯肽的化學名稱為N-ε<sup>26</sup>-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷醯胺基)丁醯胺基]乙氧基}乙氧基)乙醯胺基]乙氧基}乙氧基)乙醯基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)。

【0041】 索馬魯肽具有以下結構：



【0042】 索馬魯肽的開發係敘述於Lau等人："每週一次胰高血糖素樣肽-1 (GLP-1) 類似物索馬魯肽的發現"，醫藥化學期刊，卷58，編號18(2015)，第7370-7380頁。索馬魯肽作為Ozempic®及Rybelsus®銷售，用以治療2型糖尿病，以及Wegovy®用以治療慢性體重管理。索馬魯肽可使用所屬領域中具有通常知識者習知的方法製備，如敘述於WO2006/097537者。

【0043】 索馬魯肽於人具有約一週的終末半衰期。索馬魯肽為Ozempic®的活性藥，其為用於成年2型糖尿病的可注射處方藥，與膳食及運動一起可改善血糖。Ozempic®的用藥頻率為每週一次。索馬魯肽也是Rybelsus®的活性藥，其為用於成年2型糖尿病的口服處方藥，與膳食及運動一起可改善血糖。一天以錠劑口服給藥Rybelsus®一次。每週口服給藥一次的治療方案而不是每日一次口服給藥可導致改善的患者便利性及患者醫囑性。索馬魯肽的特性對於每週一次口服給藥不是最佳的。若將其以合適的前藥投予，一旦其被身體吸收則以合適的速率轉化為索馬魯肽，可使索馬魯肽被賦予與每週一次口服給藥相容。設計該索馬魯肽前藥將對可選的治療選項設立顯著的改善。在一實施例中，本發明之前藥的原型藥為索馬魯肽。

## 功能特性

【0044】 藥理活性化合物之治療用途可能受到不適合之藥物動力學性質阻礙，例如由於藥物動力學性質不適合在投予化合物後達到期望之暴露。前藥技術可用於改善藥代動力學特性，例如使其適合於每週口服給藥一次。前藥投予後原型藥的暴露量依賴於前藥至藥物的轉化半衰期，且由此獲得之適合的轉化半衰期可賦予化合物適合於特定給藥方案(例如每週投予一次)。前藥投予後原型藥的暴露量依賴於原型藥之所觀測到的終末半衰期，且由此獲得之適合的終末半衰期可賦予化合物適合於特定給藥方案(例如每週投予一次)。口服投予前藥的適用性依賴於其在胃腸道吸收後達到體循環的能力，且由此獲得之適合的口服生物有效性可賦予化合物適合於口服投予(例如每週口服投予一次)。

【0045】 根據第一功能態樣，本發明化合物具有所期望的轉化半衰期，例如適合於向人類每週投予一次。根據第二功能態樣，本發明化合物與原型藥期望之所觀測到的終末半衰期有關，例如適合於向人類每週投予一次。根據第三功能態樣，本發明化合物具有期望的口服生物有效性，例如適合於向人類口服投予。

## 轉化半衰期

【0046】 前藥轉化成為藥物的發生速率可藉由轉化半衰期予以量化。術語「轉化半衰期」用於本文指前藥藉由轉化減低至一半的濃度所需要的時間長。當在pH 7.4及37°C下量測時，適合索馬魯肽前藥於人類每週口服給藥一次的轉化半衰期預期為3.0至21日。當在pH 7.4及37°C下量測時，索馬魯肽前藥於人類每週口服給藥一次之優選的轉化半衰期預期為3.0至14日。

【0047】 前藥可在端二肽系醯胺延伸的分子內環化後達成所期望的轉化，從而該延伸係由原型藥裂解，導致原型藥呈其游離形式釋放。如此之分子

內環化在生理環境下可發生為酵素非依賴性過程，例如，經二酮哌嗪類(DKP)形成。在經由DKP形成而轉化之前藥中，於轉化後原型藥從中釋放的部分稱為DKP形成部分。轉化半衰期尤其依賴於DKP形成部分之本質，且因而轉化半衰期可經改善(例如，使其適用於每週口服投予一次)，例如透過DKP形成部分之分子設計，使前藥之性質適用於某些給藥方案(例如，用於每週口服投予一次)。

**【0048】** 轉化半衰期可在活體外測定，例如於pH 7.4及37°C下培育。前藥至藥物之轉化半衰期可如敘述於用於測定轉化半衰期的一般方法予以測定。在一實施例中，本發明化合物為前藥。在本發明一實施例中，當於活體外在pH 7.4及37°C下，前藥具有前藥至原型藥轉化半衰期至少3.0日。在本發明一實施例中，當於活體外在pH 7.4及37°C下，前藥具有前藥至原型藥轉化半衰期3.0至21日，優選為3.0至14日。

#### 觀測到的終末半衰期

**【0049】** 許多藥物展現出雙階段血漿配置曲線，其最初遵循陡坡，且隨後遵循淺坡。淺坡後的階段可稱為「終末階段」。如本文所用，術語「終末-半衰期」意指在終末階段將化合物的血漿濃度降至一半所需之時間。當以其游離形式投予時，藥物的終末半衰期與藥物作為前藥投予時不同，因為當作為前藥投予時，於體內轉化前藥時發生以其游離形式連續釋放藥物。因此，前藥起著倉庫的作用，藥物從中緩慢釋放。當作為前藥投予時，原型藥的終末半衰期也可稱為「所觀測到的終末半衰期」。應理解，如果在前藥的上下文中使用術語「所觀測到的終末半衰期」時，其指在前藥轉化時釋放的原型藥的所觀測到的終末半衰期。

**【0050】** 當在迷你豬中測定時，適合於人類中以每週口服投予一次所觀測到的終末半衰期可為>80小時，或優選為>90小時，或最優選為>100小時。當在迷你豬中測定時，適用於人類中以每週口服投予一次所觀測到的終末半衰期可

為<250小時，或優選可為<180小時。當在迷你豬中測定時，適合於人類中以每週一次口服投予之所觀測到的終末半衰期範圍可為90至250小時，或優選範圍可為100至180小時。

**【0051】** 所觀測到的終末半衰期可於迷你豬中測定。所觀測到的終末半衰期可如敘述於用於測定終末半衰期的一般方法予以測定。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為>80小時。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為>90小時。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為>100小時。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為>110小時。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為>120小時。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為<200小時。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為<190小時。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為<180小時。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為<170小時。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為<160小時。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為80至200小時。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為90至180小時。在本發明一實施例中，本發明前藥所觀測到的終末半衰期當在迷你豬中測定時為120至160小時。

### 口服生物有效性

**【0052】** 以藥理活性化合物口服治療可能會受到低生物有效性的阻礙。術

語「生物有效性」意指投予後化合物達到全身性循環的能力，且其可量化為在投予後達到全身性循環之化合物劑量的分數程度。令人期望的是，用於口服投予之藥物具有高口服吸收度(亦即，口服投予後腸胃道之高吸收度形式)，係因其可減少達到藥物預期全身性濃度所需之劑量，從而例如減少錠劑尺寸及製造成本。

**【0053】** 如本文所用，術語「口服生物有效性」意指口服投予後化合物達到全身性循環的能力。口服生物有效性反映口服投予後化合物在胃腸道中被吸收的程度。換句話說，高口服生物有效性係與高口服吸收度相關。藥物的高口服生物有效性係與口服投予後之高藥物暴露相關。前藥的高口服生物有效性係與前藥高吸收度相關，導致在前藥於活體內轉化為原型藥後的高前藥暴露。口服生物有效性可與吸收增強劑N-(8-[2-羥基苯甲醯基]胺基)辛酸鈉(SNAC)以共調配物於比格犬中測定，如描述於WO2019/149880。

**【0054】** 口服生物有效性可如敘述於用於測定口服生物有效性的一般方法予以測定。在一實施例中，本發明化合物具有高口服生物有效性。在一實施例中，本發明化合物具有類似於索馬魯肽的口服生物有效性。在一實施例中，本發明化合物具有不亞於索馬魯肽的口服生物有效性。在一實施例中，本發明化合物具有與索馬魯肽至少一樣高的口服生物有效性。在一實施例中，本發明化合物具有口服生物有效性，其適合在人類中每週一次口服給藥。在一實施例中，本發明化合物具有口服生物有效性，其於比格犬中測定並測量為 $C_{max}/Dose$  [kg/L]。在一實施例中，本發明化合物具有口服生物有效性，其於比格犬中測定並測量為 $C_{max}/Dose$  [kg/L]；其中 $C_{max}/Dose$  [kg/L]為 $>0.10$ ，優選為 $>0.15$ ，優選為 $>0.20$ ，優選為 $>0.25$ ，且更優選為 $>0.30$ 。在一實施例中，本發明化合物具有口服生物有效性，其於比格犬中測定並測量為 $AUC/Dose$  [kg\*hr/L]。在一實施例中，本發明化合物具有口服生物有效性，其於比格犬中測定並測量為 $AUC/劑量$

[kg\*hr/L]；其中AUC/劑量 [kg\*hr/L]為>2.0，優選為>5.0，優選為>10.0，優選為>15.0，更優選為>20.0。

### GLP-1活性

【0055】 術語「GLP-1活性」用於本文指化合物活化GLP-1受體的能力。因此，GLP-1活性也可指稱為「GLP-1效力」。GLP-1活性可測定為活體外效力，亦即在功能性GLP-1受體檢測中的性能，更特別的是於表現經選殖的人GLP-1受體的細胞株中刺激cAMP形成的能力。GLP-1活性可表現為EC<sub>50</sub>值。化合物結合GLP-1受體的能力也可使用作為GLP-1活性的測定。此情況中，GLP-1活性可指稱為「GLP-1受體親和性」，及該活性可表現為IC<sub>50</sub>值。用於研究GLP-1活性的方法是所屬技術領域中習知的，及係例如敘述於WO2011/073328、WO2011/080102及WO2012/062803。

### 醫藥適應症/醫學用途

【0056】 本發明亦關於本發明之組成物使用作為藥物。術語「治療」用於本文指有需要的任何人類個體的醫學治療。治療可為預防性、防止性、減緩性、對症性及/或治癒性。該治療的時間點及目的，根據個體的健康狀況，可能因個體而彼此改變。

【0057】 在一實施例中，本發明化合物可使用於治療及/或預防(i)所有形式之糖尿病、(ii)肥胖症、(iii)非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪肝炎(NASH)、(iv)心血管疾病、(v)神經退化性疾患、(vi)慢性腎臟疾病(CKD)、(vii)糖尿病腎病變(DKD)、(viii)週邊動脈疾病(PAD)及/或(ix)心臟衰竭(HF)。

【0058】 在一實施例中，本發明關於治療(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii)及(ix)之一者或多者的方法，包括對需要的患者投予本發明有效量的

化合物，視情況與一個或多個額外的治療活性化合物組合。

**【0059】** 在一實施例中，化合物係使用於治療及/或預防所有形式之糖尿病，例如高血糖症、2型糖尿病、葡萄糖耐受不良、1型糖尿病、非胰島素依賴型糖尿病、**MODY**(年輕人成年型發症糖尿病)及妊娠糖尿病、或用於降低**HbA1C**為治療目標的疾病。在一實施例中，化合物係使用於治療心血管疾病，例如**X**症候群、動脈粥樣硬化、心肌梗死、冠狀心病、再灌注損傷、中風、腦缺血、早期心臟病或早期心血管疾病、左心室肥大、冠狀動脈病、高血壓、原發性高血壓、急性高血壓急症、心肌病、心功能不全、運動不耐受、急性及/或慢性心衰竭、心律不齊、心律失常、暈厥、心絞痛、心臟繞道及/或支架再閉塞、間歇性跛行(閉塞性動脈硬化)、舒張期功能障礙及/或收縮期功能障礙；及/或降低血壓，例如降低收縮壓。在一實施例中，化合物係使用於治療血脂異常及/或下列一個或多個臨床結果為治療目標的疾病：降低總血清脂質；增加**HDL**；降低小而密的**LDL**；降低**VLDL**；降低三酸甘油酯；降低膽固醇；降低人之脂蛋白 **a (Lp(a))** 的血漿量級；抑制載脂蛋白 **A (apo(A))** 的生成。在一實施例中，化合物可使用於治療非酒精性脂肪肝病(**NAFLD**)及非酒精性脂肪肝炎(**NASH**)。在一實施例中，本發明化合物係使用於治療及/或預防所有形式之**HF**，例如，低收縮分率心衰竭(**HFrEF**)、中度射出分率的心衰竭(**HFmrEF**)、及/或正常收縮分率的心衰竭(**HFpEF**)。

