



(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 201716432 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：105121376

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 06 日

(51)Int. Cl.：

C07K14/595 (2006.01)

A61K38/22 (2006.01)

A61K47/48 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

(30)優先權：2015/07/06

歐洲專利局

15175449.6

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

丹麥

(72)發明人：克魯斯 湯瑪斯 KRUSE, THOMAS (DK)；森司法斯 烏瑞奇 SENSFUSS, ULRICH (DK)；克勞森 翠尼 瑞布格 CLAUSEN, TRINE RYBERG (DK)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 287 頁

(54)名稱

新穎肽與肽衍生物及其用途

NOVEL PEPTIDES AND PEPTIDE DERIVATIVES AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明係關於通式 I 之膽囊收縮素(CCK)衍生物：P-L-X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂，其中 P 為化學式 1：HOOC-(CH₂)_x-CO-^{*}，其中 x 為 12 至 18 範圍內之整數；L 不存在，或 L 包含至少一個選自以下之連接元件：化學式 2：^{*}-NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-^{*}；化學式 3：^{*}-NH-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]_k-O-[CH₂]_n-CO-^{*}，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數且 n 為 1 至 5 範圍內之整數；化學式 4：^{*}-NH-CH(CH₂OH)-CO-^{*}；化學式 5：^{*}-NH-CH₂-CO-^{*}；及/或化學式 6：^{*}-NH-CH[(CH₂)₄-NH₂]-CO-^{*}；X1 不存在，為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；X2 為 Phe(4-磺基甲基(sulfomethyl))或 sTyr；X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 或 Val；X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O₂)、Leu、Val、Pro、Hpg 或 Ala；X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp。本發明亦關於對應 CCK 肽，以及製備該等肽及該等衍生物之方法。本發明亦關於該等衍生物之醫藥組成物及用途，尤其用於治療肥胖症及相關健康問題，其中化合物可單獨或與其他體重減輕劑組合且視情況加上飲食及運動使用。該等衍生物具有對 CCK-1 受體(CCK-1R)之較高效能，與 CCK-2R 相比，對該 CCK-1R 之較高選擇性，對活體內食物攝入之影響，極長半衰期，且在化學上極穩定。

The invention relates to cholecystokinin (CCK) derivatives of the general formula I: P-L-X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂, wherein P is Chem. 1: HOOC-(CH₂)_x-CO-^{*}, wherein x is an integer in the range of 12-18; L is absent, or L comprises at least one linker element selected from Chem. 2: ^{*}-NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-^{*}, Chem. 3: ^{*}-NH-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]_k-O-[CH₂]_n-CO-^{*} wherein k is an integer in the range of 1-11 and n is an integer in the range of 1-5, Chem. 4: ^{*}-NH-CH(CH₂OH)-CO-^{*}, Chem. 5: ^{*}-NH-CH₂-CO-^{*}, and/or Chem. 6: ^{*}-NH-CH[(CH₂)₄-NH₂]-CO-^{*}; X1 is absent, Asp, DAsp, bAsp, DbAsp, Glu, or DGlu; X2 is Phe(4-sulfomethyl) or sTyr; X3 is Nle, Leu, Ala, Ile, Lys, Arg, Pro, Met, Phe, Ser, His, or Val; X6 is Nle, Ile, Gln, Met, Met(O₂), Leu, Val, Pro, Hpg, or Ala; X8 is Phe, MePhe, 1Nal, Me1Nal, 2Nal, Me2Nal, Trp, or MeTrp. The invention also relates to the corresponding CCK peptides, as well as to

methods for preparing the peptides and the derivatives. The invention also relates to pharmaceutical compositions and uses of the derivatives, in particular for treatment of obesity and related health problems, where the compounds may be used either alone or in combination with other weight reducing agents and optionally in addition to diet and exercise. The derivatives have a high potency on the CCK-1 receptor (CCK-1R), a high selectivity for the CCK-1R as compared to the CCK-2R, effect on food intake in vivo, very long half-lives, and are chemically very stable.

發明摘要

※ 申請案號：105121376

※ 申請日：105/07/06

※IPC 分類：
C07K 14/595 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

新穎肽與肽衍生物及其用途

NOVEL PEPTIDES AND PEPTIDE DERIVATIVES AND USES THEREOF

【中文】

本發明係關於通式 I 之膽囊收縮素 (CCK) 衍生物：
P-L-X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂，其中 P 為化學式 1：
HOOC-(CH₂)_x-CO-*，其中 x 為 12 至 18 範圍內之整數；L 不存在，或 L 包含
至少一個選自以下之連接元件：化學式 2：*-NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-*；化
學式 3：*-NH-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]_k-O-[CH₂]_n-CO-*，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整
數且 n 為 1 至 5 範圍內之整數；化學式 4：*-NH-CH(CH₂OH)-CO-*；化學式
5：*-NH-CH₂-CO-*；及/或化學式 6：*-NH-CH[(CH₂)₄-NH₂]-CO-*；X1 不存在，
為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；X2 為 Phe(4-磺基甲基(sulfomethyl))
或 sTyr；X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 或
Val；X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O₂)、Leu、Val、Pro、Hpg 或 Ala；X8
為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp。本發明亦關
於對應 CCK 肽，以及製備該等肽及該等衍生物之方法。本發明亦關於該等
衍生物之醫藥組成物及用途，尤其用於治療肥胖症及相關健康問題，其中
化合物可單獨或與其他體重減輕劑組合且視情況加上飲食及運動使用。該
等衍生物具有對 CCK-1 受體 (CCK-1R) 之較高效能，與 CCK-2R 相比，對

該 CCK-1R 之較高選擇性，對活體內食物攝入之影響，極長半衰期，且在化學上極穩定。

【英文】

The invention relates to cholecystokinin (CCK) derivatives of the general formula I: P-L-X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂, wherein P is Chem. 1: HOOC-(CH₂)_x-CO-*, wherein x is an integer in the range of 12-18; L is absent, or L comprises at least one linker element selected from Chem. 2: *-NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-*, Chem. 3: *-NH-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]_k-O-[CH₂]_n-CO-* wherein k is an integer in the range of 1-11 and n is an integer in the range of 1-5, Chem. 4: *-NH-CH(CH₂OH)-CO-*, Chem. 5: *-NH-CH₂-CO-*, and/or Chem. 6: *-NH-CH[(CH₂)₄-NH₂]-CO-*; X1 is absent, Asp, DAsp, bAsp, DbAsp, Glu, or DGLu; X2 is Phe(4-sulfomethyl) or sTyr; X3 is Nle, Leu, Ala, Ile, Lys, Arg, Pro, Met, Phe, Ser, His, or Val; X6 is Nle, Ile, Gln, Met, Met(O₂), Leu, Val, Pro, Hpg, or Ala; X8 is Phe, MePhe, 1Nal, Me1Nal, 2Nal, Me2Nal, Trp, or MeTrp. The invention also relates to the corresponding CCK peptides, as well as to methods for preparing the peptides and the derivatives. The invention also relates to pharmaceutical compositions and uses of the derivatives, in particular for treatment of obesity and related health problems, where the compounds may be used either alone or in combination with other weight reducing agents and optionally in addition to diet and exercise. The derivatives have a high potency on the CCK-1 receptor (CCK-1R), a high selectivity for the CCK-1R as compared to the CCK-2R, effect on food intake in vivo, very long half-lives, and are chemically very stable.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

新穎肽與肽衍生物及其用途

NOVEL PEPTIDES AND PEPTIDE DERIVATIVES AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎肽衍生物、對應新穎肽及其用途，尤其用於治療肥胖症及相關健康照護問題。本發明亦關於與此等新穎化合物有關之醫藥組成物及用途。

【0002】 本發明之肽及肽衍生物為膽囊收縮素（CCK）化合物。

【先前技術】

【0003】 肥胖症為顯著健康照護問題且其伴隨共同病症，諸如 2 型糖尿病、心血管疾病及癌症。儘管體重減輕之健康益處經普遍認可，但藉由飲食及運動來減輕體重在大部分患者中失敗。目前，以最高功效消除肥胖症之治療為肥胖治療手術，但此治療昂貴且有風險。藥理學干預一般較不有效且可能與副作用相關。

【0004】 本發明提供具有用於治療肥胖症及相關健康照護問題之潛能的新穎膽囊收縮素（CCK）肽衍生物。

【0005】 CCK 為腸道肽，已知其抑制食物攝入。回應於脂肪及蛋白質之消化產物之管腔內存在，CCK 在十二指腸及迴腸中自 I 細胞快速釋放。

【0006】 CCK 之數種生物活性形式中之一者為「CCK-8s」，其為八肽（因此數字 8），且其中「s」指硫酸鹽化之酪胺酸殘基。CCK-8s 之序列為 Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-醯胺（SEQ ID NO:1）。

【0007】 存在兩種已知 CCK 受體：CCK-1 受體 (CCK-1R) 及 CCK-2 受體 (CCK-2R)。CCK-1R 為涉及食物攝入及飽腹感之主要受體，而 CCK-2R 介導其他效果，包括中樞神經系統 (CNS) 效果，諸如焦慮及恐慌發作。

【0008】 WO 2002/070546 A2 及 WO 2010/009872 A1 揭示幾種 CCK-8 類似物之製備及其在各種動物模型中之效果。

【0009】 美國專利第 3,892,726 號揭示許多 CCK-8 類似物之製備。

【0010】 Int. J. Peptide Protein Res. 1992, 第 39 卷, 第 48-57 頁揭示四種 CCK-8 類似物之製備，以及與天然 CCK-8s 及其他 CCK-8 類似物相比，此等化合物之生物活性。

【0011】 Bioconjugate Chem. 2010, 第 21 卷, 第 663-670 頁揭示 N 端與巨環螯合劑 DOTA 結合之幾種 CCK-8 類似物之製備。

【0012】 US 2004/0185510 A1 揭示許多未硫酸化之 CCK-7、CCK-8、CCK-9 及 CCK-10 類似物，其在用放射性同位素標記之後可用於偵測具有 CCK-2 (CCK-B) 受體之組織。

【0013】 美國專利第 4,490,364 號揭示許多 CCK-8 類似物之製備及測試。

【0014】 美國專利第 5,631,230 號揭示十二種 CCK-8 類似物之製備及在三種動物物種中其對腦及胰臟中 CCK-8 之結合之抑制。

【0015】 美國專利第 3,705,140 號揭示十七種 CCK-8 類似物之製備且報導與膽囊收縮素-催胰酶素相比，在一些動物物種及組織上此等中之七者之研究結果。

【0016】 WO 2013/098408 A1 係關於包含升糖素受體促效劑肽部分及

CCK 衍生肽部分之肽結合物及其醫藥用途。揭示十五種特定結合物，以及其對升糖素、CCK-1 及 CCK-2 受體之試管內活性。亦報導小鼠 PK 及 PD 研究之一些結果。

【0017】 WO 2012/136792 A2 係關於各種促胰島素、腸促胰島素或腸道肽分子與包括一種特定 CCK-8 修飾 AlbuAb 結合物之某些免疫球蛋白單一可變結構域的融合物。

【0018】 J. Med. Chem. 1997, 第 40 卷, 第 4302-4307 頁報導八種 CCK-1 (CCK-A) 受體促效劑之研究。

【0019】 WO 2011/131646 A1 關於長效胃泌素衍生物。

【發明內容】

【0020】 本發明係關於通式 I 之肽衍生物：
 $P-L-X_1-X_2-X_3-Gly-Trp-X_6-DMeAsp-X_8-NH_2$ ，其中 P 為化學式 1：
 $HOOC-(CH_2)_x-CO-*$ ，其中 x 為 12 至 18 範圍內之整數；L 不存在，或 L 包含至少一個選自以下之連接元件：化學式 2： $*-NH-CH(COOH)-(CH_2)_2-CO-*$ ；化學式 3： $*-NH-(CH_2)_2-[O-(CH_2)_2]_k-O-[CH_2]_n-CO-*$ ，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數且 n 為 1 至 5 範圍內之整數；化學式 4： $*-NH-CH(CH_2OH)-CO-*$ ；化學式 5： $*-NH-CH_2-CO-*$ ；及/或化學式 6： $*-NH-CH[(CH_2)_4-NH_2]-CO-*$ ；X1 不存在，為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 或 Val；X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O2)、Leu、Val、Pro、Hpg 或 Ala；X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp；及在式 I 之 C 端之 NH_2 基團意謂 X8 為 C 端醯胺化；或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

【0021】 本發明亦關於式化學式 21、化學式 22、化學式 23、化學式 24、化學式 25、化學式 26、化學式 27、化學式 28、化學式 29、化學式 30、化學式 31、化學式 32、化學式 33、化學式 34、化學式 35、化學式 36、化學式 37、化學式 38、化學式 39、化學式 40、化學式 41、化學式 42、化學式 43、化學式 44、化學式 45、化學式 46、化學式 47、化學式 48、化學式 49、化學式 50、化學式 51、化學式 52、化學式 53、化學式 54、化學式 55、化學式 56、化學式 57、化學式 58、化學式 59、化學式 60、化學式 61、化學式 62、化學式 63、化學式 64、化學式 65、化學式 66、化學式 67、化學式 68、化學式 69、化學式 70、化學式 71 及化學式 72 之特定 CCK-衍生物；以及其醫藥學上可接受之鹽、醯胺酯。

【0022】 本發明進一步關於通式 I' 之 CCK 肽：
 $X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH_2$ ，其中 X1 不存在，為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 或 Val；X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O2)、Leu、Val、Pro、Hpg 或 Ala；X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp；及在式 I' 之 C 端之 NH_2 基團意謂 X8 為 C 端醯胺化；以及其醫藥學上可接受之鹽、醯胺及酯。此肽為通式 I 之衍生物之中間物。

【0023】 本發明之特定 CCK 肽具有本文中表示為 Seq 21、Seq 22、Seq 23、Seq 24、Seq 25、Seq 27、Seq 28、Seq 29、Seq 30、Seq 31、Seq 32、Seq 33、Seq 34、Seq 35、Seq 36、Seq 37、Seq 38、Seq 39、Seq 40、Seq 41、Seq 42、Seq 43、Seq 44、Seq 45、Seq 46、Seq 47、Seq 48、Seq 49、Seq 50、Seq 51、

Seq 52、Seq 53、Seq 54、Seq 55、Seq 56、Seq 57 及 Seq 58 之胺基酸序列；且包括其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

【0024】 本發明進一步關於製備本發明之肽及衍生物之方法。

【0025】 本發明亦關於包含本發明之衍生物或肽，以及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組成物；以及具有其內含物之注射裝置。

【0026】 最後，本發明係關於本發明之衍生物或肽，其用作藥物，尤其用於治療或預防超重，用於減小食慾及/或減少食物攝入；及亦關於使用此等化合物之對應方法。

【0027】 在一些具體實例中，本發明之肽及衍生物對 CCK-1R 具有較高效能。

【0028】 在一些具體實例中，與 CCK-2R 相比，本發明之肽及衍生物對 CCK-1R 具有較高選擇性。

【0029】 在一些具體實例中，本發明之衍生物在相關動物模型中有力地減少食物攝入及減輕體重。

【0030】 在一些具體實例中，藉由與另一體重減輕劑組合來獲得食物攝入及體重之進一步減少。

【0031】 在一些具體實例中，本發明之衍生物具有有利藥物動力學（PK）特徵，該特徵具有較高終半衰期及因此活體內長作用持續時間。

【0032】 在一些具體實例中，本發明之衍生物在相關溫度範圍內持續數週或甚至更久具有極好化學穩定性以及相關醫藥組成物中之溶解性。

【0033】 此等特徵在研發高效及有利活性醫藥成分中一般極重要，且 CCK-1R 選擇性特別重要以便避免中樞介導之副作用，諸如焦慮。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0034】 在下文中，希臘字母可由其符號或對應書面名稱表示，例如： α = alpha； β = beta； ε = epsilon； γ = gamma； ω = omega 等。此外，希臘字母 μ 可由「u」表示，例如在 $\mu\text{l}=\text{ul}$ 或 $\mu\text{M}=\text{uM}$ 中。

【0035】 化學式中之星號（*）表示 i）連接點、ii）自由基及/或 iii）未共用電子。

【0036】 除非另外指示，否則術語「約」意謂 $\pm 10\%$ 。

【0037】 本發明係關於通式 I 之肽衍生物（第一態樣），通式 I'之肽（第二態樣），製備此等之方法（第三態樣），包含本發明之衍生物或肽以及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組成物（第四態樣），含有本發明之醫藥組成物之注射裝置（第五態樣），及本發明之衍生物或肽之醫藥用途，尤其用於治療或預防超重，用於減小食慾，及/或減少食物攝入（第六態樣）。

【0038】 此等態樣在以下逐個論述。

化合物

【0039】 在第一態樣中，本發明係關於通式 I 之肽衍生物： $\text{P-L-X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH}_2$ ，其中 P 為化學式 1： $\text{HOOC-(CH}_2)_x\text{-CO-*}$ ，其中 x 為 12 至 18 範圍內之整數；L 不存在，或 L 包含至少一個選自以下之連接元件：化學式 2： $\text{*-NH-CH(COOH)-(CH}_2)_2\text{-CO-*}$ ；化學式 3： $\text{*-NH-(CH}_2)_2\text{-[O-(CH}_2)_2\text{]}_k\text{-O-[CH}_2\text{]}_n\text{-CO-*}$ ，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數且 n 為 1 至 5 範圍內之整數；化學式 4： $\text{*-NH-CH(CH}_2\text{OH)-CO-*}$ ；化學式

5: $^*-NH-CH_2-CO-^*$; 及/或化學式 6: $^*-NH-CH[(CH_2)_4-NH_2]-CO-^*$; X1 不存在, 為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu; X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr; X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 或 Val; X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O2)、Leu、Val、Pro、Hpg 或 Ala; X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp; 及在式 I 之 C 端之 NH_2 基團意謂 X8 為 C 端醯胺化; 或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

【0040】 在第二態樣中, 本發明係關於通式 I' 之肽: $X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH_2$, 其中 X1 不存在, 為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu; X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr; X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 或 Val; X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O2)、Leu、Val、Pro、Hpg 或 Ala; X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp; 及在式 I' 之 C 端之 NH_2 基團意謂 X8 為 C 端醯胺化; 或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

【0041】 此肽為通式 I 之衍生物之中間物。本發明之衍生物可藉由包含以下之逐步合成方法製備: (i) 製備本發明之中間物肽, 接著 (ii) 將 P-L 側鏈附接至其 N 端。此方法之步驟 (i) 可使用如實驗部分中所描述之標準固相合成使用經保護胺基酸實現; 在自樹脂裂解之後, 肽可如本文中實驗部分中所描述使用製備型 HPLC 經受純化得到中間物肽。P-L 側鏈可單獨地以其 C 端羧酸形式製備且隨後用偶合劑活化得到醯化劑, 例如 N-羥基丁二醯亞胺酯 (NHS 酯)。此醯化劑可用於藉由形成醯胺鍵將側鏈附接至 CCK 肽之 N 端。可使用 WO 2009/083549 A1 中描述之方法實現側鏈與中間物肽之附接以及側鏈自身之製備。

【0042】 在一些具體實例中，本發明之肽衍生物選自式化學式 21 至化學式 72 之特定 CCK 衍生物，以及其醫藥學上可接受之鹽、醯胺及酯。

【0043】 在一些具體實例中，本發明之肽選自具有在本文中表示為 Seq 21 至 Seq 58 之胺基酸序列之特定本發明 CCK 肽。

胺基酸、肽及肽衍生物

【0044】 肽為藉由醯胺鍵連接之胺基酸單體之短鏈。

【0045】 胺基酸殘基為如併入肽或蛋白質中或當併入肽或蛋白質中時之胺基酸之基團。

【0046】 在肽衍生物中，具有定義明確之結構的定義明確數目之短側鏈共價附接至肽之一或多個特定胺基酸殘基。

【0047】 式 I 化合物為式 I' 之肽之衍生物：

X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂ (式 I')，

其中 X1、X2、X3、X6 及 X8 為如上文所定義之胺基酸單體，且其中如上文所定義之結構 P-L 之側鏈經由羧酸醯胺鍵共價附接至肽之 N 端。

【0048】 因此，式 I' 之肽可稱為式 I 之衍生物之「肽部分」。

【0049】 在本文中之所有肽及肽衍生物式中，按照此項技術中之標準，N 端胺基酸顯示為左側且 C 端胺基酸顯示為右側。

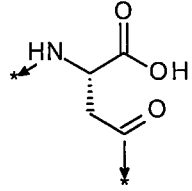
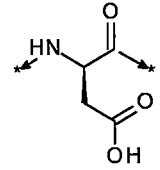
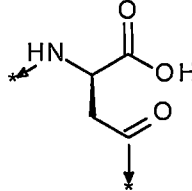
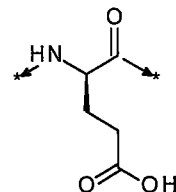
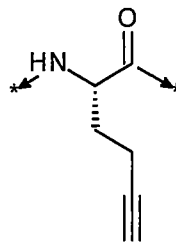
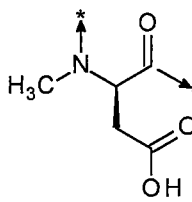
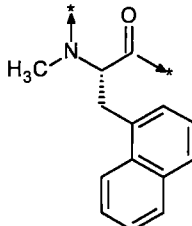
【0050】 本發明之肽之胺基酸包括編碼胺基酸以及非編碼胺基酸。

【0051】 編碼胺基酸由 IUPAC (部分 3AA-1 中之表 1) 定義：
www.chem.qmul.ac.uk/iupac/AminoAcid/AA1n2.html#AA1)，其提供 20 個編碼胺基酸之結構、俗名、系統名稱、單字母符號及三字母符號。

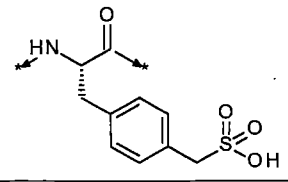
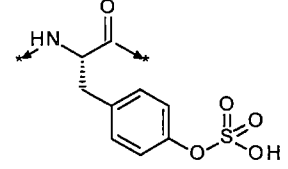
【0052】 併入式 I' 之肽中及式 I 之衍生物之肽部分中之非編碼胺基酸

定義於以下表 1 中。

表 1：非編碼胺基酸殘基

縮寫	胺基酸之名稱	具有附接點之殘基之化學結構	化學式編號
bAsp	β-天冬胺酸 β-天冬胺酸 異天冬胺酸		80
DAsp	(D)-天冬胺酸		6
DbAsp	D-β-天冬胺酸 D-β-天冬胺酸 D-異天冬胺酸		81
DGlu	(D)-麩胺酸		7
Hpg	L-高炔丙基甘胺酸 (2S)-2-胺基己-5-炔酸		83
DMeAsp	(D)-N-甲基天冬胺酸		8
Me1Nal	N-甲基-1-萘基丙胺酸		14

縮寫	胺基酸之名稱	具有附接點之殘基之化學結構	化學式編號
Me2Nal	N-甲基-2-萘基丙胺酸		16
MePhe	N-甲基苯基丙胺酸		12
Met(O2)	甲硫胺酸砒 (2S)-2-胺基-4-甲磺醯 基-丁酸		82
MeTrp	N ^α -甲基色胺酸		17
1Nal	1-萘基丙胺酸		13
2Nal	2-萘基丙胺酸		15
Nle	正白胺酸； (S)-2-胺基己酸		11

縮寫	胺基酸之名稱	具有附接點之殘基之化學結構	化學式編號
Phe(4-磺基甲基)	4-磺基甲基苯基丙胺酸		9
sTyr	磺基酪胺酸； 硫酸化酪胺酸		10

【0053】 併入本發明之肽及肽衍生物之肽部分中之胺基酸 X1、X2、X3、Trp、X6 及 X8 可以兩種對映異構形式，L-形式或 D-形式存在。出於本發明目的，除非另外說明，否則此等胺基酸中之每一者呈 L-形式。作為非限制性實例，胺基酸 X1 可為「Asp」，其中相應地暗示 L-形式，或其可為「DAsp」，其中明確提及 D-形式。

【0054】 在所有其他情況中，即在光學活性化合物或基團（其不為式 I 之肽之胺基酸殘基且在所討論之化合物或基團之式及/或名稱中未針對其明確指示特定立體異構體）之情況下，此式及/或名稱意欲涵蓋所有異構體，包括其任何混合物。作為非限制性實例，結構式化學式 2 為光學活性胺基酸 Glu 之二基團，且因為在化學式 2 中未顯示立體化學，此式涵蓋 L-形式、D-形式及其任何混合物。

CCK 肽、類似物及衍生物

【0055】 如本文所用之術語「CCK 肽」係指膽囊收縮素存在於人類中之形式中的任一者，或其類似物。CCK 肽之非限制性實例包括 CCK-8s、CCK-22s、CCK-33s、CCK-58s、CCK-83s 及其類似物。

【0056】 如本文所用之術語「CCK 衍生物」指 CCK 肽之衍生物，其中具有定義明確之結構的定義明確數目之短側鏈共價附接至 CCK 肽之一或

多個特定胺基酸殘基。

【0057】 本文中稱為「CCK-8s」之 CCK 肽指以下八肽：Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-醯胺（SEQ ID NO:1）。sTyr 胺基酸殘基之名稱及結構式顯示於表 1 中。「CCK-8s」之替代名稱為「天然 CCK-8s」、「硫酸化 CCK-8」及「天然人類 CCK-8s」。

【0058】 如本文所用之術語「CCK-8s 之類似物」（替代地「CCK-8s 類似物」）指作為天然 CCK-8s 之變異體之肽（SEQ ID NO:1）。本發明之 CCK-8s 類似物藉助於一或多種胺基酸變化不同於天然 CCK-8s，其中術語「胺基酸變化」指取代、延長、缺失、插入或其組合。在一個具體實例中，胺基酸變化選自取代及缺失。在另一具體實例中，胺基酸變化為取代。在一個具體實例中，與天然 CCK-8s 相比，本發明之 CCK-8s 類似物具有三種與六種之間的胺基酸變化。對於本發明之 CCK-8s 類似物相關之胺基酸變化定義於式 I 及 I' 中。

【0059】 為了將胺基酸變化之數目計數，為了鑑定胺基酸變化之精確種類，及/或為了鑑定等效或對應位置，將所關注的肽與天然 CCK-8s（SEQ ID NO:1）比對。比對可藉由簡單手寫及視覺檢查（「目視檢查」）完成。

衍生物

【0060】 在肽衍生物中，具有定義明確之結構的定義明確數目之短側鏈共價附接至肽之一或多個特定胺基酸殘基。

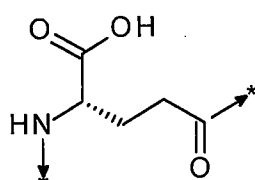
【0061】 本發明之肽衍生物（式 I）具有一個由牽引子（Protractor）（P）及連接子（L）組成之短側鏈，其中 P 及 L 經由醯胺鍵互連，且 L 亦經由醯胺鍵共價附接至本發明之肽之 N 端胺基酸。

【0062】 牽引子 (P) 為式化學式 1 之 C14-C20 二酸。

【0063】 連接子 (L) 包含式化學式 2、化學式 3、化學式 4、化學式 5 及/或化學式 6 之至少一個連接元件。

【0064】 在一些具體實例中，化學式 3 連接元件為化學式 3a 之連接元件： $*-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-*$ ，其在本文中稱為 Ado (8-胺基-3,6-二氧雜辛酸之二基團)。

【0065】 在一些具體實例中，化學式 2 連接元件： $*-\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-*$ ，為化學式 2a 之連接元件：



【0066】 化學式 2 以及化學式 2a 連接元件為 Glu 之二基團，本文中稱為 γ -Glu，或僅 gGlu，因為其為用於連接至本發明之肽之 N 端胺基酸之胺基，或連接至一或多個選自以下之額外連接元件的胺基酸羧基之 γ 羧基：化學式 2、化學式 3、化學式 4 及/或化學式 5。雖然化學式 2 之結構涵蓋 gGlu 之所有對映異構體形式及其任何混合物，化學式 2a 之結構為 gGlu 之 L-形式。

醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯

【0067】 本發明之衍生物、類似物及肽可呈醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯形式。

【0068】 鹽例如由鹼與酸之間的化學反應形成，例如： $2\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 。

【0069】 鹽可為鹼性鹽、酸鹽或其可不為兩者中之任一者（亦即中性鹽）。在水中，鹼性鹽產生氫氧離子且酸性鹽產生水合氫離子。

【0070】 可用分別在陰離子或陽離子基團之間添加的陽離子或陰離子形成本發明衍生物之鹽。此等基團可位於肽部分中，及/或本發明之衍生物之側鏈中。

【0071】 本發明之衍生物之陰離子基團的非限制性實例包括側鏈（若存在）中以及肽部分中之自由羧基。肽部分通常包括在 C 端處之自由羧酸基團，且其亦可包括在內部酸胺氨基酸殘基，諸如 Asp 及 Glu 處之自由羧基。

【0072】 肽部分中之陽離子基團之非限制性實例包括 N-端（若存在）處之自由胺基以及內部鹼性胺氨基酸殘基（諸如 His、Arg 及 Lys）之任何自由胺基。

【0073】 本發明之衍生物之酯可例如由自由羧酸基團與醇或酚之反應形成，該反應導致至少一個羥基經烷氧基或芳氧基置換。

【0074】 酯形成可涉及在肽之 C 端處之自由羧基，及/或側鏈中之任何自由羧基。

【0075】 本發明之衍生物之醯胺可例如由自由羧酸基團與胺或取代胺之反應或由自由或取代胺基與羧酸之反應形成。

【0076】 醯胺形成可涉及在肽之 C 端之自由羧基、側鏈中之任何自由羧基、在肽之 N 端之自由胺基及/或肽及/或側鏈中之肽之任何自由或取代胺基。

【0077】 在一特定具體實例中，肽或衍生物呈醫藥學上可接受之鹽形式。在另一特定具體實例中，衍生物呈醫藥學上可接受之醯胺形式，較佳

在肽之 C 端處具有醯胺基團。在另一特定具體實例中，肽或衍生物呈醫藥學上可接受之酯形式。在一特定具體實例中，肽或衍生物呈醫藥學上可接受之鹽或酯形式。

功能特性

【0078】 本發明之 CCK 肽及 CCK 衍生物具有重要及引起關注的功能及效果，該等功能及效果使其就研發成用於治療肥胖症及相關健康問題之高效及有利藥物而言尤其適合及有前景。

【0079】 此類重要及引起關注的功能及效果之非限制性實例包括以下，以及此等功能及效果中之兩者或多於兩者之任何組合：

【0080】 在一些具體實例中，本發明之肽及衍生物對 CCK-1R 具有較高效能。

【0081】 在一些具體實例中，與 CCK-2R 相比，本發明之肽及衍生物對 CCK-1R 具有較高選擇性。

【0082】 在一些具體實例中，本發明之肽及衍生物對 CCK-1R 具有高親和力。

【0083】 在一些具體實例中，與 CCK-2R 相比，本發明之肽及衍生物選擇性結合至 CCK-1R。

【0084】 在一些具體實例中，本發明之衍生物作為單一療法及與另一體重減輕劑組合有力地在相關動物模型中減少食物攝入及減輕體重。

【0085】 在一些具體實例中，本發明之衍生物具有有利藥物動力學（PK）特徵，該特徵具有長終半衰期及因此活體內長作用持續時間。

【0086】 在一些具體實例中，本發明之衍生物在相關溫度範圍內持續

數週或甚至更久具有極好化學穩定性以及在相關醫藥組成物中之溶解性。

生物活性-試管內效能

【0087】 在一些具體實例中，本發明之肽及衍生物對 CCK-1R 具有較高效能。

CCK-1R 促效劑

【0088】 在一些具體實例中，本發明之肽為 CCK-1R 促效劑。在一些具體實例中，其為完全 CCK-1R 促效劑。

【0089】 在一些具體實例中，本發明之衍生物為 CCK-1R 促效劑。在一些具體實例中，其為完全 CCK-1R 促效劑。

【0090】 受體促效劑可定義為結合至受體且引發對於天然配位體典型之反應的化合物。完全促效劑可定義為引發與天然配位體量值相同之反應的促效劑（參見例如「Principles of Biochemistry」, AL Lehninger, DL Nelson, MM Cox, 第二版, Worth Publishers, 1993, 第 763 頁）。

【0091】 因此，舉例而言，「CCK-1R 促效劑」可定義為能夠結合至 CCK-1R 且能夠活化其之化合物。「完全」CCK-1R 促效劑可定義為能夠引發與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 量值類似之 CCK-1R 反應量值的 CCK-1R 促效劑。

試管內效能，EC₅₀ 值

【0092】 對受體之試管內效能可以 EC₅₀ 值形式測定，其指在受體活化分析中誘導基線反應與最大反應之間的一半反應的所討論化合物之濃度。EC₅₀ 值愈低，試管內效能愈高。

CCK-1R

【0093】 因此，可在 CCK-1R 活化分析中以 EC₅₀ 值形式測定本發明之

肽或衍生物對 CCK-1R 之試管內效能。

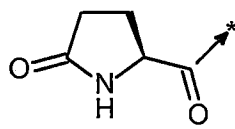
【0094】 可使用任何適合之 CCK-1R 活化分析，例如實施例 91 中描述之分析。

【0095】 在一些具體實例中，天然 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 用作陽性參考物。

【0096】 在一些具體實例中，胃泌素-17 用作陰性參考物。胃泌素-17 對 CCK-1R 實際上不具有活性但對 CCK-2R 具活性。

【0097】 胃泌素-17 之序列為：pEGPWLEEEEA YGWMDF (SEQ ID NO: 2)，其中 C 端胺基酸殘基 (F) 經鹽胺化，且 N 端，pE，表示焦麩胺酸，對於其 3-字母縮寫可為 Pyr：

化學式 18：



【0098】 如自以上 SEQ ID NO: 2 明顯，胃泌素-17 化合物為非硫酸化的，即其併入有非硫酸化酪胺酸殘基。即使與天然 CCK-8s 相比，本發明之衍生物對 CCK-1R 可具有略微較低的試管內效能（較高 EC_{50} 值），本發明之衍生物對 CCK-1R 之試管內效能完全令人滿意。

【0099】 在一些具體實例中，本發明之衍生物及肽對 CCK-1R 具有極佳試管內效能，此對應於等於或低於 1000 pM 之 EC_{50} 值。

CCK-2R

【0100】 可在 CCK-2R 活化分析中以 EC_{50} 值形式測定本發明之肽或衍生物對 CCK-2R 之試管內效能。

【0101】 可使用任何適合之 CCK-2R 活化分析，例如實施例 91 中描述之分析。

【0102】 在一些具體實例中，天然 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 用作陽性參考物。

【0103】 在一些具體實例中，胃泌素-17 用作陽性參考物。胃泌素-17 對 CCK-2R 具有極高活性，且 CCK-8s 亦在此受體上具有良好活性。

【0104】 本發明之衍生物及肽對 CCK-2R 具有極低試管內效能，明確地比天然 CCK-8s 低，在一些具體實例中，低得多（較低試管內效能與較高 EC_{50} 值相對應）。

CCK-1R 選擇性

【0105】 在一些具體實例中，與 CCK-2R 相比，本發明之肽及衍生物對 CCK-1R 具有較高選擇性。

【0106】 在一些具體實例中，CCK-1R 選擇性由比率 $[EC_{50} (CCK-2R) / EC_{50} (CCK-1R)]$ 定義。在一些具體實例中，此比率大於 1。在一些具體實例中，比率比 1 高得多，例如（但不限於）至少 25，或至少 500。

【0107】 如上文所解釋，較高 CCK-1R 選擇性為理想的以便避免不良之 CCK-2R 介導之副作用（例如對 CNS）。

生物活性-試管內受體結合

【0108】 在一些具體實例中，本發明之肽及衍生物對 CCK-1R 具有較高結合親和力。

試管內受體結合， IC_{50} 值

【0109】 試管內受體結合或親和力可以 IC_{50} 值形式測定，其指為對最

大放射配位體與受體之結合之 50%抑制所需要的化合物濃度。因此，較低 IC_{50} 值與化合物之較高親和力相對應。

CCK-1R 及 CCK-2R

【0110】 可使用任何適合之 CCK-1R 及 CCK-2R 結合分析，例如實施例 92 中描述之彼等分析。

【0111】 在一些具體實例中，天然 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 及/或胃泌素-17 用作參考物。CCK-8s 與 CCK-1R 以及 CCK-2R 很好地結合，而胃泌素-17 與 CCK-2R 但不與 CCK-1R 很好地結合。

【0112】 在一些具體實例中，本發明之衍生物及肽對 CCK-1R 具有極佳親和力，此對應於等於或低於 1000 pM 之 IC_{50} 值。

【0113】 本發明之衍生物及肽對 CCK-2R 具有極低親和力，明確地比天然 CCK-8s 低，在一些具體實例中，低得多（對應於較高 IC_{50} 值）。

CCK-1R 結合選擇性

【0114】 在一些具體實例中，與 CCK-2R 相比，本發明之肽及衍生物對 CCK-1R 具有較高結合選擇性。

【0115】 在一些具體實例中，CCK-1R 結合選擇性由比率 $[IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]$ 定義。在一些具體實例中，此比率大於 1。在一些具體實例中，比率比 1 高得多，例如(但不限於)至少 200，或至少 1000。

【0116】 如上文所解釋，較高 CCK-1R 結合選擇性為理想的以便避免不良之 CCK-2R 介導之副作用（例如對 CNS）。

生物活性-活體內藥理學-藥效學特徵

【0117】 本發明之衍生物活體內有效。活體內效能指化合物活體內具

有相關生物效果之事實。相關生物效果之兩個實例（但不限於）為減少食物攝入及減輕體重。

【0118】 活體內生物效果可如此項技術中已知在任何適合之動物模型中，以及在臨床試驗中測定。

【0119】 在一些具體實例中，本發明之衍生物在相關動物模型中有力地減少食物攝入。

【0120】 在一些具體實例中，本發明之衍生物在相關動物模型中有力地減輕體重。

【0121】 在一些具體實例中，相關動物模型為豬。

【0122】 在一些具體實例中，豬為 LYD 豬及/或大白雜交豬。在一些具體實例中，可在 PD 研究中在此類豬中使用此項技術中已知之任何適合之方法測定食物攝入重量之減少。此類方法之實例（但不限於）描述在實施例 94 及 97 中。

【0123】 在一些具體實例中，豬為飲食誘導之肥胖（DIO）小型豬。在一些具體實例中，可在 PD 研究中在此類豬中使用此項技術中已知之任何適合之方法測定食物攝入重量之減少及/或體重之減輕。在一些具體實例中，PD 研究為單療法研究。在一些具體實例中，PD 研究包括具有與另一體重減輕劑（例如 GLP-1 受體促效劑）之組合治療的附加研究。此類方法之一實例（但不限於）描述在實施例 96 中。

【0124】 本發明之衍生物活體內極有效，其例如（但不限於）由在投予單一皮下劑量之衍生物直至數天之後食物攝入之很好減少證明。關於更多細節，參見實施例 94 及 97。此外在實施例 96 中描述之對 DIO 豬之亞慢

性 PD 研究中獲得食物攝入及體重之極好減少。

藥物動力學特徵

【0125】 在一些具體實例中，本發明之衍生物具有改良之藥物動力學特性，諸如增加之終半衰期及/或降低之清除率。

【0126】 增加終半衰期及/或降低清除率意謂自身體較慢消除所述化合物。對於本發明之衍生物，此需要藥理學效果的經擴展之持續時間。

【0127】 可在藥物動力學（PK）研究中適當地活體內測定本發明之衍生物之藥物動力學特性。進行此類研究以評估如何在體內吸收、分佈及消除醫藥化合物，及此等過程如何隨時間推移影響化合物於體內之濃度。

【0128】 在藥物研發之發現及臨床前期中，諸如小鼠、大鼠、猴、犬或豬之動物模型可用於進行此特性化。此等模型中之任一者可用於測試本發明之衍生物之藥物動力學特性。

【0129】 在此類研究中，典型地以適合調配物形式且經由相關投予途徑向動物投予單一劑量之藥物。在給藥後預定義時間點抽取血液樣品，且藉由相關定量分析來分析樣品之藥物濃度。基於此等量測值，標繪研究之化合物的時間-血漿濃度特徵且進行資料之所謂的非室藥物動力學分析。

【0130】 對於大部分化合物，當以半對數曲線繪製時，血漿-濃度特徵之末端部分將為線性的，反映在初始吸收及分佈之後以恆定分率自身體移除藥物。速率（ λ_z 或 λ_z ）等於減去曲線之末端部分的斜率。亦可自此速率將終半衰期計算為 $t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$ （參見例如 Johan Gabrielsson 及 Daniel Weiner: Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Data Analysis. Concepts & Applications, 第 3 版, Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm (2000)）。

【0131】 可在靜脈內投予之後測定清除率且定義為劑量 (D) 除以血漿濃度相對於時間特徵之曲線下面積 (AUC) (Rowland, M 及 Tozer TN: Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications, 第 3 版, 1995 Williams Wilkins)。

【0132】 終半衰期及/或清除率之估計與給藥方案之評估相關且為藥物研發、新穎藥物化合物之評估中的重要參數。

藥物動力學特徵-在小型豬中之活體內半衰期

【0133】 在一些具體實例中,本發明之衍生物具有改良之藥物動力學 (PK) 特性。舉例而言 (非限制性地),相對於報導半衰期小於 5 分鐘之天然 CCK 肽,PK 特性改良 (參見例如 Gastroenterology, 1993, 第 105(6)卷, 第 1732-1736 頁)。

【0134】 在一些具體實例中,在小型豬中在靜脈內投予之後活體內以終半衰期 ($T_{1/2}$) 形式測定 PK 特性。可如此項技術中已知進行此類研究。適合研究描述之一個實例 (但不限於) 見於實施例 93 中。

【0135】 本發明之衍生物具有比例如 (但不限於) 天然 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 更延長之作用特徵。

【0136】 在一些具體實例中,在靜脈內向小型豬投予之後終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 2 小時。在一些具體實例中,在靜脈內向小型豬投予之後終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 30 小時,或至少 90 小時。

【0137】 關於更多細節,參見實施例 93。

化學穩定性

【0138】 在一些具體實例中,本發明之衍生物在相關醫藥組成物中在

相關溫度範圍內持續數週或甚至更長具有極好的化學穩定性。

【0139】 在一些具體實例中，本發明之衍生物在化學上穩定。舉例而言（非限制性地），其在水溶液中在生理 pH 下極穩定。在一些具體實例中，其在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中在 5°C、25°C 及/或 37°C 下持續 2 週穩定；及/或在相同條件下持續 6 週穩定。可使用此項技術中已知之任何方法測定化學穩定性。適用方法描述在本文中之實施例 95 中，其亦與 CCK-8s 之化學穩定性比較，展現在 37°C 下兩週之後本發明之衍生物之穩定性改良。

產生方法

【0140】 在第三態樣中，本發明係關於製備本發明之肽及衍生物之方法。

【0141】 本發明之肽及衍生物可使用此項技術中已知之任何方法產生。此類方法之實例（非限制性地）包括於實驗部分中。

【0142】 本發明係關於製備本發明之肽及/或衍生物之基於 SPPS 之方法。在一些具體實例中，使用基於 Fmoc 之化學方法。在一些具體實例中，肽及/或衍生物自樹脂裂解且去保護。在一些具體實例中，方法包含自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基之步驟。在一些具體實例中，方法包含自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除三氯乙基(TCE)基團之步驟。在一些具體實例中，將肽及/或衍生物溶解於中性乙酸銨水溶液及乙腈中且藉由逆相製備型 HPLC 純化。此等步驟中之每一者之非限制性實例揭示於實驗部分中之部分「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」中。

【0143】 本發明亦關於製備本發明之衍生物之方法，該方法包含以下步驟：(i) 使用固相肽合成（SPPS）製備式 I' 之中間物肽；(ii) 製備呈其 C

端羧酸形式之式 I 之 P-L 側鏈，且用偶合劑活化其，使得形成醯化劑；及 (iii) 將來自步驟 (ii) 之醯化劑附接至來自步驟 (i) 之中間物肽之 N 端。在一些具體實例中，純化由步驟 (i) 產生之肽。在一些具體實例中，使用製備型 HPLC 純化其。

醫藥組成物

【0144】 在第四態樣中，本發明亦關於包含本發明之衍生物或肽以及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

【0145】 本發明亦關於包含本發明之衍生物及/或肽以及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

【0146】 可使用此項技術中已知之任何方法產生此類醫藥組成物。此類組成物之實例（非限制性地）包括於實驗部分中。

【0147】 術語「賦形劑」大體上係指除活性治療成分以外的任何組分。賦形劑可為惰性物質、失活物質及/或非醫藥活性物質。

【0148】 賦形劑可用於各種目的，例如作為載劑、媒劑、稀釋劑、錠劑助劑及/或用以改良活性物質之投予及/或吸收。

【0149】 醫藥學活性成分與各種賦形劑之調配物在此項技術中已知，參見例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy（例如第 19 版 (1995), 及任何後續版本）。

【0150】 賦形劑之非限制性實例為：溶劑、稀釋劑、緩衝劑、防腐劑、張力調節劑、螯合劑及穩定劑。

【0151】 調配物之實例包括液體調配物，亦即包含水之水性調配物。液體調配物可為溶液或懸浮液。水性調配物典型地包含至少 50% w/w 水或

至少 60%、70%、80%或甚至至少 90% w/w 水。

【0152】 或者，醫藥組成物可為固體調配物，例如經冷凍乾燥或噴霧乾燥之組成物，其可按原樣使用或由醫師或患者在使用之前向其添加溶劑及/或稀釋劑。

【0153】 水性調配物中之 pH 可為 pH 3 與 pH 10 之間的任何值，例如自約 7.0 至約 9.5；或自約 3.0 至約 7.0。

【0154】 醫藥組成物可包含緩衝劑。緩衝劑可例如選自乙酸鈉、碳酸鈉、檸檬酸鹽、甘胺醯甘胺酸、組胺酸、甘胺酸、離胺酸、精胺酸、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸鈉及參(羥基甲基)-胺基甲烷、二甘胺酸(bicine)、三甘胺酸(tricine)、蘋果酸、丁二酸鹽、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、天冬胺酸及其混合物。

【0155】 醫藥組成物可包含防腐劑。防腐劑可例如選自苯酚、鄰甲酚、間甲酚、對甲酚、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、2-苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸丁酯、2-苯乙醇、苯甲醇、氯丁醇及硫柳汞、溴硝丙二醇、苯甲酸、咪唑啉基脲、氯己定、脫氫乙酸鈉、氯甲酚、對羥基苯甲酸乙酯、苄索氯銨、氯酚甘油醚（3-對氯苯氧基丙烷-1,2-二醇）及其混合物。防腐劑可以 0.1 mg/ml 至 20 mg/ml 之濃度存在。

【0156】 醫藥組成物可包含等張劑。等張劑可例如選自鹽（例如氯化鈉）、糖或糖醇、胺基酸（例如甘胺酸、組胺酸、精胺酸、離胺酸、異白胺酸、天冬胺酸、色胺酸、蘇胺酸）、醛醇（例如丙三醇（甘油）、1,2-丙二醇（丙二醇）、1,3-丙二醇、1,3-丁二醇）聚乙二醇（例如 PEG400）及其混合物。可使用任何糖，諸如單醣、二醣或多醣或水溶性葡聚糖，包括例如果

糖、葡萄糖、甘露糖、山梨糖、木糖、麥芽糖、乳糖、蔗糖、海藻糖、聚葡萄糖、普魯蘭 (pullulan)、糊精、環糊精、 α 及 β HPCD、可溶澱粉、羥乙基澱粉及羧甲基纖維素鈉。將糖醇定義為具有至少一個-OH 基團之 C4-C8 烴且包括例如甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、半乳糖醇、衛矛醇、木糖醇及阿拉伯糖醇。在一個具體實例中，糖醇添加劑為甘露糖醇。

【0157】 在一些具體實例中，本發明之醫藥組成物為包含防腐劑之溶液。在一些具體實例中，防腐劑為間甲酚。在一些具體實例中，防腐劑為苯酚。

【0158】 醫藥組成物可包含螯合劑。螯合劑可例如選自以下之鹽：乙二胺四乙酸 (EDTA)、檸檬酸及天冬胺酸及其混合物。

【0159】 醫藥組成物可包含穩定劑。穩定劑可例如為一或多種氧化抑制劑、聚集抑制劑、界面活性劑及/或一或多種蛋白酶抑制劑。在下文中揭示此等各種穩定劑之非限制性實例。

【0160】 術語「聚集體形成」係指導致形成可保持可溶之寡聚物或自溶液沈澱之較大可見聚集體的多肽分子之間的物理相互作用。在儲存液體醫藥組成物期間藉由多肽之聚集體形成可不利地影響該多肽之生物活性，導致醫藥組成物之治療功效的損失。此外，聚集體形成可引起其他問題，諸如當使用灌注系統投予含多肽醫藥組成物時堵塞管、膜或泵。

【0161】 醫藥組成物可包含足以減少儲存組成物期間多肽之聚集體形成之量的胺基酸鹼。術語「胺基酸鹼」係指一或多種胺基酸（諸如甲硫胺酸、組胺酸、咪唑、精胺酸、離胺酸、異白胺酸、天冬胺酸、色胺酸、蘇胺酸）或其類似物。任何胺基酸可以其自由鹼形式或以其鹽形式存在。

可存在胺基酸鹼之任何立體異構體（亦即 L、D 或其混合物）。

【0162】 可添加甲硫胺酸（或其他含硫胺基酸或胺基酸類似物）以在充當治療劑之多肽為包含至少一個易受該氧化之甲硫胺酸殘基之多肽時抑制甲硫胺酸殘基氧化為甲硫胺酸亞磺。可使用甲硫胺酸之任何立體異構體（L 或 D）或其組合。

【0163】 醫藥組成物可包含選自高分子量聚合物或低分子化合物之穩定劑。穩定劑可例如選自聚乙二醇（例如 PEG 3350）、聚乙烯醇（PVA）、聚乙烯吡咯啉酮、羧基-/羥基纖維素或其衍生物（例如 HPC、HPC-SL、HPC-L 及 HPMC）、環糊精、含硫物質，如單硫代甘油、硫代乙醇酸及 2-甲基硫代乙醇及不同鹽（例如氯化鈉）。醫藥組成物可包含其他穩定劑，諸如（但不限於）甲硫胺酸及 EDTA，其保護多肽免受甲硫胺酸氧化，及非離子型界面活性劑，其保護多肽免受與凍融或機械剪切相關之聚集。

【0164】 醫藥組成物可包含一或多種界面活性劑。術語「界面活性劑」係指任何包含水可溶（親水性）部分及脂肪可溶（親脂性）部分之分子或離子。界面活性劑可例如選自陰離子界面活性劑、陽離子界面活性劑、非離子型界面活性劑及/或兩性離子界面活性劑。在一些具體實例中，界面活性劑為聚山梨醇酯，諸如聚山梨醇酯-20 或聚山梨醇酯-80。在一些具體實例中，界面活性劑為泊洛沙姆，諸如泊洛沙姆-188。

【0165】 醫藥組成物可包含一或多種蛋白酶抑制劑，諸如 EDTA（乙二胺四乙酸）及/或苯甲脒鹽酸鹽。

【0166】 醫藥組成物之其他視情況存在之成分包括例如濕潤劑、乳化劑、抗氧化劑、膨化劑、金屬離子、油性媒劑、蛋白質（例如人血清清蛋

白、明膠)及/或兩性離子(例如胺基酸,諸如甜菜鹼、牛磺酸、精胺酸、甘胺酸、離胺酸及組胺酸)。

【0167】 在一些具體實例中,本發明之衍生物以 0.01-10000 nmol/kg/日,較佳 0.1-1000 nmol/kg/日之劑量投予。

【0168】 可以醫藥組成物形式投予衍生物。其可在若干位點,例如在局部位點,諸如皮膚或黏膜位點;在繞過吸收之位點,諸如動脈中、靜脈中或心臟中;及在涉及吸收之位點,諸如皮膚中、皮膚下、肌肉中或腹部中向有需要之患者投予。

【0169】 投予途徑可為例如經舌;舌下;經頰;口中;經口;胃中;腸中;經鼻;經肺,諸如經由細支氣管、肺泡或其組合;非經腸;經表皮;經真皮;經皮;經結膜;經輸尿管;經陰道;經直腸;及/或經眼。

【0170】 可以若干劑型,例如以溶液;懸浮液;乳液;微乳液;多重乳液;發泡體;油膏;糊漿;藥膏;軟膏;錠劑;包衣錠劑;口嚼錠;洗液;膠囊,諸如硬或軟明膠膠囊;栓劑;經直腸膠囊;滴劑;凝膠;噴霧劑;散劑;氣溶膠;吸入劑;滴眼劑;經眼軟膏;經眼洗液;陰道子宮托;陰道環;陰道軟膏;注射溶液;原位轉化溶液,諸如原位膠凝、定型、沈澱及原位結晶;灌注溶液形式;或以植入物形式投予組成物。

【0171】 可進一步在藥物載劑或藥物遞送系統中混配組成物,例如以改良穩定性、生物可用性及/或可溶性。在一特定具體實例中,可經由共價、疏水及/或靜電相互作用將組成物附接至此類系統。此類混配之目的可例如為減少不良作用、達成時間療法及/或增加患者順應性。

【0172】 組成物亦可用於調配受控、持續、延長、延遲及/或緩釋藥

物遞送系統。

【0173】 可藉由藉助於注射器，視情況為筆狀注射器或藉助於灌注泵之皮下、肌肉內、腹膜內或靜脈內注射進行非經腸投予。在一個具體實例中，針筒屬於多劑量投予類型。在另一具體實例中，針筒屬於固定劑量投予類型。在一些具體實例中，針筒為多劑量筆裝置，或固定劑量即用筆裝置。

【0174】 在一些具體實例中，本發明之醫藥組成物為溶液。在一些具體實例中，本發明之醫藥組成物為溶液。在一些具體實例中，其為用於每日一次皮下投予之溶液。在一些具體實例中，其為用於每週一次皮下投予之溶液。

【0175】 在一些具體實例中，本發明之衍生物在溶液中之濃度為 0.2-50000 nmol/ml，在其他具體實例中，其為 5.0-20000 nmol/ml。

【0176】 在第五態樣中，本發明係關於具有其內含物之注射裝置。

【0177】 在一些具體實例中，本發明之醫藥組成物意欲用於注射裝置及/或含於注射裝置中。在一些具體實例中，注射裝置為 FlexTouch[®] 類型（供應商 Novo Nordisk A/S, Denmark）之拋棄式、預填、多劑量筆。在一些具體實例中，注射裝置為單射裝置。

【0178】 在一些具體實例中，注射裝置為固定劑量裝置，諸如經組態以遞送藥物之多個預定劑量之裝置，有時稱作多固定劑量裝置或固定劑量多射裝置。

【0179】 可以溶液、懸浮液或散劑形式經鼻投予組成物；或其可以液體或粉末噴霧劑形式經肺投予。

【0180】 經皮投予為另一選擇，例如藉由無針注射、自諸如離子導入貼片之貼片或藉助於經黏膜途徑，例如經頰。

【0181】 組成物可為穩定化調配物。術語「穩定化調配物」指具有增加之物理及/或化學穩定性，較佳二者之調配物。一般而言，調配物必須在使用及儲存（依照推薦之使用及儲存條件）期間穩定直至達到過期日期。

【0182】 術語「物理穩定性」指多肽由於暴露於熱機械應力及/或與去穩定化界面及表面（諸如疏水性表面）之相互作用形成生物學上失活及/或不溶的聚集體之趨勢。可在不同溫度下暴露於機械/物理應力（例如攪動）各種時段之後藉助於目視檢驗及/或藉由濁度量測評估水性多肽調配物之物理穩定性。或者，可使用多肽之構形狀態之光譜劑或探針（諸如硫代黃素 T 或「疏水性貼片」探針）來評估物理穩定性。

【0183】 術語「化學穩定性」指導致形成相比於完整多肽，潛在地具有減少之生物效能及/或增加之免疫原性效應之化學降解產物的多肽結構中之化學（特定言之共價）改變。可藉由在暴露於不同環境條件之後在各種時間點量測化學降解產物之量（例如藉由 SEC-HPLC、RP-UPLC 及/或 RP-HPLC）來評估化學穩定性。亦參見本文中之實施例 95。

醫藥適應症

【0184】 在第六態樣中，本發明係關於本發明之衍生物或肽，其用作藥物，尤其用於（a）治療或預防胰臟病症、肥胖症及肥胖症相關病症、糖尿病、其他代謝疾病、膽石及/或超重；及/或用於（b）診斷胰臟及/或膽囊功能障礙；以及使用此等化合物之對應（a）及（b）方法。

【0185】 一些此等治療適應症可由 CCK-1R 促效劑之以下觀測、已知

或預期效果中之一或多者至少部分解釋：膽囊收縮、其他食慾調節消化道激素（諸如 GLP-1 及 PYY）之分泌增加、食慾減少、能量消耗增加、某些大量營養素（諸如脂質）之吸收減少、血漿脂質（膽固醇、三酸甘油酯）之調節、食物攝入減少、食慾減少、飽腹感增加、腸道運動增加及/或胃排空減少。

【0186】 在一些具體實例中，本發明係關於一種體重管理之方法。在一些具體實例中，本發明係關於一種降低食慾之方法。在一些具體實例中，本發明係關於一種減少食物攝入之方法。

【0187】 一般而言，患有肥胖症之所有個體亦視為遭受超重。在一些具體實例中，本發明係關於一種治療或預防肥胖症之方法。在一些具體實例中，本發明係關於本發明之衍生物用於治療或預防肥胖症之用途。在一些具體實例中，罹患肥胖症之個體為人類，諸如成人或孩童（包括嬰兒、兒童及青少年）。身體質量指數（BMI）為基於身高及體重之體脂之量度。計算公式為 $BMI = \text{體重（公斤）} / (\text{身高（公尺）})^2$ 。罹患肥胖症之人類個體之 BMI 可為 ≥ 30 ；此個體亦可稱為肥胖。在一些具體實例中，罹患肥胖症之人類個體之 BMI 可為 ≥ 35 或 BMI 在 ≥ 30 至 < 40 範圍內。在一些具體實例中，肥胖症為重度肥胖症或病態肥胖症，其中人類個體之 BMI 可為 ≥ 40 。

【0188】 在一些具體實例中，本發明係關於一種治療或預防超重（視情況在至少一種體重相關之共同罹病率存在下）之方法。在一些具體實例中，本發明係關於本發明之衍生物或肽用於治療或預防超重（視情況在至少一種體重相關之共同罹病率存在下）之用途。在一些具體實例中，罹患超重之個體為人類，諸如成人或孩童（包括嬰兒、兒童及青少年）。在一些

具體實例中，罹患超重之人類個體之 BMI 可為 ≥ 25 ，諸如 BMI ≥ 27 。在一些具體實例中，罹患超重之人類個體之 BMI 在 25 至 < 30 範圍內或在 27 至 < 30 範圍內。在一些具體實例中，體重相關之共同罹病率選自由以下組成之群：高血壓、糖尿病（諸如 2 型糖尿病）、血脂異常、高膽固醇及阻塞型睡眠呼吸中止症（obstructive sleep apnoea）。

【0189】 在一些具體實例中，本發明係關於一種減輕體重之方法。在一些具體實例中，本發明係關於本發明之衍生物或肽用於減輕體重之用途。根據本發明待經受體重減輕之人類之 BMI 可為 ≥ 25 ，諸如 BMI 為 ≥ 27 或 BMI 為 ≥ 30 。在一些具體實例中，根據本發明待經受體重減輕之人類之 BMI 可為 ≥ 35 或 BMI 為 ≥ 40 。術語「體重減輕」可包括治療或預防肥胖症及/或超重。

【0190】 在一些具體實例中，本發明之衍生物或肽用於身體質量指數（BMI）為 30 或大於 30（肥胖症）之成人，或 BMI 為 27 或大於 27（超重）之成人，其患有至少一種體重相關之病狀，諸如高血壓、2 型糖尿病或血脂異常。在一些具體實例中，本發明之衍生物（單獨或與其他體重減輕劑組合）為除飲食及運動以外，長期體重管理之治療選項。

【0191】 在一些具體實例中，本發明之衍生物或肽可用作單一療法，用於長期體重管理。

【0192】 在一些具體實例中，本發明之衍生物或肽可與其他體重減輕劑組合使用，用於長期體重管理。

【0193】 在一些具體實例中，在單一療法中之用途為除飲食及運動以外。

【0194】 在一些具體實例中，與其他體重減輕劑組合之用途為除飲食及運動以外。

【0195】 在一些具體實例中，投予為每日一次。

【0196】 在一些具體實例中，投予為每週一次。

【0197】 在一些具體實例中，投予為每月一次。

組合-其他體重減輕劑

【0198】 在本發明之衍生物或肽與其他體重減輕劑之組合使用中，組合可以任何適合之方式實現。

【0199】 在一些非限制性具體實例中，衍生物或肽及所需藥劑 (a) 以混合物形式共同投予；(b) 以共調配組成物形式共同投予；及/或 (c) 以單獨調配物形式 (i) 基本上同時，及/或 (ii) 在適合時間間隔下投予。

【0200】 在本發明之衍生物或肽與其他體重減輕劑之組合使用中，可使用任何其他體重減輕劑。

【0201】 在一些非限制性具體實例中，本發明之衍生物或肽與 (a) 至少一種其他體重減輕劑，(b) 一或多種其他體重減輕劑，(c) 一種或兩種其他體重減輕劑，(d) 一種其他體重減輕劑，及/或 (e) 兩種其他體重減輕劑組合。

【0202】 體重減輕劑定義為當投予時在至少一種相關活體內研究中引起體重減輕（負 Δ 體重）之化合物。

【0203】 在一些非限制性具體實例中，相關活體內研究為動物研究，及/或對人類之臨床試驗。

【0204】 在一些具體實例中，經受研究/試驗之動物/人類為健康的。

在一些具體實例中，經受研究/試驗之動物/人類為超重或肥胖。

【0205】 在一些具體實例中，一般如本文中實施例 94 及 97 中的任一者所描述進行動物研究。在一些具體實例中，一般如本文中實施例 96 中所描述進行動物研究。

【0206】 用於與本發明之衍生物或衍生物組合使用之其他體重減輕劑的非限制性實例為 GLP-1 受體促效劑、澱粉素受體促效劑、瘦素受體促效劑、PYY 受體促效劑、MIC-1 受體促效劑及/或升糖素受體促效劑。

【0207】 用於與本發明之衍生物或肽組合使用之其他體重減輕劑的額外非限制性實例為雌激素、安非他酮+納曲酮 (bupropion+naltrexone) (Contrave®/Mysimba®)、Cetlistat®、氯卡色林 (locaserin) (Belviq®)、苯丁胺+托吡酯 (topiramate) (Qsymia®)、苯丁胺、羅氏鮮 (orlistat) (Xenical®/Alli®) 及/或坎格列淨 (canagliflozin) +苯丁胺。

【0208】 受體促效劑可定義為結合至受體且引發對於天然配位體典型之反應的類似物。完全促效劑可定義為引發與天然配位體量值相同之反應的促效劑 (參見例如「Principles of Biochemistry」, AL Lehninger, DL Nelson, MM Cox, 第二版, Worth Publishers, 1993, 第 763 頁)。因此,舉例而言,「GLP-1 受體促效劑」可定義為能夠結合至 GLP-1 受體且能夠將其活化之化合物。且「完全」GLP-1 受體促效劑可定義為能夠引發與天然 GLP-1 之量值類似的 GLP-1 受體反應量值之 GLP-1 受體促效劑。

【0209】 在一些具體實例中，與本發明之衍生物或肽組合使用之其他體重減輕劑為相關受體之促效劑。在一些具體實例中，其為相關受體之完全促效劑。

【0210】 在本發明之衍生物或肽與其他體重減輕劑之組合使用中，另一體重減輕劑之一個非限制性實例為 GLP-1 受體促效劑。可使用任何 GLP-1 受體促效劑。

【0211】 如上文所解釋，GLP-1 受體促效劑能夠結合至 GLP-1 受體且將其活化，此可以任何適合之方式測定。在一些非限制性具體實例中，與 GLP-1 受體之結合使用 WO 2014/202727 A1 中實施例 36 之分析測定。在一些具體實例中，實施例 36 分析 (a) 在低濃度血清白蛋白中，及/或 (b) 在較高濃度之血清白蛋白中進行，兩者均如實施例 36 中所定義。在一些非限制性具體實例中，GLP-1 受體之活化使用 WO 2014/202727 A1 中實施例 35 之分析測定。

【0212】 在一些具體實例中，GLP-1 受體促效劑為 GLP-1 類似物之衍生物。在一些具體實例中，衍生物經單醯基化或二醯基化。在一些具體實例中，與天然 GLP-1 (7-37) 相比，GLP-1 類似物具有最多 10 種胺基酸變化。在一些具體實例中，衍生物具有附接至 GLP-1 類似物之一個或兩個 Lys 殘基之 ϵ 胺基的側鏈。在一些具體實例中，側鏈在與 GLP-1 (7-37) 之位置 a) 26、b) 27、c) 36、d) 37、e) 38 及/或 f) 42 對應之位置附接至 Lys 殘基之 ϵ 胺基。在一些具體實例中，僅一個側鏈在與 GLP-1 (7-37) 之 a) 位置 26 或 d) 位置 37 對應之位置附接至 Lys 殘基之 ϵ -胺基。在一些具體實例中，兩個相同側鏈在與 GLP-1 (7-37) 之位置 26、37；27、36；或 38、42 對應之位置附接至兩個 Lys 殘基之 ϵ -胺基。在一些具體實例中，側鏈包含選自以下之延長部分：C16 脂肪酸基團 ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-}$)、C18 或 C20 α 、 ω 脂肪二酸基 ($\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_x\text{-CO-}$ ，其中 x 為 16 或 18) 或 4-COOH-PhO-C10 酸基

($\text{HOOC-C}_6\text{H}_5\text{-O-(CH}_2\text{)}_y\text{-CO}$ ，其中 y 為 9 且 $\text{HOOC-C}_6\text{H}_5\text{-O}$ 為羧基苯氧基)。在一些具體實例中，延長部分經由連接子連接至 $\epsilon\text{-Lys}$ 。在一些具體實例中，連接子包含 gGlu (本文中化學式 2)、 Ado (本文中化學式 3a)、 Trx (WO 2015/000942 A1 之化學式 4) 或 eps-Lys (WO 2012/062804 A1 之化學式 3，其中 q 為 4 且 w 為 0)。

【0213】 此類 GLP-1 受體促效劑之非限制性實例揭示於尤其上文參考之專利申請案中以及 WO 98/08871 A1、WO 2006/097537 A1、WO 2009/030771 A1、WO 2011/080103 A1 及 WO 2012/140117 A1 中，其皆以引用的方式併入本文中。

【0214】 在一些具體實例中，GLP-1 促效劑為利拉魯肽 (liraglutide)。在一些具體實例中，GLP-1 促效劑為 Victoza[®] 利拉魯肽。在一些具體實例中，GLP-1 促效劑為利拉魯肽 3mg (Saxenda[®])。在一些具體實例中，GLP-1 促效劑為索馬魯肽 (semaglutide) (WO 2006/097537 A1 之實施例 4 之化合物)。

【0215】 GLP-1 受體促效劑之額外非限制性具體實例為艾塞那肽 (exenatide) (Byetta[®])、每週一次的艾塞那肽 (Bydureon[®])、利司那肽 (lixisenatide) (Lyxumia[®])、阿必魯肽 (albiglutide) (Eperzan[®]/Tanzeum[®]) 及度拉糖肽 (dulaglutide) (Trulicity[®])。

【0216】 適合之其他受體促效劑之非限制性實例揭示於 WO2016/034604 A1、WO2012/168430 A1、WO2012/168431 A1 及 WO2012/168432 A1 (澱粉素受體促效劑)；WO 2012/101124 A1 (瘦素受體促效劑)；WO2015/071355 A1 及 WO2015/071356 A1 (PYY 受體促效劑)；US 9272019 B2 (MIC-1 受體促效劑)；及 WO 2014/170496 A1、WO 2016/055610

A1、WO 2015/124612 A1（升糖素受體促效劑）中；其均以引用的方式併入本文中。

特定具體實例

【0217】 以下為本發明之特定具體實例：

1. 一種通式 I 之肽衍生物：

P-L-X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂ （式 I），

其中 P 為化學式 1：

化學式 1：HOOC-(CH₂)_x-CO-^{*}，其中 x 為 12 至 18 範圍內之整數；

L 不存在，或 L 包含式化學式 2、化學式 3、化學式 4、化學式 5 及/或化學式 6 之至少一個連接元件：

化學式 2：^{*}-NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-^{*}，

化學式 3：^{*}-NH-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]_k-O-[CH₂]_n-CO-^{*}，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數，且 n 為 1 至 5 範圍內之整數，

化學式 4：^{*}-NH-CH(CH₂OH)-CO-^{*}，

化學式 5：^{*}-NH-CH₂-CO-^{*}，及/或

化學式 6：^{*}-NH-CH[(CH₂)₄-NH₂]-CO-^{*}；

X1 不存在、為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；

X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；

X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 或 Val；

X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O₂)、Leu、Val、Pro、Hpg 或 Ala；

X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp；及

在式 I 之 C 端之 NH₂ 基團意謂 X8 為 C 端醯胺化；

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

2. 如具體實例 1 之衍生物，其中 P 及 L 經由醯胺鍵連接；或若 L 不存在，則 P 及 X1 經由醯胺鍵連接；或若 L 不存在且 X1 不存在，則 P 及 X2 經由醯胺鍵連接。

3. 如具體實例 1 至 2 中任一項之衍生物，其中 L 經由醯胺鍵連接至 X1，或若 X1 不存在，則 L 經由醯胺鍵連接至 X2。

4. 如具體實例 1 至 3 中任一項之衍生物，其中 X1、X2、X3、Gly、Trp、X6、DMeAsp 及 X8 經由醯胺鍵彼此連接；或若 X1 不存在，則 X2、X3、Gly、Trp、X6、DMeAsp 及 X8 經由醯胺鍵彼此連接。

5. 如具體實例 1 至 4 中任一項之衍生物，其中 L 包含式化學式 2、化學式 3、化學式 4、化學式 5 及/或化學式 6 之至少一個連接元件：

化學式 2： $^*\text{-NH-CH(COOH)-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-}^*$ ，

化學式 3： $^*\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-[O-(CH}_2\text{)}_2\text{]}_k\text{-O-[CH}_2\text{]}_n\text{-CO-}^*$ ，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數，且 n 為 1 至 5 範圍內之整數，

化學式 4： $^*\text{-NH-CH(CH}_2\text{OH)-CO-}^*$ ，

化學式 5： $^*\text{-NH-CH}_2\text{-CO-}^*$ ，及/或

化學式 6： $^*\text{-NH-CH[(CH}_2\text{)}_4\text{-NH}_2\text{]-CO-}^*$ 。

6. 如具體實例 1 至 5 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少兩個連接元件。

7. 如具體實例 1 至 6 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少三個連接元件。

8. 如具體實例 1 至 7 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少四個連接元

件。

9. 如具體實例 1 至 8 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少五個連接元件。

10. 如具體實例 1 至 9 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少六個連接元件。

11. 如具體實例 1 至 10 中任一項之衍生物，其中 L 包含兩個連接元件。

12. 如具體實例 1 至 10 中任一項之衍生物，其中 L 包含三個連接元件。

13. 如具體實例 1 至 10 中任一項之衍生物，其中 L 包含四個連接元件。

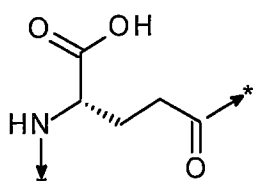
14. 如具體實例 1 至 10 中任一項之衍生物，其中 L 包含五個連接元件。

15. 如具體實例 1 至 10 中任一項之衍生物，其中 L 包含六個連接元件。

16. 如具體實例 1 至 15 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 2。

17. 如具體實例 1 至 16 中任一項之衍生物，其中化學式 2 由化學式 2a 表示：

化學式 2a：



18. 如具體實例 1 至 17 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少一個化學式 2 連接元件。

19. 如具體實例 1 至 18 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少兩個化學式 2 連接元件。

20. 如具體實例 1 至 19 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少三個化學

式 2 連接元件。

21. 如具體實例 1 至 18 中任一項之衍生物，其中 L 包含一個化學式 2 連接元件。

22. 如具體實例 1 至 19 中任一項之衍生物，其中 L 包含兩個化學式 2 連接元件。

23. 如具體實例 1 至 20 中任一項之衍生物，其中 L 包含三個化學式 2 連接元件。

24. 如具體實例 1 至 23 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 3。

25. 如具體實例 1 至 24 中任一項之衍生物，其中 n 為 1。

26. 如具體實例 1 至 25 中任一項之衍生物，其中 k 為 1。

27. 如具體實例 1 至 26 中任一項之衍生物，其中化學式 3 由化學式 3a 表示：

化學式 3a： $^*\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-CH}_2\text{-CO-}^*$ 。

28. 如具體實例 1 至 24 中任一項之衍生物，其中 n 為 2。

29. 如具體實例 1 至 24 及 28 中任一項之衍生物，其中 k 為 9。

30. 如具體實例 1 至 24 及 28 至 29 中任一項之衍生物，其中化學式 3 由化學式 3b 表示：

化學式 3b： $^*\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-[O-(CH}_2)_2\text{]}_9\text{-O-[CH}_2\text{]}_2\text{-CO-}^*$ 。

31. 如具體實例 1 至 30 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少一個化學式 3 連接元件。

32. 如具體實例 1 至 31 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少兩個化學式 3 連接元件。

33. 如具體實例 1 至 32 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少三個化學式 3 連接元件。

34. 如具體實例 1 至 33 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少四個化學式 3 連接元件。

35. 如具體實例 1 至 31 中任一項之衍生物，其中 L 包含一倍化學式 3。

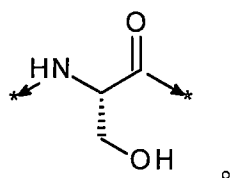
36. 如具體實例 1 至 32 中任一項之衍生物，其中 L 包含兩倍化學式 3。

37. 如具體實例 1 至 33 中任一項之衍生物，其中 L 包含三倍化學式 3。

38. 如具體實例 1 至 34 中任一項之衍生物，其中 L 包含四倍化學式 3。

39. 如具體實例 1 至 38 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 4。

40. 如具體實例 1 至 39 中任一項之衍生物，其中化學式 4 由化學式 4a 表示：



化學式 4a：

41. 如具體實例 1 至 40 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少一個化學式 4 連接元件。

42. 如具體實例 1 至 41 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少兩個化學式 4 連接元件。

43. 如具體實例 1 至 42 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少三個化學式 4 連接元件。

44. 如具體實例 1 至 43 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少四個化學式 4 連接元件。

45. 如具體實例 1 至 44 中任一項之衍生物，其中 L 包含四個化學式 4 連接元件。

46. 如具體實例 1 至 45 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 5。

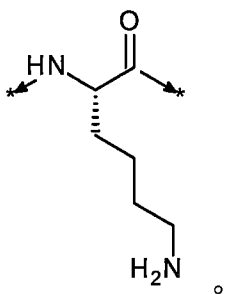
47. 如具體實例 1 至 46 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少一個化學式 5 連接元件。

48. 如具體實例 1 至 47 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少兩個化學式 5 連接元件。

49. 如具體實例 1 至 48 中任一項之衍生物，其中 L 包含兩個化學式 4 連接元件。

50. 如具體實例 1 至 49 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 6。

51. 如具體實例 1 至 50 中任一項之衍生物，其中化學式 6 由化學式 6a 表示：

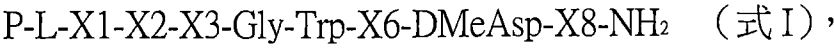


化學式 6a：

52. 如具體實例 1 至 51 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少一個化學式 6 連接元件。

53. 如具體實例 1 至 52 中任一項之衍生物，其中 L 包含一個化學式 6 連接元件。

53a. 如具體實例 1 至 53 中任一項之衍生物，其具有通式 I：



其中 P 為化學式 1：

化學式 1： $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-*$ ，其中 x 為 14 至 16 範圍內之整數；

L 包含至少一個式化學式 2、化學式 3 及/或化學式 6 連接元件：

化學式 2： $*-\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-*$ ，

化學式 3： $*-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-[\text{O}-(\text{CH}_2)_2]_k-\text{O}-[\text{CH}_2]_n-\text{CO}-*$ ，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數，且 n 為 1 至 5 範圍內之整數，及/或

化學式 6： $*-\text{NH}-\text{CH}[(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2]-\text{CO}-*$ ；

X1 不存在、為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；

X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；

X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 或 Val；

X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O2)、Leu、Val、Pro、Hpg 或 Ala；

X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp；及

在式 I 之 C 端之 NH_2 基團意謂 X8 為 C 端醯胺化；

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

53b. 如具體實例 53a 之衍生物，其包含至少一個化學式 2 連接元件。

53c. 如具體實例 53a 至 53b 中任一項之衍生物，其中

X1 不存在、為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；

X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；

X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser 或 His；

X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O2)、Leu、Val、Pro 或 Ala；

X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal 或 Trp。

54. 如具體實例 1 至 53c 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 2a 及化

學式 3。

55. 如具體實例 1 至 54 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 2a 及化學式 3a。

56. 如具體實例 1 至 54 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 2a 及化學式 3b。

57. 如具體實例 1 至 55 中任一項之衍生物，其中 L 包含一個化學式 2a 連接元件及兩個化學式 3a 連接元件。

58. 如具體實例 1 至 55 及 57 中任一項之衍生物，其中 L 由經由醯胺鍵互連之一個化學式 2a 元件及兩個化學式 3a 元件（化學式 2a-2x化學式 3a）組成，且在指示之序列中，L 在其*-NH 端連接至 P 之 CO-*端，且在其 CO-*端連接至 X1 之胺基，或若 X1 不存在，則連接至 X2 之胺基。

59. 如具體實例 1 至 55 中任一項之衍生物，其中 L 包含一個化學式 2a 連接元件及兩個化學式 3b 連接元件。

60. 如具體實例 1 至 55、56 及 59 中任一項之衍生物，其中 L 由經由醯胺鍵互連之一個化學式 2a 元件及兩個化學式 3b 元件（化學式 2a-2x化學式 3b）組成，且在指示之序列中，L 在其*-NH 端連接至 P 之 CO-*端，且在其 CO-*端連接至 X1 之胺基，或若 X1 不存在，則連接至 X2 之胺基。

61. 如具體實例 1 至 55 中任一項之衍生物，其中 L 包含兩個化學式 2a 連接元件及兩個化學式 3a 連接元件。

62. 如具體實例 1 至 55 及 61 中任一項之衍生物，其中 L 由經由醯胺鍵互連之兩個化學式 2a 元件及兩個化學式 3a 元件（2x化學式 2a-2x化學式 3a）組成，且在指示之序列中，L 在其*-NH 端連接至 P 之 CO-*端，且在其 CO-*

端連接至 X1 之胺基，或若 X1 不存在，則連接至 X2 之胺基。

63. 如具體實例 1 至 55 中任一項之衍生物，其中 L 包含一個化學式 2a 連接元件及四個化學式 3a 連接元件。

64. 如具體實例 1 至 55 及 63 中任一項之衍生物，其中 L 由經由醯胺鍵互連之一個化學式 2a 元件及四個化學式 3a 元件（化學式 2a-4x化學式 3a）組成，且在指示之序列中，L 在其*-NH 端連接至 P 之 CO-*端，且在其 CO-*端連接至 X1 之胺基，或若 X1 不存在，則連接至 X2 之胺基。

65. 如具體實例 1 至 55、61 及 63 中任一項之衍生物，其中 L 由經由醯胺鍵互連之一個化學式 2a 元件、兩個化學式 3a 元件及一個化學式 2a 元件（化學式 2a-2x化學式 3a-化學式 2a）組成，且在指示之序列中，L 在其*-NH 端連接至 P 之 CO-*端，且在其 CO-*端連接至 X1 之胺基，或若 X1 不存在，則連接至 X2 之胺基。

66. 如具體實例 1 至 53c 中任一項之衍生物，其中 L 包含兩個化學式 3a 連接元件。

67. 如具體實例 1 至 53c 及 66 中任一項之衍生物，其中 L 由經由醯胺鍵互連之兩個化學式 3a 元件（2x化學式 3a）組成，且在指示之序列中，L 在其*-NH 端連接至 P 之 CO-*端，且在其 CO-*端連接至 X1 之胺基，或若 X1 不存在，則連接至 X2 之胺基。

68. 如具體實例 1 至 53c 中任一項之衍生物，其中 L 包含三個化學式 2a 連接元件。

69. 如具體實例 1 至 53 及 68 中任一項之衍生物，其中 L 由經由醯胺鍵互連之三個化學式 2a 元件（3x化學式 2a）組成，且在指示之序列中，L 在

其*-NH 端連接至 P 之 CO-*端，且在其 CO-*端連接至 X1 之胺基，或若 X1 不存在，則連接至 X2 之胺基。

70. 如具體實例 1 至 53 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 5 及化學式 4a。

71. 如具體實例 1 至 53 及 70 中任一項之衍生物，其中 L 由化學式 5 及化學式 4a 元件組成。

72. 如具體實例 1 至 53 及 70 至 71 中任一項之衍生物，其中 L 由經由醯胺鍵互連之連接元件（化學式 5-化學式 4a-化學式 4a-化學式 5-化學式 4a-化學式 4a）組成，且在指示之序列中，L 在其*-NH 端連接至 P 之 CO-*端，且在其 CO-*端連接至 X1 之胺基，或若 X1 不存在，則連接至 X2 之胺基。

73. 如具體實例 1 至 53c 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 2a、化學式 3a、化學式 6a。

74. 如具體實例 1 至 53c 及 73 中任一項之衍生物，其中 L 由化學式 2a、化學式 3a 及化學式 6a 元件組成。

75. 如具體實例 1 至 53c 及 73 至 74 中任一項之衍生物，其中 L 由經由醯胺鍵互連之連接元件（化學式 2a-2x化學式 3a-化學式 6a-化學式 3a）組成，且在指示之序列中，L 在其*-NH 端連接至 P 之 CO-*端，且在其 CO-*端連接至 X1 之胺基，或若 X1 不存在，則連接至 X2 之胺基。

76. 如具體實例 1 至 75 中任一項之衍生物，其中 x 為 12、14、16 或 18。

77. 如具體實例 1 至 76 中任一項之衍生物，其中 x 為 14 至 18 範圍內之整數。

78. 如具體實例 1 至 77 中任一項之衍生物，其中 x 為 14、16 或 18。

79. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其中 x 為 14。
80. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其中 x 為 16。
81. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其中 x 為 18。
82. 如具體實例 1 至 81 中任一項之衍生物，其中
X1 不存在、為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；
X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；
X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser 或 His；
X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O2)、Leu、Val、Pro 或 Ala；及
X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal 或 Trp。
83. 如具體實例 1 至 82 中任一項之衍生物，其中 X1 不存在。
84. 如具體實例 1 至 82 中任一項之衍生物，其中 X1 為 Asp。
85. 如具體實例 1 至 82 中任一項之衍生物，其中 X1 為 DAsp。
86. 如具體實例 1 至 82 中任一項之衍生物，其中 X1 為 bAsp。
87. 如具體實例 1 至 82 中任一項之衍生物，其中 X1 為 Glu。
88. 如具體實例 1 至 82 中任一項之衍生物，其中 X1 為 DGlu。
89. 如具體實例 1 至 88 中任一項之衍生物，其中 X2 為 Phe(4-磺基甲基)。
90. 如具體實例 1 至 88 中任一項之衍生物，其中 X2 為 sTyr。
91. 如具體實例 1 至 90 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Nle 或 Leu。
92. 如具體實例 1 至 91 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Nle。
93. 如具體實例 1 至 91 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Leu。
94. 如具體實例 1 至 90 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Ala。
95. 如具體實例 1 至 90 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Ile。

96. 如具體實例 1 至 90 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Lys。
97. 如具體實例 1 至 90 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Arg。
98. 如具體實例 1 至 90 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Pro。
99. 如具體實例 1 至 90 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Met。
100. 如具體實例 1 至 90 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Phe。
101. 如具體實例 1 至 90 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Ser。
102. 如具體實例 1 至 90 中任一項之衍生物，其中 X3 為 His。
103. 如具體實例 1 至 102 中任一項之衍生物，其中 X6 為 Nle。
104. 如具體實例 1 至 102 中任一項之衍生物，其中 X6 為 Ile。
105. 如具體實例 1 至 102 中任一項之衍生物，其中 X6 為 Gln。
106. 如具體實例 1 至 102 中任一項之衍生物，其中 X6 為 Met。
107. 如具體實例 1 至 102 中任一項之衍生物，其中 X6 為 Met(O2)。
108. 如具體實例 1 至 102 中任一項之衍生物，其中 X6 為 Leu。
109. 如具體實例 1 至 102 中任一項之衍生物，其中 X6 為 Val。
110. 如具體實例 1 至 102 中任一項之衍生物，其中 X6 為 Pro。
111. 如具體實例 1 至 102 中任一項之衍生物，其中 X6 為 Ala。
112. 如具體實例 1 至 111 中任一項之衍生物，其中 X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、Trp 或 2Nal。
113. 如具體實例 1 至 112 中任一項之衍生物，其中 X8 為 Phe。
114. 如具體實例 1 至 112 中任一項之衍生物，其中 X8 為 MePhe。
115. 如具體實例 1 至 112 中任一項之衍生物，其中 X8 為 1Nal。
116. 如具體實例 112 中任一項之衍生物，其中 X8 為 Me1Nal。

117. 如具體實例 112 中任一項之衍生物，其中 X8 為 Trp。
118. 如具體實例 1 至 112 中任一項之衍生物，其中 X8 為 2NaI。
119. 如具體實例 1 至 118 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多六種胺基酸變化。
120. 如具體實例 1 至 119 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多五種胺基酸變化。
121. 如具體實例 1 至 120 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多四種胺基酸變化。
122. 如具體實例 1 至 121 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多三種胺基酸變化。
123. 如具體實例 1 至 122 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多兩種胺基酸變化。
124. 如具體實例 1 至 123 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少兩種胺基酸變化。
125. 如具體實例 1 至 123 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少三種胺基酸變化。
126. 如具體實例 1 至 123 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少四種胺基酸變化。
127. 如具體實例 1 至 123 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少五種胺基酸變化。
128. 如具體實例 1 至 123 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少六種胺基酸變化。

129. 如具體實例 1 至 128 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有六種胺基酸變化。

130. 如具體實例 1 至 128 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有五種胺基酸變化。

131. 如具體實例 1 至 128 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有四種胺基酸變化。

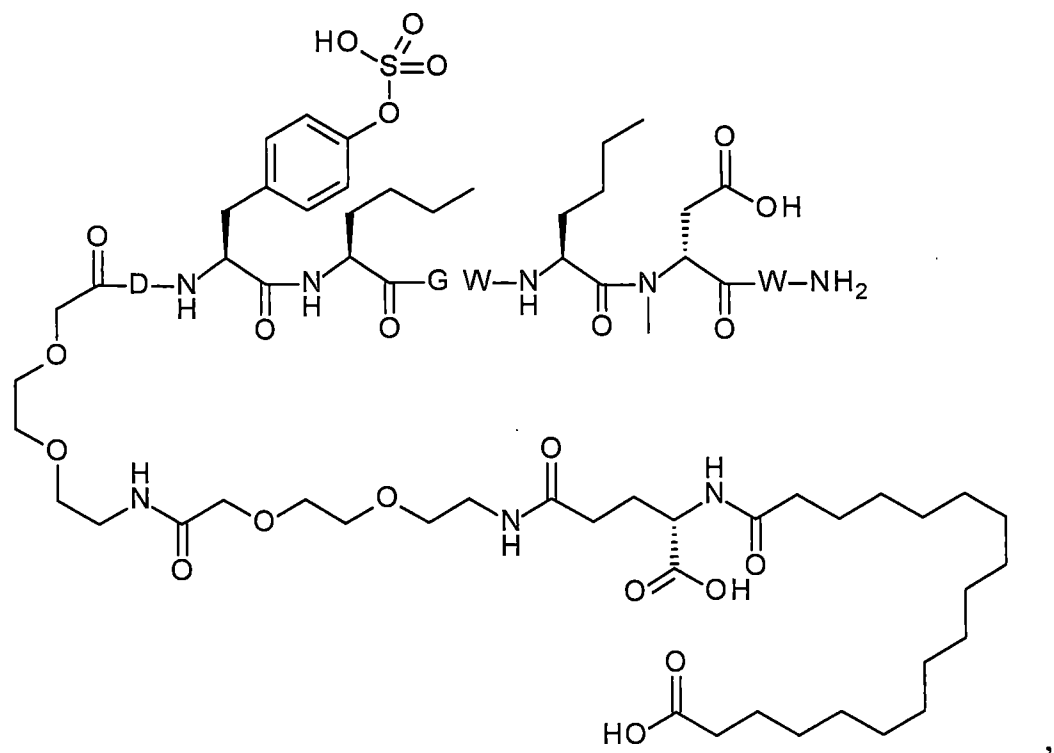
132. 如具體實例 1 至 128 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有三種胺基酸變化。

133. 如具體實例 1 至 128 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有兩種胺基酸變化。

134. 一種肽衍生物，其選自以下：

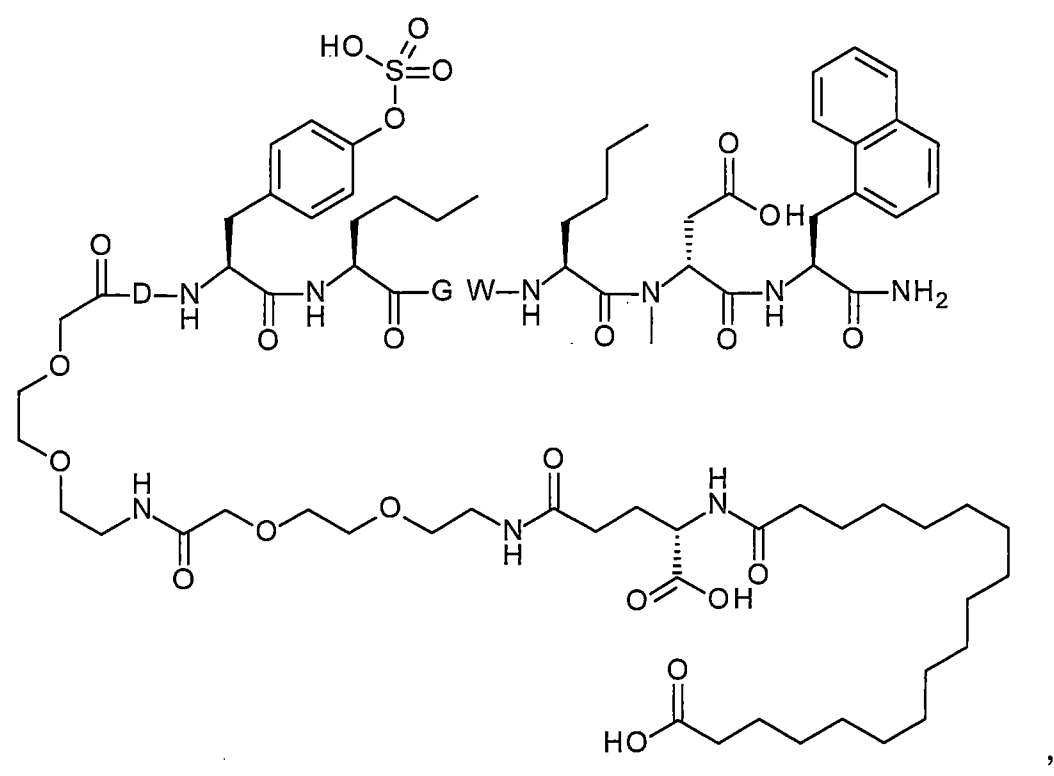
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Trp-醯胺，

