

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；December 07, 1998；09/206,601

2. 美國；December 07, 1998；60/111,255

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

#### 發明領域

本發明係有關於類升血糖激素勝肽-1 之勝肽類似物、其藥學上可接受的鹽類、使用該等類似物來治療哺乳動物之方法以  
5 及包含有該等類似物而可供該方法之用的藥學組成物。

### 【先前技術】

#### 發明背景

類升血糖激素勝肽-1 (7-36)醯胺(GLP-1)  
 係於小腸 L-細胞內藉由升血糖激素前驅物，前-前升血糖激素  
10 (pre-proglucagon)，之組織專一性後-轉譯加工而被合成的  
 (Varndell, J.M., et al., J. Histochem Cytochem, 1985;33:1080-6)  
 ，且因應一頓飲食而被釋出至循環中。GLP-1 之血漿濃度從一  
 約為 15 pmol/L 之禁食位準升高至一為 40 pmol/L 之高峰食後  
 位準。已經證實，就血漿葡萄糖濃度之一給定的升高而言，葡  
15 萄糖被口服地投藥相較於被靜脈內投藥時之血漿胰島素的增高  
 係大約為三倍(Kreymann, B., et al., Lancet 1987;2, 1300-4)。此  
 知之為腸促胰液素(incretin)效用的胰島素釋出之飲食增進主要  
 係為體液性的，而 GLP-1 現在被認為是人類最有力之生理腸  
 促胰液素。除了親胰島素的(insulinotropic)效用之外，GLP-1  
20 會抑制升血糖激素分泌，延遲胃變空(Wettergren A., et al., Dig  
 Dis Sci 1993;38:665-73)且可增進周邊的葡萄糖處理(D'Alessio,  
 D.A. et al., J. Clin Invest 1994;93:2293-6)。

在 1994 年，於發現一個單一皮下(s/c)劑量的 GLP-1 可

## 九、發明說明

完全地正常化患有非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)的病人之食後葡萄糖位準後，GLP-1 的治療用潛力被建議(Gutniak, M.K., et al., Diabetes Care 1994;17:1039-44)。此效用被認為係經由增高的胰島素釋出以及升血糖激素分泌之降低而被調節之。再者，一個 GLP-1 之靜脈內注入已被顯示會延遲患有 NIDDM 的病人之食後胃變空(Williams, B., et al., J. Clin Endo Metab 1996;81:327-32)。不像礦醯尿素，GLP-1 之親胰島素作用係靠血漿葡萄糖濃度而定(Holz, G.G. 4<sup>th</sup>, et al., Nature 1993;361:362-5)。因此，在低血漿葡萄糖濃度下之 GLP-1-調節的胰島素釋出的喪失可免於嚴重的血糖過低症。此種作用之組合讓 GLP-1 相對於其他現今被用來治療 NIDDM 之試劑具有獨特的治療優點。

許多的研究已顯示，當被給予健康的個體時，GLP-1 有力地影響糖血性(glycemic)位準還有胰島素與升血糖激素濃度(Orskov, C, Diabetologia 35:701-711, 1992 ; Holst, J.J., et al., Potential of GLP-1 in diabetes management in Glucagon III, Handbook of Experimental Pharmacology, Lefevbre PJ, Ed. Berlin, Springer Verlag, 1996, p. 311-326)，葡萄糖依賴性之作用(Kreymann, B., et al., Lancet ii : 1300-1304, 1987 ; Weir, G.C., et al., Diabetes 20 38:338-342, 1989)。更甚者，其對於患有糖尿病之病人亦是有效的(Gutniak, M., N. Engl J Med 226:1316-1322, 1992 ; Nathan, D.M., et al., Diabetes Care 15:270-276, 1992)，正常化第 2 型糖尿病個體之血液葡萄糖位準(Nauck, M.A., et al.,

## 九、發明說明

Diabetologia 36:741-744, 1993), 以及改善第 1 型病人之糖血  
控制(Creutzfeldt, W.O., et al., Diabetes Care 19:580-586, 1996)  
，升高了其作為一個治療劑之可能性。

但是，GLP-1 在代謝上係不安定的，於活體內具有一僅為  
5 1-2 分鐘之血漿半衰期( $t_{1/2}$ )。被外源地投藥之 GLP-1 亦會被快  
速地降解(Deacon, C.F., et al., Diabetes 44:1126-1131, 1995)。此  
代謝上之不安定性限制了天然 GLP-1 之治療用潛力。因此，對  
於要比天然 GLP-1 更具活性或在代謝上更為安定的 GLP-1 類似  
物，存在有一個需要。

### 10 【發明內容】

#### 發明概要

在一方面，本發明係針對一種具有化學式(I)之化合物  

$$(R^2R^3)-A^7-A^8-A^9-A^{10}-A^{11}-A^{12}-A^{13}-A^{14}-A^{15}-A^{16}-A^{17}-A^{18}-A^{19}-A^{20}-$$
  

$$A^{21}-A^{22}-A^{23}-A^{24}-A^{25}-A^{26}-A^{27}-A^{28}-A^{29}-A^{30}-A^{31}-A^{32}-A^{33}-A^{34}-A^{35}-$$
  
 15 
$$A^{36}-A^{37}-A^{38}-A^{39}-R^1,$$
  
 (I)

其中

$A^7$  係為 L-His、Ura、Paa、Pta、Amp Tma-His、des-胺基-His  
或被刪除；

20  $A^8$  係為 Ala、D-Ala、Aib、Acc、N-Me-Ala、N-Me-D-Ala 或  
N-Me-Gly；

$A^9$  係為 Glu、N-Me-Glu、N-Me-Asp 或 Asp；

$A^{10}$  係為 Gly、Acc、 $\beta$ -Ala 或 Aib；

## 九、發明說明

A<sup>11</sup> 係爲 Thr 或 Ser；

A<sup>12</sup> 係爲 Phe、Acc、Aic、Aib、3-Pal、4-Pal、β-Nal、Cha、Trp 或 X<sup>1</sup>-Phe；

A<sup>13</sup> 係爲 Thr 或 Ser；

5 A<sup>14</sup> 係爲 Ser 或 Aib；

A<sup>15</sup> 係爲 Asp 或 Glu；

A<sup>16</sup> 係爲 Val、Acc、Aib、Leu、Ile、Tle、Nle、Abu、Ala 或 Cha；

A<sup>17</sup> 係爲 Ser 或 Thr；

10 A<sup>18</sup> 係爲 Ser 或 Thr；

A<sup>19</sup> 係爲 Tyr、Cha、Phe、3-Pal、4-Pal、Acc、β-Nal 或 X<sup>1</sup>-Phe；

A<sup>20</sup> 係爲 Leu、Acc、Aib、Ile、Cha、Tle、Val、Phe 或 X<sup>1</sup>-Phe；

15 A<sup>21</sup> 係爲 Glu 或 Asp；

A<sup>22</sup> 係爲 Gly、Acc、β-Ala、Glu 或 Aib；

A<sup>23</sup> 係爲 Gln、Asp、Asn 或 Glu；

A<sup>24</sup> 係爲 Ala、Aib、Val、Abu、Tle 或 Acc；

A<sup>25</sup> 係爲 Ala、Aib、Val、Abu、Tle、Acc、Lys、Arg、hArg、Orn、

20 HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)-C(O)或 HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-X<sup>3</sup>)-C(O)；

A<sup>26</sup> 係爲 Lys、Arg、hArg、Orn、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)-C(O)或 HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-X<sup>3</sup>)-C(O)；

A<sup>27</sup> 係爲 Glu、Asp、Leu、Aib 或 Lys；

## 九、發明說明

A<sup>28</sup> 係爲 Phe、Pal、β-Nal、X<sup>1</sup>-Phe、Aic、Acc、Aib、Cha 或 Trp；

A<sup>29</sup> 係爲 Ile、Acc、Aib、Leu、Nle、Cha、Tle、Val、Abu、Ala 或 Phe；

A<sup>30</sup> 係爲 Ala、Aib 或 Acc；

5 A<sup>31</sup> 係爲 Trp、β-Nal、3-Pal、4-Pal、Phe、Acc、Aib 或 Cha；

A<sup>32</sup> 係爲 Leu、Acc、Aib、Nle、Ile、Cha、Tle、Phe、X<sup>1</sup>-Phe 或 Ala；

A<sup>33</sup> 係爲 Val、Acc、Aib、Leu、Ile、Tle、Nle、Cha、Ala、Phe、Abu、Lys 或 X<sup>1</sup>-Phe；

10 A<sup>34</sup> 係爲 Lys、Arg、hArg、Orn、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)-C(O)或 HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-X<sup>3</sup>)-C(O)；

A<sup>35</sup> 係爲 Gly、β-Ala、D-Ala、Gaba、Ava、HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)、Aib、Acc 或一個 D-胺基酸；

A<sup>36</sup> 係爲 L-或 D-Arg、D-或 L-Lys、D-或 L-hArg、D-或 L-Orn

15 、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>))-C(O)、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-X<sup>3</sup>)-C(O)或被刪除；

A<sup>37</sup> 係爲 Gly、β-Ala、Gaba、Ava、Aib、Acc、Ado、Arg、Asp、Aun、Aec、HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>))-C(O)、一個 D-胺基酸或被刪除；

20 A<sup>38</sup> 係爲 D-或 L-Lys、D-或 L-Arg、D-或 L-hArg、D-或 L-Orn、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>))-C(O)、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-X<sup>3</sup>)-C(O)、Ava、Ado、Aec 或被刪除；

A<sup>39</sup> 係爲 D-或 L-Lys、D-或 L-Arg、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>))-C(O)



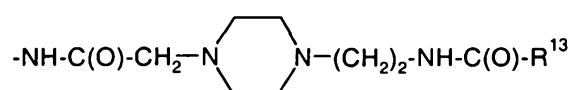
## 九、發明說明

、Ava、Ado 或 Aec；

$X^1$  於每次出現係各自選自於下列群中： $(C_1-C_6)$ 烷基、OH 與鹵基；

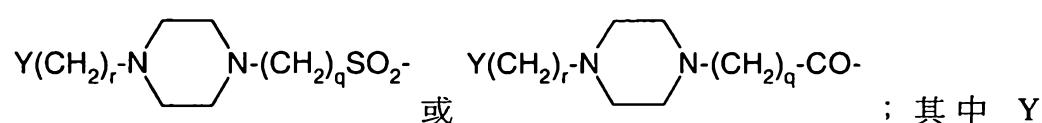
$R^1$  係為 OH、NH<sub>2</sub>、 $(C_1-C_{12})$ 烷氧基或 NH-X<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-Z<sup>0</sup>，其中 X<sup>2</sup> 係為一個 $(C_1-C_{12})$ 烴部分，而 Z<sup>0</sup> 係為 H、OH、CO<sub>2</sub>H 或 CONH<sub>2</sub>；

$X^3$  係 為  $X^4-N\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{C}_7\text{H}_{14} \end{array}N-(CH_2)_f-CH_3$



或 C(O)-NHR<sup>12</sup>，其中 X<sup>4</sup> 於每次出現係各自選自於下列群中  
10 : -C(O)-、-NH-C(O)-或-CH<sub>2</sub>-，以及 f 於每次出現係各自為一個由 1 至 29 (含 29)之整數；

各個 R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 係各自選自於下列群中：H、 $(C_1-C_{30})$ 烷基、 $(C_2-C_{30})$ 鏈烯基、苯基 $(C_1-C_{30})$ 烷基、萘基 $(C_1-C_{30})$ 烷基、羥基 $(C_1-C_{30})$ 烷基、羥基 $(C_2-C_{30})$ 鏈烯基、羥基苯基 $(C_1-C_{30})$ 烷基以及羥基萘基 $(C_1-C_{30})$ 烷基；或 R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 中之一者係為



係為 H 或 OH 或 NH<sub>2</sub>；r 係為 0 至 4；q 係為 0 至 4；以及 X<sup>5</sup> 係為 $(C_1-C_{30})$ 烷基、 $(C_2-C_{30})$ 鏈烯基、苯基 $(C_1-C_{30})$ 烷基、萘基

## 九、發明說明

(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基、羥基(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基、羥基(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)鏈烯基、羥基

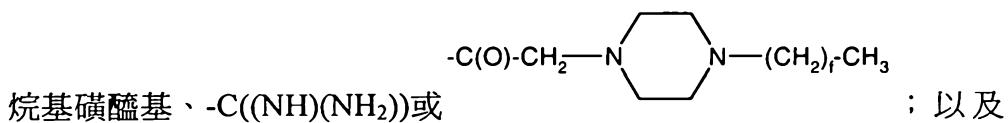
苯基(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基或羥基禁基(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基；

e 於每次出現係各自為一個由 1 至 4 (含 4)之整數；

m 於每次出現係各自為一個由 5 至 24 (含 24)之整數；

5 n 於每次出現係各自為一個由 1 至 5 (含 5)之整數

R<sup>10</sup> 與 R<sup>11</sup> 於每次出現係各自為 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)

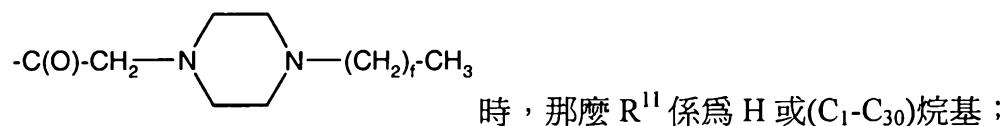


R<sup>12</sup> 與 R<sup>13</sup> 於每次出現係各自為 (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基；

但有條件是

10 當 A<sup>7</sup> 為 Ura、Paa 或 Pta 時，那麼 R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 被刪除；

當 R<sup>10</sup> 係為 (C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基磺醯基、-C((NH)(NH<sub>2</sub>))或



(i) 一個具有化學式(I)之化合物之至少一個胺基酸係不相同於 hGLP-1 (7-36、-37 或-38)NH<sub>2</sub> 或 hGLP-1 (7-36、-37 或-38)OH 之

15 天然序列所具者；

(ii) 一個具有化學式(I)之化合物不是下列之類似物：hGLP-1 (7-36、-37 或-38)NH<sub>2</sub> 或 hGLP-1 (7-36、-37 或-38)OH，其中一個單一位置已為 Ala 所取代；

(iii) 一個具有化學式(I)之化合物不是 (Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>)hGLP-1(7-

20 38)-E 、 (Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-烷醯基))hGLP-1(7-36 、 -37 或 -38)-E 、

(Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-烷醯基))hGLP-1(7-36 、 -37 或 -38)-E 、 (Lys<sup>26,34</sup>-bis(N<sup>ε</sup>-

## 九、發明說明

烷醯基))hGLP-1(7-36、-37 或-38)-E、( $\text{Arg}^{26},\text{Lys}^{34}(\text{N}^\epsilon\text{-烷醯基})$ )hGLP-1(8-36、-37 或-38)-E、( $\text{Arg}^{26,34},\text{Lys}^{36}(\text{N}^\epsilon\text{-烷醯基})$ )hGLP-1(7-36、-37 或-38)-E 或( $\text{Arg}^{26,34},\text{Lys}^{38}(\text{N}^\epsilon\text{-烷醯基})$ )hGLP-1(7-38)-E  
其中 E 係爲-OH 或-NH<sub>2</sub>；

5 (iv)一個具有化學式(I)之化合物不是  $Z^1\text{-hGLP-1(7-36、-37 或-38)-OH}$ ， $Z^1\text{-hGLP-1(7-36、-37 或-38)-NH}_2$ ，其中  $Z^1$  係選自於下列群中：