**【0060】** 在一實施例中，本發明化合物係使用於治療肥胖症及/或下列一個或多個臨床結果為治療目標的飲食疾患：減少食物攝入、增加能量支出、減低體重、壓抑食慾、誘發飽足感。在一實施例中，化合物係使用於治療神經退化性疾患。

**【0061】** 利用本發明化合物的治療也可與一個或多個額外藥理活性物質組合，例如選自心血管劑、抗糖尿病劑、及/或抗肥胖劑。該些藥理活性物質的

實例為：正性肌力藥、 $\beta$ 腎上腺素能受體阻斷劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、血管收縮素II受體拮抗劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、鈣通道阻斷劑、內皮素拮抗劑、腎抑制劑、利尿劑、醛固酮受體阻斷劑、內皮素受體阻斷劑、醛固酮合成酶抑制劑、CETP抑制劑、鬆弛素、PCSK9抑制劑、BNP及NEP抑制劑、GLP-1類似物、胰島素、磺脲類、雙胍類、格列奈類、葡萄糖苷酶抑制劑、升糖素拮抗劑、DPP-IV抑制劑、SGLT2抑制劑。利用本發明化合物的治療也可與心臟手術組合。

### 醫藥組成物

**【0062】** 本發明也關於包括本發明化合物之醫藥組成物(也稱為醫藥調配物)。在一實施例中，包括有化合物之醫藥組成物包括至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

**【0063】** 包含本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、醯胺或酯，以及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組成物可如所屬技術領域習知的方式製備。

**【0064】** 術語「賦形劑」廣泛地意指除了活性治療成分以外的任何組分。賦形劑可為惰性物質、非活性物質、及/或非醫藥活性物質。賦形劑可用於各種目的，例如作為載劑、媒劑、稀釋劑、錠劑助劑及/或改良活性物質之投予、及/或吸收。具有各種賦形劑的醫藥活性成分的調配物習知於所屬技術領域，參見例如雷明頓：《藥學科學與實施》(Remington: The Science and Practice of Pharmacy) (例如，第19版(1995年)以及任何後續版本)。醫藥組成物之額外的、視需要的成分包含，例如，濕化劑、乳化劑、抗氧化劑、增量劑、金屬離子、油性媒劑、蛋白質。賦形劑的非限制性實例為：溶劑、稀釋劑、緩衝劑、防腐劑、張力調節劑、螯合劑、界面活性劑、及安定劑。

**【0065】** 包括有化合物之醫藥組成物可為數種劑量形式，例如溶液、懸浮

液、錠劑、及膠囊。優選地，包括有本發明化合物的醫藥組成物適用於口服投予，例如在一較佳實施例中，包括有本發明化合物的醫藥調配物係以錠劑形式製備，其中化合物係與吸收增強劑N-(8-[2-羥基苯甲醯基]胺基)辛酸鈉(SNAC)共調配，例如描述於WO2019/149880或WO2019/215063。

**【0066】** 在一較佳實施例中，包括本發明化合物之醫藥組成物係用於如該化合物所適用之相同醫藥適應症。

## 製造過程

**【0067】** 本發明化合物(或其片段)，可藉由典型的肽合成而製備，例如使用t-Boc或Fmoc化學的固相肽合成以及其他已完善建立的技術，參見例如Greene及Wuts，“有機合成中的保護基團”，John Wiley & Sons，1999、Florencio Zaragoza Dörwald，“固相有機合成”，Wiley-VCH Verlag GmbH，2000以及“Fmoc 固相肽合成”，W.C. Chan及P.D. White編輯，Oxford University Press，2000。再者或替代地，化合物(或其片段)可全部或部分藉由重組方法來製備，即，藉由在合適的營養培養基中在允許肽表現的條件下培養含有編碼該類似物且能夠表現該肽的DNA序列的宿主細胞。適用於表現這些肽之宿主細胞的非限制性實例為：大腸桿菌、釀酒酵母菌以及哺乳動物BHK或CHO細胞株。包含有非編碼胺基酸之本發明之該等衍生物，例如可如敘述於實驗部分予以製備。或參見例如Hodgson等人：“合成含有非天然胺基酸的肽及蛋白質”，Chemical Society Reviews，第33卷，第7冊(2004)，第422-430頁。

**【0068】** 製備本發明衍生物之方法的具體實例係包含於實驗部分。

**【0069】** 實施例列表

1. 一種包括式I的化合物：

X-Y-Z (式I)

其中X為胺基酸；

其中Y係選自由Thz及D-Thz所組成之群組；

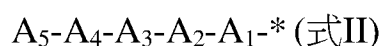
其中Z包括GLP-1多肽；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醯胺

2. 根據任何前述實施例的化合物，其中X係選自由以下所組成之群組：Ala、Arg、Asn、Asp、His、Leu、Lys、D-Lys、Phe、Ser、Orn及Dab。
3. 根據任何前述實施例的化合物，其中X係選自以下所組成之群組：Lys、D-Lys、Orn及Dab。
4. 根據任何前述實施例的化合物，其中X係選自以下所組成之群組：Lys、Orn及Dab。
5. 根據任何前述實施例的化合物，其中GLP-1多肽的N端胺基基團係經醯胺鍵鏈結至Y。
6. 根據任何前述實施例的化合物，其中GLP-1多肽的N端殘基為His。
7. 根據任何前述實施例的化合物，其中GLP-1多肽為GLP-1類似物。
8. 根據任何前述實施例的化合物，其中GLP-1多肽為GLP-1類似物，當相較於GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 1)時GLP-1類似物具有最多3個胺基酸變化。
9. 根據任何前述實施例的化合物，其中GLP-1多肽為GLP-1類似物，當相較於GLP-1(7-37)(SEQ ID NO: 1)時GLP-1類似物具有最多2個胺基酸變化。
10. 根據任何前述實施例的化合物，其中Z為GLP-1衍生物。
11. 根據任何前述實施例的化合物，其中Z為索馬魯肽。
12. 根據任何前述實施例的化合物，其中X係經醯胺鍵鏈結至Y。
13. 根據任何前述實施例的化合物，其中X可選地攜帶取代基，其條件為若

X攜帶取代基，則X係選自由以下所組成之群組：Lys、D-Lys、Dab及Orn。

14. 根據任何前述實施例的化合物，其中X攜帶取代基，其條件為若X攜帶取代基，則X係選自由以下所組成之群組：Lys、D-Lys、Dab及Orn。
15. 根據任何前述實施例的化合物，其中X係選自由以下所組成之群組：Lys、D-Lys、Dab、及Orn，且其中X攜帶取代基。
16. 根據任何前述實施例的化合物，其中取代基係通過ε胺基基團附接至Lys、通過ε胺基基團附接至D-Lys、通過γ胺基基團附接至Dab、或通過δ胺基基團附接至Orn。
17. 根據任何前述實施例的化合物，其中取代基具有延長功效。
18. 根據任何前述實施例的化合物，其中取代基包括延長部分。
19. 根據任何前述實施例的化合物，其中取代基係通過一醯胺鍵附接至X的側鏈胺基基團。
20. 根據任何前述實施例的化合物，其中取代基包括具有遠端羧酸的親脂性部分。
21. 根據任何前述實施例的化合物，其中取代基包括選自由以下所組成之群組的部分：化學式1及化學式2。
22. 根據任何前述實施例的化合物，其中化學式1的n為12、14、16或18。
23. 根據任何前述實施例的化合物，其中化學式1的n為14或16。
24. 根據任何前述實施例的化合物，其中取代基包括選自由以下所組成之群組的部分：化學式3及化學式4。
25. 根據任何前述實施例的化合物，其中取代基為式II：



其中\*表示附接至X的點；

其中A<sub>1</sub>係選自以下所組成之群組：化學式3、化學式4、化學式5、化學式6及化學式7，或不存在；

其中A<sub>2</sub>及A<sub>3</sub>每一者係個別地選自由以下所組成之群組：化學式3、化學式4，及化學式5，或不存在；

其中A<sub>4</sub>為化學式3或化學式4；

其中A<sub>5</sub>係選自由以下所組成之群組：化學式1及化學式2。

26. 根據任何前述實施例的化合物，其中殘基A<sub>5</sub>、A<sub>4</sub>、A<sub>3</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>1</sub>係經醯胺鍵互相鏈結。
27. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物係選自以下所組成之群組：化學式8、化學式9、化學式10、化學式11、化學式12、化學式13、化學式14、化學式15、化學式16、化學式17、化學式18、化學式19、化學式20、化學式21、化學式22、化學式23、化學式24、化學式25、化學式26、化學式27、化學式28、化學式29、化學式30、化學式31、化學式32、化學式33、化學式34及化學式35；或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醯胺。
28. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物係選自以下所組成之群組：化學式8、化學式9、化學式10、化學式11、化學式12、化學式13、化學式14、化學式15、化學式16、化學式17、化學式18、化學式19、化學式20、化學式21、化學式22、化學式23；或其醫藥上可接受之鹽、酯或醯胺。
29. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物為前藥及Z為原型藥。
30. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物為前藥及X-Y為DKP形成部分。
31. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物為前藥，Z為原型藥，且X-Y

為DKP形成部分。

32. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物具有轉化半衰期。
33. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物具有適合於每週給藥一次的轉化半衰期。
34. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物具有長的轉化半衰期。
35. 根據任何前述實施例的化合物，其中轉化半衰期係於37°C及pH 7.4在活體外測定。
36. 根據任何前述實施例的化合物，其中轉化半衰期係如敘述於用於測定轉化半衰期的一般方法來測定。
37. 根據任何前述實施例的化合物，其中轉化半衰期為至少3.0日。
38. 根據任何前述實施例的化合物，其中轉化半衰期為至少4.0日。
39. 根據任何前述實施例的化合物，其中轉化半衰期為至少5.0日。
40. 根據任何前述實施例的化合物，其中轉化半衰期為至少6.0日。
41. 根據任何前述實施例的化合物，其中轉化半衰期為3.0至21日。
42. 根據任何前述實施例的化合物，其中轉化半衰期為3.0至14日。
43. 根據任何前述實施例的化合物，其中轉化半衰期於37°C及pH 7.4下測定，其中轉化半衰期為3.0至21日。
44. 根據任何前述實施例的化合物，其中轉化半衰期於37°C及pH 7.4下測定，其中轉化半衰期為3.0至14日。
45. 根據任何前述實施例的化合物，其中轉化半衰期為前藥至藥物的轉化半衰期。
46. 根據任何前述實施例的化合物，其中原型藥在投予前藥時具有所觀測到的終末半衰期。
47. 根據任何前述實施例的化合物，其中原型藥在投予前藥時具有適合於

每週給藥一次之所觀測到的終末半衰期。

48. 根據任何前述實施例的化合物，其中原型藥在投予前藥時具有長的所觀測到的終末半衰期。
49. 根據任何前述實施例的化合物，其中在投予前藥時所觀測到的終末半衰期適合於人類中每週口服給藥一次。
50. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原型藥所觀測到的終末半衰期為 $>80$ 小時。
51. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原型藥所觀測到的終末半衰期為 $>90$ 小時。
52. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原型藥所觀測到的終末半衰期為 $>100$ 小時。
53. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原型藥所觀測到的終末半衰期為 $>110$ 小時。
54. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原型藥所觀測到的終末半衰期為 $>120$ 小時。
55. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原型藥所觀測到的終末半衰期為 $<200$ 小時。
56. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原型藥所觀測到的終末半衰期為 $<190$ 小時。
57. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原型藥所觀測到的終末半衰期為 $<180$ 小時。
58. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原型藥所觀測到的終末半衰期為 $<170$ 小時。
59. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原

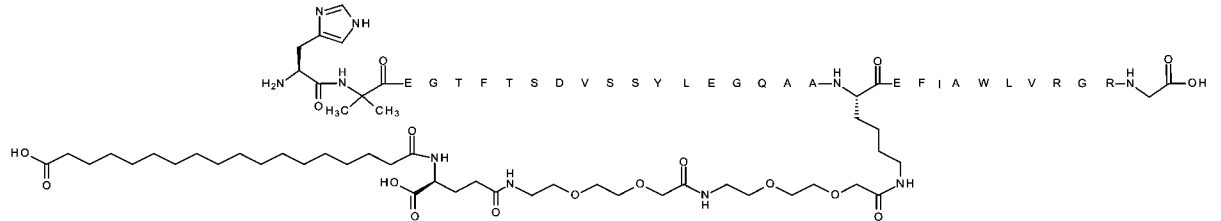
型藥所觀測到的終末半衰期為<160小時。

60. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原型藥所觀測到的終末半衰期為80至200小時。
61. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原型藥所觀測到的終末半衰期為90至180小時。
62. 根據任何前述實施例的化合物，其中在迷你豬中投予前藥時，測定原型藥所觀測到的終末半衰期為120至160小時。
63. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物具有口服生物有效性。
64. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物具有高口服生物有效性。
65. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物具有類似於索馬魯肽的口服生物有效性。
66. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物具有不亞於索馬魯肽的口服生物有效性。
67. 根據任何前述實施例的化合物，其中化合物具有與索馬魯肽至少一樣高的口服生物有效性。
68. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性適合於每週一次人體口服給藥。
69. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性於比格犬中測定。
70. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性係於比格犬中投予包含有3 mg化合物、300 mg鈉N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(SNAC)以及7.7 mg硬脂酸鎂的錠劑之後測定。
71. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性測量為C<sub>max</sub>/劑量 [kg/L]。
72. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性測量為AUC/劑量