化學式 21：



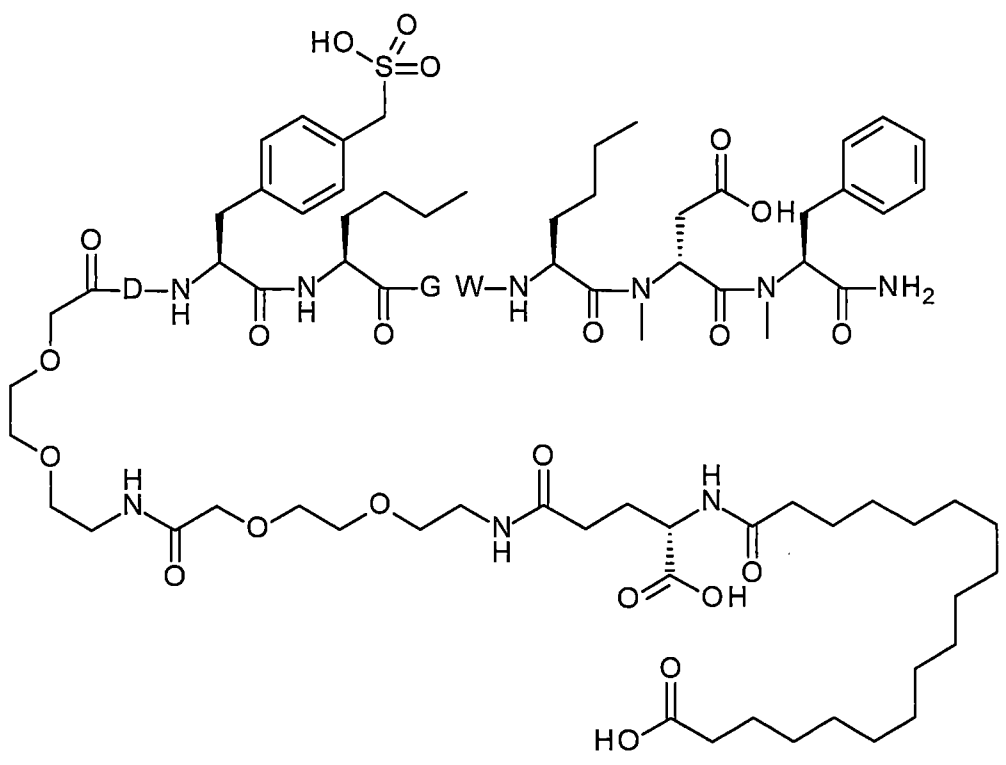
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-1Nal-酯胺，

化學是 22：



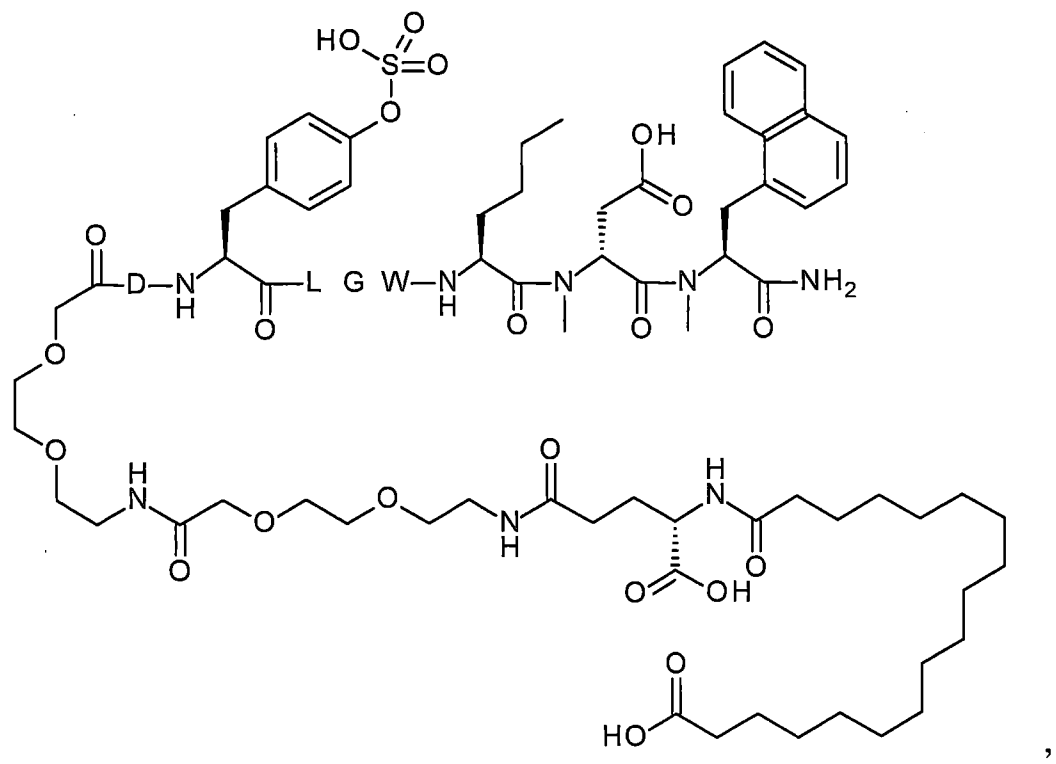
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基-Asp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 23：



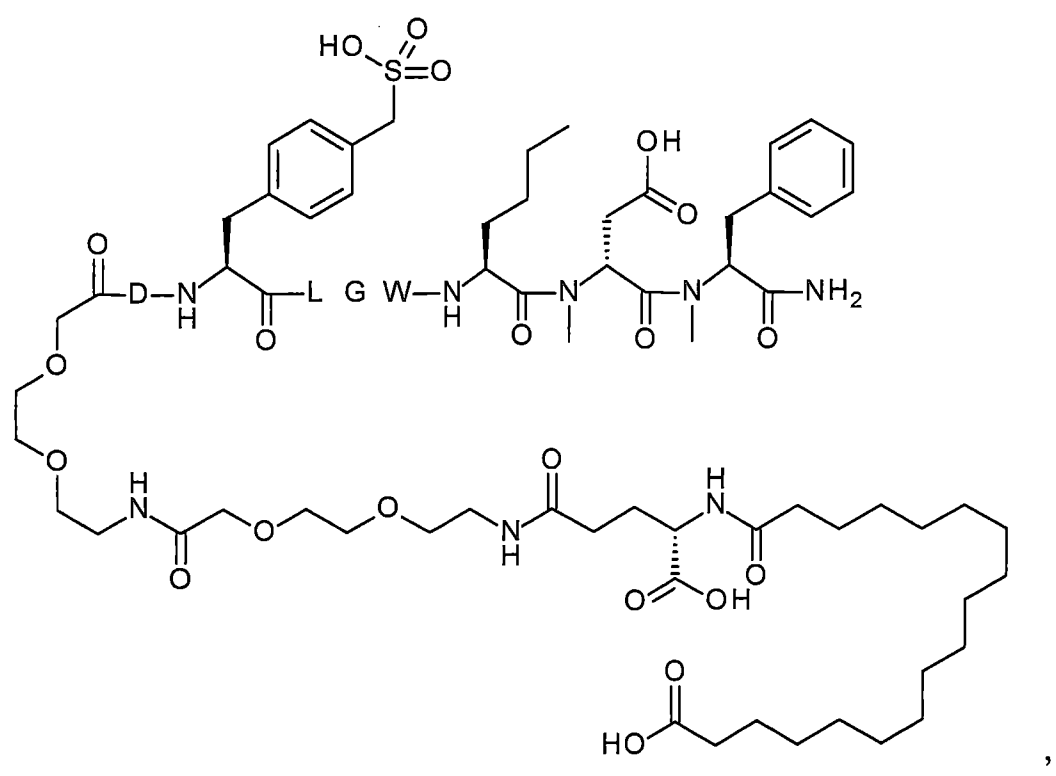
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Me1Nal-酯胺，

化學式 24：



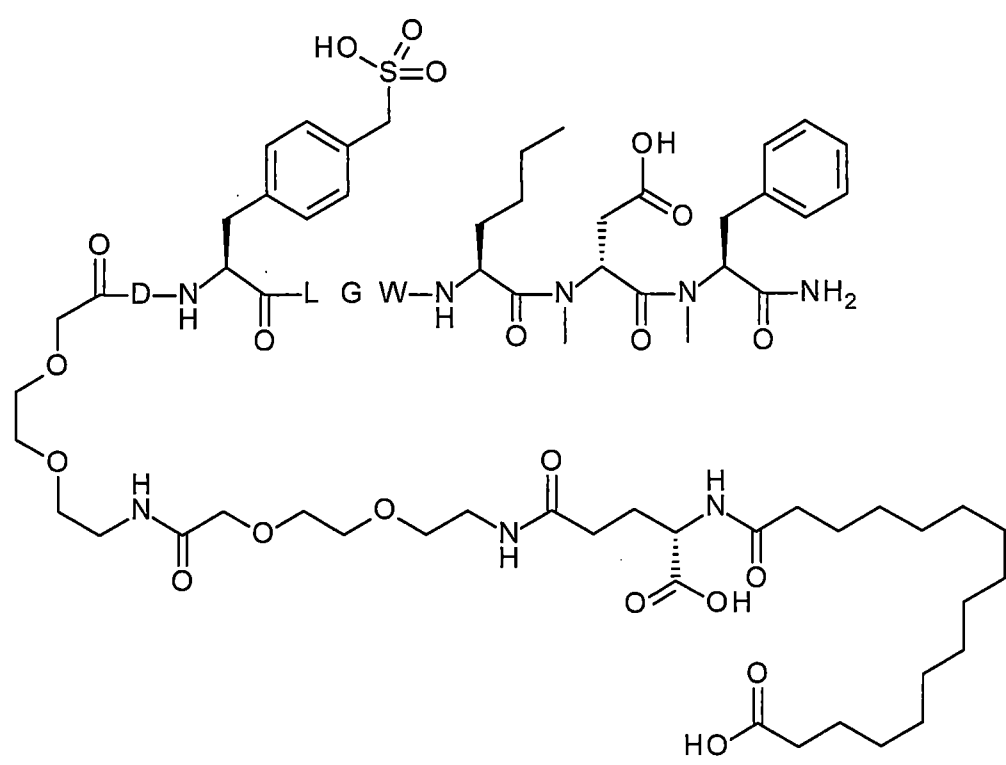
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基-Asp-Phe(4-磺基甲
基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 25：



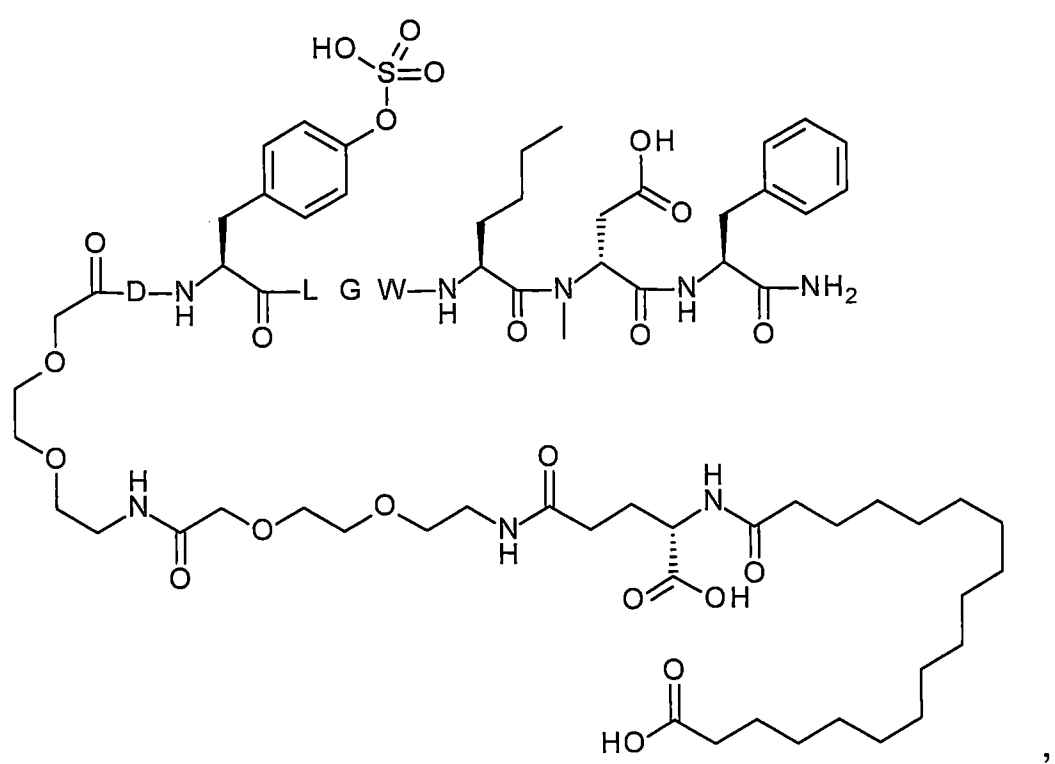
2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五鹽基胺基)丁鹽基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙鹽基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙鹽基-Asp-Phe(4-磺基甲基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-鹽胺，

化學式 26：

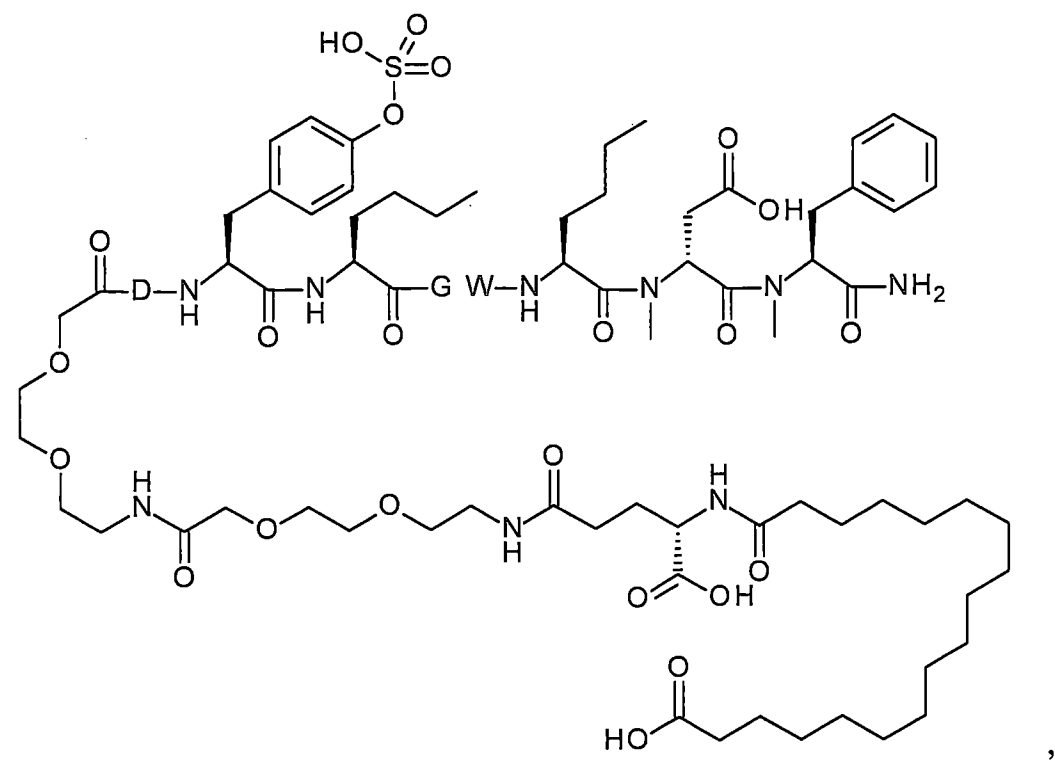


2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七鹽基胺基)丁鹽基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙鹽基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙鹽基-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-鹽胺，

化學式 27：

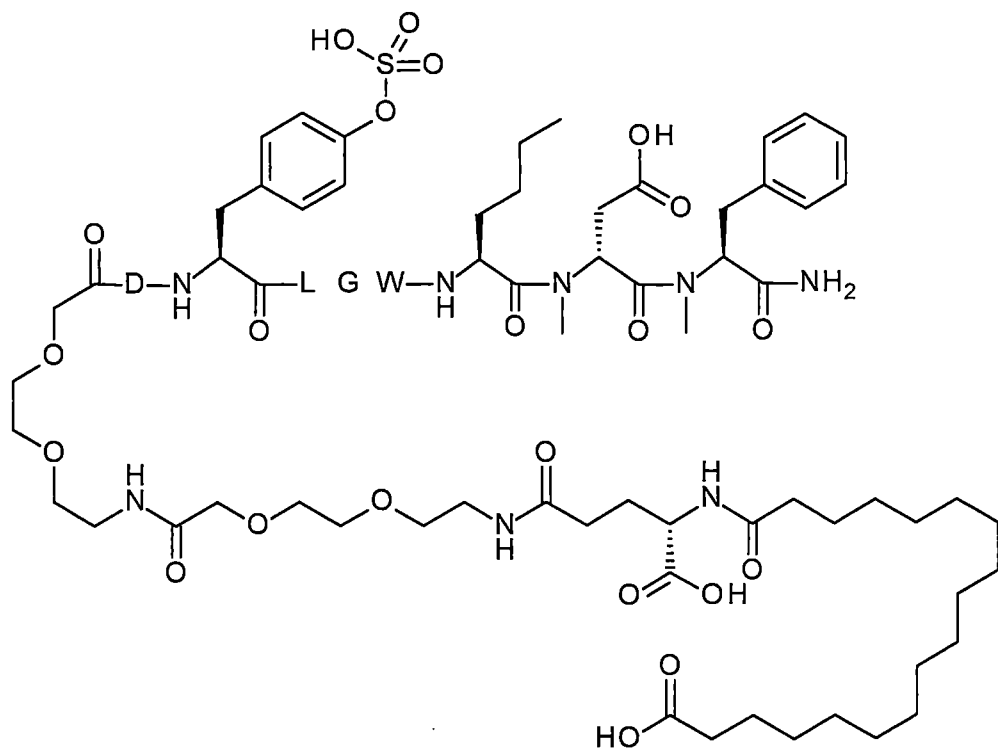


2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，化學式 28：

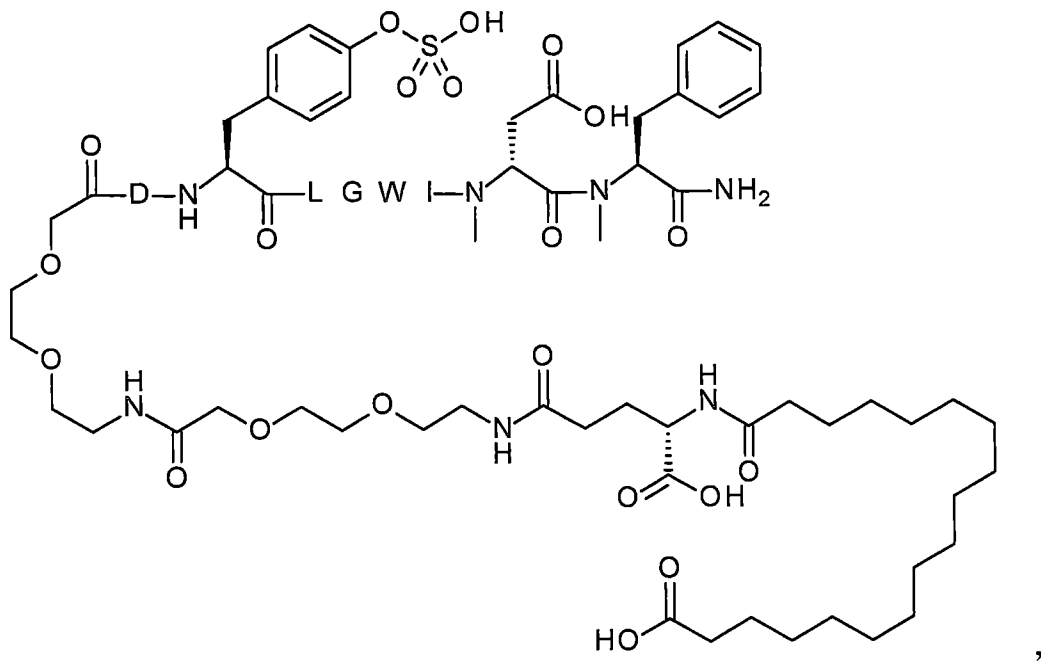


2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙

氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，化學式 29：

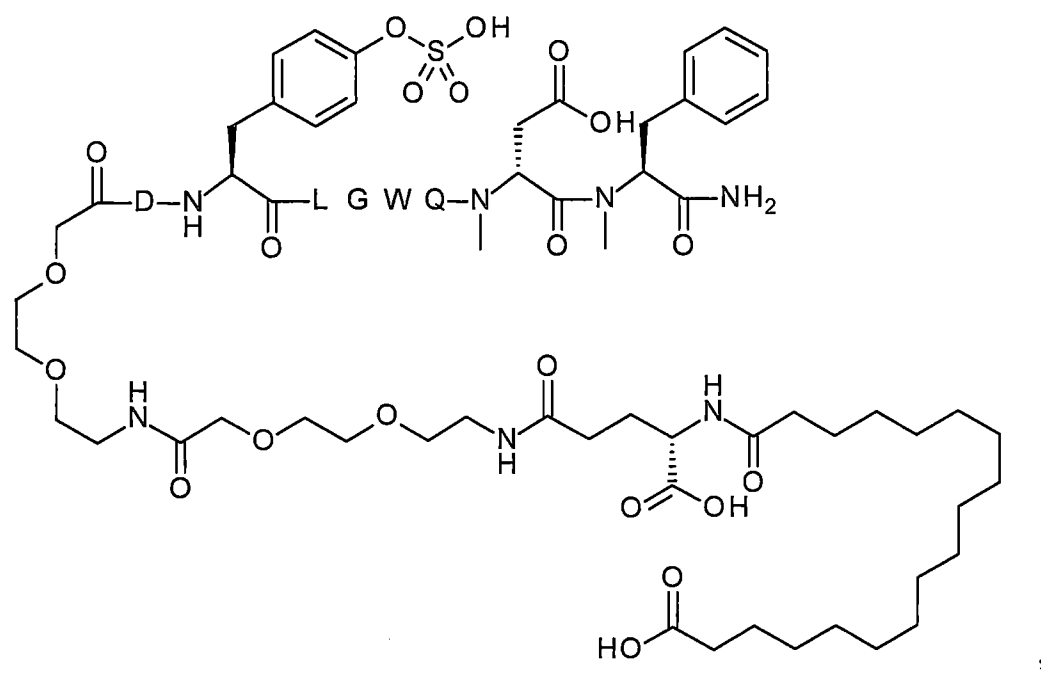


2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Ile-DMeAsp-MePhe-醯胺，
化學式 30：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-MePhe-酯胺，

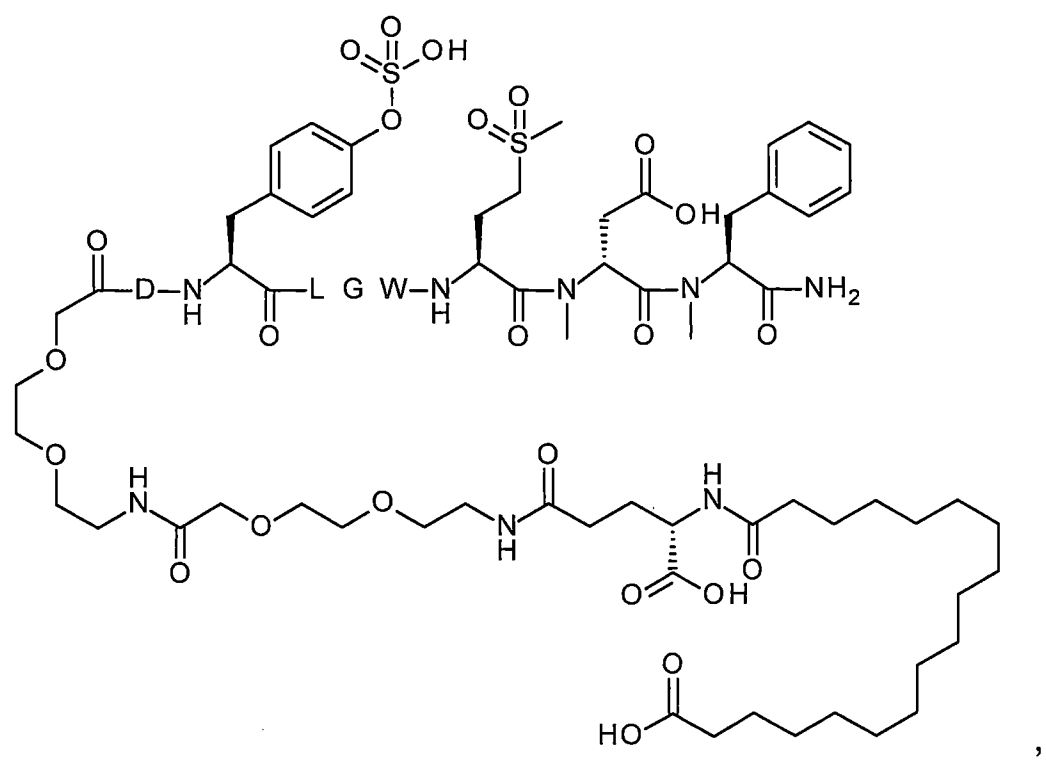
化學式 31：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基

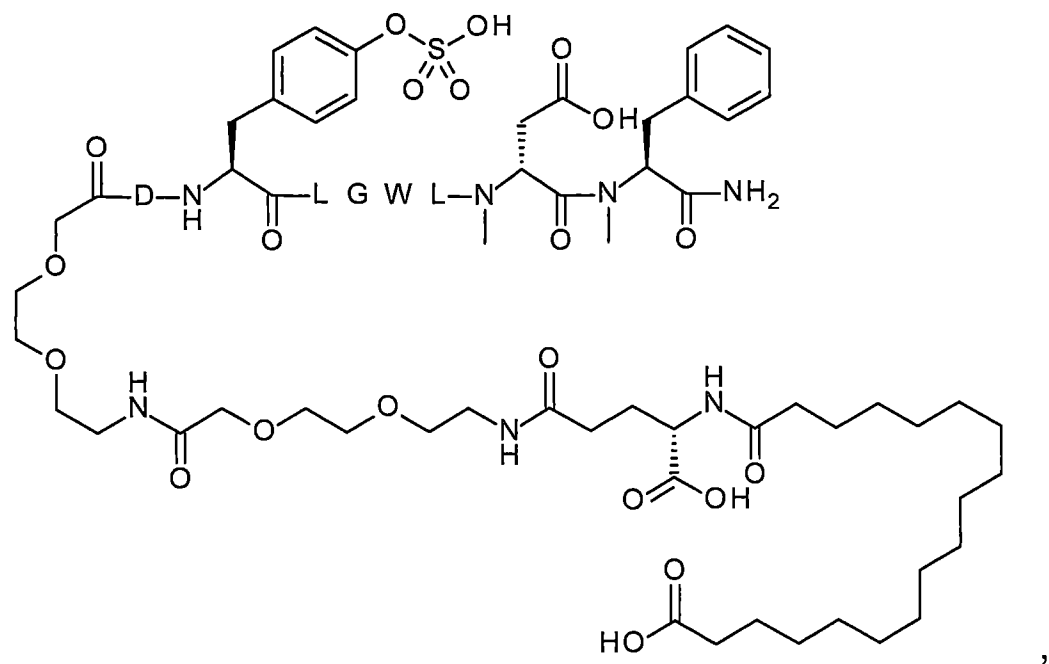
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Met(O2)-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 32：



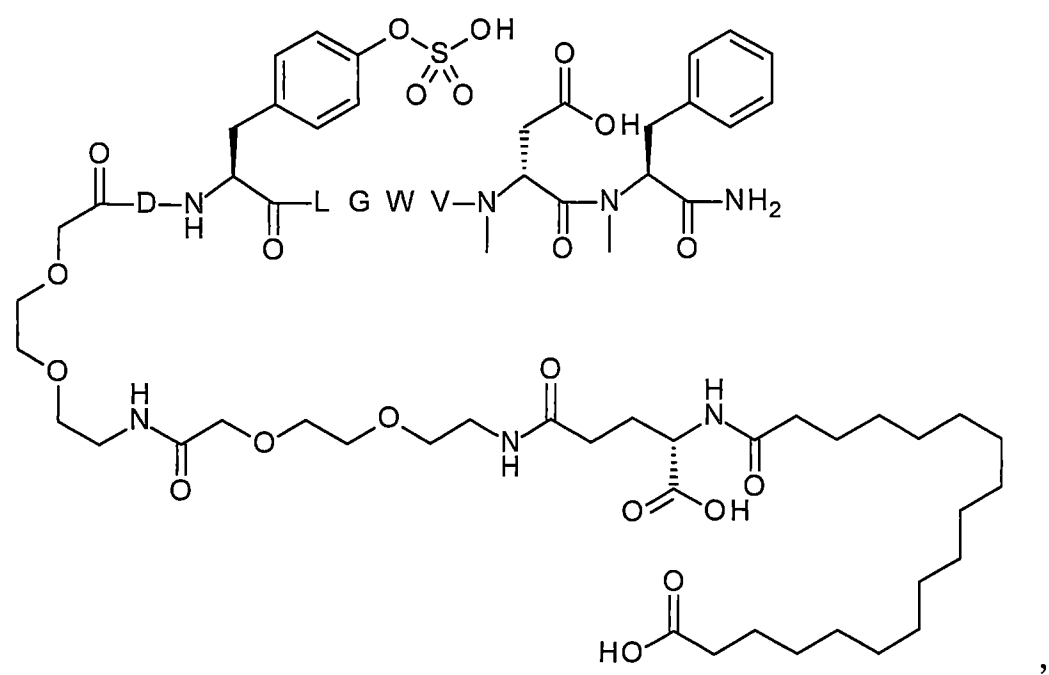
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Leu-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 33：



2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Val-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 34：



2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基

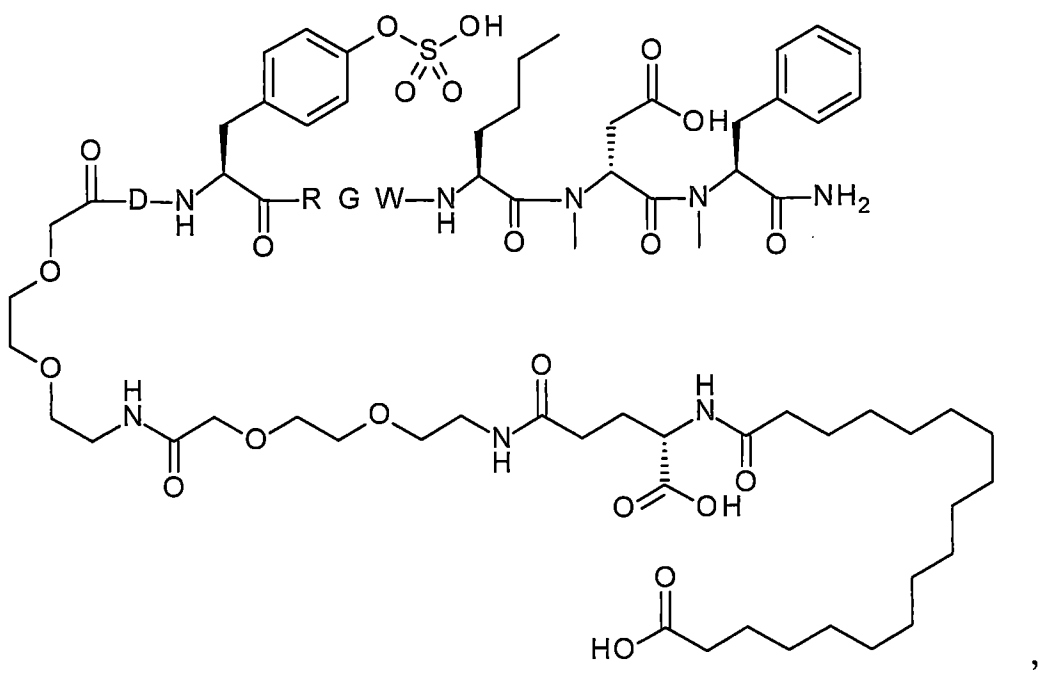
4

4



2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基氨基)丁酯基]氨基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
-Asp-sTyr-Arg-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 37：



2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基氨基)丁酯基]氨基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
-Asp-sTyr-Pro-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 38：

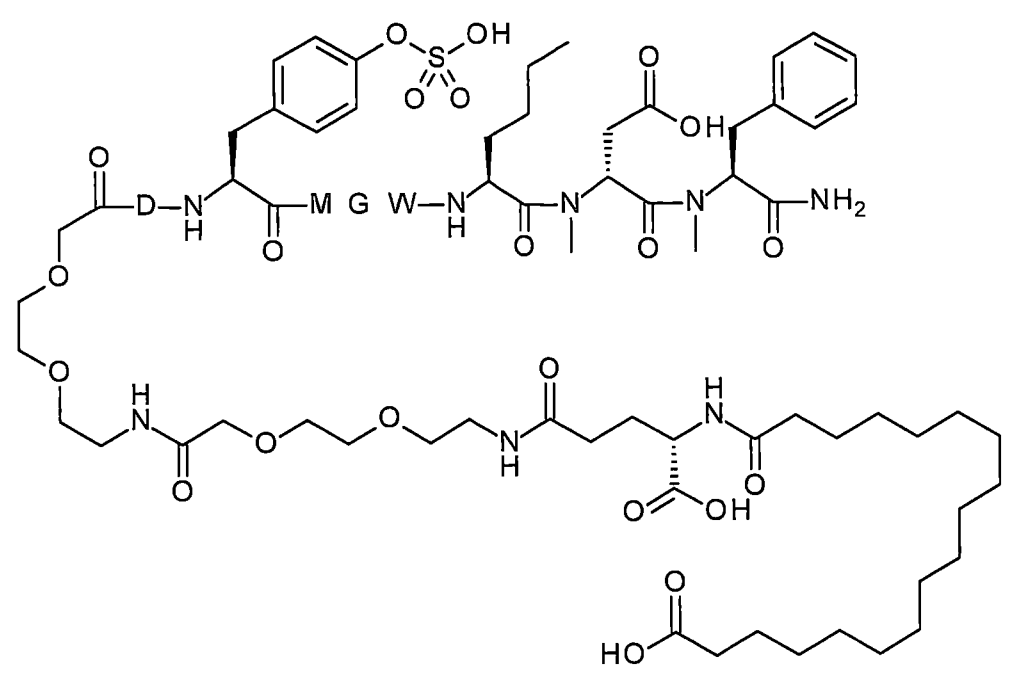


化學式 39：



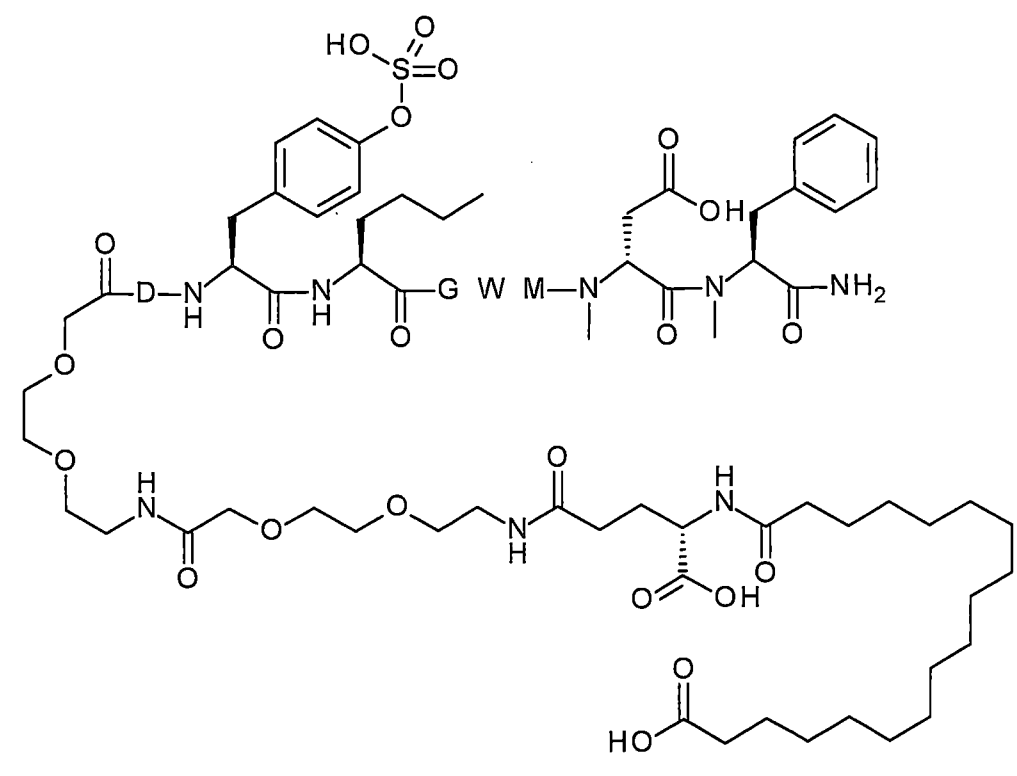
62

化學式 40：



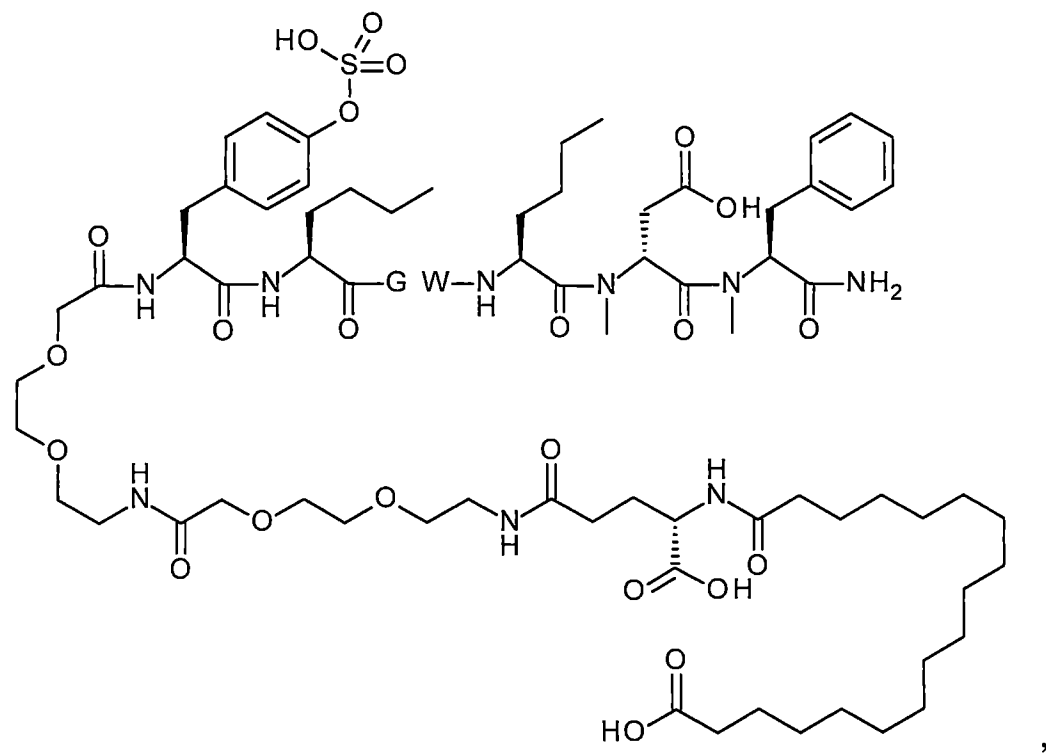
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Met-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 41：



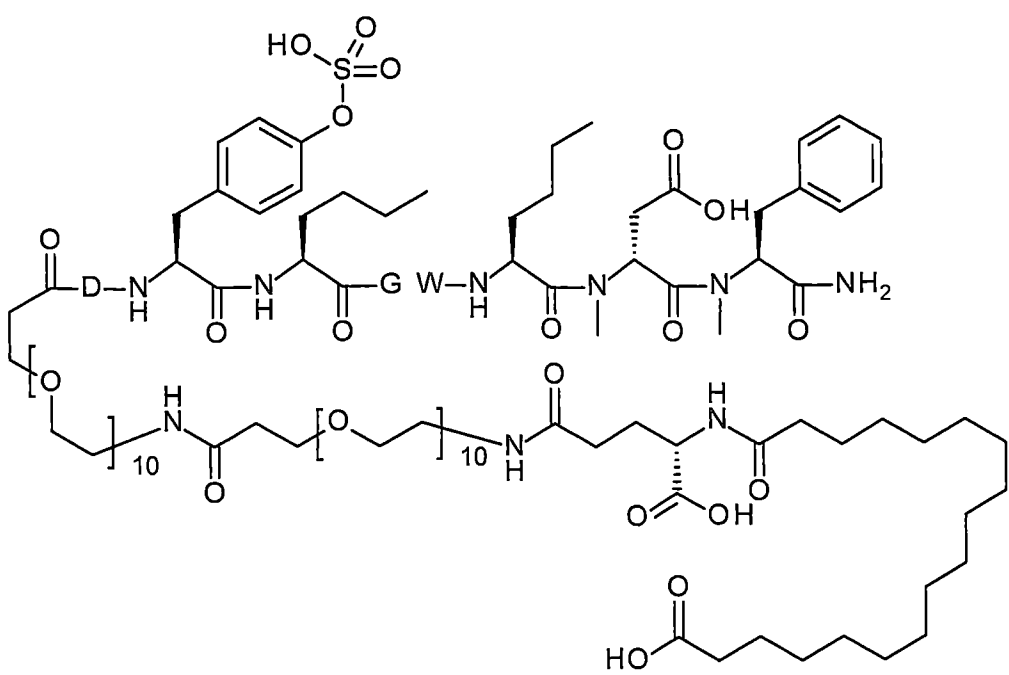
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 42：



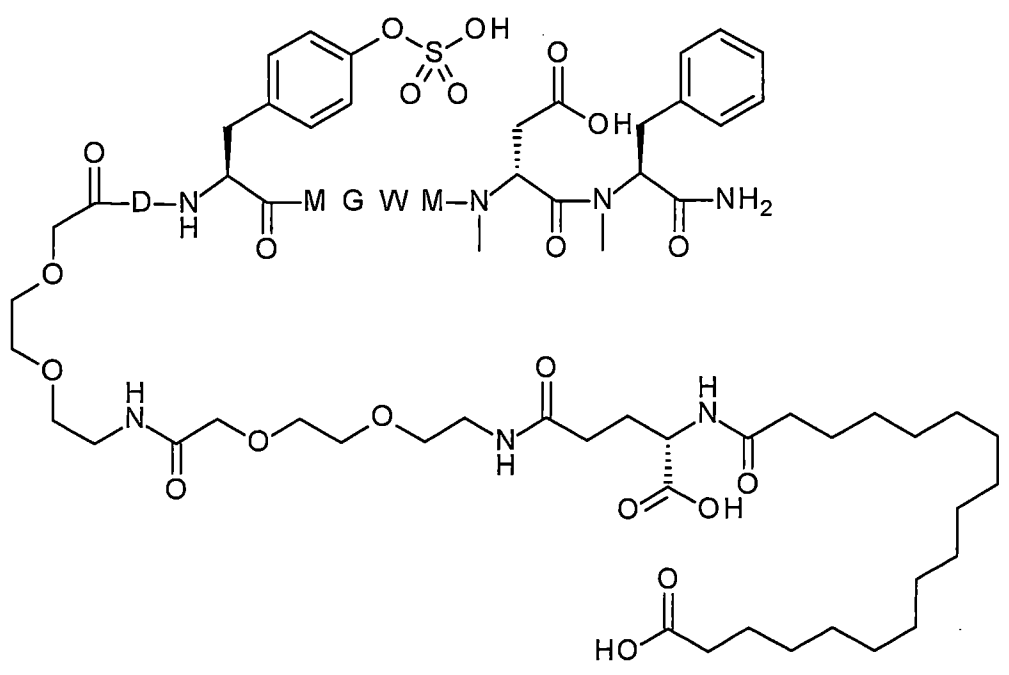
3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4- 羧 基
-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧
基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酯基胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧
基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酯基
-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 43：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基-Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-DMeAsp-MePhe-酰氨，

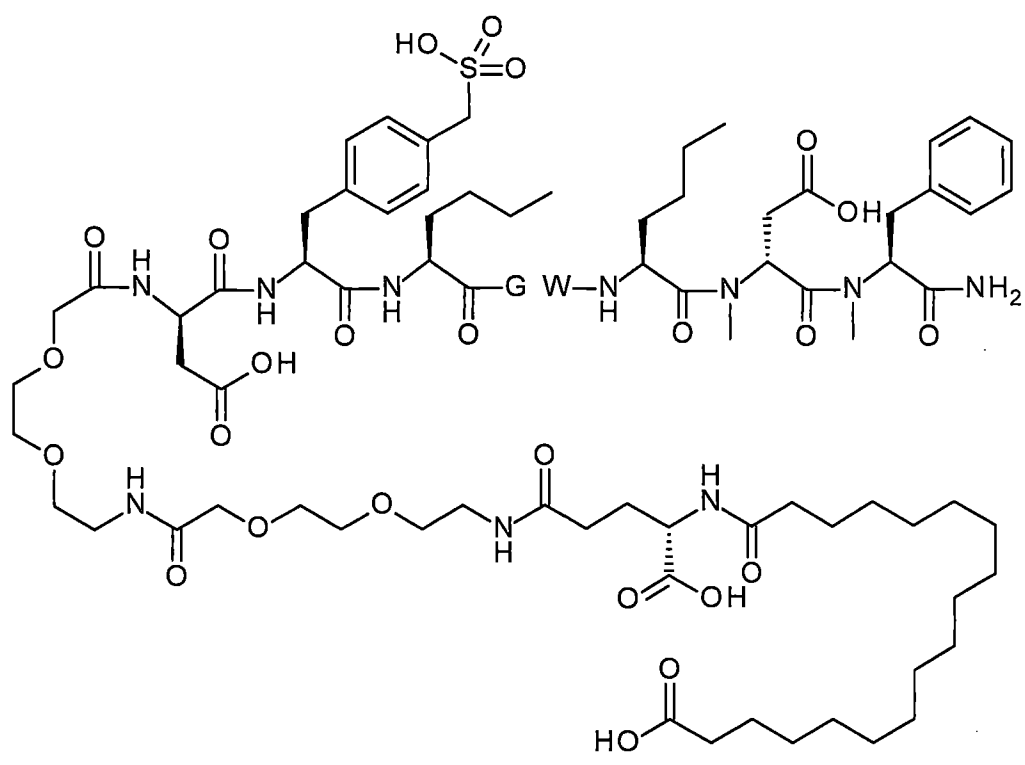
化學式 44：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基-DAsp-Phe(4-磺基甲

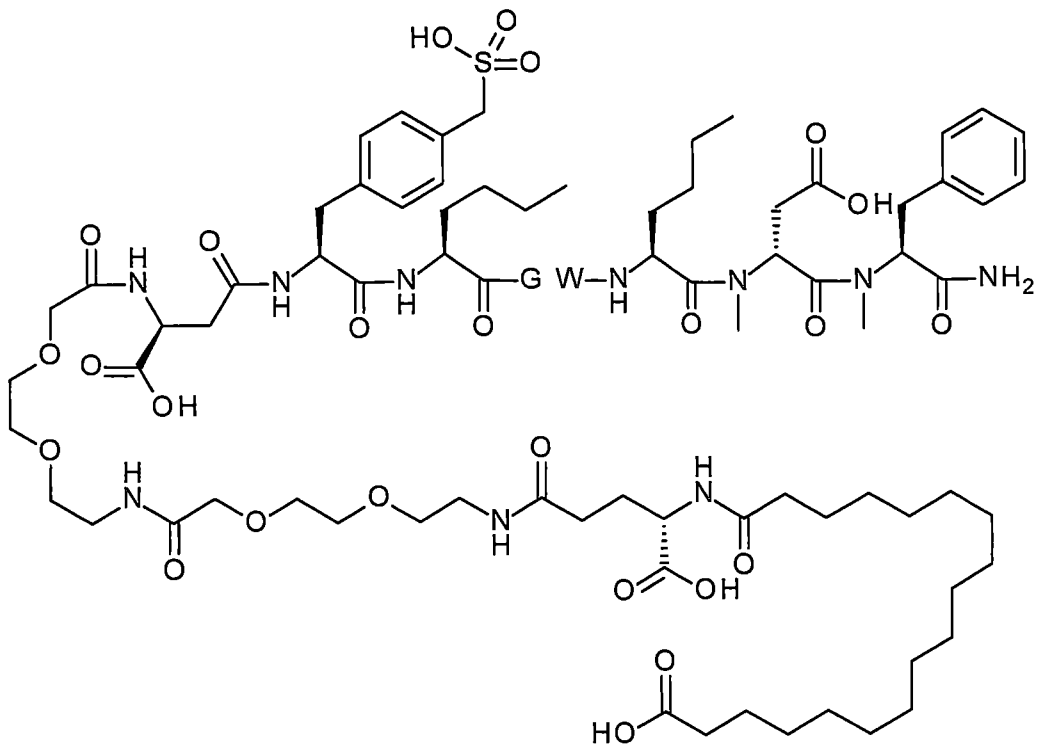
基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp- MePhe-醯胺，

化學式 45：



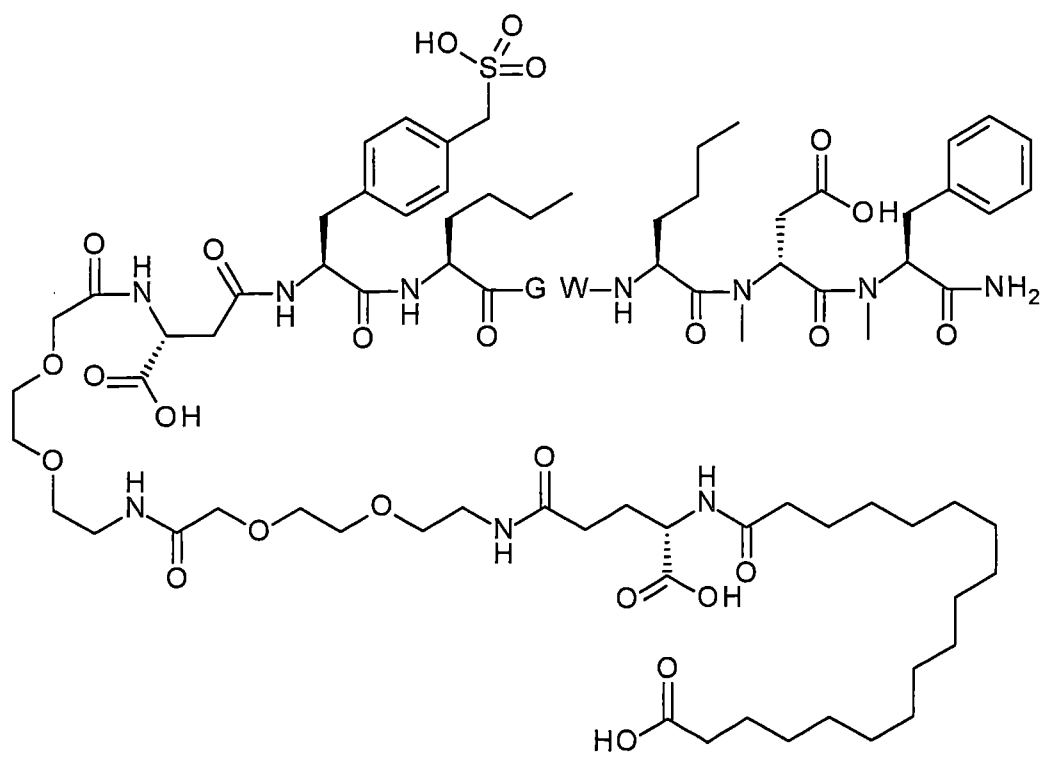
2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-bAsp-Phe(4-磺基甲
基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp- MePhe-醯胺，

化學式 46：



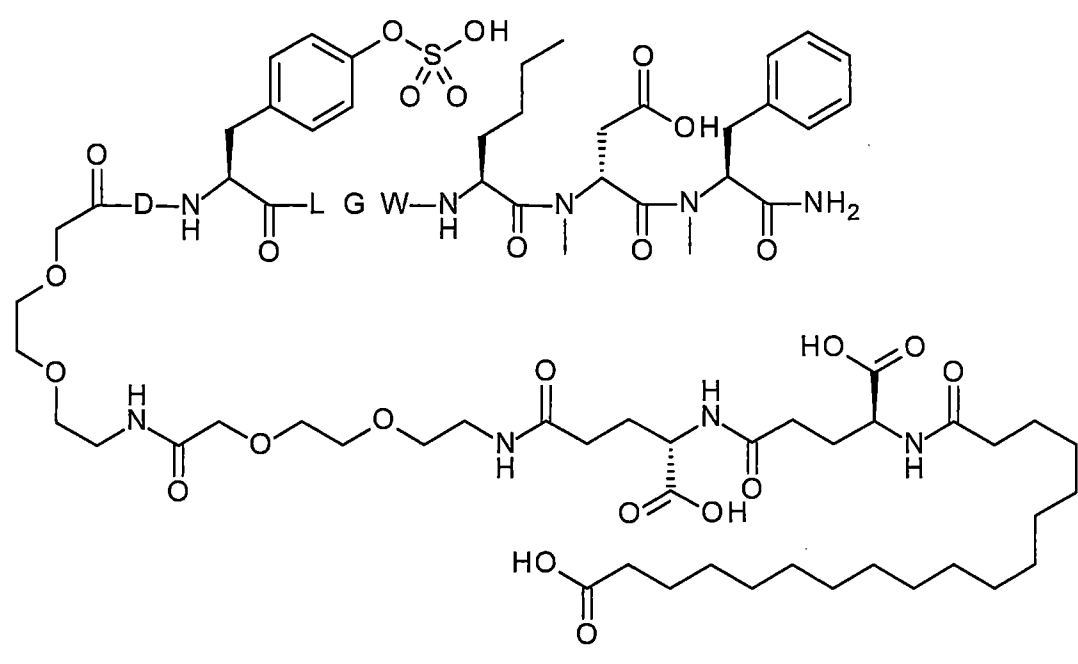
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-DbAsp-Phe(4-磺基甲
基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp- MePhe-醯胺，

化學式 47：



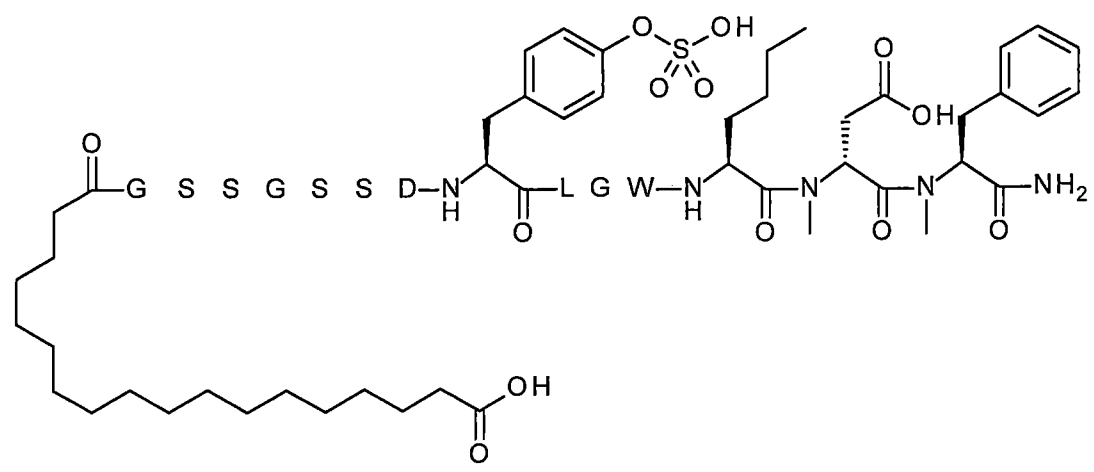
2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七鹽基胺基)丁
鹽基]胺基]丁鹽基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙鹽基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙鹽基
-Asp-sTyr-Leu-Gly- Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-鹽胺，

化學式 48：



17- 羧 基 十 七 鹽 基 -Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Asp-sTyr-Leu-
Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-鹽胺，

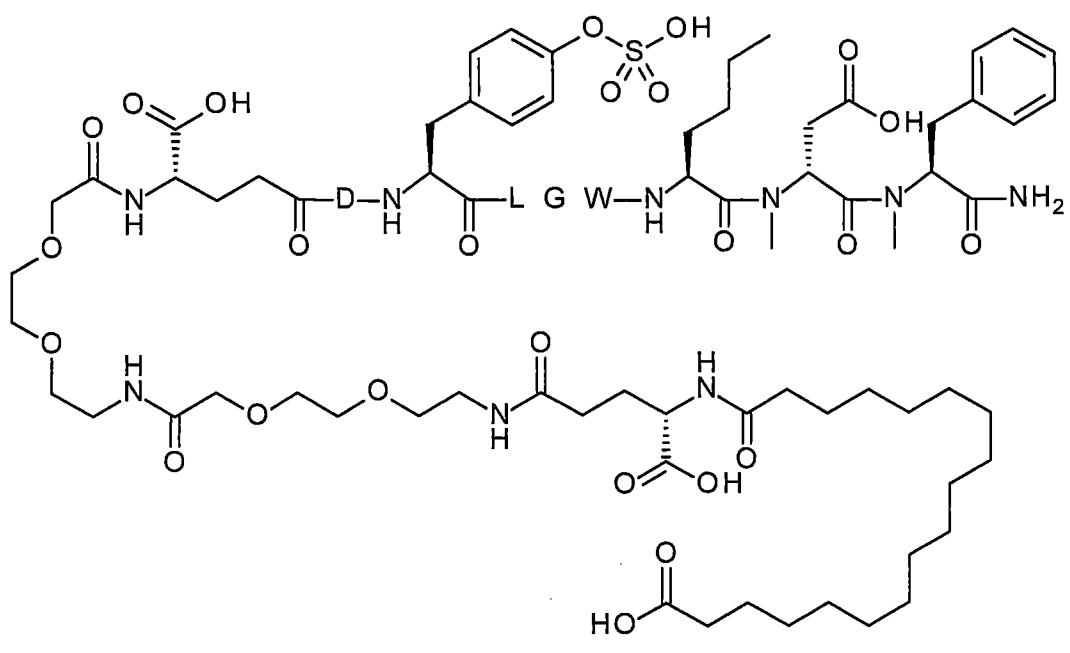
化學式 49：



2-[2-[2-[2-[2-[2-(17-羧基十七鹽基胺基)乙氧基]乙氧基]乙鹽基]胺基]乙

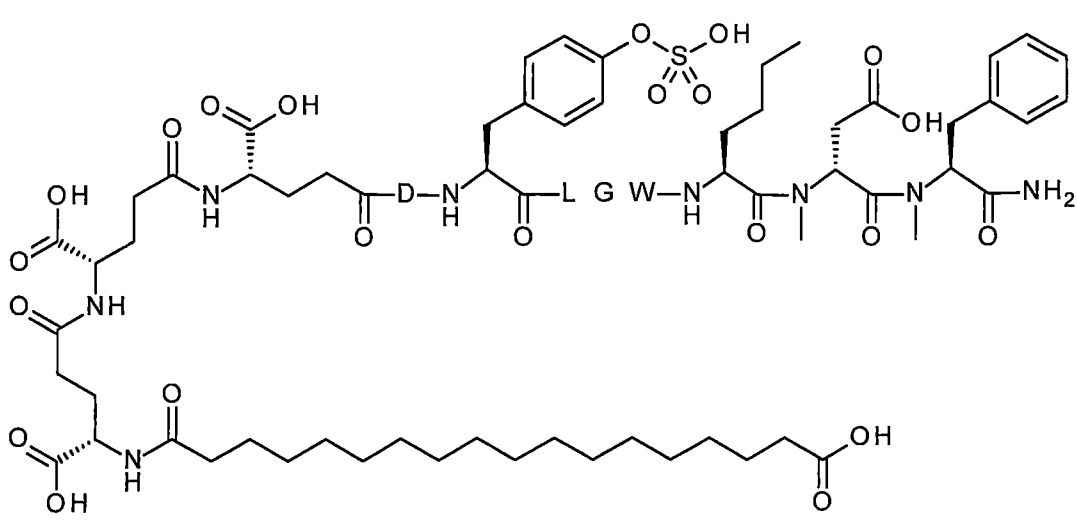
(4S)-4-羧基-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]丁酯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp- Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 52：



17- 羧 基 十 七 酯 基 -gGlu-gGlu-gGlu-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-
Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

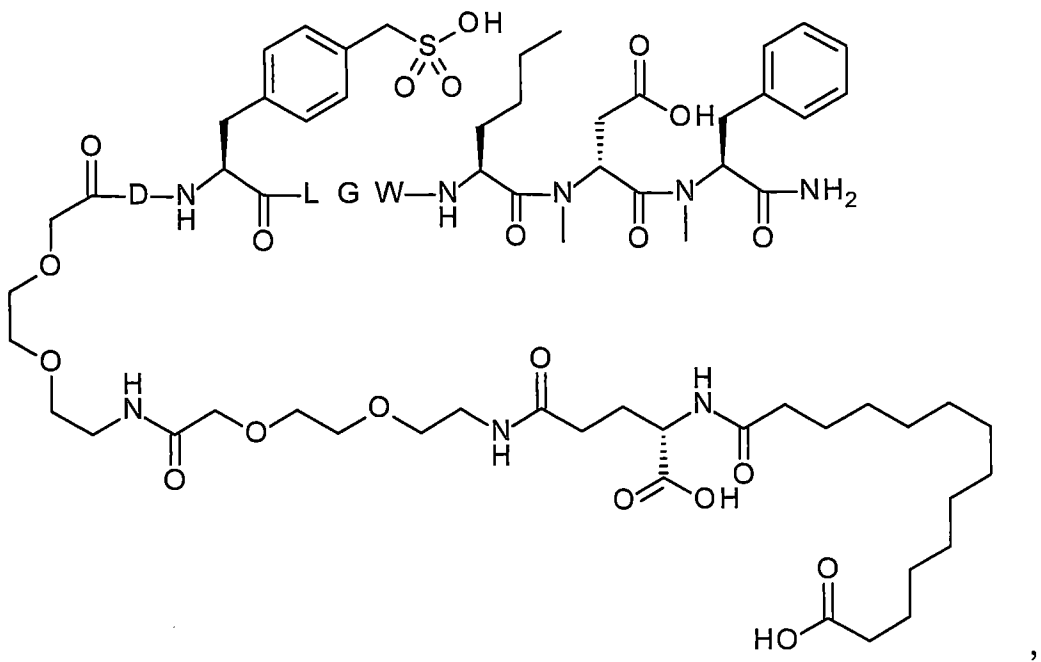
化學式 53：



2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三酯基胺基)丁酯基]胺基]乙

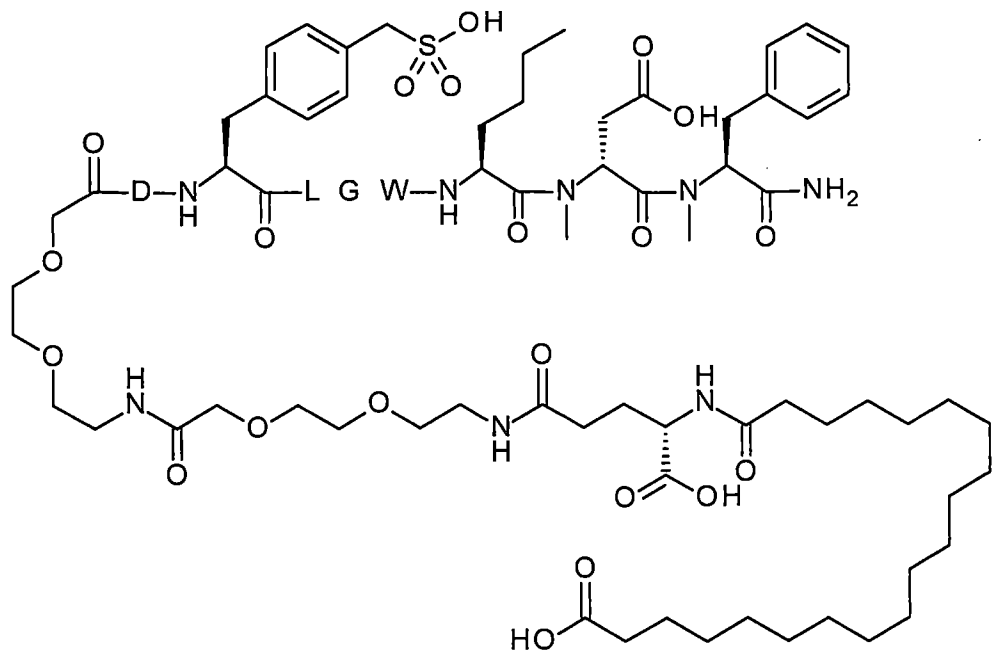
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基-Asp-Phe(4-磺基甲基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 54：



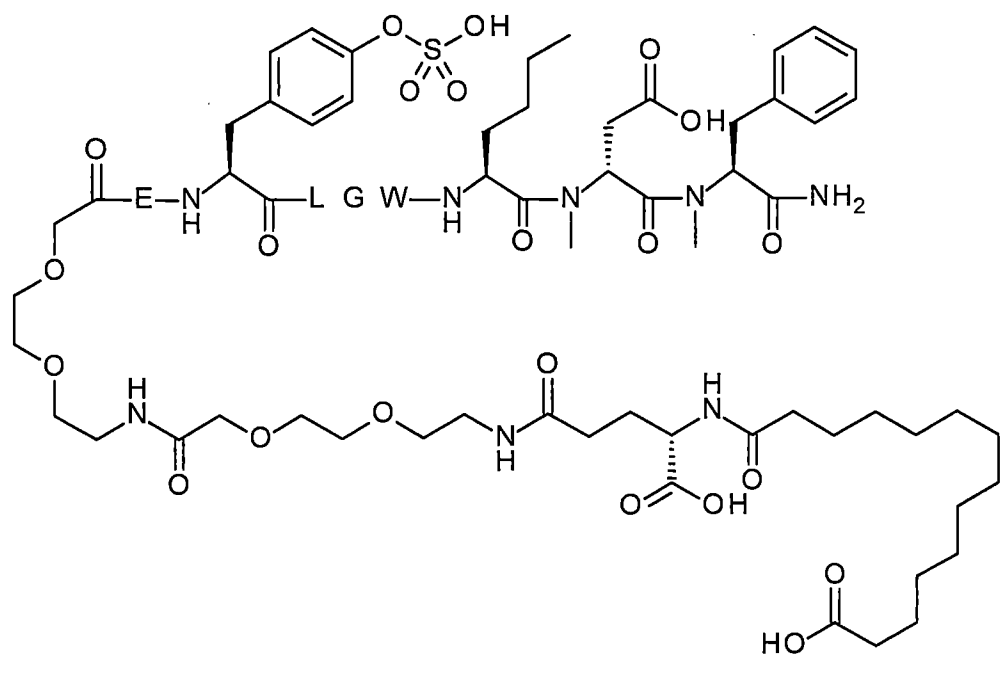
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酯基胺基)丁酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基-Asp-Phe(4-磺基甲基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 55：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，

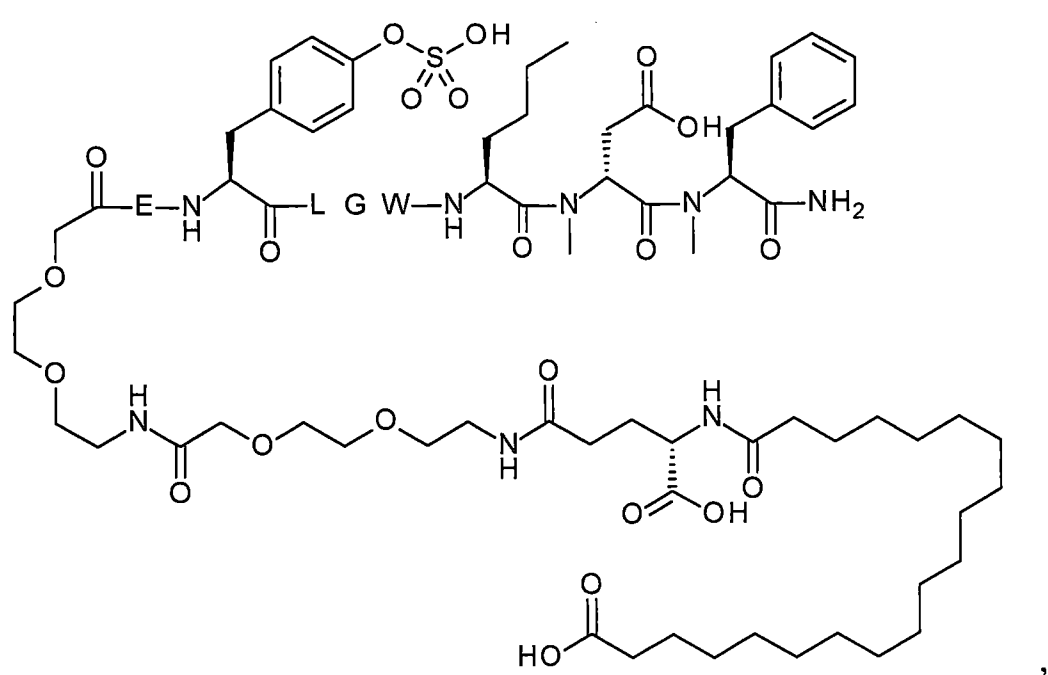
化學式 56：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基

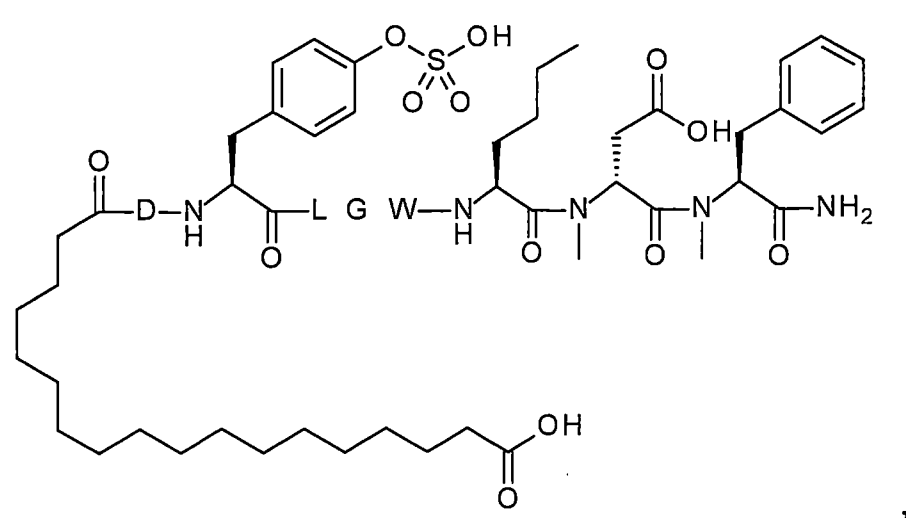
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 57：



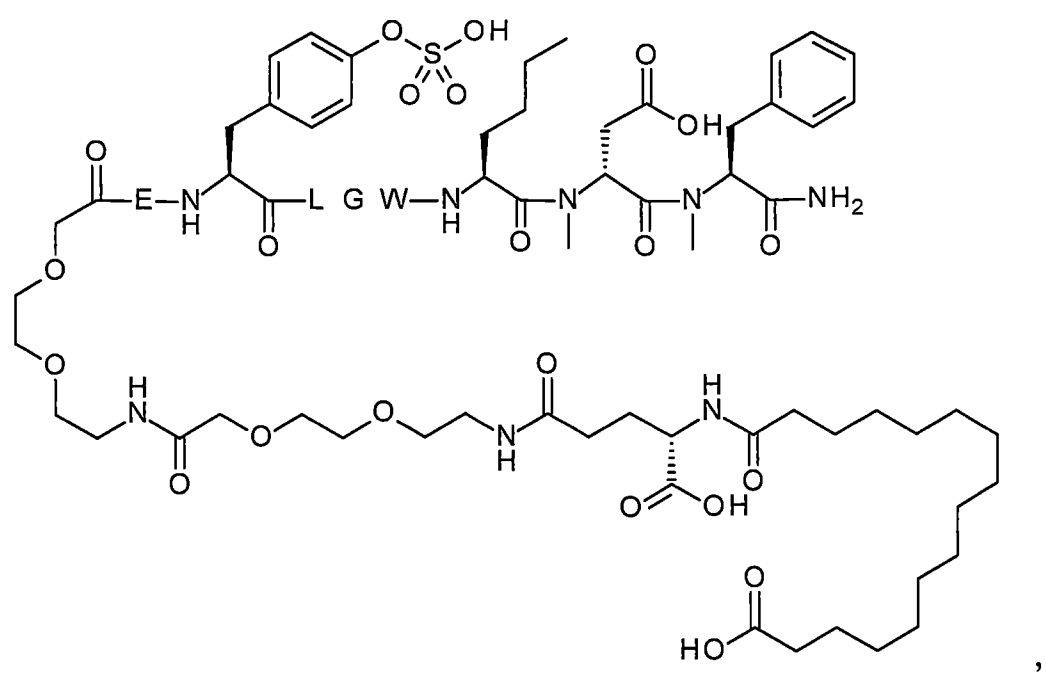
17-羧基十七醯基-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp- MePhe-醯胺，

化學式 58：



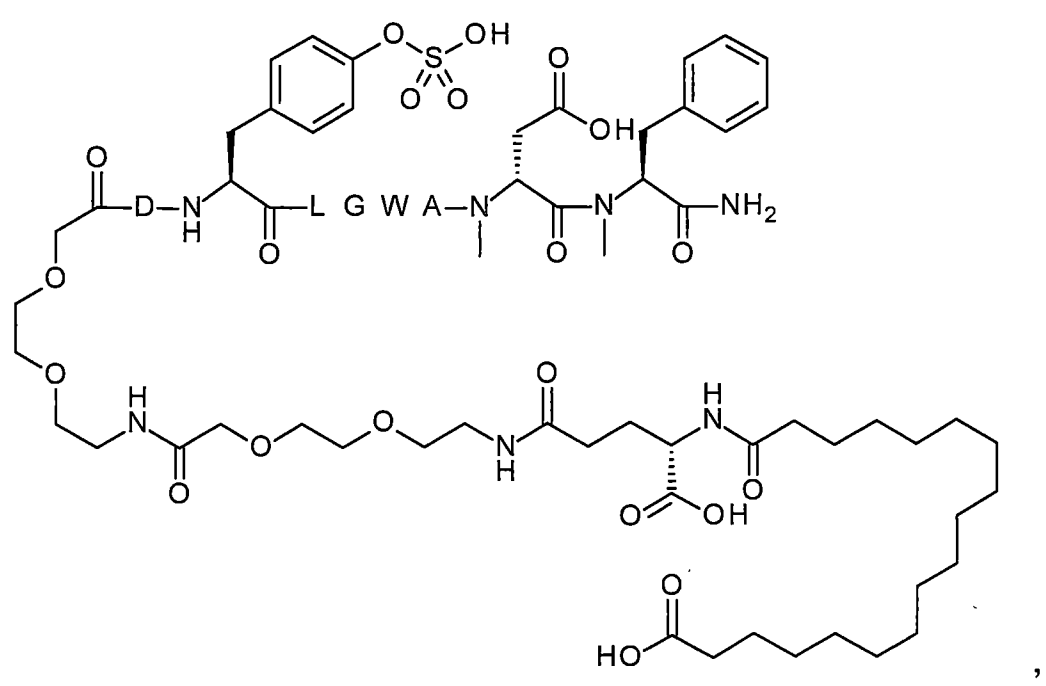
2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 59：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Ala-DMeAsp-MePhe-酯胺，

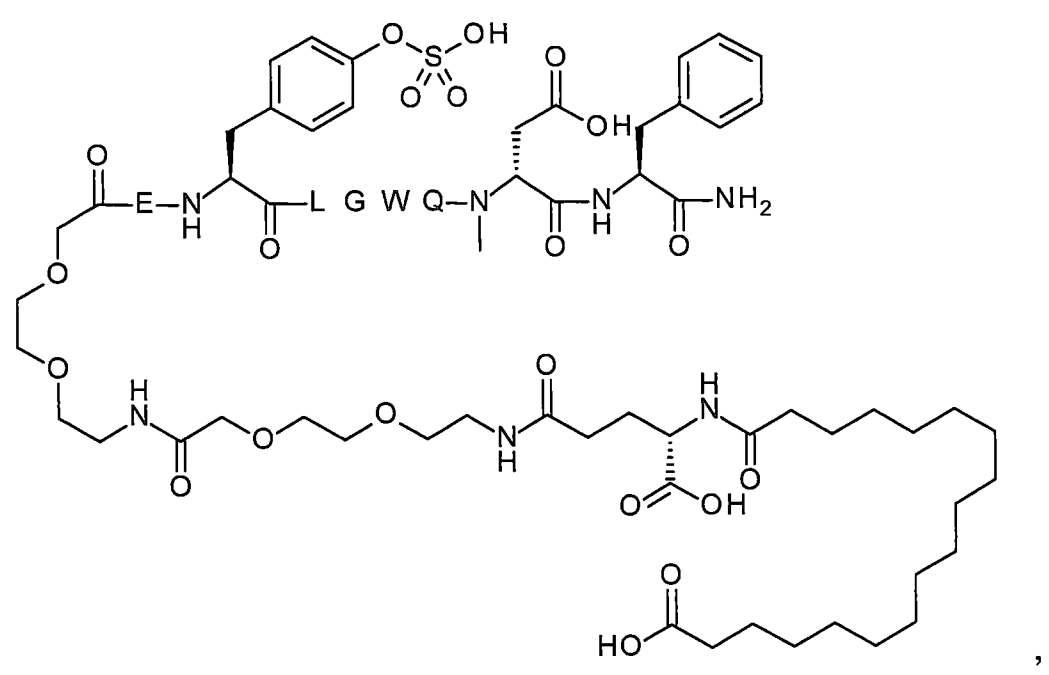
化學式 60：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基

-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-Phe-醯胺，

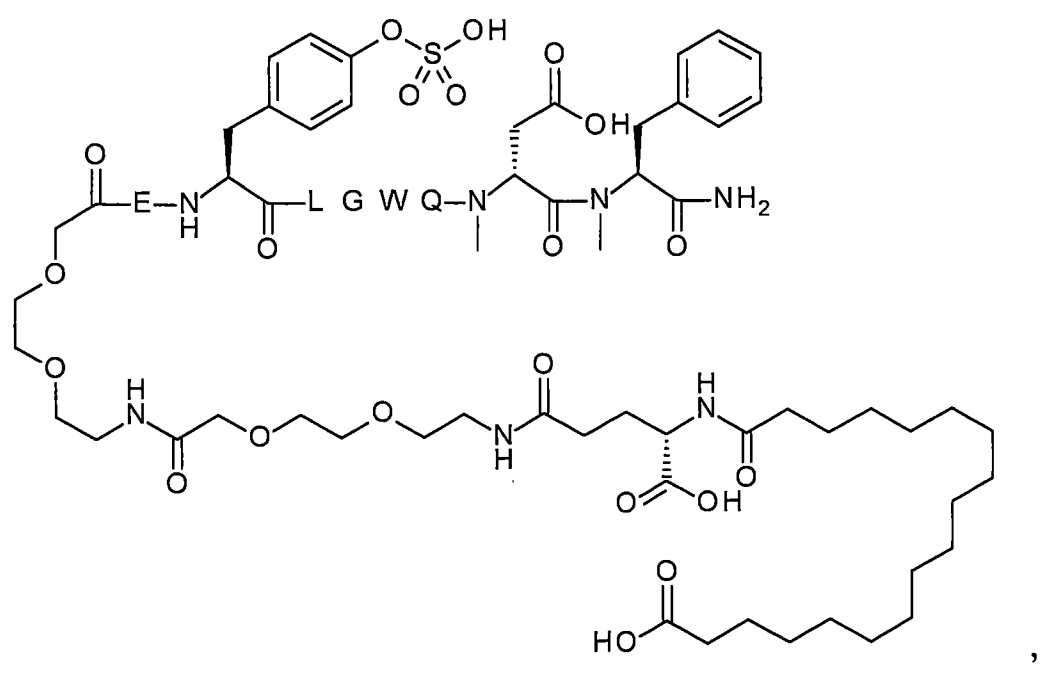
化學式 61：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基

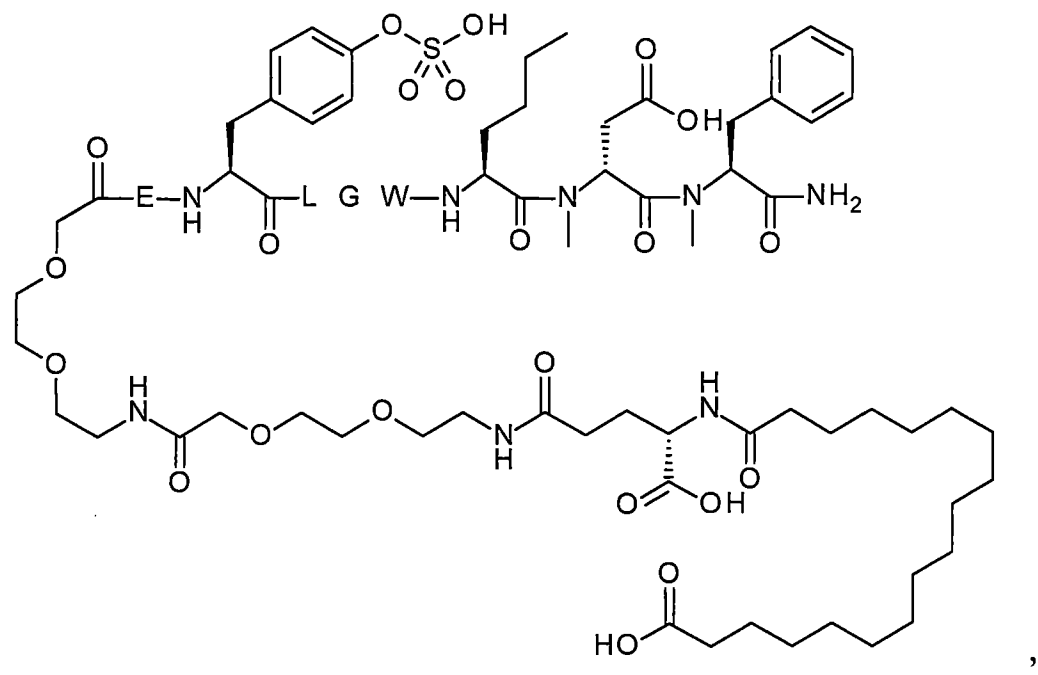
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 62：



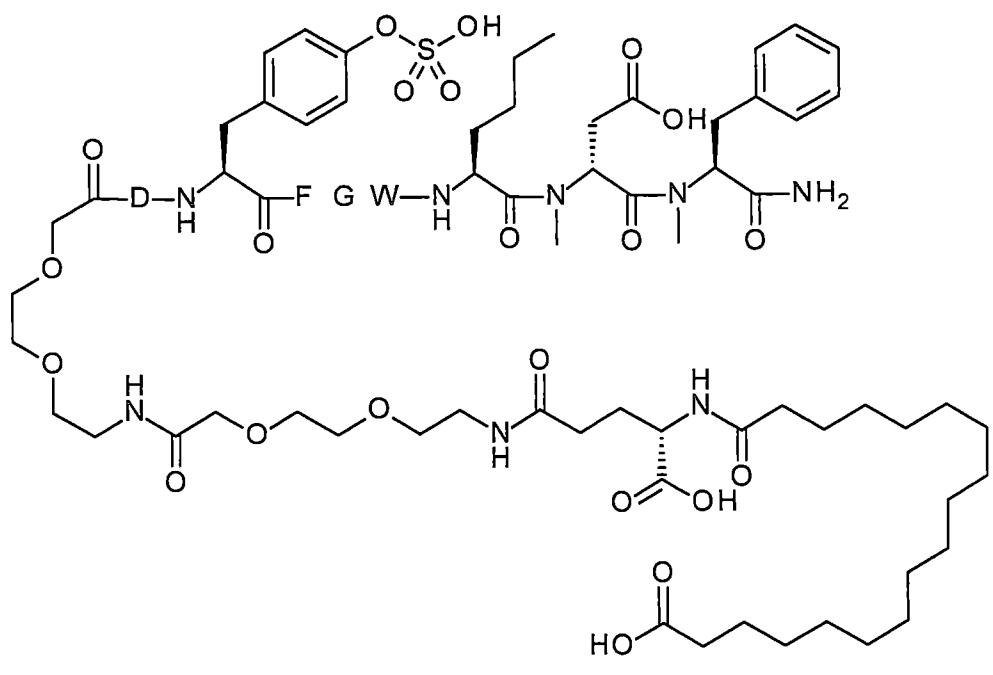
2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 63：



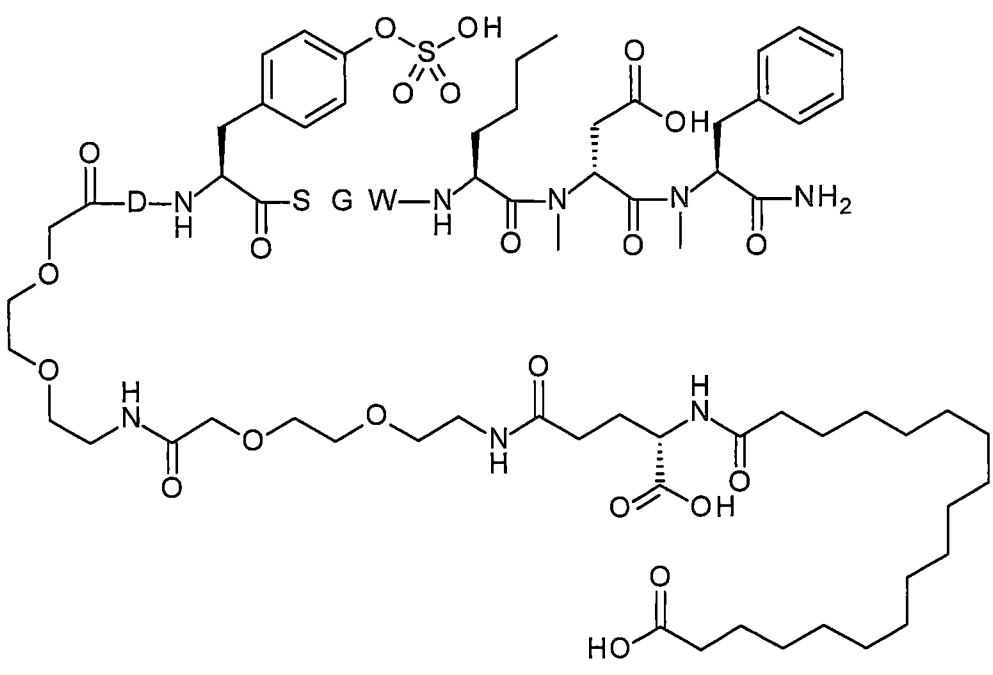
2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
-Asp-sTyr-Phe-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 64：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Ser-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 65：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙

5

5

5

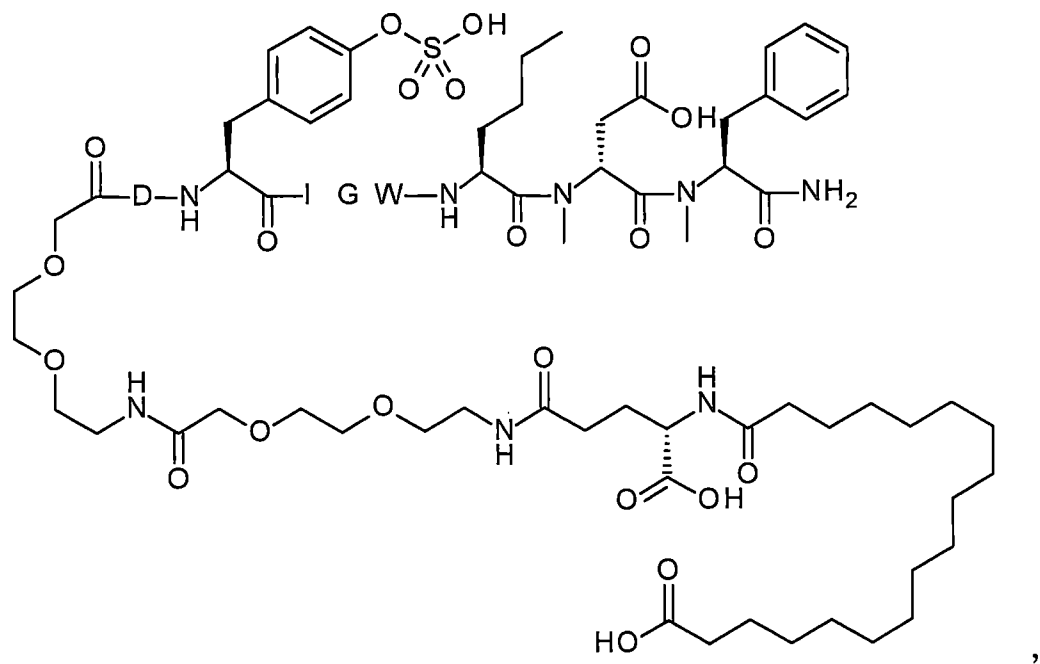


5

5

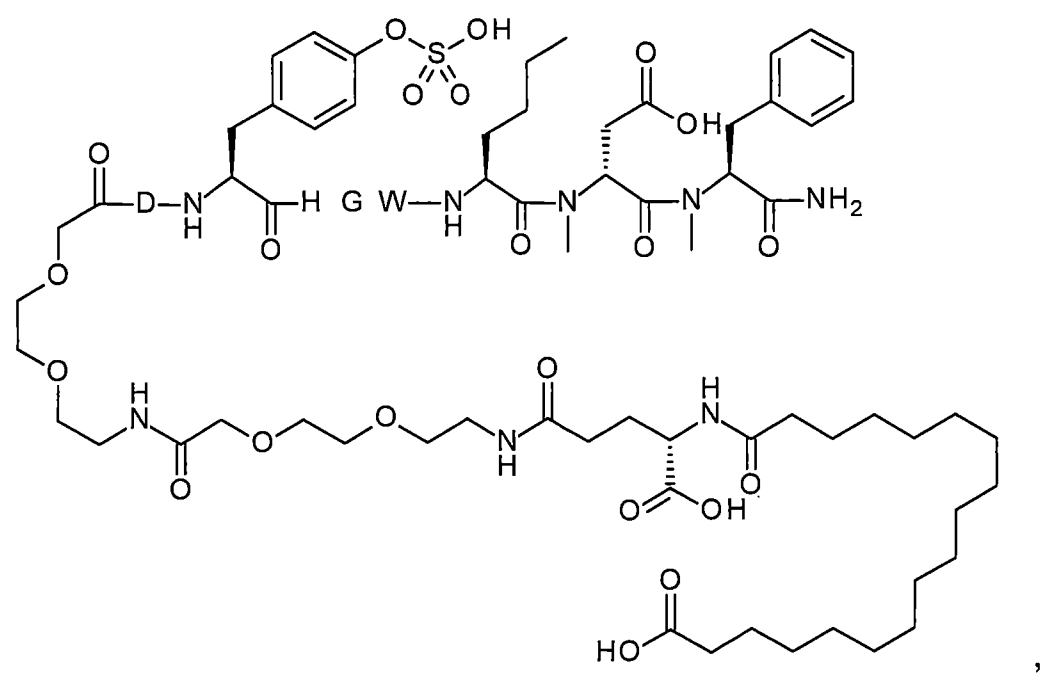
5

5



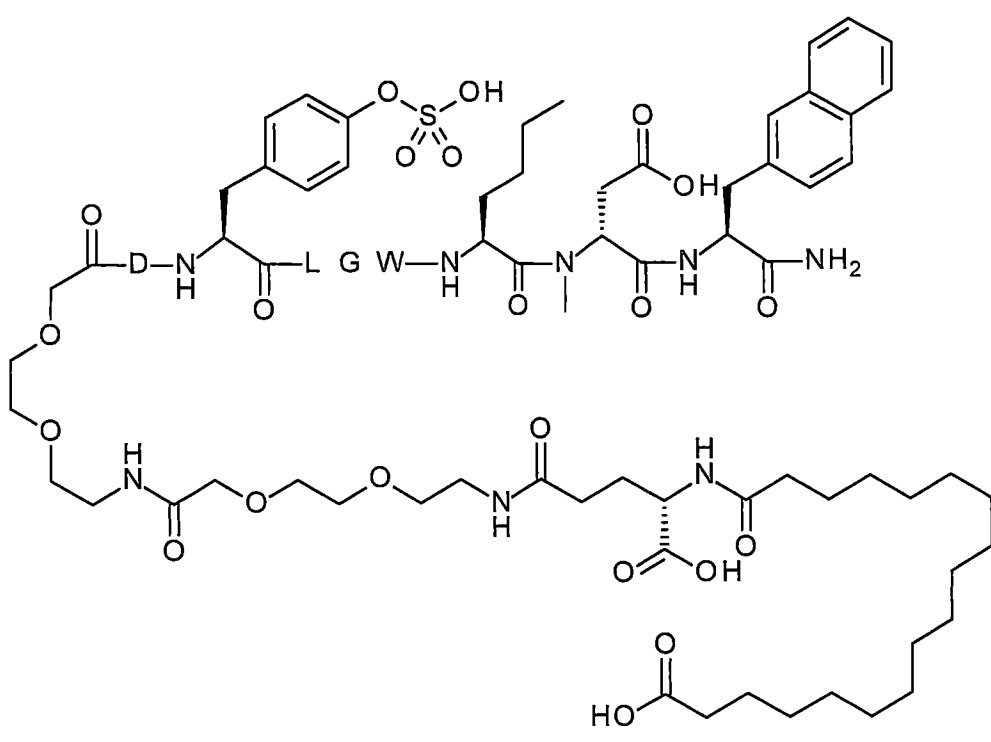
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
-Asp-sTyr-His-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺，

