



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I600663 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：102147363

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07K14/575 (2006.01)

A61K38/22 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/21 歐洲專利局

12306647.4

(71)申請人：賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：哈克 托斯登 HAACK, TORSTEN (DE)；韋格納 麥克 WAGNER, MICHAEL (DE)；漢克 伯恩德 HENKEL, BERND (DE)；史登傑林 希弗來德 STENGELIN, SIEGFRIED (DE)；伊瓦士 安傑亞斯 EVERS, ANDREAS (DE)；羅恩茲 馬汀 LORENZ, MARTIN (DE)；羅恩茲 卡翠恩 LORENZ, KATRIN (DE)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

(56)參考文獻：

TW 201429985A

TW 201441251A

US 2011/0237503A1

WO 2008/023050A1

WO 2008/081418A1

WO 2011/094337A1

審查人員：余家嫻

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：8 共 103 頁

(54)名稱

雙重GLP1/GIP或三重GLP1/GIP/昇糖素促效劑

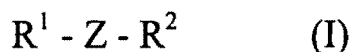
DUAL GLP1/GIP OR TRIGONAL GLP1/GIP/GLUCAGON AGONISTS

(57)摘要

本發明係有關一種艾塞那肽-4 衍生物與其醫學用途，例如：用於治療代謝症候群之病變，包括糖尿病與肥胖症，及減少過量攝取食物。

The present invention relates to exendin-4 derivatives and their medical use, for example in the treatment of disorders of the metabolic syndrome, including diabetes and obesity, as well as reduction of excess food intake.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：102147363

※ 申請日：102/12/20

※IPC 分類：
C07K 14/575 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

雙重 GLP1/GIP 或三重 GLP1/GIP/昇糖素促效劑

DUAL GLP1/GIP OR TRIGONAL GLP1/GIP/GLUCAGON AGONISTS

【中文】

本發明係有關一種艾塞那肽-4 衍生物與其醫學用途，例如：用於治療代謝症候群之病變，包括糖尿病與肥胖症，及減少過量攝取食物。

【英文】

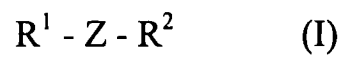
The present invention relates to exendin-4 derivatives and their medical use, for example in the treatment of disorders of the metabolic syndrome, including diabetes and obesity, as well as reduction of excess food intake.

【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】：



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)

雙重 GLP1/GIP 或三重 GLP1/GIP/昇糖素促效劑
DUAL GLP1/GIP OR TRIGONAL GLP1/GIP/GLUCAGON AGONISTS

【技術領域】

【0001】 本發明係有關一種可活化類昇糖素肽 1(GLP-1)與葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)受體，且可視需要活化昇糖素受體(GCG)之艾塞那肽-4(exendin-4)肽類似物，及其醫學用途，例如：用於治療代謝症候群之病變，包括糖尿病與肥胖症，及減少過量攝取食物。

【先前技術】

【0002】 艾塞那肽-4 係一種 39 個胺基酸之肽，係由希拉毒蜥(Gila monster)(Heloderma suspectum)之唾液腺產生(Eng J.等人之 J. Biol. Chem., 267 : 7402-05,1992)。艾塞那肽-4 係類昇糖素肽-1(GLP-1)受體之活化劑，但其卻對 GIP 受體顯示極慢之活化作用，且不會活化昇糖素受體(參見表 1)。表 1：艾塞那肽-4 依”方法”中之說明於提高濃度下及測定所形成之 cAMP 時對人類 GLP-1、GIP 與昇糖素受體之效力(以 pM 表示)

SEQ ID NO :	肽	EC50 hGLP-1 R [pM]	EC50 hGIP R [pM]	EC50 人類昇糖素 R [pM]
1	艾塞那肽-4	0.4	12500.0	>10000000

【0003】 艾塞那肽-4 與 GLP-1 有許多共通之葡萄糖調節作用。臨床與非臨床研究顯示艾塞那肽-4 對抗糖尿病性質具有許多效益，包括隨葡萄糖變化而加強胰島素合成與分泌、隨葡萄糖變化而抑制昇糖素分泌、減緩胃排空、減少食物攝取與體重、及增加 β 細胞質量與 β 細胞功能標記物(Gentilella R 等人之 Diabetes Obes Metab., 11 : 544-56, 2009 ; Norris SL 等人之 Diabetes Med., 26 : 837-46, 2009 ; Bunck MC 等人之 Diabetes Care., 34 : 2041-7, 2011)。

【0004】 此等效應不僅有利於糖尿病，亦有利於罹換肥胖症之患者。肥胖症患者罹患糖尿病、高血壓、高血脂、心血管與肌肉骨骼疾病之風險較高。

【0005】 相對於 GLP-1 與 GIP，艾塞那肽-4 較抗拒二肽基肽酶-4(DPP4)之裂解，延長其於活體內之半衰期及作用效期(Eng J., Diabetes, 45(Suppl 2) : 152A(摘要 554), 1996 ; Deacon CF, Horm Metab Res, 36 : 761-5, 2004)。

【0006】 艾塞那肽-4 對中性內切肽酶(NEP)之降解亦顯示比 GLP-1、昇糖素或調酸素更高之安定性(Druce MR 等人之 Endocrinology, 150(4), 1712-1721, 2009)。

【0007】 儘管如此，艾塞那肽-4 基於位置 14 之甲硫胺酸氧化(Hargrove DM 等人之 Regul. Pept., 141 : 113-9, 2007)及位置 28 之天冬醯胺之去醯胺化與異構化(WO 2004/035623)，而在化學上較不穩定。

【0008】 艾塞那肽-4 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO : 1 :
HGEFTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂

【0009】 GLP-1(7-36)-醯胺之胺基酸序列示於 SEQ ID NO : 2 :
HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂

【0010】 利拉魯肽(Liraglutide)係市售化學修飾之 GLP-1 類似物商品，其中修飾法之一係由脂肪酸連接位置 20 之離胺酸，造成作用效期延長(Drucker DJ 等人之 Nature Drug Disc. Rev. 9, 267-268, 2010 ; Buse, JB 等人之 Lancet, 374 : 39-47, 2009)。

【0011】 利拉魯肽之胺基酸序列示於 SEQ ID NO : 3 :
HAEGTFTSDVSSYLEGQAAK((S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-)EFIAWLVRGRG-OH

【0012】 GIP(葡萄糖依賴性促胰島素多肽)係 42 個胺基酸之肽，係在攝取食物後由腸部 K-細胞釋出。GIP 與 GLP-1 為兩種由腸內分泌細胞衍生之激素，造成腸促胰液素(incretin)效應，其在口服葡萄糖挑戰之胰島素反應中佔 70%以上(Baggio LL, Drucker DJ. 之"腸促胰液素生物學：GLP-1 與 GIP(Biology of incretins : GLP-1 and GIP)". Gastroenterology 2007 ; 132 : 2131-2157)。

【0013】 GIP 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO : 4 :

YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ-OH

【0014】 昇糖素係 29 個胺基酸之肽，其係在循環葡萄糖量下降時釋入血流中。昇糖素之胺基酸序列示於 SEQ ID NO : 5 :

HSQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNT-OH

【0015】 在血糖過低期間，當血糖量降至低於正常值時，昇糖素傳送訊號給肝臟，分解肝糖，釋出葡萄糖，導致血糖量上升至正常值。血糖過低係糖尿病患者因高血糖(血糖量上升)而接受胰島素治療時之副作用。因此昇糖素之最主要角色為調節葡萄糖來抗衡胰島素作用並維持血糖量。

【0016】 Holst(Holst, J. J. Physiol. Rev. 2007, 87, 1409)與 Meier(Meier, J. J. Nat. Rev. Endocrinol. 2012, 8, 728)說明 GLP-1 受體促效劑(如：GLP-1、利拉魯肽與艾塞那肽-4)可藉由降低空腹與餐後葡萄糖(FPG 與 PPG)來改善 T2DM 患者之血糖控制。會與 GLP-1 受體結合並活化之肽說明於專利申請案 WO 98/08871 A1、WO2008/081418 A1 與 WO2008/023050 A1，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0017】 已有文獻說明 GLP-1 與 GIP 受體之雙重活化作用，例如：藉由於單一製劑中組合 GLP-1 與 GIP 之作用，相較於市售 GLP-1 促效劑利拉魯肽，在醫療原理上，可使罹患 T2DM 與肥胖症之小鼠更顯著降低血糖量、提高胰島素分泌與降低體重(例如：VA Gault 等人之 Clin Sci(Lond), 121, 107-117, 2011)。已證實天然 GLP-1 與 GIP 共同輸注至人體時，可依加成性交互作用，比單獨使用 GLP-1 時更顯著提高促胰島素效應(MA Nauck 等人之 J. Clin. Endocrinol. Metab., 76, 912-917, 1993)。

【0018】 設計一種對 GLP-1 受體、GIP 受體與昇糖素受體具有組合促效作用之雜化分子所提供之醫療潛力可以比市售 GLP-1 促效劑商品利拉魯肽更顯著降低血糖量、提高胰島素分泌，及甚至更顯著降低體重(例如：VA Gault 等人之 Clin Sci(Lond), 121, 107-117, 2011)。

【0019】 本發明化合物為對 GLP-1 與 GIP 受體及可視需要對昇糖素受體顯示促效活性之艾塞那肽-4 衍生物，且其尤其較佳係具有下列修飾：在位置 1 之 Tyr 與位置 12 之 Ile。

【0020】 驚人地發現，選擇性 GLP-1R 促效劑艾塞那肽-4 中位置 1 之 Tyr 與位置 12 之 Ile 之修飾所形成之肽對 GLP-1 與 GIP 受體具有高度雙重活性。此觀察結果令人意外，因為在其他 GLP-1 促效劑(如：GLP-1 本身)進行此相同修飾時，並未對 GIP 受體產生高度活性，如表 2 所示。

表 2：艾塞那肽-4 與 GLP-1 肽類似物依”方法”中之說明於提高濃度下及測定所形成之 cAMP 時對 GLP-1 與 GIP 受體之效力(以 pM 表示)

SEQ ID NO：	肽	EC50 hGIP R [pM]	EC50 hGLP-1 R [pM]
6	Tyr(1)Ile(12)-艾塞那肽-4	93.9	1.3
7	Tyr(1)Ile(12)-GLP1	3660.0	5.0

【0021】 可以與 GIP 與 GLP-1 受體及可視需要與昇糖素受體結合並活化，並改善血糖控制、抑制體重上升與減少食物攝取之肽說明於專利申請案 WO 2011/119657 A1、WO 2012/138941 A1、WO 2010/011439 A2、WO 2010/148089 A1、WO 2011/094337 A1、WO 2012/088116 A2，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。此等申請案揭示設計 GLP-1 受體、GIP 受體與可視需要為昇糖素受體之混合促效劑做為天然 GIP 或昇糖素序列之類似物。

【0022】 本發明化合物為在位置 10 包含白胺酸及在位置 13 包含 麩 胺 醯 胺 之艾塞那肽-4 肽類似物。Krstenansky 等人(Biochemistry, 25, 3833-3839, 1986)顯示昇糖素之殘基 10 至 13 對其受體交互作用及對腺苷酸環化酶活化作用之重要性。本發明艾塞那肽-4 肽類似物中，數個基礎殘基不同於昇糖素之殘基。特定言之殘基 Tyr10 與 Tyr13 被位置 10 之白胺酸及位置 13 之 麩 胺 醯 胺(係非芳香性極性胺基酸)置換。此置換法，尤其與位置 23 之異白胺酸及位置 24 之 麩 胺 酸組合時，有改善艾塞那肽-4 衍生物生物物理性質之潛力，如：於溶液中之溶解性或凝集性。艾塞那肽-4 類似物位置 13 之芳香性胺基酸換成極性胺基酸之非保留性置換法意外地產生對 GIP 受體及可視需要對昇糖素受體具有高活性之肽。

【0023】 此外，本發明化合物為在位置 14 具有脂肪酸醯化殘基之艾塞那肽-4 衍生物。位置 14 之此脂肪酸官能化可以產生改善之藥物動力學型態。



令人意外地，位置 14 之脂肪酸官能化亦產生顯著提高 GIPR 活性之肽，例如：彼等示於實例 5 表 8 中者。

【0024】 本發明化合物為艾塞那肽-4 肽類似物，其在位置 20 包含具有鹼性側鏈之 α,α -二烷基化胺基酸。令人意外地，當在位置 20 引入非天然胺基酸時，帶有一個此等胺基酸之艾塞那肽-4 序列所造成之化合物具有改善之生物物理型態，如：在溶液中之溶解性(特定言之在低 pH 下，尤其在 pH4.5 下)或凝集性。所得艾塞那肽-4 類似物因此仍保留其對 GLP-1 受體、GIP 受體與可視需要對昇糖素受體之高活性。引入此等非天然胺基酸亦可提高該等肽之酵素安定性，可以改善藥物動力學性質。

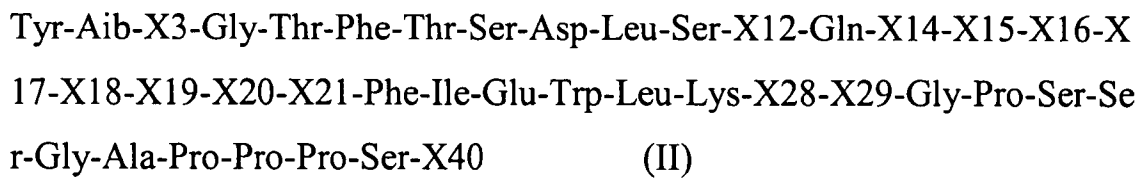
【發明內容】

【0025】 本文所提供之艾塞那肽-4 類似物可以強力活化 GLP-1 與 GIP 受體及可視需要活化昇糖素受體。此等艾塞那肽-4 類似物之取代法中，尤其在位置 14 之甲硫胺酸被側鏈中帶有-NH₂ 基團之胺基酸置換，其再被親脂性側鏈(例如：可視需要與連接基組合之脂肪酸)取代。

【0026】 本發明提供一種如式(I)之肽化合物：



其中 Z 為如式(II)之肽部份基團：



X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Glu 與 His，
X12 代表選自下列之胺基酸殘基：Ile 與 Lys，
X14 代表具有帶-NH₂ 基團之側鏈之胺基酸殘基，其中-NH₂ 側鏈基團係經-C(O)-R⁵、-C(O)O-R⁵、-C(O)NH-R⁵、-S(O)₂-R⁵ 或 R⁵，較佳經-C(O)-R⁵ 官能化，其中 R⁵ 可為包含至多 50 或至多 100 個碳原子與可視需要選自：鹵素、N、O、S 與/或 P 之雜原子之部份基團，

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser、Lys、Glu 與 Gln，

X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg、Lys、Ile、Glu、Gln、Leu、Aib、Tyr 與 Ala，

X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Arg、Lys、Aib、Leu 與 Tyr，

X19 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Val、Gln 與 Aib，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Aib、Phe、Leu、Lys、His、Arg、Pip、(S)MeLys、(R)MeLys、(S)MeOrn 與 (R)MeOrn，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp、Glu、Leu 與 Tyr，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Ala、Arg、Lys、Aib 與 Ser，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly、Thr、Aib、D-Ala 與 Ala，

X40 為不存在或代表具有帶-NH₂基團之側鏈之胺基酸殘基，其中該-NH₂側鏈基團可視需要經-C(O)-R⁵、-C(O)O-R⁵、-C(O)NH-R⁵、-S(O)₂-R⁵ 或 R⁵，較佳係經-C(O)-R⁵官能化，其中 R⁵可為包含至多 50 或至多 100 個碳原子與可視需要選自：鹵素、N、O、S 與/或 P 之雜原子之部份基團，
R¹ 代表 NH₂，

R² 代表 OH 或 NH₂，

或其鹽或溶合物。

【0027】 觀察到本發明化合物可以刺激形成細胞內 cAMP，而決定其為 GLP-1 與 GIP 受體促效劑且可視需要為昇糖素受體促效劑。依”方法”之說明，於促效劑之細胞分析法中決定造成 50%最大反應之活化作用時之濃度 (EC50)，定量其活體外效力。

【0028】 某些具體實施例中，本發明因此提供一種如式(I)之肽化合物：



其中 Z 為如式(II)之肽部份基團：

Tyr-Aib-X3-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-X12-Gln-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20-X21-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-X28-X29-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-X40 (II)

X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Glu 與 His，

X12 代表選自下列之胺基酸殘基：Ile 與 Lys，

X14 代表具有帶-NH₂ 基團之側鏈之胺基酸殘基，其中-NH₂ 側鏈基團係經-C(O)-R⁵、-C(O)O-R⁵、-C(O)NH-R⁵、-S(O)₂-R⁵ 或 R⁵，較佳經-C(O)-R⁵ 官能化，其中 R⁵ 可為包含至多 50 或至多 100 個碳原子與可視需要選自：鹵素、N、O、S 與/或 P 之雜原子之部份基團，

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser、Lys、Glu 與 Gln，

X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg、Lys、Ile、Glu、Gln、Leu、Aib、Tyr 與 Ala，

X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Arg、Lys、Aib、Leu 與 Tyr，

X19 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Val、Gln 與 Aib，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Aib、Phe、Leu、Lys、His、Arg、Pip、(S)MeLys、(R)MeLys、(S)MeOrn 與(R)MeOrn，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp、Glu、Leu 與 Tyr，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Ala、Arg、Lys、Aib 與 Ser，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly、Thr、Aib、D-Ala 與 Ala，

X40 為不存在或代表具有帶-NH₂ 基團之側鏈之胺基酸殘基，其中該-NH₂ 側鏈基團可視需要經-C(O)-R⁵、-C(O)O-R⁵、-C(O)NH-R⁵、-S(O)₂-R⁵ 或 R⁵，較佳係經-C(O)-R⁵ 官能化，其中 R⁵ 可為包含至多 50 或至多 100 個碳原子與可視需要選自：鹵素、N、O、S 與/或 P 之雜原子之部份基團，

R¹ 代表 NH₂，

R² 代表 OH 或 NH₂，

或其鹽或溶合物，其中肽化合物相較於天然 GIP 對 GIP 受體之相對活性為至少 0.04%，較佳係至少 0.08%，更佳為至少 0.2%。

【0029】 此外，特定言之位置 14 之離胺酸進一步經親脂性殘基取代之肽化合物相較於 GLP-1(7-36)對 GLP-1 受體之相對活性為至少 0.07%，較佳為至少 0.1%，更佳為至少 0.14%，更佳為至少 0.35%，及甚至更佳為至少 0.4%。

【0030】 此外，特定言之位置 14 之離胺酸進一步經親脂性殘基取代之肽化合物相較於天然 GIP 對 GIP 受體($EC_{50} = 0.4 \text{ pM}$)之相對活性為至少 0.04%(亦即 $EC_{50} < 1000 \text{ pM}$)，更佳為 0.08%(亦即 $EC_{50} < 500 \text{ pM}$)，及甚至更佳為 0.2%(亦即 $EC_{50} < 200 \text{ pM}$)。

【0031】 可視需要在某些具體實施例中，特定言之位置 14 之離胺酸進一步經親脂性殘基取代之肽化合物相較於天然昇糖素對昇糖素受體之相對活性為至少 0.1%，較佳為至少 0.2%，更佳為至少 0.3%，更佳為至少 0.4%，及甚至更佳為至少 0.5%。

【0032】 本文所採用術語“活性”較佳係指化合物活化人類 GLP-1 受體、人類 GIP 受體及可視需要活化人類昇糖素受體之能力。本文所採用術語“活性”更佳為指該化合物刺激細胞內形成 cAMP 之能力。本文所採用術語“相對活性”或了解係指化合物相較於另一種受體促效劑或相較於另一種受體之活化受體之能力之某些比值。促效劑對受體之活化作用(例如：測定 cAMP 量)係依本文之說明決定，例如：實例中之說明。

【0033】 根據一項具體實施例，本發明化合物對 hGLP-1 受體之 EC_{50} 為 500 pM 或以下，較佳為 200 pM 或以下；更佳為 150 pM 或以下，更佳為 100 pM 或以下，更佳為 90 pM 或以下，更佳為 80 pM 或以下，更佳為 70 pM 或以下，更佳為 60 pM 或以下，更佳為 50 pM 或以下，更佳為 40 pM 或以下，更佳為 30 pM 或以下，與更佳為 20 pM 或以下。

【0034】 根據一項具體實施例，本發明化合物對 hGIP 受體之 EC_{50} 為 500 pM 或以下，較佳為 200 pM 或以下；更佳為 150 pM 或以下，更佳為 100 pM 或以下，更佳為 90 pM 或以下，更佳為 80 pM 或以下，更佳為 70 pM 或以下，更佳為 60 pM 或以下，更佳為 50 pM 或以下，更佳為 40 pM 或以下，更佳為 30 pM 或以下，與更佳為 20 pM 或以下。

【0035】 根據另一項具體實施例，本發明化合物可視需要對人類昇糖素受體之 EC_{50} 為 500 pM 或以下，較佳為 200 pM 或以下；更佳為 150 pM 或以下，更佳為 100 pM 或以下，更佳為 90 pM 或以下，更佳為 80 pM 或以下，

更佳為 70 pM 或以下，更佳為 60 pM 或以下，更佳為 50 pM 或以下，更佳為 40 pM 或以下，更佳為 30 pM 或以下，與更佳為 20 pM 或以下。

【0036】根據另一項具體實施例，本發明化合物對 hGLP-1 受體之 EC_{50} 為 500 pM 或以下，較佳為 200 pM 或以下；更佳為 150 pM 或以下，更佳為 100 pM 或以下，更佳為 90 pM 或以下，更佳為 80 pM 或以下，更佳為 70 pM 或以下，更佳為 60 pM 或以下，更佳為 50 pM 或以下，更佳為 40 pM 或以下，更佳為 30 pM 或以下，及更佳為 20 pM 或以下，及/或對 hGIP 受體之 EC_{50} 為 500 pM 或以下，較佳為 200 pM 或以下；更佳為 150 pM 或以下，更佳為 100 pM 或以下，更佳為 90 pM 或以下，更佳為 80 pM 或以下，更佳為 70 pM 或以下，更佳為 60 pM 或以下，更佳為 50 pM 或以下，更佳為 40 pM 或以下，更佳為 30 pM 或以下，及更佳為 20 pM 或以下，及/或可視需要對人類昇糖素受體之 EC_{50} 為 500 pM 或以下，較佳為 200 pM 或以下；更佳為 150 pM 或以下，更佳為 100 pM 或以下，更佳為 90 pM 或以下，更佳為 80 pM 或以下，更佳為 70 pM 或以下，更佳為 60 pM 或以下，更佳為 50 pM 或以下，更佳為 40 pM 或以下，更佳為 30 pM 或以下，與更佳為 20 pM 或以下。