[kg\*hr/L]。

73. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性係測量如敘述於用於測定口服生物有效性的一般方法。
74. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性於比格犬中測量為 $C_{max}/劑量[kg/L]$ ；且其中 $C_{max}/劑量[kg/L]$ 為 $>0.10$ 。
75. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性於比格犬中測量為 $C_{max}/劑量[kg/L]$ ；且其中 $C_{max}/劑量[kg/L]$ 為 $>0.15$ 。
76. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性於比格犬中測量為 $C_{max}/劑量[kg/L]$ ；且其中 $C_{max}/劑量[kg/L]$ 為 $>0.20$ 。
77. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性於比格犬中測量為 $C_{max}/劑量[kg/L]$ ；且其中 $C_{max}/劑量[kg/L]$ 為 $>0.25$ 。
78. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性於比格犬中測量為 $C_{max}/劑量[kg/L]$ ；且其中 $C_{max}/劑量[kg/L]$ 為 $>0.30$ 。
79. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性於比格犬中測量為 $AUC/劑量[kg^*hr/L]$ ；且其中 $AUC/劑量[kg^*hr/L]$ 為 $>2.0$ 。
80. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性於比格犬中測量為 $AUC/劑量[kg^*hr/L]$ ；且其中 $AUC/劑量[kg^*hr/L]$ 為 $>5.0$ 。
81. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性於比格犬中測量為 $AUC/劑量[kg^*hr/L]$ ；且其中 $AUC/劑量[kg^*hr/L]$ 為 $>10.0$ 。
82. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性於比格犬中測量為 $AUC/劑量[kg^*hr/L]$ ；且其中 $AUC/劑量[kg^*hr/L]$ 為 $>15.0$ 。
83. 根據任何前述實施例的化合物，其中口服生物有效性於比格犬中測量為 $AUC/劑量[kg^*hr/L]$ ；且其中 $AUC/劑量[kg^*hr/L]$ 為 $>20.0$ 。
84. 根據任何前述實施例的化合物，其中索馬魯肽為

N-ε<sup>26</sup>-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷醯胺基)丁醯胺基]乙氧基}乙氧基)乙醯胺基]乙氧基}乙氧基)乙醯胺基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)。



85. 一種醫藥組成物，其包括根據任何前述實施例的化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
86. 一種醫藥組成物，其包括選自由以下所組成之群組的化合物：化學式8、化學式9、化學式10、化學式11、化學式12、化學式13、化學式14、化學式15、化學式16、化學式17、化學式18、化學式19、化學式20、化學式21、化學式22、化學式23、化學式24、化學式25、化學式26、化學式27、化學式28、化學式29、化學式30、化學式31、化學式32、化學式33、化學式34，及化學式35，或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醯胺，或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醯胺；及至少一種醫藥學上可接受的賦形劑。
87. 一種醫藥組成物，其包括選自由以下所組成之群組的化合物：化學式8、化學式9、化學式10、化學式11、化學式12、化學式13、化學式14、化學式15、化學式16、化學式17、化學式18、化學式19、化學式20、化學式21、化學式22，及化學式23；或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醯胺；以及至少一種醫藥學上可接受的賦形劑。
88. 根據任何前述實施例的化合物，用於使用作為藥物。
89. 根據任何前述實施例的化合物，用於治療(i)糖尿病、(ii)肥胖症、(iii)

非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及非酒精性脂肪肝炎(NASH)、(iv)心血管疾病、(v)神經退化性疾患、(vi)慢性腎臟疾病(CKD)、(vii)糖尿病腎病變(DKD)、(viii)週邊動脈疾病(PAD)及/或(ix)心臟衰竭(HF)。

90. 根據任何前述實施例的醫藥組成物，用於使用作為藥物。
91. 根據任何前述實施例的醫藥組成物，用於治療(i)糖尿病、(ii)肥胖症、(iii)非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及非酒精性脂肪肝炎(NASH)、(iv)心血管疾病、(v)神經退化性疾患、(vi)慢性腎臟疾病(CKD)、(vii)糖尿病腎病變(DKD)、(viii)週邊動脈疾病(PAD)及/或(ix)心臟衰竭(HF)。
92. 一種用以治療(i)糖尿病、(ii)肥胖症、(iii)非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及非酒精性脂肪肝炎(NASH)、(iv)心血管疾病、(v)神經退化性疾患、(vi)慢性腎臟疾病(CKD)、(vii)糖尿病腎病變(DKD)、(viii)週邊動脈疾病(PAD)及/或(ix)心臟衰竭(HF)的方法，藉由對有需要的個體投予醫療相當量之根據任何前述實施例的化合物。
93. 一種醫藥組成物，其包括根據任何前述實施例的化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。
94. 一種醫藥組成物，其包括根據任何前述實施例的化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，用於治療選自由以下所組成之群組的疾病：(i)糖尿病、(ii)肥胖症、(iii)非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及非酒精性脂肪肝炎(NASH)、(iv)心血管疾病、(v)神經退化性疾患、(vi)慢性腎臟疾病(CKD)、(vii)糖尿病腎病變(DKD)、(viii)週邊動脈疾病(PAD)及/或(ix)心臟衰竭(HF)。
95. 根據任何前述實施例的化合物用於製備治療選自由以下所組成之群組的疾病的藥品的用途：(i)糖尿病、(ii)肥胖症、(iii)非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及非酒精性脂肪肝炎(NASH)、(iv)心血管疾病、(v)神經退化

性疾患、(vi)慢性腎臟疾病(CKD)、(vii)糖尿病腎病變(DKD)、(viii)週邊動脈疾病(PAD)及/或(ix)心臟衰竭(HF)。

## 實例

【0070】 本實驗部分始於縮寫列表，隨後為關於化合物製備之一般方法的部分，以及用於測量與暴露輪廓相關性質之方法的部分。許多具體實例已包含在每一部分中以說明本發明。所有實例化合物係根據本文所述之一般方法製備。

### 縮寫

Aib :	$\alpha$ -胺基異丁酸
Boc :	三級丁氧基羰基
CAD :	帶電氣溶膠偵測器
Dab :	2,4-二胺基丁酸
DIPEA	二異丙基乙胺
DCM :	二氯甲烷
DIC :	二異丙基碳化二亞胺
DKP :	二酮哌嗪類
DMF :	二甲基甲醯胺
D-PBS	杜氏磷酸鹽緩衝鹽水
DTT	二硫蘇糖醇
EDTA :	乙二胺四乙酸
Fmoc :	9-芴基甲氧基羰基
Ado	8-胺基-3,6-二氧雜辛酸
HFIP :	1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇或六氟異丙醇
HPLC :	高效液相層析

LC :	液相層析
LCMS :	液相層析質譜
MeCN	乙腈
MQ :	Milli-Q
MS :	質譜
Mtt :	4-甲基三苯甲基
Orn :	鳥胺酸
OtBu :	叔丁氧基
Oxyma Pure® :	氰基-羥基亞胺基-乙酸乙酯
Pbf :	2,2,4,6,7-五甲基二氫苯並呋喃-5-磺醯基
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
RP :	逆相
RP-HPLC :	逆相高效液相層析
RT :	室溫
Sar :	肌胺酸
SEC :	尺寸排除層析
SNAC :	鈉N-[8-(2-羥苯甲醯基)胺基]辛酸鹽
SPPS :	固相肽合成
tBu :	叔丁基
TCEP :	三(2-羥乙基)膦
TFA :	三氟乙酸
Thz :	噻唑烷-4-羧酸
TIPS :	三異丙基矽烷
Trt :	三苯甲基 (三苯甲基)

UPLC : 超高效液相層析  
UV : 紫外光

### 用於製備本發明化合物之一般方法

【0071】 在一態樣中，本發明衍生物可如本文實例敘述予以製備。在一態樣中，本發明衍生物可如所屬技術領域習知方式製備，亦即肽之製備可藉由典型肽合成而產生，例如使用Boc或Fmoc化學或其他已完善建立的技術之固相肽合成，參見例如Greene及Wuts，“有機合成中的保護基團”，John Wiley & Sons，1999、Florencio Zaragoza Dörwald，“固相有機合成”，Wiley-VCH Verlag GmbH，2000，以及“Fmoc固相肽合成”，W.C. Chan及P.D. White編，Oxford University Press，2000。

### 脂肪酸-及特殊胺基酸構建塊

【0072】 如WO2010102886(第27-28頁)的敘述進行合成十八碳二酸單叔丁基酯。因此可製備C14、C16-及C20二酸的對應單第三丁基酯。如WO2011080103(第131頁)敘述之9-(4-三級-丁氧羰基苯基)十一酸進行合成10-(3-三級-丁氧羰基苯基)癸酸。

【0073】 Fmoc-Aib-OH、Boc-Dab(Fmoc)-OH、Fmoc-Glu(OH)-OtBu、Boc-Lys(Fmoc)-OH、Boc-Orn(Fmoc)-OH、Fmoc-Thz-OH、Fmoc-D-Thz-OH可從Iris Biotech或Sigma-Aldrich獲得。

### 肽合成

【0074】 肽之製備係使用Fmoc系化學於Prelude或來自Protein Technologies的Symphony X固相肽合成儀以SPPS實施。使用於方法中的Fmoc-保

護的胺基酸為推薦的標準品：Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Val-OH及Fmoc-Lys(Mtt)-OH由例如Anaspec、Bachem、Iris Biotech或NovabioChem公司供應。

【0075】對於最終的主鏈胺基酸，使用了 $\alpha$ -Boc保護的胺基酸：Boc-Arg(Pbf)-OH、Boc-Asn(Trt)-OH、Boc-Asp(OtBu)-OH、Boc-His(Trt)-OH、Boc-Leu-OH、Boc-Lys(Ac)-OH、Boc-Lys(Boc)-OH、Boc-D-Lys(Boc)-OH、Boc-Phe-OH、Boc-Ser(tBu)-OH由例如Bachem、Novabiochem、Iris Biotech或Sigma-Aldrich供應。

【0076】使用預負載Fmoc-保護的甘胺酸(Fmoc-Gly-Wang)的Wang樹脂。後續胺基酸係依照SPPS準則藉由Prelude或Symphony X肽合成儀於逐步程序中導入。

【0077】Fmoc-脫保護係利用20%吡啶於DMF 2 x 10分鐘而達成。N端胺基酸的 $\alpha$ -位置的取代基導入係使用標準Fmoc-保護胺基酸完成。肽偶合利用DIC/Oxyma Pure進行。首先對樹脂添加胺基酸/Oxyma Pure溶液(0.3 M/0.3 M於DMF中以莫耳過量3-4-倍)。然後，添加相同莫耳當量的DIC(0.6 M於DMF中)。偶合時間為1.5小時。於相同情況，增加偶合時間或重複偶合步驟以達到滿意的耦合程度。後續封端步驟係利用1M乙酸酐於DMF及DIPEA中施行。

【0078】於序列之N端的離胺酸的 $\epsilon$ -氮之取代基的導入係使用Boc-Lys(Fmoc)-OH達成。於序列之N端的離胺酸的 $\delta$ -氮之取代基的導入係使用Boc-Orn(Fmoc)-OH達成。於序列之N端的2,4-二胺基丁酸的 $\gamma$ -氮之取代基的導入係使用Boc-Dab(Fmoc)-OH達成。

【0079】 用於位置 26 的離胺酸的  $\epsilon$ - 氮之取代基的導入係使用 Fmoc-Lys(Mtt)-OH。Mtt 組別通過 HFIP/DCM/TIPS (75:22.5:2.5) (2 x 20 min) 處理移除，且隨後在取代基引入 Lys 的  $\epsilon$ - 氮之前以 DCM 與 DMF 清洗。

### 一般裂解方法

【0080】 用 TFA/TIPS/H<sub>2</sub>O/DTT (95:2:2:1) 將肽裂解 2 小時，然後將溶液排入冷乙醚並離心。傾析出醚，將肽用乙醚清洗兩次。

### 用於衍生物之純化及定量的一般方法

【0081】 粗製肽係溶解於於 MQ 水中的 50% 乙酸且藉由逆相製備型 HPLC (Waters Delta Prep 4000) 於包括有 C18-矽膠的管柱純化。沖提係利用 MeCN 於包含 0.1% TFA 的 MQ 水中之增加的梯度進行。相關分液係利用 UPLC 分析。含有純的目標肽的分液予以匯集。分析所得溶液 (UPLC, LCMS) 及肽衍生物係使用 CAD 特異性 HPLC 偵測器 (Vanquish Thermo-Fischer HPLC-CAD) 定量。產物分注於至玻璃小管。小管利用 Millipore 玻璃纖維預過濾器加蓋。冷凍-乾燥得到的衍生物之三氟乙酸鹽呈白色固體。