化學式 68：



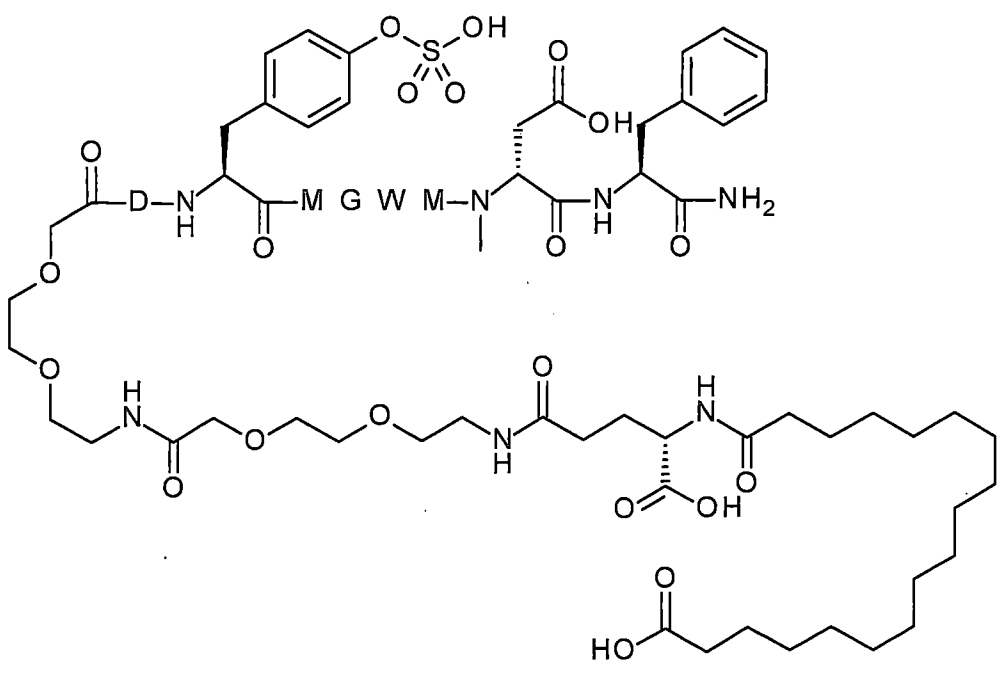
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基





2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-DMeAsp-Phe-醯胺，

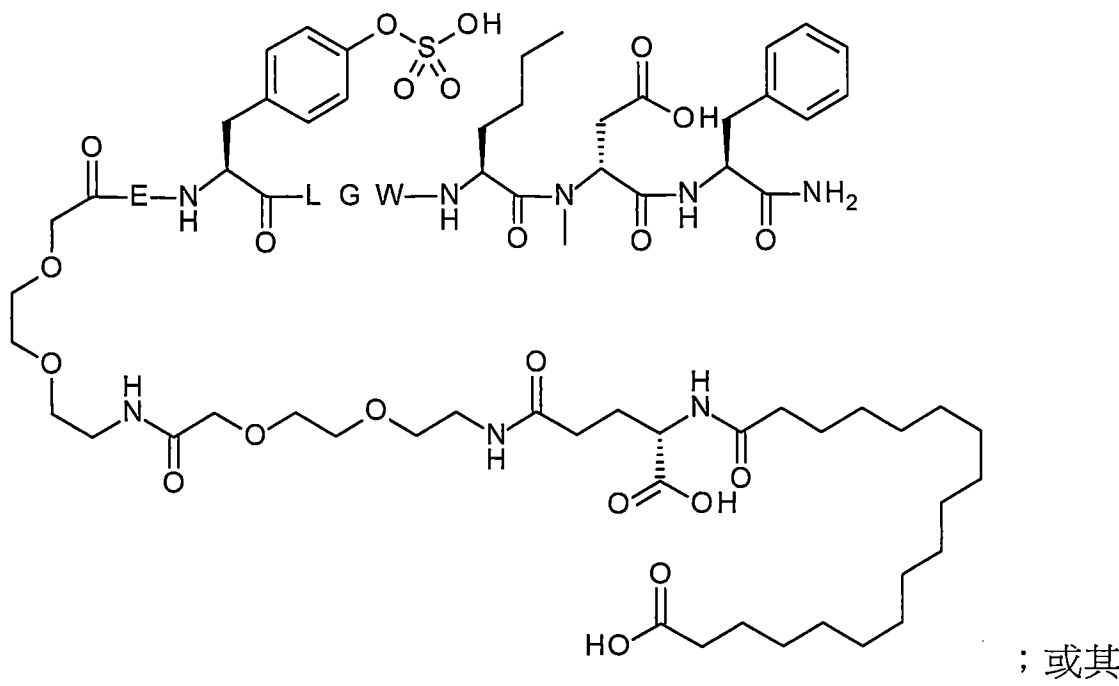
化學式 71：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙

氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺，及

化學式 72：



醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

135. 如具體實例 134 之衍生物，其為具體實例 1 至 133 中任一項之衍生物。

136. 如具體實例 1 至 135 中任一項之衍生物，其中 X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂構成式 I 之肽部分。

137. 如具體實例 1 至 136 中任一項之衍生物，其中該肽部分為 CCK 肽。

138. 如具體實例 1 至 137 中任一項之衍生物，其為 CCK 衍生物。

139. 如具體實例 1 至 138 中任一項之衍生物，其中該肽部分為 CCK-8s 之類似物。

140. 如具體實例 1 至 139 中任一項之衍生物，其中該肽部分由 7 或 8

個胺基酸殘基組成。

141. 如具體實例 1 至 140 中任一項之衍生物，其中該肽部分由 7 個胺基酸殘基組成。

142. 如具體實例 1 至 140 中任一項之衍生物，其中該肽部分由 8 個胺基酸殘基組成。

143. 如具體實例 1 至 142 中任一項之衍生物，其為 CCK-1R 促效劑。

144. 如具體實例 1 至 143 中任一項之衍生物，其為完全 CCK-1R 促效劑。

145. 如具體實例 1 至 144 中任一項之衍生物，其具有對 CCK-1R 之試管內效能，該效能類似於天然人類 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 或與其相比僅適度地降低。

146. 如具體實例 1 至 145 中任一項之衍生物，其中對 CCK-1R 之試管內效能以 EC_{50} 值形式測定。

147. 如具體實例 1 至 146 中任一項之衍生物，其中該 EC_{50} 值指在 CCK-1R 活化分析中誘導基線（或底部）反應與最大（或頂部）反應之間的一半反應的衍生物濃度。

148. 如具體實例 1 至 147 中任一項之衍生物，其中該 CCK-1R 活化分析為全細胞功能分析。

149. 如具體實例 1 至 148 中任一項之衍生物，其中該 CCK-1R 活化分析測定肌醇（1）磷酸鹽（IP1）之積聚。

150. 如具體實例 1 至 149 中任一項之衍生物，其中使用可購自 CisBio Bioassays, France（目錄號 62IPAPB）之分析套組測定 IP1。

151. 如具體實例 1 至 150 中任一項之衍生物，其中表現 CCK-1R 之細胞為 1321-N1 細胞，例如來自 Perkin Elmer（產品號 ES-530-A）。

152. 如具體實例 1 至 151 中任一項之衍生物，其中細胞基本上如實施例 91 中所描述培養。

153. 如具體實例 1 至 152 中任一項之衍生物，其中 IP1 基本上如實施例 91 中所描述測定。

154. 如具體實例 1 至 153 中任一項之衍生物，其中 EC_{50} 值基本上如實施例 91 中所描述測定。

155. 如具體實例 1 至 154 中任一項之衍生物，其中 CCK-8s（SEQ ID NO:1）用作陽性參考物。

156. 如具體實例 1 至 155 中任一項之衍生物，其中胃泌素-17（SEQ ID NO:2）用作陰性參考物。

157. 如具體實例 1 至 156 中任一項之衍生物，其中使用衍生物及參考化合物之適合連續稀釋液。

158. 如具體實例 1 至 157 中任一項之衍生物，其中連續稀釋液為 10^6 M（1 μ M）至 10^{-12} M（1 pM）。

159. 如具體實例 1 至 158 中任一項之衍生物，其中對 CCK-1R 之試管內效能（ EC_{50} 值）基本上如實施例 91 中所描述測定。

160. 如具體實例 1 至 159 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s（SEQ ID NO:1）之 CCK-1R EC_{50} 值的 15 倍。

161. 如具體實例 1 至 160 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s（SEQ ID NO:1）之 CCK-1R EC_{50} 值的 14 倍。

162. 如具體實例 1 至 161 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 10 倍。

163. 如具體實例 1 至 162 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 8 倍。

164. 如具體實例 1 至 163 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 6 倍。

165. 如具體實例 1 至 164 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 4 倍。

166. 如具體實例 1 至 165 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 3 倍。

167. 如具體實例 1 至 166 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 2 倍。

168. 如具體實例 1 至 167 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 1.5 倍。

169. 如具體實例 1 至 168 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值。

170. 如具體實例 1 至 169 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 2000 pM。

171. 如具體實例 1 至 170 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 1600 pM。

172. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 1300 pM。

173. 如具體實例 1 至 171 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 1000 pM。

174. 如具體實例 1 至 172 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 900 pM。

175. 如具體實例 1 至 173 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 800 pM。

176. 如具體實例 1 至 174 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 700 pM。

177. 如具體實例 1 至 175 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 600 pM。

178. 如具體實例 1 至 176 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 500 pM。

179. 如具體實例 1 至 177 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 400 pM。

180. 如具體實例 1 至 178 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 300 pM。

181. 如具體實例 1 至 179 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 150 pM。

182. 如具體實例 1 至 181 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 EC_{50} 值比天然人類 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 高得多。

183. 如具體實例 1 至 182 中任一項之衍生物，其中對 CCK-2R 之試管內效能以 EC_{50} 值形式測定。

184. 如具體實例 1 至 183 中任一項之衍生物，其中該 EC_{50} 值指在 CCK-2R 活化分析中誘導基線（或底部）反應與最大（或頂部）反應之間的一半反應的衍生物濃度。

185. 如具體實例 1 至 184 中任一項之衍生物，其中該 CCK-2R 活化分析為全細胞功能分析。

186. 如具體實例 1 至 185 中任一項之衍生物，其中該 CCK-2R 活化分析測定肌醇（1）磷酸鹽（IP1）之積聚。

187. 如具體實例 1 至 186 中任一項之衍生物，其中在 CCK-2R 活化之後，使用可購自 CisBio Bioassays, France（目錄號 62IPAPB）之分析套組測定 IP1。

188. 如具體實例 1 至 187 中任一項之衍生物，其中表現 CCK-2R 之細胞為 1321-N1 細胞，例如來自 Perkin Elmer（產品號 ES-531-A）。

189. 如具體實例 1 至 188 中任一項之衍生物，其中表現 CCK-2R 之細胞基本上如實施例 91 中所描述培養。

190. 如具體實例 1 至 189 中任一項之衍生物，其中基本上如實施例 91 中所描述測定在 CCK-2R 活化之後產生的 IP1。

191. 如具體實例 1 至 190 中任一項之衍生物，其中對 CCK-2R 之 EC_{50} 值基本上如實施例 91 中所描述測定。

192. 如具體實例 1 至 191 中任一項之衍生物，其中 CCK-8s（SEQ ID NO:1）用作 CCK-2R 活性之陽性參考物。

193. 如具體實例 1 至 192 中任一項之衍生物，其中胃泌素-17（SEQ ID NO: 2）用作 CCK-2R 活性之陽性參考物。

194. 如具體實例 1 至 193 中任一項之衍生物，其中使用衍生物及參考化合物之適合連續稀釋液用於 CCK-2R 活性測定。

195. 如具體實例 1 至 194 中任一項之衍生物，其中對於 CCK-2R 活性，連續稀釋液為 10^{-6} M (1 μ M) 至 10^{-12} M (1 pM)。

196. 如具體實例 1 至 195 中任一項之衍生物，其中對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 基本上如實施例 91 中所描述測定。

197. 如具體實例 1 至 196 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 20 倍。

198. 如具體實例 1 至 197 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 40 倍。

199. 如具體實例 1 至 198 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 100 倍。

200. 如具體實例 1 至 199 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 500 倍。

201. 如具體實例 1 至 200 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 1000 倍。

202. 如具體實例 1 至 201 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 1500 倍。

203. 如具體實例 1 至 202 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 2000 倍。

204. 如具體實例 1 至 203 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 2500 倍。

205. 如具體實例 1 至 204 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC₅₀ 值的至少 3000 倍。

206. 如具體實例 1 至 205 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為至少 10000 pM。

207. 如具體實例 1 至 206 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為至少 30000 pM。

208. 如具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為至少 50000 pM。

209. 如具體實例 1 至 208 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為至少 100000 pM。

210. 如具體實例 1 至 200 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為至少 200000 pM。

211. 如具體實例 1 至 210 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為至少 400000 pM。

212. 如具體實例 1 至 211 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為至少 600000 pM。

213. 如具體實例 1 至 212 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為至少 800000 pM。

214. 如具體實例 1 至 213 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為至少 1000000 pM。

215. 如具體實例 1 至 214 中任一項之衍生物，其為 CCK-1R 選擇性。

216. 如具體實例 1 至 215 中任一項之衍生物，其具有大於 1 之比率

$[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

217. 如具體實例 216 之衍生物，其中 $EC_{50}(\text{CCK-2R})$ 及 $EC_{50}(\text{CCK-1R})$ 分別指所述衍生物對 CCK-2R 及 CCK-1R 之效能，其分別如具體實例 185 至 196 及 148 至 159 中任一項所描述測定。

218. 如具體實例 216 至 217 中任一項之衍生物，其中 $EC_{50}(\text{CCK-2R})$ 及 $EC_{50}(\text{CCK-1R})$ 值基本上如實施例 91 中所描述測定。

219. 如具體實例 215 至 218 中任一項之衍生物，其具有至少 5 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

220. 如具體實例 215 至 219 中任一項之衍生物，其具有至少 20 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

221. 如具體實例 215 至 220 中任一項之衍生物，其具有至少 50 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

222. 如具體實例 215 至 221 中任一項之衍生物，其具有至少 100 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

223. 如具體實例 215 至 222 中任一項之衍生物，其具有至少 200 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

224. 如具體實例 215 至 223 中任一項之衍生物，其具有至少 300 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

225. 如具體實例 215 至 224 中任一項之衍生物，其具有至少 500 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

226. 如具體實例 215 至 225 中任一項之衍生物，其具有至少 1000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

227. 如具體實例 216 至 226 中任一項之衍生物，其具有至少 1500 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

228. 如具體實例 215 至 227 中任一項之衍生物，其具有至少 2000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

229. 如具體實例 215 至 228 中任一項之衍生物，其具有至少 3000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

230. 如具體實例 215 至 229 中任一項之衍生物，其具有至少 4000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

231. 如具體實例 215 至 230 中任一項之衍生物，其具有至少 5000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

232. 如具體實例 215 至 231 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 2 倍。

233. 如具體實例 215 至 232 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 10 倍。

234. 如具體實例 215 至 233 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 50 倍。

235. 如具體實例 215 至 234 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 100 倍。

236. 如具體實例 215 至 235 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 500 倍。

237. 如具體實例 215 至 236 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 1000 倍。

238. 如具體實例 215 至 237 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 2000 倍。

239. 如具體實例 232 至 238 中任一項之衍生物，其中為了計算比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ ，使用相同分析分別測定衍生物及 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 $EC_{50}(\text{CCK-2R})$ 及 $EC_{50}(\text{CCK-1R})$ 值。

240. 如具體實例 239 之衍生物，其中分析如具體實例 185 至 196 ($EC_{50}(\text{CCK-2R})$) 及 148 至 159 ($EC_{50}(\text{CCK-1R})$) 中任一項所描述。

241. 如具體實例 240 之衍生物，其中該分析為實施例 91 之分析。

242. 如具體實例 1 至 241 中任一項之衍生物，其具有與 CCK-1R 之試管內受體結合（親和力），該結合類似於天然人類 CCK-8s (SEQ ID NO:1)。

243. 如具體實例 1 至 242 中任一項之衍生物，其具有對 CCK-1R 之試管內親和力，該親和力比天然人類 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 好。

244. 如具體實例 1 至 242 中任一項之衍生物，其具有對 CCK-1R 之試管內親和力，與天然人類 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，該親和力僅適度降低。

245. 如具體實例 1 至 244 中任一項之衍生物，其中對 CCK-1R 之試管內親和力以 IC_{50} 值形式測定。

246. 如具體實例 1 至 245 中任一項之衍生物，其中該 IC_{50} 值指在競爭性 CCK-1R 結合分析中誘導基線（或底部）反應與最大（或頂部）反應之間的一半反應的衍生物濃度。

247. 如具體實例 1 至 246 中任一項之衍生物，其中對 CCK-1R 之結合親和力藉助於在基於質膜之受體結合分析中自受體置換 $[^{125}I]$ -CCK-8s 之能力量測。

248. 如具體實例 1 至 247 中任一項之衍生物，其中膜衍生自表現 CCK-1R 之細胞，諸如 1321-N1 細胞，例如來自 Perkin Elmer（產品號 ES-530-A）。

249. 如具體實例 1 至 248 中任一項之衍生物，其中細胞基本上如實施例 92 中所描述培養。

250. 如具體實例 1 至 249 中任一項之衍生物，其中膜基本上如實施例 92 中所描述純化。

251. 如具體實例 1 至 250 中任一項之衍生物，其中 CCK-1R 結合分析基本上如實施例 92 中所描述進行。

252. 如具體實例 1 至 251 中任一項之衍生物，其中 CCK-8s（SEQ ID NO:1）用作陽性參考物。

253. 如具體實例 1 至 252 中任一項之衍生物，其中胃泌素-17（SEQ ID NO: 2）用作陰性參考物。

254. 如具體實例 1 至 253 中任一項之衍生物，其中使用衍生物及參

考化合物之適合連續稀釋液。

255. 如具體實例 1 至 254 中任一項之衍生物，其中連續稀釋液為 10^5 M ($10 \mu\text{M}$) 至 10^{-12} M (1 pM)。

256. 如具體實例 1 至 255 中任一項之衍生物，其中對 CCK-1R 之試管內親和力 (IC_{50} 值) 基本上如實施例 92 中所描述測定。

257. 如具體實例 1 至 256 中任一項之衍生物，其 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 10 倍。

258. 如具體實例 1 至 257 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 8 倍。

259. 如具體實例 1 至 258 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 6 倍。

260. 如具體實例 1 至 259 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 5 倍。

261. 如具體實例 1 至 260 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 4 倍。

262. 如具體實例 1 至 261 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 3 倍。

263. 如具體實例 1 至 262 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 2 倍。

264. 如具體實例 1 至 263 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 1 倍。

265. 如具體實例 1 至 264 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 CCK-1R

IC₅₀ 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC₅₀ 值的 0.5 倍。

266. 如具體實例 1 至 265 中任一項之衍生物,其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC₅₀ 值等於或低於 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC₅₀ 值的 0.25 倍。

267. 如具體實例 1 至 266 中任一項之衍生物,其對 CCK-1R 之 IC₅₀ 值等於或低於 2000 pM。

268. 如具體實例 1 至 267 中任一項之衍生物,其對 CCK-1R 之 IC₅₀ 值等於或低於 1500 pM。

269. 如具體實例 1 至 268 中任一項之衍生物,其對 CCK-1R 之 IC₅₀ 值等於或低於 1000 pM。

270. 如具體實例 1 至 269 中任一項之衍生物,其對 CCK-1R 之 IC₅₀ 值等於或低於 750 pM。

271. 如具體實例 1 至 270 中任一項之衍生物,其對 CCK-1R 之 IC₅₀ 值等於或低於 500 pM。

272. 如具體實例 1 至 271 中任一項之衍生物,其對 CCK-1R 之 IC₅₀ 值等於或低於 400 pM。

273. 如具體實例 1 至 272 中任一項之衍生物,其對 CCK-1R 之 IC₅₀ 值等於或低於 300 pM。

274. 如具體實例 1 至 273 中任一項之衍生物,其對 CCK-1R 之 IC₅₀ 值等於或低於 200 pM。

275. 如具體實例 1 至 274 中任一項之衍生物,其對 CCK-1R 之 IC₅₀ 值等於或低於 150 pM。

276. 如具體實例 1 至 275 中任一項之衍生物,其對 CCK-1R 之 IC₅₀

值等於或低於 100 pM。

277. 如具體實例 1 至 276 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 IC_{50} 值等於或低於 75 pM。

278. 如具體實例 1 至 277 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 IC_{50} 值等於或低於 50 pM。

279. 如具體實例 1 至 278 中任一項之衍生物，其具有與 CCK-2R 之試管內受體結合（親和力），該結合顯著低於天然人類 CCK-8s (SEQ ID NO:1)。

280. 如具體實例 1 至 279 中任一項之衍生物，其中對 CCK-2R 之試管內親和力以 IC_{50} 值形式測定。

281. 如具體實例 1 至 280 中任一項之衍生物，其中該 IC_{50} 值指在競爭性 CCK-2R 結合分析中誘導基線（或底部）反應與最大（或頂部）反應之間的一半反應的衍生物濃度。

282. 如具體實例 1 至 281 中任一項之衍生物，其中對 CCK-2R 之結合親和力藉助於在基於質膜之受體結合分析中自受體置換 [125 I]-CCK-8s 之能力量測。

283. 如具體實例 1 至 282 中任一項之衍生物，其中膜衍生自表現 CCK-2R 之細胞，諸如 1321-N1 細胞，例如來自 Perkin Elmer（產品號 ES-531-A）。

284. 如具體實例 1 至 283 中任一項之衍生物，其中細胞基本上如實施例 92 中所描述培養。

285. 如具體實例 1 至 284 中任一項之衍生物，其中膜基本上如實施例 92 中所描述純化。

286. 如具體實例 1 至 285 中任一項之衍生物，其中 CCK-2R 結合分析基本上如實施例 92 中所描述進行。

287. 如具體實例 1 至 286 中任一項之衍生物，其中 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 用作參考物。

288. 如具體實例 1 至 287 中任一項之衍生物，其中胃泌素-17 (SEQ ID NO: 2) 用作陽性參考物。

289. 如具體實例 1 至 288 中任一項之衍生物，其中使用衍生物及參考化合物之適合連續稀釋液。

290. 如具體實例 1 至 289 中任一項之衍生物，其中連續稀釋液為 10^{-5} M (10 μ M) 至 10^{-12} M (1 pM)。

291. 如具體實例 1 至 290 中任一項之衍生物，其中對 CCK-2R 之試管內親和力 (IC_{50} 值) 基本上如實施例 92 中所描述測定。

292. 如具體實例 1 至 291 中任一項之衍生物，其 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 100 倍。

293. 如具體實例 1 至 292 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 200 倍。

294. 如具體實例 1 至 293 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 300 倍。

295. 如具體實例 1 至 294 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 500 倍。

296. 如具體實例 1 至 295 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 1000 倍。

297. 如具體實例 1 至 296 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 2000 倍。

298. 如具體實例 1 至 297 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 5000 倍。

299. 如具體實例 1 至 298 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 10000 倍。

300. 如具體實例 1 至 299 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 20000 倍。

301. 如具體實例 1 至 300 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值類似於或高於胃泌素-17 (SEQ ID NO: 2) 之 CCK-2R IC_{50} 值。

302. 如具體實例 1 至 301 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 IC_{50} 值為至少 500 pM。

303. 如具體實例 1 至 302 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 IC_{50} 值為至少 5000 pM。

304. 如具體實例 1 至 303 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 IC_{50} 值為至少 30000 pM。

305. 如具體實例 1 至 304 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 IC_{50} 值為至少 50000 pM。

306. 如具體實例 1 至 305 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 IC_{50} 值為至少 80000 pM。

307. 如具體實例 1 至 306 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 IC_{50} 值為至少 1×10^6 pM。

308. 如具體實例 1 至 307 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 IC_{50} 值為至少 2×10^6 pM。

309. 如具體實例 1 至 308 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 IC_{50} 值為至少 3×10^6 pM。

310. 如具體實例 1 至 309 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 IC_{50} 值為至少 4×10^6 pM。

311. 如具體實例 1 至 310 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 IC_{50} 值為至少 6×10^6 pM。

312. 如具體實例 1 至 311 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 IC_{50} 值為至少 8×10^6 pM。

313. 如具體實例 1 至 312 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 IC_{50} 值為至少 1×10^7 pM。

314. 如具體實例 1 至 313 中任一項之衍生物，其選擇性結合至 CCK-1R。

315. 如具體實例 1 至 314 中任一項之衍生物，其具有大於 1 之比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R}) / IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

316. 如具體實例 315 之衍生物，其中 $IC_{50}(\text{CCK-2R})$ 及 $IC_{50}(\text{CCK-1R})$ 分別指所述衍生物對 CCK-2R 及 CCK-1R 之親和力，其分別如具體實例 281 至 291 及 246 至 256 中任一項所描述測定。

317. 如具體實例 315 至 316 中任一項之衍生物，其中 $IC_{50}(\text{CCK-2R})$ 及 $IC_{50}(\text{CCK-1R})$ 值基本上如實施例 92 中所描述測定。

318. 如具體實例 315 至 317 中任一項之衍生物，其具有至少 50 之比

率 $[IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]$ 。

319. 如具體實例 315 至 318 中任一項之衍生物，其具有至少 500 之比率 $[IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]$ 。

320. 如具體實例 315 至 319 中任一項之衍生物，其具有至少 4000 之比率 $[IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]$ 。

321. 如具體實例 315 至 320 中任一項之衍生物，其具有至少 6000 之比率 $[IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]$ 。

322. 如具體實例 315 至 321 中任一項之衍生物，其具有至少 8000 之比率 $[IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]$ 。

323. 如具體實例 315 至 322 中任一項之衍生物，其具有至少 10000 之比率 $[IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]$ 。

324. 如具體實例 315 至 323 中任一項之衍生物，其具有至少 20000 之比率 $[IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]$ 。

325. 如具體實例 315 至 324 中任一項之衍生物，其具有至少 40000 之比率 $[IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]$ 。

326. 如具體實例 315 至 325 中任一項之衍生物，其具有至少 60000 之比率 $[IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]$ 。

327. 如具體實例 315 至 326 中任一項之衍生物，其具有至少 80000 之比率 $[IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]$ 。

328. 如具體實例 315 至 327 中任一項之衍生物，其具有至少 100000 之比率 $[IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]$ 。

329. 如具體實例 315 至 328 中任一項之衍生物，其具有至少 150000

之比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R})/IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

330. 如具體實例 315 至 329 中任一項之衍生物，其具有至少 200000 之比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R})/IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

331. 如具體實例 315 至 330 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R})/IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 100 倍。

332. 如具體實例 315 至 331 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R})/IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 1000 倍。

333. 如具體實例 315 至 332 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R})/IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 2000 倍。

334. 如具體實例 315 至 333 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R})/IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 10000 倍。

335. 如具體實例 315 至 334 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R})/IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 25000 倍。

336. 如具體實例 315 至 335 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R})/IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 50000 倍。

337. 如具體實例 315 至 336 中任一項之衍生物，對於其，比率 $[IC_{50}$

(CCK-2R) /IC₅₀ (CCK-1R)]為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 70000 倍。

338. 如具體實例 315 至 337 中任一項之衍生物，其中為了計算比率 [IC₅₀ (CCK-2R) /IC₅₀ (CCK-1R)]，使用相同分析分別測定衍生物及 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 IC₅₀ (CCK-2R) 及 IC₅₀ (CCK-1R) 值。

339. 如具體實例 338 之衍生物，其中分析如具體實例 281 至 291 (IC₅₀ (CCK-2R)) 及 246 至 256 (IC₅₀ (CCK-1R)) 中任一項所描述。

340. 如具體實例 339 之衍生物，其中該分析為實施例 92 之彼等分析。

341. 如具體實例 1 至 340 中任一項之衍生物，與天然 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有更延長之作用特徵。

342. 如具體實例 341 之衍生物，其中延長作用特徵指在相關動物物種（諸如小鼠、大鼠、豬及狗，較佳小型豬）中之活體內終半衰期；其中衍生物 i) 皮下，及/或 ii) 靜脈內投予；較佳 ii) 皮下投予。

343. 如具體實例 1 至 340 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 (T_{1/2}) 為至少 2 小時。

344. 如具體實例 1 至 343 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 (T_{1/2}) 為至少 3 小時。

345. 如具體實例 1 至 344 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 (T_{1/2}) 為至少 12 小時。

346. 如具體實例 1 至 345 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 (T_{1/2}) 為至少 24 小時。

347. 如具體實例 1 至 346 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型

豬投予之後的終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 36 小時。

348. 如具體實例 1 至 347 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 60 小時。

349. 如具體實例 1 至 348 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 80 小時。

350. 如具體實例 1 至 349 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 100 小時。

351. 如具體實例 1 至 350 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 110 小時。

352. 如具體實例 1 至 351 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 120 小時。

353. 如具體實例 1 至 352 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 140 小時。

354. 如具體實例 1 至 353 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 160 小時。

355. 如具體實例 342 至 354 中任一項之衍生物，其中小型豬為雌性，較佳自 Ellegaard Göttingen 小型豬獲得。

356. 如具體實例 342 至 355 中任一項之衍生物，其中小型豬年齡為大約 6 個月，且較佳重大約 17 kg。

357. 如具體實例 342 至 356 中任一項之衍生物，其中衍生物溶解於含有 70 mM 氯化鈉及 0.05% 聚山梨醇酯 80 之 50 mM 磷酸鈉緩衝液，pH 7.4 中。

358. 如具體實例 342 至 357 中任一項之衍生物，其中衍生物之靜脈內注射以對應於例如 5 nmol/kg 體重之劑量給予。

359. 如具體實例 342 至 358 中任一項之衍生物，其中終半衰期 ($T_{1/2}$) 在活體內藥物動力學研究中在小型豬中例如如實施例 93 中所描述測定。

360. 如具體實例 1 至 359 中任一項之衍生物，在藥效學 (PD) 研究中在豬中及當以單一劑量形式皮下投予時其具有與基線相比，減少食物攝入持續 (i) 至少 24 小時，(ii) 至少 48 小時，(iii) 至少 72 小時，及/或 (iv) 至少 96 小時之效果，其中基線指在給藥之前三個連續日之平均食物攝入。

361. 如具體實例 1 至 360 中任一項之衍生物，在藥效學 (PD) 研究中在豬中及當以單一劑量形式皮下投予時，其具有與經媒劑處理之對照組相比，減少食物攝入持續 (i) 至少 24 小時，(ii) 至少 48 小時，(iii) 至少 72 小時，及/或 (iv) 至少 96 小時之效果。

362. 如具體實例 360 至 361 中任一項之衍生物，其中豬為雌性長白豬約克夏杜洛克 (LYD) 豬或大白雜交豬，年齡為大約 3 個月，且重大約 30-35 kg (較佳每組 $n=4$)。

363. 如具體實例 360 至 362 中任一項之衍生物，其中在適應動物設施期間豬以組形式圈養大約 1 週，且隨後在實驗時段期間，在給藥之前大約 1 週且在整個實驗期間將動物置於個別圍欄中以便量測個別食物攝入。

364. 如具體實例 360 至 363 中任一項之衍生物，其中在適應及實驗時段期間豬始終任意用豬飼料 (Svinefoder Danish Top; 供應商 Danish Agro) 餵養。

365. 如具體實例 360 至 364 中任一項之衍生物，其中食物攝入例如

藉由每 15 分鐘記錄飼料之重量線上監測，較佳使用 Mpigwin 系統（可購自例如 Ellegaard Systems, Faaborg, Denmark）；在第二天早晨移除任何未食用飼料且稱重（較佳人工）且用新飼料替換；在所述衍生物給藥之前三個連續日量測各豬之基線食物攝入；及計算各豬之平均基線食物攝入值。

366. 如具體實例 360 至 365 中任一項之衍生物，其以 (i) 對應於 100 nmol/kg 體重之劑量，大約 5300 nmol/ml，及/或 (ii) 對應於 30 nmol/kg 之劑量，大約 1200 nmol/ml 之濃度溶解於磷酸鹽緩衝液（50 mM 磷酸鈉、70 mM 氯化鈉、0.05 v/v% 聚山梨醇酯 80，pH 7.4）中。

367. 如具體實例 366 之衍生物，其中磷酸鹽緩衝液充當媒劑。

368. 如具體實例 360 至 367 中任一項之衍生物，其中豬在第 1 天早晨用單一皮下劑量之衍生物或媒劑（劑量體積 0.02 ml/kg）給藥，且量測在給藥之後 48、72 及/或 96 小時之食物攝入。

369. 如具體實例 360 至 368 中任一項之衍生物，其中以 24 h 間隔（諸如 0-24 h 及 24-48 h）計算食物攝入 (FI)，且食物攝入之所得平均差 (ΔFI , kg) 基於各豬之平均基線食物攝入 ($\Delta FI_{0-24h} = FI_{0-24h} - FI_{\text{基線}}$ ，且對於 24-48 小時時間間隔及任何稍後時間間隔反之亦然) 計算。

370. 如具體實例 360 至 369 中任一項之衍生物，其中食物攝入基本上如實施例 94 或 97 中任一項所描述測定。

371. 如具體實例 360 至 370 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.10 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.10 kg 或更低)。

372. 如具體實例 360 至 371 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.20 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.20 kg 或更低)。

373. 如具體實例 360 至 372 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.30 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.30 kg 或更低)。

374. 如具體實例 360 至 373 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.40 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.40 kg 或更低)。

375. 如具體實例 360 至 374 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.50 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.50 kg 或更低)。

376. 如具體實例 360 至 375 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.60 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.60 kg 或更低)。

377. 如具體實例 360 至 376 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.70 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.70 kg 或更低)。

378. 如具體實例 360 至 377 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.80 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.80 kg 或更低)。

379. 如具體實例 360 至 378 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.90 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.90 kg 或更低)。

380. 如具體實例 360 至 379 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 1.0 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -1.0 kg 或更低)。

381. 如具體實例 360 至 380 中任一項之衍生物，其中 24-48 小時之食物攝入減少了至少 0.10 kg (ΔFI_{24-48h} 為 -0.10 kg 或更低)。

382. 如具體實例 360 至 381 中任一項之衍生物，其中 24-48 小時之食物攝入減少了至少 0.20 kg (ΔFI_{24-48h} 為 -0.20 kg 或更低)。

383. 如具體實例 360 至 382 中任一項之衍生物，其中 24-48 小時之食物攝入減少了至少 0.30 kg (ΔFI_{24-48h} 為 -0.30 kg 或更低)。

384. 如具體實例 360 至 383 中任一項之衍生物，其中 24-48 小時之食物攝入減少了至少 0.40 kg (ΔFI_{24-48h} 為-0.40 kg 或更低)。

385. 如具體實例 360 至 384 中任一項之衍生物，其中 24-48 小時之食物攝入減少了至少 0.50 kg (ΔFI_{24-48h} 為-0.50 kg 或更低)。

386. 如具體實例 360 至 385 中任一項之衍生物，其中 24-48 小時之食物攝入減少了至少 0.60 kg (ΔFI_{24-48h} 為-0.60 kg 或更低)。

387. 如具體實例 360 至 386 中任一項之衍生物，其中 48-72 小時之食物攝入減少了至少 0.10 kg (ΔFI_{48-72h} 為-0.10 kg 或更低)。

388. 如具體實例 360 至 387 中任一項之衍生物，其中 48-72 小時之食物攝入減少了至少 0.20 kg (ΔFI_{48-72h} 為-0.20 kg 或更低)。

389. 如具體實例 360 至 388 中任一項之衍生物，其中 48-72 小時之食物攝入減少了至少 0.25 kg (ΔFI_{48-72h} 為-0.25 kg 或更低)。

390. 如具體實例 360 至 389 中任一項之衍生物，其中 72-96 小時之食物攝入減少了至少 0.05 kg (ΔFI_{72-96h} 為-0.05 kg 或更低)。

391. 如具體實例 360 至 390 中任一項之衍生物，其中 72-96 小時之食物攝入減少了至少 0.10 kg (ΔFI_{72-96h} 為-0.10 kg 或更低)。

392. 如具體實例 360 至 391 中任一項之衍生物，其中 72-96 小時之食物攝入減少了至少 0.15 kg (ΔFI_{72-96h} 為-0.15 kg 或更低)。

393. 如具體實例 1 至 392 中任一項之衍生物，其在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中在 5°C 下穩定至少 6 週。

394. 如具體實例 1 至 393 中任一項之衍生物，其在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中在 25°C 下穩定至少 6 週。

395. 如具體實例 1 至 394 中任一項之衍生物，其在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中在 37°C 下穩定至少 6 週。

396. 如具體實例 393 至 395 中任一項之衍生物，其中磷酸鹽緩衝液為含有 70 mM NaCl 及 0.05 v/v% 聚山梨醇酯 80 之 50 mM 磷酸鈉。

397. 如具體實例 393 至 396 中任一項之衍生物，其中衍生物之濃度為 1 mg/ml。

398. 如具體實例 393 至 397 中任一項之衍生物，其中衍生物之濃度為大約 0.5 mM。

399. 如具體實例 393 至 398 中任一項之衍生物，其在 25°C 下在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液(50 mM 磷酸鈉，含有 70 mM NaCl 及 0.05 v/v% 聚山梨醇酯 80) 中以 (i) 25 μ M，(ii) 100 μ M，及/或 (iii) 500 μ M 之濃度穩定至少三天。

400. 如具體實例 393 至 399 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 2.0% 之相對純度損失。

401. 如具體實例 393 至 400 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 1.8% 之相對純度損失。

402. 如具體實例 393 至 401 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 1.6% 之相對純度損失。

403. 如具體實例 393 至 402 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 1.4% 之相對純度損失。

404. 如具體實例 393 至 403 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 1.2% 之相對純度損失。

405. 如具體實例 393 至 404 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不

超過 1.0%之相對純度損失。

406. 如具體實例 393 至 405 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 0.80%之相對純度損失。

407. 如具體實例 393 至 406 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 0.60%之相對純度損失。

408. 如具體實例 393 至 407 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 0.40%之相對純度損失。

409. 如具體實例 393 至 408 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 0.25%之相對純度損失。

410. 如具體實例 393 至 409 中任一項之衍生物，其中相對純度損失（%）為絕對純度損失與在起始樣品中測定之純度之比，其中絕對純度損失（百分點，pp）以起始樣品與在指定溫度下培育指定時間（諸如 6 週）之樣品之間的純度之差測定。

411. 如具體實例 393 至 410 中任一項之衍生物，其中起始樣品之純度及在指定溫度下培育指定時間之樣品的純度使用 RP-UPLC 分析測定，且其中純度定義為層析圖中化合物峰關於所有積分峰之總面積之面積百分比。

412. 如具體實例 393 至 411 中任一項之衍生物，其中純度損失基本上如實施例 95，部分 1 中所描述測定。

413. 如具體實例 393 至 412 中任一項之衍生物，其中穩定性及/或純度基本上如實施例 95，部分 1 中所描述測定。

414. 如具體實例 393 至 413 中任一項之衍生物，其在 pH 7.4 磷酸鹽

緩衝液中在 5°C 下穩定至少 2 週。

415. 如具體實例 393 至 414 中任一項之衍生物，其在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中在 25°C 下穩定至少 2 週。

416. 如具體實例 393 至 415 中任一項之衍生物，其在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中在 37°C 下穩定至少 2 週。

417. 如具體實例 393 至 416 中任一項之衍生物，其中穩定性如具體實例 393 至 416 中任一項所指示測定。

418. 如具體實例 414 至 417 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 0.20% 之相對純度損失。

419. 如具體實例 414 至 417 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 0.16% 之相對純度損失。

420. 一種通式 I' 之肽：

X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂ (式 I')，

其中

X1 不存在、為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；

X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；

X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 或 Val；

X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O₂)、Leu、Val、Pro、Hpg 或 Ala；

X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp；及

在式 I' 之 C 端之 NH₂ 基團意謂 X8 為 C 端醯胺化；

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

421. 如具體實例 420 之肽，其為具體實例 1 至 419 中任一項之衍生

物之中間物。

422. 如具體實例 420 至 421 中任一項之肽，其中
X1 不存在、為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；
X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；
X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser 或 His；
X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O2)、Leu、Val、Pro 或 Ala；及
X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal 或 Trp。
423. 如具體實例 420 至 422 中任一項之肽，其中 X1 不存在。
424. 如具體實例 420 至 422 中任一項之肽，其中 X1 為 Asp。
425. 如具體實例 420 至 422 中任一項之肽，其中 X1 為 DAsp。
426. 如具體實例 420 至 422 中任一項之肽，其中 X1 為 bAsp。
427. 如具體實例 420 至 422 中任一項之肽，其中 X1 為 Glu。
428. 如具體實例 420 至 422 中任一項之肽，其中 X1 為 DGlu。
429. 如具體實例 420 至 428 中任一項之肽，其中 X2 為 Phe(4-磺基甲
基)。
430. 如具體實例 420 至 428 中任一項之肽，其中 X2 為 sTyr。
431. 如具體實例 420 至 430 中任一項之肽，其中 X3 為 Nle 或 Leu。
432. 如具體實例 420 至 431 中任一項之肽，其中 X3 為 Nle。
433. 如具體實例 420 至 431 中任一項之肽，其中 X3 為 Leu。
434. 如具體實例 420 至 430 中任一項之肽，其中 X3 為 Ala。
435. 如具體實例 420 至 430 中任一項之肽，其中 X3 為 Ile。
436. 如具體實例 420 至 430 中任一項之肽，其中 X3 為 Lys。

437. 如具體實例 420 至 430 中任一項之肽，其中 X3 為 Arg。
438. 如具體實例 420 至 430 中任一項之肽，其中 X3 為 Pro。
439. 如具體實例 420 至 430 中任一項之肽，其中 X3 為 Met。
440. 如具體實例 420 至 430 中任一項之肽，其中 X3 為 Phe。
441. 如具體實例 420 至 430 中任一項之肽，其中 X3 為 Ser。
442. 如具體實例 420 至 430 中任一項之肽，其中 X3 為 His。
443. 如具體實例 420 至 442 中任一項之肽，其中 X6 為 Nle。
444. 如具體實例 420 至 442 中任一項之肽，其中 X6 為 Ile。
445. 如具體實例 420 至 442 中任一項之肽，其中 X6 為 Gln。
446. 如具體實例 420 至 442 中任一項之肽，其中 X6 為 Met。
447. 如具體實例 420 至 442 中任一項之肽，其中 X6 為 Met(O2)。
448. 如具體實例 420 至 442 中任一項之肽，其中 X6 為 Leu。
449. 如具體實例 420 至 442 中任一項之肽，其中 X6 為 Val。
450. 如具體實例 420 至 442 中任一項之肽，其中 X6 為 Pro。
451. 如具體實例 420 至 442 中任一項之肽，其中 X6 為 Ala。
452. 如具體實例 420 至 451 中任一項之肽，其中 X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、Trp 或 2Nal。
453. 如具體實例 420 至 452 中任一項之肽，其中 X8 為 Phe。
454. 如具體實例 420 至 452 中任一項之肽，其中 X8 為 MePhe。
455. 如具體實例 420 至 452 中任一項之肽，其中 X8 為 1Nal。
456. 如具體實例 420 至 452 中任一項之肽，其中 X8 為 Me1Nal。
457. 如具體實例 420 至 452 中任一項之肽，其中 X8 為 Trp。

458. 如具體實例 420 至 452 中任一項之肽，其中 X8 為 2NaI。
459. 如具體實例 420 至 458 中任一項之肽，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多六種胺基酸變化。
460. 如具體實例 420 至 459 中任一項之肽，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多五種胺基酸變化。
461. 如具體實例 420 至 460 中任一項之肽，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多四種胺基酸變化。
462. 如具體實例 420 至 461 中任一項之肽，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多三種胺基酸變化。
463. 如具體實例 420 至 462 中任一項之肽，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多兩種胺基酸變化。
464. 如具體實例 420 至 463 中任一項之肽，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少兩種胺基酸變化。
465. 如具體實例 420 至 463 中任一項之肽，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少三種胺基酸變化。
466. 如具體實例 420 至 463 中任一項之肽，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少四種胺基酸變化。
467. 如具體實例 420 至 463 中任一項之肽，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少五種胺基酸變化。
468. 如具體實例 420 至 463 中任一項之肽，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少六種胺基酸變化。
469. 如具體實例 420 至 468 中任一項之肽，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1)

相比，其具有六種胺基酸變化。

470. 如具體實例 420 至 468 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有五種胺基酸變化。

471. 如具體實例 420 至 468 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有四種胺基酸變化。

472. 如具體實例 420 至 468 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有三種胺基酸變化。

473. 如具體實例 420 至 468 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有兩種胺基酸變化。

474. 一種肽，其選自以下：

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Trp-醯胺 (Seq 21)，

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-1Nal-醯胺 (Seq 22)，

Asp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 23)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Me1Nal-醯胺 (Seq 24)，

Asp-Phe(4-磺基甲基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 25)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺 (Seq 27)，

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 28)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 29)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Ile-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 26)

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 30)

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Met(O₂)-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 31)

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Leu-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 32)

- Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Val-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 33)
- Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Pro-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 34)
- Asp-sTyr-Lys-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 35)
- Asp-sTyr-Arg-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 36)
- Asp-sTyr-Pro-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 37)
- Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 38)
- Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Met-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 39)
- sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 40)
- Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 41)
- DAsp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 42)
- bAsp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 43)
- DbAsp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 44)
- Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 45)
- Asp-sTyr-Phe-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 46)
- Asp-sTyr-Ser-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 47)
- Asp-sTyr-Ala-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 48)
- Asp-sTyr-Ile-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 49)
- Asp-sTyr-His-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 50)
- Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺
(Seq 51)
- Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Ala-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 52)
- Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-Phe-醯胺 (Seq 53)

Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 54)

DGlu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 55)

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-2Nal-醯胺 (Seq 56)

Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-DMeAsp-Phe-醯胺 (Seq 57)

Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺 (Seq 58) ;

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

475. 如具體實例 420 至 474 中任一項之肽，其不為 Seq 22 之肽。

476. 如具體實例 420 至 475 中任一項之肽，其不為 Seq 29 之肽。

477. 如具體實例 420 至 476 中任一項之肽，其不為 Seq 36 之肽。

478. 如具體實例 420 至 477 中任一項之肽，其不為 Seq 45 之肽。

479. 如具體實例 420 至 478 中任一項之肽，其不為 Seq 51 之肽。

480. 如具體實例 474 至 479 中任一項之肽，其為具體實例 420 至 473 中任一項之肽。

481. 如具體實例 420 至 480 中任一項之肽，其為 CCK 肽。

482. 如具體實例 420 至 481 中任一項之肽，其為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之類似物。

483. 如具體實例 420 至 482 中任一項之肽，其由 7 或 8 個胺基酸殘基組成。

484. 如具體實例 420 至 483 中任一項之肽，其由 8 個胺基酸殘基組成。

485. 如具體實例 420 至 484 中任一項之肽，其具有對 CCK-1R 之試管內效能，該效能類似於 CCK-8s (SEQ ID NO:1)。

486. 如具體實例 420 至 485 中任一項之肽，其具有對 CCK-1R 之 EC_{50} 值，該值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 10 倍。

487. 如具體實例 420 至 486 中任一項之肽，其具有對 CCK-1R 之 EC_{50} 值，該值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 6 倍。

488. 如具體實例 420 至 487 中任一項之肽，其具有對 CCK-1R 之 EC_{50} 值，該值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 4 倍。

489. 如具體實例 420 至 488 中任一項之肽，其具有對 CCK-1R 之 EC_{50} 值，該值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 2 倍。

490. 如具體實例 420 至 489 中任一項之肽，其具有對 CCK-1R 之 EC_{50} 值，該值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 1.5 倍。

491. 如具體實例 486 至 490 中任一項之肽，其中對 CCK-1R 之 EC_{50} 值基本上如本發明衍生物之具體實例 148 至 159 中所描述，較佳基本上如實施例 91 中所描述測定。

492. 如具體實例 420 至 491 中任一項之肽，其具有對 CCK-2R 之試管內效能，該效能與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比顯著較低。

493. 如具體實例 420 至 492 中任一項之肽，其具有對 CCK-2R 之 EC_{50} 值，該值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 500 倍。

494. 如具體實例 420 至 493 中任一項之肽，其具有對 CCK-2R 之 EC_{50} 值，該值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 1000 倍。

495. 如具體實例 420 至 494 中任一項之肽，其具有對 CCK-2R 之 EC_{50} 值，該值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 1500 倍。

496. 如具體實例 420 至 495 中任一項之肽，其具有對 CCK-2R 之 EC_{50}

值，該值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 2000 倍。

497. 如具體實例 420 至 496 中任一項之肽，其具有對 CCK-2R 之 EC_{50} 值，該值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 2500 倍。

498. 如具體實例 486 至 497 中任一項之肽，其中對 CCK-2R 之 EC_{50} 值基本上如本發明衍生物之具體實例 185 至 196 中所描述，較佳基本上如實施例 91 中所描述測定。

499. 如具體實例 420 至 498 中任一項之肽，其對 CCK-1R 具有選擇性。

500. 如具體實例 499 之肽，其中 CCK-1R 選擇性藉由比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R}) / EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 大於 1 確定。

501. 如具體實例 420 至 500 中任一項之肽，對於其，比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R}) / EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 2 倍。

502. 如具體實例 420 至 501 中任一項之肽，對於其，比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R}) / EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 10 倍。

503. 如具體實例 420 至 502 中任一項之肽，對於其，比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R}) / EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 50 倍。

504. 如具體實例 420 至 503 中任一項之肽，對於其，比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R}) / EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 100 倍。

505. 如具體實例 420 至 504 中任一項之肽，對於其，比率 $[EC_{50}$

(CCK-2R) / EC_{50} (CCK-1R)] 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 500 倍。

506. 如具體實例 420 至 505 中任一項之肽，對於其，比率 $[EC_{50}$ (CCK-2R) / EC_{50} (CCK-1R)] 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 1000 倍。

507. 如具體實例 420 至 506 中任一項之肽，對於其，比率 $[EC_{50}$ (CCK-2R) / EC_{50} (CCK-1R)] 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 2300 倍。

508. 如具體實例 420 至 507 中任一項之肽，其中為了計算比率 $[EC_{50}$ (CCK-2R) / EC_{50} (CCK-1R)]，使用相同分析分別測定肽及 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 EC_{50} (CCK-2R) 及 EC_{50} (CCK-1R) 值。

509. 如具體實例 508 之肽，其中分析如本發明衍生物之具體實例 185 至 196 (EC_{50} (CCK-2R)) 及 148 至 159 (EC_{50} (CCK-1R)) 中任一項所描述，較佳基本上如實施例 91 中所描述。

510. 如具體實例 1 至 509 中任一項之肽，其具有對 CCK-1R 之試管內受體結合 (親和力)，該結合類似於天然人類 CCK-8s (SEQ ID NO:1)。

511. 如具體實例 1 至 510 中任一項之肽，其中對 CCK-1R 之試管內親和力以 IC_{50} 值形式測定。

512. 如具體實例 1 至 511 中任一項之肽，其 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 10 倍。

513. 如具體實例 1 至 512 中任一項之肽，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 8 倍。

514. 如具體實例 1 至 513 中任一項之肽，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 6 倍。

515. 如具體實例 1 至 514 中任一項之肽，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 5 倍。

516. 如具體實例 1 至 515 中任一項之肽，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 4 倍。

517. 如具體實例 1 至 516 中任一項之肽，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 3 倍。

518. 如具體實例 1 至 517 中任一項之肽，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 2 倍。

519. 如具體實例 1 至 518 中任一項之肽，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 1 倍。

520. 如具體實例 1 至 519 中任一項之肽，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 0.5 倍。

521. 如具體實例 1 至 520 中任一項之肽，其對 CCK-1R 之 CCK-1R IC_{50} 值等於或低於 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R IC_{50} 值的 0.25 倍。

522. 如具體實例 510 至 521 中任一項之肽，其中對 CCK-1R 之 IC_{50} 值基本上如本發明衍生物之具體實例 247 至 256 中所描述，較佳基本上如實施例 92 中所描述測定。

523. 如具體實例 420 至 522 中任一項之肽，其具有對 CCK-2R 之試管內受體結合（親和力），該結合與天然人類 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比顯著較低。

524. 如具體實例 420 至 523 中任一項之肽，其中對 CCK-2R 之試管內親和力以 IC_{50} 值形式測定。

525. 如具體實例 420 至 524 中任一項之肽，其 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 100 倍。

526. 如具體實例 420 至 525 中任一項之肽，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 200 倍。

527. 如具體實例 420 至 526 中任一項之肽，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 300 倍。

528. 如具體實例 420 至 527 中任一項之肽，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 500 倍。

529. 如具體實例 420 至 528 中任一項之肽，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 1000 倍。

530. 如具體實例 420 至 529 中任一項之肽，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 2000 倍。

531. 如具體實例 420 至 530 中任一項之肽，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 5000 倍。

532. 如具體實例 420 至 531 中任一項之肽，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 10000 倍。

533. 如具體實例 420 至 532 中任一項之肽，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R IC_{50} 值的至少 20000 倍。

534. 如具體實例 420 至 533 中任一項之肽，其對 CCK-2R 之 CCK-2R IC_{50} 值類似於或高於胃泌素-17 (SEQ ID NO: 2) 之 CCK-2R IC_{50} 值。

535. 如具體實例 523 至 533 中任一項之肽，其中對 CCK-2R 之 IC_{50} 值基本上如本發明衍生物之具體實例 282 至 291 中所描述，較佳基本上如實施例 92 中所描述測定。

536. 如具體實例 420 至 535 中任一項之肽，其選擇性結合至 CCK-1R。

537. 如具體實例 420 至 536 中任一項之肽，其具有大於 1 之比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R}) / IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

538. 如具體實例 420 至 537 中任一項之肽，對於其，比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R}) / IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 100 倍。

539. 如具體實例 420 至 538 中任一項之肽，對於其，比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R}) / IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 1000 倍。

540. 如具體實例 420 至 539 中任一項之肽，對於其，比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R}) / IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 2000 倍。

541. 如具體實例 420 至 540 中任一項之肽，對於其，比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R}) / IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 10000 倍。

542. 如具體實例 420 至 541 中任一項之肽，對於其，比率 $[IC_{50}(\text{CCK-2R}) / IC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 23000 倍。

543. 如具體實例 420 至 542 中任一項之肽，對於其，比率 $[IC_{50}$

(CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)] 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 50000 倍。

544. 如具體實例 420 至 543 中任一項之肽，對於其，比率 IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)] 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之對應比率的至少 70000 倍。

545. 如具體實例 420 至 544 中任一項之肽，其中為了計算比率 IC_{50} (CCK-2R) / IC_{50} (CCK-1R)]，使用相同分析分別測定肽及 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 IC_{50} (CCK-2R) 及 IC_{50} (CCK-1R) 值。

546. 如具體實例 545 之肽，其中分析如本發明衍生物之具體實例 281 至 291 (IC_{50} (CCK-2R)) 及 246 至 256 (IC_{50} (CCK-1R)) 中任一項所描述，較佳基本上如實施例 92 中所描述。

547. 一種製備如具體實例 420 至 446 中任一項之肽之方法，其為 SPPS 方法。

548. 如具體實例 547 之方法，其中使用基於 Fmoc 之化學方法。

549. 如具體實例 547 至 548 中任一項之方法，其基本上如本文實驗部分中，尤其標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中所描述進行。

550. 一種製備如具體實例 1 至 419 中任一項之衍生物之方法，其中肽主鏈如具體實例 547 至 549 中任一項中所描述製備，且式 I 之 P-L 部分藉由 SPPS 添加。

551. 如具體實例 550 之方法，其中使用基於 Fmoc 之化學方法。

552. 如具體實例 550 至 551 中任一項之方法，其基本上如本文實驗

部分中，尤其標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「連接子與脂肪酸衍生物之附接」的子部分中所描述進行。

553. 如具體實例 550 至 552 中任一項之方法，其中衍生物自樹脂裂解且側鏈去除保護基。

554. 如具體實例 553 之方法，其基本上如本文實驗部分中，尤其標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「自樹脂之裂解及側鏈去除保護基」的子部分中所描述進行。

555. 如具體實例 550 至 554 中任一項之方法，其包含自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基之步驟。

556. 如具體實例 555 之方法，其中基本上如標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基」之子部分中所描述自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基。

557. 如具體實例 550 至 554 中任一項之方法，其包含將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除之步驟。

558. 如具體實例 557 之方法，其中基本上如標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除」之子部分中所描述將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除。

559. 如具體實例 547 至 558 中任一項之方法，其中將肽或衍生物溶解於中性乙酸銨水溶液及乙腈中且藉由逆相製備型 HPLC 純化。

560. 如具體實例 559 之方法，其中基本上如標題為「實施例化合物

之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「純化及定量」之子部分中所描述進行純化。

561. 一種製備如具體實例 1 至 419 中任一項之衍生物之方法，該方法包含以下步驟：

(i) 使用固相肽合成 (SPPS) 製備如具體實例 420 至 546 中任一項之中間物肽；

(ii) 製備呈其 C 端羧酸形式之如具體實例 1 至 81 中任一項之 P-L 側鏈，且用偶合劑活化其，使得形成醯化劑；及

(iii) 將來自步驟 (ii) 之醯化劑附接至來自步驟 (i) 之中間物肽之 N 端。

562. 如具體實例 561 之方法，其中使用基於 Fmoc 之化學方法。

563. 如具體實例 561 至 562 中任一項之方法，其中中間物肽自樹脂裂解且視情況純化。

564. 如具體實例 561 至 563 中任一項之方法，其中衍生物自樹脂裂解且側鏈去除保護基。

565. 如具體實例 561 至 564 中任一項之方法，其包含自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基之步驟。

566. 如具體實例 565 之方法，其中基本上如標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基」之子部分中所描述自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基。

567. 如具體實例 561 至 566 中任一項之方法，其包含將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除之步驟。

568. 如具體實例 567 之方法，其中基本上如標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除」之子部分中所描述將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除。

569. 如具體實例 547 至 558 中任一項之方法，其中將肽或衍生物溶解於中性乙酸銨水溶液及乙腈中且藉由逆相製備型 HPLC 純化。

570. 如具體實例 569 之方法，其中基本上如標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「純化及定量」之子部分中所描述進行純化。

571. 如具體實例 561 至 570 中任一項之方法，其中步驟 (iii) 之附接藉由形成醯胺鍵來實現。

572. 如具體實例 561 至 571 中任一項之方法，其中偶合劑為 N-羥基丁二醯亞胺酯。

573. 如具體實例 561 至 572 中任一項之方法，其中側鏈之製備如 WO 2009/083549 A1 中所描述進行。

574. 如具體實例 561 至 573 中任一項之方法，其中側鏈與中間物肽之附接如 WO 2009/083549 A1 中所描述進行。

575. 一種醫藥組成物，其包含如具體實例 1 至 419 中任一項之衍生物或如具體實例 420 至 546 中任一項之肽，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

576. 如具體實例 575 之醫藥組成物，其為溶液。

577. 如具體實例 575 至 576 中任一項之醫藥組成物，其為用於皮下注射之水溶液。

578. 如具體實例 575 至 577 中任一項之醫藥組成物，其為磷酸鹽緩衝溶液。

579. 如具體實例 575 至 577 中任一項之醫藥組成物，其為參(羥甲基)胺基甲烷緩衝溶液。

580. 如具體實例 575 至 579 中任一項之醫藥組成物，其具有約 7.4 之 pH。

581. 如具體實例 575 至 580 中任一項之醫藥組成物，其中緩衝液之濃度為約 8.0 mM。

582. 如具體實例 575 至 581 中任一項之醫藥組成物，其進一步含有等張劑。

583. 如具體實例 582 之醫藥組成物，其中等張劑為丙二醇。

584. 如具體實例 583 之醫藥組成物，其中丙二醇之濃度為約 14 mg/mL。

585. 如具體實例 575 至 584 中任一項之醫藥組成物，其進一步包含防腐劑。

586. 如具體實例 575 至 585 中任一項之醫藥組成物，其中防腐劑選自間甲酚及苯酚。

587. 如具體實例 586 之醫藥組成物，其中防腐劑為苯酚。

588. 如具體實例 587 之醫藥組成物，其中苯酚濃度為約 58 mM。

589. 如具體實例 575 至 588 中任一項之醫藥組成物，其中衍生物之濃度在 0.10 mM 至 10.0 mM 範圍內，包括端點。

590. 如具體實例 575 至 589 中任一項之醫藥組成物，其中衍生物之

濃度在 0.2-50000 nmol/ml (0.0002-50 mM) 範圍內，包括端點。

591. 如具體實例 575 至 590 中任一項之醫藥組成物，其中衍生物之濃度在 5.0-20000 nmol/ml (0.005-20 mM) 範圍內，包括端點。

592. 如具體實例 575 至 591 中任一項之醫藥組成物，其中衍生物之濃度為至少 1.0 mM。

593. 如具體實例 575 至 592 中任一項之醫藥組成物，其中衍生物之濃度為 1.0-10 mM。

594. 如具體實例 575 至 593 中任一項之醫藥組成物，其中衍生物之濃度為 5 mM。

595. 一種醫藥組成物，其具有以下配方：

5.0 mM (9.25 mg/mL) 實施例 3 之化合物

pH 7.4

8.0 mM 磷酸鹽

14 mg/mL 丙二醇

58 mM 苯酚。

596. 一種醫藥組成物，其具有以下配方：

10.0 mM (18.5 mg/mL) 實施例 3 之化合物

pH 7.4

8.0 mM 磷酸鹽

14 mg/mL 丙二醇

58 mM 苯酚。

597. 一種醫藥組成物，其具有以下配方：

5.0 mM (9.25 mg/mL) 實施例 3 之化合物

pH 7.4

8.0 mM 參(羥甲基)胺基甲烷

14 mg/mL 丙二醇

58 mM 苯酚。

598. 一種注射裝置，其含有如具體實例 575 至 597 中任一項之醫藥組成物。

599. 如具體實例 598 之注射裝置，其為拋棄式、預填、多劑量筆。

600. 如具體實例 598 之注射裝置，其為固定劑量、多射裝置。

601. 如具體實例 1 至 419 中任一項之衍生物或如具體實例 420 至 546 中任一項之肽，其用作藥物。

602. 如具體實例 1 至 419 中任一項之衍生物或如具體實例 420 至 546 中任一項之肽，其用於 (a) 治療或預防胰臟病症、肥胖症及肥胖症相關病症、糖尿病、其他代謝疾病、膽石及/或超重；及/或用於 (b) 診斷胰臟及/或膽囊功能障礙。

603. 如具體實例 1 至 419 中任一項之衍生物或如具體實例 420 至 546 中任一項之肽，其用於

(i) 體重管理，較佳加上飲食及運動；

(ii) 治療肥胖症，較佳在身體質量指數 (BMI) 為 30 或大於 30 之成人中；

(iii) 治療超重，較佳在 BMI 為 27 或大於 27 之成人中，該等成人更佳地有至少一種體重相關之共發病率或病狀，諸如高膽固醇、阻塞性睡眠

呼吸暫停、高血壓、2 型糖尿病或血脂異常。

604. 如具體實例 1 至 419 中任一項之衍生物或如具體實例 420 至 546 中任一項之肽，其用於體重管理單一療法。

605. 如具體實例 1 至 419 中任一項之衍生物或如具體實例 420 至 546 中任一項之肽，其用於與其他體重減輕劑組合來體重管理。

605a. 如具體實例 603 至 605 中任一項之衍生物或肽，其中體重管理為長期的。

606. 如具體實例 604 至 605a 中任一項之衍生物或肽，其中在單一療法中或在組合療法中使用為除飲食及運動以外。

607. 如具體實例 604 至 606 中任一項之衍生物或肽，其中投予為每日一次。

608. 如具體實例 604 至 606 中任一項之衍生物或肽，其中投予為每週一次。

608a. 如具體實例 604 至 606 中任一項之衍生物或肽，其中投予為每月一次。

609. 如具體實例 604 至 608a 中任一項之衍生物或肽，其中其他體重減輕劑選自 GLP-1 受體促效劑、澱粉素受體促效劑、瘦素受體促效劑、PYY 受體促效劑、MIC-1 受體促效劑及/或升糖素受體促效劑。

610. 如具體實例 604 至 609 中任一項之衍生物或肽，其中其他體重減輕劑選自雌激素、安非他酮+納曲酮 (Contrave®/Mysimba®)、Cetilistat®、氯卡色林 (Belviq®)、苯丁胺+托吡酯 (Qsymia®)、苯丁胺、羅氏鮮 (Xenical®/Alli®) 及/或坎格列淨+苯丁胺。

611. 如具體實例 604 至 610 中任一項之衍生物或肽，其中 GLP-1 受體促效劑選自利拉魯肽、Victoza®、Saxenda®及/或索馬魯肽。

612. 如具體實例 604 至 611 中任一項之衍生物或肽，其中 GLP-1 受體促效劑選自艾塞那肽 (Byetta®)、每週一次的艾塞那肽 (Bydureon®)、利司那肽 (Lyxumia®)、阿必魯肽 (Eperzan®/Tanzeum®)及/或度拉糖肽 (Trulicity®)。

613. 一種方法，其用於 (a) 治療或預防胰臟病症、肥胖症及肥胖症相關病症、糖尿病、其他代謝疾病、膽石及/或超重；及/或用於 (b) 診斷胰臟及/或膽囊功能障礙；該方法包含投予如具體實例 1 至 419 中任一項之衍生物或如具體實例 420 至 546 中任一項之肽。

614. 一種方法，其用於

(i) 體重管理，較佳加上飲食及運動；

(ii) 治療肥胖症，較佳在身體質量指數 (BMI) 為 30 或大於 30 之成人中；

(iii) 治療超重，較佳在 BMI 為 27 或大於 27 之成人中，該等成人更佳地有至少一種體重相關之病狀，諸如高血壓、2 型糖尿病或血脂異常；

該方法包含投予如具體實例 1 至 419 中任一項之衍生物或如具體實例 420 至 546 中任一項之肽。

615. 如具體實例 613 至 614 中任一項之方法，其用於體重管理單一療法。

616. 如具體實例 613 至 614 中任一項之方法，其用於與其他體重減輕劑組合來體重管理。

617. 如具體實例 613 至 616 中任一項之方法，其為除飲食及運動以

外。

- 618. 如具體實例 613 至 617 中任一項之方法，其中投予為每日一次。
- 619. 如具體實例 613 至 618 中任一項之方法，其中投予為每週一次。
- 619a. 如具體實例 613 至 619 中任一項之方法，其中投予為每月一次。
- 619b. 如具體實例 615 至 619 中任一項之方法，其用於長期體重管理。
- 620. 如具體實例 613 至 619b 中任一項之方法，其中其他體重減輕劑選自 GLP-1 受體促效劑、澱粉素受體促效劑、瘦素受體促效劑、PYY 受體促效劑、MIC-1 受體促效劑及/或升糖素受體促效劑。

621. 如具體實例 613 至 620 中任一項之方法，其中其他體重減輕劑選自雌激素、安非他酮+納曲酮 (Contrave®/Mysimba®)、Cetilistat®、氯卡色林 (Belviq®)、苯丁胺+托吡酯 (Qsymia®)、苯丁胺、羅氏鮮 (Xenical®/Alli®) 及/或坎格列淨+苯丁胺。

622. 如具體實例 613 至 621 中任一項之方法，其中 GLP-1 受體促效劑選自利拉魯肽、Victoza®、Saxenda®及/或索馬魯肽。

623. 如具體實例 613 至 622 中任一項之方法，其中 GLP-1 受體促效劑選自艾塞那肽 (Byetta®)、每週一次的艾塞那肽 (Bydureon®)、利司那肽 (Lyxumia®)、阿必魯肽 (Eperzan®/Tanzeum®) 及/或度拉糖肽 (Trulicity®)。

在一些具體實例中，本發明之衍生物不選自化學式 21、化學式 22、化學式 23、化學式 24、化學式 25、化學式 26、化學式 27、化學式 28、化學式 29、化學式 30、化學式 31、化學式 32、化學式 33、化學式 34、化學式 35、化學式 36、化學式 37、化學式 38、化學式 39、化學式 40、化學式 41、化學式 42、化學式 43、化學式 44、化學式 45、化學式 46、化學式 47、化

學式 48、化學式 49、化學式 50、化學式 51、化學式 52、化學式 53、化學式 54、化學式 55、化學式 56、化學式 57、化學式 58、化學式 59、化學式 60、化學式 61、化學式 62、化學式 63、化學式 64、化學式 65、化學式 66、化學式 67、化學式 68、化學式 69、化學式 70、化學式 71 及化學式 72；及其醫藥學上可接受之鹽、醯胺及酯亦不選自該等化學式。

在一些具體實例中，本發明之肽不選自 Seq 21、Seq 22、Seq 23、Seq 24、Seq 25、Seq 27、Seq 28、Seq 29、Seq 30、Seq 31、Seq 32、Seq 33、Seq 34、Seq 35、Seq 36、Seq 37、Seq 38、Seq 39、Seq 40、Seq 41、Seq 42、Seq 43、Seq 44、Seq 45、Seq 46、Seq 47、Seq 48、Seq 49、Seq 50、Seq 51、Seq 52、Seq 53、Seq 54、Seq 55、Seq 56、Seq 57 及 Seq 58；及其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯亦不選自該等序列。

特定具體實例

以下為本發明之其他特定具體實例：

1. 一種通式 I 之肽衍生物：

P-L-X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂ (式 I)，

其中 P 為化學式 1：

化學式 1：HOOC-(CH₂)_x-CO-^{*}，其中 x 為 12 至 18 範圍內之整數；

L 不存在，或 L 包含至少一個式化學式 2、化學式 3、化學式 4 及/或化學式 5 之連接元件：

化學式 2：^{*}-NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-^{*}，

化學式 3：^{*}-NH-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]_k-O-[CH₂]_n-CO-^{*}，

其中 k 為 1 至 5 範圍內之整數，且 n 為 1 至 5 範圍內之整數，

化學式 4：*-NH-CH(CH₂OH)-CO-*，及/或

化學式 5：*-NH-CH₂-CO-*；

X1 不存在，為 Asp、D-Asp、Glu 或 D-Glu；

X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；

X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile 或 Val；

X6 為 Nle；

X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp；及

在式 I 之 C 端之 NH₂ 基團意謂 X8 為 C 端醯胺化；

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

2. 如具體實例 1 之衍生物，其中 P 及 L 經由醯胺鍵連接；或若 L 不存在，則 P 及 X1 經由醯胺鍵連接；或若 L 不存在且 X1 不存在，則 P 及 X2 經由醯胺鍵連接。

3. 如具體實例 1 至 2 中任一項之衍生物，其中 L 經由醯胺鍵連接至 X1，或若 X1 不存在，則 L 經由醯胺鍵連接至 X2。

4. 如具體實例 1 至 3 中任一項之衍生物，其中 X1、X2、X3、Gly、Trp、X6、DMeAsp 及 X8 經由醯胺鍵彼此連接；或若 X1 不存在，則 X2、X3、Gly、Trp、X6、DMeAsp 及 X8 經由醯胺鍵彼此連接。

5. 如具體實例 1 至 4 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少兩個連接元件。

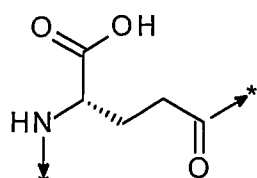
6. 如具體實例 1 至 5 中任一項之衍生物，其中 L 包含至少三個連接元件。

7. 如具體實例 1 至 6 中任一項之衍生物，其中 L 包含三個連接元件。

8. 如具體實例 1 至 7 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 2。

9. 如具體實例 1 至 8 中任一項之衍生物，其中化學式 2 由化學式 2a 表示：

化學式 2a：



10. 如具體實例 1 至 9 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 3。

11. 如具體實例 1 至 10 中任一項之衍生物，其中 L 包含兩倍化學式 3。

12. 如具體實例 1 至 11 中任一項之衍生物，其中 n 為 1。

13. 如具體實例 1 至 12 中任一項之衍生物，其中 k 為 1。

14. 如具體實例 1 至 13 中任一項之衍生物，其中化學式 3 由化學式 3a 表示：

化學式 3a： $\text{*}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{*}$ 。

15. 如具體實例 1 至 14 中任一項之衍生物，其中 L 包含化學式 2a 及化學式 3a。

16. 如具體實例 1 至 15 中任一項之衍生物，其中 L 包含一個化學式 2a 連接元件及兩個化學式 3a 連接元件。

17. 如具體實例 1 至 16 中任一項之衍生物，其中 L 由經由醯胺鍵互連之一個化學式 2a 元件及兩個化學式 3a 元件(化學式 2a-2×化學式 3a)組成，且在指示之序列中，L 在其*-NH 端連接至 P 之 CO-*端，且在其 CO-*端連接至 X1 之胺基，或若 X1 不存在，則連接至 X2 之胺基。

18. 如具體實例 1 至 17 中任一項之衍生物，其中 x 為 14 或 16。
19. 如具體實例 1 至 18 中任一項之衍生物，其中 x 為 14。
20. 如具體實例 1 至 18 中任一項之衍生物，其中 x 為 16。
21. 如具體實例 1 至 20 中任一項之衍生物，其中 X1 為 Asp。
22. 如具體實例 1 至 21 中任一項之衍生物，其中 X2 為 Phe(4-磺基甲基)。
23. 如具體實例 1 至 21 中任一項之衍生物，其中 X2 為 sTyr。
24. 如具體實例 1 至 23 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Nle 或 Leu。
25. 如具體實例 1 至 24 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Nle。
26. 如具體實例 1 至 24 中任一項之衍生物，其中 X3 為 Leu。
27. 如具體實例 1 至 26 中任一項之衍生物，其中 X8 為 Phe、MePhe、lNal、Me1Nal 或 Trp。
28. 如具體實例 1 至 27 中任一項之衍生物，其中 X8 為 Phe。
29. 如具體實例 1 至 27 中任一項之衍生物，其中 X8 為 MePhe。
30. 如具體實例 1 至 27 中任一項之衍生物，其中 X8 為 lNal。
31. 如具體實例 1 至 27 中任一項之衍生物，其中 X8 為 Me1Nal。
32. 如具體實例 1 至 27 中任一項之衍生物，其中 X8 為 Trp。
33. 如具體實例 1 至 32 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多六種胺基酸變化。
34. 如具體實例 1 至 32 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多五種胺基酸變化。
35. 如具體實例 1 至 32 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多四種胺基酸變化。

36. 如具體實例 1 至 32 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多三種胺基酸變化。

37. 如具體實例 1 至 36 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少三種胺基酸變化。

38. 如具體實例 1 至 36 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少四種胺基酸變化。

39. 如具體實例 1 至 36 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少五種胺基酸變化。

40. 如具體實例 1 至 36 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少六種胺基酸變化。

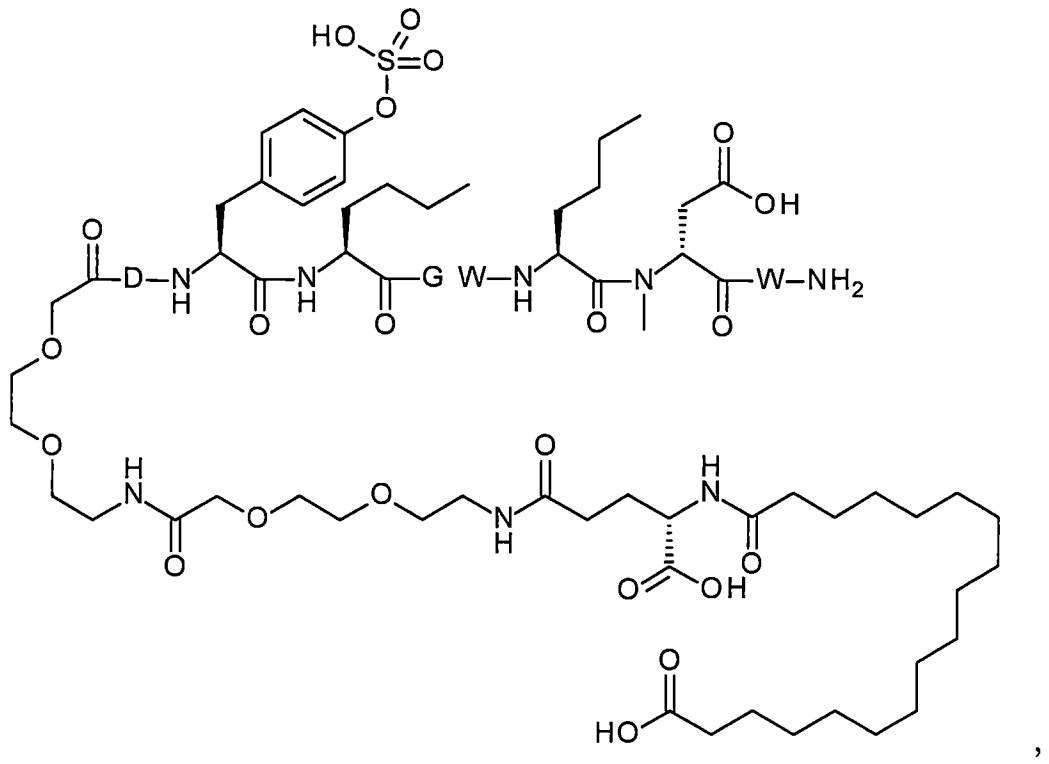
41. 如具體實例 1 至 40 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有五種胺基酸變化。

42. 如具體實例 1 至 40 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有四種胺基酸變化。

43. 如具體實例 1 至 40 中任一項之衍生物，與 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 相比，其具有三種胺基酸變化。

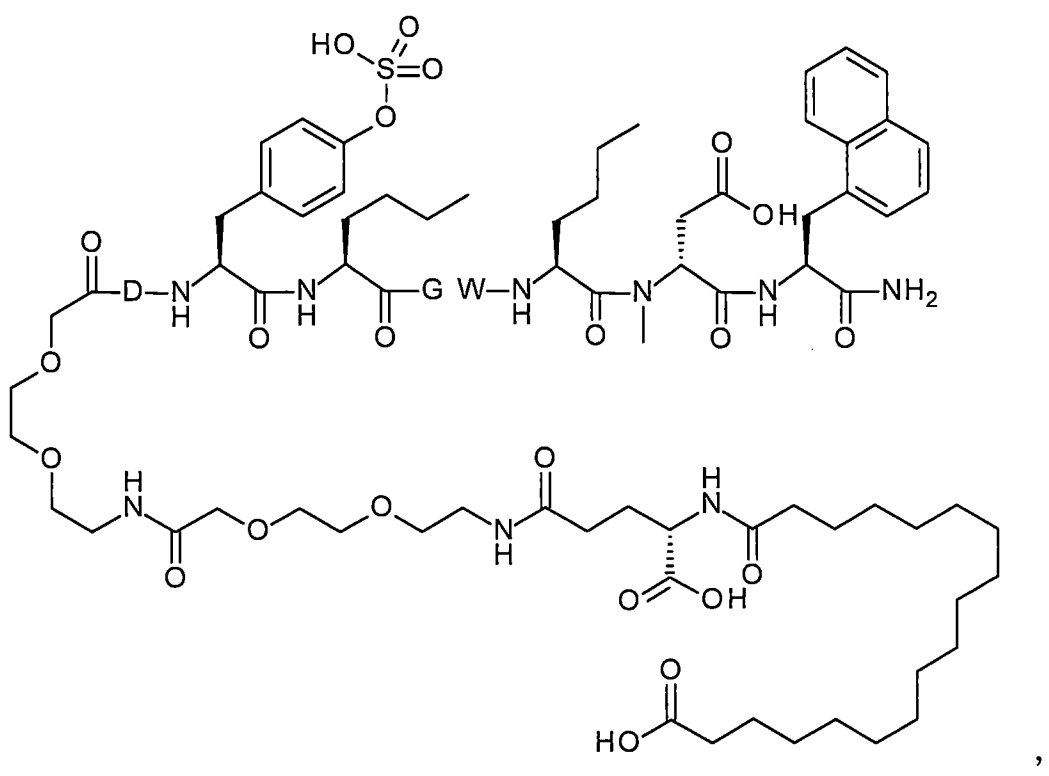
44. 一種肽衍生物，其選自以下：

化學式 21：



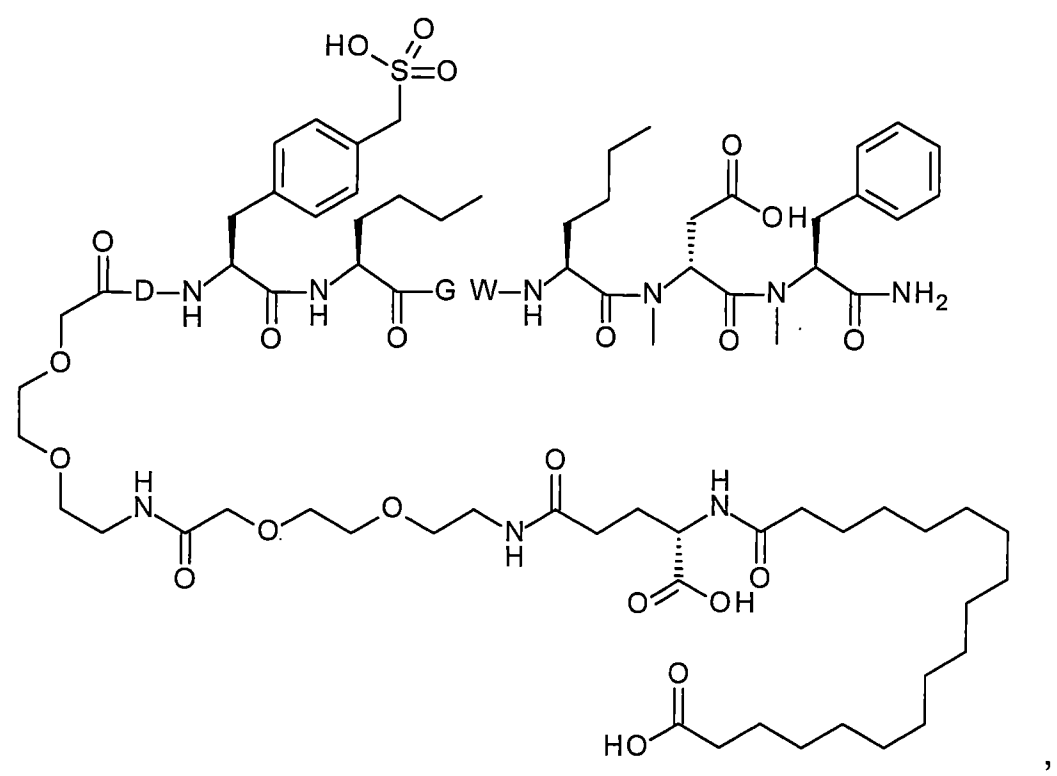
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Trp-醯胺，

化學是 22：



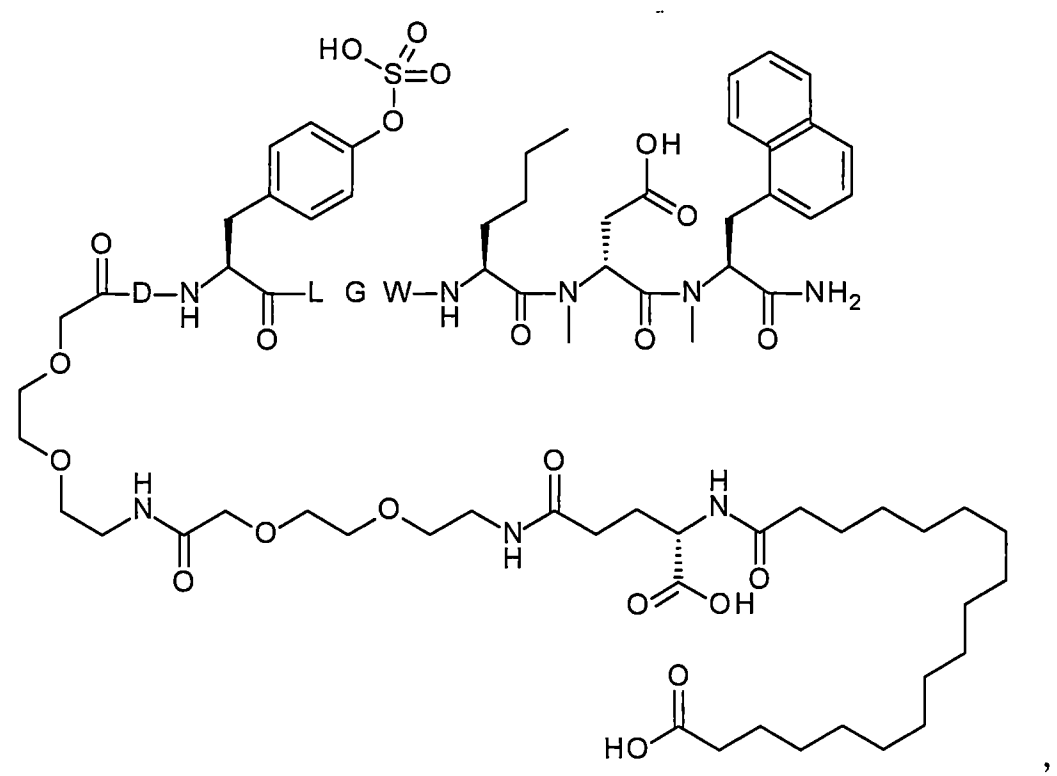
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-1Nal-醯胺，

化學式 23：



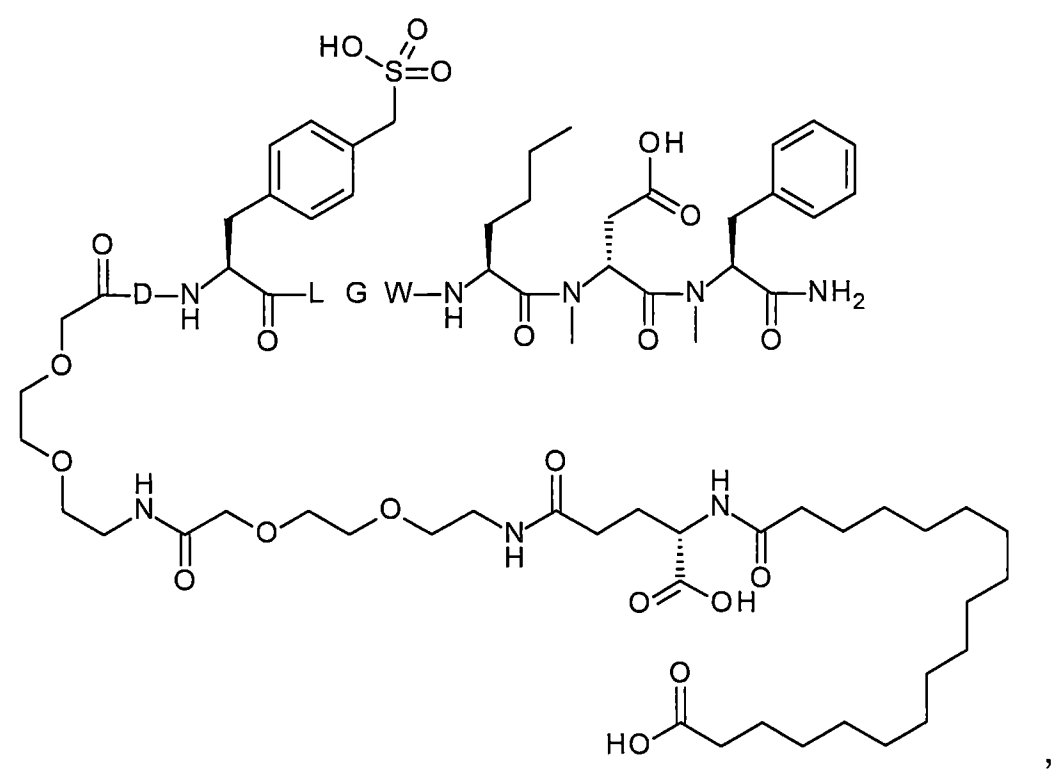
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-Phe(4-磺基甲
基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 24：



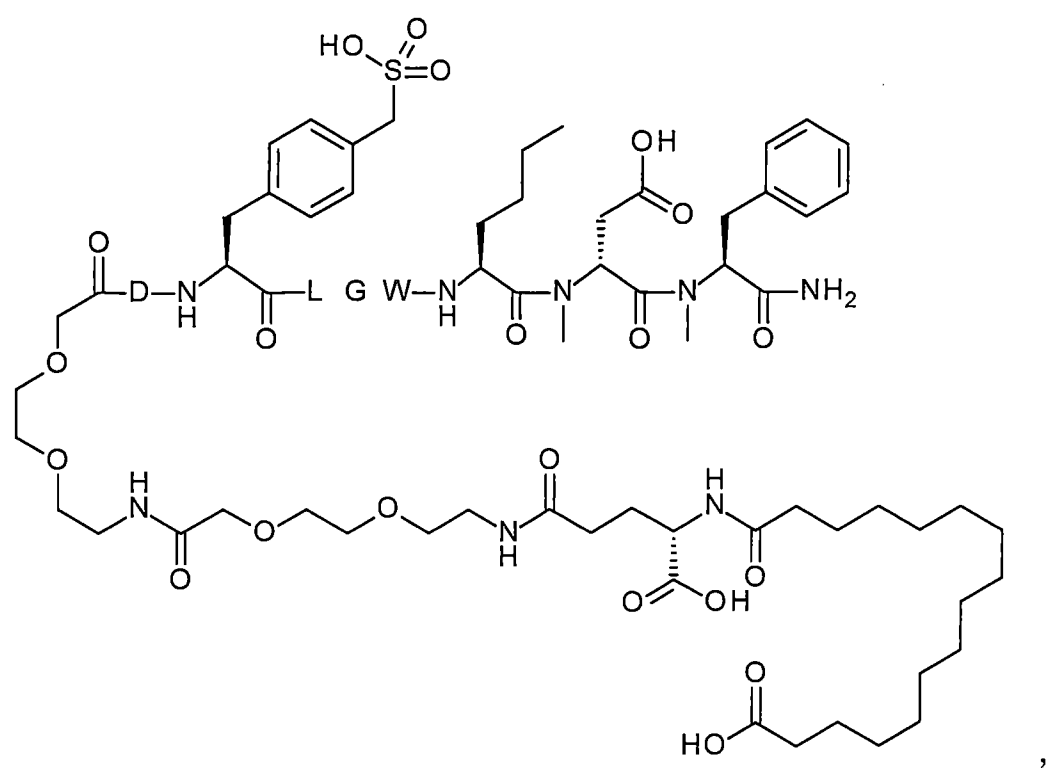
2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Me1Nal-醯胺，

化學式 25：



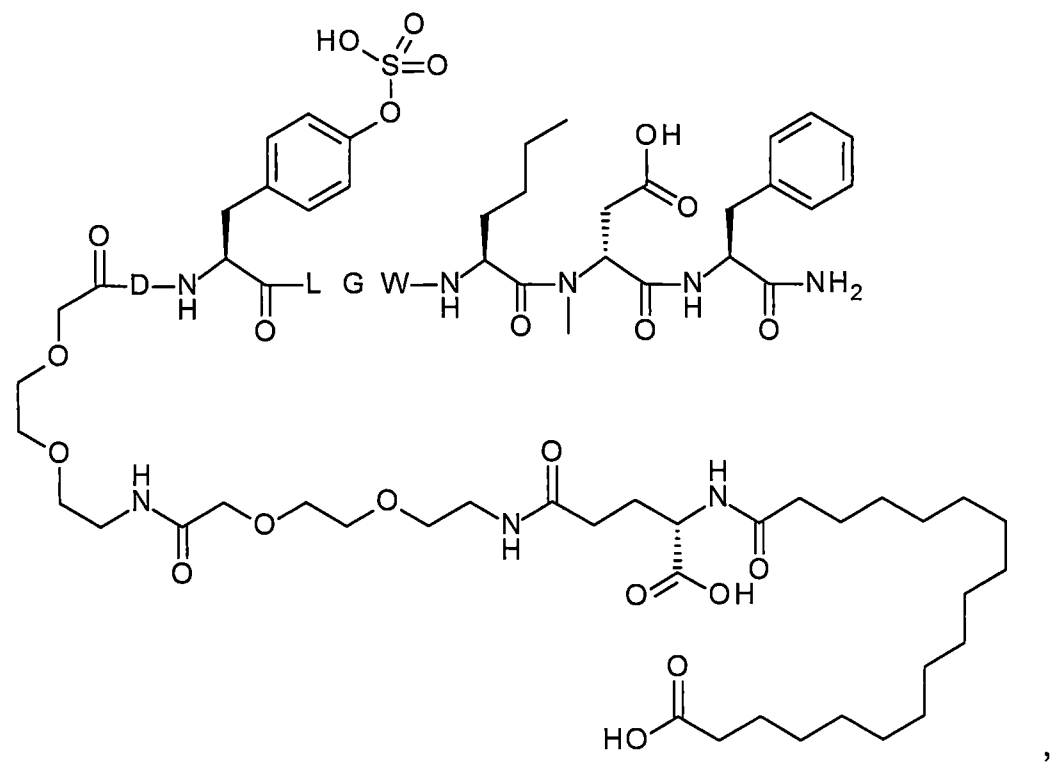
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-Phe(4-磺基甲
基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 26：



