202428309

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202428309 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：112150026 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 21 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/62 (2017.01)* *A61P9/00 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01) *A61P1/16 (2006.01)*
A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2022/12/22 歐洲專利局 22215958.4
2023/11/17 美國 18/512,512

(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：喬根森 賽西利 米雅 JOERGENSEN, CECILIE MIA (DK)；克魯斯 湯瑪斯 KRUSE, THOMAS (DK)；勞 賈斯佩 F LAU, JESPER F. (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：0 共 126 頁

(54)名稱

澱粉素受體促效劑

(57)摘要

本發明係有關一種包含澱粉素受體促效劑之化合物。本發明亦有關一種適於但不限於口服投予之醫藥組成物，其包含此化合物。該化合物及包含該化合物之醫藥組成物係可用於患有超重、肥胖症及相關合併症的個體之藥物治療。

The invention relates to a compound comprising an amylin receptor agonist. The invention also relates to a pharmaceutical composition, suitable for but not limited to oral administration, which comprises such a compound. The compound and pharmaceutical composition comprising it may be used for the medical treatment of subjects with overweight, obesity and associated co-morbidities.

20242810
20242810
專利案號：112150026

【發明摘要】

【中文發明名稱】　澱粉素受體促效劑

【英文發明名稱】　AMYLIN RECEPTOR AGONISTS

【中文】

本發明係有關一種包含澱粉素受體促效劑之化合物。本發明亦有關一種適於但不限於口服投予之醫藥組成物，其包含此化合物。該化合物及包含該化合物之醫藥組成物係可用於患有超重、肥胖症及相關合併症的個體之藥物治療。

【英文】

The invention relates to a compound comprising an amylin receptor agonist. The invention also relates to a pharmaceutical composition, suitable for but not limited to oral administration, which comprises such a compound. The compound and pharmaceutical composition comprising it may be used for the medical treatment of subjects with overweight, obesity and associated co-morbidities.

【指定代表圖】

無

【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】　澱粉素受體促效劑

【英文發明名稱】　AMYLIN RECEPTOR AGONISTS

【技術領域】

【0001】　本發明相關於具有澱粉素和降鈣素受體促效劑雙重作用的化合物。本發明亦相關於適合但不限於口服投予的醫藥組成物，其包含上述化合物。該化合物和包含其之醫藥組成物可用於以下個體之藥物治療：超重或肥胖，具有或不具相關合併症；糖尿病、心血管疾病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、及認知障礙例如阿茲海默症引起的認知障礙。

【先前技術】

【0002】　超重及肥胖是身體脂肪的異常或過度累積而對個體的整體健康構成風險。身體質量指數(BMI)超過25被分類為超重，而BMI超過30被分類為肥胖。肥胖症是許多嚴重疾病的主要危險因素，包含第2型糖尿病及其相關的合併症，及心血管疾病諸如心臟病及中風，它們是全球主要的死亡原因。世界衛生組織(WHO)現在已認知到肥胖已然成為流行病問題，甚至在兒童中也是如此。據報導，2016年全球有19億成年人肥胖；據報導，2019年全球有3,830萬名5歲以下兒童肥胖。根據世界衛生組織，全世界有4.22億人口患有糖尿病，且每年有160萬人直接死於糖尿病。因此，個人和社會都有很大的動力去預防及/或治療肥胖症。

【0003】　當僅飲食和運動不足以將肥胖者的身體質量指數(BMI)降低至可接受的程度時，已證實使用醫藥品諸如利拉魯肽(liraglutide)、司馬魯肽(semaglutide)、奧利司他(orlistat)和納曲酮-安非他酮(naltrexone–bupropion)治療，可使體重減輕。儘管如此，已證實在許多情況下減重手術仍是必要的。就長期性

減重而言，減重手術目前是最有效的治療方法，但它是一種涉及患者的高風險及高昂費用之侵入性手術。因此，有效且最低侵入式治療將是肥胖治療的長足進步。

【0004】 澱粉素(amylin)是一種在胰臟乙型(β)細胞中與胰島素一起分泌之具37個胺基酸的多肽荷爾蒙。內源性澱粉素的半生期大約是15-20分鐘。其在幾個不同的器官系統中發揮作用，主要是經由澱粉素受體1-3 (AMYR1-3)發揮作用。澱粉素是一種健康及疾病中重要的能量代謝調節劑，可抑制升糖素分泌、延緩胃排空、發出飽腹感及抑制食慾的訊號。也有其他澱粉素作用的報導，諸如對心血管系統及骨骼的作用。

【0005】 臨床研究已顯示出澱粉素受體促效劑可有用於治療超重、肥胖症、第1型糖尿病及/或第2型糖尿病。目前，市場上有一種產品(Symlin®)含有澱粉素受體促效劑（醋酸普蘭林肽）作為活性醫藥成分。Symlin®是一種用於皮下給藥的醫藥製劑，其被批准用於使用基礎胰島素及餐食胰島素之第1型或第2型糖尿病患者，所述患者儘管進行了最佳的胰島素治療，但未能實現所要的血糖控制。普蘭林肽在超重及肥胖患者中的使用也在臨床上進行了研究。普蘭林肽的生物半衰期很短（不到1小時），需要每天給藥三次。因此，接受普蘭林肽治療之患者的普蘭林肽血漿含量會有較大的晝夜差異。

【0006】 澱粉素受體促效劑卡格林肽(cagrilintide)與GLP-1受體促效劑司馬魯肽(semaglutide)的固定劑量組合目前正在研究用於治療超重及肥胖(Lancet 2021; 397: 1736–48)。正在研究的藥物產品是用於皮下使用的單獨液體醫藥製劑。臨床試驗已顯示出，與最大核准劑量的司馬魯肽單一療法相較，司馬魯肽與卡格林肽的組合在肥胖患者中導致更大的體重減輕，且不會導致副作用顯著惡化。雖然司馬魯肽已成功配製用於口服投予，但卡格林肽可能不一定為此投予途徑提供足夠的生物有效性。因此，用於單一療法或與司馬魯肽(但不限於此)組合的另

一可口服澱粉素受體促效劑可能被證明是有用的。

【0007】 儘管目前的治療選擇及研究藥物提供了希望，但患有超重及肥胖及/或相關合併症的個體可能最希望接受可注射醫藥調配物或具有適度功效的藥物治療。本領域仍需要更有效的藥物，其不會同時導致成比例增加的副作用程度且適合口服投予。因此，本發明之一目的是提供具有適合口服投予的生物有效性之澱粉素受體促效劑。

【發明內容】

【0008】 上述目的藉由本發明的各態樣來實現。另外，本發明亦可解決其他問題，這將從示例性實施例的揭示中顯而易見。

【0009】 在本發明之一態樣中提供一種澱粉素受體促效劑，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽：

$AX_2X_3LX_5TX_7QTX_{10}RLAEFLHHX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}FGX_{25}IX_{27}X_{28}X_{29}TX_{31}VGX_{34}X_{35}TX_{37}$，

其中

X_2為S或G

X_3為N、H、S、Q、A或E

X_5為A或S

X_7為A或L

X_{10}為Q或A

X_{19}為S或不存在

X_{20}為S或不存在

X_{21}為D、E或不存在

X_{22}為N、P或不存在

X_{25}為A、K或P

X_{27}為L或P

X_{28}為S或P

X_{29}為S或P

X_{31}為D或E

X_{34}為S或P

X_{35}為N、D或E

X_{37}為Y或P，

其中該胜肽包含C-端醯胺。

【0010】 在一實施例中，該澱粉素受體促效劑之胜肽為澱粉素類似物。根據式I的澱粉素受體促效劑可被認為是一種經修飾之人類澱粉素類似物，其不具有通常在天然人類澱粉素中跨越位置2至7處的雙硫橋鍵。因此，在一較佳實施例中，本發明的澱粉素受體促效劑不包含雙硫橋鍵。儘管普遍認為澱粉素中完整的環結構對於其完整的生物活性是必要的(ACS Pharmacol. Transl. Sci. 2018, 1, 32.49)，但本發明人驚訝地發現式I的化合物仍然有效。澱粉素受體促效劑包含在位置1處具有丙胺酸(Ala，A)、在位置4處具有白胺酸(Leu，L)和在位置6處具有蘇胺酸(Thr，T)的胜肽。此外，該胜肽包含位置2之絲胺酸(Ser，S)或甘胺酸(Gly，G)、在位置3之天門冬胺酸(Asn，N)、組胺酸(His，H)、絲胺酸(Ser，S)、麩醯胺酸(Gln，Q)、丙胺酸(Ala,A)或麩胺酸(Glu，E)、在位置5之丙胺酸(Ala，A)或絲胺酸(Ser，S)，以及在位置7之丙胺酸(Ala，A)或白胺酸(Leu，L)。此外，此胜肽在位置8處包含麩醯胺酸(Gln，Q)。不受任何特定理論的束縛，一般相信在該胜肽的N端序列處引入的取代允許該完整人類澱粉素類似物保留效力，同時不具有完整的環結構。因此，根據式I的人類澱粉素類似物在位置9處維持蘇胺酸(Thr，T)、在位置11至13處分別維持精胺酸(Arg，R)、白胺酸(Leu，L)和丙胺酸(Ala，A)、

在位置15和16處分別維持苯丙胺酸（Phe，F）和白胺酸（Leu，L）、在位置18維持組胺酸（His，H）、在位置23和24處分別維持苯丙胺胺酸（Phe，F）和甘胺酸（Gly，G）、在位置26處維持異白胺酸（Ile，I）、在位置30處維持蘇胺酸（Thr，T）、在位置32和33處分別維持纈胺酸（Val，V）和甘胺酸（Gly，G），以及在位置36處維持蘇胺酸（Thr，T)。在沒有雙硫橋鍵的情況下保留完整的生物活性被認為是非常有利的，因為它能夠更穩健地產生澱粉素受體促效劑。進一步相信不具有雙硫橋鍵的化合物在用於皮下給藥的液體調配物中時，具有改善的穩定性。因此，在一實施例中，該澱粉素受體促效劑提供液體調配物之改善的穩定性。本發明人進一步發現，不具有雙硫橋鍵的化合物可在接近中性pH範圍下配製，這可有利於與具有相同或相似的較佳pH範圍的其他化合物共配製。

【0011】 根據式I的澱粉素受體促效劑在位置8處包含麩醯胺酸。本發明人已發現包含此取代的澱粉素受體促效劑對澱粉素和降鈣素受體均有高度效力(其EC_{50}值在低pM範圍內)。此外，包含該取代的化合物已被證明可有效減少大鼠的食物攝取量。因此，在一實施例中，根據式I的澱粉素受體促效劑在減少食物攝取方面提供改善的效果。

【0012】 在一實施例中，澱粉素受體促效劑為根據式I之化合物，其條件為位置21、31和35處的胺基酸中的至少二者為天冬胺酸或麩胺酸。本發明人觀察到SNAC調配物中的澱粉素受體促效劑在向犬類口給藥與後具有高度生物有效性。因此，在一實施例中，該澱粉素受體促效劑在口服投予中提供改善的生物有效性。

【0013】 在一實施例中，該澱粉素受體促效劑更包含一延長部分，其經由位置1處的丙胺酸(Ala，A)殘基或位置25處的離胺酸(Lys，K)殘基連接。本文所揭示的化合物與其天然配位體相較，展現出較長的半衰期。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑相對於投予間隔具有較長的生物半衰期，從而減少穩定態暴露的

變異性。

【0014】 在一實施例中，該澱粉素受體促效劑可展現出使其可作為藥物的多種特性，如本文所述。因此，本發明之一態樣相關於使用作為藥物的澱粉素受體促效劑。相關於澱粉素受體促效劑之一實施例係用於治療以下個體：其初始身體質量指數(BMI)為27或更高，諸如30或更高，視情況存在有至少一項與體重相關的合併症；患有糖尿病，視情況存在有至少一項與體重相關的合併症；患有心血管疾病；患有非酒精性脂肪性肝炎，及/或患有認知障礙，諸如阿茲海默症引起的認知障礙。

【0015】 本發明的進一步態樣相關於一種包含澱粉素受體促效劑和醫藥學上可接受的賦形劑之醫藥組成物。

【0016】 本發明的另一態樣係提供一種醫藥共組成物，其包含本文所揭示的澱粉素受體促效劑和一或多種胜肽，諸如但不限於胰島素胜肽、或GLP-1胜肽諸如但不限於司馬魯肽、利拉魯肽或替澤帕肽(tirzepatide)。

序列表

【0017】 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。

SEQ ID NO: 1係表示人類澱粉素(1-37)之胺基酸序列。

SEQ ID NO: 2-33係表示化合物2-43中的胜肽之胺基酸序列。

SEQ ID NO: 34係表示卡格林肽(cagrilintide)內之多肽主鏈的胺基酸序列。

SEQ ID NO: 35係表示普蘭林肽(pramlintide)內之多肽主鏈的胺基酸序列。

SEQ ID NO: 36係表示式1之胺基酸序列。

化合物編號	**SEQ ID NO**	
人類澱粉素之胜肽主鏈	1	KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGAILSSTNVGSNTY
化合物 2 之胜肽主鏈	5	ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP
化合物 3 之胜肽主鏈	2	ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP
化合物 4 之胜肽主鏈	3	ASHLSTAQTQRLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP

化合物 5 之胜肽主鏈	4	ASHLSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP
化合物 6 之胜肽主鏈	6	ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP
化合物 7 之胜肽主鏈	7	AGHLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP
化合物 8 之胜肽主鏈	6	ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP
化合物 9 之胜肽主鏈	6	ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP
化合物 10 之胜肽主鏈	8	AGSLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP
化合物 11 之胜肽主鏈	9	AGELSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP
化合物 12 之胜肽主鏈	10	ASNLATAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP
化合物 13 之胜肽主鏈	11	AGSLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP
化合物 14 之胜肽主鏈	5	ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP
化合物 15 之胜肽主鏈	12	AGSLSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP
化合物 16 之胜肽主鏈	13	AGELSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP
化合物 17 之胜肽主鏈	4	ASHLSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP
化合物 18 之胜肽主鏈	14	ASQLSTAQTQRLAEFLHHSSDNFGKILPPTDVGSNTP
化合物 19 之胜肽主鏈	15	ASQLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGKIPSSTDVGPDTP
化合物 20 之胜肽主鏈	5	ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP
化合物 21 之胜肽主鏈	2	ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP
化合物 22 之胜肽主鏈	16	ASQLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP
化合物 23 之胜肽主鏈	17	ASALSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP
化合物 24 之胜肽主鏈	18	ASQLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP
化合物 25 之胜肽主鏈	19	ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP
化合物 26 之胜肽主鏈	20	ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPNTP
化合物 27 之胜肽主鏈	21	ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSEPFGAIPSSTEVGPETP
化合物 28 之胜肽主鏈	3	ASHLSTAQTQRLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP
化合物 29 之胜肽主鏈	22	ASELSTAQTQRLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP
化合物 30 之胜肽主鏈	23	AGSLSTAQTQRLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP
化合物 31 之胜肽主鏈	3	ASHLSTAQTQRLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP
化合物 32 之胜肽主鏈	24	ASHLSTAQTQRLAEFLHHFGPILPPTDVGSETY
化合物 33 之胜肽主鏈	25	ASHLSTLQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP
化合物 34 之胜肽主鏈	26	ASHLSTLQTQRLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP
化合物 35 之胜肽主鏈	27	ASHLSTLQTQRLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP
化合物 36 之胜肽主鏈	28	ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTY
化合物 37 之胜肽主鏈	29	ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTY
化合物 38 之胜肽主鏈	30	ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTY
化合物 39 之胜肽主鏈	19	ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP
化合物 40 之胜肽主鏈	31	ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDPFGKIPSSTDVGPDTP
化合物 41 之胜肽主鏈	32	ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGKILPPTDVGSNTP
化合物 42 之胜肽主鏈	33	ASHLSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETY
化合物 43 之胜肽主鏈	4	ASHLSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP

【實施方式】

【0018】 請注意，所有標題和子標題在本文中僅出於方便起見而使用，不應以任何方式解釋為對本發明的限制。

【0019】 除非另外要求，否則本文提供的任何和所有實例或示例性語言(例如，“諸如”)的使用僅旨在更好地闡明本發明，並非對本發明的範圍構成限制。

【0020】 本文所揭示的化合物可為具有所希望性質的有效澱粉素受體促效劑，例如適合口服投予。本發明之第一態樣相關於一種澱粉素受體促效劑，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽：

$AX_2X_3LX_5TX_7QTX_{10}RLAEFLHHX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}FGX_{25}IX_{27}X_{28}X_{29}TX_{31}VGX_{34}X_{35}TX_{37}$，

其中X_2為S或G，X_3為N、H、S、Q、A或E，X_5為A或S，X_7為A或L，X_{10}為Q或A，X_{19}為S或不存在，X_{20}為S或不存在，X_{21}為D、E或不存在，X_{22}為N、P或不存在，X_{25}為A、K或P，X_{27}為L或P，X_{28}為S或P，X_{29}為S或P，X_{31}為D或E，X_{34}為S或P，X_{35}為N、D或E，X_{37}為Y或P，其中該胜肽包含C-端醯胺。

一般定義

【0021】 除非另有說明，否則本文使用的所有技術和科學術語具有與本發明所屬領域的普通技術人員通常所理解的相同含義。除非另有說明，本發明的實施採用本領域技術人員已知的化學、生物化學、生物物理學、分子生物學、細胞生物學、基因學、免疫學和藥理學的常規方法。

【0022】 術語「多肽」或「多肽序列」，在本文中用於指其包含經醯胺(或肽)鍵互相鏈結的二個或更多個胺基酸之一系列化合物。術語胜肽可與術語「多肽」及術語「蛋白質」交換使用。

【0023】 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「包含(comprises)」或「包含有(comprising)」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，該類似物可具有其他的胺基酸變化。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。

【0024】 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」可用於描述本發明之澱粉素受體促效劑。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。

【0025】 術語「衍生物」一般指經化學修飾之胜肽，其中一或多個取代基或延長部分共價連接至該胜肽的胺基酸序列，例如經由一鍵結連接至位置1處的丙胺酸(Ala，A)之α位置或連接至位置25處的離胺酸(Lys，K)之ε位置。

胺基酸

【0026】 胺基酸為含有胺基及羧酸基且視情況含有一或多個通常稱為側鏈之額外基團的分子。術語「胺基酸」包含正準胺基酸（其為基因編碼的）及非天然胺基酸。非天然胺基酸的非限制性實例為Aib(α-胺基異丁酸)和典型胺基酸的D-異構物。未說明光學異構體之多肽內的所有胺基酸殘基在本文中應理解為是指L-異構體(除非另外指明)。

受體促效劑

【0027】 「受體促效劑」或「促效劑」為一種配體，諸如一種結合並活化

生物受體以產生生物反應之化合物。完整的促效劑可以定義為引起與天然配體相同量級反應的促效劑（參見(例如) “Principles of Biochemistry “, AL Lehninger, DL Nelson, MM Cox，第二版，Worth Publishers, 1993，第763頁）。受體可被內源性促效劑（諸如內源性荷爾蒙）或外源性促效劑（諸如醫藥品）所活化。

澱粉素受體

【0028】 澱粉素受體促效劑可活化或促效降鈣素受體(CTR)及/或澱粉素受體(AMYRs)。澱粉素受體係由兩種成分的異二聚體所組成：降鈣素受體(CTR)及三種受體活性修飾蛋白(RAMP1–3)中之一者，導致三種可能的複合物AMYR1–3。除非另外指明，「澱粉素受體」至少是指澱粉素受體3 (AMYR3)。儘管如此，其他受體上的一些伴隨活性是可以預期的。

澱粉素受體促效劑

【0029】 本發明公開的化合物包括澱粉素受體促效劑。「澱粉素受體促效劑」可定義為能與澱粉素受體結合並能活化它的化學實體。在本發明的上下文中，「澱粉素受體促效劑」至少能夠結合並活化AMYR3複合物。該澱粉素受體促效劑也能活化降鈣素受體與AMYR1-2。

【0030】 內源性澱粉素受體促效劑的實例為人類澱粉素及人類降鈣素。人類澱粉素(SEQ ID No: 1)是37個胺基酸長的多胜肽，其具有醯胺化的C-端以及在半胱胺酸殘基2和7之間的雙硫鍵。醯胺化的C-端和雙硫橋鍵似乎對於澱粉素的完整生物活性都是必需的。外源性澱粉素受體促效劑的實例為普蘭林肽和卡格林肽(揭示於WO 2012/168432中)。

【0031】 在一較佳的實施例中，本發明的澱粉素受體促效劑為有效的澱粉素受體促效劑。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑為有效的澱粉素受體促效劑和有效的降鈣素受體促效劑。該澱粉素受體促效劑對澱粉素-3受體的體外效力可如實例4的測定法中所述來測量。該化合物之效力係可由其EC_{50}數值來描述。EC_{50}

係表示觀察到其最大作用之50%時之化合物濃度。EC_{50}數值越低，該化合物越有效。該澱粉素受體促效劑對降鈣素受體的體外效力可如實例4的測定法中所述來測量。

【0032】 在一實施例中，當如實例4的澱粉素-3受體效力測定法中所述進行測試時，本文所揭示的澱粉素受體促效劑具有EC_{50}值小於300 pM，諸如小於200 pM，諸如小於150 pM，較佳小於100 pM，諸如小於75 pM，甚至更佳小於50 pM，諸如小於40 pM，諸如小於30 pM，諸如小於20 pM，諸如小於10 pM，諸如小於7 pM，諸如小於5 pM，諸如小於3 pM，諸如小於2 pM。在一特定實施例中，當根據實例4之測定法測量澱粉素-3受體的體外效力時，該澱粉素受體促效劑具有EC_{50}值小於10 pM。

【0033】 在一實施例中，當如實例4的降鈣素受體效力測定法中所述進行測試時，本文所揭示的澱粉素受體促效劑具有EC_{50}值小於300 pM，諸如小於200 pM，諸如小於150 pM，較佳小於100 pM，諸如小於75 pM，甚至更佳小於50 pM，諸如小於40 pM，諸如小於30 pM，諸如小於20 pM，諸如小於16 pM，諸如小於10 pM，諸如小於7 pM，諸如小於5 pM，諸如小於3 pM，諸如小於2 pM。在一特定實施例中，當根據實例4之測定法測量降鈣素受體的體外效力時，該澱粉素受體促效劑具有EC_{50}值小於20 pM。

人類澱粉素類似物

【0034】 在一實施例中，該澱粉素受體促效劑之胜肽為澱粉素類似物。本文揭示之澱粉素受體促效劑包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽：

$AX_2X_3LX_5TX_7QTX_{10}RLAEFLHHX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}FGX_{25}IX_{27}X_{28}X_{29}TX_{31}VGX_{34}X_{35}TX_{37}$，

其中X_2為S或G，X_3為N、H、S、Q、A或E，X_5為A或S，X_7為A或L，X_{10}為Q或A，X_{19}為S或不存在，X_{20}為S或不存在，X_{21}為D、E或不存在，X_{22}為N、P或不

存在，X_{25}為A、K或P，X_{27}為L或P，X_{28}為S或P，X_{29}為S或P，X_{31}為D或E，X_{34}為S或P，X_{35}為N、D或E，X_{37}為Y或P，其中該胜肽包含C-端醯胺。

【0035】 在一實施例中，根據式I所示之澱粉素受體促效劑，其中X_2為S或G，X_3為H、S、Q或E，X_5為S，X_7為A，X_{10}為Q或A，X_{19}為S或不存在，X_{20}為S或不存在，X_{21}為D、E或不存在，X_{22}為N、P或不存在，X_{25}為A或P，X_{27}為L或P，X_{28}為S或P，X_{29}為S或P，X_{31}為D，X_{34}為S或P，X_{35}為N、D或E，及X_{37}為P。

【0036】 在一實施例中，根據式I所示之澱粉素受體促效劑，其中X_2為S或G，X_3為H、S、Q或E，X_5為S，X_7為A，X_{10}為Q或A，X_{19}不存在，X_{20}不存在，X_{21}不存在，X_{22}不存在，X_{25}為A或P，X_{27}為L或P，X_{28}為S或P，X_{29}為S或P，X_{31}為D，X_{34}為S或P，X_{35}為N、D或E，及X_{37}為P。

【0037】 在一實施例中，根據式I所示之澱粉素受體促效劑，其中X_2為S或G，X_3為H、S或E，X_5為S，X_7為A，X_{10}為Q或A，X_{19}不存在，X_{20}不存在，X_{21}不存在，X_{22}不存在，X_{25}為P，X_{27}為L，X_{28}為P，X_{29}為P，X_{31}為D，X_{34}為S，X_{35}為E，及X_{37}為P。

【0038】 在一實施例中，根據式I所示之澱粉素受體促效劑，其中$X_{27}X_{28}X_{29}$係選自LPP或PSS。

【0039】 在一實施例中，根據式I所示之澱粉素受體促效劑，其條件為在位置21、31及35處的胺基酸之至少二者為天門冬胺酸(Asp，D)或麩胺酸(Glu，E)。

【0040】 在一實施例中，位置2的胺基酸為甘胺酸(Gly，G)或絲胺酸(Ser，S)。

【0041】 在一實施例中，位置3的胺基酸為麩胺酸(Glu，E)、麩醯胺酸(Gln，Q)或組胺酸(His，H)。

【0042】 在一實施例中，位置5的胺基酸為絲胺酸（Ser，S）。

【0043】 在一實施例中，位置7的胺基酸為丙胺酸（Ala，A）。

【0044】 在一實施例中，位置10的胺基酸為丙胺酸（Ala，A）。

【0045】 在一實施例中，位置19的胺基酸為絲胺酸（Ser，S）或不存在。

【0046】 在一實施例中，位置20的胺基酸為絲胺酸（Ser，S）或不存在。

【0047】 在一實施例中，位置21的胺基酸為天門冬胺酸（Asp，D）或不存在。

【0048】 在一實施例中，位置22的胺基酸為天冬醯胺(Asn，N)、脯胺酸(Pro，P)或不存在。

【0049】 在一實施例中，位置25的胺基酸為脯胺酸（Pro，P）或丙胺酸（Ala，A）。

【0050】 在一實施例中，位置27的胺基酸為脯胺酸（Pro，P）或白胺酸（Leu，L）。

【0051】 在一實施例中，位置28的胺基酸為脯胺酸（Pro，P）或絲胺酸（Ser，S）。

【0052】 在一實施例中，位置29的胺基酸為脯胺酸（Pro，P）或絲胺酸（Ser，S）。

【0053】 在一實施例中，位置31的胺基酸為天門冬胺酸（Asp，D）。

【0054】 在一實施例中，位置34的胺基酸為絲胺酸（Ser，S）或脯胺酸（Pro，P）。

【0055】 在一實施例中，位置35的胺基酸為天門冬胺酸（Asp，D）、天門冬醯胺（Asn，N）或麩胺酸（Glu，E）。

【0056】 在一實施例中，位置37的胺基酸為脯胺酸（Pro，P）。

【0057】 在一態樣中提供一種澱粉素受體促效劑，其包含選自由SEQ ID NO: 2至33組成群組之胜肽。在一特定實施例中，該澱粉素受體促效劑包含選自下列任一者之胜肽：

AGELSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP (SEQ ID NO: 13)、

ASQLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP (SEQ ID NO: 16)、

ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP (SEQ ID NO: 19)。

【0058】 在一較佳實施例中，本文所揭示之澱粉素受體促效劑包含C-端醯胺，其被認為對於生物活性是必要的。在一實施例中，其中該澱粉素受體促效劑被認為是人類澱粉素類似物，其在C-端的酪胺酸被脯胺酸取代，其包含一醯胺基。在一較佳實施例中，該C-端醯胺的胺基為NH_2。

【0059】 在一實施例中，該澱粉素受體促效劑不包含完整的環結構。術語「環結構」意指將兩個或更多個胺基酸殘基彼此連接的任何官能基，諸如雙硫橋鍵。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑不包含雙硫橋鍵。就人類澱粉素及其類似物而言，術語「雙硫橋鍵」是指具有結構R–S–S–R′的官能基，亦可稱為「S S-鍵」。

【0060】 在一實施例中，該澱粉素受體促效劑不包含半胱胺酸殘基。

延長部分

【0061】 在一較佳實施例中，該澱粉素受體促效劑包含一延長部分，其也可稱為取代基。

【0062】 本文所用的術語「延長部分」是指具有半衰期延長特性的部分，且該延長部分可由一般式「A-B」或(A)-(B)表示，其中(A)是任選的連接子，且(B)是延長子。本文所使用的術語「延長子」是指能夠增加其所連接的胜肽的半衰期的分子。因此，術語「延長」係指的是半衰期的延長，而延長子或延長部分因此用作延長本文所揭示之澱粉素受體促效劑的半衰期的目的。

【0063】 本文所使用的術語「延長部分」或「取代基」意指一共價連接至一胜肽的部分。若取代基連接至一胜肽，則該胜肽係稱為「經取代」。當一取代基共價連接至一胜肽或胺基酸殘基時，該胜肽或胺基酸係稱為「攜帶」一取代基。

該取代基可包含一系列個別地定義的部分；該等部分可共同指稱為「取代基單元」。

【0064】 延長部分或取代基可與白蛋白形成非共價性共軛物，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作用，此係由於該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，該取代基或延長部分作為整體也可被稱為「白蛋白結合部分」，且該取代基或延長部分可被稱為具有「延長作用」。取代基可包含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」。因此，術語「取代基」也可稱為「側鏈」或「延長部分」。

【0065】 該延伸部分可包含在延伸子(B)和多胜肽連接點之間的部分，該部分可以稱為「連接子」(A)或「側鏈連接子」(A)。該連接子(A)可包含數個「連接子單元」。該連接子單元可經選擇，以使其改善該分子的整體性質，例如，以使其改善口服生物有效性、轉化半衰期或延長作用，從而改善口服投予化合物後的整體暴露輪廓。

【0066】 在具體實施例中，延長子(B)具有至少10個碳原子，或至少15、20、25、30、35或至少40個碳原子。在進一步具體實施例中，延長子可更包括至少5個雜原子，特別是O和N，例如至少7、9、10、12、15、17或至少20個雜原子，例如至少1、2或3個N-原子，及/或至少3、6、9、12或15個O-原子。

【0067】 在具體實施例中，白蛋白結合部分及/或延長部分是親脂性的，及/或在生理pH (7.4)下帶負電。

【0068】 白蛋白結合部分、延伸部分、延伸子或連接子可藉由醯化共價連接至該胜肽的位置1處的丙胺酸(Ala，A)殘基或位置25處的離胺酸(Lys，K)殘基，即分別經由其(白蛋白結合部分、延伸部分、延伸子或連接子)的羧酸基團與所述丙胺酸(α位置)或離胺酸(ε位置)的胺基之間形成的醯胺鍵。額外或替代的共軛化

學包括烷基化、酯形成或醯胺形成，或偶聯至半胱胺酸殘基，例如藉由馬來醯亞胺或鹵化乙醯胺(例如溴-/氟-/碘-)偶聯。

【0069】 除非另有說明，當提及離胺酸殘基的醯化時，應理解為是指其ε-胺基。除非另有說明，當提到位置1之丙胺酸殘基的醯化時，應理解為指其α-胺基。

【0070】 術語「脂肪酸」是指具有4至28個碳原子的脂族單-或二羧酸，其較佳為非支鏈的，且可為飽和或不飽和的。

【0071】 如上所述，延長部分可由一般式「A-B」或(A)-(B)表示，其中(A)為任選的「連接子」或「側鏈連接子」，且(B)為延長子。每一延長部分連接至該澱粉素受體促效劑的胜肽主鏈中位置1的丙胺酸殘基，或離胺酸殘基諸如位置25的離胺酸殘基。當連接子(A)存在時，該延長部分經由連接子(A)連接至該多肽主鏈。當連接子(A)不存在時，(B)連接至該多肽主鏈。

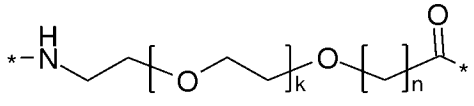
【0072】 在一實施例中，由式(A)-(B)表示的延長部分經由連接子(A)共價連接至位置1處的丙胺酸(Ala，A)的α位置或連接至位置25處的離胺酸(Lys，K)的ε位置，分別經由延長部分的羧酸基團與所述丙胺酸(α位)或離胺酸(ε位)的胺基之間形成的醯胺鍵。在一具體實施例中，該延長部分共價連接至位置1處的丙胺酸(Ala，A)的α位置(即胺基)。在另一具體實施例中，該延長部分共價連接至位置25處的離胺酸(Lys，K)的ε位置(即胺基)。在又一實施例中，當延長部分連接至位置1處的丙胺酸(Ala，A)時，位置25處的胺基酸為丙胺酸(Ala，A)或脯胺酸(Pro，P)。

【0073】 該側鏈連接子(A)可包括Ado、Aeep或Aeeep、磺醯胺、Trx、ε-Lys、Ahx、Glu、γGlu、Gly、Ser、Ala、Thr、及/或一鍵結。

【0074】 該可選的側鏈連接子(A)可包含至少一個由以下化學式表示的部分：

化學式1a: *-NH-$(CH_2)_2$-(O-(CH_2)]$_k$-O-$(CH_2)_n$-CO-*。

化學式1b:

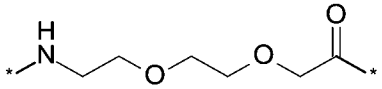


，

其中k為1-5範圍內的整數，且n為1-5範圍內的整數。當k=1且n=1，該連接子元件可稱為Ado，或8-胺基-3,6-二氧雜辛醯基，其可由以下化學式表示：

化學式2a: *-NH-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-CH_2-CO-* 。

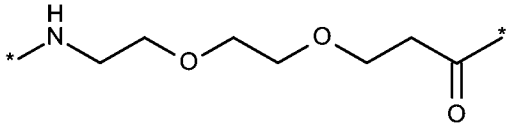
或

化學式2b: .