【0037】再另一項具體實施例，對兩種受體(亦即 hGLP-1 受體與 hGIP 受體)之 EC_{50} 為 500 pM 或以下，更佳為 200 pM 或以下，更佳為 150 pM 或以下，更佳為 100 pM 或以下，更佳為 90 pM 或以下，更佳為 80 pM 或以下，更佳為 70 pM 或以下，更佳為 60 pM 或以下，更佳為 50 pM 或以下，更佳為 40 pM 或以下，更佳為 30 pM 或以下，更佳為 20 pM 或以下。

【0038】再另一項具體實施例，對所有三種受體(亦即 hGLP-1 受體、hGIP 受體與人類昇糖素受體)之 EC_{50} 為 500 pM 或以下，更佳為 200 pM 或以下，更佳為 150 pM 或以下，更佳為 100 pM 或以下，更佳為 90 pM 或以下，更佳為 80 pM 或以下，更佳為 70 pM 或以下，更佳為 60 pM 或以下，更佳為 50 pM 或以下，更佳為 40 pM 或以下，更佳為 30 pM 或以下，更佳為 20 pM 或以下。

【0039】對 hGLP-1 受體、hGIP 受體與人類昇糖素受體之 EC_{50} 可依本文“方法”中之說明決定，並用於產生實例 5 說明之結果。

【0040】 本發明化合物有能力為患者減緩腸通道、增加胃容量與/或減少食物攝取。本發明化合物之此等活性可採用熟悉此相關技術者習知之動物模式分析，其亦說明於”方法”中。此等實驗結果說明於實例 10 中。本發明較佳化合物若投與一劑(較佳為皮下劑量)0.02 mg/kg 體重時，可使小鼠(較佳為雌性 NMRI-小鼠)之胃容量增加至少 25%，更佳為至少 30%，更佳為至少 40%，更佳為至少 50%，更佳為至少 60%，更佳為至少 70%，更佳為至少 80%。

【0041】 較佳係在投與各化合物 1 小時後及在快速注射投藥後 30 分鐘測定此結果，及/或若對小鼠(較佳為雌性 NMRI-小鼠)投與單一劑量(較佳係皮下劑量)0.02 mg/kg 體重時，可使腸通道減緩至少 45%；更佳為至少 50%，更佳為至少 55%，更佳為至少 60%，及更佳為至少 65%；及/或若對小鼠(較佳為雌性 NMRI-小鼠)投與單一劑量(較佳係皮下劑量)0.01 mg/kg 體重時，可使 22 小時期間內之食物攝取減少至少 10%，更佳為 15%，更佳為 20%。

【0042】 本發明化合物有能力為患者降低血糖量，及/或降低 HbA1c 量。本發明化合物之此等活性可採用熟悉此相關技術者習知之動物模式分析，其亦說明於”方法”中。此等實驗結果說明於實例 8 與 9。

【0043】 本發明較佳化合物若對小鼠(較佳係雌性瘦體素-受體缺陷糖尿病 db/db 小鼠)投與單一劑量(較佳係皮下劑量)0.01 mg/kg 體重時，可在 24 小時期間使血糖量降低至少 4 mmol/L；更佳為至少 6 mmol/L，更佳為至少 8 mmol/L。若對小鼠之單一劑量(較佳係皮下劑量)提高至 0.1 mg/kg 體重之劑量時，可在 24 小時期間觀察到更顯著之血糖降低量。較佳係本發明化合物造成降低至少 7 mmol/L；更佳為至少 9 mmol/L，更佳為至少 11 mmol/L。本發明化合物較佳係若投與日劑量 0.01 mg/kg 至約引燃值(ignition value)時，可在 4 週期間減少小鼠 HbA1c 之上升量。

【0044】 本發明化合物亦具有減輕患者體重之能力。此等本發明化合物活性可採用熟悉此相關技術者習知之動物模式分析，其亦說明於”方法”與實例 7 中。

【0045】 現已驚人地發現，進一步經親脂性殘基取代之式(I)肽化合物(特定言之彼等在位置 14 具有離胺酸者)(或相近類似物)顯示極強效之 GLP-1 與

GIP 受體活化作用；此外當與胺基酸(如：位置 3 之 Gln)組合時，亦可提供極強效之昇糖素受體活化作用。

【0046】 文獻上已說明(Murage EN 等人之 Bioorg. Med. Chem. 16(2008), 10106-10112)位置 14 具有乙醯化離胺酸之 GLP-1 類似物顯示比天然 GLP-1 更顯著降低之效力。

【0047】 此外，艾塞那肽-4 核心結構上之甲硫胺酸之氧化作用(活體外或活體內)不再可能出現在式(I)肽化合物中。

【0048】 此外，本發明化合物較佳係在 25°C 之酸性與/或生理 pH 值(例如：pH 4.5 與/或 pH 7.4)下具有高溶解度，另一項具體實施例中係至少 0.5 mg/ml，及特定具體實施例為至少 1.0 mg/ml。

【0049】 此外，根據一項具體實施例，本發明化合物較佳係在儲存在溶液中時具有高安定性。測定安定性之較佳分析條件為在 25°C 之 pH 4.5 或 pH 7.4 之溶液中存放 7 天。依”方法”與”實例”中說明之層析法測定肽殘留量。較佳係在 25°C 之 pH 4.5 或 pH 7.4 之溶液中 7 天後，肽殘留量係至少 80%，更佳為至少 85%，甚至更佳為至少 90%，及甚至更佳為至少 95%。

【0050】 較佳係本發明化合物包含肽部份基團 Z(式 II)，其係 39 至 40 個胺基羧酸之線性序列，特定言之由肽(亦即羧醯胺)鍵結連接之 α -胺基羧酸。

【0051】 一項具體實施例中，位置 X14 代表具有官能化-NH₂ 側鏈基團之胺基酸殘基，如：官能化 Lys、Orn、Dab、或 Dap，更佳為官能化 Lys，及 X40 不存在或代表 Lys。

【0052】 具有-NH₂ 側鏈基團之胺基酸殘基(例如：Lys、Orn、Dab 或 Dap)可經過官能化，其中-NH₂ 側鏈基團上至少一個 H 原子被-C(O)-R⁵、-C(O)O-R⁵、-C(O)NH-R⁵、-S(O)₂-R⁵ 或 R⁵(較佳係被-C(O)-R⁵)置換，其中 R⁵ 係包含至多 50 或至多 100 個碳原子與可視需要選自鹵素、N、O、S 與/或 P 之雜原子之部份基團。

【0053】 某些具體實施例中，R⁵ 可包含親脂性部份基團，例如：無環之直鏈或分支之飽和烴基，其中 R⁵ 特別包含無環之直鏈或分支之(C₄-C₃₀)飽和或不飽和烴基，與/或環狀飽和、不飽和或芳香系基團，特定言之包含 4 至 14 個碳原子與 0、1、或 2 個選自 N、O、與 S 中雜原子之單環、雙環、或

三環基團，例如：環己基、苯基、聯苯基、色滿基、菲基或萘基，其中該無環或環狀基團可未經取代或經例如：鹵素、-OH 與/或 CO₂H 取代。

【0054】 更佳基團 R⁵ 可包含親脂性部份基團，例如：無環之直鏈或分支之(C₁₂-C₂₂)飽和或不飽和烴基。親脂性部份基團可利用呈所有立體異構型之連接基附接-NH₂ 側鏈基團，例如：包含一個或多個，例如：2、3 或 4 個胺基酸連接基團(如：γ-胺基丁酸(GABA)、ε-胺基己酸(ε-Ahx)、γ-Glu 與/或 β-Ala)之連接基。一項具體實施例中，親脂性部份基團係利用連接基連接-NH₂ 側鏈基團。另一項具體實施例中，親脂性部份基團係直接附接-NH₂ 側鏈基團。胺基酸連接基之明確實例為(β-Ala)₁₋₄、(γ-Glu)₁₋₄、(ε-Ahx)₁₋₄、或(GABA)₁₋₄。較佳胺基酸連接基為 β-Ala、γ-Glu、β-Ala-β-Ala 與 γ-Glu-γ-Glu。

【0055】 -C(O)-R⁵ 基團之明確較佳實例係如下表 3 所列，其係選自下列各物所組成群中：(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-、4-{3-[(R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基-十三碳烷基)-色滿-6-基氧羰基]-丙醯基胺基}-丁醯基-、4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、4-((Z)-十八碳-9-烯醯基胺基)-丁醯基-、6-[(4,4-二苯基-環己基氧)-羥基-磷醯基氧]-己醯基-、十六碳烷醯基-、(S)-4-羧基-4-(15-羧基-十五碳烷醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-羧基-2,3,4,5-四羥基-戊醯基胺基)-丙醯基胺基]-丙醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-{3-[(R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基-十三碳烷基)-色滿-6-基氧羰基]-丙醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-羧基-2,3,4,5-四羥基-戊醯基胺基)-己醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((2S,3R,4S,5R)-5-羧基-2,3,4,5-四羥基-戊醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-十四碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-(11-苯甲基氧羰基-十一碳烷醯基胺基)-4-羧基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羥基-己基胺甲醯基)-十一碳烷醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((Z)-十八碳-9-烯醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-(4-十二碳烷基氧-苯甲醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-二十一碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-二十二碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((Z)-十九碳-10-烯醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-(4-癸基氧-苯甲醯基胺基)-丁醯基-

基-、(S)-4-羧基-4-[[(4'-辛基氧-聯苯基-4-羰基)-胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-(12-苳基-十二碳烷醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-二十碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基-、3-(3-十八碳烷醯基胺基-丙醯基胺基)-丙醯基-、3-(3-十六碳烷醯基胺基-丙醯基胺基)-丙醯基-、3-十六碳烷醯基胺基-丙醯基-、(S)-4-羧基-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-三羥基-8,10,13-三甲基-十六氫-環戊并[a]菲-17-基)-戊醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-羥基-10,13-二甲基-十六氫-環戊并[a]菲-17-基)-戊醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((9S,10R)-9,10,16-三羥基-十六碳烷醯基胺基)-丁醯基-、十四碳烷醯基-、11-羧基-十一碳烷醯基-、11-苳甲基氧羰基-十一碳烷醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十四碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基-、6-[羥基-(萘-2-基氧)-磷醯基氧]-己醯基-、6-[羥基-(5-苳基-戊基氧)-磷醯基氧]-己醯基-、4-(萘-2-磺醯基胺基)-4-側氧基-丁醯基-、4-(聯苳基-4-磺醯基胺基)-4-側氧基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-{(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-2-{(S)-4-羧基-2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-2-{(S)-4-羧基-2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基

-2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基-、2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-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-、2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基-、(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-丁醯基胺基]-丁醯基胺基)-丁醯基-、2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(16-1H-四唑-5-基-十六碳烷醯基胺基)-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-、2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(16-羧基-十六碳烷醯基胺基)-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-、(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-丁醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基-苯氧基)-癸醯基胺基]-丁醯基胺基}-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基胺基]-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(7-羧基-庚醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(11-羧基-十一碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(13-羧基-十三碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(15-羧基-十五碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基]-丁醯基-、與(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基]-丁醯基-。

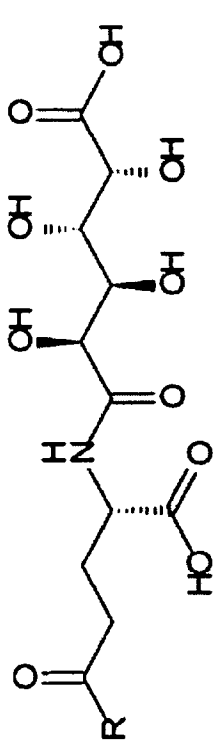
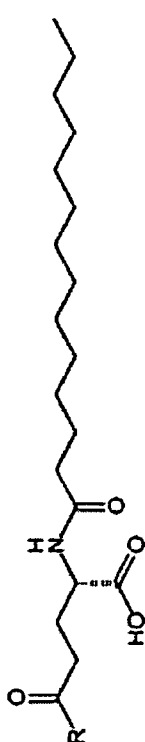
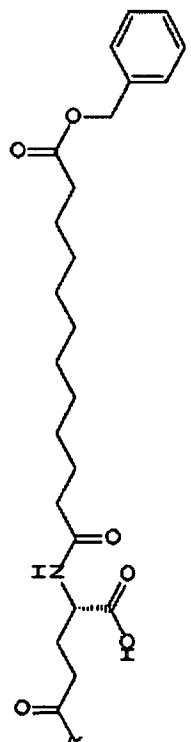
【0056】 其他較佳為此等基團之立體異構物，特定言之對映異構物，S-或R-對映異構物。表3所採用術語“R”係指-C(O)-R⁵附接在肽主幹上之位置，亦即特定言之 Lys 之 ε-胺基。

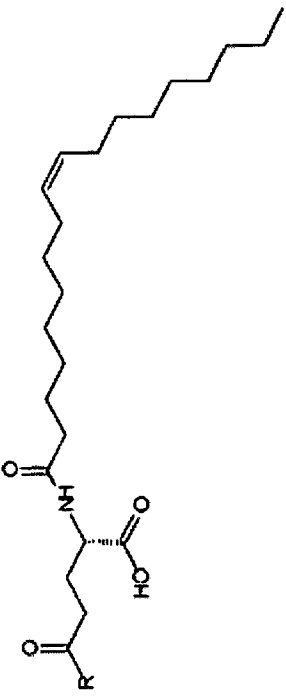
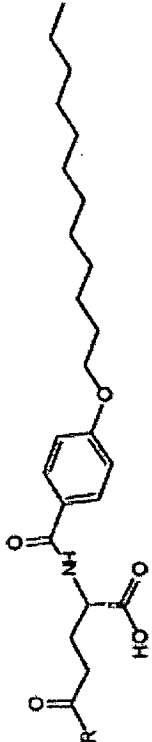
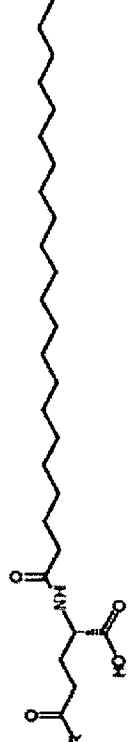
表 3

結構式	IUPAC	名稱
	(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-	YE-x53
	(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-	YE-x70
	4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基	GABA-x53
	4-[3-[(R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基-十三碳烷基)-色滿-6-基氧羰基]-丙醯基胺基]-丁醯基-	GABA-x60
	4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-	GABA-x70

16

	(S)-4-羧基-4-[3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-羧基-2,3,4,5-四羧基-戊酰基胺基)-丙酰基胺基]-丁酰基-丙酰基胺基]-丁酰基-	VE-x59
	(S)-4-羧基-4-[3-[(R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基-十三碳烷基)-色满-6-基氧羰基]-丙酰基胺基]-丁酰基-	VE-x60
	(S)-4-羧基-4-((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯酰基胺基)-丁酰基-	VE-x61
	(S)-4-羧基-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-羧基-2,3,4,5-四羧基-戊酰基胺基)-己酰基胺基]-丁酰基-	VE-x64

	(S)-4-羧基-4-((2S,3R,4S,5R)-5-羧基-2,3,4,5-四羟基-戊酰基胺基)-丁酰基	VE-x65
	(S)-4-羧基-4-十四碳酰基胺基-丁酰基	VE-x69
	(S)-4-((11-苯甲氧羰基-十一碳酰基胺基)-4-羧基-丁酰基	VE-x72
	(S)-4-羧基-4[[1-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基胺甲酰基]-十一碳酰基胺基]-丁酰基	VE-x73

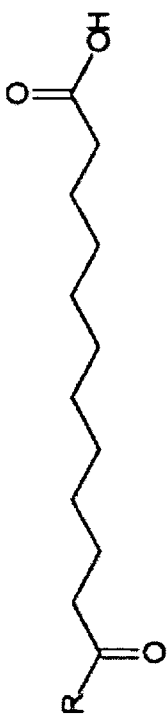
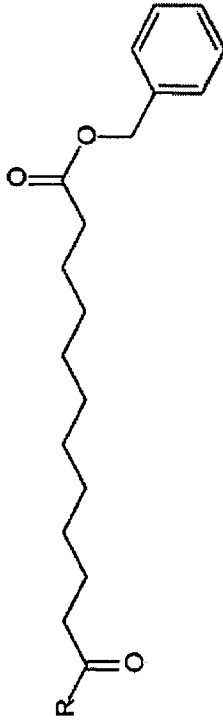
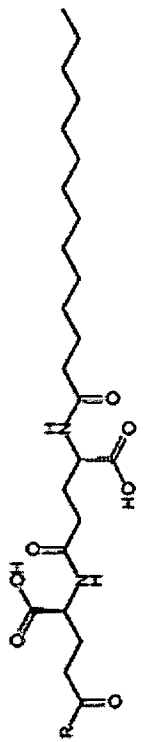
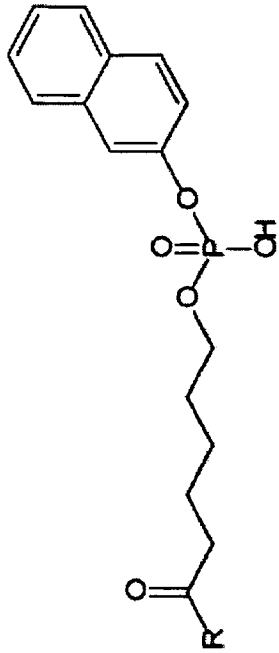
	(S)-4-羧基-4-(Z)-十八碳-9-烯酯基胺基-丁酯基-	VE-x74
	(S)-4-羧基-4-(4-十二碳烷基氧-苯甲酯基胺基)-丁酯基	VE-x75
	(S)-4-羧基-4-二十一碳烷酯基胺基-丁酯基-	VE-x76
	(S)-4-羧基-4-二十二碳烷酯基胺基-丁酯基-	VE-x77

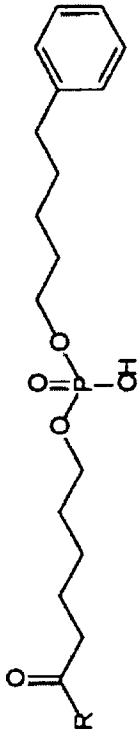
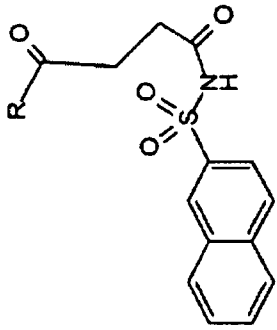
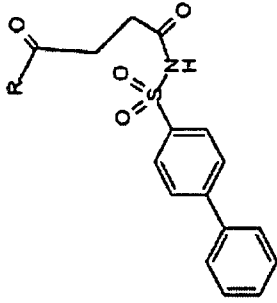
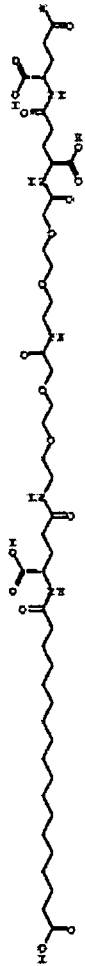
	(S)-4-羧基-4-(Z)-十九碳-10-烯酯基胺基-丁酯基-	VE-x79
	(S)-4-羧基-4-(4-癸基氧-苯甲酯基胺基)-丁酯基-	VE-x80
	(S)-4-羧基-4-[(4'-辛基氧-聯苯基-4-羧基)-胺基]-丁酯基-	VE-x81

	(S)-4-(12-苯基-十二碳烷酰基胺基)- 丁酰基	VE-x82
	(S)-4-羧基-4-二十碳烷酰基胺基-丁酰基-	VE-X95
	(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-十六碳烷酰基 胺基-丁酰基胺基-丁酰基-	VE-VE-x53
	(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-十八碳烷酰基 胺基-丁酰基胺基-丁酰基-	VE-VE-x70
	3-(3-十八碳烷酰基胺基-丙酰基胺基)-丙 酰基-	β-Ala-β-Ala-x70
	3-(3-十六碳烷酰基胺基-丙酰基胺基)-丙 酰基-	β-Ala-β-Ala-x53
	3-十六碳烷酰基胺基-丙酰基-	β-Ala-x53



22

	11-羧基-十一烷酯基-	x71
	11-苯甲氧羰基-十一烷酯基-	x72
	(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-十四碳烷酯基-丁酯基-	YE-γE-x69
	6-[羧基-(羧-2-基氧)-磷酸基氧]-己酯基-	Phospho2

	6-[羥基-(5-苯基-戊基氧)-磷酸基氧]-己醯基-	Phospho3
	4-(萘-2-磺醯基胺基)-4-側氧基-丁醯基-	Sulfonamid 1
	4-(聯苯基-4-磺醯基胺基)-4-側氧基-丁醯基-	Sulfonamid 2
	(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-[2-(2-[2-(2-(2-(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七烷磺基)-丁醯基胺基]-乙氧基)-乙氧基)-乙氧基)-丁醯基胺基]-乙氧基)-乙氧基)-乙氧基)-丁醯基胺基]-丁醯基-	x100

25

26

27

28

2015年8月21日修正

【0057】 有些具體實施例中，本發明係有關如上述定義之式(I)肽化合物，其中 X14 代表選自下列之胺基酸殘基：Lys、Orn、Dab 與 Dap，其中-NH₂ 側鏈基團係經-C(O)-R⁵ 官能化，X40 代表選自下列之胺基酸殘基：Lys、Orn、Dab 與 Dap，其中-NH₂ 側鏈基團可經-C(O)-R⁵ 官能化，及 R⁵ 係選自：無環之直鏈或分支之(C₄-C₃₀)飽和或不飽和烴基，及/或環狀飽和、不飽和或芳香系基團之親脂性部份基團，其中親脂性部份基團可利用選自：(β-Ala)₁₋₄、(γ-Glu)₁₋₄、(ε-Ahx)₁₋₄、或(GABA)₁₋₄ 之呈所有立體異構型之連接基附接-NH₂ 側鏈基團。

