



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201811821 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：106121914

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 30 日

(51)Int. Cl.：

C07K14/575 (2006.01)

A61K38/22 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2016/07/15 美國

62/362,711

2016/12/08 美國

62/431,682

2017/04/28 美國

62/491,385

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：亞利西納－佛南德茲 喬治 ALSINA-FERNANDEZ, JORGE (US)；郭莉莉 GUO,

LILI (CN)；李 約翰 LEE, JOHN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：0 共 156 頁

(54)名稱

用於治療糖尿病及慢性腎臟病之新穎脂肪酸修飾之尿皮質素－2 類似物

NOVEL FATTY ACID MODIFIED UROCORTIN-2 ANALOGS FOR THE TREATMENT OF DIABETES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

(57)摘要

本發明提供一種下式之化合物或醫藥學上可接受之鹽，

$X_1IVX_2SLDVPIGLLQILX_3EQEKQEKEKQQA K^*TNAX_4ILAQV-NH_2$

其中 X_1 表示 I 殘基在 N 端由乙醯化或甲基化修飾；其中 X_2 係 L 或 T；其中 X_3 係 L 或 I；其中 X_4 係 Q 或 E；且其中在位置 29 經修飾之 K 殘基(「 K^* 」)係藉由式- X_5-X_6 之基團結合於 K 側鏈之 ϵ -胺基而修飾，其中 X_5 係選自由以下組成之群：一至四個胺基酸；一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分；及一至四個胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合；且 X_6 係 C_{14} - C_{24} 脂肪酸。在一些實施例中，式- X_5-X_6 之基團係([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γE) $_2$ -CO-(CH_2) $_x$ -CO $_2H$ ，其中 x 為 16 或 18。

The present invention provides a compound or a pharmaceutically acceptable salt of the Formula：

$X_1IVX_2SLDVPIGLLQILX_3EQEKQEKEKQQA K^*TNAX_4ILAQV-NH_2$

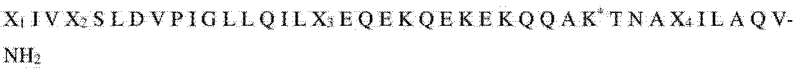
wherein the X_1 denotes that the I residue is modified by either acetylation or methylation at the N-terminus; wherein X_2 is L or T; wherein X_3 is L or I; wherein X_4 is Q or E; and wherein a modified K residue (“ K^* ”) at position 29 is modified through conjugation to the epsilon-amino group of the K-side chain with a group of the formula - X_5-X_6 , wherein X_5 is selected from the group consisting of one to four amino acids; one to four ([2-(2-Amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl) moieties; and combinations of one to four amino acids and one to four ([2-(2-Amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl) moieties; and X_6 is a C_{14} - C_{24} fatty acid. In some embodiments,

201811821

TW 201811821 A

the group of the formula -X₅-X₆is ([2-(2-Amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)_x-CO₂H where x is 16 or 18.

特徵化學式：





201811821

申請日：

IPC 分類：

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療糖尿病及慢性腎臟病之新穎脂肪酸修飾之尿皮質素－2類似物

【英文發明名稱】

NOVEL FATTY ACID MODIFIED UROCORTIN-2 ANALOGS
FOR THE TREATMENT OF DIABETES AND CHRONIC KIDNEY
DISEASE

【中文】

本發明提供一種下式之化合物或醫藥學上可接受之鹽，



其中X₁表示I殘基在N端由乙醯化或甲基化修飾；其中X₂係L或T；其中X₃係L或I；其中X₄係Q或E；且其中在位置29經修飾之K殘基(「K^{*}」)係藉由式-X₅-X₆之基團結合於K側鏈之ε-胺基而修飾，其中X₅係選自由以下組成之群：一至四個胺基酸；一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分；及一至四個胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合；且X₆係C₁₄-C₂₄脂肪酸。在一些實施例中，式-X₅-X₆之基團係([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)_x-CO₂H，其中x為16或18。

【英文】

The present invention provides a compound or a pharmaceutically acceptable salt of the Formula :

X₁ I V X₂ S L D V P I G L L Q I L X₃ E Q E K Q E K E K Q Q A K^{*} T N A X₄ I L A Q V-
NH₂

wherein the X₁ denotes that the I residue is modified by either acetylation or methylation at the N-terminus; wherein X₂ is L or T; wherein X₃ is L or I; wherein X₄ is Q or E; and wherein a modified K residue (“K^{*}”) at position 29 is modified through conjugation to the epsilon-amino group of the K-side chain with a group of the formula -X₅-X₆, wherein X₅ is selected from the group consisting of one to four amino acids; one to four ([2-(2-Amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl) moieties; and combinations of one to four amino acids and one to four ([2-(2-Amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl) moieties; and X₆ is a C₁₄-C₂₄ fatty acid. In some embodiments, the group of the formula -X₅-X₆ is ([2-(2-Amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)_x-CO₂H where x is 16 or 18.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

X₁ I V X₂ S L D V P I G L L Q I L X₃ E Q E K Q E K E K Q Q A K^{*} T N A X₄ I L A Q V-
NH₂

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療糖尿病及慢性腎臟病之新穎脂肪酸修飾之尿皮質素-2類似物

【英文發明名稱】

NOVEL FATTY ACID MODIFIED UROCORTIN-2 ANALOGS
FOR THE TREATMENT OF DIABETES AND CHRONIC KIDNEY
DISEASE

【技術領域】

本發明係關於新穎尿皮質素-2化合物、包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療與促皮質素釋放激素受體-2相關之病症之方法，以及適用於合成該等化合物之中間體及方法。

【先前技術】

尿皮質素-2 (UCN2) 係具有38個胺基酸之內源性肽 (SEQ ID NO:15)。其為在哺乳動物中發現之三種已知內源性尿皮質素 (UCN1及UCN3) 中之一種且為促皮質素釋放激素 (CRH；亦稱為促皮質素釋放因子) 家族之一部分。CRH家族展示許多生理功能。UCN肽作用時間短。其藉由稱為CRHR1及/或CRHR2之CRH受體 (CRHR) 起作用。特定言之，UCN2選擇性地活化包括已知同功異型物CRHR2- α (α)、CRHR2- β (β)及CRHR2- γ (γ)之CRHR2。UCN2亦與血壓降低相關。European Journal of Pharmacology 469: 111-115 (2003)。

II型糖尿病 (T2D) 係佔全部糖尿病約90%之糖尿病最常見形式。全世界超過3億人經診斷患有T2D。其特徵在於由胰島素抗性所導致之高血糖

含量。T2D之現行照護標準包括飲食及鍛煉作為基礎輔助療法以及可獲得之口服及可注射之葡萄糖降低藥物。儘管如此，患有T2D之患者仍然控制不當。需要T2D之替代治療。

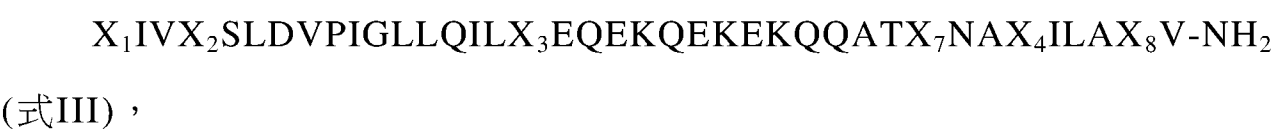
慢性腎臟病(CKD)之特徵在於腎臟功能之漸進損失。患有CKD之個體隨時間推移經歷白蛋白尿、蛋白尿、血清肌酐及腎組織病理學病變增加。許多患者最終發展成末期腎臟病(ESRD)，需要透析或腎臟移植。CKD可由數種基礎病症引起，該等病症包括分別稱為糖尿病性腎病變及高血壓腎病變之糖尿病及高血壓。在美國，糖尿病性腎病變發病率佔腎臟衰竭約50%。在美國，高血壓腎病變發病率佔腎臟衰竭近25%。腎臟病之現行照護標準包括血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑及血管收縮素II受體阻斷劑(ARB)。仍然需要CKD之替代治療。

Chen 等人 (Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), 2006年10月31日, 第103卷, 第44期, 第16580-16585頁)係標題為「Urocortin 2 modulates glucose utilization and insulin sensitivity in skeletal muscle」之論文。此外，在Peptides 27: 1806-1813(2006)中，作者揭示包括UCN2類似物之用於治療CRHR2調節病症(諸如肌肉萎縮)之CRHR2促效劑。然而，仍然進一步需要作為CRHR2促效劑之新穎治療性人類UCN2類似物。

【發明內容】

本發明提供作為CRHR2促效劑之新穎化合物。本發明亦提供呈人類UCN2類似物形式之新穎治療性CRHR2促效劑，其適合每週投與一次或諸如每兩月或每月一次之其他類型之投與。本發明亦提供作為CRHR2促效劑，用於療法中且尤其用於治療T2D或CKD或其組合的新穎化合物。

因此，本發明提供作為尿皮質素分子之化合物，其具有式III之胺基酸序列：



其中

X_1 表示I殘基未經修飾或在N端藉由乙醯化或甲基化修飾，

X_2 係L或T，

X_3 係L或I，

X_4 係Q、R或E，

X_7 係T或E，

X_8 係Q、H或R (SEQ ID NO:67)，且

式III進一步包含在位置10處或在位置14與位置30之間(包括位置14與位置30)的任一位置處經取代之經修飾之K殘基(「 K^* 」)，

K^* 藉由使K側鏈之 ϵ 胺基結合於式- X_5-X_6 之基團而修飾，其中 X_5 係選自由以下組成之群：一至四個之間的胺基酸；一至四個之間的([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基部分；及一至四個胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基部分之組合，且 X_6 係 $C_{14}-C_{24}$ 脂肪酸。

本發明提供包含具有經修飾之K殘基之式III化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如三氟乙酸鹽、乙酸鹽或鹽酸鹽)的醫藥組合物。在一些實施例中，末端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺。在其他實施例中，醫藥組合物可包括更多醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑。

如上文所提及，建構式III之合成分子使得經修飾之K殘基在位置10處或在位置14與位置30之間(包括位置14與位置30)的任一位置處取代。舉

例而言，若經修飾之K殘基在位置10處取代，則正常佔據位置10之G殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置14處取代，則正常佔據位置14之I殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置15處取代，則正常佔據位置15之L殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置16處取代，則正常佔據位置16之X₃殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置17處取代，則正常佔據位置17之E殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置18處取代，則正常佔據位置18之Q殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置19處取代，則正常佔據位置19之E殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置20處取代，則正常佔據位置20之K殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置21處取代，則正常佔據位置21之Q殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置22處取代，則正常佔據位置22之E殘基用經

修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置23處取代，則正常佔據位置23之K殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置24處取代，則正常佔據位置24之E殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置25處取代，則正常佔據位置25之K殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置26處取代，則正常佔據位置26之Q殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述

之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置27處取代，則正常佔據位置27之Q殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置28處取代，則正常佔據位置28之A殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置29處取代，則正常佔據位置29之T殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄、X₇及X₈具有本文所述之值及特徵。

若經修飾之K殘基在位置30處取代，則正常佔據位置30之X₇殘基用經修飾之K殘基替代，從而使得此等合成分子將具有下式：



其中K^{*}係經修飾之K殘基且X₁、X₂、X₃、X₄及X₈具有本文所述之值及特徵。

如上文所提及，式III之X₈可為Q、H或R。然而，在一些本發明較佳實施例中，X₈基團將為H或Q。更佳實施例可使式III之X₂及/或X₃為L殘

基。在另外其他較佳實施例中，式III之X₄可為Q殘基及/或式III之X₇係T殘基。

在其他本發明較佳實施例中，式III之X₅可包含0至2個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基部分及更佳1個或2個胺基酸殘基。在其他本發明較佳實施例中，式III之X₅可包含兩個胺基酸殘基及兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基部分，其中該兩個胺基酸殘基係E殘基或γE殘基。在一些實施例中，X₅僅包含胺基酸殘基使得不存在([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基部分。在另外其他本發明較佳實施例中，式III之X₁將具有藉由乙醯化或甲基化修飾(在N端)之位置1處之I殘基。

如上文所提及，式III之胺基酸序列經修飾使得經修飾之K殘基在位置10處或在該序列內位置14與位置30之間(包括位置14與位置30)的任一位置處取代。式III之一些最佳實施例具有取代至位置29之經修飾之K殘基(「K^{*}」)且X₈為Q且X₇為T。作為式III之子集之此等分子表示為如下式I：

X₁ I V X₂ S L D V P I G L L Q I L X₃ E Q E K Q E K E K Q Q A K^{*} T
N A X₄ I L A Q V-NH₂ (式I)

(如同式III之實施例，式I之實施例經設計使得X₂可為L或T，且X₃可為L或I，X₄可為Q、R或E (且更佳為Q或E)，且X₁可意謂在位置1處之I殘基在其N端未經修飾或藉由乙醯化或甲基化修飾)。在式I之一些較佳實施例中，X₁將具有在N端藉由乙醯化或甲基化修飾之位置1處之I殘基。在式I之實施例中，在位置29處之經修飾之K殘基用結合於K側鏈之ε-胺基之脂肪酸側鏈修飾，其中該脂肪酸側鏈具有式：([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)_x-CO₂H，其中x為16或18。(換言之，在式I之一些本發明較佳實施例中，式III之X₅及X₆基團具有下式：([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)_x-CO₂H，其中x為16或18。

基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γ E)₂-CO-(CH₂)_x-CO₂H，其中x為16或18)(SEQ ID NO:8)。當然，如上文所提及，式I之化合物及分子可製備為其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供一種包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如三氟乙酸鹽、乙酸鹽或鹽酸鹽)之醫藥組合物。在一些實施例中，末端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺。在其他實施例中，醫藥組合物可包括更多醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑。

在一個實施例中，式I之化合物或醫藥學上可接受之鹽經設計使得X₁將I殘基之N端藉由乙醯化修飾；X₂係L；X₃係L；X₄係Q；在位置29處之K^{*}藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γ E)₂-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H結合於K側鏈之 ϵ -胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:1)。

在另一實施例中，式I之化合物或醫藥學上可接受之鹽經設計使得X₁將I殘基之N端藉由乙醯化修飾；X₂係L；X₃係L；X₄係Q；在位置29處之K^{*}藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γ E)₂-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H結合於K側鏈之 ϵ -胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:2)。

在另一實施例中，式I之化合物或醫藥學上可接受之鹽經設計使得X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；X₂係L；X₃係L；X₄係Q；在位置29處之K^{*}藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γ E)₂-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H結合於K側鏈之 ϵ -胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:3)。

在另一實施例中，式I之化合物或醫藥學上可接受之鹽經設計使得X₁

將I殘基之N端藉由甲基化修飾；X₂係L；X₃係L；X₄係Q；在位置29處之K^{*}藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺 (SEQ ID NO:4)。

在另一實施例中，式I之化合物或醫藥學上可接受之鹽經設計使得X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；X₂係T；X₃係L；X₄係E；在位置29處之K^{*}藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺 (SEQ ID NO:5)。

在另一實施例中，式I之化合物或醫藥學上可接受之鹽經設計使得X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；X₂係L；X₃係L；X₄係E；在位置29處之K^{*}藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺 (SEQ ID NO:6)。

在另一實施例中，式I之化合物或醫藥學上可接受之鹽經設計使得X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；X₂係T；X₃係I；X₄係E；在位置29處之K^{*}藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺 (SEQ ID NO:7)。

本發明之更佳實施例(其同樣屬於式III之範疇)可經設計，其中經修飾之K殘基(「K^{*}」)在位置29處取代且X₈係Q，X₇係T。此類較佳分子及化合物(其為式III之子集)可表示為式II：

X₁ I V X₂ S L D V P I G L L Q I L X₃ E Q E K Q E K E K Q Q A

$K^* T N A X_4 I L A Q V-NH_2$ (式II)

(如同式III之實施例，式II之實施例經設計使得 X_2 可為L或T，且 X_3 可為L或I， X_4 可為Q、R或E，且 X_1 可意調在位置1處之I殘基在其N端未經修飾或藉由乙醯化或甲基化修飾)。然而，式II之其他較佳實施例可經設計，其中 X_1 受限制，使得I殘基(在位置1處)在N端藉由乙醯化或甲基化修飾且 X_4 限於Q或E。

在式II之實施例中，在位置29處之經修飾之K殘基(「 K^* 」)藉由用式- X_5-X_6 之基團結合於K側鏈之 ϵ -胺基而修飾，其中

X_5 係選自由以下組成之群：

一至四個胺基酸；

一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分；及

一至四個胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合；

X_6 係 C_{14} - C_{24} 脂肪酸(SEQ ID NO:16)或其醫藥學上可接受之鹽。

在本文所述之式I之實施例中，用於式I之經修飾之K殘基具有結合於以下基團之K側鏈之 ϵ -胺基：([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γE) $_2$ -CO-(CH $_2$) $_x$ -CO $_2$ H，其中x為16或18。(換言之，在式I之一些本發明較佳實施例中，式III之 X_5 及 X_6 基團具有下式：([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γE) $_2$ -CO-(CH $_2$) $_x$ -CO $_2$ H，其中x為16或18)。

然而，如上文所提及，對於 X_5 及 X_6 而言，式II化合物及式III化合物可使用不同基團。舉例而言，在式II及式III之一些實施例中， X_5 可為一或四個E或 γE 胺基酸殘基。式II及式III之其他實施例可具有為兩個至四個E或 γE 之 X_5 。建構式II及式III之另外其他實施例，其中 X_5 包含兩個 γE 胺基

酸。在式II及式III之一些實施例中， X_5 基團可僅包含胺基酸殘基；然而，在其他實施例中， X_5 基團可包含與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分組合使用之一至四個胺基酸殘基(諸如E或 γ E胺基酸)。特定言之，在其他實施例中， X_5 構成一至四個E或 γ E胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合。設計其他實施例，其中 X_5 為兩個至四個 γ E胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分(諸如兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分)之組合。其他實施例具有作為兩個 γ E胺基酸與兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合之 X_5 。

在式II及式III之一個較佳實施例中，式- X_5 - X_6 之基團係([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γ E)₂-CO-(CH₂)_x-CO₂H，其中x為16或18。在式II及式III之其他較佳實施例中， X_5 基團可包含至少一個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分，含或不含任何胺基酸殘基。建構式II及式III之其他較佳實施例，其中 X_5 基團包含一個或兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分。在一些實施例中， X_6 基團係式CO-(CH₂)_x-CO₂H之直鏈脂肪酸側鏈，其中x為16、18或20。最佳實施例具有為16或18之x。

如上文所提及，式II及式III之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)具有為C₁₄至C₂₄脂肪酸之 X_6 基團。此C₁₄-C₂₄脂肪酸可為飽和一元酸或飽和二酸。較佳地，脂肪酸係選自由以下組成之群之飽和一元酸或飽和二酸：肉豆蔻酸(十四酸)(C₁₄一元酸)、十四烷二酸(C₁₄二酸)、棕櫚酸(十六酸)(C₁₆一元酸)、十六烷二酸(C₁₆二酸)、珠光子酸(十七酸)(C₁₇一元酸)、十七烷二酸(C₁₇二酸)、硬脂酸(十八酸)(C₁₈一元酸)、十八烷二酸(C₁₈二酸)、十九烷酸(十九酸)(C₁₉一元酸)、十九烷二酸(C₁₉二酸)、花生酸(二十酸)(C₂₀

一元酸)、二十烷二酸(C_{20} 二酸)、二十一烷酸(二十一酸)(C_{21} 一元酸)、二十一烷二酸(C_{21} 二酸)、蘿酸(二十二酸)(C_{22} 一元酸)、二十二烷二酸(C_{22} 二酸)、木蠟酸(二十四烷酸)(C_{24} 一元酸)及二十四烷二酸(C_{24} 二酸)。最佳酸係以下：肉豆蔻酸、十四烷二酸、棕櫚酸、十六烷二酸、硬脂酸、十八烷二酸、十九烷二酸、花生酸、二十烷二酸或二十二烷二酸。

式I或式II或式III之本發明提供一種包含式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(尤其例如三氟乙酸鹽、乙酸鹽或鹽酸鹽)的醫藥組合物。在其他實施例中，適合於人類用途之任何鹽或游離鹼可使用式I或式II或式III之化合物製得。在一些較佳實施例中，使用式I或式II或式III之化合物之肽乙酸鹽。在一些實施例中，C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺。在其他實施例中，醫藥組合物可包括更多醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑。

本發明提供一種包含式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物。本發明亦提供一種包含式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及其他活性成份之醫藥組合物。

本發明提供一種用於治療患者之II型糖尿病之方法，該方法包含向需要此類治療之患者投與有效量之式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦提供一種用於治療患者之II型糖尿病之方法，該方法包含向需要此類治療之患者投與有效量之式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該投與為皮下投與。本發明亦提供一種治療患者之II型糖尿病之方法，該方法包含向需要此類治療之患者投與有效量之式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且同時或依次投

與有效量之一或多種其他活性成份。在一個實施例中，其他活性成份為目前可獲得之口服葡萄糖降低藥物，其選自在投與之前如由諸如美國糖尿病協會(American Diabetes Association)之行業準則確定，視為照護標準的一類藥物。現行照護標準之實例包括二甲雙胍、噻唑啉二酮(TZD)、磺脲脲(SU)、二肽基肽酶4 (DPP-IV)抑制劑及鈉葡萄糖共轉運體(SGLT)。在本發明之另一實施例中，將如上所定義之治療患者之II型糖尿病之方法與飲食及鍛煉組合。

此外，本發明提供一種用於治療患者之慢性腎臟病之方法，該方法包含向需要此治療之患者投與有效量之式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦提供一種用於治療患者之慢性腎臟病之方法，該方法包含向需要此治療之患者投與有效量之式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該慢性腎臟病係由糖尿病性腎病變引起。本發明亦提供一種用於治療患者之慢性腎臟病之方法，該方法包含向需要此治療之患者投與有效量之式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該慢性腎臟病係由高血壓腎病變引起。本發明亦提供一種用於治療患者之慢性腎臟病之方法，該方法包含向需要此治療之患者投與有效量之式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該投與係皮下投與。本發明亦提供一種治療患者之慢性腎臟病之方法，該方法包含向需要此治療之患者投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且同時或依次投與有效量之一或多種其他活性成份。在一個實施例中，其他活性成份係選自目前可得之口服ACE抑制劑或ARBs，其在投與之前如行業準則確定視為照護標準。現行照護標準之實例為ACE抑制劑賴諾普利(lisinopril)及卡托普利(captopril)及ARB洛沙坦(losartan)及依貝沙

坦(irbesartan)。

此外，本發明提供式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於療法。本發明亦提供式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療II型糖尿病。此外，本發明提供式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療慢性腎臟病。本發明提供式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療由糖尿病性腎病變或高血壓腎病變所引起之慢性腎臟病。本發明提供式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造供治療II型糖尿病及/或慢性腎臟病之藥劑。

本發明亦涵蓋用於合成式I或式II或式III之化合物之新穎中間物及方法。

式I或式II或式III之化合物或其醫藥學上之鹽尤其適用於本發明之治療方法。

可使用標準手動或自動固相合成程序合成本發明之化合物之肽鏈。自動肽合成器可購自例如Applied Biosystems (Foster City, CA)及Protein Technologies Inc. (Tucson, AZ)。用於固相合成之試劑易於獲自商業來源。根據製造商之說明書固相合成器可用於阻斷干擾基團、在反應期間保護胺基酸、將不反應之胺基酸偶合、脫除保護基及封端。

通常，在室溫下在諸如二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮或二氯甲烷之惰性溶劑中在諸如二異丙基-碳化二亞胺及1-羥基苯并三唑之偶合劑存在下將N- α -胺甲醯基保護之胺基酸與附著至樹脂之生長肽鏈上之N端胺基酸偶合。使用諸如三氟乙酸(TFA)或哌啶之試劑自所得肽樹脂移除N α -胺甲醯基保護基，且用待添加至肽鏈之下一所需之N α -保護之胺基酸重複偶

