



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0018410
(43) 공개일자 2013년02월21일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07K 14/605 (2006.01) A61K 38/26 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7027952</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년03월28일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년10월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/054714</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/117416 국제공개일자 2011년09월29일</p> <p>(30) 우선권주장 10157901.9 2010년03월26일 유럽특허청(EPO)(EP) 61/319,994 2010년04월01일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인 노보 노르디스크 에이/에스 덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레</p> <p>(72) 발명자 라우 제스퍼 에프. 덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레 노보 노르디스크 에이/에스 내 크루스 토마스 덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레 노보 노르디스크 에이/에스 내 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 송봉식, 정삼영</p> |
|---|---|

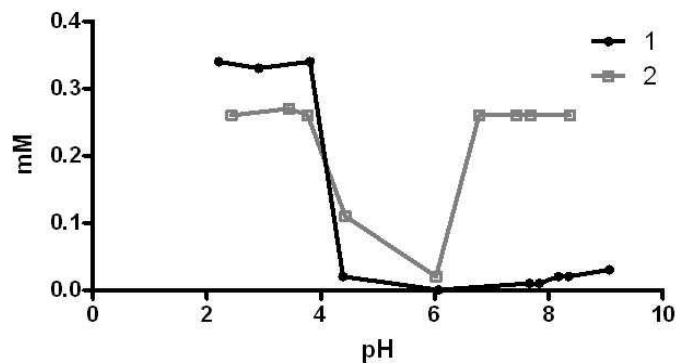
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 새로운 글루카곤 유사체

(57) 요약

본 발명은 용액에서의 개선된 물리적 안정성 및 중성 pH에서의 개선된 용해도를 갖는 새로운 펩티드 화합물, 치료에서 화합물의 사용, 그것이 필요한 환자에게 화합물의 투여를 포함하는 치료 방법, 그리고 약물의 제조에서 화합물의 사용에 관한 것이다. 본 발명 화합물은 고혈당증, 당뇨병 및 비만과 관련된 다양한 질환 또는 상태뿐만 아니라, 고혈당증, 당뇨병 및 비만의 치료와의 관계에 특히 흥미가 있다.

대표도 - 도1



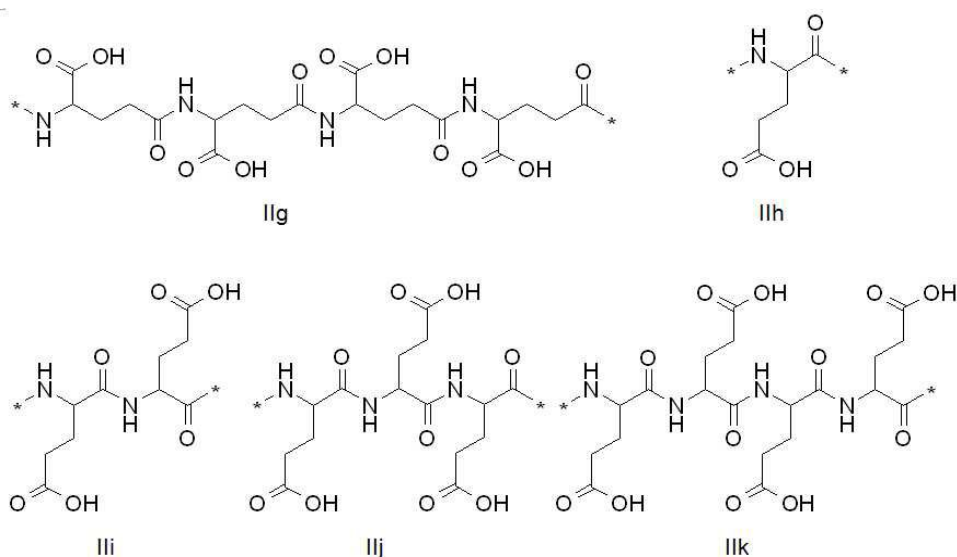
(72) 발명자

린데로트 라즈

덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레 노보
노르디스크 에이/에스 내

토게센 헨닝

덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레 노보
노르디스크 에이/에스 내

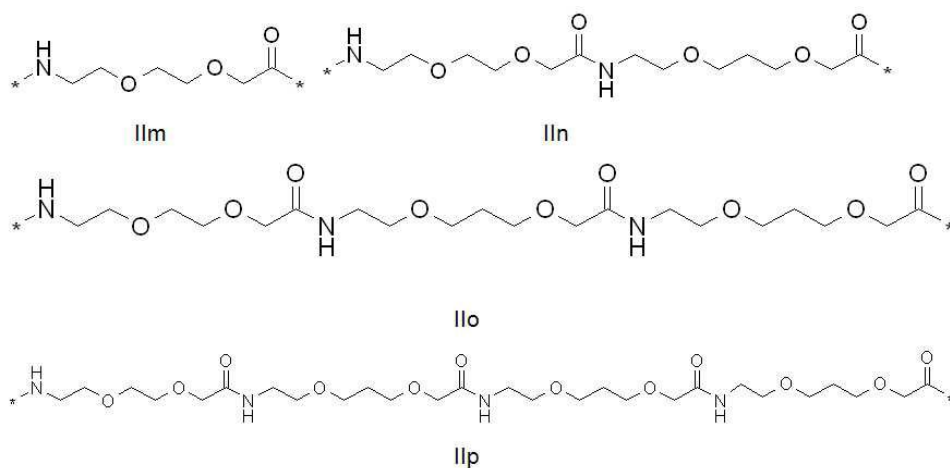


여기서 각 아미노산 부분은 독립적으로 입체화학 *L* 또는 *D*를 갖고;

여기서 Z_2 는 *로 표시된 탄소 원자를 통해 *로 표시된 Z_3 의 질소에 연결되고;

Z_3 가 부재인 경우, Z_2 는 *로 표시된 탄소 원자를 통해 *로 표시된 Z_4 의 질소에 연결되고, Z_3 및 Z_4 가 부재인 경우, Z_2 는 *로 표시된 탄소를 통해 글루카곤 펩티드의 리신의 엡실론 질소 또는 오르니틴의 델타 질소에 연결되고,

Z_3 는 부재이거나 식 IIIm, IIIn, IIo 또는 IIp 중 하나에 따른 구조를 나타내고;

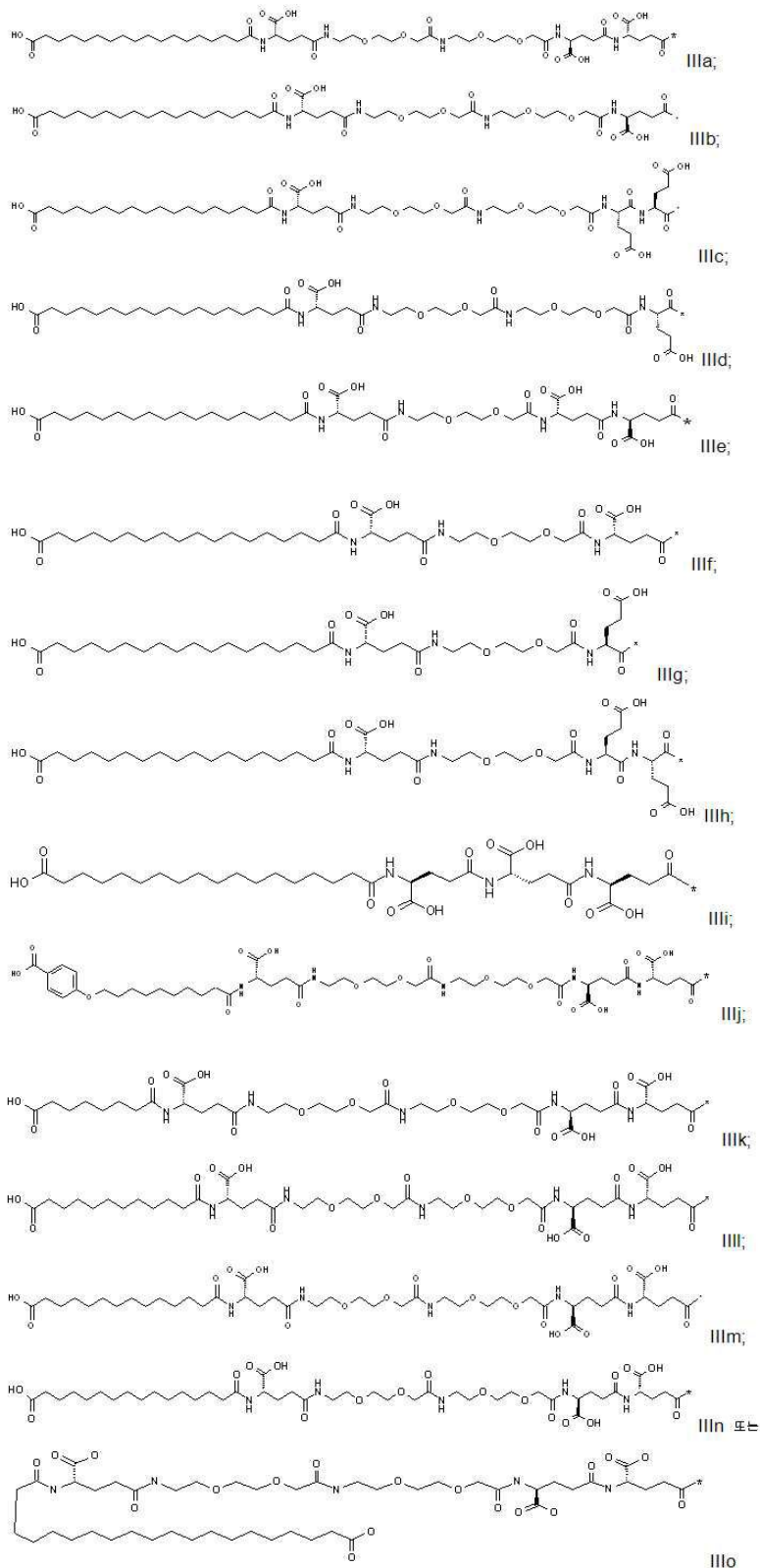


Z_3 는 기호 *를 갖는 Z_3 의 탄소를 통해 기호 *를 갖는 Z_4 의 질소에 연결되고, Z_4 가 부재인 경우, Z_3 는 기호 *를 갖는 탄소를 통해 글루카곤 펩티드의 리신의 엡실론 질소 또는 오르니틴의 델타 질소에 연결되고,

Z_4 는 부재이거나 식 IIId, IIe, IIIf, IIg, IIh, IIi, IIj 또는 IIk 중 하나에 따른 구조를 나타내고; 여기서 각 아미노산 부분은 독립적으로 *L* 또는 *D*이고, 여기서 Z_4 는 기호 *를 갖는 탄소를 통해 글루카곤 펩티드의 리신의 엡실론 질소 또는 오르니틴의 델타 질소에 연결되는 것을 특징으로 하는 글루카곤 펩티드.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치환기는 식 IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIG, IIIh, IIIi, IIIj, IIIk, IIIl, IIIm, IIIn 또는 IIIo 중 하나에 따른 구조를 나타내는 것을 특징으로 하는 글루카곤 펩티드:



청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X_{12} , X_{16} , X_{20} , X_{24} , X_{25} , X_{28} , X_{29} 및/또는 X_{30} 의 아미노산 위치 중 1개 이상에 있는 것을 특징으로 하는 글루카곤 펩티드.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X_{16} , X_{24} 및/또는 X_{28} 의

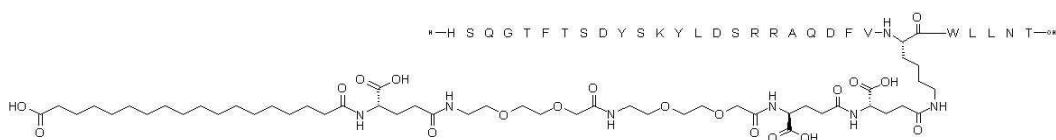
아미노산 위치 중 1개 이상에 있는 것을 특징으로 하는 글루카곤 펩티드.

청구항 7

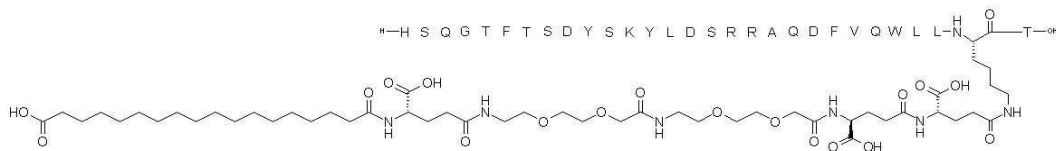
제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X₂₄의 아미노산 위치에 있는 것을 특징으로 하는 글루카곤 펩티드.

청구항 8

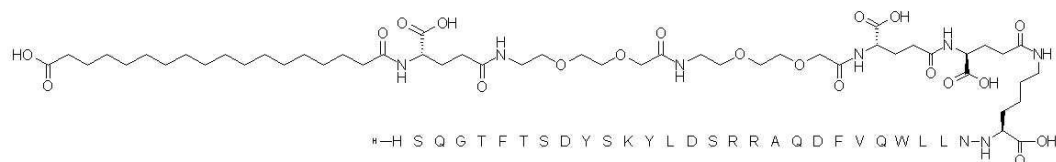
제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 글루카곤 펩티드:

$$N^{\varepsilon^{24}} - ([(4S)\text{-}5\text{-히드록시-4-} [[(4S)\text{-}5\text{-히드록시-4-} [[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[[2\text{-}[2\text{-}[[(4S)\text{-}5\text{-히드록시-4-} [(18\text{-히드록시-} \\ 18\text{-옥소옥타데카노일)]아미노}] - 5\text{-옥소펜타노일)]아미노}] 에톡시] 에톡시] 아세틸]아미노] 에톡시] 에톡시] 아세틸]아미노 \\ 노] - 5\text{-옥소펜타노일)]아미노] - 5\text{-옥소펜타노일}]) [Lys^{24}, Leu^{27}] \text{글루카곤}$$


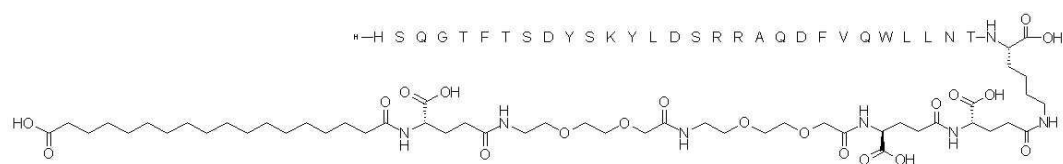
$N^{\epsilon 28} - ([(4S) - 5\text{-히드록시-4-} [[(4S) - 5\text{-히드록시-4-} [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(4S) - 5\text{-히드록시-4-} [(18\text{-히드록시-18-옥소옥타데카노일})\text{아미노}] - 5\text{-옥소펜타노일})\text{아미노}] 에톡시 } 에톡시] 아세틸 } 아미노] 에톡시 } 에톡시] 아세틸 } 아미노] - 5\text{-옥소펜타노일})\text{아미노}] - 5\text{-옥소펜타노일})) [Leu^{27}, Lys^{28}] \text{ 글루카곤}$



$N^{\varepsilon 29} - ([(4S) - 5\text{-히드록시-4-} [[(4S) - 5\text{-히드록시-4-} [[2 - [2 - [2 - [[2 - [2 - [[(4S) - 5\text{-히드록시-4-} [(18\text{-히드록시-} 18\text{-옥소옥타데카노일)아미노}] - 5\text{-옥소펜타노일)아미노}] 에톡시}] 에톡시}] 아세틸)아미노] 에톡시}] 에톡시}] 아세틸)아미노] - 5\text{-옥소펜타노일)아미노}] - 5\text{-옥소펜타닐}) [Leu^{27}, Lys^{29}] \text{ 글루카곤}$

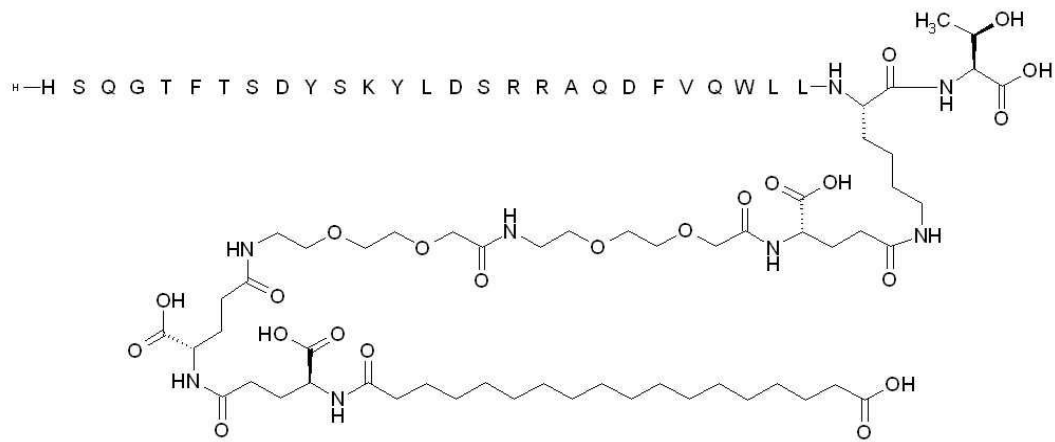


N^a-([Leu²⁷]글루카곤일) N^e-([(4S)-5-히드록시-4-[(4S)-5-히드록시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]-5-옥소펜타노일)) 리신