【0058】 某些具體實施例中，X14 代表經-NH₂ 側鏈基團官能化之胺基酸殘基，如：官能化 Lys、Orn、Dab 或 Dap，其中-NH₂ 側鏈基團上至少一個 H 原子被選自根據上表 3 取代基所組成群中之-C(O)-R⁵ 置換。

【0059】 有些具體實施例中，X14 代表選自下列之胺基酸殘基：Lys、Orn、Dab 與 Dap，其中-NH₂ 側鏈基團係經-C(O)-R⁵ 官能化，X40 代表選自下列之胺基酸殘基：Lys、Orn、Dab 與 Dap，其中-NH₂ 側鏈基團可經-C(O)-R⁵ 官能化，及-C(O)-R⁵ 係選自根據上表 3 取代基所組成群中。

【0060】 本發明有些具體實施例中，式(II)中之位置 X14 與/或 X40 代表離胺酸(Lys)。根據有些具體實施例，位置 14 與可視需要於位置 40 之 Lys 係經官能化，例如：經上述-C(O)R⁵ 官能化。其他具體實施例中，X40 不存在，及 X14 係經-C(O)-R⁵、-C(O)O-R⁵、-C(O)NH-R⁵、-S(O)₂-R⁵ 或 R⁵(較佳係經-C(O)-R⁵)官能化之 Lys，其中 R⁵ 係如上述定義。特定言之，X14 為經 C(O)-R⁵ 官能化之 Lys，其係選自下列各物所組成群中：(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基(γE-x53)、(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基(γE-x70)、4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基(GABA-x53)、4-{3-[(R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基-十三碳烷基)-色滿-6-基氧羰基]-丙醯基胺基}-丁醯基-(GABA-x60)、4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基(GABA-x70)、4-((Z)-十八碳-9-烯醯基胺基)-丁醯基(GABA-x74)、6-[(4,4-二苯基-環己基氧)-經基-磷醯基氧]-己醯基(Phospho1)、十六碳烷醯基(x53)、(S)-4-羧基-4-(15-羧基-十五碳烷醯基胺基)-丁醯基(x52)、(S)-4-羧基-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-羧基-2,3,4,5-四經基-戊醯基胺基)-丙醯基胺基]-丙醯基胺基}-丁醯基(γE-x59)、(S)-4-羧基-4-{3-[(R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基-十三碳烷基)-

2015 年 8 月 21 日修正

色滿-6-基氧羰基]-丙醯基胺基}-丁醯基(γ E-x60)、(S)-4-羧基-4-((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯醯基胺基)-丁醯基(γ E-x61)、(S)-4-羧基-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-羧基-2,3,4,5-四羥基-戊醯基胺基)-己醯基胺基]-丁醯基(γ E-x64)、(S)-4-羧基-4-((2S,3R,4S,5R)-5-羧基-2,3,4,5-四羥基-戊醯基胺基)-丁醯基(γ E-x65)、(S)-4-羧基-4-十四碳烷醯基胺基-丁醯基(γ E-x69)、(S)-4-(11-苯甲基氧羰基-十一碳烷醯基胺基)-4-羧基-丁醯基(γ E-x72)、(S)-4-羧基-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羥基-己基胺甲醯基)-十一碳烷醯基胺基]-丁醯基(γ E-x73)、(S)-4-羧基-4-((Z)-十八碳-9-烯醯基胺基)-丁醯基(γ E-x74)、(S)-4-羧基-4-(4-十二碳烷基氧-苯甲醯基胺基)-丁醯基(γ E-x75)、(S)-4-羧基-4-二十一碳烷醯基胺基-丁醯基(γ E-x76)、(S)-4-羧基-4-二十二碳烷醯基胺基-丁醯基(γ E-x77)、(S)-4-羧基-4-((Z)-十九碳-10-烯醯基胺基)-丁醯基(γ E-x79)、(S)-4-羧基-4-(4-癸基氧-苯甲醯基胺基)-丁醯基(γ E-x80)、(S)-4-羧基-4-[(4'-辛基氧-聯苯基-4-羰基)-胺基]-丁醯基(γ E-x81)、(S)-4-羧基-4-(12-苯基-十二碳烷醯基胺基)-丁醯基(γ E-x82)、(S)-4-羧基-4-二十碳烷醯基胺基-丁醯基(γ E-x95)、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基(γ E- γ E-x53)、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基(γ E- γ E-x70)、與 3-(3-十八碳烷醯基胺基-丙醯基胺基)-丙醯基(β -Ala- β -Ala-x70)。

【0061】 有些具體實施例中，X14 係經 C(O)-R⁵ 官能化之 Lys，其係選自下列各物所組成群中：(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基(γ E-x53)與 (S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基(γ E-x70)。

【0062】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

R¹ 為 NH₂，

R² 為 NH₂，或

R¹ 與 R² 為 NH₂。

【0063】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Glu 與 His，

X12 代表選自下列之胺基酸殘基：Ile 與 Lys，

X14 代表具有帶-NH₂ 基團之側鏈之胺基酸殘基，其中該-NH₂ 側鏈基團係經-C(O)-R⁵ 官能化，其中 R⁵ 為如上述說明，

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser、Lys、Glu 與 Gln，

X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg、Lys、Glu、Ile、Gln、Leu、Aib、Tyr 與 Ala，

X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Arg、Aib、Leu、Lys 與 Tyr，

X19 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Gln、Val 與 Aib，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Aib、Phe、Arg、Leu、Lys 與 His，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp、Glu、Tyr、與 Leu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Ala、Aib、Arg 與 Lys，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly、Thr、Aib、D-Ala 與 Ala，

X40 為不存在或代表 Lys。

【0064】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Glu 與 His，

X12 代表選自下列之胺基酸殘基：Ile 與 Lys，

X14 代表具有帶-NH₂ 基團之側鏈之胺基酸殘基，其中該-NH₂ 側鏈基團係係經-C(O)-R⁵ 官能化，其中 R⁵ 為如上述說明，

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser、Lys、Glu 與 Gln，

X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg、Lys、Glu、Gln、Leu、Aib、Tyr 與 Ala，

X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Arg、Aib、Leu 與 Tyr，

X19 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Val 與 Aib，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Aib、Phe、Leu、Lys、His、Pip、(S)MeLys、(R)MeLys 與(S)MeOrn，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp、Glu 與 Leu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Ala、Aib 與 Ser，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly、Thr、Aib、D-Ala 與 Ala，

X40 為不存在或代表 Lys。

【0065】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Glu 與 His，

X12 代表 Ile，

X14 代表具有帶-NH₂ 基團之側鏈之胺基酸殘基，其中該-NH₂ 側鏈基團係經- C(O)-R⁵ 官能化，其中 R⁵ 為如上述說明，

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser、Lys、Glu 與 Gln，

X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg、Lys、Glu、Gln、Leu、Aib、Tyr 與 Ala，

X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala 與 Arg，

X19 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala 與 Val，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Aib、Lys、Pip、(S)MeLys、(R)MeLys 與(S)MeOrn 與 His，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp、Glu 與 Leu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn 與 Ala，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly、Thr 與 D-Ala，

X40 為不存在或代表 Lys。

【0066】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Glu 與 His，

X12 代表選自下列之胺基酸殘基：Ile 與 Lys，

X14 代表具有帶-NH₂ 基團之側鏈之胺基酸殘基，其中該-NH₂ 側鏈基團為係經- C(O)-R⁵ 官能化，其中 R⁵ 為如上述說明，

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser、Lys、Glu 與 Gln，

X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg、Lys、Glu、Gln、Leu、Aib、Tyr 與 Ala，

X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala 與 Arg，

X19 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala 與 Val，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Aib、Lys 與 His，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp、Glu 與 Leu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn 與 Ala，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly、Thr 與 D-Ala，

X40 為不存在或代表 Lys。

【0067】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln 與 Glu，

X12 代表 Ile，

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：

(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基-、3-(3-十八碳烷醯基胺基-丙醯基胺基)-丙醯基-與 4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-二十一碳烷醯基胺基-丁醯基-，

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Glu 與 Asp，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser 與 Lys，

X17 代表 Arg，

X18 代表 Ala，

X19 代表 Ala，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln 與 Aib，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn 與 Ala，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly 與 Thr，

X40 不存在。

【0068】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表 Glu，

X12 代表 Ile，

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：

(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基-、3-(3-十八碳烷醯基胺基-丙醯基胺基)-丙醯基-與 4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-二十一碳烷醯基胺基-丁醯基-，

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Glu 與 Asp，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser 與 Lys，

X17 代表 Arg，

X18 代表 Ala，

X19 代表 Ala，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln 與 Aib，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn 與 Ala，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly 與 Thr，

X40 不存在。

【0069】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表 Gln，

X12 代表 Ile，

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：

(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基-、3-(3-十八碳烷醯基胺基-丙醯基胺基)-丙醯基-與 4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-二十一碳烷醯基胺基-丁醯基-，

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Glu 與 Asp，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser 與 Lys，

X17 代表 Arg，

X18 代表 Ala，

X19 代表 Ala，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln 與 Aib，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn 與 Ala，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly 與 Thr，

X40 不存在。

【0070】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：

(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺

基-丁醯基-、4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、十六碳烷醯基-、(S)-4-羧基-4-二十一碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基-、3-(3-十八碳烷醯基胺基-丙醯基胺基)-丙醯基-。

【0071】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：
(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、
(S)-4-羧基-4-二十一碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基-、3-(3-十八碳烷醯基胺基-丙醯基胺基)-丙醯基-。

【0072】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：
(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-。

【0073】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln 與 Glu，

X12 代表 Ile，

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：
(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-與(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-，

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Glu 與 Asp，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser 與 Lys，

X17 代表 Arg，

X18 代表 Ala，

X19 代表 Ala，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln 與 Aib，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn 與 Ala，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly 與 Thr，

X40 不存在。

【0074】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、His 與 Glu，

X12 代表 Ile，

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：
(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-與(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基
胺基-丁醯基-

X15 代表 Glu，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Glu 與 Lys，

X17 代表 Glu，

X18 代表 Ala，

X19 代表 Val，

X20 代表 Arg，

X21 代表 Leu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Aib 與 Ala，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly 與 Thr，

X40 不存在。

【0075】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表 Glu，

X12 代表 Ile，

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：
(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-與(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基
胺基-丁醯基-

X15 代表 Glu，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Glu 與 Lys，

X17 代表 Glu，

X18 代表 Ala，

X19 代表 Val，

X20 代表 Arg，

X21 代表 Leu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Aib 與 Ala，

X29 代表 Gly，

X40 不存在。

【0076】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、His 與 Glu，

X12 代表選自下列之胺基酸殘基：Ile 與 Lys，

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：
(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-與(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基
胺基-丁醯基-

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Glu 與 Asp，

X16 代表 Glu，

X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg 與 Gln，

X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala 與 Arg，

X19 代表 Ala，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Pip、(S)MeLys、(R)MeLys 與
(S)MeOrn，

X21 代表 Glu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Ser 與 Ala，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly 與 Thr，

X40 不存在。

【0077】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、His 與 Glu，

X12 代表選自下列之胺基酸殘基：Ile 與 Lys，

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：
(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-、十六碳烷醯基-與(S)-4-羧基-4-
十八碳烷醯基胺基-丁醯基-

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Glu 與 Asp，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser、Lys、Glu 與 Gln，

X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg、Leu、Aib、Tyr、Glu、Ala 與
Lys，

X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Aib、Leu 與 Tyr，

X19 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Val 與 Aib，

X20 代表 Aib，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Glu、Leu 與 Tyr，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Arg 與 Ala，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly、Ala、D-Ala 與 Thr，

X40 為不存在或代表 Lys。

【0078】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、His 與 Glu，

X12 代表選自下列之胺基酸殘基：Ile 與 Lys，

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：

(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-與(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Glu 與 Asp，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser、Lys 與 Glu，

X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg、Lys、Ile、Glu 與 Gln，

X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Arg 與 Lys，

X19 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Val 與 Gln，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Phe、Leu、Lys、His 與 Arg，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Glu、Asp 與 Leu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Arg、Lys 與 Ala，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly、Aib 與 Thr，

X40 為不存在或代表 Lys。

【0079】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X12 代表 Ile。

【0080】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X19 代表 Ala。

【0081】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X16 代表 Glu，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Pip、(S)MeLys、(R)MeLys 與 (S)MeOrn。

【0082】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X28 代表 Ala，

X29 代表 Gly。

【0083】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X28 代表 Asn，

X29 代表 Thr。

【0084】 另一項具體實施例係有關一種化合物，其中

X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln 與 Glu，

X12 代表選自下列之胺基酸殘基：Ile 與 Lys，

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經- C(O)-R⁵ 官能化，其係選自：
(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-(γE-x53)與(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯
基胺基-丁醯基-(γE-x70)，

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X16 代表 Glu，

X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg 與 Gln，

X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala 與 Arg，

X19 代表 Ala，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Pip、(S)-MeLys、(R)-MeLys、與
(S)-MeOrn，

X21 代表 Glu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Ala 與 Ser，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly 與 Thr，

X40 不存在。

【0085】 式(I)肽化合物之明確實例為 SEQ ID NO：8 至 16 之化合物及其
鹽與溶合物。

【0086】 式(I)肽化合物之明確實例為 SEQ ID NO：8 至 13 與 15 及其鹽
與溶合物。

【0087】 某些具體實施例中，亦即當式(I)化合物包含基因編碼之胺基酸
殘基時，本發明進一步提供一種編碼該化合物之核酸(其可為 DNA 或 RNA)、
包含該核酸之表現載體、及包含此等核酸或表現載體之宿主細胞。

【0088】 另一態樣中，本發明提供一種組成物，其包含本發明化合物與載劑之混合物。較佳具體實施例中，該組成物係醫藥上可接受之組成物，且該載劑係醫藥上可接受之載劑。本發明化合物可呈鹽型，例如：醫藥上可接受之鹽或溶合物，例如：水合物。又另一態樣中，本發明提供一種用於醫學治療法(特定言之人類醫學)之組成物。

【0089】 某些具體實施例中，該核酸或表現載體可做為醫療劑使用，例如：用於基因療法。

【0090】 式(I)化合物不需要外加其他醫療有效劑即適用於醫療用途。然而，其他具體實施例中，該等化合物可與至少另一種其他醫療活性劑組合使用，稱為“組合療法”。

【0091】 式(I)化合物特別適合治療或預防由碳水化合物與/或脂質代謝作用紊亂所引起、與其相關及/或伴隨出現碳水化合物與/或脂質代謝作用紊亂之疾病或病變，例如：治療或預防高血糖症、第 2 型糖尿病、葡萄糖失耐症、第 1 型糖尿病、肥胖症與代謝症候群。此外，本發明化合物特別適合治療或預防退化性疾病，特定言之神經退化性疾病。

【0092】 本文說明之化合物特別用於預防體重增加或促進減輕體重。“預防”係指相較於沒有處理時之抑制或降低，且不一定暗示完全阻止病變。

【0093】 本發明化合物可以降低食物攝取與/或增加能量消耗，對體重造成顯著影響。

【0094】 除了其對體重之影響外，本發明化合物可對循環之膽固醇量具有獨立之效益，可以改善脂質含量，特定言之 LDL 及 HDL 含量(例如：提高 HDL/LDL 比值)。

【0095】 因此，本發明化合物可用於直接或間接治療其特徵或其肇因在於體重過高之病症，如：治療與/或預防肥胖症、病態性肥胖症、與肥胖相關之炎症、與肥胖相關之膽囊疾病、肥胖誘發之睡眠呼吸暫停症。其亦可用於治療與預防代謝症候群、糖尿病、高血壓、致動脈粥樣硬化性血脂異常、動脈粥樣硬化、動脈硬化症、冠狀心臟疾病、或中風。其對此等病症之效應可能係其對體重之影響所致之結果或其相關之結果，或可能與其無關。

【0096】 較佳醫學用途包括延緩或預防第 2 型糖尿病疾病惡化、治療代謝症候群、治療肥胖症或預防體重過重、減少食物攝取、增加能量消耗、降低體重、延緩葡萄糖失耐症(IGT)惡化成第 2 型糖尿病；延緩第 2 型糖尿病惡化成胰島素依存型糖尿病；調整食慾；誘發飽足感；預防成功減重後體重復增；治療與體重過重或肥胖相關之疾病或狀態；治療暴食症；治療狂食症；治療動脈粥樣硬化、高血壓、第 2 型糖尿病、IGT、異常血脂症、冠狀心臟疾病、肝臟脂肪變性、治療 β -阻斷劑中毒、用於抑制胃腸道蠕動、適用於利用如：X-光、CT-與 NMR-掃描等技術進行與胃腸道相關之研究。

【0097】 其他較佳醫學用途包括治療或預防退化性病變，特定言之神經退化性病變，如：阿茲海默症、巴金森氏症、亨丁頓氏症、運動失調症，例如：脊髓小腦運動失調症、甘迺迪氏症(Kennedy Disease)、肌強直肌肉萎縮症、路易氏體失智症(Lewy body demetia)、多系統萎縮症、肌萎縮側索硬化症、原發性脊髓側索硬化症、脊髓性肌肉萎縮症、普立昂蛋白質相關性疾病，例如：庫賈氏(Creutzfeldt-Jacob)症、多發性硬化、毛細血管擴張症、巴滕氏(Batten)症、腦皮質基底退化症、亞急性脊髓綜合退化、運動性共濟失調病、戴薩克斯症(Tay-Sachs disease)、中毒性腦病變、嬰兒型瑞福森氏疾病(Infantile Refsum disease)、瑞福森氏疾病(Refsum disease)、神經棘細胞症、尼曼匹克症(Niemann-Pick disease)、萊姆病(Lyme disease)、馬查多-約瑟夫病(Machado-Joseph disease)、桑德霍夫病(Sandhoff disease)、希-德二氏症候群(Shy-Drager syndrome)、刺蝟搖擺不定症候群、蛋白質構象病、腦血管 β -類澱粉勝肽病變、青光眼之視網膜神經節細胞變性、共核蛋白病、Tau 蛋白質病變、額顳葉退化症(FTLD)、失智症、腦白質病變症候群(cadasil syndrome)、出現類澱粉沉積症之遺傳性腦出血、亞歷山大氏症(Alexander disease)、seipin 蛋白質相關運動神經疾病(seipinopathies)、家族性類澱粉沉積神經病變、老年全身性類澱粉變性、絲胺酸蛋白酶抑制劑病變(serpinopathies)、AL(輕鏈)類澱粉沉積症(原發型全身性類澱粉沉積症)、AH(重鏈)類澱粉沉積症、AA(續發型)類澱粉沉積症、主動脈中膜類澱粉沉積症、ApoAI 類澱粉沉積症、ApoAII 類澱粉沉積症、ApoAIV 類澱粉沉積症、芬蘭

型家族性類澱粉沉積症(FAF)、溶菌酶類澱粉沉積症、纖維蛋白原類澱粉沉積症、透析相關性類澱粉沉積症、包涵體肌炎/肌病變、白內障、視紫紅質基因突變之視網膜色素變性、甲狀腺髓樣癌、心房類澱粉沉積症、垂體催乳素腺瘤、遺傳性格子狀角膜營養不良、皮膚蘚苔狀類澱粉沉積症、馬洛裏小體(Mallory bodies)、角膜乳鐵蛋白類澱粉沉積症、肺泡蛋白質沉積症、齒源性平伯氏(Pindborg)腫瘤類澱粉、囊性纖維變性、鎌狀細胞性疾病或重症肌病變(CIM)。

【0098】 其他醫學用途包括治療骨相關病變，如：骨質疏鬆症或骨關節炎，等等，其中可能有利於增加骨形成與降低骨再吸收。

【圖式簡單說明】

【0099】 圖 1. 依據每天投藥一次之 3 週慢性處理法，以化合物 SEQ ID NO : 11(3 $\mu\text{g/kg}$ 與 10 $\mu\text{g/kg}$) 經皮下投與雌性膳食誘發肥胖(DIO)C57BL/6NCrl 小鼠時對體重之效應。數據為平均值 $\pm$ SEM。

【0100】 圖 2. 依據每天投藥一次之 3 週慢性處理法，以化合物 SEQ ID NO : 11(3 $\mu\text{g/kg}$ 與 10 $\mu\text{g/kg}$) 經皮下投與雌性膳食誘發肥胖(DIO)C57BL/6NCrl 小鼠時對體重之效應。體重變化係計算其離基線之相對變化。數據為平均值 $\pm$ SEM。

【0101】 圖 3. 以 SEQ ID NO : 11(3 與 10 $\mu\text{g/kg}$) 經皮下投與糖尿病性 dbdb-小鼠處理 4 週時對非空腹葡萄糖之效應，以離基線(0 mmol/l，第-7 天)之變化表示。數據為平均值+ SEM。

【0102】 圖 4. 以 SEQ ID NO : 11(3 與 10 $\mu\text{g/kg}$) 經皮下投與糖尿病性 dbdb-小鼠處理 4 週時對 HbA1c 之效應，以離基線(0 %，第-7 天)之變化表示。數據為平均值+ SEM。

【0103】 圖 5. 以 SEQ ID NO : 11(3 與 10 $\mu\text{g/kg}$) 經皮下投與糖尿病性 dbdb-小鼠處理 4 週時對口服葡萄糖耐受性之效應，以離基線($t = 0 \text{ min}$ ，0 mmol/l，即將投與葡萄糖之前)之變化表示。數據為平均值+ SEM。

【0104】 圖 6. 以 SEQ ID NO : 11(3 與 10 $\mu\text{g/kg}$) 經皮下投與糖尿病性 dbdb-小鼠處理 4 週時對口服葡萄糖耐受性之效應，以葡萄糖曲線下面積(葡萄糖-AUC)表示。數據為平均值+ SEM。

【0105】 圖 7. 以 SEQ ID NO : 11、SEQ ID NO : 12 與 SEQ ID NO : 15(3 $\mu\text{g/kg}$)經皮下投與非空腹雌性糖尿病性 dbdb-小鼠時之降低葡萄糖之效應，以離基線之變化表示。數據為平均值+ SEM。