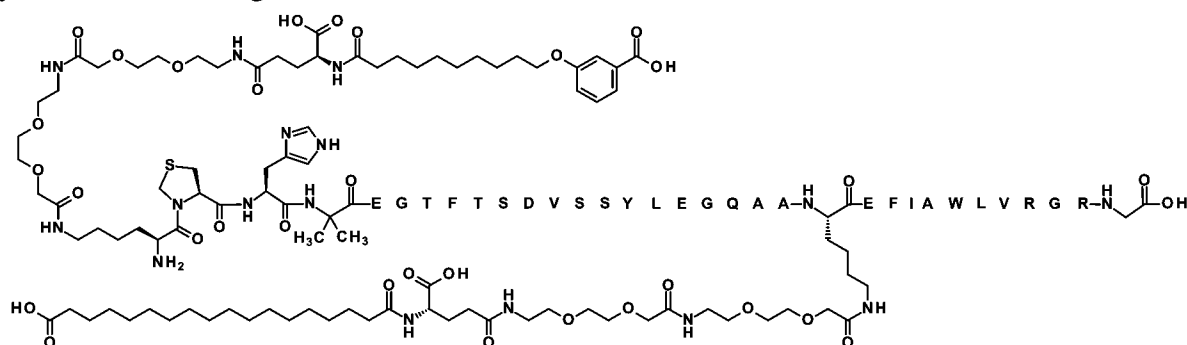
### 一般 LCMS 方法

系統	LC-系統：Waters Acquity UPLC H 級 管柱：Waters Acquity BEH、C-18、1.7 $\mu$ m, 2.1mm x 50mm 偵測器：Waters Xevo G2-XS QTof
偵測器設置	電離方法：ES 掃描範圍：50 至 4000 amu 操作模式：MS 解析模式 正/負：正模式 伏特：毛細管 3.00 kV 樣品錐：40 V 來源：80 V

	溫度：來源 150°C 去溶劑化：500°C 掃描時間：0.500 s 掃描中延遲：0.014 s
條件	線性梯度：5 %至 95 % B 梯度運行時間：4.0 分鐘 總運行時間：7.0 分鐘 流速：0.4 mL/min 管柱溫度：40°C
沖提液	溶劑 A：99.90 % MQ-水，0.1 % 甲酸 溶劑 B：99.90 % 乙腈，0.1 % 甲酸 溶劑 C：99.90 % MQ 水 0.1% TFA 梯度：A 90-0%，B 5-95%，C 5%
結果	所發現的質量是化合物所發現的單同位素質量((M+z)/z)。 所計算的質量是化合物所計算的單同位素質量(M+z)/z。

### 實例1

【0082】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N<sub>{ε}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(10-(3-羧基苯氧基)癸酰胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽



化學式8；SEQ ID NO:3

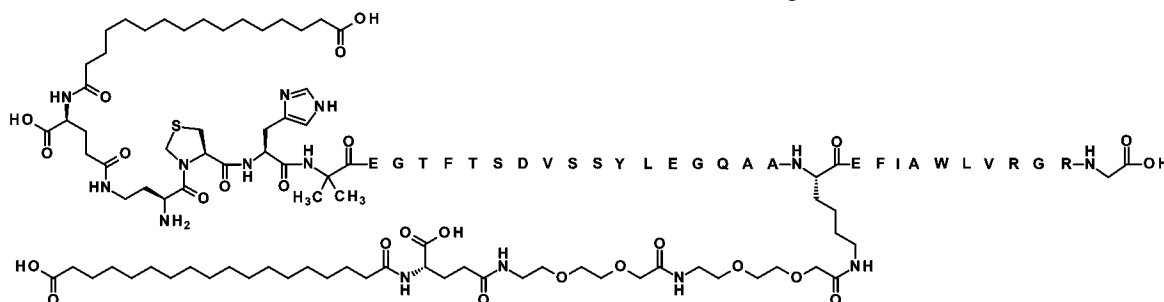
LCMS

所計算的質量：M/3 = 1688.85; M/4 = 1266.89; M/5 = 1013.71

所發現的質量：M/3 = 1688.86; M/4 = 1266.90; M/5 = 1013.72

## 實例2

【0083】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N<sub>{γ}</sub>-[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五烷胺基)丁醯基]Dab-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式 9；SEQ ID NO:4

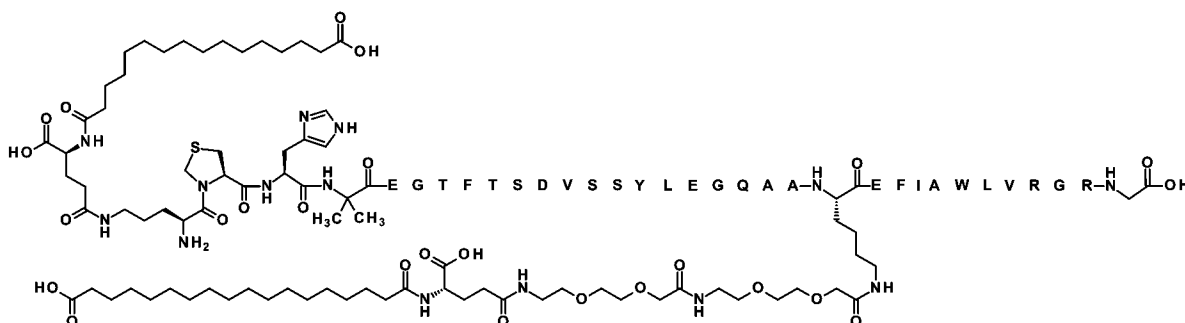
## LCMS

所計算的質量：M/2 = 2362.72; M/3 = 1575.48; M/4 = 1181.86

所發現的質量：M/2 = 2362.71; M/3 = 1575.48; M/4 = 1181.87

## 實例3

【0084】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N<sub>{δ}</sub>-[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五烷胺基)丁醯基]Orn-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式10；SEQ ID NO:5

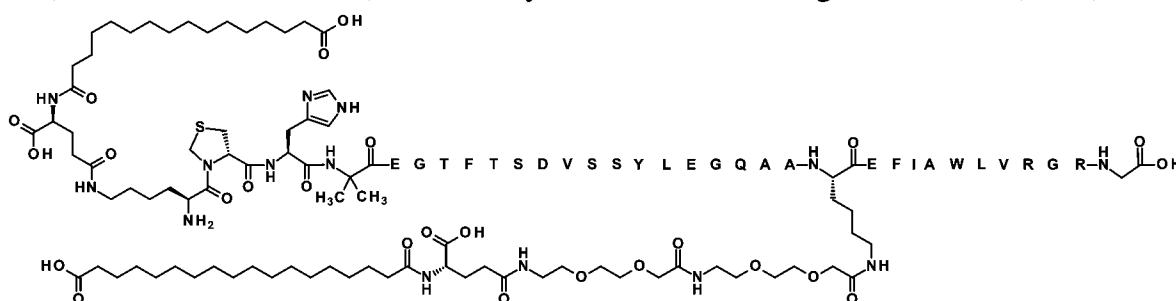
## LCMS

所計算的質量： $M/2 = 2369.73$ ;  $M/3 = 1580.15$ ;  $M/4 = 1185.36$

所發現的質量： $M/2 = 2369.70$ ;  $M/3 = 1580.15$ ;  $M/4 = 1185.37$

## 實例4

【0085】  $N_{\{\epsilon 26\}}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]- $N_{\{\epsilon\}}$ -[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五烷胺基)丁醯基]Lys-D-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式11；SEQ ID NO:6

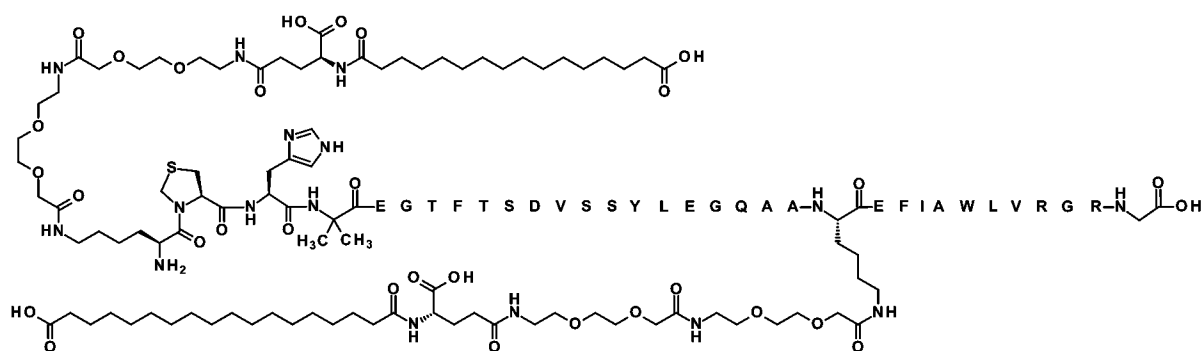
## LCMS

所計算的質量： $M/3 = 1584.82$ ;  $M/4 = 1188.87$ ;  $M/5 = 951.29$

所發現的質量： $M/3 = 1584.82$ ;  $M/4 = 1188.87$ ;  $M/5 = 951.29$

## 實例5

【0086】  $N_{\{\epsilon 26\}}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]- $N_{\{\epsilon\}}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五烷胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽



化學式12；SEQ ID NO:7

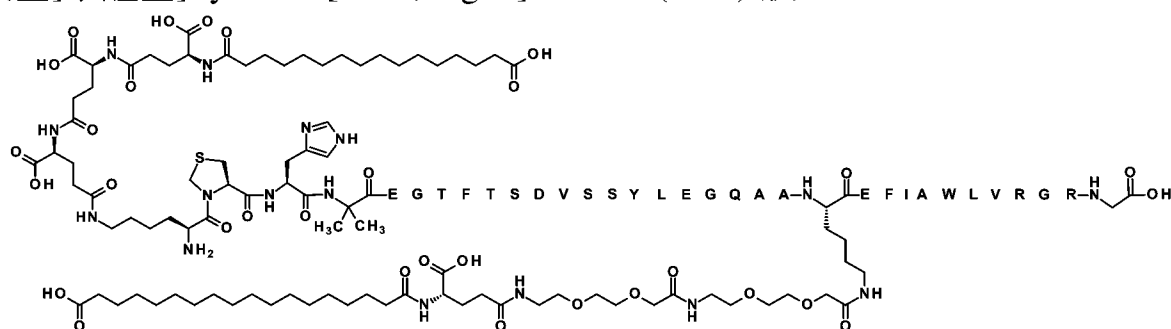
## LCMS

所計算的質量：M/3 = 1681.54; M/4 = 1261.40; M/5 = 1009.32

所發現的質量：M/3 = 1681.62; M/4 = 1261.46; M/5 = 1009.55

## 實例6

【0087】 N<sub>ε26</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N<sub>ε</sub>-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五烷胺基)丁醯基]胺基]丁醯基]胺基]丁醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式13；SEQ ID NO:8

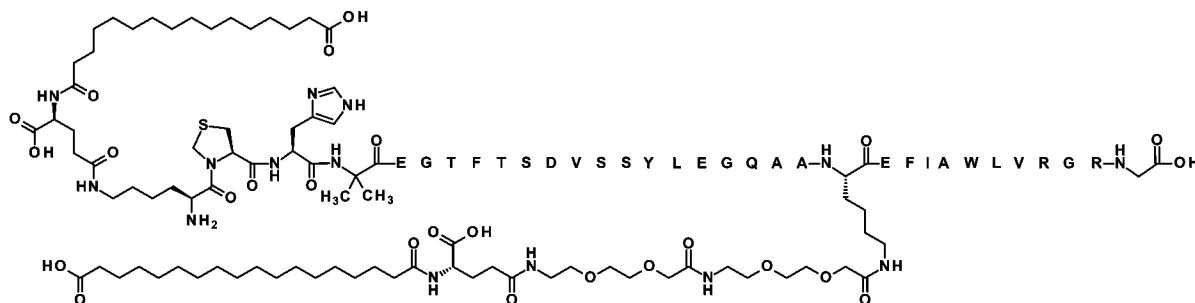
## LCMS

所計算的質量：M/3 = 1670.85; M/4 = 1253.39; M/5 = 1002.91

所發現的質量：M/3 = 1670.85; M/4 = 1253.40; M/5 = 1002.92

## 實例7

【0088】  $N_{\{26\}}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]- $N_{\{\epsilon\}}$ -[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五烷胺基)丁醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式14；SEQ ID NO:9