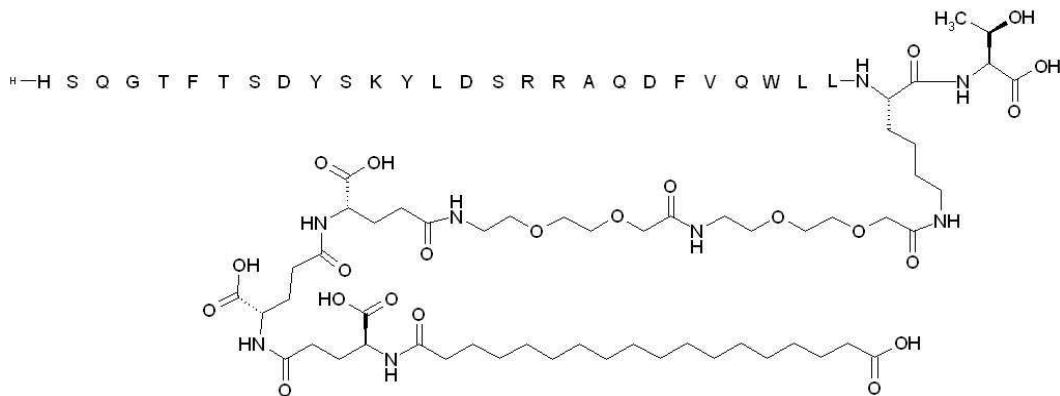


N^ε 28-[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시 헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부

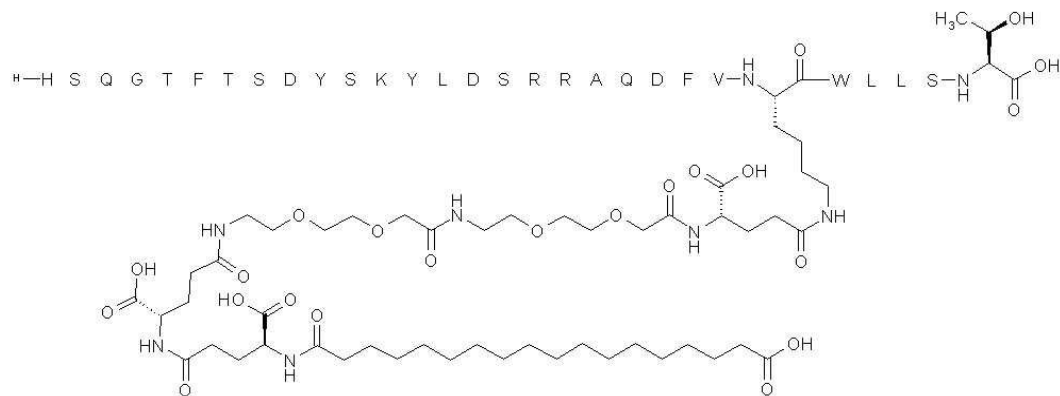
타노일]-[Leu²⁷,Lys²⁸]-글루카곤



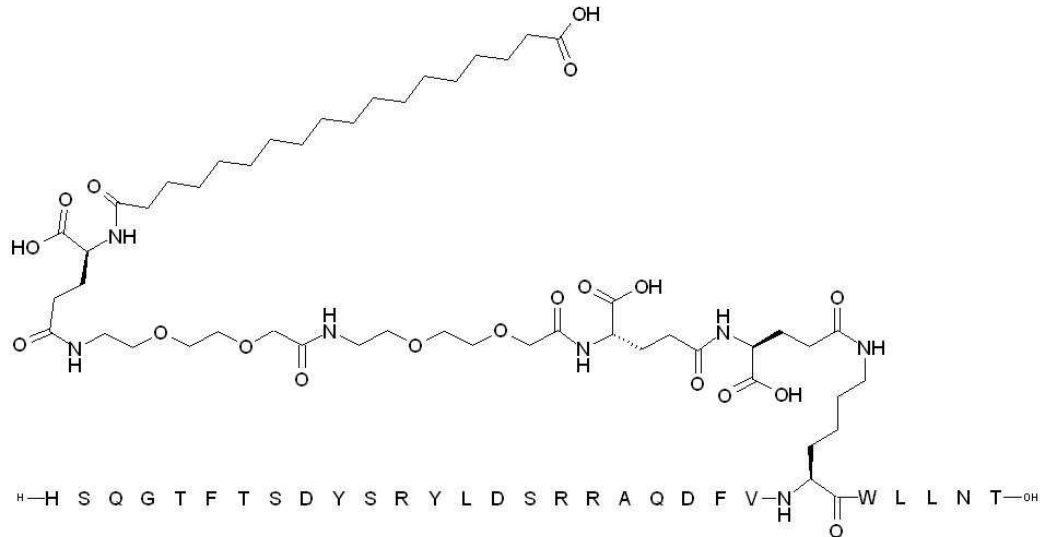
N^{ε28}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Leu²⁷,Lys²⁸]-글루카곤



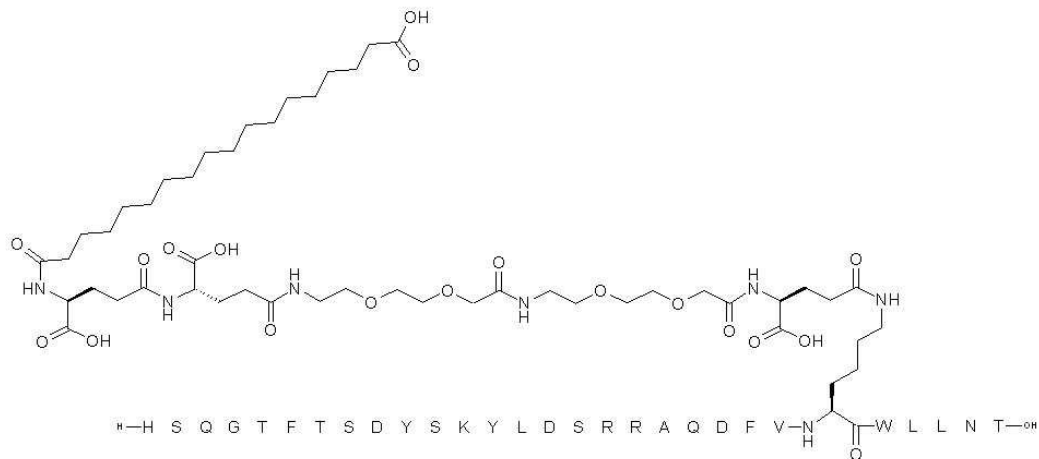
N^{ε24}-[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷,Ser²⁸]-글루카곤



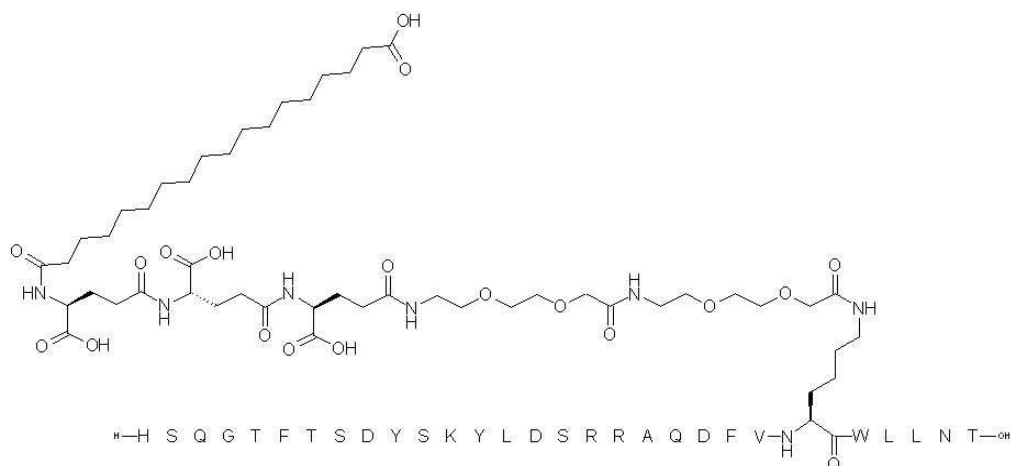
N^{ε24}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Lys²⁴,Leu²⁷,Ser²⁸]-글루카곤



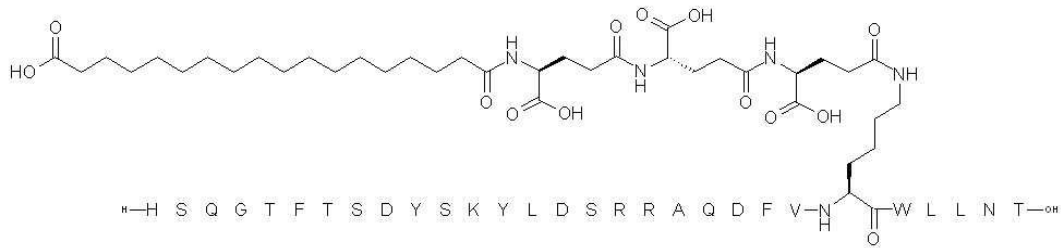
N^ε²⁴-[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



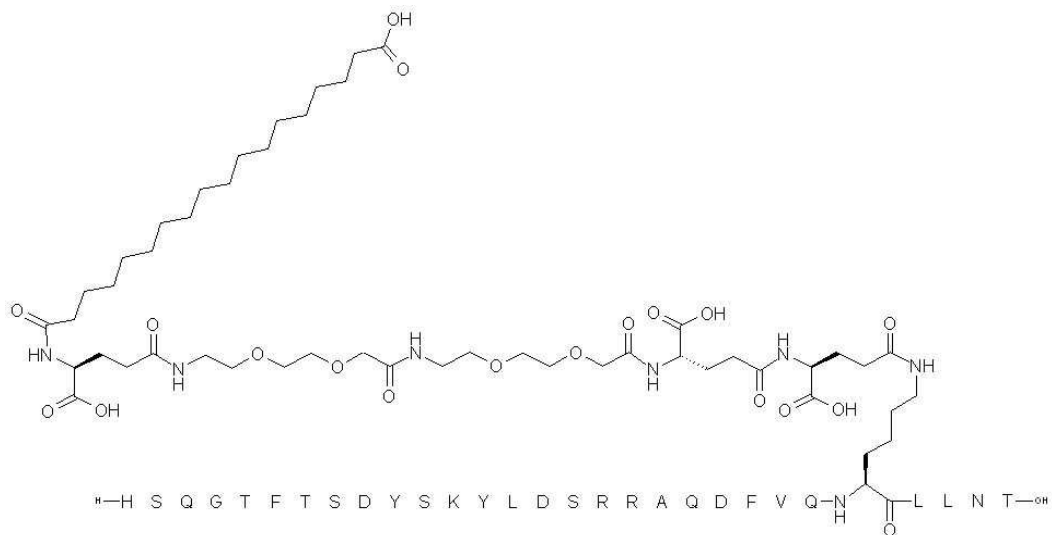
N^ε²⁴-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



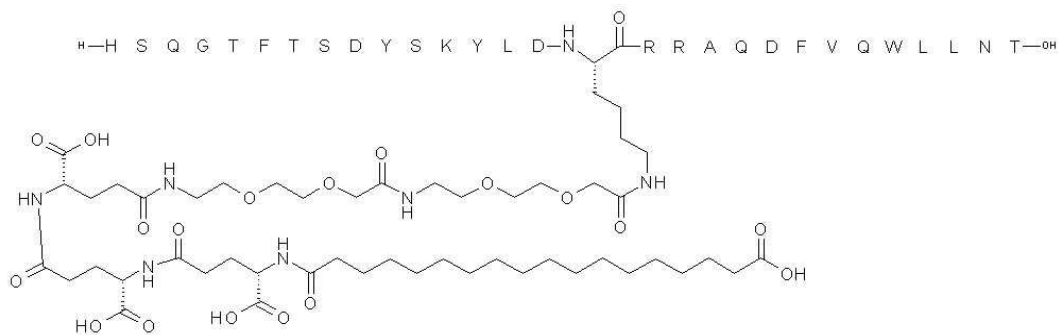
N^ε24-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



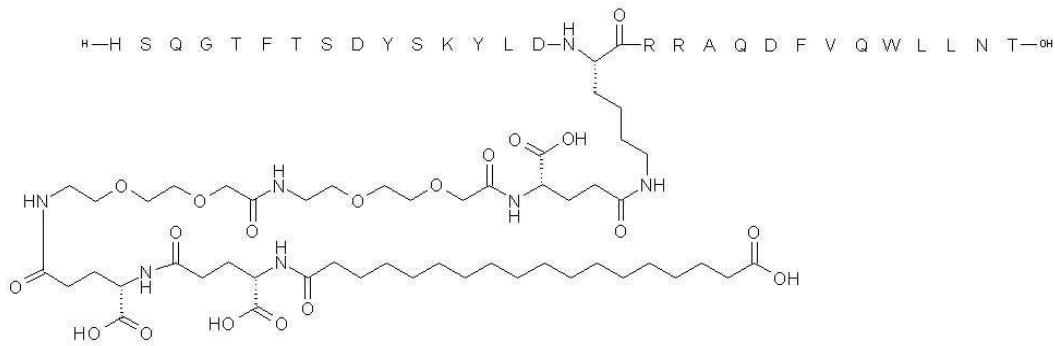
N^ε25-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁵,Leu²⁷]-글루카곤



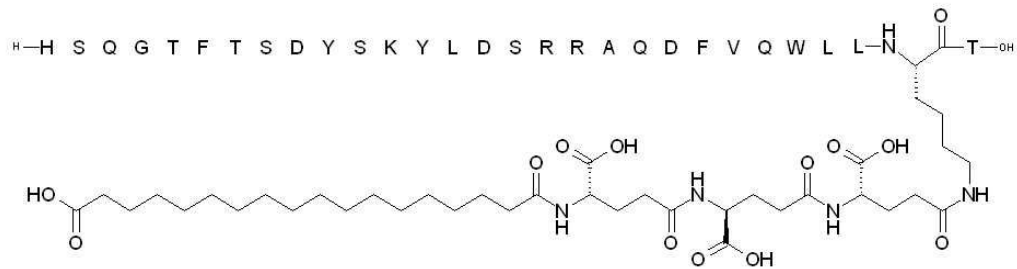
N^ε16-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Lys¹⁶,Leu²⁷]-글루카곤



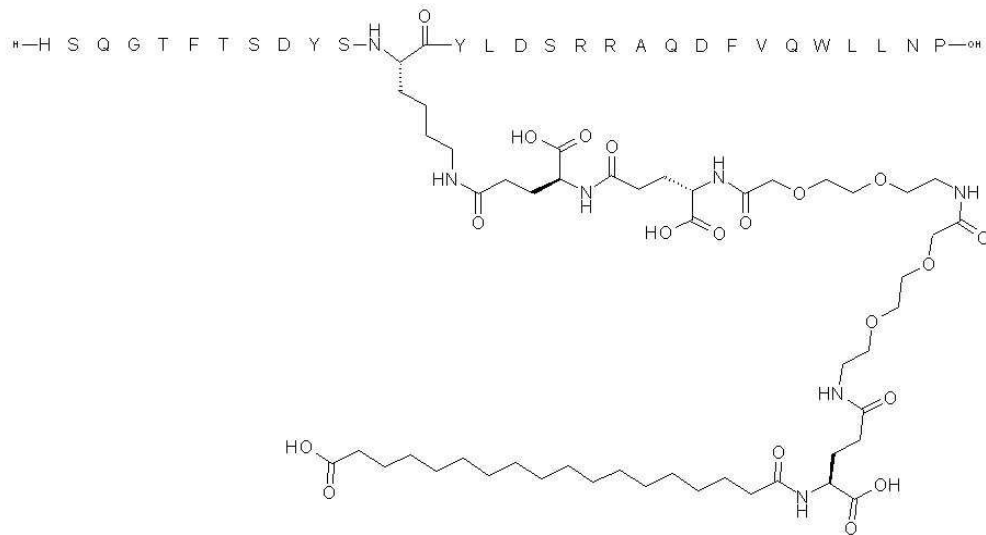
N^ε16-[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Lys¹⁶,Leu²⁷]-글루카곤



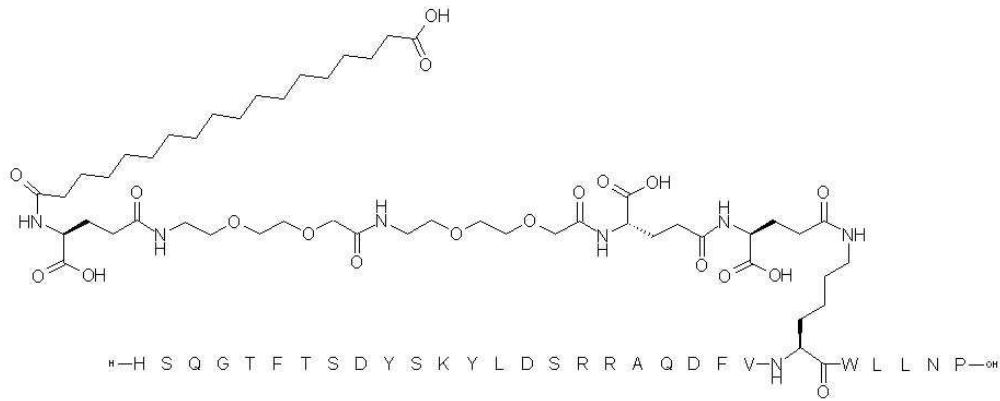
N^ε²⁸-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Leu²⁷,Lys²⁸]-글루카곤



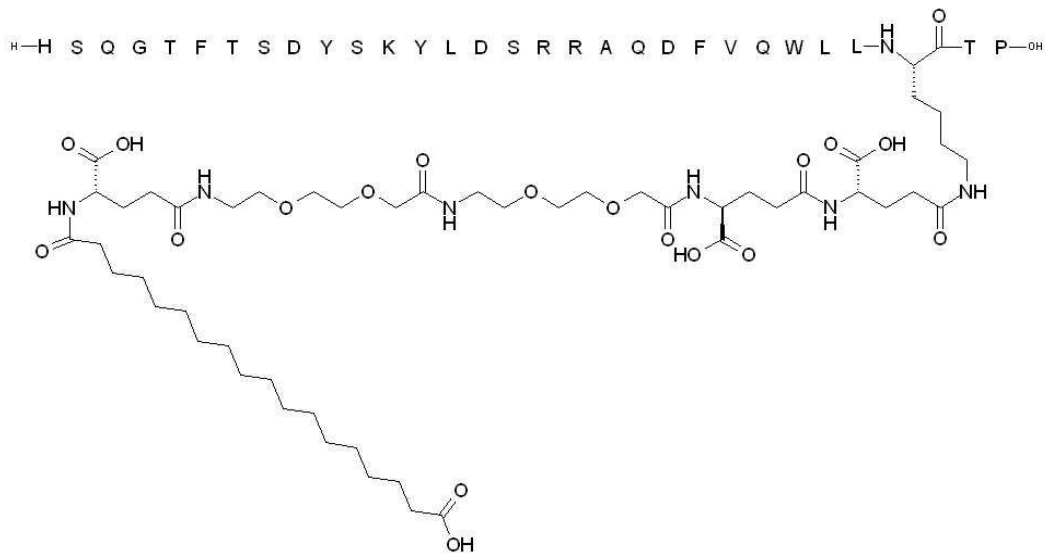
N^ε¹²-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Leu²⁷,Pro²⁹]-글루카곤