(a) ( $\text{Arg}^{26}$ )、( $\text{Arg}^{34}$ )、( $\text{Arg}^{26,34}$ )、( $\text{Lys}^{36}$ )、( $\text{Arg}^{26},\text{Lys}^{36}$ )、( $\text{Arg}^{34},\text{Lys}^{36}$ )  
、( $D\text{-Lys}^{36}$ )、( $\text{Arg}^{36}$ )、( $D\text{-Arg}^{36}$ )、( $\text{Arg}^{26,34},\text{Lys}^{36}$ )或( $\text{Arg}^{26,36},\text{Lys}^{34}$ )

10 ；

(b) ( $\text{Asp}^{21}$ )；

(c) ( $\text{Aib}^8$ )、( $D\text{-Ala}^8$ )與( $\text{Asp}^9$ )中之至少一者；以及

(d) ( $\text{Tyr}^7$ )、( $N\text{-醯基-His}^7$ )、( $N\text{-烷基-His}^7$ )、( $N\text{-醯基-D-His}^7$ )或  
( $N\text{-烷基-D-His}^7$ )；

15 (v)一個具有化學式(I)之化合物不是於基團(a)至(d)中所列出的取代之任兩者的組合；以及

(vi)一個具有化學式(I)之化合物不是( $N\text{-Me-Ala}^8$ )hGLP-1 (8-36 或-37)、( $\text{Glu}^{15}$ )hGLP-1(7-36 或-37)、( $\text{Asp}^{21}$ )hGLP-1 (7-36 或-37)或( $\text{Phe}^{31}$ )hGLP-1(7-36 或-37)；

20 或其一藥學上可接受的鹽類。

就在上述的具有化學式(I)之化合物中之一個較佳化合物是爲其中  $A^{11}$  係爲 Thr； $A^{13}$  係爲 Thr； $A^{15}$  係爲 Asp； $A^{17}$  係爲 Ser； $A^{18}$  係爲 Ser 或 Lys； $A^{21}$  係爲 Glu； $A^{23}$  係爲 Gln 或 Glu



## 九、發明說明

; A<sup>27</sup> 係為 Glu、Leu、Aib 或 Lys；以及 A<sup>31</sup> 係為 Trp、Phe 或 β-Nal；或其一藥學上可接受的鹽類。

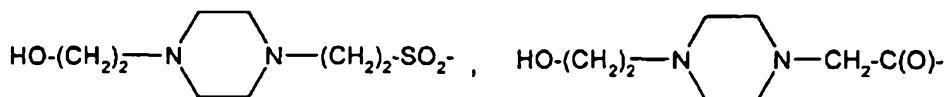
就在上述的化合物群組中之一個較佳化合物是為其中 A<sup>9</sup> 係為 Glu、N-Me-Glu 或 N-Me-Asp；A<sup>12</sup> 係為 Phe、Acc、β-Nal 或 Aic；A<sup>16</sup> 係為 Val、Acc 或 Aib；A<sup>19</sup> 係為 Tyr 或 β-Nal；A<sup>20</sup> 係為 Leu、Acc 或 Cha；A<sup>24</sup> 係為 Ala、Aib 或 Acc；A<sup>25</sup> 係為 Ala、Aib、Acc、Lys、Arg、hArg、Orn、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>))-C(O)或 HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-X<sup>3</sup>)-C(O)；A<sup>28</sup> 係為 Phe 或 β-Nal；A<sup>29</sup> 係為 Ile 或 Acc；A<sup>30</sup> 係為 Ala 或 Aib；A<sup>32</sup> 係為 10 Leu、Acc 或 Cha；以及 A<sup>33</sup> 係為 Val、Lys 或 Acc；或其一藥學上可接受的鹽類。

就在上述的化合物群組中之一個較佳化合物是為其中 A<sup>8</sup> 係為 Ala、D-Ala、Aib、A6c、A5c、N-Me-Ala、N-Me-D-Ala 或 N-Me-Gly；A<sup>10</sup> 係為 Gly；A<sup>12</sup> 係為 Phe、β-Nal、A6c 或 A5c；A<sup>16</sup> 係為 Val、15 A6c 或 A5c；A<sup>20</sup> 係為 Leu、A6c、A5c 或 Cha；A<sup>22</sup> 係為 Gly、β-Ala、Glu 或 Aib；A<sup>24</sup> 係為 Ala 或 Aib；A<sup>29</sup> 係為 Ile、A6c 或 A5c；A<sup>32</sup> 係為 Leu、A6c、A5c 或 Cha；A<sup>33</sup> 係為 Val、Lys、A6c 或 A5c；A<sup>35</sup> 係為 Aib、β-Ala、Ado、A6c、A5c、D-Arg 或 Gly；以及 A<sup>37</sup> 係為 Gly、Aib、β-Ala、Ado、D-Ala、Ava、Asp、Aun、D-Asp、D-Arg、Aec、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-20 N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>))-C(O)或被刪除；或其一藥學上可接受的鹽類。

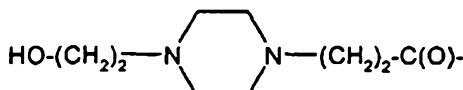
就在上述的化合物群組中之一個較佳化合物是為其中 X<sup>4</sup> 於每次出現係為-C(O)-；以及 R<sup>1</sup> 係為 OH 或 NH<sub>2</sub>；或其一藥學上可接受的鹽類。

## 九、發明說明

就在上述的化合物群組中之一個較佳化合物或其一藥學上可接受的鹽類是為其中  $R^2$  係為 H 而  $R^3$  係為  $(C_1-C_{30})$  烷基、 $(C_2-C_{30})$  鏈烯基、 $(C_1-C_{30})$  鹼基、 $(C_1-C_{30})$  烷基礦鹼基、



或



5

。

一個具有化學式(I)之較佳的化合物係為其中  $A^8$  係為 Ala、D-Ala、Aib、A6c、A5c、N-Me-Ala、N-Me-D-Ala 或 N-Me-Gly； $A^{10}$  係為 Gly； $A^{12}$  係為 Phe、 $\beta$ -Nal、A6c 或 A5c； $A^{16}$  係為 Val、A6c 或 A5c； $A^{20}$  係為 Leu、A6c、A5c 或 Cha； $A^{22}$  係為 Gly、 $\beta$ -Ala、Glu 或 Aib； $A^{24}$  係為 Ala 或 Aib； $A^{29}$  係為 Ile、A6c 或 A5c； $A^{32}$  係為 Leu、A6c、A5c 或 Cha； $A^{33}$  係為 Val、Lys、A6c 或 A5c； $A^{35}$  係為 Aib、 $\beta$ -Ala、Ado、A6c、A5c、D-Arg 或 Gly；以及  $A^{37}$  係為 Gly、Aib、 $\beta$ -Ala、Ado、D-Ala、Ava、Asp、Aun、D-Asp、D-Arg、Aec、 $\text{HN-CH}((\text{CH}_2)_n\text{-N}(R^{10}R^{11}))\text{-C(O)}$  或被刪除； $X^4$  於每次出現係為  $\text{-C(O)-}$ ； $e$  於每次出現係分別為 1 或 2； $R^1$  係為 OH 或 NH<sub>2</sub>； $R^{10}$  係為  $(C_1-C_{30})$  鹼基、 $(C_1-C_{30})$  烷基礦

15 鹼基或  $\text{-C(O)-CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \text{N-}(\text{CH}_2)_f\text{-CH}_3$ ，以及  $R^{11}$  係為 H；或其一藥學上可接受的鹽類。

就在上述的化合物中之較佳者係為其中  $R^{10}$  係為  $(C_4-C_{20})$  鹼基

$\text{-C(O)-CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \text{N-}(\text{CH}_2)_f\text{-CH}_3$ ，或其  
 $\cdot (C_4-C_{20})$  烷基礦鹼基或

## 九、發明說明

一藥學上可接受的鹽類。

一個具有化學式(I)之更佳的化合物係為具有下式：

(Aib<sup>8,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

((N<sup>α</sup>-HEPES-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>8,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

5 ((N<sup>α</sup>-HEPA-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>8,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

(Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

(Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>，

10 (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十二烷磺醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙醯基))) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>36</sup>(1-(4-十四烷基-哌嗪)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

15 (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>36</sup>(1-十四烷基胺基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),β-Ala<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)-OH 或

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)-OH，

或其一藥學上可接受的鹽類。

就在上述的化合物群組中之較佳者係為一個具有下列化

20 學式者：

(Aib<sup>8,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

(Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，



## 九、發明說明

(Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>，  
 (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>,或  
 (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),β-Ala<sup>37</sup>)hGLP-1(7-37)-OH，或其一藥學上可接受的鹽類。

5 另外具有化學式(I)之更佳的化合物係為其中該等化合物  
 係為具有下列化學式者：

(Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>, Glu<sup>23</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,24,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

10 (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>, Glu<sup>23</sup>, β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-36)OH；

15 (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-36)OH；

(Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-Aec-癸醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Ava<sup>37</sup>,Ado<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>37</sup>,Ava<sup>38</sup>,Ado<sup>39</sup>)hGLP-1 (7-39)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Aun<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>；

20 (Aib<sup>8,17,35</sup>,)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,D-Asp<sup>37</sup>,Ava<sup>38</sup>,Aun<sup>39</sup>)hGLP-1 (7-39)NH<sub>2</sub>；

(Gly<sup>8</sup> β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Ser<sup>8</sup>, β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

## 九、發明說明

(Aib<sup>8</sup>,Glu<sup>22,23</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Gly<sup>8</sup>,Aib<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>18</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>,Leu<sup>27</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

5 (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>33</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>18</sup>,Leu<sup>27</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>,D-Arg<sup>36</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>,D-Arg<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,27</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

10 (Aib<sup>8,27</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35,37</sup>,Arg<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,27</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35,37</sup>,Arg<sup>38,39</sup>)hGLP-1 (7-39)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>18,27</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>27</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>,Arg<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>；

15 (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>,)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>,D-Arg<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>,Arg<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>,Phe<sup>31</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>,Phe<sup>31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

20 (Aib<sup>8,35</sup>,Nal<sup>31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>,Nal<sup>28,31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Nal<sup>31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Phe<sup>31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；



## 九、發明說明

(Aib<sup>8,35</sup>,Nal<sup>19,31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>,Nal<sup>12,31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-36) NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

5 (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十二烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>,B-Ala<sup>35</sup>,Ser<sup>37</sup>(O-癸醯基))hGLP1 (7-37)-NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8,27</sup>,β-Ala<sup>35,37</sup>,Arg<sup>38</sup>,Lys<sup>39</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-39)NH<sub>2</sub>；

(Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>37</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>；或

10 (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>37</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>；

或其一藥學上可接受的鹽類。

另外具有化學式(I)之更佳的化合物係為在下面本發明揭露內容之實施例部分中所特別列舉出中的每個化合物或其一藥學上可接受的鹽類。

15 在另一方面，本發明提供一種藥學組成物，其包含有一有效量之一個如此處上述所界定之具有化學式(I)之化合物或其一藥學上可接受的鹽類以及一藥學上可接受的載劑或稀釋劑。

在又另一方面，本發明提供一種於一個需要一源自於GLP-1受體之同效拮抗劑作用之個體體內激發該作用的方法，其包括對該個體投藥以一有效量之一個如此處上述所界定之具有化學式(I)之化合物或其一藥學上可接受的鹽類。

在又另一方面，本發明提供一種用以治療一個需要治療



## 九、發明說明

一個擇自於下列群中的疾病之個體的方法：第 I 型糖尿病、第

II 型糖尿病、肥胖症、升血糖激素瘤、導氣管之分泌性障礙、

代謝性障礙、關節炎、骨質疏鬆症、中樞神經系統疾病、再狹

窄、神經退化性疾病、腎衰竭、充血性心臟衰竭、腎病變症候

5 群、肝硬變、肺水腫、高血壓，以及當中需要減少食物攝入的

疾病，該方法包括對該個體投藥以一有效量之一個如此處上述

所界定之具有化學式(I)之化合物或其一藥學上可接受的鹽類

。上述方法中較佳的是其中該疾病係為第 I 型糖尿病或第 II

型糖尿病。

10 除了 N-端胺基酸之外，在此揭露內容中之所有胺基酸的

縮寫(例如 Ala)係代表-NH-CH(R)-CO-之結構，其中 R 係為一

個胺基酸之側鏈(例如，對於 Ala 而言係為 CH<sub>3</sub>)。對於 N-端胺

基酸而言，其縮寫係代表(R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>)-N-CH(R)-CO-之結構，其中 R

係為一個胺基酸之側鏈而 R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 係如上所界定者，但有例外

15 之情況是其中 A<sup>7</sup> 係為 Ura、Paa 或 Pta，於此情況中 R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup>

不存在，因為 Ura、Paa 與 Pta 在此被認為係為 des-胺基胺

酸。

Amp、β-Nal、Nle、Cha、3-Pal、4-Pal 與 Aib 係分別為

下列胺基酸之縮寫：4-胺基-苯基丙胺酸、β-(2-萘基)丙胺酸、

20 正白胺酸、環己基丙胺酸、β-(3-吡啶基)丙胺酸、β-(4-吡啶基)

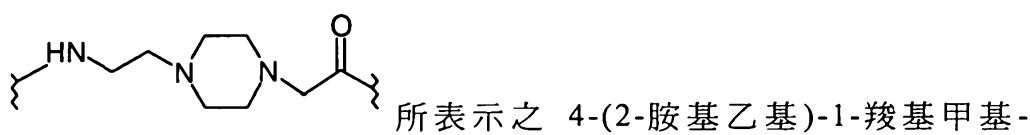
丙胺酸與 α-胺基異丁酸。

其他的胺基酸界定係為：Ura 係為尿刊酸；Pta 係為(4-

吡啶基硫代)乙酸；Paa 係為反式-3-(3-吡啶基)丙烯酸；Tma-

## 九、發明說明

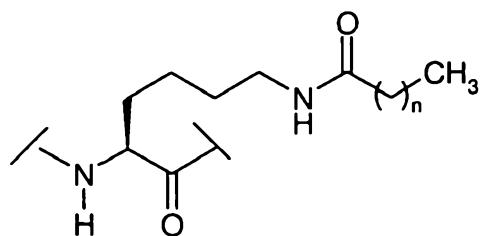
His 係為 N,N-四甲基脒基-組胺酸；N-Me-Ala 係為 N-甲基-丙  
1 胺酸；N-Me-Gly 係為 N-甲基-甘胺酸；N-Me-Glu 係為 N-甲  
2 基-麴胺酸；Tle 係為特-丁基甘胺酸；Abu 係為  $\alpha$ -胺基丁酸；  
3 Tba 係為特-丁基丙胺酸；Orn 係為鳥胺酸；Aib 係為  $\alpha$ -胺基異  
4 丁酸； $\beta$ -Ala 係為  $\beta$ -丙胺酸；Gaba 係為  $\gamma$ -胺基丁酸；Ava 係為  
5 5-胺基戊酸；Ado 係為 12-胺基十二酸；Aic 係為 2-胺基氨基-  
6 2-羧酸；Aun 係為 11-胺基十一酸；以及 Aec 係為以結構  
7