合反應。適合之胺保護基已為此項技術中所熟知且描述於例如 Green 及 Wuts, 「Protecting Groups in Organic Synthesis」, John Wiley and Sons, 1991 中。最常使用之實例包括 tBoc 及苄基甲氧基羰基(Fmoc)。在完成合成之後，肽自固相支撐物裂解，同時使用標準處理方法在酸性條件下脫除側鏈保護。

熟習此項技術者將瞭解本發明之化合物之肽鏈係用 C 端羧醯胺合成。為合成 C 端醯胺肽，通常將併有 Rink 醯胺 MBHA 或 Rink 醯胺 AM 連接子之樹脂與 Fmoc 合成一起使用，同時一般將 MBHA 樹脂與 tBoc 合成一起使用。

通常使用 RP-HPLC，在 C8 或 C18 柱上，使用 0.05% 至 0.1% TFA 中水-乙腈之梯度將粗肽純化。可藉由分析型 RP-HPLC 驗證純度。可藉由質譜分析驗證肽之身分。肽可溶解於廣泛 pH 範圍內之水性緩衝液中。

【實施方式】

如本文所使用，術語「AUC」意謂曲線下面積。

如本文所使用，術語「平均分子量」指示具有極窄分佈之不同寡聚物尺寸組份之分子量的平均值且藉由質譜分析技術測定。

如本文所使用，術語「EC50」係指化合物引起分析端點(例如 cAMP) 50% 活化之濃度。

如本文所使用，術語「ED50」係指化合物引起活體內分析端點(例如血漿或血糖) 50% 反應之濃度。

如本文所使用，術語「有效量」係指本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在向患者單劑或多劑投與時，在診斷或治療下在患者中提供所需效果以供每日投與的量或劑量。有效量可易於由主治診斷醫師作為熟習

此項技術者藉由使用已知技術且藉由觀察在類似情況下得到之結果來確定。在確定用於患者之有效量中，主治診斷醫師考慮多個因素，其包括(但不限於)：哺乳動物之物種；其體型、年齡及整體健康狀況；所涉及之特定疾病或病症；受累程度或疾病或病症之嚴重程度；個別患者之響應；所投與之特定化合物；投與模式；所投與製劑之生物可用性特性；所選擇之劑量方案；伴隨藥物之使用；及其他相關情況。

如本文所使用，術語「患者」係指哺乳動物，諸如小鼠、天竺鼠、大鼠、狗、貓或人類。應瞭解較佳患者為人類。

如本文所使用，術語「治療」或「以治療」包括阻止、抑制、減緩、停止或逆轉現存症狀或病症之進展或嚴重程度。

當在本文中使用时，術語「組合」意謂本發明之合成分子與一或多種其他治療劑同時、依次或呈單一組合調配物形式投與。

某些縮寫定義如下：「ACR」係指尿白蛋白/尿肌酐比；「amu」係指原子質量單位；「Boc」係指第三丁氧基羰基；「cAMP」係指環狀單磷酸腺苷；「DMSO」係指二甲亞砜；「EIA/RIA」係指酶免疫分析/放射免疫分析；「hr」係指小時；「HTRF」係指均相時差式螢光；「i.v.」係指靜脈內；「kDa」係指千道爾頓；「LC-MS」係指液相層析-質譜分析；「MS」係指質譜分析；「OtBu」係指鄰第三丁基；「Pbf」係指N^G-2,2,4,6,7-五甲基二氫苯并呋喃-5-磺醯基；「RP-HPLC」係指逆相高效液相層析；「s.c.」係指皮下；「SEM」係指平均值之標準誤差；「TFA」係指三氟乙酸；及「Trt」係指三苯甲基。標準一字母代碼用以表示式I化合物中之胺基酸。用於式I之所有胺基酸均為L-胺基酸。標準三字母代碼亦可用以表示胺基酸。

本發明之化合物利用藉由直接鍵或藉由連接子化學結合於離胺酸側鏈之 ϵ -胺基之 C_{14} - C_{24} 脂肪酸。如本文所使用之術語「 C_{14} - C_{24} 脂肪酸」意謂具有14個至24個碳原子之羧酸。適用於本文中之 C_{14} - C_{24} 脂肪酸可為飽和一元酸或飽和二酸。「飽和」意謂脂肪酸不含碳-碳雙鍵或參鍵。

適合於本文所揭示之化合物及其用途之特定飽和 C_{14} - C_{24} 脂肪酸的實例包括(但不限於)：肉豆蔻酸(十四酸)(C_{14} 一元酸)、十四烷二酸(C_{14} 二酸)、棕櫚酸(十六酸)(C_{16} 一元酸)、十六烷二酸(C_{16} 二酸)、珠光子酸(十七酸)(C_{17} 一元酸)、十七烷二酸(C_{17} 二酸)、硬脂酸(十八酸)(C_{18} 一元酸)、十八烷二酸(C_{18} 二酸)、十九烷酸(十九酸)(C_{19} 一元酸)、十九烷二酸(C_{19} 二酸)、花生酸(二十酸)(C_{20} 一元酸)、二十烷二酸(C_{20} 二酸)、二十一烷酸(二十一酸)(C_{21} 一元酸)、二十一烷二酸(C_{21} 二酸)、蘿酸(二十二酸)(C_{22} 一元酸)、二十二烷二酸(C_{22} 二酸)、木蠟酸(二十四烷酸)(C_{24} 一元酸)及二十四烷二酸(C_{24} 二酸)，其包括其支鏈及經取代之衍生物。

在本發明之化合物之較佳態樣中， C_{14} - C_{24} 脂肪酸係選自由以下組成之群：飽和 C_{14} 一元酸、飽和 C_{14} 二酸、飽和 C_{16} 一元酸、飽和 C_{16} 二酸、飽和 C_{18} 一元酸、飽和 C_{18} 二酸、飽和 C_{19} 二酸、飽和 C_{20} 一元酸、飽和 C_{20} 二酸、飽和 C_{22} 二酸以及其支鏈及經取代之衍生物。在本發明之化合物之更佳態樣中， C_{14} - C_{24} 脂肪酸係選自由以下組成之群：肉豆蔻酸、十四烷二酸、棕櫚酸、十六烷二酸、硬脂酸、十八烷二酸、十九烷二酸、花生酸、二十烷二酸及二十二烷二酸。較佳地， C_{14} - C_{24} 脂肪酸係十八烷二酸或二十烷二酸。

脂肪酸之長度及組成影響化合物之半衰期、化合物於活體內動物模型內之效能且亦影響化合物之可溶性及穩定性。本文中所定義之肽與 C_{14} -

C₂₄飽和脂肪一元酸或二酸之結合產生呈現合乎需要之半衰期、合乎需要之活體內動物模型內之效能且亦具有所希望之可溶性及穩定性特徵的化合物。

本發明之化合物較佳經調配為藉由非經腸途徑(例如皮下、靜脈內、腹膜內、肌肉內或經皮)投與之醫藥組合物。此類醫藥組合物及其製備方法為此項技術中所熟知。(參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen編, 第22版, Pharmaceutical Press, 2012)。較佳投與途徑為皮下投與。

本發明之化合物可與多種無機酸與有機酸中之任一者反應以形成醫藥學上可接受之酸加成鹽。醫藥學上可接受之鹽及製備其之常用方法為此項技術中所熟知。參見例如P. Stahl等人, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 第二修訂版 (Wiley-VCH, 2011); S.M. Berge等人, 「Pharmaceutical Salts,」 Journal of Pharmaceutical Sciences, 第66卷,第1期, 1977年1月。本發明之較佳醫藥學上可接受之鹽尤其係三氟乙酸鹽、乙酸鹽及鹽酸鹽。

本發明之化合物可由醫師投與或使用注射自我投與。應瞭解注射體積之規格尺寸及量由熟練從業者確定。在一個實施例中,注射體積之量≤2 ml,較佳≤1 ml。此外另一實施例為使用標準尺寸≥27,較佳≥29之針。

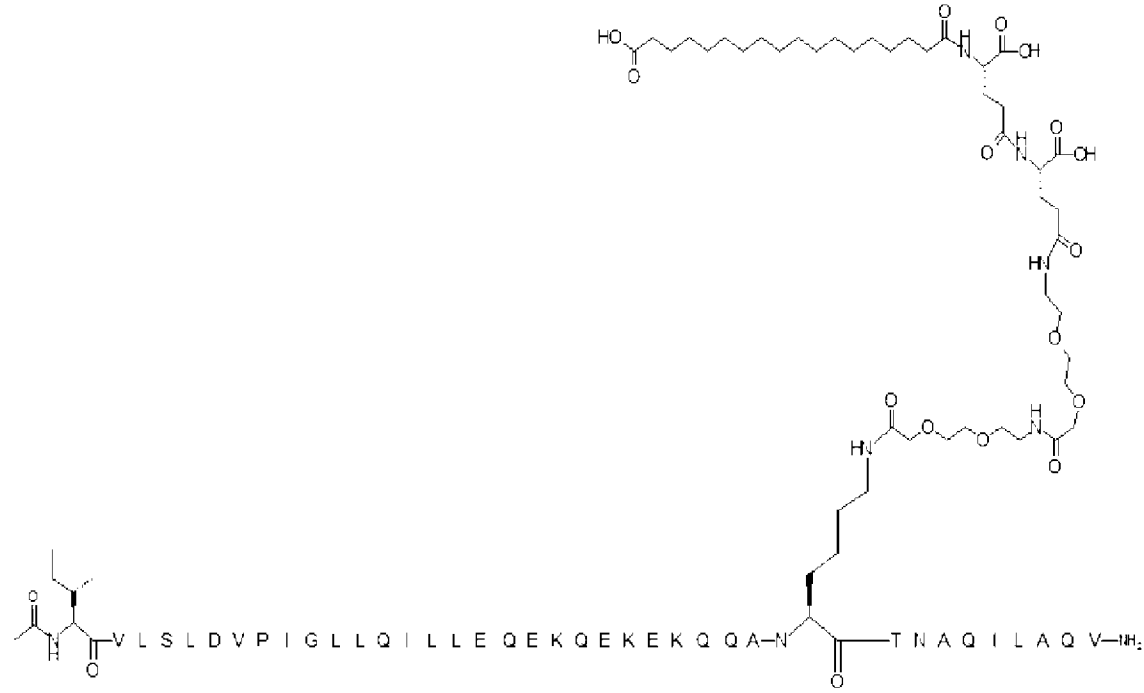
式I或式II式III之化合物一般在廣泛劑量範圍內有效。舉例而言,每日劑量通常在約0.01 mg/kg至約50 mg/kg體重範圍內。在一些情況下,低於前述範圍之下限之劑量可已完全足夠,而在其他情況下,在副作用可接受下可採用更大劑量,且因此以上劑量範圍並不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

本發明亦涵蓋適用於合成式I或式II式III之化合物之新穎中間物及方法，或其醫藥學上可接受之鹽。本發明之中間物及化合物可藉由此項技術中已知之多種程序，包括經由化學合成與重組技術二者來製備。詳言之，使用化學合成之方法說明於以下製備及實例中。所描述之途徑中之每一者的特定合成步驟可以不同方式組合以製備式I化合物或其鹽。試劑及起始物質為一般技術者可容易獲得的。應瞭解此等製備及實例並不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

實例1



其中在位置1處之X₁為在N端藉由乙醯化修飾之I；X₂係L；X₃係L；X₄係Q；且在位置29處之K*藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO: 1)。此序列之結構顯示如下。



此序列之結構含有除在位置1處之殘基I及在位置29處之K外的標準單字母胺基酸代碼，其中已擴展此等胺基酸殘基之結構。

本發明之根據 SEQ ID NO: 1 之肽藉由固相肽合成，使用在 Symphony 自動肽合成器 (PTI Protein Technologies Inc.) 上執行之 Fmoc/t-Bu 策略產生，該合成以 RAPP AM-Rink 醯胺樹脂 (H40023 Polystyrene AM RAM, Rapp polymere GmbH) 為起始物質且使用 6 當量之經活化之胺基酸與二異丙基碳化二亞胺 (DIC) 及 Oxyma pure (1:1:1 莫耳比) 在二甲基甲醯胺 (DMF) 中在 25°C 下偶合，持續 3 h。

Thr30 之經延長之偶合 (10 h) 對於改善粗肽之品質為必要的。Fmoc-Lys(Alloc)-OH 構築嵌段用於在位置 29 處之 K 偶合 (正交保護基) 以允許隨後在合成製程中脂肪酸部分之位點特定附著。使用 10 當量之乙酸與二異丙基碳化二亞胺 (DIC) 及 Oxyma pure (1:1:1 莫耳比) 在二甲基甲醯胺 (DMF) 中在 25°C 下將 N 端殘基 (在位置 1 處之 I) 乙醯化，持續 1 h。

在完成上述肽-樹脂之延長之後，在作為清除劑之 PhSiH_3 存在下使用催化量之 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 移除在位置 29 處之 K 中存在之 Alloc 保護基。使用 Fmoc/t-Bu 策略以延伸在位置 29 處之 K 側鏈之其他偶合/脫除保護基循環涉及 Fmoc-NH-PEG₂-CH₂COOH (ChemPep 目錄號 280102)、Fmoc-Glu(OH)-OtBu (ChemPep 目錄號 100703) 及 HOOC-(CH₂)₁₆-COOtBu。在所有偶合中，3 當量之構築嵌段與 PyBOP (3 當量) 及 DIEA (6 當量) 在 DMF 中在 25°C 下一起使用，持續 4 h。

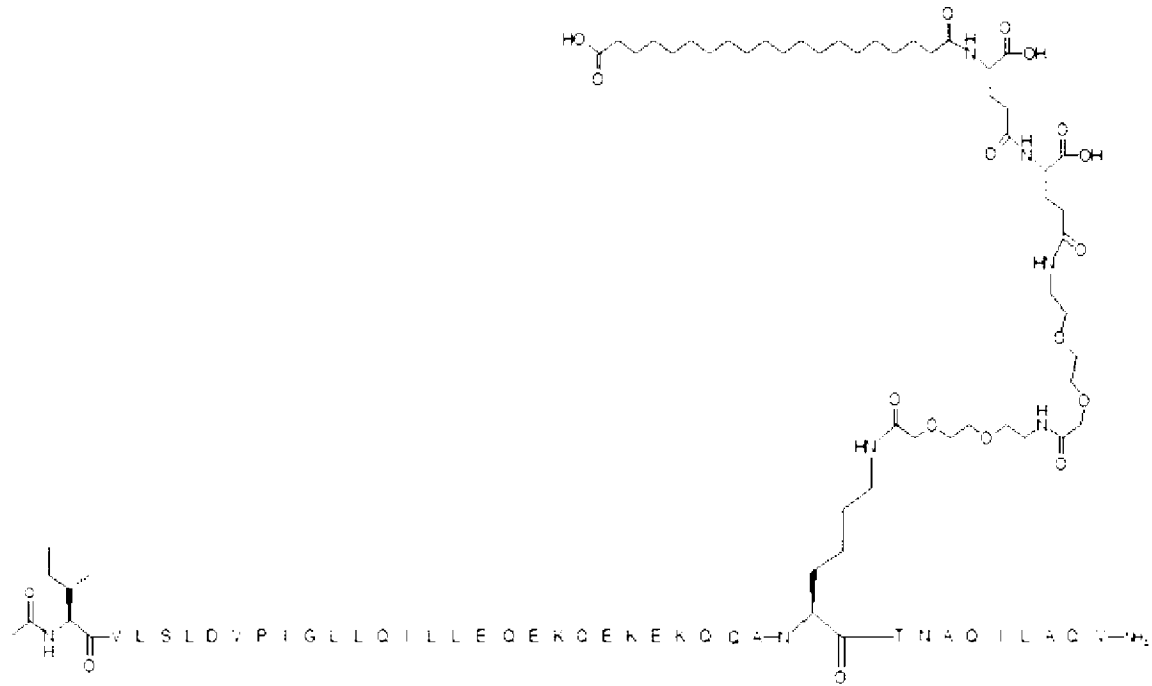
在含有三氟乙酸 (TFA): 三異丙基矽烷: 1,2-乙二硫醇: 甲醇: 苯硫基甲烷 80:5:5:5:5 (v/v) 之溶液中於 25°C 下，自樹脂之裂解及側鏈保護基移除相伴進行 2 h，隨後用冷乙醚沈澱。藉由逆相 HPLC 層析法用水/乙腈 (含有 0.1% v/v TFA) 梯度在苯基己基管柱 (phenomenex, 5 微米, 100Å) 上將粗肽純化至 >99% 純度 (15-20% 純化收率)，其中將合適溶離份彙集及冷凍乾燥。

在基本上如上文所描述進行之合成中，實例1之純度藉由分析型逆相HPLC檢測，且使用LC/MS確認身分(觀察值: $M+3H^+/3 = 1718.8$ ；計算值 $M+3H^+/3 = 1720.0$ ；觀察值: $M+4H^+/4 = 1289.2$ ；計算值 $M+4H^+/4 = 1290.3$ ；觀察值: $M+5H^+/5 = 1031.5$ ；計算值 $M+5H^+/5 = 1032.4$)。

實例2



其中 X_1 為其中N端藉助於乙醯化修飾之I； X_2 係L； X_3 係L； X_4 係Q；且在位置29處之 K^* 藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γE) $_2$ -CO-(CH $_2$) $_{18}$ -CO $_2$ H結合於K側鏈之 ϵ -胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO: 2)。此序列之結構顯示如下。



此序列之結構含有除在位置1處之殘基I及在位置29處之K外的標準單字母胺基酸代碼，其中已擴展此等胺基酸殘基之結構。

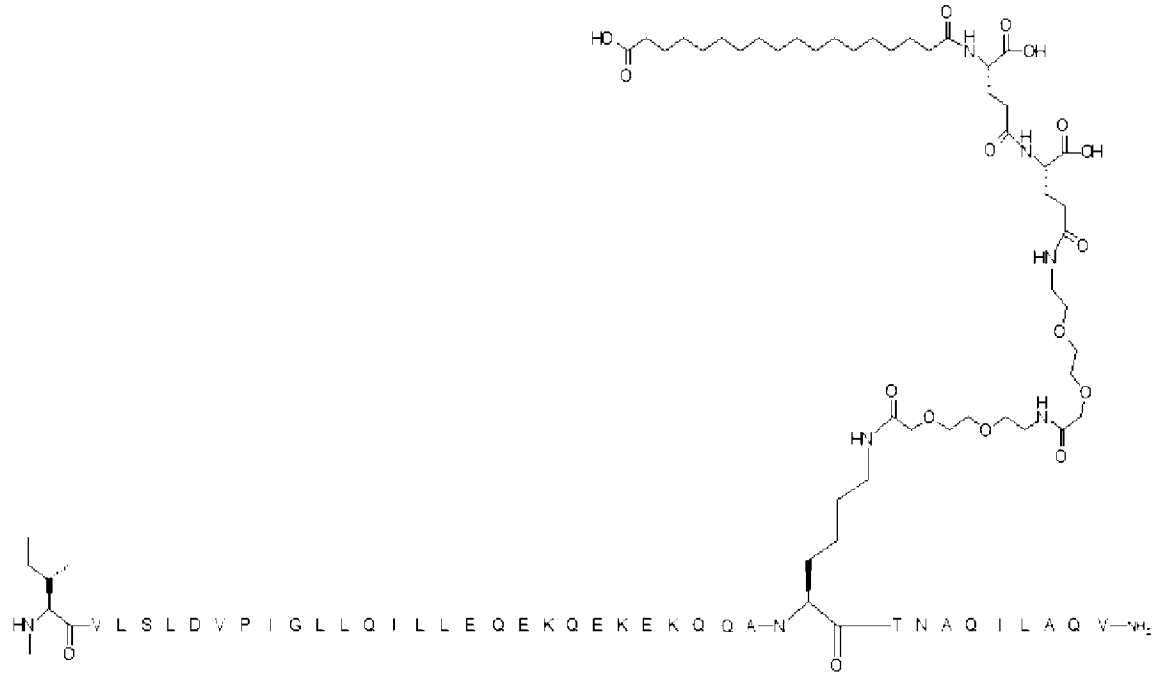
與以上實例1中所描述類似地合成本發明之根據SEQ ID NO: 2之肽。使用3當量之構築嵌段與PyBOP (3當量)及DIEA (6當量)在DMF中在25℃下合併HOOC-(CH $_2$) $_{18}$ -COOtBu，持續4 h。

在基本上如上文所描述進行之合成中，實例2之純度藉由分析型逆相HPLC檢測，且使用LC/MS確認身分(觀察值: $M+3H^+/3 = 1728.2$ ；計算值 $M+3H^+/3 = 1729.4$ ；觀察值: $M+4H^+/4 = 1296.3$ ；計算值 $M+4H^+/4 = 1297.3$ ；觀察值: $M+5H^+/5 = 1037.4$ ；計算值 $M+5H^+/5 = 1038.0$)。

實例3

$X_1IVX_2SLDVPIGLLQILX_3EQEKQEKEKQQA-K^*TNAX_4ILAQV-NH_2$

其中 X_1 為其中N端藉助於甲基化修飾之I； X_2 係L； X_3 係L； X_4 係Q；且在位置29處之 K^* 藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γE) $_2$ -CO-(CH $_2$) $_{16}$ -CO $_2$ H結合於K側鏈之 ϵ -胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO: 3)。此序列之結構顯示如下。



此序列之結構含有除在位置1處之殘基N-甲基異白胺酸及在位置29處之K外的標準單字母胺基酸代碼，其中已擴展此等胺基酸殘基之結構。

與以上針對實例1所描述類似地合成本發明之根據SEQ ID NO: 3之化合物。使用6當量之構築嵌段與PyBOP (6當量)及DIEA (12當量)在DMF-DCM (1:1，v/v)中在25℃下將N端殘基(在位置1處之N-甲基異白胺酸)合

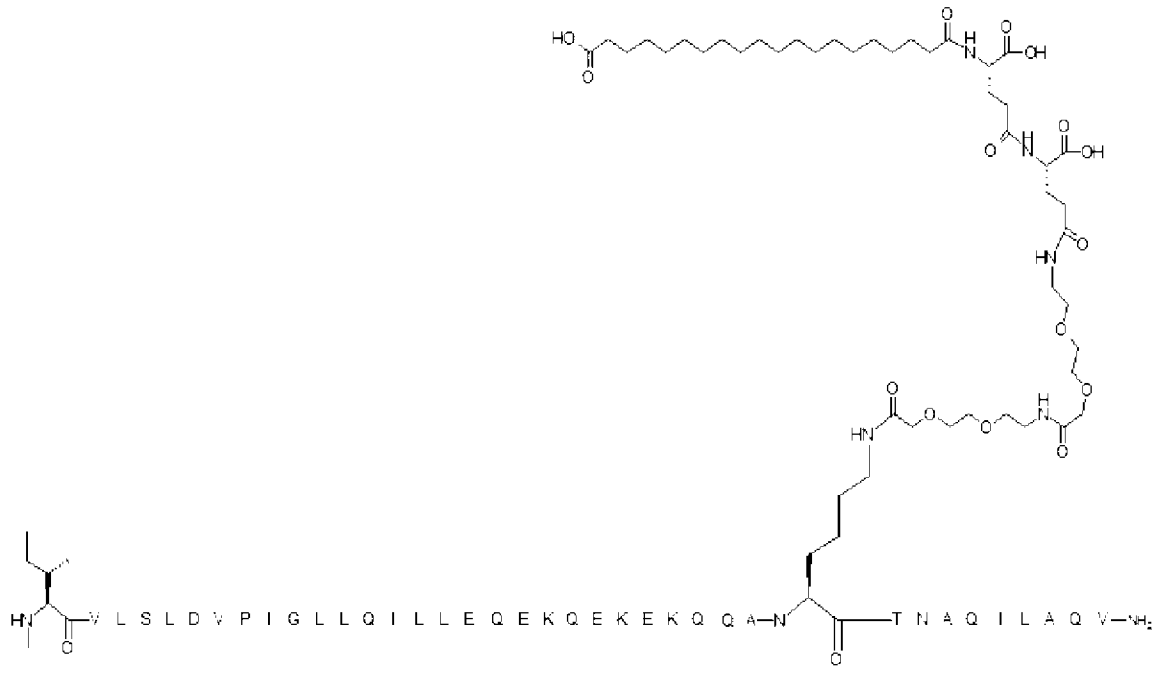
併為Boc-NMeIle-OH，持續15 h。

在基本上如上文所描述進行之合成中，實例3之純度藉由分析型逆相HPLC檢測，且使用LC/MS確認身分(觀察值: $M+3H^+/3 = 1709.6$ ；計算值 $M+3H^+/3 = 1710.7$ ；觀察值: $M+4H^+/4 = 1282.2$ ；計算值 $M+4H^+/4 = 1283.3$ ；觀察值: $M+5H^+/5 = 1025.8$ ；計算值 $M+5H^+/5 = 1026.8$)。