【0106】 圖 8. 以 SEQ ID NO : 11(1、10 與 100 $\mu\text{g/kg}$)經皮下投與雌性 NMRI-小鼠時對胃排空與腸通道之效應。數據為平均值+ SEM。

a) $\rightarrow$ 胃排空

b) $\rightarrow$ 相對於小腸長度之小腸通道

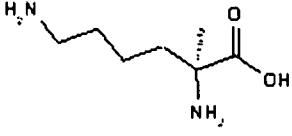
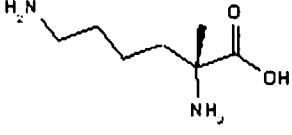
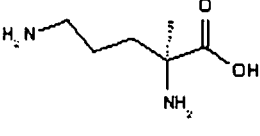
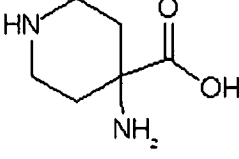
【實施方式】

【0107】 定義

【0108】 本發明胺基酸序列包含天然胺基酸常用之單字母與三字母代碼，及其他胺基酸常用之三字母代碼，如：Aib(α -胺基異丁酸)，Orn(鳥胺酸)，Dab(2,4-二胺基丁酸)，Dap(2,3-二胺基丙酸)，Nle(正白胺酸)，GABA(γ -胺基丁酸)或 Ahx(ϵ -胺基己酸)。

【0109】 此外，採用下列代碼代表表 4 所示之胺基酸：

表 4：

結構式	名稱	代碼
	(S)-α-甲基-離胺酸	(S)MeLys
	(R)-α-甲基-離胺酸	(R)MeLys
	(S)-α-甲基-鳥胺酸	(S)MeOrn
	4-胺基-哌啶-4-羧酸	Pip

【0110】 本文所採用術語,,天然艾塞那肽-4“係指如下序列之天然艾塞那肽-4: HGE¹GTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂(SEQ ID NO : 1)。

【0111】 本發明提供一種如上述定義之肽化合物。

【0112】 本發明肽化合物包含利用肽(亦即羧醯胺)鍵結連接胺基羧酸之線性主幹，較佳胺基羧酸為 α-胺基羧酸，更佳為 L-α-胺基羧酸，除非另有說明。肽化合物較佳係包含 39-40 個胺基羧酸之主幹序列。

【0113】 本發明肽化合物可具有未修飾之側鏈，但在其中至少一個側鏈帶有至少一種修飾。

【0114】 為避免懷疑，本文所提供之定義中，通常希望肽部份基團(II)之序列與天然艾塞那肽-4 之間在彼等位置中至少一個有差異時才稱為有變異。肽部份基團(II)內之胺基酸可依常用之 N-末端往 C-末端方向從 0 至 40 連續

編號。因此肽部份基團(II)內之„位置“之編制應參照天然艾塞那肽-4 與其他分子內之位置，例如：艾塞那肽-4 中，His 係在位置 1，Gly 在位置 2，...，Met 在位置 14，...與 Ser 在位置 39。

【0115】 具有帶-NH₂ 基團之側鏈之位置 14 與可視需要在位置 40 之胺基酸殘基，例如：Lys、Orn、Dab 或 Dap 係與官能基(例如：醯基)共軛。因此，本發明肽中一個或多個選用之胺基酸可能在其側鏈帶有一個共價附接體。有些例子中，彼等附接體可能為親脂性。此等親脂性側鏈附接體有潛力降低肽在活體內之清除率，因此可延長其活體半衰期。

【0116】 親脂性附接體可由親脂性部份基團(其可為選自一或多種脂系或不飽和同素環或雜環、芳香系縮合或不縮合同素環或雜環之分支或不分支、脂系或不飽和無環之部份基團及/或環狀部份基團)、醚鏈結、不飽和鏈結與取代基(例如：羥基與/或羧基)組成。親脂性部份基團可採用烷化法、還原性胺化法或利用醯胺鍵、胺甲酸根或磺醯胺鍵(若胺基酸在側鏈上帶有胺基時)附接在肽上。

【0117】 可附接胺基酸側鏈之親脂性部份基團之無限制實例包括脂肪酸，例如：C₈₋₃₀ 脂肪酸，如：棕櫚酸、肉豆蔻酸、硬脂酸與油酸，與/或如上述環狀基團或其衍生物。

【0118】 肽之胺基酸與親脂性附接體之間可能有一個或多個連接體。此等連接體之無限制實例為 β-丙胺酸、γ-麩胺酸、α-麩胺酸、γ-胺基丁酸與/或 ε-胺基己酸或二肽，如：β-Ala-β-Ala(本文中亦縮寫為 A-βA)與/或 γ-Glu-γ-Glu(本文中亦縮寫為 γE-γE)之所有立體異構型(S 與 R 對映異構物)。

【0119】 因此，側鏈附接體之一項無限制性實例為棕櫚酸，其共價連接麩胺酸之 α-胺基，形成醯胺鍵。此經取代麩胺酸之 γ-羧基可與肽內離胺酸之側鏈胺基形成醯胺鍵。

【0120】 另一態樣中，本發明提供一種組成物，其包含本文說明之本發明化合物或其鹽或溶合物，與載劑之混合物。

【0121】 本發明亦提供一種以本發明化合物做為醫藥之用途，特定言之，用於治療下文說明之病症。

【0122】 本發明亦提供一種組成物，其中該組成物係醫藥上可接受之組成物，且該載劑係醫藥上可接受之載劑。

【0123】 肽合成法

【0124】 習此相關技藝之人士咸了解，有許多種不同方法可以製備本發明說明之肽。此等方法包括(但不限於)：合成法與重組基因表現法。因此其中一種製備此等肽之方法為於溶液中或於固態擔體上合成，隨後單離與純化。另一種製備肽之不同方法為於已引進編碼該肽之 DNA 序列之宿主細胞中進行基因表現。或者，不需要利用細胞系統即可達成基因表現。上述方法亦可依任何方式組合。

【0125】 製備本發明肽之較佳方法為於合適樹脂上進行固相合成法。固相肽合成係已完整建立之方法(參見例如：Stewart 與 Young 之”固相肽合成法(Solid Phase Peptide Synthesis)”，Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984；E. Atherton 與 R. C. Sheppard 之”固相肽合成法-實際操作法(Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach)”，Oxford-IRL Press, New York, 1989)。固相合成法始於將 N-末端受保護之胺基酸利用其羧基末端附接在帶有可裂解之連接基之惰性固態擔體上。此固態擔體可為容許初始胺基酸之偶聯反應之任何聚合物(例如：三苯甲基樹脂、氯三苯甲基樹脂、王氏(Wang)樹脂或林克(Rink)樹脂，其中羧基(或林克樹脂之羧基胺)與樹脂之鏈結係對酸敏感(當採用 Fmoc 方法時)。聚合物擔體必需在肽合成期間對用於脫除 α -胺基之保護基之條件具有足夠安定性。

【0126】 在第一個胺基酸偶聯至固態擔體上後，即脫除此胺基酸之 α -胺基保護基。其餘受保護之胺基酸再使用適當醯胺偶聯試劑(例如：BOP、HBTU、HATU 或 DIC(N,N'-二異丙基碳化二亞胺) / HOBt(1-羥基苯并三唑)依據肽序列之順序依次偶聯，其中三級胺鹼基係使用 BOP、HBTU 與 HATU。或者，游離之 N-末端可經胺基酸以外之基團(例如：羧酸，等等)官能化。

【0127】 通常，胺基酸之反應性側鏈基團係使用合適封端基保護。在組裝成所需肽後，即脫除此等保護基。其係在從樹脂上裂解所需產物時，在相同條件下同時脫除。保護基與引進保護基之過程可參見”有機合成法之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)，第 3 版，Greene, T. W. 與 Wuts, P. G. M., Wiley & Sons(New York：1999)。

【0128】 有些例子中可能需要具有側鏈保護基，其可在其他側鏈保護基仍完整保留下選擇性脫除。此時，游離之官能基可經選擇性官能化。例如：

離胺酸可使用 ivDde([1-(4,4-二甲基-2,6-二側氧基亞環己-1-基)-3-甲基丁基)保護基保護(S.R. Chhabra 等人之 *Tetrahedron Lett.* 39,(1998), 1603)，其對極親核性鹼(例如：4% 胼之 DMF(二甲基甲醯胺)溶液)不穩定。因此若使用對酸不穩定之保護基保護 N-末端胺基與所有側鏈官能基時，可使用 4%胼之 DMF 溶液選擇性脫除該 ivDde 基團，對應之游離胺基可進一步經例如：醯化反應修飾。離胺酸亦可與受保護之胺基酸偶聯，可再脫除此胺基酸之胺基之保護基，產生另一個游離胺基，其可經醯化或附接另一個胺基酸。

【0129】 最後，從樹脂上裂解肽。可採用金氏混合液(King's cocktail)進行此作法(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 1990, 255-266)。若需要時，粗產物再經層析法純化，例如：製備性 RP-HPLC。

【0130】 效力

【0131】 本文所採用術語“效力”或“活體外效力”係於基於細胞之分析法中測定化合物活化 GLP-1、GIP 或昇糖素之受體之能力。數值上係以“EC50 值”表示，其係化合物在劑量-效應實驗中誘發一半最大增加效應(例如：形成細胞內 cAMP)時之有效濃度。

【0132】 醫療用途

【0133】 本發明化合物為 GLP-1 與 GIP 受體及可視需要為昇糖素受體之促效劑(例如：“二重或三重促效劑”)。此等做為 GIP/GLP-1 共促效劑或 GIP/GLP-1/昇糖素三重促效劑之肽藉由同時治療糖尿病與肥胖症而提供醫療效益，來解決臨床上靶向代謝症候群之需求。

【0134】 代謝症候群係醫學病變之組合，當一起發生時，會提高發展出第 2 型糖尿病及動脈粥樣硬化血管疾病(例如：心臟疾病與中風)之風險。界定代謝症候群之醫學參數包括糖尿病、葡萄糖失耐症、空腹葡萄糖升高、胰島素抗性、尿白蛋白分泌、中央肥胖、高血壓、三酸甘油酯升高、LDL 膽固醇升高與 HDL 膽固醇降低。

【0135】 肥胖症係過多體脂肪累積至可能對健康及預期壽命產生不良效果之程度，且由於其在成人與兒童中之發生率逐漸提高，因此已成為目前世界可以預防之主要死因之一。其會提高各種不同其他疾病之發生機率，包括心臟疾病、第 2 型糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暫停症、某些癌症類型、

及骨關節炎，其最主要由食物攝取過量、能量消耗減少及遺傳感受性之組合所致。

【0136】 糖尿病(diabetes mellitus，通常簡稱 diabetes)係一種代謝疾病，其中患者因身體無法產生足量胰島素或因細胞無法因映所產生之胰島素而反應，以致血糖量升高。最常見糖尿病型態為：(1)第 1 型糖尿病，其中身體無法製造胰島素；(2)第 2 型糖尿病，其中身體無法適當利用胰島素，而且胰島素缺陷會隨時間而惡化，與(3)妊娠性糖尿病，其中女性因懷孕而發展出糖尿病。所有類型之糖尿病均會增加長期併發症之風險，其通常在許多年以後才發展出來。大多數此等長期併發症之原因係血管受損，且可以分成兩大類：因大血管動脈粥樣硬化引起之“大血管”疾病與因小血管受損引起之“小血管”疾病。大血管疾病實例為缺血性心臟病、心肌梗塞、中風與周邊血管疾病。小血管疾病實例為糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病變、及糖尿病性神經病變。

【0137】 GLP-1 與 GIP 及昇糖素之受體為 7 個跨膜區雜三聚體 G-蛋白質偶聯受體之家族成員。其等在結構上彼此具有相關性，其不僅具有顯著程度之序列同一性，而且亦具有類似之配體辨識機轉與細胞內訊號轉導途徑。

【0138】 同樣地，GLP-1、GIP 與昇糖素等肽具有共同之高度序列同一性/相似性。GLP-1 與昇糖素係由相同前體(前昇糖素原)產生，其差異在於依不同之組織專一性方式處理，例如：於腸內分泌細胞中產生 GLP-1，及於胰島之 α 細胞中形成昇糖素。GIP 係衍生自較大之 GIP 原激素原前體，並在位於小腸之 K-細胞中合成並釋出。

【0139】 肽腸促胰液素(incrutin)激素 GLP-1 與 GIP 係由腸內分泌細胞因映食物反應而分泌，且佔進餐所刺激胰島素分泌高達 70%。有證據顯示，葡萄糖失耐症或第 2 型糖尿病患者之 GLP-1 分泌減少，但此等患者仍保留對 GLP-1 之反應性。因此，使用適當促效劑靶向 GLP-1 受體將可提供治療代謝性病變(包括糖尿病)之吸引人之療法。GLP-1 之受體分佈廣泛，主要出現在胰島、腦、心臟、腎臟與胃腸道。在胰臟中，GLP-1 之作用以極依賴葡萄糖之方式促進 β 細胞分泌胰島素。這種葡萄糖依賴性顯示 GLP-1 受體之活化作用不太可能造成血糖過低。GIP 之受體亦普遍表現在周邊組織，包

括胰島、脂肪組織、胃、小腸、心臟、骨骼、肺、腎、睪丸、腎上腺皮質、垂體、內皮細胞、氣管、脾、胸腺、甲狀腺與腦。與腸促胰液素激素具有相同生物功能之胰臟 β 細胞在人體中表現最高量之 GIP 受體。有些臨床證實，T2DM 患者中 GIP-受體所介導之訊號轉導可能受損，但已顯示 GIP-作用可以逆轉，且可在糖尿病狀態改善時恢復。應注意，由腸促胰液素激素：GIP 與 GLP-1 二者所刺激之胰島素分泌極度依賴葡萄糖，此點確保低風險之血糖過低之保險機制。

【0140】 在 β 細胞層面上，GLP-1 與 GIP 已顯示可以促進胰島素原之葡萄糖敏感性、新生作用、增生作用、轉錄作用與肥大，及抗細胞凋亡。預期該對 GLP-1 與 GIP 受體具有二重促效活性之肽具有加成性或協同性抗糖尿病性效益。GLP-1 對除了胰臟以外之其他相關效應包括延緩胃排空、增加飽足感、減少食物攝取、減輕體重及保護神經與保護心臟效應。患有第 2 型糖尿病之患者，考量合併症(如：肥胖症與心血管疾病)之高發生率，這種胰臟外效應應特別重要。對胰臟以外之周邊組織之其他 GIP 作用包括提高骨形成與降低骨再吸收，及保護神經效應，其可能有利於治療骨質疏鬆症與認知力缺陷，如：阿茲海默症。

【0141】 昇糖素係 29 個胺基酸之肽激素，係由胰臟 α 細胞製造並在循環之葡萄糖降低時釋入血流。昇糖素之重要生理功能之一為刺激肝臟釋出葡萄糖，其係胰島素之主要抗衡調節機轉，供維持活體內葡萄糖穩衡。

【0142】 然而，昇糖素受體亦表現在肝臟外組織，如：腎臟、心臟、脂肪組織、淋巴母細胞、腦、視網膜、腎上腺與胃腸道，此表示其除了葡萄糖穩衡作用外，尚具有更廣泛之生理作用。因此，最近研究已顯示，昇糖素對能量管理具有正面醫療效應，包括刺激能量消耗與生熱，同時減少食物攝取與減輕體重。總而言之，刺激昇糖素受體可能適用於治療肥胖症與代謝症候群。

【0143】 調酸素係一種由在 C-末端延伸段包括 8 個胺基酸之昇糖素所組成之肽激素。其如同 GLP-1 與昇糖素，其係先形成前昇糖素原，並依組織專一性方式，由小腸之內分泌細胞裂解及釋出。已知調酸素可刺激 GLP-1 與昇糖素二者之受體，因此為二重促效劑之原型。

【0144】 由於已知 GLP-1 與 GIP 之抗糖尿病效應，已知 GLP-1 與昇糖素二者之抑制食物攝取效應，且昇糖素亦為額外能量消耗之調節劑，因此認為在一個分子中組合兩種或三種激素之活性可以產生治療代謝症候群(特定言之其糖尿病與肥胖症組成)之強力醫藥。

【0145】 因此，本發明化合物可用於治療葡萄糖失耐症、胰島素抗性、前期糖尿病、空腹葡萄糖升高、第 2 型糖尿病、高血壓、異常血脂症、動脈硬化症、冠狀心臟疾病、周邊動脈疾病、中風或此等個別疾病組成之任何組合。

【0146】 此外，其可用於控制食慾、進食與熱量攝取、增加能量消耗、防止體重增加、促進減輕體重、減輕過重，及總而言之治療肥胖症，包括病態性肥胖症。

【0147】 其他可使用本發明化合物治療之疾病狀態與健康病症為肥胖關聯性發炎、肥胖關聯性膽囊疾病與肥胖誘發性睡眠呼吸暫停症。

【0148】 雖然所有此等病症均與肥胖症直接或間接相關，但本發明化合物之效應可經由其對體重之影響部份或完全介導，或與其分別獨立。

【0149】 此外，所治療之疾病為神經退化性疾病，如：阿茲海默症或巴金森氏症，或如上述之其他退化性疾病。

【0150】 相較於 GLP-1、昇糖素與調酸素，艾塞那肽-4 具有有利之物化性質，如：於溶液中及生理條件下之溶解度與安定性(包括針對酵素(如：DPP-4 或 NEP)降解作用之酵素安定性)，可以延長其活體內作用效期。因此，艾塞那肽-4 可能做為製得具有二重或甚至三重藥理(例如：GLP-1/GIP 與可視需要再加上昇糖素促效作用)之艾塞那肽-4 類似物之良好起始骨架。

【0151】 儘管如此，艾塞那肽-4 基於位置 14 之甲硫胺酸氧化，及位置 28 天冬醯胺之脫醯胺化與異構化而顯示化學不安定性。因此可藉由取代位置 14 之甲硫胺酸及藉由形成天冬醯亞胺，尤指位置 28 與 29 之 Asp-Gly 或 Asn-Gly，避免形成已知容易降解之序列，來進一步改善安定性。

【0152】 醫藥組成物

【0153】 本文所採用術語"醫藥組成物"係指包含可以混合相容成份且投藥之混合物。醫藥組成物可包括一或多種藥物。此外，醫藥組成物可包括載劑、緩衝劑、酸化劑、鹼化劑、溶劑、輔劑、滲透性調節劑、軟化劑、

增積劑、防腐劑、物理與化學安定劑(例如：表面活性劑、抗氧化劑與其他組份)，不論其等是否為活性或無活性成份。指導熟悉此相關技術者製備醫藥組成物之文獻可參見例如：Remington 之”藥學科學與操作法(The Science and Practice of Pharmacy)(第 20 版)A. R. Gennaro A. R.編輯，2000, Lippencott Williams & Wilkin”與 R.C.Rowe 等人(編輯)之藥用賦形劑手冊(Handbook of Pharmaceutical Excipients)，PhP，2013 年 5 月更新。

【0154】 本發明艾塞那肽-4 肽衍生物或其鹽係與做為醫藥組成物一部份之可接受醫藥載劑、稀釋劑或賦形劑組合投藥。"醫藥上可接受之載劑"係生理上(例如：生理上可接受之 pH)可接受且同時保留所投與物質之醫療性質之載劑。標準之可接受醫藥載劑與其調配物係熟悉此相關技術者已知，且說明於例如：Remington 之”藥學科學與操作法(The Science and Practice of Pharmacy)(第 20 版)A. R. Gennaro A. R.編輯，2000, Lippencott Williams & Wilkin”與 R.C.Rowe 等人(編輯)之藥用賦形劑手冊(Handbook of Pharmaceutical Excipients)，PhP，2013 年 5 月更新。其中一種醫藥上可接受載劑之實例為生理食鹽水溶液。

【0155】 一項具體實施例中，載劑係選自下列各物所組成群中：緩衝劑(例如：檸檬酸鹽/檸檬酸)、酸化劑(例如：鹽酸)、鹼化劑(例如：氫氧化鈉)、防腐劑(例如：苯酚)、共溶劑(例如：聚乙二醇 400)、滲透性調節劑(例如：甘露糖醇)、安定劑(例如：表面活性劑、抗氧化劑、胺基酸)。

【0156】 其使用濃度係生理上可接受之濃度範圍。

【0157】 可接受之醫藥載劑或稀釋劑包括彼等用於適合經口、直腸、鼻或非經腸式(包括皮下、肌內、靜脈內、皮內與穿皮式)投藥之調配物者。本發明化合物通常係非經腸式投藥。

【0158】 本文所採用術語“醫藥上可接受之鹽”係指可安全且有效用於哺乳動物之本發明化合物之鹽類。醫藥上可接受之鹽類可包括(但不限於)：酸加成鹽類與鹼性鹽類。酸加成鹽類實例包括氯化物、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸(氫)鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、甲苯磺酸鹽或甲磺酸鹽。鹼性鹽類實例包括與無機陽離子形成之鹽類，例如：鹼金屬或鹼土金屬鹽類，如：鈉、鉀、鎂或鈣鹽類，及與有機陽離子形成之鹽類，如：胺鹽類。其他醫藥上可接受之鹽類實例說明於 Remington 之”藥學科學與操作法(The Science and

Practice of Pharmacy)(第 20 版)A. R. Gennaro A. R.編輯，2000, Lippencott Williams & Wilkin”或”醫藥用鹽類、性質、選擇與用法手冊(Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use)，編輯：P. H. Stahl, C. G. Wermuth，2002，瑞士蘇黎世 Helvetica Chimica Acta 出版社與德國 Weinheim 市 Wiley-VCH 聯合出版”。

【0159】 本文所採用術語“溶合物”係指本發明化合物或其鹽類與溶劑分子(例如：有機溶劑分子與/或水)之複合物。

【0160】 醫藥組成物中，艾塞那肽-4 衍生物可呈單體型或寡聚型。

【0161】 本文所採用術語化合物之“醫療有效量”係指化合物在無毒但足以提供所需效應下之用量。式 I 化合物要達到所需生物效應時之用量係依許多因素決定，例如：所選用之特定化合物、計畫用途、投藥模式與患者之臨床病症。熟悉此相關技術者可採用例行實驗決定任何個別病例之適當“有效”量。例如：式(I)化合物之“醫療有效量”係約 0.01 至 50 mg/劑，較佳係 0.1 至 10 mg/劑。