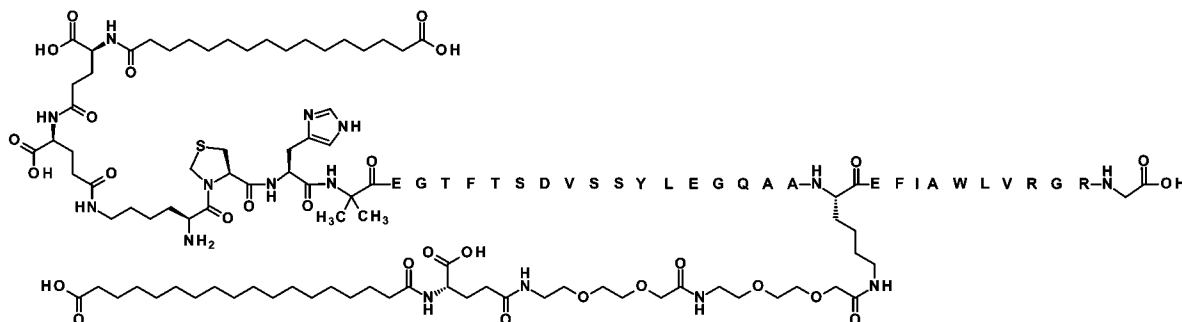
LCMS

所計算的質量：M/3 = 1584.82; M/4 = 1188.87; M/5 = 951.29

所發現的質量：M/3 = 1584.82; M/4 = 1188.87; M/5 = 951.30

## 實例8

【0089】  $N_{\{26\}}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]- $N_{\{\epsilon\}}$ -[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五烷胺基)丁醯基]胺基]丁醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式15；SEQ ID NO:10

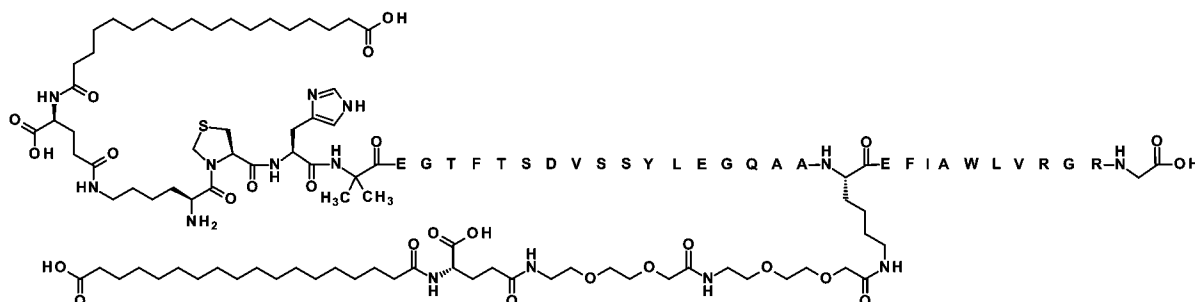
LCMS

所計算的質量：M/3 = 1627.84; M/4 = 1221.13; M/5 = 977.10

所發現的質量：M/3 = 1628.09; M/4 = 1221.07; M/5 = 977.28

### 實例9

【0090】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N<sub>{ε}</sub>-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式16；SEQ ID NO:11

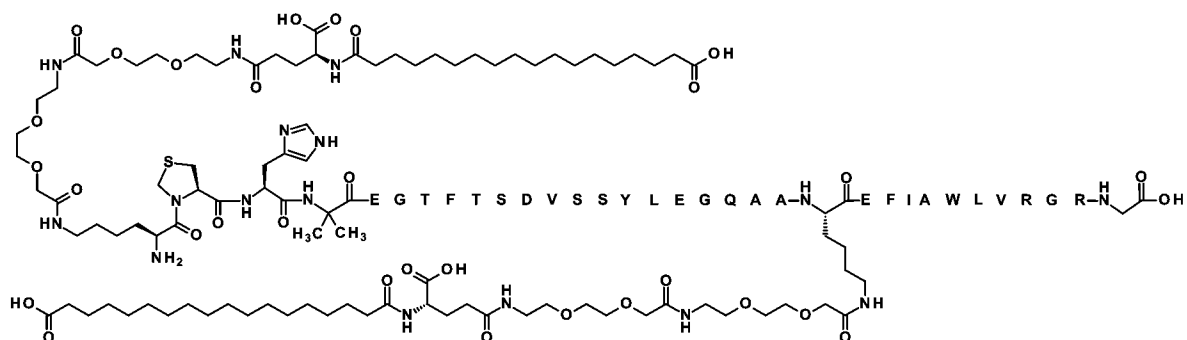
### LCMS

所計算的質量：M/3 = 1594.17; M/4 = 1195.87; M/5 = 956.90

所發現的質量：M/3 = 1594.17; M/4 = 1195.88; M/5 = 956.91

### 實例10

【0091】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N<sub>{ε}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式17；SEQ ID NO:121

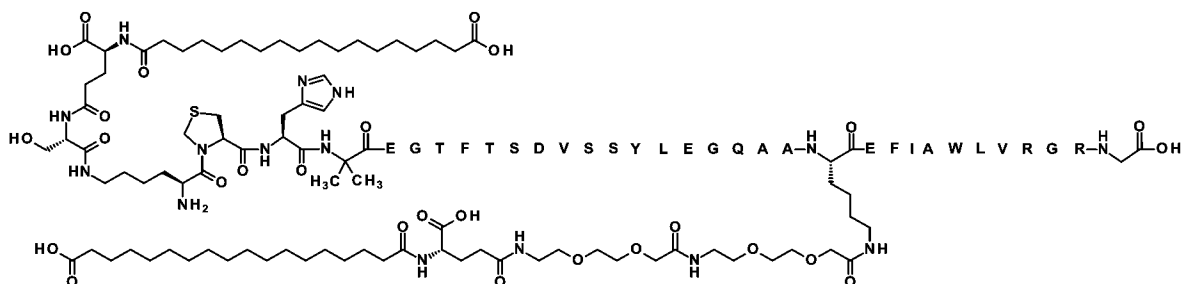
## LCMS

所計算的質量：M/3 = 1690.88; M/4 = 1268.41; M/5 = 1014.93

所發現的質量：M/3 = 1690.92; M/4 = 1268.43; M/5 = 1014.94

實例11

【0092】 N<sub>ε</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N<sub>ε</sub>-[(2S)-2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]-3-羥基丙醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式18；SEQ ID NO:13

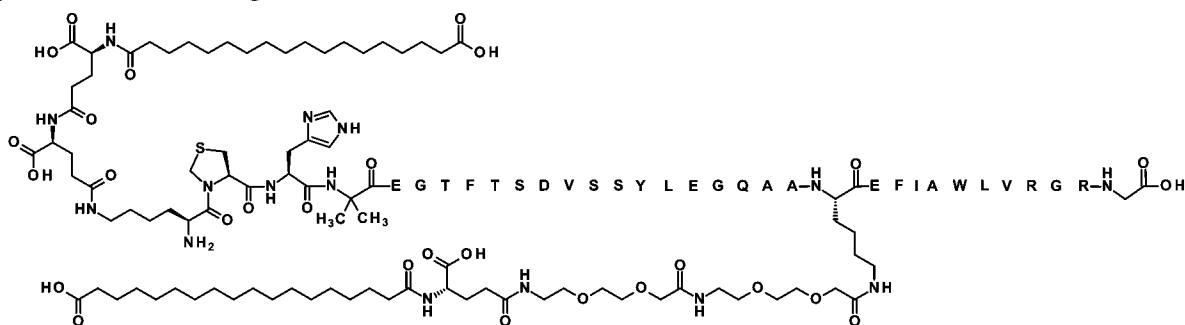
## LCMS

所計算的質量：M/3 = 1623.18; M/4 = 1217.63; M/5 = 974.31

所發現的質量：M/3 = 1623.18; M/4 = 1217.63; M/5 = 974.32

實例12

【0093】 N<sub>ε</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N<sub>ε</sub>-[(4S)-4-羧基-4-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]丁醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式19；SEQ ID NO:14

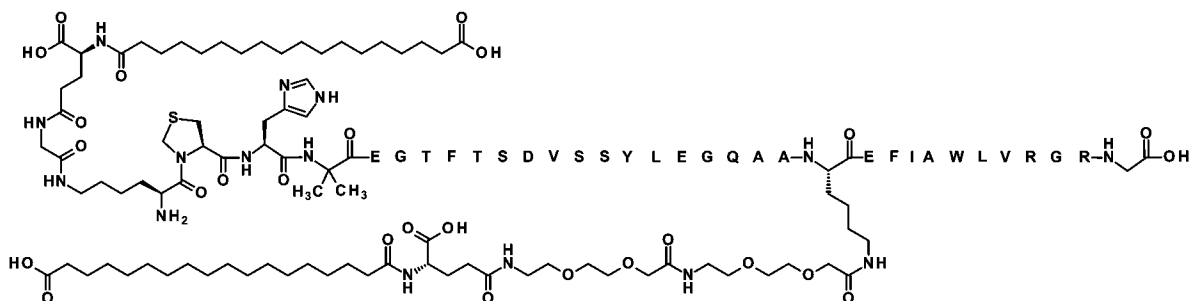
LCMS

所計算的質量：M/3 = 1637.18; M/4 = 1228.13; M/5 = 982.71

所發現的質量：M/3 = 1637.19; M/4 = 1228.14; M/5 = 982.72

### 實例13

【0094】 N<sub>ε</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N<sub>ε</sub>-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式20；SEQ ID NO:15

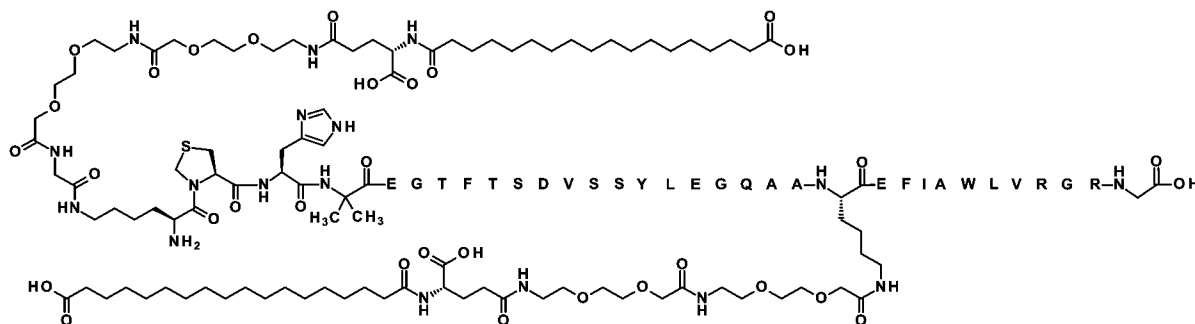
LCMS

所計算的質量：M/3 = 1613.17; M/4 = 1210.13; M/5 = 968.30

所發現的質量：M/3 = 1613.18; M/4 = 1210.13; M/5 = 968.31

#### 實例14

【0095】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N<sub>{ε}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式21；SEQ ID NO:16

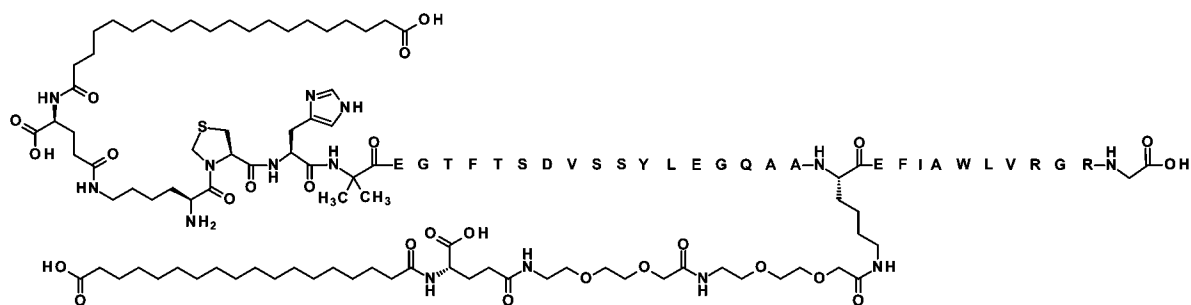
LCMS

所計算的質量：M/3 = 1709.89; M/4 = 1282.67; M/5 = 1026.33

所發現的質量：M/3 = 1709.89; M/4 = 1282.66; M/5 = 1026.34

#### 實例15

【0096】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N<sub>{ε}</sub>-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九醯基胺基)丁醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式22；SEQ ID NO:17