當k=1且n=2，該連接子元件可稱為Aeep，其可由以下化學式表示：

化學式 3a: *-NH-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-CO-* ，

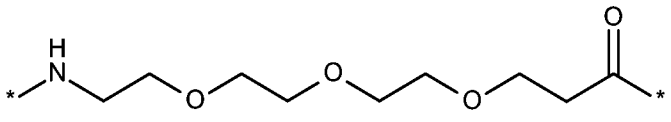
或

化學式 3b: 

當k=2且n=2，該連接子元件可稱為Aeeep，其可由以下化學式表示：

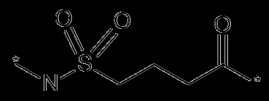
化學式4a: *-NH-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-CO-* ，

或

化學式4b: 

【0075】 該可選的側鏈連接子(A)可包含一個磺醯胺-C4部分。磺醯胺-C4基團為連接至4-丁醯基之磺醯胺基團且具有以下化學式：

化學式5a: *NH-$S(O)_2$-CH_2-CH_2-CH_2-CO-*

化學式5b: 

[00076] 該可選的側鏈連接子(A)可包含Trx。Trx也被稱為傳明酸（反式-4-(胺基甲基)環己甲酸），且具有以下化學式：

化學式6a: * NH CH_2 (C_6H_{10}) CO *或

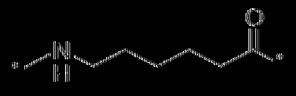
化學式6b: 。

[00077] 該可選的側鏈連接子(A)可包含ε-離胺酸(ε-Lys)。

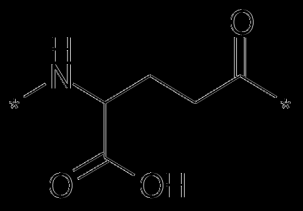
[00078] 該可選的側鏈連接子(A)可包含離胺酸(Lys)。

[00079] 該可選的側鏈連接子(A)可包含Ahx。Ahx也被稱為胺基己酸（6-胺基己酸），且定義為：

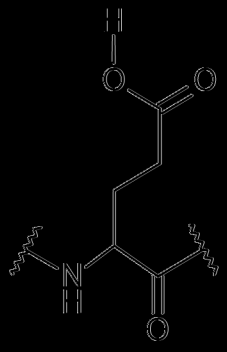
化學式7a: * NH $(CH_2)_5$ CO * 或

化學式7b: 

[0080] 在一實施例中，側連連接子(A)包含Glu雙官能基，諸如化學式8a：

，

或化學式8b

，

其中該Glu雙官能基可被包含p次，p為1-3範圍內的整數。化學式8a也可稱為γ-Glu（或簡稱gGlu），因為它是胺基酸麩胺酸的γ殘基，於此用於連接子-伸連

接子元件，或連接至離胺酸的ε-胺基，或位置1的丙胺酸的α基。Glu的胺基再與脂肪二酸的羧基形成醯胺鍵，或與例如另一Glu(若存在)的γ-羧基形成醯胺鍵。化學式8b 也可稱為Glu。

【0081】 在一實施例中，延長部分的連接子(A)包含根據化學式8a之一個部分。在一實施例中，延長部分的連接子(A)包含根據化學式8a之一或二個部分。在一實施例中，延長部分的連接子(A)係由根據化學式8a之一個部分組成。在一實施例中，延長部分的連接子(A)係由根據化學式8a之二個部分組成。

【0082】 在一實施例中，延長部分的連接子(A)包含根據化學式8b之一個部分。在一實施例中，延長部分的連接子(A)包含根據化學式8b之一或二個部分。在一實施例中，延長部分的連接子(A)係由根據化學式8b之一個部分組成。在一實施例中，延長部分的連接子(A)係由根據化學式8b之二個部分組成。在一實施例中，Glu為L-型。

【0083】 該延長子(B)可包含一醯基。該醯基可為分支的或未分支。該醯基可為飽和的或不飽和。該延長子(B)可包含一脂肪醯基。該醯基可為分支的或未分支。該醯基可為飽和的或不飽和。

【0084】 在一實施例中，該延長子(B)包含一遠端羧酸基。

【0085】 在一實施例中，該延長子(B)包含一脂肪酸基。

【0086】 在一實施例中，該延長子(B)包含一脂肪酸基和一醯胺基。

【0087】 在一實施例中，該延長子可包含一遠端羧酸基團及一醯胺基。

【0088】 在一實施例中，該延長子(B)包含一烷基。

【0089】 在一實施例中，該延長子(B)包含一醯基。

【0090】 在一實施例中，該延長子(B)包含一四唑基。

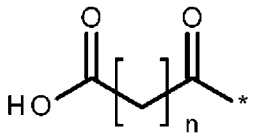
【0091】 在一實施例中，該延長子(B)包含一磺酸基。

【0092】 在一實施例中，該延長子(B)包含一苯氧基。

【0093】 在一實施例中，該延長子(B)包含一苯甲酸基。

【0094】 在一實施例中，該延長子(B)包含以下所定義的基團：

化學式 9: HOOC-$(CH_2)_n$-CO-*，其中n為8-30範圍內的整數，其亦可被稱為C(n+2)二酸，或者被稱為

化學式 10: ，其中n為8-30範圍內的整數。

【0095】 在一實施例中，延長部分之延長子(B)包括C14二酸、C16二酸、C18二酸、C20二酸、C18-四唑、C14-磺酸、4-(9-羧基壬氧基)苯甲酸、4-(10-羧基癸氧基)苯甲酸或3-(9-羧基壬氧基)苯甲酸。在一具體實施例中，延長部分的延長子(B)包含C14二酸、C16二酸、C18二酸或C20二酸。特別地，在一實施例中，該延長部分的延長子(B)係由C18二酸組成。特別地，在另一實施例中，該延長部分的延長子(B)係由C20二酸組成。

【0096】 在延長部分連接至位置25處之離胺酸(Lys，K)的ε位置的實施例中，該胜肽包含一N-端取代基。在進一步實施例中，該取代基共價連接至N-端胺基酸殘基(即位置1處的丙胺酸(Ala，A))的α-胺基。在進一步實施例中，該N-端取代基為烷醯基或醯基。在進一步具體實施例中，該N-端取代基為乙醯基。N-端取代胺基酸之一實例為位置1之Ac-Ala。

【0097】 本文所揭示的化合物與其天然配位體相較，具有較長的半衰期。本文所揭示之澱粉素受體促效劑於體內的半衰期係如實例5所述評估。本文所揭示的化合物可具有長的生物半衰期，相對於投予間隔而言，從而減少穩定態暴露的變異性。該澱粉素受體促效劑在動物個體中的半衰期可長達約150小時或更長。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑在動物個體中的半衰期為至少4小時。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑的半衰期超過5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90小時。在一實施例中，該澱粉素

受體促效劑的半衰期為15-160小時，例如50-155小時。

【0098】 在一具體實施例中，口服投予後，該澱粉素受體促效劑在比格犬中具有至少80[h]的半衰期，根據實例5之測定法測量。更特別地，在一實施例中，口服投予後，該澱粉素受體促效劑在比格犬中具有至少80-150[h]的半衰期，根據實例5之測定法測量。

醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯

【0099】 本發明的衍生物、類似物和中間產物可為醫藥學上可接受的鹽、醯胺或酯的形式。本發明之一態樣相關於本文所揭示的澱粉素受體促效劑之醫藥學上可接受的鹽。本發明之另一態樣相關於本文所揭示的澱粉素受體促效劑之醫藥學上可接受的酯。本發明之又一態樣相關於本文所揭示的澱粉素受體促效劑之醫藥學上可接受的醯胺。

【0100】 鹽為例如藉由鹼與酸之間的化學反應而形成，例如：$2NH_3 + H_2SO_4 \rightarrow (NH_4)_2SO_4$。

【0101】 鹽可為鹼性鹽、酸性鹽，或其可為兩者皆非(亦即，中性鹽)。鹼性鹽在水中產生氫氧化物離子，且酸性鹽在水中產生水合氫離子。

【0102】 本發明衍生物的鹽類可藉由分別在陰離子或陽離子基團之間添加陽離子或陰離子而形成。此等基團可位於胜肽部分及/或本發明衍生物的側鏈中。

【0103】 陰離子基團的非限制性實例包括在側鏈(如果有的話)以及胜肽片段中的游離羧酸基。該胜肽部分通常包括在C-端的游離羧酸基，其亦包括內部酸性胺基酸殘基(諸如Asp及Glu)的游離羧酸基。

【0104】 該胜肽部分中的陽離子基團的非限制性實例包括N-端的游離胺基(如果存在的話)，以及內部鹼性胺基酸殘基(諸如His、Arg和Lys)的任一游離胺基。

【0105】 本發明衍生物的酯類可例如藉由游離羧酸基與醇或酚反應形成，這導致至少一個羥基被烷氧基或芳氧基取代。

【0106】 該酯類的形成可能涉及該胜肽C-端的游離羧基及/或側鏈中的任一游離羧基。

【0107】 本發明衍生物的醯胺可例如藉由將游離羧酸基與胺或經取代之胺反應而形成，或藉由將游離或經取代之胺基與羧酸反應而形成。

【0108】 醯胺形成可能涉及該胜肽C-端的游離羧基、側鏈中的任何游離羧基、該胜肽N-端的游離胺基、及/或該胜肽及/或側鏈中的任何游離或經取代胺基。

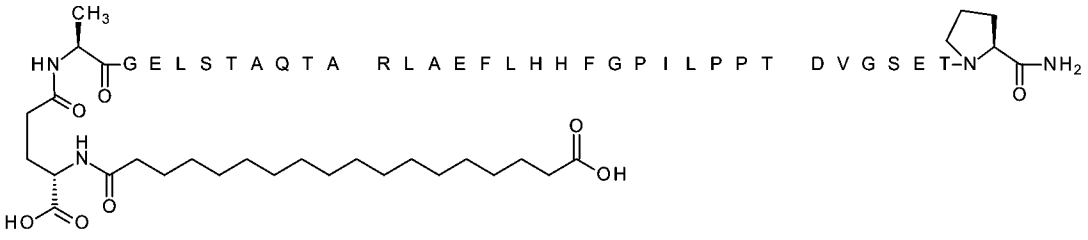
【0109】 在一具體實施例中，該胜肽或衍生物為醫藥學上可接受的鹽類形式。在另一具體實施例中，該衍生物為醫藥上可接受的醯胺形式，較佳在該胜肽的C-端具有一醯胺基。在又一具體實施例中，該胜肽或衍生物為醫藥學上可接受的酯類形式。

化合物

【0110】 在根據本發明的一實施例中，該澱粉素受體促效劑係選自由化合物2-43組成的群組。

【0111】 在一具體實施例中，該澱粉素受體促效劑選自由化合物16、化合物22和化合物25組成的群組。

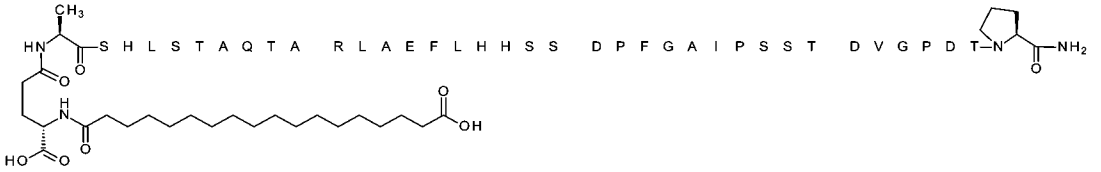
【0112】 在一具體實施例中，該澱粉素受體促效劑為根據下式之化合物16：



【0113】 在一具體實施例中，該澱粉素受體促效劑為根據下式之化合物22：



【0114】 在一具體實施例中，該澱粉素受體促效劑為根據下式之化合物25：



【0115】 在一實施例中，本文所揭示之澱粉素受體促效劑係降低個體的食物攝入量。在一實施例中，本文所揭示的澱粉素受體促效劑的投予導致食物攝取的急劇減少。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑係減輕體重。該澱粉素受體促效劑對大鼠食物攝取的體內作用可根據實例6描述進行評估。在一實施例中，投予本文所揭示的澱粉素受體促效劑導致大鼠的食物攝取，相對於載劑，為0-90%，諸如0-80%，諸如0-70%，諸如0-60%，較佳0-50%，尤佳0-40%，在單次皮下注射3 nmol/kg或10 nmol/kg所述共促效劑後0-24小時內，其中相對於載劑，0%食物攝取意味著老鼠未進食。在一實施例中，投予本文所揭示的澱粉素受體促效劑導致大鼠的食物攝取，相對於載劑，為0-90%，諸如0-80%，諸如0-70%，諸如0-60%，較佳0-50%，尤佳0-40%，在單次皮下注射3 nmol/kg或10 nmol/kg所述共促效劑後24-48小時內，其中相對於載劑，0%食物攝取意味著老鼠未進食。

【0116】 在一實施例中，該澱粉素受體促效劑在投予3 nmol/kg後，根據實例6的測定法量測，顯示大鼠的食物攝取量減少。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑在投予3 nmol/kg後0-24小時內，根據實例6的測定法量測，顯示大鼠的食物攝取量減少。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑在投予3 nmol/kg後0-24及/或24-48小時內，根據實例6的測定法量測，顯示大鼠的食物攝取量減少。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑在投予3 nmol/kg後0-24小時內，根據實例6的測定

法量測，顯示大鼠的食物攝取量減少至少10%，諸如至少15%、20%、30%、40%、50%、60%或70%。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑在投予3 nmol/kg後24-48小時內，根據實例6的測定法量測，顯示大鼠的食物攝取量減少至少10%，諸如至少15%、20%、30%、40%、50%或60%。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑在投予3 nmol/kg後48-72小時內，根據實例6的測定法量測，顯示大鼠的食物攝取量減少至少10%，諸如至少15%、20%、30%、40%、50%或60%。

口服生物有效性

【0117】 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。

【0118】 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。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)於調配物中，於比格犬中測定，如於WO2019/149880中之描述。

【0119】 可以如實例5所述測量口服生物有效性。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司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司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司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Cmax/劑量 [kg/L]。具體地，在一實施例中，在比格犬中測定口服生物有效性，根據實例5的測定法進行測量。在一具體實施例中，該口服暴露水平係於比格犬中測定，其投予包含有3 mg化合物、300 mg之N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸鈉(SNAC)以及7.7 mg硬脂酸鎂的錠劑。

【0120】 在一實施例中，本發明化合物具有口服生物有效性，其於比格犬中測量為Cmax/劑量 [kg/L]；其中Cmax/劑量 [kg/L]為至少0.1，較佳至少0.15，最佳至少0.20。在一實施例中，該口服生物有效性於比格犬中測量為Cmax/劑量 [kg/L]；其中Cmax/劑量 [kg/L]為0.1-0.5。

【0121】 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]。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]為至少2，較佳至少5，且最佳至少10。在一實施例中，該口服生物有效性於比格犬中測量為AUC/劑量 [kg*hr/L]；其中AUC/劑量 [kg*hr/L]為10-40。

醫藥組成物

【0122】 本文亦揭示一種包含本文所揭示之澱粉素類似物的醫藥組成物。包含該澱粉素類似物或其醫藥學上可接受的鹽類、及一或多種醫藥學上可接受的賦形劑之醫藥組成物，係可使用熟習該項技術者已知的方法來製備。

【0123】 術語「醫藥學上可接受的賦形劑」係指該醫藥組成物中不是活性醫藥成分的任何成分。賦形劑可以是有功能性的或是惰性的且可用於一或多種目的。例如，賦形劑可增強活性物質的吸收。除此之外，賦形劑可為緩衝液、抗微生物防腐劑、等滲劑、載體、載劑、填充劑、結合劑、潤滑劑、助滑劑、崩解劑、流動控制劑、結晶抑制劑、增溶劑、穩定劑、著色劑、調味劑、界面活性劑、乳化劑。所使用之每一賦形劑的量可在本領域習知範圍內變化。

【0124】 該醫藥組成物可適於口服投予。可用於配製口服投予之醫藥組成

物的技術及賦形劑係描述於《醫藥賦形劑手冊》(例如第8版，Sheskey等人編，美國醫藥協會及醫藥出版社，英國皇家醫藥學會出版部(2017)及後續版本)；及《雷明頓：藥劑學之科學及實踐》(例如第22版，Remington及Allen編，醫藥出版社(2013)及後續版本）中。

【0125】 該醫藥組成物可為含有該活性醫藥成分之固體醫藥組成物(例如壓製錠或膠囊)，例如為冷凍乾燥或噴霧乾燥組成物，且其可在使用前溶解使用，或與該組成物中之賦形劑合併使用。

【0126】 包含本發明化合物的醫藥組成物適合口服投予。在口服投予之一實施例中，包含本發明化合物的醫藥組成物以錠劑的形式製備，其中該化合物與吸收增強劑N-(8-[2-羥基苯甲醯基]胺基)辛酸鈉(SNAC)一起配製，例如WO 2019/149880或WO 2019/215063中所述。視情況，該化合物進一步與潤滑劑硬脂酸鎂一起配製。

【0127】 或者，該醫藥組成物可為液體調配物，諸如水性調配物。這類液體組成物可適用於口服投予或非經腸胃投予。適用於注射的液體組成物可使用醫藥工業之習知技術來製備，該等技術涉及按需要溶解及混合該等成分以得到所要的最終產物。因此，本文所述之化合物係根據一程序在適合的pH下溶解於適合的緩衝液中。組成物可滅菌，舉例來說，藉由滅菌過濾。可用於製備液體調配物之技術及賦形劑係描述於《醫藥賦形劑手冊》(例如第8版，Sheskey等人編，美國醫藥協會及醫藥出版社，英國皇家醫藥學會出版部(2017)及後續版本)；及《雷明頓：藥劑學之科學及實踐》(例如第22版，Remington及Allen編，醫藥出版社(2013)及後續版本）中。

【0128】 在本發明之一態樣中提供包含本文所揭示的澱粉素受體促效劑及/或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺的醫藥組成物。

【0129】 在一特定實施例中，該醫藥組成物用於口服投予。因此，在一實

施例中，該醫藥組成物為固體醫藥組成物。更特別地，在一實施例中，該醫藥組成物為錠劑。

【0130】 在一具體實施例中，該液體醫藥組成物係用於皮下投藥。因此，在一實施例中，該醫藥組成物為液體調配物，諸如水性調配物。這類液體組成物可適用於口服投予或非經腸胃投予。適用於注射的液體組成物可使用醫藥工業之習知技術來製備，該等技術涉及按需要溶解及混合該等成分以得到所要的最終產物。因此，本文所述之化合物係根據一程序在適合的pH下溶解於適合的緩衝液中。組成物可滅菌，舉例來說，藉由滅菌過濾。可用於製備液體調配物之技術及賦形劑係描述於《醫藥賦形劑手冊》(例如第8版，Sheskey等人編，美國醫藥協會及醫藥出版社，英國皇家醫藥學會出版部(2017)及後續版本)；及《雷明頓：藥劑學之科學及實踐》(例如第22版，Remington及Allen編，醫藥出版社(2013)及後續版本）中。較佳地，在其中醫藥組成物為液體調配物的實施例中，該液體調配物提供改善的穩定性。

醫藥適應症

【0131】 該澱粉素受體促效劑可表現出使其可作為藥物的多種特性，如本文所述。因此，在一實施例中，本文所揭示的澱粉素類似物或其醫藥組成物係使用作為藥物。本文所揭示的澱粉素類似物可用於以下藥物治療：

(i)預防及/或治療各種形式的糖尿病，例如高血糖症、第2型糖尿病、葡萄糖耐受性不良、第1型糖尿病、非胰島素依賴型糖尿病、MODY(年輕人成年型糖尿病)、妊娠糖尿病及/或用於降低HbA1c；

(ii)延遲或預防糖尿病疾病的進展，例如第2型糖尿病的進展、延緩葡萄糖耐受性不良(IGT)進展為胰島素必需型第2型糖尿病、及/或延遲非胰島素必需型第2型糖尿病進展為胰島素必需型第2型糖尿病；

(iii)預防及/或治療飲食失調，例如肥胖，如藉由減少食物攝取、減輕體重、

抑制食慾、誘發飽腹感；治療或預防因投予抗精神病藥或類固醇引起的暴食症、神經性貪食症及/或肥胖；減少胃運動；及/或延遲胃排空；

(iv)成功減輕體重後維持體重（藥物引發或通過飲食及運動引發）–即預防成功減輕體重後體重增加；

(v)預防及/或治療心血管疾病，例如延緩或減少選自由以下所組成之群組的重大心血管不良事件(MACE)的發展：心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風，血管重建、不穩定心絞痛住院、及心臟衰竭住院；

(vi)預防及/或治療非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)；

(vii)預防及/或治療認知障礙，諸如阿茲海默症所引起者。

【0132】 在一些實施例中，適應症為(i)。在一些實施例中，適應症為(ii)。在又一特定態樣中，適應症為(iii)。在一些實施例中，適應症為(iv)。在一些實施例中，適應症為(v)。在一些實施例中，適應症為(vi)。在一些實施例中，適應症為(vii)。在一些實施例中，該適應症為第2型糖尿病及/或肥胖。

【0133】 如本文所用術語「治療」係指對任何有需要的人類或其它脊椎動物個體進行醫學治療。所述個體應接受執業醫師、或獸醫師進行身體檢查，該醫生或獸醫師已給出初步或明確的診斷，表明使用所述特定治療對所述人類或其它脊椎動物的健康有益。根據個體者的健康狀況，所述治療時機與目的可能因人而異。因此，所述治療可以是預防性的(可預防的)、舒緩的、對症的及/或可治癒的。

【0134】 在一些實施例中，該適應症為(i)及(iii)。在一些實施例中，該適應症為(ii)及(iii)。

【0135】 在一些實施例中，該患有肥胖的個體是人類，例如成人或兒童(包括嬰兒、兒童和青少年)。

【0136】 身體質量指數(BMI)是一種基於身高和體重的身體脂肪的測量。

計算公式為BMI =體重（公斤）/身高（公尺^2）。患有肥胖症的個體可能具有≥30的BMI；該個體也可稱為肥胖者。在一些實施例中，該患有肥胖症的人類個體可能具有≥35的BMI或BMI範圍≥30至<40。在一些實施例中，該肥胖為嚴重肥胖或病態肥胖，其中人類個體的BMI可能≥40。

【0137】 在一些實施例中，本發明係關於一種治療或預防過重的方法，任選地在至少一種與體重有關的合併症存在下。在一些實施例中，本發明相關於使用該醫藥組成物在治療或預防超重中之用途，視情況在至少一種與體重有關的合併症存在下。在一些實施例中，該患有超重症的個體為人類，例如成年人或兒童(包括嬰兒、兒童和青少年)。在一些實施例中，患有超重的人類個體之BMI可能≥25，諸如BMI≥27，諸如BMI≥30，諸如BMI≥35或BMI≥40。在一些實施例中，患有超重的人類個體之BMI在25至<30或27至<30的範圍內。在一些實施例中，該與體重有關的合併症選自於由高血壓、糖尿病(如第2型糖尿病)、血脂異常、高膽固醇和阻塞性睡眠呼吸暫停組成之群組。

【0138】 術語「減輕體重」可包括治療或預防肥胖及/或超重。

【0139】 在一些實施例中，本文所揭示化合物之投予可作為低熱量飲食和增加體力活動的輔助手段，以用於成人或兒童患者的長期體重管理，該患者具有初始身體質量指數(BMI)為30 kg/m^{2}或更高(肥胖)或27 kg/m^{2}或更高(超重)，在有至少一種與體重相關的合併症(例如高血壓、第2型糖尿病或血脂異常)存在下。

【0140】 在一實施例中，該合併症為糖尿病及/或心血管疾病。

【0141】 在一實施例中，該澱粉素受體促效劑用於治療患有糖尿病例如第II型糖尿病的個體。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑用於治療及/或預防心血管疾病。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑用於治療非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。在一實施例中，該澱粉素受體促效劑用於治療及/或預防認知障礙，諸如阿茲海默症引起的認知障礙。

固定劑量組合

【0142】 本發明之一態樣相關於一種醫藥共調配物或共同治療，其包含如本文所揭示的澱粉素受體促效劑，並進一步包含一或多種GLP-1受體促效劑。在一實施例中，該一或多種GLP-1受體促效劑為胜肽GLP-1受體促效劑或小分子GLP-1受體促效劑。在一實施例中，該一或多種GLP-1受體促效劑中的至少一者係用於治療及/或預防糖尿病、心血管疾病、NASH、及/或阿茲海默症。在一實施例中，醫藥共調配物或共同治療包含一或多種GLP-1-GIP受體共促效劑，其中該GLP-1-GIP受體共促效劑為胜肽GLP-1-GIP受體共促效劑或小分子GLP-1-GIP受體共促效劑。

【0143】 本發明之一態樣相關於醫藥共調配物或共同治療，其包含如本文所揭示的澱粉素受體促效劑，並進一步包含一或多種胜肽。在一實施例中，該一或多種胜肽中的至少一者用於治療及/或預防糖尿病、心血管疾病、NASH及/或阿茲海默症。在一具體實施例中，該一或多種胜肽中的至少一者為GLP-1胜肽。更特別地，在一實施例中，該GLP-1胜肽為GLP-1化合物、GLP-1類似物或GLP-1衍生物。甚至更特別地，在一實施例中，該GLP-1化合物、GLP-1類似物或GLP-1衍生物為司馬魯肽或利拉魯肽。

【0144】 在一實施例中，該一或多種胜肽中的至少一者為GLP-1-GIP受體共促效劑。

【0145】 在一實施例中，該一或多種胜肽中的至少一者為胰島素胜肽。更特別地，在一實施例中，該胰島素胜肽為胰島素化合物、胰島素類似物或胰島素衍生物。

給藥頻率

【0146】 在一實施例中，該澱粉素類似物被配製用於口服投予，例如錠劑。在此一實施例中，本文所揭示之澱粉素類似物可大約每天投予一次，諸如每12-

36小時一次，諸如每18-30小時一次，諸如大約每24小時一次。本文所揭示之澱粉素類似物可大約每隔一天投予一次，諸如每36-60小時一次，諸如每42-54小時一次，諸如大約每48小時一次。本文所揭示之澱粉素類似物可大約每天投予兩次，諸如每6-18小時一次，諸如每9-15小時一次，諸如大約每12小時一次。