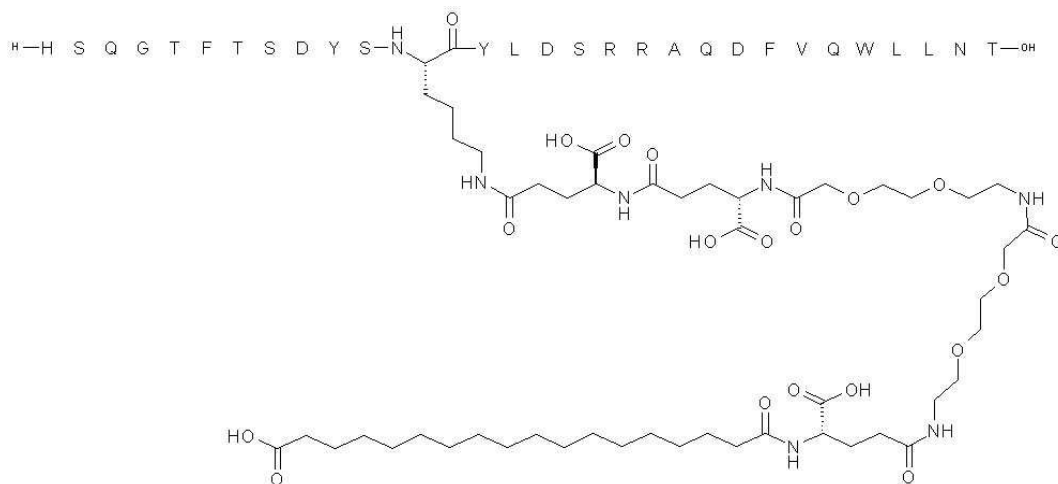
N^ε²⁴-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷,Pro²⁹]-글루카곤



N^ε 28 -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Leu²⁷,Lys²⁸]-글루카곤일-Pro

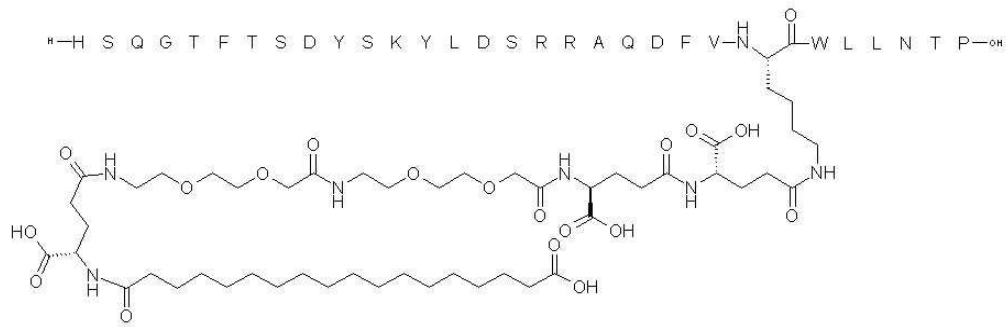


N^ε 12 -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Leu²⁷]-글루카곤

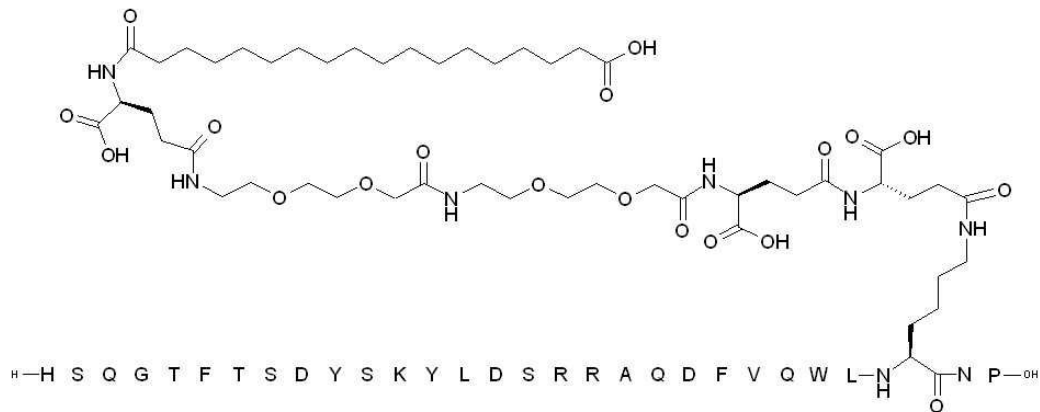


N^ε 24 -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데

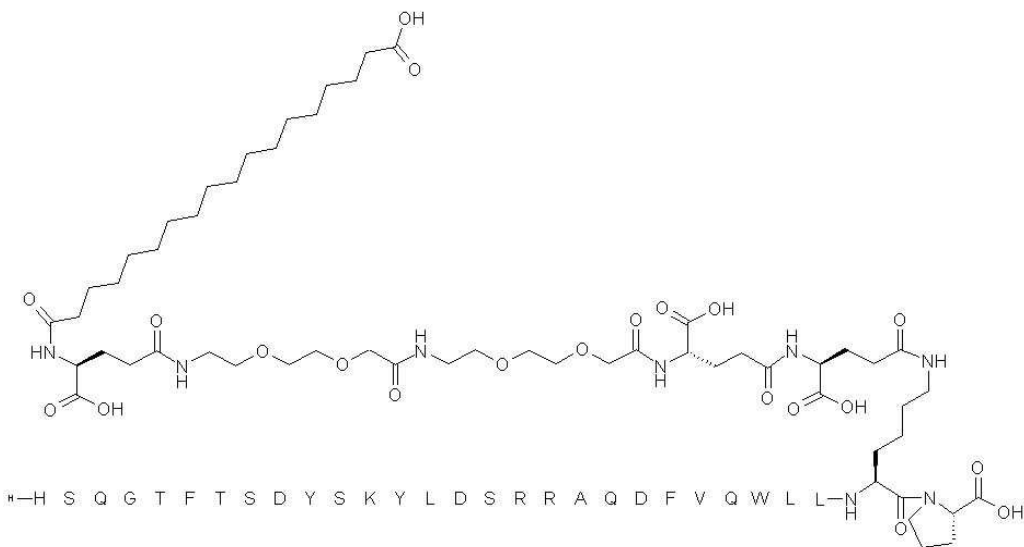
카노일아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부
타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤일-Pro



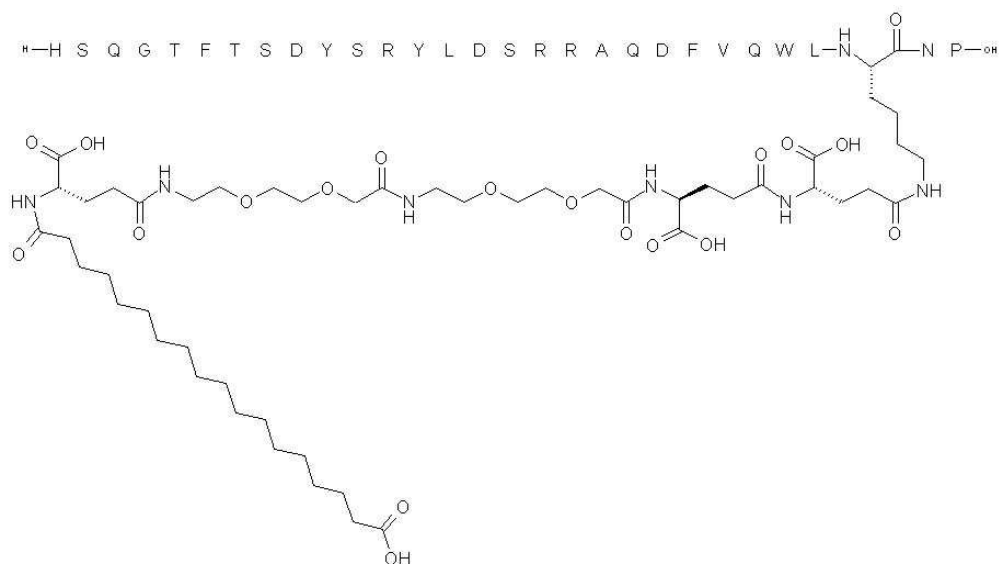
N^ε²⁷ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데
카노일아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부
타노일]-[Lys²⁷,Pro²⁹]-글루카곤



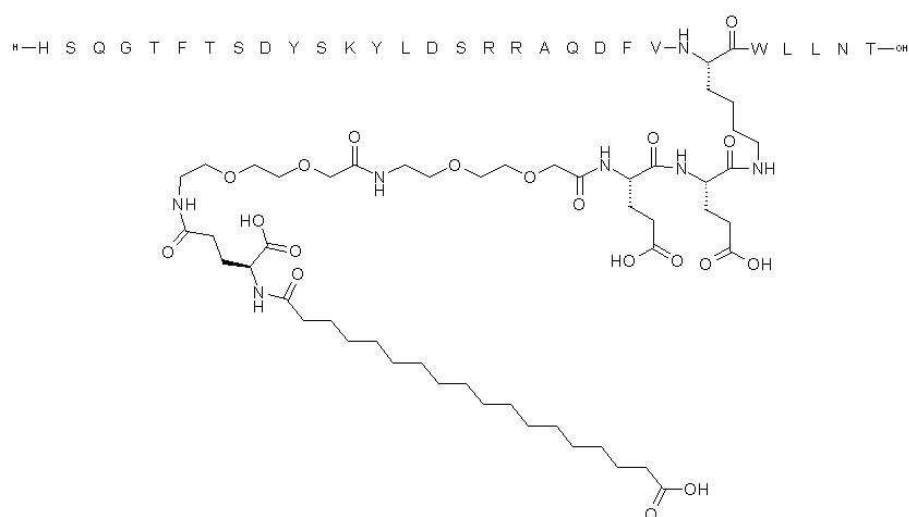
N^ε²⁸ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데
카노일아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부
타노일]-[Leu²⁷,Lys²⁸,Pro²⁹]-글루카곤



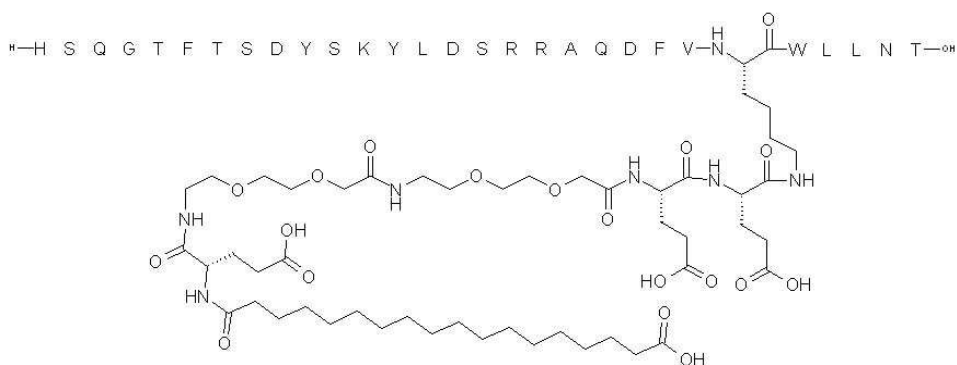
N^ε²⁷ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데
카노일아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부

타노일]-[Arg¹²,Lys²⁷,Pro²⁹]-글루카곤

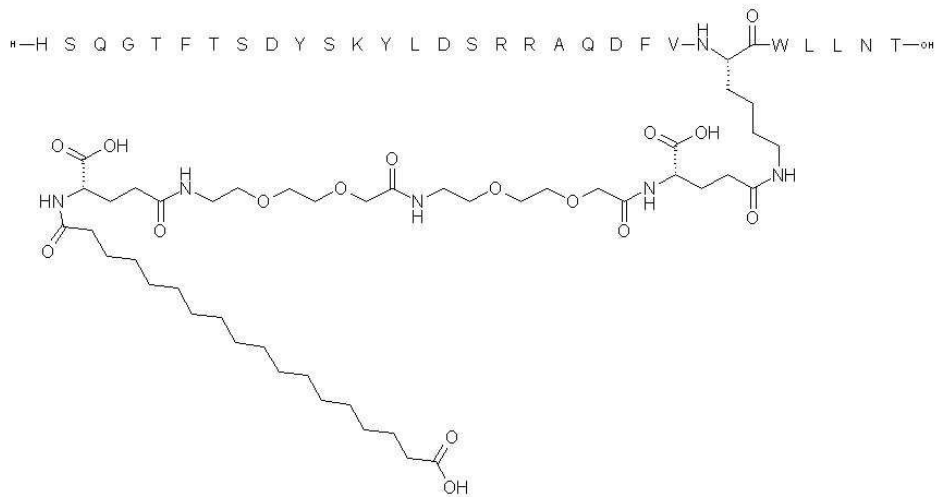
$N^{\varepsilon^{24}}$ -[(2S)-4-카르복시-2-[[(2S)-4-카르복시-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



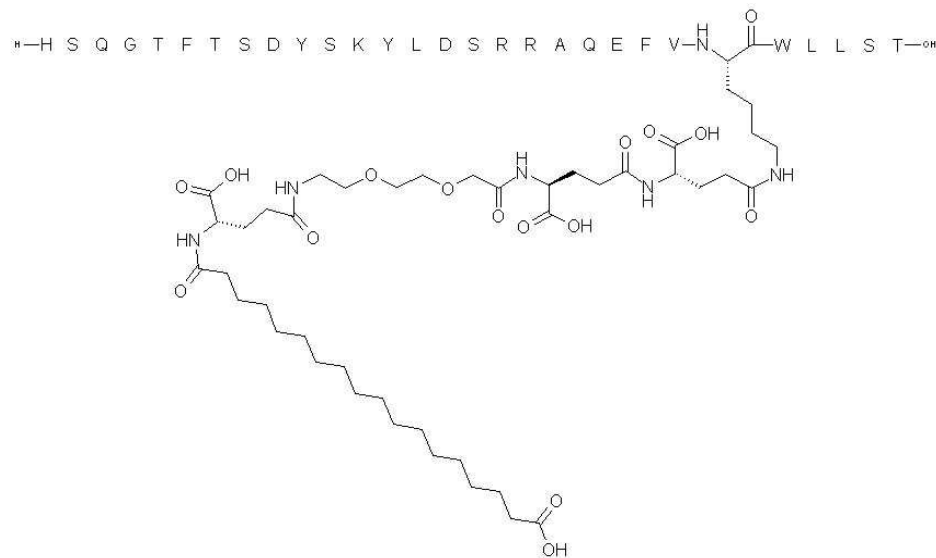
N^{ε24}-[(2S)-4-카르복시-2-[[(2S)-4-카르복시-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[[(2S)-4-카르복시-2-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴, Leu²⁷]-글루카곤



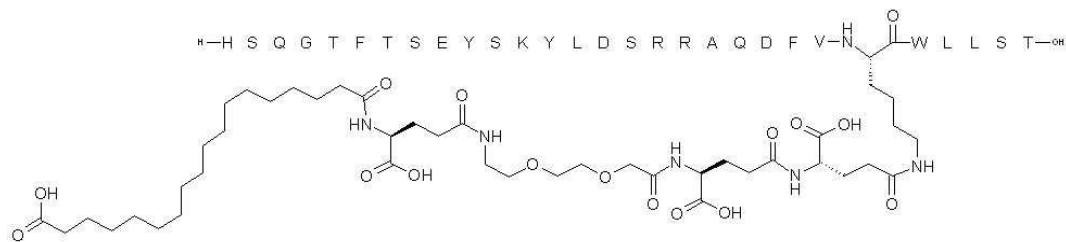
N^ε24-[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



N^ε24-[(4S)-4-카르복시-4-[[4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Glu²¹,Lys²⁴,Leu²⁷,Ser²⁸]-글루카곤

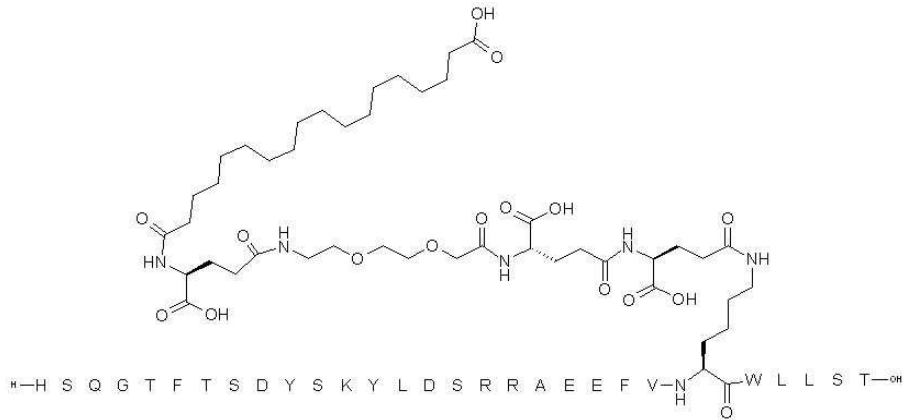


N^ε24-[(4S)-4-카르복시-4-[[4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Glu⁹,Lys²⁴,Leu²⁷,Ser²⁸]-글루카곤