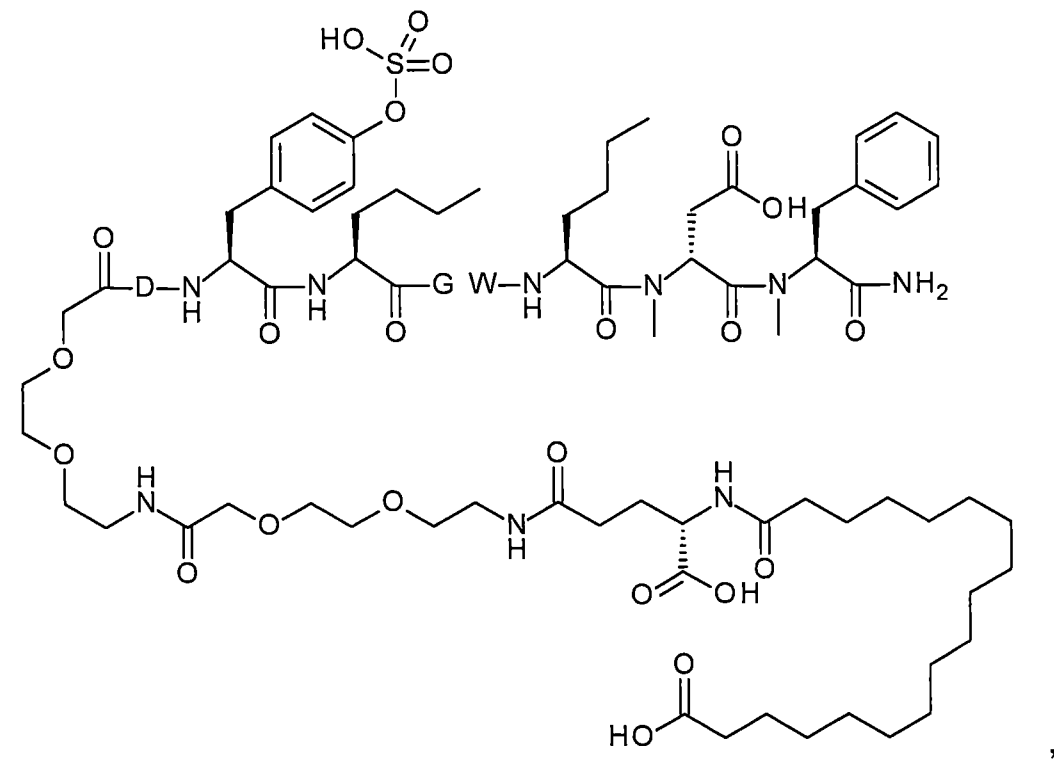
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-Phe(4-磺基甲
基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 27：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺，

化學式 28：



•

49. 如具體實例 1 至 48 中任一項之衍生物，其中該肽部分為 CCK-8s 之類似物。

50. 如具體實例 1 至 49 中任一項之衍生物，其中該肽部分由 7 或 8 個胺基酸殘基組成。

51. 如具體實例 1 至 50 中任一項之衍生物，其中該肽部分由 8 個胺基酸殘基組成。

52. 如具體實例 1 至 51 中任一項之衍生物，其為 CCK-1R 促效劑。

53. 如具體實例 1 至 52 中任一項之衍生物，其為完全 CCK-1R 促效劑。

54. 如具體實例 1 至 53 中任一項之衍生物，其具有對 CCK-1R 之試管內效能，該效能類似於天然人類 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 或與其相比僅適度地降低。

55. 如具體實例 1 至 54 中任一項之衍生物，其中對 CCK-1R 之試管內效能以 EC_{50} 值形式測定。

56. 如具體實例 1 至 55 中任一項之衍生物，其中該 EC_{50} 值指在 CCK-1R 活化分析中誘導基線（或底部）反應與最大（或頂部）反應之間的一半反應的衍生物濃度。

57. 如具體實例 1 至 56 中任一項之衍生物，其中該 CCK-1R 活化分析為全細胞功能分析。

58. 如具體實例 1 至 57 中任一項之衍生物，其中該 CCK-1R 活化分析測定肌醇（1）磷酸鹽（IP1）之積聚。

59. 如具體實例 1 至 58 中任一項之衍生物，其中使用可購自 CisBio Bioassays, France（目錄 62IPAPEB）之分析套組測定 IP1。

60. 如具體實例 1 至 59 中任一項之衍生物，其中表現 CCK-1R 之細胞為 1321-N1 細胞，例如來自 Perkin Elmer（產品號 ES-530-A）。

61. 如具體實例 1 至 60 中任一項之衍生物，其中細胞基本上如實施例 91 中所描述培養。

62. 如具體實例 1 至 61 中任一項之衍生物，其中 IP1 基本上如實施例 91 中所描述測定。

63. 如具體實例 1 至 62 中任一項之衍生物，其中 EC_{50} 值基本上如實施例 91 中所描述測定。

64. 如具體實例 1 至 63 中任一項之衍生物，其中 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 用作陽性參考物。

65. 如具體實例 1 至 64 中任一項之衍生物，其中胃泌素-17 (SEQ ID NO: 2) 用作陰性參考物。

66. 如具體實例 1 至 65 中任一項之衍生物，其中使用衍生物及參考化合物之適合連續稀釋液。

67. 如具體實例 1 至 66 中任一項之衍生物，其中連續稀釋液為 10^{-6} M (1 μ M) 至 10^{-12} M (1 pM)。

68. 如具體實例 1 至 67 中任一項之衍生物，其中對 CCK-1R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 基本上如實施例 91 中所描述測定。

69. 如具體實例 1 至 68 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 15 倍。

70. 如具體實例 1 至 69 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 14 倍。

71. 如具體實例 1 至 70 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 10 倍。

72. 如具體實例 1 至 71 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 8 倍。

73. 如具體實例 1 至 72 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 6 倍。

74. 如具體實例 1 至 73 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 4 倍。

75. 如具體實例 1 至 74 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 3 倍。

76. 如具體實例 1 至 75 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 2 倍。

77. 如具體實例 1 至 76 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值不超過 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值的 1 倍。

78. 如具體實例 1 至 77 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-1R EC_{50} 值。

79. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 7000 pM。

80. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 5000 pM。

81. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 4000 pM。

82. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 3000 pM。

83. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 2000 pM。

84. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 1500 pM。

85. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 1200 pM。

86. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 1000 pM。

87. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 800 pM。

88. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 600 pM。

89. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 400 pM。

90. 如具體實例 1 至 78 中任一項之衍生物，其對 CCK-1R 之 EC_{50} 值等於或低於 350 pM。

91. 如具體實例 1 至 90 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之 EC_{50} 值比天然人類 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 低得多。

92. 如具體實例 1 至 91 中任一項之衍生物，其中對 CCK-2R 之試管內效能以 EC_{50} 值形式測定。

93. 如具體實例 1 至 92 中任一項之衍生物，其中該 EC_{50} 值指在 CCK-2R 活化分析中誘導基線（或底部）反應與最大（或頂部）反應之間的一半反應的衍生物濃度。

94. 如具體實例 1 至 93 中任一項之衍生物，其中該 CCK-2R 活化分析為全細胞功能分析。

95. 如具體實例 1 至 94 中任一項之衍生物，其中該 CCK-2R 活化分析測定肌醇（1）磷酸鹽（IP1）之積聚。

96. 如具體實例 1 至 95 中任一項之衍生物，其中在 CCK-2R 活化之後，使用可購自 CisBio Bioassays, France（目錄 62IPAPEB）之分析套組測定 IP1。

97. 如具體實例 1 至 59 中任一項之衍生物，其中表現 CCK-2R 之細胞為 1321-N1 細胞，例如來自 Perkin Elmer（產品號 ES-531-A）。

98. 如具體實例 1 至 97 中任一項之衍生物，其中表現 CCK-2R 之細胞基本上如實施例 91 中所描述培養。

99. 如具體實例 1 至 98 中任一項之衍生物，其中基本上如實施例 91 中所描述測定在 CCK-2R 活化之後產生的 IP1。

100. 如具體實例 1 至 99 中任一項之衍生物，其中對 CCK-2R 之 EC_{50} 值基本上如實施例 91 中所描述測定。

101. 如具體實例 1 至 100 中任一項之衍生物，其中 CCK-8s（SEQ ID NO:1）用作 CCK-2R 活性之陽性參考物。

102. 如具體實例 1 至 101 中任一項之衍生物，其中胃泌素-17（SEQ ID NO: 2）用作 CCK-2R 活性之陽性參考物。

103. 如具體實例 1 至 102 中任一項之衍生物，其中使用衍生物及參

考化合物之適合連續稀釋液用於 CCK-2R 活性測定。

104. 如具體實例 1 至 103 中任一項之衍生物，其中對於 CCK-2R 活性，連續稀釋液為 10^{-6} M (1 μ M) 至 10^{-12} M (1 pM)。

105. 如具體實例 1 至 104 中任一項之衍生物，其中對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 基本上如實施例 91 中所描述測定。

106. 如具體實例 1 至 105 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC₅₀ 值的至少 200 倍。

107. 如具體實例 1 至 106 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC₅₀ 值的至少 250 倍。

108. 如具體實例 1 至 107 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC₅₀ 值的至少 300 倍。

109. 如具體實例 1 至 108 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC₅₀ 值的至少 500 倍。

110. 如具體實例 1 至 109 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC₅₀ 值的至少 1000 倍。

111. 如具體實例 1 至 110 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC₅₀ 值的至少 1500 倍。

112. 如具體實例 1 至 111 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC₅₀ 值的至少 2000 倍。

113. 如具體實例 1 至 112 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC₅₀ 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC₅₀ 值的至少 2500 倍。

114. 如具體實例 1 至 113 中任一項之衍生物，其對 CCK-2R 之試管內

效能 (EC_{50} 值) 為 CCK-8s (SEQ ID NO:1) 之 CCK-2R EC_{50} 值的至少 3000 倍。

115. 如具體實例 1 至 114 中任一項之衍生物, 其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為至少 200000 pM。

116. 如具體實例 1 至 114 中任一項之衍生物, 其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為至少 300000 pM。

117. 如具體實例 1 至 114 中任一項之衍生物, 其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為至少 600000 pM。

118. 如具體實例 1 至 114 中任一項之衍生物, 其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為至少 800000 pM。

119. 如具體實例 1 至 114 中任一項之衍生物, 其對 CCK-2R 之試管內效能 (EC_{50} 值) 為至少 1000000 pM。

120. 如具體實例 1 至 119 中任一項之衍生物, 其為 CCK-1R 選擇性。

121. 如具體實例 1 至 120 中任一項之衍生物, 其具有大於 1 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

122. 如具體實例 121 之衍生物, 其中 $EC_{50}(\text{CCK-2R})$ 及 $EC_{50}(\text{CCK-1R})$ 分別指所述衍生物對 CCK-2R 及 CCK-1R 之效能, 其分別如具體實例 94 至 105 及 57 至 68 中任一項所描述測定。

123. 如具體實例 121 至 122 中任一項之衍生物, 其中 $EC_{50}(\text{CCK-2R})$ 及 $EC_{50}(\text{CCK-1R})$ 值基本上如實施例 91 中所描述測定。

124. 如具體實例 120 至 123 中任一項之衍生物, 其具有至少 200 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

125. 如具體實例 120 至 124 中任一項之衍生物, 其具有至少 300 之比

率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

126. 如具體實例 120 至 125 中任一項之衍生物，其具有至少 500 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

127. 如具體實例 120 至 126 中任一項之衍生物，其具有至少 1000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

128. 如具體實例 120 至 127 中任一項之衍生物，其具有至少 1500 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

129. 如具體實例 120 至 128 中任一項之衍生物，其具有至少 2000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

130. 如具體實例 120 至 129 中任一項之衍生物，其具有至少 5000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

131. 如具體實例 120 至 130 中任一項之衍生物，其具有至少 10000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

132. 如具體實例 120 至 131 中任一項之衍生物，其具有至少 20000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

133. 如具體實例 120 至 132 中任一項之衍生物，其具有至少 30000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

134. 如具體實例 120 至 133 中任一項之衍生物，其具有至少 40000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

135. 如具體實例 120 至 134 中任一項之衍生物，其具有至少 50000 之比率 $[EC_{50}(\text{CCK-2R})/EC_{50}(\text{CCK-1R})]$ 。

136. 如具體實例 120 至 135 中任一項之衍生物，其具有至少 60000

之比率[EC₅₀ (CCK-2R) /EC₅₀ (CCK-1R)]。

137. 如具體實例 1 至 136 中任一項之衍生物，與天然 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有更延長之作用特徵。

138. 如具體實例 137 之衍生物，其中延長作用特徵指在相關動物物種（諸如小鼠、大鼠、豬及狗，較佳小型豬）中之活體內終半衰期；其中衍生物 i) 皮下，及/或 ii) 靜脈內投予；較佳 ii) 皮下投予。

139. 如具體實例 1 至 138 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 (T_{1/2}) 為至少 12 小時。

140. 如具體實例 1 至 139 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 (T_{1/2}) 為至少 15 小時。

141. 如具體實例 1 至 140 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 (T_{1/2}) 為至少 20 小時。

142. 如具體實例 1 至 141 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 (T_{1/2}) 為至少 30 小時。

143. 如具體實例 1 至 142 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 (T_{1/2}) 為至少 40 小時。

144. 如具體實例 1 至 143 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 (T_{1/2}) 為至少 50 小時。

145. 如具體實例 1 至 144 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 (T_{1/2}) 為至少 60 小時。

146. 如具體實例 1 至 145 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 (T_{1/2}) 為至少 70 小時。

147. 如具體實例 1 至 146 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 80 小時。

148. 如具體實例 1 至 147 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 90 小時。

149. 如具體實例 1 至 148 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 100 小時。

150. 如具體實例 1 至 149 中任一項之衍生物，其中在靜脈內向小型豬投予之後的終半衰期 ($T_{1/2}$) 為至少 110 小時。

151. 如具體實例 138 至 150 中任一項之衍生物，其中小型豬為雌性，較佳自 Ellegaard Göttingen 小型豬獲得。

152. 如具體實例 138 至 151 中任一項之衍生物，其中小型豬年齡為大約 6 個月，且較佳重大約 17 kg。

153. 如具體實例 138 至 152 中任一項之衍生物，其中衍生物溶解於含有 70 mM 氯化鈉及 0.05% 聚山梨醇酯 80 之 50 mM 磷酸鈉緩衝液，pH 7.4 中。

154. 如具體實例 138 至 153 中任一項之衍生物，其中衍生物之靜脈內注射以對應於例如 5 nmol/kg 體重之劑量給予。

155. 如具體實例 138 至 154 中任一項之衍生物，其中終半衰期 ($T_{1/2}$) 在活體內藥物動力學研究中在小型豬中例如如實施例 93 中所描述測定。

156. 如具體實例 1 至 155 中任一項之衍生物，在藥效學 (PD) 研究中在豬中及當以單一劑量皮下投予時其具有與經媒劑處理之對照組相比，減少食物攝入持續 (i) 至少 24 小時，及/或 (ii) 至少 48 小時之效果。

157. 如具體實例 156 之衍生物，其中豬為雌性長白豬約克夏杜洛克 (LYD) 豬或大白雜交豬，年齡為大約 3 個月，且重大約 30-35 kg (較佳每組 $n=4$)。

158. 如具體實例 156 至 157 中任一項之衍生物，其中在適應動物設施期間豬以一組形式圈養大約 1 週，且隨後在實驗時段期間，在給藥之前大約 1 週且在整個實驗期間將動物置於個別圍欄中以便量測個別食物攝入。

159. 如具體實例 156 至 158 中任一項之衍生物，其中在適應及實驗時段期間豬始終任意用豬飼料 (Svinefoder Danish Top；供應商 Danish Agro) 餵養。

160. 如具體實例 156 至 159 中任一項之衍生物，其中食物攝入例如藉由每 15 分鐘記錄飼料之重量線上監測，較佳使用 Mpigwin 系統 (可購自例如 Ellegaard Systems, Faaborg, Denmark)；在第二天早晨移除任何未食用飼料且稱重 (較佳人工) 且用新飼料替換；在所述衍生物給藥之前三個連續日量測各豬之基線食物攝入；及計算各豬之平均基線食物攝入值。

161. 如具體實例 156 至 160 中任一項之衍生物，其以對應於 100 nmol/kg 體重之劑量，大約 5300 nmol/ml 之濃度溶解於磷酸鹽緩衝液 (50 mM 磷酸鈉、70 mM 氯化鈉、0.05 v/v% 聚山梨醇酯 80，pH 7.4) 中。

162. 如具體實例 161 之衍生物，其中磷酸鹽緩衝液充當媒劑。

163. 如具體實例 156 至 162 中任一項之衍生物，其中豬在第 1 天早晨用單一皮下劑量之衍生物或媒劑 (劑量體積 0.02 ml/kg) 給藥，且量測在給藥之後 48 小時之食物攝入。

164. 如具體實例 156 至 163 中任一項之衍生物，其中以 24 h 間隔 (諸

如 0-24 h 及 24-48 h) 計算食物攝入 (FI)，且食物攝入之所得平均差 (ΔFI ，kg) 基於各豬之平均基線食物攝入 ($\Delta FI_{0-24h} = FI_{0-24h} - FI_{\text{基線}}$ ，且對於 24-48 小時時間間隔反之亦然) 計算。

165. 如具體實例 156 至 164 中任一項之衍生物，其中食物攝入基本上如實施例 94 中所描述測定。

166. 如具體實例 156 至 165 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.10 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.10 kg 或更低)。

167. 如具體實例 156 至 166 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.20 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.20 kg 或更低)。

168. 如具體實例 156 至 167 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.30 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.30 kg 或更低)。

169. 如具體實例 156 至 168 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.40 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.40 kg 或更低)。

170. 如具體實例 156 至 169 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.50 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.50 kg 或更低)。

171. 如具體實例 156 至 170 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.60 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.60 kg 或更低)。

172. 如具體實例 156 至 171 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.70 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.70 kg 或更低)。

173. 如具體實例 156 至 172 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 0.80 kg (ΔFI_{0-24h} 為 -0.80 kg 或更低)。

174. 如具體實例 156 至 173 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食

物攝入減少了至少 0.90 kg (ΔFI_{0-24h} 為-0.90 kg 或更低)。

175. 如具體實例 156 至 174 中任一項之衍生物，其中 0-24 小時之食物攝入減少了至少 1.0 kg (ΔFI_{0-24h} 為-1.0 kg 或更低)。

176. 如具體實例 156 至 175 中任一項之衍生物，其中 24-48 小時之食物攝入減少了至少 0.10 kg (ΔFI_{0-24h} 為-0.10 kg 或更低)。

177. 如具體實例 156 至 176 中任一項之衍生物，其中 24-48 小時之食物攝入減少了至少 0.20 kg (ΔFI_{0-24h} 為-0.20 kg 或更低)。

178. 如具體實例 156 至 177 中任一項之衍生物，其中 24-48 小時之食物攝入減少了至少 0.30 kg (ΔFI_{0-24h} 為-0.30 kg 或更低)。

179. 如具體實例 156 至 178 中任一項之衍生物，其中 24-48 小時之食物攝入減少了至少 0.40 kg (ΔFI_{0-24h} 為-0.40 kg 或更低)。

180. 如具體實例 156 至 179 中任一項之衍生物，其中 24-48 小時之食物攝入減少了至少 0.50 kg (ΔFI_{0-24h} 為-0.50 kg 或更低)。

181. 如具體實例 156 至 180 中任一項之衍生物，其中 24-48 小時之食物攝入減少了至少 0.60 kg (ΔFI_{0-24h} 為-0.60 kg 或更低)。

182. 如具體實例 1 至 181 中任一項之衍生物，其在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中在 5°C 下穩定至少 6 週。

183. 如具體實例 1 至 182 中任一項之衍生物，其在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中在 25°C 下穩定至少 6 週。

184. 如具體實例 1 至 183 中任一項之衍生物，其在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中在 37°C 下穩定至少 6 週。

185. 如具體實例 182 至 184 中任一項之衍生物，其中磷酸鹽緩衝液

為含有 70 mM NaCl 及 0.05 v/v% 聚山梨醇酯 80 之 50 mM 磷酸鈉。

186. 如具體實例 182 至 185 中任一項之衍生物，其中衍生物之濃度為 1 mg/ml。

186a. 如具體實例 182 至 186 中任一項之衍生物，其中衍生物之濃度為大約 0.5 mM。

187. 如具體實例 182 至 186a 中任一項之衍生物，其在 25°C 下在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液(50 mM 磷酸鈉，含有 70 mM NaCl 及 0.05 v/v% 聚山梨醇酯 80) 中以 (i) 25 μ M，(ii) 100 μ M，及/或 (iii) 500 μ M 之濃度穩定至少三天。

188. 如具體實例 182 至 187 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 2.0% 之相對純度損失。

189. 如具體實例 182 至 187 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 1.8% 之相對純度損失。

190. 如具體實例 182 至 187 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 1.6% 之相對純度損失。

191. 如具體實例 182 至 187 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 1.4% 之相對純度損失。

192. 如具體實例 182 至 187 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 1.2% 之相對純度損失。

193. 如具體實例 182 至 187 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 1.0% 之相對純度損失。

194. 如具體實例 182 至 187 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 0.80% 之相對純度損失。

195. 如具體實例 182 至 187 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 0.60%之相對純度損失。

196. 如具體實例 182 至 187 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 0.40%之相對純度損失。

197. 如具體實例 182 至 187 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 0.25%之相對純度損失。

198. 如具體實例 182 至 197 中任一項之衍生物，其中相對純度損失（%）為絕對純度損失與在起始樣品中測定之純度之比，其中絕對純度損失（百分點，pp）以起始樣品與在指定溫度下培育指定時間（諸如 6 週）之樣品之間的純度之差測定。

199. 如具體實例 182 至 198 中任一項之衍生物，其中起始樣品之純度及在指定溫度下培育指定時間之樣品的純度使用 RP-UPLC 分析測定，且其中純度定義為層析圖中化合物峰關於所有積分峰之總面積之面積百分比。

200. 如具體實例 182 至 199 中任一項之衍生物，其中純度損失基本上如實施例 95 中所描述測定。

201. 如具體實例 182 至 200 中任一項之衍生物，其中穩定性及/或純度基本上如實施例 95 中所描述測定。

202. 如具體實例 1 至 201 中任一項之衍生物，其在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中以 5°C 下穩定至少 2 週。

203. 如具體實例 1 至 202 中任一項之衍生物，其在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中以 25°C 下穩定至少 2 週。

204. 如具體實例 1 至 203 中任一項之衍生物，其在 pH 7.4 磷酸鹽緩衝液中在 37°C 下穩定至少 2 週。

205. 如具體實例 202 至 204 中任一項之衍生物，其中穩定性如具體實例 185 至 201 中任一項所指示測定。

206. 如具體實例 202 至 205 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 0.20% 之相對純度損失。

207. 如具體實例 202 至 205 中任一項之衍生物，其中術語穩定指不超過 0.16% 之相對純度損失。

208. 一種通式 I' 之肽：

X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂ (式 I')，

其中

X1 不存在，為 Asp、D-Asp、Glu 或 D-Glu；

X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；

X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile 或 Val；

X6 為 Nle；

X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp；及

在式 I' 之 C 端之 NH₂ 基團意謂 X8 為 C 端醯胺化；

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

209. 如具體實例 208 之肽，其為具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物之中間物。

210. 如具體實例 208 至 209 中任一項之衍生物，其中 X1 為 Asp。

211. 如具體實例 208 至 210 中任一項之肽，其中 X2 為 Phe(4-磺基甲

基)。

212. 如具體實例 208 至 211 中任一項之肽，其中 X2 為 sTyr。
213. 如具體實例 208 至 212 中任一項之肽，其中 X3 為 Nle 或 Leu。
214. 如具體實例 208 至 213 中任一項之肽，其中 X3 為 Nle。
215. 如具體實例 208 至 213 中任一項之肽，其中 X3 為 Leu。
216. 如具體實例 208 至 215 中任一項之肽，其中 X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal 或 Trp。
217. 如具體實例 208 至 216 中任一項之肽，其中 X8 為 Phe。
218. 如具體實例 208 至 216 中任一項之肽，其中 X8 為 MePhe。
219. 如具體實例 208 至 216 中任一項之肽，其中 X8 為 1Nal。
220. 如具體實例 208 至 216 中任一項之肽，其中 X8 為 Me1Nal。
221. 如具體實例 208 至 216 中任一項之肽，其中 X8 為 Trp。
222. 如具體實例 208 至 221 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多六種胺基酸變化。
223. 如具體實例 208 至 222 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多五種胺基酸變化。
224. 如具體實例 208 至 223 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多四種胺基酸變化。
225. 如具體實例 208 至 224 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有最多三種胺基酸變化。
226. 如具體實例 208 至 225 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少三種胺基酸變化。

227. 如具體實例 208 至 226 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少四種胺基酸變化。

228. 如具體實例 208 至 227 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少五種胺基酸變化。

229. 如具體實例 208 至 228 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有最少六種胺基酸變化。

230. 如具體實例 208 至 229 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有五種胺基酸變化。

231. 如具體實例 208 至 230 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有四種胺基酸變化。

232. 如具體實例 208 至 231 中任一項之肽，與 CCK-8s(SEQ ID NO:1) 相比，其具有三種胺基酸變化。

233. 一種肽，其選自以下：

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Trp-醯胺 (Seq 21)，

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-1Nal-醯胺 (Seq 22)，

Asp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 23)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Me1Nal-醯胺 (Seq 24)，

Asp-Phe(4-磺基甲基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 25)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺 (Seq 27)，

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 28)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 29)；

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

234. 如具體實例 233 之肽，其為具體實例 208 至 232 中任一項之肽。
235. 如具體實例 208 至 234 中任一項之肽，其為 CCK 肽。
236. 如具體實例 208 至 235 中任一項之肽，其為 CCK-8s 之類似物。
237. 如具體實例 208 至 236 中任一項之肽，其由 7 或 8 個胺基酸殘基組成。
238. 如具體實例 208 至 237 中任一項之肽，其由 8 個胺基酸殘基組成。
239. 一種製備如具體實例 208 至 238 中任一項之肽之方法，其為 SPPS 方法。
240. 如具體實例 239 之方法，其中使用基於 Fmoc 之化學方法。
241. 如具體實例 239 至 240 中任一項之方法，其基本上如本文實驗部分中，尤其標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中所描述進行。
242. 一種製備如具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物之方法，其中肽主鏈如具體實例 239 至 241 中任一項中所描述製備，且式 I 之 P-L 部分藉由 SPPS 添加。
243. 如具體實例 242 之方法，其中使用基於 Fmoc 之化學方法。
244. 如具體實例 242 至 243 中任一項之方法，其基本上如本文實驗部分中，尤其標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「連接子與脂肪酸衍生物之附接」的子部分中所描述進行。
245. 如具體實例 242 至 244 中任一項之方法，其中衍生物自樹脂裂

解且側鏈去除保護基。

246. 如具體實例 245 之方法，其基本上如本文實驗部分中，尤其標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「自樹脂之裂解及側鏈去除保護基」的子部分中所描述進行。

247. 如具體實例 242 至 246 中任一項之方法，其包含自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基之步驟。

248. 如具體實例 247 之方法，其中基本上如標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基」之子部分中所描述自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基。

249. 如具體實例 242 至 246 中任一項之方法，其包含將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除之步驟。

250. 如具體實例 249 之方法，其中基本上如標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除」之子部分中所描述將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除。

251. 如具體實例 239 至 250 中任一項之方法，其中將肽或衍生物溶解於中性乙酸銨水溶液及乙腈中且藉由逆相製備型 HPLC 純化。

252. 如具體實例 251 之方法，其中基本上如標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「純化及定量」之子部分中所描述進行純化。

253. 一種製備如具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物之方法，該方法包含以下步驟：

(i) 使用固相肽合成 (SPPS) 製備如具體實例 208 至 234 中任一項之中間物肽；

(ii) 製備呈其 C 端羧酸形式之如具體實例 1 至 20 中任一項之 P-L 側鏈，且用偶合劑活化其，使得形成醯化劑；及

(iii) 將來自步驟 (ii) 之醯化劑附接至來自步驟 (i) 之中間物肽之 N 端。

254. 如具體實例 253 之方法，其中使用基於 Fmoc 之化學方法。

255. 如具體實例 253 至 254 中任一項之方法，其中中間物肽自樹脂裂解且視情況純化。

256. 如具體實例 253 至 255 中任一項之方法，其中衍生物自樹脂裂解且側鏈去除保護基。

257. 如具體實例 253 至 256 中任一項之方法，其包含自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基之步驟。

258. 如具體實例 257 之方法，其中基本上如標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基」之子部分中所描述自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基。

259. 如具體實例 253 至 258 中任一項之方法，其包含將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除之步驟。

260. 如具體實例 259 之方法，其中基本上如標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除」之子部分中所描述將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除。

261. 如具體實例 239 至 250 中任一項之方法，其中將肽或衍生物溶解於中性乙酸銨水溶液及乙腈中且藉由逆相製備型 HPLC 純化。

262. 如具體實例 261 之方法，其中基本上如標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的部分中，更尤其標題為「純化及定量」之子部分中所描述進行純化。

263. 如具體實例 253 至 262 中任一項之方法，其中步驟 (iii) 之附接藉由形成醯胺鍵來實現。

264. 如具體實例 253 至 264 中任一項之方法，其中偶合劑為 N-羥基丁二醯亞胺酯。

265. 如具體實例 253 至 264 中任一項之方法，其中側鏈之製備如 WO 2009/083549 A1 中所描述進行。

266. 如具體實例 253 至 265 中任一項之方法，其中側鏈與中間物肽之附接如 WO 2009/083549 A1 中所描述進行。

267. 一種醫藥組成物，其包含如具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物或如具體實例 208 至 238 中任一項之肽，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

268. 如具體實例 267 之醫藥組成物，其為溶液。

269. 如具體實例 267 至 268 中任一項之醫藥組成物，其為用於皮下注射之水溶液。

270. 如具體實例 267 至 269 中任一項之醫藥組成物，其為 pH 7.4 之磷酸鹽緩衝溶液。

271. 如具體實例 267 至 270 中任一項之醫藥組成物，其進一步包含防腐劑。

272. 如具體實例 267 至 271 中任一項之醫藥組成物，其中防腐劑選自間甲酚及苯酚。

273. 如具體實例 267 至 272 中任一項之醫藥組成物，其中衍生物之濃度在 0.10 mM 至 10.0 mM 範圍內。

274. 一種注射裝置，其含有如具體實例 253 至 259 中任一項之醫藥組成物。

275. 如具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物或如具體實例 208 至 238 中任一項之肽，其用作藥物。

276. 如具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物或如具體實例 208 至 238 中任一項之肽，其用於治療或預防超重。

277. 如具體實例 262 之衍生物，其用於減少食慾及/或減少食物攝入。

278. 如具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物，其用於

(i) 長期體重管理，較佳加上飲食及運動；

(ii) 治療肥胖症，較佳在身體質量指數（BMI）為 30 或大於 30 之成人中；

(iii) 治療超重，較佳在 BMI 為 27 或大於 27 之成人中，該等成人更佳地有至少一種體重相關之共發病率或病狀，諸如高膽固醇、阻塞性睡眠呼吸暫停、高血壓、2 型糖尿病或血脂異常。

279. 如具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物，其用於與其他體重減輕劑組合。

280. 一種治療或預防超重之方法，其包含投予如具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物或如具體實例 208 至 238 中任一項之肽。

281. 一種減少食慾之方法，其包含投予如具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物或如具體實例 208 至 238 中任一項之肽。

282. 一種減少食物攝入之方法，其包含投予如具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物或如具體實例 208 至 238 中任一項之肽。

283. 一種方法，其用於

(i) 長期體重管理，較佳加上飲食及運動；

(ii) 治療肥胖症，較佳在身體質量指數 (BMI) 為 30 或大於 30 之成人中；

(iii) 治療超重，較佳在 BMI 為 27 或大於 27 之成人中，該等成人更佳地有至少一種體重相關之病狀，諸如高血壓、2 型糖尿病或血脂異常；

該方法包含投予如具體實例 1 至 207 中任一項之衍生物或如具體實例 208 至 238 中任一項之肽。

284. 如具體實例 280 至 283 中任一項之方法，其中衍生物與其他體重減輕劑組合投予。

oOo

i). 一種通式 I 之肽衍生物：

P-L-X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂ (式 I)，

其中 P 為化學式 1：

化學式 1：HOOC-(CH₂)_x-CO-^{*}，其中 x 為 12 至 18 範圍內之整數；

L 不存在，或 L 包含至少一個式化學式 2、化學式 3、化學式 4 及/或化學式 5 之連接元件：

化學式 2：^{*}-NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-^{*}，

化學式 3： $^*\text{-NH-(CH}_2)_2\text{-[O-(CH}_2)_2\text{]}_k\text{-O-[CH}_2\text{]}_n\text{-CO-}^*$ ，

其中 k 為 1 至 5 範圍內之整數，且 n 為 1 至 5 範圍內之整數，

化學式 4： $^*\text{-NH-CH(CH}_2\text{OH)-CO-}^*$ ，及/或

化學式 5： $^*\text{-NH-CH}_2\text{-CO-}^*$ ；

X1 不存在，為 Asp、D-Asp、Glu 或 D-Glu；

X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；

X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile 或 Val；

X6 為 Nle；

X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp；及

在式 I 之 C 端之 NH_2 基團意謂 X8 為 C 端醯胺化；

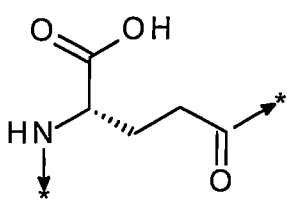
或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

ii) . 如具體實例 i) 之衍生物，其中 X1 為 Asp；X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；

X3 為 Nle 或 Leu；及 X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal 或 Trp。

iii) . 如具體實例 i) 至 ii) 中任一項之衍生物，其中 L 由經由醯胺鍵互連之一個化學式 2a 元件及兩個化學式 3a 元件（化學式 2a-2x化學式 3a）組成，且在指示之序列中，L 在其 $^*\text{-NH}$ 端連接至 P 之 CO-^* 端，且在其 CO-^* 端連接至 X1 之胺基，或若 X1 不存在，則連接至 X2 之胺基，其中化學式 2a 及化學式 3a 代表以下結構：

化學式 2a：



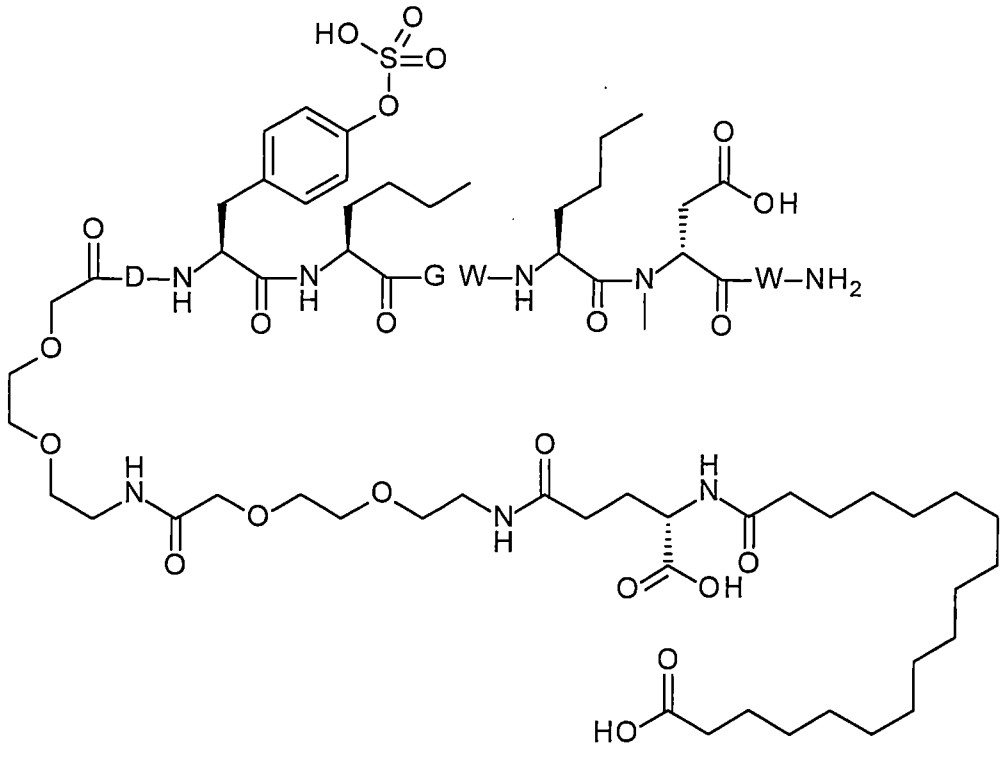
化學式 3a：

-NH-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-CH₂-CO-。

iv) . 如具體實例 i) 至 iii) 中任一項之衍生物，其中 x 為 14 或 16。

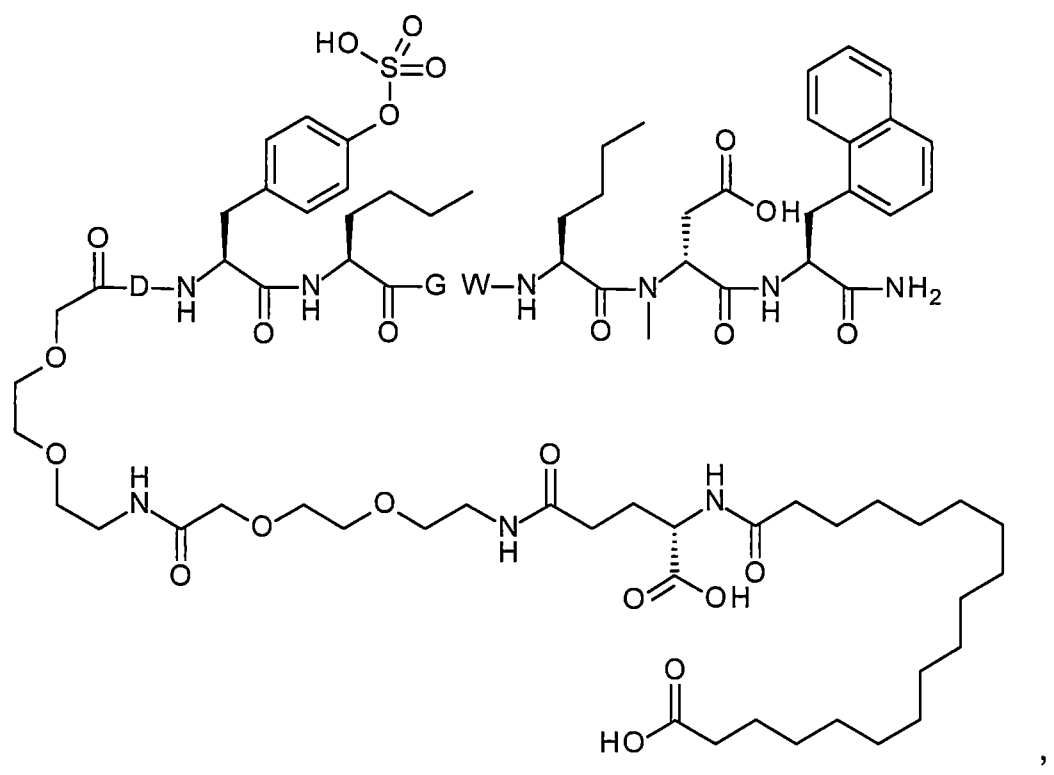
v) . 如具體實例 i) 至 iv) 中任一項之衍生物，其選自以下：

化學式 21：



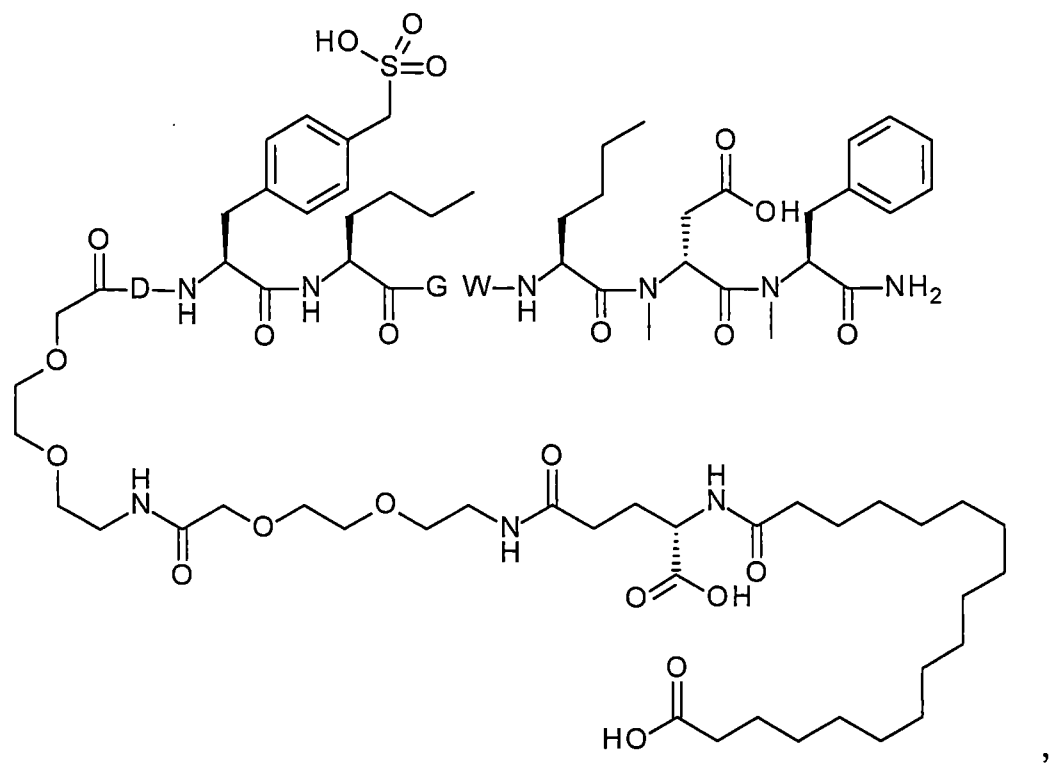
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Trp-醯胺，

化學是 22：



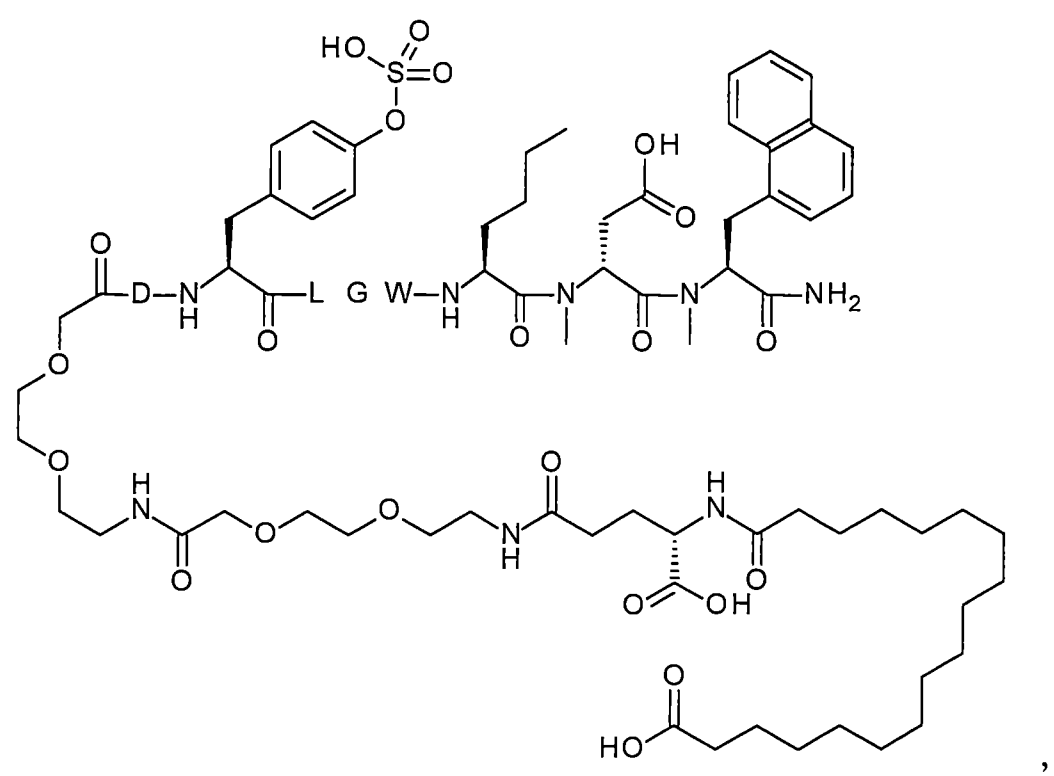
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-1Nal-酯胺，

化學式 23：



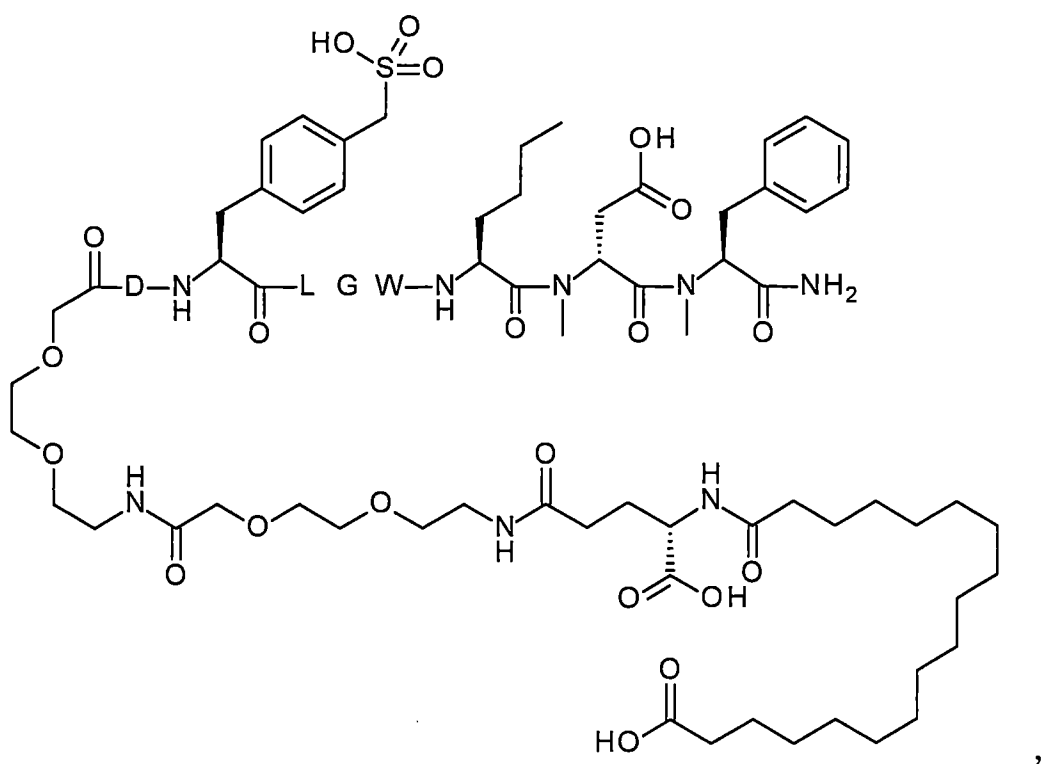
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-Phe(4-磺基甲
基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 24：



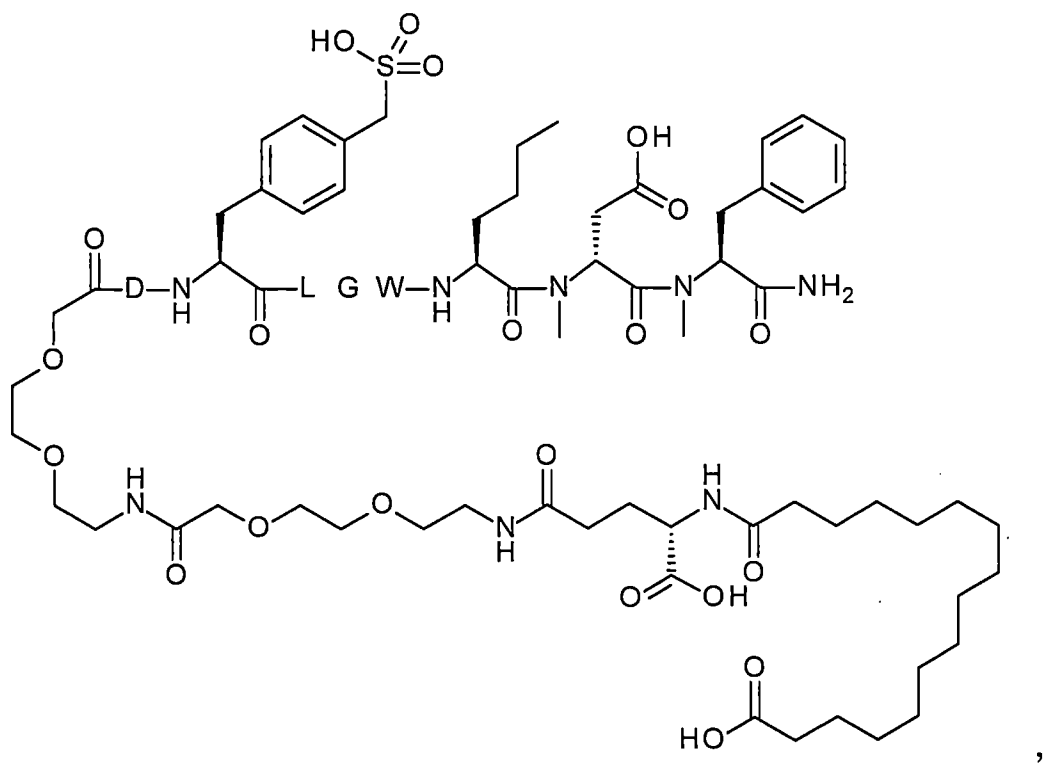
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Me1Nal-醯胺，

化學式 25：



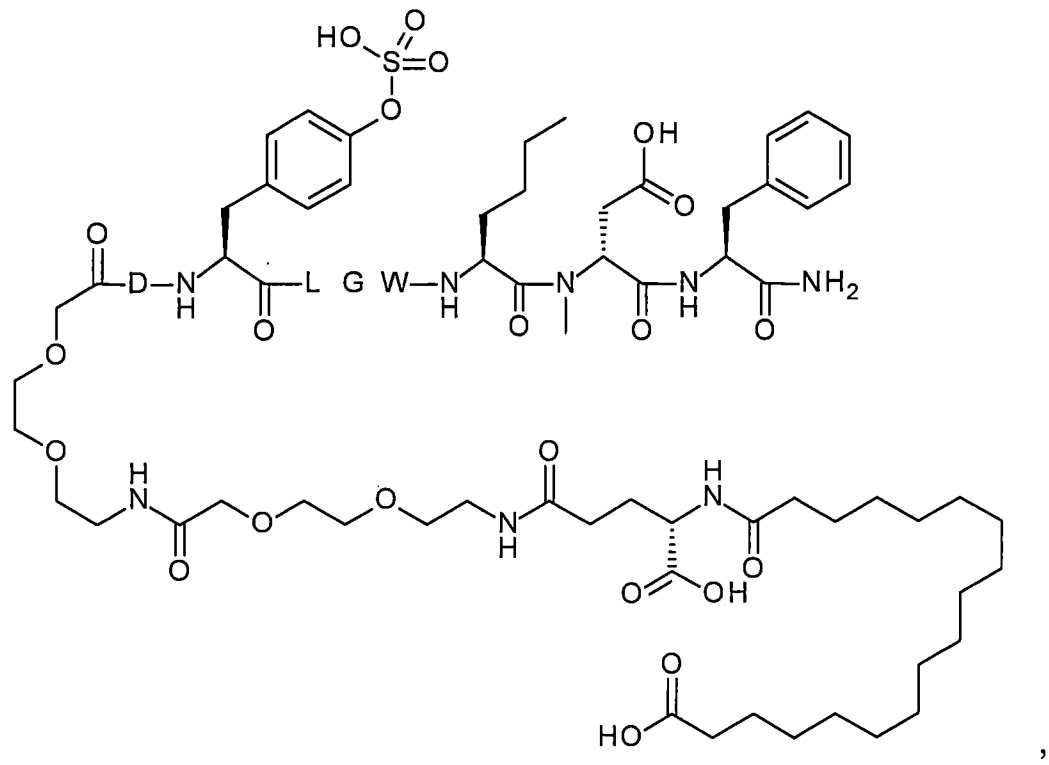
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-Phe(4-磺基甲
基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 26：



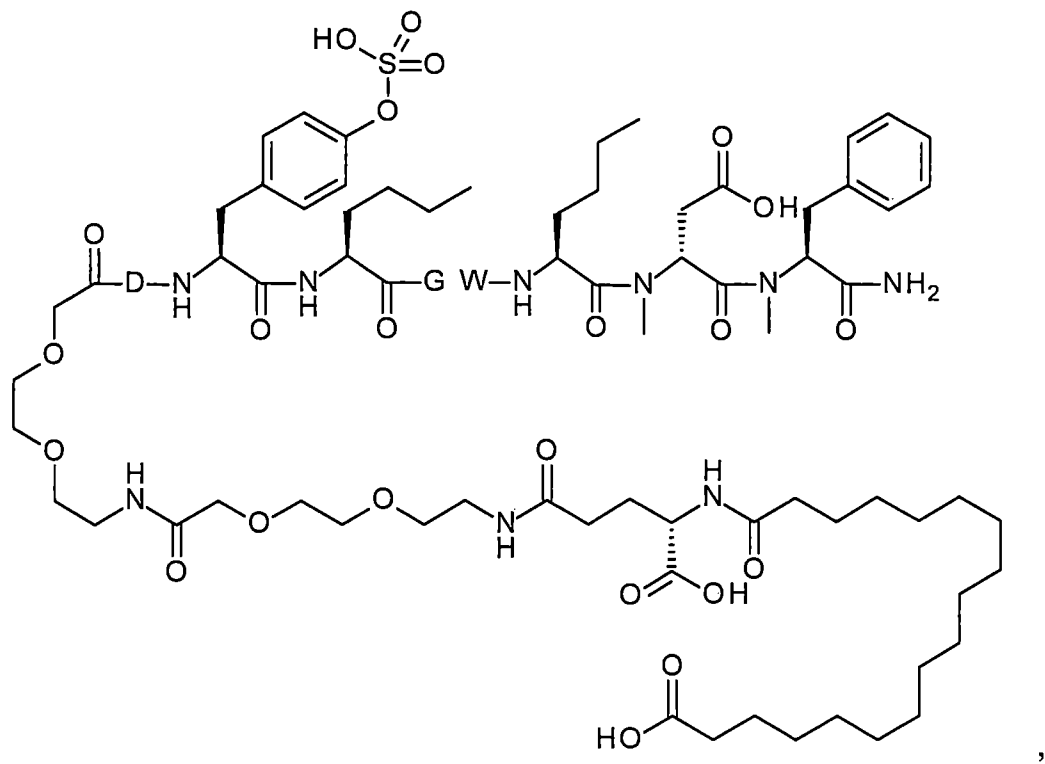
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-Phe(4-磺基甲
基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 27：



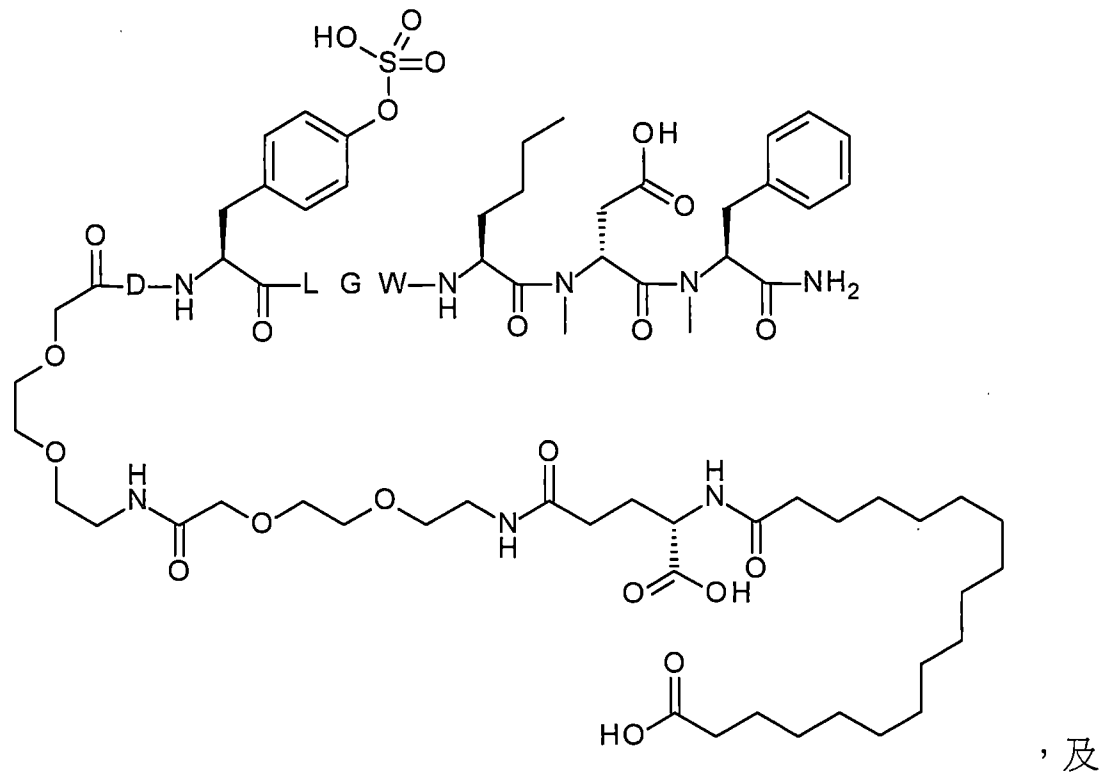
2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺，

化學式 28：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，

化學式 29：



2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基氨基)丁醯基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

vi) . 一種中間產物，其呈通式 I' 之肽形式：

X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂ (式 I')，

其中

X1 不存在，為 Asp、D-Asp、Glu 或 D-Glu；

X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；

X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile 或 Val；

X6 為 Nle；

X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp；及

在式 I' 之 C 端之 NH₂ 基團意謂 X8 為 C 端醯胺化；

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

vii) . 如具體實例 vi) 之肽，其中 X1 為 Asp；X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；X3 為 Nle 或 Leu；及 X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal 或 Trp。

iiix) . 如具體實例 vi) 至 vii) 中任一項之肽，其選自以下：

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Trp-醯胺 (Seq 21)，

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-1Nal-醯胺 (Seq 22)，

Asp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 23)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Me1Nal-醯胺 (Seq 24)，

Asp-Phe(4-磺基甲基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 25)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺 (Seq 27),

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 28),

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq 29);

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

ix). 一種製備如具體實例 vi) 至 iix) 中任一項之肽或如具體實例 i) 至 v) 中任一項之衍生物之方法，其為 SPPS 方法。

x). 一種製備如具體實例 i) 至 v) 中任一項之衍生物之方法，其包含以下步驟：

(i) 使用 SPPS 製備如具體實例 6 至 8 中任一項之中間物肽，

(ii) 製備呈其 C 端羧酸形式之如具體實例 1 至 4 中任一項之 P-L 側鏈且用偶合劑在形成醯化劑下活化；及

(iii) 經由醯胺鍵將醯化劑與中間物肽之 N 端偶合。

xi). 一種醫藥組成物，其包含如具體實例 i) 至 v) 中任一項之衍生物或如具體實例 vi) 至 iix) 中任一項之肽，以及醫藥學上可接受之賦形劑。

xii). 如具體實例 xi) 之醫藥組成物，其為溶液。

xiii). 一種注射裝置，其含有如具體實例 xi) 至 xii) 中任一項之醫藥組成物。

xiv). 如具體實例 i) 至 v) 中任一項之衍生物或如具體實例 vi) 至 iix) 中任一項之肽，其用作藥物。

xv). 如具體實例 i) 至 v) 中任一項之衍生物或如具體實例 vi) 至 iix) 中任一項之肽，其用於治療或預防超重，及/或用於減少食慾，及/或用於減少食物攝入。

實施例

縮寫清單

Ado :	8-胺基-3,6-二氧雜辛酸
API :	活性藥物成分
AUC :	曲線下面積
BG :	血糖
BHK	幼倉鼠腎
BW :	體重
Boc :	第三丁氧基羰基
BSA :	牛血清白蛋白
Bzl :	苯甲基
CAS :	化學文摘服務社
三甲基吡啶 :	2,4,6-三甲基吡啶
DCM :	二氯甲烷
DIC :	二異丙基碳化二亞胺
DIPEA :	二異丙基乙胺 (<i>N</i> -乙基- <i>N</i> -異丙基-丙-2-胺)
DMAP :	4-二甲胺基吡啶
DMEM :	杜爾貝科氏改良伊格爾培養基 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)
DMF :	二甲基甲醯胺
EDTA :	乙二胺四乙酸
EGTA :	乙二醇四乙酸

FCS :	胎牛血清
Fmoc :	9-芴基甲氧基羰基
HEPES :	4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙磺酸
HPLC :	高效液相層析
HSA :	人類血清白蛋白
IBMX :	3-異丁基-1-甲基黃嘌呤
i.v.	靜脈內
LCMS :	液相層析質譜分析
LLOQ :	定量下限
LYD :	長白豬 (Landrace)、約克夏 (Yorkshire)、杜洛克 (Duroc)
MeOH :	甲醇
NA :	不適用
NMP :	N-甲基吡咯啉-2-酮
OtBu :	第三丁氧基
Oxyma Pure® :	氰基-羥基亞胺基-乙酸乙酯
Pbf :	2,2,4,6,7-五甲基二氫苯并呋喃-5-磺醯基
PBS :	磷酸鹽緩衝鹽水
PD :	藥效學
Pen/Strep :	青黴素/鏈黴素
PK :	藥物動力學
RP :	逆相
RP-HPLC :	逆相高效液相層析

RT :	室溫
Rt :	滯留時間
s.c. :	皮下
SD :	標準差
SEM :	平均標準誤差
SPA :	閃爍近接分析
SPPS :	固相肽合成
tBu :	第三丁基
TCE :	2,2,2-三氯乙基
TFA :	三氟乙酸
THF :	四氫呋喃
TIPS :	三異丙基矽烷
TLC :	薄層層析法
Tris :	參(羥甲基)胺基甲烷或 2-胺基-2-羥甲基 -丙烷-1,3-二醇
Trt :	三苯甲基 (triphenylmethyl/trityl)
UPLC :	超高效液相層析

【0218】 關於胺基酸縮寫，參見標題為「胺基酸、肽及肽衍生物」之部分，包括表 1。

實施例化合物之合成、純化及分析之方法

【0219】 此部分係關於用於合成樹脂結合肽之方法（SPPS 法，包括用於胺基酸之脫保護的方法，用於自樹脂裂解肽及其純化之方法）以及用

於偵測及特性化所得肽之方法 (LCMS 法及 UPLC 法)。

【0220】 關於使用 Fmoc 保護基之固相肽合成 (Fmoc-SPPS) 中的常見程序，亦參見：「Fmoc Solid Phase Synthesis - A Practical Approach」, W. C. Chan 及 P. D. White 編, Oxford University Press, 2000。

固相肽合成 (SPPS)

【0221】 使用基於 Fmoc 之化學方法，在來自 Protein Technologies 之 Prelude 肽合成器 (Tucson, AZ 85714, U.S.A.) 上或人工進行 SPPS。製備 C 端肽醯胺之適合樹脂為 H-Rink Amide-ChemMatrix 樹脂 (負載為例如 0.52 mmol/g) 或 Rink Amide AM 聚苯乙烯樹脂 (Novabiochem：負載為例如 0.62 mmol/g) 或其類似物。

【0222】 用於 NMP 中之 20% 哌啶實現 Fmoc-去除保護基，例如 2×5 min。藉由使用 DIC/Oxyma/三甲基吡啶在無預活化的情況下進行肽偶合。向樹脂中添加胺基酸/Oxyma 溶液 (0.3 M/0.3 M，於 NMP 或 DMF 中，在與樹脂相比 3-10 倍之莫耳過量下)，接著為相同莫耳過量之 DIC (3 M，於 NMP 或 DMF 中)，接著為相同莫耳過量之三甲基吡啶 (3 M，於 NMP 或 DMF 中)。應用之典型偶合時間為 1 h 或 2 h。對於困難之偶合，可使用延長之偶合時間。

【0223】 若未另外陳述，則使用之 Fmoc-經保護胺基酸衍生物為以下： Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Phe-OH、

Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Val-OH 及 Fmoc-Lys(Mtt)-OH，自例如 Anaspec、Bachem、Iris Biotech 或 Novabiochem 供應。

【0224】 為了併入正白胺酸 (Nle)、1-萘基丙胺酸 (1Nal)、2-萘基丙胺酸 (2Nal) 及 N-甲基苯丙胺酸 (MePhe)，使用對應 Fmoc-胺基酸。為了併入硫酸化酪胺酸 (sTyr)，使用 Fmoc-Tyr(SO₃-新戊基)-OH (CAS-編號 878408-63-0；來自 Novabiochem)。為了併入 4-磺基甲基-苯丙胺酸 (Phe(4-磺基甲基))，使用 Fmoc-Phe(4-磺基甲基-TCE)-OH (CAS 編號 1146758-11-3；來自 Bachem)。為了併入 D-N-甲基-Asp (DMeAsp)，在大多數情況下使用 Fmoc-DMeAsp(OtBu)-OH (CAS-1799443-40-5；來自 ChemPep, Wellington, Florida, USA)。替代地，藉由樹脂結合 DAsp 殘基之 N-甲基化根據下文描述之程序完成將 DMeAsp 併入至肽主鏈中。以相同方式，可藉由對應非甲基化樹脂結合胺基酸殘基之 N-甲基化來併入其他 N-甲基化胺基酸殘基，諸如 N-甲基-1-萘基丙胺酸 (Me1Nal) 及 N-甲基-2-萘基丙胺酸 (Me2Nal)。

樹脂結合胺基酸 DAsp 之 N-甲基化

【0225】 樹脂結合胺基酸經由中間物 2-硝基苯磺醯胺之甲基化先前報導：S.C. Miller, T.S. Scanlan, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (9), 2301-2302 (1997)。替代地，中間物 2-硝基苯磺醯胺之甲基化可藉由光延反應完成，如 J. Chatterjee 等人, *Acc. Chem. Res.*, 41(10), 1331-1342 (2008)報導。以下程序為 Miller 及 Scanlan 報導之程序的經修改版本。

【0226】 在 5 ml 塑膠反應器 (具有內部玻璃料之 5 ml 塑膠針筒，在反應期間塞住出口) 中，將含有 N 端 Fmoc-DAsp(OtBu)之肽樹脂 (0.1 mmol，

藉由偶合 Fmoc-DAsp(OtBu)-OH 至肽樹脂獲得) 與於 NMP 中之 20% 哌啶一起震盪 20 分鐘, 隨後瀝乾且用 NMP 及 DCM 反覆洗滌。向樹脂中添加 2,4,6-三甲基吡啶 (0.171 ml, 1.28 mmol) 於 DCM (1 ml) 中之溶液, 接著添加 2-硝基苯磺醯氯 (0.171 g, 0.77 mmol) 於 DCM (1.5 ml) 中之溶液。將反應器加蓋且震盪 1 小時。用 NMP/DCM 1:1 (5×4 ml) 洗滌樹脂。向樹脂中添加 4-硝基苯磺酸甲酯 (261 mg, 1.2 mmol) 於 NMP (2 ml) 中之溶液, 接著添加 DBU (0.119 ml, 0.8 mmol)。將反應器加蓋且震盪 1 小時。瀝乾樹脂且用 NMP (3×2 ml)、THF (3×2 ml) 及 NMP (2×2 ml) 洗滌。向樹脂中添加 NMP (2 ml)、2-巰基乙醇 (0.070 ml, 1.0 mmol) 及 DBU (0.112 ml, 0.75 mmol)。將反應器加蓋且震盪 1 小時。瀝乾樹脂 (黃色濾液) 且用 THF (5×2 ml) 洗滌, 得到具有 N 端 D-N-甲基-Asp(OtBu)-之樹脂, 其準備用於進一步肽伸長。

連接子與脂肪酸衍生物之附接

【0227】 附接至肽主鏈之 N 端 (亦即式 I 之 P-L 部分) 之側鏈, 諸如 17-羧基十七醯基-gGlu-Ado-Ado (亦即[化學式 1, 其中 x 為 16])-[呈 L-形式之化學式 2]-[化學式 3a]-[化學式 3a]), 及類似取代基, 可藉由如上文所描述之 SPPS, 藉由使用適合保護之建構嵌段引入, 該等建構嵌段諸如 (但不限於) Fmoc-8-胺基-3,6-二氧雜辛酸 (Fmoc-Ado-OH)、Fmoc-Glu-OtBu、十八烷二酸單-第三丁酯及十六烷二酸單-第三丁酯。烷二酸單-第三丁酯可藉由報導之文獻方法製備, 例如藉由使對應烷二酸與 N,N-二甲基甲醯胺二-第三丁基縮醛在甲苯中回流接著層析純化, 或藉由使烷二酸與 Boc-酸酐、DMAP 及第三丁醇在甲苯中回流接著處理、洗滌、二氧化矽過濾及結晶。

【0228】 替代地, P-L 側鏈可單獨地以其 C 端羧酸形式製備且隨後用

偶合劑活化得到醯化劑，例如 N-羥基丁二醯亞胺酯 (NHS 酯)。此醯化劑可用於藉由形成醯胺鍵使側鏈附接至中間物 CCK 肽，例如至 CCK 肽之 N 端。可使用 WO 2009/083549 A1 中描述之方法實現側鏈與中間物肽之附接以及側鏈自身之製備。

自樹脂之裂解及側鏈去除保護基

【0229】 在完成固相肽合成之後，樹脂充分用 DCM 洗滌。用由 TFA/TIPS/水 95:2.5:2.5 組成之裂解混合物震盪樹脂 1-2.5 小時。過濾混合物且收集濾液。用過量乙醚沈澱肽，藉由離心或過濾收集，用乙醚洗滌且藉由離心收集。

自 Tyr(SO₃-新戊基)移除新戊基

【0230】 用乙腈 (7.5 ml) 與 2 M 乙酸銨水溶液 (7.5 ml) 之混合物處理含有新戊基保護之 sTyr 殘基的粗肽 (在 SPPS、TFA-裂解及乙醚沈澱之後自 0.1 mmol 樹脂獲得)，產生兩個液相。在 55°C 下攪拌混合物隔夜。隨後藉由 HPLC，如下文所描述分離去除保護基之肽。

將三氯乙基 (TCE) 自 Phe(4-磺基甲基-TCE)移除

【0231】 將含有 TCE 保護之 Phe(4-磺基甲基)殘基的粗肽 (在 SPPS、TFA-裂解及乙醚沈澱之後自 0.1 mmol 樹脂獲得) 溶解於乙酸 (3 ml) 中。在具有電磁攪拌器之單獨試管中，用 1 M HCl 水溶液 (2 ml) 處理鋅粉 (80.5 mg, 1.23 mmol)。使攪拌鋅懸浮液升溫片刻，引起適度氣體釋放。停止攪拌且藉助於針筒移除液相。向所得剛活化之鋅粉中添加肽乙酸溶液，引起弱氣體釋放。攪拌混合物隔夜。藉由過濾或傾析移除剩餘固體。將所得溶液小心地滴至 Na₂CO₃/NaHCO₃ (1:1) 於水 (10 ml) 及乙腈 (7.5 ml) 中之溶液

中。藉由小心添加 26% NH_3 水溶液將所得溶液之 pH 調節至 7.4 至 7.8。隨後藉由 HPLC，如下文所描述分離去除保護基之肽。

【0232】 對於一些本發明化合物，如下使用經修改之程序。將含有 TCE 保護之 Phe(4-磺基甲基)殘基的粗肽（在 SPPS、TFA-裂解及乙醚沈澱之後自 0.1 mmol 樹脂獲得）溶解於乙酸（2.25 ml）中。在具有電磁攪拌器之單獨試管中，用 2 ml 1 M HCl 水溶液攪拌鋅粉（81 mg，1.24 mmol）5 分鐘，引起適度氣體釋放。藉助於針筒移除液相。向所得剛活化之鋅粉中添加於乙酸中之肽溶液。添加乙酸銨（15 mg，0.2 mmol）於水（0.75 ml）中之溶液。攪拌所得混合物 1 小時。在 1 小時之後混合物之 LCMS 分析指示完成之 TCE 移除。用水（20 ml）及乙腈（7 ml）處理反應混合物。用 26% NH_3 水溶液（大約 5 ml）將 pH 調節至 7.6。用水稀釋所得溶液得到 100 ml 之總體積，且隨後如下文所描述藉由製備型 HPLC 純化。

純化及定量

【0233】 藉由逆相製備型 HPLC（Waters Deltaprep 4000）在含有 C18-矽膠之管柱上純化溶解於中性乙酸銨水溶液及乙腈中之粗去除保護基之肽。在乙腈於含有 0.01 M 乙酸銨之水中之增加之梯度下進行洗提。藉由分析型 UPLC 或 LCMS 檢查相關洗提份。混合含有純靶肽之洗提份且用水稀釋。分析（HPLC、LCMS）所得溶液且使用化學發光氮特定 HPLC 偵測器（Antek 8060 HPLC-CLND）將產物定量。將產物分配至玻璃瓶中。用 Millipore 玻璃纖維預濾器將小瓶加蓋。凍乾得到呈白色固體狀之肽銨鹽。

將肽銨鹽轉化成鈉鹽

【0234】 視需要，肽鈉鹽可例如藉由以下程序自其對應銨鹽獲得。首

先用異丙醇/水 9:1 (90 ml) 洗滌 Waters 「Sep-Pak C18 35cc-10 g」 逆相濾筒且隨後用含 0.2 M NaCl 之水/乙腈 9:1 (90 ml) 洗滌。將肽銨鹽 (500 mg) 溶解於水/乙腈 9:1 (90 ml) 中之 0.2 M NaCl 溶液中，且藉由添加 1 M NaOH 水溶液之小等分試樣將 pH 調節至 7.5。將所得肽-NaCl 溶液緩慢裝載至濾筒上且以 20 ml 洗提份形式收集所得洗提液。用 0.2 M NaCl 於水/乙腈 9:1 中之溶液 (60 ml；在使用之前 pH 用 NaOH 水溶液調節至 7.5) 洗滌濾筒且隨後用水 (60 ml) 洗滌，且以 20 ml 洗提份形式收集所得洗提液。用乙腈/水 7:3 (60 ml) 洗提肽且以 20 ml 洗提份形式收集洗提液。藉由 UPLC 及 LCMS 分析相關洗提份。凍乾含有純肽之洗提份得到肽鈉鹽。

偵測及特性化之方法

LCMS 方法「LCMS31」：

系統	系統：Waters Acquity UPLC SQD 2000 管柱：Acquity UPLC BEH 1,7 μ C18 100 Å 2,1 × 50 mm 偵測器：UV: PDA , SQD 2000
偵測器設置	電離方法：電噴霧，陽離子 掃描範圍：100-1500 錐電壓(Cone Voltage)：25 V 掃描時間 0,5
條件	線性梯度：10%至 90% B 梯度運行時間：9 分鐘 總運行時間：10 分鐘 流動速率：0.3 ml/min 管柱溫度：40°C PDA：210-400 nm
洗提劑	溶劑 A：99.9%水、0.1% TFA 溶劑 B：99.9%乙腈、0.1% TFA

LCMS 方法「LCMS34」：

系統	LC 系統：Waters Acquity UPLC H 類 管柱：Waters Acquity BEH , C-18 , 1.7 μ m , 2.1 mm × 50 mm 偵測器：Waters Xevo G2-XS QTof
偵測器設置	電離方法：電噴霧，陽離子模式 掃描範圍：50 - 4000 amu 操作模式：MS 解析模式

	電壓：毛細管 3.00 kV 樣品錐 80 V 源 60 V 溫度：源 150°C 去溶劑化 500°C 掃描時間 0.500 s 內掃描延遲： 0.014 s
條件	線性梯度：5%至 95%溶劑 B，90%至 0%溶劑 A，5%溶劑 C 梯度運行時間：4.0 分鐘 總運行時間：7.0 分鐘 流動速率：0.4 ml/min 管柱溫度：40°C
洗提劑	溶劑 A：99.90%水、0.1%甲酸 溶劑 B：99.90%乙腈、0.1%甲酸 溶劑 C：99.99%水、0.01% TFA

LCMS 方法「LCMS01-neg」：

系統	LC 系統：Waters Acquity UPLC 管柱：Waters Acquity UPLC BEH，C-18，1.7 μ m，2.1mm $\times$ 50mm 偵測器：Waters (Micromass) LCT Premier XE
偵測器設置	電離方法：電噴霧，陰離子模式 掃描範圍：500 - 2000 amu 錐電壓：50 V 掃描時間 1 內掃描延遲：0.0
條件	線性梯度：5%至 95% B 梯度運行時間：4.0 分鐘 總運行時間：7.0 分鐘 流動速率：0.4 ml/min 管柱溫度：40°C
洗提劑	溶劑 A：99.9%水、0.1%甲酸 溶劑 B：99.9%乙腈、0.1%甲酸

UPLC 方法「UPLC17」：

系統	系統：Waters Acquity UPLC 系統 管柱：ACQUITY UPLC BEH Shield RP18，1.7 μ m，2.1 mm $\times$ 150 mm 管柱 偵測器：Waters Acquity TUV 偵測器
偵測器設置	214nm 及 254nm
條件	階段梯度：10-20% B 歷經 3 分鐘，隨後 20-80% B 歷經 17 分鐘，隨後 80-90% B 歷經 1 分鐘 階段梯度運行時間：21 分鐘 總運行時間：26 分鐘 流動速率：0.40 ml/min，固定 管柱溫度：60°C
洗提劑	溶劑 A：0.2 M 硫酸鈉、0.02 M 磷酸氫二鈉、0.02 M 磷酸二氫鈉、90% 水及 10%乙腈，pH 7.2

溶劑 B：70%乙腈、30%水

UPLC 方法「UPLC60」：

系統	系統：Waters Acquity UPLC 系統（使用相同類型之不同儀器） 管柱：ACQUITY UPLC BEH Shield RP18，1.7 um，2.1 mm × 150 mm 管柱 偵測器：Waters Acquity TUV 偵測器
偵測器設置	214 nm
條件	階段梯度：10-20% B 歷經 3 分鐘，隨後 20-50% B 歷經 17 分鐘，隨後 50-80% B 歷經 1 分鐘 階段梯度運行時間：21 分鐘 總運行時間：26 分鐘 流動速率：0.40 ml/min，固定 管柱溫度：60℃
洗提劑	溶劑 A：20 mM 硫酸鈉、2 mM 磷酸氫二鈉、2 mM 磷酸二氫鈉、90%水及 10%乙腈，pH 7.2 溶劑 B：70%乙腈、30%水

UPLC 方法「UPLC61」：

系統	系統：Waters Acquity UPLC 系統（使用相同類型之不同儀器） 管柱：ACQUITY UPLC BEH Shield RP18，1.7 um，2.1 mm × 150 mm 管柱 偵測器：Waters Acquity TUV 偵測器
偵測器設置	214nm 及 254nm
條件	階段梯度：10-20% B 歷經 3 分鐘，隨後 20-80% B 歷經 17 分鐘，隨後 80-90% B 歷經 1 分鐘 階段梯度運行時間：21 分鐘 總運行時間：26 分鐘 流動速率：0.40 ml/min，固定 管柱溫度：60℃
洗提劑	溶劑 A：20 mM 硫酸鈉、2 mM 磷酸氫二鈉、2 mM 磷酸二氫鈉、90%水及 10%乙腈，pH 7.2 溶劑 B：70%乙腈、30%水

本發明之實施例化合物

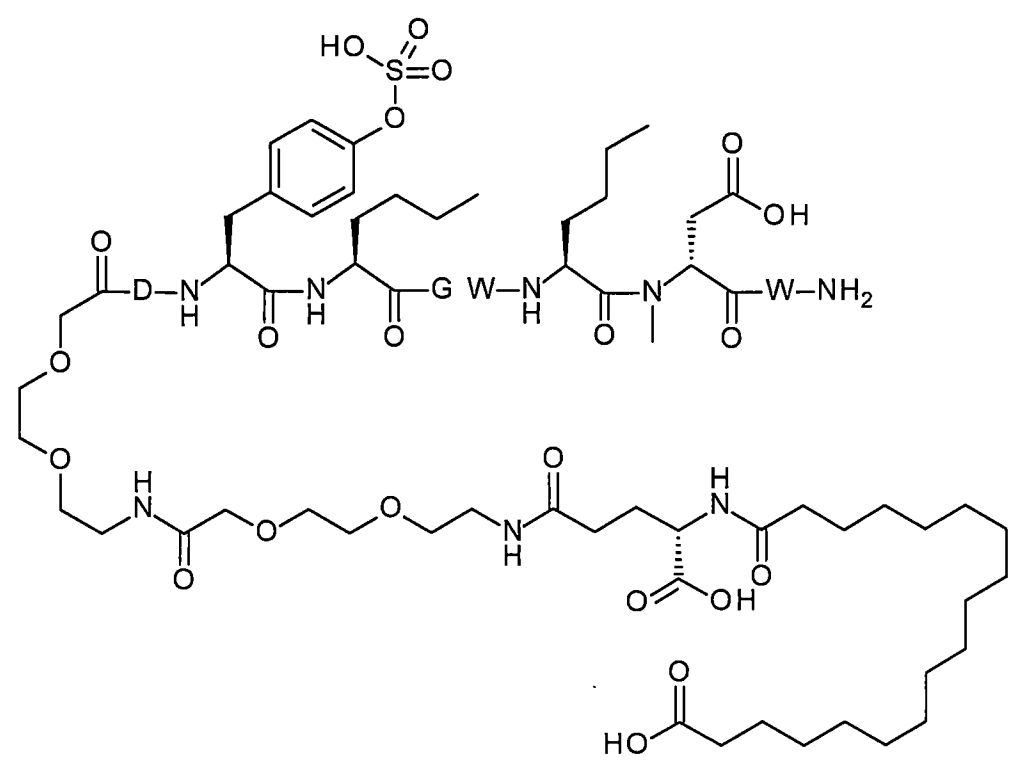
【0235】 使用目前先進技術方法合成及純化以下實施例化合物。如標題為「實施例化合物之合成、純化及分析之方法」的以上部分中所描述，其經分析且可經合成及純化。

實施例 1

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基

-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Trp-醯胺

化學式 21 :



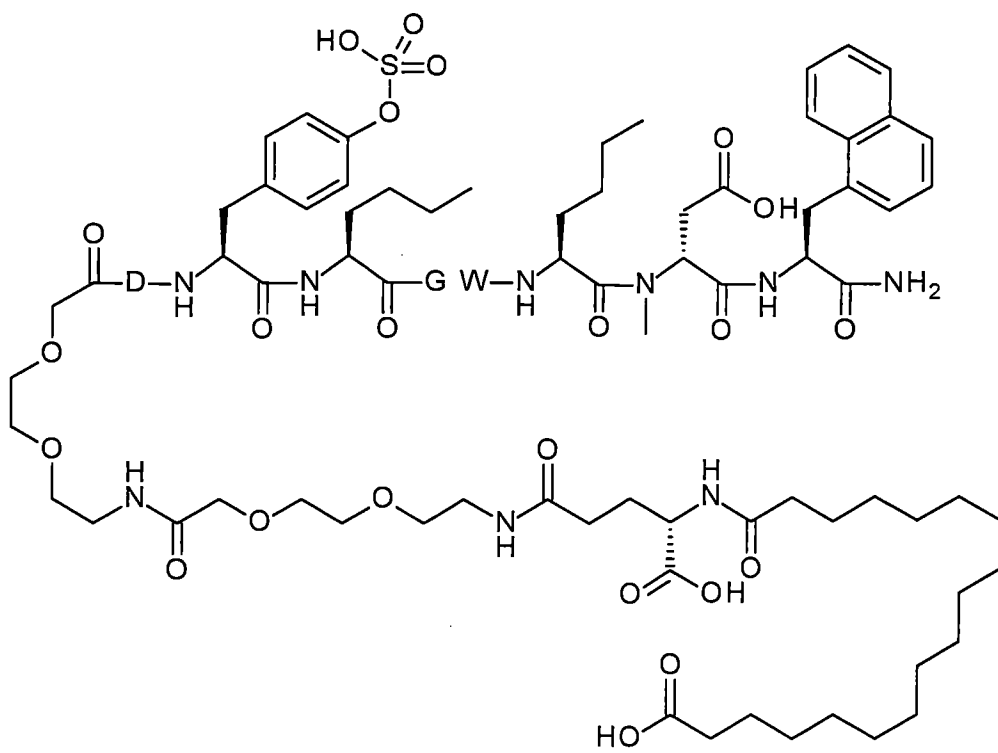
LCMS31 : Rt = 5.6 min ; m/z = 939 (計算值 : (m+2)/2 = 939.1)

UPLC17 : Rt = 8.5 min

實施例 2

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-1Nal-醯胺

化學是 22 :



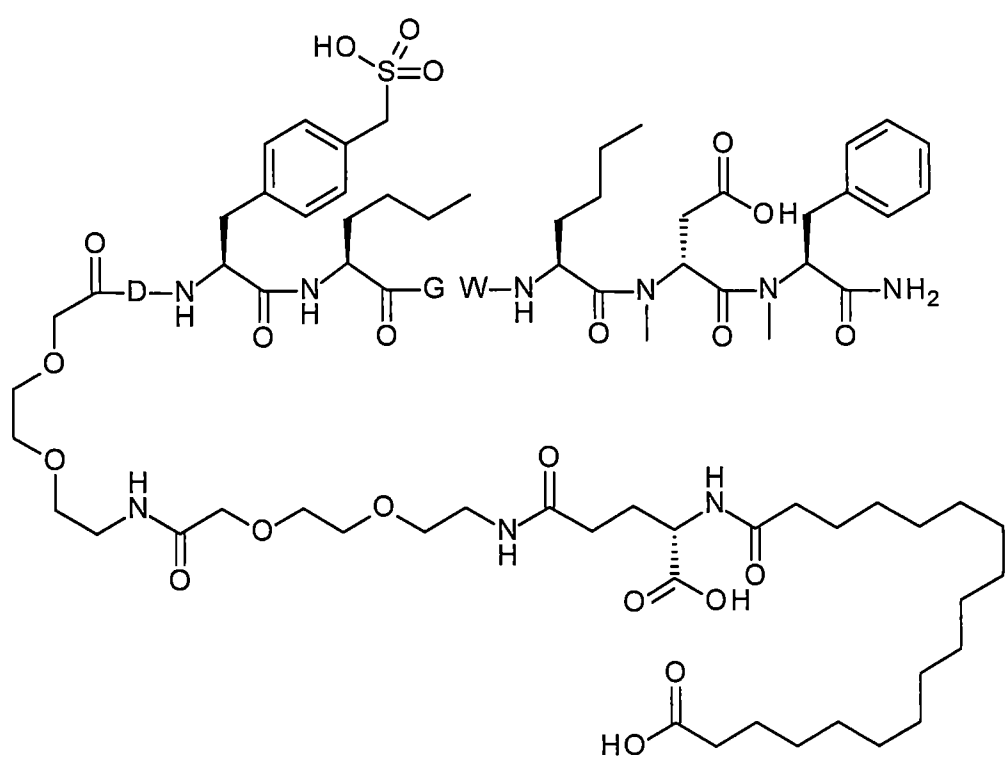
LCMS31 : Rt = 5.9 min ; m/z = 944 (計算値 : (m+2)/2) = 944.6)

UPLC17 : Rt = 9.1 min

實施例 3

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-Phe(4-磺基甲
基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 23 :



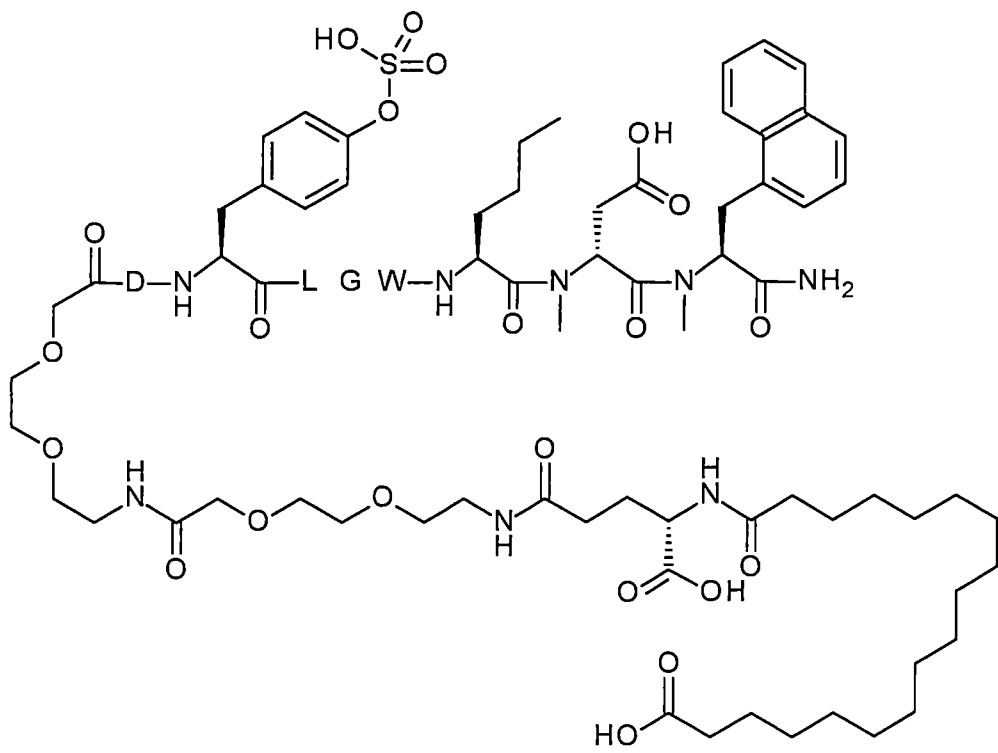
LCMS31 : Rt = 5.8 min ; m/z = 926 (計算値 : (m+2)/2 = 925.6)

UPLC61 : Rt = 7.0 min

實施例 4

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MelNal-醯胺

化學式 24 :