【0147】 在一實施例中，澱粉素類似物被配製用於皮下投予，例如於液體調配物中。在此一實施例中，本文所揭示之澱粉素類似物可大約每天投予一次，諸如每12-36小時一次，諸如每18-30小時一次，諸如大約每24小時一次。在一實施例中，該液體調配物中的澱粉素類似物可以每週一次、每兩週一次或每月一次投予。

產生方法

【0148】 本文所揭露之化合物可例如藉由典型的肽合成來產生，例如使用t-Boc或Fmoc化學反應之固相肽合成或其他公認技術，參見例如Greene及Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, 1999; Florencio Zaragoza Dörwald, “Organic Synthesis on Solid Phase”, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000；以及“Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis”, W.C. Chan及P.D. White編，牛津大學出版社，2000。

【0149】 或者，在允許肽表達的情況下，化合物可由重組方法製造，例如藉由在適當的營養培養基中培養含有編碼肽序列且能表達肽之DNA序列的宿主細胞。 適於表現這些胜肽之宿主細胞的非限制性實例為大腸桿菌、釀酒酵母菌及哺乳動物的BHK或CHO細胞株。製備所揭示化合物之方法之特定實例係包含在實例中。

【0150】 本發明進一步的態樣涉及一種製備本文所述的肽的方法。 在一實施例中，製備本文所述化合物之方法包含固相胜肽合成的步驟。取代基或延長部分可作為固相胜肽合成的一部分依序構建或單獨產生，並在胜肽合成後經

由丙胺酸或離胺酸殘基連接。

具體實施例

【0151】 現在藉由以下非限制性實施例進一步描述本發明的各個態樣：

1. 一種澱粉素受體促效劑，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽：

$AX_2X_3LX_5TX_7QTX_{10}RLAEFLHHX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}FGX_{25}IX_{27}X_{28}X_{29}TX_{31}VGX_{34}X_{35}TX_{37}$,

其中

X_2為S或G

X_3為N、H、S、Q、A或E

X_5為A或S

X_7為A或L

X_{10}為Q或A

X_{19}為S或不存在

X_{20}為S或不存在

X_{21}為D、E或不存在

X_{22}為N、P或不存在

X_{25}為A、K或P

X_{27}為L或P

X_{28}為S或P

X_{29}為S或P

X_{31}為D或E

X_{34}為S或P

X_{35}為N、D或E

X_{37}為Y或P，

其中該胜肽包含C-端醯胺。

2. 如前述實施例所述的澱粉素受體促效劑，其中該胜肽為澱粉素類似物。

3. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其條件為在位置21、31及35處的胺基酸之至少二者為天門冬胺酸(Asp, D)或麩胺酸(Glu, E)。

4. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽：

$AX_2X_3LX_5TX_7QTX_{10}RLAEFLHHX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}FGX_{25}IX_{27}X_{28}X_{29}TX_{31}VGX_{34}X_{35}TX_{37}$,

其中

X_2為S或G

X_3為H、S、Q或E

X_5為S

X_7為A

X_{10}為Q或A

X_{19}為S或不存在

X_{20}為S或不存在

X_{21}為D、E或不存在

X_{22}為N、P或不存在

X_{25}為A或P

X_{27}為L或P

X_{28}為S或P

X_{29}為S或P

X_{31}為D

X_{34}為S或P

X_{35}為N、D或E

X_{37}為P。

5. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽：

$AX_2X_3LX_5TX_7QTX_{10}RLAEFLHHX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}FGX_{25}IX_{27}X_{28}X_{29}TX_{31}VGX_{34}X_{35}TX_{37}$,

其中

X_2為S或G

X_3為H、S、Q或E

X_5為S

X_7為A

X_{10}為Q或A

X_{19}不存在

X_{20}不存在

X_{21}不存在

X_{22}不存在

X_{25}為A或P

X_{27}為L或P

X_{28}為S或P

X_{29}為S或P

X_{31}為D

X_{34}為S或P

X_{35}為N、D或E

X_{37}為P。

6. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽：

$AX_2X_3LX_5TX_7QTX_{10}RLAEFLHHX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}FGX_{25}IX_{27}X_{28}X_{29}TX_{31}VGX_{34}X_{35}TX_{37}$,

其中

X_2為S或G

X_3為H、S或E

X_5為S

X_7為A

X_{10}為Q或A

X_{19}不存在

X_{20}不存在

X_{21}不存在

X_{22}不存在

X_{25}為P

X_{27}為L

X_{28}為P

X_{29}為P

X_{31}為D

X_{34}為S

X_{35}為E

X_{37}為P。

7. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中$X_{27}X_{28}X_{29}$選自LPP或PSS。

8. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置2的胺基酸為甘胺酸(Gly，G)或絲胺酸(Ser，S)。

9. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置3的胺基酸為麩胺酸(Glu，E)、麩醯胺酸(Gln，Q)或組胺酸(His，H)。

10. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置5的胺基酸為絲胺酸(Ser，S)。

11. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置7的胺基酸為丙胺酸（Ala，A）。

12. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置10的胺基酸為丙胺酸（Ala，A）。

13. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置19的胺基酸為絲胺酸(Ser，S)或不存在。

14. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置20的胺基酸為絲胺酸(Ser，S)或不存在。

15. 在一實施例中，位置22的胺基酸為天冬醯胺(Asn，N)、脯胺酸(Pro，P)或不存在。

16. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置25的胺基酸為脯胺酸（Pro，P）或丙胺酸（Ala，A）。

17. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置27的胺基酸為脯胺酸（Pro，P）或白胺酸（Leu，L）。

18. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置28的胺基酸為脯胺酸（Pro，P）或絲胺酸（Ser，S）。

19. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置29的胺基酸為脯胺酸（Pro，P）或絲胺酸（Ser，S）。

20. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置21的胺基酸為天門冬胺酸（Asp、D）或不存在。
21. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置31的胺基酸為天門冬胺酸（Asp，D）。
22. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置34的胺基酸為絲胺酸（Ser，S）或脯胺酸（Pro，P）。
23. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置35的胺基酸為天門冬胺酸（Asp，D）、天門冬醯胺（Asn，N）或麩胺酸（Glu，E）。
24. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中位置37的胺基酸為脯胺酸（Pro，P）。
25. 一種澱粉素受體促效劑，其包含選自由以下組成群組之胜肽：SEQ ID No: 2-33。
26. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 2之胜肽。
27. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 3之胜肽。
28. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 4之胜肽。
29. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 5之胜肽。
30. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 6之胜肽。
31. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 7之胜肽。
32. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 8之胜肽。
33. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 9之胜肽。
34. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 10之胜肽。
35. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 11之胜肽。
36. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 12之胜肽。
37. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 13之胜肽。

38. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 14之胜肽。

39. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 15之胜肽。

40. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 16之胜肽。

41. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 17之胜肽。

42. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 18之胜肽。

43. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 19之胜肽。

44. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 20之胜肽。

45. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 21之胜肽。

46. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 22之胜肽。

47. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 23之胜肽。

48. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 24之胜肽。

49. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 25之胜肽。

50. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 26之胜肽。

51. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 27之胜肽。

52. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 28之胜肽。

53. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 29之胜肽。

54. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 30之胜肽。

55. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 31之胜肽。

56. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 32之胜肽。

57. 一種澱粉素受體促效劑，其包含SEQ ID NO: 33之胜肽。

58. 一種澱粉素受體促效劑，其包含選自下列任一者之胜肽：

AGELSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP (SEQ ID NO: 13)

ASQLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP (SEQ ID NO: 16)

ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP (SEQ ID NO: 19)。

59. 如前述實施例251至58中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該胜肽包含C-端醯胺。

60. 如前述實施例中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其不包含完整的環結構。

61. 如前述實施例中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其不包含雙硫橋鍵。

62. 如前述實施例中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該胜肽不包含半胱胺酸(Cys，C)殘基。

63. 如前述實施例中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其更包含一延長部分。

64. 如前述實施例中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分係連接至位置1處的丙胺酸(Ala，A)之α位置或連接至位置25處的離胺酸(Lys，K)之ε位置。

65. 如前述實施例63和64中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中由式(A)-(B)表示的延長部分係經由連接子(A)連接至位置1處的丙胺酸(Ala，A)之α位置或連接至位置25處的離胺酸(Lys，K)之ε位置。

66. 如前述實施例64和65中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分係連接至位置1處的丙胺酸(Ala，A)之α位置。

67. 如前述實施例63至66中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中當延長部分連接至位置1處的丙胺酸(Ala，A)時，位置25處的胺基酸為丙胺酸(Ala，A)或脯胺酸(Pro，P)。

68. 如前述實施例63至67中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分係連接至位置25處的離胺酸(Lys，K)之ε位置。

69. 如前述實施例中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中N-端胺基酸經醯化。

70. 如實施例68所述之澱粉素受體促效劑，其中該N-端胺基酸經醯化。

71. 如實施例68所述之澱粉素受體促效劑，其中位置1的丙胺酸為Ac-Ala。

72. 如前述實施例65至71中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分

的連接子(A)包含根據化學式8a或化學式8b所示之一個部分。

73. 如前述實施例中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分的連接子(A)包含根據化學式8a或化學式8b所示之一或二個部分。

74. 如前述實施例72和73中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分的連接子(A)係由根據化學式8a或化學式8b所示之一個部分組成。

75. 如前述實施例72和73中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分的連接子(A)係由根據化學式8a或化學式8b所示之二個部分組成。

76. 如前述實施例72和73中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分的連接子(A)係由根據化學式8a所示之一或二個部分組成。

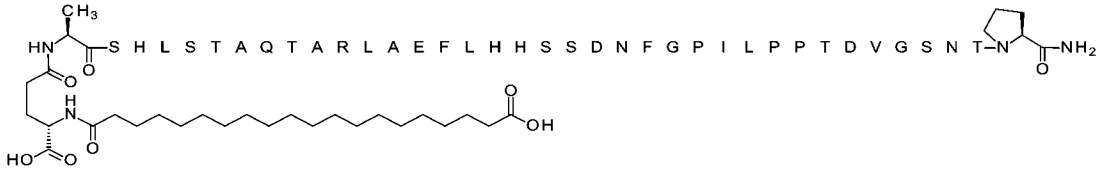
77. 如前述實施例65至76中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分的延長子(B)包含C14二酸、C16二酸、C18二酸、C20二酸、C18-四唑、C14-磺酸、4-(9-羧基壬氧基)苯甲酸、4-(10-羧基壬氧基)苯甲酸、或3-(9-羧基壬氧基)苯甲酸。

78. 如前述實施例中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分的延長子(B)包含C14二酸、C16二酸、C18二酸或C20二酸。

79. 如前述實施例中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分的延長子(B)係由C18二酸組成。

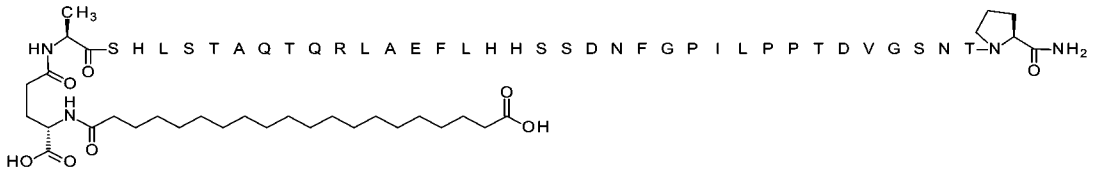
80. 如實施例78所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分的延長子(B)係由C20二酸組成。

81. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



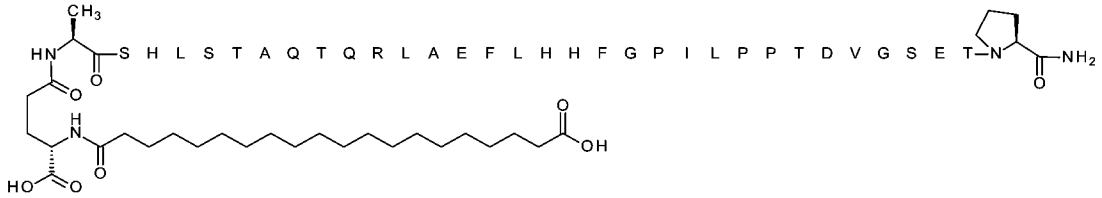
化合物2。

82. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



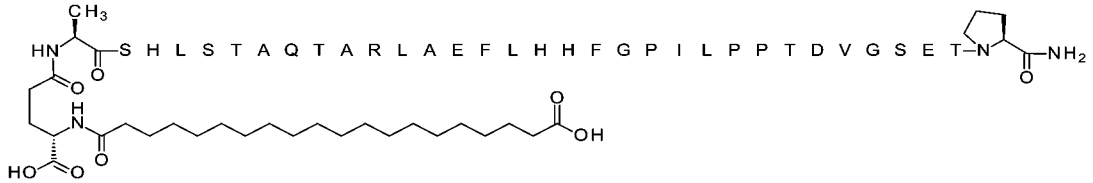
化合物3。

83. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



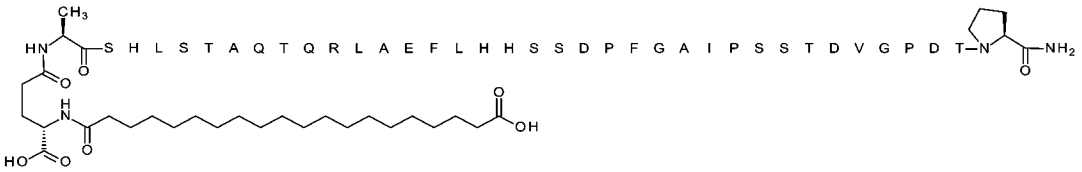
化合物4。

84. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



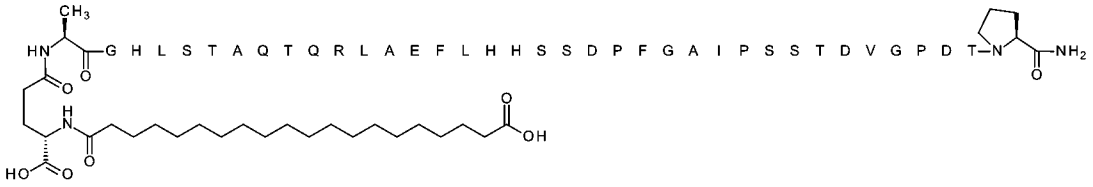
化合物5。

85. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



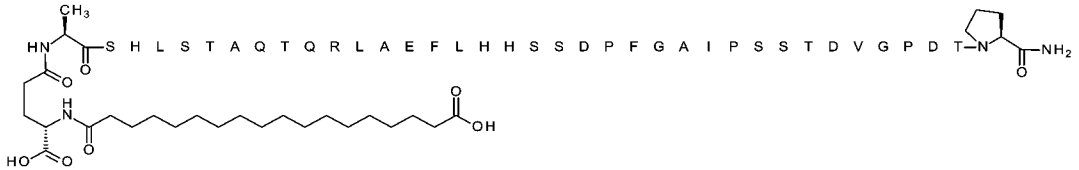
化合物6。

86. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



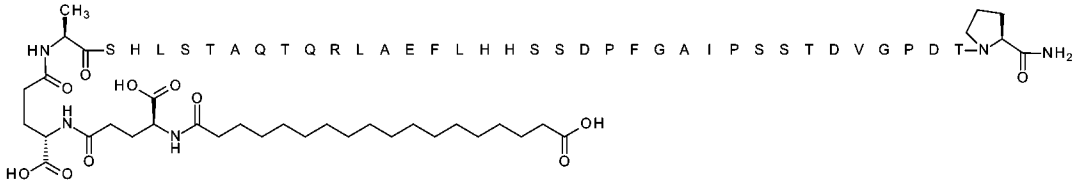
化合物7。

87. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



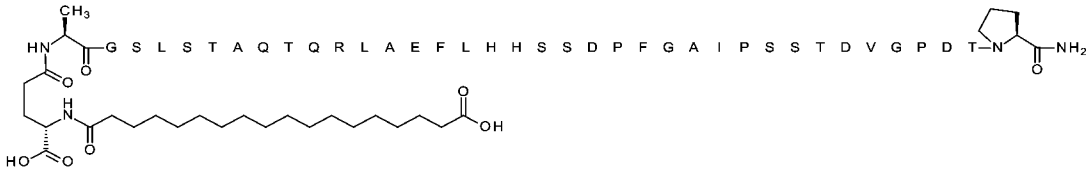
化合物8。

88. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



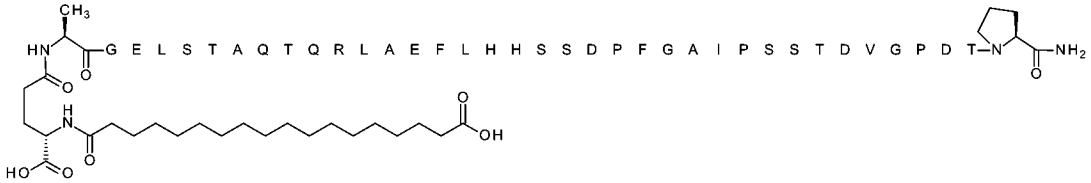
化合物9。

89. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



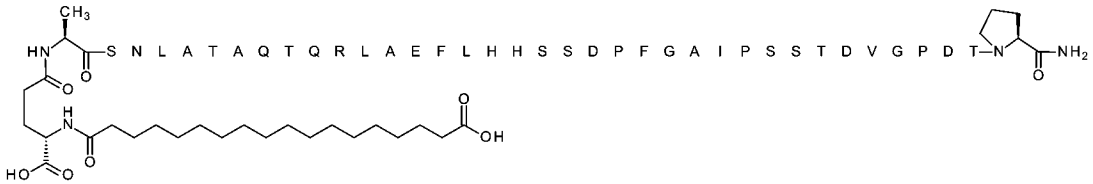
化合物10。

90. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



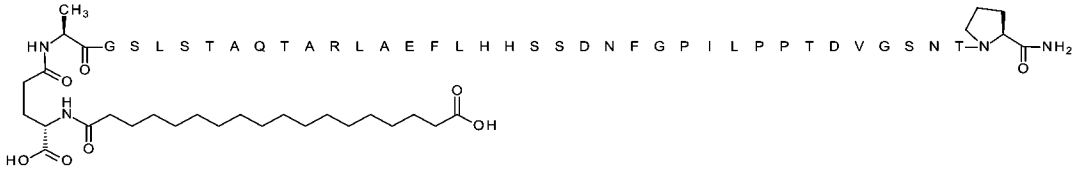
化合物11。

91. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



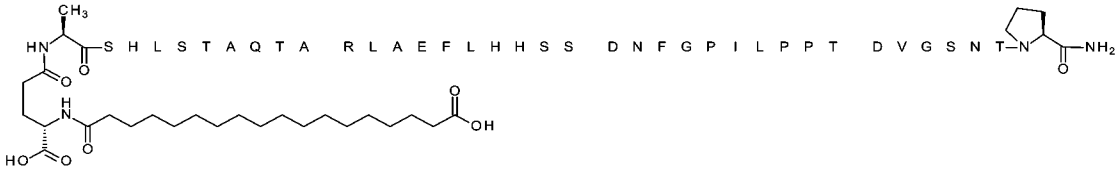
化合物12。

92. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



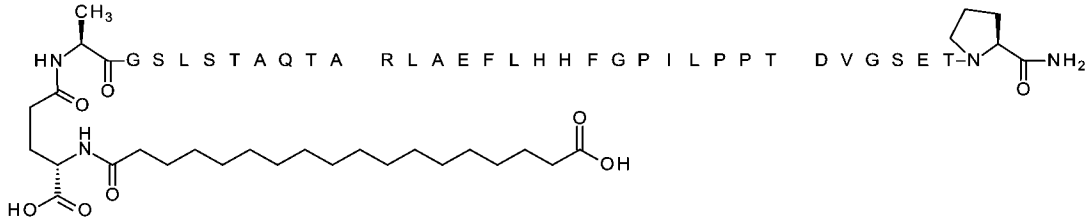
化合物13。

93. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



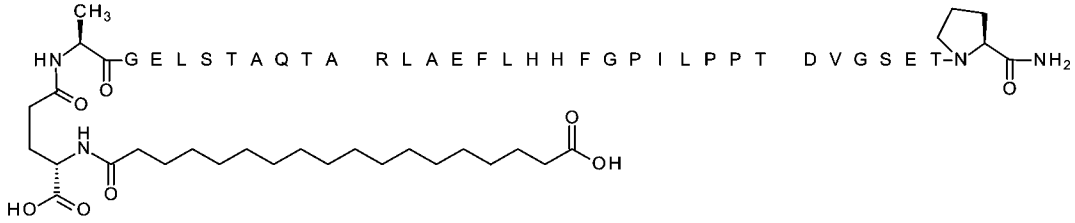
化合物14。

94. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



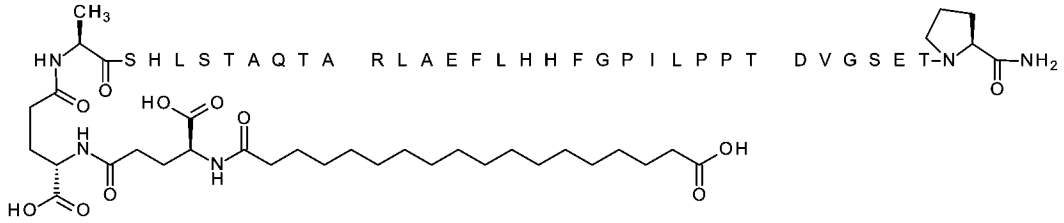
化合物15。

95. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



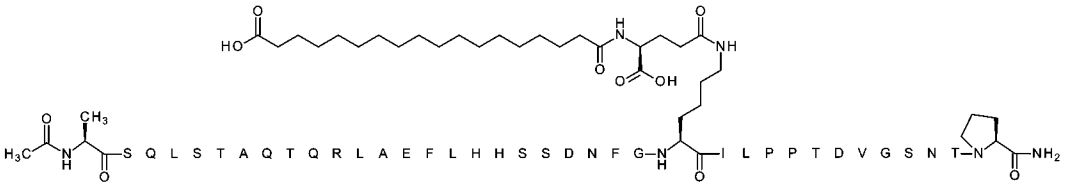
化合物16。

96. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



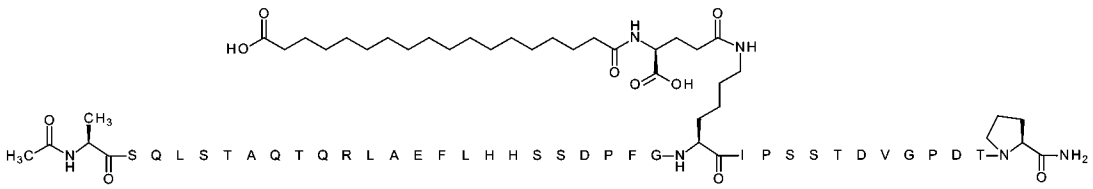
化合物17。

97. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



化合物18。

98. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



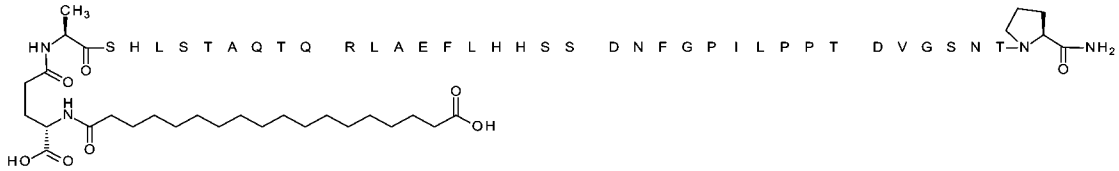
化合物19。

99. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



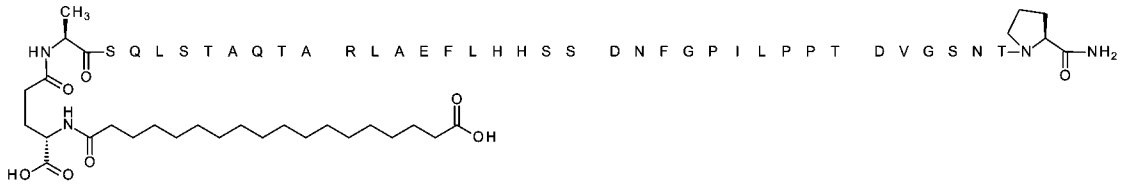
化合物20。

100. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



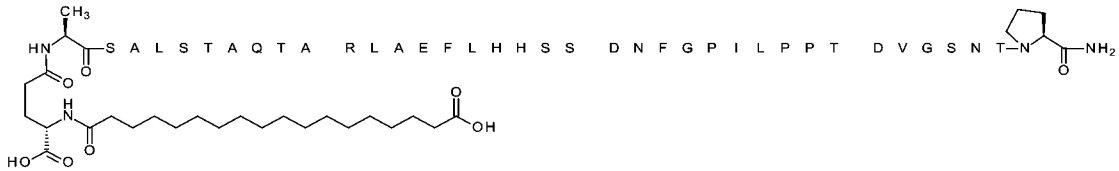
化合物21。

101. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



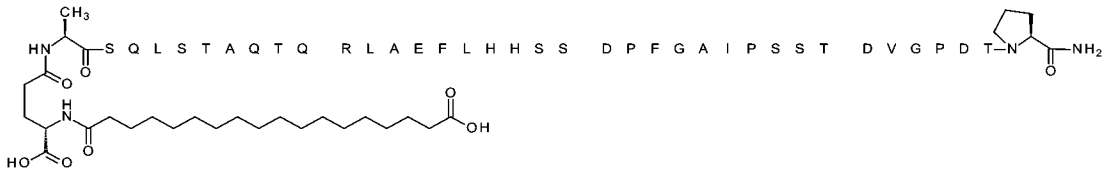
化合物22。

102. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



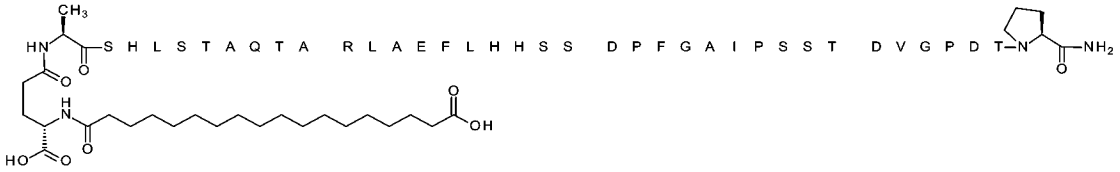
化合物23。

103. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



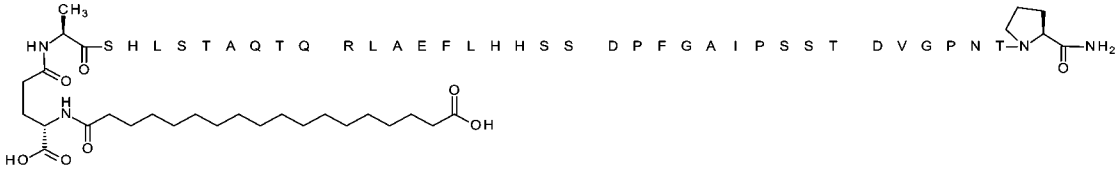
化合物24。

104. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



化合物25。

105. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



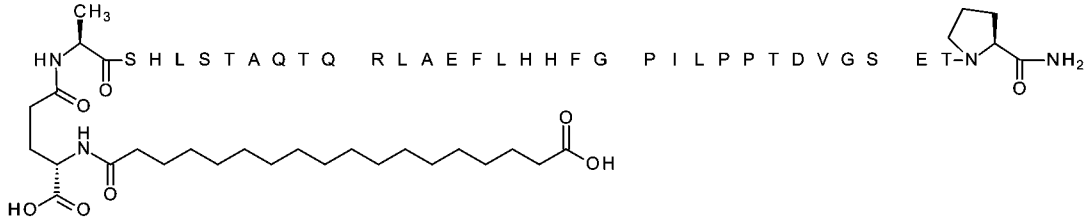
化合物26。

106. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



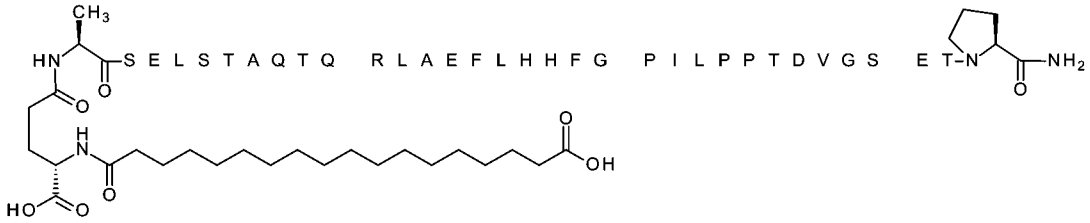
化合物27。

107. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



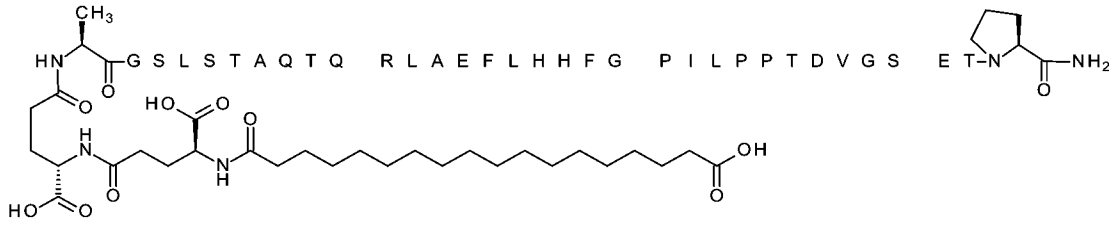
化合物28。

108. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



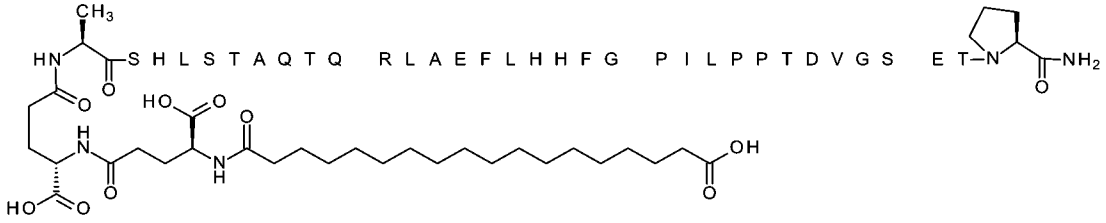
化合物29。

109. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



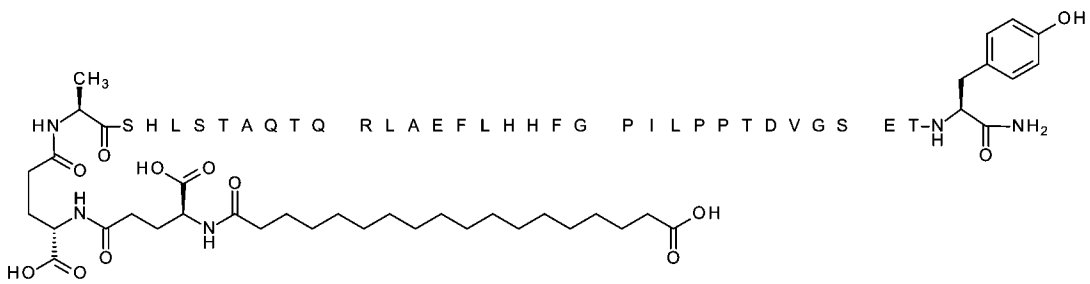
化合物30。

110. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



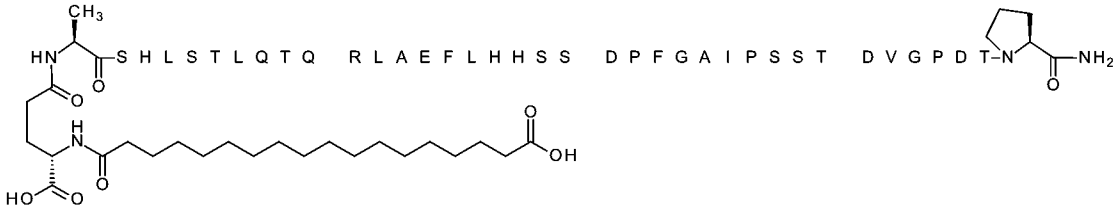
化合物31。

111. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



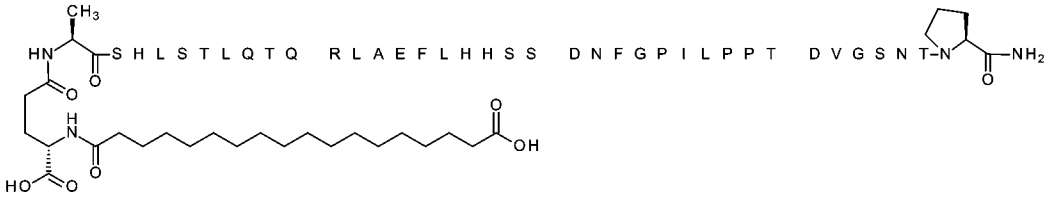
化合物32。

112. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



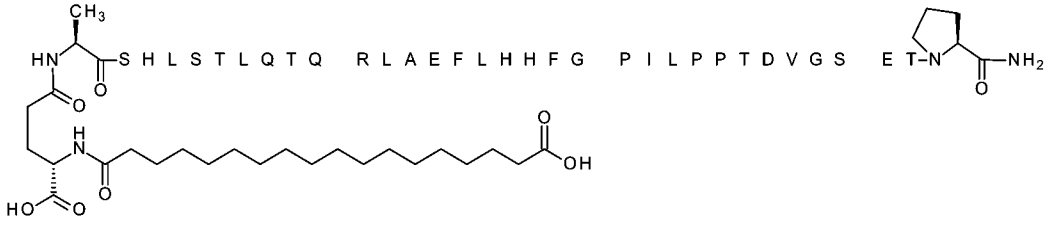
化合物33。

113. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



化合物34。

114. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



化合物35。

115. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



化合物36。

116. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



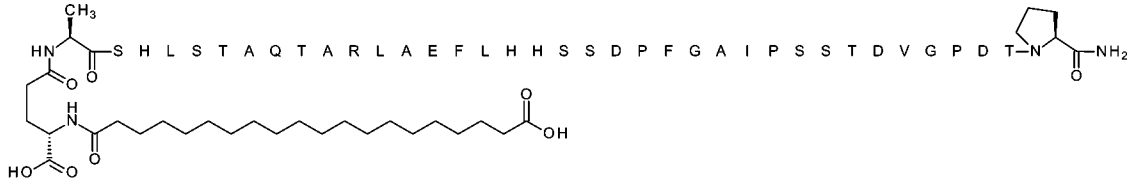
化合物37。

117. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



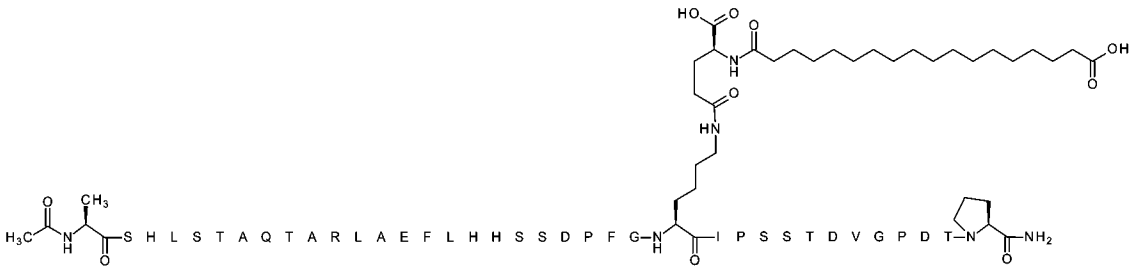
化合物38。

118. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



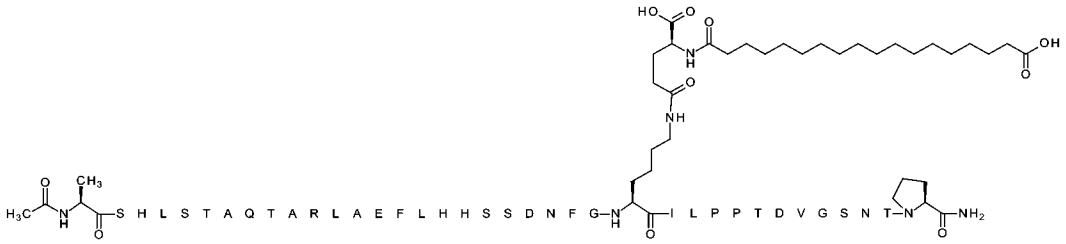
化合物39。

119. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



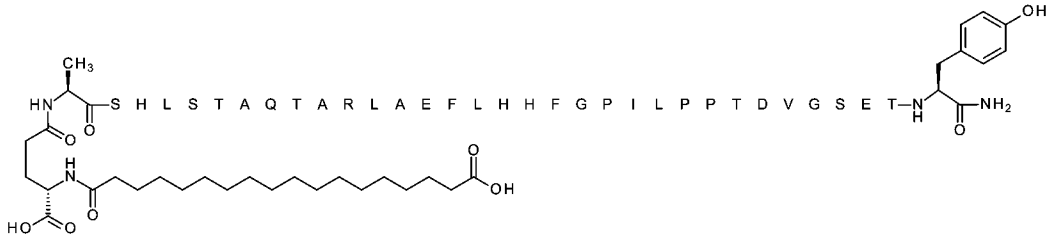
化合物40。

120. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



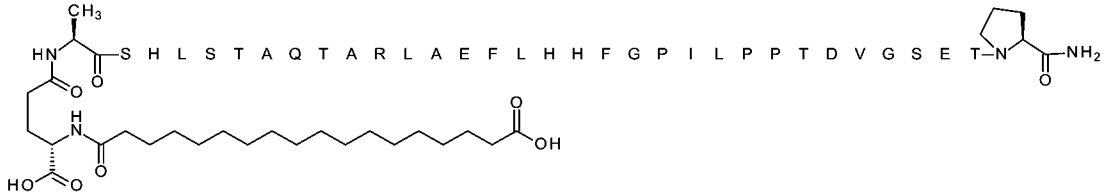
化合物41。

121. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



化合物42。

122. 一種如下式之澱粉素受體促效劑：



化合物43。

123. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該胜肽包含C-端醯胺。

124. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該C-端醯胺的胺基為NH_2。

125. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其EC_{50}值小於10 pM，諸

如小於7 pM，諸如小於5 pM，諸如小於3 pM，諸如小於2 pM，係根據實例4之測定法測量其對澱粉素-3受體的體外作用效力。

126. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其EC_{50}值小於20 pM，諸如小於15 pM，諸如小於10 pM，諸如小於5 pM，諸如小於3 pM，諸如小於2 pM，係根據實例4之測定法測量其對降鈣素受體的體外作用效力。

127. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其在比格犬中經口服投予後的半衰期至少為80 [h]，根據實例5之測定法測量。

128. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其在比格犬中經口服投予後的半衰期至少為80-150 [h]，根據實例5之測定法測量。

129. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該口服生物有效性適合於人體口服給藥。

130. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該口服生物有效性係於比格犬中測定，根據實例5之測定法測量。

131. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該口服生物有效性係於比格犬中測定，係投予含有3 mg該化合物、300 mg之N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸鈉(SNAC)和7.7 mg硬脂酸鎂的錠劑。

132. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該口服生物有效性測量為Cmax/劑量 [kg/L]。

133. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該口服生物有效性測量為AUC/劑量 [kg*hr/L]。

134. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該口服生物有效性於比格犬中測量為Cmax/劑量 [kg/L]；且其中Cmax/劑量 [kg/L]為至少0.1。

135. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該口服生物有效性於比格犬中測量為Cmax/劑量 [kg/L]；且其中Cmax/劑量 [kg/L]為至少0.15。

136. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該口服生物有效性於比格犬中測量為Cmax/劑量 [kg/L]；且其中Cmax/劑量 [kg/L]為至少0.1-0.5。

137. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，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]為至少10。

138. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，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]為至少10-40。

139. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該澱粉素受體促效劑降低食慾。

140. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該澱粉素受體促效劑降低食物攝取。

141. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，其中該澱粉素受體促效劑降低體重。

142. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，在投予3 nmol/kg後，在根據實例6的測定法測試的大鼠中顯示出食物攝取降低。

143. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，在投予3 nmol/kg後的0-24小時內，在根據實例6的測定法測試的大鼠中顯示出食物攝取降低。

144. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，在投予3 nmol/kg後的0-24及/或24-48小時內，在根據實例6的測定法測試的大鼠中顯示出食物攝取降低。

145. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，在投予3 nmol/kg後的0-24小時內，在根據實例6的測定法測試的大鼠中顯示出食物攝取降低至少

10%。

146. 如前述實施例中任一項所述的澱粉素受體促效劑，在投予3 nmol/kg後的24-48小時內，在根據實例6的測定法測試的大鼠中顯示出食物攝取降低至少10%。

147. 一種如前述實施例中任一項所述之澱粉素受體促效劑之醫藥學上可接受的鹽類。

148. 一種如前述實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑之醫藥學上可接受的酯類。

149. 一種如前述實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑之醫藥學上可接受的醯胺。

150. 一種醫藥組成物，其包含如前述實施例中任一項所述之澱粉素受體促效劑及/或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，以及一或多種醫藥學上可接受的賦形劑。

151. 如前述實施例所述之醫藥組成物，其係供口服投予。

152. 如前述實施例所述之醫藥組成物，其為固體醫藥組成物。

153. 如前述實施例所述之醫藥組成物，其為錠劑。

154. 如前述實施例所述之錠劑，其中該化合物係與N-(8-[2-羥基苯甲醯基]胺基)辛酸鈉(SNAC)一起配製。

155. 如前述實施例所述之錠劑，其中該化合物進一步與潤滑劑硬脂酸鎂一起配製。

156. 如實施例153至155中任一項所述之醫藥組成物，其係大約每天給藥一次，諸如每12-36小時一次，諸如每18-30小時一次，諸如大約每24小時一次。

157. 如實施例150所述之醫藥組成物，其為液體調配物。

158. 如前述實施例所述之醫藥組成物，大約每週給藥一次。

159. 如實施例157和158中任一項所述之醫藥組成物，其中該液體調配物提供改善的穩定性。

160. 如實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑，或如實施例150至159中任一項所述之醫藥組成物，其係用作藥物。

161. 如實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑，或如實施例150至159中任一項所述之醫藥組成物，其係使用於治療其初始身體質量指數(BMI)為27或更高（諸如30或更高）的個體。

162. 如實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑，或如實施例150至159中任一項所述之醫藥組成物，其係使用於治療其初始身體質量指數(BMI)為27或更高且有至少一項與體重相關的合併症的個體。

163. 如實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑，或如實施例150至159中任一項所述之醫藥組成物，其係供作為低熱量飲食和增加體力活動的輔助手段，用於成年個體的長期體重管理，其具有初始身體質量指數(BMI)30 kg/m^2或更高(肥胖)或27 kg/m^2或更高(超重)，在有至少一項與體重相關的合併症存在的情況下。

164. 如實施例162和163中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該合併症為糖尿病及/或心血管疾病。

165. 如實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑，或如實施例150至159中任一項所述之醫藥組成物，其係使用於治療患有糖尿病（諸如第II型糖尿病）之個體。

166. 如實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑，或如實施例150至159中任一項所述之醫藥組成物，其係用於治療及/或預防心血管疾病。

167. 如實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑，或如實施例150至159中任一項所述之醫藥組成物，係用於治療非酒精性脂肪性肝炎。

168. 如實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑，或如實施例150至159中任一項所述之醫藥組成物，係用於治療及/或預防認知障礙，諸如阿茲海默症引起的認知障礙。

169. 一種醫藥共調配物或共同治療，其包含如實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑，並進一步包含一或多種GLP-1受體促效劑及/或GLP-1-GIP受體促效劑。

170. 如前述實施例所述之醫藥共調配物或共同治療，其中該一或多種GLP-1受體促效劑及/或GLP-1-GIP受體促效劑為胜肽GLP-1受體促效劑或胜肽GLP-1-GIP受體促效劑，或小分子GLP-1受體促效劑或小分子GLP-1-GIP受體促效劑。

171. 如前述實施例所述之醫藥共調配物或共同治療，其中該一或多種GLP-1-GIP受體促效劑為胜肽GLP-1-GIP受體促效劑或小分子GLP-1-GIP受體促效劑。

172. 一種醫藥共調配物或共同治療，其包含如實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑，並進一步包含一或多種胜肽。

173. 如前述實施例所述之醫藥共調配物或共同治療，其中該一或多種胜肽中的至少一者用於治療及/或預防糖尿病、心血管疾病、非酒精性脂肪性肝炎、及/或阿茲海默症。

174. 如前述實施例172和173中任一者所述之醫藥共調配物或共同治療，其中該一或多種胜肽為GLP-1胜肽。

175. 如前述實施例中任一者所述之醫藥共調配物或共同治療，其中該GLP-1胜肽為GLP-1化合物、GLP-1類似物或GLP-1衍生物。

176. 如前述實施例中任一者所述之醫藥共調配物或共同治療，其中該GLP-1化合物、GLP-1類似物或GLP-1衍生物為司馬魯肽、利拉魯肽或替澤帕肽。

177. 如前述實施例169至176中任一者所述之醫藥共調配物或共同治療，其中該

一或多種胜肽中的至少一者為GLP-1-GIP受體共促效劑。

178. 如前述實施例169至177中任一者所述之醫藥共調配物或共同治療，其中該一或多種胜肽中的至少一者為胰島素胜肽。

179. 如前述實施例中任一者所述之醫藥共調配物或共同治療，其中該胰島素胜肽為胰島素化合物、胰島素類似物、或胰島素衍生物。

180. 一種製備如實施例1至146中任一項所述之澱粉素受體促效劑之方法。

181. 如前述實施例所述之方法，其包含一固相胜肽合成的步驟。

實例

【0152】 以下是用於實施本發明的非限制性實例。

澱粉素類似物和比較化合物的合成

【0153】 此實例係提供多種根據本發明之化合物的識別性、其製造材料以及其合成方法。

【0154】 亦提供本文所述之比較化合物的識別性、製造材料以及合成方法。

縮寫列表

【0155】 以下縮寫按字母順序在以下使用：

Ac： 乙醯基

AUC： 曲線下面積

Boc： 第三丁氧基羰基

DCM： 二氯甲烷

DIC： 二異丙基碳化二亞胺

DIPEA： *N,N*-二異丙基乙胺或Hünig鹼

DMF: 二甲基甲醯胺

DTT: 二硫蘇糖醇

EDTA： 乙二胺四乙酸

ELISA: 酵素免疫吸附分析法

Fmoc: 9-芴基甲氧基羰基

HFIP: 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇或六氟異丙醇

HOBt： 1-羥基苯并三唑

HPLC： 高效液相層析

Imp： 咪唑丙醯基

i.v.： 靜脈內

LCMS或LC-MS： 液相層析質譜法

MeCN： 乙腈

Mtt： 4-甲基三苯甲基

NHS： N-羥基琥珀醯亞胺

NMP： N-甲基吡咯啶酮

Oxyma Pure®：氰基-羥基亞胺基-乙酸乙酯

PK： 藥物代謝動力學

QTof: 定量飛行時間

s.c.： 皮下

SD： 標準差

SEC-HPLC：粒徑篩析高效液相層析法

SEM： 平均標準誤差

tBu: 第三丁基

TFA： 三氟乙酸

TIPS： 三異丙基矽烷

Trt： 三苯甲基或三苯甲基

Trx： 胺甲環酸

UPLC： 超高效液相層析

一般製備方法

【0156】 此一節係有關用於固相胜肽合成之一般方法（SPPS法，包括用於自樹脂裂解該胜肽及去除保護基以及其純化之方法）。也包括用於偵測及鑑定所得胜肽之LCMS方法。

脂肪酸及特殊胺基酸構建塊

【0157】 有關十八烷二酸單-第三-丁酯的合成：請參閱專利申請案WO 2010/102886 (第27–28頁)。因此可製備C16-及C20二酸的對應單第三丁基酯。

【0158】 Fmoc-Gln(Trt)-Thr($\psi^{Me,Me}$pro)-OH可購自TechnoComm Ltd.。

本發明之衍生物之合成

一般合成方法

【0159】 胜肽的製備是使用SPPS，基於Fmoc化學，在來自Protein Technologies的Symphony X上進行。該方法中使用的經Fmoc保護的胺基酸是建議的標準品:Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-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, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Glu-OtBu，以及Fmoc-Lys(Mtt)-OH係由如Anaspec、Bachem、Iris Biotech或NovabioChem供應。

【0160】 使用Fmoc-PAL AM樹脂，其可購自NovabioChem。後續胺基酸係依照SPPS準則藉由Symphony X胜肽合成儀於逐步程序中導入。

【0161】 Fmoc-脫保護係利用20%哌啶於DMF中，使用0.3 M Oxyma Pure進行2 x 10分鐘而達成。在N-端胺基酸的α-位置導入取代基係使用標準的經Fmoc-

保護之胺基酸完成。肽偶合利用DIC/Oxyma Pure及三甲吡啶施行。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5-10-倍)。之後，添加相同莫耳當量之DIC (1.5 M於DMF中)，接著添加三甲吡啶(1.5 M於DMF中)。最常見地，將其混合2小時。在某些情況下，增加偶合時間、添加額外DIC、或重複偶合步驟。然後，以在DMF和三甲吡啶中的1 M乙酸酐進行封端步驟。在適合的情況下，在全長序列中對應於8和9的位置中導入建構塊Fmoc-Gln(Trt)-Thr($\psi^{Me,Me}$Pro)-OH。

【0162】 該部分之最終單元(亦即脂肪酸基團)的導入係使用合適的建構塊達成，諸如但不限於，十八烷二酸單-第三丁基酯。在相關時，N-端上的乙醯基係藉由以1 M乙酸酐於DMF及三甲吡啶中之溶液進行乙醯化而導入。

【0163】 使用Fmoc-Lys(Mtt)-OH在該序列內的離胺酸的ε-胺基上導入取代基/延長部分。Mtt基團係利用HFIP/DCM/TIPS (75:20:5) (5 min)處理，接著以DCM清洗。樹脂係重新懸浮於HFIP/DCM/TIPS (75:20:5)(2x30 min)，及後續於取代基/延長部分導入離胺酸之ε-胺基之前，以DCM及DMF清洗。在這些情況下，在移除Mtt之前引入的最後一個胺基酸係經Boc保護，或如前所述引入乙醯基。

一般裂解方法

【0164】 以TFA/TIPS/H2O/DTT (90:4:3:3)裂解該胜肽2小時。此後，將其排入冷乙醚中，並離心。傾析出乙醚，將該胜肽用乙醚額外清洗兩次。

用於衍生物之純化及定量的一般方法

【0165】 將粗製胜肽溶解於乙酸/乙腈/MQ水(4:2:4)中，並以逆相製備型HPLC(Waters Delta Prep 4000)、在含有C18-矽膠的管柱上純化。沖提係利用MeCN於包含0.1%TFA的MQ水中之增加的梯度施行。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)，且該胜肽衍生物係使用CAD特異性HPLC偵測器(Thermo-Fischer Vanquish HPLC-CAD)定量。產物分

注於玻璃小管中。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。

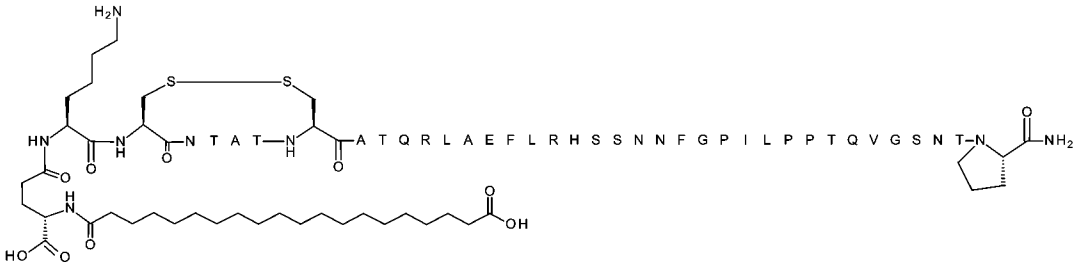
所製造的化合物

【0166】 使用一般製備方法一節中所述的方法製備化合物。

實例1: 參考化合物

化合物1:

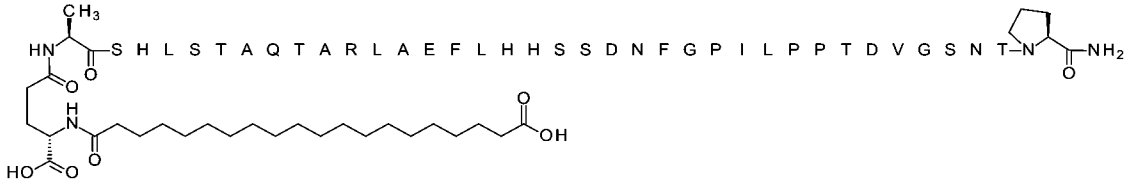
N^1α-[(4S)-4- 羧 基 -4-(19- 羧 基 十 九 醯 基 胺 基) 丁 醯 基]-[Glu14,Arg17,Pro25,Pro28,Pro29,Gln31,Pro37]-人類澱粉素



實例2: 本發明之澱粉素受體促效劑

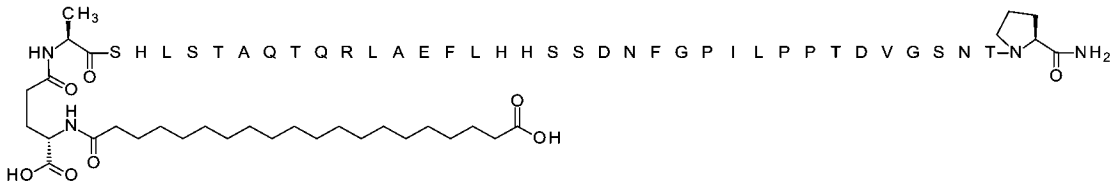
化合物2：

N^1-[(4S)-4- 羧 基 -4-(19- 羧 基 十 九 醯 基 胺 基) 丁 醯 基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Asp21,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Pro37]-人類澱粉素



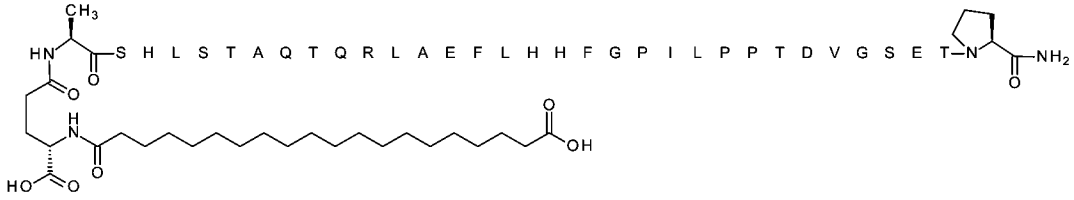
化合物3：

N^1-[(4S)-4- 羧 基 -4-(19- 羧 基 十 九 醯 基 胺 基) 丁 醯 基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Pro37]-人類澱粉素



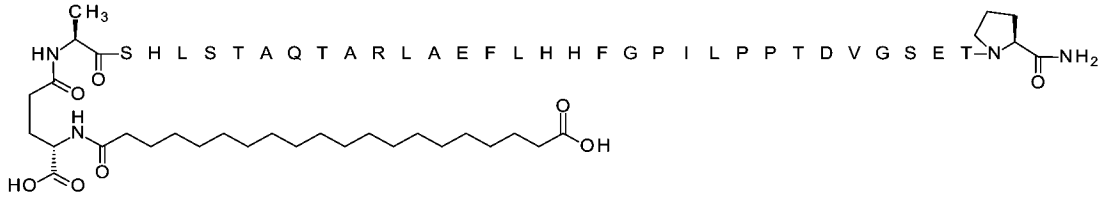
化合物4：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35,Pro37]-,des-(19-22)-人類澱粉素



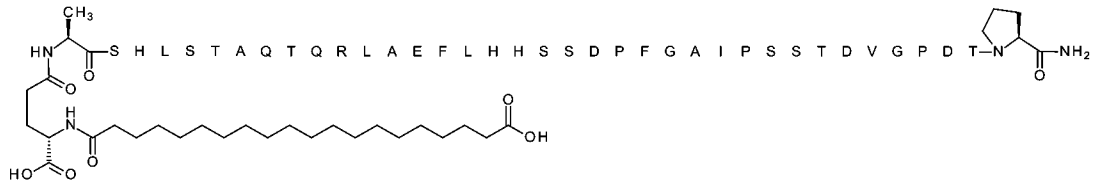
化合物5：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35,Pro37],des-(19-22)-人類澱粉素



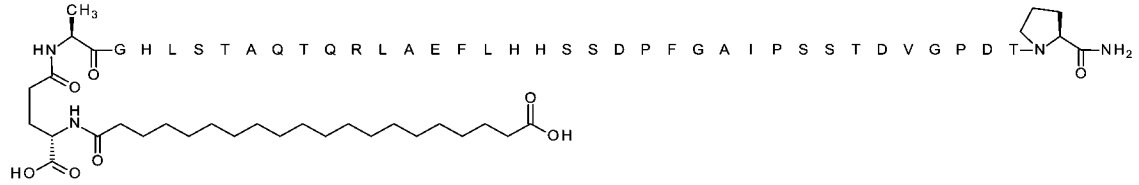
化合物6：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37]-人類澱粉素



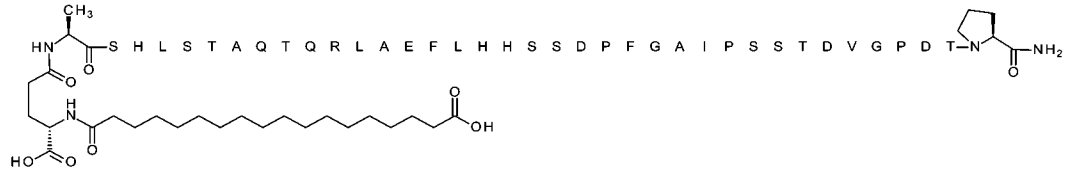
化合物7：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Gly2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37]-人類澱粉素



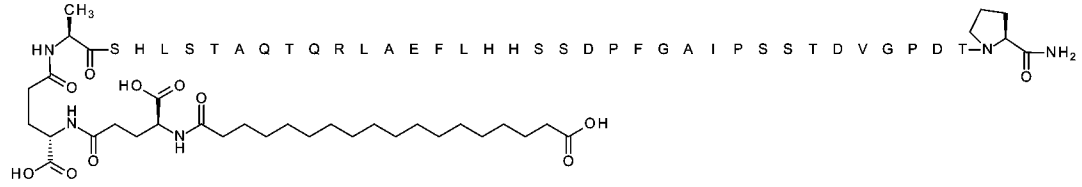
化合物8：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37]-人類澱粉素



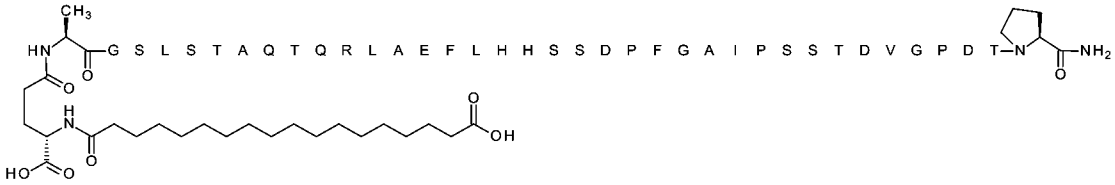
化合物9：

N^1-[(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]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37]-人類澱粉素