哌嗪。

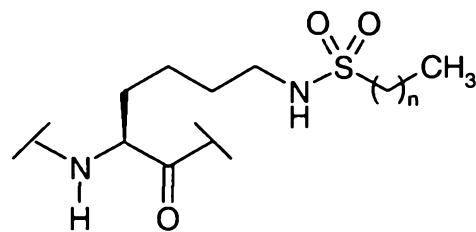
10 Acc 所表示的是一個選自於下列群中的胺基酸：1-胺基-  
11 1-環丙烷羧酸(A3c)；1-胺基-1-環丁烷羧酸(A4c)；1-胺基-1-環  
12 戊烷羧酸(A5c)；1-胺基-1-環己烷羧酸(A6c)；1-胺基-1-環庚烷  
13 羧酸(A7c)；1-胺基-1-環辛烷羧酸(A8c)；以及 1-胺基-1-環壬  
14 烷羧酸(A9c)。在上述化學式中，羥基烷基、羥基苯基烷基以  
15 及羥基氨基烷基可含有 1 至 4 個羥基取代基。COX<sup>5</sup> 係代表-  
C=O·X<sup>5</sup>。-C=O·X<sup>5</sup> 之實施例包含但不限於乙醯基與苯基丙醯基  
。

Lys(N<sup>ε</sup>-烷醯基)所表示的是以下列結構所代表者：

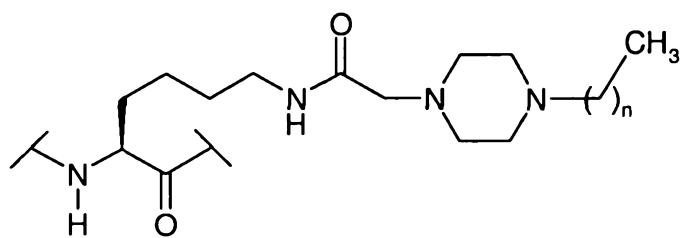


## 九、發明說明

Lys( $N^{\epsilon}$ -烷基磺醯基)所表示的是以下列結構所代表者：

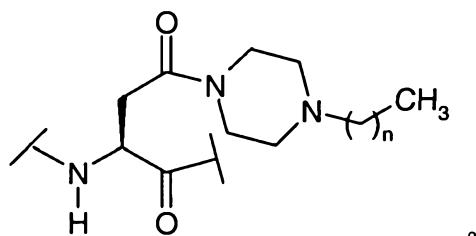


Lys( $N^{\epsilon}$ -(2-(4-烷基-1-哌嗪)-乙醯基))所表示的是以下列結構所代表者：

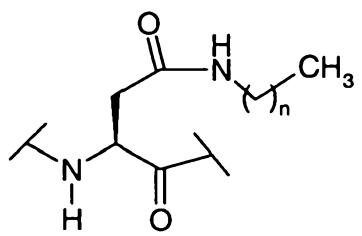


5

Asp(1-(4-烷基-哌嗪))所表示的是以下列結構所代表者：



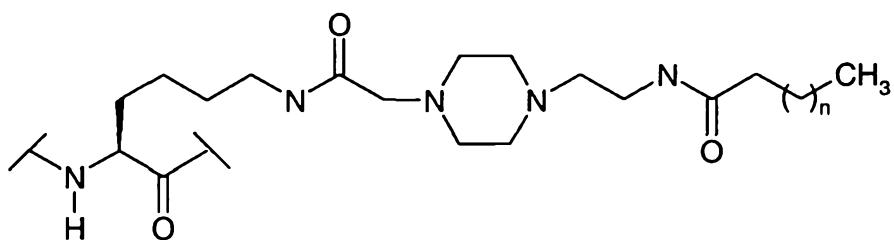
Asp(1-烷基胺基)所表示的是以下列結構所代表者：



10

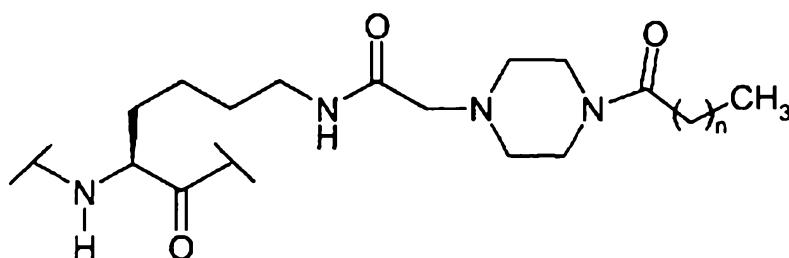
Lys( $N^{\epsilon}$ -aec-烷醯基)所表示的是以下列結構所代表者：

## 九、發明說明



上述結構中的 n 之數值係為 1 至 30。

Lys(N<sup>ε</sup>-ace-烷醯基)所表示的是以下列結構所代表者：



此處所用的其他縮寫之全名如下：Boc 表示特-丁基氧基  
羰基，HF 表示氟化氫，Fm 表示甲醯基，Xan 表示噁基，Bzl  
表示苄基，Tos 表示甲苯磺醯基，DNP 表示 2,4-二硝基苯基，  
DMF 表示二甲基甲醯胺，DCM 表示二氯甲烷，HBTU 表示 2-  
(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲陽離子氟磷酸，DIEA 表  
示二異丙基乙基胺，HOAc 表示乙酸，TFA 表示三氟乙酸，  
2ClZ 表示 2-氯苄基氧基羰基、2BrZ 表示 2-溴苄基氧基羰基、  
OcHex 表示 O-環己基、Fmoc 表示 9-芴基甲氧基羰基、HOBt  
表示 N-羥基苯並三唑以及 PAM 樹脂表示 4-羥基甲基苯基乙醯  
胺基甲基樹脂。

“鹵基”此術語包含氟基、氯基、溴基與碘基。

“(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烴部分”此術語包含烷基、鏈烯基與炔基，且就  
鏈烯基與炔基而言係為 C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>。

## 九、發明說明

本發明之一個勝肽於此亦以另一種形式來表示，例如 [A5c<sup>8</sup>]hGLP-1 (7-36)-NH<sub>2</sub>，此係將天然序列中被取代的胺基酸置於第一組括號之間(例如 A5c<sup>8</sup> 替代了 GLP-1 中的 Ala<sup>8</sup>)。縮寫 GLP-1 係表示類升血糖激素勝肽-1，而 hGLP-1 係表示人類  
5 類升血糖激素勝肽-1。括號之間的數目意指存在於該勝肽內的  
胺基酸之數目[例如，hGLP-1 (7-36)係為有關於人類 GLP-1 的  
勝肽序列之第 7 至 36 個胺基酸]。有關於 hGLP-1 (7-37)的序列  
係列示於 Mojsov, S., *Int. J. Peptide Protein Res.*, 40, 1992, pp.  
333-342 中。在 hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> 中的“NH<sub>2</sub>”標示係意指該勝  
10 肽之 C-端被醯胺化。hGLP-1 (7-36) 係意指  
C-端係為自由酸。在 hGLP-1 (7-38)中，位於位置 37 and 38 處  
之殘基係分別為 Gly 與 Arg。

### 【實施方式】

#### 較佳實施例之詳細說明

15 本發明之勝肽可以標準固相勝肽合成來製備。參照，例如 Stewart, J.M., et al., *Solid Phase Synthesis* (Pierce Chemical Co., 2d ed. 1984)。上述通式之取代基 R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 可藉由本技藝  
中已知的標準方法被附接至 N-端胺基酸之自由胺。舉例而言  
，烷基基團，例如(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基，可使用還原烷基化被附接。  
20 羅基烷基基團，例如(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)羅基烷基，亦可使用還原烷基化  
被附接，其中自由羅基基團為一個特-丁基酯所保護。醯基基  
團(例如 COE<sup>1</sup>)可藉由令被完成的樹脂與配於二氯甲烷內之 3  
莫耳當量的自由酸與二異丙基碳化醯亞胺混合歷時 1 小時來將  
自由酸(例如 E<sup>1</sup>COOH)偶合至 N-端胺基酸之自由胺。若自由酸



## 九、發明說明

含有一個自由羥基基團(例如 p-羥基苯基丙酸)，那麼偶合必須再用額外 3 莫耳當量的 HOBT 來進行。

當  $R^1$  為  $NH-X^2-CH_2-CONH_2$  (亦即  $Z^0=CONH_2$ )時，勝肽之合成由  $BocHN-X^2-CH_2-COOH$  開始，其被偶合至 MBHA 樹脂。若  $R^1$  為  $NH-X^2-CH_2-COOH$  (亦即  $Z^0=COOH$ )時，勝肽之合成由  $Boc-HN-X^2-CH_2-COOH$  開始，其被偶合至 PAM 樹脂。對於此特定的步驟，使用 4 莫耳當量之  $Boc-HN-X^2-COOH$ 、HBTU 與 HOBT 以及 10 莫耳當量之 DIEA。偶合時間為大約 8 小時。

受保護的胺基酸 1-(N-特-丁氧基羰基-氨基)-1-環己烷-羧酸(Boc-A6c-OH)如下被合成。19.1 g (0.133 mol)的 1-氨基-1-環己烷羧酸(Acros Organics, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)被溶於 200 mL 的二噁烷與 100 mL 的水中。對之加入 67 mL 的 2N NaOH。於一個冰-水浴內冷卻該溶液。將 32.0 g (0.147 mol)的二特-丁基-二碳酸酯加入至該溶液。在室溫下攪拌該反應混合物過夜。接而在減壓下移除掉二噁烷。200 mL 的乙酸乙酯被加入至存留之水性溶液內。於一個冰-水浴內冷卻該混合物。水層之 pH 值藉由加入 4N HCl 被調整至大約 3。有機層被分開。水層以乙酸乙酯(1 x 100 mL)來萃取。兩個有機層被合併並以水(2 x 150 mL)清洗，於無水  $MgSO_4$  上乾燥，過濾，並於減壓下予以濃縮至乾。殘餘物於乙酸乙酯/己烷內被再結晶。得到 9.2 g 的純質產物。29% 產率。

Boc-A5c-OH 係以一個類似於 Boc-A6c-OH 所用的方式被



## 九、發明說明

合成之。其他受保護的 Acc 肽基酸可為熟習此項技術者依據一個類似於此處所教示之方式來製備。

在一個含有 A5c、A6c 和/或 Aib 的本發明勝肽之合成中，對於此等殘餘物以及立即接在它們之後的殘餘物而言偶合時間為大約 2 小時。要合成[Tma-His<sup>7</sup>]hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，使用配於 4 mL DMF 內之 HBTU (2 mmol)與 DIEA (1.0 mL)來與最後偶合反應中的勝肽-樹脂之 N-端自由胺起反應；偶合時間為大約 2 小時。

上述通式的取代基 R<sup>2</sup> 與 R<sup>3</sup> 可藉由本技藝中已知的標準方法被附接至 N-端胺基酸之自由胺。例如，烷基基團，如(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基，可使用還原性烷基化被附接。羥基烷基基團，例如(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)羥基烷基，亦可使用還原性烷基化被附接，其中自由羥基基團被一個特-丁基酯所保護。醯基基團(例如 COE<sup>1</sup>)可藉由令被完成的樹脂與配於二氯甲烷內之 3 莫耳當量的自由酸與二異丙基碳化醯亞胺混合歷時大約 1 小時來將自由酸(例如 E<sup>1</sup>COOH)偶合至 N-端胺基酸之自由胺。若自由酸含有一個自由羥基基團(例如 p-羥基苯基丙酸)，那麼偶合必須再用額外 3 莫耳當量的 HOBT 來進行。

一個本發明化合物可依據下列程序來試驗作為一個 GLP-1 結合化合物之活性。

細胞培養物：

會表現 GLP-1 受體的 RIN 5F 大白鼠胰島瘤細胞(ATCC-# CRL-2058, 美國類型培養收集中心, Manassas, VA)被培養在含



## 九、發明說明

有 10% 胎牛血清之杜貝可氏(Dulbecco's)修改的依格氏(Eagle's)培養基(DMEM)內，並於大約 37 °C 下被維持在一含 5% CO<sub>2</sub>/95% 空氣之濕潤氛圍內。

放射配位基結合：

供放射配位基結合研究用的薄膜之製備係藉由於 20 mL 之冰-冷的 50 mM Tris-HCl 內利用一個 Brinkman Polytron (Westbury, NY)(設定 6, 15 秒)來均質化 RIN 細胞。藉由離心 (39,000 g/10 分鐘)來清洗均質物兩次，而最後之沉澱丸被再散浮於含有 2.5 mM MgCl<sub>2</sub>、0.1 mg/mL 桿菌肽(Sigma Chemical, St. Louis, MO)與 0.1% BSA 之 50 mM Tris-HCl 內。為了分析，等分部分(0.4 mL)被培育以 0.05 nM [<sup>125</sup>I]GLP-1(7-36)(~2200 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA)，加有或未加有 0.05 mL 的未標示之競爭試驗勝肽。在一為 100 分鐘之培育 (25 °C)後，經結合的 [<sup>125</sup>I]GLP-1(7-36)藉由快速過濾通經先前已被浸泡於 0.5% 聚乙烯亞胺內之 GF/C 過濾器 (Brandel, Gaithersburg, MD)而與自由的勝肽分開。該等過濾器接而以 5 mL 等分部分之冰-冷的 50 mM Tris-HCl 來清洗 3 次，而被捕獲在過濾器上之經結合的放射活性 藉由  $\gamma$  光譜法(Wallac LKB, Gaithersburg, MD)來計數。專一性結合被界定為經結合的 [<sup>125</sup>I]GLP-1(7-36)總量扣除在 1000 nM GLP1 (7-36)(Bachem, Torrence, CA)之存在下的結合量。

本發明勝肽可呈藥學上可接受的鹽類之形式被提供。該等鹽類之範例包括但不限於那些使用有機酸(例如乙酸、乳酸

## 九、發明說明

、馬來酸、檸檬酸、蘋果酸、抗壞血酸、琥珀酸、苯甲酸、甲磺酸、甲苯磺酸或雙羥禁酸)、無機酸(例如氯酸、硫酸或磷酸)與聚合酸(例如單寧酸、羧基甲基纖維素、聚乳酸、聚乙醇酸或聚乳酸-聚乙醇酸之共聚物)所形成者。一個製造本發明勝肽之一鹽類之典型方法係為本技藝中所詳知的，且可藉由標準的鹽交換方法來完成。因此，本發明勝肽之 TFA 鹽(該 TFA 鹽形成自在藉由製備用 HPLC 來純化該勝肽時，以含有 TFA 之緩衝溶液來作洗提)可被轉化成另一種鹽類，諸如藉由將該勝肽溶於一小量之 0.25 N 乙酸水性溶液內而成為乙酸鹽。所形成之溶液被施加至一個半-預備用 HPLC 管柱(Zorbax, 300 SB, C-8)內。該管柱以下列來洗提：(1) 0.1N 乙酸銨水性溶液歷時 0.5 小時，(2) 0.25N 乙酸水性溶液 0.5 小時，以及(3)在 4 mL/min 之流動速率下的一個直線梯度(20%至 100%之溶液 B 超過 30 分鐘)[溶液 A 為 0.25N 乙酸水性溶液；溶液 B 為 0.25N 乙酸，配於乙腈/水(80:20)內]。含有勝肽之分離部分被收集並冷凍乾燥至乾。

如那些熟習此項技術所知的，GLP-1 之已知的且有潛力之用途被變化且有多種 [參照，Todd, J.F., et al., Clinical Science, 1998, 95, pp. 325-329；以及 Todd, J.F. et al., European Journal of Clinical Investigation, 1997, 27, pp.533-536]。因此，本發明化合物為了引起一同效作用的目的之投藥可具有同於 GLP-1 本身之效用與用途。GLP-1 之有變化的用途可被扼要說明如下：治療第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖症、升血