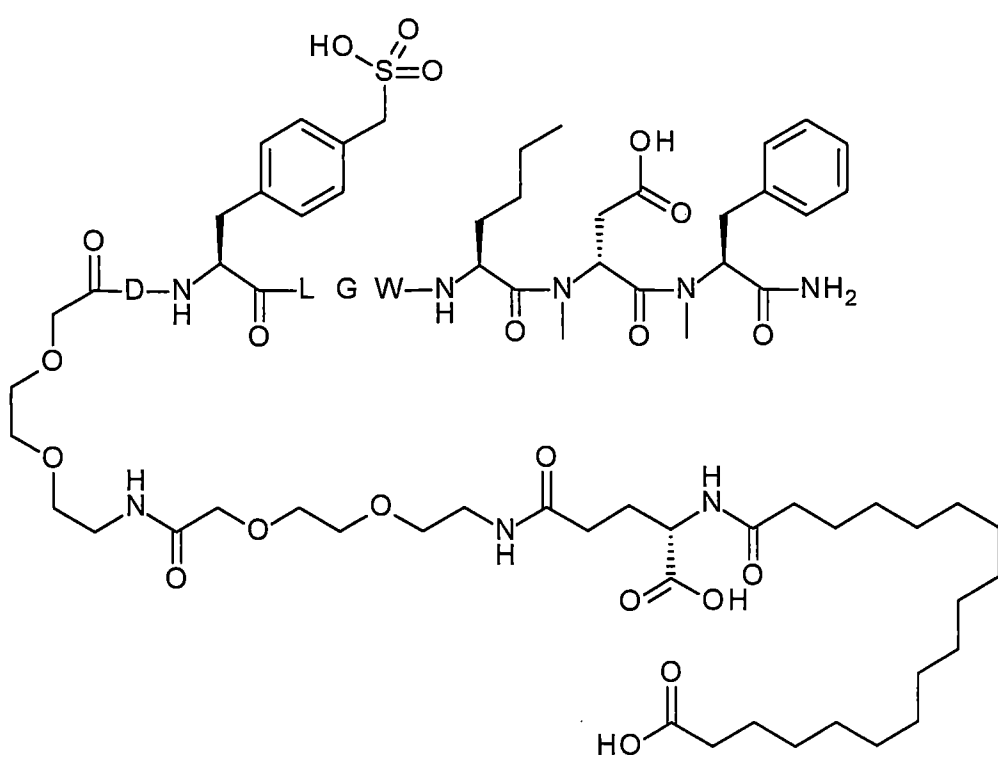
LCMS31 : Rt = 5.9 min ; m/z = 952 (計算値 : (m+2)/2) = 951.6)

UPLC61 : Rt = 7.2 min

實施例 5

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-Phe(4-磺基甲
基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 25 :



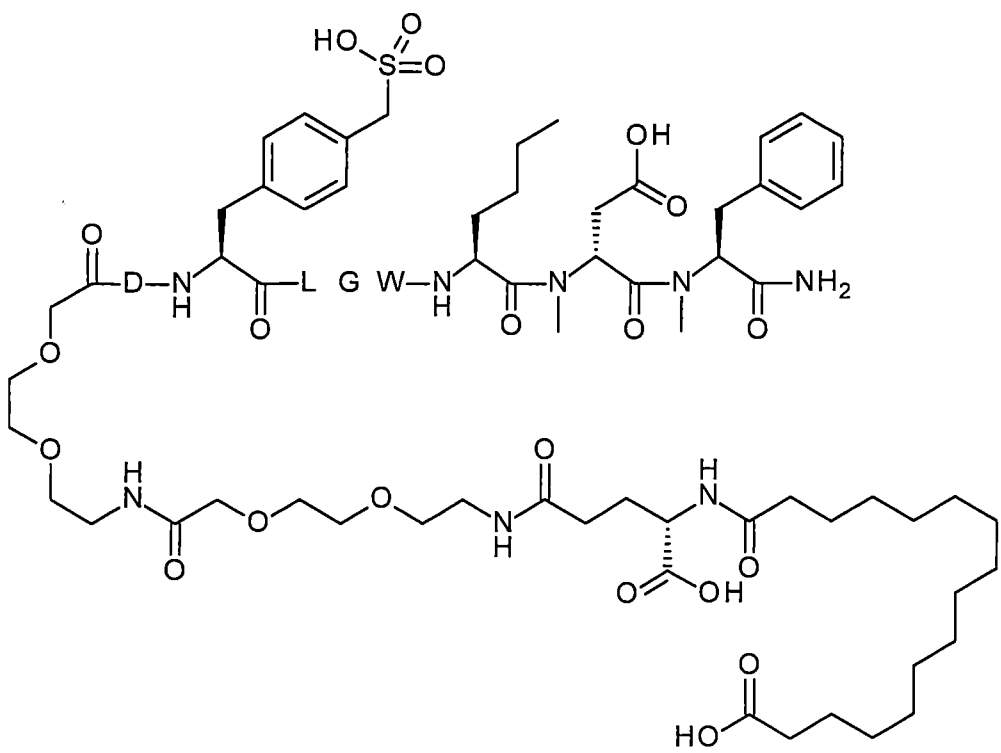
LCMS31 : Rt = 5.7 min ; m/z = 926 (計算値 : (m+2)/2 = 925.6)

UPLC61 : Rt = 6.3 min

實施例 6

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-Phe(4-磺基甲
基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 26 :



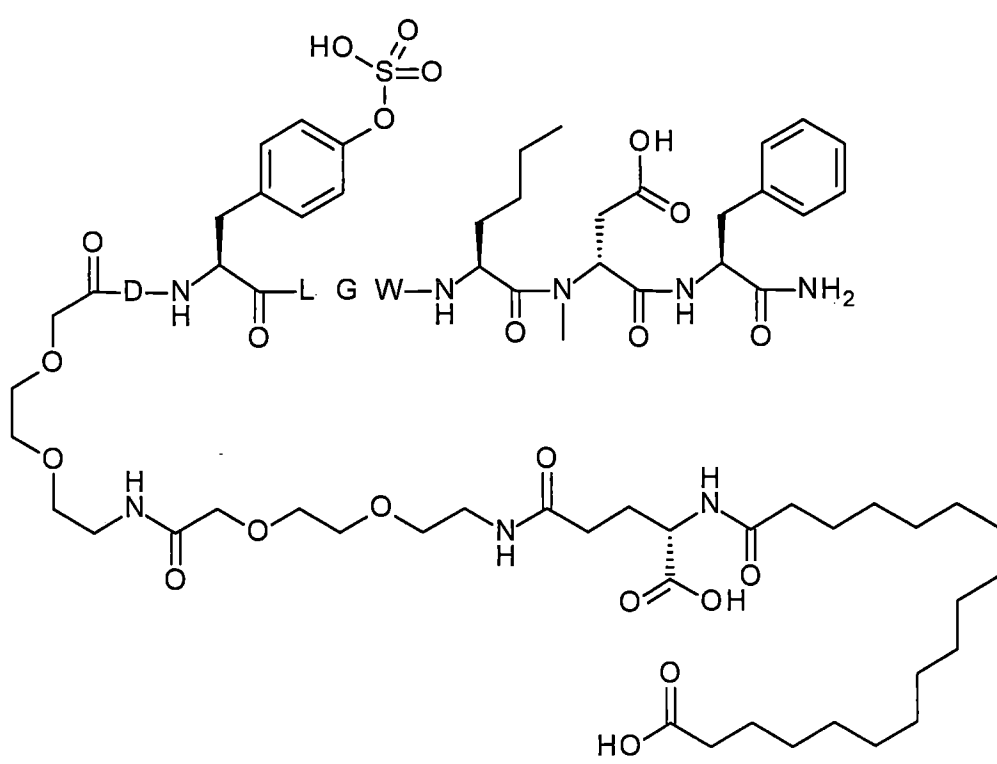
LCMS31 : Rt = 5.2 min ; m/z = 911 (計算値 : (m+2)/2 = 911.5)

UPLC61 : Rt = 5.1 min

實施例 7

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺

化學式 27 :



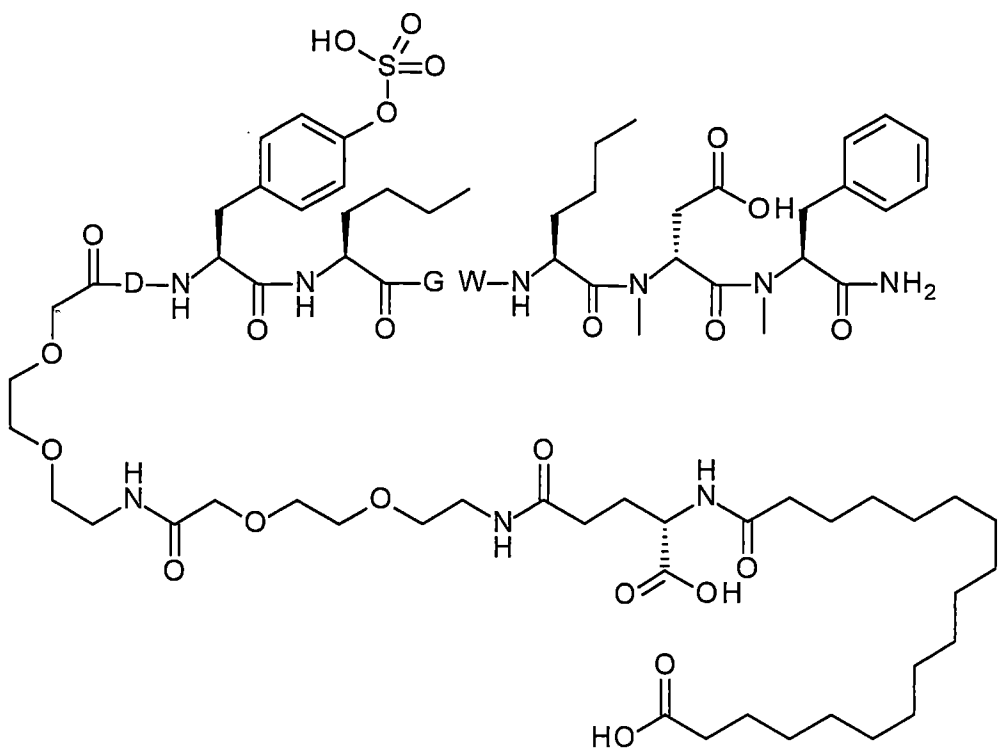
LCMS31 : Rt = 5.7 min ; m/z = 919 (計算値 : (m+2)/2 = 919.5)

UPLC61 : Rt = 6.7 min

實施例 8

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 28 :



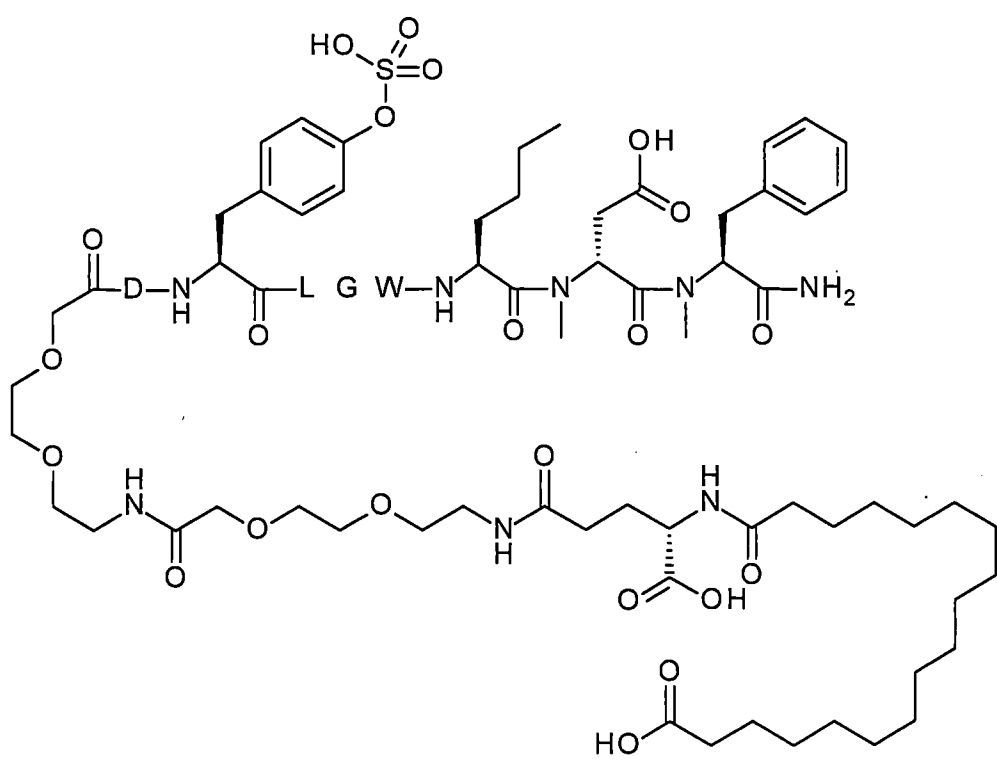
LCMS31 : Rt = 5.9 min ; m/z = 927 (計算値 : (m+2)/2 = 926.6)

UPLC61 : Rt = 7.2 min

實施例 9

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 29 :



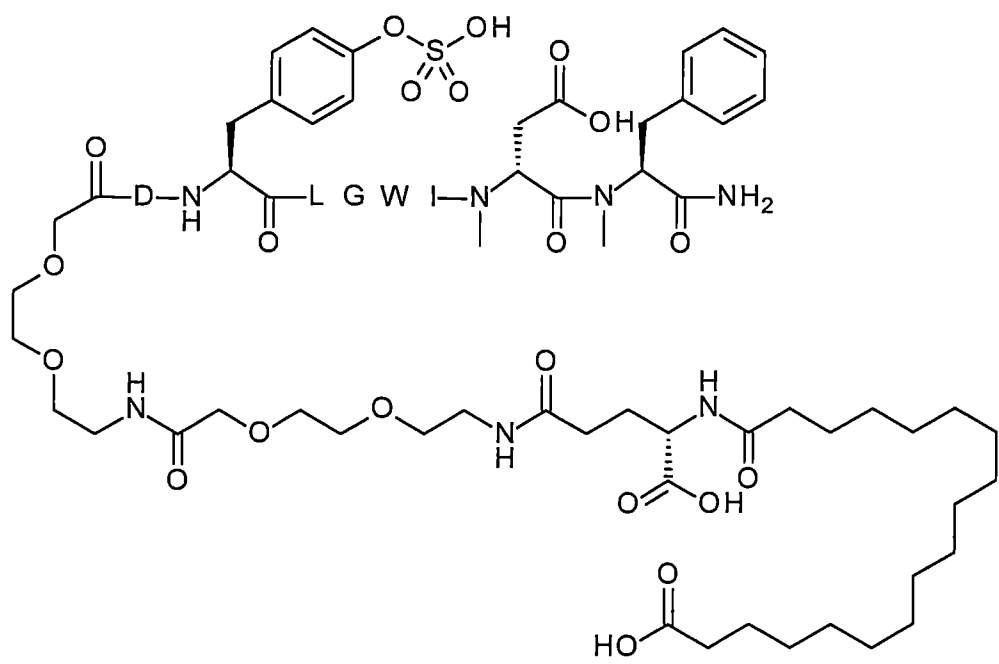
LCMS31 : Rt = 5.9 min ; m/z = 926 (計算値 : (m+2)/2) = 926.6)

UPLC61 : Rt = 7.1 min

實施例 10

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Ile-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 30 :



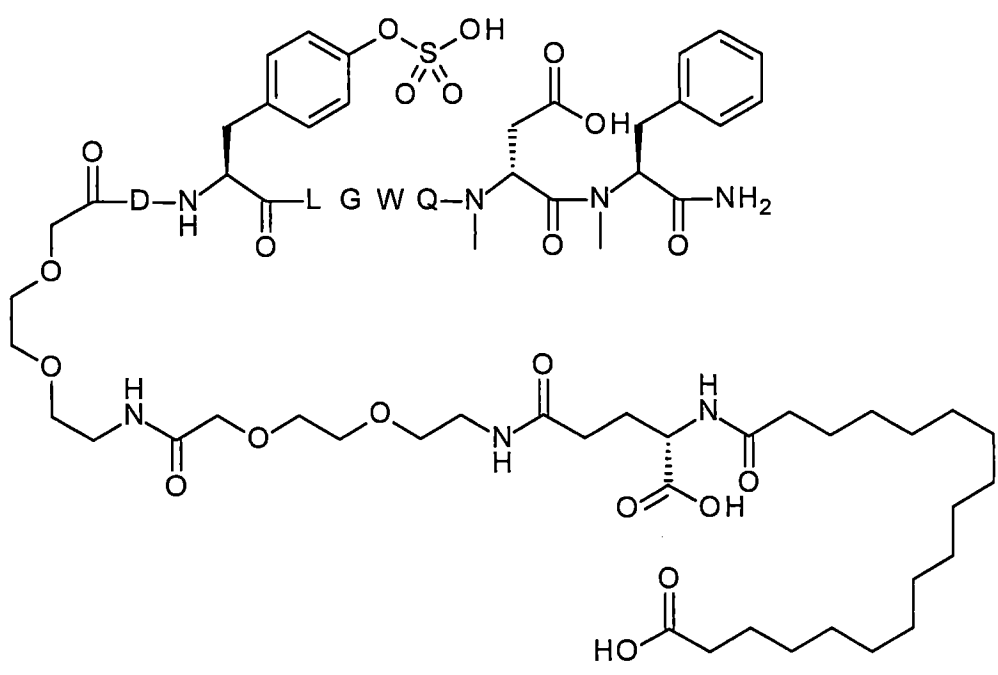
LCMS31 : Rt = 5.6 min ; m/z = 926 (計算値 : (m+2)/2) = 926.6)

UPLC61 : Rt = 6.2 min

實施例 11

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 31 :



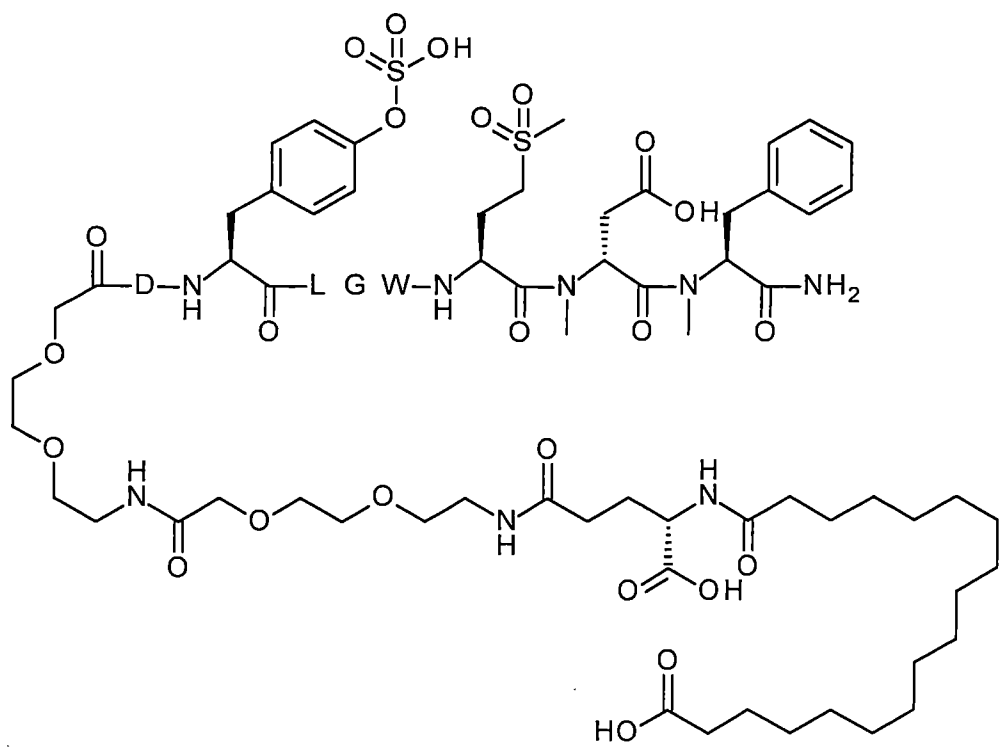
LCMS31 : Rt = 5.2 min ; m/z = 934 (計算値 : (m+2)/2) = 934.0)

UPLC61 : Rt = 5.4 min

實施例 12

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Met(O2)-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 32 :



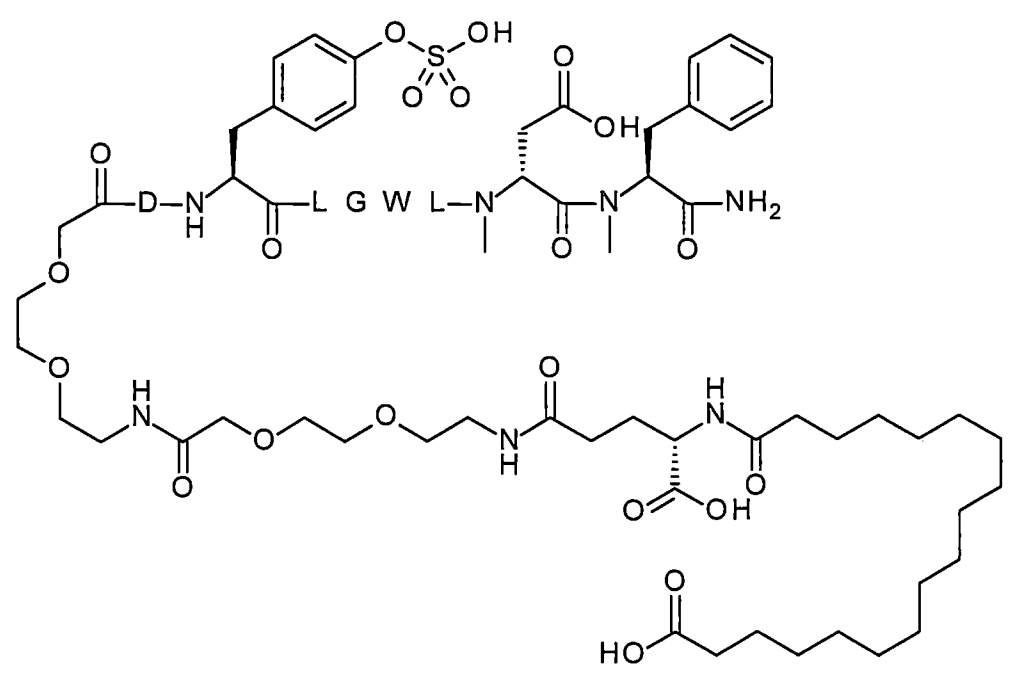
LCMS31 : Rt = 5.4 min ; m/z = 952 (計算値 : (m+2)/2) = 951.6)

UPLC61 : Rt = 5.6 min

實施例 13

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Leu-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 33 :



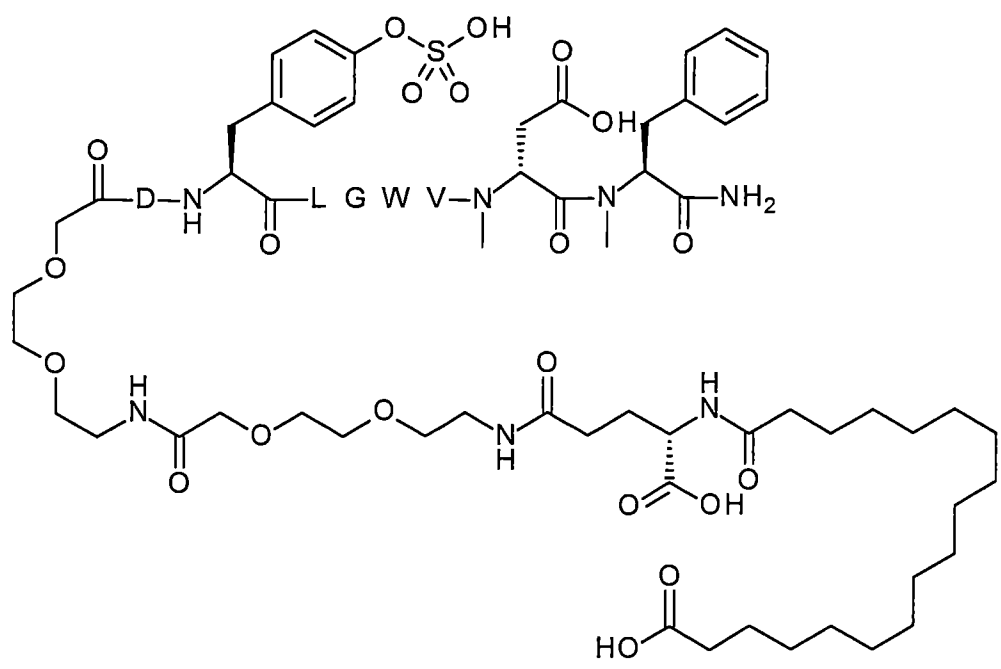
LCMS31 : Rt = 5.6 min ; m/z = 927 (計算値 : (m+2)/2) = 926.6)

UPLC61 : Rt = 6.5 min

實施例 14

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Val-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 34 :



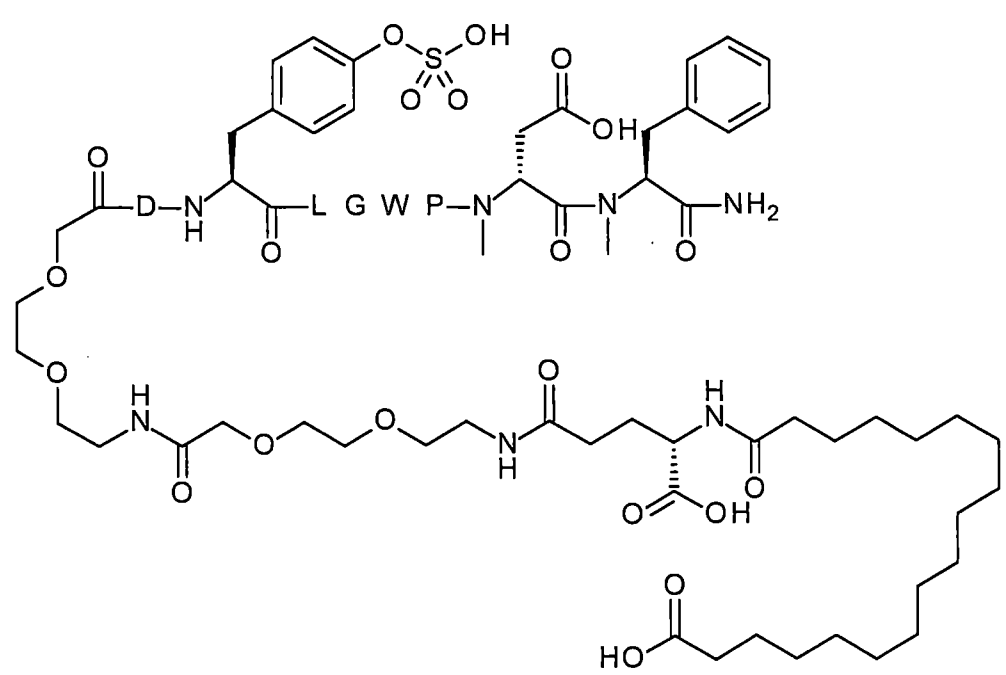
LCMS31 : Rt = 5.5 min ; m/z = 919 (計算値 : (m+2)/2) = 919.5)

UPLC61 : Rt = 7.5 min

實施例 15

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Pro-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 35 :



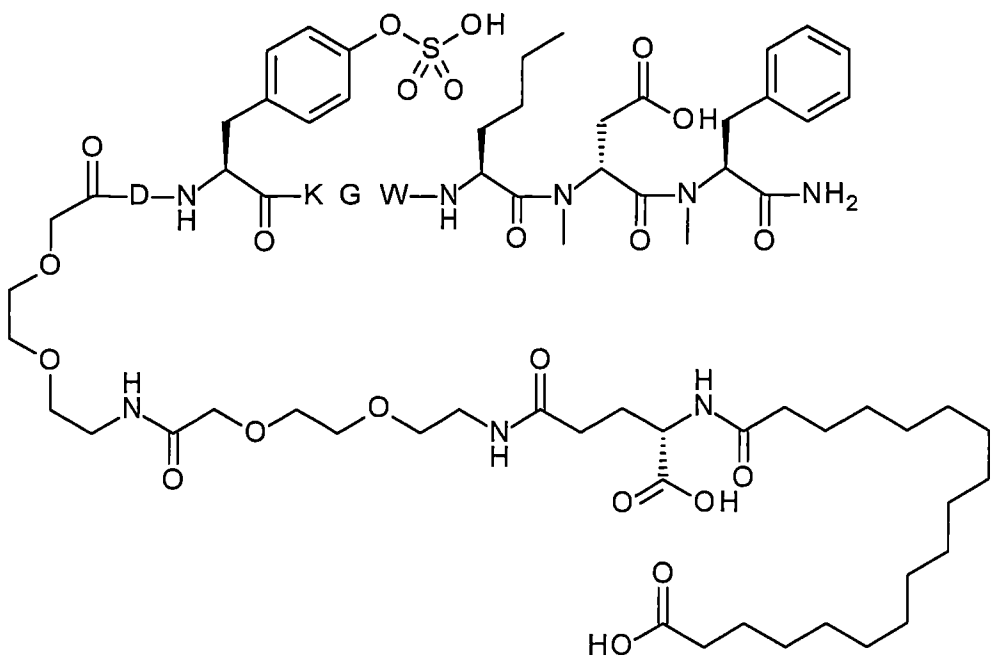
LCMS31 : Rt = 5.4 min ; m/z = 919 (計算値 : (m+2)/2) = 918.5)

UPLC61 : Rt = 7.1 min

實施例 16

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Lys-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 36 :



LCMS31 : Rt = 5.3 min ; m/z = 934 (計算値 : (m+2)/2) = 934.1)

UPLC61 : Rt = 7.7 min

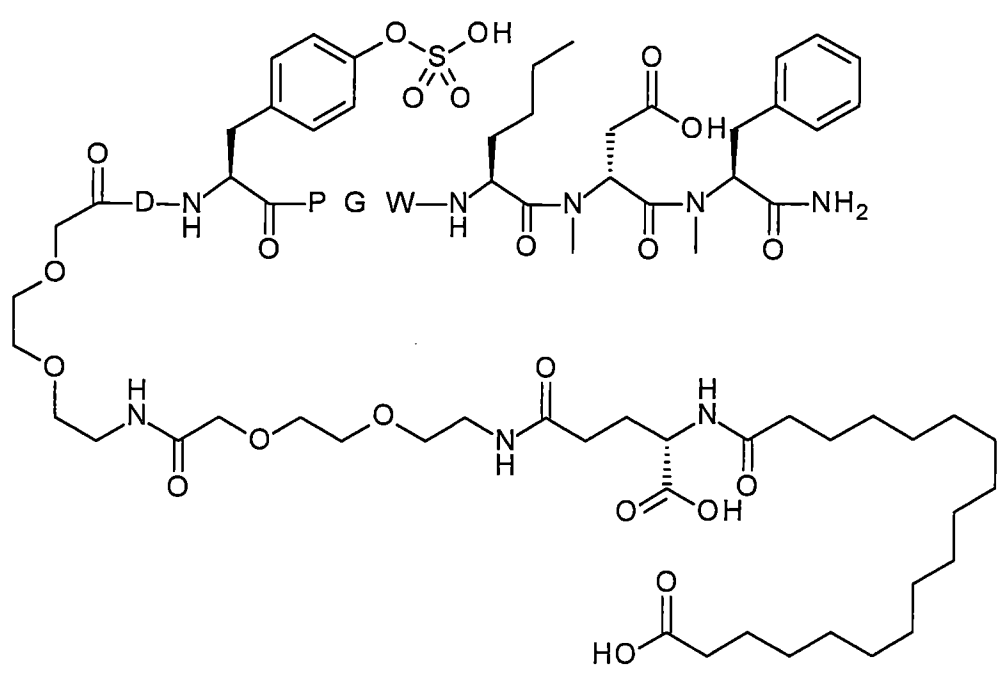
實施例 17

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Arg-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 37 :



—



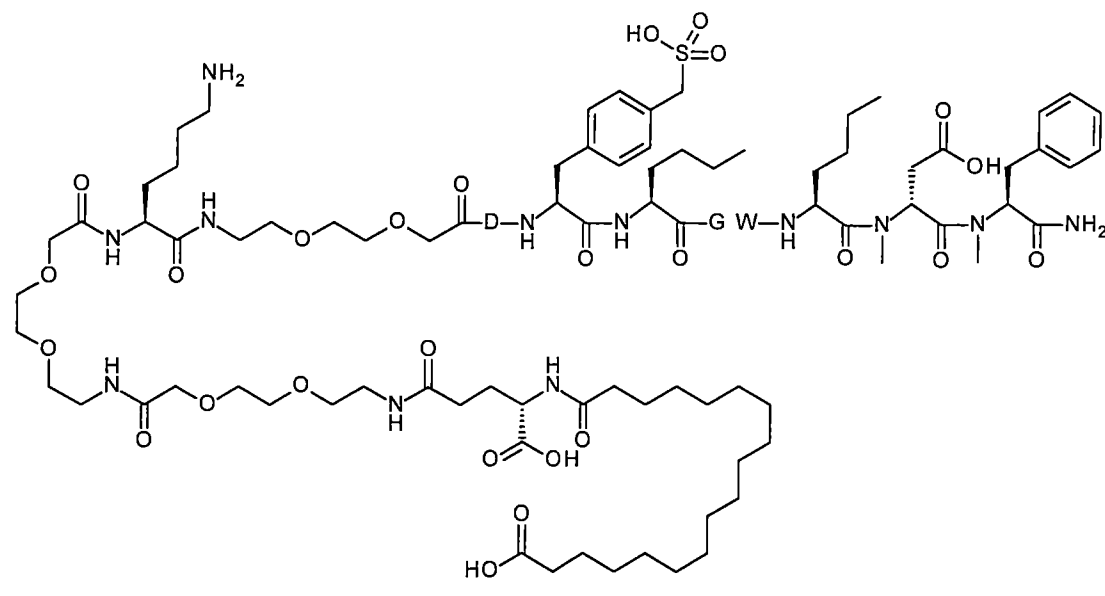
LCMS31 : Rt = 5.4 min ; m/z = 919 (計算値 : (m+2)/2) = 918.5)

UPLC61 : Rt = 7.3 min

實施例 19

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Lys-2-[2-(2-胺基乙氧基)乙
氧基]乙醯基-Asp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 39 :



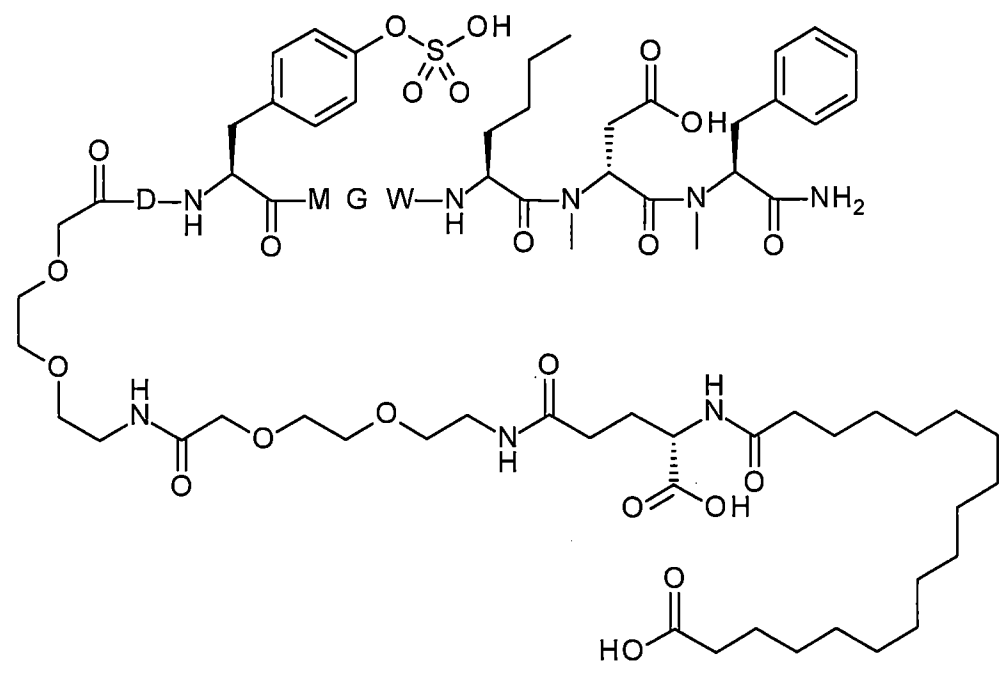
LCMS31 : Rt = 5.4 min ; m/z = 1062 (計算値 : (m+2)/2) = 1062.2)

UPLC61 : Rt = 8.9 min

實施例 20

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 40 :



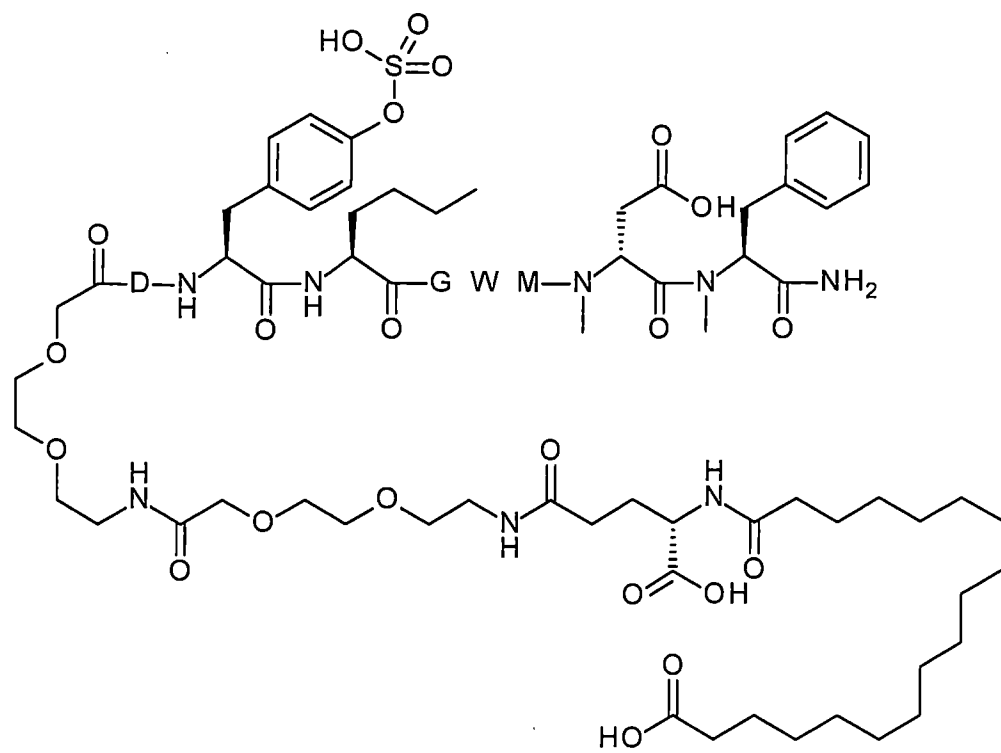
LCMS01-neg : Rt = 4.1 min ; m/z = 1868 (計算値 : (m-1)/1) = 1868.2)

UPLC61 : Rt = 5.6 min

實施例 21

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Met-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 41 :



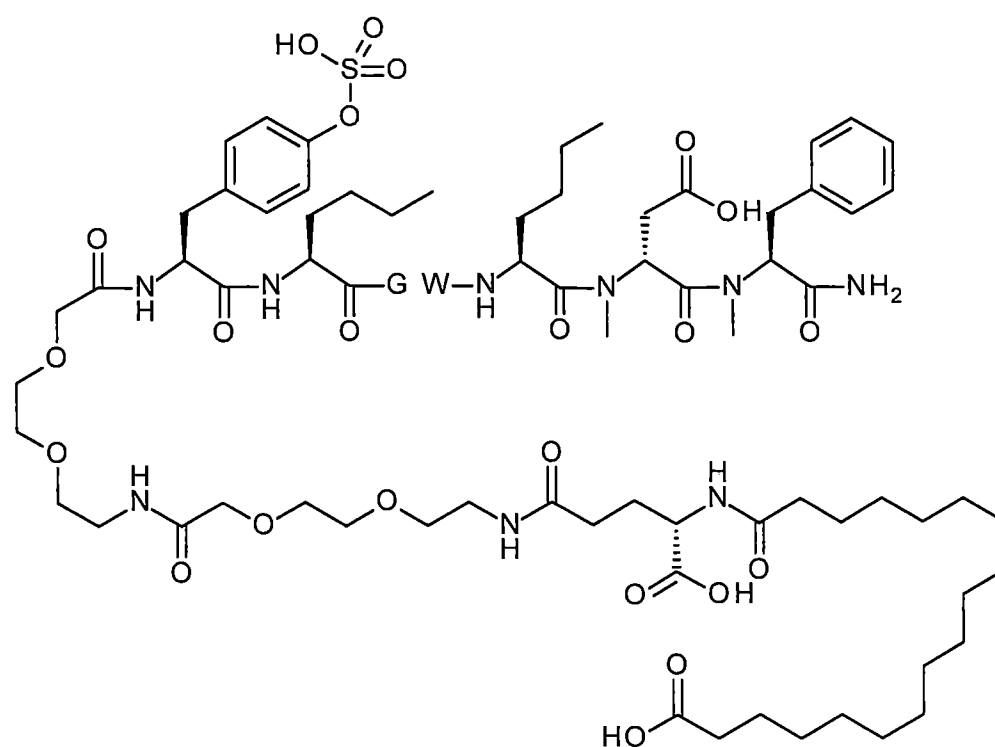
LCMS01-neg : Rt = 3.8 min ; m/z = 1868 (計算値 : (m-1)/1) = 1868.2)

UPLC61 : Rt = 5.7 min

實施例 22

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 42 :



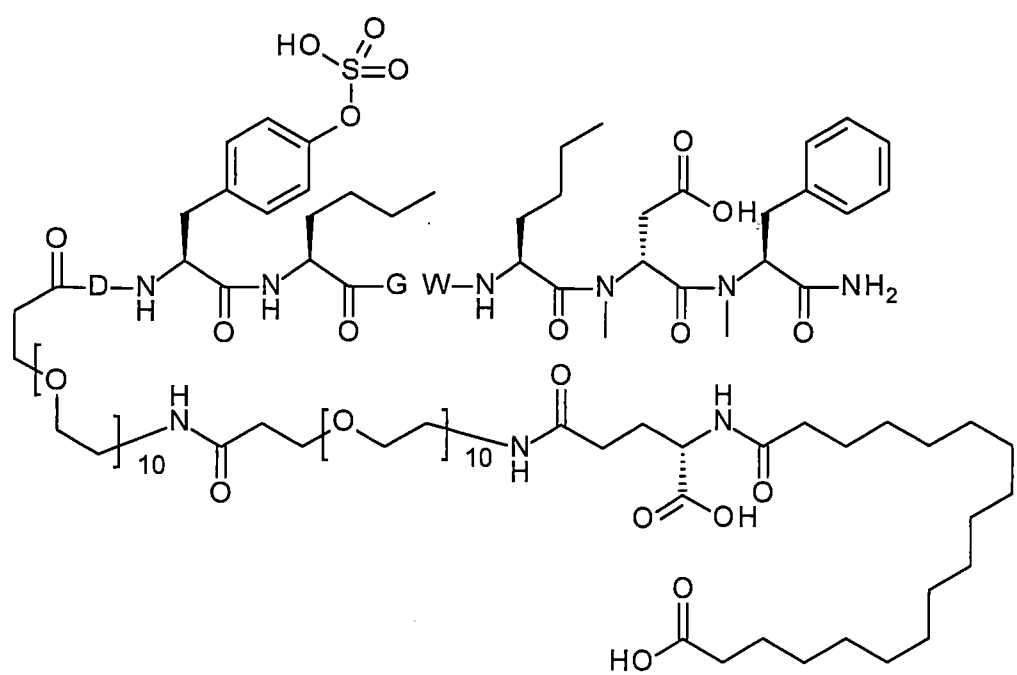
LCMS01-neg : Rt = 4.2 min ; m/z = 1735 (計算値 : (m-1)/1 = 1735.0)

UPLC61 : Rt = 7.5 min

實施例 23

3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[4S)-4-羧基
-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧
基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酯基胺基]乙氧基]乙氧基]乙氧
基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]乙氧基]丙酯基
-Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酯胺

化學式 43：



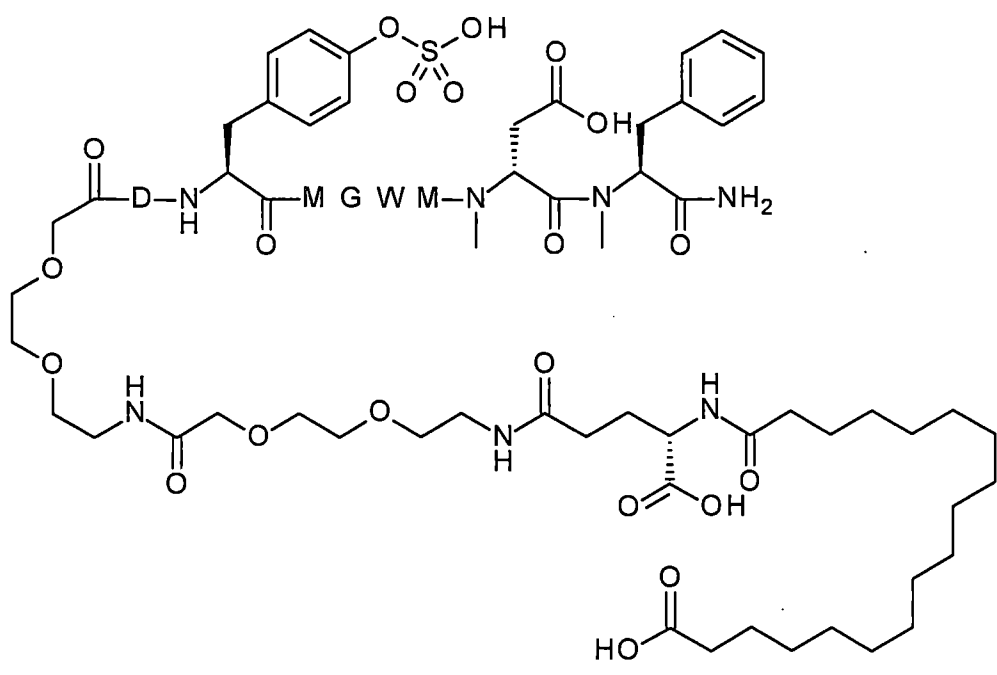
LCMS01-neg : Rt = 3.6 min ; m/z = 1291 (計算値 : (m-2)/2) = 1291.0)

UPLC61 : Rt = 7.6 min

實施例 24

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 44 :



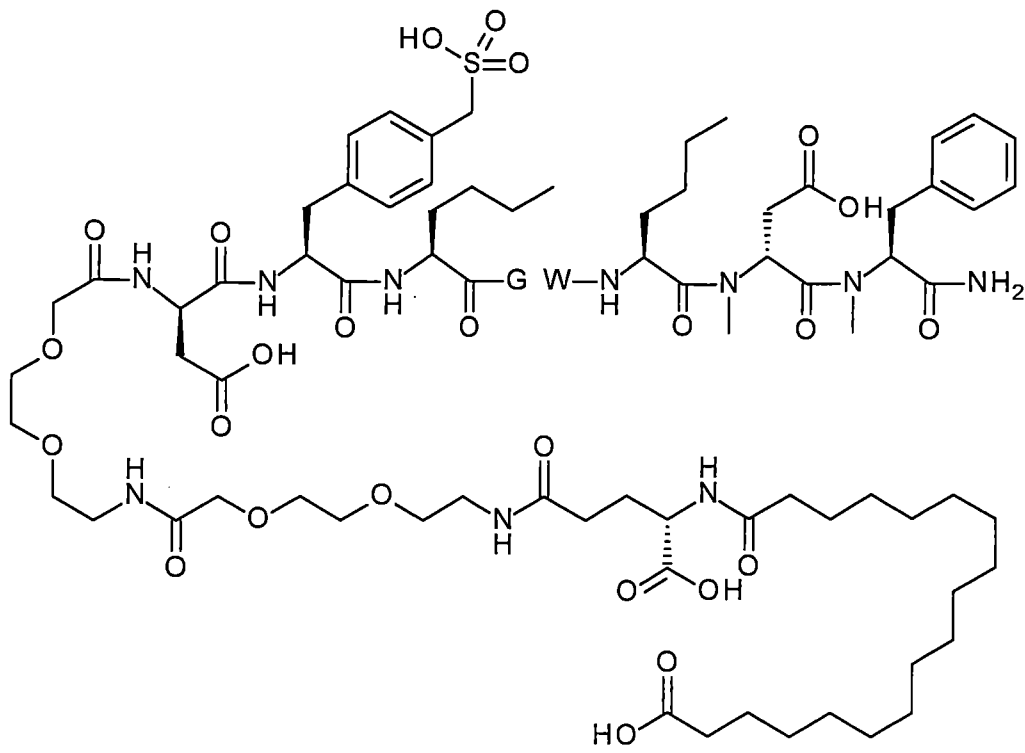
LCMS01-neg : Rt = 3.8 min ; m/z = 1886 (計算値 : (m-1)/1) = 1886.2)

UPLC61 : Rt = 4.8 min

實施例 25

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-DAsp-Phe(4-磺基甲
基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp- MePhe-醯胺

化學式 45 :



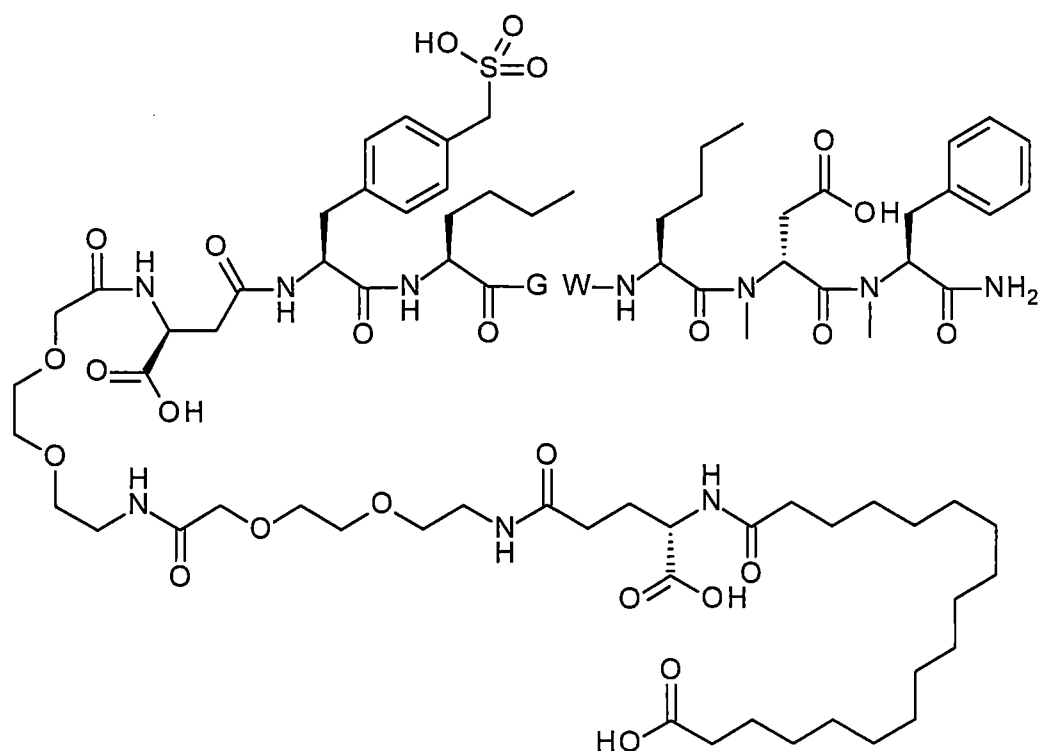
LCMS31 : Rt = 5.5 min ; m/z = 925 (計算値 : (m+2)/2) = 925.6)

UPLC61 : Rt = 7.7 min

實施例 26

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-bAsp-Phe(4-磺基甲
基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp- MePhe-醯胺

化學式 46 :



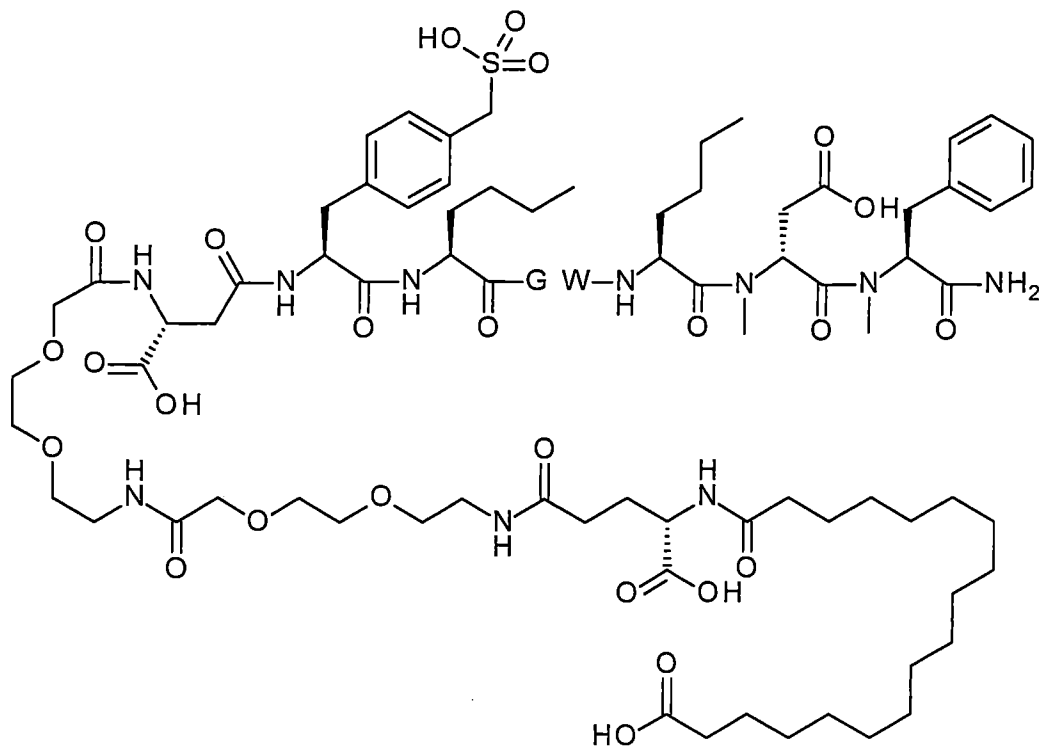
LCMS31 : Rt = 5.5 min ; m/z = 925 (計算値 : (m+2)/2 = 925.6)

UPLC61 : Rt = 7.6 min

實施例 27

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-DbAsp-Phe(4-磺基甲
基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp- MePhe-醯胺

化學式 47 :



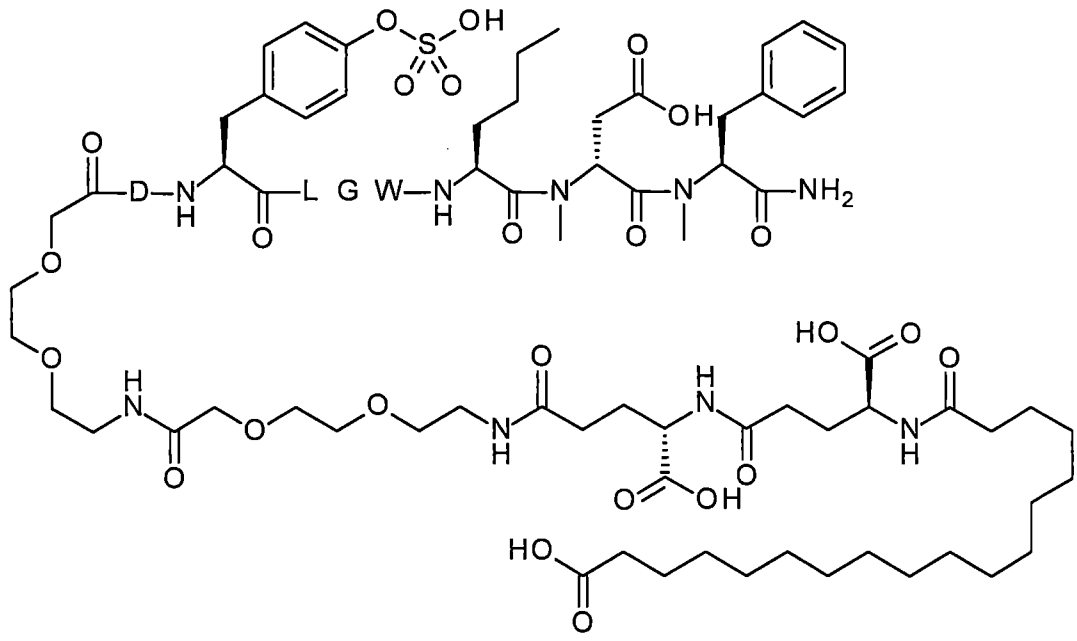
LCMS31 : Rt = 5.5 min ; m/z = 925 (計算値 : (m+2)/2) = 925.6)

UPLC61 : Rt = 7.7 min

實施例 28

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp- Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 48 :



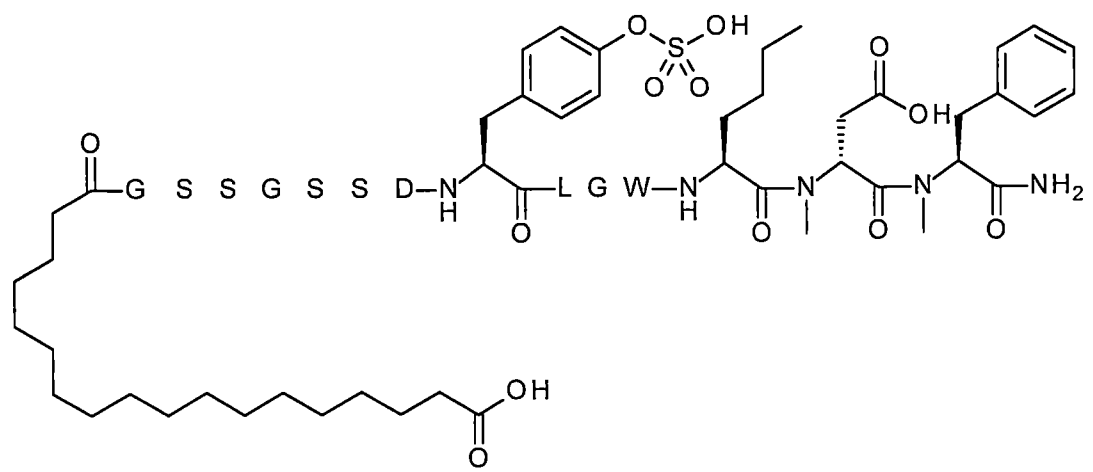
LCMS31 : Rt = 5.4 min ; m/z = 991 (計算値 : (m+2)/2) = 991.1)

UPLC61 : Rt = 7.0 min

實施例 29

17- 羧基十七醯基 -Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 49 :



LCMS31 : Rt = 5.4 min ; m/z = 948 (計算値 : (m+2)/2) = 948.1)

UPLC61 : Rt = 9.2 min

實施例 30



1

1

1

1

1



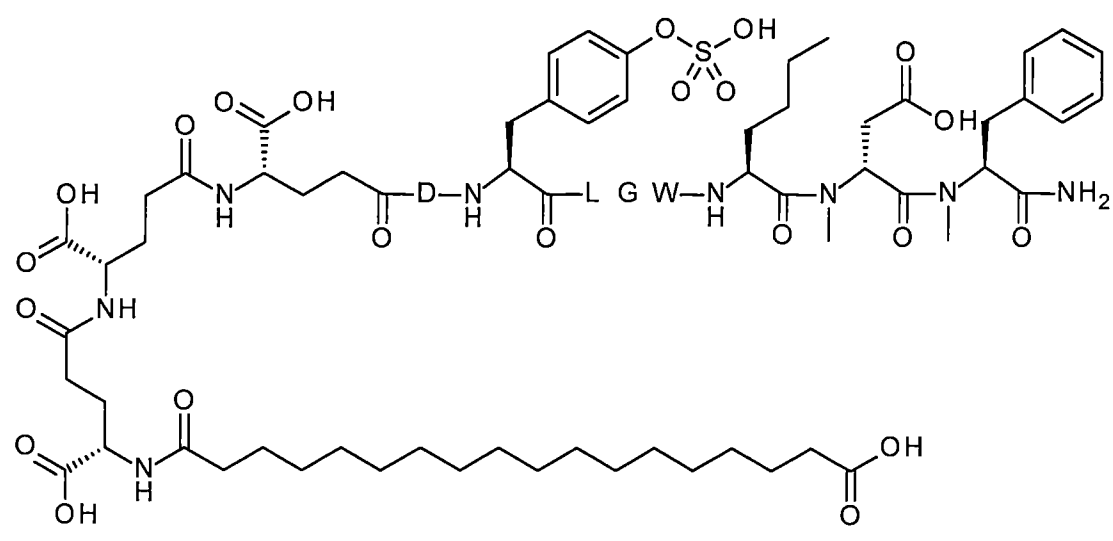
LCMS31 : Rt = 5.5 min ; m/z = 991 (計算値 : (m+2)/2) = 991.1)

UPLC61 : Rt = 6.3 min

實施例 33

17- 羧基十七醯基 -gGlu-gGlu-gGlu-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-
Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 53 :



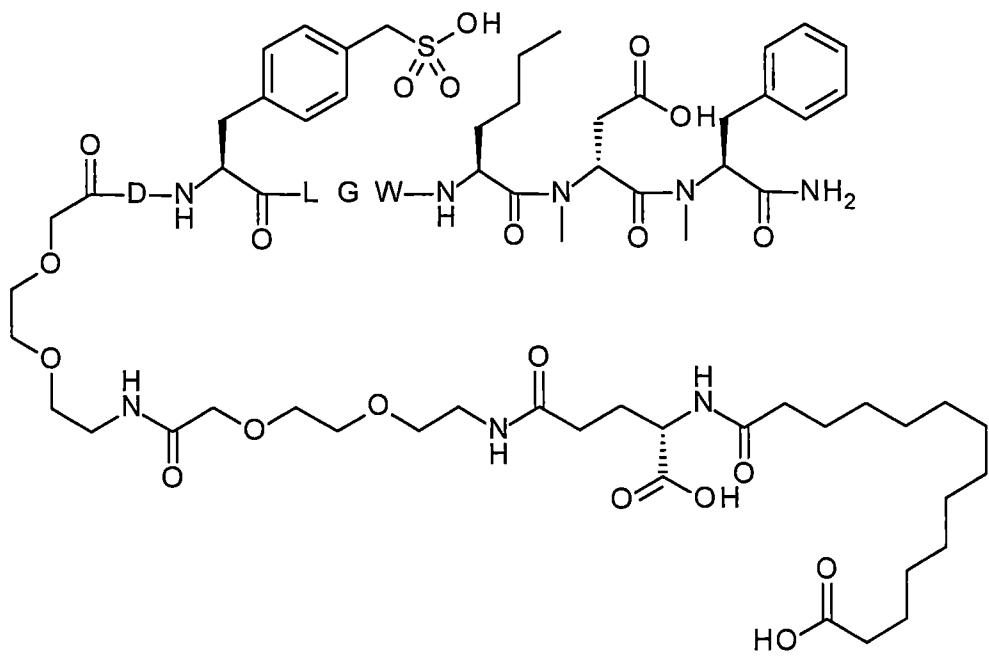
LCMS31 : Rt = 5.5 min ; m/z = 910 (計算値 : (m+2)/2) = 910.5)

UPLC61 : Rt = 6.3 min

實施例 34

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-Phe(4-磺基甲
基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 54 :



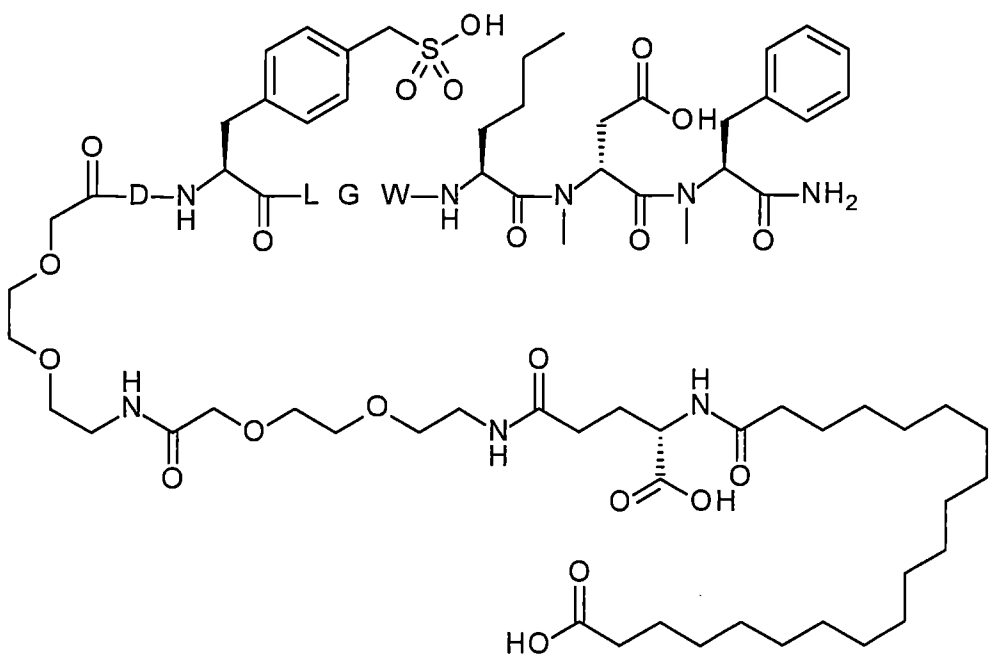
LCMS31 : Rt = 4.6 min ; m/z = 897 (計算値 : (m+2)/2) = 897.5)

UPLC61 : Rt = 5.4 min

實施例 35

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九醯基胺基)丁醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基-Asp-Phe(4-磺基甲基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 55 :



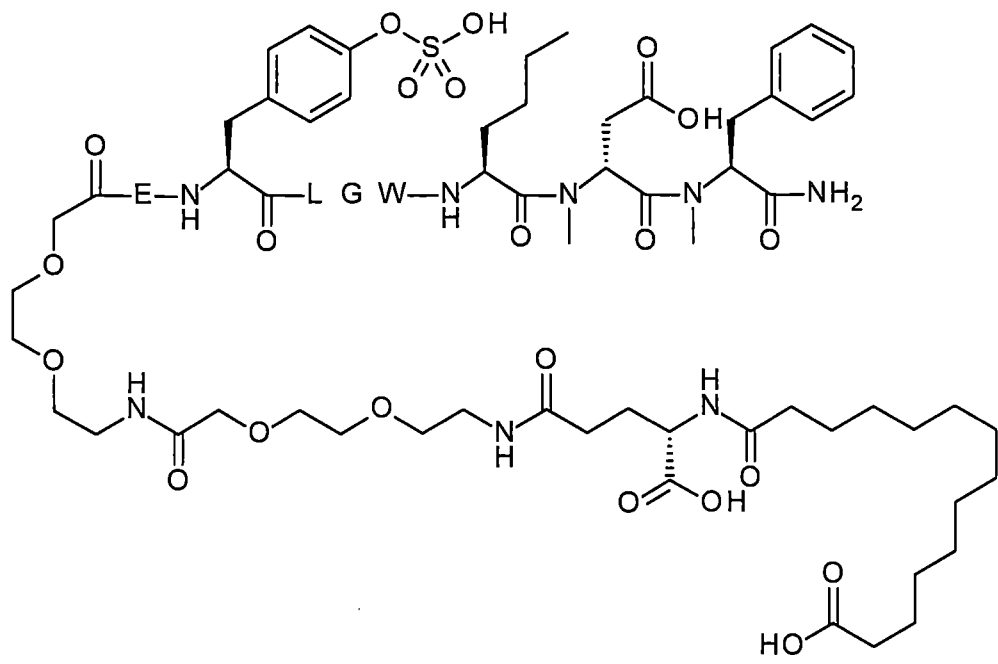
LCMS31 : Rt = 6.1 min ; m/z = 939 (計算値 : (m+2)/2) = 939.6)

UPLC61 : Rt = 8.9 min

實施例 36

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(13-羧基十三醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 56 :



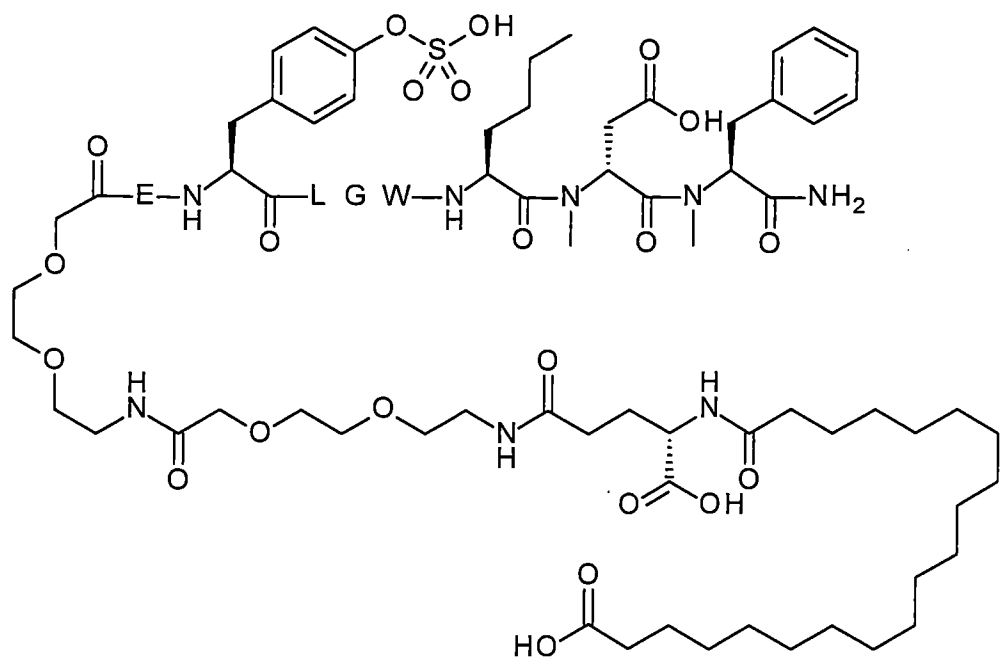
LCMS31 : Rt = 4.7 min ; m/z = 905 (計算値 : (m+2)/2) = 905.5)

UPLC61 : Rt = 4.8 min

實施例 37

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(19-羧基十九醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 57 :



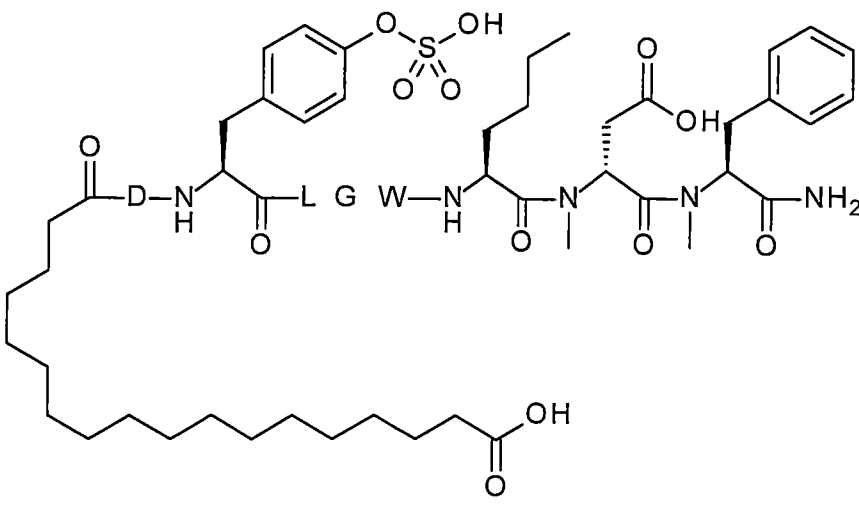
LCMS31 : Rt = 6.1 min ; m/z = 947 (計算値 : (m+2)/2) = 947.6)

UPLC61 : Rt = 8.4 min

實施例 38

17-羧基十七醯基-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp- MePhe-醯胺

化學式 58 :



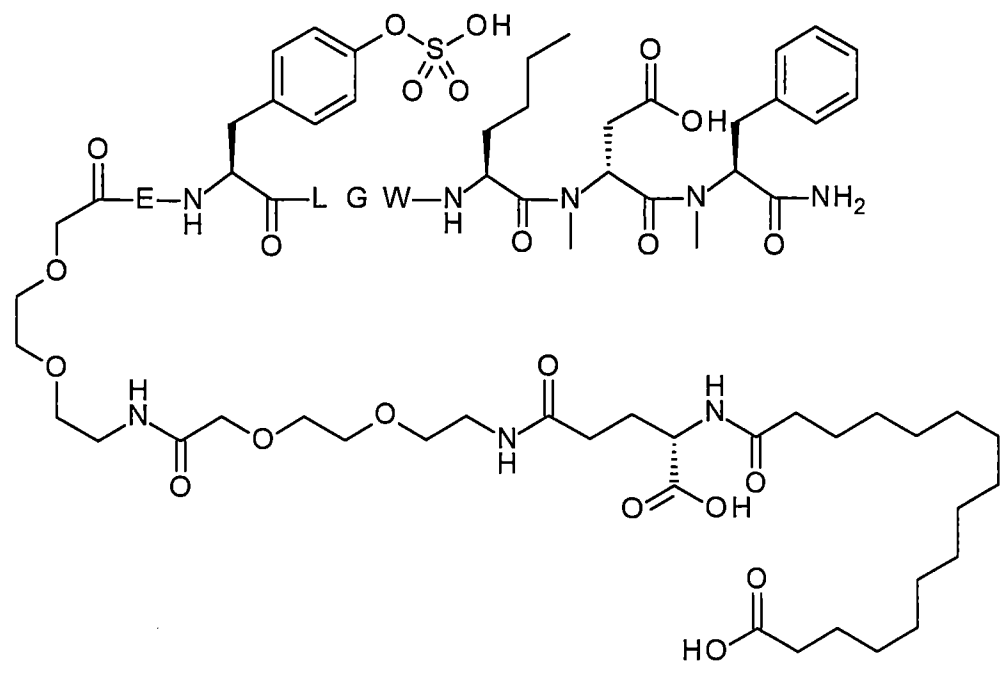
LCMS31 : Rt = 6.2 min ; m/z = 1432 (計算値 : (m+1)/1) = 1432.7)

UPLC61 : Rt = 9.4 min

實施例 39

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(15-羧基十五鹽基胺基)丁鹽基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙鹽基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙鹽基
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-鹽胺

化學式 59：



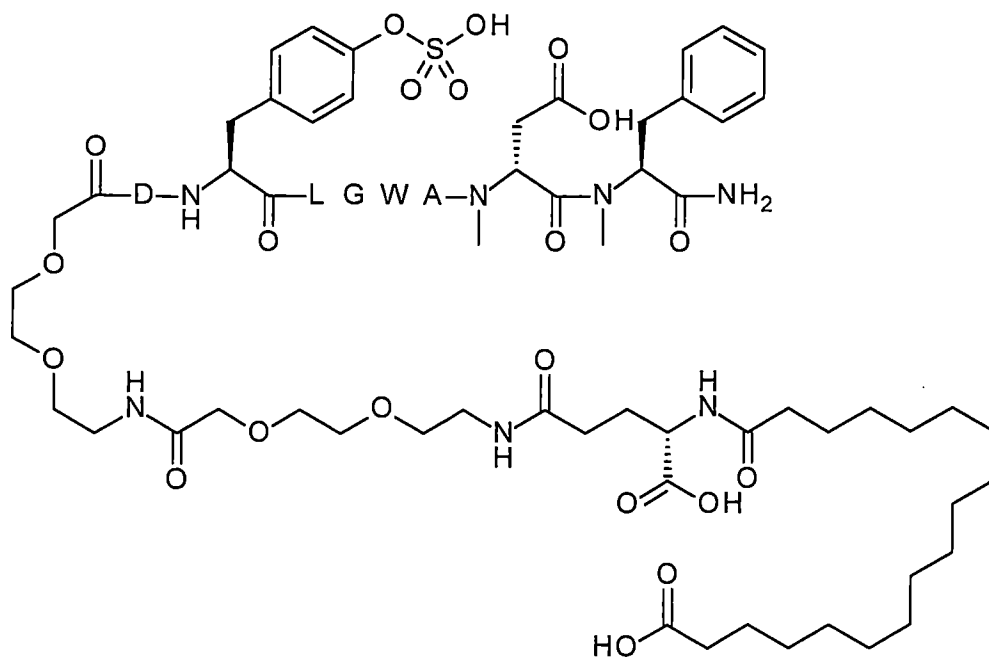
LCMS31：Rt = 5.1 min；m/z = 919（計算值：(m+2)/2 = 919.5）

UPLC61：Rt = 5.9 min

實施例 40

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七鹽基胺基)丁鹽基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙鹽基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙鹽基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Ala-DMeAsp-MePhe-鹽胺

化學式 60：



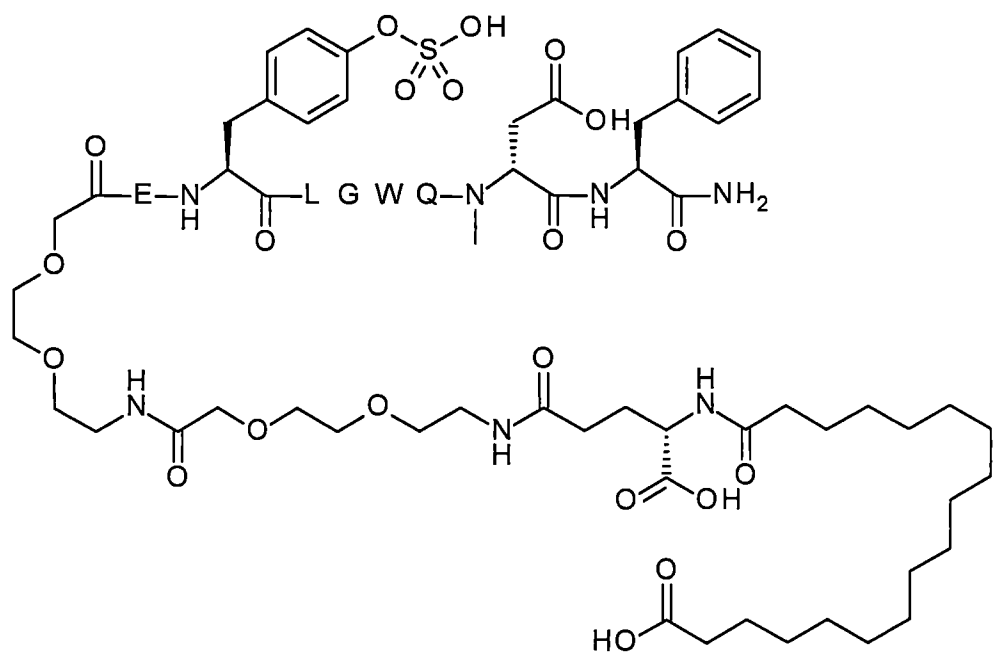
LCMS31 : Rt = 5.3 min ; m/z = 906 (計算値 : (m+2)/2) = 905.5)

UPLC61 : Rt = 6.5 min

實施例 41

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-Phe-醯胺

化學式 61：



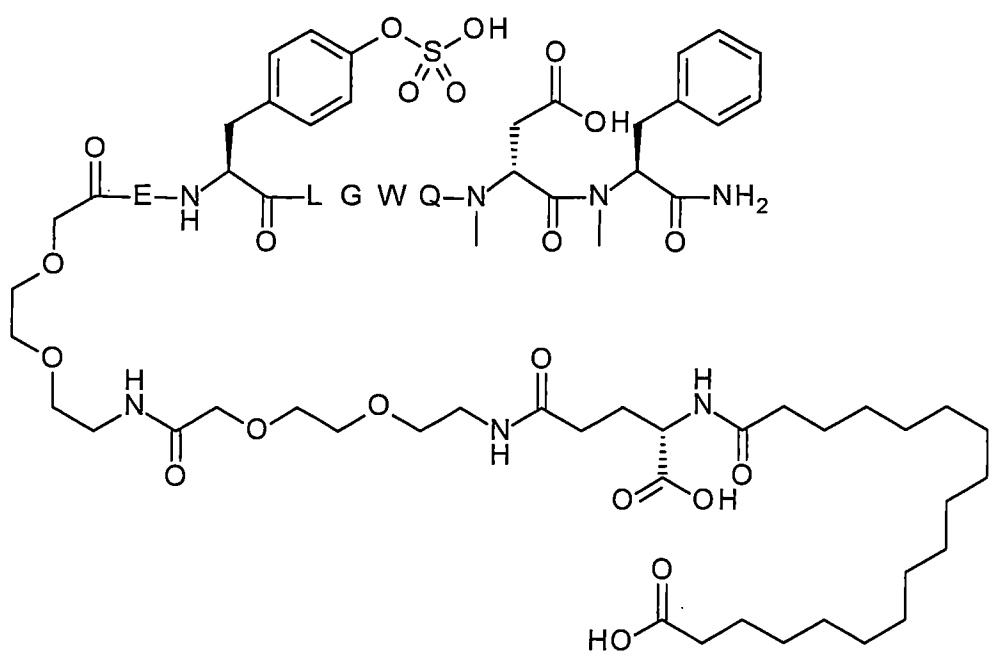
LCMS31 : Rt = 5.2 min ; m/z = 934 (計算値 : (m+2)/2) = 934.0)

UPLC61 : Rt = 6.2 min

實施例 42

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 62 :



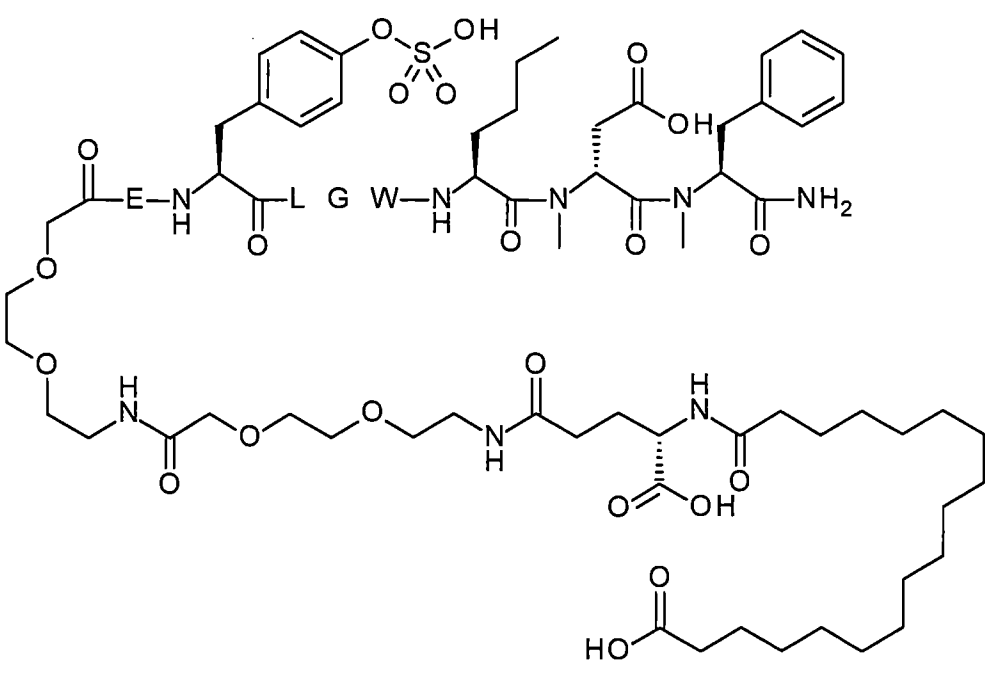
LCMS31 : Rt = 5.2 min ; m/z = 941 (計算値 : (m+2)/2) = 941.1)

UPLC61 : Rt = 6.2 min

實施例 43

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 63 :



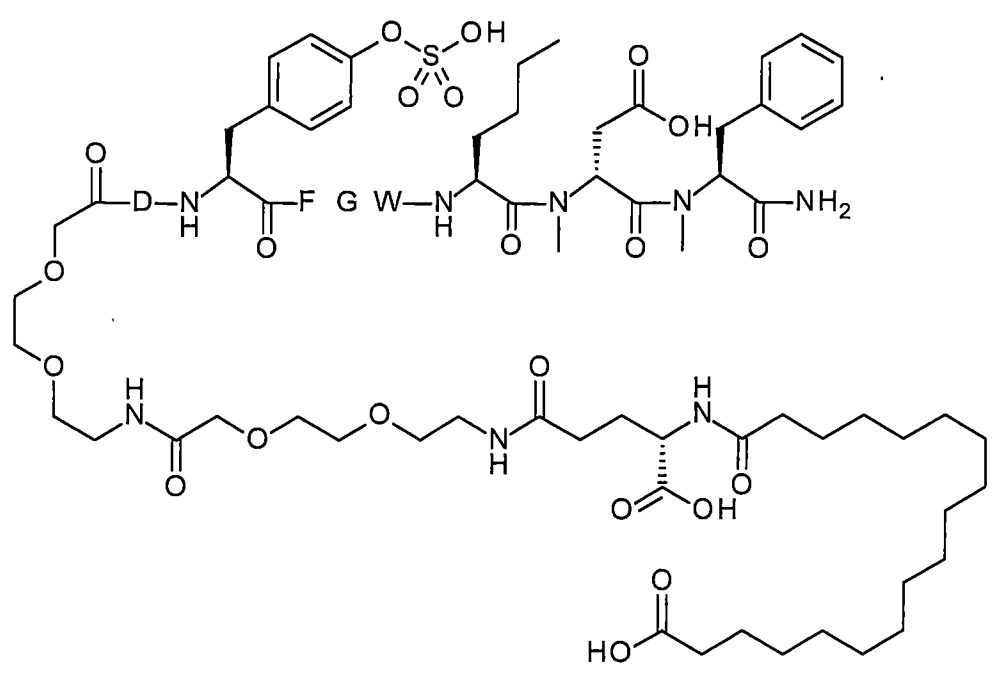
LCMS31 : Rt = 5.6 min ; m/z = 933 (計算値 : (m+2)/2) = 933.6)

UPLC61 : Rt = 7.7 min

實施例 44

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Phe-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 64 :



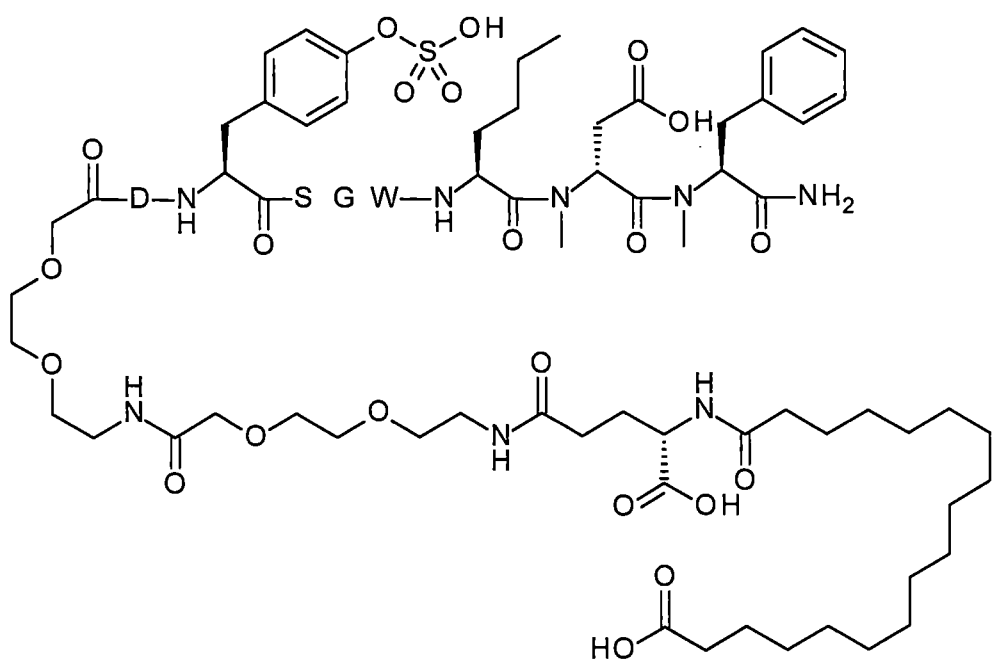
LCMS31 : Rt = 5.7 min ; m/z = 943 (計算値 : (m+2)/2) = 943.6)

UPLC61 : Rt = 8.0 min

實施例 45

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Ser-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 65 :



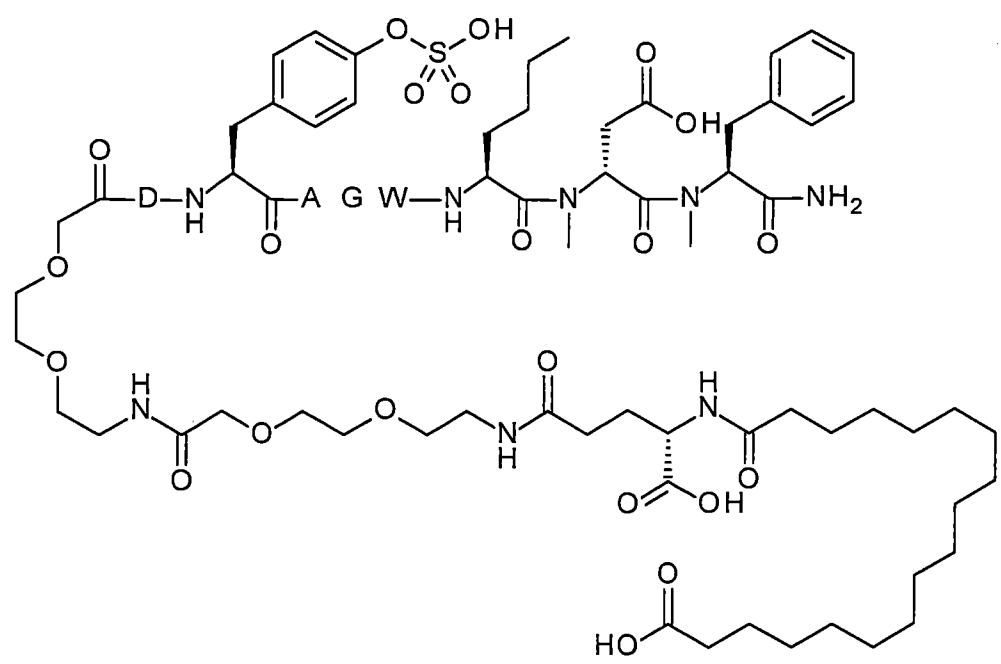
LCMS31 : Rt = 5.3 min ; m/z = 913 (計算値 : (m+2)/2) = 913.5)

UPLC61 : Rt = 7.2 min

實施例 46

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Ala-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 66 :



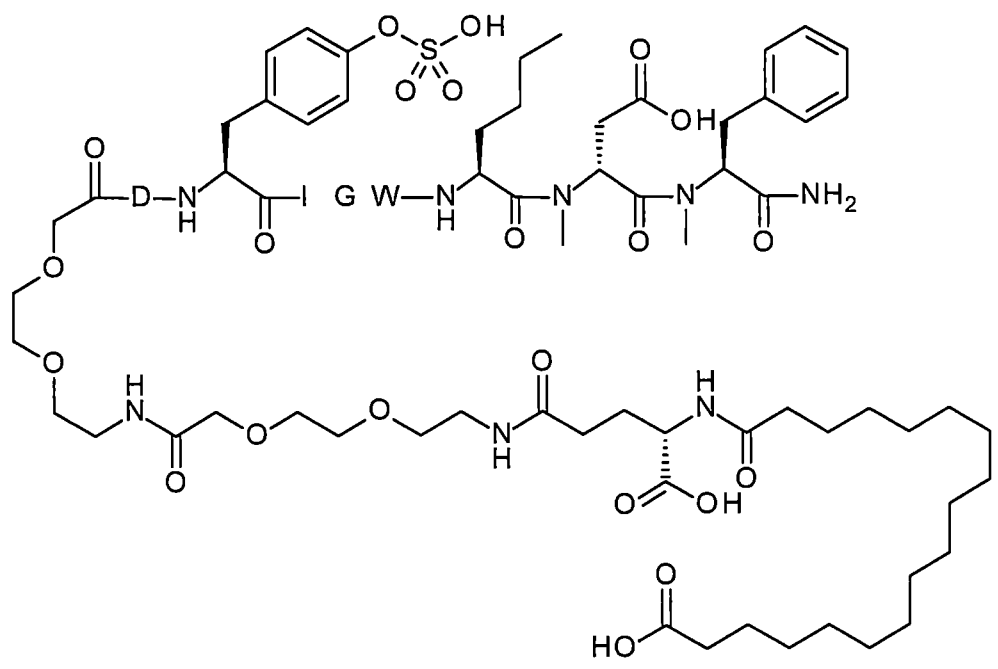
LCMS31 : Rt = 5.4 min ; m/z = 905 (計算値 : (m+2)/2) = 905.5)

UPLC61 : Rt = 5.6 min

實施例 47

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基]氨基]乙
氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基
-Asp-sTyr-Ile-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-酰氨

化學式 67 :