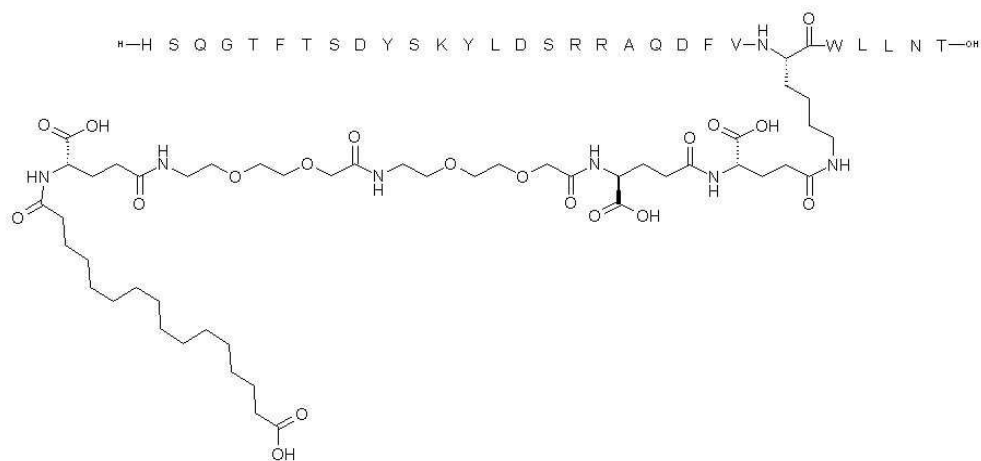


N^ε24-[(4S)-4-카르복시-4-[[4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Glu²⁰,Glu²¹,Lys²⁴,Leu²⁷,Ser²⁸]-

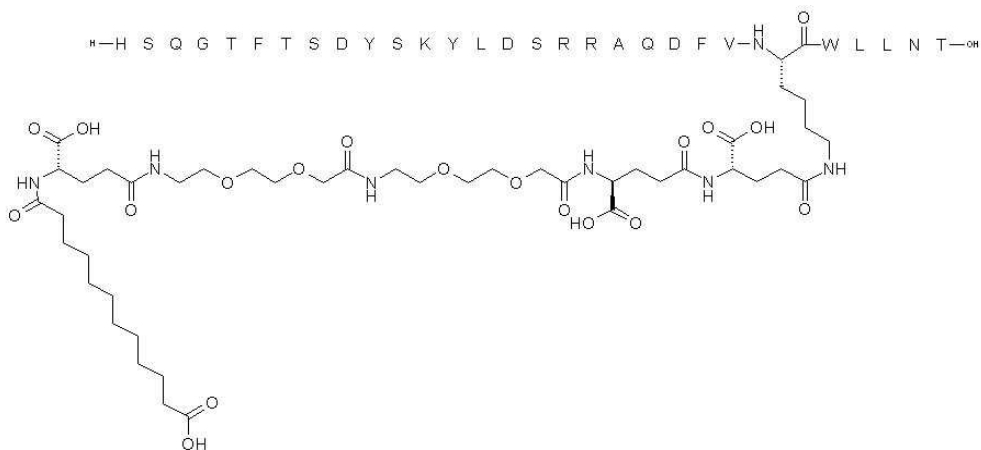
글루카곤



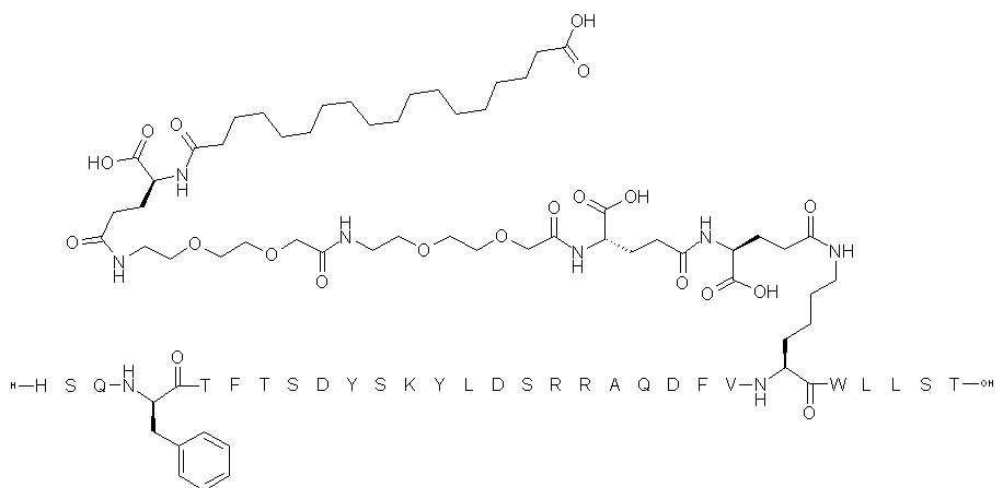
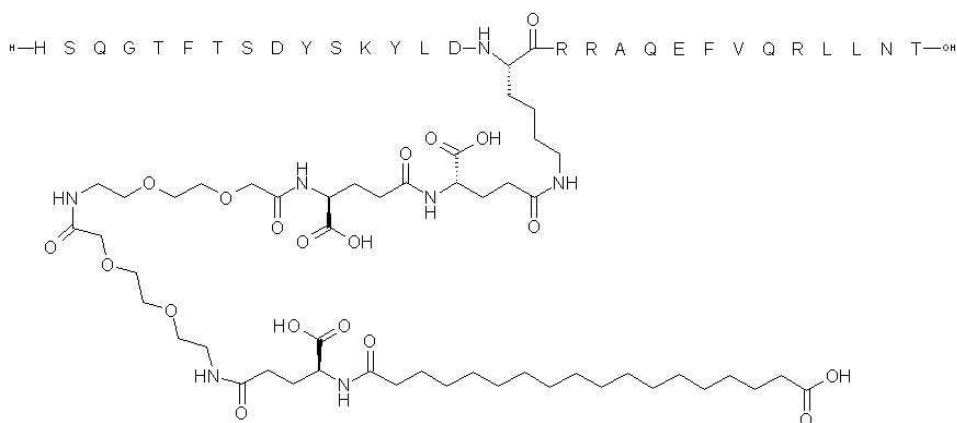
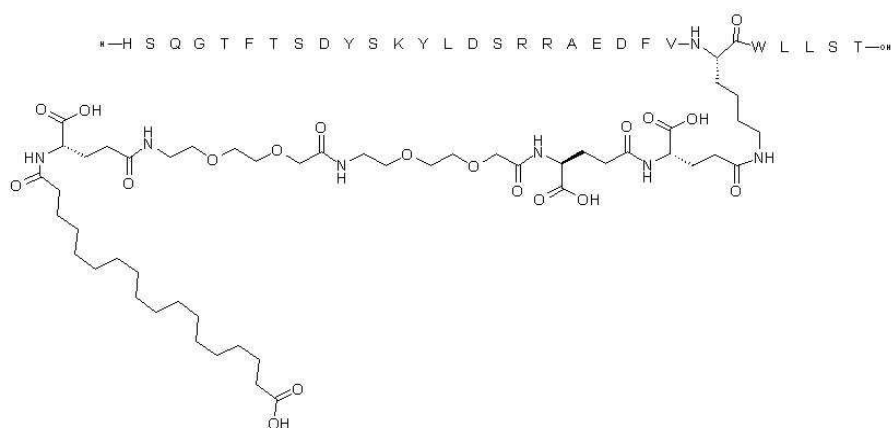
N^ε₂₄-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(15-카르복시펜타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤

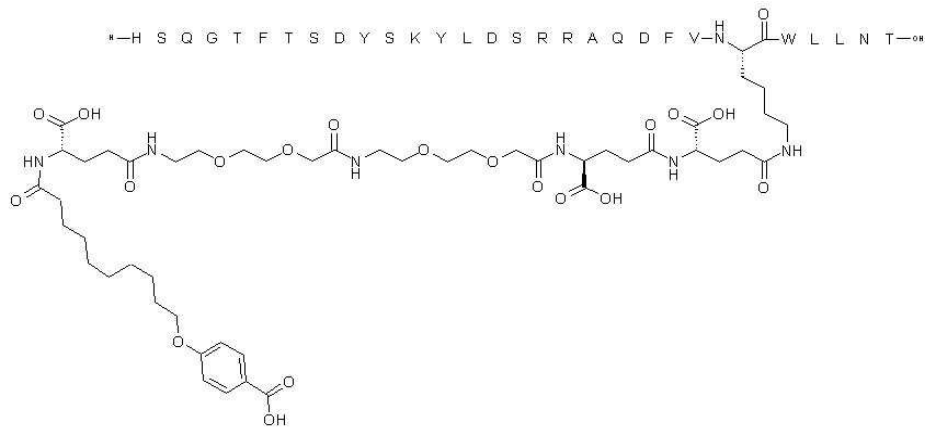


N^ε₂₄-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(11-카르복시운데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤

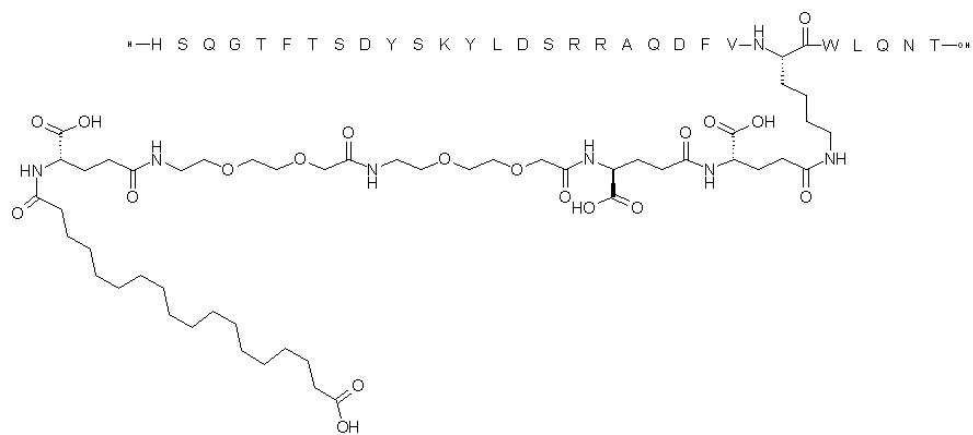


N^ε₂₄-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(13-카르복시트리데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤

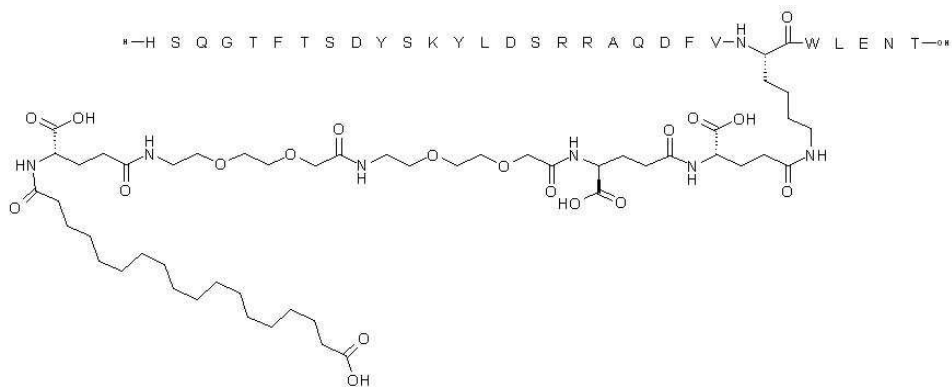

$$\text{N}^{\epsilon 16}\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-}\text{카르복시}\text{-}4\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-}\text{카르복시}\text{-}4\text{-}[[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-}\text{카르복시}\text{-}4\text{-}(17\text{-}\text{카르복시}\text{헵타데카노일아미노})\text{부타노일아미노}]\text{에톡시}]\text{에톡시}]\text{아세틸아미노}]\text{에톡시}]\text{에톡시}]\text{아세틸아미노}]\text{부타노일아미노}]\text{부타노일}]\text{-}[\text{Lys}^{16}, \text{Glu}^{21}, \text{Arg}^{25}, \text{Leu}^{27}]\text{-글루카곤}$$

$$\text{N}^{\epsilon 24}\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-}\text{카르복시}\text{-}4\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-}\text{카르복시}\text{-}4\text{-}[[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-}\text{카르복시}\text{-}4\text{-}(17\text{-}\text{카르복시}\text{헵타데카노일아미노})\text{부타노일아미노}]\text{에톡시}]\text{에톡시}]\text{아세틸아미노}]\text{에톡시}]\text{에톡시}]\text{아세틸아미노}]\text{부타노일아미노}]\text{부타노일}]\text{-}[\text{Glu}^{20}, \text{Lys}^{24}, \text{Leu}^{27}, \text{Ser}^{28}]\text{-글루타콘}$$

$$\text{N}^{\varepsilon 24}\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-카르복시-}4\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-카르복시-}4\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[2\text{-}[(4\text{S})\text{-}4\text{-카르복시-}4\text{-}[10\text{-}(4\text{-카르복시페} \\ \text{녹시})\text{데카노일아미노}] \text{부타노일}] \text{아미노}] \text{에톡시}] \text{에톡시}] \text{아세틸}] \text{아미노}] \text{에톡시}] \text{에톡시}] \text{아세틸}] \text{아미노}] \text{부타노일}] \text{아} \\ \text{미노}] \text{부타노일}]\text{-}[\text{Lys}^{24}, \text{Leu}^{27}]\text{-글루카곤}$$



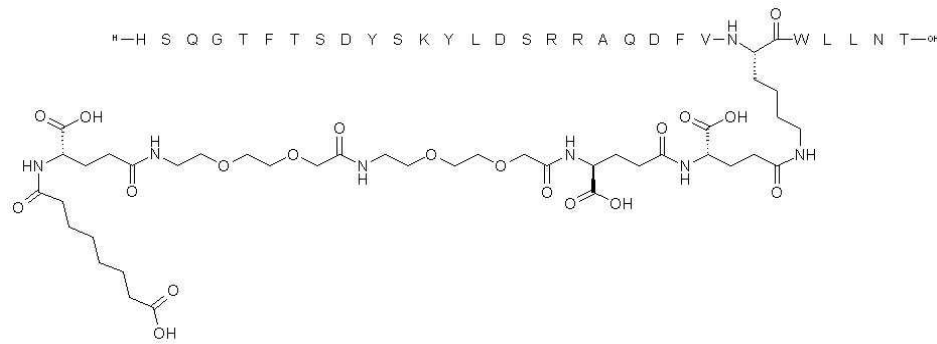
N^ε²⁴ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Gln²⁷]-글루카곤



N^ε²⁴ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Glu²⁷]-글루카곤



N^α [(His²⁴,Leu²⁷]-글루카곤일)-N^ε [(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]Lys



청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 글루카곤 펩티드를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물 또는 물질을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 11

제 9 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, GLP-1 화합물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 12

제 9 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 인슐린 화합물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 13

제 9 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 비경구 투여에 적합한 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 치료에 사용하는 것을 특징으로 하는 글루카곤 펩티드.

청구항 15

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 약물의 제조를 특징으로 하는 글루카곤 펩티드의 사용.

청구항 16

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 고혈당증, 타입 2 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 타입 1 당뇨병 및 비만의 치료 또는 예방을 위한 약물의 제조를 특징으로 하는 글루카곤 펩티드의 사용.

청구항 17

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 타입 2 당뇨병에서 질환 진행의 지연 또는 예방, 비만의 치료, 또는 과체중의 예방을 위해서, 음식 섭취량의 감소, 에너지 소비의 증가, 체중의 감소, 손상된 글루코스 내성 (IGT)에서 타입 2 당뇨병으로의 진행의 지연을 위해서, 타입 2 당뇨병에서 인슐린-필요 당뇨병으로의 진행을 지연시키고, 식욕을 조절하고, 포만감을 유도하고, 성공적인 체중 감량 후 체중 회복을 예방하고, 과체중 또는 비만과 관련된 질환 또는 상태를 치료하고, 과식증을 치료하고, 폭식증을 치료하고, 죽상동맥 경화증, 고혈압, 타입 2 당뇨병, IGT, 이상지질혈증, 관동맥성 심장병, 지방간을 치료하기 위해, 베타-차단제 중독의 치료, x-선, CT- 및 NMR-스캐닝과 같은 기술을 사용하여 위장관의 검사와 관련하여 유용한, 위장관 운동성의 억제제를 위한 사용을 특징으로 하는 글루카곤 펩티드의 사용.

청구항 18

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 저혈당증, 인슐린 유도된 저혈당증, 반응성 저혈당증, 당뇨병성 저혈당증, 비당뇨병성 저혈당증, 단식 저혈당증, 약물-유도 저혈당증, 위장 접합술 유도된 저혈당증, 임신에서의 저혈당증, 알코올 유도된 저혈당증, 인슐린종 및 본 기르케병의 치료 또는 예방을 위한 약물의 제조를 특징으로 하는 글루카곤 펩티드의 사용.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 개선된 물리적 안정성 및 용해도와 활성의 연장된 프로파일을 갖는 새로운 글루카곤 펩티드 유사체, 치료에서 상기 펩티드의 사용, 환자에게 상기 펩티드의 투여를 포함하는 치료 방법, 그리고 약물의 제조에서 상기 펩티드의 사용에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 혈액 글루코스 수준의 정밀한 조절은 다른 포유동물뿐만 아니라 사람에게 매우 중요하다. 인슐린 및 글루카곤의 2가지 호르몬은 정확한 혈액 글루코스 수준의 유지를 위해 중요하다는 것이 잘 설정되어 있다. 인슐린은 간 및 주변 조직에서 글루코스의 증가되는 주변 흡수 및 간으로부터 감소되는 글루코스 생산을 통해 혈액 글루코스 수준을 감소시킴으로써 활동하는 반면, 글루카곤은 주로 췌장 및 간에서 글루코스신생합성 및 글리코겐분해의 상향 조절을 통해 혈액 글루코스 수준을 증가시킴으로써 활동한다. 글루카곤은 또한 지방분해를 증가시키고, 케토시스(ketosis)를 유도하고, 혈장에서 혈장 트리글리세리드 수준을 감소시키는 것으로 보고되었다[Schade 및 Eaton, *Acta Diabetologica*, 1977, 14, 62].