實例4



其中 X_1 為其中N端藉助於甲基化修飾之I； X_2 係L； X_3 係L； X_4 係Q；且在位置29處之 K^* 藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H結合於K側鏈之 ϵ -胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO: 4)。此序列之結構顯示如下。



此序列之結構含有除在位置1處之殘基N-甲基異白胺酸及在位置29處之K外的標準單字母胺基酸代碼，其中已擴展此等胺基酸殘基之結構。

與以上針對實例1所描述類似地合成本發明之根據SEQ ID NO: 4之化合物。使用6當量之構築嵌段與PyBOP (6當量)及DIEA (12當量)在DMF-

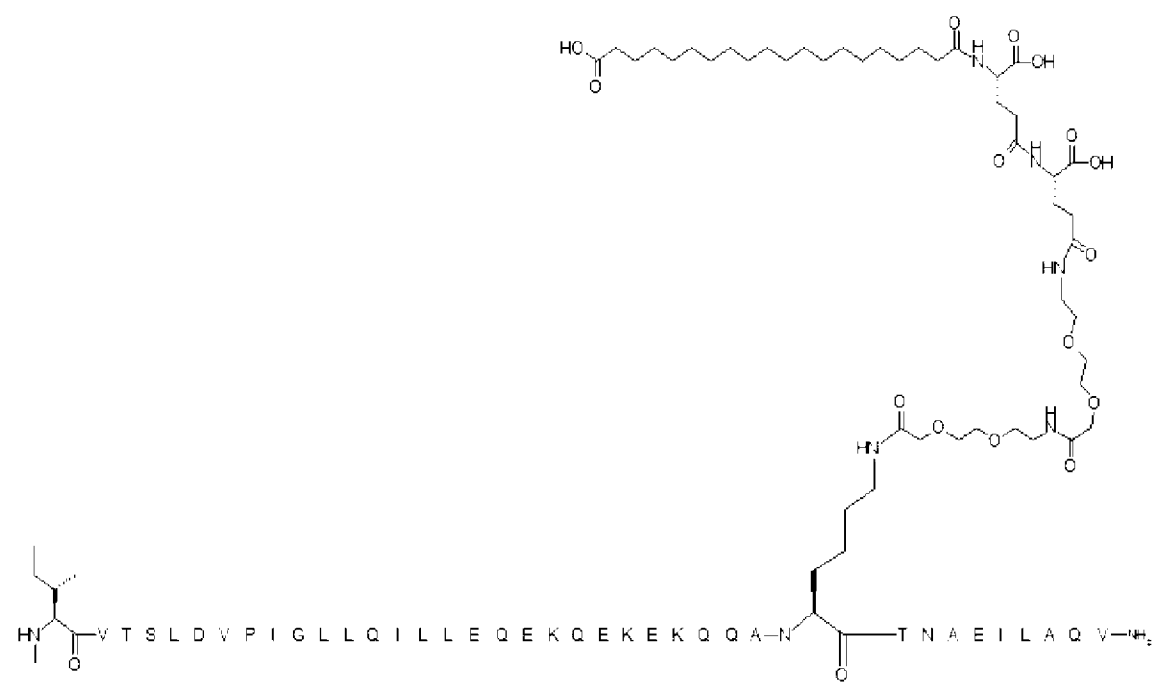
DCM (1:1, v/v)中在25℃下將N端殘基(在位置1處之N-甲基異白胺酸)合併為Boc-NMeIle-OH，持續15 h。使用3當量之構築嵌段與PyBOP (3當量)及DIEA (6當量)在DMF中在25℃下合併HOOC-(CH₂)₁₈-COOtBu，持續4 h。

在基本上如上文所描述進行之合成中，實例4之純度藉由分析型逆相HPLC檢測，且使用LC/MS確認身分(觀察值: M+3H⁺/3 =1719.4；計算值M+3H⁺/3 =1720.1；觀察值: M+4H⁺/4 =1289.8；計算值M+4H⁺/4 =1290.3；觀察值: M+5H⁺/5 =1031.8；計算值M+5H⁺/5 =1032.4)。

實例5



其中X₁為其中N端藉助於甲基化修飾之I；X₂係T；X₃係L；X₄係E；且在位置29處之K^{*}藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO: 5)。此序列之結構顯示如下。



此序列之結構含有除在位置1處之殘基N-甲基異白胺酸及在位置29處

之K外的標準單字母胺基酸代碼，其中已擴展此等胺基酸殘基之結構。

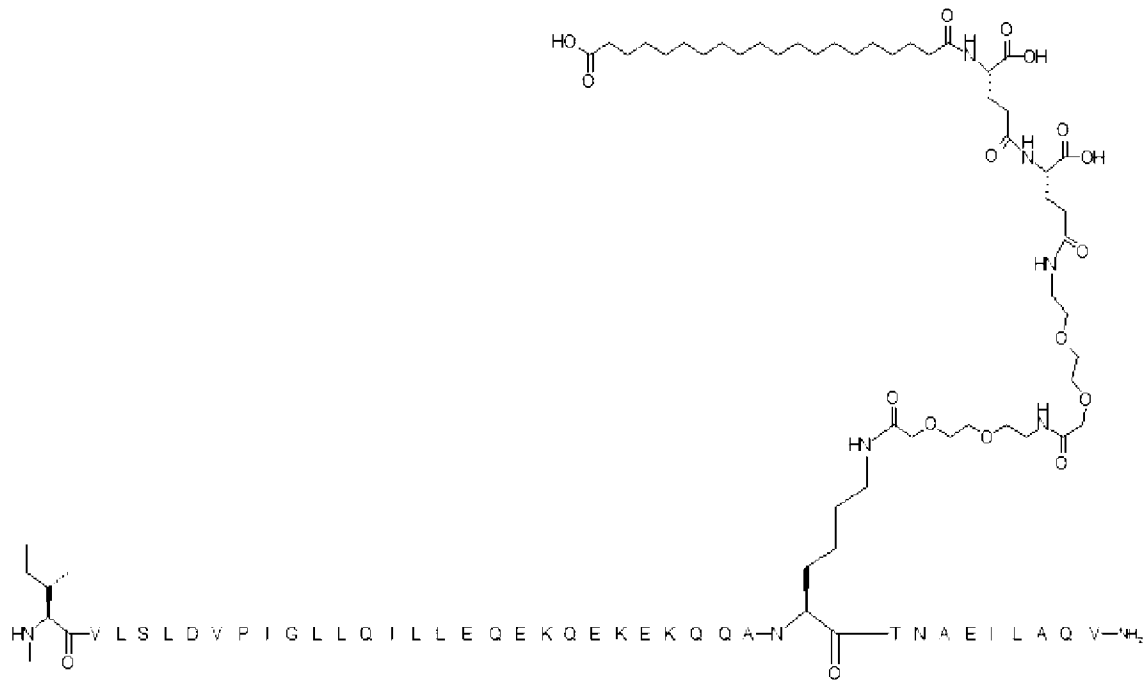
與上文針對實例4所描述類似地合成本發明之根據SEQ ID NO: 5之化合物。

在基本上如上文所描述進行之合成中，實例5之純度藉由分析型逆相HPLC檢測，且使用LC/MS確認身分(觀察值: $M+3H^+/3 = 1715.7$ ；計算值 $M+3H^+/3 = 1716.4$ ；觀察值: $M+4H^+/4 = 1287.0$ ；計算值 $M+4H^+/4 = 1287.5$ ；觀察值: $M+5H^+/5 = 1029.7$ ；計算值 $M+5H^+/5 = 1030.2$)。

實例6



其中X₁為其中N端藉助於甲基化修飾之I；X₂係L；X₃係L；X₄係E；且在位置29處之K^{*}藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO: 6)。此序列之結構顯示如下。



此序列6之結構含有除在位置1處之殘基N-甲基異白胺酸及在位置29處之K外的標準單字母胺基酸代碼，其中已擴展此等胺基酸殘基之結構。

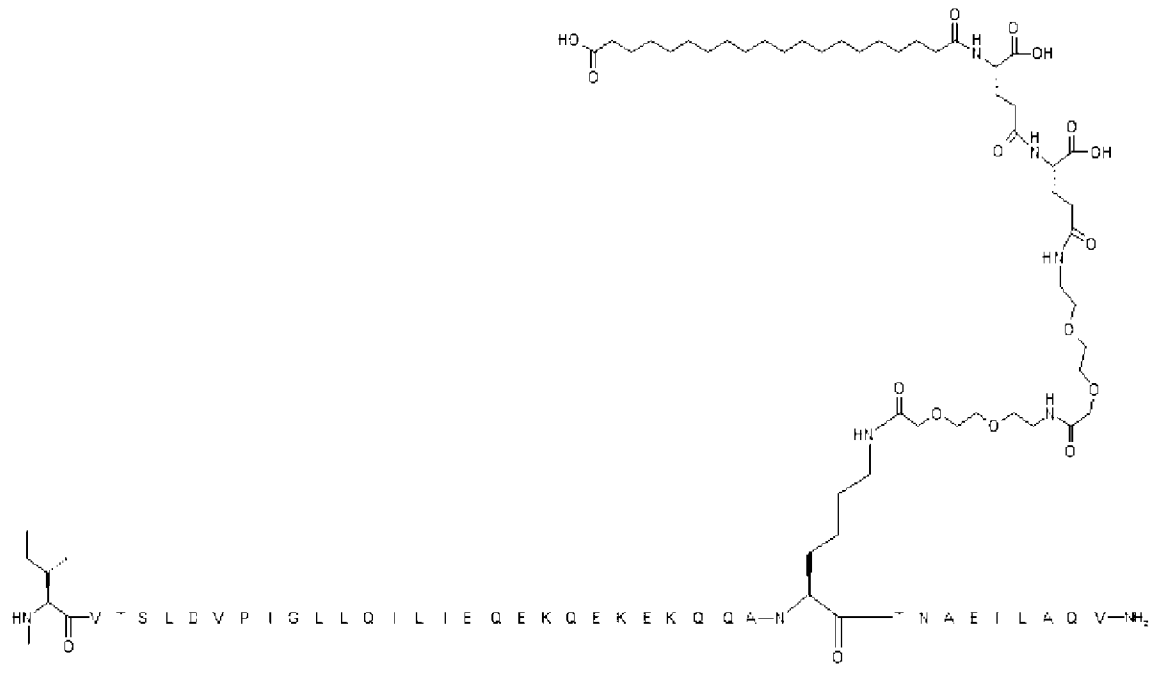
與上文針對實例4所描述類似地合成本發明之根據SEQ ID NO: 6之化合物。

在基本上如上文所描述進行之合成中，實例6之純度藉由分析型逆相HPLC檢測，且使用LC/MS確認身分(觀察值: $M+3H^+/3 = 1719.7$ ；計算值 $M+3H^+/3 = 1720.4$ ；觀察值: $M+4H^+/4 = 1289.8$ ；計算值 $M+4H^+/4 = 1290.5$ ；觀察值: $M+5H^+/5 = 1032.2$ ；計算值 $M+5H^+/5 = 1032.6$)。

實例7

$X_1IVX_2SLDVPIGLLQILX_3EQEKQEKEKQQA-K^*TNAX_4ILAQV-NH_2$

其中 X_1 為其中N端藉助於甲基化修飾之I； X_2 係T； X_3 係I； X_4 係E；且在位置29處之 K^* 藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γE) $_2$ -CO-(CH $_2$) $_{18}$ -CO $_2H$ 結合於K側鏈之 ϵ -胺基而化學修飾；且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO: 7)。此序列之結構顯示如下。



此序列之結構含有除在位置1處之殘基N-甲基異白胺酸及在位置29處之K外的標準單字母胺基酸代碼，其中已擴展此等胺基酸殘基之結構。

與上文針對實例4所描述類似地合成本發明之根據SEQ ID NO: 7之化

合物。

在基本上如上文所描述進行之合成中，實例7之純度藉由分析型逆相HPLC檢測，且使用LC/MS確認身分(觀察值: $M+3H^+/3 = 1715.6$ ；計算值 $M+3H^+/3 = 1716.4$ ；觀察值: $M+4H^+/4 = 1286.8$ ；計算值 $M+4H^+/4 = 1287.5$ ；觀察值: $M+5H^+/5 = 1029.8$ ；計算值 $M+5H^+/5 = 1030.2$)。

實例8

與上文針對實例4所描述類似地合成本發明之以下化合物。如下所示之結構含有除在位置1處之殘基N-甲基化之I及在位置29處之K外的標準單字母胺基酸代碼，其中已擴展此等胺基酸殘基之結構。

$X_1IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK^*TNAQILAQV-NH_2$

其中 X_1 將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之 K^* 已用以下脂肪酸側鏈化學修飾：

$-\gamma E-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)_2-(\gamma E)_2-CO-(CH_2)_{18}-COOH$ ；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:9)。

$X_1IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK^*TNAQILAQV-NH_2$

其中 X_1 將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之 K^* 已用以下脂肪酸側鏈化學修飾：

$-\gamma E-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)_2-(\gamma E)_2-CO-(CH_2)_{16}-$

$COOH$ ；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:10)。

$X_1IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK^*TNAQILAQV-NH_2$

其中 X_1 將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之 K^* 已用以下脂肪酸側鏈化學修飾：

- γ E- γ E- γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₈-COOH；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:11)。

X₁IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}TNAQILAQV-NH₂

其中X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之K^{*}已用以下脂肪酸側鏈化學修飾：

- γ E- γ E-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)- γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₈-COOH；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:12)。

X₁IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}TNAQILAQV-NH₂

其中X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之K^{*}已用以下脂肪酸側鏈化學修飾：

- γ E- γ E-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂- γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₈-COOH；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:13)。

X₁IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}TNAQILAQV-NH₂

其中X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之K^{*}已用以下脂肪酸側鏈化學修飾：

- γ E-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)- γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₈-COOH；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:14)。

實例9

與上文針對實例4所描述類似地合成本發明之以下化合物。如下所示之結構含有標準單字母胺基酸代碼。所有以下化合物或合成分子均屬於式III之範疇。此等化合物之純度藉由分析型逆相HPLC測試，且以本文中所

概述之方式使用LC/MS確認其身分。

IVLSLDVPIGLLQK^{*}LLEQEKQEKEKQQATTNARILARV-NH₂

其中在位置14處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:21)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置14處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQIK^{*}LEQEKQEKEKQQATTNARILARV-NH₂

其中在位置15處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:22)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置15處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLK^{*}QEKQEKEKQQATTNARILARV-NH₂

其中在位置17處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:23)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置17處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQK^{*}KQEKEKQQATTNARILARV-NH₂

其中在位置19處之K*已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:24)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K*殘基已替代位置19處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQEK*QEKEKQQATTNARILARV-NH₂

其中在位置20處之K*已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:25)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K*殘基已替代位置20處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQEKK*EKEKQQATTNARILARV-NH₂

其中在位置21處之K*已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:26)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K*殘基已替代位置21處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQK*KEKQQATTNARILARV-NH₂

其中在位置22處之K*已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:27)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K*殘基已替代位置22處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEK*EKQQATTNARILARV-NH2

其中在位置23處之K*已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:28)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K*殘基已替代位置23處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKK*KQQATTNARILARV-NH2

其中在位置24處之K*已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:29)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K*殘基已替代位置24處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEK*QQATTNARILARV-NH2

其中在位置25處之K*已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:30)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I

殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置25處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEK^{*}QQATTNARILARV-NH₂

其中在位置25處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:31)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係兩個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置25處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEK^{*}QQATTNARILARV-NH₂

其中在位置25處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:32)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基與一個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團之組合且X₆係C₁₆單脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置25處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKK^{*}QATTNARILARV-NH₂

其中在位置26處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:33)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆

係C₁₆單脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置26處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEQEKQEKEKK^{*}QATTNARILARV-NH₂

其中在位置26處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:34)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係兩個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置26處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEQEKQEKEKQK^{*}ATTNARILARV-NH₂

其中在位置27處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:35)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置27處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEQEKQEKEKQQK^{*}TTNARILARV-NH₂

其中在位置28處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與-γE-CO-(CH₂)₁₄-CH₃基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:36)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個γE殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置28處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}TNARILARV-NH₂

其中在位置29處之K*已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與 $-\gamma\text{E}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$ 基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:37)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係一個 γE 殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K*殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEQEKQEKEKQQAK*TNARILARV-NH₂

其中在位置29處之K*已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與 $-\gamma\text{E}-\gamma\text{E}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$ 基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:38)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₇係T，X₈係R，X₅係兩個 γE 殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K*殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEQEKQEKEKQQATK*NARILARV-NH₂

其中在位置30處之K*已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與 $-\gamma\text{E}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$ 基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:39)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係R，X₈係R，X₅係一個 γE 殘基且X₆係C₁₆單脂肪酸且K*殘基已替代位置30處之原始胺基酸(例如X₇))。

IVLSLDVPIGILLQK*LLEQEKQEKEKQQATTNAQILAHV-NH₂

其中在位置14處之K*已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂- $\gamma\text{E}-\gamma\text{E}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{COOH}$ 基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:40)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係H，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個γE殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置14處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQIK^{*}LEQEKQEKEKQQATTNAQILAHV-NH₂

其中在位置15處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:41)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係H，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個γE殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置15處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILK^{*}EQEKQEKEKQQATTNAQILAHV-NH₂

其中在位置16處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:42)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係H，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個γE殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置16處之原始胺基酸(例如X₃))。

IVLSLDVPIGILLQILLK^{*}QEKQEKEKQQATTNAQILAHV-NH₂

其中在位置17處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與([2-(2-胺基

-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂- γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:43)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係H，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個 γ E殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置17處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEK^{*}EKQEKEKQQATTNAQILAHV-NH₂

其中在位置18處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂- γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:44)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係H，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個 γ E殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置18處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEQEKK^{*}EKEKQQATTNAQILAHV-NH₂

其中在位置21處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂- γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:45)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係H，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個 γ E殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置21處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEQEKEKEK^{*}QQATTNAQILAHV-NH₂

其中在位置25處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:46)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係H，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個γE殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置25處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKK^{*}QATTNAQILAHV-NH₂

其中在位置26處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:47)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係H，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個γE殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置26處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQA^{*}K^{*}TNAQILAHV-NH₂

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:48)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係H，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個γE殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIK*LLQILLEQEKQEKEKQQATTNAQILAQV-醃胺

其中在位置10處之K*已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醃基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醃胺化為C端一級醃胺(SEQ ID NO:49)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係Q，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醃基)基團與兩個γE殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K*殘基已替代位置10處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLK*QEKQEKEKQQATTNAQILAQV-NH₂

其中在位置17處之K*已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醃基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醃胺化為C端一級醃胺(SEQ ID NO:50)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係Q，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醃基)基團與兩個γE殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K*殘基已替代位置17處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKK*QATTNAQILAQV-NH₂

其中在位置26處之K*已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醃基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醃胺化為C端一級醃胺(SEQ ID NO:51)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係Q，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醃基)基團與兩個γE殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸

且K^{*}殘基已替代位置26處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEQEKQEKEKQQA K^{*}TNAQILAQV-NH₂

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:52)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係Q，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個γE殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLK^{*}QEKQEKEKQQATENAQILAQV-NH₂

其中在位置17處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:53)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係E，X₈係Q，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個γE殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置17處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEQEKQEKEKK^{*}QATENAQILAQV-NH₂

其中在位置26處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:54)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係E，X₈係Q，X₅係兩個([2-(2-胺基-

乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個 γ E殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置26處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}ENAIQILAQV-NH₂

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂- γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:55)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係E，X₈係Q，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與兩個 γ E殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

IVLSLDVPIGILLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}ENAIQILAQV-NH₂

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂- γ E-CO-(CH₂)₁₆-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:56)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁係未經修飾之I殘基，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係E，X₈係Q，X₅係兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與單個 γ E殘基之組合且X₆係C₁₈二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

X₁IVLSLDVPIGILLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}ENAEILAQV-NH₂

其中X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)- γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₈-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:57)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中， X_1 表示I殘基已在N端經甲基化， X_2 係L， X_3 係L， X_4 係E， X_7 係E， X_8 係Q， X_5 係單個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團與單個 γ E殘基之組合且 X_6 係C₂₀二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

X_1 IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}ENAEILAQV-NH₂

其中 X_1 將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與 γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₈-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:58)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中， X_1 表示I殘基已在N端經甲基化， X_2 係L， X_3 係L， X_4 係E， X_7 係E， X_8 係Q， X_5 係兩個 γ E殘基且 X_6 係C₂₀二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

X_1 IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}ENAEILAQV-NH₂

其中 X_1 將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與 γ E-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)- γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₈-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:59)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中， X_1 表示I殘基已在N端經甲基化， X_2 係L， X_3 係L， X_4 係E， X_7 係E， X_8 係Q， X_5 係 γ E殘基、([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團及隨後另外兩個 γ E殘基之組合，且 X_6 係C₂₀二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

X_1 IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}TNAQILAQV-NH₂

其中 X_1 將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與γE-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₈-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:60)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁表示I殘基已在N端經甲基化，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係Q，X₅係γE殘基、兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團及隨後另外兩個γE殘基之組合，且X₆係C₂₀二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

X₁IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQA K^{*}TNAQILAQV-NH₂

其中X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與γE-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-γE-γE-CO-(CH₂)₁₈-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:61)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁表示I殘基已在N端經甲基化，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係Q，X₅係γE殘基、([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團及隨後另外兩個γE殘基之組合，且X₆係C₂₀二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

X₁IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQA K^{*}TNAQILAQV-NH₂

其中X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與γE-γE-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₈-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:62)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁表示I殘基已在N端經甲基化，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係Q，X₅係兩個γE殘

基、兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團及隨後另外兩個 γ E殘基之組合，且X₆係C₂₀二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

X₁IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}TNAQILAQV-NH₂

其中X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與 γ E- γ E-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)- γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₈-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:63)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁表示I殘基已在N端經甲基化，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係Q，X₅係兩個 γ E殘基、單個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團及隨後另外兩個 γ E殘基之組合，且X₆係C₂₀二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

X₁IVLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}TNAQILAQV-NH₂

其中X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之 ϵ -胺基與 γ E- γ E- γ E- γ E-CO-(CH₂)₁₈-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:64)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁表示I殘基已在N端經甲基化，X₂係L，X₃係L，X₄係Q，X₇係T，X₈係Q，X₅係四個 γ E殘基之組合，且X₆係C₂₀二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

X₁IVTSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK^{*}TNAEILAQV-NH₂

其中X₁將I殘基之N端藉由甲基化修飾；

其中在位置29處之K^{*}已化學修飾，使得K側鏈之ε-胺基與γE-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-γE-γE-CO-(CH₂)₁₈-COOH基團鍵結；

且C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺(SEQ ID NO:66)。

此序列屬於式III之範疇(因為在此特定實施例中，X₁表示I殘基已在N端經甲基化，X₂係T，X₃係L，X₄係E，X₇係T，X₈係Q，X₅係γE殘基、兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)基團及隨後另外兩個γE殘基之組合，且X₆係C₂₀二酸脂肪酸且K^{*}殘基已替代位置29處之原始胺基酸)。