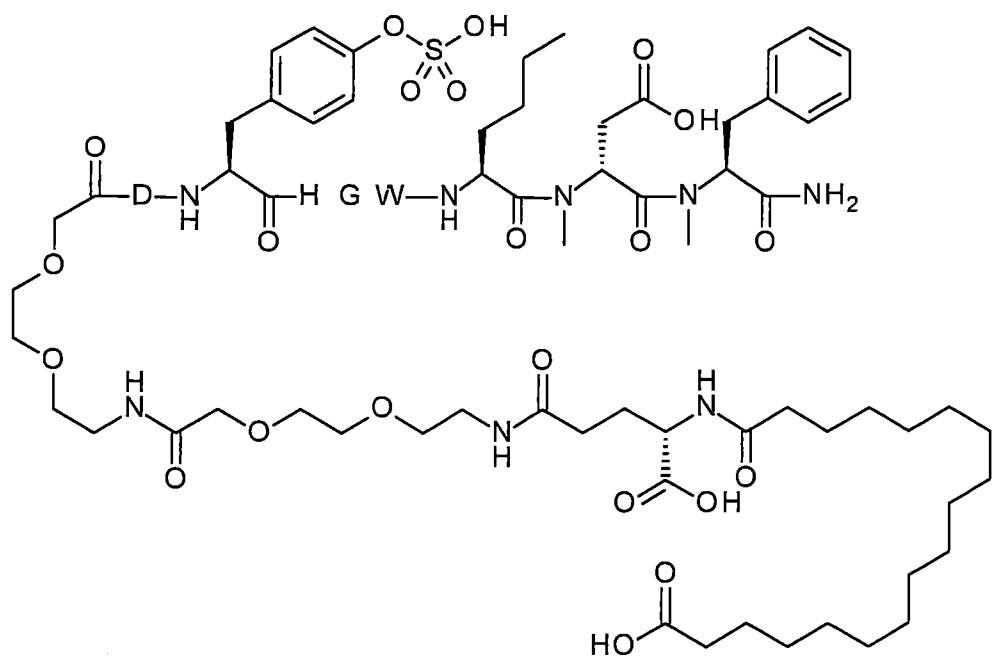
LCMS31 : Rt = 5.6 min ; m/z = 926 (計算値 : (m+2)/2 = 926.6)

UPLC61 : Rt = 6.0 min

實施例 48

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-His-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 68 :



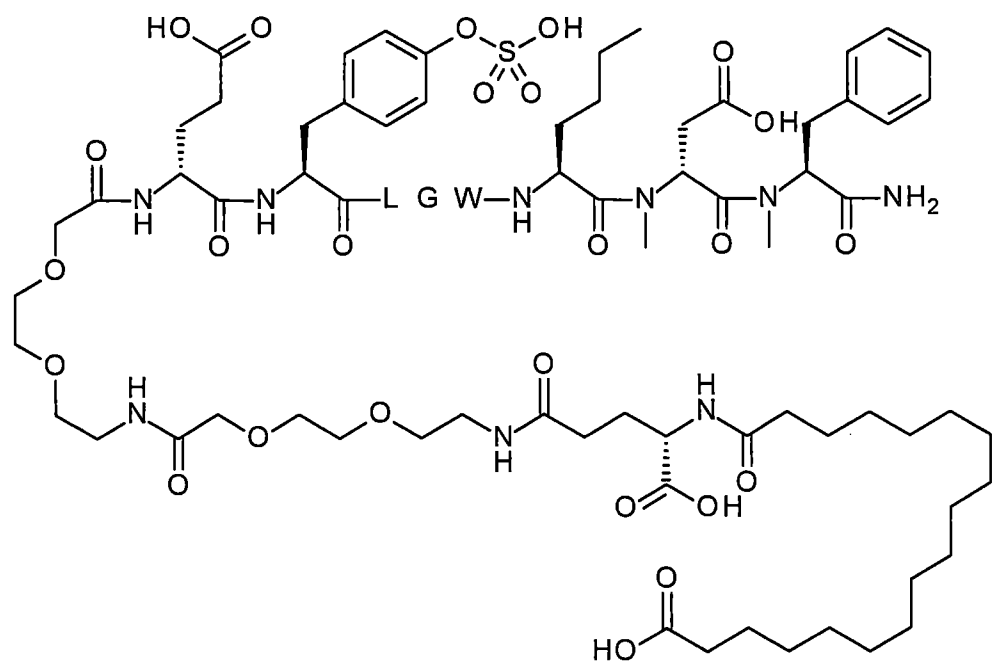
LCMS31 : Rt = 5.3 min ; m/z = 938 (計算値 : (m+2)/2) = 938.5)

UPLC61 : Rt = 5.6 min

實施例 49

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-D-Glu-s-Tyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

化學式 69 :



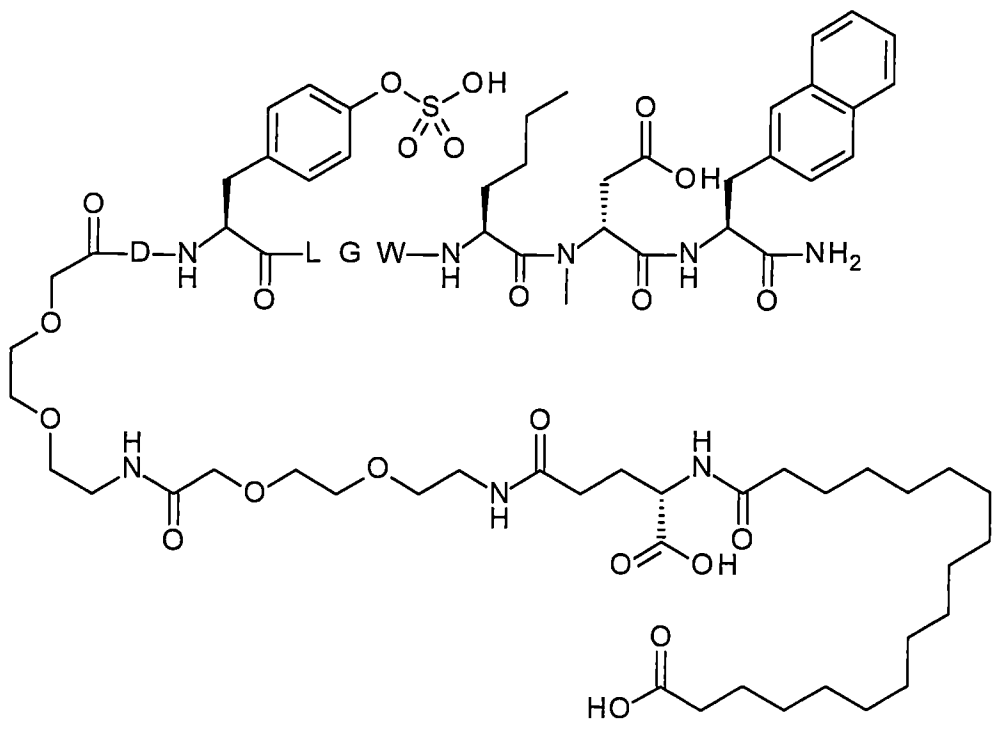
LCMS31 : Rt = 5.6 min ; m/z = 933 (計算値 : (m+2)/2) = 933.6)

UPLC61 : Rt = 7.4 min

實施例 50

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酯基胺基)丁酯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙酯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙酯基
-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-2Nal-酯胺

化學式 70 :



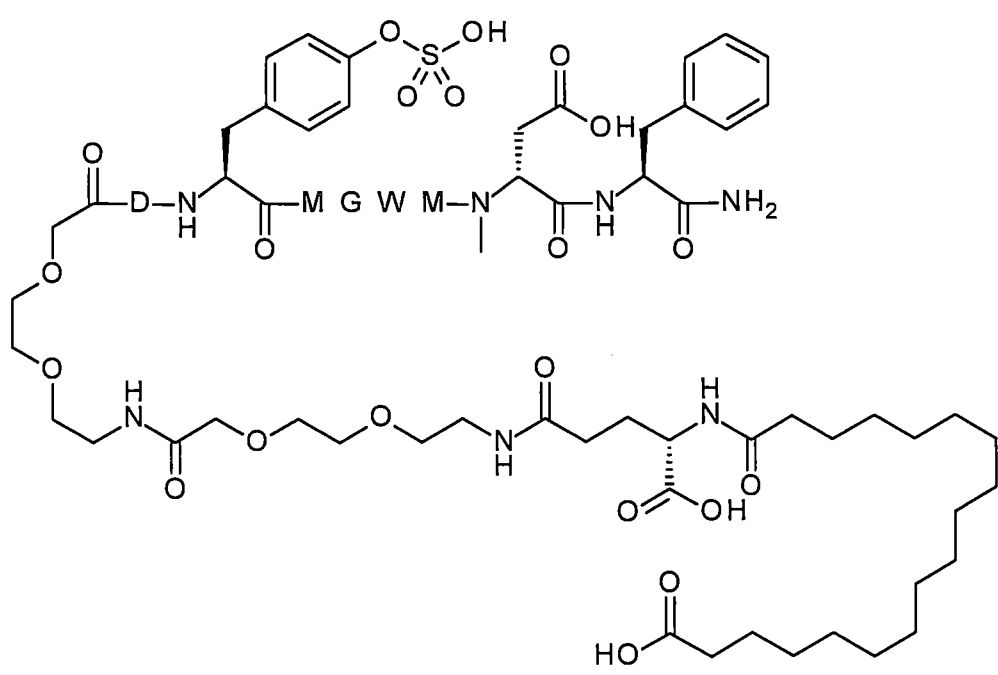
LCMS31 : Rt = 5.8 min ; m/z = 945 (計算値 : (m+2)/2 = 944.6)

UPLC61 : Rt = 8.0 min

實施例 51

2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-DMeAsp-Phe-醯胺

化學式 71 :



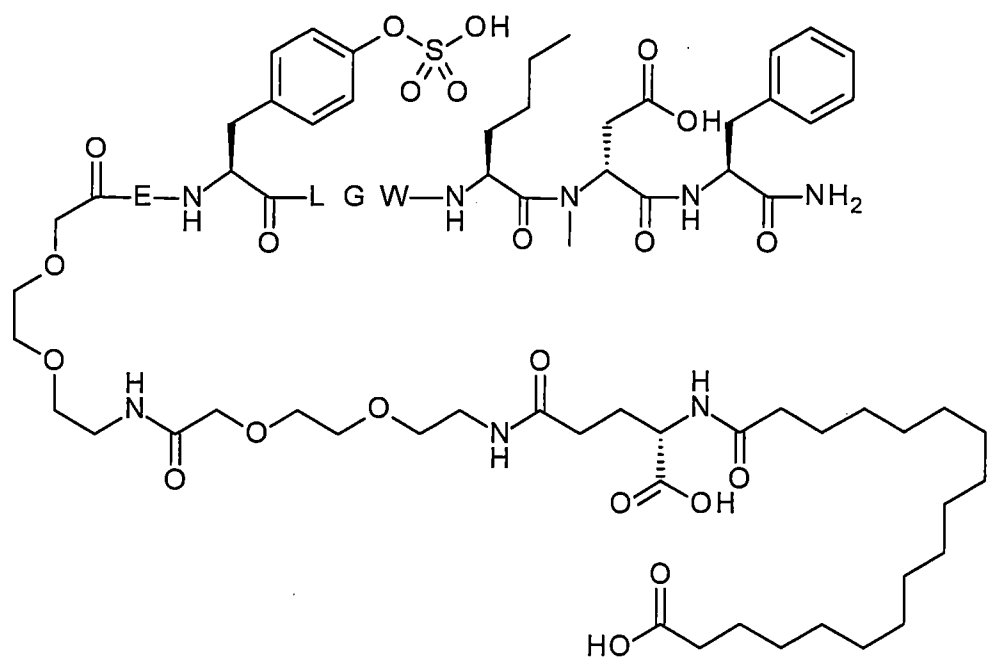
LCMS31 : Rt = 5.4 min ; m/z = 937 (計算値 : (m+2)/2) = 937.6)

UPLC61 : Rt = 6.5 min

實施例 52

2-[2-[2-[2-[2-[2-[[4S)-4-羧基-4-(17-羧基十七醯基胺基)丁醯基]胺基]乙
氧基]乙氧基]乙醯基]胺基]乙氧基]乙氧基]乙醯基
-Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺

化學式 72 :



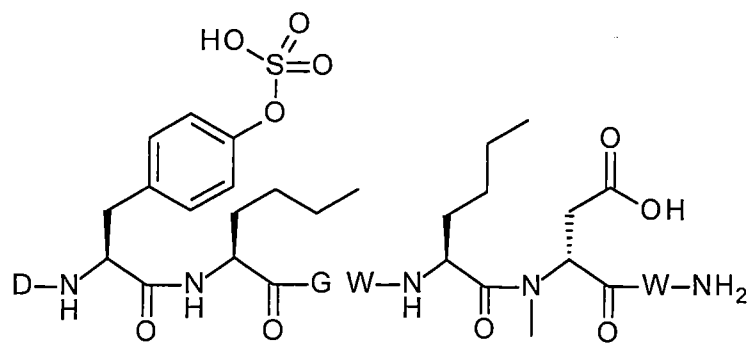
LCMS31 : Rt = 5.5 min ; m/z = 926 (計算値 : (m+2)/2) = 926.6)

UPLC61 : Rt = 7.1 min

實施例 53

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Trp-醯胺

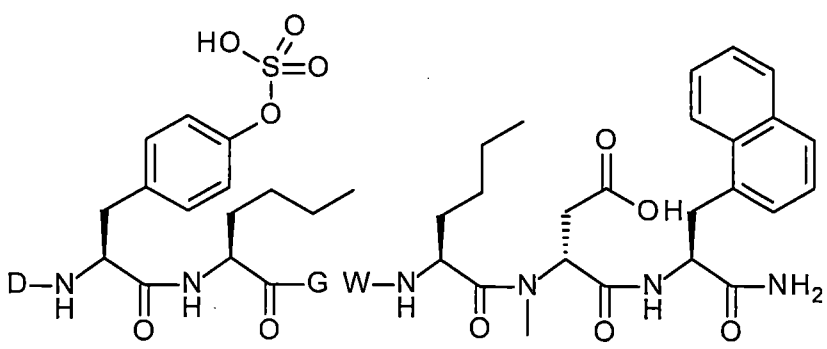
Seq 21 :



實施例 54

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-1Nal-醯胺

Seq 22 :

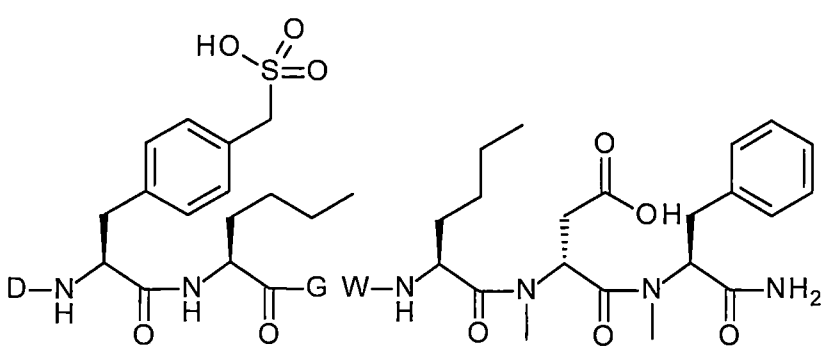


UPLC60 : Rt = 6.8 min

實施例 55

Asp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 23 :



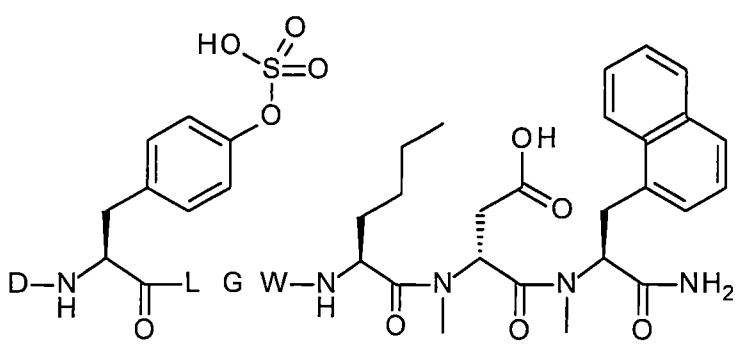
LCMS31 : Rt = 3.7 min ; m/z = 1133 (計算值 : (m+1)/1) = 1134.3)

UPLC61 : Rt = 4.9 min

實施例 56

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MeINal-醯胺

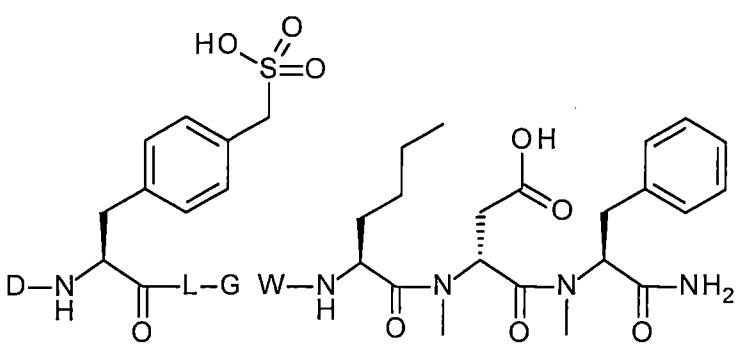
Seq 24 :



實施例 57

Asp-Phe(4-磺基甲基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 25 :



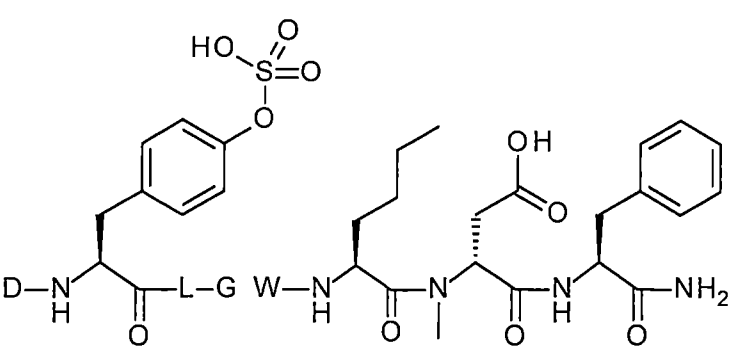
LCMS31 : Rt = 3.7 min ; m/z = 1133 (計算值 : (m+1)/1) = 1134.3)

UPLC61 : Rt = 4.7 min

實施例 58

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺

Seq 27 :



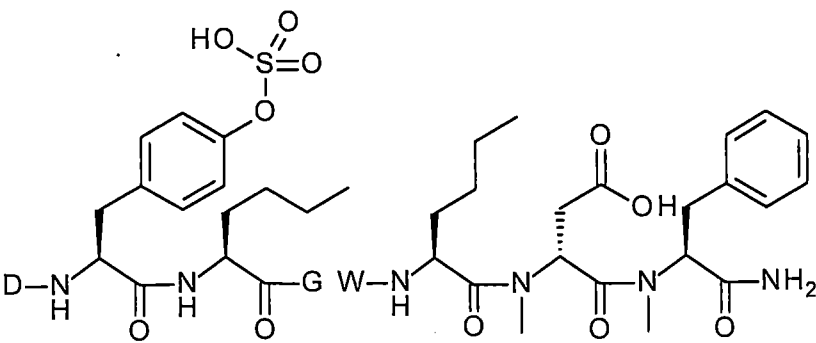
LCMS31 : Rt = 3.6 min ; m/z = 1121 (計算値 : (m+1)/1) = 1122.2)

UPLC61 : Rt = 4.4 min

實施例 59

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 28 :



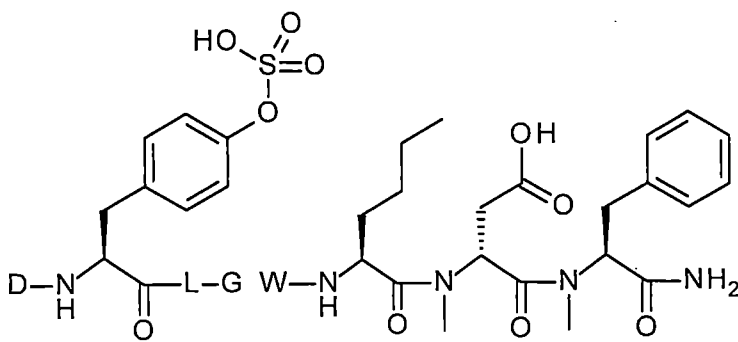
LCMS31 : Rt = 3.8 min ; m/z = 1136 (計算値 : (m+1)/1) = 1136.2)

UPLC61 : Rt = 5.0 min

實施例 60

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 29 :



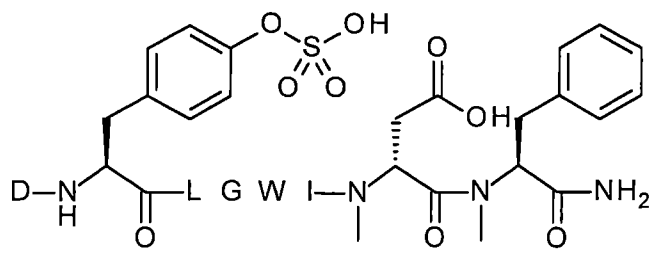
LCMS31 : Rt = 3.7 min ; m/z = 1135 (計算値 : (m+1)/1) = 1136.2)

UPLC61 : Rt = 5.2 min

實施例 61

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Ile-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 26 :



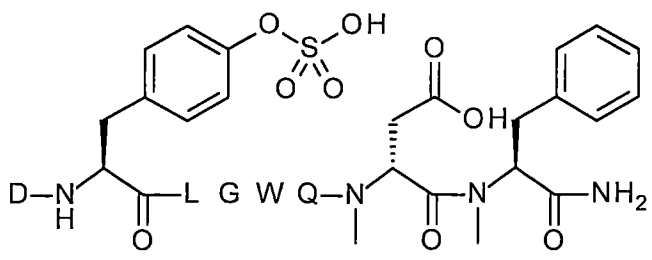
LCMS31 : Rt = 3.6 min ; m/z = 1136 (計算値 : (m+2)/2) = 1136.2)

UPLC61 : Rt = 4.8 min

實施例 62

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 30 :

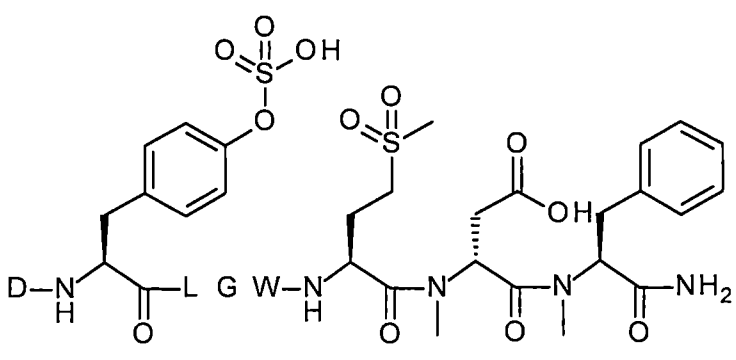


UPLC60 : Rt = 2.9 min

實施例 63

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Met(O2)-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 31 :

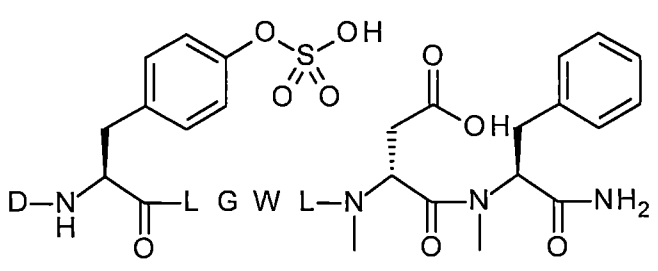


UPLC60 : Rt = 3.2 min

實施例 64

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Leu-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 32 :



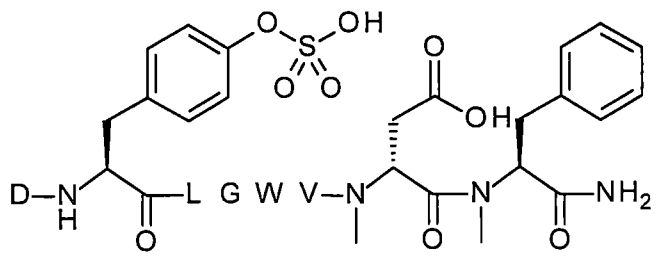
LCMS31 : Rt = 3.8 min ; m/z = 1136 (計算值 : (m+2)/2 = 1136.2)

UPLC60 : Rt = 4.8 min

實施例 65

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Val-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 33 :



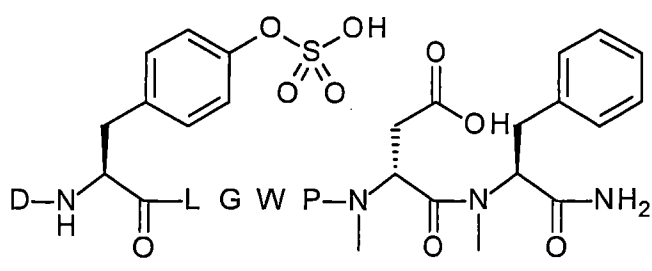
LCMS31 : Rt = 3.4 min ; m/z = 1121 (計算值 : (m+1)/1 = 1122.2)

UPLC61 : Rt = 4.0 min

實施例 66

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Pro-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 34 :



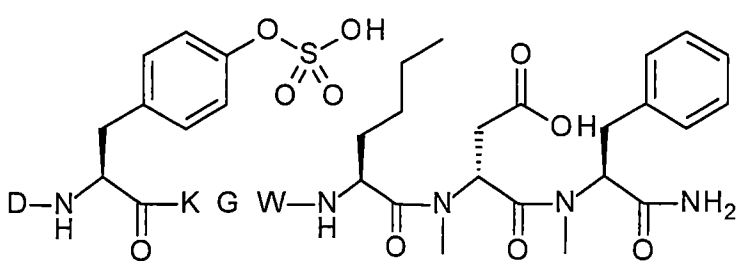
LCMS31 : Rt = 3.3 min ; m/z = 1120 (計算值 : (m+1)/1) = 1120.2)

UPLC60 : Rt = 3.0 min

實施例 67

Asp-sTyr-Lys-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 35 :



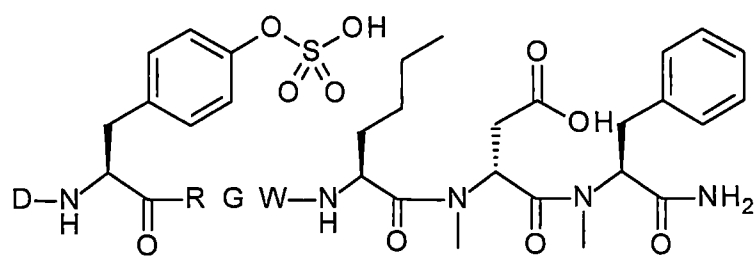
LCMS34 : Rt = 2.3 min ; m/z = 1150 (計算值 : (m+1)/1) = 1151.3)

UPLC60 : Rt = 3.9 min

實施例 68

Asp-sTyr-Arg-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 36 :



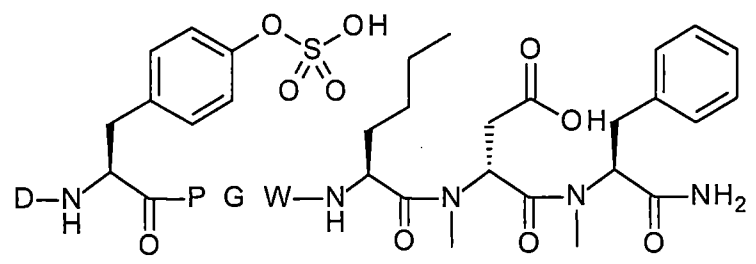
LCMS34 : Rt = 2.3 min ; m/z = 1178 (計算値 : (m+1)/1 = 1179.3)

UPLC60 : Rt = 4.0 min

實施例 69

Asp-sTyr-Pro-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 37 :

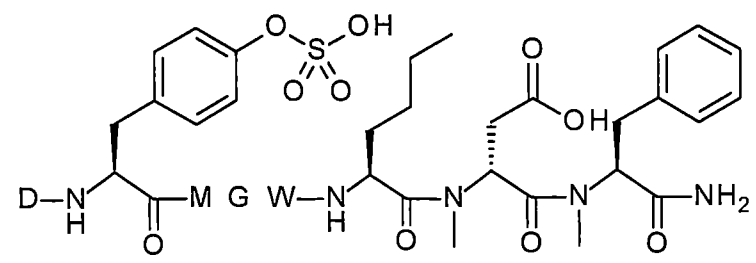


UPLC60 : Rt = 3.6 min

實施例 70

Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

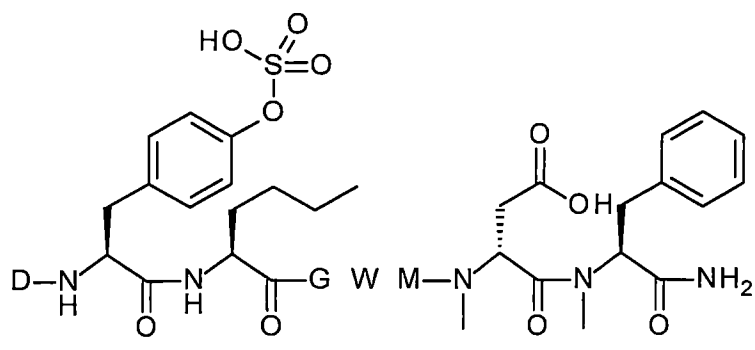
Seq 38 :



實施例 71

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Met-DMeAsp-MePhe-醯胺

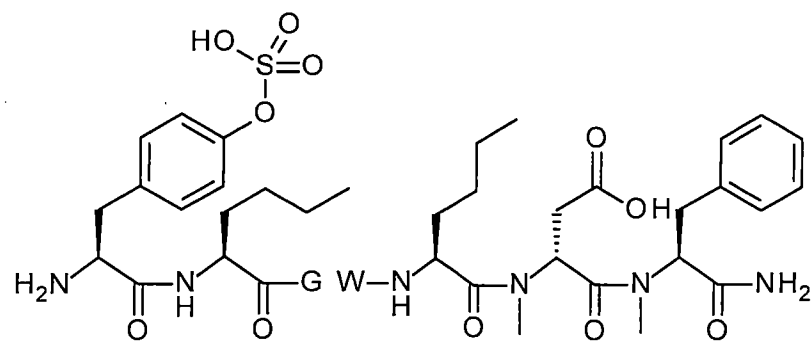
Seq 39 :



實施例 72

sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 40 :



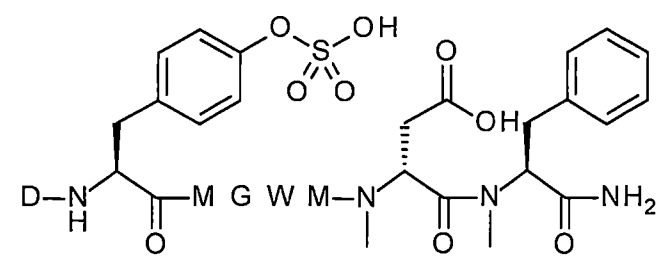
LCMS31 : Rt = 3.8 min ; m/z = 1021 (計算值 : (m+1)/1) = 1021.2)

UPLC61 : Rt = 6.9 min

實施例 73

Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-DMeAsp-MePhe-醯胺

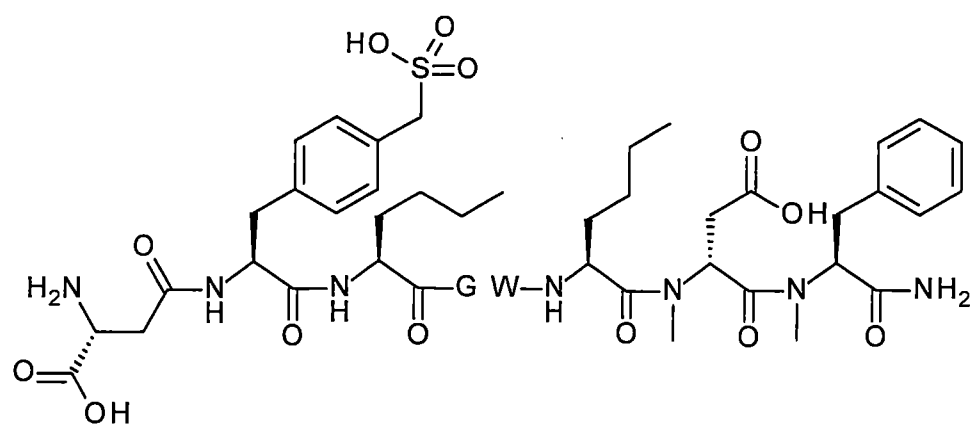
Seq 41 :



•

DbAsp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp- MePhe-醯胺

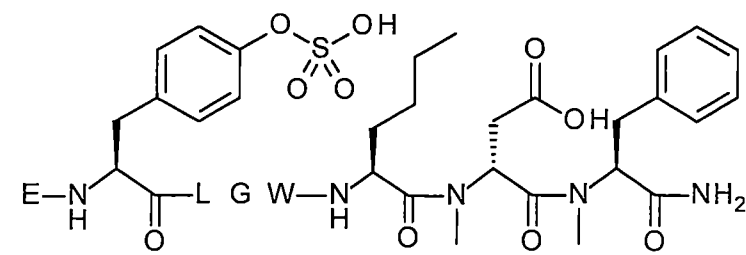
Seq 44 :



實施例 77

Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 45 :



LCMS31 : Rt = 3.7 min ; m/z = 1150 (計算值 : (m+1)/1) = 1150.3)

UPLC61 : Rt = 4.9 min

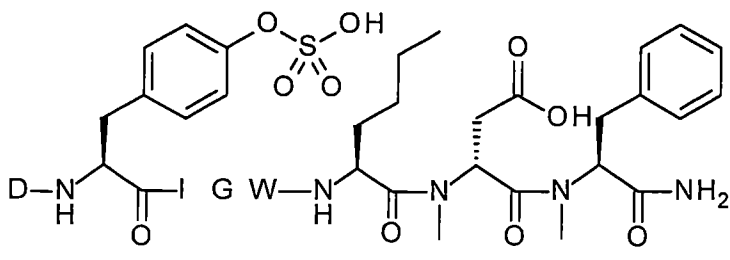
實施例 78

Asp-sTyr-Phe-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 46 :



Seq 49 :

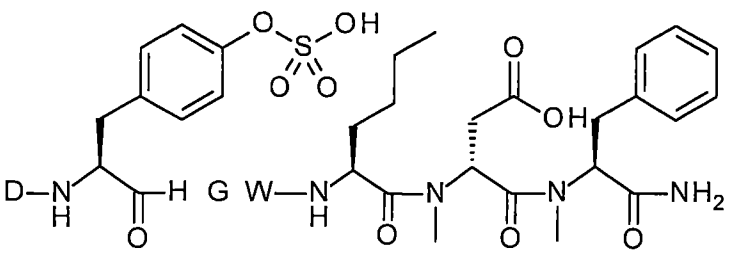


UPLC60 : Rt = 4.7 min

實施例 82

Asp-sTyr-His-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 50 :



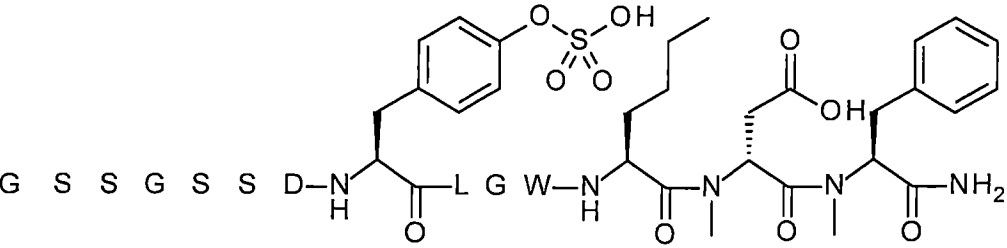
LCMS34 : Rt = 2.3 min ; m/z = 1159 (計算值 : (m+1)/1) = 1160.2)

UPLC60 : Rt = 3.5 min

實施例 83

Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

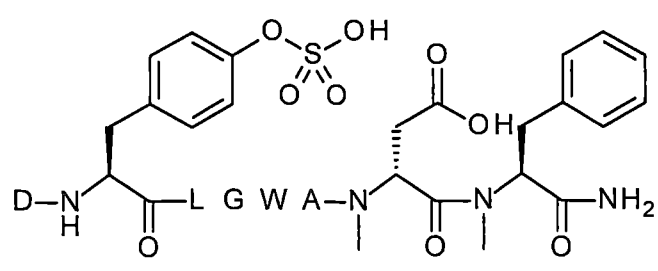
Seq 51 :



實施例 84

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Ala-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 52 :



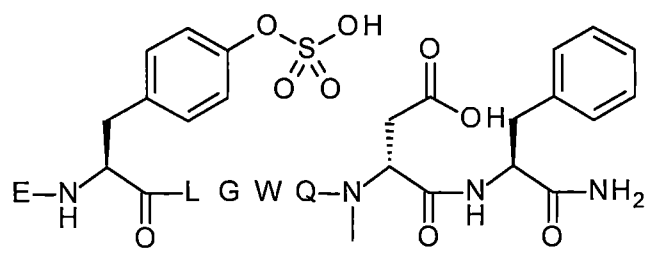
LCMS31 : Rt = 3.2 min ; m/z = 1094 (計算値 : (m+1)/1) = 1094.2)

UPLC60 : Rt = 3.2 min

實施例 85

Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-Phe-醯胺

Seq 53 :



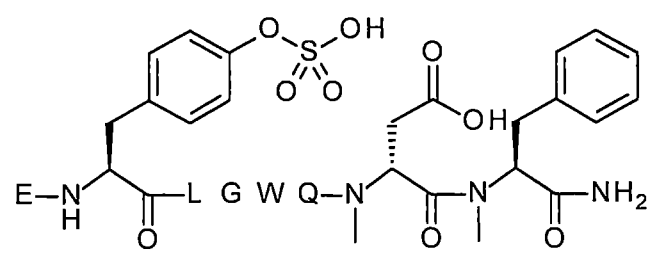
LCMS31 : Rt = 2.9 min ; m/z = 1151 (計算値 : (m+1)/1) = 1151.2)

UPLC60 : Rt = 2.7 min

實施例 86

Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 54 :



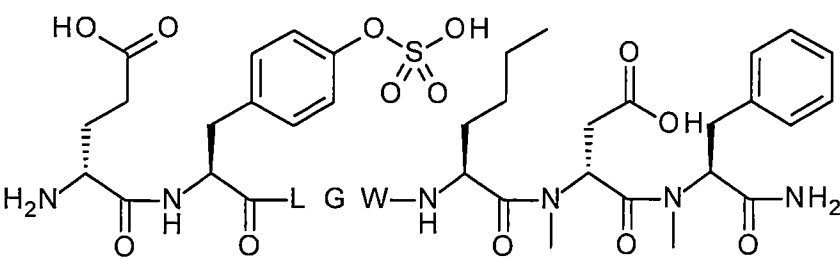
LCMS31 : Rt = 3.0 min ; m/z = 1165 (計算値 : (m+1)/1 = 1165.2)

UPLC61 : Rt = 3.0 min

實施例 87

DGlu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺

Seq 55 :

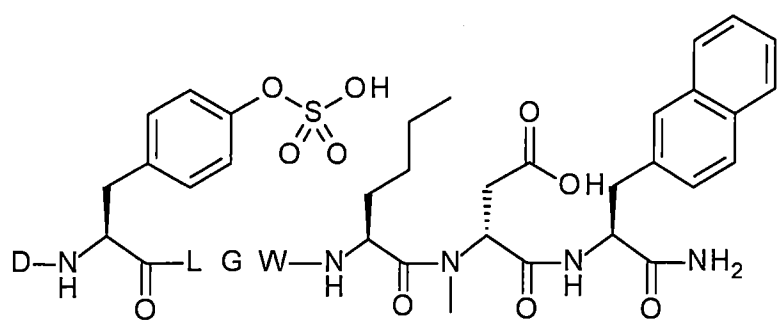


UPLC60 : Rt = 5.2 min

實施例 88

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-2Nal-醯胺

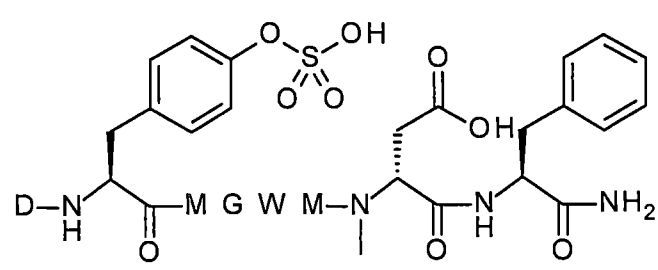
Seq 56 :



實施例 89

Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-DMeAsp-Phe-醯胺

Seq 57 :



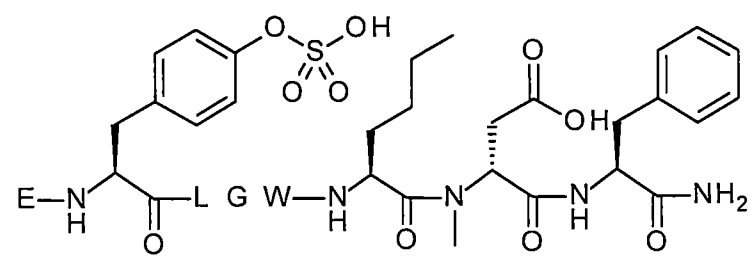
LCMS31 : Rt = 3.3 min ; m/z = 1158 (計算值 : (m+1)/1 = 1158.3)

UPLC60 : Rt = 3.0 min

實施例 90

Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺

Seq 58 :



LCMS31 : Rt = 3.6 min ; m/z = 1136 (計算值 : (m+1)/1 = 1136.2)

UPLC61 : Rt = 4.3 min

實施例 91 : 對膽囊收縮素-1 受體及膽囊收縮素-2 受體之試管內效能-
活性

【0236】 此實施例報導在全細胞功能分析中本發明之肽及肽衍生物對人類膽囊收縮素-1 受體 (CCK-1R) 及人類膽囊收縮素-2 受體 (CCK-2R) 之試管內活性或效能之篩選測試的結果。試管內效能為測試化合物刺激/活化此等受體之能力之量度。

【0237】 如以下所描述測定以下表 2 中所列之肽及肽衍生物之試管內效能。包括人類天然 CCK-8s (膽囊收縮素八肽 (硫酸化), 銨鹽, Bachem ,

H-2080, H-Asp-Tyr(SO₃H)-Met-Gly-Trp- Met-Asp-Phe-NH₂ (SEQ ID NO:1)) 及胃泌素-17(胃泌素 I(人類), Bachem, H-3085, Pyr-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 2), 未硫酸化) 作為參考化合物。

原理

【0238】 使用 IP-One HTRF[®] (HTRF =均質時差式螢光) 分析套組量測在刺激受體之後肌醇 (1) 磷酸鹽 (IP1) 之積聚, 該套組可購自 CisBio Bioassays, France (目錄號 62IPAPB)。關於更多細節, 參見 www.htrf.com/GPCRs/IP-One。

【0239】 CCK-1R 及 CCK-2R 皆為 G 蛋白偶合受體 (GPCR), 更尤其其為 Gq 偶合 7TM 受體, 其中 7TM 表示「七-跨膜」, 因為此等受體穿過細胞膜七次。

【0240】 Gq 蛋白偶合受體之活化引起細胞內 Ca²⁺之短暫增加, 其由肌醇(1,4,5)三磷酸鹽 (IP3) 觸發。在 GPCR Gq 活化之後, 在轉化成肌醇(1,4)二磷酸鹽 (IP2) 及隨後 IP1 之前 IP3 之壽命極短 (小於 30 秒)。當向培養基中添加 LiCl 時, IP1 在細胞中積聚。在活化 GPCR 之後, 可使用上文提及之分析將 IP1 精確定量。此分析基於對 IP1 具有特異性, 用 Lumi4TM-Tb 穴狀化合物標記之單株抗體。此抗體與由細胞產生之天然 IP1 及與染料 d2 偶合之 IP1 競爭。特定信號與細胞溶解物中 IP1 之濃度成反比。使用螢光比率 (10⁴ × 665 nm/620 nm, 即 665 nm 下之螢光除以 620 nm 下之螢光的 10⁴ 倍) 之資料簡化消除可能的光物理干擾且意謂分析不受常見緩衝條件及著色化合物影響。

細胞培養及製備

【0241】 在此等分析中使用之細胞為穩定表現 CCK-1R 或 CCK-2R 之 1321-N1 細胞（Perkin Elmer 產品號分別為 ES-530-A 及 ES-531-A，分別參見 www.perkinelmer.com/Catalog/Product/ID/ES-530-A 或 [ES-531-A](http://www.perkinelmer.com/Catalog/Product/ID/ES-531-A)）。

【0242】 細胞在培育箱（95%相對濕度（relative humidity，RH），5%（標準大氣壓）CO₂，37℃）中在細胞培養基（DMEM（Lonza 目錄號 BE-12-604F/U1）中培養，該細胞培養基具有 10%（v/v）胎牛血清（FCS，Gibco 目錄號 16140-071）、1%（w/w）丙酮酸鈉（Gibco 目錄號 11360-039）、500 µg/ml Geneticin[®]（G418）（Gibco 目錄號 10131-027）、25 µg/ml Zeocin[™]（Invitrogen 目錄號 R250-05）、1%（w/w）Pen/Strep（Gibco 目錄號 15140-122）。將細胞等分且儲存於液氮中。

程序

【0243】 在各分析之前，將細胞等分試樣解凍且在細胞接種培養基（DMEM（Lonza，參見上文），具有 10%（v/v）FCS（Gibco，參見上文）、1%（w/w）丙酮酸鈉（Gibco，參見上文）、1%（w/w）Pen/Strep（Gibco，參見上文））中洗滌兩次，隨後懸浮於細胞接種培養基中且以 2×10^4 個細胞/孔（CCK-1R）或 1×10^4 個細胞/孔（CCK-2R）接種於預塗佈有聚-D-離胺酸（Corning 目錄號 356661）之 384 孔分析培養板中。分析培養板隨後在 CO₂ 可滲透塑膠袋中在培育箱（95% RH，5% CO₂，37℃）中培育隔夜。在實驗當天，用不含鈣或鎂之杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水（DPBS；BioWhittaker 目錄號 BE-17-512F）洗滌具有細胞之分析培養板三次。立即添加於具有 0.005 v/v% Tween[®] 20（Merck 目錄號 8.22184.1）及 0.1 v/v% Pluronic F-68（Gibco

目錄號 24040-032)) 之分析緩衝液 (IPOne 刺激緩衝液 (IP-One HTRF® 分析套組之一部分, 參見上文; 由 10 mM Hepes、1 mM CaCl₂、0.5 MgCl₂、4.2 mM KCl、146 mM NaCl、5.5 mM 葡萄糖、50 mM LiCl 組成, pH 7.4) 中於 10⁻⁶ M (1 μM) 至 10⁻¹² M (1 pM) 連續稀釋液中之 30 μl 參考或測試化合物 (使用技術重複, 即兩孔各樣品, 一個資料點為兩孔之平均值), 且在 37°C 下在培育箱中培育培養板 1 小時。在溶解細胞及添加 IP1-d2 結合物及抗 IP1-穴狀化合物結合物 (溶解緩衝液, IP1-d2 結合物及抗 IP1 穴狀化合物 Tb 結合物均包括在以上提及之 IP-One HTRF® 分析套組中) 之後, 在室溫下培育分析培養板 1 小時。隨後, 在螢光板讀取器 (Mithras LB 940 或類似物) 上使用濾光器讀取培養板以便在 320 nm 下激發及在 665 nm 及 620 nm 下發射。

計算

【0244】 作為化合物效能之量度, 進行計算以便確定半最大有效濃度 (EC₅₀ 值)。EC₅₀ 指誘導基線反應與最大反應之間的一半反應的化合物濃度。因此, 較低 EC₅₀ 值與化合物之較高效能相對應。

【0245】 來自螢光讀取器之資料以螢光比率 (10⁴ × 665 nm/620 nm) 形式給出。其為無因次。將螢光比率繪製為隨化合物之濃度而變。使用軟體程序 GraphPad Prism (Prism 6, GraphPad 軟體) 藉由希爾斜率 = -1 且具有共用頂部及底部之非線性三參數對數方程式 (log (促效劑) 對反應) 獲得劑量-反應曲線。測試之最高劑量為 10⁻⁶ M (1 × 10⁶ pM)。

【0246】 特定化合物對 CCK-1 受體之偏好或 CCK-1R 選擇性可定義為 EC₅₀ (CCK-2R) / EC₅₀ (CCK-1R)。若 CCK-1R 選擇性 > 1, 則化合物具有對 CCK-1R 之偏好, 且若其 < 1, 則偏好為對於 CCK-2R。

結果

【0247】 在單獨分析培養板上量測各測試化合物之最少三個生物複製品。以下表 2 中顯示之報導 EC₅₀ 值 (pM) 為篩選研究之平均結果。在可能之情況下，亦報導 CCK-1R 選擇性 (EC₅₀ (CCK-2R) /EC₅₀ (CCK-1R))。

表 2：試管內效能 (EC₅₀，pM)

化合物	EC ₅₀ (CCK-1R) [pM]	EC ₅₀ (CCK-2R) [pM]	CCK-1R 選擇性 (EC ₅₀ (CCK-2R) / EC ₅₀ (CCK-1R))
衍生物			
實施例 1	240	>1000000	極具選擇性
實施例 2	370	180000	480
實施例 3	310	>1000000	極具選擇性
實施例 4	530	340000	630
實施例 5	430	81000	190
實施例 6	200	>1000000	極具選擇性
實施例 7	470	130000	290
實施例 8	290	170000	570
實施例 9	370	170000	450
實施例 10	180	260000	1400
實施例 11	170	>1000000	極具選擇性
實施例 12	140	>1000000	極具選擇性
實施例 13	270	79000	290
實施例 14	140	730000	5100
實施例 15	170	150000	910
實施例 16	360	310000	860
實施例 17	210	270000	1300
實施例 18	180	300000	1700
實施例 19	210	>1000000	極具選擇性
實施例 20	310	270000	860
實施例 21	310	190000	620
實施例 22	370	440000	1200
實施例 23	320	>1000000	極具選擇性
實施例 24	290	190000	650
實施例 25	370	>1000000	極具選擇性
實施例 26	360	>1000000	極具選擇性
實施例 27	430	>1000000	極具選擇性
實施例 28	280	96000	340
實施例 29	610	17000	28
實施例 30	540	35000	66
實施例 31	280	110000	380

實施例 32	290	46000	160
實施例 33	270	36000	130
實施例 34	210	>1000000	極具選擇性
實施例 35	380	>1000000	極具選擇性
實施例 36	260	150000	560
實施例 37	550	32000	58
實施例 38	720	>1000000	極具選擇性
實施例 39	270	110000	420
實施例 40	170	880000	5300
實施例 41	210	>1000000	極具選擇性
實施例 42	220	>1000000	極具選擇性
實施例 43	420	62000	150
實施例 44	410	390000	960
實施例 45	310	940000	3000
實施例 46	220	97000	440
實施例 47	360	210000	580
實施例 48	330	>1000000	極具選擇性
實施例 49	340	46000	130
實施例 50	300	260000	870
實施例 51	270	430000	1600
實施例 52	370	94000	250
肽			
實施例 54	140	290000	2100
實施例 55	250	>1000000	極具選擇性
實施例 57	240	>1000000	極具選擇性
實施例 58	210	>1000000	極具選擇性
實施例 59	210	>1000000	極具選擇性
實施例 60	180	380000	2100
實施例 61	240	>1000000	極具選擇性
實施例 62	150	>1000000	極具選擇性
實施例 63	370	>1000000	極具選擇性
實施例 64	250	>1000000	極具選擇性
實施例 65	340	>1000000	極具選擇性
實施例 66	340	>1000000	極具選擇性
實施例 67	260	>1000000	極具選擇性
實施例 68	210	910000	4300
實施例 69	190	>1000000	極具選擇性
實施例 72	330	>1000000	極具選擇性
實施例 73	270	>1000000	極具選擇性
實施例 75	190	>1000000	極具選擇性
實施例 77	210	920000	4500
實施例 78	220	>1000000	極具選擇性
實施例 79	190	>1000000	極具選擇性
實施例 80	160	>1000000	極具選擇性
實施例 81	130	>1000000	極具選擇性

實施例 82	430	>1000000	極具選擇性
實施例 84	220	>1000000	極具選擇性
實施例 85	180	>1000000	極具選擇性
實施例 86	320	>1000000	極具選擇性
實施例 87	150	>1000000	極具選擇性
實施例 89	170	>1000000	極具選擇性
實施例 90	150	>1000000	極具選擇性
CCK-8s	120	420	3.5
胃泌素-17	530000	390	0.00075

【0248】 表 2 中之資料顯示本發明之肽及肽衍生物有力地活化 CCK-1R，而其對 CCK-2R 顯著較不有效。因此，此等化合物為高度 CCK-1R 選擇性化合物。

【0249】 關於參考化合物，表 2 中之資料顯示 (i) CCK-8s 可活化 CCK-1R 及 CCK-2R 兩者，但具有對 CCK-1R 之略微較高偏好 (3.5 倍)；(ii) 與 CCK-1R 相比，胃泌素-17 具有對 CCK-2R 之高得多的偏好；及 (iii) 胃泌素-17 及 CCK-8s 對 CCK-2R 幾乎同等有效。

實施例 92：對膽囊收縮素-1 受體及膽囊收縮素-2 受體之試管內受體結合-親和力

【0250】 此實施例報導在基於質膜之受體結合分析中本發明之肽及肽衍生物對人類膽囊收縮素-1 受體 (CCK-1R) 及人類膽囊收縮素-2 受體 (CCK-2R) 之試管內受體結合或親和力之篩選測試的結果。試管內結合親和力為受體與其配位體之間的吸引力強度之量度。

【0251】 如以下所描述測定以下表 3 中顯示之肽及肽衍生物之試管內親和力。包括人類天然 CCK-8s(膽囊收縮素八肽(硫酸化)，銨鹽，Bachem，H-2080，H-Asp-Tyr(SO₃H)-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂ (SEQ ID NO:1) 及胃泌素-17 (胃泌素 I (人類)，Bachem，H-3085，

Pyr-Gly-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂

(SEQ ID NO: 2)，未硫酸化) 作為參考化合物。

原理

【0252】 CCK 衍生物對人類 CCK-1R 及 CCK-2R 之結合親和力在 SPA 受體結合分析中藉助於其自受體（冷凍質膜之儲備液）置換^[125]I-CCK-8s 之能力量測。放射配位體之置換以自 SPA 珠粒之光發射之減少形式量測。

細胞培養及膜純化

【0253】 在此等分析中使用之細胞為穩定表現 CCK-1R 或 CCK-2R 之 1321-N1 細胞（Perkin Elmer 產品號分別為 ES-530-A 及 ES-531-A，分別參見 www.perkinelmer.com/Catalog/Product/ID/ES-530-A 或 [ES-531-A](http://www.perkinelmer.com/Catalog/Product/ID/ES-531-A)）。

【0254】 細胞在培育箱（95% RH（相對濕度），5%（標準大氣壓）CO₂，37°C）中在細胞培養基（DMEM（Lonza 目錄 BE-12-604F/U1）中培養，該培養基具有 10%（v/v）胎牛血清（FCS，Gibco 目錄 16140-071）、1%（w/w）丙酮酸鈉（Gibco 目錄 11360-039）、500 µg/ml Geneticin®（G418）（Gibco 目錄 10131-027）、25 µg/ml Zeocin™（Invitrogen 目錄 R250-05）、1%（w/w）Pen/Strep（Gibco 目錄 15140-122））。

【0255】 藉由 Evotec AG Hamburg 藉由使用 ParrBomb（編號 4635，Parr Instrument 公司）製備質膜。細胞用溶解緩衝液（50 mM Tris、2.5 mM EDTA，pH 7）溶解，其中添加蛋白酶抑制劑（無 EDTA 之完全蛋白酶抑制劑（編號 05056489001，Roche），每 50 mL 溶解緩衝液 1 片錠劑）。藉由離心分離膜部分。首先，細胞溶解物在 1000xg 下在 4°C 下離心 10 分鐘。丟棄集結粒且上清液隨後在 100.000xg 下在 4°C 下離心 30 分鐘。丟棄上清液且使集結粒再懸

浮於 1 ml/5 × 10⁸ 個細胞的冰冷膜緩衝液 (50 mM Tris、320 mM 蔗糖及無 EDTA 之完全蛋白酶抑制劑(編號 05056489001, Roche); pH7.4) 中且用 dounce 均質機均質化。使用 Pierce™ BCA 蛋白質分析套組根據套組手冊測定蛋白質濃度，且膜製劑用膜緩衝液調節至所需蛋白質濃度且等分至預先冷卻之管中，在液氮中急凍且在 -80°C 下儲存。

程序

【0256】 在 96 孔 Optiplates (目錄號 6005290, PerkinElmer, Waltham, MA, USA) 中以 200 μl/孔之總體積進行 CCK 受體結合分析。將於 800 μM 之 80% DMSO 儲備溶液中之 CCK 衍生物在分析緩衝液 (50 mM Tris/HCl、4.5 mM MgCl₂、4.5 mM MgCl₂、0.02% Tween 20、0.25% 卵白蛋白、0.1% pluronic F-68, pH 7.4) 中五倍連續稀釋至 10⁻⁵ M (10 μM) 至 10⁻¹² M (1 pM) 範圍內之最終分析濃度。將麥胚凝集素塗佈之 PVT SPA 珠粒 (目錄號 RPNQ 0001, PerkinElmer) 在分析緩衝液中復原且與放射配位體、人類 [¹²⁵I]-CCK8s-肽 (目錄號 NEX203, PerkinElmer) 及膜製劑混合，得到 0.5 mg/孔 SPA 珠粒、大約 50 pM 放射配位體 (對應於大約 50,000 dpm/孔) 及 1 μg 總膜蛋白/孔之最終分析濃度。

【0257】 向 Optiplates 中添加 50 μl 參考或測試化合物 (使用技術重複，即兩孔各樣品，一個資料點為兩孔之平均值)，接著添加 SPA 珠粒、放射配位體及質膜之 150 μl 混合物。密封培養板且在黑暗中在 +22°C 下在設定為 300 rpm 之 IKA MTS 培養板震盪器 (IKA-Werke D-79219 Staufen) 上培育 2 小時且其後在 1500 rpm 下在 Heraeus Multifuge 3s 離心機中離心 10 分鐘。在 60 分鐘延遲之後在 TopCount NXT (PerkinElmer) 中量測 SPA 珠粒光發射

持續 2 分鐘/孔。

計算

【0258】 作為化合物親和力之量度，進行計算以便確定半最大抑制濃度（ IC_{50} 值）。 IC_{50} 指為最大放射配位體與受體之結合之 50% 抑制所需的化合物濃度。因此，較低 IC_{50} 值與化合物之較高親和力相對應。

【0259】 來自 TopCounter 之資料以每分鐘計數（CPM）形式給出。將 CPM 繪製為隨化合物濃度而變。使用軟體程序 GraphPad Prism v 6.0（Graph Pad 軟體，La Jolla，CA，USA）藉由希爾斜率 = -1 且具有共用頂部及底部之非線性三參數對數方程式（ $\log$ （促效劑）對反應）獲得劑量-反應曲線，且計算 IC_{50} 值。測試之最高劑量為 10^{-5} M（ 1×10^7 pM）。

【0260】 特定化合物對 CCK-1 受體之偏好或 CCK-1R 選擇性可定義為 IC_{50} （CCK-2R）/ IC_{50} （CCK-1R）。若 CCK-1R 選擇性 > 1，則化合物具有對 CCK-1R 之偏好，且若其 < 1，則偏好為對於 CCK-2R。

結果

【0261】 在單獨分析培養板上量測各測試化合物之最少三個生物複製品。以下表 3 中顯示之報導 IC_{50} 值（pM）為篩選研究之平均結果。在可能之情況下，亦報導基於結合之 CCK-1R 選擇性（結合選擇性） $\times IC_{50}$ （CCK-2R）/ IC_{50} （CCK-1R）。

表 3：試管内親和力 (IC₅₀, pM)

化合物	IC ₅₀ (CCK-1R) [pM]	IC ₅₀ (CCK-2R) [pM]	CCK-1R 結合選擇性 (IC ₅₀ (CCK-2R) / IC ₅₀ (CCK-1R))
衍生物			
實施例 1	910	3000000	3300
實施例 2	130	1000000	8000
實施例 3	260	>10000000	極具選擇性
實施例 4	43	2100000	48000
實施例 5	120	380000	3200
實施例 6	200	>10000000	極具選擇性
實施例 7	99	5700000	58000
實施例 8	59	1800000	31000
實施例 9	81	4600000	57000
實施例 10	100	2300000	23000
實施例 11	84	>10000000	極具選擇性
實施例 12	640	>10000000	極具選擇性
實施例 13	89	420000	4700
實施例 14	310	6400000	21000
實施例 15	190	1000000	5500
實施例 16	99	>10000000	極具選擇性
實施例 17	55	880000	16000
實施例 18	78	5200000	67000
實施例 19	81	7400000	92000
實施例 20	66	320000	4900
實施例 21	67	1400000	20000
實施例 22	39	6500000	170000
實施例 23	130	>10000000	極具選擇性
實施例 24	56	6800000	120000
實施例 25	72	>10000000	極具選擇性
實施例 26	63	>10000000	極具選擇性
實施例 27	130	>10000000	極具選擇性
實施例 28	100	720000	7100
實施例 29	72	370000	5100
實施例 30	43	770000	18000
實施例 31	70	480000	6800
實施例 32	87	380000	4300
實施例 33	92	220000	2300
實施例 34	160	>10000000	極具選擇性
實施例 35	42	>10000000	極具選擇性
實施例 36	190	1200000	6600
實施例 37	46	430000	9300
實施例 38	110	7700000	71000
實施例 39	99	590000	5900
實施例 40	650	>10000000	極具選擇性

實施例 41	180	>10000000	極具選擇性
實施例 42	97	>10000000	極具選擇性
實施例 43	63	2400000	39000
實施例 44	65	5600000	87000
實施例 45	58	4700000	82000
實施例 46	68	280000	4100
實施例 47	56	340000	6000
實施例 48	52	9000000	170000
實施例 49	64	700000	11000
實施例 50	140	1900000	14000
實施例 51	52	10000000	190000
實施例 52	49	480000	9800
肽			
實施例 54	27	2300000	84000
實施例 55	46	>10000000	極具選擇性
實施例 57	45	>10000000	極具選擇性
實施例 58	35	>10000000	極具選擇性
實施例 59	47	>10000000	極具選擇性
實施例 60	41	950000	23000
實施例 61	78	6100000	78000
實施例 62	75	>10000000	極具選擇性
實施例 63	540	>10000000	極具選擇性
實施例 64	42	>10000000	極具選擇性
實施例 65	620	>10000000	極具選擇性
實施例 66	110	>10000000	極具選擇性
實施例 67	30	>10000000	極具選擇性
實施例 68	34	1500000	45000
實施例 69	43	>10000000	極具選擇性
實施例 72	60	>10000000	極具選擇性
實施例 73	34	>10000000	極具選擇性
實施例 75	49	2900000	59000
實施例 77	41	>10000000	極具選擇性
實施例 78	29	920000	32000
實施例 79	35	3600000	100000
實施例 80	55	>10000000	極具選擇性
實施例 81	38	>10000000	極具選擇性
實施例 82	45	>10000000	極具選擇性
實施例 84	530	>10000000	極具選擇性
實施例 85	240	>10000000	極具選擇性
實施例 86	85	>10000000	極具選擇性
實施例 87	32	>10000000	極具選擇性
實施例 89	43	>10000000	極具選擇性
實施例 90	29	>10000000	極具選擇性
CCK-8s	180	470	2.6
胃泌素-17	340000	6400	0.019

【0262】 表 3 中之資料顯示本發明之肽及肽衍生物具有對 CCK-1R 之高親和力，而其具有對 CCK-2R 之顯著較低親和力。因此，此等化合物為高度 CCK-1R 選擇性化合物。

【0263】 關於參考化合物，表 3 中之資料顯示 (i) CCK-8s 具有對 CCK-1R 及 CCK-2R 兩者之高親和力，但具有對 CCK-1R 之略微較高偏好(2.6 倍)；(ii) 與 CCK-1R 相比，胃泌素-17 具有對 CCK-2R 之高得多的偏好；及 (iii) 與胃泌素-17 相比，CCK-8s 具有對 CCK-2R 之 10 倍較高親和力。

實施例 93：在小型豬中之藥物動力學 (PK) 研究

【0264】 此研究之目的為測定在靜脈內 (i.v.) 向小型豬投予之後本發明之許多 CCK 衍生物之活體內延長，即其在體內之時間且從而其作用時間之延長。此在藥物動力學 (PK) 研究中完成，其中測定衍生物之終半衰期。終半衰期一般意謂在初始分配階段之後量測之使某一血漿濃度減半所花費的時間段。

【0265】 如以下所描述使表 4 中所列之化合物之衍生物經受 PK 研究。

【0266】 在研究中使用年齡大約為 6 個月且重大約 17 kg 之自 Ellegaard Göttingen 小型豬 (Dalmose, Denmark) 獲得之雌性 Göttingen 小型豬。向小型豬給藥 (靜脈內，經由中心導管在尾側腔靜脈中)。投予後用 10 ml 鹽水沖洗導管。血液自中心導管取樣。將測試物質溶解於由 50 mM 磷酸鈉、70 mM 氯化鈉、0.05% v/v% 聚山梨醇酯 80 (Sigma 批號 SLBF8247V) 組成，pH 調節至 7.4 之媒劑中。用 5 nmol/kg 體重之 CCK 衍生物向豬給藥。在以下時間點獲取血液樣品：給藥前、給藥後 5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、45

分鐘、1、1.5、2、3、4、6、8、10、24、48、72、96、120、168、192、216、240、264 及 288 小時。在以下時間點收集實施例 2、4、7、8 及 9 之衍生物之額外血液樣品：5、12、22、28 及 144 小時。將血液樣品收集至含有 EDTA 緩衝液之試管中以便穩定且保持在冰上最多 20 分鐘，隨後離心。用於分離血漿之離心程序為：4°C，大約 2500 g，持續 10 分鐘。收集血漿且立即轉移至在-20°C 下儲存之細微管中直至分析。

血漿分析

【0267】 將血漿吸取至乾冰上之細微管中，且保持在-20°C 下直至使用 LC-MS 分析各別 CCK 衍生物之血漿濃度。血漿樣品（包括用於未知物之定量及由空白血漿外加 CCK 化合物（對於實施例 3、5、6 之化合物，濃度範圍為 0.5-2000 nM 或對於其餘實施例化合物，為 0.5-1000 nM）製備之標準曲線樣品）為使用三種體積之甲醇沈澱及離心（16000 x g，4°C，20 分鐘）之蛋白質。將上清液注射至保持在 60°C 下之層析系統（TurboFlow Transcend 1250 及 10 閥 VIM，Thermo Fisher Scientific）中，該系統由初始 Turboflow 旋風器純化管柱 0.5 × 50 mm（Thermo Fischer Scientific）及洗提 Aeris 肽 3.6 μm XB-C18 管柱 2.1 × 50 mm（Phenomenex）組成。

【0268】 使用 LC-MS 方法 I 洗提實施例 2-9 之 CCK 衍生物：A 層析梯度系統，其具有由水與 0.1 v/v% 甲酸（移動相 A）及水/乙腈 10/90 v/v 與 0.1 v/v% 甲酸（移動相 B）組成之移動相。2 分鐘梯度在 60% 移動相 B 下開始且在 100% 移動相 B 下結束，流速為 0.4 mL/min。在將 LC 流線上輸注至 LTQ OrbiTrap Discovery 質譜儀（Thermo Fischer Scientific）之後偵測及定量 CCK 衍生物，該質譜儀配備有在陰離子模式中操作之電噴霧界面、ESI-（護

套氣體流速為 40，輔助氣體流速為 30，吹掃氣體流速為 2，噴霧電壓為 2.8 kV，毛細管溫度為 275°C，S-透鏡 RF 位準為-125 且加熱器溫度為 325°C）。

【0269】 使用 LC-MS 方法 II 洗提其餘實施例化合物：A 層析梯度系統，其具有由水與 1 v/v%甲酸（移動相 A）及水/乙腈 10/90 v/v 與 1 v/v%甲酸（移動相 B）組成之移動相。初始 0.25 分鐘梯度在 0%移動相 B 下開始且在 70%移動相 B 下結束，接著第二 2.2 分鐘梯度在 70%移動相 B 下開始且在 75%移動相 B 下結束，流速為 0.4 mL/min。如上文所描述偵測及定量此等 CCK 衍生物，不同之處在於噴霧電壓為 4.0 kV。

【0270】 藉由非室體模型在 Phoenix v. 6.3（Pharsight 公司, Mountain View, CA, USA）中分析個別血漿濃度-時間特徵。

結果

【0271】 獲得以下結果：

表 4：在靜脈內向小型豬投予 CCK 衍生物之後的血漿終半衰期（T½）

實施例編號之衍生物	T½ (h) *
3	113
5	106
6	37
2	140
4	147
7	115
8	103
9	112
19	36
23	161
29	119
34	2
35	153
38	3

* 調和平均數，對於實施例 3、5 及 6 之化合物 n=3，且對於其餘實施例化合物 n=2

【0272】 結果顯示 2 至 161 小時之半衰期，與天然 CCK 肽之報導為

小於 5 分鐘之半衰期 (Gastroenterology, 1993, 第 105(6)卷, 第 1732-1736 頁) 相比, 其為很大改良。

實施例 94: 在 LYD 豬中之藥效學 (PD) 研究, 食物攝入

【0273】 此實驗之目的為研究本發明之 CCK 衍生物對豬之食物攝入之效果。此在如下文所描述之藥效學 (PD) 研究中完成, 其中與基線量測相比, 在投予單一皮下劑量之實施例 3 之 CCK 衍生物之後 0-48 小時量測食物攝入。其他 PD 研究報導在實施例 97 中。

【0274】 使用年齡為大約 3 個月, 重大約 30-35 kg 之雌性長白豬約克夏杜洛克 (LYD) 豬或大白雜交豬 (每組 $n=4$)。在適應動物設施期間將動物持續大約 1 週以組形式圈養。在實驗時段期間, 在給藥之前大約 1 週及在量測個別食物攝入之完整實驗期間將動物置放於個別圍欄中。

【0275】 在適應及實驗時段期間始終用豬飼料 (Svinefoder Danish Top; 供應商 Danish Agro) 任意餵養動物。藉由使用 Mpigwin 系統 (Ellegaard Systems, Faaborg, Denmark) 每 15 分鐘記錄飼料之重量來線上監測食物攝入。在第二天早晨移除任何未食用飼料且稱重 (人工), 且用新鮮飼料替換。在給藥前三個連續日量測各豬之基線食物攝入。在相對於基線計算食物攝入中使用各豬之平均基線值。

【0276】 將 CCK 衍生物以與 100 nmol/kg 之劑量對應, 大約 5300 nmol/ml 之濃度溶解於磷酸鹽緩衝液 (50 mM 磷酸鈉、70 mM 氯化鈉、0.05 v/v% 聚山梨醇酯 80 (Sigma, 批號 SLBF8247V), pH 7.4) 中。磷酸鹽緩衝液充當媒劑。

【0277】 動物在第 1 天早晨用單一皮下劑量之 CCK 衍生物或媒劑(劑

量體積 0.02 ml/kg) 給藥，且量測食物攝入持續 48 小時。在研究最後一天，自麻醉動物之心臟獲取血液樣品以便量測 CCK 衍生物之血漿暴露。使用 LC-MS 方法 I，如實施例 93 中所描述量測 CCK 衍生物之血漿含量。

【0278】 以 24 h 間隔 (0-24 小時及 24-48 小時) 計算食物攝入 (FI)。在以下表 5 中，針對各豬給出相對於平均基線，各時間間隔之食物攝入 (ΔFI) 之所得平均差，其如上文所描述測定。食物攝入之平均差如下計算：

$$\Delta FI_{0-24h} = FI_{0-24h} - FI_{\text{基線}} ,$$

且對於 24-48 小時時間間隔反之亦然。負數指示 FI 降低。

表 5：對豬之食物攝入之效果

食物攝入/化合物	$\Delta FI_{0-24 \text{ 小時}}$ (kg)	$\Delta FI_{24-48 \text{ 小時}}$ (kg)
實施例 3	-0.98	-0.63
媒劑	0.14	0.28

【0279】 表 5 中之結果顯示在豬中實施例 3 之 CCK 衍生物之單一皮下注射在給藥之後減少食物攝入持續至少 48 小時。與媒劑相比，降低為顯著的。

實施例 95：化學穩定性

【0280】 此分析之目的為評估本發明衍生物在水溶液中之化學穩定性。藉由 RP-UPLC 分離及 UV 偵測研究化學穩定性。

分析描述

【0281】 以 1 mg/ml 衍生物 (對於實施例 3 衍生物，1 mg/ml 等於 0.54 mM) 之濃度將實施例 3 之衍生物之凍乾樣品溶解於含有 70 mM NaCl 及 0.05 v/v% 聚山梨醇酯 80 的 50 mM 磷酸鈉緩衝液 pH 7.4 中。視需要，調節 pH 至 7.4。樣品在 5°C、25°C 及 37°C 下培育 2 週及 6 週，接著進行 RP-UPLC 分析。

【0282】 使用 Waters Acquity 系統在以下參數下進行 RP-UPLC 分析：

儀器	Waters Acquity UPLC
管柱	Acquity BEH C18 管柱， (2.1 × 150 mm，1.7 μm)
管柱溫度	35°C
流速 (ml/min)	0.3 ml/min
UV 波長 (nm)	276 nm
洗提劑 A	0.2M Na ₂ SO ₄ 、0.02M Na ₂ HPO ₄ 、0.02M NaH ₂ PO ₄ ，pH 7.2，10% CH ₃ CN
洗提劑 B	70% (v/v) CH ₃ CN

使用以下 UPLC 梯度：

時間 (min)	流速 (ml/min)	% A	% B
0	0.3	70	30
2	0.3	70	30
2.5	0.3	60	40
4	0.3	55	45
6	0.3	50	50
7.5	0.3	30	70
8	0.3	30	70

計算

【0283】 化合物之純度定義為層析圖中化合物峰關於所有積分峰之總面積之面積百分比且藉由設備之軟體計算。絕對純度損失（百分點，pp）以起始樣品與在某一溫度下培育某一時間之樣品之間的純度差測定。相對純度損失（%）為絕對純度損失與在起始樣品中測定之純度之比。

結果

【0284】 結果概括在表 6 中。

表 6：化學穩定性，實施例 3 化合物

培育溫度	培育時間 (週)	純度 (%)	絕對純度損失 (pp)	相對純度損失 (%)
5°C	0	82.71	-	-
5°C	2	82.43	0.28	0.34
5°C	6	82.50	0.21	0.25
25°C	0	82.71	-	-
25°C	2	82.58	0.13	0.16
25°C	6	82.41	0.30	0.36
37°C	0	82.71	-	-

培育溫度	培育時間 (週)	純度 (%)	絕對純度損失 (pp)	相對純度損失 (%)
37°C	2	82.54	0.17	0.21
37°C	6	82.07	0.64	0.77

【0285】 表 6 中之結果顯示實施例 3 之化合物在測試之所有三個溫度下及持續高達至少 6 週極穩定。

【0286】 此外，對於在相同緩衝液中在 25°C 下以 25 μM、100 μM 及 500 μM 濃度培育三天之實施例 3 化合物亦展現短期化學穩定性。在測試之條件下化合物實際上不顯示降解。

【0287】 亦將實施例 3 化合物之化學穩定性與 CCK-8s 之化學穩定性相比較，如以下所描述。

方法描述

【0288】 將衍生物或肽之凍乾樣品以 1 mM 衍生物或肽之濃度溶解於 8 mM 磷酸鈉緩衝液 pH 7.4 中。將所得樣品在 5°C 及 37°C 下儲存於 HPLC 小瓶中 2 週。在實驗開始時(t = 0)、在一週之後及在兩週之後藉由 RP-UHPLC 用含有磷酸鹽之移動相及用乙腈梯度分析樣品。使用在 215 nm 下之 UV 偵測。將在一週及兩週之後的樣品分析兩次。

計算及結果

【0289】 如上文所描述完成計算，且結果概括在表 7 中（兩次測定之平均值）。在實驗開始時（培育時間 0）兩種化合物之純度對於 CCK-8s 為 97.94%且對於實施例 3 之化合物為 95.90%。

表 7：CCK-8s 及實施例 3 化合物之化學穩定性

化合物	培育溫度	培育時間 (週)	絕對純度損失 (pp)	相對純度損失 (%)
CCK-8s	5°C	1	-0.04	0.0
CCK-8s	5°C	2	0.09	0.1
CCK-8s	37°C	1	1.42	1.4
CCK-8s	37°C	2	3.33	3.4

化合物	培育溫度	培育時間 (週)	絕對純度損失 (pp)	相對純度損失 (%)
實施例 3	5°C	1	0.43	0.4
實施例 3	5°C	2	0.52	0.5
實施例 3	37°C	1	1.32	1.4
實施例 3	37°C	2	2.18	2.2

【0290】 表 7 中之結果指示在 37°C 下兩週之後實施例 3 之化合物與 CCK-8s 相比顯著更穩定，且實施例 3 化合物在此等條件下之穩定性比 CCK-8s 之穩定性高約 50%。

實施例 96：在飲食誘導之肥胖小型豬中 CCK 衍生物對食物攝入及體重之效果-單一療法及與 GLP-1 組合

【0291】 此實驗之目的為研究在飲食誘導之肥胖 (DIO) 小型豬中本發明之 CCK 衍生物對食物攝入及體重 (BW) 之效果。此在如下文所描述之亞慢性藥效學研究中完成，其中實施例 3 之 CCK 衍生物在單一療法（兩種不同劑量水準）中及與利拉魯肽組合每日一次給藥持續 13 週。利拉魯肽為截至 2009 由 Novo Nordisk A/S（參見例如 WO 98/08871 A1，實施例 37）出售之每日投予一次的單醯基化 GLP-1 衍生物。

【0292】 使用年齡為大約 18 個月，重平均大約 90 kg 之雌性卵巢切除 Göttingen 小型豬（每組 n=7-8）。在 8 個月增肥時段期間動物用小型豬食物（SDS, Special Diets Services, Scanbur, Denmark）任意餵養且持續大約 3 個月直到實驗時段及在實驗時段期間用 Altromin 9023（Brogaarden, Denmark）任意餵養。動物始終單獨圈養以便量測個別食物攝入。藉由使用 MP-1 系統（Embrose, Faaborg, Denmark）每 15 分鐘記錄飼料之重量來線上量測食物攝入。人工收集任何食物溢出物，稱重且自藉由 MP-1 系統量測之食物攝入中減去，提供經校正之 24 小時食物攝入。在整個實驗期間每日量測食物攝入

且在較大動物規模上每週兩次量測 BW。

【0293】 量測基線食物攝入及 BW 4 週，之後將豬隨機分成經處理總共 13 週之 4 個處理組：(i) 媒劑組 (n=8)，(ii) CCK 衍生物低劑量組（在研究期間劑量自 5 至 2 nmol/kg 逐漸調節，n=7），(iii) CCK 衍生物高劑量組（10 nmol/kg，n=8），及 (iv) 組合組，其中在於利拉魯肽單一療法（歷經前 16 天，自 0.53 nmol/kg 至 1.6 nmol/kg 之全劑量滴定）上之 8.5 週磨合時段之後 CCK 衍生物（1.5 nmol/kg）緊接著利拉魯肽（1.6 nmol/kg）添加。在處理時段之後，在 3 週洗淨時期期間追蹤食物攝入及 BW。給藥第一天稱為第 1 天。在第 50 至 51 天，使豬麻醉且隨後使其恢復直至第 59 天，其中向 (iv) 組中之利拉魯肽處理中添加 CCK 衍生物。在第 78 至 88 天，在代謝測試之前豬經歷麻醉及空腹階段，且在第 91 天給予最後一次給藥。已自計算及統計分析省略空腹及麻醉階段。

【0294】 將 CCK 衍生物溶解於以下緩衝液中：8 mM 磷酸鹽、184 mM 丙二醇、58 mM 苯酚，pH 7.4，濃度與 0.00075-0.001 mL/kg 範圍內之劑量體積對應，在 2000-10000 nmol/mL 範圍內。將利拉魯肽溶解於 8 mM 磷酸鹽、184 mM 丙二醇、58 mM 苯酚，pH 8.15（1600 nmol/mL）中，劑量體積為 0.001 mL/kg 且此調配物亦充當所有 3 個處理組之媒劑。動物每日一次用媒劑、CCK 衍生物、利拉魯肽或利拉魯肽與 CCK 衍生物之組合（在頸部之每一側以兩種單獨注射形式給予）皮下給藥。在最後一次給藥之後，在所選時間點持續直至給藥之後 480 小時在 EDTA 塗佈管中獲得血液樣品。在處理 11 週之後經由在全身麻醉下植入之中心靜脈導管對血液取樣。

【0295】 將所得血漿吸取至乾冰上之細微管中，且保持在 -20°C 下直

至分析利拉魯肽及 CCK 衍生物之血漿暴露。使用 LC-MS 方法 II，如實施例 93 中所描述量測 CCK 衍生物之血漿含量。使用發光氧通道免疫分析（Luminescence Oxygen Channeling Immunoassay；LOCI）量測利拉魯肽之血漿含量。LOCI 一般由 Poulsen 及 Jensen 在 Journal of Biomolecular Screening 2007, 第 12 卷, 第 240-247 頁中描述用於測定胰島素。當受體珠粒與識別肽之 C 端抗原決定基的單株抗體結合時，供體珠粒塗佈有抗生蛋白鏈菌素。對 N 端具有特異性之另一單株抗體經生物素標記。將三種反應物與分析物組合且形成兩位點免疫複合物。對複合物進行照明使得自供體珠粒釋放單態氧原子，將其以通道引入至受體珠粒中且觸發以 Envision 板讀取器量測之化學發光。光量與化合物之濃度成比例。

【0296】 累計 24 h 校正食物攝入及 Δ BW (%) 在第 1-49 天之單一療法處理時段（表 8）期間及在第 59-77 天組合時段（表 9）期間計算且在各時間點使用單因子變異數分析接著 Sidak's 多重比較測試（對於 Windows 為 GraphPad Prism v. 6.07，GraphPad Software, La Jolla California USA）在群組之間單獨地比較。

【0297】 此外，在 (iv) 組中，CCK 衍生物附加至利拉魯肽處理之效果使用配對 t 測試（對於 Windows 為 GraphPad Prism v. 6.07，GraphPad Software, La Jolla California USA）藉由比較在第 59 天之 BW（附加前量測之最後一次 BW）與在第 77 天之 BW（組合處理 19 天之後的 BW）及藉由比較在利拉魯肽單一療法時段之最後 19 天期間（第 31-49 天，僅在第 50-51 天時之麻醉前的時段）的平均每日食物攝入與在組合時段之前 19 天期間（第 59-77 天，僅在第 78-80 天時之麻醉前的時段）的平均每日食物攝入來評估。在兩個時

段中，認為食物攝入穩定，且 BW 在利拉魯肽處理上穩定。結果顯示於表 10 中。

【0298】 在所有組中在與穩態水準大致對應之最後一次給藥之後以 AUC (0-24 h) 形式評估血漿暴露（參見表 9）。在此等資料中僅包括具有功能導管及適當覆蓋之 24 h 特徵的動物 (n=5-6)。在以下表 8 中，給出單一療法時段之累計 24 h 校正食物攝入及△BW，且在表 9 中除最後一次給藥之後的 AUC (0-24h) 以外給出組合時段之相同參數。

表 8：在 DIO 小型豬中之累計食物攝入及△BW（第 1-49 天之單一療法時段）

參數/組	累計食物攝入 (kg)	△BW (%)
媒劑	59.1	9.0
CCK 衍生物低劑量	31.9 ^{***}	-3.7 ^{***,b}
CCK 衍生物高劑量	26.5 ^{***}	-6.8 ^{***,bbb}
利拉魯肽	30.4 ^{***}	0.7 ^{***}

^{***} p<0.001，對比媒劑；^b p<0.05，對比利拉魯肽；^{bbb} p<0.001，對比利拉魯肽

表 9：在 DIO 小型豬中之累計食物攝入、△BW 及在最後一次給藥之後的 AUC 暴露 0-24 h（組合時段，第 59-77 天）

參數/組	累計食物攝入 (kg)	△BW (%)	在最後一次給藥之後的 AUC 暴露 (0-24 h) (pM*h)
媒劑	19.3	3.6	NA
CCK 衍生物低劑量	14.8 ^{bbb}	1.7 ^{bbb}	4204000
CCK 衍生物高劑量	11.5 ^{**b}	0.7 ^{**bbb}	27120000
利拉魯肽及 CCK 衍生物組合	5.3 ^{***}	-5.2 ^{***}	CCK 衍生物：3332000 利拉魯肽：399872

^{**} p<0.01，對比媒劑；^{***} p<0.001，對比媒劑；^b p<0.05，對比利拉魯肽+附加 CCK 衍生物，^{bbb} p<0.001，對比利拉魯肽+附加 CCK 衍生物

表 10：在僅用利拉魯肽（第 31-49 天）或用利拉魯肽與 CCK 衍生物之組合（第 59-77 天）處理之 DIO 小型豬中第 59 天及第 77 天之平均 BW 及第 31-49 天及第 59-77 天之平均每日食物攝入

參數/組	利拉魯肽單一療法	利拉魯肽+附加 CCK 衍生物
BW	90.2	85.5***
平均每日食物攝入 (kg)	0.66	0.28***

配對 t 測試，*** p<0.001，對比利拉魯肽單一療法。

【0299】 表 8 及 9 中之結果顯示實施例 3 之 CCK 衍生物之每日亞慢性給藥與媒劑相比，且以劑量依賴性方式顯著減少食物攝入且降低體重。在 BW 減輕方面劑量反應效果最明顯，儘管在兩個 CCK 衍生物劑量組之間未發現食物攝入或ΔBW 之顯著差異。

【0300】 在單一療法時段中，在所有三個處理組中食物攝入類似，而兩個 CCK 衍生物組具有與利拉魯肽組相比顯著較大之體重減輕。此指示 CCK 衍生物具有額外體重減輕益處，其不僅僅由對食物攝入之效果解釋。

【0301】 在組合時段（表 9）中，與媒劑及兩個 CCK 衍生物組相比，在組合組中食物攝入及ΔBW 兩者均顯著較低，且此等資料連同表 10 中之資料一起指示附加至利拉魯肽處理之 CCK 衍生物引起食物攝入及 BW 之進一步降低。

【0302】 在研究最後確認實施例 3 化合物及利拉魯肽之血漿暴露。
實施例 97：在 LYD 豬中之額外藥效學（PD）研究，食物攝入

【0303】 進行額外藥效學（PD）研究，其中與基線量測相比，在投予單一皮下劑量之實施例 11 及 19 之 CCK 衍生物之後 0-96 小時量測食物攝入。

【0304】 研究條件如實施例 94 中所描述，不同之處在於較長持續時間且不同之處在於(i)將 CCK 衍生物以與 30 nmol/kg 之劑量對應的大約 1200 nmol/ml 之濃度溶解於磷酸鹽緩衝液中，(ii)用於量測 CCK 衍生物之血漿暴露之血液樣品取自麻醉動物中之隱靜脈，及（iii）使用實施例 93 之 LC-MS

方法 II 用於血漿分析。

【0305】 以 24 h 間隔計算食物攝入 (FI)。在以下表 11 中，針對各豬給出相對於平均基線，各時間間隔之食物攝入 (ΔFI) 之所得平均差，其如上文所描述測定。負數指示 FI 降低。食物攝入之平均差如下計算：

$$\Delta FI_{0-24h} = FI_{0-24h} - FI_{\text{基線}} ,$$

$$\Delta FI_{24-48h} = FI_{24-48h} - FI_{\text{基線}} ,$$

$$\Delta FI_{48-72h} = FI_{48-72h} - FI_{\text{基線}} ,$$

$$\Delta FI_{72-96h} = FI_{72-96h} - FI_{\text{基線}}$$

表 11：對豬之食物攝入之效果

食物攝入/化合物	$\Delta FI_{0-24 \text{ 小時}}$ (kg)	$\Delta FI_{24-48 \text{ 小時}}$ (kg)	$\Delta FI_{48-72 \text{ 小時}}$ (kg)	$\Delta FI_{72-96 \text{ 小時}}$ (kg)
實施例 11	-0.62	-0.72	-0.27	-0.19
實施例 19	-0.99	-0.68	-0.26	-0.08

【0306】 表 11 中之結果顯示在豬中實施例 11 及 19 之 CCK 衍生物之單一皮下注射在給藥之後減少食物攝入持續至少 96 小時。

實施例 98：醫藥組成物

【0307】 藉由進行以下步驟製備適用於以 10.0 mM 之強度皮下注射實施例 3 之化合物的溶液（調配物 A）：

藉由混合以下來製備 1500 mL 媒劑：

8.12 g 苯酚

21.0 g 丙二醇

345 mg 磷酸二氫鈉，H₂O

1691 g 磷酸氫二鈉，2H₂O

1425 g milli Q 水

使用 0.2N HCl/NaOH 將 pH 調節至 7.4，且添加水至 1500 g 之總質量。

向與 1.0 毫莫耳對應之量的呈鈉鹽之實施例 3 化合物之凍乾粉末中添加 100 mL 媒劑且攪拌混合物至少 10 分鐘直至粉末完全溶解。使用 0.2N HCl/NaOH 將 pH 調節至 7.4 $\pm$ 0.2，且無菌過濾溶液。

以相同方式製備調配物 B 及 C：

調配物 B：

5.0 mM (9.25 mg/mL) 實施例 3 之化合物

pH 7.4

8.0 mM 磷酸鹽

14 mg/mL 丙二醇

58 mM 苯酚

磷酸二鈉用於磷酸鹽緩衝液且使用稀 HCl/NaOH 調節 pH。

調配物 C：

5.0 mM (9.25 mg/mL) 實施例 3 之化合物

pH 7.4

8.0 mM 參(經甲基)胺基甲烷

14 mg/mL 丙二醇

58 mM 苯酚。

使用稀 HCl/NaOH 調節 pH。

【0308】 儘管本文中已說明且描述本發明之某些特徵，但一般技術者現在應能設想諸多修改、替代、變化及等效物。因此，應瞭解，隨附申請專利範圍意欲覆蓋如屬於本發明之真實精神內的所有此類修改及變化。

【符號說明】

無

序列表

<110> 諾佛·儂迪克股份有限公司
<120> 新穎肽與肽衍生物及其用途
<130> 150033TW01
<160> 2
<170> PatentIn 3.5版
<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> mat_肽
<222> (1)..(8)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 硫酸酯化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> 醯胺化

<400> 1

Asp Tyr Met Gly Trp Met Asp Phe
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> mat_肽
<222> (1)..(17)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 吡咯啉酮甲酸

<220>
<221> MOD_RES



54871.seq.txt

<222> (17)..(17)
<223> 醯胺化

<400> 2

Glu	Gly	Pro	Trp	Leu	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Tyr	Gly	Trp	Met	Asp
1				5					10					15	

Phe

申請專利範圍

1. 一種通式 I 之肽衍生物，

P-L-X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂ (式 I)，

其中 P 為化學式 1：

化學式 1：HOOC-(CH₂)_x-CO-^{*}，其中 x 為 12 至 18 範圍內之整數；

L 不存在，或 L 包含式化學式 2、化學式 3、化學式 4、化學式 5 及/或

化學式 6 之至少一個連接元件：

化學式 2：^{*}-NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-^{*}，

化學式 3：^{*}-NH-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]_k-O-[CH₂]_n-CO-^{*}，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數且 n 為 1 至 5 範圍內之整數，