【0162】 本發明醫藥組成物為彼等適合非經腸式(例如：皮下、肌內、皮內或靜脈內)、經口、直腸、局部表面與經口腔(例如：舌下)投藥者，但最適當之投藥模式仍依個別病例所治療病症之性質與嚴重性及各例所採用式 I 化合物之性質而定。

【0163】 合適之醫藥組成物可呈分開單位形式，例如：分別包含指定量化合物之膠囊、錠劑與裝在小瓶或安瓿中之粉劑；呈粉劑或粒劑；含在水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或水包油性或油包水性乳液。其可呈單劑量或多重劑量之注射形式提供，例如：呈筆型。如上述，組成物可依任何合適醫藥方法製備，包括由活性成份與載劑(其可由一或多種其他成份組成)接觸。

【0164】 某些具體實施例中，醫藥組成物可併用施藥裝置提供，例如：併用針筒、注射筆或自動注射器。此等裝置可與該醫藥組成物分開提供或與醫藥組成物一起預先填充。

【0165】 組合療法

【0166】 本發明化合物為 GLP-1 與昇糖素受體之二重促效劑，可以普遍與其他藥理活性化合物組合使用，如：Rote Liste 2012 與/或 Rote Liste 2013

中所述及之所有藥物，例如：Rote Liste 2012 第 12 章與/或 Rote Liste 2013 第 12 章中所述及之所有抗糖尿病劑、Rote Liste 2012 第 1 章與/或 Rote Liste 2013 第 1 章中所述及之所有減肥劑或食慾抑制劑、Rote Liste 2012 第 58 章與/或 Rote Liste 2013 第 58 章中所述及之所有降脂劑、Rote Liste 2012 與/或 Rote Liste 2013 中所述及之所有抗高血壓劑與腎保護劑、或 Rote Liste 2012 第 36 章與/或 Rote Liste 2013 第 36 章中所述及之所有利尿劑。

【0167】 活性成份組合可特別用於協同性改善效用。其可分開投與活性成份給患者或呈在單一醫藥製劑中包含複數種活性成份之組合產物型式投藥。當分開投與活性成份時，可同時或依序投藥。

【0168】 下文所述及之大多數活性成份已揭示於 USP Dictionary of USAN 及 International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2012。

【0169】 其他適合此等組合之活性物質特定言之包括彼等例如：可加強一或多種活性物質在上述一或多種適應症上之醫療效應及/或可以降低一或多種活性物質之劑量者。

【0170】 適合組合之醫療劑包括例如：抗糖尿病劑，如：
胰島素及胰島素衍生物：例如：甘精胰島素(Glargine)/Lantus[®]，270 - 330U/mL 甘精胰島素(EP 2387989 A)，300U/mL 甘精胰島素(EP 2387989 A)、賴古胰島素(Glulisine)/Apidra[®]、地特胰島素(Detemir)/Levemir[®]、賴脯胰島素(Lispro)/Humalog[®]/Liprolog[®]、德谷胰島素(Degludec)/DegludecPlus[®]、門冬胰島素(Aspart)、基礎胰島素及類似物(例如：LY-2605541、LY2963016、NN1436)、PEG 基化賴脯胰島素(Lispro)、Humulin[®]、Linjeta、SuliXen[®]、NN1045、胰島素加醋酸普蘭林肽(Symlin)、PE0139、速效性及短效性胰島素(例如：Linjeta、PH20、NN1218、HinsBet)、(APC-002)水凝膠、口服式、吸入式、穿皮式與經頰式胰島素(例如：Exubera[®]、Nasulin[®]、Afrezza[®]、奇哥利胰島素(Tregopil)、TPM-02、Capsulin、Oral-lyn[®]、Cobalamin[®]口服胰島素、ORMD-0801、NN1953、NN1954、NN1956、VIAtab、Oshadi 口服胰島素)。此外尚包括彼等利用雙官能性連接基與白蛋白或另一種蛋白質鍵結之胰島素衍生物。

【0171】 GLP-1、GLP-1 類似物與 GLP-1 受體促效劑，例如：利西拉來(Lixisenatide)/AVE0010/ZP10/Lyxumia、依西奈肽(Exenatide) / 艾塞那肽-4/

百泌達(Byetta)/Bydureon/ITCA 650/AC-2993、利拉魯肽(Liraglutide)/Victoza、賽麻魯肽(Semaglutide)、他司魯肽(Taspoglutide)、Syncria/阿必魯肽(Albiglutide)、杜拉魯肽(Dulaglutide)、重組艾塞那肽-4(rExendin-4)、CJC-1134-PC、PB-1023、TTP-054、蘭格拉肽(Langlenatide)/HM-11260C、CM-3、GLP-1 Eligen、ORMD-0901、NN-9924、NN-9926、NN-9927、Nodexen、Viador-GLP-1、CVX-096、ZYOG-1、ZYG-1、GSK-2374697、DA-3091、MAR-701、MAR709、ZP-2929、ZP-3022、TT-401、BHM-034、MOD-6030、CAM-2036、DA-15864、ARI-2651、ARI-2255、依西奈肽-XTEN 與昇糖素-Xten。

【0172】 DPP-4 抑制劑，例如：阿格列汀(Alogliptin)/Nesina、糖漸平(Trajenta)/林格列汀(Linagliptin)/BI-1356/Ondero/糖漸平(Trajenta)/Tradjenta/Trayenta/ Tradzenta、賽格列汀(Saxagliptin)/昂格莎(Onglyza)、辛格列汀(Sitagliptin)/佳糖維(Januvia) / Xelevia / Tesave / 捷糖穩(Janumet)/ Velmetia、高糖優(Galvus) / 菲格列汀(Vildagliptin)、安格列汀(Anagliptin)、美格列汀(Gemigliptin)、特格列汀(Teneligliptin)、美羅利汀(Melogliptin)、奇格列汀(Trelagliptin)、DA-1229、歐格列汀(Omarigliptin) / MK-3102、KM-223、伊格列汀(evogliptin)、ARI-2243、PBL-1427、諾沙星(Pinoxacin)。

【0173】 SGLT2 抑制劑，例如： Invokana / 卡格列淨(Canagliflozin)、Forxiga/達格列淨(Dapagliflozin)、瑞格列淨(Remogliflozin)、舍格列淨(Sergliflozin)、安帕列淨(Empagliflozin)、抑格列淨(Ipragliflozin)、特福列淨(Tofogliflozin)、路塞列淨(Luseogliflozin)、LX-4211、伊特列淨(Ertugliflozin)/PF-04971729、RO-4998452、EGT-0001442、KGA-3235 / DSP-3235、LIK066、SBM-TFC-039。

【0174】 雙胍類(例如：二甲雙胍(Metformin)、丁福明(Buformin)、苯乙雙胍(Phenformin)；噻唑啉二酮類(例如：吡格列酮(Pioglitazone)、利格列酮(Rivoglitazone)、羅格列酮(Rosiglitazone)、曲格列酮(Troglitazone)；二重 PPAR 促效劑(例如：阿格列扎(Aleglitazar)、莫格他唑(Muraglitazar)、替格列扎(Tesaglitazar))；磺醯脲類(例如：甲苯磺丁脲(Tolbutamide)、格列苯脲(Glibenclamide)、格列美脲(Glimepiride)/Amaryl、格列吡嗪(Glipizide))及美

格列奈類(Meglitinides)(例如：那格列奈(Nateglinide)、瑞格列奈(Repaglinide)、米格列奈(Mitiglinide))； α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如：阿卡波糖(Acarbose)、米格列醇(Miglitol)、伏格列波糖(Voglibose))；胰澱素(Amylin)及胰澱素類似物(例如：普蘭林肽(Pramlintide)、醋酸普蘭林肽(Symmlin))。

【0175】 GPR119 促效劑(例如：GSK-263A、PSN-821、MBX-2982、APD-597、ZYG-19、DS-8500)、GPR40 促效劑(例如：呋格列泛(Fasiglifam)/TAK-875、TUG-424、P-1736、JTT-851、GW9508)。

【0176】 其他合適之組合對象為：塞克洛瑟(Cycloset)、11- β -HSD 之抑制劑(例如：LY2523199、BMS770767、RG-4929、BMS816336、AZD-8329、HSD-016、BI-135585)、葡萄糖激酶之活化劑(例如：TTP-399、AMG-151、TAK-329、GKM-001)、DGAT 之抑制劑(例如：LCQ-908)、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1 之抑制劑(例如：卓德斯明(Trodesquimine))、葡萄糖-6-磷酸酶之抑制劑、果糖-1,6-雙磷酸酶之抑制劑、肝糖磷酸化酶之抑制劑、磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶之抑制劑、肝糖合成酶激酶之抑制劑、丙酮酸脫氫酶激酶之抑制劑、 α 2-拮抗劑、CCR-2 拮抗劑、SGLT-1 抑制劑(例如：LX-2761)。

【0177】 一或多種降脂劑亦適用為組合對象，如，例如：HMG-CoA-還原酶抑制劑(例如：辛伐他汀(Simvastatin、阿伐他汀(Atorvastatin))、纖維酸衍生物類(例如：苯扎貝特(Bezafibrate)、非諾貝特(Fenofibrate))、菸鹼酸及其衍生物(例如：菸鹼)、PPAR-(α 、 γ 或 α/γ)促效劑或調控劑(例如：阿格列扎(Aleglitazar))、PPAR- δ 促效劑、ACAT 抑制劑(例如：阿伐麥布(Avasimibe))、膽固醇吸收抑制劑(例如：依折麥布(Ezetimibe))、膽酸結合性物質(例如：消膽胺)、迴腸膽酸轉運抑制劑、MTP 抑制劑或 PCSK9 之調控劑。

【0178】 提高 HDL 之化合物，如：CETP 抑制劑(例如：托契普(Torcetrapib)、安契普(Anacetrapid)、達契普(Dalcetrapid)、伊契普(Evacetrapid)、JTT-302、DRL-17822、TA-8995)或 ABC1 調節劑。

【0179】 其他合適之組合對象為用於治療肥胖之一或多種活性物質，如，例如：諾美婷(Sibutramine)、特索芬辛(Tesofensine)、羅氏鮮(Orlistat)、類大麻-1 受體之拮抗劑、MCH-1 受體拮抗劑、MC4 受體促效劑、NPY5 或 NPY2 拮抗劑(例如：非立貝特(Velneperit))、 β -3-促效劑、瘦體素或瘦體素擬似劑、5HT2c 受體之促效劑(例如：氯卡色林(Lorcaserin))，或下列組合：丁胺苯丙

酮(bupropione)/納曲酮(naltrexone)、丁胺苯丙酮(bupropione)/唑尼沙胺(zonisamide)、丁胺苯丙酮(bupropione)/芬他命(phentermine)或普蘭林肽(pramlintide)/美曲普汀(metreleptin)。

【0180】 其他合適組合對象為：

【0181】 其他胃腸肽，如：肽 YY 3-36(PYY3-36)或其類似物及胰臟多肽(PP)或其類似物。

【0182】 昇糖素受體促效劑或拮抗劑、GIP 受體促效劑或拮抗劑、飢餓素(ghrelin)拮抗劑或反促效劑、賽寧(xenin)及其類似物。

【0183】 此外，亦適合與影響高血壓、慢性心臟衰竭或動脈粥樣硬化之藥物組合，例如：血管收縮素 II 受體拮抗劑(例如：替米沙坦(telmisartan)、坎地沙坦(candesartan)、瓦沙坦(valsartan)、樂沙坦(losartan)、抑沙坦(eprosartan)、艾沙坦(irbesartan)、歐沙坦(olmesartan)、塔沙坦(tasosartan)、艾奇沙坦(azilsartan))、ACE 抑制劑、ECE 抑制劑、利尿劑、 β -阻斷劑、鈣拮抗劑、中樞作用性降血壓藥、 α -2-腎上腺激導性受體之拮抗劑、中性內切肽酶之抑制劑、血小板凝集抑制劑，等等或其組合。

【0184】 另一態樣中，本發明係有關一種以根據本發明化合物或其生理上可接受之鹽與至少一種如上述說明做為組合對象之活性物質之組合於製備適合治療或預防可藉由與 GLP-1 及昇糖素之受體結合並調控其活性而影響之疾病或病症之醫藥上之用途。本文中較佳疾病係指代謝症候群，特定言之上列疾病或病症之一，最特定言之指糖尿病或肥胖或其併發症。

【0185】 根據本發明化合物或其生理上可接受之鹽與一或多種活性物質之組合可同時、分開或依序使用。

【0186】 根據本發明化合物或其生理上可接受之鹽與另一種活性物質之組合可同時使用或錯開時間使用，但特別指在間隔短時間內使用。若同時投藥時，該等兩種活性物質係一起投與患者；若錯開時間使用，該等兩種活性物質係在小於或等於 12 小時之期間內，但特別在小於或等於 6 小時之期間內投與患者。

【0187】 因此，本發明另一態樣係有關一種醫藥，其包含根據本發明化合物或此等化合物之生理上可接受之鹽及做為組合對象之上述至少一種活性物質，可視需要一起選用一或多種惰性載劑與/或稀釋劑。

【0188】 根據本發明化合物或其生理上可接受之鹽或溶合物及一起組合之其他活性物質可共同形成一種調配物，例如：錠劑或膠囊，或分開調配成兩種相同或相異調配物，例如：所謂之套組組件。

【0189】 方法

【0190】 所採用之縮寫如下：

AA	胺基酸
cAMP	環狀腺苷單磷酸
Boc	第三丁基氧羰基
BOP	(苯并三唑-1-基氧)參(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽
BSA	牛血清白蛋白
tBu	第三丁基
Dde	1-(4,4-二甲基-2,6-二側氧基亞環己基)-乙基
ivDde	1-(4,4-二甲基-2,6-二側氧基亞環己基)3-甲基-丁基
DIC	N,N'-二異丙基碳化二亞胺
DIPEA	N,N-二異丙基乙基胺
DMEM	杜氏改良伊格氏培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)
DMF	二甲基甲醯胺
EDT	乙二硫醇
FA	甲酸
FBS	胎牛血清
Fmoc	苄基氧羰基
HATU	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽
HBSS	漢氏(Hanks')平衡鹽溶液
HBTU	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎘六氟磷酸鹽
HEPES	2-[4-(2-羥基乙基)哌咻-1-基]乙磺酸
HOBt	1-羥基苯并三唑
HOSu	N-羥基琥珀醯亞胺
HPLC	高效液相層析法
HTRF	均相時間差螢光分析法
IBMX	3-異丁基-1-甲基黃嘌呤

LC/MS	液相層析/質譜法
Palm	棕櫚醯基
PBS	磷酸鹽緩衝生理食鹽水
PEG	聚乙二醇
PK	藥物動力學
RP-HPLC	逆相-高效液相層析法
Stea	硬脂基
TFA	三氟乙酸
Trt	三苯甲基
UV	紫外線

【0191】 肽化合物之一般合成法

【0192】 材料：

【0193】 使用不同之 Rink-醯胺樹脂(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-胺基甲基)-苯氧基乙醯胺基-正白胺醯基胺基甲基樹脂，Merck Biosciences；4-[(2,4-二甲氧基苯基)(Fmoc-胺基)甲基]苯氧基乙醯胺基甲基樹脂，Agilent Technologies)合成肽醯胺，其添加量在 0.3-0.4 mmol/g 之範圍內。

【0194】 以 Fmoc 保護之天然胺基酸係購自 Protein Technologies Inc.、Senn Chemicals、Merck Biosciences、Novabiochem、Iris Biotech 或 Bachem。合成法中採用下列標準胺基酸：Fmoc-L-Ala-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-L-Asn(Trt)-OH、Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH、Fmoc-L-Cys(Trt)-OH、Fmoc-L-Gln(Trt)-OH、Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-L-His(Trt)-OH、Fmoc-L-Ile-OH、Fmoc-L-Leu-OH、Fmoc-L-Lys(Boc)-OH、Fmoc-L-Met-OH、Fmoc-L-Phe-OH、Fmoc-L-Pro-OH、Fmoc-L-Ser(tBu)-OH、Fmoc-L-Thr(tBu)-OH、Fmoc-L-Trp(Boc)-OH、Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-L-Val-OH。

【0195】 此外，下列特殊胺基酸係購自如上述相同供應商：Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH、Fmoc-L-Lys(Mmt)-OH、Fmoc-Aib-OH、Fmoc-D-Ser(tBu)-OH、Fmoc-D-Ala-OH、Boc-L-His(Boc)-OH(取得甲苯溶合物)與 Boc-L-His(Trt)-OH。

【0196】 固相肽合成法係在例如：Prelude 肽合成儀(Protein Technologies Inc)或類似之自動化合成儀上，使用標準 Fmoc 化學與 HBTU/DIPEA 活化法進行。使用 DMF 做為溶劑。脫除保護基：20%哌啶/DMF，進行 2 x 2.5 min。洗滌法：7 x DMF。偶聯法 2：5：10 200 mM AA / 500 mM HBTU / 2M DIPEA 之 DMF 溶液，2 x 20 min。洗滌法：5 x DMF。

【0197】 若 Lys-側鏈經過修飾時，在對應位置上使用 Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH 或 Fmoc-L-Lys(Mmt)-OH。合成法完成後，根據已修改之文獻製程(S.R. Chhabra 等人之 Tetrahedron Lett. 39,(1998), 1603)，使用 4%胍水合物之 DMF 溶液脫除 ivDde 基團。使用 1% TFA 之二氯甲烷溶液重覆處理，脫除 Mmt 基團。使用所需酸之 N-羥基琥珀醯亞胺酯或採用如：HBTU/DIPEA 或 HOBt/DIC 之偶聯試劑進行下列醯化法。

【0198】 使用由 82.5% TFA、5%苯酚、5%水、5%硫代苯甲醚、2.5% EDT 組成之金氏(King's)裂解混合液，從樹脂上裂解所有已合成之肽。粗製肽再於乙醚或二異丙醚中沉澱，離心與冷凍乾燥。採用分析級 HPLC 分析肽，採用 ESI 質譜儀檢測。粗製肽則採用習知製備性 HPLC 純化法純化。

【0199】 分析級 HPLC / UPLC

【0200】 方法 A：分析級 UPLC/MS 係於加裝 Waters UPLC HSS 1.7 μ m C18 管柱(2.1 x 100 mm)之 Waters UPLC 系統上，於 40 °C 下，採用流速 0.5 mL/min 進行梯度溶離，於 215 與 280 nm 下檢測。梯度設定為以 15 min 時間，由 10% B 至 90% B，然後 90% B 1 min 或以 12.5 min 時間由 15% B 至 50% B，然後以 3 min 時間由 50% B 至 90% B。緩衝劑 A = 0.1 %甲酸之水溶液與 B = 0.1 %甲酸之乙腈溶液。

【0201】 採用 Waters LCT Premier 飛行時間檢測儀做為質量分析儀，其加裝陽離子模式之電噴灑。

【0202】 方法 B：於 210 - 225 nm 下檢測，可視需要偶聯質量分析儀 Waters LCT Premier，電噴灑陽離子模式

管柱： Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1.7 μ m(150 x 2.1mm)，50 °C

溶劑： H₂O+0.5%TFA：ACN+0.35%TFA(流速 0.5 ml/min)

梯度： 80：20(0 min)至 80：20(3 min)至 25：75(23 min)至 2：98(23.5 min)至 2：98(30.5 min)至 80：20(31 min)至 80：20(37 min)

【0203】 方法 C：於 215 nm 下檢測

管柱： Aeris Peptide, 3.6 μ m, XB-C18(250 x 4.6 mm)，60 °C

溶劑： H₂O+0.1%TFA：ACN+0.1%TFA(流速 1.5 ml/min)

梯度： 90：10(0 min)至 90：10(3 min)至 10：90(43 min)至 10：90(48 min)
至 90：10(49 min)至 90：10(50 min)

【0204】 方法 D：於 214 nm 下檢測

管柱： Waters X-Bridge C18 3.5 μ m 2.1 x 150 mm

溶劑： H₂O+0.5%TFA：ACN(流速 0.55 ml/min)

梯度： 90：10(0 min)至 40：60(5 min)至 1：99(15 min)

【0205】 方法 E：於 210 - 225 nm 下檢測，可視需要偶聯質量分析儀 Waters LCT Premier，電噴灑陽離子模式

管柱： Waters ACQUITY UPLC® BEH™ C18 1.7 μ m(150 x 2.1 mm)，50°C

溶劑： H₂O+1%FA：ACN+1%FA(流速 0.9 ml/min)

梯度： 95：5(0 min)至 95：5(2min)至 35：65(3 min)至 65：35(23.5 min)至 5：95(24 min)至 95：5(26min)至 95：5(30min)

【0206】 一般製備性 HPLC 純化法：

【0207】 粗製肽係於 Äkta 純化系統或 Jasco 半製備性 HPLC 系統上純化。依據需要純化之粗製肽之量採用不同尺寸及不同流速之製備性 RP-C18-HPLC 管柱。採用乙腈+ 0.05 至 0.1% TFA(B)與水+ 0.05 至 0.1% TFA(A)做為溶離液。或者，採用由乙腈與水加上少量乙酸組成之緩衝劑系統。收集含產物溶離份及冷凍乾燥，得到純化產物，通常呈 TFA 或乙酸鹽。

【0208】 艾塞那肽-4 衍生物之溶解度與安定性試驗

【0209】 在測試肽之溶解度與安定性之前，先測定其含量。因此探討兩種參數，其純度(HPLC-UV)與該批次之鹽添加量(離子層析法)。

【0210】 進行溶解度試驗時，目標濃度為 1.0 mg/mL之純化合物。因此，固體樣本係於不同緩衝劑系統中，依據先前測定之含量，使用濃度 1.0 mg/mL之化合物製備溶液。在溫和攪拌 2 小時後，於 4000 rpm下離心 20 分鐘，取上清液進行HPLC-UV。

【0211】 然後與使用肽濃度為 2 mg/mL純水之母液或不同量之乙腈(所有化合物均溶解之光對照組)比較UV波峰面積。此分析法亦做為安定性試驗之

起點(t0)。

【0212】 安定性試驗時，取一份溶解試驗所得之上清液存放在 25°C下 7 天。隨時間過程，取樣在 4000 rpm下離心 20 分鐘並採用HPLC-UV分析上清液。

【0213】 測定肽殘留量時，依據下列公式比較目標化合物在t0 與t7 時之波峰面積，產生“肽殘留%”