應注意，除上述化合物之製備方法外，亦可使用彙集成。舉例而言，在此彙集成中，建構及/或獲得醯基化離胺酸側鏈。此醯基化離胺酸側鏈片段可將酸片段正交保護為第三丁基酯或肽合成中通常已知之其他保護基。咸信此類合成方法可產生高純度(≥98%)醯基化側鏈，此可降低下游層析需求，從而可提高純度且提高製程效率。舉例而言，在全直鏈構造中，通常在合成結束時安置醯基化離胺酸組份(亦即具有胺基-乙氧基部分之脂肪酸側鏈等)，且此可產生高含量製程雜質，諸如(但不限於)可能難以移除之具有較多或較少數目之胺基-乙氧基部分的雜質。使用彙集(本文中所概述)策略可去除全直鏈合成構造策略之風險，在全直鏈合成構造策略中單一錯誤可導致全損。此外，使用彙集成方法可提高供應鏈靈活性且資源需求與標準全直鏈構造可比較。另外，彙集成策略亦可為一種降低COPS (產品出售成本)及進一步提高穩固性之方法。另一益處可為N端N-甲基異白胺酸殘基對於大型肽而言經常難以偶合。N-甲基異白胺酸合併至較小片段上可能為去除此偶合問題之風險之良好方法。

使用實例4之化合物作為實例，醯基化離胺酸側鏈接近C端，彙集成

成製程之策略逆合成斷裂可在位置28處之丙胺酸(A)與位置29處之離胺酸(K)之間。因此，此「片段」將包括在位置29處之離胺酸(及其伴隨側鏈)以及最終9個殘基(直至C端)。在一些實施例中，此「片段」可為在Rink醯胺或Sieber醯胺樹脂上產生之主要母體片段。另一逆合成斷開可在位置10處之甘胺酸(G)與位置11處之白胺酸(L)之間。製備此等序列之片段可確保此序列無或具有較低的消旋反應傾向。亦可產生18個胺基酸之第三片段(例如自位置11處之殘基至位置28處之丙胺酸)。此18殘基片段，以及起始10胺基酸片段(例如，N端至位置10處之G)二者均可例如藉由2-CTC樹脂製備。2-CTC樹脂對於大多數片段之合成而言常常為較佳，此因為樹脂在完整保留肽保護基團時可正交裂解。

因此，總而言之，以下提供實例4之化合物之以下合成方法：

- 1) 建構連接至離胺酸(例如將最終為位置29處之K的K)之脂肪酸側鏈；
- 2) 建構以具有脂肪酸側鏈之離胺酸(例如，將最終為在位置29處之K的K)起始之10胺基酸片段且將其他胺基酸添加至最終V殘基後之C端中之末端；
- 3) 建構以位置11處之L起始且以位置28處之A結束的18胺基酸殘基片段；
- 4) 建構以位置1處之經修飾之L起始且以位置10處之G結束的10胺基酸片段；
- 5) 步驟3之18殘基片段可偶合至步驟4之10殘基片段，且隨後此28構築體可偶合至步驟2之片段(具有側鏈)；替代地，步驟3之18殘基片段可偶合至步驟2之10胺基酸片段，且隨後此殘基構築體可偶合至步驟4之片

段。

此外，使用基於此「片段」之建構技術之一個益處係可依次或同時產生各片段。此外，肽之較小片段可更易於純化且有時可呈賦予高純度之結晶形態分離。同樣，若在一個片段中發生錯誤，僅需捨棄彼片段且重新創造(而非必須重新創造整個化合物)。其他策略片段斷裂可能進一步提高純度及效率，諸如(但不限於)片段縮合以產生18胺基酸殘基。

在一些實施例中，凍乾可作為潛在去除化合物之潛在物理性質問題之風險的方法合併至策略中。特定言之，化合物可藉由其中該化合物藉助於層析純化來建構。一經純化，溶液即可濃縮且隨後藉助於凍乾分離為固體(例如乾粉)。在替代實施例中，可獲得固體且使用沈澱/過濾/乾燥/增濕程序將其分離。

凍乾係用於產生固體肽藥品以供儲存或復原用之最常實施($\geq 80\%$)的工業方法。在一些實施例中，沈澱之主要缺點係為確保穩固製程而需要廣泛物質及設計空間開發。沈澱化合物亦可含有易於聚結之高密度粒子且經常地，此等沈澱產物可隨標準溶解分析及/或藥品調配緩慢溶解。另一方面，藉由凍乾產生之高表面積產品可確保在溶解分析及/或藥品調配中之溶解速率最大化。然而，亦可使用沈澱產物，因為此方法對於高容量產物而言往往較便宜。

在其他實施例中，本發明亦有關包含以下胺基酸序列之化合物：

$X_1IVX_2SLDVPIGLLQILX_3EQEKQEKEKQQAKTNAX_4ILAQV-NH_2$

其中 X_1 表示I殘基在N端藉由乙醯化或甲基化修飾；

其中 X_2 係L或T；

其中 X_3 係L或I；

其中X₄係Q或E (SEQ ID NO:18)。

此序列已用作中間產物。特定言之，此序列可用作中間產物以建構本文所描述之化合物。在此特定方法中，針對此中間產物之合成將開始於自位置38處之V起始且在I (在N端具有醯基或N-甲基)處終止之固相(以上文所概述之方式)上。一旦建構此序列，位置29處之K就將脫除保護，以便移除正交保護基。隨後，式-X₅-X₆之特定基團可隨後添加至位置29處之K側鏈之ε-胺基。可使用本文所概述之式-X₅-X₆之基團的任何特定側鏈。此類式-X₅-X₆之基團之添加可在肽仍附著至固相時加入。在添加式-X₅-X₆之基團後，可自樹脂釋放肽且將其純化。

分析

以下提供在數種分析中一些上述實例之條件及資料：活體外功能及選擇性、藥物動力學、II型糖尿病、肌肉萎縮、慢性腎臟病(糖尿病性腎病變、高血壓腎病變)及血壓。

活體外功能及選擇性

在基於細胞之cAMP分析中量測CRHR促效活性。在含有補充20 mM HEPES及0.05%乳白蛋白酶水解產物(LAH)之漢克平衡鹽溶液(Hank's Balanced Salt Solution, HBSS, 無酚紅)的分析緩衝液(「分析緩衝液」)中製得測試肽之連續稀釋液。所用之最高濃度在人類CRHR2b中起始於1 μM，而100 μM起始濃度用於人類CRHR1分析。測試肽之1比3稀釋液用於兩種分析中。

受體過度表現之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株用於人類CRHR2b分析。CHO細胞在補充有10%胎牛血清之DMEM中在懸浮條件下於37°C生長且用人類CRHR2b之cDNA構築體(GenBank寄存編號:AF011406.1)短暫轉

染。在轉染四十八小時後，將細胞離心以移除培養基且再懸浮於含有5% DMSO之胎牛血清中。在液氮中將該等細胞冷凍且儲存於瓶中(20×10^6 個細胞/毫升/瓶)。在分析當天，使細胞解凍且再懸浮於補充有20 mM HEPES之30 ml冷培養基中。隨後將細胞離心以移除培養基且用補充有20 mM HEPES之HBSS洗一次。最後，在最後離心之後，使細胞再懸浮於分析緩衝液中。對於各處理，30,000個細胞用於人類CRHR2b分析。

表現內源性人類CRHR1之人類視網膜母細胞瘤細胞株Y79 (ATCC 編號HTB-18)用於人類CRHR1分析。細胞在含有20%胎牛血清及10 mM HEPES之RPMI 1640 (Hyclone，編號SH30255)中懸浮培養生長。將細胞離心以移除培養基且在補充有20 mM HEPES之HBSS中洗一次。使細胞再懸浮於分析緩衝液中且在人類CRHR1分析中每次處理使用20,000個細胞。

將細胞分配於Costar 96孔黑色聚苯乙烯半區域EIA/RIA盤(Corning Incorporated, Corning, NY)中，隨後添加經稀釋之肽，各肽之體積為20 μ L。使用HTRF cAMP Dynamic 2套組(CisBio, Bedford, MA)偵測促效劑誘發之cAMP含量。如製造商所述，在37°C下培育30 min之後，藉由藉助於添加20 μ L d2標記之cAMP，隨後添加20 μ L穴狀化合物標記之抗cAMP抗體使細胞溶解來停止分析。細胞cAMP (由於促效劑刺激)與d2標記之cAMP競爭結合於抗體。在Envision盤式讀數器(Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Waltham, MA)上藉由量測在320 nm下激發之後在620 nm及665 nm下之比率發射進行HTRF偵測。

使用自藉由改變未標記cAMP之濃度進行之相同分析獲得的標準曲線將資料轉化成cAMP之皮莫耳數。藉由對比藉由人類CRHR2b分析之1 μ M

人類UCN2或人類CRHR1分析之1 μM人類UCN1產生之cAMP的量，使用經轉化之皮莫耳cAMP資料計算細胞之最大活化百分比。使用Curve Fitting Tool分析資料以計算ED50。以下顯示於表1中之數值表示在平均值±SEM之後多次操作(操作次數顯示於圓括號中)之平均值。

表1. hCRHR2b及hCRHR1之活體外活性

實例	hCRHR2b	hCRHR1
	平均EC50 (nM)	平均EC50 (nM)
hUCN1	0.81 ± 0.96 (n=14)	7.30 ± 3.65 (n=23)
hUCN2	0.19 ± 0.12 (n=32)	>100000 (n=6)
實例1	2.44 ± 1.36 (n=3)	~10000 (n=5)
實例2	1.20 ± 0.52 (n=4)	>10000 (n=4)
實例3	2.00 ± 1.11 (n=5)	>100000 (n=4)
實例4	1.85 ± 0.51 (n=8)	>100000 (n=4)
實例5	1.01 ± 0.23 (n=8)	33891 ± 16067 (n=4)
實例6	2.50 ± 1.06 (n=8)	>100000 (n=4)
實例7	0.94 ± 0.05 (n=4)	~100000 (n=4)

此等資料表明在cAMP分析中實例1至實例7之化合物具有CRHR2促效活性。此等資料進一步表明實例1至實例7之化合物對CRHR2比CRHR1更具選擇性。

藥物動力學

化合物之血漿濃度藉由LC/MS方法測定。各方法量測完整化合物；肽加連接之時間延長。對於各分析，使用乙腈自100%小鼠、大鼠或猴血漿(25 μl)中萃取化合物及用作內標(IS)之類似物。經離心形成兩個相異層，其中化合物及IS位於上清液層中。將上清液層之等分試樣(80 μl)轉移至含水(150 μl)及甲酸(25 μl)之Thermo蛋白質沈澱盤，隨後混合。將含最終31%乙腈之10%甲酸樣品(10 μl)裝載至Supelco Analytical Discovery

BIO Wide Pore C5-3管柱(5 cm×1 mm, 3 μm)上。將管柱流出物導引至 Thermo Q-Exactive質譜儀中以進行偵測及定量。

向雄性食蟹獼猴投與單次皮下劑量或靜脈內劑量(96.4 nmol/kg)之於 20 mM Tris-HCl緩衝液(pH 7)中之本文所描述的化合物，體積為 1 mL/kg。為進行藥物動力學表徵，在給藥後2小時、6小時、24小時、48小時、72小時、96小時、168小時、240小時、336小時、408小時及504小時自各動物採集血液。

亦向雄性食蟹獼猴投與單次皮下劑量(50 nmol/kg)之於20 mM Tris-HCl緩衝液(pH 8)中之本文所描述的化合物，體積為0.26 mL/kg。為進行藥物動力學表徵，在給藥後3小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、120小時、168小時、192小時、240小時、336小時、408小時及504小時自各動物採集血液。

向雄性史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat)投與單次皮下劑量(50 nmol/kg或150 nmol/kg)之於20 mM Tris-HCl緩衝液(pH 8)中之本文所描述的化合物，體積為0.26 mL/kg或0.77 mL/kg。為進行藥物動力學表徵，在給藥後6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、120小時、144小時、168小時、192小時、240小時、288小時及336小時自各動物採集血液。

向雄性CD-1小鼠投與單次皮下劑量(350 nmol/kg、386 nmol/kg或388 nmol/kg)之於20 mM Tris-HCl緩衝液(pH 7或pH 8)中之本文所描述的化合物，體積為每隻動物0.05 毫升或每隻動物0.06 毫升。為進行藥物動力學表徵，在給藥後6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、120小時及168小時採集血液(101)。

表2： 在向雄性食蟹獼猴單次50 nmol/kg或96.4 nmol/kg皮下給藥之後
個別及平均藥物動力學參數

化合物 (劑量)		T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (奈莫耳/ 公升)	AUC _{0-inf} (小時*奈 莫耳/公升)	CL/F (mL/hr/kg)
實例2 (96.4 nmol/kg)		97	24	1238	237954	0.41
		84	48	1699	245711	0.39
	平均值	91	36	1469	241833	0.40
實例3 (50 nmol/kg)		101	48	441	69880	0.72
		70	24	432	58414	0.86
	平均值	85	36	437	64147	0.79
實例4 (50 nmol/kg)		79	48	333	51829	0.97
		106	24	291	46654	1.07
	平均值	93	36	312	49241	1.02

此表之縮寫：AUC_{0-inf} =自時間0小時至無窮大之曲線下面積，CL/F=清除率/生物可用性，T_{max}=達至最大濃度之時間，C_{max}=最大觀察血漿濃度，T_{1/2}=半衰期。

表3： 在向雄性食蟹獼猴單次96.4 nmol/kg靜脈內給藥之後個別及平均
藥物動力學參數

化合物 (劑量)		T _{1/2} (hr)	C ₀ (奈莫耳/ 公升)	AUC _{0-inf} (小時*奈莫耳/ 公升)	CL (mL/hr/kg)
實例2 (96.4 nmol/kg)		124	3267		0.28
		98	3059		0.36
	平均值	111	3163	305766	0.32

此表之縮寫：AUC_{0-inf} =自時間0小時至無窮大之曲線下面積，CL=清除率，C₀=在時間0時之估計血漿濃度，T_{1/2}=半衰期。

表4： 在向雄性史泊格多利大鼠單次50 nmol/kg或150 nmol/kg皮下給藥之後個別及平均藥物動力學參數

化合物 (劑量)		T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (奈莫耳/公 升)	AUC _{0-inf} (小時*奈莫耳 /公升)	CL/F (mL/hr/kg)
實例2 (150 nmol/kg)		37	24			4.1
		32	24			4.9
		34	24			5.0
	平均	34	24	429	32268	4.7
	SD	3	0	53	3532	0.5
實例3 (50 nmol/kg)		16	12	188		6.2
		14	24	160		7.5
		17	24	141		7.3
	平均	16	20	163	7175	7.0
	SD	1	7	24	784	1.0
實例3 (150 nmol/kg)		16	24	531		6.0
		16	24	496		6.2
		16	24	470		6.4
	平均	16	24	499	24363	6.0
	SD	0	0	31	801	0.0
實例4 (50 nmol/kg)		19	24	126		6.4
		21	24	150		6.6
		20	24	127		7.0
	平均	20	24	134	7513	7.0
	SD	1	0	14	326	0.0
實例4 (150 nmol/kg)		21	24	356		6.8
		20	24	527		5.3
		21	24	482		6.0
	平均	21	24	455	25057	6.0
	SD	0	0	89	3136	1.0

此表之縮寫：AUC_{0-inf} =自時間0小時至無窮大之曲線下面積，CL/F=清除率/生物可用性，T_{max}=達至最大濃度之時間，C_{max}=最大觀察血漿

濃度，T1/2=半衰期。

表5： 在向雄性CD-1小鼠單次皮下給藥之後平均藥物動力學參數

化合物 (劑量)	研究	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (奈莫耳/ 公升)	AUC _{0-inf} (小時*奈莫耳/ 公升)	CL/F (mL/hr/kg)
實例1 (388 nmol/kg)	8296049	16	12	1149	32209	12.1
實例2 (386 nmol/kg)	8296049	20	12	1152	46488	8.3
實例3 (350 nmol/kg)	8323964	14	12	1338	35527	9.9
實例4 (350 nmol/kg)	8315101	18	24	1164	51552	6.8

此表之縮寫：AUC_{0-inf} =自時間0小時至無窮大之曲線下面積，CL/F=清除率/生物可用性，T_{max}=達至最大濃度之時間，C_{max}=最大觀察濃度，T1/2=半衰期。

此等資料表明以上化合物具有適合於每週一次投與或諸如每兩月或每月一次之其他類型之投與的藥物動力學概況。

II型糖尿病

活體內飲食誘發之肥胖(DIO)模型-長期劑量投與

DIO模型表示對胰島素較敏感之糖尿病前期狀態。此等動物在處於高脂肪(60%千卡來自脂肪)飲食12週後，儘管未患糖尿病，但展示胰島素抗性、血脂異常及肝脂肪變性(代謝症候群之所有特徵)(Surwit RS等人, Diet-induced type II diabetes in C57BL/6J mice. Diabetes 37(9): 1163-7 (1988))。此研究之目的在於評估實例4、實例5、實例6及實例7之分子對

空腹葡萄糖、空腹胰島素、體重減輕及機體組成之影響。

在飼養室內22週齡雄性C57BL6小鼠(自6週齡起處於高脂肪飲食，Jackson Laboratories 3800050；Bar Harbor, ME)每籠1隻圈養且使其維持D12492食物(60%豬油高脂肪飲食：Research diets New Brunswick NJ)2週且在實驗開始之前維持正常光循環。使用區組隨機化藉由體重將動物隨機分組為處理組。在實驗第1天稱量及記錄動物及食物。將動物分為兩個相同組且在分開之日開始(資料組合)以簡化研究之數理邏輯。在實驗之第1天(開始)、第4天、第7天、第10天及第13天給予動物於20 mM檸檬酸鹽pH 7中之指定處理之單次皮下注射(s.c.)，體積為10 ml/kg。用類似體積之此溶液注射媒劑對照動物。在研究期間，將溶液保存於在4°C下儲存之無菌加蓋瓶中。各處理臂具有5隻小鼠/組之數目。

自研究第1天至研究第15天，在給藥之前每日稱量動物及其食物。此等資料用以計算體重增加及食物消耗。將動物或含有食物之線架置放於稱重盤中且使天平穩定。記錄重量。

在研究第15天，藉由將動物置放於具有乾淨線架而無食物之乾淨籠內但使其能夠獲取水將其禁食隔夜(約16-18小時)，且在第16天使其經受腹膜內葡萄糖耐受性測試(ipGTT)。此如下進行；切除動物之尾部且採集基線血液及血清樣品(時間0)，且用體積為5 ml/kg之於無菌生理鹽水中之2 g/kg葡萄糖的藥團腹膜內注射動物。其後，在注射後20分鐘、60分鐘及120分鐘時針對胰島素採集血糖及血清樣品。使用Accu-Chek Aviva葡萄糖計(Roche；Indianapolis, IN)量測血糖。使血清樣品在微血球比容離心機中在9000相對離心力(rcf)下離心5分鐘。收集血漿且使用大鼠/小鼠胰島素套組(Mesoscale Discovery)針對胰島素分析血清。使用GraphPad

Prizm軟體(La Jolla, Ca)計算統計顯著性(*=相對於0劑量 $p>0.05$ ；單因子ANOVA鄧尼特事後分析(Dunnett's post hoc))。使用GraphPad Prism軟體(GraphPad Software Inc., La Jolla, CA)計算葡萄糖及胰島素AUC。計算在0與始於資料集中之第一X值且結束於最大X值(自0，梯形法則)之曲線之間的面積。

在研究第1天及研究第15天(在為量測IPGTT進行禁食之前)，使用定量核磁共振EchoMRI分析器(EMR-166-s，EchoMRI；Houston Tx)分析機體組成。在用已知量之芥花油校準分析器之後，將動物置放於量測脂肪及非脂肪(瘦肉)重量(以公克為單位)之分析器中。藉由第15天值減去第1天值計算質量變化。

下表6、表7、表8及表9展示對應於以上各量測之資料。資料表示為算術平均值+SEM。

表6至表9中之資料表明連續15天每三天皮下投與實例4-實例7一次導致以下顯著差異：(1)在與媒劑DIO小鼠相比時總體重減少且機體組成改善(表示為脂肪重量減少，且瘦肉重量無顯著變化)。此外，在連續15天每三天皮下注射時實例4-實例7展示以下顯著差異：(1)空腹血清葡萄糖及血清胰島素減少及(2)葡萄糖耐受性提高(表示為在IPGTT期間葡萄糖及胰島素AUC降低)。當計算空腹血清胰島素降低之ED₅₀時，實例4、實例5及實例6分別產生6.47 nmol/kg、6.23 nmol/kg及16.97 nmol/kg之ED₅₀。

表6. 雄性DIO小鼠之活體內長期劑量投與

實例4

劑量	0 nmol/kg (n=5)	2.4 nmol/kg (n=5)	7.2 nmol/kg (n=5)	24 nmol/kg (n=5)	72 nmol/kg (n=5)	144 nmol/kg (n=5)	ED50 (nmol/kg)
體重變化 (%變化 ±SEM)	3.7 ± 0.66	2.3 ± 1.6	-0.52 ± 1.2	-4.1 ± 1.6*	-15 ± 1.2*	-15 ± 0.98*	29.03
空腹血糖(mg/dL ±SEM)	119 ± 5.6	93 ± 6.4*	80 ± 3.8*	86 ± 4.6*	80 ± 3.8*	78 ± 3.2*	不明確
空腹血清胰島素 (ng/mL ±SEM)	1.4 ± 0.24	1.3 ± 0.08	0.56 ± 0.21	0.52 ± 0.14	0.25 ± 0.15*	0.6 ± 0.4	4.30
在ipGTT期間之血糖AUC (mg/dL × min ⁻¹)	46831 ± 2531	32016 ± 3812*	31918 ± 2396*	31649 ± 2174*	29750 ± 3055*	27984 ± 1481*	不明確
在ipGTT期間之血清胰島素 AUC (ng/mL × min ⁻¹)	285 ± 39	313 ± 22	218 ± 42	205 ± 31	132 ± 14*	118 ± 7.4*	21.13
脂肪重量變化 (g ±SEM)	1.3 ± 0.22	0 ± 0.7	-1 ± 0.45	-2.7 ± 0.63*	-7.8 ± 0.56*	-7.1 ± 0.54*	27.19
瘦肉重量變化 (g ±SEM)	0.3 ± 0.32	1.2 ± 0.21	0.52 ± 0.16	0.84 ± 0.33	0.14 ± 0.19	0.02 ± 0.36	不明確

*-表示與媒劑DIO相比之顯著性(p<0.05)且使用GraphPad Prizm軟體(La Jolla, Ca)藉由單因子ANOVA與

鄧尼特比較來計算

表7. 雄性DIO小鼠之活體內長期劑量投與

實例5

劑量	0 nmol/kg (n=5)	2.4 nmol/kg (n=5)	7.2 nmol/kg (n=5)	24 nmol/kg (n=5)	72 nmol/kg (n=5)	144 nmol/kg (n=5)	ED50 (nmol/kg)
體重變化 (%變化 ±SEM)	3.7 ± 0.66	0.88 ± 2.4	-2.1 ± 0.62	-11 ± 1.4*	-13 ± 1.7*	-13 ± 1.5*	10.22
空腹血糖(mg/dL ±SEM)	119 ± 5.6	86 ± 3.5*	83 ± 2.5*	80 ± 3.9*	80 ± 3.5*	77 ± 3.7*	不明確
空腹血清胰島素 (ng/mL ±SEM)	1.4 ± 0.24	1.1 ± 0.2	0.65 ± 0.1*	0.52 ± 0.21*	0.25 ± 0.09*	0.41 ± 0.12*	6.23
在ipGTT期間之血糖AUC (mg/dL × min ⁻¹)	46831 ± 2531	34313 ± 1608*	30089 ± 2822*	32291 ± 2283*	32768 ± 4860*	26859 ± 1697*	不明確
在ipGTT期間之血清胰島 素AUC (ng/mL × min ⁻¹)	285 ± 39	240 ± 26	167 ± 24	108 ± 21	163 ± 26*	285 ± 39	9.70
脂肪重量變化 (g ±SEM)	1.3 ± 0.22	-0.78 ± 0.87	-2.6 ± 0.33*	-5.8 ± 0.48*	-6.6 ± 0.74*	-6.1 ± 0.89*	6.60
瘦肉重量變化 (g ±SEM)	0.3 ± 0.32	1.3 ± 0.42	1.3 ± 0.48	-0.04 ± 0.29	0.16 ± 0.17	0.49 ± 1.1	不明確