## 九、發明說明

糖激素瘤、導氣管之分泌性障礙、代謝性障礙、關節炎、骨質疏鬆症、中樞神經系統疾病、再狹窄、神經退化性疾病、腎衰竭、充血性心臟衰竭、腎病變症候群、肝硬變、肺水腫、高血壓，以及當中需要減少食物攝入的疾病。會於一個個體引起一

5 拮抗作用的本發明之 GLP-1 類似物可被用於治療下列：與胃切除或小腸切除有關之血糖過少症與吸收障礙。

於是，本發明在其範圍內包括了藥學組成物，該組成物包含有作為一有活性的組份之至少一個具有化學式(I)之化合物連同一個藥學上可接受的載劑或稀釋劑。

10 本發明組成物內之活性成份的劑量可被變化，但是，活性成份之數量必須為要能夠得到一個適當之劑量形式者。所選定之劑量係視所欲之治療效用、投藥途徑以及治療之期間而定。一般而言，一個為達本發明之活性的劑量係在  $1 \times 10^{-7}$  至 200 mg/kg/日之範圍，較佳為  $1 \times 10^{-4}$  至 100 mg/kg/日，此可如同一  
15 個單一劑量或被分成數個劑量來予以投藥。

本發明化合物可藉由口服的、非經腸道的(例如肌內的、腹腔內的、靜脈內的或皮下的注射，或植入物)、鼻內的、陰道的、直腸的、舌下的或局部的投藥途徑來投藥，且可與藥學上可接受的載劑被配方以提供適合供各種投藥途徑用之劑量形  
20 式。

供口服投藥用之固體劑量形式包含膠囊、錠劑、丸粒、粉末與顆粒。在該等固體劑量形式中，活性化合物被混合以至少一個惰性藥學上可接受的載劑，諸如蔗糖、乳糖或澱粉。如



## 九、發明說明

同一般的實施，該等劑量形式亦可包含除了該等惰性稀釋劑以外之額外物質，例如潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。就膠囊、錠劑、丸粒之情況而言，該劑量形式亦可包含緩衝劑。錠劑與丸粒可額外地以腸溶衣來製備。

5 供口服投藥用之液體劑量形式包含藥學上可接受的乳液、溶液、散浮液、糖漿、含有本技藝中常用的惰性稀釋劑(諸如水)之酏劑。除該等惰性稀釋劑之外，組成物亦可包含佐劑，諸如濡濕劑、乳化劑與散浮劑，以及脫硫劑、調味劑與增香劑。

10 依據本發明之供非經腸道投藥的製品包括了無菌水性或非-水性溶液、散浮液或乳液。非-水性溶劑或載劑之範例有丙二醇、聚乙二醇、蔬菜油(諸如橄欖油與玉米油)、明膠與可注射之有機酯(諸如油酸乙酯)。該等劑量形式亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濡濕劑、乳化劑與分散劑。其等之無菌處理可藉由  
15 ，例如，通經一個細菌-留置過濾器之過濾處理、於組成物中併入滅菌劑、輻射照射組成物或加熱組成物。其等亦可被製造成呈可在使用之前被立即地溶於無菌水或某些其他無菌可注射基質內之無菌固體組成物的形式。

供直腸或陰道投藥的組成物較佳地係為栓劑，其除了活性物質之外可含有賦形劑，諸如可可油或一賦形用蠟。

供鼻內或舌下投藥用之組成物亦可以本技藝中所詳知的標準賦形劑來製備。

再者，本發明化合物可於一個持續釋放組成物內被投藥

## 九、發明說明

，諸如那些描述於下列專利與專利申請案中者。美國專利第 5,672,659 號教示包含有一個生物活性劑與一個聚酯之持續釋放組成物。美國專利第 5,595,760 號教示包含有一個呈一可膠凝形式之生物活性劑的持續釋放組成物。於 1997 年 9 月 9 日  
 5 提申的美國專利申請案第 08/929,363 號教示包含有一個生物活性劑與一個殼聚糖之聚合性持續釋放組成物。於 1996 年 11 月 1 日提申的美國專利申請案第 08/740,778 號教示包含有一個生物活性劑與一個環糊精之持續釋放組成物。於 1998 年 1 月 29 日提申的美國專利申請案第 09/015,394 號教示一個生物  
 10 活性劑之可吸收的持續釋放組成物。於 1998 年 7 月 23 日提申的美國專利申請案第 09/121,653 號教示一種在一水包油製程中來製造包含有一治療劑(諸如一個胜肽)之微粒子的方法。於 1998 年 8 月 10 日提申的美國專利申請案第 09/131,472 號教示  
 15 包含有一治療劑(諸如一個胜肽)與一個磷酸化聚合物之複合物。於 1998 年 11 月 2 日提申的美國專利申請案第 09/184,413 號教示包含有一治療劑(諸如一個胜肽)與一個帶有一不可聚合的內酯之聚合物的複合物。上述專利與申請案之教示在此併入本案以爲參考資料。

除非另有界定，此處所用的所有技術與科學術語係相同  
 20 於本發明所屬技藝中之熟習此項技術者一般所了解者。又，此處所提到之所有刊物、專利申請案、專利以及其他參考資料在此併入本案以爲參考資料。

下列實施例描述用於製造本發明胜肽之合成方法，該等

## 九、發明說明

方法係為那些熟習此項技術者所詳知的。該等實施例係為例示之目的而被提供，而無意以任何方式來限制本發明之範圍。

Boc- $\beta$ Ala-OH 、 Boc-D-Arg(Tos)-OH 與 Boc-D-Asp(OcHex)係購自於 Nova Biochem, San Diego, California。Boc-5 Aun-OH 係購自於 Bachem, King of Prussia, PA。Boc-Ava-OH 與 Boc-Ado-OH 係購自於 Chem-Impex International, Wood Dale, IL。Boc-Nal-OH 係購自於 Synthetech, Inc. Albany, OR。

## 【實施方式】

### 實施例 1

10 (Aib<sup>8,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

此標題勝肽係在一個被修改以進行加速的 Boc-化學固相勝肽合成之 Applied Biosystems (Foster City, CA)型號 430A 勝肽合成儀上被合成。參見 Schnolzer, et al., Int. J. Peptide Protein Res., 40:180 (1992)。使用帶有 0.91 mmol/g 之取代的  
15 4-甲基二苯甲基胺(MBHA)樹脂(Peninsula, Belmont, CA)。使用具有下列側鏈保護之 Boc 胺基酸(Bachem, CA, Torrance, CA； Nova Biochem., LaJolla, CA)：Boc-Ala-OH、Boc-Arg(Tos)-OH、  
Boc-Asp(OcHex)-OH、Boc-Tyr(2BrZ)-OH、Boc-His(DNP)-OH、  
Boc-Val-OH、Boc-Leu-OH、Boc-Gly-OH、Boc-Gln-OH、Boc-Ile-  
20 OH、Boc-Lys(2ClZ)-OH、Boc-Thr(Bzl)-OH、Boc-Ser(Bzl)-OH、  
Boc-Phe-OH、Boc-Aib-OH、Boc-Glu(OcHex)-OH 以及 Boc-Trp(Fm)-OH。

在一個 0.20 mmol 規模下來進行合成。Boc 基團藉由以

## 九、發明說明

100% TFA 予以處理 1 分鐘，作兩次，而被移除之。Boc 肽基酸(2.5 mmol)以配於 4 mL 的 DMF 內之 HBTU (2.0 mmol)與 DIEA (1.0 mL)予以預活化，且在無預先中和勝肽-樹脂 TFA 鹽之下被偶合之。偶合時間為大約 5 分鐘，但有例外為 Boc-  
5 Aib-OH 殘基以及下列殘基，Boc-Lys(2ClZ)-OH 以及 Boc-His(DNP)-OH，其中偶合時間為 2 小時。

在勝肽鏈之組合結束之時，樹脂以一個配於 DMF 內之 20% 巯基乙醇/10% DIEA 溶液予以處理歷時 30 分鐘，作兩次，以移除位在 His 側鏈上之 DNP 基團。N-端 Boc 基團接而藉  
10 由以 100% TFA 予以處理 1 分鐘，作兩次，而被移除之。在勝肽-樹脂以配於 DMF 內之 10% DIEA 來中和(1 x 1 分鐘)之後，位在 Trp 之側鏈上的甲醯基基團藉由一個 15% 乙醇胺/15% 水/70%DMF 溶液予以處理歷時 30 分鐘，作兩次，而被移除之。  
15 胜肽-樹脂以 DMF 與 DCM 來清洗並於減壓下乾燥。最後的切割之進行係藉由在 0°C 下於含有 1 mL 的苯甲醚與二硫蘇糖醇 (24 mg) 之 10 mL 的 HF 內攪拌勝肽-樹脂歷時 75 分鐘。HF 利用一個氮流動而被移除。殘餘物以醚(6 x 10 mL)來清洗並以 4N HOAc (6 x 10 mL)萃取之。

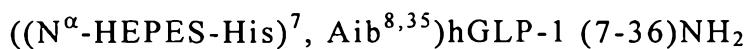
位於水性萃取物內之勝肽混合物在一個使用一個逆相  
20 VYDAC® C<sub>18</sub> 管柱(Nest Group, Southborough, MA)之逆相預備用高壓液相層析法(HPLC)上被純化之。管柱以一個直線梯度(20%至 50%之溶液 B，超過 105 分鐘)在 10 mL/min 之流速下(溶液 A = 含有 0.1% TFA 之水；溶液 B = 含有 0.1% TFA 之

## 九、發明說明

乙腈)來洗提。分離部分被收集並於分析級 HPLC 上被檢查之。那些含有純質的產物者被合併並冷凍乾燥至乾。得到 135 mg 之一個白色固體。根據分析級 HPLC 分析之純度為 98.6%。電噴霧質譜儀(MS(ES))S 分析得到分子量落在 3339.7 (符合

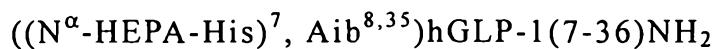
5 於計算的分子量 3339.7)。

### 實施例 2



標題化合物(HEPES 係為(4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪-乙醇磺酸))可依據下列來合成：在依據實施例 1 之程序組合勝肽 10 (Aib<sup>8,35</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> 至 MBHA 樹脂(0.20 mmol)上之後，勝肽-樹脂以 100% TFA (2 x 2 分鐘)予以處理並以 DMF 與 DCM 來清洗。樹脂接而以配於 DMF 內之 10% DIEA 來中和歷時 2 分鐘。在以 DMF 與 DCM 清洗之後，樹脂以配於 DMF 內之 0.23 mmol 的 2-氯-1-乙烷磺醯氯以及 0.7 mmol 的 DIEA 予以處理歷時大約 1 小時。樹脂以 DMF 與 DCM 來清洗並以 1.2 mmol 的 2-羥基乙基哌嗪予以處理歷時大約 2 小時。如上述，在勝肽從樹脂之最後的 HF 切割之前，樹脂以 DMF 與 DCM 來清洗並以不同的試劑來處理[(1) 配於 DMF 內之 20% 羰基乙醇/10% DIEA 以及(2) 15%乙醇胺/15%水/70% DMF]，以移除 15 His 側鏈處之 DNP 基團以及位在 Trp 側鏈上之甲醯基基團。

### 實施例 3



標題化合物(HEPA 係為(4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪乙醯基))

## 九、發明說明

大體上可依據於實施例 2 中為製造  $(N^{\alpha}\text{-HEPES-His})^7, Aib^{8,35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$  所描述之程序，但使用 2-溴-乙酸酐來取代 2-氯-1-乙烷磺醯氯。

### 實施例 4

5  $(Aib^{8, \beta}\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$

標題化合物大體上係依據為實施例 1 所描述之程序，使用適當的受保護之胺基酸而被合成出。MS (ES) 得到分子量落在 3325.7，計算的 MW = 3325.8，純度 = 99%，產率 = 85 mg

10 本發明其他化合物之合成可以大體上相同於在上述實施例 1 中對  $(Aib^{8,35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$  之合成所描述之方式來進行，但視所欲之勝肽而定來使用適當之經保護的胺基酸。

### 實施例 5

$(Aib^{8,35}, Arg^{26,34}, Lys^{36}(N^{\varepsilon}\text{-十四烷醯基}))\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$

15 被使用之 Boc 胺基酸係相同於那些在實施例 1 中為  $(Aib^{8,35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$  之合成中所用者，但於此實施例中使用 Fmoc-Lys(Boc)-OH。第 1 個胺基酸殘基於一個振盪器上被人工地偶合至樹脂。2.5 mmol 的 Fmoc-Lys(Boc)-OH 被溶於配於 DMF 內之 4 mL 的 0.5N HBTU 中。對該溶液加入 1 mL 的 DIEA。混合物被振盪歷時大約 2 分鐘。接而對該溶液加入 0.2 mmol 的 MBHA 樹脂(取代 = 0.91 mmol/g)。混合物被振盪歷時大約 1 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以 100% TFA 予以處理歷時 2 分鐘，作 2 次，以移除 Boc 保護基團。樹脂以 DMF



## 九、發明說明

來清洗。肉荳蔻酰酸(2.5 mmol)以配於 4 mL 的 DMF 內之 HBTU (2.0 mmol)與 DIEA (1.0 mL)來預活化歷時 2 分鐘，並被偶合至 Fmoc-Lys-樹脂。偶合時間為大約 1 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以配於 DMF 內之 25% 呢啶來處理歷時 20 分鐘，作 5 次，以移除 Fmoc 保護基團。樹脂以 DMF 來清洗並被轉移至勝肽合成儀之反應容器內。勝肽之隨後的合成以及純化程序之步驟係相同於那些在實施例 1 中為  $(\text{Aib}^{8,35})\text{hGLP-1}(7-36)\text{NH}_2$  之合成中所用者。得到有如一個白色固體之 43.1 mg 的標題化合物。根據分析級 HPLC 分析之純度為 98%。電噴霧質譜儀分析得到分子量落在 3577.7 (符合於計算的分子量為 3578.7)。

### 實施例 6-8

實施例 6-8 之合成可以大體上係依據為實施例 5 所描述之方式，使用適當之經保護的胺基酸以及適當之酸來取代實施例 5 中之肉荳蔻酰酸。

15 實施例 6：( $\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26}, \text{Lys}^{34}(\text{N}^\varepsilon\text{-十四烷醯基})$ )hGLP-1 (7-36) $\text{NH}_2$ ；產率 = 89.6 mg；MS(ES) = 3577.2；計算的 MW = 3578.7；純度 96%。

實施例 7：( $\text{Aib}^{8,35,37}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{38}(\text{N}^\varepsilon\text{-十四烷醯基})$ )hGLP-1 (7-38) $\text{NH}_2$ ；產率 = 63.3 mg；MS(ES) = 3818.7；計算的 MW = 3819.5；純度 96%。

實施例 8：( $\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^\varepsilon\text{-癸醯基})$ )hGLP-1 (7-36) $\text{NH}_2$ ；產率 = 57.4 mg；MS(ES) = 3521.5；計算的 MW = 3522.7；純度 98%；酸 = 癸酸。



## 九、發明說明

含有 Lys(N<sup>ε</sup>-烷醯基)殘基之本發明其他化合物的合成可以一個類似於對實施例 5 之(Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub> 的合成所描述之方式來進行。對於勝肽中之 Lys(N<sup>ε</sup>-烷醯基)的殘基使用 Fmoc-Lys(Boc)-OH 胺基酸 5 , 而對於 Lys 的殘基使用 Boc-Lys(2ClZ)-OH 胺基酸。若 Lys(N<sup>ε</sup>-烷醯基)殘基不位在 C-端，就在 Lys(N<sup>ε</sup>-烷醯基)殘基之前的勝肽片段首先被組合至位在勝肽合成儀上之樹脂上。