肽殘留% = [(t7 肽波峰面積) x 100]/ t0 肽波峰面積。

【0214】 由所觀察到所有雜質波峰面積總和減去 t0 所觀察到波峰面積總和(亦即決定新形成之肽相關物質)，計算可溶性降解產物量。此數值係依如下公式，以相對於 t0 之初始肽量之百分比表示，：

可溶性降解產物% = {[(t7 雜質波峰面積總和) -(t0 雜質波峰面積總和)] x 100}/ t0 肽波峰面積

【0215】 依下列公式，由“肽殘留%”與“可溶性降解產物%”之總和與 100%之差值反映在逆境壓力條件下仍保持未溶解之肽量：

沉澱物% = 100-([殘留肽%] + [可溶性降解產物%])

此沉澱物包括已藉由離心法排除之不可溶性降解產物、聚合物與/或細纖維物。

【0216】 化學安定性係以“殘留肽%”表示。

【0217】 陰離子性層析法

儀器：Dionex ICS-2000，前導/管柱：Ion Pac AG-18 2 x 50 mm(Dionex)/ AS18 2 x 250 mm(Dionex)，溶離液：氫氧化鈉水溶液，流速：0.38 mL/min，梯度：0-6 min：22 mM KOH，6-12 min：22-28 mM KOH，12-15 min：28-50 mM KOH，15-20min：22mM KOH，抑制器：ASRS 300 2 mm，檢測：導電率。

【0218】 方法 D 或 E 係採用 HPLC/UPLC 方法。

【0219】 GIP 受體、GLP-1 受體與昇糖素受體效力之活體外細胞分析法

【0220】 採用測定穩定表現人類 GIP、GLP-1 或昇糖素受體之 HEK-293 細胞株之 cAMP 反應之功能分析法決定化合物對受體之促效作用。

【0221】 採用來自 Cisbio Corp.之套組(目錄編號 62AM4PEC)，依據 HTRF(均相時間差螢光分析法)測定細胞之 cAMP 含量。製備時，將細胞分割至 T175 培養瓶中，於培養基(DMEM / 10% FBS)中生長一夜至幾近匯合為止。然後排除培養基，使用不含鈣與鎂之 PBS 洗滌細胞，然後使用細胞剝離試劑(accurase)(Sigma-Aldrich 目錄編號 A6964)進行蛋白酶處理。取剝離之細胞洗滌及再懸浮於分析緩衝液(1 x HBSS ; 20 mM HEPES, 0.1% BSA, 2 mM IBMX)中，測定細胞密度。然後稀釋成 400000 個細胞/毫升，取每份 25 μ l 分配至 96 孔板之孔中。測定時，添加 25 μ l 含試驗化合物之分析緩衝液至孔中，然後於室溫下培養 30 分鐘。添加於溶胞緩衝液中稀釋之 HTRF 試劑(套組組份)後，分析板培養 1 小時後，於 665 / 620 nm 下測定螢光比值。測定造成最大反應之 50%活化作用時之濃度(EC50)來定量促效劑之活體外效力

【0222】 於小鼠與豬中定量艾塞那肽-4 衍生物之生物分析級篩選法

【0223】 對小鼠皮下投與(s.c.)1 mg/kg。在投藥後 0.25、0.5、1、2、4、8、16 與 24 小時殺死小鼠及收集血樣。經過蛋白質沉澱後，利用液相層析法/質譜儀(LC/MS)分析血漿樣本。採用 WinonLin 5.2.1 版(非區間模式)計算 PK 參數與半衰期。

【0224】 對雌性 Göttinger 迷你豬經皮下(s.c.)投與 0.1 mg/kg。在投藥後 0.25、0.5、1、2、4、8、24、32、48、56 與 72 小時收集血樣。經過蛋白質沉澱後，利用液相層析法/質譜儀(LC/MS)分析血漿樣本。採用 WinonLin 5.2.1 版(非區間模式)計算 PK 參數與半衰期。

【0225】 小鼠之胃排空與腸通道

【0226】 採用體重在 20 至 30 g 之間之雌性 NMRI-小鼠。讓小鼠適應圈養條件至少一週。

【0227】 讓小鼠禁食一夜，但全程均可飲水。試驗當天，稱取小鼠體重，單獨圈養，讓其攝取 500 mg 飼料 30 分鐘，同時移開飲水。30 分鐘進食期結束後，移開剩餘飼料並稱重。然後經皮下投與試驗化合物/參考化合物或其媒劑(做為對照組)。60 分鐘後，讓化合物達到相關之血漿曝露期，將有

色之無熱量團藥經由胃管注入胃中。再過 30 分鐘後，殺死動物，準備胃與小腸。稱取已填充之胃，排空，小心清洗與乾燥，再稱重。由已填充之重量減去空胃重，計算胃容量，代表胃排空程度。在無用力下伸直小腸並測量長度。然後測量從腸部之胃起點至團藥在腸內所到達最遠端之距離。腸通道係後述之距離相對於小腸全長度之百分比表示。

【0228】 採用 Everstat 6.0 進行單向 ANOVA 統計分析，然後進行鄧氏事後分析試驗法(Dunnett's post-hoc test)。採用鄧氏試驗法相對於媒劑對照組進行比較。差異性達 $p < 0.05$ 之程度認為具有統計上顯著性。

【0229】 小鼠攝食之自動分析法

【0230】 採用體重在 20 至 30 g 之間之雌性 NMRI-小鼠。讓小鼠適應圈養條件至少一週，並於分析儀器中單獨圈養至少一天，並同時記錄基礎數據。試驗當天，在接近關燈期(關燈 12 小時)時經皮下投與試驗產物，隨後即直接開始分析攝食量。分析法包括持續追蹤 22 小時，同時每 30 分鐘處理數據之平均值。此過程可能重覆數天。分析期限 22 小時之實際原因在於容許在過程之間再度稱取動物體重、重新填裝飼料與飲水、與投與藥物。可以累積 22 小時之數據後分析結果或每間隔 30 分鐘分析差示結果。可同時取得雌性與雄性小鼠之數據進行比較。

【0231】 重覆測定值採用 Everstat 6.0 進行雙向 ANOVA 統計分析，與鄧氏事後分析試驗法(Dunnett's post-hoc test)。差異性達 $p < 0.05$ 之程度認為具有統計上顯著性。

【0232】 雌性之膳食誘發肥胖(DIO)C57BL/6NCrl 小鼠接受皮下投與艾塞那肽-4 衍生物處理後對血糖與體重之急性與亞慢性效應

【0233】 18 週高脂肪膳食(方法 1)

【0234】 雌性 C57BL/6NCrl 小鼠分組圈養在特定之無病原菌之屏障設施內，12 小時光/暗循環，可自由攝取飲水與高脂肪膳食。18 週高脂肪膳食後，小鼠分配至處理組($n = 8$)，使每組具有相近之平均體重。包括一組可以自由攝取標準飼料之年齡匹配之處理組做為標準對照組。實驗前，小鼠經皮下(s.c.)注射媒劑溶液與稱重歷時 3 天，讓它們適應該過程。

【0235】 1) 對已攝食 DIO 小鼠之血糖之急性效應：分別在即將第一次投與(s.c.)媒劑(磷酸鹽緩衝液)或艾塞那肽-4 衍生物劑量 10、30 與 100 $\mu\text{g/kg}$ (溶

於磷酸鹽緩衝液)之前抽取初始血樣。投藥體積為 5 mL/kg。實驗期間讓動物攝取飲水與其對應膳食，在所有取血樣時間點測定飼料攝取量。於 $t = 0.5$ h、 $t = 1$ h、 $t = 2$ h、 $t = 4$ h、 $t = 6$ h、 $t = 8$ h 與 $t = 24$ h 測定血糖量(方法：d-葡萄糖己糖激酶、血球溶胞液、AU640 Beckman Coulter)。在未麻醉下切開尾部抽取血樣。

【0236】 2)對體重之亞慢性效應：所有動物每天下午在照光期(開燈 12 小時)結束時接受一次上述劑量之媒劑或艾塞那肽-4 衍生物處理，歷時 4 週。每天記錄一次體重。第 6 與 28 天時，利用核磁共振(NMR)，使用 Bruker minispec(德國 Ettlingen)測定總脂肪量。

【0237】 使用高脂肪膳食之 14 週前餵食期(方法 2)

【0238】 雌性 C57BL/6NCrl 小鼠分組圈養在特定之無病原菌之屏障設施內，12 小時光/暗循環，可自由攝取飲水與高脂肪膳食。14 週高脂肪膳食後，小鼠分配至處理組($n = 8$)，使每組具有相近之平均體重。包括一組可以自由攝取標準飼料與飲水之年齡匹配之處理組做為標準對照組。

【0239】 實驗前，為小鼠皮下(s.c.)注射媒劑溶液，及稱重歷時 3 天，讓它們適應該過程。

【0240】 對體重之亞慢性效應：所有動物每天下午在照光期(LD 12:12)結束時接受一次上述劑量之媒劑或艾塞那肽-4 衍生物處理，歷時 3 週。每天記錄體重。

【0241】 重覆測定值採用 Everstat 6.0 進行雙向 ANOVA 統計分析與鄧氏事後分析試驗法(葡萄糖型態)與單向 ANOVA，然後進行鄧氏事後分析試驗法(體重，體脂肪)。相對於媒劑處理之 DIO 對照組小鼠之差異性達 $p < 0.05$ 之程度認為具有統計上顯著性。

【0242】 雌性瘦體素-受體缺陷糖尿病性 db/db 小鼠接受皮下艾塞那肽-4 衍生物處理後對血糖與 HbA1c 之急性與亞慢性效應(方法 3)

【0243】 雌性 BKS.Cg-m $+/+$ Leprdb/J(db/db) 與 BKS.Cg-m $+/+$ Leprdb/+ (精瘦對照組)小鼠係來自德國 Charles River Laboratories 實驗室，年齡 9 至 10 週。動物分組圈養在特定之無病原菌之屏障設施內，12 小時光/暗循環，可自由攝取飲水與標準嚙齒類飼料。適應 1 週後，在未麻醉下從尾部抽血並測定血糖(方法：d-葡萄糖己糖激酶，血球溶胞液，AU640

Beckman Coulter)與 HbA1c 含量(方法：血球溶胞液，Cobas6000 c501，德國 Roche Diagnostics)。

【0244】 HbA1c 係血紅素之糖基化型式，其含量可以反映紅血球在其壽命期間接觸到之葡萄糖平均含量。小鼠中，HbA1c 係過去 4 週期間平均血糖量之相關生物標記(小鼠之紅血球壽命為約 47 天)。

【0245】 Db/db 小鼠分配至處理組($n = 8$)，使每組具有相近基線血糖與 HbA1c 量。

【0246】 1) 對已攝食 db/db 小鼠之血糖之急慢性效應：分別在即將第一次投與(s.c.)媒劑(磷酸鹽緩衝液)或艾塞那肽-4 衍生物劑量 3、10 與 100 $\mu\text{g/kg}$ (溶於磷酸鹽緩衝液)之前抽取初始血樣。投藥體積為 5 mL/kg。實驗期間讓動物攝取飲水與飼料，在所有取血樣時間點測定飼料攝取量。於 $t = 0.5 \text{ h}$ 、 $t = 1 \text{ h}$ 、 $t = 2 \text{ h}$ 、 $t = 4 \text{ h}$ 、 $t = 6 \text{ h}$ 、 $t = 8 \text{ h}$ 與 $t = 24 \text{ h}$ 測定血糖量。在未麻醉下切開尾部抽取血樣。同時取得雌性與雄性小鼠之數據進行比較。

【0247】 2) 對血糖與 HbA1c 之亞慢性效應：所有動物每天下午在照光期(開燈 12 小時)結束時接受一次上述劑量之媒劑或艾塞那肽-4 衍生物處理，歷時 4 週。試驗結束時，分析血樣(尾部，未麻醉)之葡萄糖與 HbA1c。同時取得雌性與雄性小鼠之數據進行比較。

【0248】 重覆測定值採用 Everstat 6.0 進行雙向 ANOVA 統計分析與鄧氏事後分析試驗法。相對於媒劑處理之 db/db 對照組小鼠之差異性達 $p < 0.05$ 之程度認為具有統計上顯著性。

【0249】 雌性糖尿病性 dbdb-小鼠之 4 週處理對葡萄糖、HbA1c 與口服葡萄糖耐受性之效應(方法 4)

【0250】 採用 8 週大之雌性糖尿病性 dbdb-小鼠(非空腹葡萄糖平均值為 14.5 mmol/l 及體重 37-40 g)。小鼠分別標記並適應圈養條件至少一週。

【0251】 開始試驗前 7 天，測定非空腹葡萄糖與 HbA1c 之基線值。開始試驗前 5 天，小鼠根據其 HbA1c 值分組與圈養(每籠 5 隻小鼠，每組 10 隻)，以確保組與組之間之最高值與最低值平均分佈(層化)。

【0252】 小鼠每天在暗期(6 pm 至 6 am)之前 3 小時接受一次皮下投藥，歷時 4 週。在試驗第 21 天從尾部末端切口取得分析 HbA1c 之血樣並於第 4 週分析口服葡萄糖耐受性。口服葡萄糖耐受性試驗係於早上未先額外投與

化合物之前測定，主要分析慢性處理效應及減少急性化合物投藥量。小鼠先空腹 4 小時後才經口投與葡萄糖(2 g/kg, t = 0 min)。在投與葡萄糖之前及在投與葡萄糖之後 15、30、60、90、120 與 180 分鐘抽血樣。最後一次抽血樣後恢復攝食。其結果代表離基線之變化，葡萄糖以 mmol/l 表示及 HbA1c 以%表示。

【0253】 採用 Everstat 第 6.0 版，依據 SAS 進行單向 ANOVA 統計分析，然後相對於媒劑對照組進行鄧氏事後分析試驗法。差異性達 $p < 0.05$ 之程度認為具有統計上顯著性。

【0254】 非空腹雌性糖尿病性 dbdb-小鼠之葡萄糖降低

【0255】 採用非空腹葡萄糖平均值為 20-22 mmol/l 與體重平均值為 42 g $\pm$ 0.6 g(SEM)之雌性糖尿病性 dbdb-小鼠。小鼠分別標記並適應圈養條件至少一週。

【0256】 開始試驗前 3 至 5 天，小鼠根據其非空腹葡萄糖值分組與圈養(每籠 4 隻小鼠，每組 8 隻，對照組 16 隻)，以確保各組之間之最高值與最低值平均分佈(層化)。試驗當天，稱取小鼠體重與投藥(t = 0)。在即將投與化合物之前移開飼料，但保留飲水，並在尾部切口抽取第一份血樣(基線)。並在 30、60、90、120、240、360 與 480 分鐘時在尾部切口再抽取血樣。

【0257】 採用 Everstat 第 6.0 版，依據 SAS 進行雙向 ANOVA 統計分析，然後相對於媒劑對照組進行鄧氏事後分析試驗法。差異性達 $p < 0.05$ 之程度認為具有統計上顯著性。

【0258】 實例

【0259】 本發明利用下列實例進一步說明。

【0260】 實例 1：

SEQ ID NO：8 之合成法

固相合成法係於 Novabiochem Rink-醯胺樹脂(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-胺基甲基)-苯氧基乙醯胺基-正白胺醯基胺基甲基樹脂)上進行，100-200 篩目，承載量 0.34 mmol/g。Fmoc-合成法係採用 HBTU/DIPEA-活化作用。使用 N-Boc-4-(Fmoc-胺基)哌啶-4-羧酸做為位置 20 之胺基酸。固相合成法中，在位置 1 使用 Boc-Tyr(tBu)-OH，及位置 14 使用 Fmoc-Lys(ivDde)-OH。根據已修改之文獻製程(S.R. Chhabra 等人之

Tetrahedron Lett. 39,(1998), 1603), 使用 4%胍水合物之 DMF 溶液從樹脂上之肽裂解 ivDde 基團。然後讓 Palm-Glu(γ OSu)-OtBu 偶聯至游離之胺基。使用金氏混合液從樹脂上裂解肽(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266)。粗產物採用製備性 HPLC, 於 Waters 管柱(Sunfire, Prep C18)上, 使用乙腈/水梯度(兩種緩衝液均包含 0.05% TFA)純化。純化之肽使用 LCMS(方法 B)分析。在滯留時間 12.69 min 之波峰下出現之質量訊號經過反褶積處理後, 顯示肽質量為 4618.71, 其符合期望值 4619.21。

【0261】 實例 2 :

SEQ ID NO : 11 之合成法

固相合成法係於 Novabiochem Rink-醯胺樹脂(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-胺基甲基)-苯氧基乙醯胺基-正白胺醯基胺基甲基樹脂)上進行, 100-200 篩目, 承載量 0.34 mmol/g。Fmoc-合成法係採用 HBTU/DIPEA-活化作用。固相合成法中, 在位置 1 使用 Boc-Tyr(tBu)-OH, 及位置 14 使用 Fmoc-Lys(ivDde)-OH, 及位置 20 使用 Fmoc-(S)-MeLys(Boc)-OH。根據已修改之文獻製程(S.R. Chhabra 等人之 Tetrahedron Lett. 39,(1998), 1603), 使用 4%胍水合物之 DMF 溶液從樹脂上之肽裂解 ivDde 基團。然後讓 Palm-Glu(γ OSu)-OtBu 偶聯至游離之胺基。使用金氏混合液從樹脂上裂解肽(D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266)。粗產物採用製備性 HPLC, 於 Waters 管柱(Sunfire, Prep C18)上, 使用乙腈/水梯度(兩種緩衝液均包含 0.05% TFA)純化。純化之肽使用 LCMS(方法 B)分析。在滯留時間 12.88 min 之波峰下出現之質量訊號經過反褶積處理後, 顯示肽質量為 4634.66, 其符合期望值 4635.25。

【0262】 實例 3 :

SEQ ID NO : 15 之合成法

固相合成法係於 Novabiochem Rink-醯胺樹脂(4-(2',4'-二甲氧基苯基-Fmoc-胺基甲基)-苯氧基乙醯胺基-正白胺醯基胺基甲基樹脂)上進行, 100-200 篩目, 承載量 0.34 mmol/g。Fmoc-合成法係採用 HBTU/DIPEA-活化作用。固相合成法中, 在位置 1 使用 Boc-Tyr(tBu)-OH, 及位置 14 使用 Fmoc-Lys(ivDde)-OH, 及位置 20 使用 Fmoc- α -甲基-鳥胺酸(Boc)-OH。根據

已修改之文獻製程(S.R. Chhabra 等人之 Tetrahedron Lett. 39,(1998), 1603) , 使用 4%胍水合物之 DMF 溶液從樹脂上之肽裂解 ivDde 基團。然後讓 Stea-Glu(γ OSu)-OtBu 偶聯至游離之胺基。使用金氏混合液從樹脂上裂解肽 (D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 1990, 255-266)。粗產物採用製備性 HPLC , 於 Waters 管柱(Sunfire, Prep C18)上 , 使用乙腈/水梯度(兩種緩衝液均包含 0.1% TFA)純化。純化之肽使用 LCMS(方法 B)分析。在滯留時間 12.90 min 之波峰下出現之質量訊號經過反褶積處理後 , 顯示肽質量為 4603.64 , 其符合期望值 4604.24 。

【0263】 依類似方式合成下列肽 SEQ ID NO : 8 – 17 並分析特徵(方法 A-E) , 參見表 5 。

表 5 : 合成肽列表 , 並比較其分子量之計算值與實測值

SEQ ID NO :	質量計算值	質量實測值
8	4619.2	4618.7
9	4635.2	4634.8
10	4621.2	4621.1
11	4635.2	4635.1
12	4649.3	4648.0
13	4634.3	4633.6
14	4649.3	4648.9
15	4604.2	4603.6
16	4548.2	4547.4
17*	4252.7	4251.7

*未醯化之對照化合物

【0264】 實例 4 : 化學安定性與溶解度

依”方法”中之說明分析肽化合物之溶解度與化學安定性。其結果示於表 6 。

表 6 : 化學安定性與溶解度

SEQ ID NO :	安 定 性 (pH4.5) [%]	安 定 性 (pH7.4) [%]	溶 解 度 (pH4.5) [μ g/ml]	溶 解 度 (pH7.4) [μ g/ml]
1(艾塞那肽-4)	100.0	77.5	933.6	1000
8	93.0	93.0	>1000	>1000
11	100.0	99.0	964.2	899.8



12	98.0	91.0	>1000	983.0
15	98.0	98.0	>1000	>1000

【0265】 實例 5：對 GLP-1、GIP 與昇糖素受體之活體外數據

肽化合物對 GLP-1、GIP 與昇糖素受體之效力之測定法為讓表現人類昇糖素受體(hGLUC R)、人類 GIP(hGIP R)與人類 GLP-1 受體(hGLP-1 R)之細胞曝露在逐漸提高濃度之所列化合物中，並依”方法”之說明測定所形成之 cAMP。

艾塞那肽-4 衍生物對人類 GIP(hGIP R)、人類 GLP-1 受體(hGLP-1 R)與人類昇糖素受體(hGLUC R)之活性結果示於表 7。

表 7.艾塞那肽-4 肽類似物對 GLP-1、GIP 與昇糖素受體之 EC50 值(以 pM 表示)

SEQ NO :	ID	EC50 hGIP R [pM]	EC50 hGLP-1 R [pM]	EC50 hGLUC R [pM]
8		16.3	4.7	34700.0
9		93.2	13.5	>1000000
10		7.1	4.9	10400.0
11		7.0	5.1	3160.0
12		27.0	11.6	1.3
13		33.1	13.6	202.0
14		4.5	7.2	4730.0
15		8.9	16.1	4.0
16		2.5	4.1	19800.0

【0266】 對照試驗

選擇在位置 14 包含官能化胺基酸之本發明艾塞那肽-4 衍生物相對於此位置 14 上具有‘非官能化’胺基酸之對應化合物進行試驗。該成對之化合物與其對 GLP-1 與 GIP 受體之 EC50 值(以 pM 表示)示於表 8。如表中所示，本發明艾塞那肽-4 衍生物顯示比位置 14 上具有‘非官能化’胺基酸之對應化合物更佳之活性。

表 8. 位置 14 上具有‘非官能化’胺基酸之艾塞那肽-4 衍生物相對於位置 14 上具有官能化胺基酸之艾塞那肽-4 衍生物之比較。對 GLP-1 與 GIP 受體之