[0003] 글루카곤은 저혈당증에 대한 방어 메커니즘의 중요한 부분이고, 글루카곤의 낮은 투여량의 투여는 인슐린-유도 저혈당증을 예방하거나 저혈당증으로부터 회복하는 능력을 개선할 수 있다. 연구는 또한 글루카곤이 래트 및 사람의 음식물 섭취량 및 체중을 감소시킨다는 것을 보고하였다[Schulman 등 *J. Appl. Physiol.* 1957, 11, 419]. 따라서, 글루카곤은 음식 섭취의 종료에 기여할 수 있는 그럴듯한 신호이다. 더욱이, 글루카곤의 더 낮은 투여량의 투여는 혈액 글루코스에 영향을 주지 않고도 포만감을 유도할 수 있다. 당뇨병, 특히 타입 2 당뇨병을 겪는 다수의 사람은 과체중 또는 비만이다. 비만은 심각하고 심지어 치명적인 보통 질환에서의 높은 위험 인자를 나타내고, 대부분의 당뇨병인 경우, 그것의 치료가 체중 증가를 야기하지 않는다는 것이 크게 바람직하다.

[0004] 그러나 글루카곤은 순환으로부터 약 5분의 반감기를 갖는 빠른 제거로 인하여 제약에서 잠재적인 사용이 제한된다. 치료적 물질의 높은 제거율은, 그 다음 반복된 투여가 필요할 것이기 때문에, 시간의 지연된 기간에 걸쳐 이것의 높은 혈액 수준을 유지하는 것을 원하는 경우에서는 불편하다. 일부 경우에는 적합한 약학적 조성물을 적용함으로써 펩티드의 방출 프로파일에 영향을 주는 것이 가능하나, 이 접근 방식은 다양한 단점을 가져서 일반적으로는 적용되지 않는다.

[0005] 글루카곤은, 내인성 글루카곤 수준보다 훨씬 높은 수준에서 절정에 달하는 글루카곤 수준에도 불구하고, 몇 시간으로 제한된 짧은 활성 기간을 갖는 동결-건조 제제로서의 제조합형으로 현재 이용가능하다. 이로써 더 긴 생물학적 반감기, 즉 활성의 연장된 프로파일을 갖는 변형된 글루카곤 펩티드가 달성되도록, 지속적인 수준에서 전달되기 위한 화학적으로 변형된 글루카곤 화합물이 필요하다.

[0006] 더욱이, 글루카곤의 물리적 안정성이 매우 낮고, 글루카곤의 용액이 펩티드의 순도, 염 농도, pH 및 온도에 따라서 몇 시간 또는 며칠 내에 겔 및 피브릴을 형성하기 때문에, 글루카곤은 수용액에서 용해될 때 매우 오랜 시간 동안 안정하지 않다(Beaven 등 *European J. Biochem.* 1969, 11, 37-42). 게다가 사람 글루카곤의 용해도는 pH 3.5-9.5에서 매우 낮다.

[0007] 다른 글루카곤-기반 유사체 및 GLP-1/글루카곤 수용체 공-효능제를 기술한 몇 개의 특허출원은 예를 들어 W02008/086086호, W02008/101017호, W02007/056362호, W02008/152403호 및 W096/29342호의 특허들과 같이 본 분야에 알려져 있다. 이들 특허에 기술된 일부 GLP-1/글루카곤 수용체 공-효능제는 천연 사람 글루카곤에 관한 특정 돌연변이를 의미한다. 기술된 다른 글루카곤 유사체는 폐길화(PEGylation)되거나(예를 들어, W02007/056362호), 천연 사람 글루카곤의 특정 위치에서 아실화된다(예를 들어, W096/29342). 저혈당증 예방을 위한 글루카곤은, 예를 들어 미국 특허출원 제7314859호에 기술되었다.

[0008] 본 발명의 펩티드는 활성의 연장된 프로파일을 갖는 새로운 변형된 글루카곤 펩티드를 제공하고, 게다가 생리적 pH에서 안정한 약학적 조성물에서의 이들 변형된 글루카곤 펩티드를 제공한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 중성 pH에서 개선된 물리적 안정성 및 용해도를 갖는 새로운 글루카곤 펩티드, 치료에서 상기 펩티드의 사용, 환자에게 상기 펩티드의 투여를 포함하는 치료 방법, 그리고 당뇨병, 비만 및 관련된 질환 및 상태의 치료에 사용하기 위한 약물의 제조에서 상기 펩티드의 사용에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명자들은 놀랍게도 치환기의 부착이 3개 이상의 음하전된 부분을 포함하고, 상기 음하전된 부분 중 1개는 친유성 부분의 원위에 있는, 사람 글루카곤에서 다수의 위치가 개선된 물리적 안정성 및 용해도를 갖는 글루카곤 효능제를 가져온다는 것을 발견하였다.

[0011] 제 1 구체예(구체예 1)에서, 본 발명은 SEQ ID 1을 포함하는 글루카곤 펩티드 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염, 아마이드, 산 또는 전구약물로서, 상기 글루카곤 펩티드의 7개 이하의 아미노산 치환 및 치환기는 3개 이상의 음하전된 부분을 포함하고, 여기서 상기 음하전된 부분 중 1개는 친유성 부분으로부터 원위에 있고, 상기 치환기는, 상기 글루카곤 펩티드의 X₁₀, X₁₂, X₁₆, X₁₇, X₁₈, X₂₀, X₂₁, X₂₄, X₂₅, X₂₇, X₂₈, X₂₉, 및/또는 X₃₀의 아미노산 위치 중 1개 이상에서 Lys의 엡실론 위치, Orn의 델타 위치, 또는 Cys의 황에 부착된다.

[0012] 본 발명은 추가로, 치료에서 본 발명 화합물의 사용, 본 발명 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 약물의 제조에서 본 발명 화합물의 사용에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 글루카곤(1, 검은색 선) 및 실시예 3(2, 회색 선)의 pH 의존 용해도(어세이 VIII)를 나타낸다.

도 2는 실시예 3의 100 nmol/kg, 300 nmol/kg 또는 1000 nmol/kg의 글루카곤 유사체의 피하 투여 후, 래트에서 축적된 음식 섭취량을 나타낸다. 데이터=평균 +/- SEM, n=5-6.

도 3은 실시예 4의 300 nmol/kg의 글루카곤 유사체의 피하 투여 후, 래트에서 축적된 음식 섭취량을 나타낸다. 데이터=평균 +/- SEM, n=5-6.

도 4는 실시예 5의 300 nmol/kg의 글루카곤 유사체의 피하 투여 후, 래트에서 축적된 음식 섭취량을 나타낸다. 데이터=평균 +/- SEM, n=5-6.

도 5는 래트에서 정맥 내(IV) 및 피하(SC) 투여 후, 실시예 3의 글루카곤 유사체의 PK를 나타낸다. 반감기(IV): ~ 8.6시간±0.5, 반감기(SC): ~ 9.4시간±0.9, 평균±SEM.

도 6은 실시예 3의 글루카곤 유사체 단독으로, 또는 GLP-1 유사체 G3와 함께 투여된 다이어트 유도된 비만(DIO) 래트에서 체중의 감소를 나타낸다. 점선은 각각 투여의 시작 및 투여량의 감소 지점을 나타낸다.

도 7은 실시예 3의 글루카곤 유사체 단독으로, 또는 GLP-1 유사체 G3와 함께 투여된 다이어트 유도된 비만 래트에서 14일째의 체중 변화량을 나타낸다. 막대들은 상당한 차이를 나타낸다(1-원 ANOVA, Bonferroni's 사후 검사).

도 8은 실시예 3의 글루카곤 유사체 단독으로, 또는 GLP-1 유사체 G3와 함께 투여된 다이어트 유도된 비만 래트에서 투여 11일째의 혈액 글루코스 프로파일을 나타낸다. 점선은 투여의 시작을 나타낸다.

도 9는 실시예 3의 글루카곤 유사체 단독으로, 또는 GLP-1 유사체 G3와 함께 투여된 다이어트 유도된 비만 래트에서 음식 섭취량을 나타낸다.

도 10은 실시예 3의 글루카곤 유사체 단독으로, 또는 GLP-1 유사체 G3와 함께 투여된 다이어트 유도된 비만 래트에서 연구의 종반에 측정된 인슐린 수준을 나타낸다. 군들은 부형제 고지방 급식된 군과 비교하는 1-원 ANOVA 및 Dunnet's 사후 검사를 사용하여 비교된다.

도 11은 실시예 3의 글루카곤 유사체 단독으로, 또는 GLP-1 유사체 G3와 함께 투여된 다이어트 유도된 비만 래트에서 연구의 종반에 측정된 콜레스테롤 수준을 나타낸다. 군들은 부형제 고지방 급식된 군과 비교하는 1-원 ANOVA 및 Dunnet's 사후 검사를 사용하여 비교된다.

도 12는 10 mM의 HEPES 버퍼(pH = 7.5)에서 글루카곤 유사체의 용해도를 나타낸다. 버퍼는 글루카곤 250 μ M의 공칭 농도로 유사체에 첨가되고, 농도는 1시간 후 원심분리시에 측정되었다. 농도는 화학 루미네센스 질소 특이적 HPLC 검출기를 사용하여 평가되었다.

도 13은 글루카곤 유사체의 안정성을 나타낸다. 글루카곤 유사체는 250 μ M의 공칭 농도로 버퍼에 첨가되고, UPLC 크로마토그램은 1시간 후에 기록되었다. 용액은 30°C에서 6일 동안 보관되고, 그 다음 샘플은 여과되고, 새로운 UPLC가 기록되었다. 피크(214 nm)의 곡선 아래의 면적은 용액에서 펩티드의 농도의 측정으로서 사용되었다.

도 14는 ThT(티오프라빈 T) 피브릴화(fibrillation) 어세이에서 얻어진 지연 시간(왼쪽 Y-축) 및 회복률(오른쪽 Y-축)을 나타낸다. 열 1: 제제 1의 지연 시간 및 회복률. 열 2A: 제제 2에서 실시예 3의 글루카곤 유사체의 지연 시간 및 회복률. 열 2B: 제제 2에서 인슐린 유사체 G5의 회복률. 열 3A: 제제 3에서 실시예 3의 글루카곤 유사체의 지연 시간 및 회복률. 열 3B: 제제 3에서 GLP-1 유사체 G1의 회복률. 열 4: 제제 4에서 실시예 3의 글루카곤 유사체의 지연 시간 및 회복률(GLP-1 유사체 G3 회복률은 기술적 이유로 인해 측정 안 됨). 열 5: 제제 5에서 인슐린 유사체 G5의 지연 시간 및 회복률. 열 6: 제제 6에서 GLP-1 유사체 G1의 지연 시간 및 회복률.

도 15는 37°C HEPES 버퍼에서 DPP-IV(2 μ g/mL)로 배양된, GLP-1, 글루카곤 및 실시예 3의 글루카곤 유사체를 나타낸다. 반감기는 각각 11분, 32분 및 260분에서 결정되었다.

도 16은 실시예 53 및 54(어세이 V)의 글루카곤 유사체의 단일 SC 투여 후 래트에서의 음식 섭취량을 나타낸다.

도 17은 래트에서 단일 SC 또는 IV 투여 후 실시예 51의 글루카곤 유사체의 약동학 프로파일을 나타낸다. (어세이 VII).

도 18은 실시예 51(어세이 V)의 글루카곤 유사체의 단일 SC 투여 후 래트의 음식 섭취량을 나타낸다.

도 19는 천연 글루카곤(검은색) 및 실시예 51(회색)의 pH 의존 용해도(어세이 VIII)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 하기는 본 발명의 추가 구체예들이다.
- [0015] 2. 구체예 1에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 상기 글루카곤 펩티드에서 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.
- [0016] 3. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 상기 글루카곤 펩티드에서 0개의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.
- [0017] 4. 구체예 1 내지 2의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 상기 글루카곤 펩티드에서 1개의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.
- [0018] 5. 구체예 1 내지 2의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 상기 글루카곤 펩티드에서 2개의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.
- [0019] 6. 구체예 1 내지 2의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 상기 글루카곤 펩티드에서 3개의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.
- [0020] 7. 구체예 1 내지 2의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 상기 글루카곤 펩티드에서 4개의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.
- [0021] 8. 구체예 1 내지 2의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 상기 글루카곤 펩티드에서 5개의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.
- [0022] 9. 구체예 1 내지 2의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 상기 글루카곤 펩티드에서 6개의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.
- [0023] 10. 구체예 1 내지 2의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 상기 글루카곤 펩티드에서 7개의 아미노산 잔기 치환을 포함한다.
- [0024] 11. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 아미노산 치환은 상기 글루카곤 펩티드의 X₂,

X₄, X₉, X₁₀, X₁₂, X₁₆, X₁₇, X₁₈, X₂₀, X₂₁, X₂₄, X₂₅, X₂₇, X₂₈, X₂₉ 및/또는 X₃₀의 아미노산 위치에 있다.

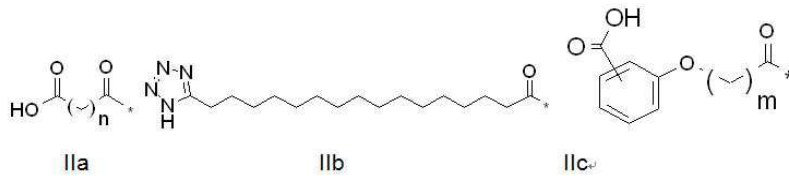
- [0025] 12. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 아미노산 치환은 상기 글루카곤 펩티드의 하기 위치에 있을 수 있다.
- [0026] X₂는 Aib 또는 D-Ser을 나타내고;
- [0027] X₄는 D-Phe를 나타내고;
- [0028] X₉는 Glu를 나타내고;
- [0029] X₁₀은 Cys, Lys, Orn 또는(p)Tyr을 나타내고;
- [0030] X₁₂는 Cys, Lys, Orn, Ile, His, Gln, Tyr, Leu 또는 Arg를 나타내고;
- [0031] X₁₆은 Cys, Glu, Lys 또는 Orn을 나타내고;
- [0032] X₁₇은 Cys, Gln, Lys, His 또는 Orn을 나타내고;
- [0033] X₁₈은 Cys, Gln, Ala, Lys, His 또는 Orn을 나타내고;
- [0034] X₂₀은 Cys, Arg, Lys, Glu, His 또는 Orn을 나타내고;
- [0035] X₂₁은 Cys, Orn, Glu, Arg, His 또는 Lys를 나타내고;
- [0036] X₂₄는 Cys, Lys, Arg, His, Glu, Asp, Gly, Ser 또는 Orn을 나타내고;
- [0037] X₂₅는 Cys, Arg, Lys, His, Glu, Asp, Gly, Phe, Ser, Tyr, (p)Tyr 또는 Orn을 나타내고;
- [0038] X₂₇은 Met(O), Val, Ile, Leu, Arg, His, Cys, Lys, Glu, Gln 또는 Orn을 나타내고;
- [0039] X₂₈은 Cys, Lys, His, Arg, Ser, Thr, Glu, Asp, Ala, Gln 또는 Orn을 나타내고;
- [0040] X₂₉은 Cys, Glu, Asp, Lys, His, Arg, Pro 또는 Orn을 나타내고,
- [0041] X₃₀은 부재이거나 Cys, Lys, Arg, Glu, Gly, Pro 또는 Orn을 나타낸다.
- [0042] 13. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 아미노산 치환은 상기 글루카곤 펩티드의 하기 위치에 있을 수 있는데: X₄는 D-Phe를 나타내고, X₉는 Glu를 나타내고, X₁₂는 Arg를 나타내고, X₁₆은 Lys를 나타내고, X₂₀은 Lys 또는 Glu를 나타내고, X₂₁은 Glu를 나타내고, X₂₄는 Lys 또는 His를 나타내고, X₂₅는 Arg 또는 Lys를 나타내고, X₂₇은 Leu, Lys, Glu 또는 Gln을 나타내고, X₂₈은 Lys 또는 Ser을 나타내고, X₂₉은 Lys 또는 Pro를 나타내고, X₃₀은 부재이거나 Lys 또는 Pro를 나타낸다.
- [0043] 14. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X₁₇은 Lys를 나타내고, X₁₈은 Lys를 나타내고, X₂₁은 Glu를 나타내고, X₂₄는 Lys 또는 Orn을 나타내고, X₂₇은 Leu를 나타낸다.
- [0044] 15. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X₁₇은 Lys를 나타내고, X₁₈은 Lys를 나타내고, X₂₁은 Glu를 나타내고, X₂₇은 Leu를 나타낸다.
- [0045] 16. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X₁₇은 Lys를 나타내고, X₂₁은 Glu를 나타내고, X₂₇은 Leu를 나타낸다.
- [0046] 17. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X₁₇은 Lys를 나타내고, X₂₁은 Glu를 나타낸다.
- [0047] 18. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X₂는 Aib 또는 D-Ser을 나타낸다.
- [0048] 19. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X₄는 D-Phe를 나타낸다.

- [0049] 20. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_9 는 Glu를 나타낸다.
- [0050] 21. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{10} 은 Cys, Lys, Orn 또는(p)Tyr을 나타낸다.
- [0051] 22. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{10} 은 Cys를 나타낸다.
- [0052] 23. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{10} 은 Lys를 나타낸다.
- [0053] 24. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{10} 은 Orn을 나타낸다.
- [0054] 25. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{12} 는 Cys, Lys, Orn, Ile, His, Gln, Tyr, Leu 또는 Arg를 나타낸다.
- [0055] 26. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{12} 는 Arg를 나타낸다.
- [0056] 27. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{12} 는 Cys, Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0057] 28. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{12} 는 Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0058] 29. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{12} 는 Cys를 나타낸다.
- [0059] 30. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{12} 는 Lys를 나타낸다.
- [0060] 31. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{12} 는 Orn을 나타낸다.
- [0061] 32. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{16} 은 Cys, Glu, Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0062] 33. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{16} 은 Cys, Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0063] 34. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{16} 은 Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0064] 35. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{16} 은 Lys를 나타낸다.
- [0065] 36. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{16} 은 Cys를 나타낸다.
- [0066] 37. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{16} 은 Orn을 나타낸다.
- [0067] 38. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{17} 은 Cys, Gln, Lys, His 또는 Orn을 나타낸다.
- [0068] 39. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{17} 은 Lys를 나타낸다.
- [0069] 40. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{17} 은 Cys를 나타낸다.
- [0070] 41. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{17} 은 Orn을 나타낸다.
- [0071] 42. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{18} 은 Gln, Ala, Lys, His 또는 Orn을 나타낸다.
- [0072] 43. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{20} 은 Cys, Arg, Lys, Glu, His 또는 Orn을 나타낸다.
- [0073] 44. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{20} 은 Lys 또는 Glu를 나타낸다.
- [0074] 45. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{20} 은 Lys를 나타낸다.
- [0075] 46. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{20} 은 Glu를 나타낸다.
- [0076] 47. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{20} 은 Cys를 나타낸다.
- [0077] 48. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{20} 은 Orn을 나타낸다.