對應於所欲的烷醯基之適當酸可購自於 Aldrich Chemical Co., Inc. Milwaukee, WI, USA，例如辛酸，癸酸，月桂酸以及棕櫚酸。 10

### 實施例 9

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十二烷磺醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

在此合成中要被使用之 Boc 胺基酸係相同於那些在實施例 5 之合成中所用者。第 1 個胺基酸殘基於一個振盪器上被人工地偶合至樹脂。2.5 mmol 的 Fmoc-Lys(Boc)-OH 被溶於配於 DMF 內之 4 mL 的 0.5N HBTU 中。對該溶液加入 1 mL 的 DIEA。混合物被振盪歷時大約 2 分鐘。接而對該溶液加入 0.2 mmol 的 MBHA 樹脂(取代 = 0.91 mmol/g)。混合物被振盪歷時大約 1 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以 100% TFA 予以處理歷時 2 分鐘，作 2 次，以移除 Boc 保護基團。樹脂以 DMF 來清洗並對之加入配於 4 mL 的 0.25 mmol 的 1-十二烷磺醯氯以及 1 mL 的 DIEA。樹脂被振盪歷時大約 2 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以配於 DMF 內之 25%哌啶來處理歷時 20 分鐘，作 2



## 九、發明說明

次，以移除 Fmoc 保護基團。樹脂以 DMF 來清洗並以配於 DMF 內之 25% 呢啶來處理歷時 20 分鐘，作 2 次，以移除 Fmoc 保護基團。樹脂以 DMF 來清洗並被轉移至勝肽合成儀之反應容器內。勝肽之隨後的合成以及純化程序之步驟係相同  
5 於那些在實施例 1 中所描述的。

含有 Lys(N<sup>ε</sup>-烷醯基)殘基之本發明其他化合物的合成可以一個類似於在實施例 9 中所描述之程序來進行。對於勝肽中之 Lys(N<sup>ε</sup>-烷醯基)的殘基使用 Fmoc-Lys(Boc)-OH 胺基酸，而對於 Lys 的殘基使用 Boc-Lys(2ClZ)-OH 胺基酸。若 Lys(N<sup>ε</sup>-烷  
10 鹽基)殘基不位在 C-端，就在 Lys(N<sup>ε</sup>-烷醯基)殘基之前的勝肽片段首先被組合至位在勝肽合成儀上之樹脂上。

適當的烷基礦鹽氯可得自於 Lancaster Synthesis Inc., Windham, NH, USA，例如 1-辛烷礦鹽氯、1-癸烷礦鹽氯、1-十二烷礦鹽氯、1-十六烷礦鹽氯與 1-十八烷基礦鹽氯。

### 15 實施例 10

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙醯基  
)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

在此合成中要被使用之 Boc 胺基酸係相同於那些在實施例 5 之合成中所用者。第 1 個胺基酸殘基於一個振盪器上被人  
20 工地偶合至樹脂。2.5 mmol 的 Fmoc-Lys(Boc)-OH 被溶於配於 DMF 內之 4 mL 的 0.5N HBTU 中。對該溶液加入 1 mL 的 DIEA。混合物被振盪歷時大約 2 分鐘。接而對該溶液加入 0.2 mmol 的 MBHA 樹脂(取代 = 0.91 mmol/g)。混合物被振盪歷時

## 九、發明說明

大約 1 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以 100% TFA 予以處理歷時 2 分鐘，作 2 次，以移除 Boc 保護基團。樹脂以 DMF 來清洗。2-溴-乙酸(2.5 mmol)以配於 4 mL 的 DMF 內之 HBTU (2.0 mmol)與 DIEA (1.0 mL)來預活化歷時 2 分鐘，並被加入至樹脂。偶合時間為大約 1 小時。混合物被振盪歷時大約 10 分鐘並以 DMF 來清洗。樹脂接而以配於 4 mL 的 DMF 內之 1.2 mmol 的哌嗪來處理歷時大約 2 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以 2 mmol 的 1-碘代十四烷來處理歷時大約 4 小時。在以 DMF 清洗之後，樹脂以配於 4 mL 的 DMF 內之 3 mmol 的乙酸酐與 1 mL 的 DIEA 來處理歷時大約 0.5 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以配於 DMF 內之 25% 哌啶來處理歷時 20 分鐘，作 2 次。樹脂以 DMF 來清洗並被轉移至勝肽合成儀之反應容器內。勝肽之其餘的合成以及純化程序係相同於那些在實施例 1 中所描述的。

含有 Lys(N<sup>ε</sup>-(2-(4-烷基-1-哌嗪)-乙醯基))殘基之本發明其他化合物的合成可以一個類似於在實施例 10 之合成中所描述之程序來進行。對於勝肽中之 Lys(N<sup>ε</sup>-(2-(4-烷基-1-哌嗪)-乙醯基))的殘基使用 Fmoc-Lys(Boc)-OH 肽氨基酸，而對於 Lys 的殘基使用 Boc-Lys(2ClZ)-OH 肽氨基酸。在烷基化步驟當中對於 Lys(N<sup>ε</sup>-(2-(4-烷基-1-哌嗪)-乙醯基))之殘基使用對應的碘代鏈烷。若 Lys(N<sup>ε</sup>-(2-(4-烷基-1-哌嗪)-乙醯基))殘基不位在 C-端，就在 Lys(N<sup>ε</sup>-(2-(4-烷基-1-哌嗪)-乙醯基))殘基之前的勝肽片段首先被組合至位在勝肽合成儀上之樹脂上。



## 九、發明說明

### 實施例 11

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>36</sup>(1-(4-十四烷基-哌嗪)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

在此合成中要被使用之 Boc 肽氨基酸係相同於那些在實施例 5 之合成中所用者，但於位置 36 處使用 Fmoc-Asp(O-tBu)-5 OH。第 1 個肽氨基酸殘基於一個振盪器上被人工地偶合至樹脂。2.5 mmol 的 Fmoc-Asp(O-tBu)-OH 被溶於配於 DMF 內之 4 mL 的 0.5N HBTU 中。對該溶液加入 1 mL 的 DIEA。混合物被振盪歷時大約 2 分鐘。接而對該溶液加入 0.2 mmol 的 MBHA 樹脂(取代 = 0.91 mmol/g)。混合物被振盪歷時大約 1 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以 100% TFA 予以處理歷時 15 分鐘，作 2 次，以移除 tBu 保護基團。樹脂以 DMF 來清洗並以配於 4 mL 的 DMF 內之 HBTU (0.6 mmol)與 DIEA (1mL)來處理歷時大約 15 分鐘。0.6 mmol 的哌嗪被加入至反應混合物，而混合物被振盪歷時大約 1 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以 3 15 mmol 的 1-碘代十四烷來處理歷時大約 4 小時。在以 DMF 清洗之後，樹脂以配於 4 mL 的 DMF 內之 3 mmol 的乙酸酐與 1 mL 的 DIEA 來處理歷時大約 0.5 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以配於 DMF 內之 25% 哌啶來處理歷時 20 分鐘，作 2 次，以移除 Fmoc 保護基團。樹脂以 DMF 來清洗並被轉移至勝肽合成儀之反應容器內以繼續合成。勝肽之其餘的合成以及純化程序係相同於那些在實施例 1 之合成中所描述的。

含有 Asp(1-(4-烷基哌嗪))或 Glu(1-(4-烷基哌嗪))殘基之本發明其他化合物的合成係以一個類似於在實施例 11 之合成

## 九、發明說明

中所描述之程序來進行。對於勝肽中之 Asp(1-(4-烷基哌嗪))或 Glu(1-(4-烷基哌嗪))的殘基使用 Fmoc-Asp(O-tBu)-OH 或 Fmoc-Glu(O-tBu)-OH 肽氨基酸，而對於 Asp 或 Glu 的殘基使用 Boc-Asp(OcHex)-OH 或 Boc-Glu(OcHex)-OH 肽氨基酸。在烷基化步驟當中對於 Lys(N<sup>ε</sup>-(2-(4-烷基-1-哌嗪)-乙醯基))之殘基使用對應的碘代鏈烷。若 Asp(1-(4-烷基哌嗪))或 Glu(1-(4-烷基哌嗪))殘基不位在 C-端，就在 Asp(1-(4-烷基哌嗪))或 Glu(1-(4-烷基哌嗪))殘基之前的勝肽片段首先被組合至位在勝肽合成儀上之樹脂上。

### 10 實施例 12

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>36</sup>(1-十四烷基胺基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

在此合成中要被使用之 Boc 肽氨基酸係相同於那些在實施例 5 中所用者。第 1 個肽氨基酸殘基於一個振盪器上被人工地偶合至樹脂。2.5 mmol 的 Fmoc-Asp(O-tBu)-OH 被溶於配於 DMF 內之 4 mL 的 0.5N HBTU 中。對該溶液加入 1 mL 的 DIEA。混合物被振盪歷時大約 2 分鐘。接而對該溶液加入 0.2 mmol 的 MBHA 樹脂(取代 = 0.91 mmol/g)。混合物被振盪歷時大約 1 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以 100% TFA 予以處理歷時 15 分鐘，作 2 次，以移除 tBu 保護基團。樹脂以 DMF 來清洗並以配於 4 mL 的 DMF 內之 HBTU (0.6 mmol)與 DIEA (1mL)來處理歷時大約 15 分鐘。0.6 mmol 的 1-十四烷胺被加入至反應混合物，而混合物被振盪歷時大約 1 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以配於 DMF 內之 25%哌啶來處理歷時 20 分鐘

## 九、發明說明

，作 2 次，以移除 Fmoc 保護基團。樹脂以 DMF 來清洗並被轉移至勝肽合成儀之反應容器內以繼續合成。此實施例的勝肽之其餘的合成以及純化程序係相同於那些在實施例 1 之合成中所描述的。

5 含有 Asp(1-烷基胺基)或 Glu(1-烷基胺基)殘基之本發明其他化合物的合成係以一個類似於在實施例 12 之合成中所描述之程序來進行。對於勝肽中之 Asp(1-烷基胺基)或 Glu(1-烷基胺基)的殘基分別使用 Fmoc-Asp(O-tBu)-OH 或 Fmoc-Glu(O-tBu)-OH 肽氨基酸，而對於 Asp 或 Glu 的殘基分別使用 Boc-10 Asp(OcHex)-OH 或 Boc-Glu(OcHex)-OH 肽氨基酸。若 Asp(1-烷基胺基)或 Glu(1-烷基胺基)殘基不位在 C-端，就在 Asp(1-烷基胺基)或 Glu(1-烷基胺基)殘基之前的勝肽片段首先被組合至位在勝肽合成儀上之樹脂上。

### 實施例 13

15  $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷醯基}), \beta\text{-Ala}^{37})\text{hGLP-1 (7-37)}\text{-OH}$

要被使用之 Boc 肽氨基酸係相同於那些在  $(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}\text{-十四烷醯基}))\text{hGLP-1 (7-36)}\text{NH}_2$  (實施例 5) 之合成中所用者。使用 270 mg 的 Boc- $\beta$ -Ala-PAM 樹脂 (Novabiochem, San Diego, California, 取代 = 0.74 mmol/g)。位在 20 Boc- $\beta$ -Ala-PAM 樹脂上之 Boc 保護基團首先於一個振盪器上以 100%TFA 予以解封歷時 2 分鐘，作兩次。其餘的合成以及純化程序係相同於實施例 5 中者。得到有如白色固體之 83.0 mg 的標題勝。根據分析級 HPLC 分析之純度為 99%。電噴霧質譜



## 九、發明說明

儀分析得到分子量落在 3650.5 (符合於計算的分子量為 3650.8)。

### 實施例 14

(Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)-OH

要被使用之 Boc 肽基酸係相同於那些在 (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> (實施例 5) 之合成中所用者。Fmoc-Lys(Boc)-OH (2.5 mmol) 以配於 4 mL 的 DMF 內之 HBTU (2.0 mmol) 與 DIEA (2.5 mL) 予以預活化歷時大約 2 分鐘。此肽基酸於一個振盪器上被人工地偶合至 235 mg 的 PAM 樹脂(Chem-Impex, Wood Dale, IL；取代 = 0.85 mmol/g) 上。偶合時間為大約 8 小時。其餘的合成以及純化程序係相同於那些在實施例 5 中者。電噴霧質譜儀分析得到分子量落在 3579.15 (符合於計算的分子量為 3579.5)。

含有 Lys(N<sup>ε</sup>-烷醯基)殘基的本發明之 hGLP-1 (7-36)-OH 、hGLP-1 (7-37)-OH 與 hGLP-1 (7-38)-OH 的其他類似物之合成可以一個類似於在實施例 14 之合成中所描述之程序來進行。對於勝肽中之 Lys(N<sup>ε</sup>-烷醯基)的殘基使用 Fmoc-Lys(Boc)-OH 肽基酸，而對於 Lys 的殘基使用 Boc-Lys(2ClZ)-OH 肽基酸。

### 實施例 366

(Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Aec<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>

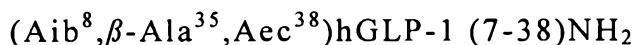
位在一個反應容器內之一個由 MBHA 樹脂 (0.2 mmol，取代 = 0.91 mmol/g) 、 Fmoc-Aec-OH (0.40 g, 0.829 mmol) 、 HBTU



## 九、發明說明

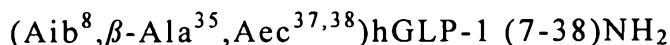
(1.5 mL @ 0.5M，配於 DMF 內)與 DIEA (0.5mL)所構成之混合物於室溫下在一個振盪器上被振盪歷時 4 小時。樹脂接而以 DMF 來清洗並以配於 DMF 內之 25% 哌啶來處理歷時 20 分鐘，作 2 次。樹脂以 DMF 來清洗並以配於 DMF 內之 25% 哌啶來處理歷時 20 分鐘，作 2 次。樹脂以 DMF 與 DCM 來清洗並被轉移至勝肽合成儀之反應容器內以依據在實施例 1 中所描述之程序來繼續勝肽之其餘部分的組合。純化程序亦相同於在實施例 1 中所描述的。電噴霧質譜儀分析得到分子量落在 3494.8 (符合於計算的分子量為 3494.99)。純度 93%；產率 10 79.1mg。

### 實施例 367



實施例 367 之合成大體上係依據實施例 366 之程序。MS(ES)=3551.7，計算的 MW=3552.04；純度 97%；產率 15 97.4mg。

### 實施例 368



位在一個反應容器內之一個由 MBHA 樹脂(0.2mmol，取代=0.91mmol/g)、Fmoc-Aec-OH (0.289g, 0.6 mmol)、HBTU 20 (1.12 mL @ 0.5M，配於 DMF 內)與 DIEA (0.4 mL)所構成之混合物於室溫下在一個振盪器上被振盪歷時 2 小時。樹脂接而以 DMF 來清洗並以配於 DMF 內之 30% 哌啶來處理歷時 15 分鐘，作 2 次。樹脂以 DMF 來清洗。對該反應容器予以加入