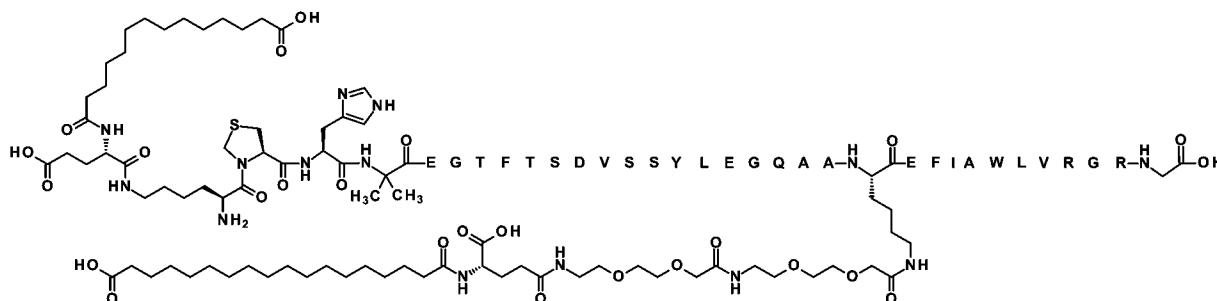
## LCMS

所計算的質量：M/3 = 1603.51; M/4 = 1202.88; M/5 = 962.51

所發現的質量：M/3 = 1603.43; M/4 = 1202.84; M/5 = 962.48

## 實例16

【0097】 N<sub>ε26</sub>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N<sub>ε</sub>-([(2S)-4-羧基-2-(13-羧基十三烷胺基)丁醯基]Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式23；SEQ ID NO:18

## LCMS

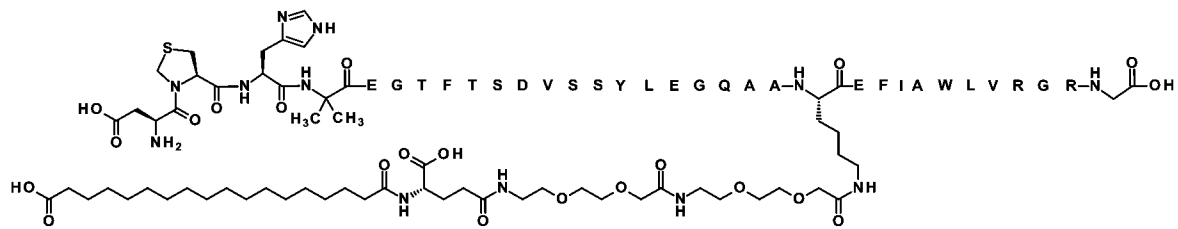
所計算的質量：M/3 = 1575.48; M/4 = 1181.86; M/5 = 945.69

所發現的質量：M/3 = 1575.40; M/4 = 1181.82; M/5 = 945.67

## 實例17

【0098】 N<sub>ε26</sub>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)

丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-Asp-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式24；SEQ ID NO:19

LCMS

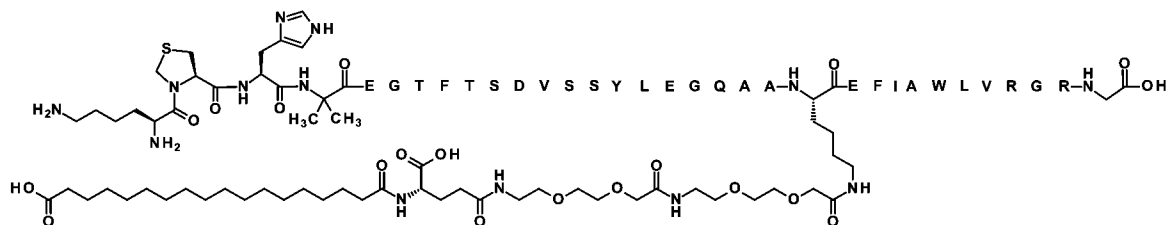
所計算的質量：M/2 = 2171.58; M/3 = 1448.05; M/4 = 1086.29

所發現的質量：M/2 = 2171.56; M/3 = 1448.06; M/4 = 1086.30

### 實例18

【0099】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)

丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式25；SEQ ID NO:20

LCMS

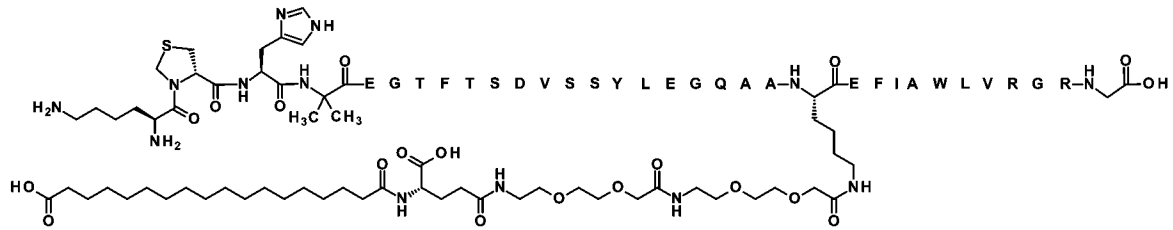
所計算的質量：M/3 = 1452.41; M/4 = 1089.55; M/5 = 871.84

所發現的質量：M/3 = 1452.34; M/4 = 1089.53; M/5 = 871.83

### 實例19

【0100】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)

丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-Lys-D-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式26；SEQ ID NO:21

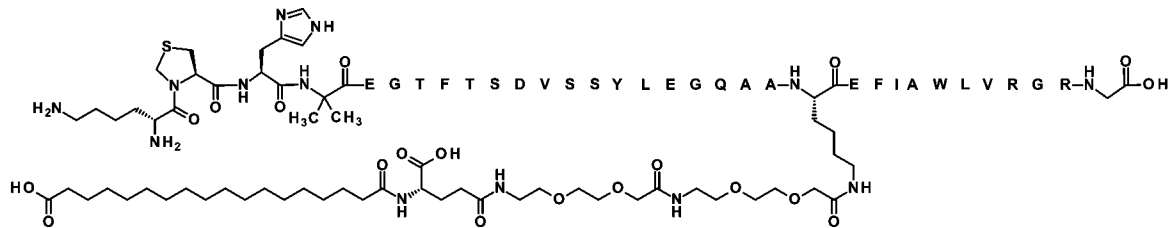
LCMS

所計算的質量：M/3 = 1452.41; M/4 = 1089.55; M/5 = 871.84

所發現的質量：M/3 = 1452.34; M/4 = 1089.53; M/5 = 871.84

## 實例20

【0101】 N{ε26}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-D-Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式27;SEQ ID NO:22

LCMS

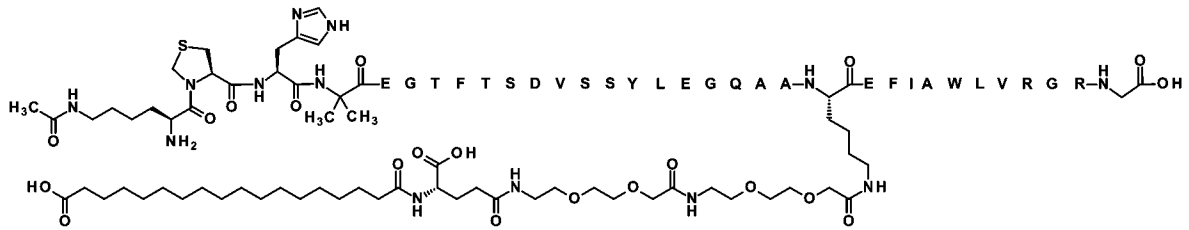
所計算的質量：M/3 = 1452.41; M/4 = 1089.55; M/5 = 871.84

所發現的質量：M/3 = 1452.34; M/4 = 1089.53; M/5 = 871.83

## 實例21

【0102】 N{ε26}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)

丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N{ε}-(乙醯基)Lys-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式28；SEQ ID NO:23

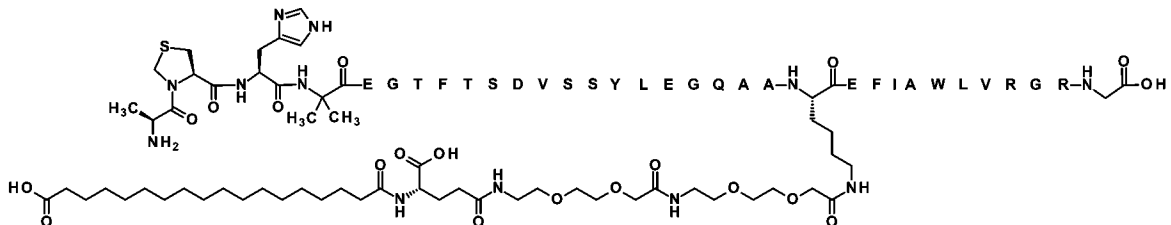
LCMS

所計算的質量：M/3 = 1466.41; M/4 = 1100.06; M/5 = 880.25

所發現的質量：M/3 = 1466.34; M/4 = 1100.02; M/5 = 880.24

## 實例22

【0103】 N{ε26}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-Ala-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式29；SEQ ID NO:24

LCMS

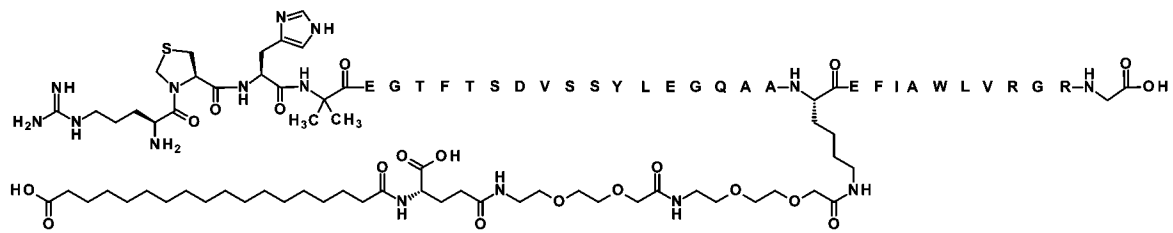
所計算的質量：M/3 = 1433.39; M/4 = 1075.29; M/5 = 860.43

所發現的質量：M/3 = 1433.33; M/4 = 1075.27; M/5 = 860.42

## 實例23

【0104】 N{ε26}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)

丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-Arg-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式30；SEQ ID NO:25

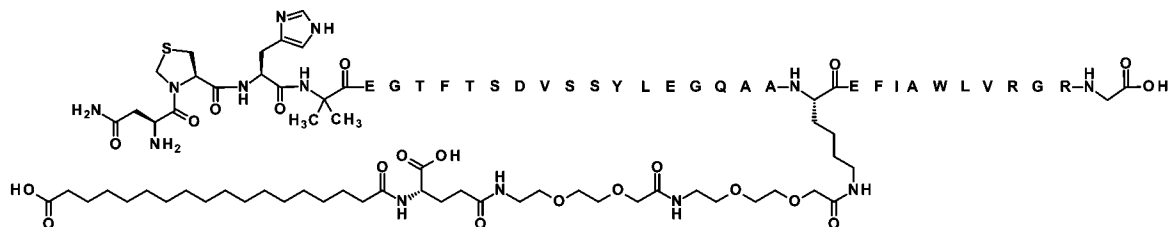
LCMS

所計算的質量：M/3 = 1461.74; M/4 = 1096.56; M/5 = 877.45

所發現的質量：M/3 = 1461.67; M/4 = 1096.52; M/5 = 877.43

## 實例24

【0105】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-Asn-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式31；SEQ ID NO:26

LCMS

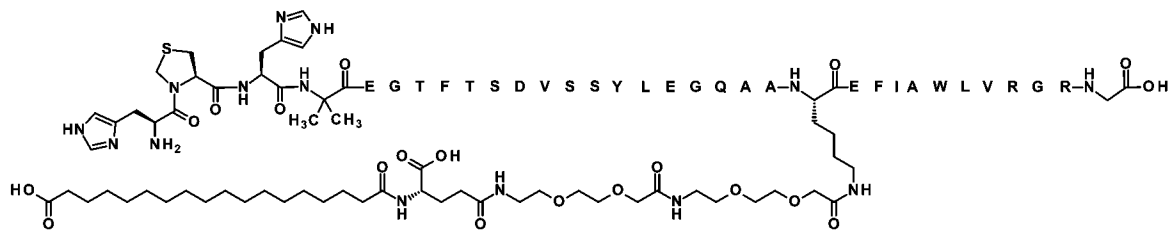
所計算的質量：M/3 = 1447.72; M/4 = 1086.04; M/5 = 869.03

所發現的質量：M/3 = 1447.67; M/4 = 1086.02; M/5 = 869.03

## 實例25

【0106】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)

丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-His-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式32；SEQ ID NO:27

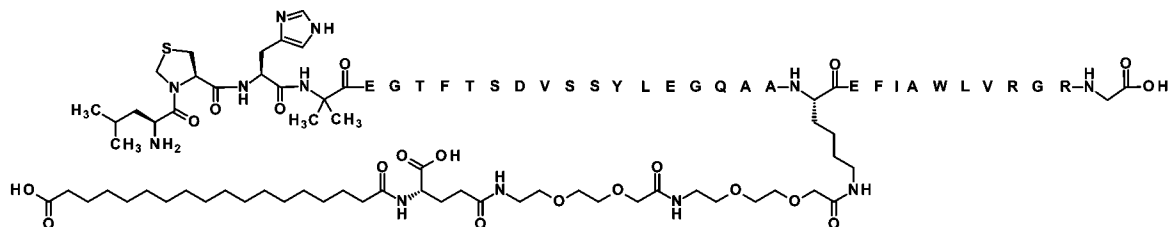
LCMS

所計算的質量：M/3 = 1455.39; M/4 = 1091.80; M/5 = 873.64

所發現的質量：M/3 = 1455.32; M/4 = 1091.77; M/5 = 873.63

### 實例26

【0107】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-Leu-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式33；SEQ ID NO:28