EC50 值係以 pM 表示(K=離胺酸，L=白胺酸， γ E-x53=(S)-4-羧基-4-十六碳
烷醯基胺基-丁醯基-)

SEQ ID NO :	EC50 hGIPR [pM]	EC50 hGLP-1R [pM]	位置 14 上之殘基
11	7.0	5.1	K(γ E-x53)
17	163	5.9	L

【0267】 實例 6：藥物動力學試驗

依”方法”中之說明測定藥物動力學型態。T_{1/2} 與 c_{max} 計算值示於表 9。

表 9.艾塞那肽-4 衍生物之藥物動力學型態

SEQ ID NO :	小鼠(1 mg/kg)		迷你豬(0.1 mg/kg)	
	T _{1/2} [h]	C _{max} [ng/ml]	T _{1/2} [h]	C _{max} [ng/ml]
11	4.3	5940	12.6	302
15	2.9	3740		

【0268】 實例 7：

對雌性膳食誘發肥胖(DIO)C57BL/6NCrl 小鼠(14 週高脂肪膳食之前餵食期，
方法 2)皮下投與 SEQ ID NO：11 後對體重之亞慢性效應

取雌性肥胖 C57BL/6NCrl 小鼠，每天傍晚在照光期結束之前(開燈 12
小時)，經皮下投與一次 3 μ g/kg 與 10 μ g/kg SEQ ID NO：11 或媒劑，處理 3
週。每天記錄體重。

使用 SEQ ID NO：11 處理時，可降低體重，而高脂肪膳食對照組甚至
增加體重(圖 1 與表 10)。計算體重相對於基線值之變化，顯示體重隨劑量
變化而下降，分別為 3 μ g/kg 之 7.6%與 10 μ g/kg 之 17.4%(圖 2)。

表 10. DIO 小鼠於 3 週處理期之體重變化(平均值 $\pm$ SEM)

實例(劑量)	總體重(g)
對照標準膳食	+0.3 $\pm$ 0.2
對照高脂肪膳食	+2.7 $\pm$ 0.3
SEQ ID NO：11(3 μ g/kg)	-3.2 $\pm$ 0.6
SEQ ID NO：11(10 μ g/kg)	-6.8 $\pm$ 0.7



【0269】 實例 8：雌性糖尿病性 dbdb-小鼠接受 SEQ ID NO：11 處理 4 週時對葡萄糖、HbA1c 與口服葡萄糖耐受性之效應(方法 4)

由雌性 dbdb-小鼠每天一次經皮下接受 3 與 10 $\mu\text{g/kg}$ 之 SEQ ID NO：11 或磷酸鹽緩衝生理食鹽水(媒劑對照組)處理 4 週。

相較於媒劑對照組，SEQ ID NO：11 在 3 與 10 $\mu\text{g/kg}$ 之劑量下，在統計上顯著降低非空腹葡萄糖(圖 3)。

此外，相較於媒劑對照組，SEQ ID NO：11 在 3 與 10 $\mu\text{g/kg}$ 之劑量下，在統計上顯著防止 HbA1c 上升(圖 4； $p<0.05$ ，單向 ANOVA，然後進行鄧氏事後分析試驗法)。

使用 3 與 10 $\mu\text{g/kg}$ 劑量之 SEQ ID NO：11 處理，可以改善口服葡萄糖耐受性(以相對於 0 min 之 0 mmol/l 之校正值表示；圖 5)，且相較於媒劑對照組，可以使葡萄糖曲線下 AUC 達到統計上顯著下降(圖 6； $p<0.05$ ，單向 ANOVA，然後進行鄧氏事後分析試驗法)。

【0270】 實例 9：SEQ ID NO：11、SEQ ID NO：12、與 SEQ ID NO：15 為非空腹雌性糖尿病性 dbdb-小鼠降低葡萄糖

由雌性 dbdb-小鼠在 0 時間點，經皮下接受 3 $\mu\text{g/kg}$ 之 SEQ ID NO：11、SEQ ID NO：12、與 SEQ ID NO：15 或磷酸鹽緩衝生理食鹽水(媒劑對照組)。所有三種化合物均立即降低葡萄糖值(基線值 20-22 mmol/l)，其中分別在 240 min 時達到最大效應，SEQ ID NO：11 與 SEQ ID NO：12 使葡萄糖下降約 11 mmol/l，及 SEQ ID NO：15 為約 12 mmol/l，並保持直到 480 min 觀察結束(圖 7)。

從 $t = 60$ 至觀察結束時，所有三種化合物均比媒劑對照組在統計上顯著降低葡萄糖($p<0.05$ ，重覆測定值之雙向 ANOVA，然後進行鄧氏事後分析試驗法)。

【0271】 實例 10：SEQ ID NO：11 對雌性 NMRI-小鼠之胃排空與腸通道效應

取平均體重 25 – 30 g 之雌性 NMRI-小鼠，在投與有色團藥前 30 分鐘先經皮下接受 1、10 與 100 $\mu\text{g/kg}$ 之 SEQ ID NO：11、或磷酸鹽緩衝生理食鹽水(媒劑對照組)。30 分鐘後，分析胃容量與腸通道(圖 8)。同時取得雌性與雄性小鼠之數據進行比較。

此等試驗中，SEQ ID NO: 11 分析使腸通道減少 44、68 與 69%(p<0.0001)，並使殘留胃容量增加 17、97 與 106%(相對於媒劑對照組p<0.0001，單向 ANOVA，然後進行鄧氏事後分析試驗法)。

表 11：序列

SEQ ID NO：	序列
1	H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
2	H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH2
3	H-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-S-Y-L-E-G-Q-A-A-K(γ E-x53)-E-F-I-A-W-L-V-R-G-R-G
4	Y-A-E-G-T-F-I-S-D-Y-S-I-A-M-D-K-I-H-Q-Q-D-F-V-N-W-L-L-A-Q-K-G-K-K-N-D-W-K-H-N-I-T-Q
5	H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-Q-W-L-M-N-T
6	Y-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
7	Y-A-E-G-T-F-T-S-D-V-S-I-Y-L-E-G-Q-A-A-K-E-F-I-A-W-L-V-K-G-R-NH2
8	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-E-E-R-A-A-Pip-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
9	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-E-E-R-A-A-(R)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
10	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-E-E-R-A-A-(S)MeOrn-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
11	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-E-E-R-A-A-(S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
12	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-K(γ E-x70)-D-E-Q-R-A-(S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
13	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x70)-D-E-Q-R-A-(R)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-S-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
14	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x70)-D-E-R-A-A-(S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
15	Y-Aib-Q-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x70)-D-E-Q-R-A-(S)MeOrn-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-

	NH2
16	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-K(γ E-x53)-E-E-R-A-A-(S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-A-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2
17	Y-Aib-E-G-T-F-T-S-D-L-S-I-Q-L-E-E-R-A-A-(S)MeLys-E-F-I-E-W-L-K-N-T-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH2

102683-序列表

<110> Sanofi
<120> 二重GLP1/GIP或三重GLP1/GIP/昇糖素促效劑
<130> DE2012/179
<150> EP12306647.4
<151> 2012-12-21

<160> 17

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 39
<212> PRT
<213> 美國毒蜥(Heloderma suspectum)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 1

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 2
<211> 30
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 2

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

102683-序列表

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 3
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> N6經(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基衍化之Lys

<400> 3

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 4
<211> 42
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 4

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 5
<211> 29
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 5

102683-序列表

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 6
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 6

Tyr Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 7
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 7

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ile Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

102683-序列表

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 8
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> N6經(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基衍化之Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa為4-胺基哌啶-4-羧酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 8

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 9
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

102683-序列表

<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> N6經(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基衍化之Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> (R)- α -甲基離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 9

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 10
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> N6經(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基衍化之Lys

102683-序列表

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa為(S)- α -甲基鳥胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 10

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 11
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> N6經(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基衍化之Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> (S)- α -甲基離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 11

102683-序列表

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 12
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> N6經(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基衍化之Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> (S)- α -甲基離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 12

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Asp Glu
1 5 10 15

Gln Arg Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ser Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

102683-序列表

<210> 13
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> N6經(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基衍化之Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> (R)- α -甲基離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 13

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

<210> 14
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES

102683-序列表

<222> (2)..(2)
<223> 2-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> N6經(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基衍化之Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> (S)- α -甲基離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 14

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 15
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> N6經(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基衍化之Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa為(S)- α -甲基鳥胺酸

102683-序列表

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 15

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Asp Glu
1 5 10 15

Gln Arg Ala Xaa Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 16
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> N6經(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基衍化之Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> (S)- α -甲基離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 16

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Lys Glu Glu
1 5 10 15



102683-序列表

Arg Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 17
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> (S)- α -甲基離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化C-末端

<400> 17

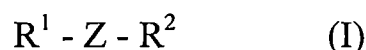
Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

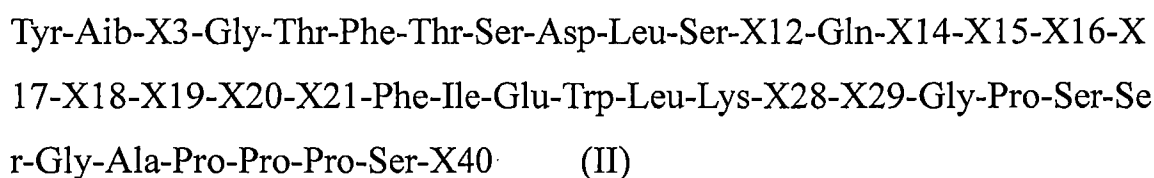
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

申請專利範圍

1. 一種如式(I)之肽化合物，



其中 Z 為如式(II)之肽部份基團



X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、Glu 與 His，

X12 代表選自下列之胺基酸殘基：Ile 與 Lys，

X14 代表具有帶-NH₂基團之側鏈之胺基酸殘基，其中該-NH₂側鏈基團係經-C(O)-R⁵官能化，其中 R⁵可為包含至多 50 或至多 100 個碳原子與可視需要選自：鹵素、N、O、S 與/或 P 之雜原子之部份基團，

X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X16 代表選自下列之胺基酸殘基：Ser、Lys、Glu 與 Gln，

X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg、Lys、Glu、Gln、Leu、Aib、Tyr 與 Ala，

X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Arg、Aib、Leu 與 Tyr，

X19 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala、Val 與 Aib，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Pip、(S)MeLys、(R)MeLys 與 (S)MeOrn，

X21 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp、Glu 與 Leu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Ala、Aib 與 Ser，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly、Thr、Aib、D-Ala 與 Ala，

X40 為不存在或代表 Lys，

R¹ 代表 NH₂，

R² 代表肽化合物之 C-末端基團，且係選自：OH 與 NH₂，或其鹽或溶合物。

2. 根據請求項 1 之化合物，其中

X14 代表帶有官能化-NH₂ 側鏈基團之胺基酸殘基，如：官能化 Lys、Orn、Dab 或 Dap，其中-NH₂ 側鏈基團上至少一個 H 原子被-C(O)-R⁵ 置換，其係選自：

(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-、4-{3-[(R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基-十三碳烷基)-色滿-6-基氧羰基]-丙醯基胺基}-丁醯基-、4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、4-((Z)-十八碳-9-烯醯基胺基)-丁醯基-、6-[(4,4-二苯基-環己基氧)-羥基-磷醯基氧]-己醯基-、十六碳烷醯基-、(S)-4-羧基-4-(15-羧基-十五碳烷醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-羧基-2,3,4,5-四羥基-戊醯基胺基)-丙醯基胺基]-丙醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-{3-[(R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基-十三碳烷基)-色滿-6-基氧羰基]-丙醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-羧基-2,3,4,5-四羥基-戊醯基胺基)-己醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((2S,3R,4S,5R)-5-羧基-2,3,4,5-四羥基-戊醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-十四碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-(11-苯甲基氧羰基-十一碳烷醯基胺基)-4-羧基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羥基-己基胺甲醯基)-十一碳烷醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((Z)-十八碳-9-烯醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-(4-十二碳烷基氧-苯甲醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-二十一碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-二十二碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((Z)-十九碳-10-烯醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-(4-癸基氧-苯甲醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[(4'-辛基氧-聯苯基-4-羰基)-胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-(12-苯基-十二碳烷醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-二十碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基-、3-(3-十八碳烷醯基胺基-丙醯基胺基)-丙醯基-、3-(3-十六碳烷醯基胺基-丙醯基胺基)-丙醯基-、3-十六碳烷醯基胺基-丙醯基-、(S)-4-羧基

-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12- 三 羥 基
-8,10,13-三甲基-十六氫-環戊并[a]菲-17-基)-戊醯基胺基]-丁醯基-、
(S)-4-羧基-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-羥基-10,13-二甲
基-十六氫-環戊并[a]菲-17-基)-戊醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基
-4-((9S,10R)-9,10,16-三羥基-十六碳烷醯基胺基)-丁醯基-、十四碳烷醯
基-、11-羧基-十一碳烷醯基-、11-苯甲基氧羰基-十一碳烷醯基-、(S)-4-
羧基-4-((S)-4-羧基-4-十四碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基-、6-[羥基
-(萘-2-基氧)-磷醯基氧]-己醯基-、6-[羥基-(5-苯基-戊基氧)-磷醯基氧]-
己醯基-、4-(萘-2-磺醯基胺基)-4-側氧基-丁醯基-、4-(聯苯基-4-磺醯基
胺基)-4-側氧基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基
-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基
胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁
醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-
羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-
乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-2-[(S)-4-羧基
-2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基
胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁
醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-
羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-
乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基
-4-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙
氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基
-4-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙
氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-2-[(S)-4-羧基
-2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基
胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基
-2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙
氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基-、2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基
-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-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-、2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-十七碳

烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-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-、2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(16-1H-四唑-5-基-十六碳烷醯基胺基)-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-、2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(16-羧基-十六碳烷醯基胺基)-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-、(S)-4-羧基-4-{(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基-苯氧基)-癸醯基胺基]-丁醯基胺基]-乙氧基)-乙氧基]-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-{(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(7-羧基-庚醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-{(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(11-羧基-十一碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-{(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(13-羧基-十三碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基]-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-{(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(15-羧基-十五碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基-、與(S)-4-羧基-4-{(S)-4-羧基-4-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九碳烷醯基胺基)-丁醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-乙氧基}-乙氧基)-乙醯基胺基]-丁醯基胺基}-丁醯基-、

X40 為不存在或代表 Lys。

3. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，其中

X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：
(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-、十六碳烷醯基-、(S)-4-羧

基-4-二十一碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基胺基)-丁醯基-、3-(3-十八碳烷醯基胺基-丙醯基胺基)-丙醯基-。

4. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，
其中 X14 為經 C(O)-R⁵ 官能化之 Lys，其係選自下列各物所組成群中：
(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基(γ E-x53)與(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基(γ E-x70)。
5. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，
其中 R² 為 NH₂。
6. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，
其中肽化合物相較於天然 GIP 對 GIP 受體之相對活性為至少 0.04%。
7. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，其中肽化合物相較於 GLP-1(7-36) 對 GLP-1 受體之相對活性為至少 0.07%。
8. 根據請求項 6 之化合物，其中該肽化合物進一步相較於天然昇糖素對昇糖素受體之相對活性為至少 0.1%。
9. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，
其中
X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：
(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-、(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-。
10. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，
其中
X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln、His 與 Glu，
X12 代表選自下列之胺基酸殘基：Ile 與 Lys，
X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經選自下列之一基團官能化：
(S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-與(S)-4-羧基-4-十八碳烷醯基胺基-丁醯基-，
X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Glu 與 Asp，
X16 代表 Glu，
X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg 與 Gln，

- X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala 與 Arg，
 X19 代表 Ala，
 X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Pip、(S)MeLys、(R)MeLys 與 (S)MeOrn，
 X21 代表 Glu，
 X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Ser 與 Ala，
 X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly 與 Thr，
 X40 不存在。
11. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，
 其中 X19 代表 Ala。
 12. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，
 其中
 X16 代表 Glu，
 X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Pip、(S)MeLys、(R)MeLys 與 (S)MeOrn。
 13. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，
 其中
 X28 代表 Ala，
 X29 代表 Gly。
 14. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，
 其中
 X28 代表 Asn，
 X29 代表 Thr。
 15. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，其中
 X3 代表選自下列之胺基酸殘基：Gln 與 Glu，
 X12 代表選自下列之胺基酸殘基：Ile 與 Lys，
 X14 代表 Lys，其中該-NH₂ 側鏈基團係經-C(O)-R⁵ 官能化，其係選自：
 (S)-4-羧基-4-十六碳烷醯基胺基-丁醯基-(γE-x53)與(S)-4-羧基-4-十八碳
 烷醯基胺基-丁醯基-(γE-x70)，
 X15 代表選自下列之胺基酸殘基：Asp 與 Glu，

X16 代表 Glu，

X17 代表選自下列之胺基酸殘基：Arg 與 Gln，

X18 代表選自下列之胺基酸殘基：Ala 與 Arg，

X19 代表 Ala，

X20 代表選自下列之胺基酸殘基：Pip、(S)-MeLys、(R)-MeLys、與 (S)-MeOrn，

X21 代表 Glu，

X28 代表選自下列之胺基酸殘基：Asn、Ala 與 Ser，

X29 代表選自下列之胺基酸殘基：Gly 與 Thr，

X40 不存在。

16. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，其係選自 SEQ ID NO：8 至 16 之化合物或其鹽或溶合物。
17. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，其係選自 SEQ ID NO：8 至 13 與 15 之化合物或其鹽或溶合物。
18. 根據請求項 1 至 2 中任一項之化合物，其係用於醫學，特定言之人類醫學。
19. 根據請求項 18 所使用之化合物，其係做為活性劑，與至少一種醫藥上可接受之載劑一起含於醫藥組成物中。
20. 根據請求項 18 所使用之化合物，其係共同使用至少另一種醫療活性劑，其中該另一種醫療活性劑係選自下列：胰島素與胰島素衍生物、GLP-1、GLP-1 類似物與 GLP-1 受體促效劑、聚合物結合之 GLP-1 與 GLP-1 類似物、二重 GLP1/昇糖素促效劑、PYY3-36 或其類似物、胰臟多肽或其類似物、昇糖素受體促效劑、GIP 受體促效劑或拮抗劑、飢餓素(ghrelin)拮抗劑或反促效劑、賽寧(xenin)與其類似物、DDP-IV 抑制劑、SGLT2 抑制劑、二重 SGLT2 / SGLT1 抑制劑、雙胍類、噻唑啉二酮類、二重 PPAR 促效劑、磺醯脲類、美格列奈類(Meglitinides)、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、胰澱素(Amylin)與胰澱素類似物、GPR119 促效劑、GPR40 促效劑、GPR120 促效劑、GPR142 促效劑、全身性或低吸收性 TGR5 促效劑、塞克洛瑟(Cycloset)、11- β -HSD 之抑制劑、葡萄糖激酶之活化劑、DGAT 之抑制劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1 之抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酶

之抑制劑、果糖-1,6-雙磷酸酶之抑制劑、肝糖磷酸化酶之抑制劑、磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶之抑制劑、肝糖合成酶激酶之抑制劑、丙酮酸脫氫酶激酶之抑制劑、 α 2-拮抗劑、CCR-2 拮抗劑、葡萄糖轉運體-4 之調控劑、體抑素(Somatostatin)受體 3 促效劑、HMG-CoA-還原酶抑制劑、纖維酸衍生物類、菸鹼酸及其衍生物、菸鹼酸受體 1 促效劑、PPAR-(α 、 γ 或 α/γ)促效劑或調控劑、PPAR- δ 促效劑、ACAT 抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、膽酸結合性物質、IBAT 抑制劑、MTP 抑制劑、PCSK9 之調控劑、藉由肝臟選擇性甲狀腺激素受體 β 促效劑之 LDL 受體向上調節劑、提高 HDL 之化合物、脂質代謝作用調控劑、PLA2 抑制劑、ApoA-I 加強劑、甲狀腺激素受體促效劑、膽固醇合成抑制劑、 ω -3 脂肪酸與其衍生物、治療肥胖症之活性物質，如：諾美婷(Sibutramine)、特索芬辛(Tesofensine)、羅氏鮮(Orlistat)、CB-1 受體拮抗劑、MCH-1 拮抗劑、MC4 受體促效劑與部份促效劑、NPY5 或 NPY2 拮抗劑、NPY7 促效劑、 β -3-促效劑、瘦體素或瘦體素擬似劑、5HT2c 受體之促效劑、或下列組合：丁胺苯丙酮(bupropione)/納曲酮(naltrexone)(CONTRAVE)、丁胺苯丙酮(bupropione)/唑尼沙胺(zonisamide)(EMPATIC)、丁胺苯丙酮(bupropione)/芬他命(phentermine)或普蘭林肽(pramlintide)/美曲普汀(metreleptin)、QNEXA(芬他命(phentermine)+托吡酯(topiramate))、脂酶抑制劑、血管新生抑制劑、H3 拮抗劑、AgRP 抑制劑、三重單胺吸收抑制劑(正腎上腺素與乙醯膽鹼)、MetAP2 抑制劑、鈣通道阻斷劑(治定贊(diltiazem))之鼻用調配物、對抗產生纖維母細胞生長因子受體 4 之反義物、靶向抗增殖蛋白(prohibitin)肽-1、影響高血壓、慢性心臟衰竭或動脈粥樣硬化之藥物，如：血管收縮素 II 受體拮抗劑、ACE 抑制劑、ECE 抑制劑、利尿劑、 β -阻斷劑、鈣拮抗劑、中樞作用性降血壓藥、 α -2 腎上腺素激導性受體之拮抗劑、中性內切肽酶之抑制劑及血小板凝集抑制劑。

21. 根據請求項 18 所使用之化合物，其共同使用至少另一種醫療活性劑，其中該另一種醫療活性劑特定言之係 GLP-1 促效劑與/或胰島素或胰島素類似物與/或胃腸肽。