## 九、發明說明

Fmoc-Aec-OH (0.289g, 0.6 mmol)、HBTU (1.12 mL @ 0.5M, 配於 DMF 內)與 DIEA (0.4mL)。混合物於室溫下被振盪歷時 2 小時。樹脂以 DMF 來清洗並以配於 DMF 內之 30% 呢啶來處理歷時 15 分鐘，作 2 次。樹脂以 DMF 與 DCM 來清洗並被轉移至勝肽合成儀之反應容器內以依據在實施例 1 中所描述之程序來繼續勝肽之其餘部分的組合。純化程序亦相同於在實施例 1 中所描述的。電噴霧質譜儀分析得到分子量落在 3663.9 (符合於計算的分子量為 3664.26)。純度 100%；產率 75.3mg。

### 實施例 369

(Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>□</sup>-Aec-癸醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

位在一個反應容器內之一個由 MBHA 樹脂(0.2mmol, 取代=0.91mmol/g)、Boc-Lys(Fmoc)-OH (1.17g, 2.5mmol)、HBTU (4 mL @ 0.5M, 配於 DMF 內)與 DIEA (1 mL)所構成之混合物於室溫下在一個振盪器上被振盪歷時 10 分鐘。樹脂以 DMF 來清洗並以配於 DMF 內之 25% 呢啶來處理歷時 15 分鐘，作 2 次。樹脂以 DMF 來清洗。對該反應容器予以加入 Fmoc-Aec-OH (0.289g, 0.6 mmol)、HBTU (1.12 mL @ 0.5M, 配於 DMF 內)與 DIEA (0.4mL)。混合物於室溫下被振盪歷時 10 分鐘。樹脂以 DMF 來清洗並以配於 DMF 內之 30% 呢啶來處理歷時 15 分鐘，作 2 次。樹脂以 DMF 來清洗並以一個由癸酸 (431mg, 2.5 mmol)、HBTU (4 mL @ 0.5M, 配於 DMF 內)與 DIEA (1mL)所構成之混合物來處理歷時 10 分鐘。樹脂以 DMF 來清洗並以 100% TFA 予以處理歷時 2 分鐘，作 2 次。樹脂以



## 九、發明說明

DMF 與 DCM 來清洗並被轉移至勝肽合成儀之反應容器內以依據在實施例 1 中所描述之程序來繼續勝肽之其餘部分的組合。純化程序亦相同於在實施例 1 中所描述的。電噴霧質譜儀分析得到分子量落在 3677.0 (符合於計算的分子量為 3677.25)。純度 97.6%；產率 44.8mg。

下列實施例可依據上述之適當程序來製造。

實施例 15 : (Aib<sup>35</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 16 : (β-Ala<sub>35</sub>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 17 : ((N<sup>a</sup>-Me-His)<sup>7</sup>, Aib<sub>8,35</sub>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 18 : ((N<sup>a</sup>-Me-His)<sup>7</sup>, Aib<sub>8</sub>, β-Ala<sub>35</sub>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 19 : ((N<sup>a</sup>-Me-His)<sup>7</sup>, Aib<sub>8,35</sub>, Arg<sub>26,34</sub>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 20 : ((N<sup>a</sup>-Me-His)<sup>7</sup>, Aib<sub>8</sub>, Arg<sub>26,34</sub>, β-Ala<sub>35</sub>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 21 : (Aib<sup>8</sup>, A6c<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 22 : (Aib<sup>8</sup>, A5c<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 23 : (Aib<sup>8</sup>, D-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 24 : (Aib<sup>8,35</sup>, A6c<sup>32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 25 : (Aib<sup>8,35</sup>, A5c<sup>32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 26 : (Aib<sup>8,35</sup>, Glu<sup>23</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 27 : (Aib<sup>8,24,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 28 : (Aib<sup>8,30,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 29 : (Aib<sup>8,25,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 30 : (Aib<sup>8,35</sup>, A6c<sup>16,20</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>



## 九、發明說明

實施例 31 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>16,29,32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 32 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>20,32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 33 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>20</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 34 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 35 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,A6c<sup>20</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 36 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>29,32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 37 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,A6c<sup>29,32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 38 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>12</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 39 : (Aib<sup>8,35</sup>,Cha<sup>20</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 40 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>33</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 41 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>20,32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 42 : (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>16,20</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 43 : (Aib<sup>8,35</sup>,β-Ala<sup>22</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 44 : (Aib<sup>8,22,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 45 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 46 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 47 : (Aib<sup>8,24,25,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 48 : (Aib<sup>8,24,25,35</sup>,A6c<sup>16,20,32</sup>,Glu<sup>23</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 49 : (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>32</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 50 : (Aib<sup>8</sup>,A5c<sup>32</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 51 : (Aib<sup>8</sup>,Glu<sup>23</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 52 : (Aib<sup>8,24</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 53 : (Aib<sup>8,30</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

## 九、發明說明

實施例 54 : (Aib<sup>8,25</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 55 : (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>16,20</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 56 : (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>16,29,32</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 57 : (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>20,32</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 58 : (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>20</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 59 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>25</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 60 : (Aib<sup>8,24</sup>,A6c<sup>20</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 61 : (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>29,32</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 62 : (Aib<sup>8,24</sup>,A6c<sup>29,32</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 63 : (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>12</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 64 : (Aib<sup>8</sup>,Cha<sup>20</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 65 : (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>33</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 66 : (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>20,32</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 67 : (Aib<sup>8</sup>, $\beta$ -Ala<sup>22,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 68 : (Aib<sup>8,22</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 69 : (Aib<sup>8</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 70 : (Aib<sup>8,24</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 71 : (Aib<sup>8,24</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基), $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 72 : (Aib<sup>8,24,25</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 73 : (Aib<sup>8,24,25</sup>,A6c<sup>16,20,32</sup>,Glu<sup>23</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 74 : (Aib<sup>8,35</sup>,D-Arg<sup>36</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 75 : (Aib<sup>8,35</sup>,D-Lys<sup>36</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

## 九、發明說明

實施例 76 : (Aib<sup>8</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>,D-Arg<sup>36</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 77 : (Aib<sup>8</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>,D-Lys<sup>36</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 78 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 79 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 80 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 81 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 82 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>, $\beta$ -Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基)) hGLP-1 (7-36)OH

實施例 83 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-

10 37)OH

實施例 84 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-37)OH

實施例 85 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),D-Ala<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)OH

15 實施例 86 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-38)OH

實施例 87 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>, $\beta$ -Ala<sup>37</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-38)OH

實施例 88 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-38)OH

實施例 89 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基), $\beta$ -Ala<sup>37</sup>) hGLP-1 (7-37)OH

實施例 90 : (Aib<sup>8,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-



## 九、發明說明

37)OH

實施例 91 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Ado<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)OH

實施例 92 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Ado<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>

實施例 93 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),D-Ala<sup>37</sup>)

5 hGLP-1 (7-37)OH

實施例 94 : (Aib<sup>8,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-38)OH

實施例 95 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>37</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基)) hGLP-1 (7-38)OH

10 實施例 96 : (Aib<sup>8,35</sup>, Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 97 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 98 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 99 : (Aib<sup>8</sup>, Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基), β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 100 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-

15 36)NH<sub>2</sub>

實施例 101 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基),β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 102 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 103 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-

20 36)NH<sub>2</sub>

實施例 104 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基),Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 105 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基),Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>



## 九、發明說明

實施例 106 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 107 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),Arg<sup>34</sup>) GLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 108 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基),Arg<sup>34</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 109 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,34</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 110 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,34</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 111 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,34</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 112 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,34</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 113 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),Arg<sup>34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 114 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),Arg<sup>34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>) GLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 115 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基),Arg<sup>34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>) GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 116 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基),Arg<sup>34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 117 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 118 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 119 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

## 九、發明說明

實施例 120 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 121 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 122 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 123 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 124 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 125 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 126 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 127 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 128 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 129 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 130 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 131 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 132 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 133 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 134 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 135 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-



## 九、發明說明

36)NH<sub>2</sub>

實施例 136 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 137 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 138 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 139 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 140 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 141 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-

10 38)NH<sub>2</sub>

實施例 142 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 143 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

15 實施例 144 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 145 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 146 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

20 38)NH<sub>2</sub>

實施例 147 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-

38)NH<sub>2</sub>

實施例 148 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-



## 九、發明說明

38)NH<sub>2</sub>

實施例 149 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-

38)NH<sub>2</sub>

實施例 150 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-

5 38)NH<sub>2</sub>

實施例 151 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基)) hGLP-

1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 152 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基)) hGLP-

1 (7-38)NH<sub>2</sub>

10 實施例 153 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基)) hGLP-

1(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 154 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))

hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 155 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))

15 hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 156 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

實施例 157 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基)) hGLP-1

(7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 158 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基)) hGLP-1

(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 159 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>



## 九、發明說明

實施例 160 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 161 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 162 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基),β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-5 36)NH<sub>2</sub>

實施例 163 : (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 164 : (Aib<sup>8</sup>,Glu<sup>23</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 165 : (Aib<sup>8</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),β-Ala<sup>35</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 166 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 167 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),β-Ala<sup>35</sup>) hGLP-15 1(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 168 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基),β-Ala<sup>35</sup>) hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 169 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基),β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 170 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>25,26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),β-Ala<sup>35</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 171 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>25,26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),β-Ala<sup>35</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>



## 九、發明說明

實施例 172 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>25,26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基),β-Ala<sup>35</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 173 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>25,26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基),β-Ala<sup>35</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 174 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),β-Ala<sup>35</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 175 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),β-Ala<sup>35</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 176 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基),β-Ala<sup>35</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 177 : (Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 178 : (Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 179 : (Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 180 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26</sup> β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 181 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 182 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 183 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>



## 九、發明說明

實施例 184 : (Aib<sup>8</sup>, Arg<sup>26,34</sup>,  $\beta$ -Ala<sup>35</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>e</sup>-十四烷醯基))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 185 : (Aib<sup>8</sup>, Arg<sup>26,34</sup>,  $\beta$ -Ala<sup>35</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>e</sup>-十六烷醯基))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 186 : (Aib<sup>8</sup>, Arg<sup>26,34</sup>,  $\beta$ -Ala<sup>35</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>e</sup>-癸醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 187 : (Aib<sup>8</sup>, Lys<sup>25</sup>, Arg<sup>26,34</sup>,  $\beta$ -Ala<sup>35</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>e</sup>-辛醯基))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 188 : (Aib<sup>8</sup>, Lys<sup>25</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>e</sup>-十四烷醯基),  $\beta$ -

10 Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 189 : (Aib<sup>8</sup>, Lys<sup>25</sup>, Arg<sup>26,34</sup>,  $\beta$ -Ala<sup>35</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>e</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 190 : (Aib<sup>8</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>,  $\beta$ -Ala<sup>35</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>e</sup>-辛醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 191 : (Aib<sup>8</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>,  $\beta$ -Ala<sup>35</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>e</sup>-十四烷醯基))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 192 : (Aib<sup>8</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>,  $\beta$ -Ala<sup>35</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>e</sup>-十六烷醯基))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 193 : (Aib<sup>8</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>,  $\beta$ -Ala<sup>35</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>e</sup>-癸醯基)) hGLP-1

20 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 194 : (Aib<sup>8,35</sup>, Lys<sup>26</sup>(N<sup>e</sup>-辛醯基), A6c<sup>32</sup>, Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 195 : (Aib<sup>8,35</sup>, Lys<sup>26</sup>(N<sup>e</sup>-十四烷醯基), A6c<sup>32</sup>, Arg<sup>34</sup>)

## 九、發明說明

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 196 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基),A6c<sup>32</sup>,Arg<sup>34</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 197 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 198 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 199 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 200 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 201 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基)) hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 202 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 203 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 204 : (Aib<sup>8,35</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 205 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 206 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,A6c<sup>32</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 207 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,A6c<sup>32</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>



## 九、發明說明

實施例 208 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基)) hGLP-1

(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 209 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基)) hGLP-1

(7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 210 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 211 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))

GLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 212 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 213 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 214 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基),Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 215 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 216 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 217 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 218 : (Aib<sup>8,24,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-

20 36)NH<sub>2</sub>

實施例 219 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 220 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基)) hGLP-1

## 九、發明說明

(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 221 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基)) hGLP-1

(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 222 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),Arg<sup>34</sup>) hGLP-1 (7-

5 36)NH<sub>2</sub>

實施例 223 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基), Arg<sup>34</sup>) hGLP-

1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 224 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基),Arg<sup>34</sup>) hGLP-

1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 225 : (Aib<sup>8,35</sup> Glu<sup>23</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 226 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

實施例 227 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 228 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基)) hGLP-

1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 229 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基)) hGLP-

1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 230 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 231 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

實施例 232 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1(7-

36)NH<sub>2</sub>



## 九、發明說明

實施例 233 : (Aib<sup>8,35</sup>, Glu<sup>23</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

實施例 234 : (Aib<sup>8,35</sup>, Glu<sup>23</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 235 : (Aib<sup>8,35</sup>, Glu<sup>23</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 236 : (Aib<sup>8,30,35</sup>, Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基), Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 237 : (Aib<sup>8,30,35</sup>, Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基), Arg<sup>34</sup>) hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 238 : (Aib<sup>8,30,35</sup>, Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基), Arg<sup>34</sup>) hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

實施例 239 : (Aib<sup>8,30,35</sup>, Arg<sup>26</sup>, Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 240 : (Aib<sup>8,30,35</sup>, Arg<sup>26</sup>, Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 241 : (Aib<sup>8,30,35</sup>, Arg<sup>26</sup>, Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

實施例 242 : (Aib<sup>8,30,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

實施例 243 : (Aib<sup>8,30,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-

20 36)NH<sub>2</sub>

實施例 244 : (Aib<sup>8,30,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

實施例 245 : (Aib<sup>8,35</sup>, Glu<sup>23</sup>, A6c<sup>32</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-



## 九、發明說明

36)NH<sub>2</sub>

實施例 246 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

實施例 247 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基)) hGLP-

5 1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 248 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 249 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基

))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 250 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基

))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 251 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基

))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 252 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯

15 基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 253 : (Aib<sup>8,24,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯

基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 254 : (Aib<sup>8,24,30,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基

))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 255 : (Aib<sup>8,24,30,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷

醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 256 : (Aib<sup>8,24,30,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷

醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>



## 九、發明說明

實施例 257 : ((N<sup>ε</sup>-HEPES-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 258 : ((N<sup>ε</sup>-HEPES-His)<sup>7</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 259 : ((N<sup>ε</sup>-HEPES-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 260 : ((N<sup>ε</sup>-HEPA-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 261 : ((N<sup>ε</sup>-HEPA-His)<sup>7</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 262 : ((N<sup>ε</sup>-HEPA-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 263 : ((N<sup>ε</sup>-十四烷醯基-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 264 : ((N<sup>ε</sup>-十四烷醯基-His)<sup>7</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 265 : ((N<sup>ε</sup>-十四烷醯基-His)<sup>7</sup>, Aib<sup>8,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 266 : ((N<sup>ε</sup>-十四烷醯基-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 267 : ((N<sup>ε</sup>-十四烷醯基-His)<sup>7</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Aib<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 268 : ((N<sup>ε</sup>-十四烷醯基-His)<sup>7</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>) hGLP-1  
15 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 269 : ((N<sup>ε</sup>-十四烷醯基-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>) hGLP-1  
(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 270 : ((N<sup>ε</sup>-十四烷醯基-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)  
hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 271 : ((N<sup>ε</sup>-十四烷醯基-His)<sup>7</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>) hGLP-1  
(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 272 : ((N<sup>ε</sup>-十四烷醯基-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>) hGLP-1  
(7-36)NH<sub>2</sub>