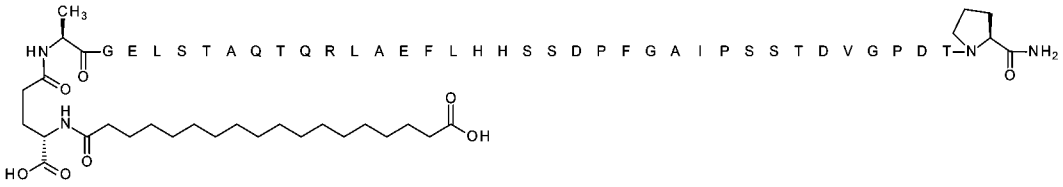
化合物10：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Gly2,Ser3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37]-人類澱粉素



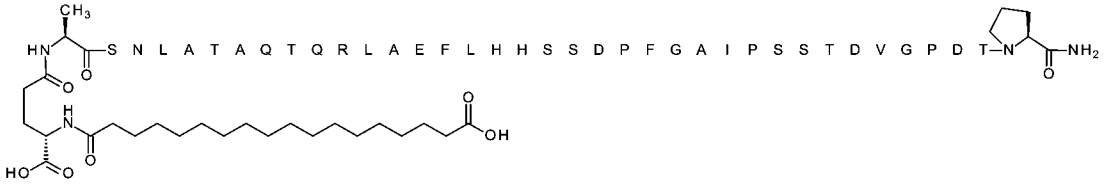
化合物11：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Gly2,Glu3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37]-人類澱粉素



化合物12：

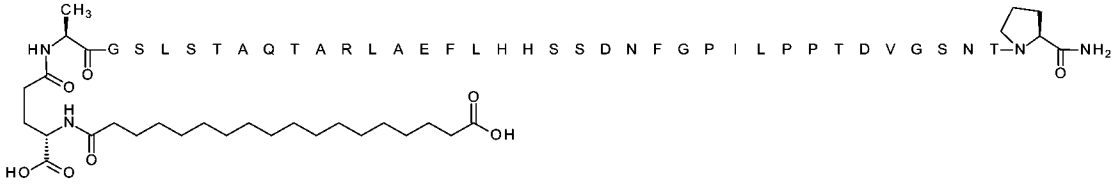
N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,Leu4,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37]-人類澱粉素



化合物13：

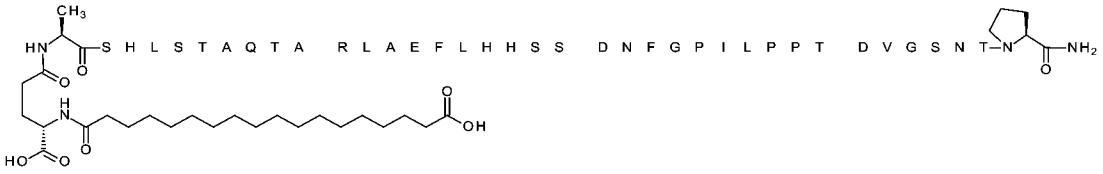
N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Gly2,Ser3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Asp21,Pro25,Pro28,Pro29,

Asp31,Pro37]-人類澱粉素



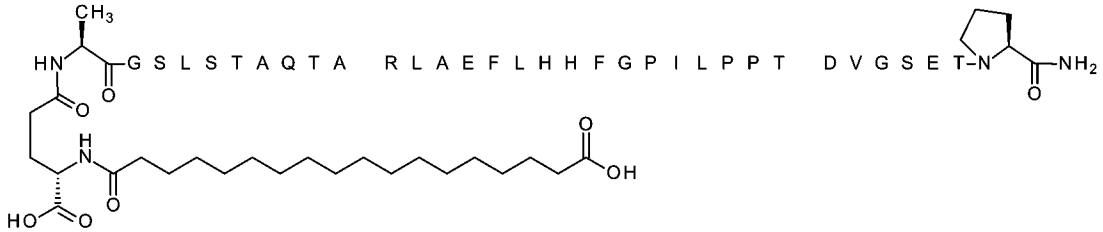
化合物14:

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Asp21,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Pro37]-人類澱粉素



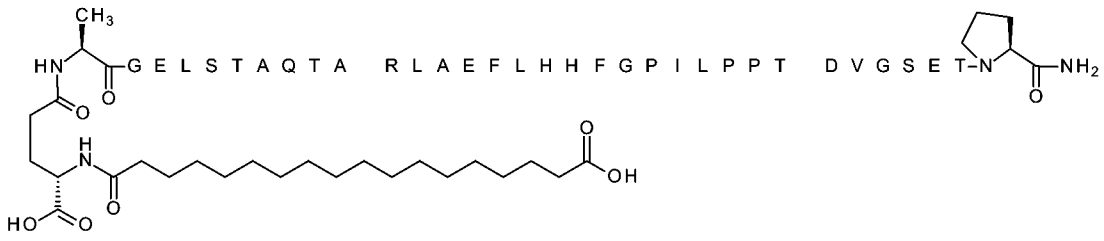
化合物15：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Gly2,Ser3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35,Pro37],des-(19-22)-人類澱粉素



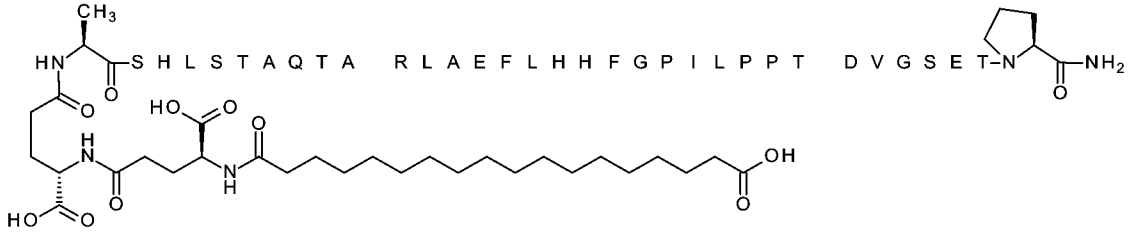
化合物16：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Gly2,Glu3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35,Pro37],des-(19-22)-人類澱粉素



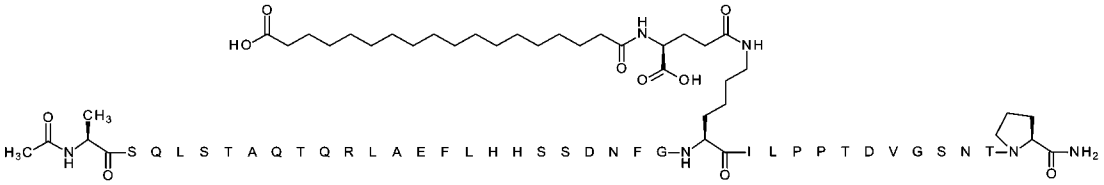
化合物17:

N^1-[(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]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35,Pro37],des-(19-22)-人類澱粉素



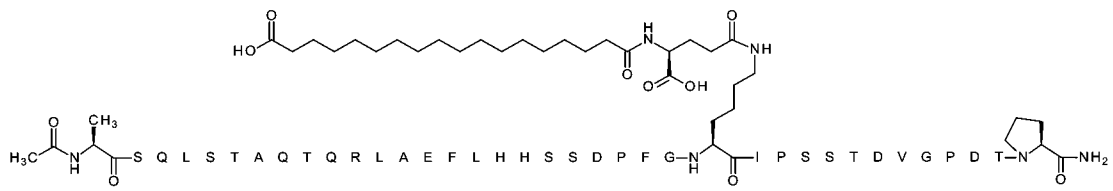
化合物18：

N^1-醯基,N{ε-25}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,Gln3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Lys25,Pro28,Pro29,Asp31,Pro37]-人類澱粉素



化合物19：

N^1-醯基,N{ε-25}-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,Gln3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Lys25,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37]-人類澱粉素



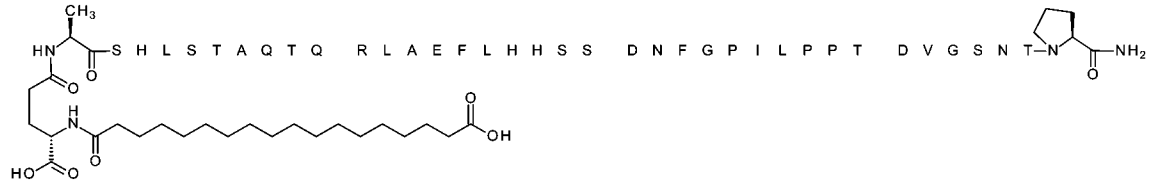
化合物20：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Asp21,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Pro37]-人類澱粉素



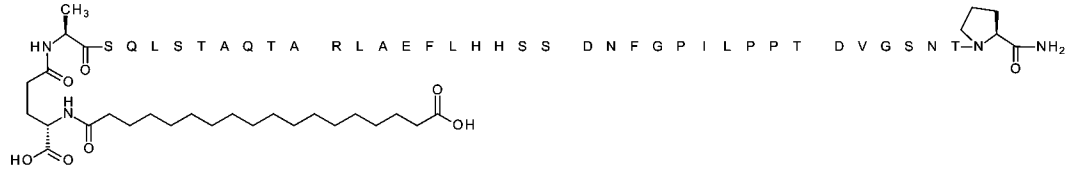
化合物21：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Pro37]-人類澱粉素



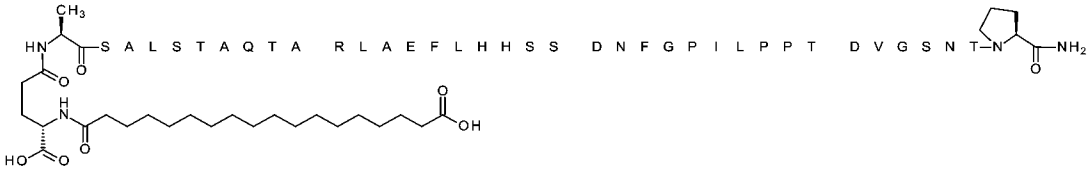
化合物22：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,Gln3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Asp21,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Pro37]-人類澱粉素



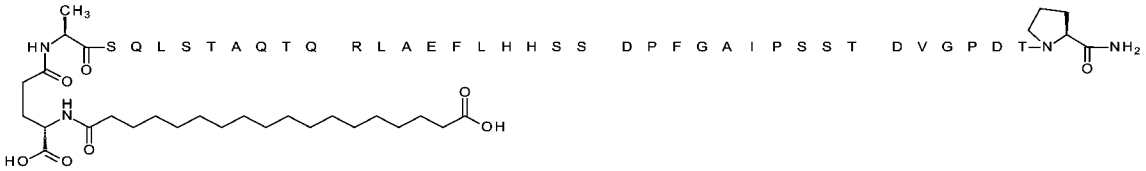
化合物23：

N^1-[(4S)-4- 羧 基 -4-(17- 羧 基 十 七 醯 基 胺 基) 丁 醯 基]-[Ala1,Ser2,Ala3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Asp21,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Pro37]-人類澱粉素



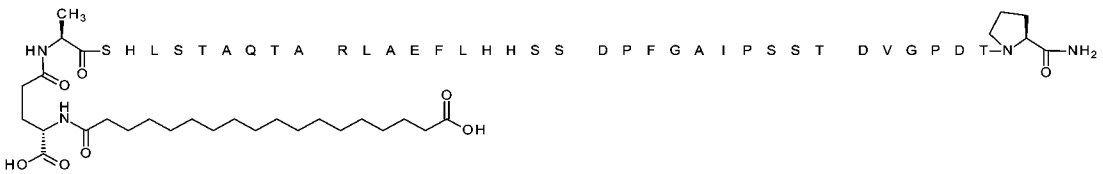
化合物24：

N^1-[(4S)-4- 羧 基 -4-(17- 羧 基 十 七 醯 基 胺 基) 丁 醯 基]-[Ala1,Ser2,Gln3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37-人類澱粉素



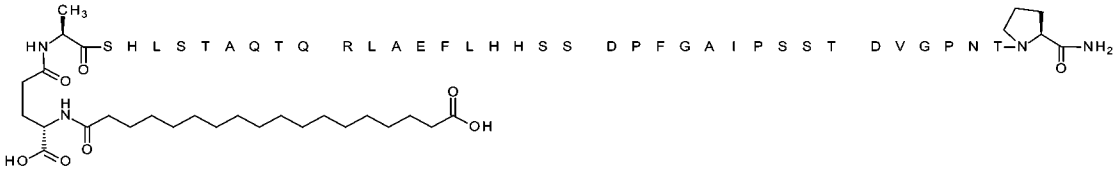
化合物25：

N^1-[(4S)-4- 羧 基 -4-(17- 羧 基 十 七 醯 基 胺 基) 丁 醯 基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37]-人類澱粉素



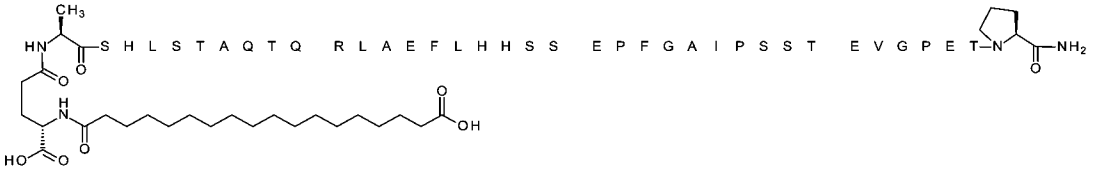
化合物26:

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Pro37]-人類澱粉素



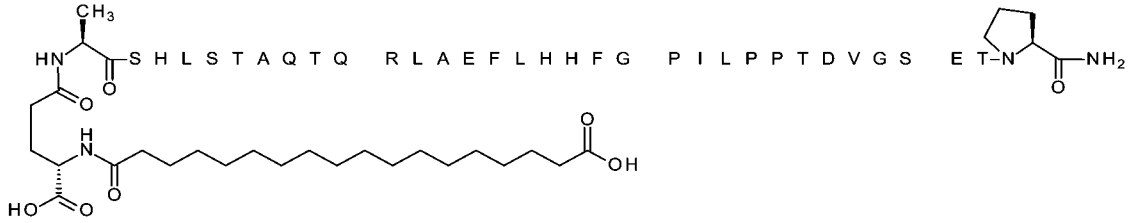
化合物27：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Glu21,Pro22,Pro27,Glu31,Pro34,Glu35,Pro37]-人類澱粉素



化合物28：

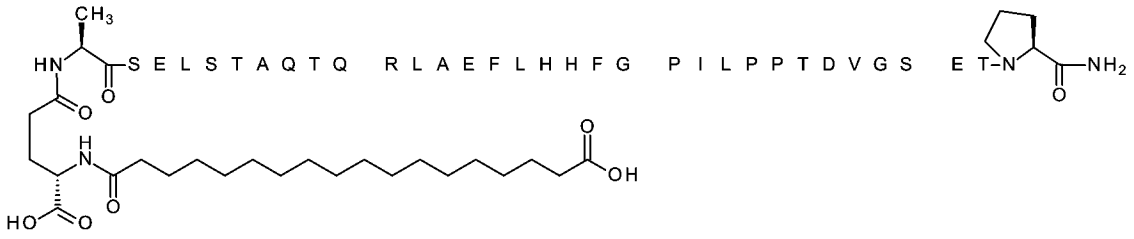
N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35,Pro37],des-(19-22)-人類澱粉素



化合物29:

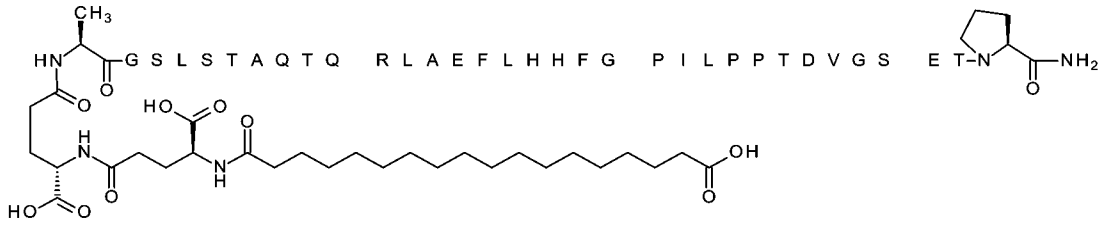
N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,Glu3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35,

Pro37],des-(19-22)-人類澱粉素



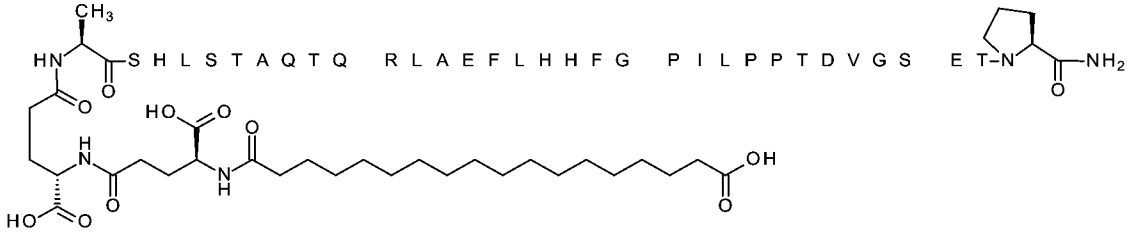
化合物30：

N^1-[(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]-[Ala1,Gly2,Ser3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35,Pro37],des-(19-22)-人類澱粉素



化合物31:

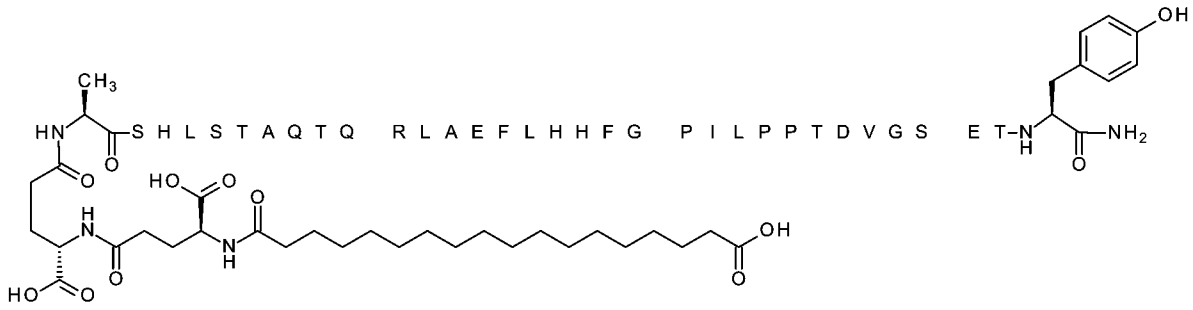
N^1-[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35,Pro37],des-(19-22)-人類澱粉素



化合物32：

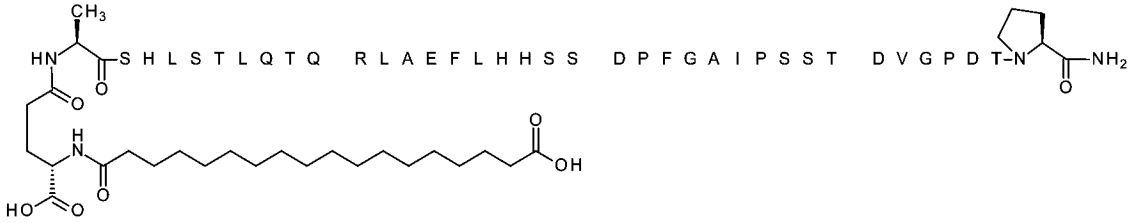
N^1-[(4S)-4-羧基-4-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35

],des-(19-22)-人類澱粉素



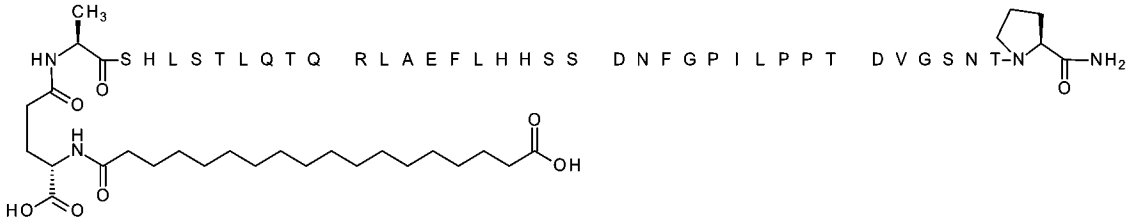
化合物33：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Leu7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37]-人類澱粉素



化合物34：

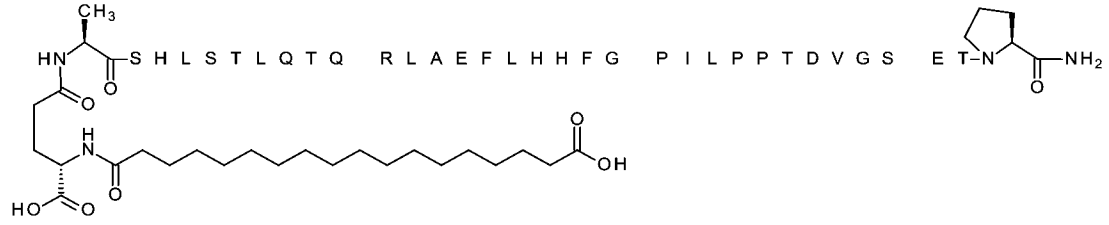
N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Leu7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Pro37]-人類澱粉素



化合物35：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-

[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Leu7,Gln8,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35,Pro37],des-(19-22)-人類澱粉素



化合物36：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35]-人類澱粉素



化合物37：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35]-人類澱粉素



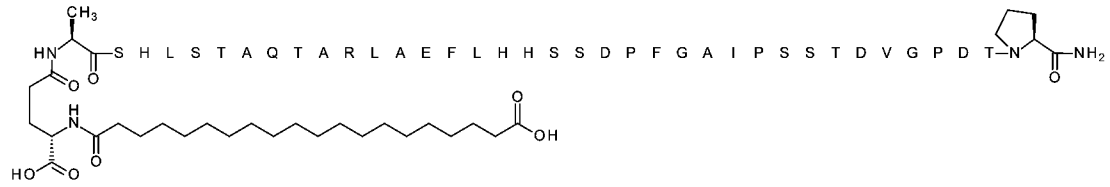
化合物38：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Asp21,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31]-人類澱粉素



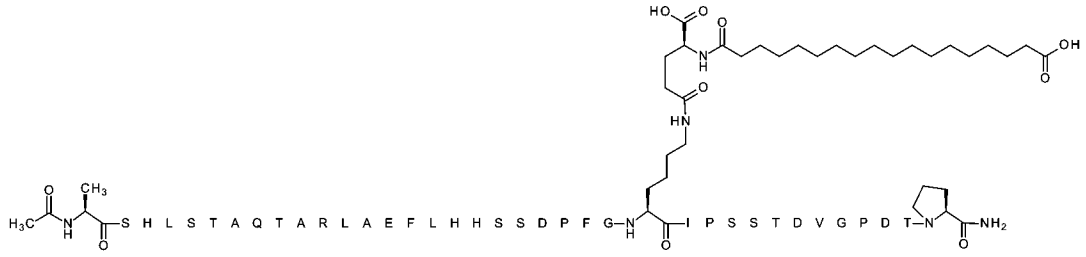
化合物39：

N^1-[(4S)-4- 羧 基 -4-(19- 羧 基 十 九 醯 基 胺 基) 丁 醯 基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37]-人類澱粉素



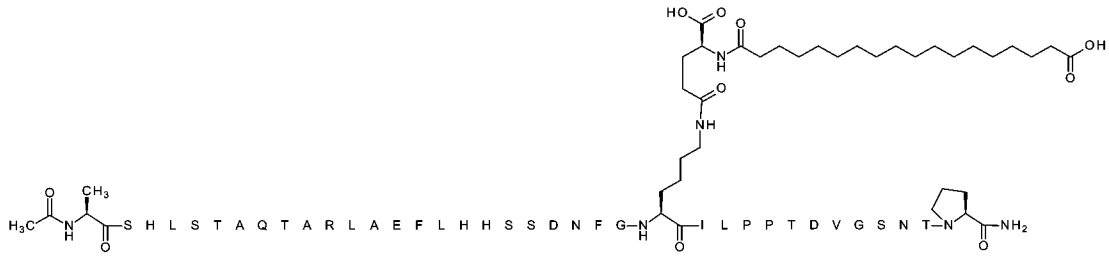
化合物40：

N^1- 醯 基 ,N{ε-25}-[(4S)-4- 羧 基 -4-(17- 羧 基 十 七 醯 基 胺 基) 丁 醯 基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Asp21,Pro22,Lys25,Pro27,Asp31,Pro34,Asp35,Pro37]-人類澱粉素



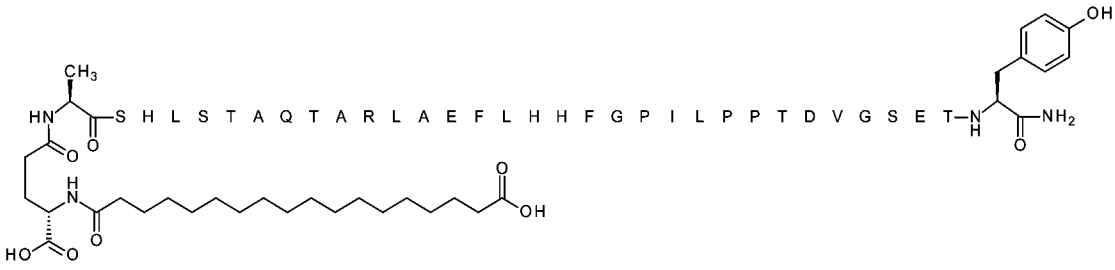
化合物41：

N^1- 醯 基 ,N{ε-25}-[(4S)-4- 羧 基 -4-(17- 羧 基 十 七 醯 基 胺 基) 丁 醯 基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Asp21,Lys25,Pro28,Pro29,Asp31,Pro37]-人類澱粉素



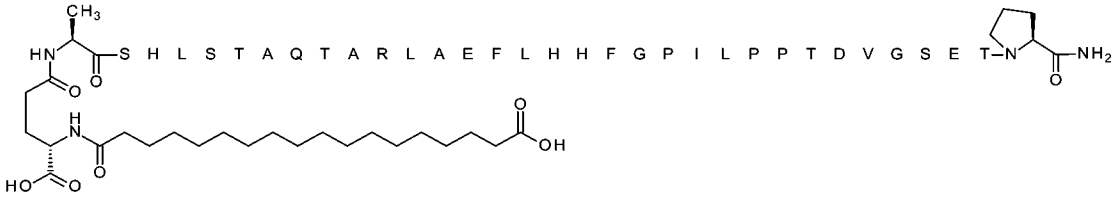
化合物42：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35],des-(19-22)-人類澱粉素



化合物43：

N^1-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]-[Ala1,Ser2,His3,Leu4,Ser5,Ala7,Gln8,Ala10,Glu14,His17,Pro25,Pro28,Pro29,Asp31,Glu35,Pro37],des-(19-22)-人類澱粉素



實例3: 合成化合物之LCMS鑑定

【0167】 LCMS分析係於由Waters Acquity UPLC H Class系統和Waters Xevo G2-xS QTof組成的裝置上進行。沖提液：A：MQ水；B: MeCN；C: 2%甲酸 + 0.1% TFA於MQ水中。

【0168】 在RT（管柱溫度60 °C）下進行分析，將適當體積的樣本注入管

柱上，並以A、B和5% C的梯度進行沖提。UPLC條件、偵測器設定和質譜儀設定如下：管柱：Waters Acquity BEH, C-18, 1.7µm, 2.1mm x 50mm. 梯度: 直線5% - 95% B在4.0分鐘內，0.4 ml/分鐘。總運行時間：7.0分鐘 偵測：MS解析模式，電離方法：ES。掃描: 50-5000 amu.