22. 根據請求項 18 所使用之化合物，其係用於治療或預防高血糖症、第 2 型糖尿病、葡萄糖失耐症、第 1 型糖尿病、肥胖症、代謝症候群與神經退化性病變，特定言之用於延緩或預防第 2 型糖尿病疾病惡化、治療代謝症候群、治療肥胖症或預防體重過重、降低食物攝取、增加能量消耗、降低體重、延緩葡萄糖失耐症(IGT)惡化成第 2 型糖尿病；延緩第 2 型糖尿病惡化成胰島素依存型糖尿病；調整食慾；誘發飽足感；預防成功減重後體重復增；治療與體重過重或肥胖相關之疾病或狀態；治療暴食症；治療狂食症；治療動脈粥樣硬化、高血壓、IGT、異常血脂症、冠狀心臟疾病、肝臟脂肪變性、治療 β -阻斷劑中毒、用於抑制胃腸道蠕動、適用於胃腸道利用如：X-光、CT-與 NMR-掃描之技術之相關研究。
23. 根據請求項 18 所使用之化合物，其係用於治療或預防高血糖症、第 2 型糖尿病、肥胖症與代謝症候群或降低體重。

圖式

圖 1

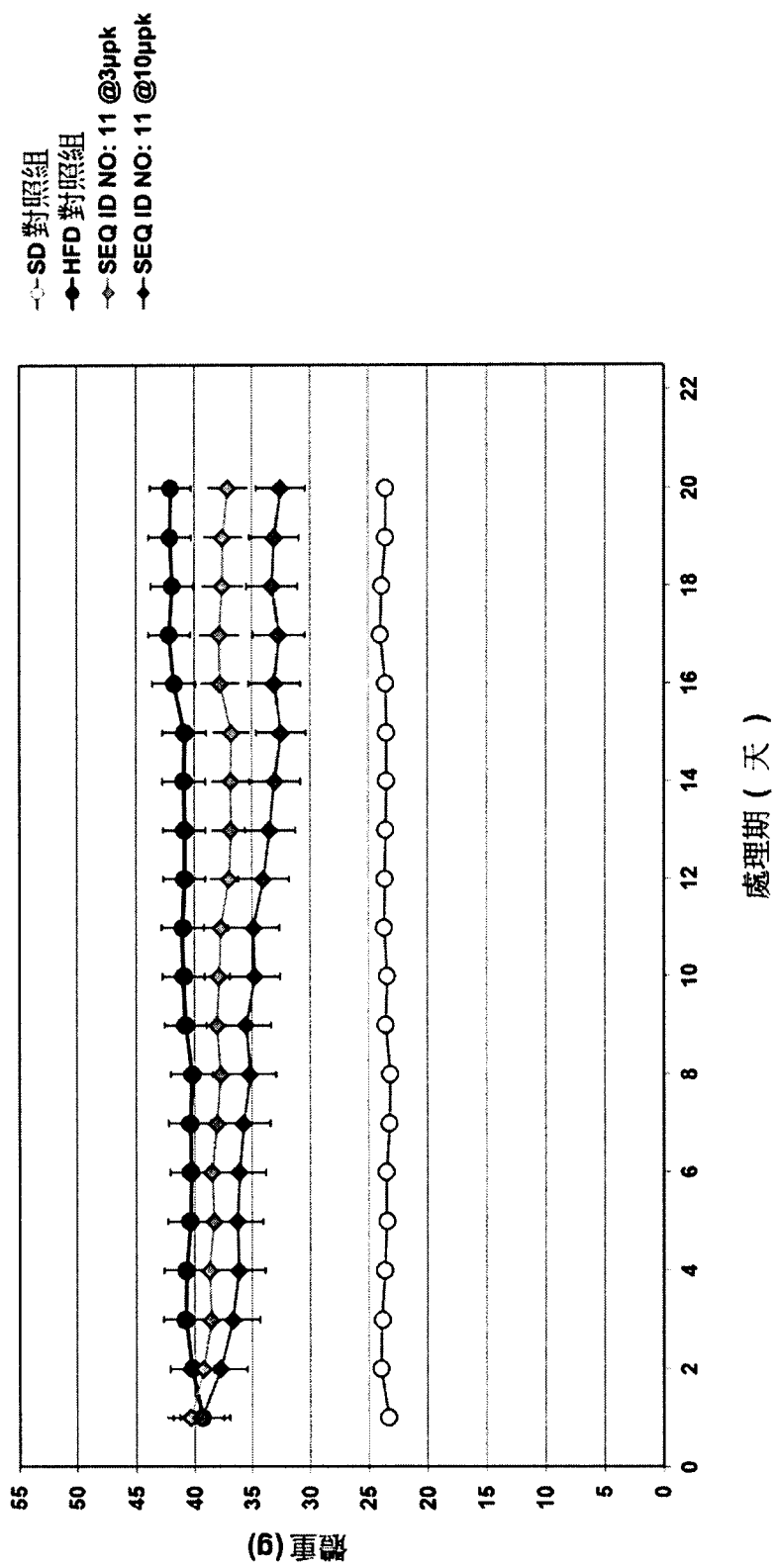


圖 2

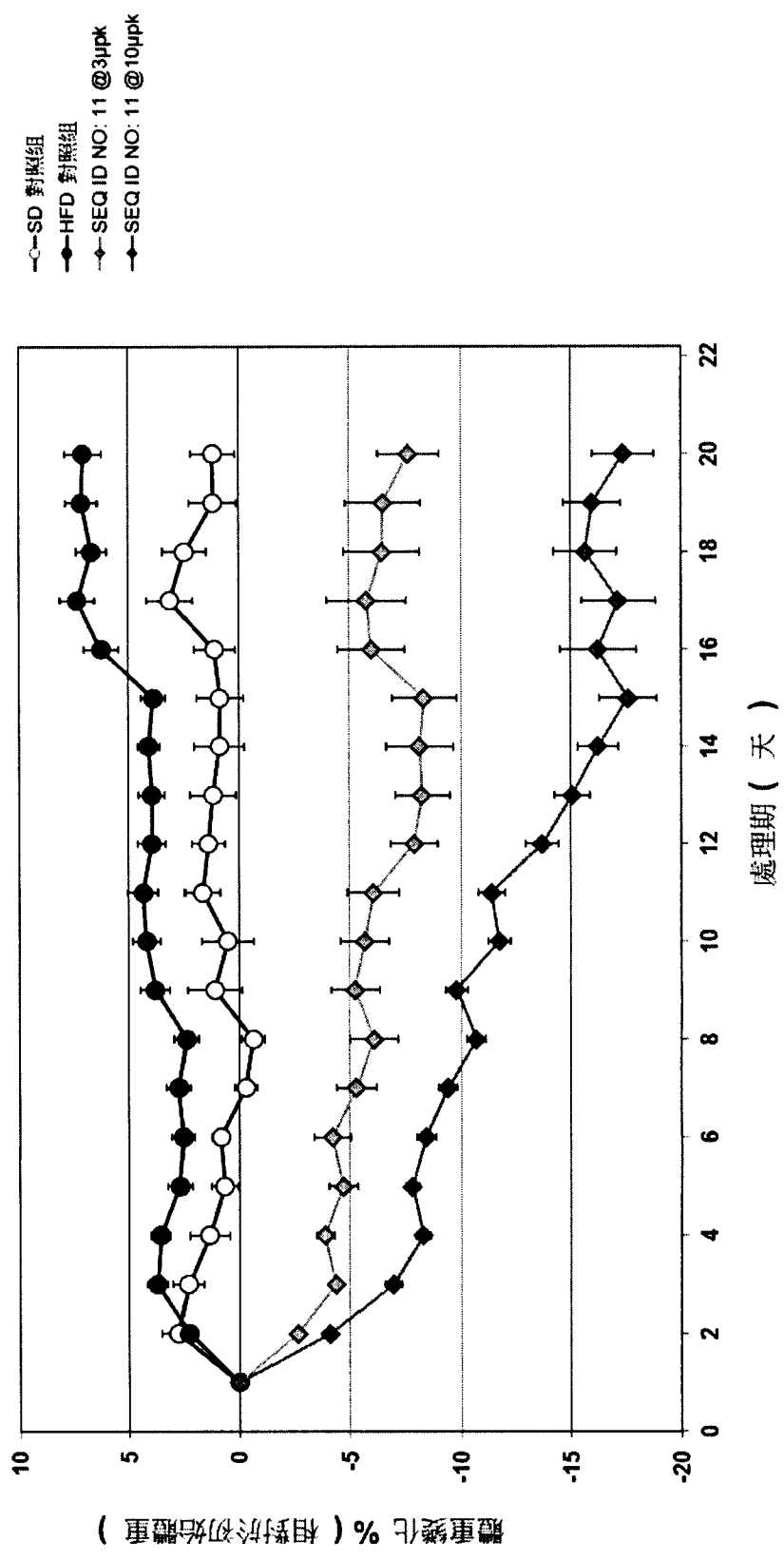


图 3

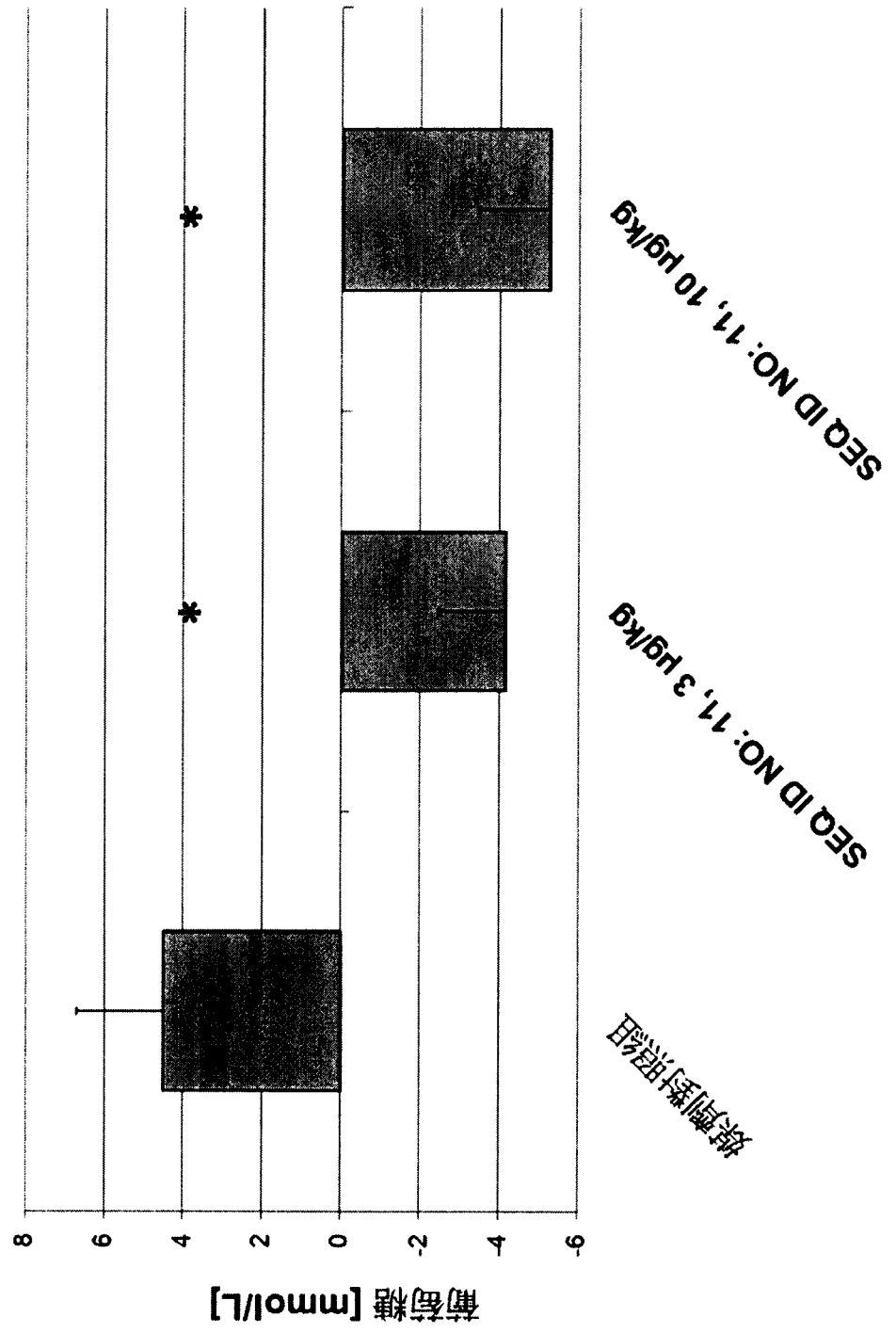


圖 4

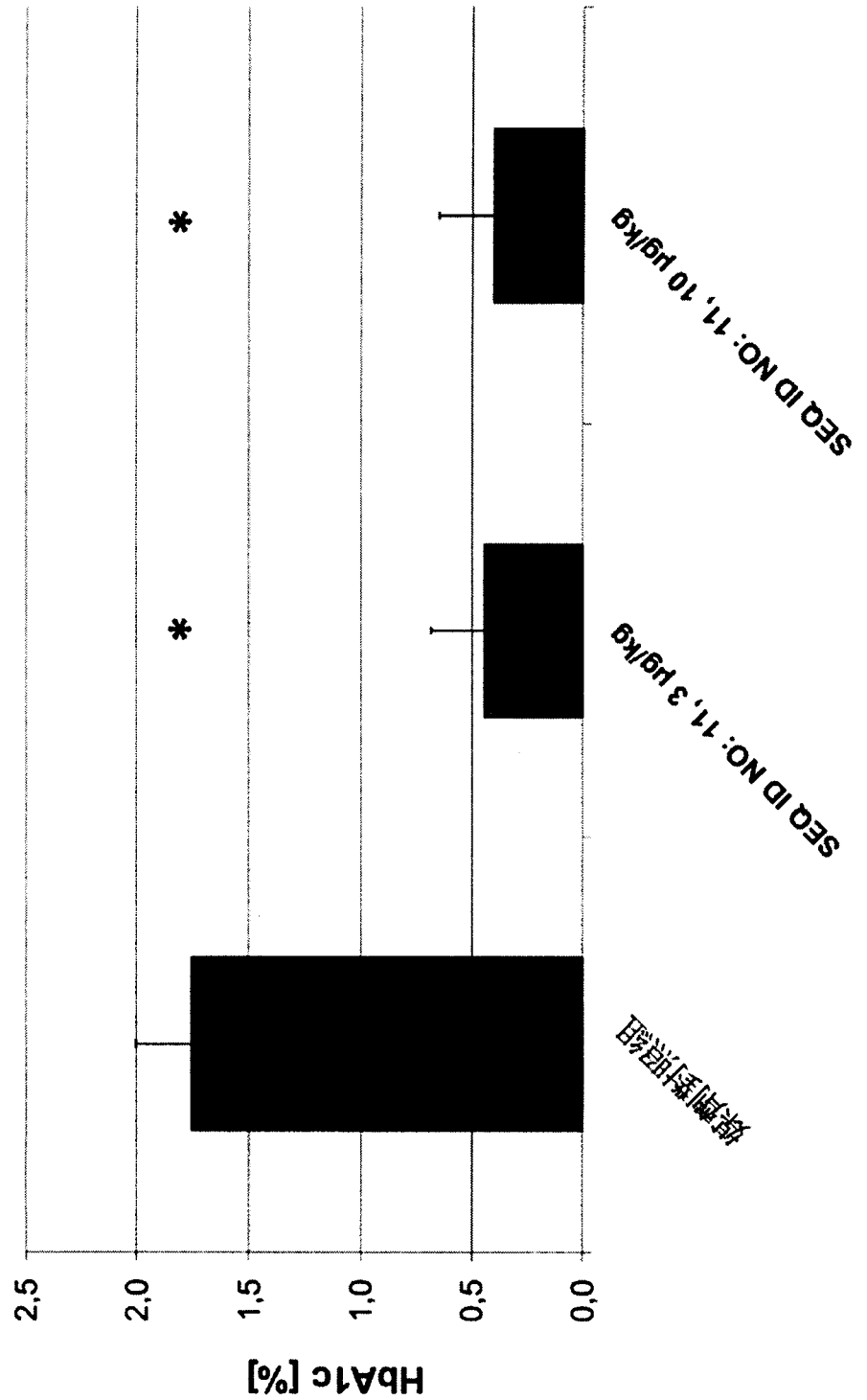


圖 5

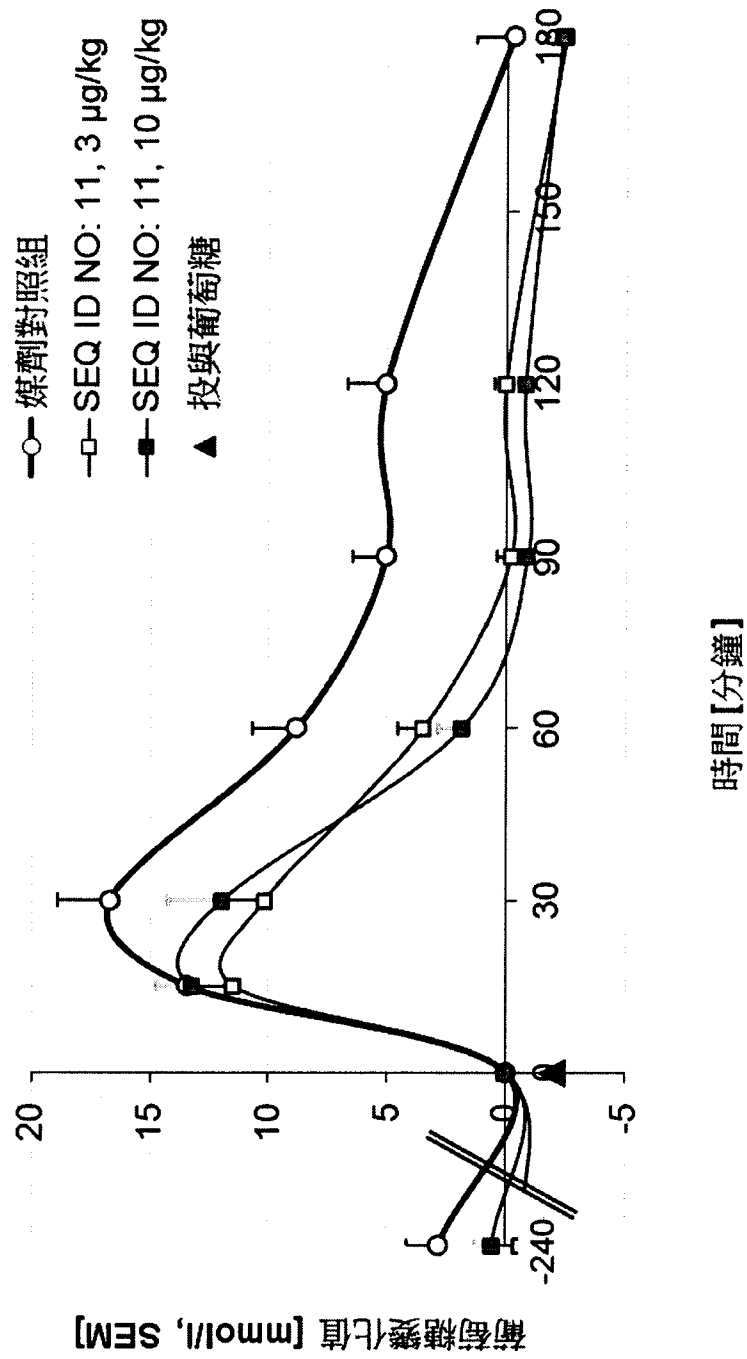


圖 6

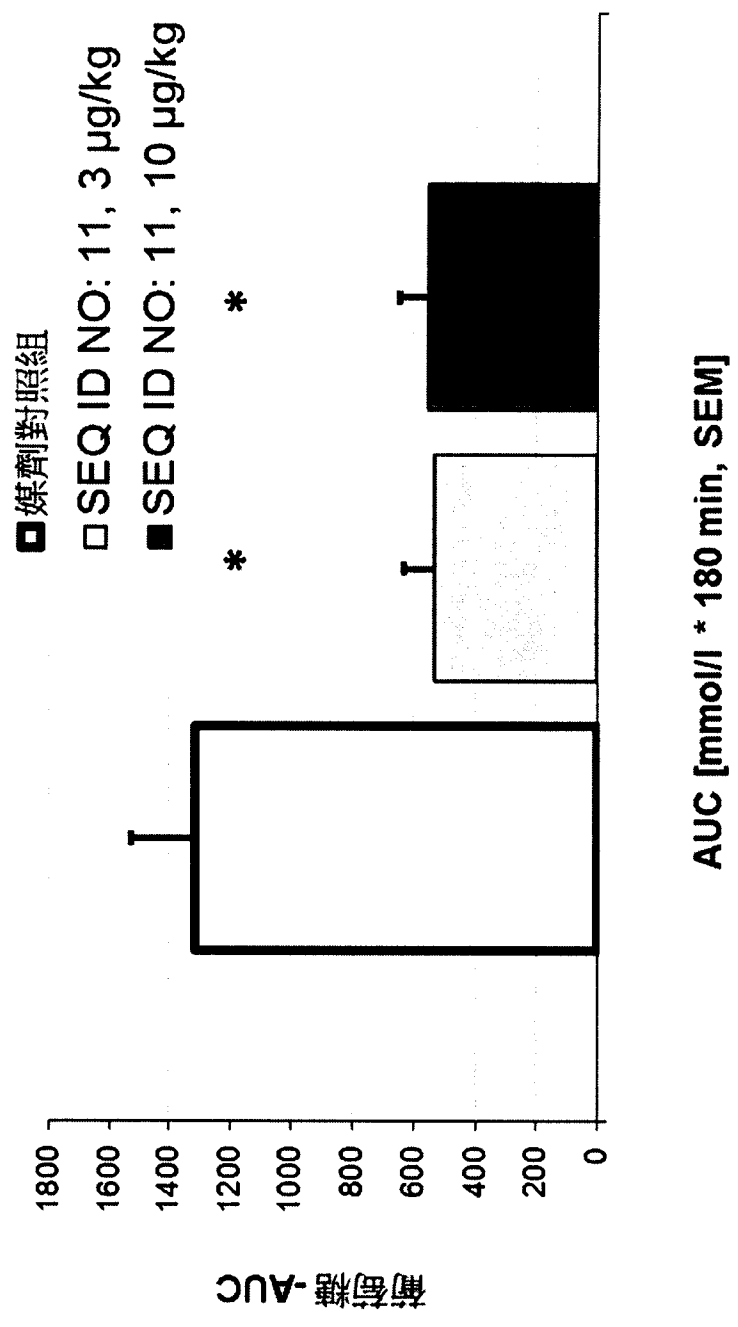


圖 7