- [0078] 49. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{21} 은 Cys, Orn, Glu, Arg, His 또는 Lys를 나타낸다.
- [0079] 50. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{21} 은 Glu 또는 Lys를 나타낸다.
- [0080] 51. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{21} 은 Glu를 나타낸다.
- [0081] 52. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{21} 은 Lys를 나타낸다.
- [0082] 53. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{21} 은 Cys를 나타낸다.
- [0083] 54. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{21} 은 Orn을 나타낸다.
- [0084] 55. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{24} 는 Cys, Lys, Arg, His, Glu, Asp, Gly, Ser 또는 Orn을 나타낸다.
- [0085] 56. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{24} 는 Cys, Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0086] 57. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{24} 는 Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0087] 58. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{24} 는 Lys 또는 His를 나타낸다.
- [0088] 59. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{24} 는 Lys를 나타낸다.
- [0089] 60. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{24} 는 His를 나타낸다.
- [0090] 61. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{24} 는 Cys를 나타낸다.
- [0091] 62. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{24} 는 Orn을 나타낸다.
- [0092] 63. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{25} 는 Arg, Lys, His, Glu, Asp, Gly, Phe, Ser, Tyr, (p)Tyr 또는 Orn을 나타낸다.
- [0093] 64. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{25} 는 His, Lys, Ile, Leu, Ala, Met, Cys, Asn, Val, Ser, Gln, Asp, Glu, Thr 또는 (p)Tyr을 나타낸다.
- [0094] 65. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{25} 는 His, Arg, Lys, 또는 (p)Tyr을 나타낸다.
- [0095] 66. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{25} 는 Arg 또는 Lys를 나타낸다.
- [0096] 67. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{25} 는 Arg를 나타낸다.
- [0097] 68. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{25} 는 Lys를 나타낸다.
- [0098] 69. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{25} 는 Cys를 나타낸다.
- [0099] 70. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{25} 는 Orn을 나타낸다.
- [0100] 71. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{27} 은 Cys, Met(O), Val, Ile, Leu, Arg, His, Lys, Glu, Gln 또는 Orn을 나타낸다.
- [0101] 72. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{27} 은 Leu, Lys, Glu 또는 Gln을 나타낸다.
- [0102] 73. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{27} 은 Leu를 나타낸다.
- [0103] 74. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{27} 은 Lys를 나타낸다.
- [0104] 75. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{27} 은 Glu를 나타낸다.

- [0105] 76. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{27} 은 Gln을 나타낸다.
- [0106] 77. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{27} 은 Cys, Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0107] 78. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{27} 은 Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0108] 79. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{27} 은 Cys를 나타낸다.
- [0109] 80. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{27} 은 Orn을 나타낸다.
- [0110] 81. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{28} 은 Cys, Lys, His, Arg, Ser, Thr, Glu, Asp, Ala, Gln 또는 Orn을 나타낸다.
- [0111] 82. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{28} 은 Lys 또는 Ser을 나타낸다.
- [0112] 83. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{28} 은 Cys, Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0113] 84. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{28} 은 Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0114] 85. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{28} 은 Cys를 나타낸다.
- [0115] 86. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{28} 은 Orn을 나타낸다.
- [0116] 87. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{28} 은 Lys를 나타낸다.
- [0117] 88. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{29} 은 Cys, Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0118] 89. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{29} 은 Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0119] 90. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{29} 은 Orn을 나타낸다.
- [0120] 91. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{29} 은 Lys 또는 Pro를 나타낸다.
- [0121] 92. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{29} 은 Lys를 나타낸다.
- [0122] 93. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{30} 은 부재이거나 Cys, Lys, Arg, Glu, Gly, Pro 또는 Orn을 나타낸다.
- [0123] 94. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{30} 은 부재이거나 Cys, Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0124] 95. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{30} 은 부재이거나 Lys 또는 Orn을 나타낸다.
- [0125] 96. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{30} 은 부재이거나 Orn을 나타낸다.
- [0126] 97. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{30} 은 부재이거나 Cys를 나타낸다.
- [0127] 98. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{30} 은 부재이거나 Lys 또는 Pro를 나타낸다.
- [0128] 99. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{30} 은 부재이거나 Lys를 나타낸다.
- [0129] 100. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_{30} 은 부재이거나 Pro를 나타낸다.
- [0130] 101. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 식 II를 갖는다:
- [0131] $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4$ [II]
- [0132] 여기서,

[0133] Z₁은 식 IIa, IIb 또는 IIc 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



[0134]

[0135] 여기서 식 IIa에서의 n은 6-20이고,

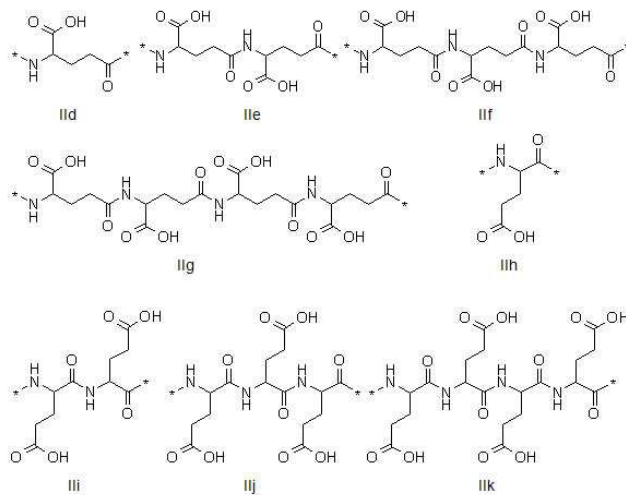
[0136] 식 IIc에서의 m은 5-11이고,

[0137] 식 IIc에서의 COOH기는 페닐 고리 상에서 2, 3 또는 4 위치에 부착될 수 있고,

[0138] 식 IIa, IIb 및 IIc에서의 기호 *는 Z₂에서 질소와의 부착 지점을 나타내고;

[0139] Z₂가 부재인 경우, Z₁은 기호 *에서 Z₃ 상의 질소와 부착되고, Z₂ 및 Z₃가 부재인 경우, Z₁은 기호 *에서 Z₄ 상의 질소와 부착된다.

[0140] Z₂는 부재이거나 식 IIId, IIe, IIIf, IIg, IIh, IIi, IIj 또는 IIk 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



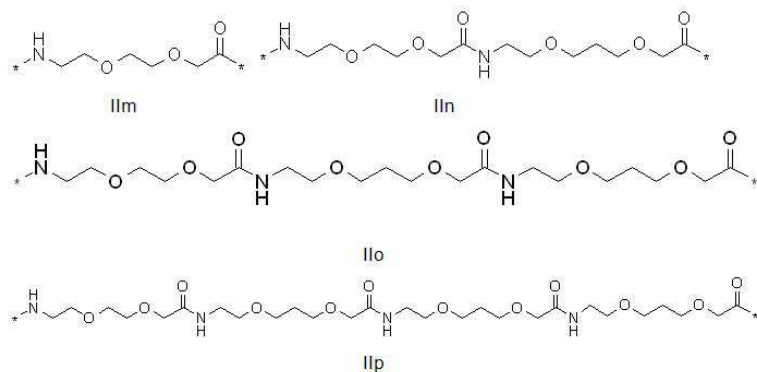
[0141]

[0142] 여기서 각 아미노산 부분은 독립적으로 입체화학 L 또는 D를 갖고;

[0143] 여기서 Z₂는 *로 표시된 탄소 원자를 통해 *로 표시된 Z₃의 질소에 연결되고;

[0144] Z₃가 부재인 경우, Z₂는 *로 표시된 탄소 원자를 통해 *로 표시된 Z₄의 질소에 연결되고, Z₃ 및 Z₄가 부재인 경우 Z₂는 *로 표시된 탄소를 통해 글루카곤 펩티드의 리신의 엡실론 질소 또는 오르니틴의 델타 질소에 연결된다.

[0145] Z₃는 부재이거나 식 IIIm, IIIn, IIo 또는 IIp 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



[0146]

[0147] Z_3 는 기호 *를 갖는 Z_3 의 탄소를 통해 기호 *를 갖는 Z_4 의 질소에 연결되고, Z_4 가 부재인 경우, Z_3 는 기호 *를 갖는 탄소를 통해 글루카곤 펩티드의 리신의 엡실론 질소 또는 오르니틴의 델타 질소에 연결된다.

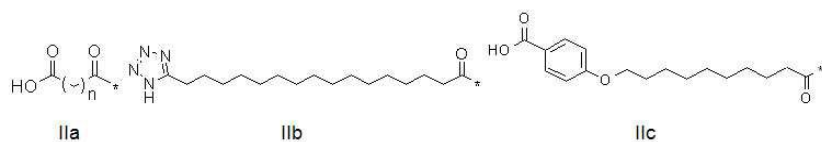
[0148] Z_4 는 부재이거나 식 IIId, IIe, IIIf, IIg, IIh, IIi, IIj 또는 IIk 중 하나에 따른 구조를 나타내고; 여기서 각 아미노산 부분은 독립적으로 *L* 또는 *D*이고, 여기서 Z_4 는 기호 *를 갖는 탄소를 통해 글루카곤 펩티드의 리신의 엡실론 질소 또는 오르니틴의 델타 질소에 연결된다.

[0149] 102. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 식 II를 갖고:

[0150] Z_1 - Z_2 - Z_3 - Z_4 [II]

[0151] 여기서,

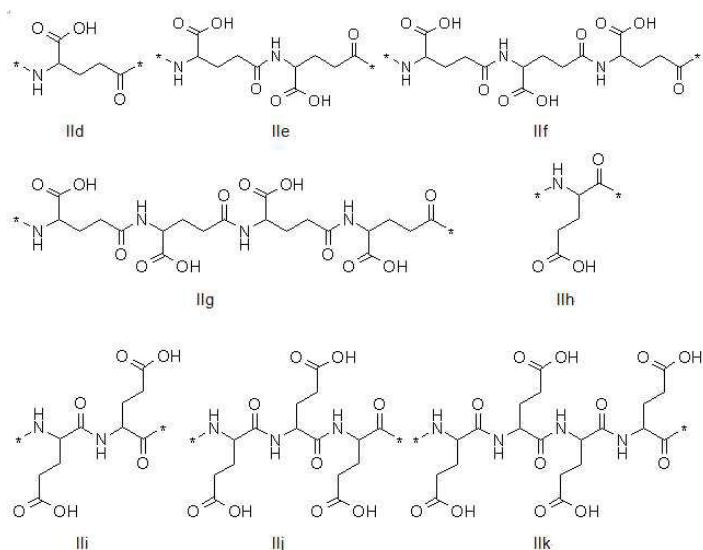
[0152] Z_1 은 식 IIa, IIb, IIc 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



[0153]

[0154] 여기서 식 IIa에서의 n은 6-20이고,

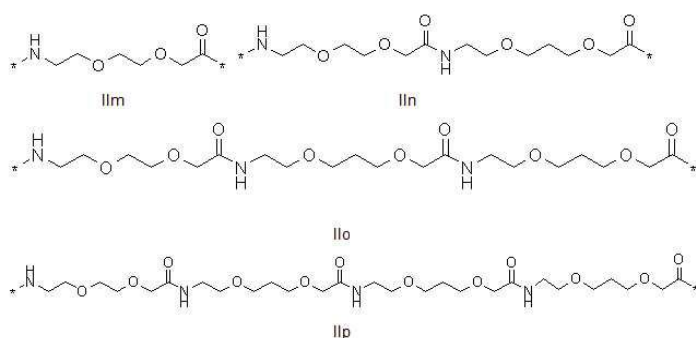
[0155] Z_2 는 부재이거나 식 IIId, IIe, IIIf, IIg, IIh, IIi, IIj 또는 IIk 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



[0156]

[0157] 여기서 각 아미노산 부분은 독립적으로 입체화학 *L* 또는 *D*를 갖는다.

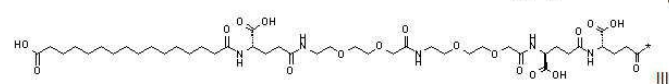
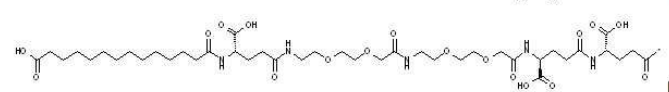
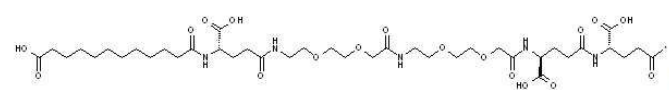
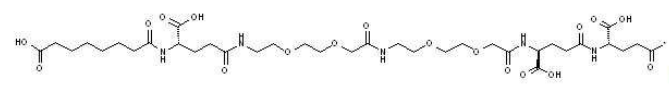
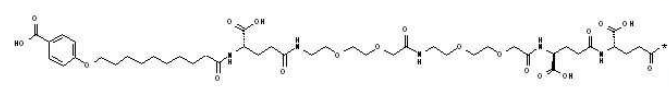
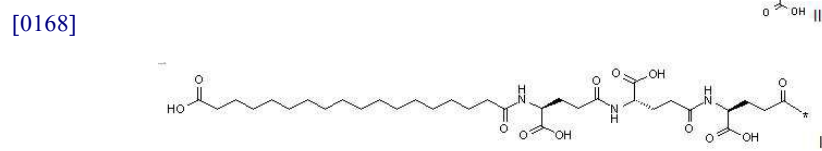
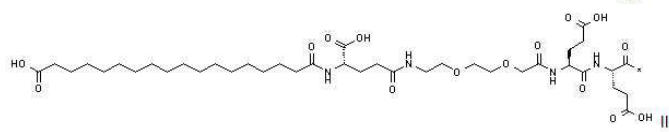
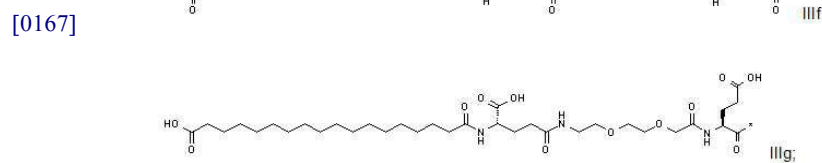
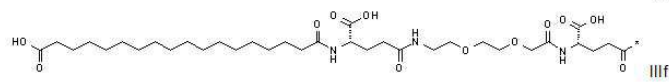
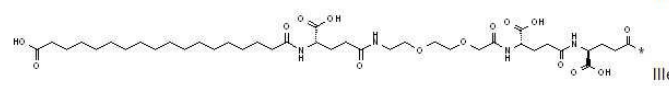
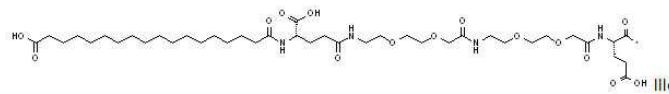
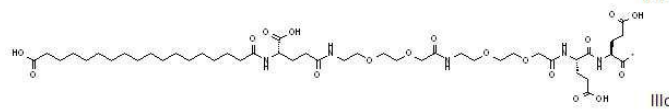
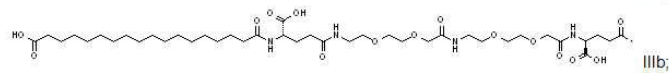
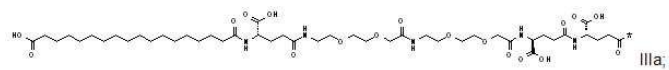
[0158] Z_3 는 부재이거나 식 IIIm, IIIn, IIo 또는 IIp 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



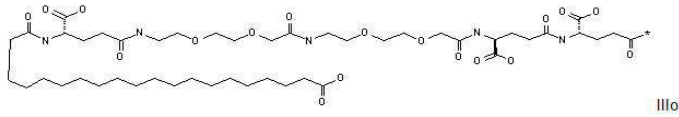
[0159]

[0160] Z_4 는 부재이거나 식 IIId, IIe, IIIf, IIg, IIh, IIi, IIj 또는 IIk 중 하나에 따른 구조를 나타내고;

- [0161] 여기서 각 아미노산 부분은 독립적으로 입체화학 *L* 또는 *D*를 갖는다.
- [0162] 103. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 식 IIa-IIp의 구조는 입체화학 *L*을 갖는다.
- [0163] 104. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 식 IIa-IIp의 구조는 입체화학 *D*를 갖는다.
- [0164] 105. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 식 II의 상기 치환기 Z_2 는 Z_4 가 존재할 때 부재이다.
- [0165] 106. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 식 II의 상기 치환기 Z_4 는 Z_2 가 존재할 때 부재이다.
- [0166] 107. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 식 IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, IIIk, IIIl, IIIm, IIIn 또는 IIIo 중 하나에 따른 구조를 나타낸다:



[0169]



- [0170]
- [0171] 108. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_4 는 부재이다.
- [0172] 109. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_3 및 Z_4 는 부재이다.
- [0173] 110. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 γ Glu, Glu 및/또는 Asp와 같은 음하전된 부분에 의해 나타낸다.
- [0174] 111. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 10개 이하의 상기 부분에 의해 나타낸다.
- [0175] 112. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 3개의 상기 부분에 의해 나타낸다.
- [0176] 113. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 4개의 상기 부분에 의해 나타낸다.
- [0177] 114. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 5개의 상기 부분에 의해 나타낸다.
- [0178] 115. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 Glu 및/또는 γ Glu 부분에 의해 나타낸다.
- [0179] 116. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 γ Glu, γ Glu-Glu, γ Glu-Glu-Glu, γ Glu-Glu-Glu-Glu, γ Glu-Glu-Glu-Glu-Glu에 의해 나타낸다.
- [0180] 117. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 Glu 및/또는 Asp 부분에 의해 나타낸다.
- [0181] 118. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 γ Glu 및/또는 Asp 부분에 의해 나타낸다.
- [0182] 119. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 Asp 부분에 의해 나타낸다.
- [0183] 120. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 Asp, Asp-Asp, Asp-Asp-Asp 또는 Asp-Asp-Asp-Asp에 의해 나타낸다.
- [0184] 121. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 Glu 부분에 의해 나타낸다.
- [0185] 122. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 Glu, Glu-Glu, Glu-Glu-Glu, Glu-Glu-Glu-Glu, Glu-Glu-Glu-Glu-Glu에 의해 나타낸다.
- [0186] 123. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 γ Glu 부분에 의해 나타낸다.
- [0187] 124. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기의 Z_2 및 Z_4 는 독립적으로 γ Glu, γ Glu- γ Glu, γ Glu- γ Glu- γ Glu, γ Glu- γ Glu- γ Glu- γ Glu, γ Glu- γ Glu- γ Glu- γ Glu- γ Glu에 의해 나타낸다.
- [0188] 125. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 친유성 잔기를 포함한다.
- [0189] 126. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 곧은 쇠 알킬기 또는 분기된 알킬

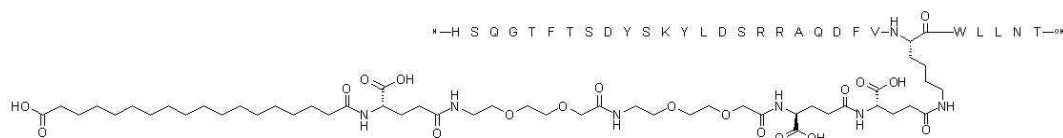
기를 포함한다.