*-表示與媒劑DIO相比之顯著性(p<0.05)且使用GraphPad Prizm軟體(La Jolla, Ca)藉由單因子ANOVA與

鄧尼特比較來計算

表8. 雄性DIO小鼠之活體內長期劑量投與

實例6

劑量	0 nmol/kg (n=5)	2.4 nmol/kg (n=5)	7.2 nmol/kg (n=5)	24 nmol/kg (n=5)	72 nmol/kg (n=5)	144 nmol/kg (n=5)	ED50 (nmol/kg)
體重變化 (%變化±SEM)	5.3±1.1	2.3±1.4	1±1.9	-3.5±0.77*	-9.9±2.3*	-16±0.88*	33.56#
空腹血糖(mg/dL±SEM)	127±4.5	99±3.1*	91±4.3*	95±2.9*	86±4.2*	86±4.5*	未收斂
空腹血清胰島素 (ng/mL ±SEM)	1.4±0.29	1.1±0.22	1.1±0.34	0.6±0.14	0.53±0.21	0.34±0.16	16.97
在ipGTT期間之血糖 AUC (mg/dL × min ⁻¹)	42526 ± 2213	32775 ± 2674	24439 ± 2165*	29473 ± 3180*	29719 ± 3115*	24650 ±1532*	不明確
在ipGTT期間之血清胰島 素AUC (ng/mL × min ⁻¹)	315 ± 39	306 ± 44	230 ± 28	173 ± 22*	115 ± 11*	89 ± 17*	15.49
脂肪重量變化 (g ±SEM)	1.8 ± 0.43	0.34 ± 0.48	-0.79± 0.4.9	-2.8 ± 0.62*	-5.6 ± 0.96*	-8 ± 0.43*	22.33
瘦肉重量變化 (g ±SEM)	0.16 ± 0.2	0.75 ± 0.25	1.1 ± 0.49	0.87 ± 0.16	0.91 ± 0.17	0.53 ± 0.24	不明確

*-表示與媒劑DIO相比之顯著性(p<0.05)且使用GraphPad Prism軟體(La Jolla, Ca)藉由單因子ANOVA與鄧尼特比較來計算。 #-固定至最高劑量之曲線之底部。

表9. 雄性DIO小鼠之活體內長期劑量投與

劑量	實例7	
	0 nmol/kg (n=5)	24 nmol/kg (n=5)
體重變化 (%變化 ±SEM)	3.8± 0.41	-11 ± 1.6*
在ipGTT期間之血糖AUC (mg/dL×min ⁻¹)	46453 ± 883	26495 ± 1399*
在ipGTT期間之血清胰島素AUC (ng/mL × min-1)	423 ± 67	144 ± 17*
空腹血糖(mg/dL ±SEM)	142 ± 6.8	87 ± 3.5*
空腹血清胰島素 (ng/mL ±SEM)	2.3 ± 0.29	0.26± 0.14*

*-表示與媒劑DIO相比之顯著性(p<0.05)且使用GraphPad Prizm軟體(La Jolla, Ca)藉由單因子ANOVA與鄧尼特比較來計算

22 週齡 C57BL6 小鼠 (自 6 週齡起處於高脂肪飲食, Jackson Laboratories 380050; Bar Harbor, ME)如上文所述圈養及處理。使用區組隨機化藉由體重將動物隨機分組為處理組。在實驗第1天稱量及記錄動物及食物。將動物分為三個相同組且在分開之日開始(資料組合)以簡化研究之數理邏輯。在實驗之第1天(開始)、第4天、第7天、第10天及第13天給予動物於20 mM檸檬酸鹽pH 7中之指定處理之單次皮下注射, 體積為10 ml/kg。用類似體積之此溶液注射媒劑對照動物。在研究期間, 將溶液保存於在4°C下儲存之無菌加蓋瓶中。

在研究之第14天(活體內葡萄糖攝取實驗之上午), 將DIO小鼠置放於乾淨籠中且移除食物, 持續4小時。隨後用2%異氟醚將動物麻醉, 且用0.3 mL注射器經眼眶後注射10 μ Ci之 $[^3\text{H}]$ -2-去氧葡萄糖連同指定胰島素劑量或生理鹽水(一起在100 μ l無菌生理鹽水中)。切除尾部頂端且在同位素注射之後2分鐘、5分鐘、10分鐘、15分鐘、20分鐘及30分鐘時, 取一滴血液以藉助於Accu-Chek Aviva葡萄糖計(Roche; Indianapolis, IN)一式三份地量測血糖。此等值表示C_p。在上文所示之相同時間點, 取另外10 μ l血液且置放於肝素管中, 混合且置放於冰上。隨後將5 μ l之肝素化血液轉移至乾淨微量離心管, 且依次添加125 μ l 1 M Ba(OH)₂及125 μ l 1 M ZnSO₄。接著將管混合且置放於冰上。在8000 rcf下將管離心5分鐘。使200 μ l上清液與5 ml閃爍液組合且計數以測定每分鐘之血漿衰變數(DPM)。此等值表示C*_p。

在30分鐘時採集最終血液樣品之後, 隨後藉由頸椎脫位術將動物安樂死且將組織樣品(紅四頭肌(RQ)、白四頭肌(WQ)、比目魚肌、伸趾長肌(EDL))移除及冷凍在液氮中冷卻之夾具之間。在處理以前一直將組織儲

存於-80℃下。為了計數，隨後藉由將重50-100 mg之乾燥組織置放於保持在乾冰上之2 ml 溶解基質D管中處理組織。將1 ml 0.5%過氯酸添加至管中且使用Fastprep-24 (MP Bio, Santa Ana, CA)使組織在設定6.0上均勻化30秒。藉由添加20 µl 5N KOH中和樣品，混合且在4℃下於2000 rcf下離心15分鐘。將300 µl經中和之上清液置放於兩個獨立的乾淨1.5 ml微量離心管中。將300 µl蒸餾水添加至第一管中，同時將150 µl氫氧化鋇(Ba(OH)₂)及150 µl硫酸鋅(ZnSO₄)依次添加至第二管中。隨後將樣品混合且在冰上培育1小時。兩組管隨後均在4℃下於3000 rcf下離心15分鐘。將來自各管之200 µl添加至7 ml閃爍瓶中且隨後添加5 ml閃爍液(Scinti-Safe)。為求DPM，隨後在Beckman閃爍計數器(Beckman-Coulter, Brea CA)中計數小瓶。此等樣品之間的DPM之差值表示C*m。

藉由下式計算對應組織之2-去氧葡萄糖攝取量：

$$R_g = (C^*m) / \int C_p^*/C_p dt$$

R_g=葡萄糖代謝速率(µmol/100g/min)

C*m =在t=30 min時之累積2DG6P(dpm/100 g濕重)

C*p=血漿2DG活性(dpm/ml)

C_p為血漿葡萄糖(mM)

下表10及表11展示對應於以上各量測值之資料。資料表示為算術平均值+SEM。

表10中之資料表明連續14天每三天皮下投與實例7一次導致RQ、WQ及EDL中由次最大胰島素濃度(0.5 U/kg)刺激時肌肉葡萄糖攝取量顯著增加，而比目魚肌中之攝取量與媒劑DIO小鼠之對應值相比未改變。此外，表11中之資料指示連續14天每三天皮下投與實例7一次顯著增加二者EDL

肌肉之組合重量。

表10. 用實例7之分子處理之雄性DIO小鼠中的活體內肌肉葡萄糖攝取量

組織2-去氧葡萄糖攝取量μmol/100g/min							
組	組織	生理鹽水	N	0.5 U/kg	N	5 U/kg	N
媒劑	RQ	3.02±0.22	6	6.378±0.7	5	12.38±2.04	6
實例7	RQ	4.97±0.74	4	13.33±1.36*	12	16.65±1.27	6
媒劑	WQ	2.53±0.24	6	5.66±0.74	6	8.93±0.79	6
實例7	WQ	5.33±1.06	4	8.20±0.96*	12	10.85±0.33	6
媒劑	EDL	2.88±0.21	6	8.93±1.23	6	12.98±1.12	6
實例7	EDL	9.05±1.6*	4	14.59±1.09*	12	15.44±1.62	5
媒劑	比目魚肌	2.27±0.63	6	5.97±1.05	6	13.13±1.66	5
實例7	比目魚肌	2.51±0.32	6	7.22±1.40	12	16.51±1.78	6

*-表示與媒劑DIO相比之顯著性(p<0.05)且使用JMP軟體(V 5.0 ; SAS Institute, Cary, NC)藉由雙因子ANOVA與鄧尼特比較來計算。

表11. 來自用實例7之分子處理之雄性DIO小鼠的活體內肌肉葡萄糖攝取量實驗之組合EDL及比目魚肌重量

	組織	重量(mg)	N
媒劑	比目魚肌	20.88±0.87	17
實例7	比目魚肌	22.42±0.50	18
媒劑	EDL	24.42±1.06	18
實例7	EDL	27.18±0.89*	18

*-表示與媒劑DIO相比之顯著性(p<0.05)且使用GraphPad Prizm軟體 (La Jolla, Ca)藉由單因子ANOVA與鄧尼特比較來計算。

活體內瘦素受體缺陷(C57Bl/6db-/db-)小鼠-長期劑量投與

針對實例1、實例2、實例3及實例4之分子在db/db小鼠(T2D之常用臨床前模型)中進行調查糖尿病功效參數之活體內藥理學研究。此小鼠品

系在瘦素受體內具有基因突變，從而導致瘦素信號傳遞缺乏，瘦素為維持攝食量之重要脂肪細胞激素 (Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*; 14(3):141-8, (1978))。此等小鼠進行正常啮齒動物飲食約3至4週時變得肥胖。其顯示血漿胰島素及血糖提高且展示血糖回應於多種胰島素增敏劑而降低。因此，此研究之目的在於評估提高胰島素敏感性及隨後降低血漿葡萄糖之能力。

在飼養室內5-6週齡雄性db/db (BKS.Cg-+ Lepr^{db} /+ Lepr^{db}/OlaHsd) (Harlan Indianapolis) 小鼠每籠3-4隻圈養且維持水瓶及5008食物 (LabDiet ; St Louis) 2週且在實驗開始之前維持正常光循環。如上在活體內DIO模型-長期劑量投與中所解釋來測定體重、攝食量及其他血清參數之評估，其中例外為各籠動物(3-4隻動物/籠； 2個籠/處理)之平均攝食量。體重變化百分比為在研究結束時自第1天體重之變化百分比。

在研究第1天輕微限制小鼠且使用乾淨刮刀切除尾部。將一滴血置放於葡萄糖試條上且使用accuCheck血糖計(Roche, Indianapolis)分析。隨後藉由區組隨機化基於血糖將動物隨機分組為處理組。給予動物指定處理之單次皮下注射(4天研究)，或實驗每三天一次(在第1天開始；研究第14天及第16天)於20 mM Tris HCl pH 8或20 mM檸檬酸鹽pH 7中給藥，體積為10 ml/kg。用類似體積之此溶液注射媒劑對照動物。在研究期間，將溶液保存於在4℃下儲存之無菌加蓋瓶中。每一研究日(第16天)或各給藥日(研究第14天)在即將向動物給藥時將動物抽血，以如下所述測定血糖。在第4天、第14天或第16天(基於研究時長)量測葡萄糖之後藉由CO₂窒息處死動物。

使用GraphPad Prism軟體(La Jolla, Ca)計算葡萄糖AUC(自0，梯形法則)及統計顯著性(*=相對於0劑量 $p > 0.05$ ；單因子ANOVA鄧尼特事後分析)。

下表12、表13及表14展示對應於以上各量測之資料。資料表示為算術平均值+SEM。

表12中之資料表明實例1-實例3顯著降低在單次注射之後歷經4天所量測之血糖AUC。表12及表13中之資料表明在藉由皮下投與來投與4天(一次注射)或13天(在研究日之第1天、第4天、第7天、第10天及第13天注射)之後實例1-實例3引起體重顯著減少。下表14表明在db/db小鼠體內之16天研究中，實例4顯著降低體重及葡萄糖AUC二者(在研究第1天、第4天、第7天、第10天及第13天給藥)。實例4之顯著葡萄糖及體重降低作用分別產生13.04 nmol/kg及30.16 nmol/kg之計算ED₅₀。

表12. 雄性*db/db*小鼠之活體內長期劑量投與

4天，1次注射

劑量	實例1		實例2		實例3	
	0mg/kg (n=7)	0.6mg/kg (n=7)	0mg/kg (n=6)	0.6mg/kg (n=6)	0mg/kg (n=6)	0.6mg/kg (n=6)
體重變化(%變化±SEM)	0.7 ± 1.2	-5 ± 0.22*	4.5 ± 0.42	-1.9 ± 0.31*	0.23 ± 0.44	-4.7 ± 0.59*
血糖AUC (mg/dL × 天 ⁻¹ ±SEM)	1331 ± 44	910 ± 41*	1235 ± 59	760 ± 24	1185 ± 120	866 ± 48*

*-表示與媒劑相比之顯著性(p<0.05)且使用GraphPad Prism軟體(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA)

藉由單因子ANOVA與鄧尼特事後分析來計算。

表13. 雄性*db/db*小鼠之活體內長期劑量投與

14天，5次注射

劑量	實例1			實例2		
	0mg/kg (n=5)	0.3mg/kg (n=5)	0.6mg/kg (n=5)	0mg/kg (n=5)	0.3mg/kg (n=5)	0.6mg/kg (n=5)
體重變化(%變化±SEM)	14 ± 1.1	11 ± 1.2	2.7 ± 2.2*	14 ± 1.1	6.8 ± 1.3*	9.7 ± 1
血糖AUC (mg/dL × 天 ⁻¹ ±SEM)	5413 ± 386	4705 ± 147	4409 ± 321	5413 ± 386	4762 ± 174	4385 ± 144

*-表示與媒劑相比之顯著性(p<0.05)且使用GraphPad Prism軟體(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA)

藉由單因子ANOVA與鄧尼特事後分析來計算。

表14. 雄性*db/db*小鼠之活體內長期劑量投與

16天，5次注射

劑量	實例4						ED ₅₀ nmol/kg
	0 nmol/kg (n=5)	2.4 nmol/kg (n=5)	7.2 nmol/kg (n=5)	24 nmol/kg (n=5)	72 nmol/kg (n=5)	144 nmol/kg (n=5)	
體重變化(%變化±SEM)	9.3 ± 1.1	9.7 ± 2.3	8.1 ± 1.2	6.0 ± 1.7	6.9 ± 1.0	-3.4 ± 4.6*	不明確
血糖AUC (mg/dL × 天 ⁻¹ ±SEM)	7592 ±303	7270 ± 191	6455 ± 484	5945 ± 621*	5746 ± 424*	5143 ± 199*	14.52

*-表示與媒劑相比之顯著性(p<0.05)且使用GraphPad Prism軟體(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA)藉由單因子ANOVA與鄧尼特事後分析來計算。

此等資料表明本文中所概述之化合物能夠治療II型糖尿病。

慢性腎臟病-高血壓腎病變

涉及手術減少整個腎塊 $\frac{3}{4}$ 之小鼠殘腎模型(「殘餘」)用作高血壓腎臟病之臨床前模型(Kidney Int. 64(1):350-5, (2003))。此模型隨著時間推移導致高血壓及中度白蛋白尿且亦展示與腎小球濾過率(GFR)減小相一致之血清肌酐升高，且因此表示人類慢性腎臟病較晚期(接近3期)。

在8-9週齡雄性129S6小鼠(藉由Taconic, Inc.獲得)身上藉由Taconic, Inc.進行腎塊之手術減少(N=40隻小鼠)或假手術。在手術後15週依據尿白蛋白/肌酐比(ACR)及體重隨機化成8隻殘腎小鼠之5個同等組。在16週齡時開始每週3次皮下給與具有20 mM檸檬酸鹽之0.9%生理鹽水(「生理鹽水對照」)或不同劑量之實例2之化合物(7.2 nmol/kg、24 nmol/kg、72 nmol/kg及144 nmol/kg)，為期2週。

研究持續時間為9週。在給藥2週後，對所有組進行屍檢，其中例外為實例2之144 nmol/kg組，針對ACR繼續監測該組另外7週以確定實例2之化合物對尿ACR之作用的持久性。

對於除實例2之144 nmol/kg組外之所有組，研究之終點為體重、腎臟重量、心臟重量、血清肌酐及尿ACR。對於實例2之144 nmol/kg組，終點為體重及尿ACR。在研究期間無死亡。

在基線及在終末用Metler Toledo天平測定體重。在屍檢時移除心臟及腎臟且在Metler Toledo天平上稱量。在終末在異氟醚麻醉下自眼眶後靜脈竇採集血液(500 μ l)。將凝結血液離心以獲得血清。在Roche Hitachi Modular Analytics P分析器上用來自Roche之試劑分析血清之BUN及肌酐。

以下表15展示對應於以上量測之資料。所展示之資料表示所列參數之算術平均值±SEM。所有資料均表示8隻動物/組之N值。

表15. 在高血壓腎病變之慢性腎臟病模型中體重、心臟重量、腎臟重量、血清BUN及肌酐的活體內量測

參數	假處理組	生理鹽水	7.2 nmol/kg 實例2	24 nmol/kg 實例2	72 nmol/kg 實例2	144 nmol/kg 實例2
初始體重(g)	nd	26.7 ± 0.8	26.0 ± 0.6	26.5 ± 0.9	25.7 ± 0.8	26.3 ± 0.8
最終體重(g)	27.2 ± 0.7	27.9 ± 0.7	25.5 ± 1.2	24.0 ± 0.5 ^a	24.8 ± 0.4 ^a	24.5 ± 0.7 ^a
心臟重量(mg)	142 ± 7 ^a	195 ± 22	172 ± 11	142 ± 4 ^a	151 ± 4 ^a	nd
腎臟重量(mg)	158 ± 4 ^a	206 ± 6	204 ± 12	188 ± 8	195 ± 6	nd
血清BUN (mg/dL)	33 ± 3 ^a	57 ± 4	49 ± 3	44 ± 1 ^a	46 ± 3 ^a	nd
血清肌酐 (mg/dL)	0.128 ± 0.004 ^a	0.261 ± 0.018	0.240 ± 0.010	0.213 ± 0.008 ^a	0.228 ± 0.014	nd

a-指示相對於生理鹽水對照組之顯著差異。

nd-指示未測定。

表15中之資料表明，由於與手術減少之腎塊相關聯之慢性腎臟病，疾病對照相對於假控制展示心臟重量、腎臟重量、血清BUN及血清肌酐之顯著增加。表15中之資料表明實例2之化合物在除7.2 nmol/kg外之所有劑量下均相對於生理鹽水對照顯著減少體重。在24 nmol/kg及72 nmol/kg劑量下實例2之化合物與生理鹽水對照組相比亦顯著降低心臟重量，對腎臟重量不影響。在24 nmol/kg及72 nmol/kg劑量下實例2之化合物與生理鹽水對照組相比亦顯著降低血清BUN且在24 nmol/kg劑量下顯著降低血清肌酐。

為量測尿ACR，對生理鹽水及實例2之化合物之所有劑量在基線(-1週)、1週及2週進行單點尿液採集。亦在4週、6週及9週對實例2之144

nmol/kg劑量採集單點尿液採集。在2 h時段內藉由將小鼠置放於96孔聚丙稀微盤之頂部上以收集其尿來進行單點尿液收集。將所收集之尿置放於冰上、離心且使其經受白蛋白及肌酐分析。

在Roche Hitachi Modular Analytics P分析器上測定尿白蛋白及肌酐。用Roche之Creatinine Plus試劑測定尿肌酐。針對尿白蛋白，修改Roche Microalbumin分析以調整量測小鼠之尿白蛋白之校準曲線。尿白蛋白之分析偵測極限為4.9 mcg/ml。假小鼠無可偵測之尿白蛋白。

表16展示對應於尿ACR之量測之資料。所展示之資料為在各時間點之算術平均值±SEM。每一組存在8隻小鼠。

表16. 在高血壓腎病變之慢性腎臟病模型中白蛋白/肌酐比率(ACR)的活體內量測

	ACR (mcg/mg)					
	-1週	1週	2週	4週	6週	9週
生理鹽水	2205±411	1824±480	1866±720	nd	nd	nd
實例 2 -7.2 nmol/kg	2273±576	1215±321	630±200 ^a	nd	nd	nd
實例 2 -24 nmol/kg	2228±410	636±173 ^a	246±50 ^a	nd	nd	nd
實例 2 -72 nmol/kg	2141±416	1053±230	304±68 ^a	nd	nd	nd
實例 2 -144 nmol/kg	2271±500	889±218	336±85 ^a	266±52	328 ±136	834±412

a-指示相對於生理鹽水對照組之顯著差異。

nd-指示未測定。

表16中之資料表明在殘腎模型中，實例2之化合物相對於生理鹽水對照在24 nmol/kg劑量下早在給藥1週時顯著減少尿ACR且在所有劑量下給藥2週之後顯著減少尿ACR。表16中之資料進一步表明在144 nmol/kg實例2之化合物下之尿ACR降低作用持久且因為在實例2之化合物之給藥停止後作用持續至7週，所以ACR之降低可能並非簡單地起源於血液動力

學。

總體而言，此等資料表明實例2之化合物改善與慢性腎臟病相關聯之在高血壓條件下之腎功能，且相對於未處理對照，降低血清BUN、血清肌酐及尿ACR。

用JMP v.8.0軟體(SAS Institute)分析所有資料。藉由以下進行白蛋白尿(ACR)之統計分析：1)基於對數尺度分析資料以穩定不同處理組間之差異；2)在每一時間點使用ANOVA及鄧尼特t檢驗在JMP v.8.0中進行資料分析。藉由利用經對數轉換之資料(若資料偏斜)的ANOVA及學生未配對t檢驗評估所有其他資料。在分析之前移除統計離群值。將p值 < 0.05視為統計顯著的。

此資料表明本文中所概述之化合物能夠治療由高血壓腎病變所導致之慢性腎臟病。

慢性腎臟病-高血壓腎病變

涉及手術減少整個腎塊 $\frac{3}{4}$ 之小鼠殘腎模型(「殘餘」)用作高血壓腎臟病之臨床前模型(Kidney Int. 64(1):350-5, (2003))。此模型隨著時間推移導致高血壓及中度白蛋白尿且亦展示與腎小球濾過率(GFR)減小相一致之血清肌酐升高，且因此表示人類慢性腎臟病較晚期(接近3期)。

在9-10週齡雄性129S6小鼠身上藉由Taconic, Inc.進行腎塊之手術減少(N=32隻小鼠)(藉由Taconic, Inc.獲得)。在手術後17週依據尿白蛋白/肌酐比(ACR)及體重隨機化成8隻殘餘腎臟小鼠之4個同等組。在手術後18週時開始每週3次皮下給藥注射用0.9%生理鹽水(「生理鹽水對照」)或不同劑量之實例4之化合物(2.6 nmol/kg、7.2 nmol/kg、24 nmol/kg，批號BCA-BE03935-019)。

研究持續時間為8週。使用間歇給藥策略，因為僅在頭兩週期間投與實例4且隨後再次在研究之第四週期間投與，因此在研究期間存在其中動物不暴露於實例4之時段。執行此策略以確定實例4之化合物對白蛋白尿之作用僅僅受血液動力學驅動或是對腎功能存在較長持續作用。

對於所有組，研究之終點為體重、腎臟重量、心臟重量、白蛋白尿、血清肌酐及針對骨盆擴張、腎小管變化、腎小管蛋白質、腎小管再生、腎小球變化、間質發炎、間質纖維化、馬森得分(Masson's score)及PAS得分之腎病理得分。在研究期間，實例4之2.6 nmol/kg給藥組中存在一例死亡。