化學式 4：^{*}-NH-CH(CH₂OH)-CO-^{*}，

化學式 5：^{*}-NH-CH₂-CO-^{*}，及/或

化學式 6：^{*}-NH-CH[(CH₂)₄-NH₂]-CO-^{*}；

X1 不存在、為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；

X2 為 Phe(4-磺基甲基(sulfomethyl))或 sTyr；

X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 或 Val；

X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O₂)、Leu、Val、Pro、Hpg 或 Ala；

X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp；及

在式 I 之 C 端之 NH₂基團意謂 X8 為 C 端醯胺化；

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

2. 如申請專利範圍第 1 項之衍生物，其中 L 包含式化學式 2、化學式 3、化學式 4、化學式 5 及/或化學式 6 之至少一個連接元件。

3. 如申請專利範圍第 1 項之衍生物，其中 L 包含式化學式 2、化學式 3 及 /或化學式 6 之至少一個連接元件。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之衍生物，其包含至少一個化學式 2 連接元件。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之衍生物，其中
X1 不存在、為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；
X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；
X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser 或 His；
X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O₂)、Leu、Val、Pro 或 Ala；
X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal 或 Trp。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之衍生物，其中 x 為 14 至 18 範圍內之整數。
7. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之衍生物，其中 x 為 14 至 16 範圍內之整數。
8. 一種肽衍生物，其係選自化學式 21、化學式 22、化學式 23、化學式 24、化學式 25、化學式 26、化學式 27、化學式 28、化學式 29、化學式 30、化學式 31、化學式 32、化學式 33、化學式 34、化學式 35、化學式 36、化學式 37、化學式 38、化學式 39、化學式 40、化學式 41、化學式 42、化學式 43、化學式 44、化學式 45、化學式 46、化學式 47、化學式 48、化學式 49、化學式 50、化學式 51、化學式 52、化學式 53、化學式 54、化學式 55、化學式 56、化學式 57、化學式 58、化學式 59、化學式 60、化學式 61、化學式 62、化學式 63、化學式 64、化學式 65、化學式 66、

化學式 67、化學式 68、化學式 69、化學式 70、化學式 71 及化學式 72；
或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

9. 一種通式 I' 之肽，

X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂ (式 I')，

其中

X1 不存在、為 Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 或 DGlu；

X2 為 Phe(4-磺基甲基)或 sTyr；

X3 為 Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 或 Val；

X6 為 Nle、Ile、Gln、Met、Met(O₂)、Leu、Val、Pro、Hpg 或 Ala；

X8 為 Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 或 MeTrp；及

在式 I' 之 C 端之 NH₂ 基團意謂 X8 為 C 端醯胺化；

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

10. 一種肽，其選自以下：

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Trp-醯胺 (Seq21)，

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-1Nal-醯胺 (Seq22)，

Asp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq23)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Me1Nal-醯胺 (Seq24)，

Asp-Phe(4-磺基甲基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq25)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺 (Seq27)，

Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq28)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq29)，

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Ile-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq26)

- Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq30)
- Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Met(O2)-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq31)
- Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Leu-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq32)
- Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Val-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq33)
- Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Pro-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq34)
- Asp-sTyr-Lys-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq35)
- Asp-sTyr-Arg-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq36)
- Asp-sTyr-Pro-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq37)
- Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq38)
- Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Met-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq39)
- sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq40)
- Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq41)
- DAsp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq42)
- bAsp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq43)
- DbAsp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe - 醯胺
(Seq44)
- Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq45)
- Asp-sTyr-Phe-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq46)
- Asp-sTyr-Ser-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq47)
- Asp-sTyr-Ala-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq48)
- Asp-sTyr-Ile-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq49)
- Asp-sTyr-His-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq50)

Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe- 醯 胺
(Seq51)

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Ala-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq52)

Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-Phe-醯胺 (Seq53)

Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq54)

DGlu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺 (Seq55)

Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-2Nal-醯胺 (Seq56)

Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-DMeAsp-Phe-醯胺 (Seq57)

Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺 (Seq58) ;

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

11. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之衍生物或如申請專利範圍第 9 項至第 10 項中任一項之肽，以及醫藥學上可接受之賦形劑。
12. 一種注射裝置，其含有如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物。
13. 一種其用作醫藥品之如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之衍生物或如申請專利範圍第 9 項至第 10 項中任一項之肽。
14. 一種用於以下用途之如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之衍生物或如申請專利範圍第 9 項至第 10 項中任一項之肽，(a) 治療或預防胰臟病症、肥胖症及肥胖症相關病症、糖尿病、其他代謝疾病、膽石及/或超重；及/或 (b) 診斷胰臟及/或膽囊功能障礙。
15. 一種在單一療法中或與其他體重減輕劑組合用於體重管理之如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之衍生物或如申請專利範圍第 9 項至

第 10 項中任一項之肽，該體重管理視情況外加飲食及運動。

申請專利範圍

1. 一種肽衍生物，其包含通式 P-L-X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂，

其中 P 為 HOOC-(CH₂)_x-CO-*，其中 x 為 12 至 18 範圍內之整數；

其中 L 不存在或包含選自由以下者所組成之群組之至少一個連接元件：

-NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-，

-NH-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]_k-O-[CH₂]_n-CO-，

-NH-CH(CH₂OH)-CO-，

-NH-CH₂-CO-，及

-NH-CH[(CH₂)₄-NH₂]-CO-，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數，且其中 n 為 1 至 5 範圍內之整數；

其中 X1 不存在或係選自由以下者所組成之群組：Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 及 DGlu；

其中 X2 係選自由以下者所組成之群組：Phe(4-磺基甲基(sulfomethyl))及 sTyr；

其中 X3 係選自由以下者所組成之群組：Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 及 Val；

其中 X6 係選自由以下者所組成之群組：Nle、Ile、Gln、Met、Met(O₂)、Leu、Val、Pro、Hpg 及 Ala；

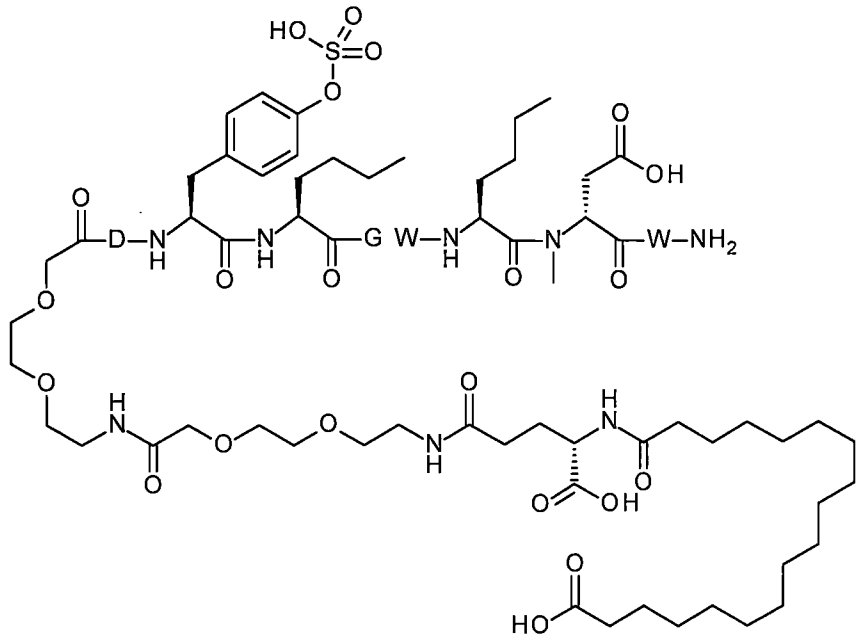
其中 X8 係選自由以下者所組成之群組：Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 及 MeTrp；及

其中該肽衍生物被 NH₂基團 C 端醯胺化；

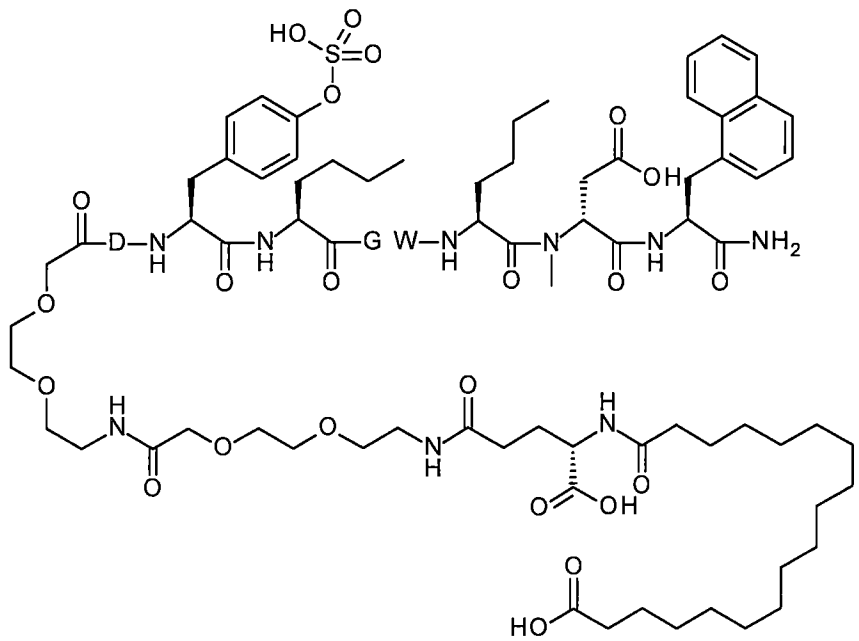
或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

2. 如申請專利範圍第 1 項之肽衍生物，其中 L 包含選自由以下者所組成之群組之至少一個連接元件： $^*\text{-NH-CH(COOH)-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-}^*$ ， $^*\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-[O-(CH}_2\text{)}_2\text{]}_k\text{-O-[CH}_2\text{]}_n\text{-CO-}^*$ ， $^*\text{-NH-CH(CH}_2\text{OH)-CO-}^*$ ， $^*\text{-NH-CH}_2\text{-CO-}^*$ ，及 $^*\text{-NH-CH[(CH}_2\text{)}_4\text{-NH}_2\text{]-CO-}^*$ ，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數，且其中 n 為 1 至 5 範圍內之整數。
3. 如申請專利範圍第 1 項之肽衍生物，其中 L 包含選自由以下者所組成之群組之至少一個連接元件： $^*\text{-NH-CH(COOH)-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-}^*$ ， $^*\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-[O-(CH}_2\text{)}_2\text{]}_k\text{-O-[CH}_2\text{]}_n\text{-CO-}^*$ ，及 $^*\text{-NH-CH[(CH}_2\text{)}_4\text{-NH}_2\text{]-CO-}^*$ ，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數，且其中 n 為 1 至 5 範圍內之整數。
4. 如申請專利範圍第 1 項之肽衍生物，其中 L 包含連接元件 $^*\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-[O-(CH}_2\text{)}_2\text{]}_k\text{-O-[CH}_2\text{]}_n\text{-CO-}^*$ ，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數，且其中 n 為 1 至 5 範圍內之整數。
5. 如申請專利範圍第 1 項之肽衍生物，其中
X1 不存在或係選自由以下者所組成之群組：Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 及 DGlu；
X2 係選自由以下者所組成之群組：Phe(4-磺基甲基)及 sTyr；
X3 係選自由以下者所組成之群組：Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser 及 His；
X6 係選自由以下者所組成之群組：Nle、Ile、Gln、Met、Met(O2)、Leu、Val、Pro 及 Ala；及
X8 係選自由以下者所組成之群組：Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal 及 Trp。

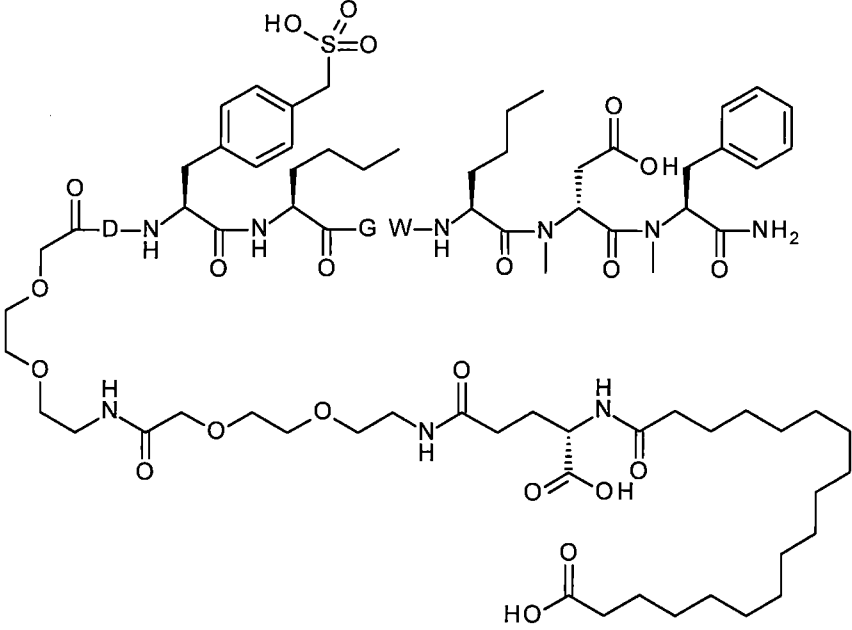
- 6. 如申請專利範圍第 1 項之肽衍生物，其中 x 為 14 至 18 範圍內之整數。
- 7. 如申請專利範圍第 6 項之肽衍生物，其中 x 為 14 至 16 範圍內之整數。
- 8. 如申請專利範圍第 1 項之肽衍生物，其中該肽衍生物係選自由以下者所組成之群組：



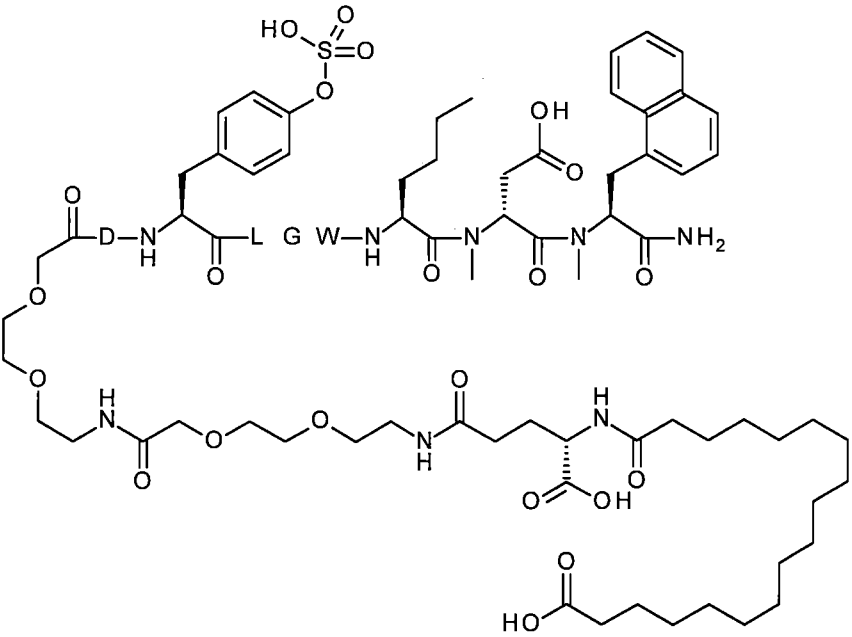
(化學式 21)；



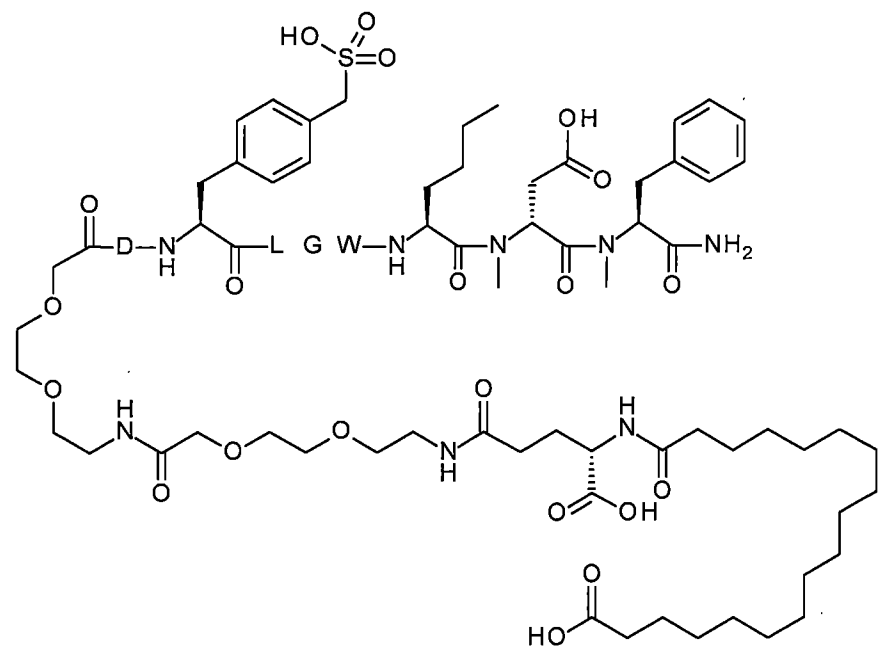
(化學式 22)；



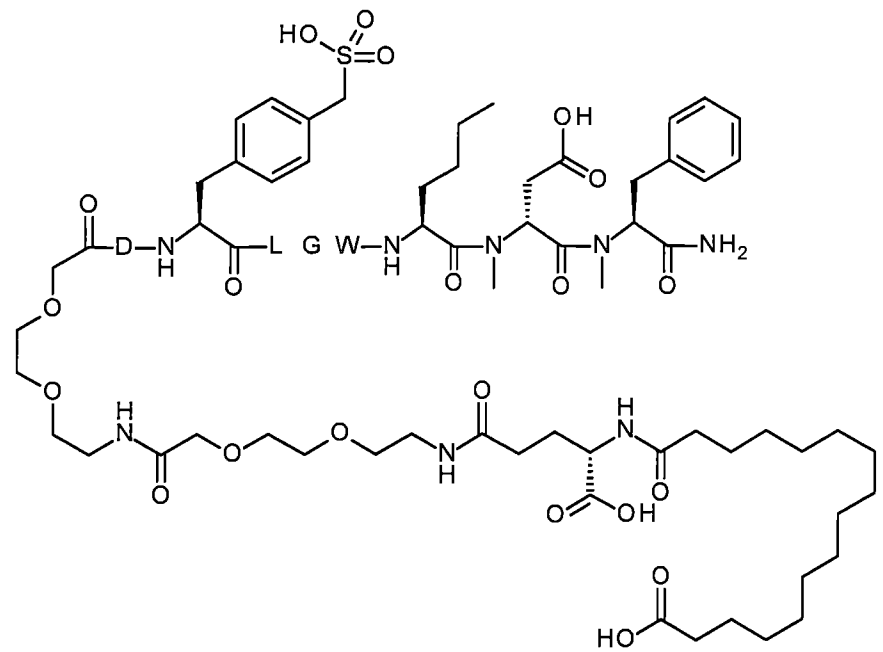
(化學式 23) ;



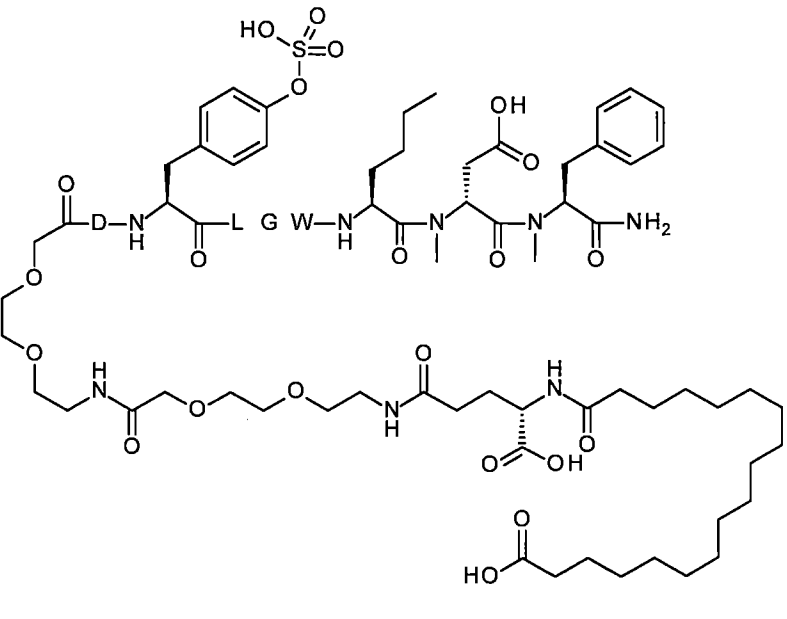
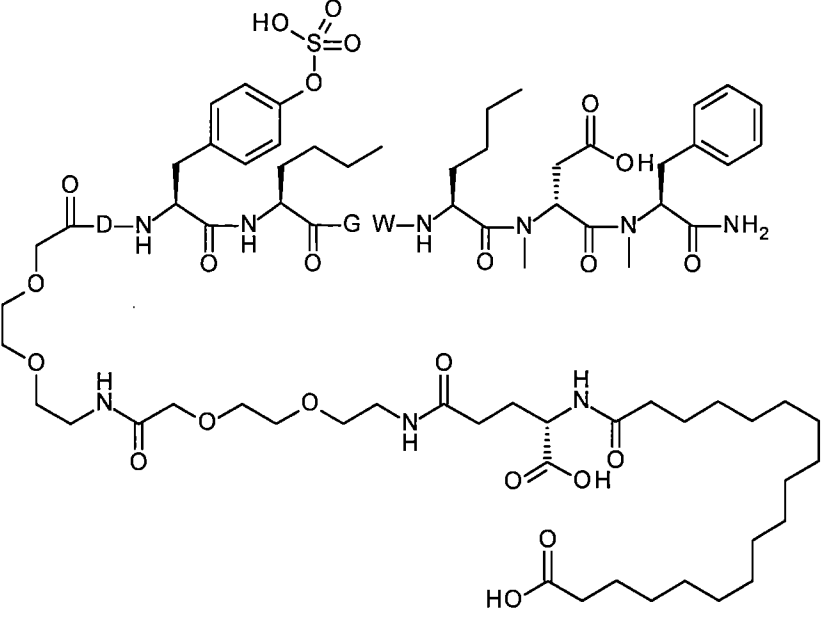
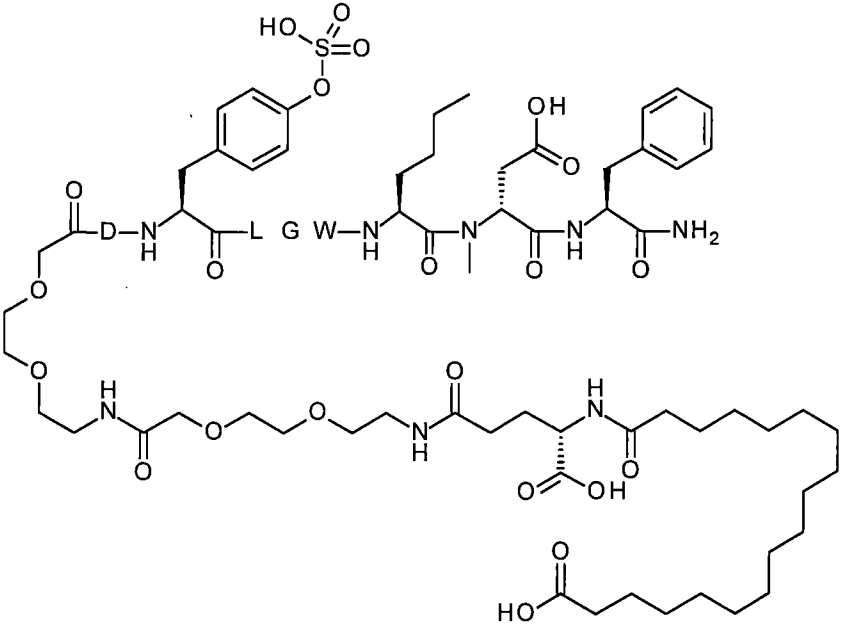
(化學式 24) ;

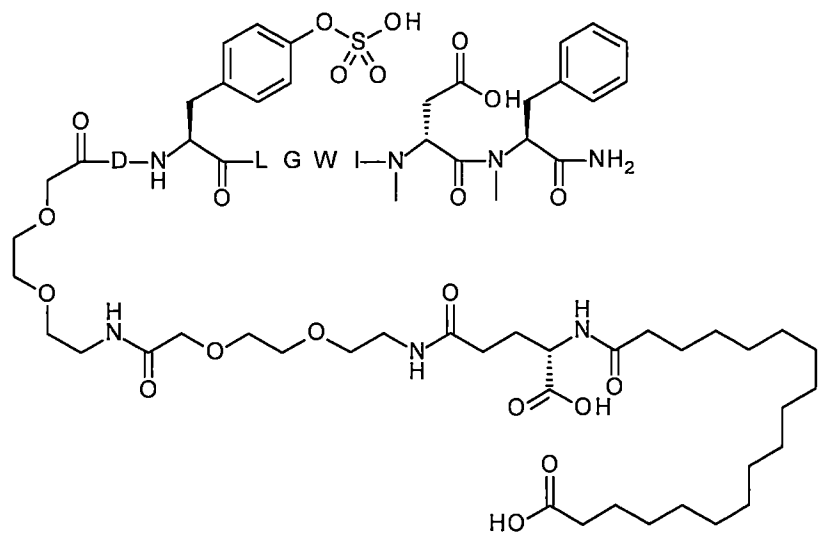


(化學式 25) ;

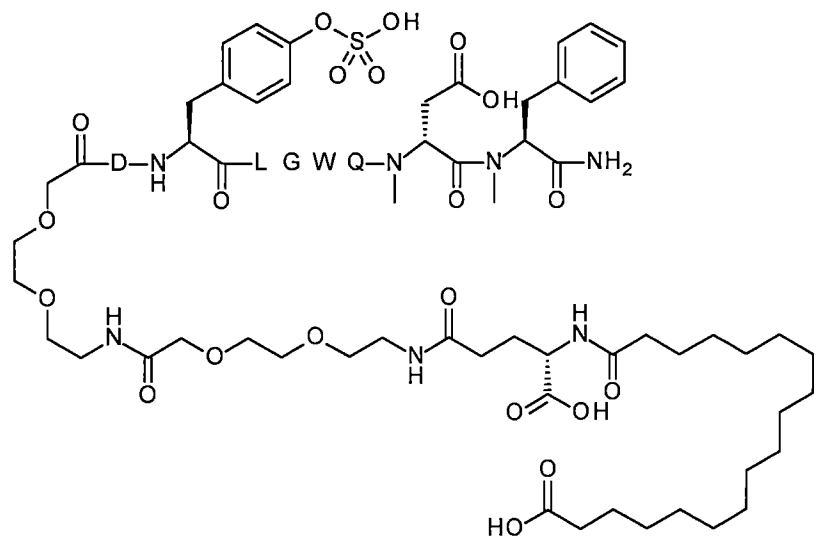


(化學式 26) ;

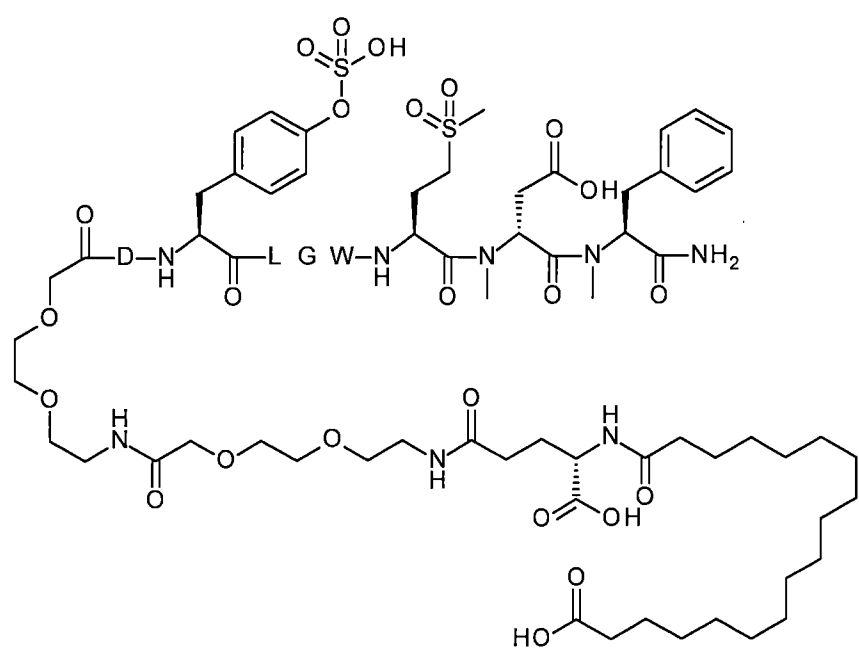




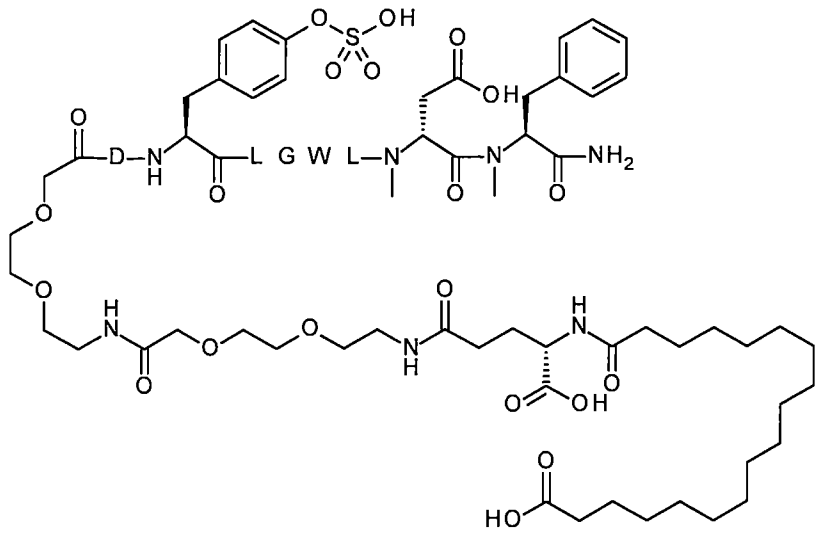
(化學式 30) ;



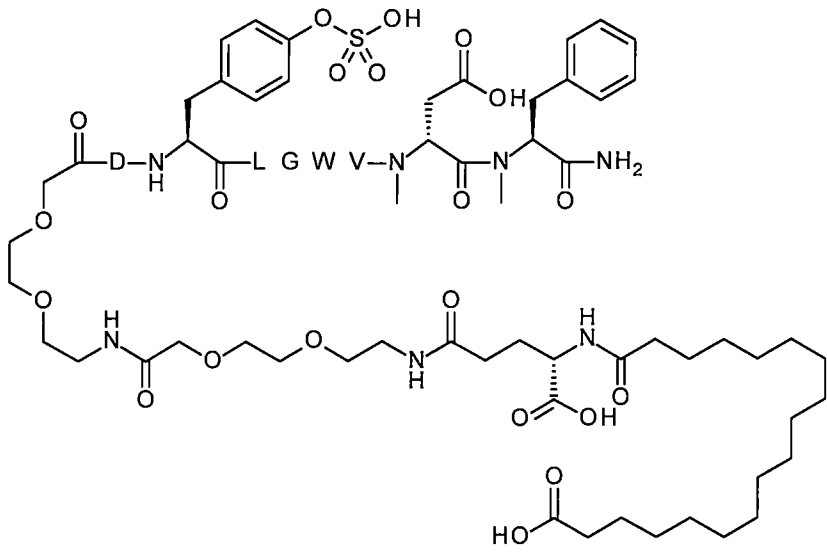
(化學式 31) ;



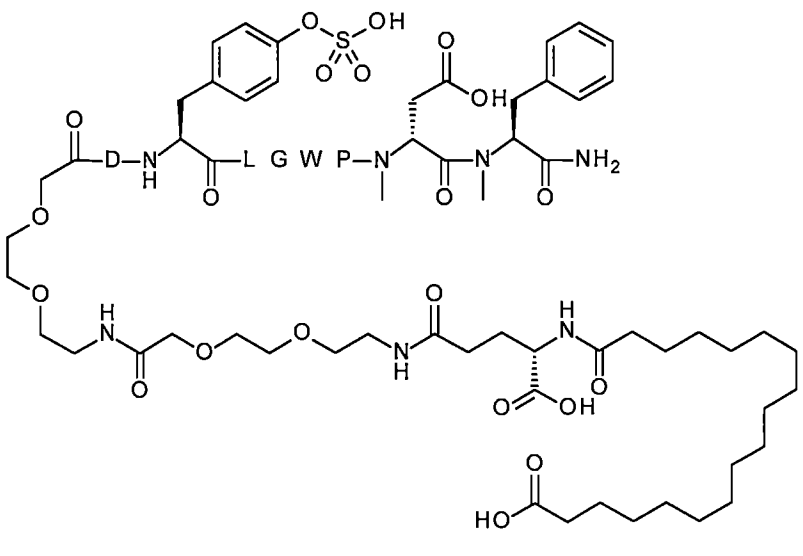
(化學式 32) ;



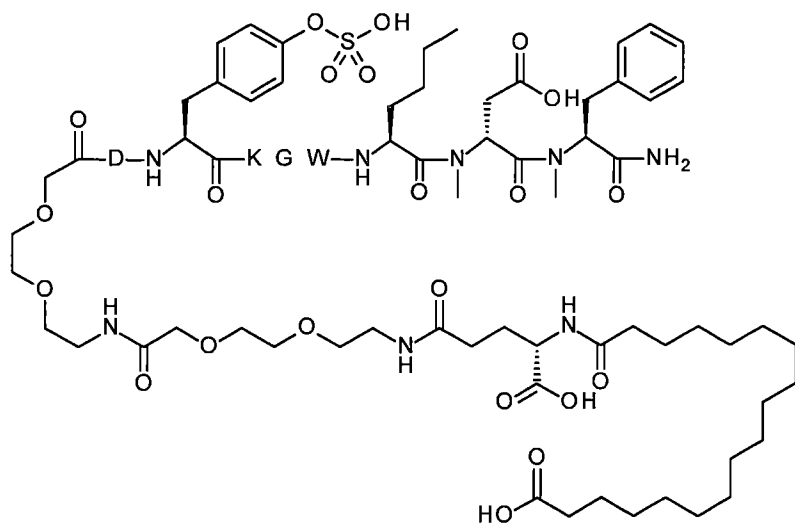
(化學式 33)；



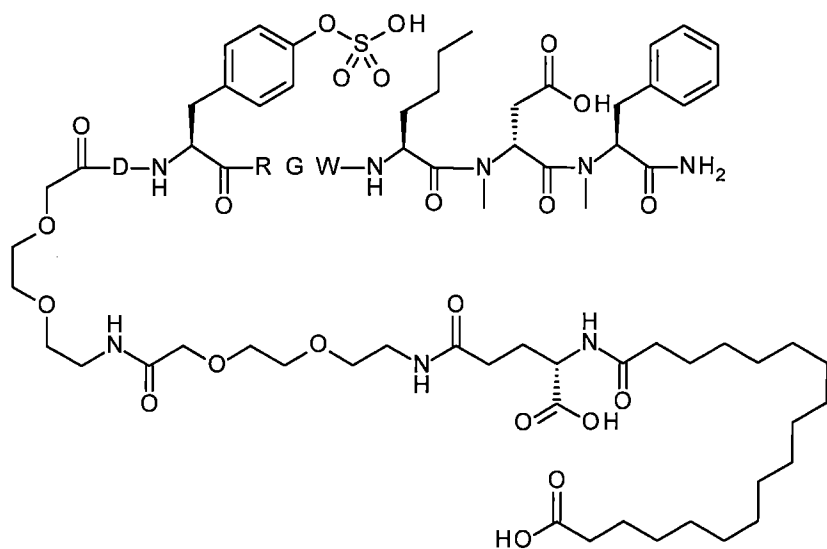
(化學式 34)；



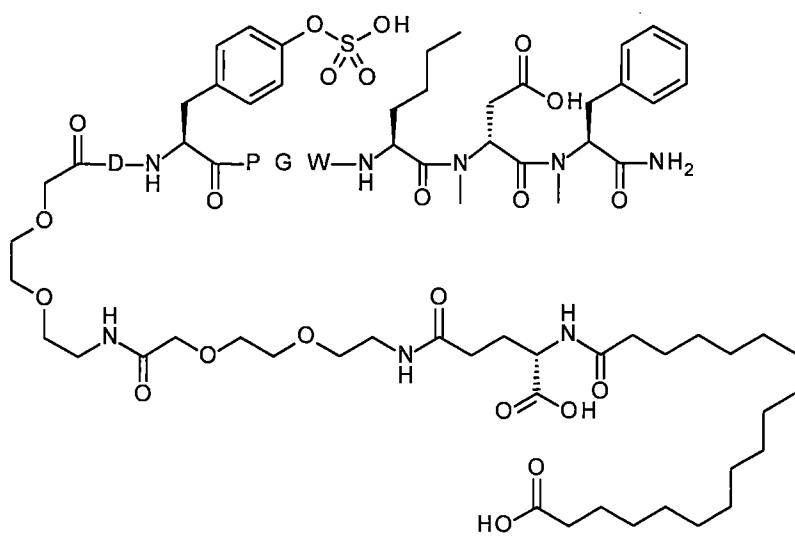
(化學式 35)；



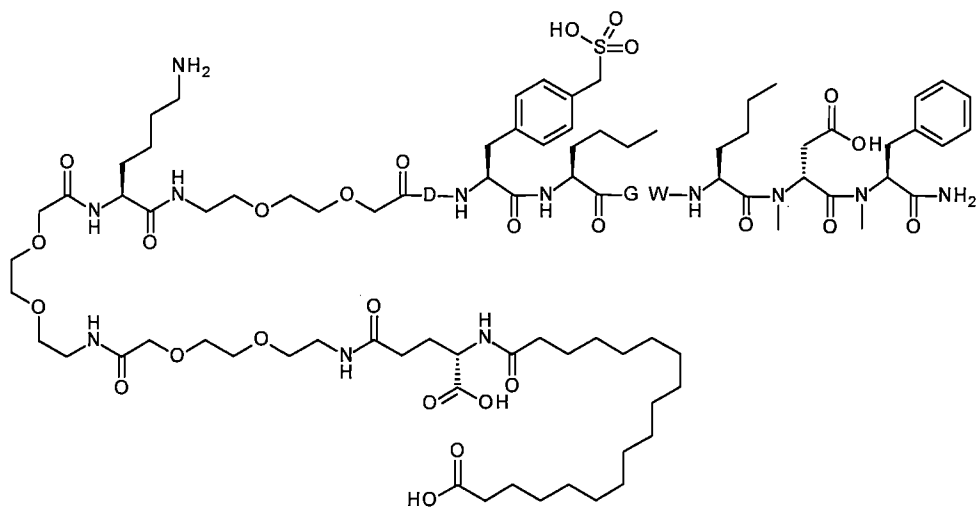
(化學式 36) ;



(化學式 37) ;

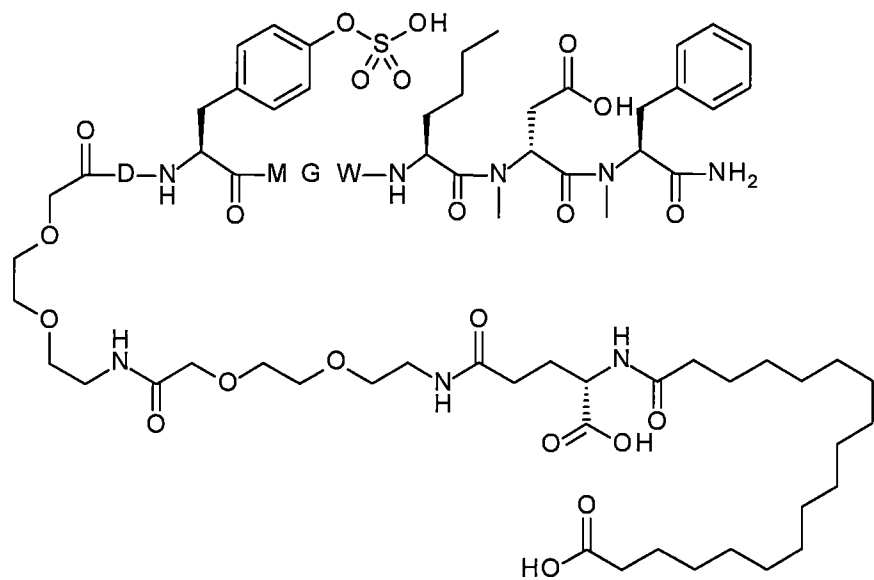


(化學式 38) ;

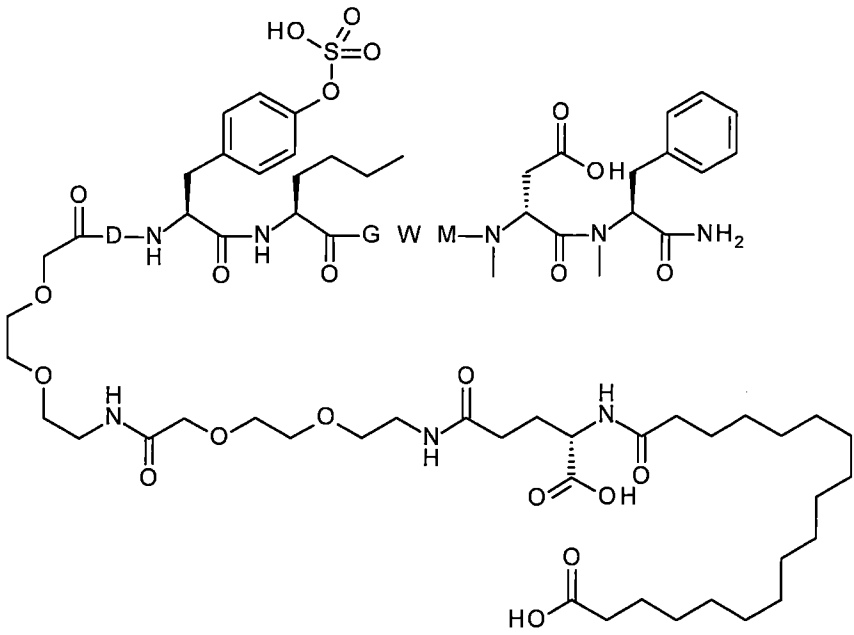


(化學式

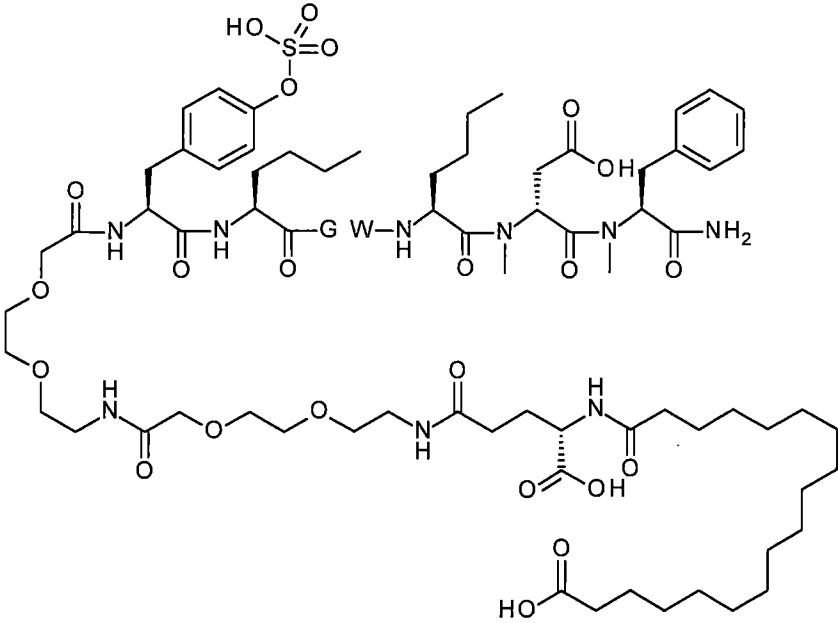
39) ;



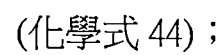
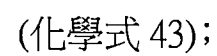
(化學式 40) ;

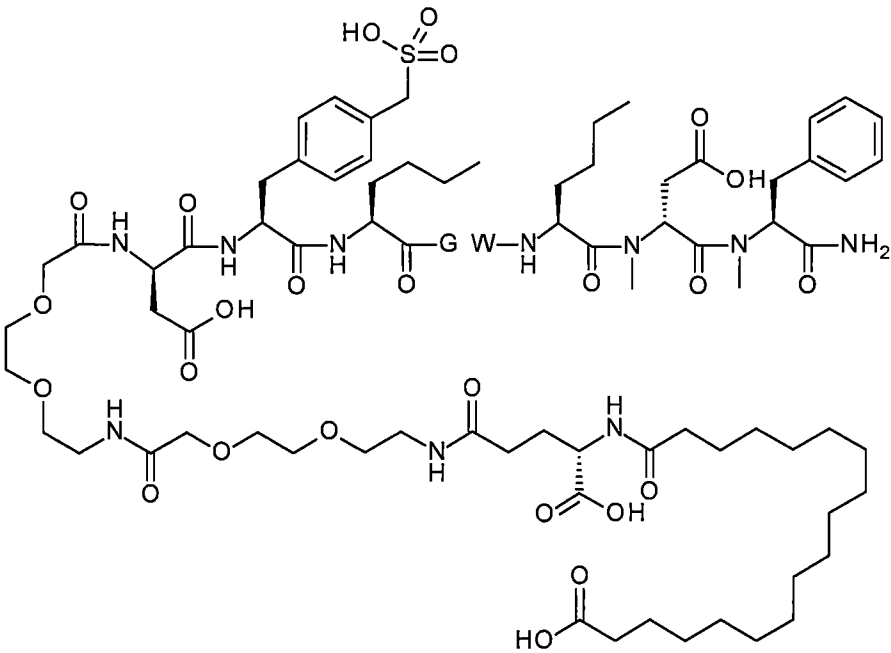


(化學式 41)；

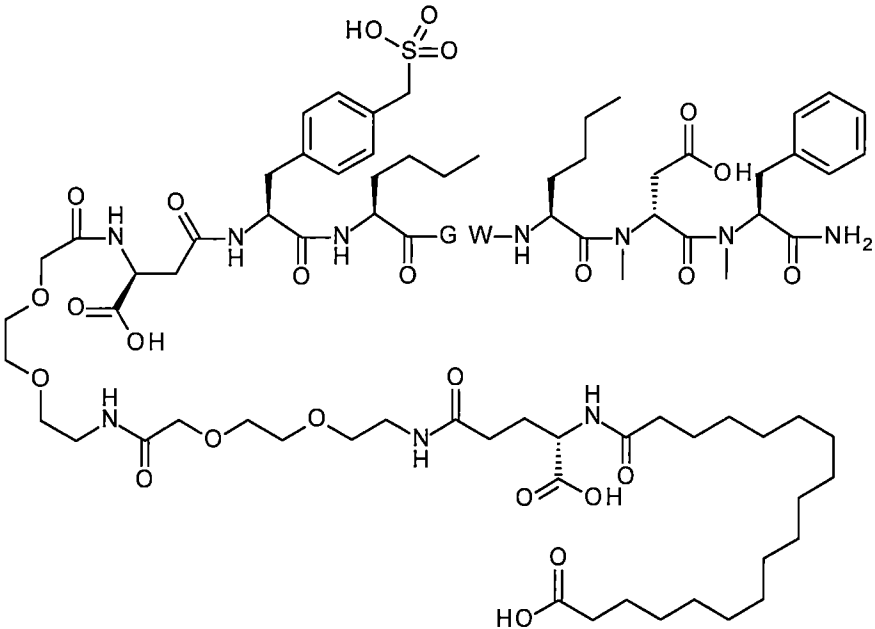


(化學式 42)

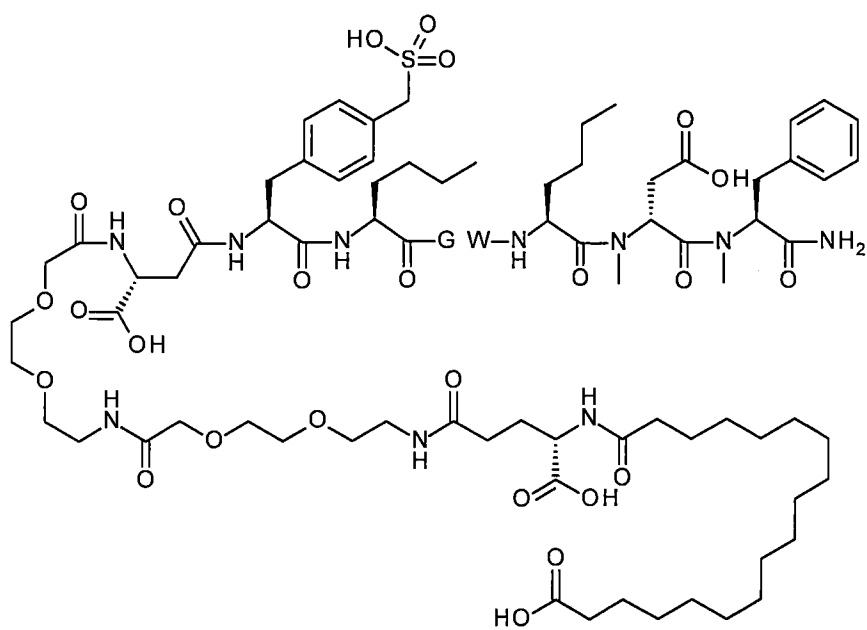




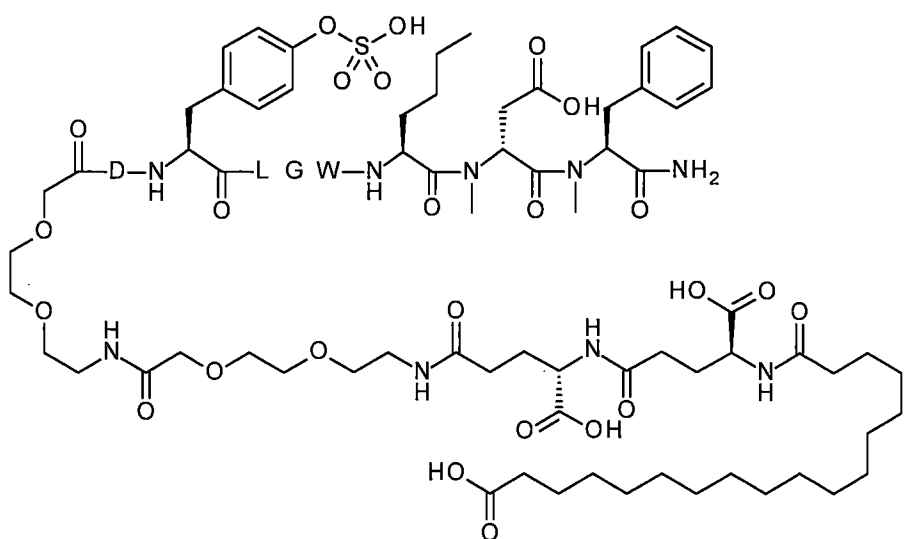
(化學式 45)；



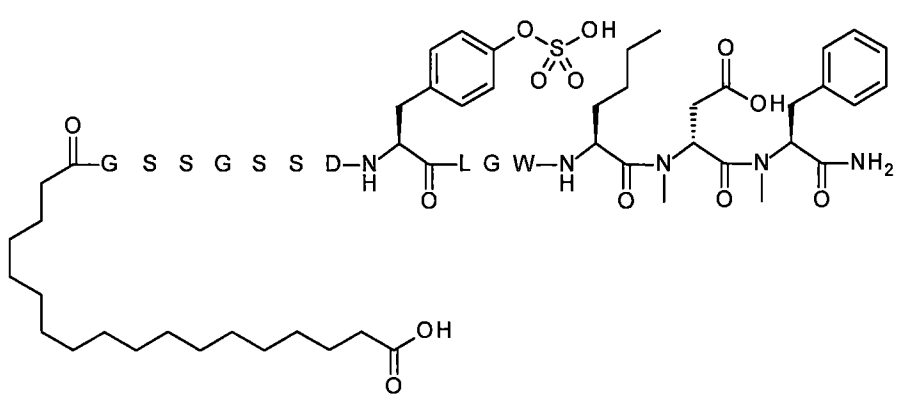
(化學式 46)；



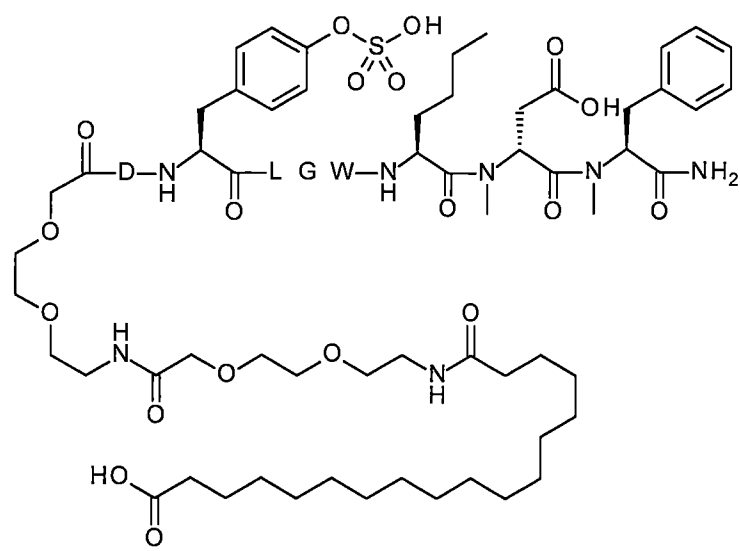
(化學式 47)；



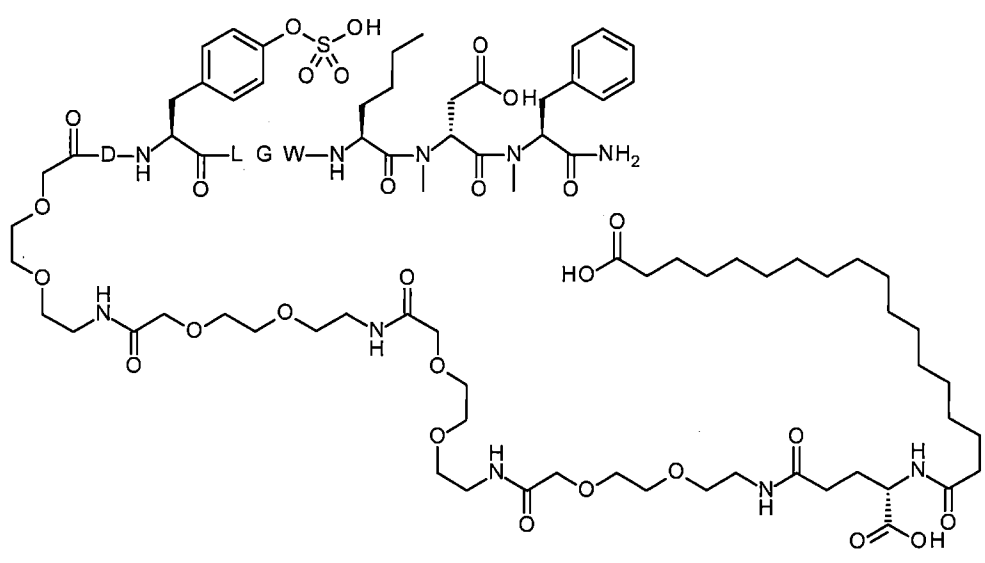
(化學式 48)；



(化學式 49)；

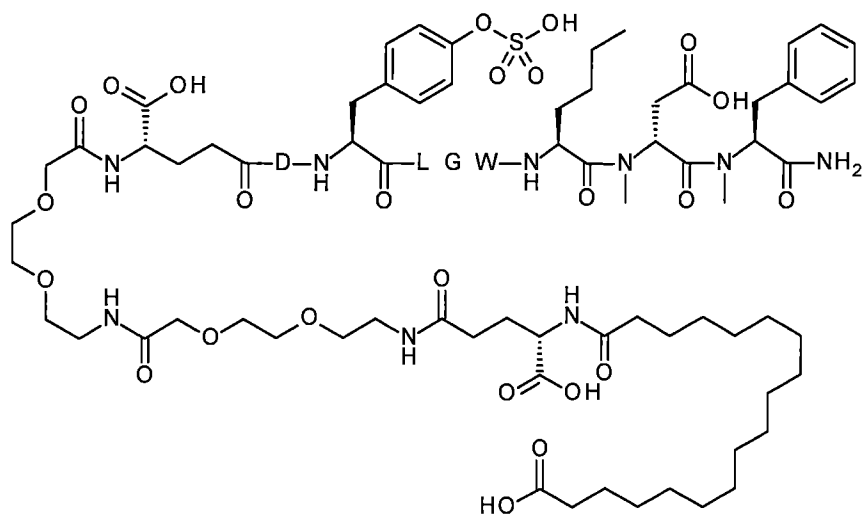


(化學式 50) ;

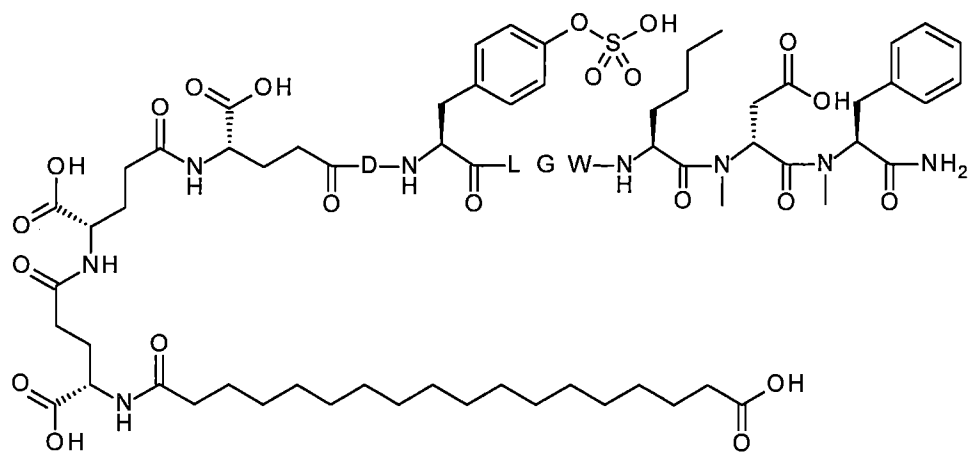


(化學式

51) ;

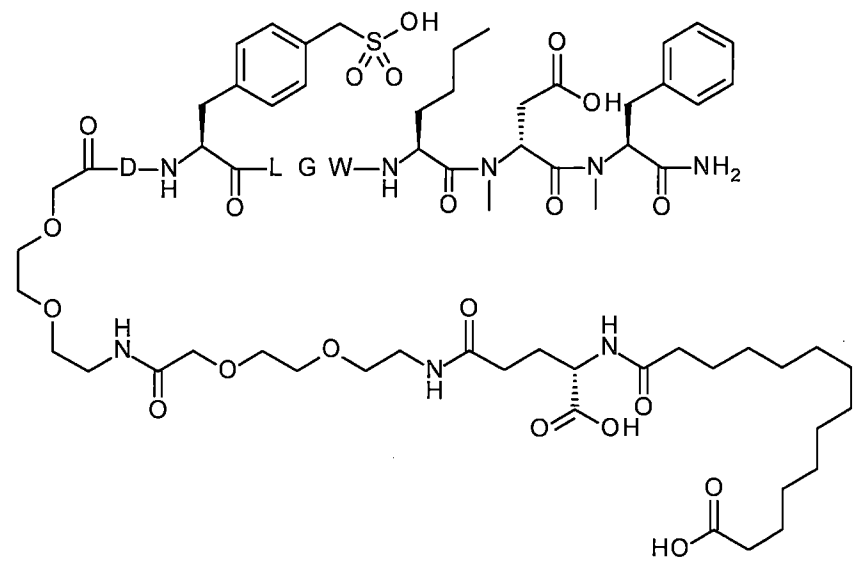


(化學式 52) ;

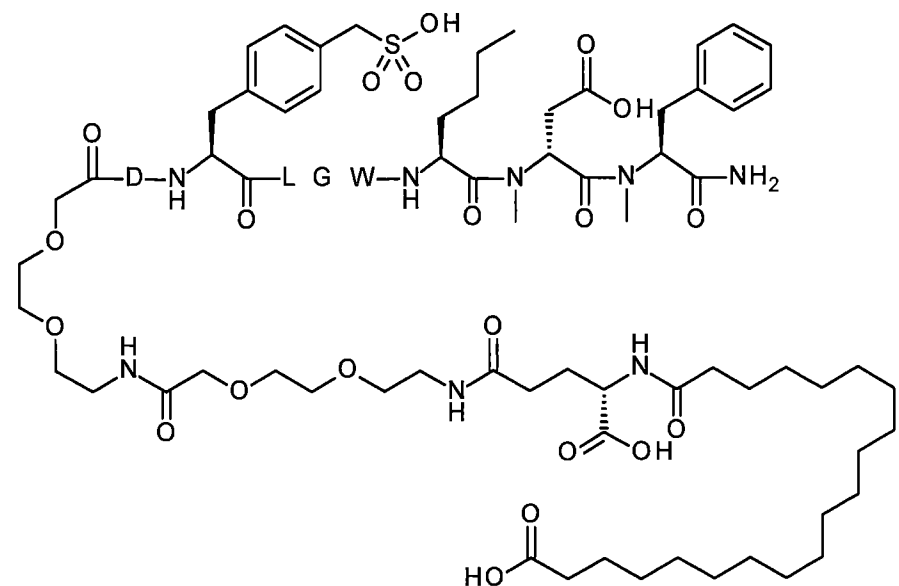


(化學式

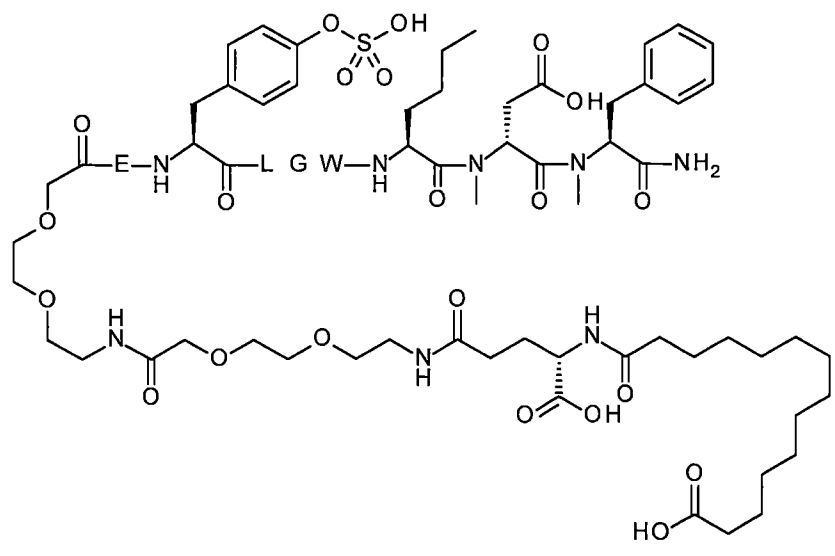
53) ;



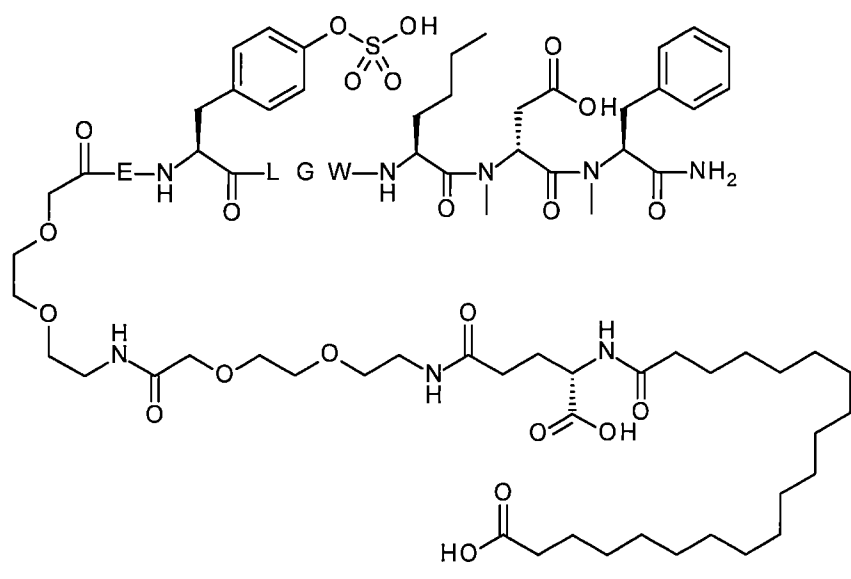
(化學式 54) ;



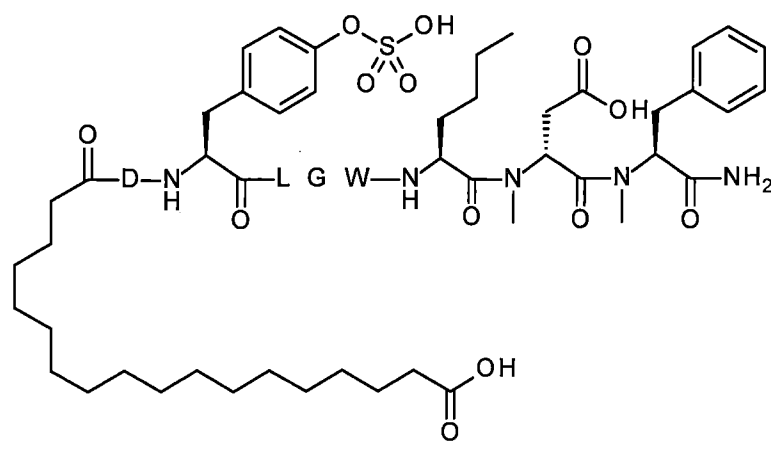
(化學式 55) ;



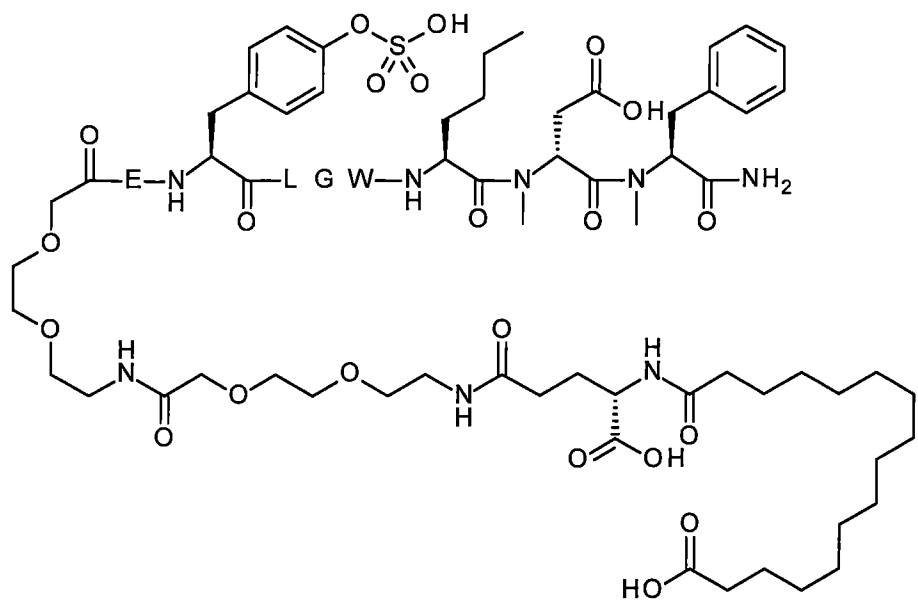
(化學式 56)；



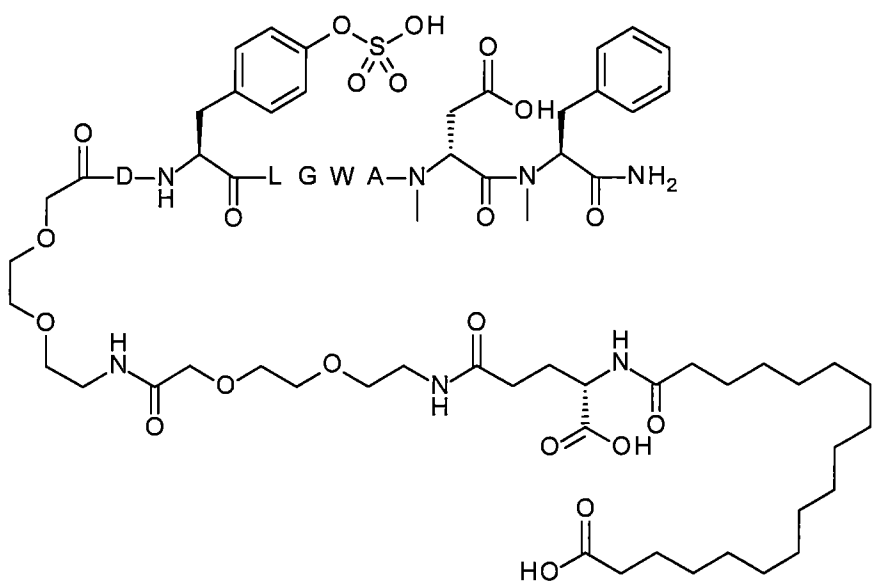
(化學式 57)；



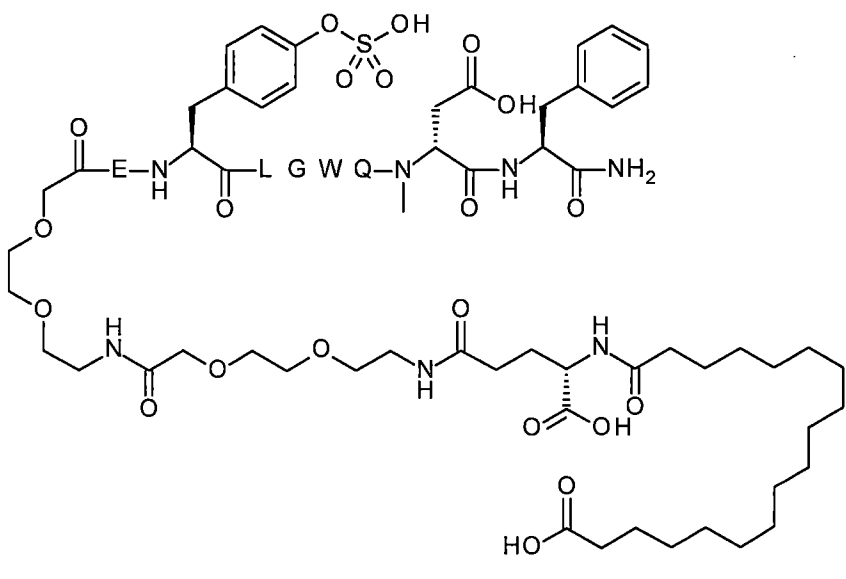
(化學式 58)；



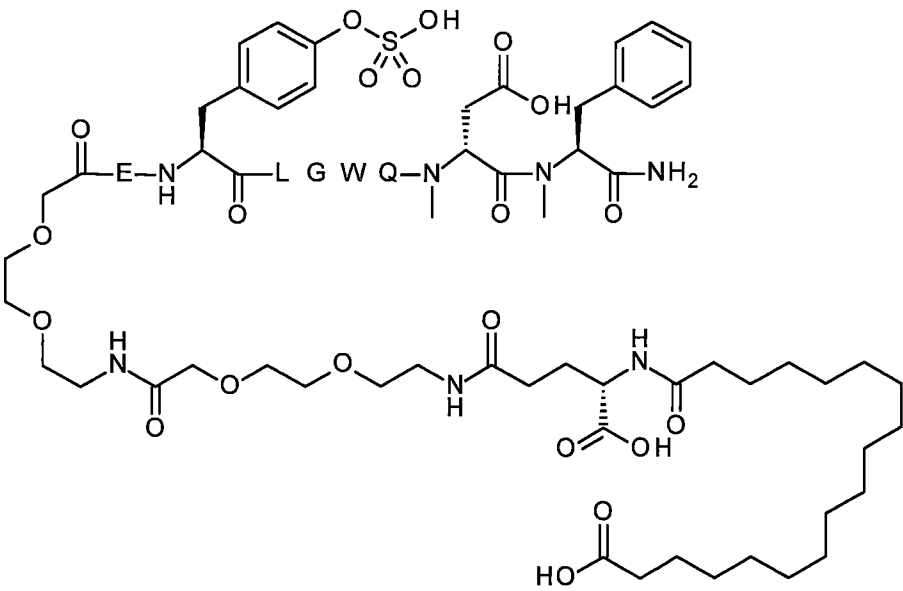
(化學式 59) ;



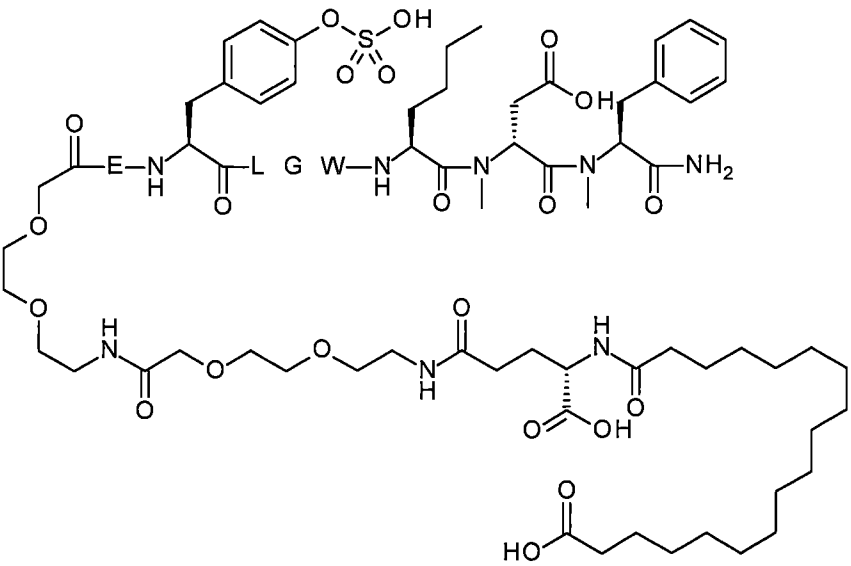
(化學式 60) ;



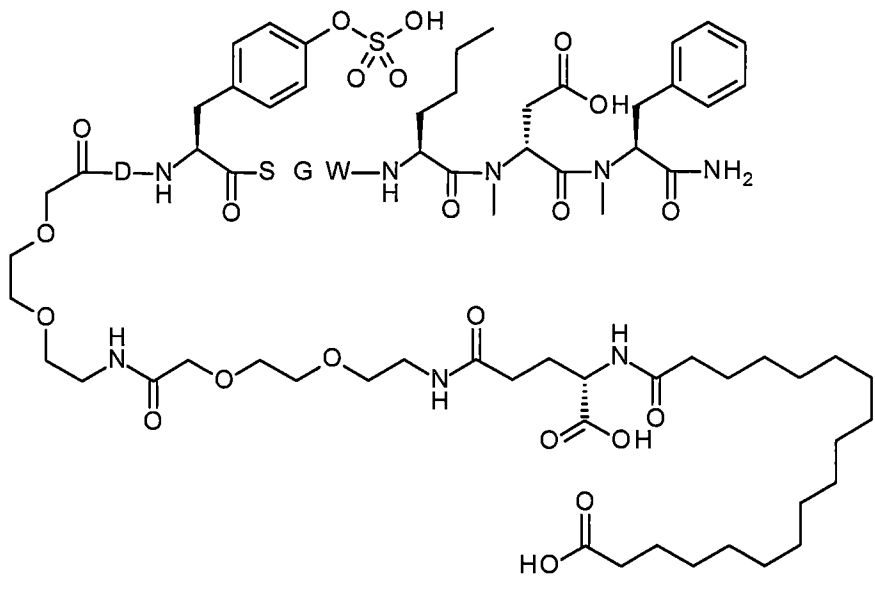
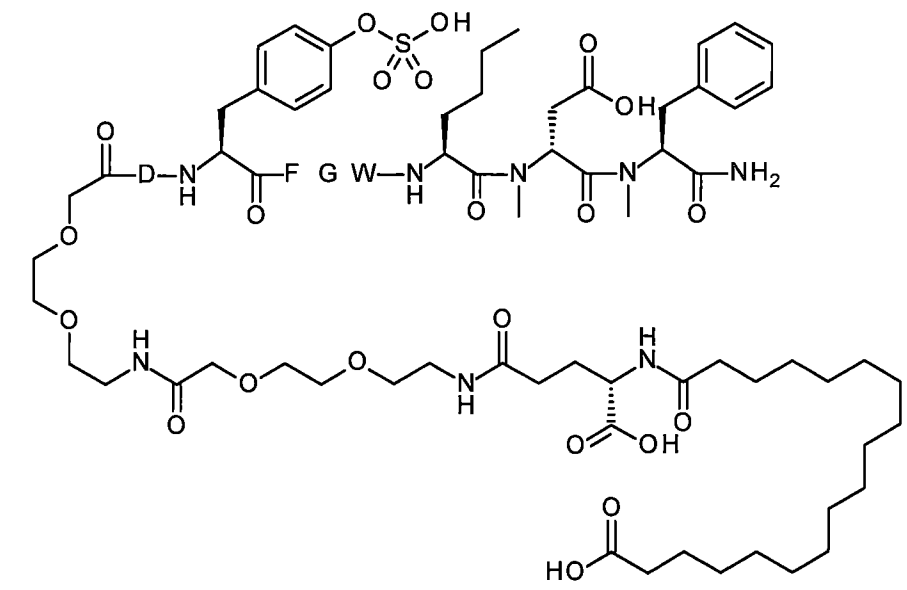
(化學式 61) ;

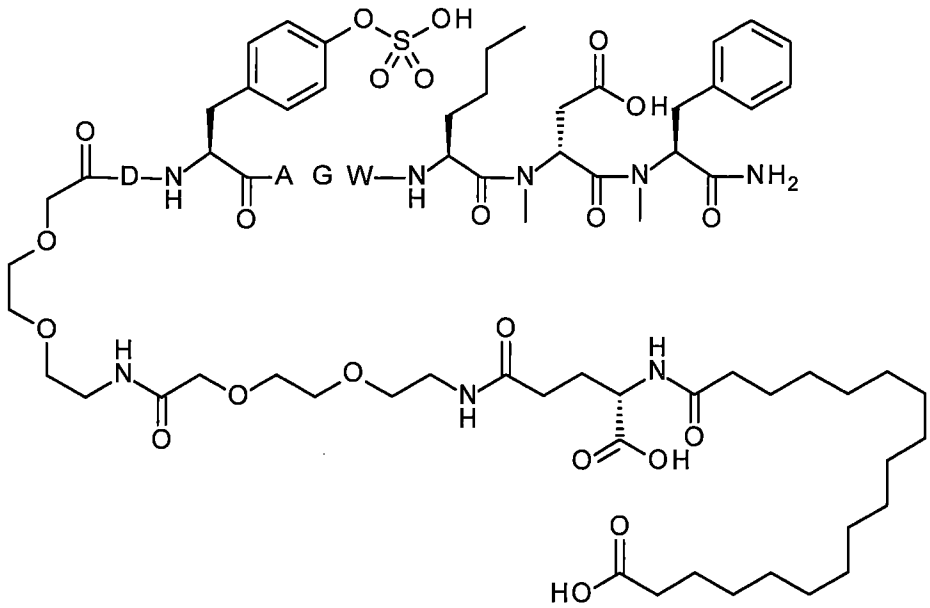


(化學式 62) ;



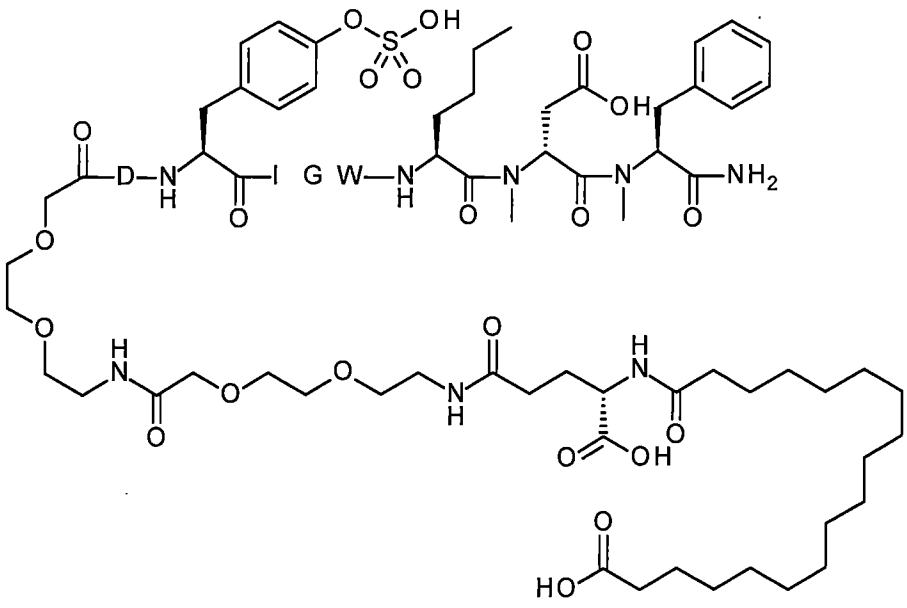
(化學式 63) ;



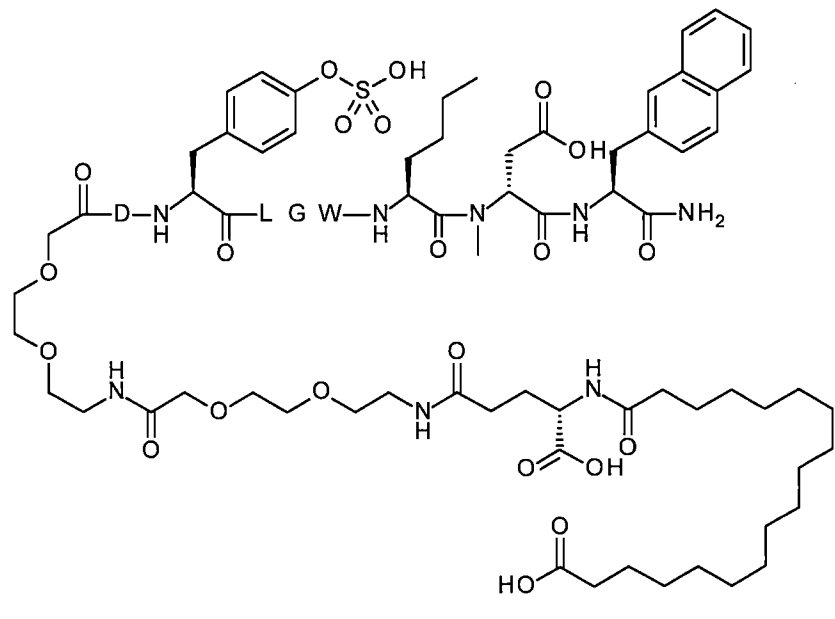
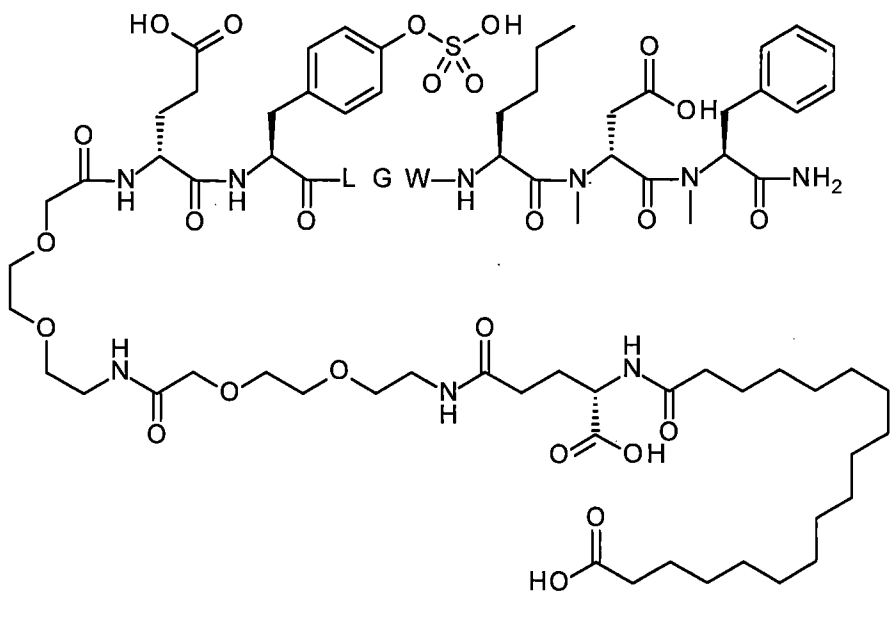
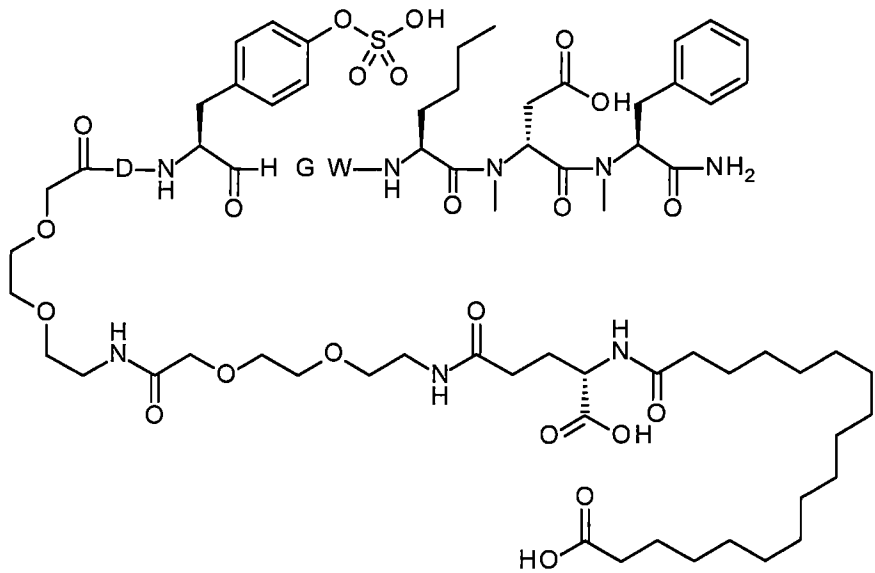


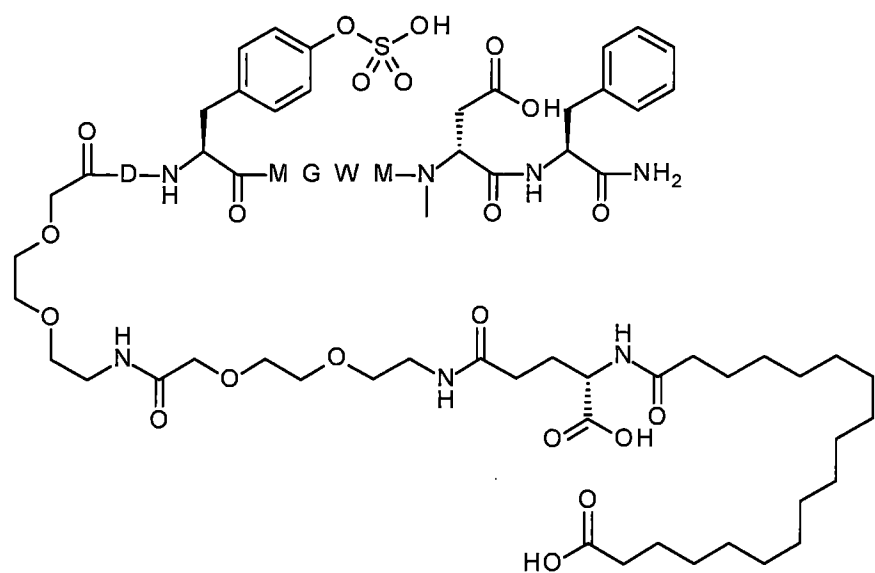
(化學式

66) ;

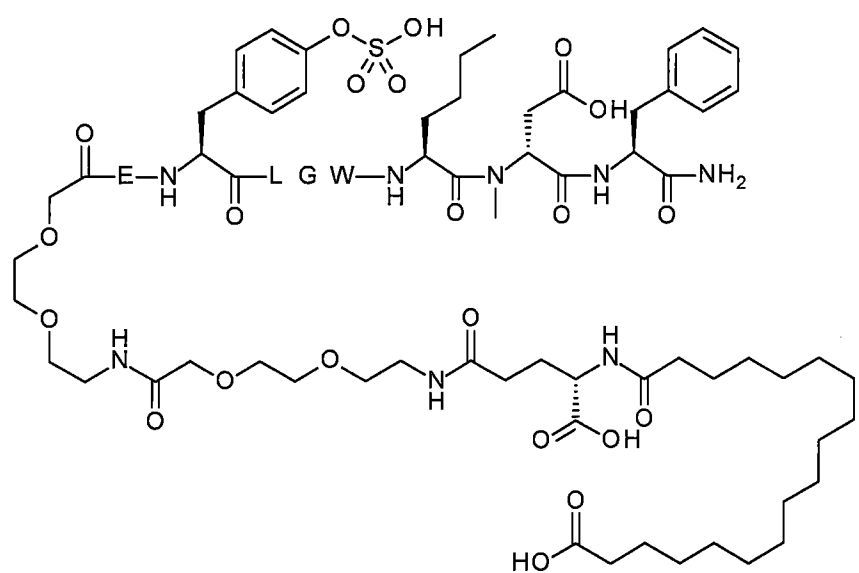


(化學式 67) ;





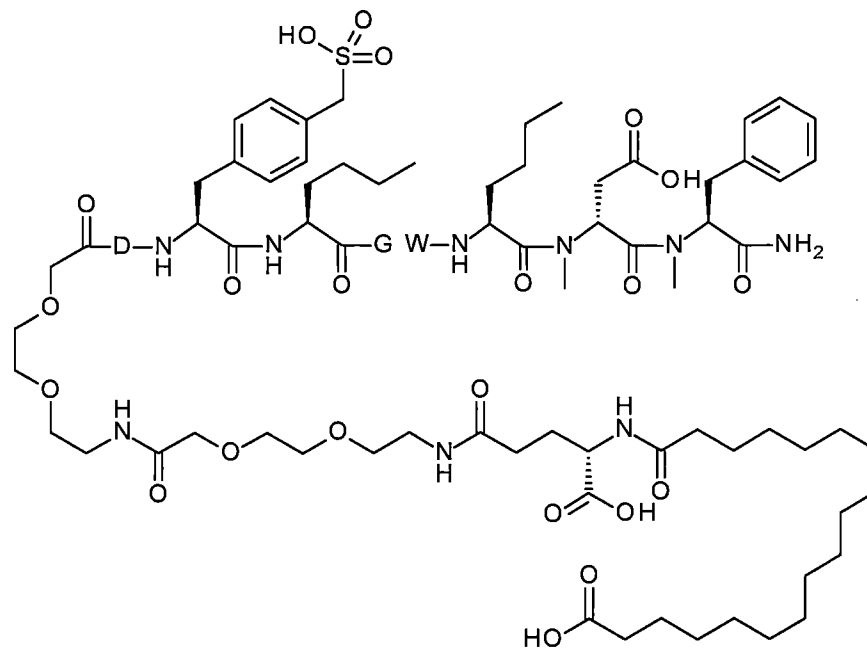
(化學式 71)；



(化學式 72)；

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

9. 如申請專利範圍第 8 項之肽衍生物，其中該肽衍生物為



(化學式 23)。

10. 一種肽，其包含胺基酸序列 X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂，

其中

X1 不存在或係選自由以下者所組成之群組：Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 及 DGlu；

X2 係選自由以下者所組成之群組：Phe(4-磺基甲基) 及 sTyr；

X3 係選自由以下者所組成之群組：Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser、His 及 Val；

X6 係選自由以下者所組成之群組：Nle、Ile、Gln、Met、Met(O₂)、Leu、Val、Pro、Hpg 及 Ala；

X8 係選自由以下者所組成之群組：Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 及 MeTrp；及

其中該肽被 NH₂基團 C 端醯胺化；

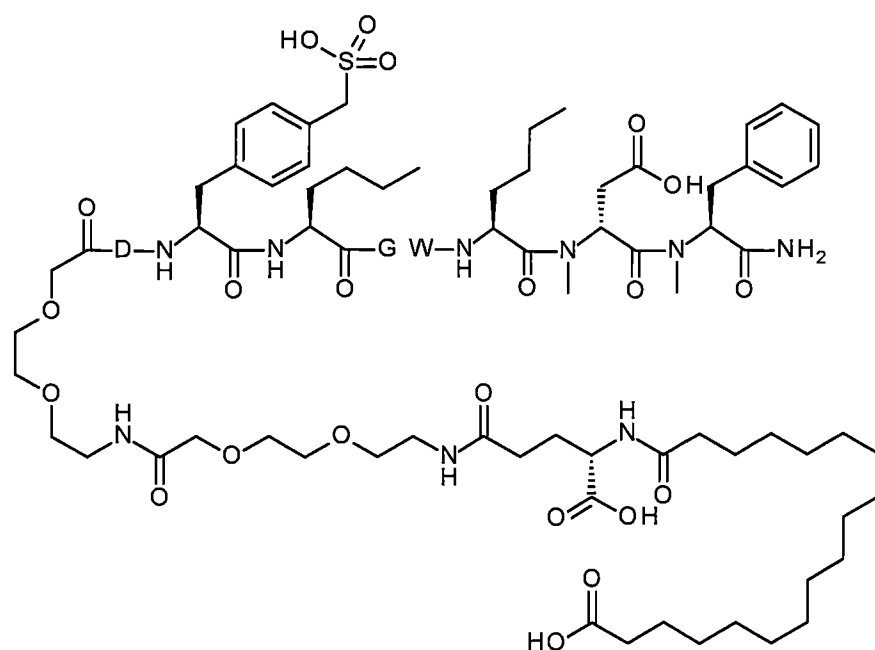
或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