- [0190] 127. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 알부민에 비공유적으로 결합한다.
- [0191] 128. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 생리적 pH에서 음하전된다.
- [0192] 본 발명의 추가 구체에는 하기에 관한 것이다:
- [0193] 129. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 Lys의 엡실론 위치, 또는 Orn의 델타 위치, 또는 Cys의 황에 부착된다.
- [0194] 130. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 Lys의 엡실론 위치 또는 Orn의 델타 위치에 부착된다.
- [0195] 131. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 Lys의 엡실론 위치에 부착된다.
- [0196] 132. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 Orn의 델타 위치에 부착된다.
- [0197] 133. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 Cys의 황 위치에 부착된다.
- [0198] 134. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X_{10} , X_{12} , X_{16} , X_{17} , X_{18} , X_{20} , X_{21} , X_{24} , X_{25} , X_{27} , X_{28} , X_{29} , 및/또는 X_{30} 의 아미노산 위치 중 하나 이상에 부착된다.
- [0199] 135. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X_{12} , X_{16} , X_{20} , X_{24} , X_{25} , X_{28} , X_{29} 및/또는 X_{30} 의 아미노산 위치 중 하나 이상에 있다.
- [0200] 136. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X_{16} , X_{24} 및/또는 X_{28} 의 아미노산 위치 중 하나 이상에 있다.
- [0201] 137. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X_{12} 아미노산 위치에 있다.
- [0202] 138. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X_{16} 아미노산 위치에 있다.
- [0203] 139. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X_{20} 아미노산 위치에 있다.
- [0204] 140. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X_{24} 아미노산 위치에 있다.
- [0205] 141. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X_{28} 아미노산 위치에 있다.
- [0206] 142. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X_{29} 아미노산 위치에 있다.
- [0207] 143. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드의 X_{30} 아미노산 위치에 있다.
- [0208] 144. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드 중 5개 이하의 아미노산 위치에 있다.
- [0209] 145. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드 중 4개 이하의 아미노산 위치에 있다.
- [0210] 146. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드 중 3개 이하의 아미노산 위치에 있다.
- [0211] 147. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드 중 2개 이하

의 아미노산 위치에 있다.

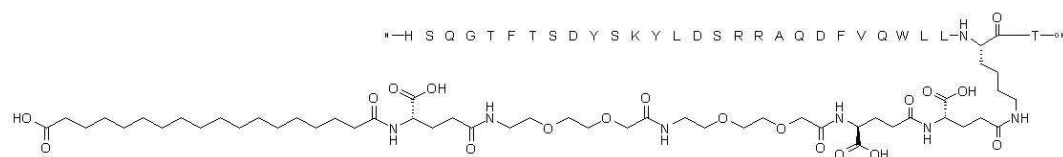
- [0212] 148. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 치환기는 상기 글루카곤 펩티드 중 하나의 아미노산 위치에 있다.
- [0213] 본 발명의 추가 구체예는 하기에 관한 것이다:
- [0214] 본 발명은 개선된 용해도, 겔 및 피브릴 형성을 향한 개선된 물리적 안정성 및 증가된 반감기를 갖는 새로운 글루카곤 유사체에 관한 것이다.
- [0215] 본 발명자들은 본 발명 화합물이 지연된 반감기를 갖고, 그것이 개선된 약동학 성질을 나타내고, 즉, 그것이 생체 내에서 지연된 노출을 갖는다는 것을 발견하였다. 더욱이, 본 발명 화합물은, 48시간 이하로 연장된 효과를 갖는 SC로 투여될 때, 음식 섭취량에서 상당한 감소를 나타내었다. 이것이 본 발명자들의 최고의 지식으로, 연장된 글루카곤 유사체의 감소된 음식 섭취량의 첫번째 증명이다.
- [0216] 본 발명 화합물의 연장된 효과는 그것이 생물학적 활성에 미치는 시간의 기간이 지연된다는 것을 의미한다. 효과는, 화합물이 "어세이 IV"에서 동물의 부형제-처리 대조군에서 24시간 내지 48시간 기간의 음식 섭취량과 비교해, 시험 동물에서 동일한 시간 기간의 음식 섭취량을 상당히 감소시킬 때, 연장되는 것으로서 정의된다. 연장된 효과는 다른 결합 어세이를 통해 평가될 수 있고, 예를 들어 연장 효과는, 오브알부민의 존재하에서 결합하기 위해 결정된 K_i 가 사람 혈청 알부민(HSA)의 존재하에서 결정된 EC_{50} 값과 비교되는, 간접 알부민-결합 어세이에서 평가될 수 있다.
- [0217] 본 발명자들 놀랍게도 본 발명 화합물이 중성 pH 또는 약 염기성 pH에서 개선된 수 용해도를 나타낸다는 것을 발견하였다. 더욱이, 본 발명자들은 또한 놀랍게도 본 발명의 글루카곤 유사체가 수용액에서 겔 및 피브릴의 형성을 향한 개선된 안정성을 갖는다는 것을 발견하였다. 본 발명 화합물의 안정성은 실시예 63에 기술된 것과 같은 방법에 의해 측정될 수 있다.
- [0218] 타입 1 및 2 당뇨병에서 혈액 글루코스 수준의 더 나은 조절은 인슐린, GLP-1 효능제 및 GIP와 같은 알려진 항당뇨물질과 함께 글루카곤의 공-투여에 의해 달성될 수 있다. 본 발명의 글루카곤 유사체는 단일 투여량을 투여할 때 래트에서 식욕 감퇴 효과를 나타내고, 2일제에서의 효과는 적어도 투여하는 날에서의 효과만큼 양호하게 관찰되어서, 명백히 이 유사체의 연장된 효과를 증명한다. 더욱이, 본 발명 화합물은 다이어트 유도된 비만 래트에 투여될 때 체중의 높은 감소를 부여한다. 체중의 훨씬 더 확연한 감소는 연장된 GLP-1 유사체와의 공-투여에 의해 얻어질 수 있고, 게다가 이것은 혈액 글루코스의 더 나은 조절을 가져온다.
- [0219] 한 구체예에서, 본 발명의 글루카곤 유사체는 GLP-1 유사체 또는 인슐린 유사체와 공-제제화되어서, 안정한 약학적 조성물을 형성할 수 있다.
- [0220] 인슐린 및 글루카곤 치료의 조합이 인슐린-만의 치료와 비교해 유리할 수 있다. 보통, 식후의 상황에서, 혈액 글루코스 수준이 낮아질 때, 제 1 호르몬 반응은 인슐린 생산의 감소이다. 혈액 글루코스가 더 떨어질 때, 제 2 선 반응은 글루카곤의 생산이고, 간으로부터 증가된 글루코스 생산량을 가져온다. 당뇨병이 너무 높은 인슐린의 외인성 투여를 받을 때, 높아진 글루카곤의 자연 반응은, 인슐린이 글루카곤 생산을 억제하는 효과가 있기 때문에, 외인성 인슐린의 존재에 의해 방지된다. 그 결과, 인슐린의 약간의 과투여는 저혈당증을 야기할 수 있다. 많은 당뇨병 환자는 생명을 위협할 수 있는 저혈당증 발작의 두려움에서 최적의 양보다 약간 적은 인슐린을 사용하는 것을 선호하는 경향이 있다.
- [0221] 본 발명 화합물이 중성 pH에서 용해성이라는 사실은 인슐린과의 공-제제를 허용하고, 당뇨병 관련된 합병증의 감소된 위험뿐만 아니라, 더 안정한 혈액 글루코스 수준 및 감소된 수의 저혈당증 발작을 허용할 수 있다.
- [0222] 본 발명의 추가 구체예는 분자내 가교에 관한 것이다:
- [0223] 149. 구체예 1 내지 148의 어떤 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_i 위치에서의 아미노산 및 X_{i+4} 위치에서의 아미노산의 측쇄들 사이의 분자내 가교를 더 포함한다.
- [0224] 150. 구체예 149에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_i 위치에서 아미노산 및 X_{i+4} 위치에서 아미노산은 락탐 가교 또는 염 가교를 통해 링크된다.
- [0225] 151. 구체예 149에 따른 글루카곤 펩티드로서, X_i 위치에서 아미노산 및 X_{i+4} 위치에서 아미노산은 락탐 가교를 통해 링크된다.

- [0226] 152. 구체예 149에 따른 글루카곤 펩티드로서, Xi 위치에서 아미노산 및 Xi+4 위치에서 아미노산은 염 가교를 통해 링크된다.
- [0227] 153. 구체예 149 내지 152에 따른 글루카곤 펩티드로서, Xi은 X₁₂, X₁₆, X₁₇, X₂₀ 또는 X₂₄ 위치로부터 선택된다.
- [0228] 154. 구체예 149 내지 153에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 분자내 가교는 17 위치에서 아미노산 및 21 위치에서 아미노산의 측쇄들 사이에 있다.
- [0229] 155. 구체예 149 내지 154에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드의 X₁₆, X₁₇, X₂₀, X₂₁ 또는 X₂₄ 위치 중 1개, 2개, 3개 이상은 α-아미노산 및/또는 α-2치환된 아미노산으로 치환된다.
- [0230] 156. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, X₁₆은 Glu를 나타내고, X₂₀은 Lys를 나타낸다.
- [0231] 157. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 3개 이하의 아미노산 잔기의 C-말단 확장을 포함한다.
- [0232] 158. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드 포함한다 2개 이하의 아미노산 잔기의 C-말단 확장을 포함한다.
- [0233] 159. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드 포함한다 1개 이하의 아미노산 잔기의 C-말단 확장을 포함한다.
- [0234] 160. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 글루카곤 펩티드는 C-말단 아미드 또는 C-말단 카르복실산이다.
- [0235] 161. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 C-말단 아미드이다.
- [0236] 162. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 C-말단 카르복실산이다.
- [0237] 163. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 글루카곤(1-29), 글루카곤(1-29)-아미드, 또는 이것의 유사체로부터 선택된다.
- [0238] 164. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 하기로부터 구성된 군으로부터 선택된다:
- [0239] N^ε 24-([(4S)-5-히드록시-4-[[[(4S)-5-히드록시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]-5-옥소펜타노일)) [Lys²⁴, Leu²⁷] 글루카곤



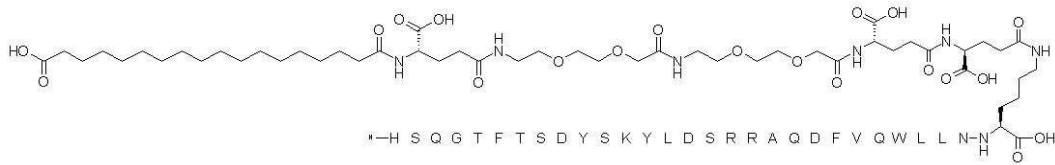
[0240]

- [0241] N^ε 28-([(4S)-5-히드록시-4-[[[(4S)-5-히드록시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]-5-옥소펜타노일)) [Leu²⁷, Lys²⁸] 글루카곤



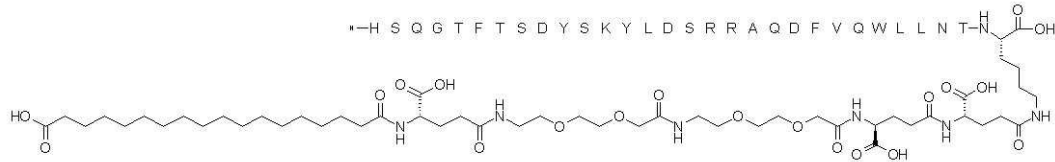
[0242]

- [0243] N^ε 29-([(4S)-5-히드록시-4-[[[(4S)-5-히드록시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]-5-옥소펜타노일)) [Leu²⁷, Lys²⁹] 글루카곤



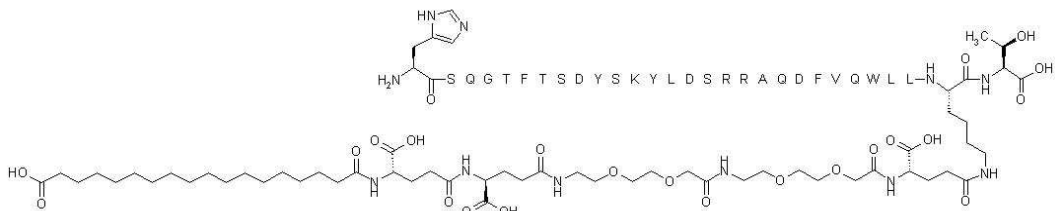
[0244]

[0245] N^a -([Leu²⁷]글루카곤일) N^e -([[(4S)-5-히드록시-4-[[[(4S)-5-히드록시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]-5-옥소펜타노일]) 리신



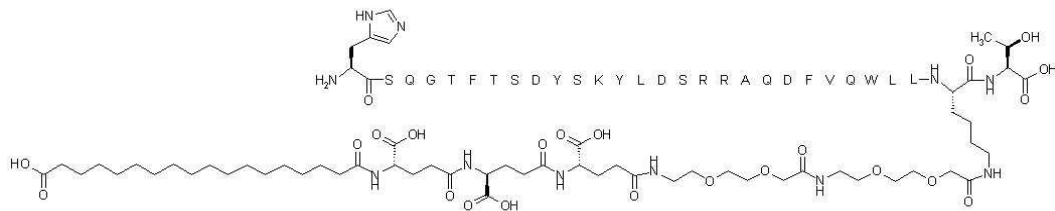
[0246]

[0247] N^e ²⁸-[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Leu²⁷,Lys²⁸]-글루카곤



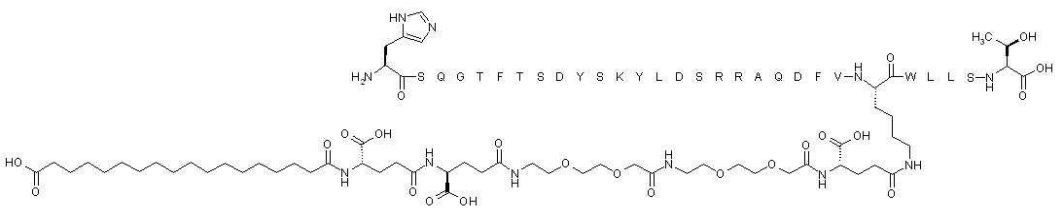
[0248]

[0249] N^e ²⁸-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[(4S)-4-카르복시-4-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Leu²⁷,Lys²⁸]-글루카곤



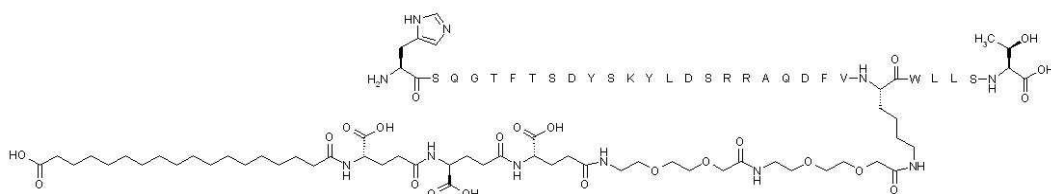
[0250]

[0251] N^e ²⁴-[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷,Ser²⁸]-글루카곤



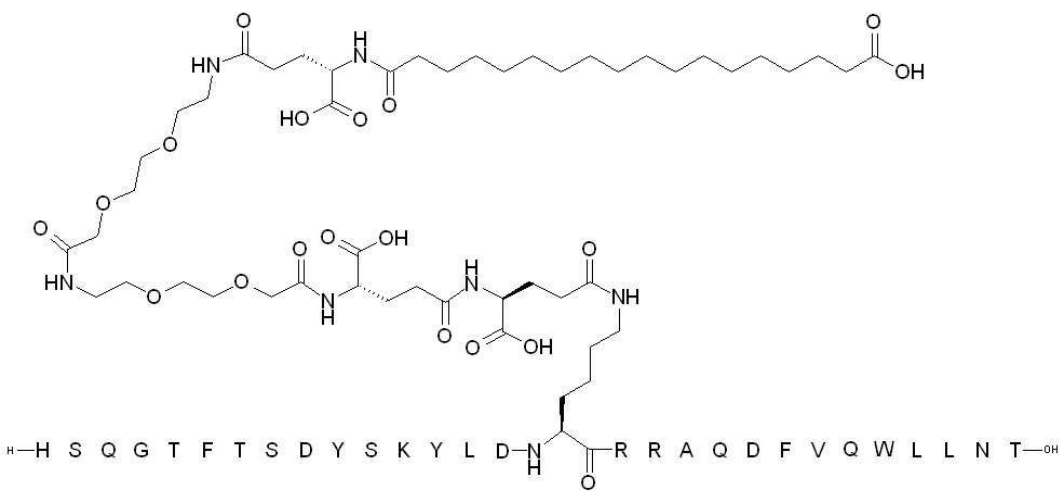
[0252]