## 九、發明說明

實施例 273 : ((N<sup>ε</sup>-十四烷醯基-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 274 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-辛烷磺醯基),Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 275 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十二烷磺醯基),Arg<sup>34</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 276 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷磺醯基),Arg<sup>34</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 277 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26</sup>, Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛烷磺醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 278 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十二烷磺醯基)) hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 279 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷磺醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 280 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛烷磺醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 281 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷磺醯基)) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 282 : (Aib<sup>8,35</sup>,Asp<sup>26</sup>(1-(4-癸基哌嗪)),Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-36) NH<sub>2</sub>

實施例 283 : (Aib<sup>8,35</sup>,Asp<sup>26</sup>(1-(4-十二烷基哌嗪)),Arg<sup>34</sup>) hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 284 : (Aib<sup>8,35</sup>,Asp<sup>26</sup>(1-(4-十四烷基哌嗪)),Arg<sup>34</sup>) hGLP-



## 九、發明說明

1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 285 : (Aib<sup>8,35</sup>,Asp<sup>26</sup>(1-(4-十六烷基哌嗪)),Arg<sup>34</sup>) hGLP-

1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 286 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Asp<sup>34</sup>(1-(4-癸基哌嗪)))hGLP-1 (7-

5 36)NH<sub>2</sub>

實施例 287 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Asp<sup>34</sup>(1-(4-十二烷基哌嗪))) hGLP-

1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 288 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Asp<sup>34</sup>(1-(4-十四烷基哌嗪))) hGLP-

1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 289 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Asp<sup>34</sup>(1-(4-十六烷基哌嗪))) hGLP-

1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 290 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>, sp<sup>36</sup>(1-(4-癸基哌嗪))) hGLP-1 (7-

36)NH<sub>2</sub>

實施例 291 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>36</sup>(1-(4-十二烷基哌嗪)))

15 hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 292 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>36</sup>(1-(4-十六烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 293 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-癸基哌嗪)))hGLP-1 (7-

38)NH<sub>2</sub>

20 實施例 294 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-十二烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 295 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-十四烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

## 九、發明說明

實施例 296 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-十六烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 297 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-癸基哌嗪))) hGLP-1  
(7-38)NH<sub>2</sub>

5 實施例 298 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-十二烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 299 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-十四烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 300 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-十六烷基哌嗪)))

10 hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 301 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,34</sup>,Asp<sup>26</sup>(1-(4-癸基哌嗪))) hGLP-1  
(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 302 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,34</sup>,Asp<sup>26</sup>(1-(4-十二烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 303 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,34</sup>,Asp<sup>26</sup>(1-(4-十四烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 304 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,34</sup>,Asp<sup>26</sup>(1-(4-十六烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 305 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26</sup>,Asp<sup>34</sup>(1-(4-癸基哌嗪))) hGLP-1

20 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 306 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26</sup>,Asp<sup>34</sup>(1-(4-十二烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 307 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26</sup>,Asp<sup>34</sup>(1-(4-十四烷基哌嗪)))

## 九、發明說明

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 308 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26</sup>,Asp<sup>34</sup>(1-(4-十六烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 309 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Asp<sup>36</sup>(1-(4-癸基哌嗪))) hGLP-1

5 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 310 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Asp<sup>36</sup>(1-(4-十二烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 311 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Asp<sup>36</sup>(1-(4-十四烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 312 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Asp<sup>36</sup>(1-(4-十六烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 313 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-癸基哌嗪))) hGLP-1

(7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 314 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-十二烷基哌嗪)))

15 hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 315 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-十四烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 316 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-十六烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

20 實施例 317 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-癸基哌嗪)))

hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 318 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-十二烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

## 九、發明說明

實施例 319 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-十四烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 320 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>25,26,34</sup>,Asp<sup>38</sup>(1-(4-十六烷基哌嗪)))

hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

5 實施例 321 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Glu<sup>36</sup>(1-十二烷基胺基)) hGLP-1  
(7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 322 : (Aib<sup>8,35</sup>,Glu<sup>26</sup>(1-十二烷基胺基),Arg<sup>34</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 323 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Glu<sup>34</sup>(1-十二烷基胺基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 324 : (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Glu<sup>38</sup>(1-十二烷基胺基)) hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 325 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-癸基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36) NH<sub>2</sub>

15 實施例 326 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 327 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 328 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 329 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-癸基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 330 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪)-乙



## 九、發明說明

實施例 331 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26</sup>, Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙  
醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 332 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26</sup>, Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪)-乙  
醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 333 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-癸基-1-哌嗪)-乙醯  
基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 334 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪)-  
乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 335 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪)-  
乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 336 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-癸基-1-哌嗪)-乙醯  
基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 337 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪)-  
乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 338 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-  
乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 339 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪)-  
乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 340 : (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-癸基-1-哌嗪)-乙  
醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 341 : (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十二烷基-1-哌  
嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

## 九、發明說明

實施例 342 : (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 343 : (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

5 實施例 344 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,34</sup>, Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-癸基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 345 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,34</sup>, Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 346 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,34</sup>, Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 347 : Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,34</sup>, Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 348 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,26</sup>, Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-癸基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 349 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,26</sup>, Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十二烷基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 350 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,26</sup>, Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

20 實施例 351 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,26</sup>, Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十六烷基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 352 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-癸基-1-哌嗪)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 353 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十二烷基-1-哌



## 九、發明說明

嗓)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 354 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十四烷基-1-哌

嗓)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 355 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十六烷基-1-哌

5 嗽)-乙醯基)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 356 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-癸基-1-哌嗓)-乙

醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 357 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十二烷基-1-哌

嗓)-乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

10 實施例 358 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十四烷基-1-哌

嗓)-乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 359 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十六烷基-1-哌

嗓)-乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 360 : (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-癸基-1-哌嗓)-

15 乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 361 : (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十二烷基-1-哌

嗓)-乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 362 : (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十四烷基-1-哌

嗓)-乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

20 實施例 363 : (Aib<sup>8,35,37</sup>, Arg<sup>25,26,34</sup>, Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十六烷基-1-哌

嗓)-乙醯基)))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 364 : (Aib<sup>8,35</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-36)OH

實施例 365 : (Aib<sup>8,35</sup>, Lys<sup>25</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基)) hGLP-1



## 九、發明說明

(7-36)OH

實施例 370 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Ava<sup>37</sup>,Ado<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

實施例 371 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>37</sup>,Ava<sup>38</sup>,Ado<sup>39</sup>)hGLP-1(7-39)NH<sub>2</sub>

實施例 372 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Aun<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>

5 實施例 373 : (Aib<sup>8,17,35</sup>,)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 374 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,D-Asp<sup>37</sup>,Ava<sup>38</sup>, Aun<sup>39</sup>)

hGLP-1 (7-39)NH<sub>2</sub>

實施例 375 : (Gly<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 376 : (Ser<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 377 : (Aib<sup>8</sup>,Glu<sup>22,23</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 378 : (Gly<sup>8</sup>,Aib<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 379 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>18</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 380 : (Aib<sup>8</sup>,Leu<sup>27</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 381 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>33</sup>, β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

15 實施例 382 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>18</sup>,Leu<sup>27</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 383 : (Aib<sup>8</sup>,D-Arg<sup>36</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 384 : (Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,D-Arg<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>

實施例 385 : (Aib<sup>8,27</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 386 : (Aib<sup>8,27</sup>,β-Ala<sup>35,37</sup>,Arg<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

20 實施例 387 : (Aib<sup>8,27</sup>, β-Ala<sup>35,37</sup>, Arg<sup>38,39</sup>)hGLP-1 (7-39)NH<sub>2</sub>

實施例 388 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>18,27</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 389 : (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>27</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 390 : (Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Arg<sup>38</sup>)hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub>

## 九、發明說明

實施例 391 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 392 : (Aib<sup>8</sup>,D-Arg<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 393 : (Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Arg<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>

實施例 394 : (Aib<sup>8</sup>,Phe<sup>31</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

5 實施例 395 : (Aib<sup>8,35</sup>,Phe<sup>31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 396 : (Aib<sup>8,35</sup>,Nal<sup>31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 397 : (Aib<sup>8,35</sup>,Nal<sup>28,31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 398 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Nal<sup>31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 399 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Phe<sup>31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

10 實施例 400 : (Aib<sup>8,35</sup>,Nal<sup>19,31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 401 : (Aib<sup>8,35</sup>,Nal<sup>12,31</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 402 : (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-36) NH<sub>2</sub>

實施例 403 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>26</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>

實施例 404 : (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十二烷醯基))hGLP-1 (7-

15 36)NH<sub>2</sub>

實施例 405 : (Aib<sup>8</sup>,B-Ala<sup>35</sup>,Ser<sup>37</sup>(O-癸醯基))hGLP-1 (7-37)-NH<sub>2</sub>

實施例 406 : (Aib<sup>8,27</sup>,β-Ala<sup>35,37</sup>,Arg<sup>38</sup>, Lys<sup>39</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基)) hGLP-1 (7-39)NH<sub>2</sub>

實施例 407 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>37</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基)) hGLP-1

20 (7-37)NH<sub>2</sub>

實施例 408 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>37</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基)) hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>

實施例 409 : (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>37</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))



## 九、發明說明

hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>

實施例 410 : (Aib<sup>8</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, β-Ala<sup>35</sup>, Lys<sup>37</sup>(N<sup>ε</sup>-十二烷醯基))

hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub>

實施例 411 : (Aib<sup>8</sup>, Arg<sup>26,34</sup>, β-Ala<sup>35</sup>, Lys<sup>37</sup>(N<sup>ε</sup>-十二烷醯基))

5 hGLP-1 (8-37)NH<sub>2</sub>

有關於此處所例示的化合物之一個代表性取樣的物理數據示於表 1 中。

## 九、發明說明

表 1

實施例 編號	預期的 分子量	分子量 MS(ES)	純度 (HPLC)
24	3351.8	3352.2	88%
26	3340.17	3340.9	99%
27	3353.81	3353.9	99%
29	3353.81	3353.9	99%
45	3352.6	3352.5	97%
51	3326.74	3326.6	99%
78	3395.81	3395.5	96%
136	3494	3494	99%
364	3523.02	3523.6	99%
365	3580.13	3580.3	95%
369	3677.25	3677	97%
370	3692.28	3692.4	98%
371	3807.37	3807.3	98%
372	3579.11	3579.7	97.90%
373	3337.81	3338.5	94%
374	3779.3	3779.5	94%
375	3297.7	3297.5	99%
376	3327.7	3327.4	98%
377	3398.8	3398.7	97.50%
378	3311.6	3311	93%
379	3366.85	3366.5	97%
380	3309.8	3309.4	99%
381	3354.8	3354.5	97.70%
382	3350.9	3350.3	97.20%
383	3311.73	3310.7	92%
384	3481.95	3481.3	94.30%
385	3281.76	3281.6	98%
386	3509.02	3509.1	99.40%
387	3665.2	3665.1	99%
388	3365.91	3365	97%
389	3324.79	3324.2	95%
390	3539	3539.2	93%
391	3381.74	3381.3	97%
392	3410.89	3409.8	99%
393	3481.95	3481.1	90%
394	3286.76	3286.2	99.20%
395	3300.76	3299.4	93%
396	3350.81	3349.4	99%
397	3400.87	3400.1	99%
398	3406.84	3406.4	99%
399	3356.77	3356.6	99%
400	3384.87	3384.43	94%
401	3400.87	3401.3	99%
402	3466.03	3466.9	97.40%
403	3522.05	3522.06	93%
404	3550.11	3550.2	98%
405	3567.09		99%
406	3763.38	3763.2	95%
407	3636.15	3635.8	99%
408	3664.21	3663.3	99%
409	3720.32	3719.5	99%
410	3692.27	3691.7	99%
411	3555.13	3554.4	99%

九、發明說明

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

## 五、中文發明摘要：

本發明係有關於類升血糖激素胜肽-1 之胜肽類似物、其藥學上可接受的鹽類，以及包含有該等類似物而可供該方法之用的藥學組成物。

## 六、英文發明摘要：

The present invention is directed to peptide analogues of glucagon-like peptide-1, the pharmaceutically-acceptable salts thereof, and to pharmaceutical compositions useful therefor comprising said analogues.

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：(無)

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

$(R^2R^3)-A^7-A^8-A^9-A^{10}-A^{11}-A^{12}-A^{13}-A^{14}-A^{15}-A^{16}-A^{17}-A^{18}-A^{19}-A^{20}-A^{21}-A^{22}-A^{23}-A^{24}-A^{25}-A^{26}-A^{27}-A^{28}-A^{29}-A^{30}-A^{31}-A^{32}-A^{33}-A^{34}-A^{35}-A^{36}-A^{37}-A^{38}-A^{39}-R^1$ ，  
(I)

# 發明專利分割說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 14146510

※申請日期： 089/03/06

原申請案號：93113053

※IPC 分類：C07K 14/605

A61K 38/00 (2006.01)

修正  
第64頁 補充

## 一、發明名稱：(中文/英文)

類升血糖激素勝肽-1(GLP-1)之類似物(五)

ANALOGUES OF GLP-1

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

易普森製藥公司

IPSEN PHARMA S.A.S.

代表人：(中文/英文)

瑞茲樂 查洛特 / RETZLER, CHARLOTTE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國布倫-比爾恩寇特・喬治高爾斯碼頭65號

65 quai Georges Gorse, Boulogne-Billancourt, 92100 France

國 籍：(中文/英文)

法國 / FRANCE

## 三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

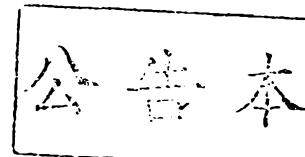
董正欣

Dong, Zheng X.