11. 如申請專利範圍第 10 項之肽，其中該肽係選自由以下者所組成之群組：

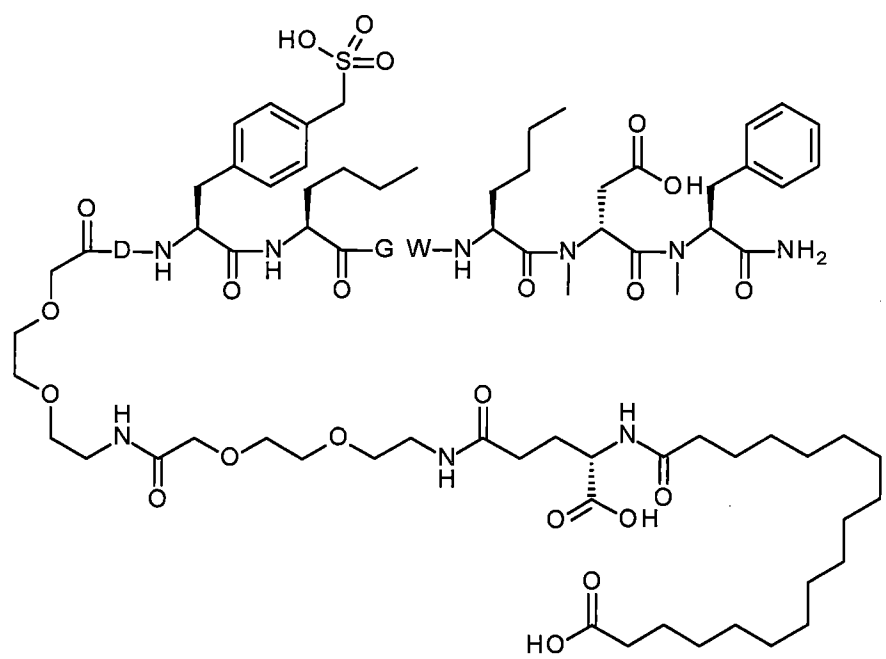
Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Trp-醯胺，
 Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-1Nal-醯胺，
 Asp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Me1Nal-醯胺，
 Asp-Phe(4-磺基甲基)-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺，
 Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Ile-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Met(O2)-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Leu-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Val-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Pro-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Lys-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Arg-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Pro-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Nle-Gly-Trp-Met-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 sTyr-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 DAsp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，

bAsp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 DbAsp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Phe-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Ser-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Ala-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Ile-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-His-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Ala-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-Phe-醯胺，
 Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Gln-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 DGlu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺，
 Asp-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-2Nal-醯胺，
 Asp-sTyr-Met-Gly-Trp-Met-DMeAsp-Phe-醯胺，及
 Glu-sTyr-Leu-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-Phe-醯胺；
 或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

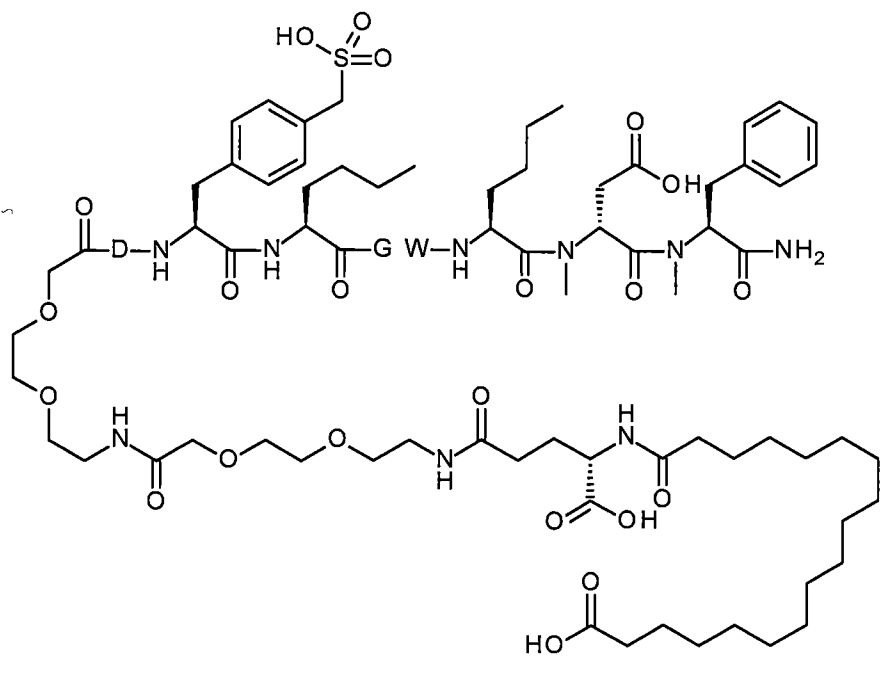
12. 如申請專利範圍第 11 項之肽，其中該肽為 Asp-Phe(4-磺基甲基)-Nle-Gly-Trp-Nle-DMeAsp-MePhe-醯胺。
13. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之肽衍生物以及醫藥學上可接受之賦形劑。
14. 如申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物，其中該肽衍生物為



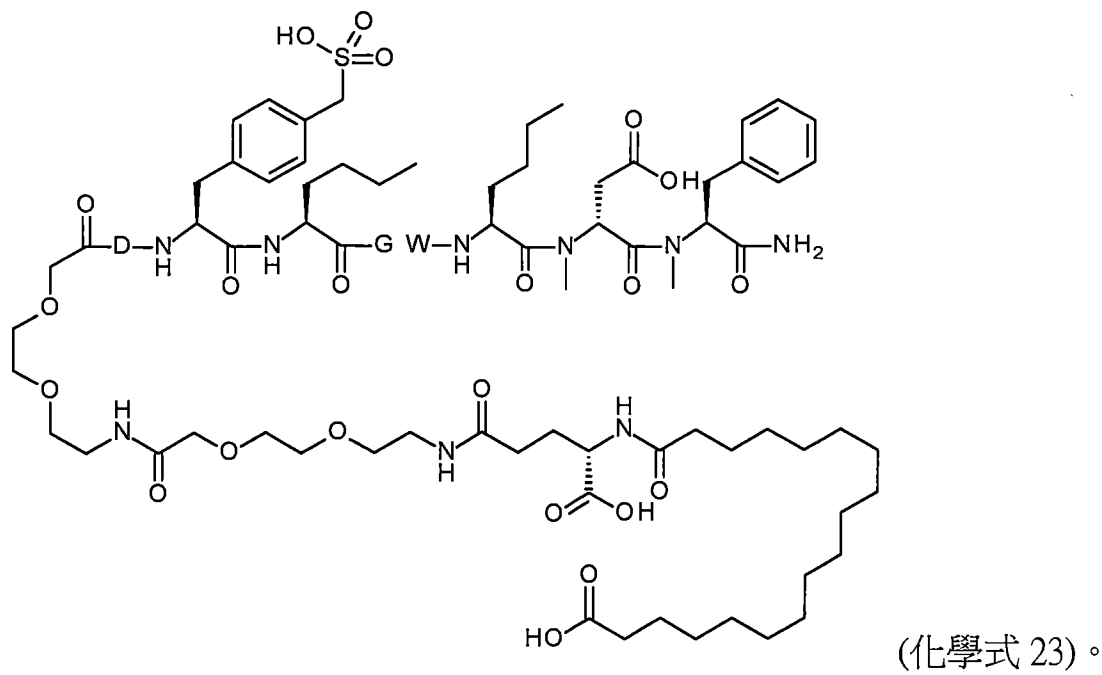
15. 如申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物，其中該醫藥學上可接受之賦形劑係選自由以下者所組成之群組：緩衝劑、等張劑及防腐劑。
16. 如申請專利範圍第 13 項之醫藥組成物，其中該組成物包含緩衝劑、等張劑及防腐劑；
其中該緩衝劑係選自磷酸鹽及參(羥基甲基)-胺基甲烷所組成之群組；
其中該等張劑係丙二醇；且
其中該防腐劑係選自由間甲酚及苯酚所組成之群組。
17. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含約 5.0 mM 肽衍生物，約 8.0 mM 磷酸鹽，約 14 mg/mL 丙二醇，約 58 mM 苯酚，且具有 pH 值約 7.4；且其中該肽衍生物為：



18. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含約 10.0 mM 肽衍生物，約 8.0 mM 磷酸鹽，約 14 mg/mL 丙二醇，約 58 mM 苯酚，且具有 pH 值約 7.4；且其中該肽衍生物為：



19. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含約 5.0 mM 肽衍生物，約 8.0 mM 參(羥基甲基)-胺基甲烷，約 14 mg/mL 丙二醇，約 58 mM 苯酚，且具有 pH 值約 7.4；且其中該肽衍生物為：



20. 一種肽衍生物之用途，其係用於製造用於治療超重的醫藥品，其中該肽衍生物包含通式 P-L-X1-X2-X3-Gly-Trp-X6-DMeAsp-X8-NH₂，
- 其中 P 為 HOOC-(CH₂)_x-CO-*，其中 x 為 12 至 18 範圍內之整數；
- 其中 L 不存在或包含選自由以下者所組成之群組之至少一個連接元件：
- *-NH-CH(COOH)-(CH₂)₂-CO-*，
 - *-NH-(CH₂)₂-[O-(CH₂)₂]_k-O-[CH₂]_n-CO-*，
 - *-NH-CH(CH₂OH)-CO-*，
 - *-NH-CH₂-CO-*，及
 - *-NH-CH[(CH₂)₄-NH₂]-CO-*，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數，且其中 n 為 1 至 5 範圍內之整數；
- 其中 X1 不存在或係選自由以下者所組成之群組：Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 及 DGlu；
- 其中 X2 係選自由以下者所組成之群組：Phe(4-磺基甲基)及 sTyr；
- 其中 X3 係選自由以下者所組成之群組：Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、

Pro、Met、Phe、Ser、His 及 Val；

其中 X6 係選自由以下者所組成之群組：Nle、Ile、Gln、Met、Met(O2)、Leu、Val、Pro、Hpg 及 Ala；

其中 X8 係選自由以下者所組成之群組：Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal、Me2Nal、Trp 及 MeTrp；及

其中該肽衍生物被 NH₂基團 C 端醯胺化；

或其醫藥學上可接受之鹽、醯胺或酯。

21. 如申請專利範圍第 20 項之用途，其中該個體罹患肥胖。
22. 如申請專利範圍第 20 項之用途，其中 L 包含選自由以下者所組成之群組之至少一個連接元件： $^*\text{-NH-CH(COOH)-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-}^*$ ， $^*\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-[O-(CH}_2\text{)}_2\text{]}_k\text{-O-[CH}_2\text{]}_n\text{-CO-}^*$ ， $^*\text{-NH-CH(CH}_2\text{OH)-CO-}^*$ ， $^*\text{-NH-CH}_2\text{-CO-}^*$ ，及 $^*\text{-NH-CH[(CH}_2\text{)}_4\text{-NH}_2\text{]-CO-}^*$ ，其中 k 為 1 至 11 範圍內之整數，且其中 n 為 1 至 5 範圍內之整數。
23. 如申請專利範圍第 20 項之用途，其中

X1 不存在或係選自由以下者所組成之群組：Asp、DAsp、bAsp、DbAsp、Glu 及 DGlu；

X2 係選自由以下者所組成之群組：Phe(4-磺基甲基)及 sTyr；

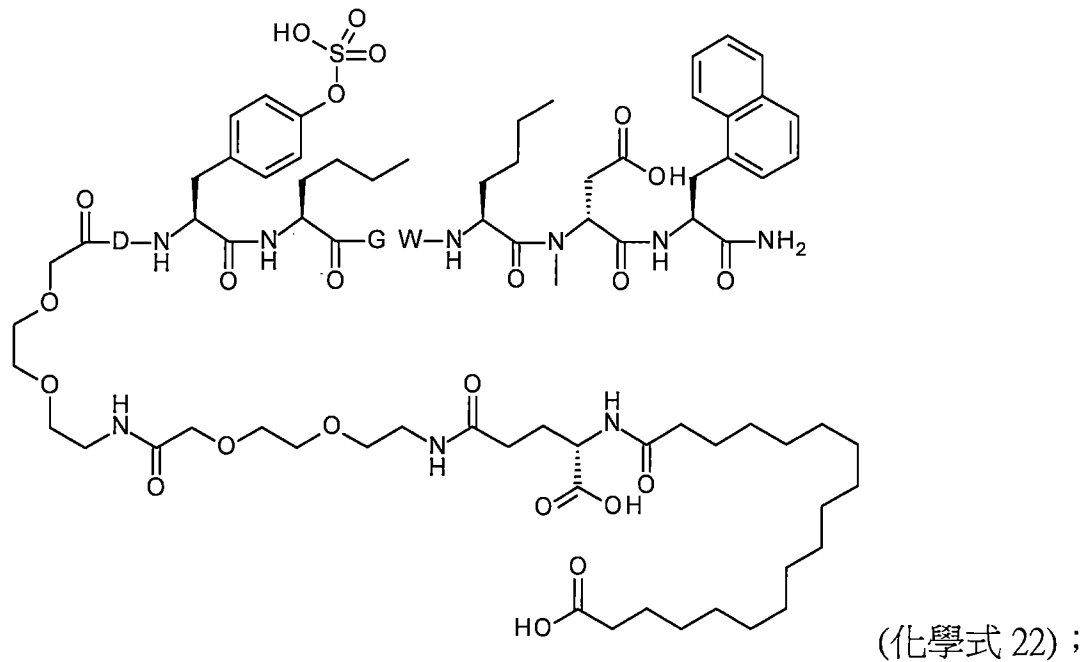
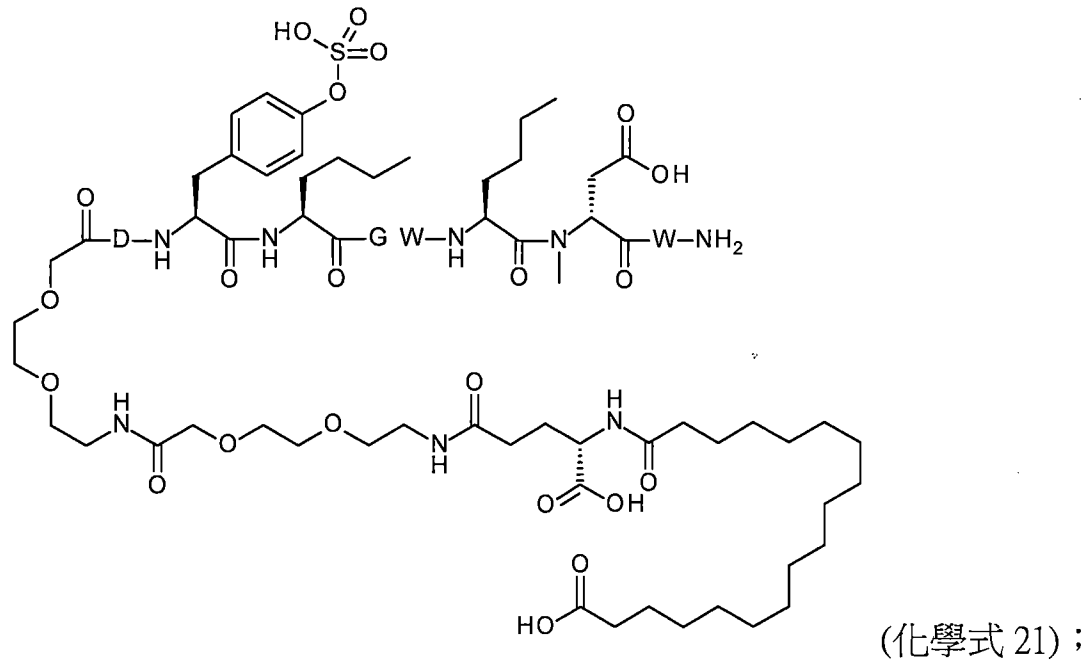
X3 係選自由以下者所組成之群組：Nle、Leu、Ala、Ile、Lys、Arg、Pro、Met、Phe、Ser 及 His；

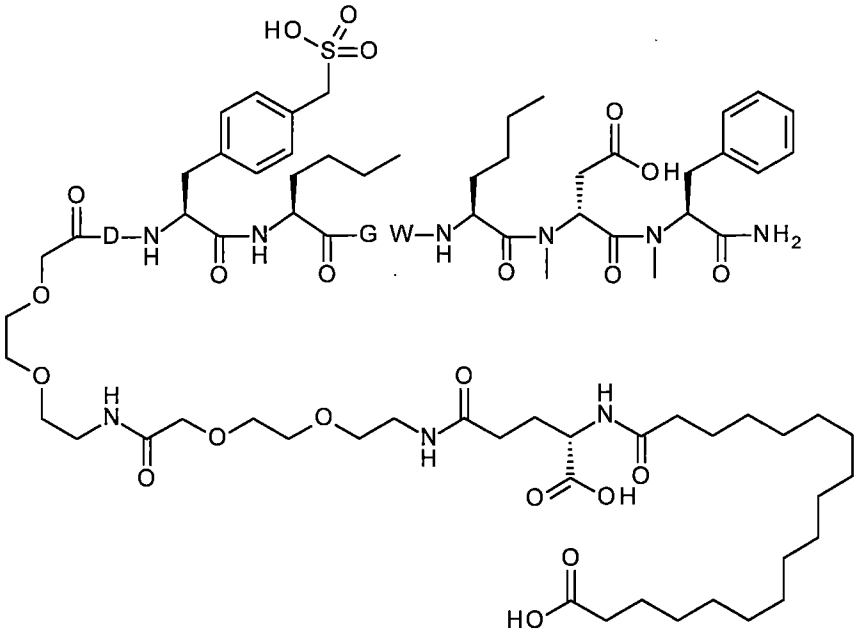
X6 係選自由以下者所組成之群組：Nle、Ile、Gln、Met、Met(O2)、Leu、Val、Pro 及 Ala；及

X8 係選自由以下者所組成之群組：Phe、MePhe、1Nal、Me1Nal、2Nal

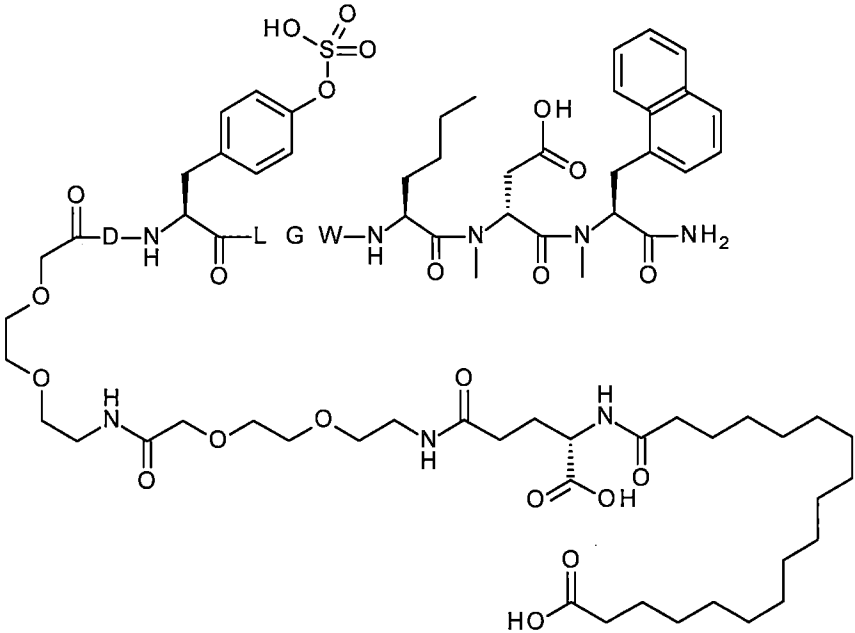
及 Trp。

24. 如申請專利範圍第 20 項之用途，其中該肽衍生物係選自由以下者所組成之群組：

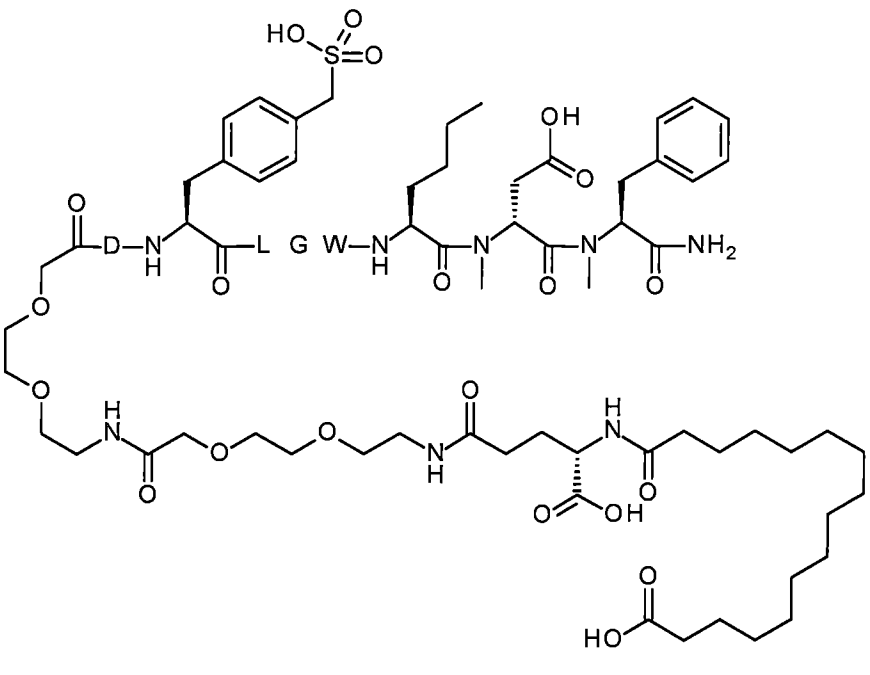
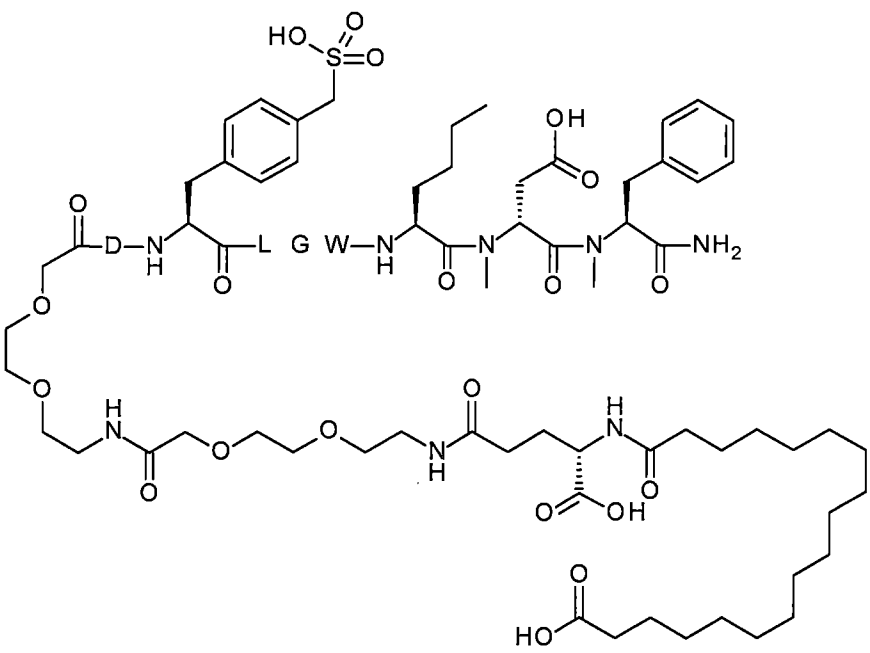


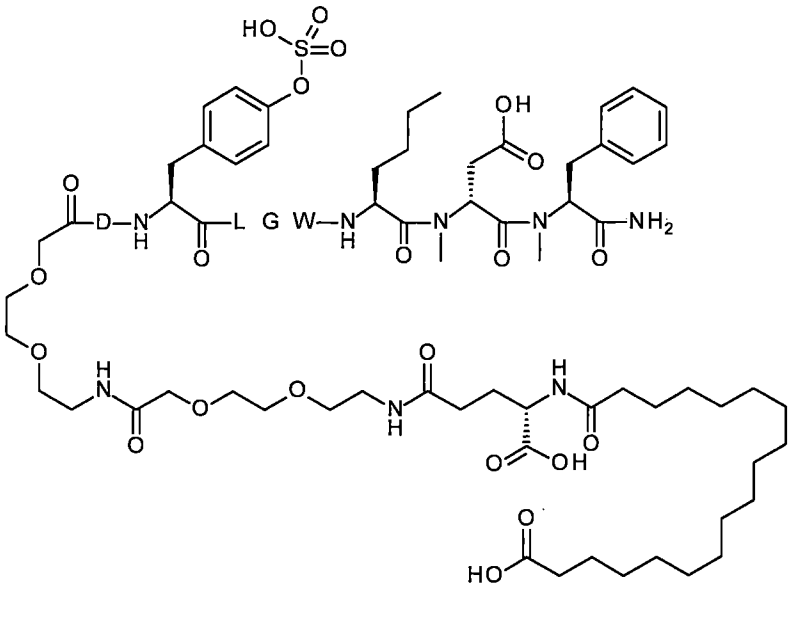
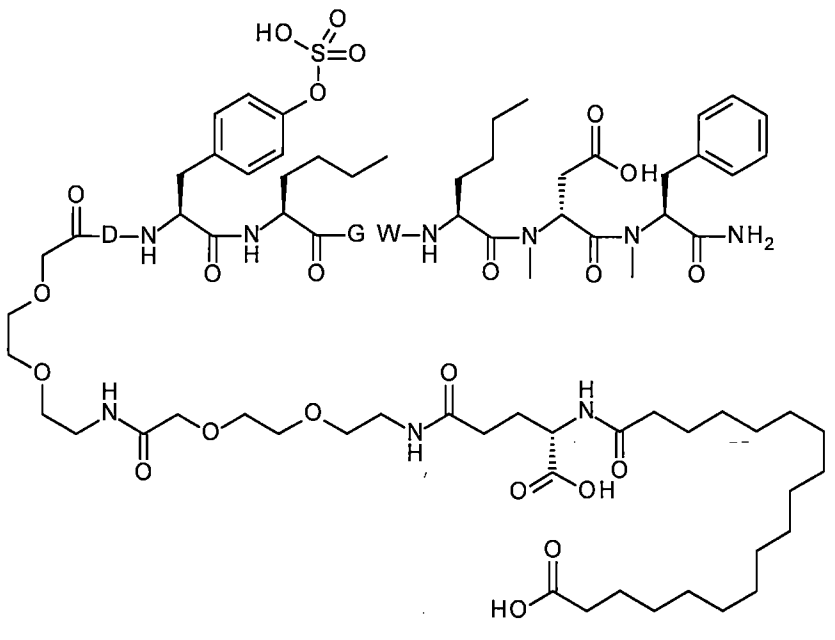
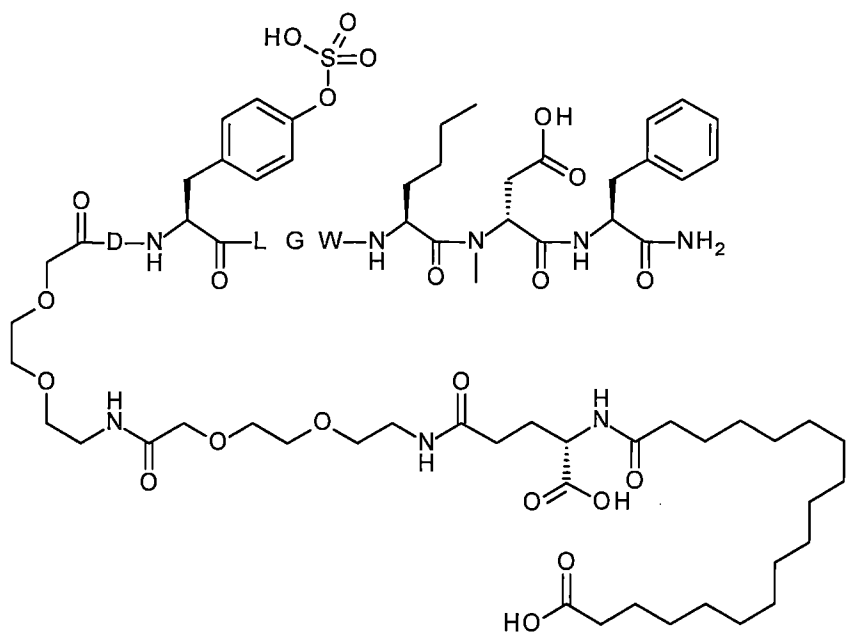


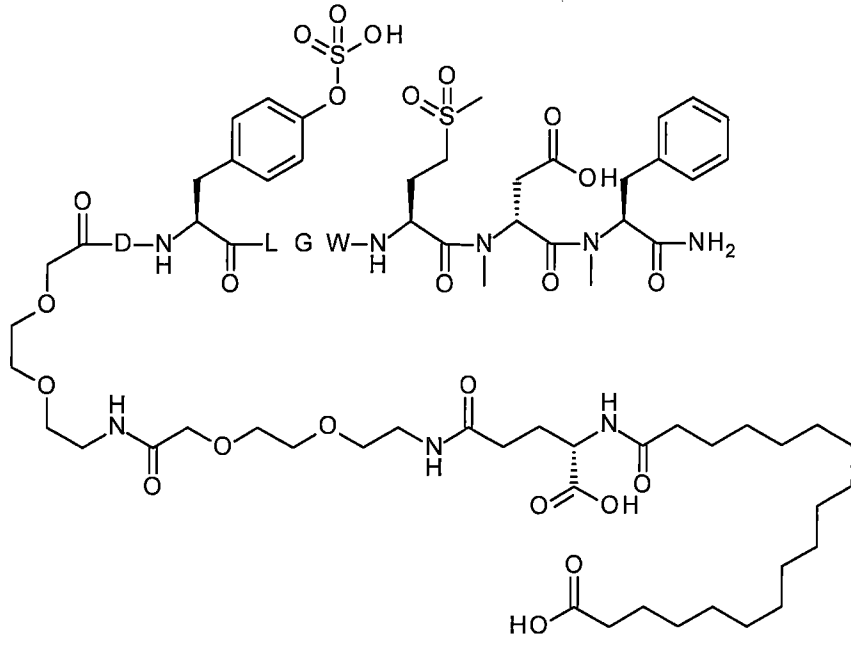
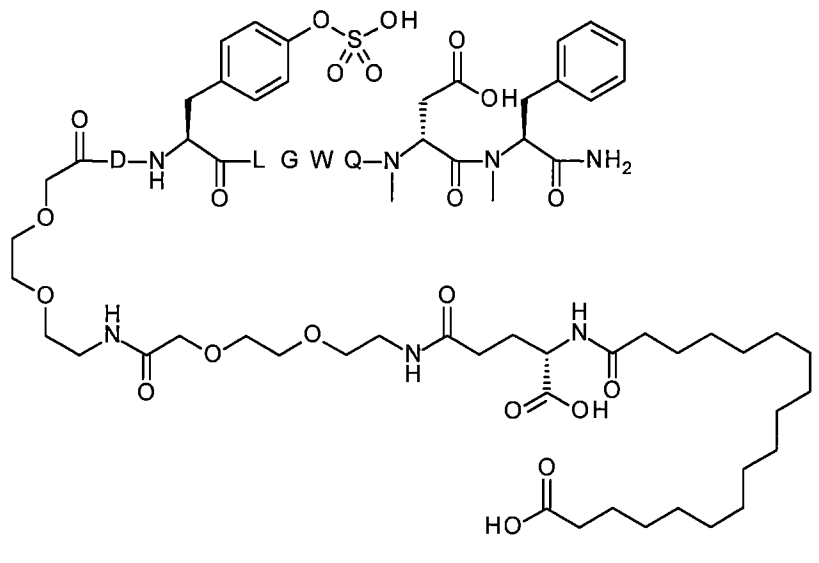
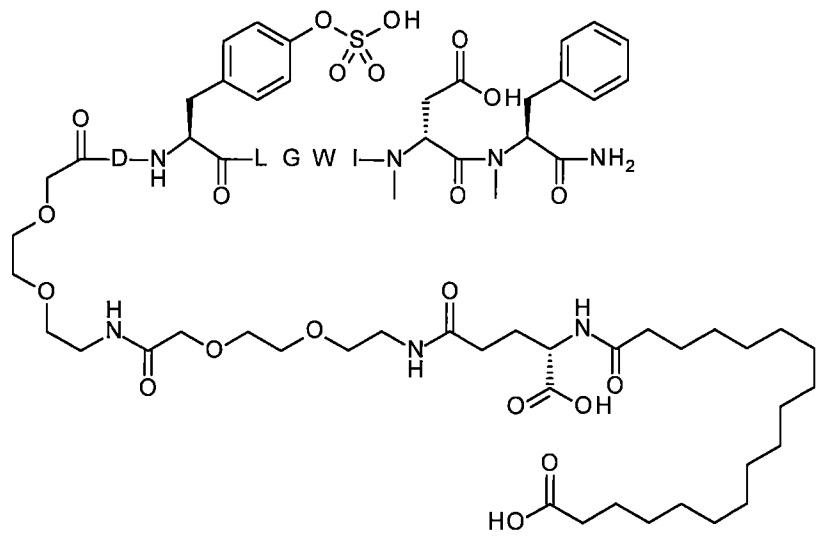
(化學式 23)；

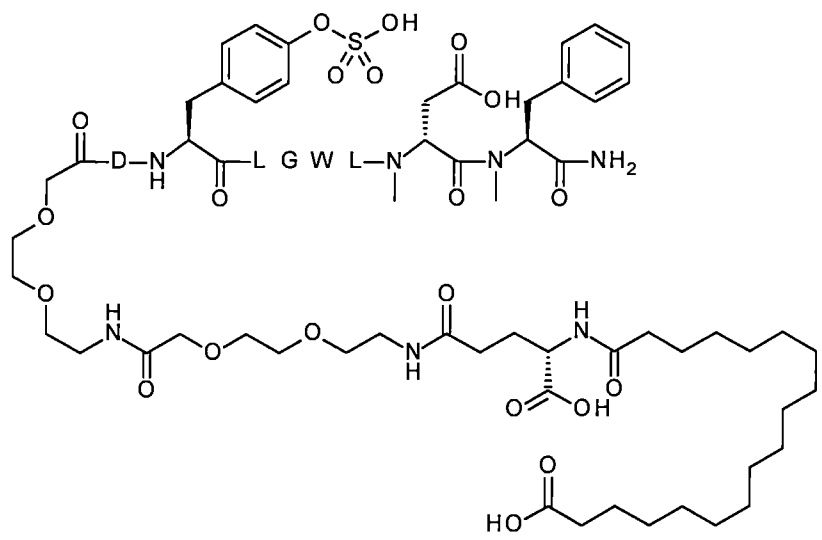


(化學式 24)；

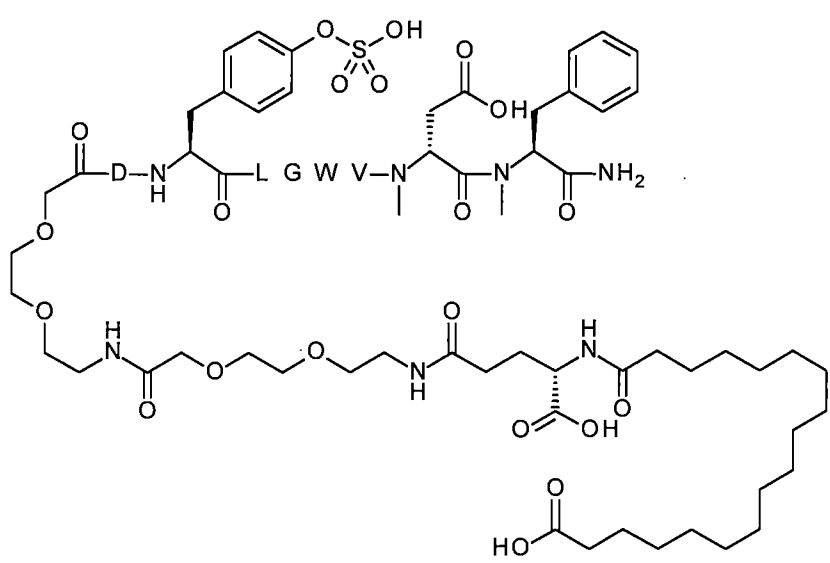




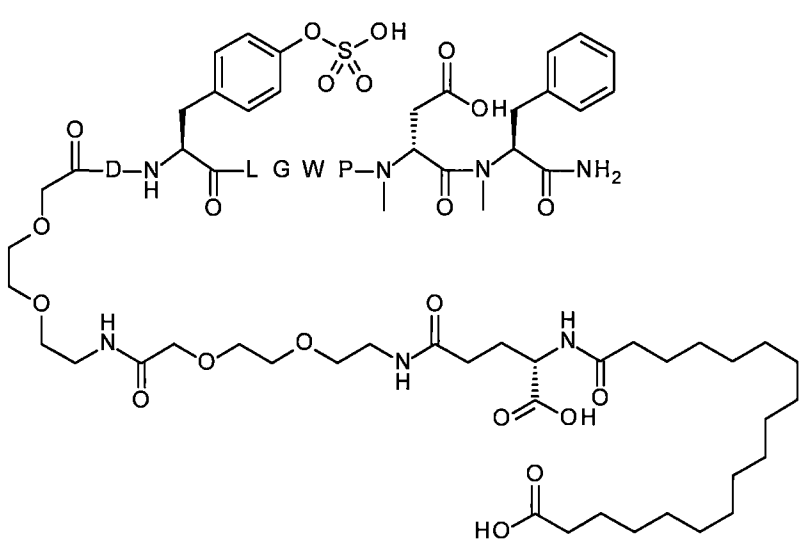




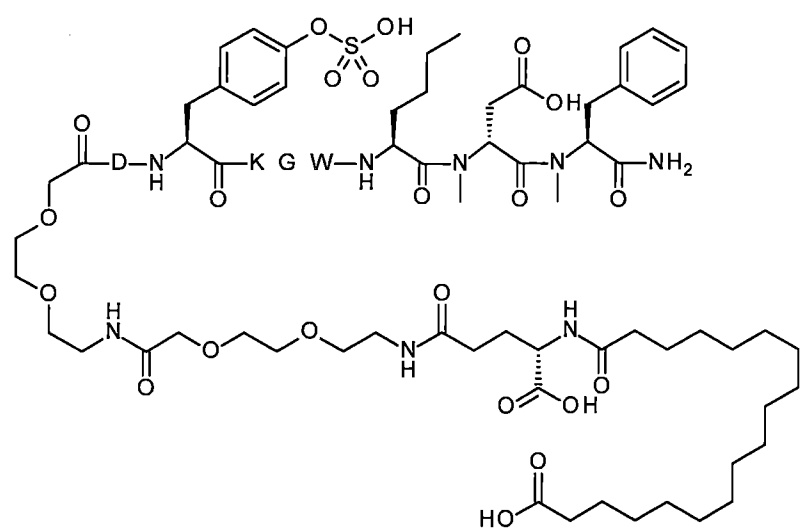
(化學式 33) ;



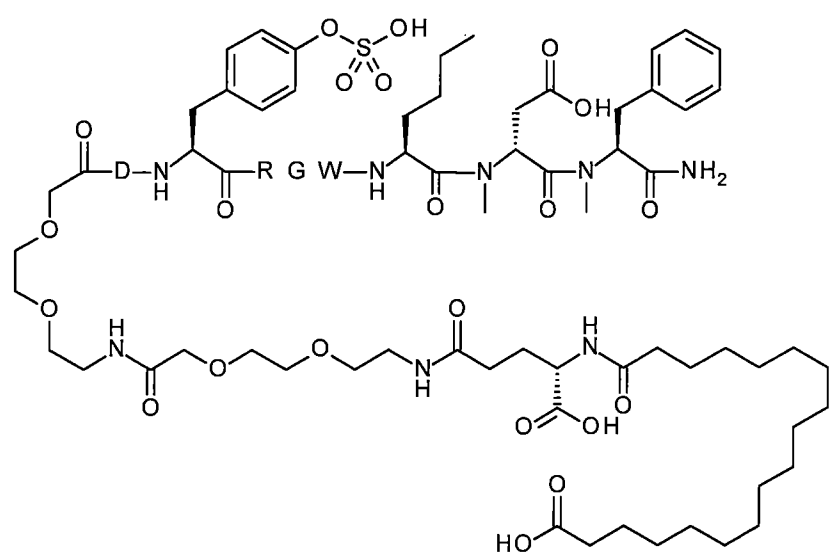
(化學式 34) ;



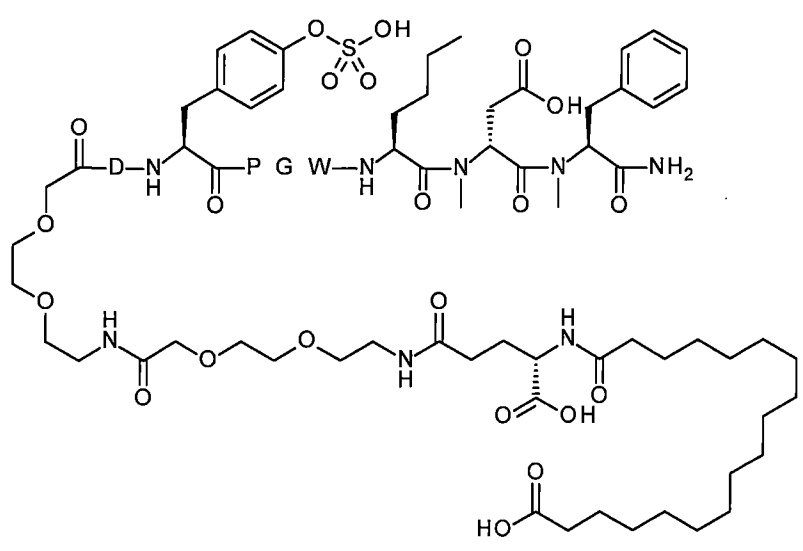
(化學式 35) ;



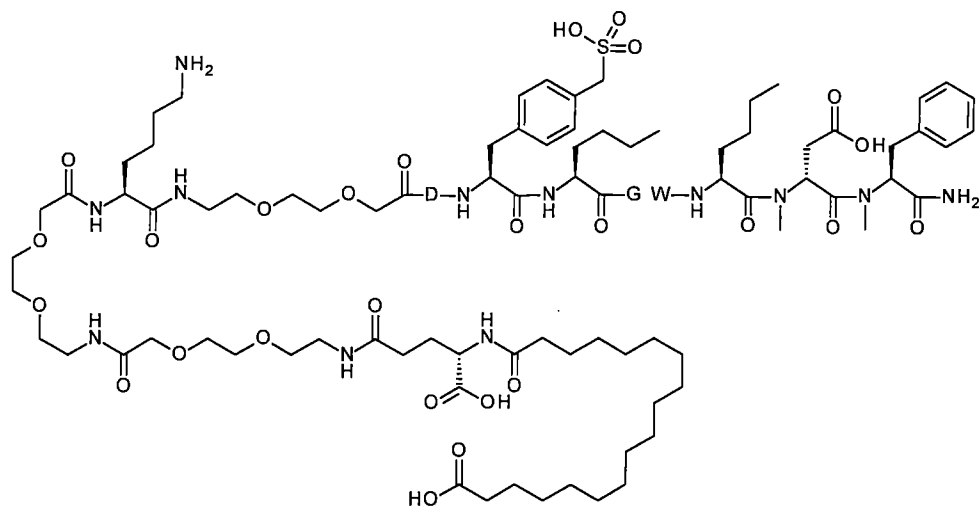
(化學式 36) ;



(化學式 37) ;

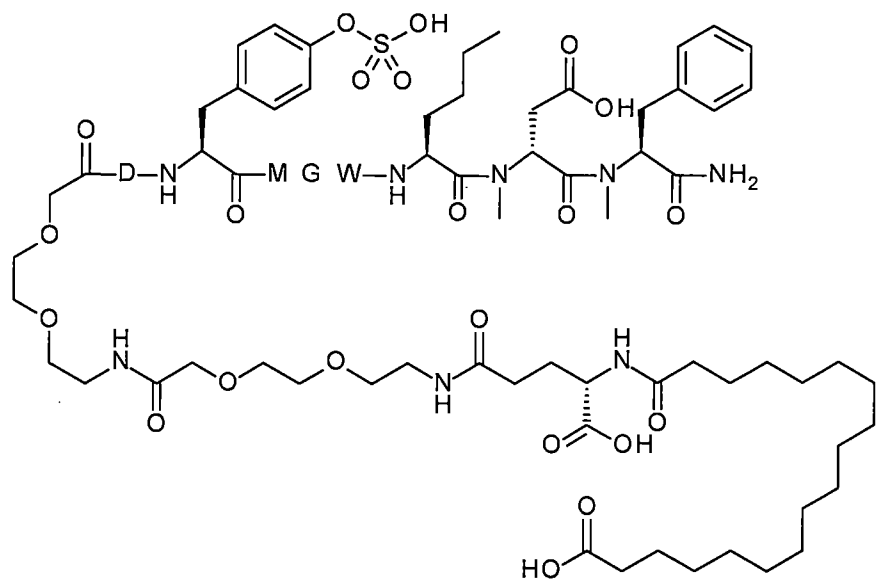


(化學式 38) ;

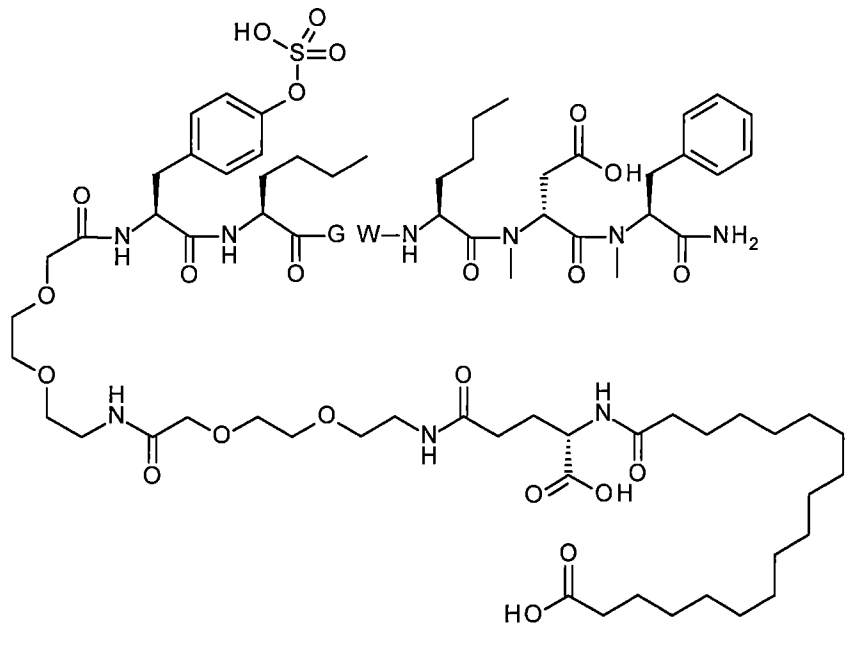
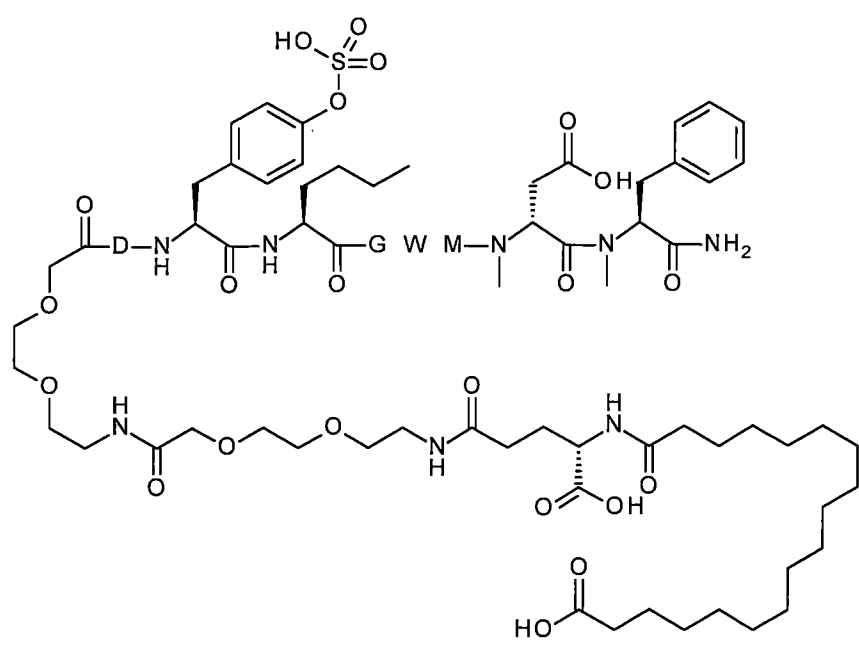


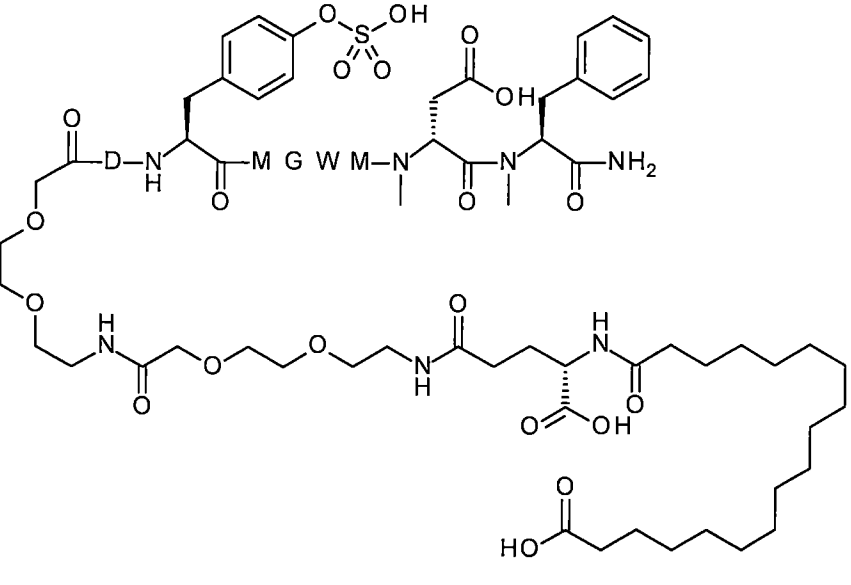
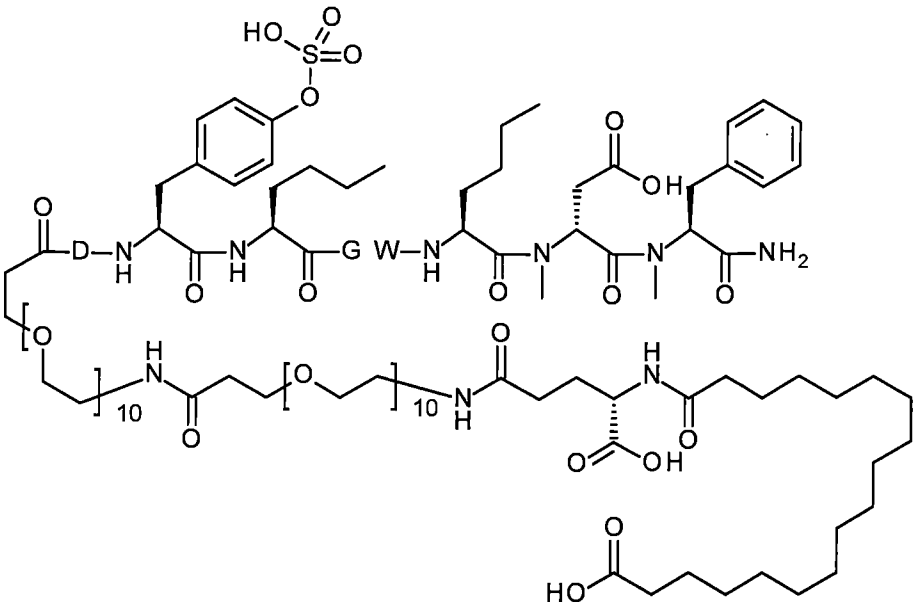
(化學式

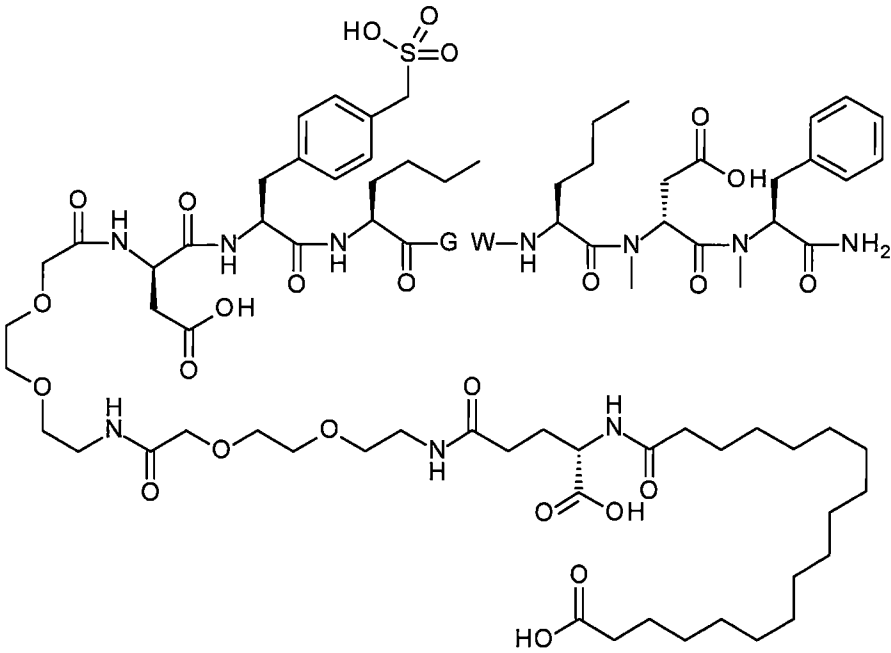
39) ;



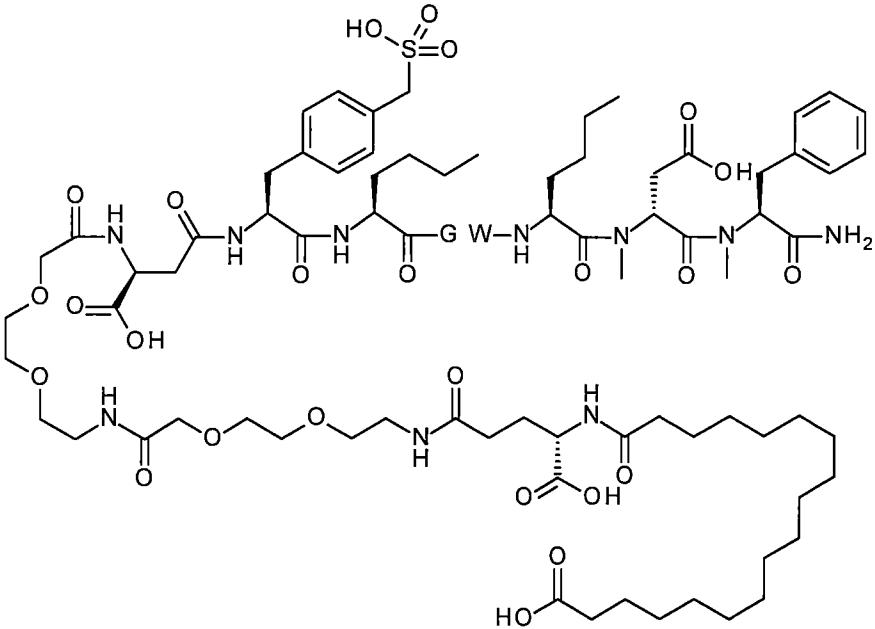
(化學式 40) ;



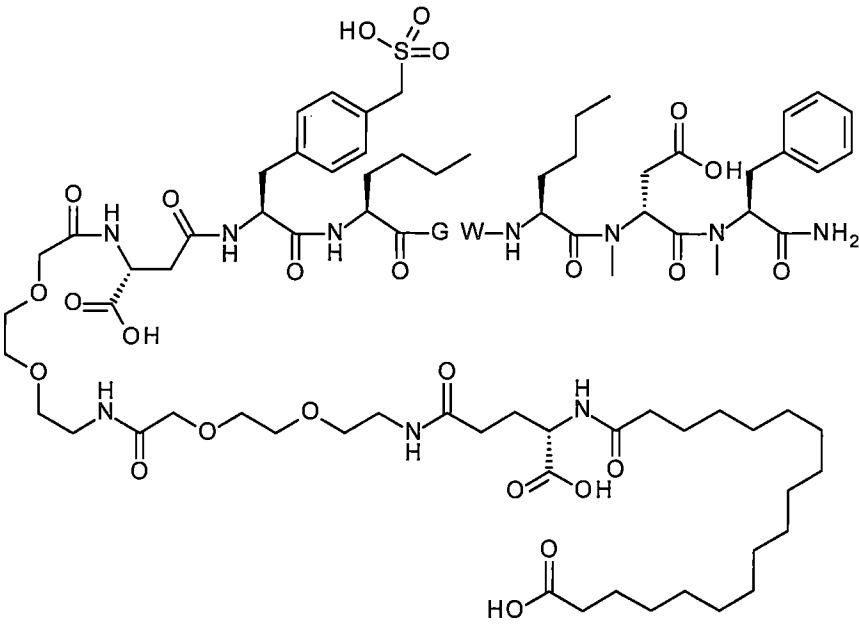




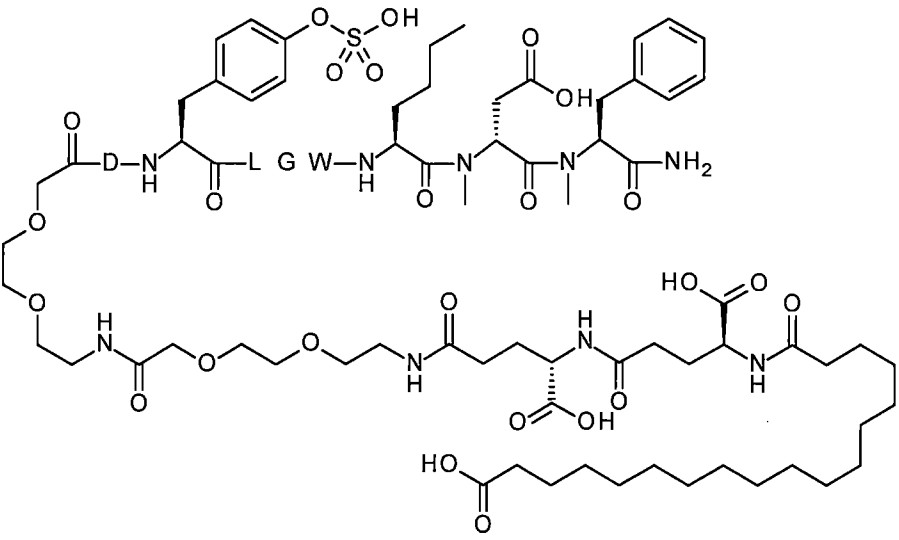
(化學式 45)；



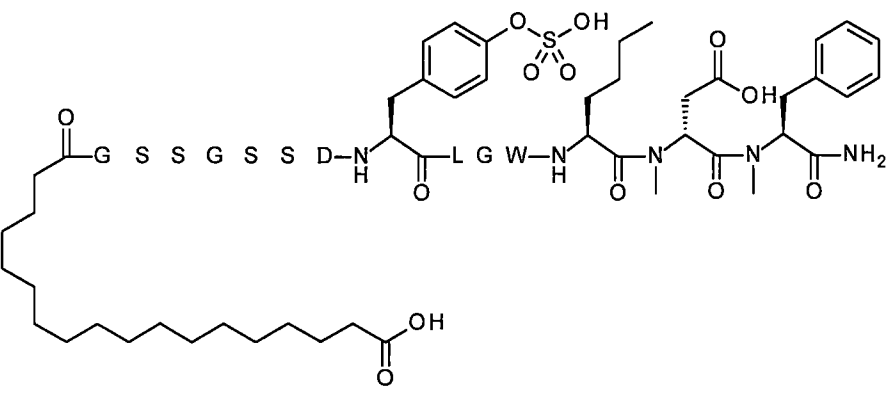
(化學式 46)；



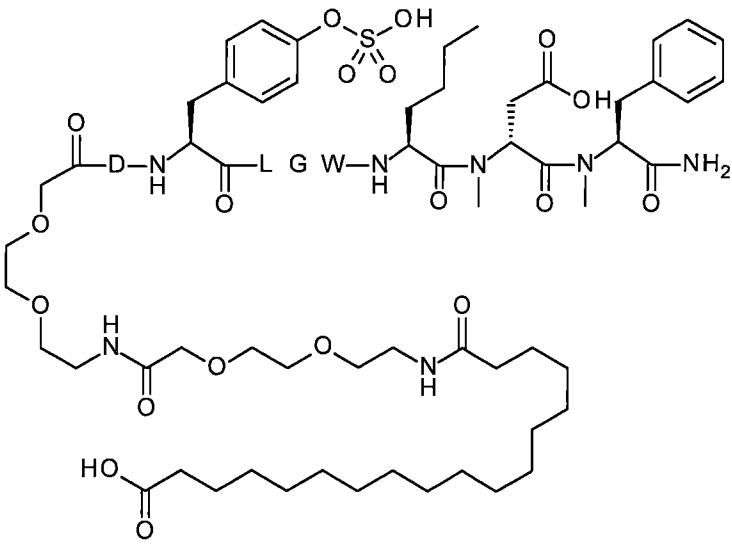
(化學式 47)；



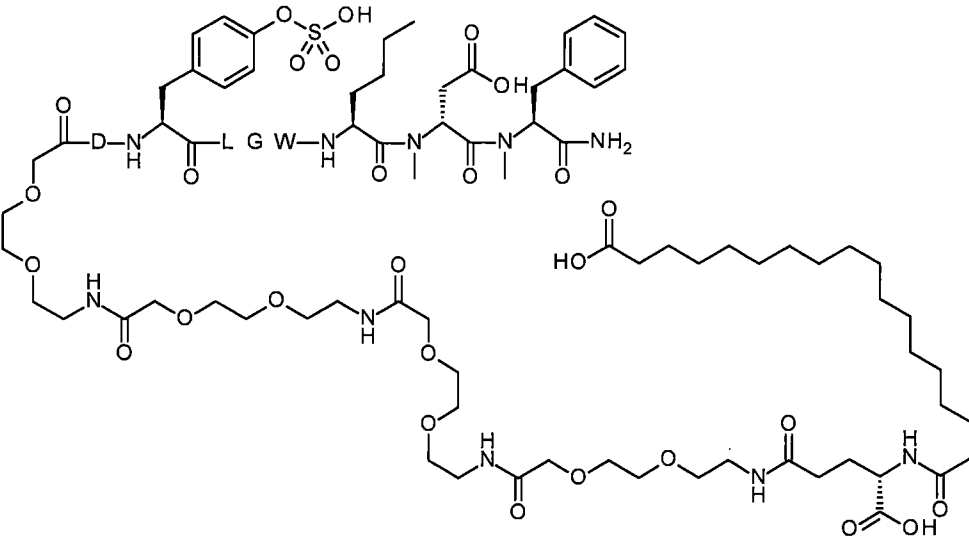
(化學式 48)；



(化學式 49)；

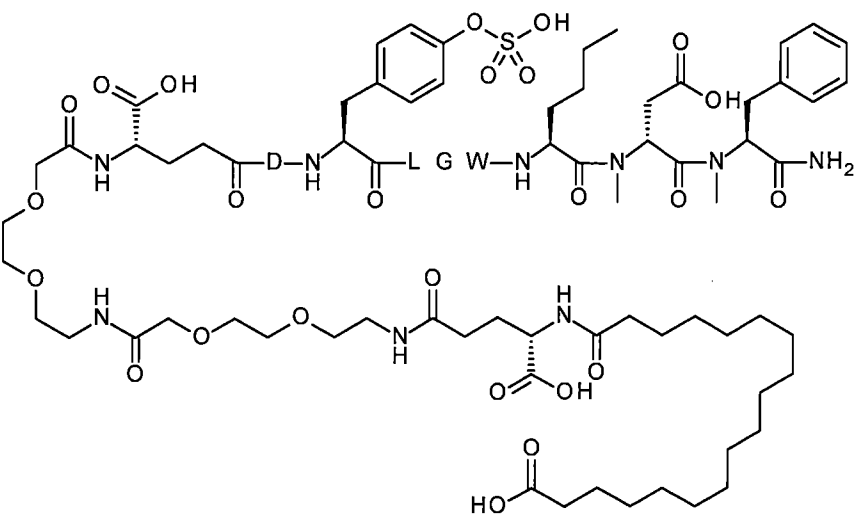


(化學式 50) ;

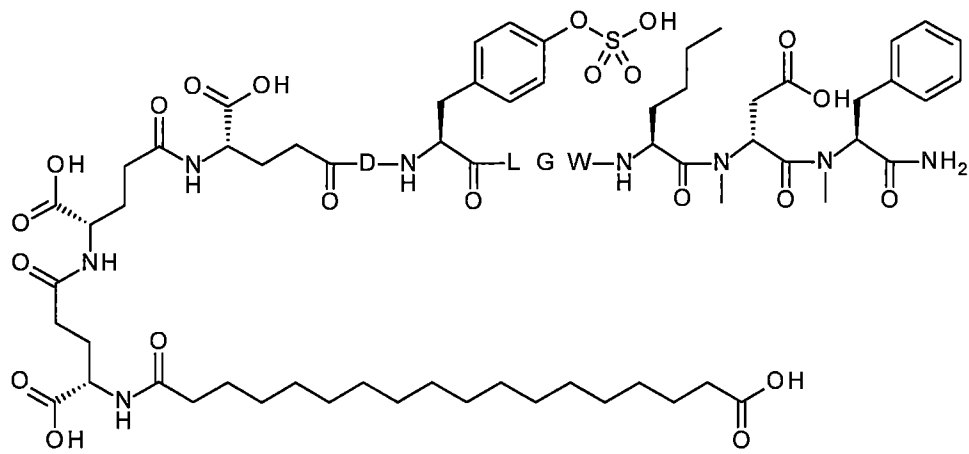


(化學式

51) ;

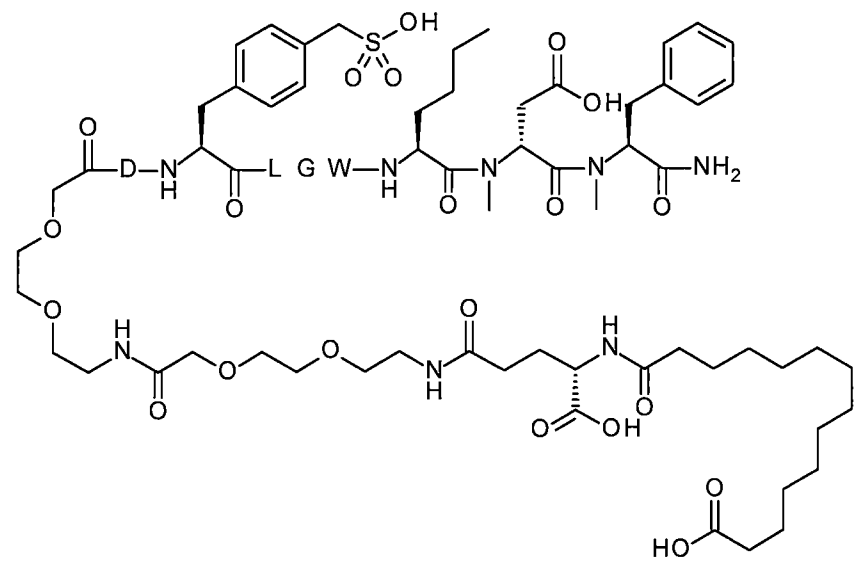


(化學式 52) ;

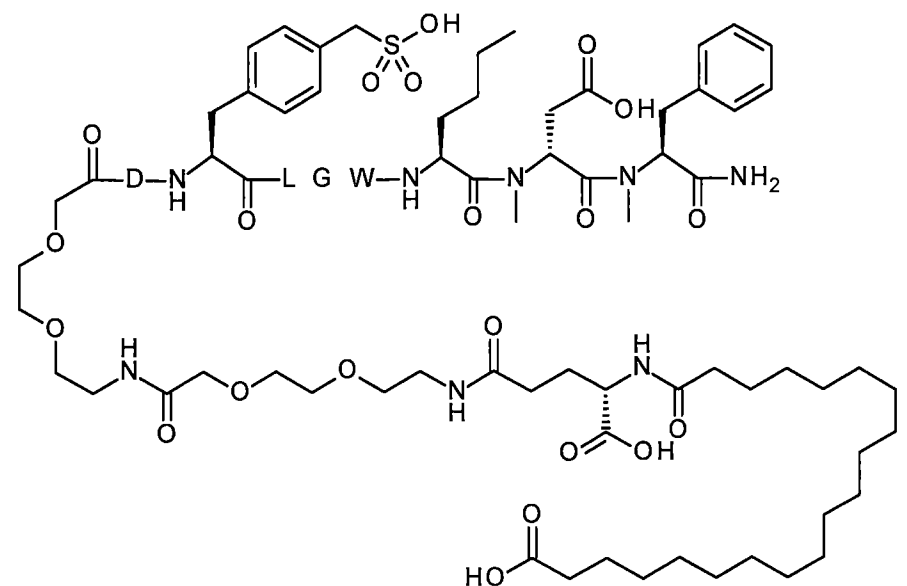


(化學式

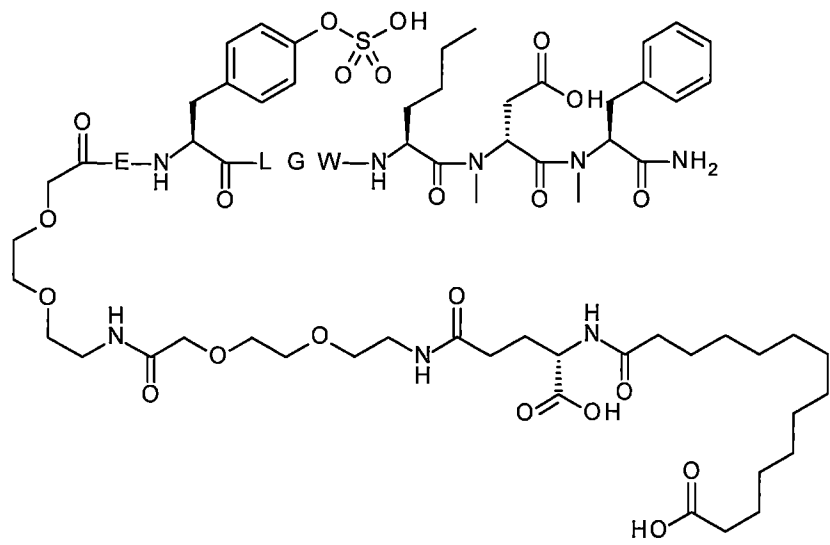
53) ;



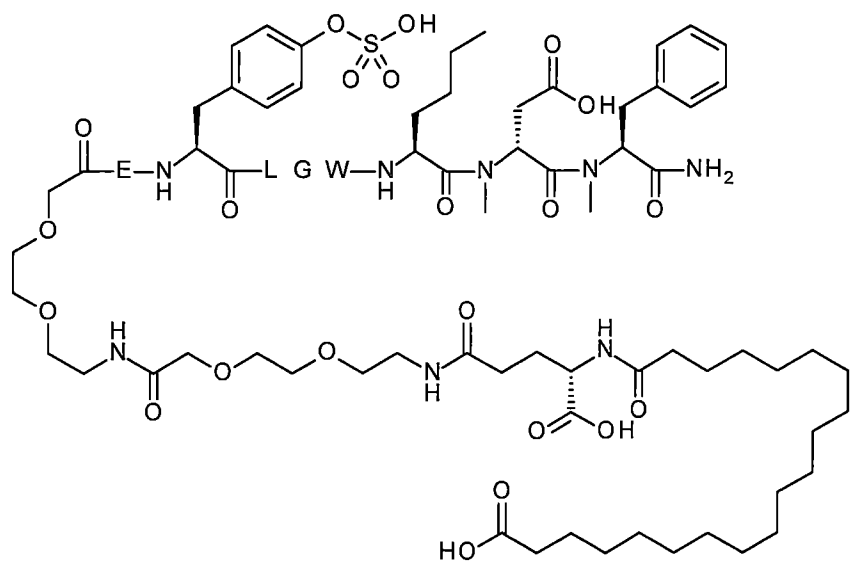
(化學式 54) ;



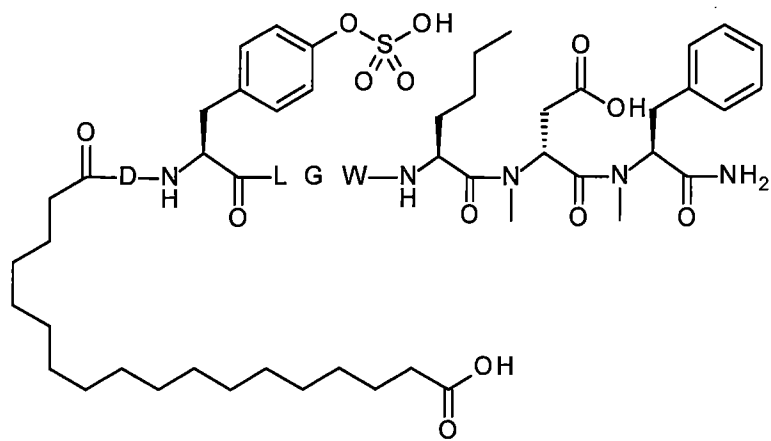
(化學式 55) ;



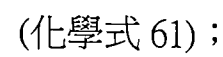
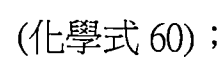
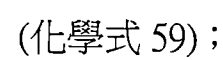
(化學式 56)；

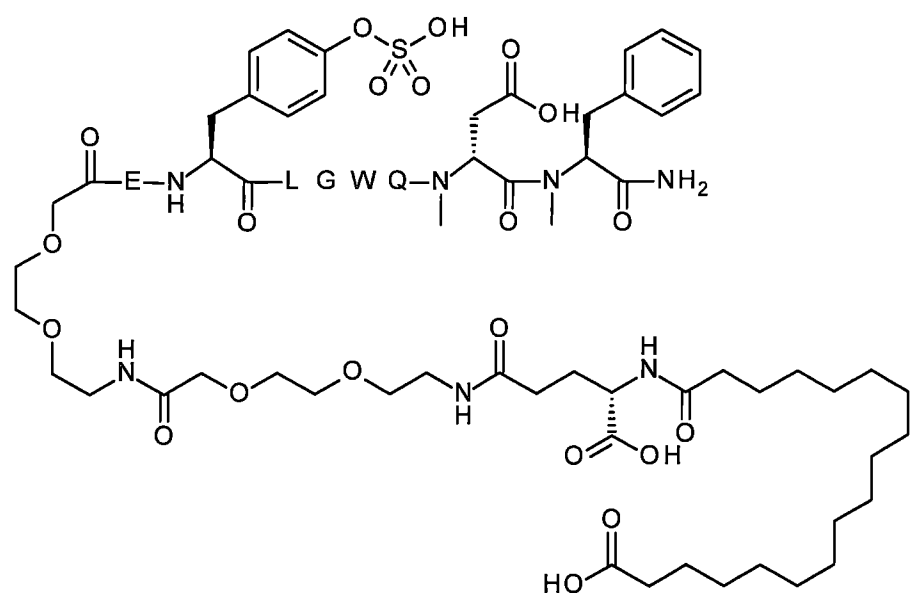


(化學式 57)；

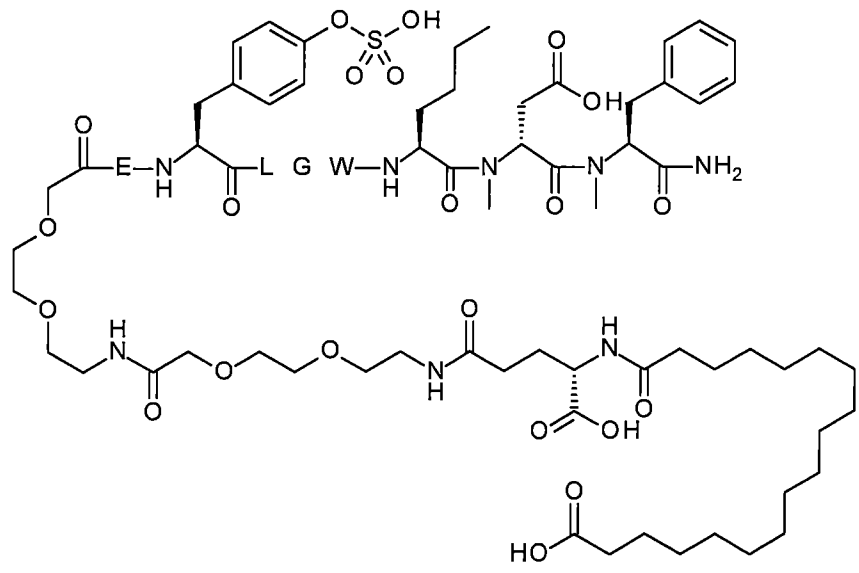


(化學式 58)；

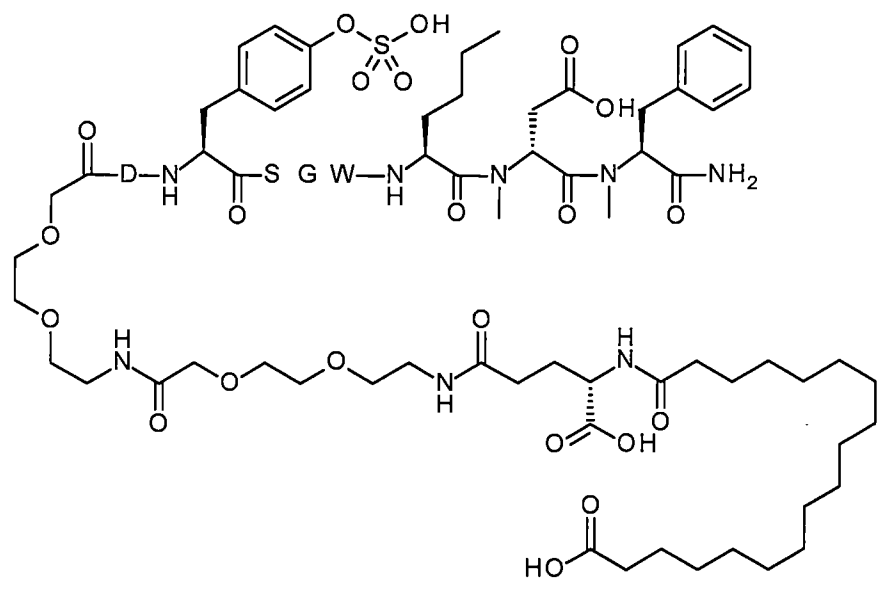
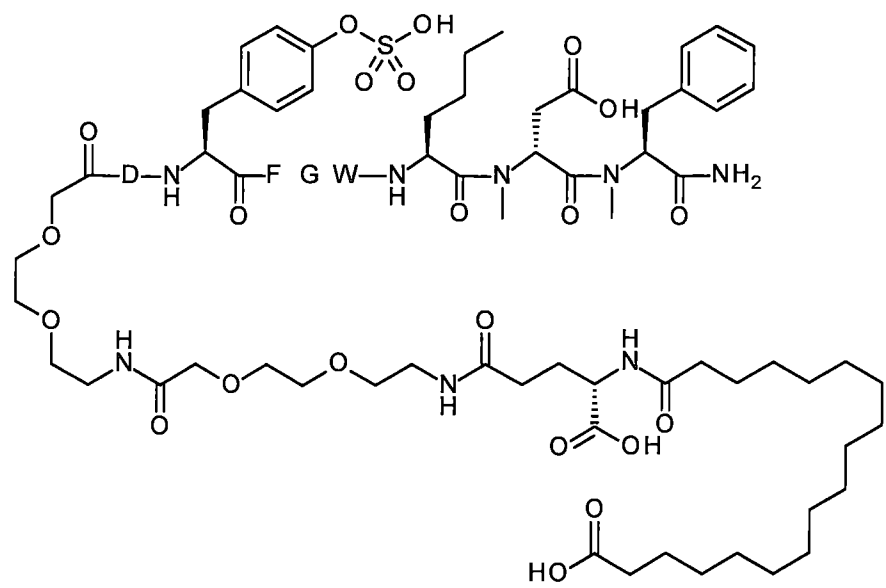


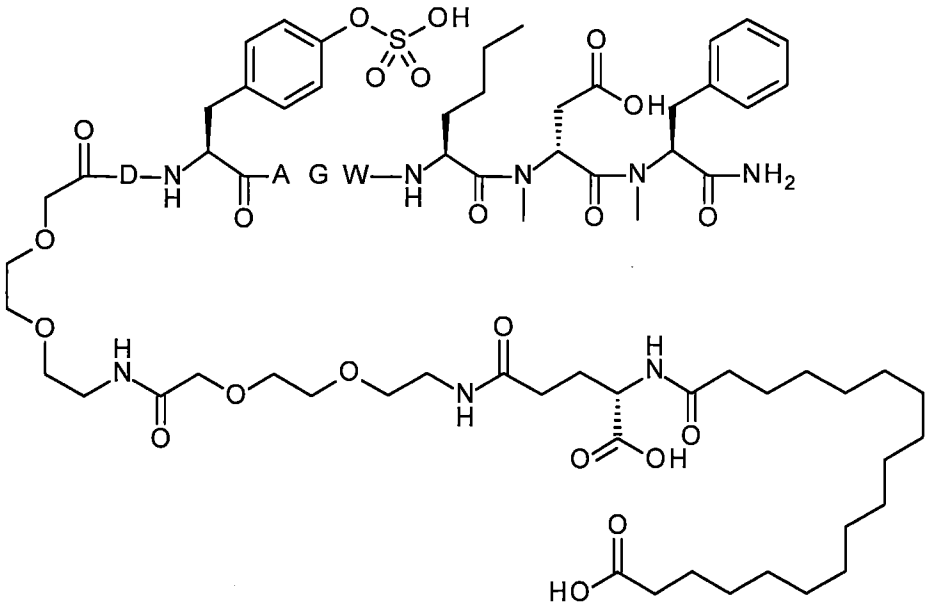


(化學式 62)；



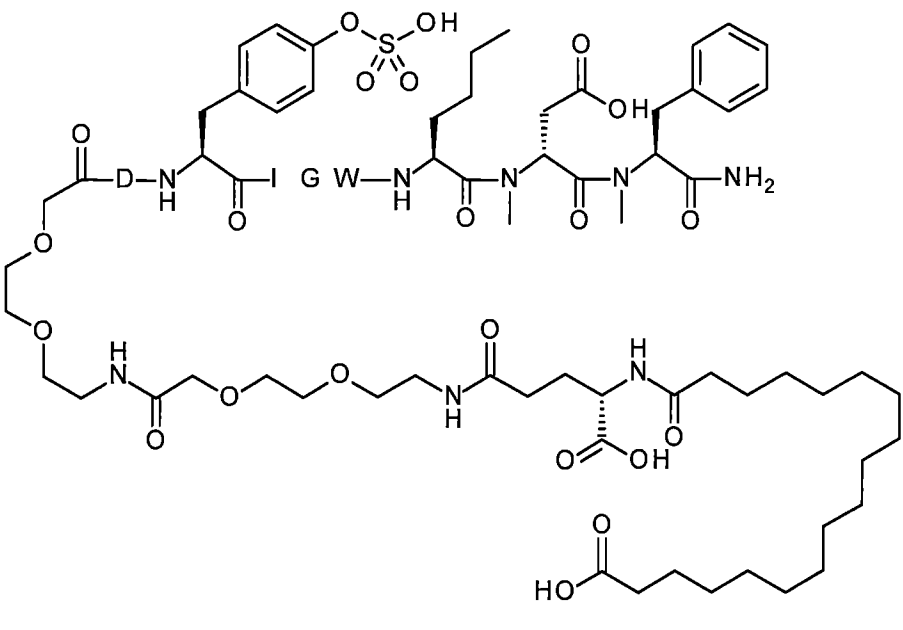
(化學式 63)；



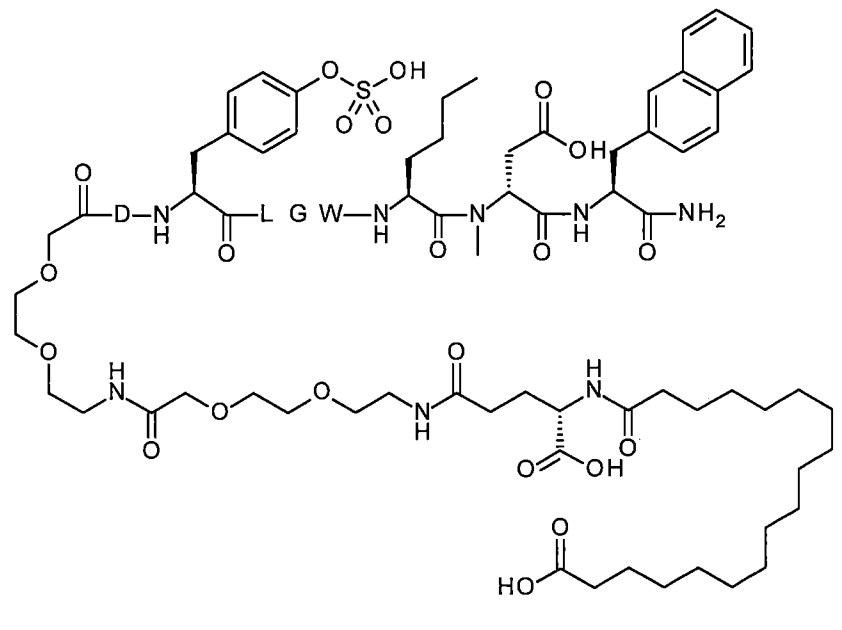
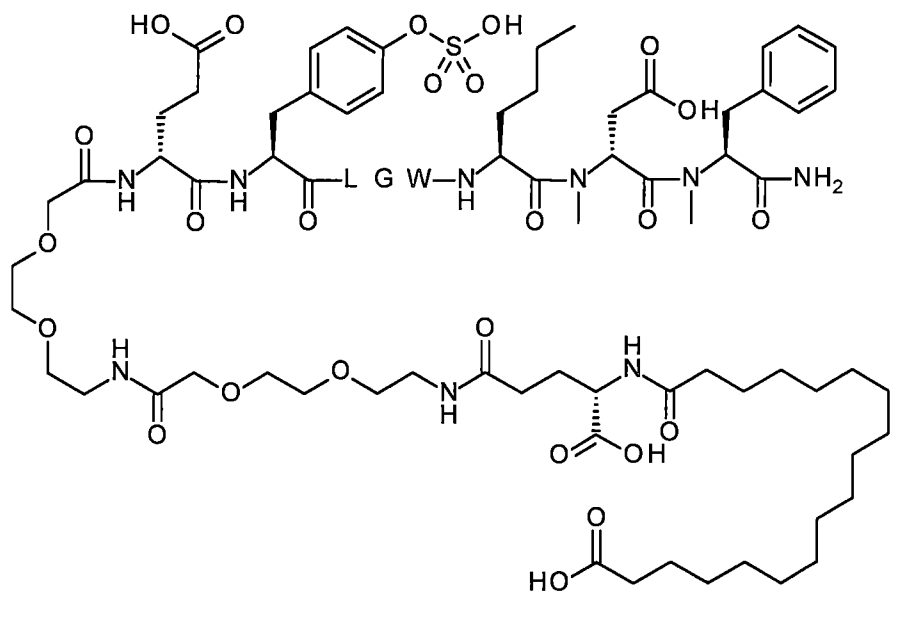
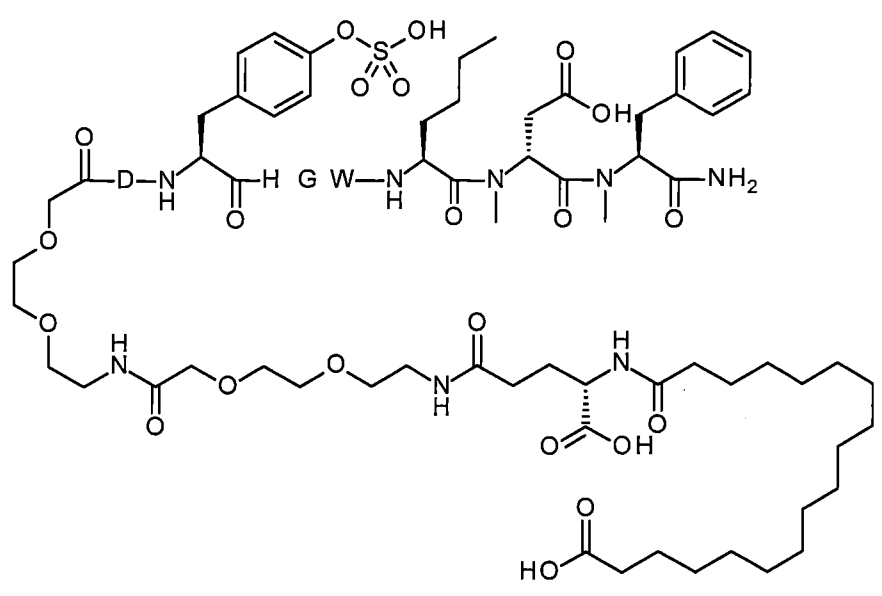


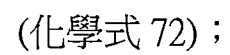
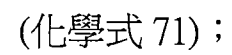
(化學式

66) ;



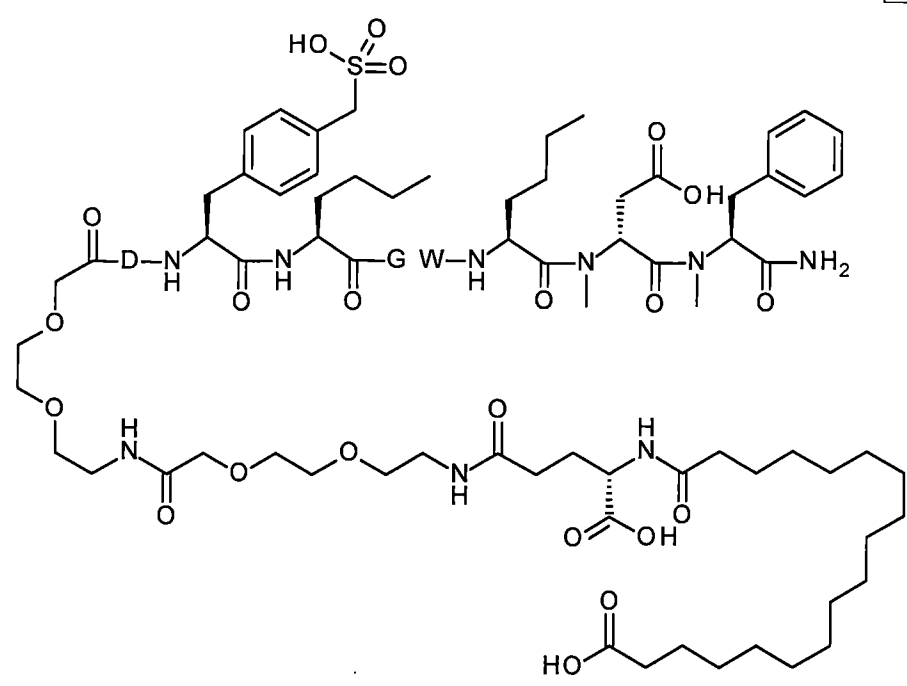
(化學式 67) ;





或其醫藥學上可接受之鹽、醃胺或酯。

25. 如申請專利範圍第 24 項之用途，其中該肽衍生物為



(化學式 23)。

26. 如申請專利範圍第 25 項之用途，其中該個體罹患肥胖。