在基線及在終末用Metler Toledo天平測定體重。在屍檢時移除心臟及腎臟且在Metler Toledo天平上稱量。在終末在異氟醚麻醉下自眼眶後靜脈竇採集血液(500 µl)。將凝結血液離心以獲得血清。在Roche Hitachi Modular Analytics P分析器上用來自Roche之試劑分析血清肌酐。

下表17展示對應於以上量測之資料。所展示之資料表示所列參數之算術平均值±SEM。所有資料均表示7-8隻動物/組之N值。

表17. 在高血壓腎病變之慢性腎臟病模型中體重、心臟重量、腎臟重量及血清肌酐的活體內量測

參數	生理鹽水	2.6 nmol/kg 實例4	7.2 nmol/kg 實例4	24 nmol/kg 實 例4
初始體重(g)	29.7 ± 0.8	32.3 ± 0.9	30.1 ± 1.0	30.6 ± 0.6
最終體重(g)	30.9 ± 0.8	31.8 ± 1.1	29.8 ± 1.0	31.6 ± 0.6
心臟重量(mg)	239 ± 17	203 ± 8	203 ± 10	205 ± 8
腎臟重量(mg)	289 ± 9	280 ± 13	277 ± 14	310 ± 8
血清肌酐(mg/dL)	0.224 ± 0.010	0.220 ± 0.013	0.201 ± 0.008	0.188 ± 0.013 ^a

a-指示相對於生理鹽水對照組之顯著差異

表17中之資料表明實例4之化合物對體重、心臟重量或腎臟重量無顯著影響，而在實例4之化合物下存在心臟重量降低之趨勢。在24 nmol/kg劑量下實例4之化合物相對於生理鹽水組顯著減少血清肌酐。

白蛋白尿之量測

為量測尿白蛋白/肌酐比(ACR)，對生理鹽水及所有實例4劑量組在基線、1週、2週、4週、6週及8週進行單點尿液採集。在2 h時段內藉由將小鼠置放於96孔聚丙稀微盤之頂部上以收集其尿來進行單點尿液收集。將所收集之尿置放於冰上、離心且使其經受白蛋白及肌酐分析。

在Roche Hitachi Modular Analytics P分析器上測定尿白蛋白及肌酐。用Roche之Creatinine Plus試劑測定尿肌酐。針對尿白蛋白，修改Roche Microalbumin分析以調整量測小鼠之尿白蛋白之校準曲線。

表18展示對應於白蛋白尿之量測之資料。所展示之資料為在各時間點之算術平均值±SEM。每一組存在9-10隻小鼠。

表18. 為期8週之在高血壓腎病變之慢性腎臟病模型中白蛋白/肌酐比率(ACR)之活體內量測

	ACR (mcg/mg)					
	-1週	1週	2週	4週	6週	8週
生理鹽水	1586±242	909±232	1296±437	1992±585	2415±732	2902±1236
在2.6 nmol/kg下之實例4	1617±429	618±147	254±98 ^a	245±121 ^a	358±143 ^a	687±108
在7.2 nmol/kg下之實例4	1599±298	540±188	206±41 ^a	176±110 ^a	169±17 ^a	479±87 ^a
在24 nmol/kg下之實例4	1792±728	415±77	123±35 ^a	73±22 ^a	175 ± 73 ^a	278±161 ^a

a-指示相對於生理鹽水對照組之顯著差異。

表18中之資料表明在殘腎模型中，在所有劑量下實例4之化合物相對於生理鹽水對照顯著減少白蛋白尿。表18中之資料進一步表明，早在實例4之化合物給藥1週時，相對於生理鹽水對照組，對白蛋白尿存在劑量依賴

性作用，其導致僅在以實例4之化合物之最高劑量給藥2週後白蛋白尿即恢復接近正常值。資料進一步表明，因為基於實例4之化合物之藥物動力學特性，在實例4之化合物不再存在之第6週及第8週時間點實例4對白蛋白尿之作用持續，所以該作用可能並非簡單地起源於血液動力學。

總體而言，此等資料表明實例4之化合物改善在高血壓條件下之腎功能，且降低與慢性腎臟病相關聯之血清肌酐及白蛋白尿。

腎病理

在研究終末時移除殘腎，固定在福馬林(formalin)中且根據標準方法處理以進行石蠟切片。由委員會認證病理學家針對腎病變評估腎臟切片。使用以下量表將腎小管蛋白質、腎小管再生、腎小球硬化、腎小球周圍纖維化/發炎、間質發炎及間質纖維化半定量評分：無(0)、微小(1)、輕度(2)、中度(3)、顯著(4)及嚴重(5)。用H&E、馬森三色(Masson's Trichrome)及PAS染色切片獲得病理學評分。

表19展示對應於腎病理之量測之資料。所展示之資料為各參數之算術平均值± SEM。每一組存在7-8隻小鼠。

表19. 高血壓慢性腎臟病模型中腎病理之活體內量測

參數	生理鹽水	實例4 2.6 nmol/kg	實例4 7.2 nmol/kg	實例4 24 nmol/kg
腎小管蛋白質	1.3 ± 0.3	0.4 ± 0.2 ^a	0.1 ± 0.1 ^a	0.0 ± 0.0 ^a
腎小管再生	1.4 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.6 ± 0.2 ^a	0.3 ± 0.2 ^a
腎小球硬化	1.3 ± 0.4	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.3 ± 0.2 ^a
腎小球周圍纖維化/ 發炎	1.1 ± 0.4	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2
間質纖維化	1.6 ± 0.3	1.0 ± 0.0 ^a	0.9 ± 0.1 ^a	0.8 ± 0.2 ^a
間質發炎	1.3 ± 0.4	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.2 ^a

a-指示相對於生理鹽水對照組之顯著差異。

表19中之資料表明在殘腎模型中，對於腎小管蛋白質及間質纖維化，實例4之化合物相對於生理鹽水對照在所有劑量下顯著減少腎病理。表19中之資料進一步表明實例4之化合物相對於生理鹽水對照組在最高劑量下展示腎小管再生、腎小球硬化及間質發炎顯著降低。此等資料表明在此模型中在實例4之化合物下腎功能改善，伴隨腎結構顯著改善與因高血壓腎病所致之腎病理減少。

統計方法

使用R軟體，藉由將階層羅吉特模型(ordered logit model)擬合分類得分且隨後對比不同處理組之間的差異，在統計學上評估病理學資料。藉由以下用R軟體進行白蛋白尿(ACR)之統計分析：1)基於對數尺度分析資料以穩定不同處理組間差異；2)使用混合模型進行資料分析，其中處理組、時間及其相互作用作為模型項，加基線ACR包括為共變數；3)在不同時間來自各動物之觀察視為使用CS共變數結構之重複量測；及4)未針對多個測試調節檢驗p值。用JMP v.8.0軟體(SAS Institute)，藉由利用對數轉換之資料的ANOVA及學生未配對t檢驗評估所有其他資料。在分析之前移除統計離群值。將p值 < 0.05視為統計顯著的。

此資料表明本文中所概述之化合物能夠治療由高血壓腎病變所導致之慢性腎臟病。

在SHR模型中長效尿皮質素2對血壓調節之作用

為採集血壓及心率資料，將Data Science International發射器(TA11PA-C40)植入雄性自發性高血壓大鼠(SHR/NCrl, Charles River Laboratories, Inc.)。使所有SHR均能夠在實驗起始之前至少2週自手術植入程序中恢復。在監測階段期間(第-1天至第21天)，藉助於SHR個別棲息

籠中清醒、自由活動及不受干擾之SHR體內的無線電發射器連續監測心臟血管參數(平均動脈壓力、收縮及舒張壓力及心率)。來自DSI遙測植入物之遙測資料隨後轉換為經校準之類比信號，該類比信號輸入至商業生產之資料獲取及分析系統(PONEMAH)。所有大鼠均單獨圈養在溫度及濕度控制之房間中且維持12小時光/暗循環。

根據在開始給藥之前7天所採集之平均動脈血壓(MAP)將SHR隨機分組。藉由皮下注射(在第1天、第4天、第8天及第11天)向大鼠投與媒劑(20 mM Tris-HCl緩衝液，pH8.0)或實例4之化合物之4種劑量(2.4 nmol/kg、7.2 nmol/kg、24 nmol/kg、72 nmol/kg)中的一者，每週兩次，為期2週。另外採集一週血壓資料以評估在取消實例4處理之後的血壓反應。

實例4之化合物劑量依賴性地降低血壓(表21、表22)。在給藥後24小時實現最大MAP降低。如對比在第1天之第1次注射與在第11天之第4次注射之表中所表明，實例4之化合物之血壓降低作用隨著重複給藥減弱。在取消實例4之化合物之後，所有處理組中之血壓水準均恢復且未不同於媒劑組。

下表20展示時段(1-68小時)及時段(241-332小時)之AUC結果與P值。

表20：在第一次給藥(第1天)後歷經68小時之AUC及在最後一次給藥(第11天)後歷經92小時之AUC的單因子ANCOVA

		LS平均值		差值		
天數	處理	評估值	標準誤差	評估值	標準誤差	經調節之p值
1 (1-68小時)	7.2 nmol/kg TA1	9313.8	103.17	-732.1	146.26	<.0001
	72 nmol/kg TA1	8829.7	109.22	-1216.2	150.10	<.0001
	對照	10045.9	102.28			

11 (241-332/小時)	7.2 nmol/kg TA1	13271.5	127.15	-484.7	180.26	0.0385
	72 nmol/kg TA1	12971.8	134.60	-784.4	184.98	0.0007
	對照	13756.2	126.06			

表21：在媒劑或實例4之化合物之第1次或第4次注射之後的MAP。N=7-8/組。小時指示在第1天或第11天之對應注射後的時間。

處理	在第1天注射後之MAP					
	1-24小時		26-48小時		50-68小時	
	平均值	標準 誤差	平均值	標準 誤差	平均值	標準 誤差
對照	149.9	3.4	149.3	2.4	147.3	3.3
72 nmol/kg	128.6	2.3	130.4	3.5	143.1	4.0
24 nmol/kg	137.6	3.3	131.8	2.5	137.2	2.3
7.2 nmol/kg	140.1	4.2	140.6	3.4	144.3	4.0
2.4 nmol/kg	149.0	2.5	147.6	3.1	148.6	2.8

處理	在第11天注射後之MAP (平均值±sem)					
	1-24小時		26-48小時		50-68小時	
	平均值	標準 誤差	平均值	標準 誤差	平均值	標準 誤差
對照	150.0	3.7	151.4	2.8	149.6	2.5
72 nmol/kg	139.3	2.6	142.3	1.9	145.0	2.7
24 nmol/kg	142.9	2.3	145.1	2.0	145.1	1.4
7.2 nmol/kg	146.2	3.8	148.1	3.8	148.8	4.6
2.4 nmol/kg	151.4	2.6	153.0	2.6	151.7	3.1

表22：在第1次注射(第1天)或在第4次注射(第11天)後歷經68小時之AUC的單因子ANCOVA，其中基線AUC (歷經22小時)作為共變數且藉由鄧尼特檢驗對比各處理與媒劑。

		LS平均值		與對照之差值		
天數	處理	評估值	標準誤差	評估值	標準誤差	經調節之p值
1 (1-68小時)	對照	10045.9	102.28			
	72 nmol/kg	8829.7	109.22	-1216.2	150.1	<.0001
	24 nmol/kg	9180.3	109.89	-865.6	149.27	<.0001
	7.2 nmol/kg	9313.8	103.17	-732.1	146.26	<.0001
	2.4 nmol/kg	9935.2	101.91	-110.6	144.29	0.8613
11 (1-68小時)	對照	10141.8	95.82			
	72 nmol/kg	9432.6	102.32	-709.3	140.62	<.0001
	24 nmol/kg	9778.3	102.95	-363.5	139.84	0.0472
	7.2 nmol/kg	9732.8	96.66	-409	137.03	0.019
	2.4 nmol/kg	10180.7	95.47	38.9	135.18	0.9954

表20-表22中之資料及表20中之統計結果表明實例4之化合物在第一次注射之後劑量依賴性地降低血壓。在給藥後24小時實現最大MAP降低。在取消實例4之化合物之後，所有處理組中之MAP均在336小時時恢復且未不同於媒劑組。

藉由在第一次給藥(第1天)後歷經68小時之AUC及在最後一次給藥(第11天)後歷經92小時之AUC的單因子ANCOVA使用SAS軟體在統計學上評估MAP資料。

慢性腎臟病-糖尿病性腎病變

單側腎切除之db/db腺相關病毒(AAV)腎素模型表示一種伴隨由AAV腎素轉殖基因驅動之高血壓之進行性糖尿病性腎病模型(Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 309(5):R467-74, (2015))。此模型展現隨著時間推移逐漸升高之明顯白蛋白尿且亦展示腎小球濾過率(GFR)減小，且因此表示人類糖尿病性腎病變較晚期(接近3-4期)。

在C57BLKS/J背景(獲自Harlan Laboratories)上之雌性db/db小鼠之單側腎切除(UniNx)手術由Harlan Laboratories在4週齡時進行，其中移除右側腎臟以加速糖尿病腎臟病。接收5週齡動物且圈養於微型隔離籠中，每籠3隻小鼠且處於12小時光/暗循環。給所有db/db小鼠隨意餵食Purina特殊飲食5008且允許其自由獲得經熱壓處理之水。

使小鼠適應7週之後經由眼眶後靜脈竇經靜脈內投與AAV腎素(5×10^9 GC)以誘發持續性高血壓。在15週齡時(基於觀察，在此模型中形成腎病及病理學之時刻)根據尿白蛋白/肌酐比(ACR)、血糖及體重隨機化為12隻生理鹽水對照小鼠及33隻小鼠之2個組以接受賴諾普利處理。

在16週齡時開始用賴諾普利(30 mg/L)給藥。在賴諾普利處理2週之後，根據尿ACR、血糖及體重將33隻小鼠隨機分組為4個組(9隻小鼠之一個組及8隻小鼠之3個組)。

在18週齡時開始以每次注射0.2 mL向接受賴諾普利處理之UniNx db/db AAV腎素小鼠之4個組皮下給與注射用0.9%生理鹽水(「鹽水對照」，N=9)或不同劑量之實例4 (7.2、24或72 nmol/kg，N=8/劑量)且每週3次，持續12週。為偵測白蛋白及肌酐，用Roche Hitachi Modular Analytics P分析器與Roche試劑量測尿中之白蛋白及肌酐。

在研究過程中，生理鹽水疾病對照組中存在6例死亡，賴諾普利加生理鹽水組中2例死亡，賴諾普利加7.2 nmol/kg實例4組中1例死亡，賴諾普利加24 nmol/kg實例4組中3例死亡及賴諾普利加72 nmol/kg實例4組中3例死亡。

對於所有組，所量測之參數為體重、腎臟重量、心臟重量、尿白蛋白/肌酐比、血清肌酐及針對腎小球膜基質擴張、腎小球纖維化、腎小管

再生、間質發炎及間質纖維化之腎病理得分。

在15週齡及27週齡時，自尾部靜脈獲得來自所有UniNx db/db AAV腎素小鼠之血液(30 μL至50 μL)且將其滴至Precision PCx血糖感測器電極條 (Abbott Laboratories) 上以使用 MediSense Precision PCx 血糖儀 (Abbott Laboratories)測定血糖。血糖資料用以將UniNx db/db小鼠分成同等組。在基線及在終末用Metler Toledo天平測定體重。在屍檢時移除心臟及腎臟且在Metler Toledo天平上稱量。在終末在異氟醚麻醉下自眼眶後靜脈竇採集血液(500 μl)。將凝結血液離心以獲得血清。在Roche Hitachi Modular Analytics P分析器上用來自Roche之試劑分析血清肌酐。

下表23展示對應於體重、血糖、腎臟重量、心臟重量及血清肌酐之量測之資料。所展示之資料表示所列參數之算術平均值±SEM。所有資料表示除生理鹽水對照組(N=6-12)以外之5-8隻動物/組之N值。

表23. 在12週之後慢性腎臟病糖尿病性腎病變模型中體重、血糖、腎臟重量、心臟重量及血清肌酐之活體內量測

參數	生理鹽水	賴諾普利加生理鹽水	賴諾普利加7.2 nmol/kg實例4	賴諾普利加24 nmol/kg實例4	賴諾普利加72 nmol/kg實例4
初始體重(g)	62.3 ± 0.9	61.6 ± 2.3	66.7 ± 1.2	62.5 ± 1.2	62.0 ± 1.8
最終體重(g)	56.0 ± 4.6	61.8 ± 4.9	68.8 ± 2.5 ^a	59.1 ± 2.3	59.4 ± 4.3
初始血糖 (mg/dL)	339 ± 29	444 ± 48	333 ± 38	461 ± 19	455 ± 26
最終血糖 (mg/dL)	202 ± 22 ^b	466 ± 71	222 ± 15 ^b	362 ± 55	260 ± 81 ^b
腎臟重量 (mgs)	394 ± 22	392 ± 17	371 ± 18	345 ± 4	319 ± 13 ^{a b}
心臟重量 (mgs)	326 ± 32	227 ± 26 ^a	278 ± 12	231 ± 17 ^a	255 ± 13 ^a

血清肌酐 (mg/dL)	0.188 ± 0.020	0.130 ± 0.070 ^a	0.141 ± 0.009	0.118 ± 0.010 ^a	0.348 ± 0.144 ^b
-----------------	---------------	----------------------------	---------------	----------------------------	----------------------------

a-指示相對於生理鹽水對照組之顯著差異。

b-指示相對於單獨賴諾普利組之顯著差異。

表23中之資料表明生理鹽水對照組在研究過程期間由於腎素轉殖基因之影響體重減輕，而添加賴諾普利防止對體重之此影響。添加至賴諾普利中之劑量為7.2 nmol/kg之實例4化合物相對於生理鹽水對照組顯著增加體重。生理鹽水對照組中之體重減輕亦引起在研究結束時血糖減少，而賴諾普利顯著防止對血糖之此影響。將劑量為7.2 nmol/kg及72 nmol/kg之實例4添加至賴諾普利相對於單獨賴諾普利組引起血糖顯著減少。單獨賴諾普利相對於生理鹽水對照組不影響腎臟重量，而將劑量為72 nmol/kg之實例4之化合物添加至賴諾普利相對於生理鹽水對照組及單獨賴諾普利組引起腎臟重量顯著減少。賴諾普利單獨處理以及將實例4之化合物(24 nmol/kg及72 nmol/kg)添加至賴諾普利相對於生理鹽水對照組引起心臟重量顯著減少。將劑量為24 nmol/kg之實例4之化合物添加至賴諾普利以及單獨賴諾普利相對於生理鹽水對照組引起血清肌酐顯著減少。將劑量為72 nmol/kg之實例4之化合物添加至賴諾普利相對於單獨賴諾普利組引起血清肌酐顯著增加。

藉由在2-4小時時段收集尿之單點收集方法來收集尿。將個別小鼠置放於96孔聚丙烯微培養盤頂部且隨後用具有呼吸孔但不可獲得食物或水之塑膠玻璃(Plexiglas)腔室覆蓋。在時段結束時，用微量吸管自盤移除尿且將其置放於冰上、離心且使其經受白蛋白及肌酐分析。在Roche Hitachi Modular Analytics P分析器上測定尿白蛋白、肌酐及葡萄糖。用Roche之Creatinine Plus 試劑測定尿肌酐。針對尿白蛋白，修改Roche

Microalbumin分析以調整量測小鼠之尿白蛋白之校準曲線。白蛋白尿定義為白蛋白/肌酐比(ACR)。

下表24展示對應於白蛋白尿之量測之資料。所展示之資料為在各時間點之算術平均值± SEM，該時間點以用實例4之化合物處理之週數給出。除生理鹽水組(N=5-12)以外，在時間點上每組6-8隻小鼠。

表24. 為期12週之在慢性腎臟病糖尿病性腎病變模型中白蛋白/肌酐比(ACR)之活體內量測

用實例4處理之週數	生理鹽水	賴諾普利加生理鹽水	賴諾普利加7.2 nmol/kg實例4	賴諾普利加24 nmol/kg實例4	賴諾普利加72 nmol/kg實例4
0	25385 ± 3804	15203 ± 2835	15724 ± 2826	14329 ± 2306	15086 ± 2722
1	43984 ± 6671	16491 ± 3362	16336 ± 2761 ^a	13219 ± 2137 ^a	14706 ± 2352 ^a
2	51871 ± 9107	16160 ± 4162 ^a	7095 ± 1170 ^{ab}	3612 ± 218 ^{ab}	5918 ± 741 ^{ab}
3	47313 ± 8939	13069 ± 3295 ^a	9745 ± 1416 ^a	9735 ± 2066 ^a	9098 ± 1359 ^a
6	41647 ± 5750	11584 ± 3132 ^a	4164 ± 1271 ^{ab}	3880 ± 713 ^{ab}	4783 ± 769 ^{ab}
8	49725 ± 5663	12484 ± 4626 ^a	19633 ± 8562 ^a	11852 ± 7132 ^a	6156 ± 1165 ^a
10	63009 ± 8448	20429 ± 4998 ^a	13192 ± 5454 ^a	5029 ± 1473 ^{ab}	7935 ± 1029 ^{ab}
12	38176 ± 6750 ^c	19075 ± 6268 ^a	26527 ± 8454 ^a	7372 ± 3934 ^{abc}	6257 ± 1649 ^{ab c}

- a-指示相對於生理鹽水對照組之顯著差異。
- b-指示相對於賴諾普利加生理鹽水組之顯著差異。
- c-指示在組內自第0週至第12週之顯著差異。

表24中之資料表明在起始實例4之化合物時(第0週)所有UniNx db/db AAV腎素組中均存在顯著白蛋白尿。表24中之資料展示在給與實例4之化合物之前為期2週之賴諾普利處理相對於第0週時之生理鹽水對照組展示降低白蛋白尿之趨勢。所有ACR值之整體統計對比展示，相對於生理鹽水組，針對ACR，所有賴諾普利組均顯著改善。在24 nmol/kg及72 nmol/kg之劑量下添加至賴諾普利之實例4之化合物相對於單獨賴諾普利整體展示

進一步顯著降低ACR作用。劑量為24 nmol/kg及72 nmol/kg之實例4之化合物在第12週時相對於在第0週時之對應基線值亦展示ACR顯著降低，而生理鹽水組在此時間展示顯著增加且單獨賴諾普利無顯著影響。

腎病理之量測

在研究終末時移除腎，固定在福馬林中且根據標準方法處理以進行石蠟切片。由委員會認證病理學家針對腎病變評估腎臟切片。此糖尿病模型中之主要腎病理為腎小球及間質纖維化之增加以及間質發炎之增加。使用以下量表將腎病理半定量評分：無(0)、微小(1)、輕度(2)、中度(3)、顯著(4)及嚴重(5)。使用H&E、馬森三色及PAS染色切片獲得病理學得分。