【0169】 記錄各實例的單一同位素質量，觀測值和計算值如表1所示。

表1：各實例之測量與計算MS物質

	物質	m/z 觀測值	m/z 計算值
化合物 1	[M+4H]4+	1106.074	1106.074
	[M+3H]3+	1474.435	1474.430
化合物 2	[M+4H]4+	1085.319	1085.316
	[M+3H]3+	1446.749	1446.752
化合物 3	[M+4H]4+	1099.577	1099.571
	[M+3H]3+	1465.757	1465.759
化合物 4	[M+4H]4+	1002.539	1002.537
	[M+3H]3+	1336.383	1336.381
化合物 5	[M+4H]4+	988.283	988.282
	[M+3H]3+	1317.374	1317.374
化合物 6	[M+4H]4+	1082.556	1082.553
	[M+3H]3+	1443.077	1443.068
化合物 7	[M+4H]4+	1075.055	1075.050
	[M+3H]3+	1433.066	1433.064
化合物 8	[M+4H]4+	1075.552	1075.545
	[M+3H]3+	1433.733	1433.724
化合物 9	[M+4H]4+	1107.817	1107.805
	[M+3H]3+	1476.746	1476.738
化合物 **10**	[M+4H]4+	1055.538	1055.535
	[M+3H]3+	1407.047	1407.045
化合物 **11**	[M+4H]4+	1066.042	1066.038
	[M+3H]3+	1421.053	1421.048
化合物 12	[M+4H]4+	1065.789	1065.792
	[M+3H]3+	1420.729	1420.720
化合物 13	[M+4H]4+	1058.306	1058.298
	[M+3H]3+	1410.734	1410.729
化合物 14	[M+4H]4+	1078.305	1078.308
	[M+3H]3+	1437.408	1437.408
化合物 15	[M+4H]4+	961.269	961.265
	[M+3H]3+	1281.361	1281.351
化合物 16	[M+4H]4+	971.767	971.768
	[M+3H]3+	1295.362	1295.354
化合物 17	[M+4H]4+	1013.545	1013.535
	[M+3H]3+	1351.041	1351.044

化合物 18	[M+4H]4+	1108.580	1108.576
	[M+3H]3+	1477.769	1477.766
化合物 19	[M+4H]4+	1098.071	1098.062
	[M+3H]3+	1463.752	1463.747
化合物 20	[M+4H]4+	1071.301	1071.300
	[M+3H]3+	1428.066	1428.064
化合物 21	[M+4H]4+	1092.558	1092.563
	[M+3H]3+	1456.417	1456.415
化合物 22	[M+4H]4+	1076.062	1076.058
	[M+3H]3+	1434.415	1434.408
化合物 23	[M+4H]4+	1061.810	1061.802
	[M+3H]3+	1415.411	1415.401
化合物 24	[M+4H]4+	1073.298	1073.295
	[M+3H]3+	1430.728	1430.724
化合物 25	[M+4H]4+	1061.290	1061.289
	[M+3H]3+	1414.719	1414.717
化合物 26	[M+4H]4+	1075.310	1075.299
	[M+3H]3+	1433.407	1433.396
化合物 27	[M+4H]4+	1086.060	1086.056
	[M+3H]3+	1447.746	1447.740
化合物 28	[M+4H]4+	995.527	995.530
	[M+3H]3+	1327.033	1327.037
化合物 29	[M+4H]4+	993.526	993.526
	[M+3H]3+	1324.365	1324.365
化合物 30	[M+4H]4+	1007.781	1007.781
	[M+3H]3+	1343.379	1343.372
化合物 31	[M+4H]4+	1027.785	1027.790
	[M+3H]3+	1370.048	1370.051
化合物 32	[M+4H]4+	1044.305	1044.293
	[M+3H]3+	1392.057	1392.055
化合物 33	[M+4H]4+	1086.060	1086.056
	[M+3H]3+	1447.746	1447.740
化合物 34	[M+4H]4+	1103.081	1103.075
	[M+3H]3+	1470.430	1470.431
化合物 35	[M+4H]4+	1006.041	1006.041
	[M+3H]3+	1341.055	1341.053
化合物 36	[M+4H]4+	1092.057	1092.047
	[M+3H]3+	1455.730	1455.727
化合物 37	[M+4H]4+	1077.794	1077.792
	[M+3H]3+	1436.725	1436.720
化合物 38	[M+4H]4+	1094.805	1094.810
	[M+3H]3+	1459.418	1459.412
化合物 39	[M+4H]4+	1068.302	1068.297
	[M+3H]3+	1424.063	1424.060
化合物 40	[M+4H]4+	1086.060	1086.056
	[M+3H]3+	1447.746	1447.740

化合物 41	[M+4H]4+	1096.566	1096.571
	[M+3H]3+	1461.764	1461.759
化合物 42	[M+4H]4+	997.775	997.777
	[M+3H]3+	1330.031	1330.033
化合物 43	[M+4H]4+	981.283	981.274
	[M+3H]3+	1308.032	1308.030

實例4: 人類澱粉素-和降鈣素受體之體外校力測定

澱粉素受體測定

【0170】 為了決定該等化合物活化及促效澱粉素受體之能力，可在表現人類澱粉素受體(hAMYR3)之細胞中進行體外校力測定，如下所述。

測定原理

【0171】 hAMYR3的活化導致cAMP細胞濃度增加。因此，由含有多個cAMP反應元件(CRE)複本之啟動子起動轉錄。因此可使用CRE-螢光素酶報導基因導入到共表現hAMYR3之幼倉鼠腎(BHK)細胞中來測量hAMYR3活性。

細胞及測定試劑

【0172】 根據熟習該項技術者已知的方法用人類降鈣素受體(a)及CRE反應螢光素酶(CRE-Luc)報導基因穩定轉染BHK細胞株（Hollex-1細胞株，得自Zymogenetics公司，如美國專利號5622839中所述）。使用標準方法將該細胞株進一步用人類受體修飾蛋白3 (RAMP3)轉染。這將人類降鈣素受體轉化為人類澱粉素-3(a)受體。

【0173】 將穩定轉染之BHK hAMYR3/CRE-Luc細胞株於由DMEM(Gibco, 31966-021)，其補充有10% FBS (Gibco, 16140-071)、1% Pen/Strep (Gibco, 15140-122)、0.5 mg/mL 遺傳黴素(Geneticin)(Gibco, 10131-027)、0.4 mg/mL 濕黴素(Hygromycin) (Invitrogen, 10687010)和250 nM胺甲喋呤(Sigma, A6770)所組成之生長培養基中培養，以製備細胞儲存液。將大約80-90%匯合的細胞以PBS(Gibco 14190-094)洗滌一次，並用 Versene (Gibco, 15040-033)或TrypLE™ (Gibco, 12605-010)使其從細胞瓶分散出。在離心之後，將細胞沉澱物溶解並以RecoveryTM細

胞培養冷凍培養基(Gibco, 12648-010)稀釋至約2.5x10E6個細胞/mL。將細胞等分並儲存在-180°C下直到使用。

【0174】 測定緩衝液係由不含酚紅之DMEM(Gibco, 11880-028)，其補充有1X GlutaMAX (Gibco, 35050-038)、10 mM HEPES (Gibco, 15630-056)和1% (w/v)卵白蛋白 (Sigma, A5503)組成。

程序

【0175】 為進行此測定，將BHK hAMYR3/CRE-Luc細胞解凍，用PBS洗滌一次，並在實驗前一天以每孔4.000個細胞之細胞密度種在添加有40 µL生長培養基之白色384孔培養盤 (PerkinElmer, 6007688)中。將孔盤在37°C下於5% CO_2中培養過夜。在測試當天，將細胞以測定緩衝液洗滌一次。於96孔盤內以測定緩衝液對比較化合物及澱粉素類似物進行連續稀釋（7倍稀釋，各化合物7個濃度，且有一孔僅含有測定緩衝液），濃度通常從大約10 nM開始，且各濃度以30 µL添加至含有細胞之384孔測定盤。在向每孔添加30 µL SteadyLite Plus (PerkinElmer, 6066759)之後，將測定盤在37°C下於5% CO_2中培養3小時。將測定孔盤密封，在同時避光下輕微搖動於室溫培養5分鐘，隨後在不搖動的情況下培養30分鐘。在螢光盤讀取器（例如Synergy 2 (BioTek)）上進行螢光偵測。使用GraphPad Prism或藉由TIBCO Enterprise Runtime for R (TIBCO Software, Palo Alto, CA, USA)，以非線性曲線擬合應用四參數邏輯模式(Hill斜率= 1.5，在各孔盤內共用底部反應)來計算EC_{50}數值[pM]。

降鈣素受體測定

【0176】 為決定該等化合物活化及促效降鈣素受體之能力，可在表現人類降鈣素受體(hCTR)之細胞中進行體外校力測定，如下所述。

測定原理

【0177】 hCTR的活化導致cAMP細胞濃度增加。因此，由含有多個cAMP

反應元件(CRE)複本之啟動子起動轉錄。因此可使用CRE-螢光素酶報導基因導入到共表現hCTR之幼倉鼠腎(BHK)細胞中來測量hCTR活性。

細胞及測定試劑

【0178】 根據熟習該項技術者已知的方法用人類降鈣素受體(a)及CRE反應螢光素酶(CRE-Luc)報導基因穩定轉染BHK細胞株（Hollex-1細胞株，得自Zymogenetics公司，如美國專利號5622839中所述）。

【0179】 將穩定轉染之BHK hCTR/CRE-Luc細胞株於由DMEM(Gibco, 31966-021)，其補充有10% FBS (Gibco, 16140-071)、1% Pen/Strep (Gibco, 15140-122)、0.5 mg/mL遺傳黴素 (Gibco, 10131-027)和250 nM胺甲喋呤(Sigma, A6770)所組成之生長培養基中培養，以製備細胞儲存液。將大約80-90%匯合的細胞以PBS(Gibco 14190-094)洗滌一次，並用 Versene (Gibco, 15040-033)或TrypLE™ (Gibco, 12605-010)使其從細胞瓶分散出。在離心之後，將細胞沉澱物溶解並以RecoveryTM細胞培養冷凍培養基(Gibco, 12648-010)稀釋至約2.5x10E6個細胞/mL。將細胞等分並儲存在-180°C下直到使用。

【0180】 測定緩衝液係由不含酚紅之DMEM(Gibco, 11880-028)，其補充有1X GlutaMAX (Gibco, 35050-038)、10 mM HEPES (Gibco, 15630-056)和1% (w/v)卵白蛋白 (Sigma, A5503)組成。

程序

【0181】 為進行此測定，將BHK hCTR/CRE-Luc細胞解凍，用PBS洗滌一次並在實驗前一天以每孔4.000個細胞之細胞密度種在添加有40 µL生長培養基之白色384孔培養盤(PerkinElmer, 6007688)中。將孔盤在37°C下於5% CO_2中培養過夜。在測試當天，將細胞以測定緩衝液洗滌一次。於96孔盤內以測定緩衝液對比較化合物及澱粉素類似物進行連續稀釋（7倍稀釋，各化合物7個濃度，且有一孔僅含有測定緩衝液），濃度通常從大約10 nM開始，且各濃度以30 µL添加至含

有細胞之384孔測定盤。在向每孔添加30 μL SteadyLite Plus (PerkinElmer, 6066759)之後，將測定盤在37°C下於5% CO_2中培養3小時。將測定孔盤密封，在同時避光下輕微搖動於室溫培養5分鐘，隨後在不搖動的情況下培養30分鐘。在螢光盤讀取器（例如Synergy 2 (BioTek)）上進行螢光偵測。使用GraphPad Prism或藉由TIBCO Enterprise Runtime for R (TIBCO Software, Palo Alto, CA, USA)，以非線性曲線擬合應用四參數邏輯模式(Hill斜率= 1.5，在各孔盤內共用底部反應)來計算 EC_{50}數值[pM]。

表 2　澱粉素類似物的體外人類AmyR3和人類CalcR效力

化合物編號	hAmyR3 效力，EC50 (pM)	hCalcR 效力，EC50 (pM)
化合物 2	0.77	1.31
化合物 3	0.90	1.30
化合物 4	1.12	1.44
化合物 5	1.09	1.49
化合物 6	0.86	1.25
化合物 7	1.68	1.81
化合物 8	1.50	1.44
化合物 9	2.18	1.68
化合物 10	1.44	1.49
化合物 11	2.43	1.58
化合物 12	1.88	1.99
化合物 13	1.36	1.58
化合物 14	1.28	1.63
化合物 15	0.81	1.01
化合物 16	1.25	1.03
化合物 17	1.11	1.15
化合物 18	1.38	1.19
化合物 19	1.50	1.00
化合物 20	1.62	1.50
化合物 21	1.64	1.89
化合物 22	1.22	1.86
化合物 23	1.62	1.58
化合物 24	1.49	1.56
化合物 25	1.27	1.50
化合物 26	1.31	2.19
化合物 27	2.68	1.78
化合物 28	2.06	1.72
化合物 29	5.20	3.08

化合物 30	2.37	2.07
化合物 31	2.03	2.13
化合物 32	5.71	15.70
化合物 33	1.69	1.74
化合物 34	1.91	2.06
化合物 35	1.60	2.26
化合物 36	2.96	3.22
化合物 37	1.68	2.16
化合物 38	1.97	3.15
化合物 39	1.05	1.41
化合物 40	1.38	1.29
化合物 41	1.16	1.16
化合物 42	2.11	2.78
化合物 43	1.06	1.76

表 3 澱粉素比較物的體外人類AmyR3和人類CalcR效力

化合物	比較物的特別特徵	hAmyR3 效力，EC50 (pM)	hCalcR 效力，EC50 (pM)
卡格林肽 (cagrilintide)	開發中的澱粉素受體促效劑 (RA)。	1.58	2.53

【0182】 表 2的數據顯示所有測試的化合物均促效人類AmyR3和CalcR，且大多數化合物以與卡格林肽相當的EC_{50}值促效這兩種受體(表 3)。

【0183】 表 2中所列化合物皆為根據本發明之化合物。

實例5: 在比格犬中的口服藥物動力學特徵

製備用於比格犬中之藥物動力學研究之錠劑

【0184】 為了能夠評估給予錠劑後的口服暴露量，藉由將測試物質與經輥壓的SNAC與硬脂酸鎂混合，來製備包含有測試物質及SNAC (N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸鈉)之錠劑組成物，如(例如) WO 2019/149880中所述。

測量比格犬中之口腔PK輪廓的方法

【0185】 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

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。

【0186】 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。

【0187】 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，其年齡為1至8歲且體重為約10至15 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。

【0188】 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3.2 nmol/kg的升糖素。將錠劑放於犬隻之嘴後方以防止咀嚼。之後將嘴合上，並藉由注射器給予10 mL之自來水，以促進錠劑的吞嚥。在預定時間點對血液取樣直至投藥後288小時，以充分覆蓋該化合物之完全血漿濃度-時間吸收輪廓。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。之後，將血液樣本保持在冰上直至離心(4分鐘，4°C，4000 rpm)。將血漿吸至置於乾冰上的細微管中，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)。

【0189】 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。藉由將分析物外加至空白犬血清來製備校準劑，以達到通常範圍為0.5至200 nM的的最終濃度。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0.1%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TurboFlow Cyclone管柱0.5 x 50 mm(CH-953288，Thermo Scientific)作為第一維捕集管柱，且Poroshell 120 SB-C18 2.7 μm作為分析管柱(2.1 x 50 mm，得自Agilent, Santa Clara, CA, USA)。裝載幫浦的動相組成物如下：動相A由95% milli-Q水、2.5%乙腈、2.5%甲醇以及0.1%甲酸組成；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。引入梯度沖提於沖提幫浦，使用動相A(95% milli-Q水、2.5%乙腈、2.5 %甲醇及0.1%甲酸)以及動相B(47.5%乙腈、47.5%甲醇、5% milli-Q水及0.1%甲酸)，上升梯度在0.25分鐘內從0%動相B至60%動相B，且在1.17分鐘內從60%動相B至80%動相B，然後在1.17分鐘內從80%動相B至100%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/x2）計算血漿樣本中測試化合物的濃度以測定最大血漿濃度(Cmax)。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8.3.3，CERTARA)通過非房室分析(NCA)評估測試化合物之血漿濃度(與時間對比)輪

廓，並估計標準藥物動力學參數。結果以劑量校準最大血漿濃度(Cmax/劑量)、劑量校準曲線下面積(AUC/劑量)和半衰期（T1/2）報導。

[0190] 根據最後觀察到的濃度(obs)或最後預測濃度(pred)，從給藥時間開始外推至無限大的AUC。選擇「線性向上對數向下」選項。



[0191] 使用WinNonlin NCA分析，藉由時間與對數濃度的線性迴歸來預估一階速率常數(Lambda z)。一階速率常數與曲線末端（對數 線性）部分相關。收斂係藉由以下公式計算Lambda z值以提供半衰期（T1/2）：

末端半衰期

表 4 在比格犬中口服投予後的藥物動力學參數

化合物編號	Cmax/D [kg/L]	AUC/D [kg*hr/L]	T1/2 [小時]
化合物 2	0.15	14.06	145.81
化合物 4	0.23	21.24	129.71
化合物 8	0.24	17.52	121.2
化合物 10	0.34	27.73	131.38
化合物 14	0.34	20.76	112.99
化合物 15	0.29	21.07	85.92
化合物 16	0.48	35.59	95.85
化合物 17	0.28	19.7	94.82
化合物 22	0.35	24.43	96.56
化合物 24	0.36	31.21	120.49
化合物 25	0.34	24.15	152.46

表 5 比較化合物在比格犬中口服投予後的藥物動力學參數

化合物編號	特別特徵	Cmax/D [kg/L]
化合物 1	卡格里林肽類似物 [Gln31]-卡格里林肽	0.057

【0192】 表 4中的所有化合物均在向比格犬口服給藥含有硬脂酸鎂的SNAC（N-(8-(2-羥基苯甲醯基)胺基)辛酸鈉）錠劑後，顯示出血漿暴露量。

【0193】 與接近的卡格林肽類似物化合物1(表 5)相較，表 4中的化合物顯示出改善的暴露水平。此外，表 4中的化合物在口服投予後表現出長的T½。

【0194】 表 4中所列化合物皆為根據本發明之化合物。

實例6: 大鼠模型的食物攝取研究

大鼠皮下給藥調配物的製備

將冷凍乾燥的化合物溶解在載劑、8 mM 磷酸鹽、250 mM 甘油、

【0195】 0.007%聚山梨醇酯20中，並以1N NaOH將pH值調至7.4。

【0196】 最終調配物經無菌過濾並填入筆式卡匣中以供給藥。

使用任意餵食的大鼠模型對食慾進行功效測試的實驗流程

【0197】 來自丹麥Taconic Europe的正常體重Sprague Dawley(SD)大鼠被用於急性食物攝取研究。這些研究的目的是測試化合物對食物攝取的體內影響並提供化合物作用持續時間的指示。

【0198】 實驗是在丹麥動物實驗監察局的許可下進行的，並按照丹麥動物實驗法案(1987) 以及國立衛生研究院(公開號85-23)和歐洲保護用於實驗和其他科學目的的脊椎動物公約（歐洲理事會第123號，斯特拉斯堡，1985年）進行。

【0199】 研究開始前，讓大鼠適應實驗環境14天。在此階段期間，處理動物至少2次。到達後，立即將大鼠置於逆向光照循環中（上午10點至晚上10點或

上午11點至晚上11點為黑暗），並轉移至以下三個食物攝取測量系統之一：FeedWin、BioDaq或HM2。將大鼠單獨飼養在FeedWin和BioDaq系統中，並在HM2系統中將三隻大鼠飼養在一個籠子中（在本例中，大鼠帶有ID晶片）。在適應期間，大鼠適應新的光週期和飲食，動物可以自由獲取食物和水。由於大鼠是夜行性動物（例如，在黑暗時期最活躍並消耗大部分卡路里），因此在早晨黑暗即將開始之前向其給藥，以防止干擾其自然進食模式，從而使數據變化最小化並提高靈敏度。每一澱粉素類似物均在一組5-6隻大鼠中進行測試。每一實驗均包含5-6隻大鼠的載劑組，並作為參考點。在HM2系統的研究中，同一籠子裡的大鼠接受不同的治療，以消除各籠子之間潛在技術差異的干擾。治療開始時，根據體重給予（皮下）大鼠一次經延長之澱粉素類似物給藥，接受劑量為3 nmol/kg。記錄每隻大鼠的給藥時間。

【0200】 給藥後，將大鼠送回其居住籠子，在那裡它們可以獲得食物和水。透過線上登記單獨且連續地記錄食物消耗長達72小時。實驗結束時，再次測量體重，並以過量CO_2犧牲動物。

【0201】 大鼠食物攝取研究的數據顯示在表6。

表6 新穎澱粉素類似物（3 nmol/kg）單次皮下投予後大鼠的急性食物攝取。負值表示相對於載劑的食物攝取量減少，而正值表示相對於載劑的食物攝取量增加。

化合物編號	相對於載劑之食物攝取量(%) 0-24 小時，3 nmol/kg	相對於載劑之食物攝取量(%) 24-48 小時，3 nmol/kg	相對於載劑之食物攝取量(%) 48-72 小時，3 nmol/kg
化合物 2	-45	-93	-47
化合物 3	-60	-76	-17
化合物 4	-61	-89	-45
化合物 6	-45	-90	-66
化合物 8	-59	-82	-20
化合物 10	-71	-77	-37
化合物 13	-75	-92	-38
化合物 14	-88	-84	-21
化合物 15	-66	-80	-36
化合物 16	-76	-63	-9

化合物 17	-78	-90	-25
化合物 18	-72	-61	3
化合物 19	-56	-42	-4
化合物 20	-88	-16	16
化合物 22	-87	-82	-24
化合物 23	-79	-67	7
化合物 24	-75	-79	-6
化合物 25	-80	-96	-49
化合物 35	-77	-69	-20
化合物 37	-82	-89	-29
化合物 38	-81	-66	-2
化合物 41	-88	-76	-15
化合物 42	-86	-77	-25
化合物 43	-78	-94	-31

表 7澱粉素比較化合物(3 nmol/kg)單次皮下投藥後大鼠的急性食物攝取。負值表示相對於載劑的食物攝取量減少，而正值表示相對於載劑的食物攝取量增加。

比較物的特殊特徵	相對於載劑之食物攝取量(%) 0-24 小時，3 nmol/kg	相對於載劑之食物攝取量(%) 24-48 小時，3 nmol/kg	相對於載劑之食物攝取量(%) 48-72 小時，3 nmol/kg
開發中的澱粉素受體促效劑(RA)	-42	-38	3

【0202】 澱粉素比較化合物卡格林肽(表 7)包含如SEQ ID NO: 34的胜肽，並進一步揭示於WO 2012/168432中。

【0203】 在對大鼠給予澱粉素類似物後，觀察到與載劑治療相較，許多化合物誘發深刻的食物攝入抑制，這可以從表6中提供的數據推斷出。一般而言，與比較物卡格林肽(表 7)相較，表6中的化合物顯示出改善的食物攝取量減少。