LCMS

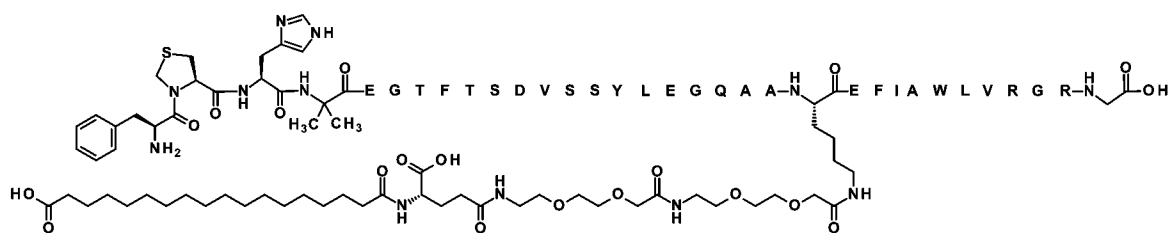
所計算的質量：M/3 = 1447.40; M/4 = 1085.80; M/5 = 868.84

所發現的質量：M/3 = 1447.34; M/4 = 1085.77; M/5 = 868.83

### 實例27

【0108】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)

丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-Phe-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式34；SEQ ID NO:29

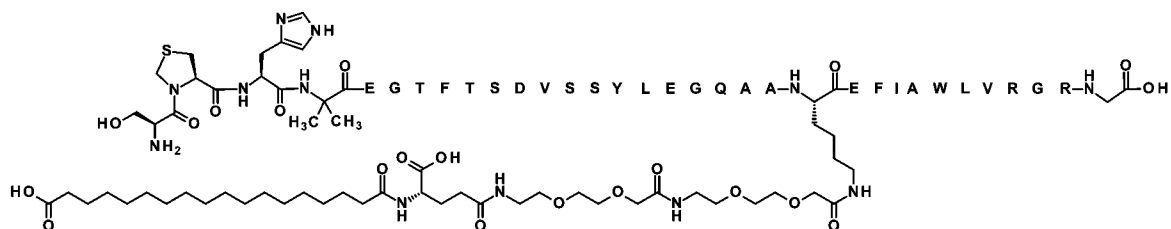
LCMS

所計算的質量：M/3 = 1458.73; M/4 = 1094.30; M/5 = 875.64

所發現的質量：M/3 = 1458.68; M/4 = 1094.27; M/5 = 875.63

### 實例28

【0109】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-Ser-Thz-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式35；SEQ ID NO:30

LCMS

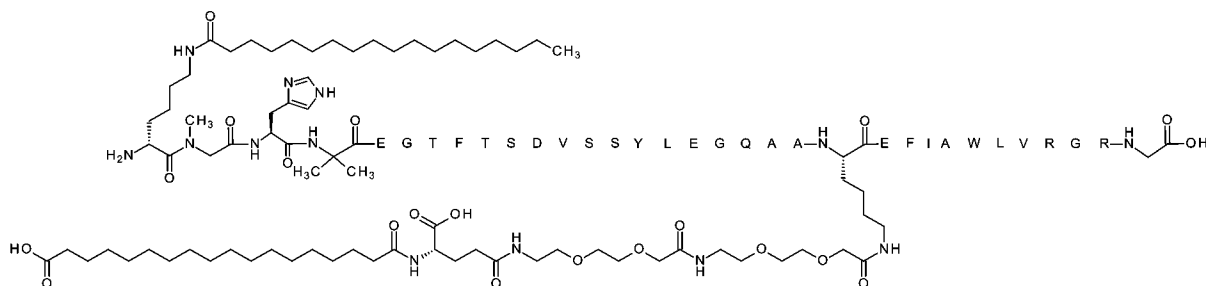
所計算的質量：M/3 = 1438.72; M/4 = 1079.29; M/5 = 863.63

所發現的質量：M/3 = 1438.66; M/4 = 1079.27; M/5 = 863.62

### 實例29-參考化合物

【0110】 N<sub>{ε26}</sub>-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)

丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]-N{ε}-(十八烷醯基)D-Lys-Sar-[Aib8,Arg34]-GLP-1-(7-37)-肽。



化學式36；SEQ ID NO:31

LCMS

所計算的質量：M/3 = 1526.50；M/4 = 1145.13；M/5 = 916.30

所發現的質量：M/3 = 1526.76；M/4 = 1145.32；M/5 = 916.46

### 用於測定轉化半衰期的一般方法

【0111】 進行該試驗，以研究本發明之前藥由前藥轉化為藥物的轉化半衰期。該轉化半衰期係於pH 7.4在37°C下培育時在活體外調查。

【0112】 肽儲存溶液係藉由將冷凍乾燥粉末溶解於PBS緩衝液中製備成目標200 μM。PBS緩衝液為沒有CaCl<sub>2</sub>與MgCl<sub>2</sub>的杜氏磷酸鹽緩衝液，gibco 14190-094調整至pH=7.4。用0.02 M HCl或0.02 M NaOH將肽儲存溶液的pH調整至7.4。將樣本填充至帶有固定插入物的安捷倫HPLC小瓶中。將小瓶蓋上蓋子以防止蒸發。HPLC小瓶在37°C下培養，且在2週內的不同時間點撤除樣本，在-80°C下快速冷凍，以及在-20°C下貯存直至分析。

【0113】 使用UPLC耦合到215 nm和MS(UPLC-UV-MS)的紫外線檢測進行樣本分析。將一個μl的樣本注射到帶有直接式進樣注射系統的Waters Acquity UPLC以及注射到Waters Acquity CSH C18管柱(1\*150mm)上，顆粒大小為1.7 μm，並保持在55°C下。使用二元溶劑管理器幫浦以流速100 μl/min遞送，其於水

中含有0.1%甲酸作為溶劑A，以及於乙腈中含有0.1%甲酸作為溶劑B。從0至4分鐘使用15至32% B，然後從4至54分鐘使用32至48% B進行梯度洗脫。

【0114】 通過MS確認前藥的同一性，且將在215 nm的UV信號的峰純度、面積%繪製為對時間的自然對數及斜率(k)係使用於計算第一階半衰期( $T_{1/2}$ ) =  $T_{1/2} = \text{Ln}(2)/k$ 。

### 實例30

【0115】 本發明化合物之前藥至藥物的轉化半衰期係如敘述於用於測定轉化半衰期的一般方法予以測定。結果係呈現於表3中。本發明所有化合物具有3.3日或更多的轉化半衰期。本發明化合物與驚人的高轉化半衰期相關。

表3：轉化半衰期

化合物	轉化半衰期[日]
化學式 8	7.3
化學式 9	3.5
化學式 10	5.6
化學式 11	3.6
化學式 12	6.8
化學式 13	7.1
化學式 14	6.2
化學式 15	6.4
化學式 16	6.1
化學式 17	7.9
化學式 18	7.0
化學式 19	5.5
化學式 20	6.7
化學式 21	7.1
化學式 22	5.0
化學式 23	6.4
化學式 24	9.8
化學式 25	9.7

化學式 26	3.7
化學式 27	8.3
化學式 28	11.1
化學式 29	11.9
化學式 30	7.8
化學式 31	3.3
化學式 32	6.3
化學式 33	9.5
化學式 34	11.2
化學式 35	9.1
化學式 36 (參考化合物)	2.5

### 用於測定終末半衰期的一般方法

**【0116】** 進行該測定法來研究以其游離形式投予的藥物的終末半衰期或研究作為前藥投予的藥物(即原型藥)的所觀測到的終末半衰期。在迷你豬中調查終末半衰期。

**【0117】** 三隻(3)哥廷根迷你豬(約25 kg)配備了兩個中心導管。一個導管用於靜脈給藥，例如10 nmol/kg (0.05 ml/kg)之測試化合物，其配製在適當的配方中，例如磷酸鹽、丙二醇以及聚山梨醇酯，pH 7.4，並用鹽水沖洗。給藥後，經由第二導管在預定時間點(0至3週)對血液取樣(0.8 ml)。將樣本離心並用0.2 ml血漿來進行生物分析。

**【0118】** 生物分析如下進行：血漿樣本用蛋白質沉澱法粉碎並用渦流LCMS進行了分析。使用測試化合物從相關物種中外加空白血清來製備校準劑，通常在0.5至500 nM的範圍內。將校準劑、血漿空白組以及研究樣本用3體積的乙醇沉澱，之後在4°C下以6300 rpm離心30分鐘。在觀察到更高的背景干擾的基質中，進行乙腈比例1：1的第二沉澱。用包含有1%甲酸的水來稀釋上清液，比例為1:2 (或1:1)。使用Cyclone渦流柱(TurboFlow Cyclone 0.5 x 50 mm, Thermo Fischer Scientific)通過渦流LCMS在室溫下以及Aeris肽3.6 μm XB-C18分析柱(2.1

x 50 mm，菲羅門)在60°C下分析樣本。使用流動相A(由含有1%甲酸與5%甲醇/乙腈(50/50)的milli-Q水所組成)以及流動相B(由含有1%甲酸與5% milli-Q水的甲醇/乙腈(50/50)所組成)進行梯度洗脫。將QExactive Plus質譜儀用作偵測器在單離子監測模式下使用。使用線性校準曲線（權重1/x<sup>2</sup>）計算血漿樣本中的濃度。

【0119】 評估測試化合物的血漿濃度(與時間對比)輪廓，且使用WinNonlin Phoenix 64（版本8.10，CERTARA）通過非房室分析(NCA)來估計標準藥代動力學參數。使用最合適模型優化R<sup>2</sup>以估計終末半衰期及/或所觀測到的終末半衰期。建立模型以符合使用NMLE添加到Phoenix 64（版本8.10，CERTARA）的數據。

### 實例31

【0120】 終末半衰期及/或所觀測到的終末半衰期如敘述於用於測定終末半衰期之一般方法予以測定。以其游離形式投予的索馬魯肽在迷你豬中之終末半衰期為69小時。本發明兩種化合物以及參考化合物之所觀測到的終末半衰期呈現於表4。本發明化合物之所觀測到的終末半衰期(釋放的索馬魯肽)為至少100小時。本發明化合物與驚人的高所觀測到的終末半衰期相關，且這構成了本文聲稱的前藥技術概念的證明。

表4：在迷你豬中所觀測到的終末半衰期

化合物	所觀測到的終末半衰期[小時]
測試 1	154
測試 2	121
化學式 36 (參考化合物)	78

### 用於測定口服生物有效性的一般方法

【0121】 進行該測定法是為了測定化合物的口服生物有效性。該測定法根

第 56 頁，共 59 頁(發明說明書)

據相關藥理動力學參數與血漿濃度曲線的描述來測定在比格犬口服投予後測試化合物的暴露。

**【0122】** 製備用於口服投予的錠劑：包含有用於本文所述分析的測試化合物的錠劑為基於SNAC的速釋錠劑。測試化合物被噴霧乾燥為中性鈉鹽(pH 7 - 8)。乾式造粒係透過在Gerteis MINI-PACTOR上進行輥壓來進行。包含3 mg測試化合物、300 mg鈉N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(SNAC)以及7.7 mg硬脂酸鎂的錠劑在Kilian Style One使用7.2x12 mm打孔機製造。

**【0123】** 口服投予後的吸收測定：在研究開始時，使用八隻(8)雄性比格犬，其年齡1至5歲且體重約10至12 kg。犬隻分組飼養於圍欄中（12小時光照：12小時黑暗），並每天個別且限制性地飼餵一次Royal Canin中型成犬食物(中國分公司之Royal Canin產品，或丹麥之Brogaarden A/S)。當可能時，允許每日運動及團體社交。將犬隻用於在連續給藥之間具有適合清除期的重複藥物動力學研究。在開始第一次藥物動力學研究之前，給予適當的適應期。動物之所有處理、給藥及血液取樣係由經訓練之技術人員進行。在研究之前，使犬隻禁食過夜，並在給藥後禁食0至4小時。此外，在給予劑量前1小時直至給予劑量後4小時，犬隻被限制只能飲水，但除此之外在整個期間可隨意用水。