下表25展示對應於腎病理之量測之資料。所展示之資料表示所列參數之算術平均值±SEM。所有資料均表示4-7隻動物/組之N值。

表25. 在12週之後慢性腎臟病糖尿病性腎病變模型中腎病理之活體內量測

參數	生理鹽水	賴諾普利加生理鹽水	賴諾普利加7.2 nmol/kg實例4	賴諾普利加24 nmol/kg實例4	賴諾普利加72 nmol/kg實例4
腎小球膜基質擴張	3.8 ± 0.3	2.1 ± 0.1 ^a	1.2 ± 0.2 ^{ab}	1.4 ± 0.2 ^{ab}	1.6 ± 0.2 ^a
腎小球纖維化	2.8 ± 0.3	1.4 ± 0.2 ^a	1.3 ± 0.2 ^a	1.0 ± 0.0 ^a	1.0 ± 0.3 ^a
腎小管再生	3.3 ± 0.5	2.0 ± 0.2 ^a	1.0 ± 0.0 ^{ab}	1.0 ± 0.3 ^{ab}	1.0 ± 0.3 ^{ab}
間質發炎	2.3 ± 0.3	1.1 ± 0.3 ^a	0.3 ± 0.2 ^{ab}	0.2 ± 0.2 ^{ab}	0.2 ± 0.2 ^{ab}
間質纖維化	2.5 ± 0.3	2.0 ± 0.3	1.0 ± 0.0 ^{ab}	1.2 ± 0.2 ^a	1.2 ± 0.2 ^a

a-指示相對於生理鹽水對照組之顯著差異。

b-指示相對於賴諾普利加生理鹽水組之顯著差異。

表25中之資料表明賴諾普利加生理鹽水處理相對於生理鹽水對照組顯著降低除間質纖維化外之所有腎病理學參數。表25中之資料表明賴諾普

利加實例4之化合物相對於生理鹽水對照組顯著降低腎病理學所有參數。表25中之資料進一步表明在實例4之至少一種劑量中之最小值下賴諾普利加實例4之化合物相對於賴諾普利加生理鹽水組顯著降低腎小球膜基質擴張、腎小管再生、間質發炎及間質纖維化之腎病理。

總體而言，此等資料表明在此糖尿病性腎病變模型中用賴諾普利加實例4之化合物處理所獲得之腎功能改善伴隨腎結構之顯著改善與由糖尿病高血壓腎病所致之主要腎病理之降低。此等資料表明實例4之化合物能夠治療由糖尿病及高血壓所導致之慢性腎臟病。

使用R軟體，藉由將階層羅吉特模型擬合分類得分且隨後對比不同處理組之間的差異，在統計學上評估病理學資料。藉由以下用R軟體進行蛋白尿(ACR)之統計分析：1)基於對數尺度分析資料以穩定不同處理組間差異；2)使用混合模型進行資料分析，其中處理組、時間及其相互作用作為模型項，加基線ACR包括為共變數；3)在不同時間來自各動物之觀察視為使用CS共變數結構之重複量測；及4)未針對多個測試調節檢驗p值。用JMP v.8.0軟體(SAS Institute)，藉由利用經對數轉換之資料的ANOVA及學生未配對t檢驗評估所有其他資料。在分析之前移除統計離群值。將p值 < 0.05 視為統計顯著的。

此資料表明本文中所概述之化合物能夠治療由高血壓腎病變所導致之慢性腎臟病。

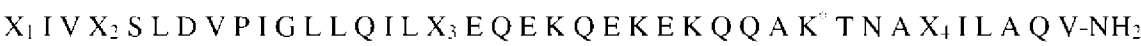
如上文所提及，表1提供實例1-實例7之化合物之hCRHR2b的活體外活性(以及hUCN1及hUCN2之此資料)。下表26提供實例9之化合物之cAMP分析中的hCRHR2b。此資料進一步展示此類化合物在cAMP分析中具有CRHR2促效活性。

表26

化合物編號	hCRHR2b 平均EC50 (nM)
21	5.25 (n=2)
22	1.20 (n=2)
23	17.9 (n=2)
24	25.3 (n=2)
25	63.5 (n=2)
26	15.62 (n=2)
27	31.54 (n=2)
28	83.2 (n=2)
29	64.7 (n=2)
30	12.4 (n=2)
31	3.20 (n=2)
32	9.18 (n=2)
33	8.68 (n=2)
34	4.54 (n=2)
35	404 (n=2)
36	330.9 (n=2)
37	24.09 (n=2)
38	2.33 (n=2)
39	26.99 (n=2)
40	55.86 (n=4)
41	207.0 (n=4)
42	500.2 (n=2)
43	12.56 (n=4)
44	13.37 (n=2)
45	27.69 (n=4)
46	11.67 (n=4)
47	4.56 (n=5)
48	3.61 (n=5)
49	2.86 (n=2)
50	3.56 (n=2)
51	2.42 (n=2)
52	1.16 (n=2)
53	4.01 (n=2)
54	4.26 (n=2)
55	1.51 (n=2)
56	1.17 (n=3)
57	3.65 (n=2)
58	3.79 (n=2)
59	2.62 (n=2)
60	2.55 (n=4)
61	2.50 (n=2)
62	4.50 (n=2)
63	1.30 (n=2)
64	1.63 (n=2)
65	1.24 (n=2)
66	1.45 (n=2)

編號實施例：

1. 一種化合物，其具有下式：



其中X₁表示I殘基在N端藉由乙醯化或甲基化修飾；其中X₂係L或T；其中X₃係L或I；其中X₄係Q或E；且其中在位置29處之K^{*}藉由用式-X₅-X₆之基團結合於K側鏈之ε-胺基而修飾，其中

X_5 係選自由以下組成之群：

一至四個胺基酸、一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分及一至四個胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合，

X_6 係 C_{14} - C_{24} 脂肪酸(SEQ ID NO:16)，

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如編號實施例1之化合物或鹽，其中 X_5 係選自由以下組成之群：一至四個E或 γ E胺基酸、一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分及一至四個E或 γ E胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合。

3. 如編號實施例2之化合物或鹽，其中 X_5 為一至四個E或 γ E胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合。

4. 如編號實施例3之化合物或鹽，其中 X_5 為兩個至四個 γ E胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合。

5. 如編號實施例1至4之化合物或鹽，其中 X_5 為兩個 γ E胺基酸與兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合。

6. 如編號實施例1至5中任一編號實施例之化合物或鹽，其中 X_6 為式 $CO-(CH_2)_x-CO_2H$ 之直鏈脂肪酸，其中x為16、18或20。

7. 如編號實施例1至6中任一編號實施例之化合物或鹽，其中該式 $-X_5-X_6$ 之基團為 $([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)_2-(\gamma E)_2-CO-(CH_2)_x-CO_2H$ ，其中x為16或18。

8. 根據編號實施例1至7中任一編號實施例之化合物或鹽，其中該末端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺。

9. 根據編號實施例1至8中任一編號實施例之化合物或鹽，其中 X_1 表示I殘基在N端藉由乙醯化修飾； X_2 係L； X_3 係L； X_4 係Q；且該式- X_5 - X_6 之基團為([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γ E) $_2$ -CO-(CH $_2$) $_x$ -CO $_2$ H，其中x為16或18 (SEQ ID NO:17)。

10. 根據編號實施例9中任一編號實施例之化合物或鹽，其中x為18 (SEQ ID NO:2)。

11. 根據編號實施例9中任一編號實施例之化合物或鹽，其中x為16 (SEQ ID NO:1)。

12. 根據編號實施例1至8中任一編號實施例之化合物或鹽，其中 X_1 表示I殘基在N端藉由甲基化修飾； X_2 係L； X_3 係L； X_4 係Q；且該式- X_5 - X_6 之基團為([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γ E) $_2$ -CO-(CH $_2$) $_{18}$ -CO $_2$ H (SEQ ID NO:4)。

13. 根據編號實施例1至8中任一編號實施例之化合物或鹽，其中 X_1 表示I殘基在N端藉由甲基化修飾； X_2 係L； X_3 係L； X_4 係Q；且該式- X_5 - X_6 之基團為([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γ E) $_2$ -CO-(CH $_2$) $_{16}$ -CO $_2$ H (SEQ ID NO:3)。

14. 根據編號實施例1至8中任一編號實施例之化合物或鹽，其中 X_1 表示I殘基在N端藉由甲基化修飾； X_2 係T； X_3 係L； X_4 係E；且該式- X_5 - X_6 之基團為([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γ E) $_2$ -CO-(CH $_2$) $_{18}$ -CO $_2$ H (SEQ ID NO:5)。

15. 根據編號實施例1至8中任一編號實施例之化合物或鹽，其中 X_1 表示I殘基在N端藉由甲基化修飾； X_2 係L； X_3 係L； X_4 係E；且式- X_5 - X_6 之該基團為([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γ E) $_2$ -CO-(CH $_2$) $_{18}$ -

CO₂H (SEQ ID NO:6)。

16. 根據編號實施例1至8中任一編號實施例之化合物或鹽，其中X₁表示I殘基在N端藉由甲基化修飾；X₂係T；X₃係I；X₄係E；且該式-X₅-X₆之基團為([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γE)₂-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H (SEQ ID NO:7)。

17. 一種醫藥組合物，其包含根據編號實施例1至16中任一編號實施例之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑。

18. 一種用於治療患者之II型糖尿病之方法，該方法包含向需要此類治療之患者投與有效量之根據編號實施例1至16中任一編號實施例之化合物或鹽。

19. 如編號實施例18之方法，其中向需要此類治療之患者投與有效量之化合物或鹽與飲食及鍛煉組合。

20. 一種用於治療患者之慢性腎臟病之方法，該方法包含向需要此類治療之患者投與有效量之根據編號實施例1至16中任一編號實施例之化合物或鹽。

21. 根據編號實施例20之方法，其中該慢性腎臟病係由糖尿病性腎病變所導致。

22. 根據編號實施例20之方法，其中該慢性腎臟病係由高血壓腎病變所導致。

23. 根據編號實施例19至22中任一編號實施例之方法，其中向需要此類治療之患者投與該化合物或鹽係皮下投與。

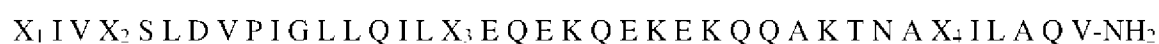
24. 根據編號實施例1至16中任一編號實施例之化合物或鹽，其用於療法中。

25. 根據編號實施例1至16中任一編號實施例之化合物或鹽，其用於治療II型糖尿病。

26. 根據編號實施例1至16中任一編號實施例之化合物或鹽，其用於治療慢性腎臟病。

27. 根據編號實施例24至26中任一編號實施例之供使用之化合物或鹽，其中該化合物或鹽之該投與係皮下投與。

28. 一種化合物，其具有下式：



其中X₁表示I殘基在N端藉由乙醯化或甲基化修飾；其中X₂係L或T；其中X₃係L或I；其中X₄係Q或E (SEQ ID NO:18)。

29. 一種化合物，其具有下式：

Ile	Val	Xaa	Ser	Leu	Asp	Val	Pro	Ile	Xaa	Leu	Leu	Gln	Xaa	Xaa
1				5				10					15	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Lys	Xaa	Xaa	Lys	Xaa	Lys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
				20				25					30	
Asn	Ala	Xaa	Ile	Leu	Ala	Xaa	Val	(SEQ ID NO:68)						
				35										

其中：

在位置1處之Ile可視情況在N端胺用甲基或乙醯基衍生；

在位置3處之Xaa係Leu或Thr；

在位置10處之Xaa係Gly或Lys；

在位置14處之Xaa係Ile或Lys；

在位置15處之Xaa係Leu或Lys；

在位置16處之Xaa係Leu、Ile或Lys；

在位置17處之Xaa係Glu或Lys；

在位置18處之Xaa係Gln或Lys；

在位置19處之Xaa係Glu或Lys；

在位置21處之Xaa係Gln或Lys；

在位置22處之Xaa係Glu或Lys；

在位置24處之Xaa係Glu或Lys；

在位置26處之Xaa係Gln或Lys；

在位置27處之Xaa係Gln或Lys；

在位置28處之Xaa係Ala或Lys；

在位置29處之Xaa係Thr或Lys；

在位置30處之Xaa係Thr、Glu或Lys；

在位置33處之Xaa係Gln、Arg或Glu；

在位置37處之Xaa係Gln、His或Arg；且

在位置38處之Val視情況在C端羧基處經醯胺化；

其限制條件為在位置10及位置14-30中確切一處之Lys的 ϵ -胺用-X5-X6修飾，其中X5為1至4個胺基酸及/或1至4個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分且X6為C14-C24脂肪酸；且

其限制條件為若位置10、位置14-19、位置21、位置22、位置24及位置26-30中之任一者為Lys，則彼位置僅為位置10、位置14-19、位置21、位置22、位置24及位置26-30中為Lys之一者；且

其限制條件為當位置10、位置14-19、位置21、位置22、位置24及位置26-30中之一者為Lys時，彼Lys係用X5-X6修飾。

化合物

化合物編號	實例編號	羧基標記	肽序列	SEQ ID NO:	經修飾之羧基位置	羧基標記	在經修飾之離胺酸上之側鏈
1	1	Ac	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	1	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基)-乙醯基)2-(γE)2-CO-(CH2)16-COOH
2	2	Ac	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	2	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基)-乙醯基)2-(γE)2-CO-(CH2)18-CO2H
3	3	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	3	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基)-乙醯基)2-(γE)2-CO-(CH2)16-CO2H
4	4	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	4	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基)-乙醯基)2-(γE)2-CO-(CH2)18-CO2H
5	5	Me	IVTSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAEILAQV	5	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基)-乙醯基)2-(γE)2-CO-(CH2)18-CO2H
6	6	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAEILAQV	6	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基)-乙醯基)2-(γE)2-CO-(CH2)18-CO2H

化合物編號	實例編號	修飾基	肽序列	SEQ ID NO:	經修飾之氨基酸之位置	修飾基	在經修飾之離胺酸上之側鏈
7	7	Me	IVTSLDVPIGLLQIL IEQEKQEKEKQQAKT NAEILAQV	7	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2---(γE)2-CO-(CH2)18-CO2H
-	-	Me或 Ac	IVXSLDVPIGLLQIL XEQEKQEKEKQQAKT NAXILAQV 在3處之X為L或T 在16處之X為L或I 在33處之X為Q或E	8	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2-(γE)2-CO-(CH2)x-CO2H，其中x為16或18
9	8	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	9	29	醯胺	-γGlu-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2-(γE)2-CO-(CH2)18-COOH
10	8	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	10	29	醯胺	-γE-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2-(γE)2-CO-(CH2)16-COOH
11	8	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	11	29	醯胺	-γE-γE-γE-γE-CO-(CH2)18-COOH
12	8	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	12	29	醯胺	-γE-γE-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-乙醯基]-乙醯基)-γE-γE-CO-(CH2)18-COOH

化合物編號	實例編號	羧基之修飾	肽序列	SEQ ID NO:	經修飾之羧基之位置	羧基之修飾	在經修飾之離胺酸上之側鏈
13	8	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	13	29	醯胺	-γE-γE-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)18-COOH
14	8	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	14	29	醯胺	-γE-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)-γE-γE-CO-(CH2)18-COOH
-	-	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQARARAAREQATT NARILARV	15	-	-	無
-	-	Me或 Ac	IVXSLDVPIGLLQIL XEQEKQEKEKQQAKT NAXILAQV 在3處之X為L或T 在16處之X為L或I 在33處之X為Q或E	16	29	醯胺	如本文所描述。
17	-	Ac	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	17	29	醯胺	-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE)2-CO-(CH2)x-CO2H，其中x為16或18

化合物編號	實例編號	修飾基	肽序列	SEQ ID NO:	經修飾之氨基酸之位置	修飾基	在經修飾之離胺酸上之側鏈
-	-	Me或Ac	IVXSLDVPIGLLQIL XEQEKQEKEKQQAKT NAXILAQV 在3處之X為L或T 在16處之X為L或I 在33處之X為Q或E	18	-	醯胺	無
-	-	-	EKQEKEQ	19	-	-	無
-	-	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQATT NARILARV	20	-	-	無
21	9	-	IVLSLDVPIGLLQKL LEQEKQEKEKQQATT NARILARV	21	14	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3
22	9	-	IVLSLDVPIGLLQIK LEQEKQEKEKQQATT NARILARV	22	15	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3
23	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LKQEKQEKEKQQATT NARILARV	23	17	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3

化合物編號	實例編號	氨基酸	肽序列	SEQ ID NO:	經修飾之氨基酸之位置	羧基	在經修飾之離胺酸上之側鏈
24	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQKKQEKEKQQATT NARILARV	24	19	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3
25	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQATT NARILARV	25	20	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3
26	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKKEKEKQQATT NARILARV	26	21	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3
27	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQKKEKQQATT NARILARV	27	22	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3
28	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQATT NARILARV	28	23	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3
29	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKKKQQATT NARILARV	29	24	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3
30	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQATT NARILARV	30	25	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3

化合物編號	實例編號	氨基酸	肽序列	SEQ ID NO:	經修飾之氨基酸之位置	氨基酸	在經修飾之離胺酸上之側鏈
31	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQA T NARILARV	31	25	醯胺	-γE-γE- CO-(CH2)14-CH3
32	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQA T NARILARV	32	25	醯胺	-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-γE- CO-(CH2)14-CH3
33	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQA T NARILARV	33	26	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3
34	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQA T NARILARV	34	26	醯胺	-γE-γE- CO-(CH2)14-CH3
35	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQKA T NARILARV	35	27	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3
36	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQA T NARILARV	36	28	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3
37	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQA T NARILARV	37	29	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3

化合物編號	實例編號	氨基酸	肽序列	SEQ ID NO:	殘基之位置	氨基酸	在經修飾之離胺酸上之側鏈
38	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NARILARV	38	29	醯胺	-γE-γE-CO-(CH2)14-CH3
39	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQATK NARILARV	39	30	醯胺	-γE-CO-(CH2)14-CH3
40	9	-	IVLSLDVPIGLLQKL LEQEKQEKEKQQATT NAQILAHV	40	14	醯胺	-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)16-COOH
41	9	-	IVLSLDVPIGLLQIK LEQEKQEKEKQQATT NAQILAHV	41	15	醯胺	-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)16-COOH
42	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL KEQEKQEKEKQQATT NAQILAHV	42	16	醯胺	-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)16-COOH
43	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LKQEKQEKEKQQATT NAQILAHV	43	17	醯胺	-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)16-COOH
44	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEKEKQEKEKQQATT NAQILAHV	44	18	醯胺	-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)16-COOH

化合物編號	實例編號	氨基酸之位置	肽序列	SEQ ID NO:	經修飾之氨基酸之位置	氨基酸	在經修飾之離胺酸上之側鏈
45	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKKEKEKQQATT NAQILAHV	45	21	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)16-COOH
46	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKKEKEKQQATT NAQILAHV	46	25	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)16-COOH
47	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKKEKEKQQATT NAQILAHV	47	26	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)16-COOH
48	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKKEKEKQQAKT NAQILAHV	48	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)16-COOH
49	9	-	IVLSLDVPIKLLQIL LEQEKKEKEKQQATT NAQILAQV	49	10	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)16-COOH
50	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LKQEKKEKEKQQATT NAQILAQV	50	17	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)16-COOH
51	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKKEKEKQQATT NAQILAQV	51	26	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2-γE-γE-CO-(CH2)16-COOH

化合物編號	實例編號	糖基	肽序列	SEQ ID NO:	經修飾之糖基之位置	糖基	在經修飾之離胺酸上之側鏈
52	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	52	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2- γ E- γ E-CO-(CH2)16-COOH
53	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LKQEKQEKEKQQATE NAQILAQV	53	17	醯胺	([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2- γ E- γ E-CO-(CH2)16-COOH
54	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQATE NAQILAQV	54	26	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2- γ E- γ E-CO-(CH2)16-COOH
55	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKE NAQILAQV	55	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2- γ E- γ E-CO-(CH2)16-COOH
56	9	-	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKE NAQILAQV	56	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2- γ E- γ E-CO-(CH2)16-COOH
57	9	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKE NAEILAQV	57	29	醯胺	-(2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)- γ E- γ E-CO-(CH2)18-COOH
58	9	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKE NAEILAQV	58	29	醯胺	- γ E - γ E-CO-(CH2)18-COOH

化合物編號	實例編號	取代基	肽序列	SEQ ID NO:	經修飾之羧基位置	羧基	在經修飾之離胺酸上之側鏈
59	9	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAEILAQV	59	29	醯胺	γ E-[2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)- γ E- γ E-CO-(CH ₂)18-COOH
60	9	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	60	29	醯胺	γ E-[2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-2- γ E- γ E-CO-(CH ₂)18-COOH
61	9	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	61	29	醯胺	γ E-[2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)- γ E- γ E-CO-(CH ₂)18-COOH
62	9	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	62	29	醯胺	γ E- γ E-[2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-2- γ E- γ E-CO-(CH ₂)18-COOH
63	9	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	63	29	醯胺	γ E- γ E-[2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)- γ E- γ E-CO-(CH ₂)18-COOH
64	9	Me	IVLSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	64	29	醯胺	γ E- γ E- γ E- γ E-CO-(CH ₂)18-COOH
65	-	Me	IVTSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQAKT NAQILAQV	65	29		γ E-[2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-2- γ E- γ E-CO-(CH ₂)18-COOH

化合物編號	實例編號	糖修飾	肽序列	SEQ ID NO:	經修飾之離胺酸之位置	C糖修飾	在經修飾之離胺酸上之側鏈
66	9	Me	IVTSLDVPIGLLQIL LEQEKQEKEKQQA T NAEILAQV	66	29	醯胺	γ E-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)2- γ E- γ CO-(CH ₂)18-COOH
-	-	-、Me、Ac	IVXSLDVPIGLLQIL XEQEKQEKEKQQA T NAXILAXV 在位置3處之X為L或 在位置16處之X為L 或I 在位置30處之X為T 或E 在位置33處之X為 Q、R或E 在位置37處之X為 Q、H或R	67	如本文所描述	如本文所描述	如本文所描述。

如上文所提及，可設計某些實施例，其中患者為動物，諸如貓。如下為在人類及某些動物物種體內發現之各種尿皮質素2序列之序列表。

人類	IVLSLDVPIGILLQILLEQARARAAREQATTNARILARVGH	:41
小鼠	VILSLDVPIGILLRILLEQARYKAARNQAATNAQILAHV---	:38
大鼠	VILSLDVPIGILLRILLEQARNKAARNQAATNAQILARV---	:38
猩猩	IVLSLDVPIGILLQILLEQARARAAREQATTNARILAHVG--	:39
狗	IILSLDVPIGILLQILLEQARARASREQATTNARILAQVG--	:39
牛	ITLSLDVPLGILLQILLEQARARAVREQAAANARILAHVGH-	:40
馬	ITLSLDVPLGILLQILLEQVRARAAREQAAANARILAHVG--	:39
豬	ITLSLDVPLGILLQILLEQARARAVREQAAANARILAHVG--	:39
象	ITLSLDVPLGILLQILLEQARIRAAREQAAANARILAHVG--	:39
魚	ISLDVPTSILSVLIDIAKNQDMRTKAAANAELMARIG----	:37

另外，關於貓之尿皮質素2之資訊可見於GENBANK資料庫中且如下再現：

GENBANK寄存編號XR_002150782 (版本XR_002150782.1)

```
1 gctctgggtg ggatgggcag ggccttgggg gctgagtaga tccgggtatg ggttattgga
61 ggtctccgga tgtggagtct ctggetgctt ctctaccttg aggaccccat tectgccctt
121 ctttgtccac gatctgetgc aagctccctc agacctgagg ctcccccttt gtccctctgt
181 gttctctcca tgccttggtg tccttatttt catcatgctg tctgtctctg ggggtggctcc
241 agcctctttg tcttccagtc tccctctttt gctctgcctc catgtcctcc ctctcgtctt
301 ttccctcttt ctccctcccc tccccaactg taccatctc tacatctaga tccagacctc
361 gctgtgctct ctgtctcttt cactctcctt cttgtctctt ccgtctccct ggccctgct
421 ctgtctggtt gtcttgtgtt ttcctctctg tctctcttat ctccgtccca tgccctggct
481 ctctaatctc tacctctctg tctccttccc ttggtctccc tctctctgtc tgtctacttt
541 ccccgctctg atctgtccat gcgccacggc tgcccagaac ccttgccctg agcctctttt
601 ctctctgcag cctgaccacg cgatgaccag gtgggctctg ctgggtgctga tgatcctgac
661 gtcgggcagg gccctgcttg tcccatgac cctattcca gccttccagc tctccctca
721 gaaccctccc caagccactc cccgcctgtt ggccctcagag agccctcag ccagcacctg
781 gggccctccc actgcttggg gccaccctag cctggcccc cgcccaggcc cccgcatcac
841 tctctcactg gatgtcccca ttggcctcct ggggatctta ctggagcaag cccgagccag
901 agctgtgagg gaggaggccg ctgccaacgc tcgcctcctg gcccatgttg gccgcgctg
961 agcctcaggg cgggggtcac cctgaattag gagacctgga aggcagcagc agagcaggac
```