國 籍：(中文/英文)

中國大陸

99. 3. 12



## 十、申請專利範圍

第 94146510 號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：99 年 3 月

1. 一種具有化學式(I)之化合物：

(R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>)-A<sup>7</sup>-A<sup>8</sup>-A<sup>9</sup>-A<sup>10</sup>-A<sup>11</sup>-A<sup>12</sup>-A<sup>13</sup>-A<sup>14</sup>-A<sup>15</sup>-A<sup>16</sup>-A<sup>17</sup>-A<sup>18</sup>-A<sup>19</sup>-A<sup>20</sup>-5 A<sup>21</sup>-A<sup>22</sup>-A<sup>23</sup>-A<sup>24</sup>-A<sup>25</sup>-A<sup>26</sup>-A<sup>27</sup>-A<sup>28</sup>-A<sup>29</sup>-A<sup>30</sup>-A<sup>31</sup>-A<sup>32</sup>-A<sup>33</sup>-A<sup>34</sup>-A<sup>35</sup>-A<sup>36</sup>-A<sup>37</sup>-A<sup>38</sup>-A<sup>39</sup>-R<sup>1</sup>,

(I)

其中

A<sup>7</sup> 為 L-His；10 A<sup>8</sup> 為 D-Ala、Aib、Acc、N-Me-Ala、N-Me-D-Ala 或 N-Me-Gly；A<sup>9</sup> 為 Glu；A<sup>10</sup> 為 Gly；A<sup>11</sup> 為 Thr；15 A<sup>12</sup> 為 Phe 或 β-Nal；A<sup>13</sup> 為 Thr；A<sup>14</sup> 為 Ser；A<sup>15</sup> 為 Asp；A<sup>16</sup> 為 Val；20 A<sup>17</sup> 為 Ser 或 Aib；A<sup>18</sup> 為 Ser 或 Lys；A<sup>19</sup> 為 Tyr 或 β-Nal；A<sup>20</sup> 為 Leu；

## 十、申請專利範圍

A<sup>21</sup> 為 Glu；

A<sup>22</sup> 為 Gly 或 Glu；

A<sup>23</sup> 為 Gln 或 Glu；

A<sup>24</sup> 為 Ala、Aib、Val、Abu、Tle 或 Acc；

5 A<sup>25</sup> 為 Ala、Aib 或 Lys；

A<sup>26</sup> 為 Lys、Arg 或 HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>))-C(O)；

A<sup>27</sup> 為 Glu、Leu、Aib 或 Lys；

A<sup>28</sup> 為 Phe 或 β-Nal；

A<sup>29</sup> 為 Ile；

10 A<sup>30</sup> 為 Ala；

A<sup>31</sup> 為 Trp、β-Nal 或 Phe；

A<sup>32</sup> 為 Leu 或 Acc；

A<sup>33</sup> 為 Val 或 Lys；

A<sup>34</sup> 為 Lys、Arg 或 HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>))-C(O)；

15 A<sup>35</sup> 為 β-Ala、D-Ala、Ava、Aib 或 Acc；

A<sup>36</sup> 為 L-或 D-Arg、L-Lys 或 HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>))-C(O)；

20 A<sup>37</sup> 為 Gly、β-Ala、Gaba、Ava、Aib、Acc、Ado、Arg、Asp  
、Aun、Aec、HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>))-C(O)，或被刪除；

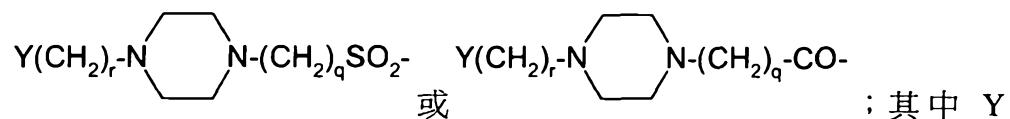
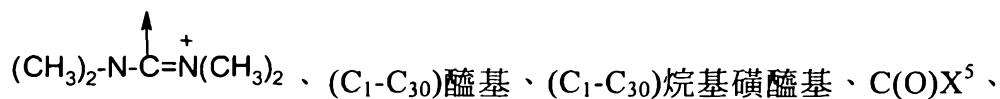
A<sup>38</sup> 為 D-或 L-Lys、D-或 L-Arg、D-或 L-hArg、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>))-C(O)、Ava、Ado、Aec，或被刪除；

A<sup>39</sup> 為 D-或 L-Lys、D-或 L-Arg、HN-CH((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>))-C(O)、Ado、Aec，或被刪除；

## 十、申請專利範圍

$R^1$  為  $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷氨基或  $\text{NH}-\text{X}^2-\text{CH}_2-\text{Z}^0$ ，其中  $X^2$  係為一個 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烴部分，而  $Z^0$  係為  $\text{H}$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$  或  $\text{CONH}_2$ ；

各個  $R^2$  與  $R^3$  係各選自於下列群中： $\text{H}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ 鏈烯基、苯基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、萘基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、羥基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、羥基 $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ 鏈烯基、羥基苯基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基以及羥基萘基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基；或  $R^2$  與  $R^3$  中之一者為



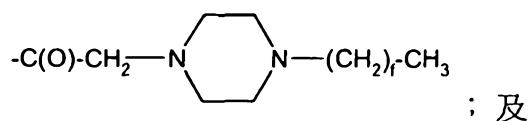
；其中  $\text{Y}$

為  $\text{H}$  或  $\text{OH}$  或  $\text{NH}_2$ ； $r$  為 0 至 4； $q$  為 0 至 4；且  $\text{X}^5$  為  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、 $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ 鏈烯基、苯基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、萘基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、羥基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、羥基 $(\text{C}_2-\text{C}_{30})$ 鏈烯基、羥基苯基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基或羥基萘基 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基；

$m$  於每次出現係各為一個由 5 至 24 (含 24)之整數；

$n$  於每次出現係各為一個由 1 至 5 (含 5)之整數；

$R^{10}$  與  $R^{11}$  於每次出現係各自為  $\text{H}$ 、 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 醯基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$  烷基 磺 鹼 基 、  $-\text{C}((\text{NH})(\text{NH}_2))$  或



但有條件是

當  $A^7$  為 Ura、Paa 或 Pta 時，那麼  $R^2$  與  $R^3$  被刪除；

當  $R^{10}$  為  $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 醯基、 $(\text{C}_1-\text{C}_{30})$ 烷基磺醯基、 $-\text{C}((\text{NH})(\text{NH}_2))$  或

## 十、申請專利範圍



時，那麼  $R^{11}$  為 H 或  $(C_1-C_{30})$  烷基；

(i) 一個具有化學式(I)之化合物之至少一個胺基酸係不同於 hGLP-1 (7-36、-37 或 -38)NH<sub>2</sub> 或 hGLP-1 (7-36、-37 或 -38)OH 之天然序列所具者；

5 (ii) 一個具有化學式(I)之化合物非下列之類似物：hGLP-1 (7-36、-37 或 -38)NH<sub>2</sub> 或 hGLP-1 (7-36、-37 或 -38)OH，其中 一個單一位置已為 Ala 所取代；

10 (iii) 一個具有化學式(I)之化合物非  $(Arg^{26,34}, Lys^{38})hGLP-1(7-38)-E$  、  $(Lys^{26}(N^{\epsilon}-\text{烷醯基}))hGLP-1(7-36、-37 \text{ 或 } -38)-E$  、  $(Lys^{34}(N^{\epsilon}-\text{烷醯基}))hGLP-1(7-36、-37 \text{ 或 } -38)-E$  、  $(Lys^{26,34}-bis(N^{\epsilon}-\text{烷醯基}))hGLP-1(7-36、-37 \text{ 或 } -38)-E$  、  $(Arg^{26}, Lys^{34}(N^{\epsilon}-\text{烷醯基}))hGLP-1(8-36、-37 \text{ 或 } -38)-E$  、  $(Arg^{26,34}, Lys^{36}(N^{\epsilon}-\text{烷醯基}))hGLP-1(7-36、-37 \text{ 或 } -38)-E$  或  $(Arg^{26,34}, Lys^{38}(N^{\epsilon}-\text{烷醯基}))hGLP-1(7-38)$ -，其中 E 係為 -OH 或 -NH<sub>2</sub>；

15 (iv) 一個具有化學式(I)之化合物非  $Z^1-hGLP-1(7-36、-37 \text{ 或 } -38)-OH$ ， $Z^1-hGLP-1(7-36、-37 \text{ 或 } -38)-NH_2$ ，其中  $Z^1$  係選自於下列群中：

20 (a)  $(Arg^{26})$ 、 $(Arg^{34})$ 、 $(Arg^{26,34})$ 、 $(Lys^{36})$ 、 $(Arg^{26}, Lys^{36})$ 、 $(Arg^{34}, Lys^{36})$ 、 $(D-Lys^{36})$ 、 $(Arg^{36})$ 、 $(D-Arg^{36})$ 、 $(Arg^{26,34}, Lys^{36})$  或  $(Arg^{26,36}, Lys^{34})$ ；

(b)  $(Asp^{21})$ ；

(c)  $(Aib^8)$ 、 $(D-Ala^8)$  與  $(Asp^9)$  中之至少一者；以及

## 十、申請專利範圍

(d)(Tyr<sup>7</sup>)、(N-醯基-His<sup>7</sup>)、(N-烷基-His<sup>7</sup>)、(N-醯基-D-His<sup>7</sup>)或(N-烷基-D-His<sup>7</sup>)；

(v)一個具有化學式(I)之化合物非群(a)至(d)中所列出的取代之任兩者的組合；以及

5 (vi)一個具有化學式(I)之化合物非(N-Me-Ala<sup>8</sup>)hGLP-1 (8-36 或-37)、(Glu<sup>15</sup>)hGLP-1(7-36 或-37)、(Asp<sup>21</sup>)hGLP-1 (7-36 或-37)或(Phe<sup>31</sup>)hGLP-1(7-36 或-37)；

或其藥學上可接受的鹽類，

但該化合物非為(Aib<sup>8,35</sup>)hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>。

10 2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A<sup>11</sup> 為 Thr；A<sup>13</sup> 為 Thr；A<sup>15</sup> 為 Asp；A<sup>17</sup> 為 Ser；A<sup>18</sup> 為 Ser；A<sup>21</sup> 為 Glu；A<sup>23</sup> 為 Gln 或 Glu；A<sup>27</sup> 為 Glu；且 A<sup>31</sup> 為 Trp；或其藥學上可接受的鹽類。

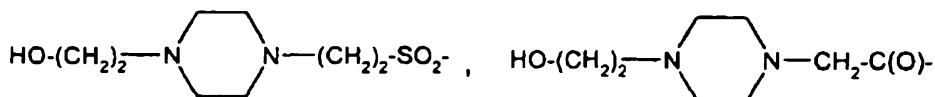
15 3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 A<sup>9</sup> 為 Glu；A<sup>12</sup> 為 Phe；A<sup>16</sup> 為 Val；A<sup>19</sup> 為 Tyr；A<sup>20</sup> 為 Leu；A<sup>24</sup> 為 Ala、Aib 或 Acc；A<sup>25</sup> 為 Ala、Aib 或 Lys；A<sup>28</sup> 為 Phe；A<sup>29</sup> 為 Ile；A<sup>30</sup> 為 Ala；A<sup>32</sup> 為 Leu 或 Acc；及 A<sup>33</sup> 為 Val；或其藥學上可接受的鹽類。

20 4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 A<sup>8</sup> 為 D-Ala、Aib、A6c、A5c、N-Me-Ala、N-Me-D-Ala 或 N-Me-Gly；A<sup>10</sup> 為 Gly；A<sup>12</sup> 為 Phe；A<sup>16</sup> 為 Val；A<sup>20</sup> 為 Leu；A<sup>22</sup> 為 Gly；A<sup>24</sup> 為 Ala 或 Aib；A<sup>29</sup> 為 Ile；A<sup>32</sup> 為 Leu、A6c 或 A5c；A<sup>33</sup> 為 Val；A<sup>35</sup> 為 Aib、β-Ala、A6c 或 A5c；及 A<sup>37</sup> 為 Gly、Aib、β-Ala、Ado，或被刪除；或其藥學上可接受的鹽類。

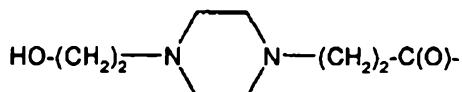
5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽類，其中 R<sup>1</sup> 係 OH 或 NH<sub>2</sub>。

## 十、申請專利範圍

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽類，其中 R<sup>2</sup> 係為 H 且 R<sup>3</sup> 為(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>)鏈烯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基磺醯基、

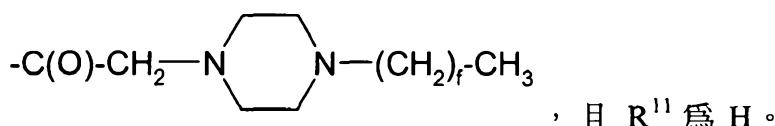


或

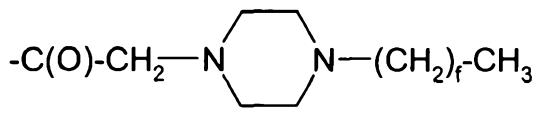


5

7. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽類，其中 R<sup>10</sup> 為(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>)烷基磺醯基或



8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，或其藥學上可接受的鹽類，其中 R<sup>10</sup> 為(C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>)醯基、(C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>)烷基磺醯基或



9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為  
 ((N<sup>α</sup>-HEPES-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>8,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，  
 ((N<sup>α</sup>-HEPA-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>8,35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，  
 15 (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十二烷磺醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，  
 (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-(2-(4-十四烷基-1-哌嗪)-乙醯基  
 ))) hGLP-1(7-36)NH<sub>2</sub>，  
 (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>36</sup>(1-(4-十四烷基-哌嗪)))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，  
 (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Asp<sup>36</sup>(1-十四烷基胺基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>，  
 20 (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基),β-Ala<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)-OH 或

## 十、申請專利範圍

$(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}-\text{十四烷醯基}))\text{hGLP-1(7-36)-OH}$ ，

或其藥學上可接受的鹽類，

其中，HEPES 係(4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪-乙醇磺酸)，且  
HEPA 係(4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪乙醯基)。

5 10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中該化合物為

$(\text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34}, \text{Lys}^{36}(\text{N}^{\epsilon}-\text{十四烷醯基}), \beta\text{-Ala}^{37})\text{hGLP-1 (7-37)-OH}$ ，

或其藥學上可接受的鹽類。

11. 一種於一需要對類升血糖激素勝肽-1 (GLP-1)受體產生同

效作用之個體體內引起該作用之藥學組成物，其包含有一

10 有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物或該化合物之藥學  
上可接受的鹽類及藥學上可接受的載劑或稀釋劑。

12. 如申請專利範圍第 11 項之藥學組成物，其係用於治療一

需要治療一個選自於下列群中的疾病之個體：第 I 型糖尿病、第 II 型糖尿病、肥胖症、升血糖激素瘤、導氣管之

15 分泌性障礙、代謝性障礙、關節炎、骨質疏鬆症、中樞神  
經系統疾病、再狹窄與神經退化性疾病，該組成物包括一  
有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物或該化合物之藥學  
上可接受的鹽類。

13. 如申請專利範圍第 11 項之藥學組成物，其中該疾病係為

20 第 I 型糖尿病或第 II 型糖尿病。

14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為

$((\text{N}^{\alpha}\text{-Me-His})^7, \text{Aib}^{8,35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$ ；

$((\text{N}^{\alpha}\text{-Me-His})^7, \text{Aib}^8, \beta\text{-Ala}^{35})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$ ；

$((\text{N}^{\alpha}\text{-Me-His})^7, \text{Aib}^{8,35}, \text{Arg}^{26,34})\text{hGLP-1 (7-36)NH}_2$ ；

## 十、申請專利範圍

- ((N<sup>α</sup>-Me-His)<sup>7</sup>,Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8</sup>,A5c<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8</sup>,D-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- 5 (Aib<sup>8,35</sup>,A5c<sup>32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8,24,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8,24,25,35</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8</sup>,A6c<sup>32</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- 10 (Aib<sup>8</sup>,A5c<sup>32</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8,24</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8,25</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8</sup>,Lys<sup>25</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- 15 (Aib<sup>8,24</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8,24</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基),β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8,24,25</sup>,Glu<sup>23</sup>,A6c<sup>32</sup>,β-Ala<sup>35</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8,35</sup>,D-Arg<sup>36</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- (Aib<sup>8</sup>,β-Ala<sup>35</sup>, D-Arg<sup>36</sup>)hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub>；
- 20 (Aib<sup>8</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)OH；
- (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-37)OH；
- (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-37)OH；
- (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-38)OH；
- (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,β-Ala<sup>37</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-38)OH；

## 十、申請專利範圍

- (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-38)OH ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Ado<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)OH ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Ado<sup>37</sup>)hGLP-1 (7-37)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> ;
- 5 (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>34</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> ;
- 10 (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub> ;
- 15 (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-癸醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub> ;
- 20 (Aib<sup>8,35,37</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>38</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-38)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-辛醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> ;
- (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十四烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> ; 或
- (Aib<sup>8,35</sup>,Lys<sup>25</sup>,Arg<sup>26,34</sup>,Lys<sup>36</sup>(N<sup>ε</sup>-十六烷醯基))hGLP-1 (7-36)NH<sub>2</sub> 。