【0204】 表6中所列化合物皆為根據本發明之化合物。

【0205】 儘管本發明之某些特徵在本文中已說明及描述，但本領域普通技術人員現將聯想到許多修飾、取代、變化及等效物。因此，應瞭解所附申請專利範圍係意欲涵蓋落入本發明之真正精神的所有如此修飾及改變。

```
<?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="FCP070811.SEQ.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-02-
19">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112150026</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-12-21</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>220032EP01</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>EP</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>22215958.4</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-12-22</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">澱粉素受體促效劑</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>36</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <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_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGAILSSTNVGSNTY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP</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>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q3">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTQRLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP</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>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q4">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <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_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q6">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AGHLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AGSLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q9">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>AGELSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASNLATAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <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_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AGSLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP</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>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q12">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AGSLSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP</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>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q13">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AGELSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASQLSTAQTQRLAEFLHHSSDNFGKILPPTDVGSNTP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASQLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGKIPSSTDVGPDTP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q16">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASQLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <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_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASALSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="18">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q18">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASQLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q19">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPNTP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q21">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSEPFGAIPSSTEVGPETP</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>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>ASELSTAQTQRLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP</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>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q25">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AGSLSTAQTQRLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP</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>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q26">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTQRLAEFLHHFGPILPPTDVGSETY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q27">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASHLSTLQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASHLSTLQTQRLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP</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>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <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_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASHLSTLQTQRLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTQRLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q31">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="30">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q32">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="31">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q33">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDPFGKIPSSTDVGPDTP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q34">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGKILPPTDVGSNTP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <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_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASHLSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q38">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KCNTATCATQRLAEFLRHSSNNFGPILPPTNVGSNTP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q40">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q42">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q43">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>S or G</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q44">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>N, H, S, Q, A or E</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q45">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>A or S</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q46">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>A or L</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q47">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Q or A</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q48">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>S or absent</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q49">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>S or absent</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q50">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>D, E or absent</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q51">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N, P or absent</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier id="q52">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>A, K or P</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q53">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>L or P</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>28</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q54">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>S or P</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q55">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>S or P</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
```

```
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q56">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>D or E</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q57">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>S or P</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q58">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N, D or E</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>37</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q59">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Y or P</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AXXLXTXQTXRLAEFLHHXXXXFGXIXXXTXVGXXTX</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種澱粉素受體促效劑，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽：

$AX_2X_3LX_5TX_7QTX_{10}RLAEFLHHX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}FGX_{25}IX_{27}X_{28}X_{29}TX_{31}VGX_{34}X_{35}TX_{37}$,

其中

X_2為S或G

X_3為N、H、S、Q、A或E

X_5為A或S

X_7為A或L

X_{10}為Q或A

X_{19}為S或不存在

X_{20}為S或不存在

X_{21}為D、E或不存在

X_{22}為N、P或不存在

X_{25}為A、K或P

X_{27}為L或P

X_{28}為S或P

X_{29}為S或P

X_{31}為D或E

X_{34}為S或P

X_{35}為N、D或E

X_{37}為Y或P

其中該胜肽包含C-端醯胺，且

其條件為在位置21、31及35處的胺基酸之至少二者為天門冬胺酸或麩胺酸。

【請求項2】如請求項1所述之澱粉素受體促效劑，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽，

其中

X_2為S或G

X_3為H、S、Q或E

X_5為S

X_7為A

X_{10}為Q或A

X_{19}為S或不存在

X_{20}為S或不存在

X_{21}為D、E或不存在

X_{22}為N、P或不存在

X_{25}為A或P

X_{27}為L或P

X_{28}為S或P

X_{29}為S或P