1021 gcactacatc tgggcacagt ggcgcctggcc acagccccgt gcagtcactg ccattgtggtg
1081 tcatatcaca gctgagtgcc tcacagagcc acagtttggt tggacagccc gggcattgcc
1141 atatcgggtg actgccaaat ggagtottgc catacctgga gccacacaga ottacaatat
1201 gtctggacag cttggacact actgttggat gtgactaccg tgtggagtct tgccatgtct
1261 ggggtgcccc cagtcaaaga gcaagaatct ggacactgcc aatgtggcca ctcttgtgcc
1321 agtttttagga acctcaacat aggagcccag tattgcatct cagaccctac cacctaagac
1381 cagacctgca ggtcttccct gcccccaaca ggtcaccaca caggggagtg caggctgagg
1441 gtcacatgca tgttttgtgc ttcattgagg agcaccacc ccagaagaat ggggccgtca
1501 caggcatctc caggcatggg tgaccgtacg tggaaagtct gtggttgtga cagccttgcc
1561 ttgtgccctg cacacctggc ctcgccctt ggacacacga tgactcagga gagaggaggc
1621 tcgggtgctt ggggtctcgg tcacagcccc tacctctttt gttgaattgt cccaagcaaa
1681 ctaaaatgtg ctcaaccttc caagccttag tttcttctc tgtaaagcag aatgatgcca
1741 ccaagcttct tgcaaacatt gaggacggt gcacttgaag gttctagcac gcaggaagag
1801 ctcaataaat gtagtgactg ga

GENBANK 寄存編號XM_006928725 (版本XM_006928725.2)

1 gtcctctgt ccagccctgg tcaactgttct gtgactctca gtgtccaact tgtccccaaa
61 aaggagtaga cagagtggag gctgaggaca cgtcctcact gcccccccag gaggggatga
121 gtcagagggtg gggggctgct tcatgccgga gccgtgcca gctcctacct caggggctga
181 gagagataaa tggggccgga agggggcaga ggcccgacca cagcacagca ccgcctggtc
241 ccagccgagg gcagccctgg cggccccacc ttgctccaga agaggctgct gctgcctgac
301 cagcgatga ccaggtggg cttgctggtg ctgatgatcc tgacgtcggg cagggccctg
361 cttgtcccca tgaccctat tcacgcttc cagctcctcc ctcaaaccc tccccagcc
421 actccccgcc ctgtggcctc agagagcccc tcagccagca ccgtgggccc ctccactgct
481 tggggccacc ctagccctgg cccccgcca ggccccgca tcaactcttc actggatgtc
541 ccatttgcc tcctgaggat cttactggag caagcccag ccagagctgt gagggagcag
601 gccgtgcca acgtcgcct cctggcccat gttggccgcc gctgagctc agggcggggg
661 tcaccctgaa ttaggagacc tggaaggcag cagcagagca ggacgcacta catctgggca
721 cagtgcgctt ggccacagcc ccgtgcagtc actgccatgt ggtgtcatat cacagctgag
781 tgcttcacag agccacagtt tgtttggaca gcccgggcat tgccatatcg ggtgactgcc
841 aaatggagtc ttgccatacc tggagccaca cagacttaca atatgtctgg acagcttgga
901 cactactgtg gaatgtgact accgtgtgga gtcttgccat gtctgggtgc cccacagtca
961 aagagcaaga atctggacac tgccaatgtg gccactcttg tgccagtttt aggaacctca
1021 acataggagc ccagtattgc atctcagacc catccacctc agaccagacc tgcaggtctt
1081 cctgcccc aacaggtcac cacacagggg agtgaggct gagggtcaca tgcattgttt
1141 gtgcttcatg aggcagcacc cccccagaa gaatggggcc gtcacaggca tctccaggca
1201 tgggtgaccg tacgtggaaa gtctgtggtt gtgacagcct tgccctgtgg taggtgtacg
1261 tgtgatcggt ggggtgcatct ctgctgtgg

可設計特定實施例，其中SEQ. ID NO. 1、SEQ. ID NO. 2、SEQ. ID NO. 3、SEQ. ID NO. 5、SEQ. ID NO. 6及SEQ. ID NO. 7之分子用於治療貓或其他動物體內之慢性腎臟病及/或糖尿病。

【序列表】

<110> 美國禮來大藥廠

<120> 用於治療糖尿病及慢性腎臟病之新穎脂肪酸修飾之尿皮質素-2類似物

<130> X21061

<150> 62/362711

<151> 2016-07-15

<150> 62/491385

<151> 2017-04-28

<150> 62/431682

<151> 2016-12-08

<160> 68

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 乙醯化:

<220>

<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> 在位置29處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) 2-(γ-Glu)2-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>

<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 1

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala

20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val

35

<210> 2

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 乙酰化:

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(12-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙酯基)
2-(γ-glu)2-CO-(CH2)18-CO2H結合於Lys側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經酯胺化:

<400> 2

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 3
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化:

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(12-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙酯基)
2-(γ-glu)2-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經酯胺化:

<400> 3

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu

1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
 20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
 35

<210> 4
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(12-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基|-乙醯基)
2-(γ-glu)2-CO-(CH2)18-CO2H結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 4

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
 20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
 35

<210> 5
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)2-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 5
Ile Val Thr Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30
Glu Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 6
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)2-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 6
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30
Glu Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 7
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)2-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端後基處經醯胺化

<400> 7

Ile Val Thr Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Ile
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Glu Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 8
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 乙醯化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 在位置3處之Xaa為Leu或Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)
<223> 在位置16處之Xaa為Leu或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)2-CO-(CH2)x-CO2H結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾，
其中x為16或18

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> 在位置33處之Xaa為Gln或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 8

Ile Val Xaa Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Xaa
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Xaa Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 9
<211> 38
<212> PRT
<213> 入口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)2-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 9

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 10
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(l2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基l-乙醯基)
2-(γ-glu)2-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 10

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 11
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)

<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(γ-glu)-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 11

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 12
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(γ-glu)-[2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 12

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 13
<211> 38
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(γ-glu)-[2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基-2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 13

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 14
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(12-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 14

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Gln Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30
Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 15
<211> 38
<212> PRT
<213> 入口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 15

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Ala Arg Ala Arg Ala Ala Arg Glu Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30
Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 16
<211> 38
<212> PRT
<213> 入口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 乙醯化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 在位置3處之Xaa為Leu或Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)

<223> 在位置16處之Xaa為Leu或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在29處之Lys在ε-胺處用-X5-X6修飾，其中X5為1至4個胺基酸及/或1至4個(12-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分；
X6為C14-C24脂肪酸。

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> 在位置33處之Xaa為Gln或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 16

Ile Val Xaa Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Xaa
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Xaa Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 17
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 乙醯化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(12-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)2-CO-(CH2)x-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾，
其中x為16或18

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 17

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 18
<211> 38
<212> PRT
<213> 人B序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 乙酰化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 在位置3處之Xaa為Leu或Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 在位置16處之Xaa為Leu或Ile

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> 在位置33處之Xaa為Gln或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經酰胺化

<400> 18

Ile Val Xaa Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Xaa
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Xaa Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人B序列

<220>

<223> 合成構築體
<400> 19
Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln
1 5

<210> 20
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經酰胺化

<400> 20

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 21
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 在位置14處之Lys藉由用(γ-glu)CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈之
ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經酰胺化

<400> 21

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 22
<211> 38
<212> PRT
<213> 入口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 在位置15處之Lys藉由用(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 22

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Lys Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 23
<211> 38
<212> PRT
<213> 入口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 在位置17處之Lys藉由用(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 23

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala

	20	25	30
Arg Ile Leu Ala Arg Val			
35			
<210>	24		
<211>	38		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成構築體		
<220>			
<221>	MOD_RES		
<222>	(19)..(19)		
<223>	在位置19處之Lys藉由用(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾		
<220>			
<221>	MOD_RES		
<222>	(38)..(38)		
<223>	在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化		
<400>	24		
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu			
1 5 10 15			
Glu Gln Lys Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala			
20 25 30			
Arg Ile Leu Ala Arg Val			
35			
<210>	25		
<211>	38		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成構築體		
<220>			
<221>	MOD_RES		
<222>	(20)..(20)		
<223>	在位置20處之Lys藉由用(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾a		
<220>			
<221>	MOD_RES		
<222>	(38)..(38)		
<223>	在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化		
<400>	25		
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu			
1 5 10 15			

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 26
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 在位置21處之Lys藉由用(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 26

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Lys Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 27
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> 在位置22處之Lys藉由用(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 27

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Lys Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30
Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 28
<211> 38
<212> PRT
<213> 入口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 在位置23處之Lys藉由用(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈
之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 28

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30
Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 29
<211> 38
<212> PRT
<213> 入口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 在位置24處之Lys藉由用(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈
之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)

<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 29

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Lys Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 30
<211> 38
<212> PRT
<213> 入口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> 在位置25處之Lys藉由用(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 30

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 31
<211> 38
<212> PRT
<213> 入口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> 在位置25處之Lys藉由用(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 31
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 32
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> 在位置25處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-
(γ -glu)-CO-(CH₂)₁₄-CH₃結合於K側鏈之 ϵ -胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 32
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 33
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 在位置26處之Lys藉由用(γ -glu)-CO-(CH₂)₁₄-CH₃結合於K側鏈
之 ϵ -胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 33

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Lys Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 34
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 在位置26處之Lys藉由用(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於
K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 34

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Lys Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 35
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>

<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 在位置27處之Lys藉由用(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈
之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 35

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Lys Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 36
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 在位置28處之Lys藉由用(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈
之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 36

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Lys Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 37
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 37
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30
Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 38
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)14-CH3結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 38
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30
Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 39
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 在位置30處之Lys藉由用(γ -glu)-CO-(CH₂)₁₄-CH₃結合於K側鏈之 ϵ -胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 39

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Lys Asn Ala
20 25 30

Arg Ile Leu Ala Arg Val
35

<210> 40
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 在位置14處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2-(γ -glu)-(γ -glu)-CO-(CH₂)₁₆-COOH結合於K側鏈之 ϵ -胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 40

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala His Val
35

<210> 41
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 在位置15處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 41

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Lys Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala His Val
35

<210> 42
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 在位置16處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 42

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Lys
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala His Val
35

<210> 43
<211> 38
<212> PRT
<213> 人H序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 在位置17處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 43

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala His Val
35

<210> 44
<211> 38
<212> PRT
<213> 人H序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 在位置18處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 44

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Lys Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala His Val
35

<210> 45
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 在位置21處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 45

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Lys Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala His Val
35

<210> 46
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> 在位置25處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 46
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30
Gln Ile Leu Ala His Val
35

<210> 47
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 在位置26處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 47
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Lys Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30
Gln Ile Leu Ala His Val
35

<210> 48
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 48
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala His Val
35

<210> 49
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 在位置10處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 49

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Lys Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 50
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)
<223> 在位置17處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 50
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Lys Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30
Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 51
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 在位置26處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 51
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Lys Gln Ala Thr Thr Asn Ala
20 25 30
Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 52
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 52

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 53
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 在位置17處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 53

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Lys Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Glu Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 54

<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 在位置26處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 54
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Lys Gln Ala Thr Glu Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 55
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 55
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Glu Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 56
<211> 38
<212> PRT
<213> 入口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-
2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)16-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 56

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Glu Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 57
<211> 38
<212> PRT
<213> 入口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-
(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學
修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 57
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Glu Asn Ala
20 25 30
Glu Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 58
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH
結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 58

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Glu Asn Ala
20 25 30
Glu Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 59
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(l2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 59

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Glu Asn Ala
20 25 30

Glu Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 60
<211> 38
<212> PRT
<213> 人口序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(l2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2-(γ-glu)2-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 60

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 61
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(12-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 61
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15
Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30
Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 62
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(γ-glu)-(12-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 62
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 63
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(γ-glu)-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-
乙醯基)-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而
化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 63
Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 64
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-(γ-glu)-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 64

Ile Val Leu Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 65
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:

<400> 65

Ile Val Thr Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 66
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys藉由用(γ-glu)-([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-
乙醯基)2-(γ-glu)-(γ-glu)-CO-(CH2)18-COOH結合於K側鏈之
ε-胺基而化學修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 66

Ile Val Thr Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Leu
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Lys Thr Asn Ala
20 25 30

Glu Ile Leu Ala Gln Val
35

<210> 67
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 未經修飾

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> 乙醯化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 在位置3處之Xaa為Leu或Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 在位置16處之Xaa為Leu或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 在位置20處之Lys可如本文所描述修飾。

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 在位置23處之Lys可如本文所描述修飾。

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> 在位置25處之Lys可如本文所描述修飾。

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> 在位置30處之Xaa為Thr或Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> 在位置33處之Xaa為Gln、Arg或Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (37)..(37)
<223> 在位置37處之Xaa為Gln、His或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化

<400> 67

Ile Val Xaa Ser Leu Asp Val Pro Ile Gly Leu Leu Gln Ile Leu Xaa
1 5 10 15

Glu Gln Glu Lys Gln Glu Lys Glu Lys Gln Gln Ala Thr Xaa Asn Ala
20 25 30

Xaa Ile Leu Ala Xaa Val
35

<210> 68
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

- <220>
<223> 合成構築體

- <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 未經修飾

- <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 甲基化

- <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 乙酰化

- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 在位置3處之Xaa為Leu或Thr

- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 在位置10處之Xaa為Gly或Lys

- <220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 在位置10處之Lys可如本文所描述修飾。

- <220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> 在位置14處之Lys可如本文所描述修飾。

- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> 在位置14處之Xaa為Ile或Lys

- <220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 在位置15處之Lys可如本文所描述修飾。

- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> 在位置15處之Xaa為Leu或Lys

- <220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 在位置16處之Lys可如本文所描述修飾。

- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 在位置16處之Xaa為Leu、Ile或Lys

- <220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)

- <223> 在位置17處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (17)..(17)
- <223> 在位置17處之Xaa為Glu或Lys
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (18)..(18)
- <223> 在位置18處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (18)..(18)
- <223> 在位置18處之Xaa為Gln或Lys
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (19)..(19)
- <223> 在位置19處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (19)..(19)
- <223> 在位置19處之Xaa為Glu或Lys
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (20)..(20)
- <223> 在位置20處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (21)..(21)
- <223> 在位置21處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (21)..(21)
- <223> 在位置21處之Xaa為Gln或Lys
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (22)..(22)
- <223> 在位置22處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (22)..(22)
- <223> 在位置22處之Xaa為Glu或Lys
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (23)..(23)
- <223> 在位置23處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (24)..(24)
- <223> 在位置24處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (24)..(24)
- <223> 在位置24處之Xaa為Glu或Lys

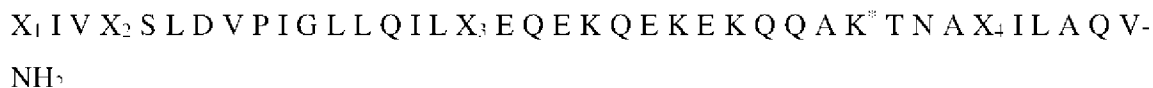
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> 在位置25處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 在位置26處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
<223> 在位置26處之Xaa為Gln或Lys
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 在位置27處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> 在位置27處之Xaa為Gln或Lys
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 在位置28處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> 在位置28處之Xaa為Ala或Lys
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> 在位置29處之Xaa為Thr或Lys
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 在位置30處之Lys可如本文所描述修飾。
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> 在位置30處之Xaa為Thr、Glu或Lys
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> 在位置33處之Xaa為Gln、Arg或Glu
- <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (37)..(37)
<223> 在位置37處之Xaa為Gln、His或Arg
- <220>
<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)
<223> 在位置38處之Val在C端羧基處經醯胺化:
<400> 68
Ile Val Xaa Ser Leu Asp Val Pro Ile Xaa Leu Leu Gln Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Lys Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Ala
20 25 30
Xaa Ile Leu Ala Xaa Val
35

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物，其具有下式：



其中 X_1 表示I殘基在N端由乙醯化或甲基化修飾；

其中 X_2 係L或T；

其中 X_3 係L或I；

其中 X_4 係Q或E；且

其中在位置29經修飾之K殘基(「 K^* 」)係藉由式- X_5 - X_6 之基團結合於K側鏈之 ϵ -胺基而修飾，其中

X_5 係選自由以下組成之群：

一至四個胺基酸；

一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分；及

一至四個胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合；

X_6 係 C_{14} - C_{24} 脂肪酸(SEQ ID NO:16)；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之化合物或鹽，其中 X_5 係選自由以下組成之群：

一至四個E或 γ E胺基酸；

一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分；及

一至四個E或 γ E胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合。

【第3項】

如請求項2之化合物或鹽，其中 X_5 為一至四個E或 γ E胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合。

【第4項】

如請求項3之化合物或鹽，其中 X_5 為兩個至四個 γ E胺基酸與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合。

【第5項】

如請求項3之化合物或鹽，其中 X_5 為兩個 γ E胺基酸與兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)部分之組合。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之化合物或鹽，其中 X_6 為式 $\text{CO}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}_2\text{H}$ 之直鏈脂肪酸，其中x為16、18或20。

【第7項】

如請求項1至5中任一項之化合物或鹽，其中該式- X_5 - X_6 之基團為([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γ E) $_2$ - $\text{CO}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}_2\text{H}$ ，其中x為16或18。

【第8項】

如請求項1至5中任一項之化合物或鹽，其中C端胺基酸經醯胺化為C端一級醯胺。

【第9項】

如請求項1至5中任一項之化合物或鹽，其中：

X_1 表示該I殘基在N端由乙醯化修飾；

X_2 係L；

X_3 係L；

X_4 係Q；且

該式- X_5 - X_6 之基團為([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γ E)₂-CO-(CH₂)_x-CO₂H，其中x為16或18。

【第10項】

如請求項9之化合物或鹽，其中x為18。

【第11項】

如請求項9之化合物或鹽，其中x為16。

【第12項】

如請求項1至5中任一項之化合物或鹽，其中：

X_1 表示該I殘基在N端由甲基化修飾；

X_2 係L；

X_3 係L；

X_4 係Q；且

該式- X_5 - X_6 之基團為([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γ E)₂-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H。

【第13項】

如請求項1至5中任一項之化合物或鹽，其中：

X_1 表示該I殘基在N端由甲基化修飾；

X_2 係L；

X_3 係L；

X_4 係Q；且

該式- X_5 - X_6 之基團為([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基)₂-(γ E)₂-

$\text{CO}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}_2\text{H}$ 。

【第14項】

如請求項1至5中任一項之化合物或鹽，其中：

X_1 表示該I殘基在N端由甲基化修飾；

X_2 係T；

X_3 係L；

X_4 係E；且

該式- X_5 - X_6 之基團為 $([2-(2\text{-胺基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙醯基})_2-(\gamma\text{E})_2\text{-CO}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}_2\text{H}$ 。

【第15項】

如請求項1至5中任一項之化合物或鹽，其中：

X_1 表示該I殘基在N端由甲基化修飾；

X_2 係L；

X_3 係L；

X_4 係E；且

該式- X_5 - X_6 之基團為 $([2-(2\text{-胺基-乙氧基})\text{-乙氧基}]\text{-乙醯基})_2-(\gamma\text{E})_2\text{-CO}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}_2\text{H}$ 。

【第16項】

如請求項1至5中任一項之化合物或鹽，其中：

X_1 表示該I殘基在N端由甲基化修飾；

X_2 係T；

X_3 係I；

X_4 係E；且

該式- X_5 - X_6 之基團為([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基) $_2$ -(γ E) $_2$ -CO-(CH $_2$) $_{18}$ -CO $_2$ H。

【第17項】

一種化合物，其包含：

胺基酸序列

IVX $_2$ SLDVPIGLLQILX $_3$ EQEKQEKEKQQATX $_7$ NAX $_4$ ILAX $_8$ V-NH $_2$

(SEQ ID NO:67)

其中X $_2$ 係L或T；

其中X $_3$ 係L或I；

其中X $_4$ 係Q、R或E；

其中X $_7$ 係T或E；且

其中X $_8$ 係Q、H或R，

其中經修飾之K殘基(「K * 」)取代位置10之胺基酸殘基或在位置14與位置30之間(包括位置14與位置30)的任何胺基酸殘基，其中K * 係藉由使K側鏈之 ϵ 胺基結合於式- X_5 - X_6 之基團而修飾，其中

X $_5$ 係選自由以下組成之群：

一至四個之間的胺基酸殘基；

一至四個之間的([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基部分；及

一至四個胺基酸殘基與一至四個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基部分之組合；

X $_6$ 係C $_{14}$ -C $_{24}$ 脂肪酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第18項】

如請求項17之化合物或鹽，其中X₈為H或Q殘基。

【第19項】

如請求項17之化合物或鹽，其中X₅包含1或2個胺基酸殘基及1或2個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基部分。

【第20項】

如請求項19之化合物或鹽，其中X₅包含兩個胺基酸殘基及兩個([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基部分，其中該兩個胺基酸殘基為E殘基或γE殘基。

【第21項】

如請求項17之化合物或鹽，其中X₁係在N端由乙醯化或甲基化修飾。

【第22項】

如請求項17之化合物或鹽，其中X₂係L殘基。

【第23項】

如請求項17之化合物或鹽，其中X₃係L殘基。

【第24項】

如請求項17之化合物或鹽，其中X₄係Q殘基。

【第25項】

如請求項17之化合物或鹽，其中X₇係T殘基。

【第26項】

如請求項17之化合物或鹽，其中X₅包含在一至四個之間的胺基酸殘基，使得在該合成分子內無([2-(2-胺基-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基部分。

【第27項】

如請求項17之化合物或鹽，其中在位置1之I殘基係在N端由乙醯化或甲基化之一修飾。

【第28項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至27中任一項之化合物或鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及賦形劑。

【第29項】

一種如請求項1至27中任一項之化合物或鹽之用途，其用於製造供治療II型糖尿病之藥劑。

【第30項】

一種如請求項1至27中任一項之化合物或鹽之用途，其用於製造供治療慢性腎臟病之藥劑。

【第31項】

如請求項30之用途，其中該慢性腎臟病係由糖尿病性腎病所引起。

【第32項】

如請求項30之用途，其中該慢性腎臟病係由高血壓腎病變所引起。

【第33項】

如請求項30至32中任一項之用途，其中該藥劑之投與係皮下投與。

【第34項】

如請求項1至5及17至27中任一項之化合物或鹽，其用於療法。

【第35項】

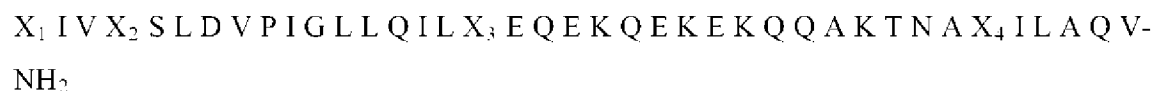
如請求項1至5及17至27中任一項之化合物或鹽，其用於治療II型糖尿病。

【第36項】

如請求項1至5及17至27中任一項之化合物或鹽，其用於治療慢性腎臟病。

【第37項】

一種化合物，其具有下式：



其中X₁表示I殘基在N端由乙醯化或甲基化修飾；

其中X₂係L或T；

其中X₃係L或I；

其中X₄係Q或E (SEQ ID NO:18)。

【第38項】

一種如SEQ. ID NO. 1、SEQ. ID NO. 2、SEQ. ID NO. 3、SEQ. ID NO. 5、SEQ. ID NO. 6及SEQ. ID NO. 7中任一者之化合物或鹽之用途，其用於製造供治療貓II型糖尿病之藥劑。

【第39項】

一種如SEQ. ID NO. 1、SEQ. ID NO. 2、SEQ. ID NO. 3、SEQ. ID NO. 5、SEQ. ID NO. 6及SEQ. ID NO. 7中任一者之化合物或鹽之用途，其用於製造供治療貓慢性腎臟病之藥劑。