**【0124】** 用以下方式投予含有測試化合物之錠劑：投予錠劑之前10分鐘，皮下給予犬隻大約3 nmol/kg的SEQ ID NO:32。將錠劑放於犬隻之嘴後方以防止咀嚼。接著合上嘴，並透過注射器供予10 mL或50 mL自來水，以促進吞嚥錠劑。在預定時間點對血液取樣直至投藥後336小時以充分覆蓋前藥之完全血漿濃度-時間吸收曲線輪廓。對於各血液取樣時間點，將大約1.2 mL之全血收集在1.5 mL之塗佈有EDTA的管子中，且輕輕地轉動管子以允許樣本與EDTA混合。接著，將血液樣本保持在冰上直至離心(4分鐘，4°C，4000 rpm)。將血漿吸至乾冰上的細微管中，並保持在-20°C直至分析。血液樣本係視情況而定進行採集，例如前2

小時從前腿頭靜脈中之venflon，接著在其餘時間點用注射器從頸靜脈（前幾滴允許從venflon排出，以避免來自樣本中venflon之肝素鹽水）。

**【0125】** 生物分析如下進行：測試化合物的血漿濃度通過血漿蛋白沉澱法進行測定，並通過液相色譜-質譜法(LC-MS)進行分析。通過用分析物外加空白犬血清來製備校準劑，以達到通常範圍為2至200 nM的最終濃度。通過添加3體積的乙醇，然後在4°C下以4000 rpm離心1小時，藉由蛋白質沉澱來製備校準劑、血漿空白組或研究樣本用於LC-MS。將上清液注入LC-MS系統之前，用2體積的含1%甲酸的Milli-Q水稀釋上清液。所使用的系統是來自Thermo Scientific（Waltham，麻薩諸塞州，美國）的Transcend II接口模組SRD3200系統，其與來自Thermo Scientific的Orbitrap Exploris 240質譜儀耦合。LC配備了Cyclone柱(CH-953288，Thermo Scientific)作為一維捕集柱，且Poroshell 120 SB-C18 2.7 μm作為分析柱(2.1 x 50 mm從安捷倫，聖塔克拉拉，加利福尼亞州，美國)。裝載幫浦的流動相組成物如下：流動相A由95% milli-Q水、2.5%乙腈、2.5 %甲醇以及0.1%甲酸組成；流動相B由47.5%乙腈、47.5%甲醇、5% milli-Q水以及0.1%甲酸組成。將感興趣的分析物以30% B的渦輪流量柱負載至二維分析柱。使用流動相A(95% milli-Q水、2.5%乙腈、2.5 %甲醇及0.1%甲酸)以及流動相B(47.5%乙腈、47.5%甲醇、5% milli-Q水及0.1%甲酸)在洗脫幫浦上進行梯度洗脫，在0.25分鐘內從0%流動相B至70%流動相B，且在1.17分鐘內從70%流動相B至80%流動相B，然後在1.17分鐘內從80%流動相B至95%流動相B。Orbitrap Exploris 240在具有平行反應監測(PRM)掃描模式的正離子模式下運行。使用線性校準曲線（權重1/x<sup>2</sup>）計算血漿樣本中測試化合物的濃度以測定最大血漿濃度(C<sub>max</sub>)。分析物的品質控制樣本也包含在內。校準劑及品質控制樣本中的標稱濃度與計算濃度之間的偏差低於15%，且LLOQ樣本低於20%。使用WinNonlin Phoenix 64（版本8.10，CERTARA）通過非房室分析(NCA)評估測試化合物血漿濃度(與時間對比)

輪廓並估計標準藥代動力學參數。結果報導為劑量校正血漿濃度(與時間對比)輪廓以及劑量校正最大血漿濃度(C<sub>max</sub>/劑量)與劑量校正曲線下面積(AUC/劑量)。

### 實例32

【0126】 口服生物有效性係如敘述於用於測定口服生物有效性的一般方法予以測定。本發明兩種化合物以及參考化合物的相關藥代動力學參數呈現於表5。本發明化合物與驚人的高C<sub>max</sub>/劑量相關。本發明兩種化合物以及參考化合物的劑量校正血漿濃度(與時間對比)輪廓 呈現於圖1。本發明化合物與劑量標準化血漿濃度輪廓測定的驚人的高暴露相關。本發明化合物與驚人的高口服生物有效性相關。

表5：比格犬口服給藥後的藥代動力學參數

化合物	C <sub>max</sub> /劑量[kg/L]	AUC/劑量[kg*hr/L]
測試 1	0.35	24.0
測試 2	0.32	24.2
化學式 36 (參考化合物)	0.10	1.6

### 【符號說明】

無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing dtdVersion="V1_3" fileName="FCP069448.SEQ.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-05-
12">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>112117140</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-05-09</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>210092W001</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>EP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>22172545.0</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-05-10</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">丹麥商諾佛·儂迪克股份有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Novo Nordisk A/S</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">前藥及其用途</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>31</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>31</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..31</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>31</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..31</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q2">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..31</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q5">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q6">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q7">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q8">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q9">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q11">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q12">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Dab</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q17">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q18">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q19">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Orn</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>

```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q21">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q22">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q23">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q24">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q25">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier id="q26">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - D-Thz</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q27">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q29">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q30">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q31">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q32">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q33">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q34">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q35">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q37">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q38">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q39">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q40">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q41">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFI AWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>

```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q42">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q43">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q44">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q45">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q46">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q47">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFI AWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q48">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q49">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q50">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q51">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q52">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q53">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q54">
```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q55">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q56">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q57">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier id="q58">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q59">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q60">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q61">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q62">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q63">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q64">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q65">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q66">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>  
  <INSDQualifier id="q67">  
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>  
    <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>  
  </INSDQualifier>  
</INSDFeature_qual>  
</INSDFeature>  
<INSDFeature>  
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>  
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>  
  <INSDFeature_qual>  
    <INSDQualifier id="q68">  
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>  
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>  
    </INSDQualifier>  
  </INSDFeature_qual>  
</INSDFeature>  
<INSDFeature>  
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>  
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>  
  <INSDFeature_qual>  
    <INSDQualifier id="q69">  
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>  
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>  
    </INSDQualifier>  
  </INSDFeature_qual>  
</INSDFeature>  
<INSDFeature>  
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>  
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>  
  <INSDFeature_qual>  
    <INSDQualifier id="q70">  
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>  
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>  
    </INSDQualifier>  
  </INSDFeature_qual>  
</INSDFeature>  
<INSDFeature>  
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q71">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q72">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q73">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q74">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q75">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q76">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q77">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q78">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q79">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q80">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q81">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q82">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q83">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q84">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q85">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q86">

```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q87">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q88">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q89">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q90">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q91">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q92">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>

```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q93">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q94">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q95">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="18" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q96" >
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q97" >
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q98" >
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q99">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q100">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q101">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  </INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q102">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q103">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q104">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q105">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>

```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q106">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q107">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q108">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q109">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q110">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q111">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q112">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q113">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - D-Thz</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q114">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q115">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q116">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFI AWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q117">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q118">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - D-Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q119">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q120">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q121">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q122">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q123">

```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q124">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q125">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q126">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
```

```

<INSDQualifier id="q127">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q128">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q129">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q130">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q131">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q132">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```

    <INSDQualifier id="q133">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q134">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q135">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>

```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q136">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q137">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q138">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q139">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q140">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q141">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q142">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q143">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q144">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q145">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q146">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q147">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q148">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 28" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q149">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q150">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q151">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q152">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q153">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LXH XEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q154">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q155">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q156">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q157">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q158">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q159">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q160">

```

```
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Thz</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q161">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q162">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q163">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q164">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>polypeptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q165">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted D-
Lys</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q166">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Sar</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q167">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Aib</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q168">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Substituted Lys</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q169">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XXHXEGTFTSDVSSYLEGQAAXEFIAWLVRGRG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
```

</SequenceData>  
</ST26SequenceListing>

**【發明申請專利範圍】**

**【請求項1】** 一種包括式I的化合物：

X-Y-Z (式I)

其中X為胺基酸；

其中Y係選自由Thz及D-Thz所組成之群組；

其中Z包括GLP-1多肽；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醯胺。

**【請求項2】** 如請求項1所述的化合物，其中X係選自由以下所組成之群組：

Ala、Arg、Asn、Asp、His、Leu、Lys、D-Lys、Phe、Ser、Orn及Dab。

**【請求項3】** 如請求項1至2中任一項所述的化合物，其中該GLP-1多肽的N端胺基團係經醯胺鍵鏈結至Y。

**【請求項4】** 如請求項1至3中任一項所述的化合物，其中該GLP-1多肽的N端殘基為His。

**【請求項5】** 如請求項1至4中任一項所述的化合物，其中該GLP-1多肽為GLP-1類似物，當與GLP-1(7-37)(SEQ ID NO：1)相比時其具有最多2個胺基酸變化。

**【請求項6】** 如請求項1至5中任一項所述的化合物，其中Z為索馬魯肽。

**【請求項7】** 如請求項1至6中任一項所述的化合物，其中X攜帶取代基，其條件為若X攜帶取代基，則X係選自由以下所組成之群組：Lys、D-Lys、Dab及Orn。

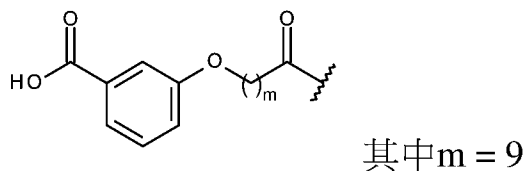
**【請求項8】** 如請求項7所述的化合物，其中該取代基包括具有遠端羧酸的親脂性部分。

**【請求項9】** 如請求項8所述的化合物，其中該具有遠端羧酸的親脂性部分為化學式1或化學式2：

化學式1：

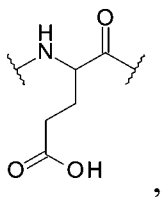


化學式2：

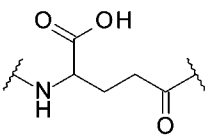


【請求項10】如請求項7至9中任一項所述的化合物，其中該取代基包括選自由以下所組成之群組的部分：化學式3及化學式4：

化學式3：



化學式4：



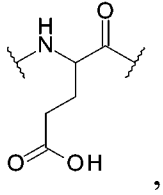
【請求項11】如請求項7至10中任一項所述的化合物，其中該取代基為式II：

$A_5-A_4-A_3-A_2-A_1-*$  (式II)

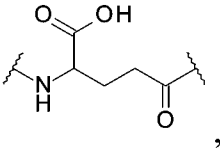
其中\*表示附接至X的點；

其中 $A_1$ 係選自以下所組成之群組：化學式3、化學式4、化學式5、化學式6及化學式7，或不存在：

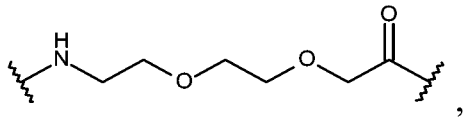
化學式3：



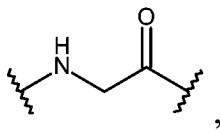
化學式4：



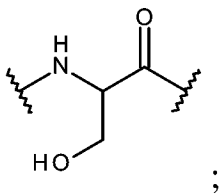
化學式5：



化學式6：



化學式7：

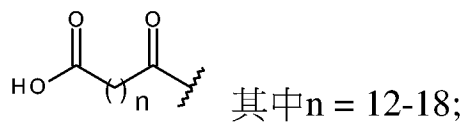


其中A<sub>2</sub>及A<sub>3</sub>每一者係個別地選自由以下所組成之群組：化學式3、化學式4，及化學式5，或不存在；

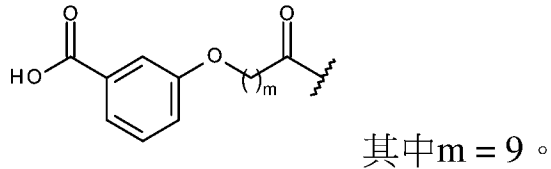
其中A<sub>4</sub>為化學式3或化學式4；

其中A<sub>5</sub>係選自由以下所組成之群組：化學式1及化學式2：

化學式1：



化學式2：



【請求項12】如請求項11所述的化合物，其中該殘基  $A_5$ 、 $A_4$ 、 $A_3$ 、 $A_2$ 、 $A_1$  是經醯胺鍵互相鏈結。

【請求項13】如請求項1所述的化合物，其中該化合物係選自由以下所組成之群組：化學式8、化學式9、化學式10、化學式11、化學式12、化學式13、化學式14、化學式15、化學式16、化學式17、化學式18、化學式19、化學式20、化學式21、化學式22、化學式23、化學式24、化學式25、化學式26、化學式27、化學式28、化學式29、化學式30、化學式31、化學式32、化學式33、化學式34及化學式35；或其醫藥學上可接受之鹽、酯或醯胺。

【請求項14】如請求項1至13中任一項所述的化合物，其是使用作為藥物。

【請求項15】如請求項1至14中任一項所述的化合物用於治療(i)糖尿病、(ii)肥胖症、(iii)非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及非酒精性脂肪肝炎(NASH)、(iv)心血管疾病、(v)神經退化性疾患、(vi)慢性腎臟疾病(CKD)、(vii)糖尿病腎病變(DKD)、(viii)週邊動脈疾病(PAD)、及/或(ix)心臟衰竭(HF)。