X_{31}為D

X_{34}為S或P

X_{35}為N、D或E

X_{37}為P。

【請求項3】如請求項1或請求項2所述之澱粉素受體促效劑，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽，

其中

X_2為S或G

X_3為H、S、Q或E

X_5為S

X_7為A

X_{10}為Q或A

X_{19}不存在

X_{20}不存在

X_{21}不存在

X_{22}不存在

X_{25}為A或P

X_{27}為L或P

X_{28}為S或P

X_{29}為S或P

X_{31}為D

X_{34}為S或P

X_{35}為N、D或E

X_{37}為P。

【請求項4】如前述請求項中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽，

其中$X_{27}X_{28}X_{29}$選自LPP或PSS。

【請求項5】一種澱粉素受體促效劑，其包含選自由SEQ ID NO: 2至33所組成群組之胜肽，其中該胜肽包含C-端醯胺。

【請求項6】一種澱粉素受體促效劑，其包含選自下列任一者之胜肽：

AGELSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP (SEQ ID NO: 13)、

ASQLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP (SEQ ID NO: 16)、

ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP (SEQ ID NO: 19)、

其中該胜肽包含C-端醯胺。

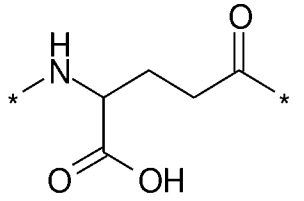
【請求項7】如前述請求項中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其更包含一延長部分。

【請求項8】如前述請求項中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中由式(A)-(B)表示的延長部分係經由連接子(A)連接至位置1處的丙胺酸(Ala，A)之α位置或連接至位置25處的離胺酸(Lys，K)之ε位置。

【請求項9】如請求項7與8中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中當延長部分連接至位置1處的丙胺酸(Ala，A)時，位置25處的胺基酸為丙胺酸(Ala，A)或脯胺酸(Pro，P)。

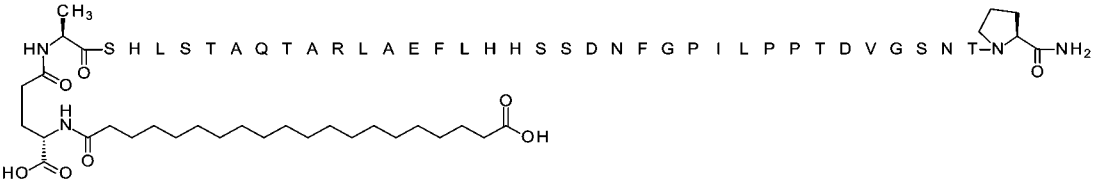
【請求項10】如請求項7至9中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中式(A)-(B)之延長部分的延長基(B)包含C14二酸、C16二酸、C18二酸或C20二酸。

【請求項11】如請求項7至10中任一項所述之澱粉素受體促效劑，其中該延長部分的連接子(A)包含根據化學式8a所示之部分：

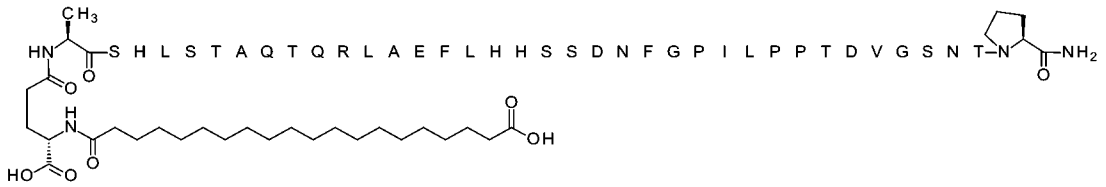


。

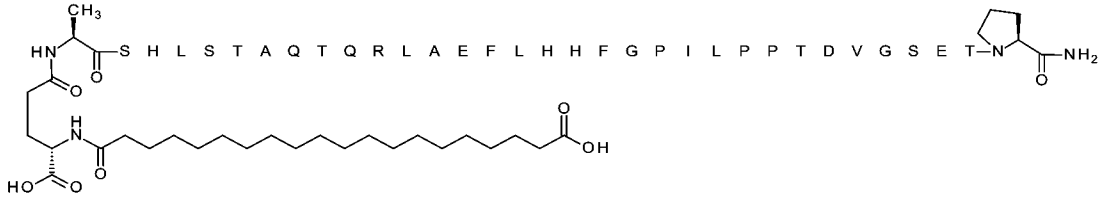
【請求項12】一種澱粉素受體促效劑，其係選自由以下組成之群組：



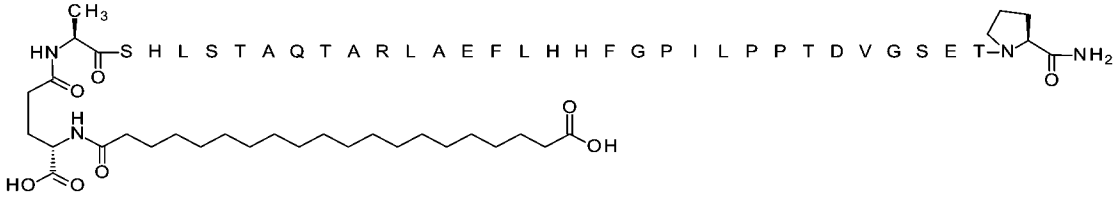
化合物2、



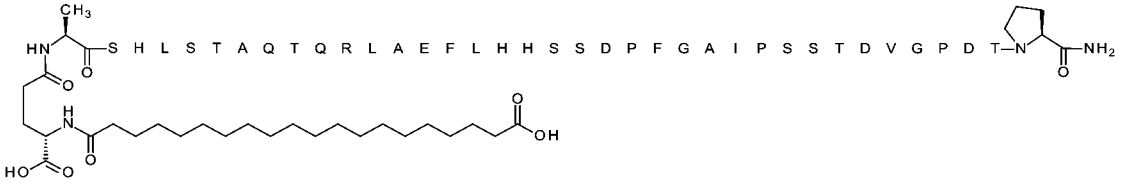
化合物3、



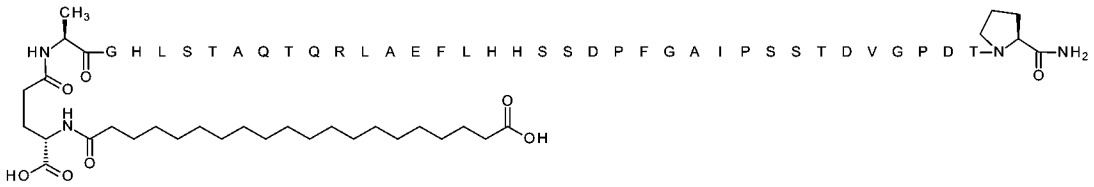
化合物4、



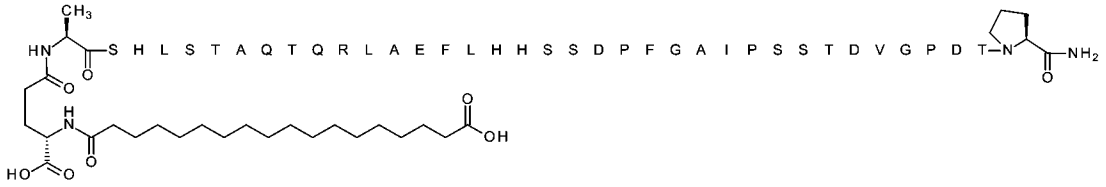
化合物5、



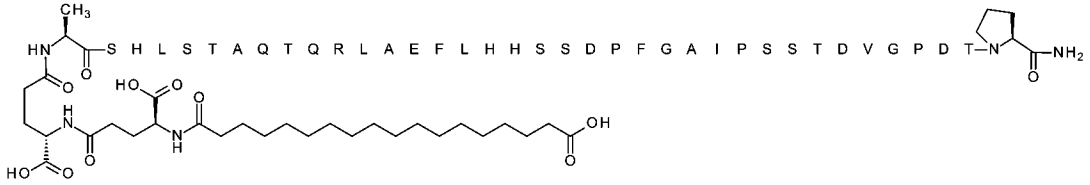
化合物6、



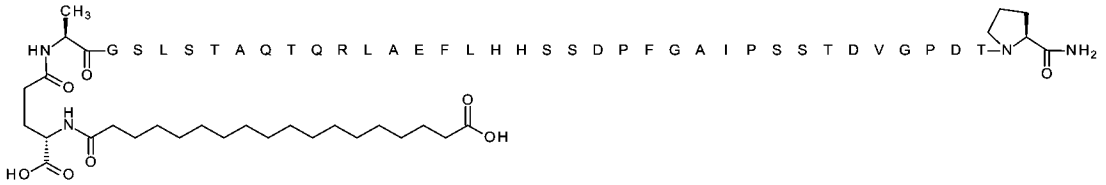
化合物7、



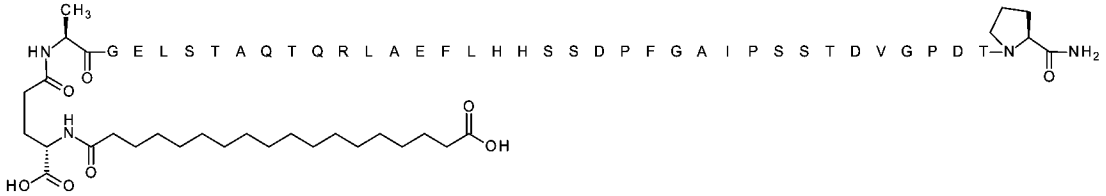
化合物8、



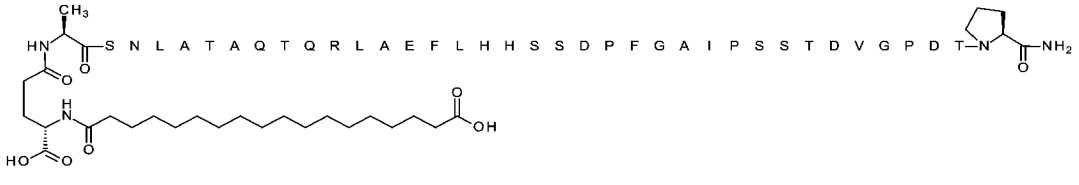
化合物9、



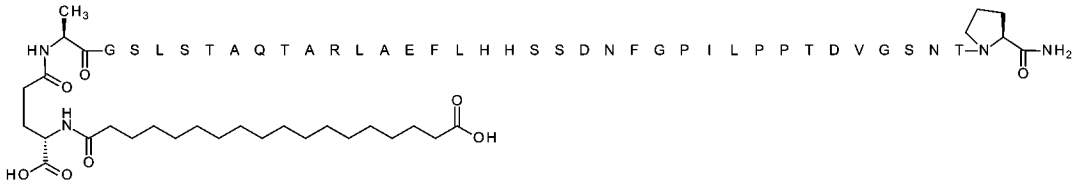
化合物10、



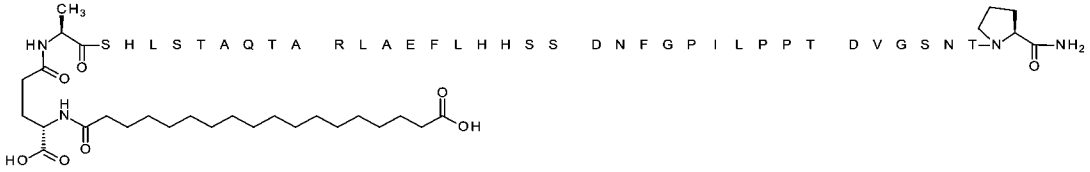
化合物11、



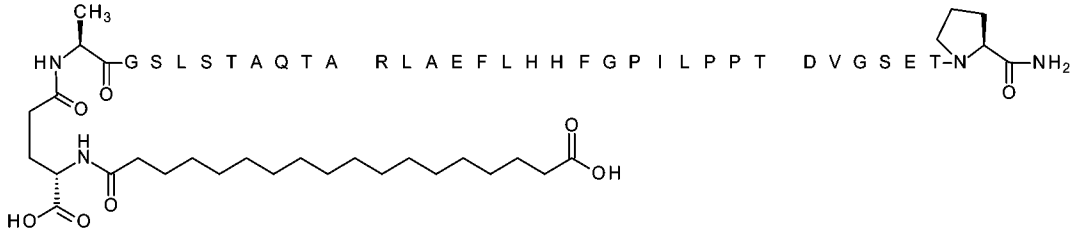
化合物12、



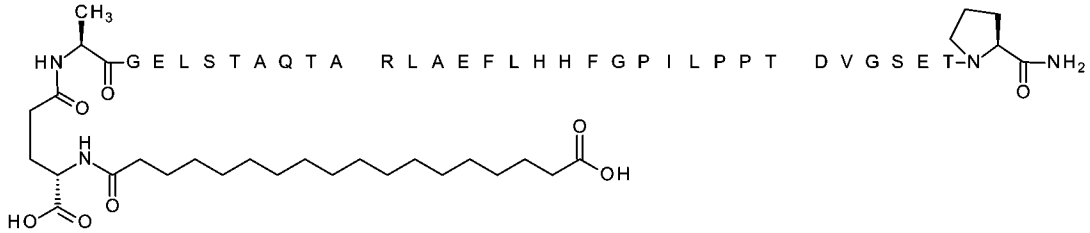
化合物13、



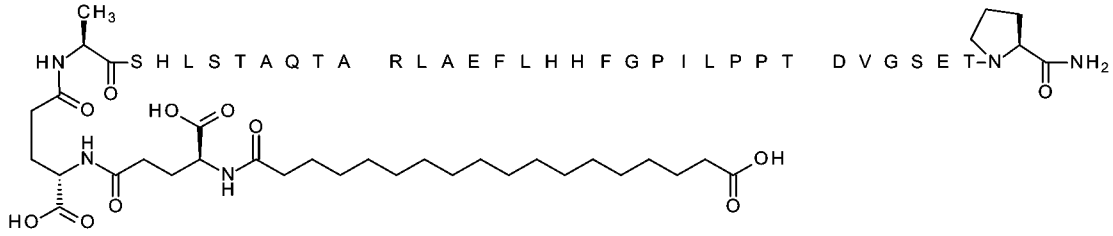
化合物14、



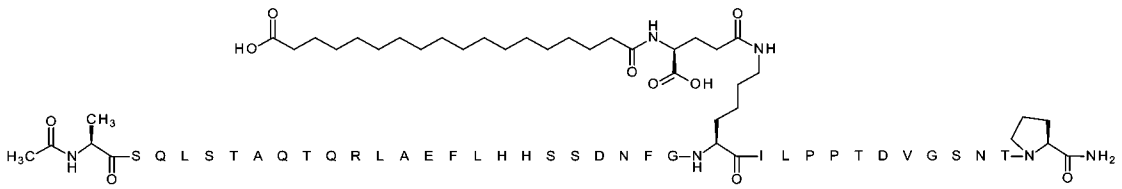
化合物15、



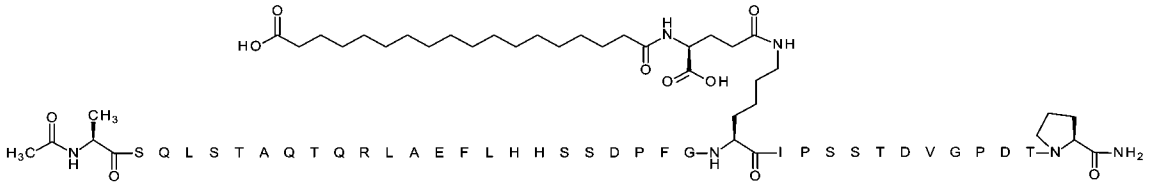
化合物16、



化合物17、



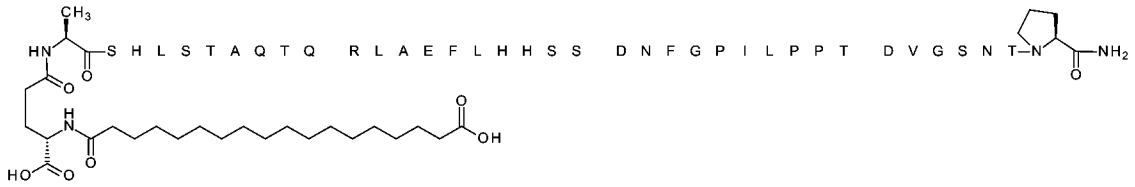
化合物18、



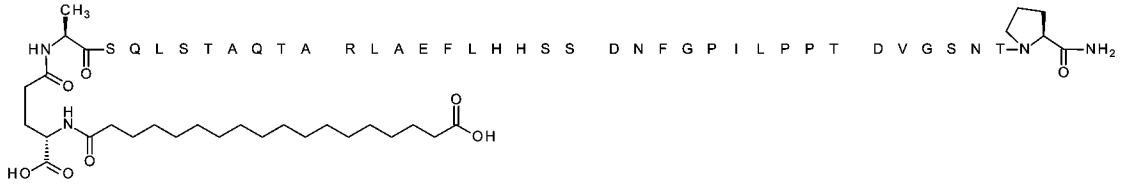
化合物19、



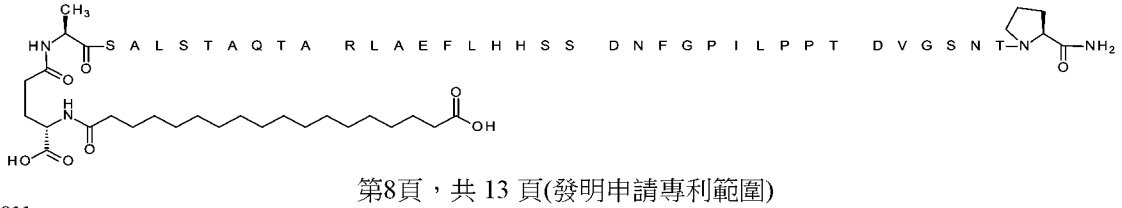
化合物20、



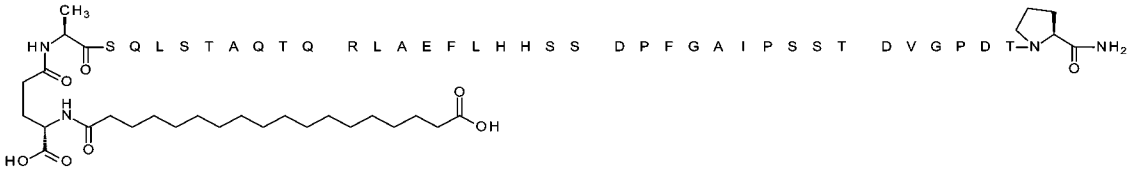
化合物21、



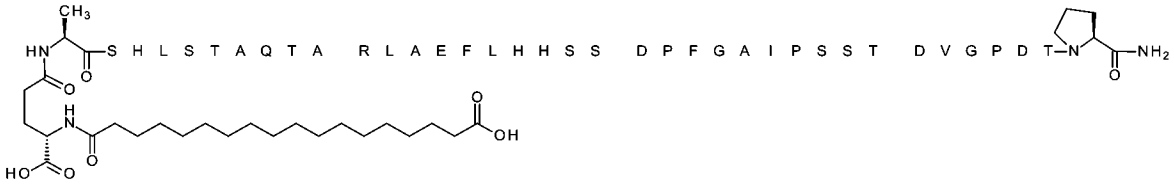
化合物22、



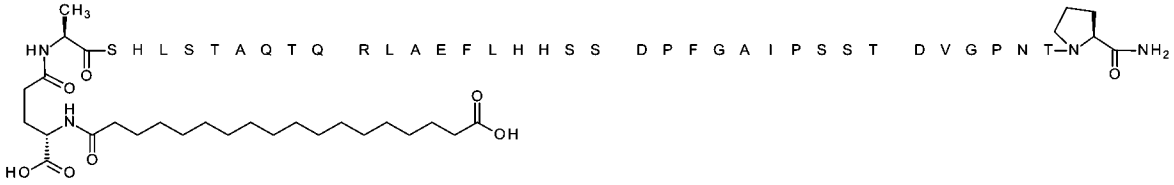
化合物23、



化合物24、



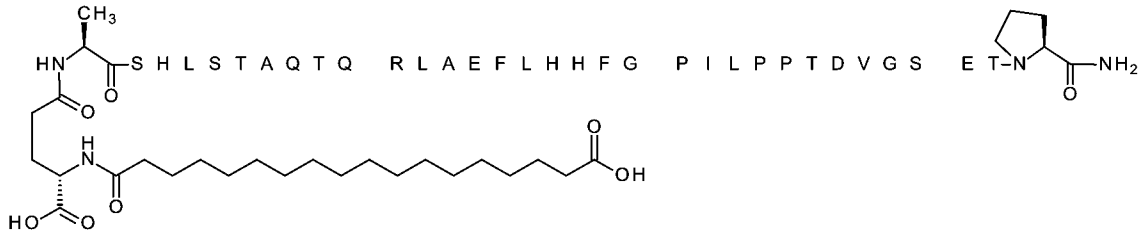
化合物25、



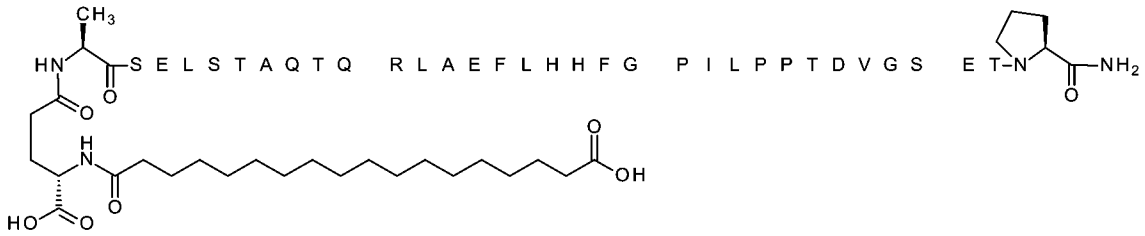
化合物26、



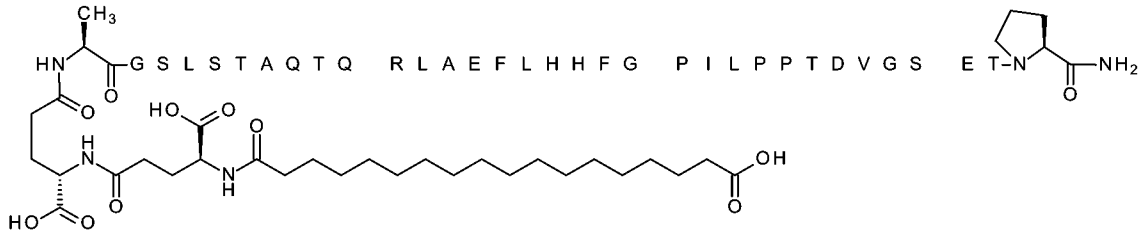
化合物27、



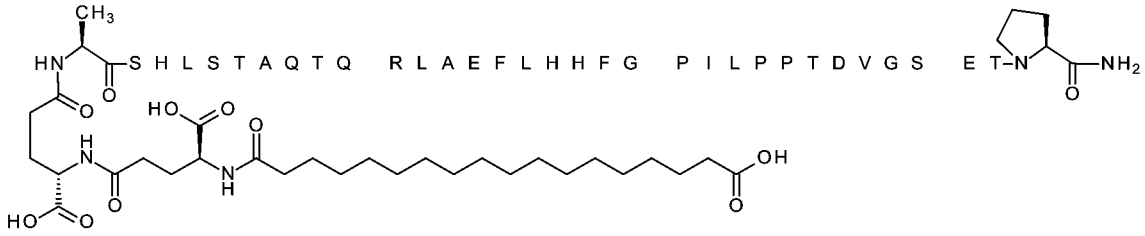
化合物28、



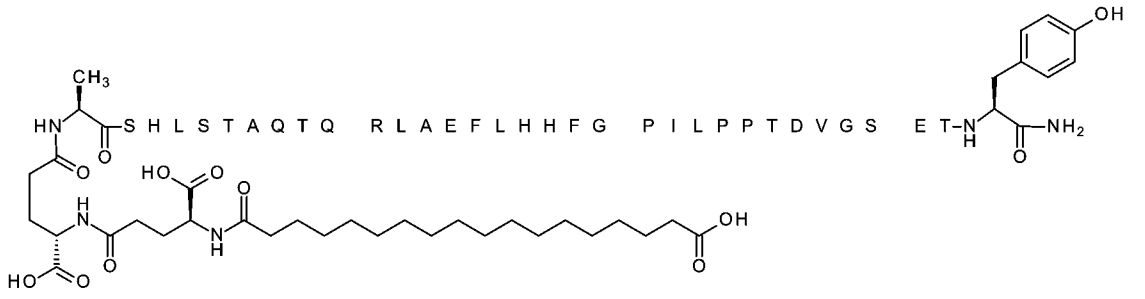
化合物29、



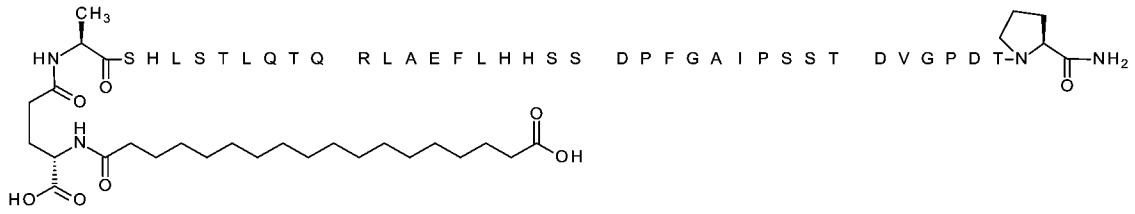
化合物30、



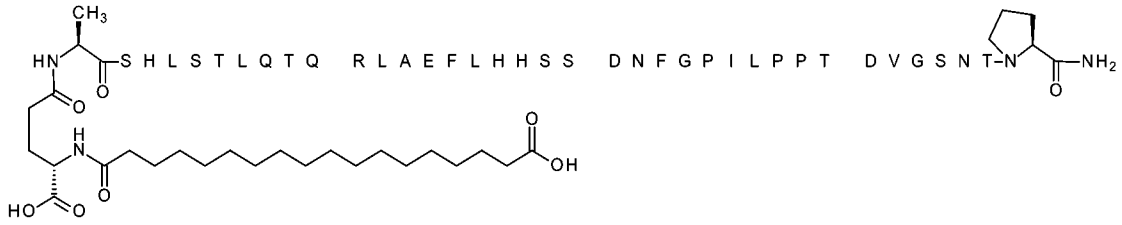
化合物31、



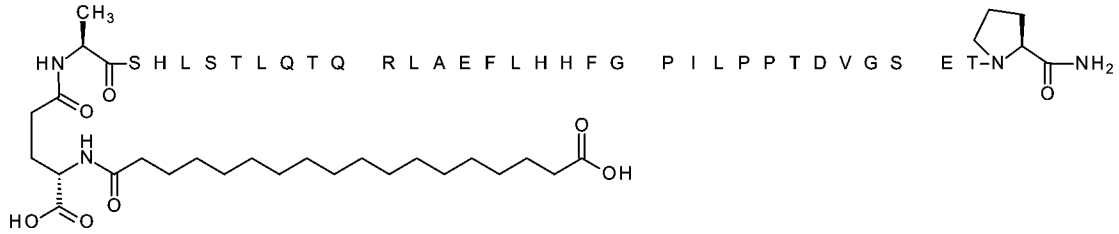
化合物32、



化合物33、



化合物34、



化合物35、



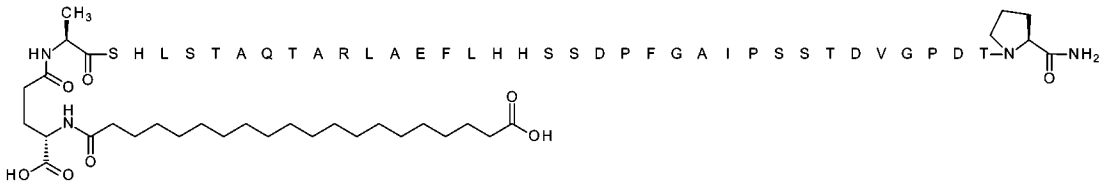
化合物36、



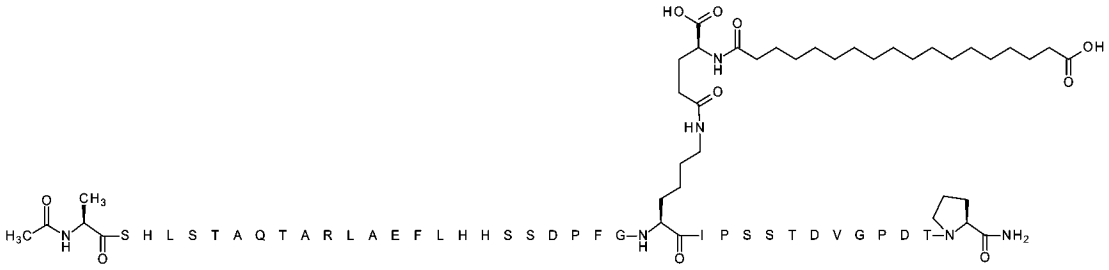
化合物37、



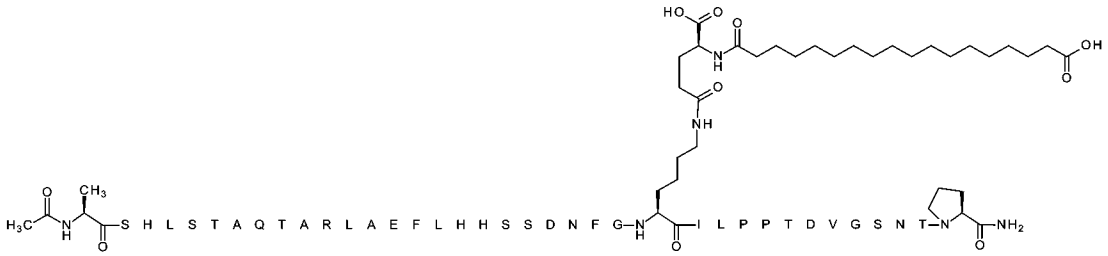
化合物38、



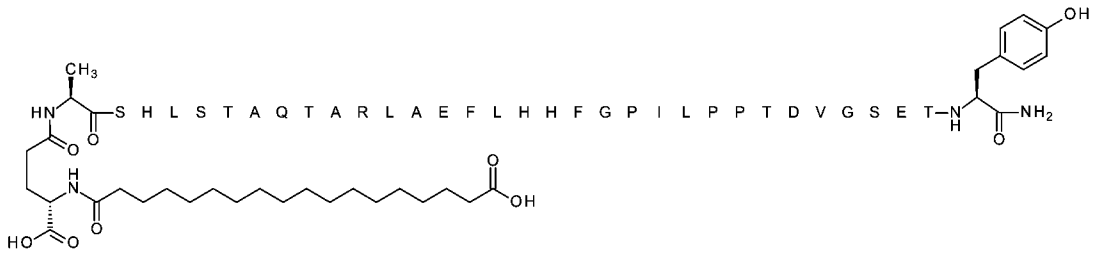
化合物39、



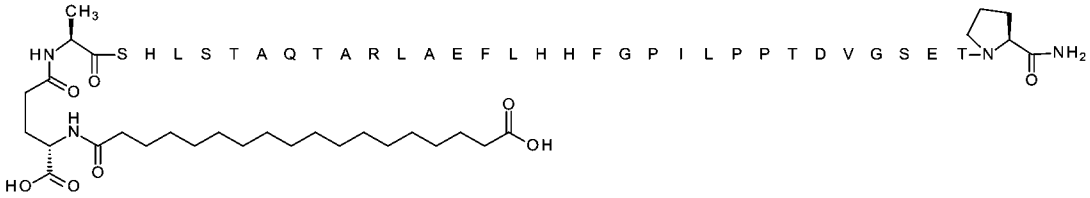
化合物40、



化合物41、



化合物42、及



化合物43；

或其醫藥上可接受之鹽、酯或醯胺。

【請求項13】一種醫藥組成物，其包含如前述請求項中任一項所述之澱粉素受體促效劑及/或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項14】一種如請求項1至12中任一項所述之澱粉素受體促效劑，或如請求項13所述之醫藥組成物，其係使用作為藥物。

【請求項15】一種如請求項1至12中任一項所述之澱粉素受體促效劑或如請求項13所述之醫藥組成物，其係用於治療以下個體：其初始身體質量指數(BMI)為27或更高，諸如30或更高，視情況存在有至少一項與體重相關的合併症；患有糖尿病，視情況存在有至少一項與體重相關的合併症；患有心血管疾病；患有非酒精性脂肪性肝炎，及/或患有認知障礙，例如阿茲海默症引起的認知障礙。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽：

$AX_2X_3LX_5TX_7QTX_{10}RLAEFLHHX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}FGX_{25}IX_{27}X_{28}X_{29}TX_{31}VGX_{34}X_{35}TX_{37}$,

其中

X_2為S或G

X_3為N、H、S、Q、A或E

X_5為A或S

X_7為A或L

X_{10}為Q或A

X_{19}為S或不存在

X_{20}為S或不存在

X_{21}為D、E或不存在

X_{22}為N、P或不存在

X_{25}為A、K或P

X_{27}為L或P

X_{28}為S或P

X_{29}為S或P

X_{31}為D或E

X_{34}為S或P

X_{35}為N、D或E

X_{37}為Y或P

其中該胜肽包含C-端醯胺，且

其條件為在位置21、31及35處的胺基酸之至少二者為天門冬胺酸或麩胺酸。

【請求項2】如請求項1所述之澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽，

其中

X_2為S或G

X_3為H、S、Q或E

X_5為S

X_7為A

X_{10}為Q或A

X_{19}為S或不存在

X_{20}為S或不存在

X_{21}為D、E或不存在

X_{22}為N、P或不存在

X_{25}為A或P

X_{27}為L或P

X_{28}為S或P

X_{29}為S或P

X_{31}為D

X_{34}為S或P

X_{35}為N、D或E

X_{37}為P。

【請求項3】如請求項1或請求項2所述之澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽，

其中

X_2為S或G

X_3為H、S、Q或E

X_5為S

X_7為A

X_{10}為Q或A

X_{19}不存在

X_{20}不存在

X_{21}不存在

X_{22}不存在

X_{25}為A或P

X_{27}為L或P

X_{28}為S或P

X_{29}為S或P

X_{31}為D

X_{34}為S或P

X_{35}為N、D或E

X_{37}為P。

【請求項4】如請求項1或2所述之澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽，

其中$X_{27}X_{28}X_{29}$選自LPP或PSS。

【請求項5】如請求項3所述之澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其包含根據式I (SEQ ID NO: 36)所示之胜肽，

其中$X_{27}X_{28}X_{29}$選自LPP或PSS。

【請求項6】一種澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，

其包含選自由SEQ ID NO: 2至33所組成群組之胜肽，其中該胜肽包含C-端醯胺。

【請求項7】一種澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其包含選自下列任一者之胜肽：

AGELSTAQTARLAEFLHHFGPILPPTDVGSETP (SEQ ID NO: 13)、

ASQLSTAQTARLAEFLHHSSDNFGPILPPTDVGSNTP (SEQ ID NO: 16)、

ASHLSTAQTARLAEFLHHSSDPFGAIPSSTDVGPDTP (SEQ ID NO: 19)、

其中該胜肽包含C-端醯胺。

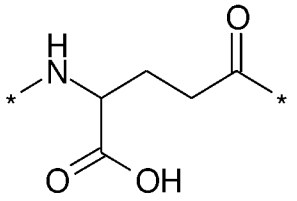
【請求項8】如請求項1、2、6及7中任一項所述之澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其更包含一延長部分。

【請求項9】如請求項8所述之澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其中延長部分係由式(A)-(B)表示並經由連接子(A)連接至位置1處的丙胺酸(Ala，A)之α位置或連接至位置25處的離胺酸(Lys，K)之ε位置。

【請求項10】如請求項8所述之澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其中當延長部分連接至位置1處的丙胺酸(Ala，A)時，位置25處的胺基酸為丙胺酸(Ala，A)或脯胺酸(Pro，P)。

【請求項11】如請求項9所述之澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其中由式(A)-(B)表示之延長部分的延長基(B)包含C14二酸、C16二酸、C18二酸或C20二酸。

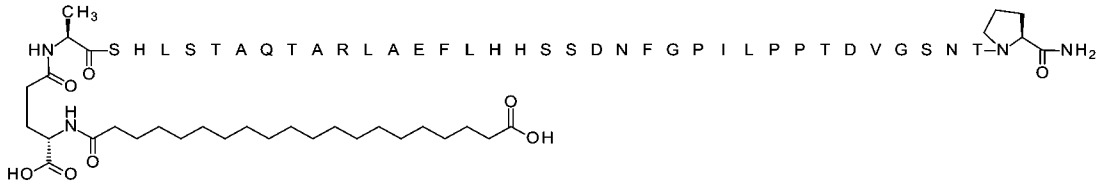
【請求項12】如請求項9所述之澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其中該延長部分的連接子(A)包含根據化學式8a所示之部分：



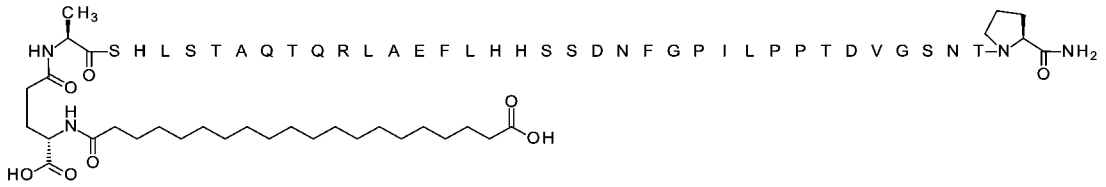
。

【請求項13】一種澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，

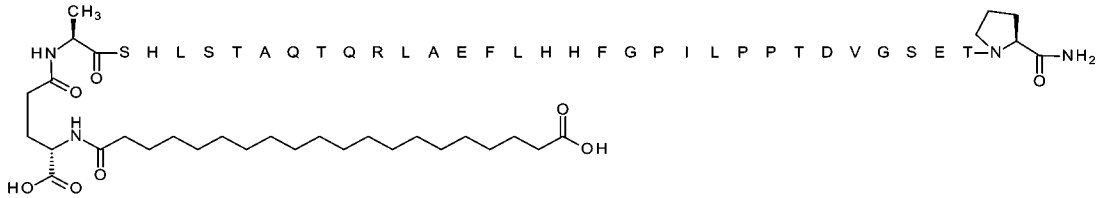
其中該澱粉素受體促效劑係選自由以下組成之群組：



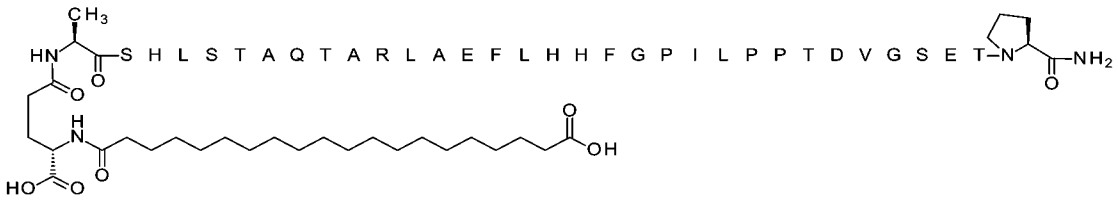
化合物2、



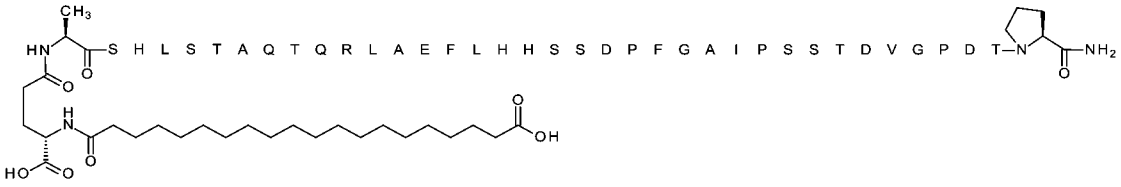
化合物3、



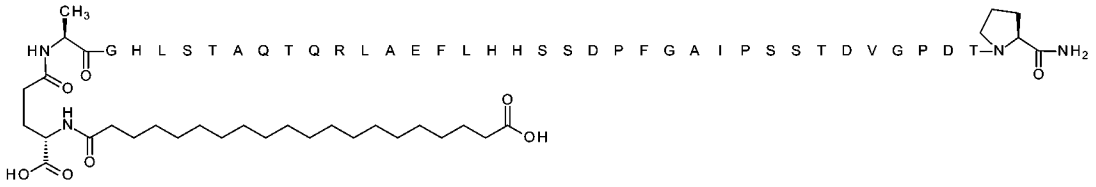
化合物4、



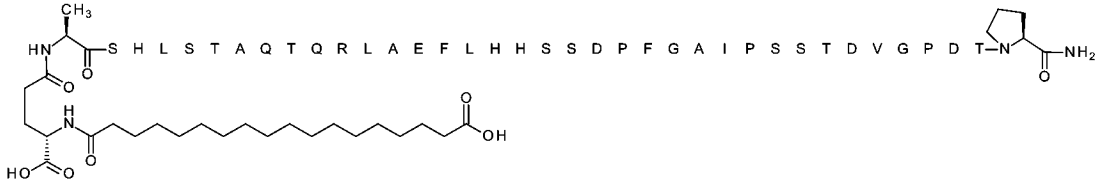
化合物5、



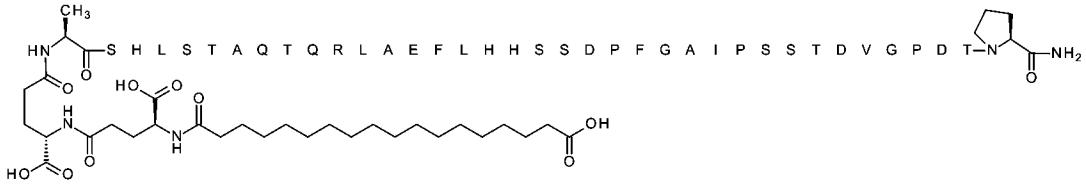
化合物6、



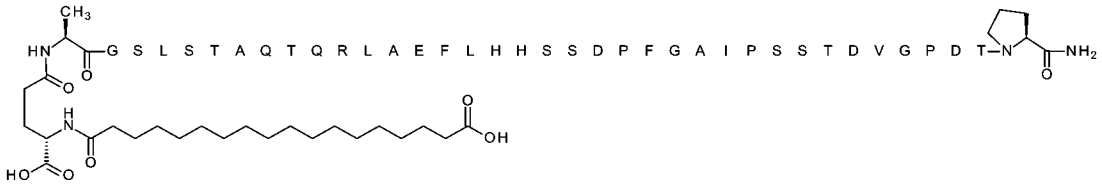
化合物7、



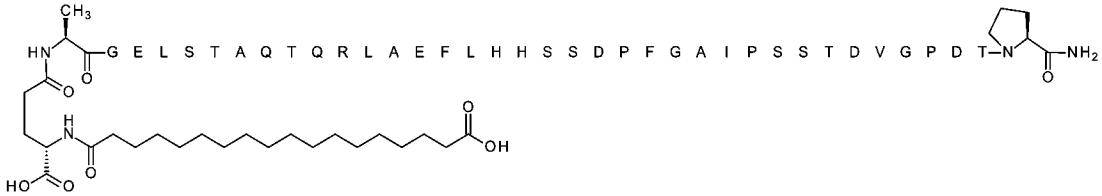
化合物8、



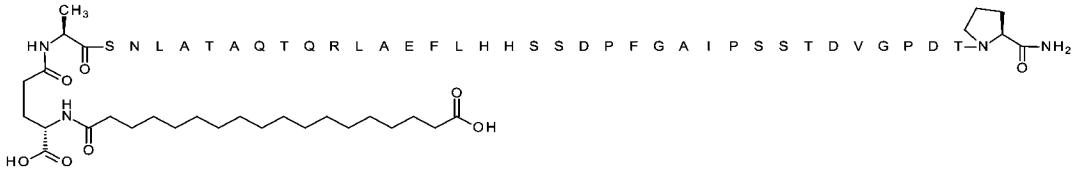
化合物9、



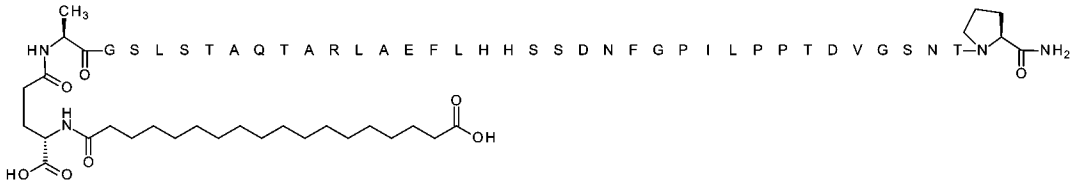
化合物10、



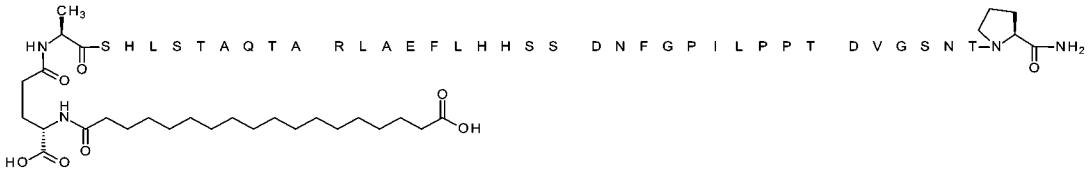
化合物11、



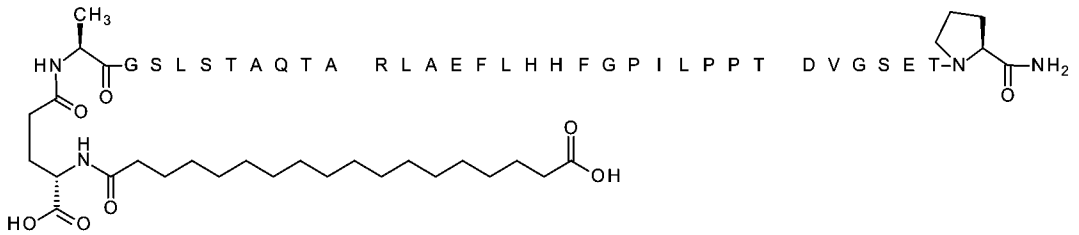
化合物12、



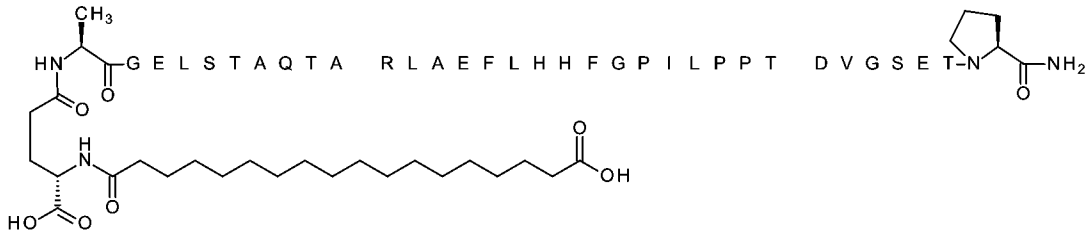
化合物13、



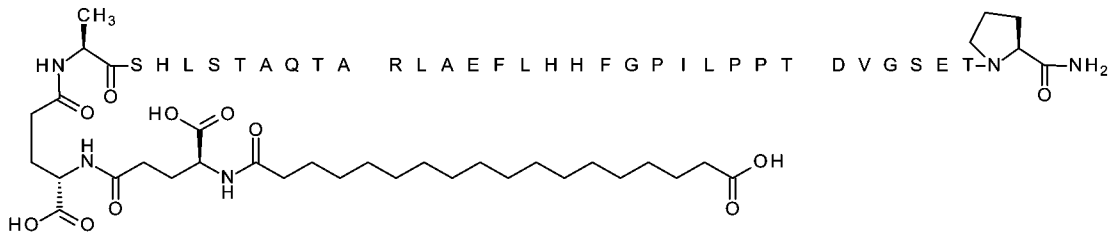
化合物14、



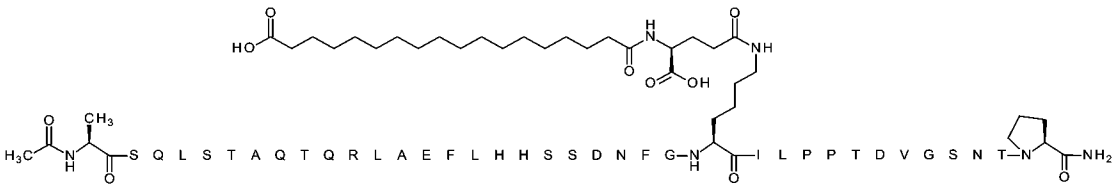
化合物15、



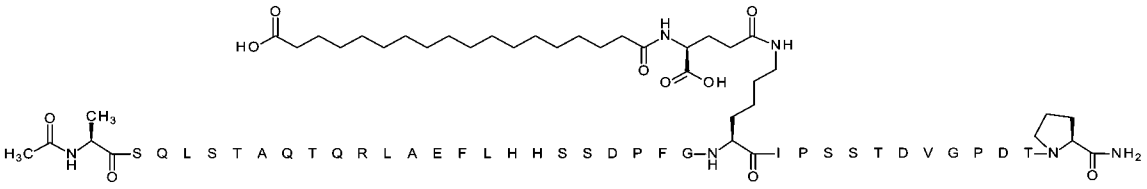
化合物16、



化合物17、



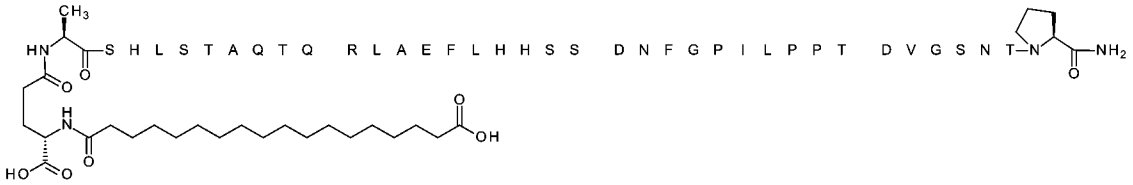
化合物18、



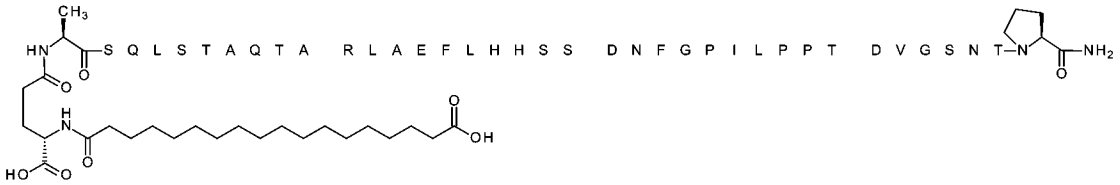
化合物19、



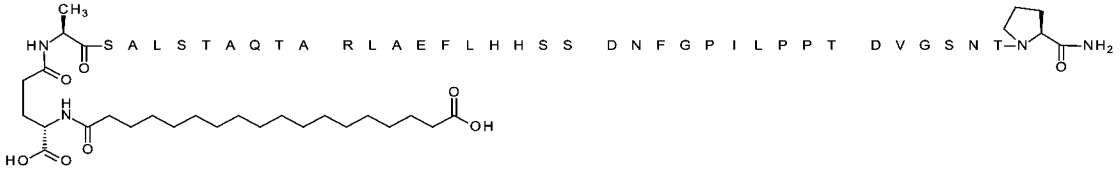
化合物20、



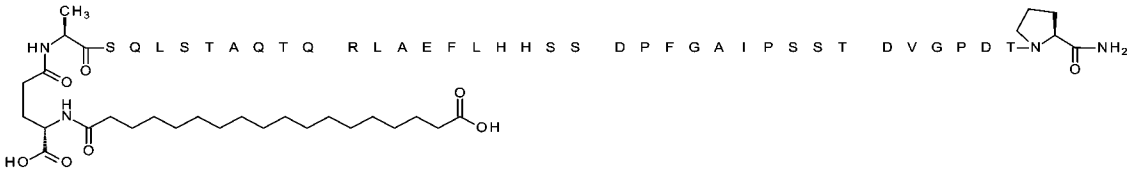
化合物21、



化合物22、



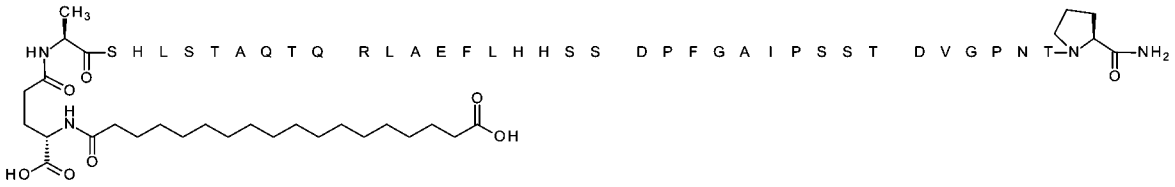
化合物23、



化合物24、



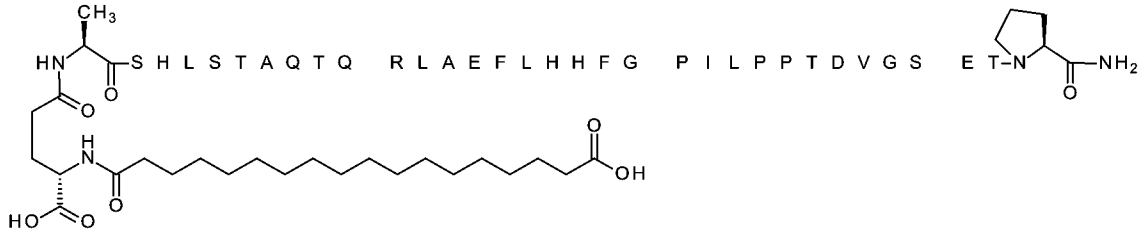
化合物25、



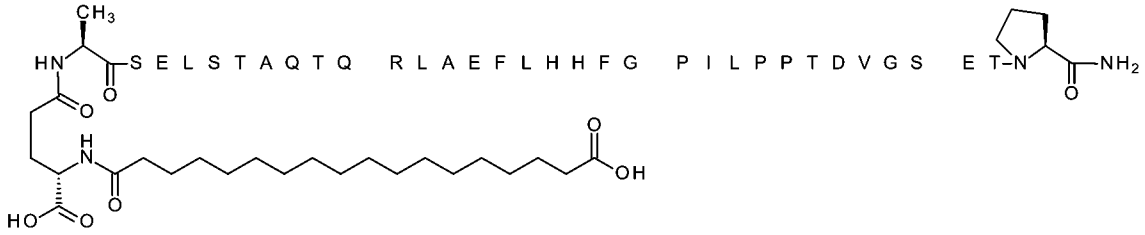
化合物26、



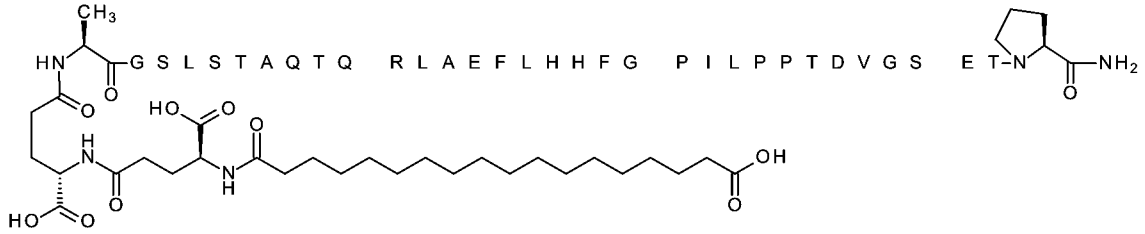
化合物27、



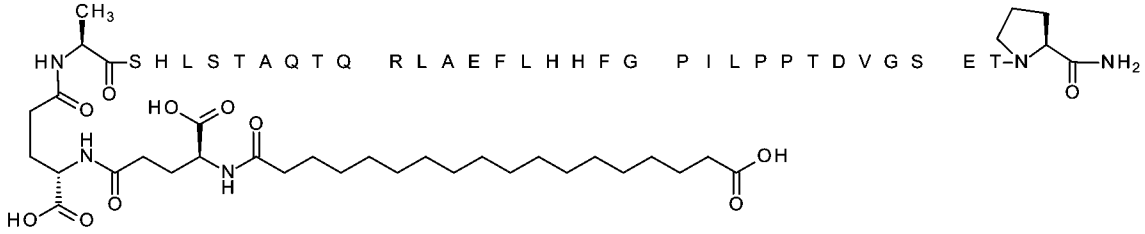
化合物28、



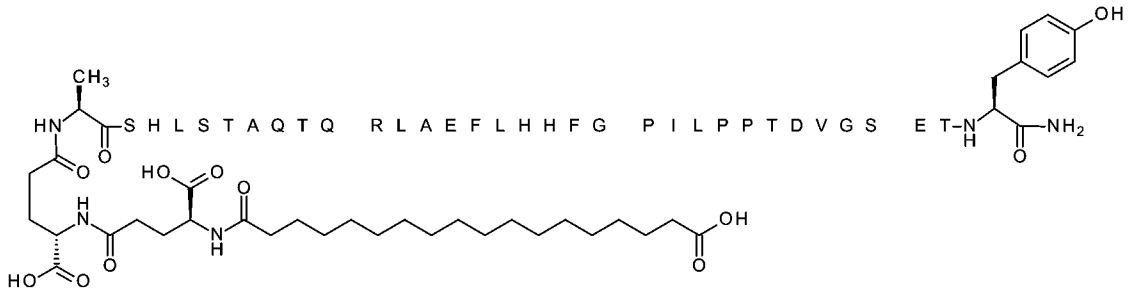
化合物29、



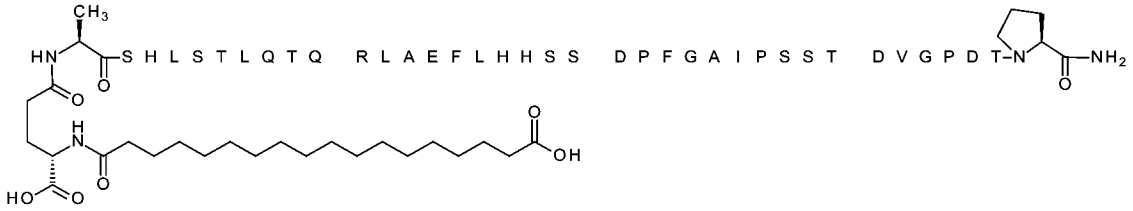
化合物30、



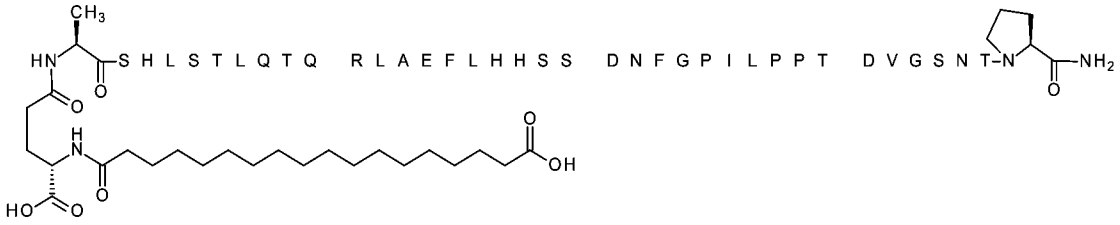
化合物31、



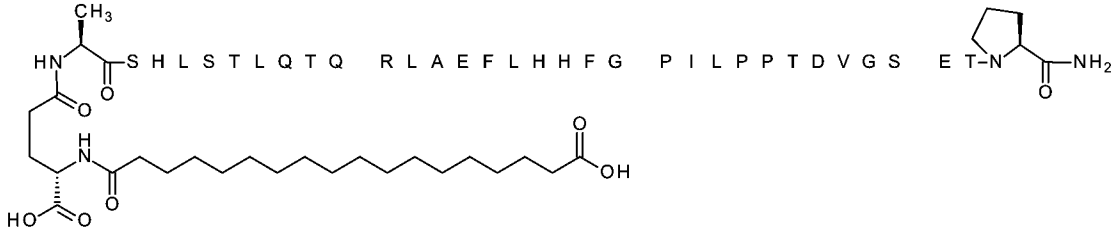
化合物32、



化合物33、



化合物34、



化合物35、



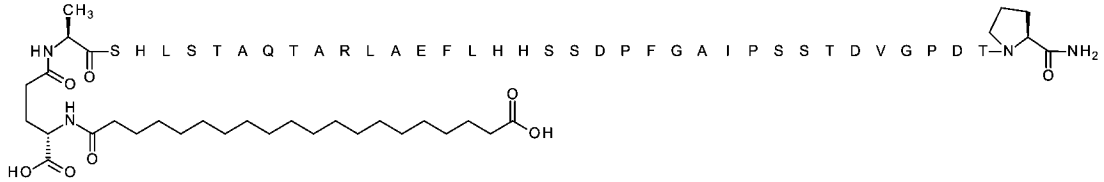
化合物36、



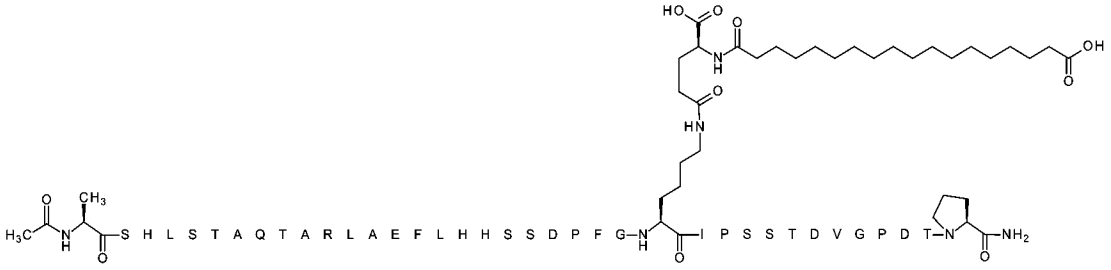
化合物37、



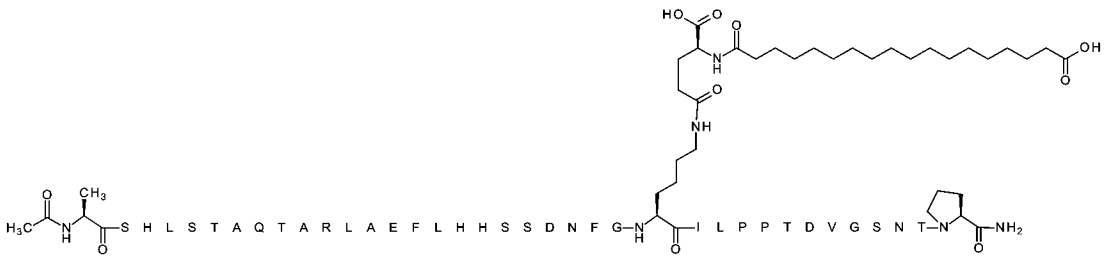
化合物38、



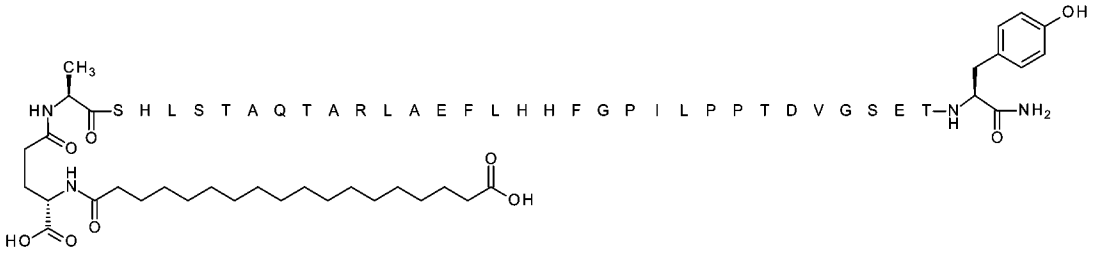
化合物39、



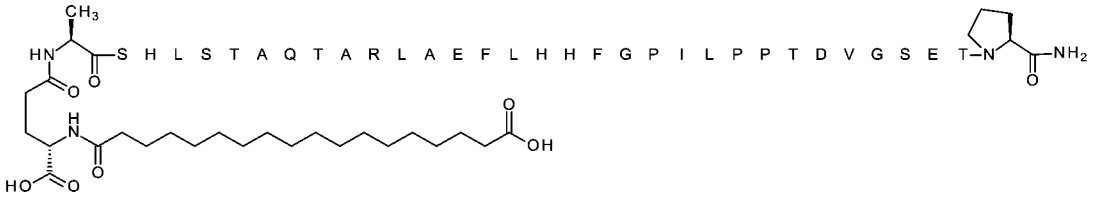
化合物40、



化合物41、



化合物42、及



化合物43。

【請求項14】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至13中任一項所述之澱粉素受體促效劑及/或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項15】一種如請求項1至13中任一項所述之澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其係使用作為藥物。

【請求項16】一種如請求項14所述之醫藥組成物，其係使用作為藥物。

【請求項17】一種如請求項1至13中任一項所述之澱粉素受體促效劑或其醫藥學上可接受的鹽、酯或醯胺，其係用於治療以下個體：其初始身體質量指數(BMI)為27或更高，諸如30或更高，視情況存在有至少一項與體重相關的合併症；患有糖尿病，視情況存在有至少一項與體重相關的合併症；患有心血管疾病；患有非酒精性脂肪性肝炎，及/或患有認知障礙，例如阿茲海默症引起的認知障礙。

【請求項18】一種如請求項14所述之醫藥組成物，其係用於治療以下個體：其初始身體質量指數(BMI)為27或更高，諸如30或更高，視情況存在有至少一項與體重相關的合併症；患有糖尿病，視情況存在有至少一項與體重相關的合併症；患有心血管疾病；患有非酒精性脂肪性肝炎，及/或患有認知障礙，例如阿

茲海默症引起的認知障礙。