[0253] N^e ²⁴-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[(4S)-4-카르복시-4-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]

아세틸]-[Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸]-글루카곤

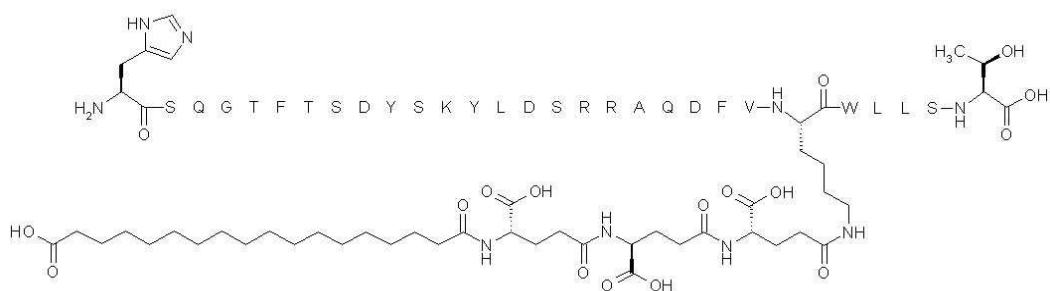
[0254]

[0255] N^{ε16} -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys¹⁶, Leu²⁷]-글루카곤



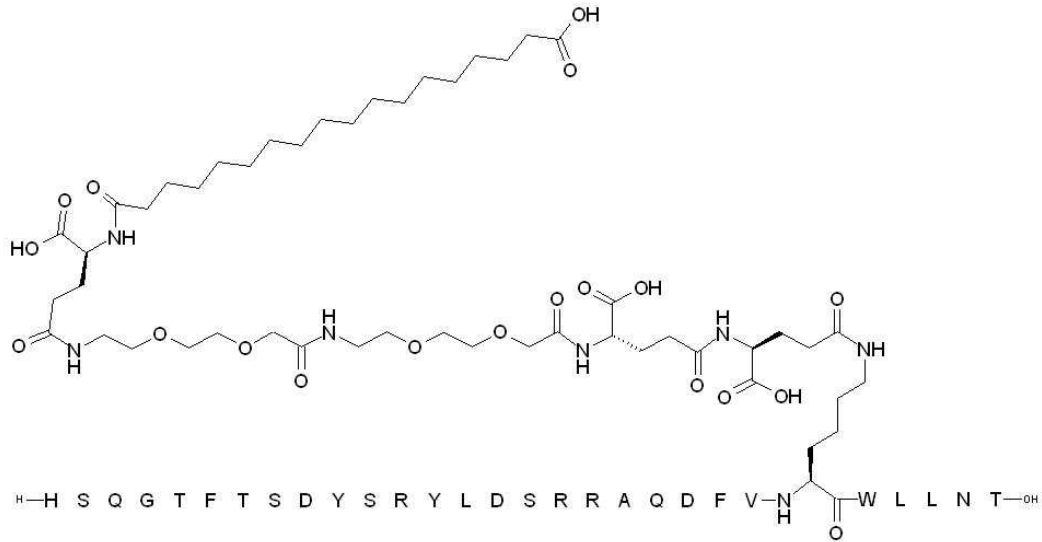
[0256]

[0257] N^{ε24}-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷,Ser²⁸]-글루카곤



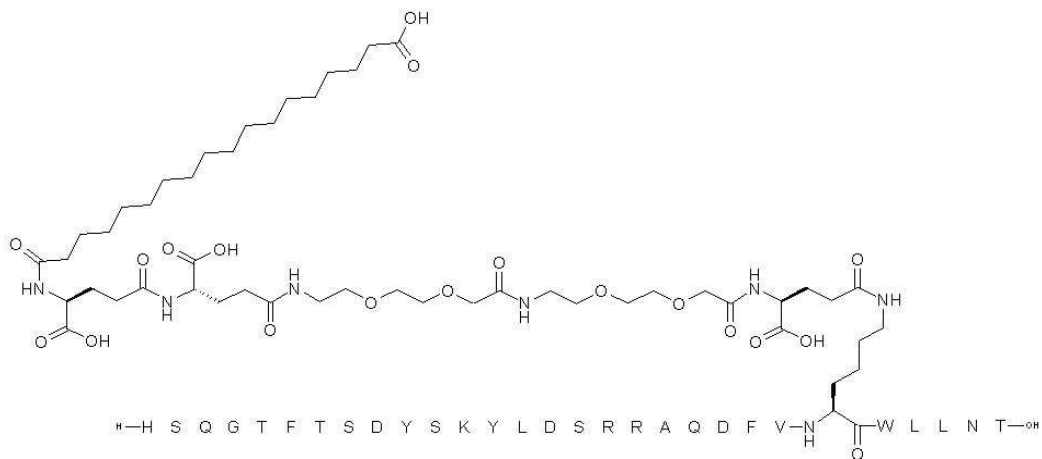
[0258]

[0259] N^{ε24} - [(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Arg¹², Lys²⁴, Leu²⁷]-글루카곤



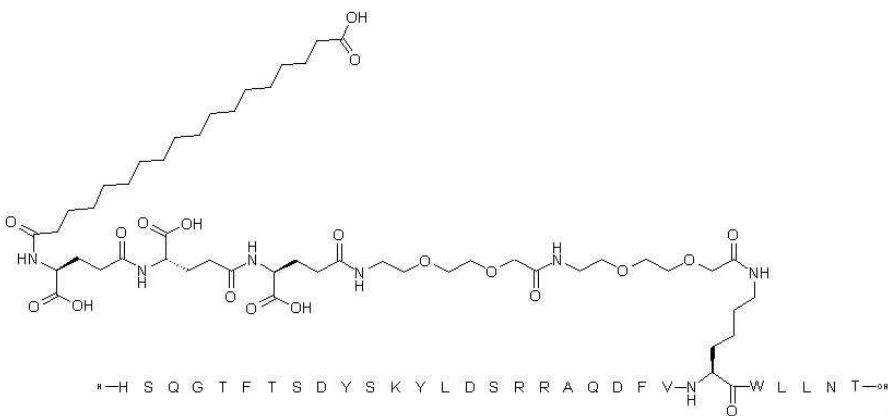
[0260]

[0261] N^ε²⁴-[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[0262]

[0263] N^ε²⁴-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[0264]

[0265] N^ε²⁴-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노

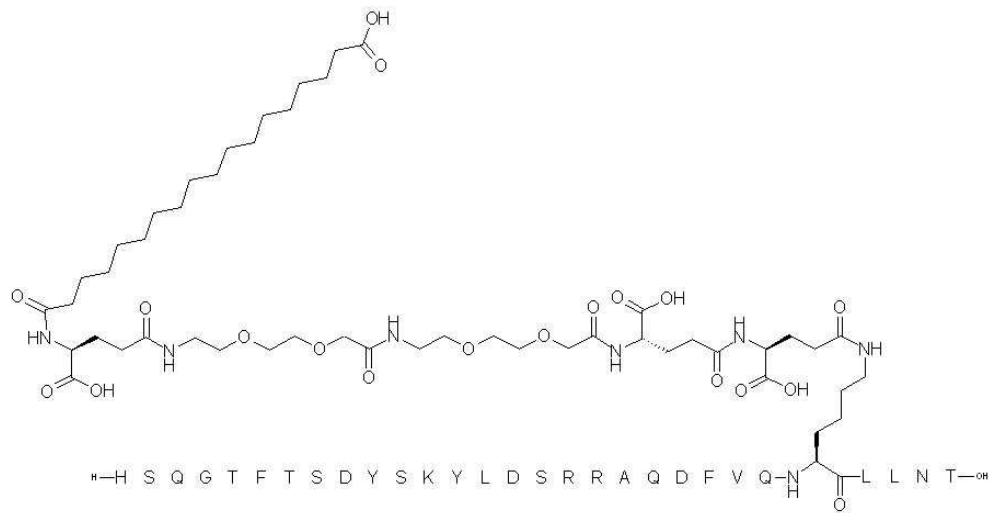
일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[0266]

[0267]

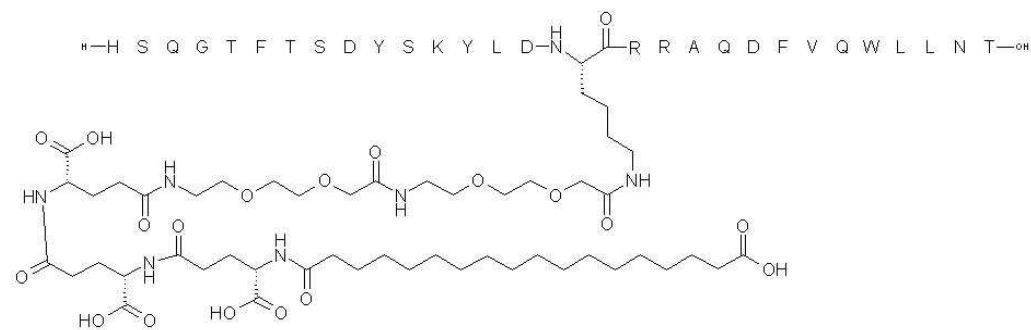
N^ε²⁵-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁵,Leu²⁷]-글루카곤



[0268]

[0269]

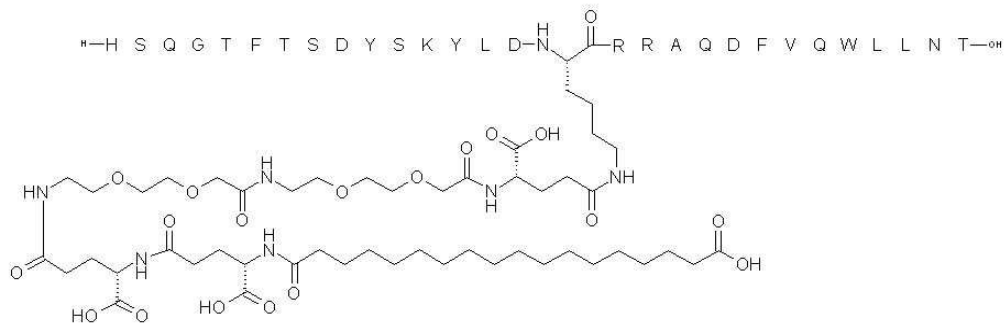
N^ε¹⁶-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Lys¹⁶,Leu²⁷]-글루카곤



[0270]

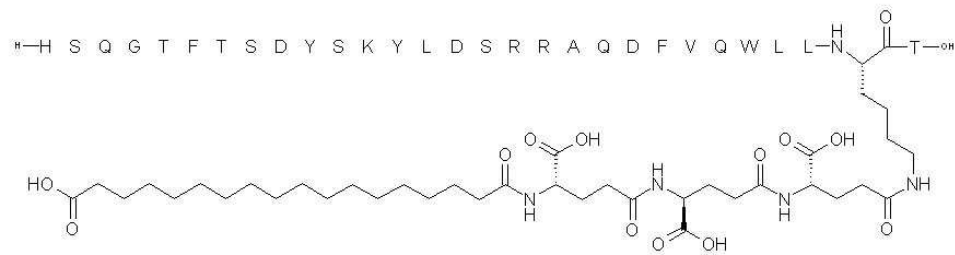
[0271]

N^ε¹⁶-[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Lys¹⁶,Leu²⁷]-글루카곤



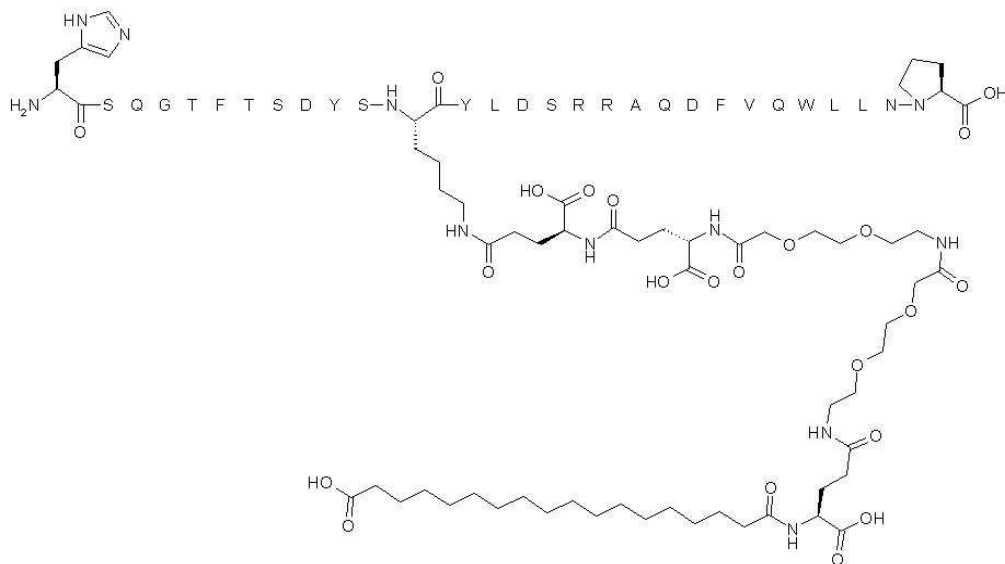
[0272]

[0273] N^ε²⁸-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Leu²⁷,Lys²⁸]-글루카곤



[0274]

[0275] N^ε¹²-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Leu²⁷,Pro²⁹]-글루카곤



[0276]

[0277] N^ε²⁴-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷,Pro²⁹]-글루카곤



[0280]

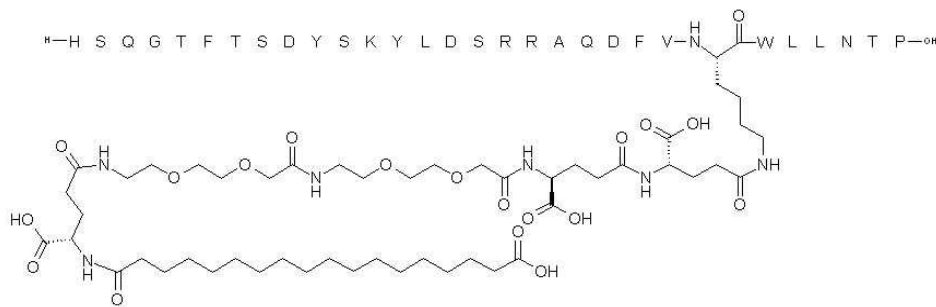


[0282]



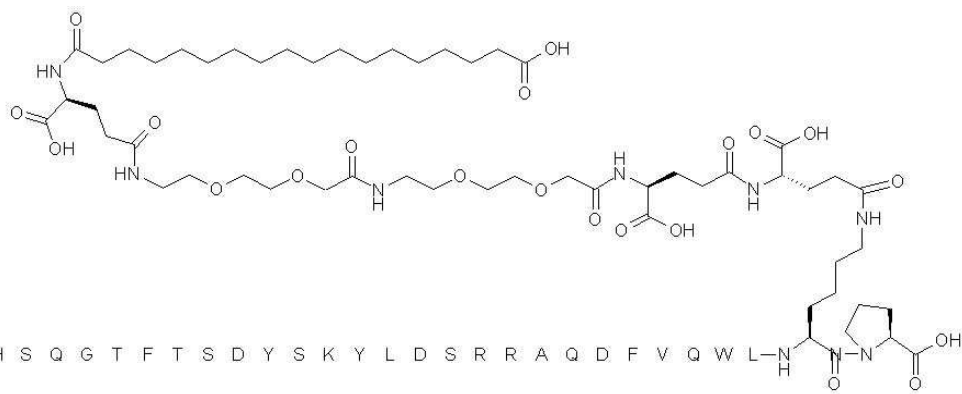
- 41 -

타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤일-Pro



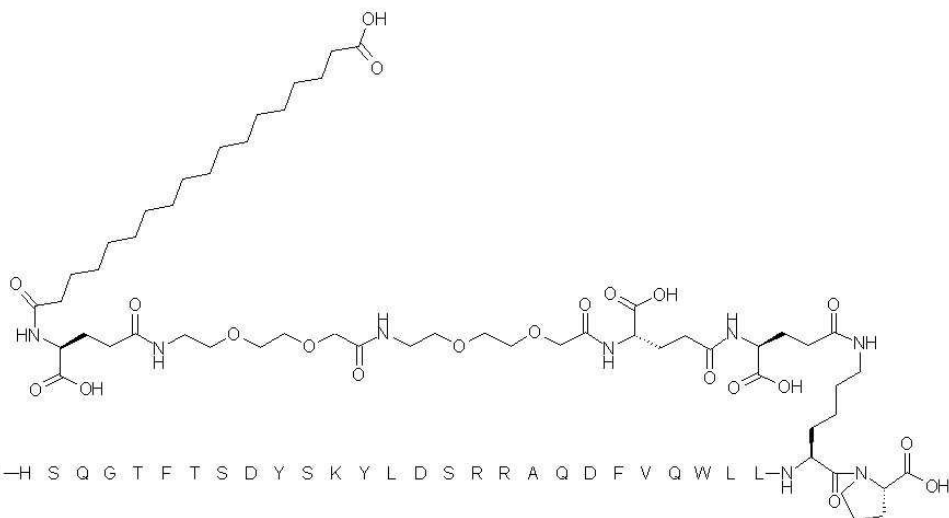
[0284]

N^ε²⁷-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁷,Pro²⁹]-글루카곤



[0286]

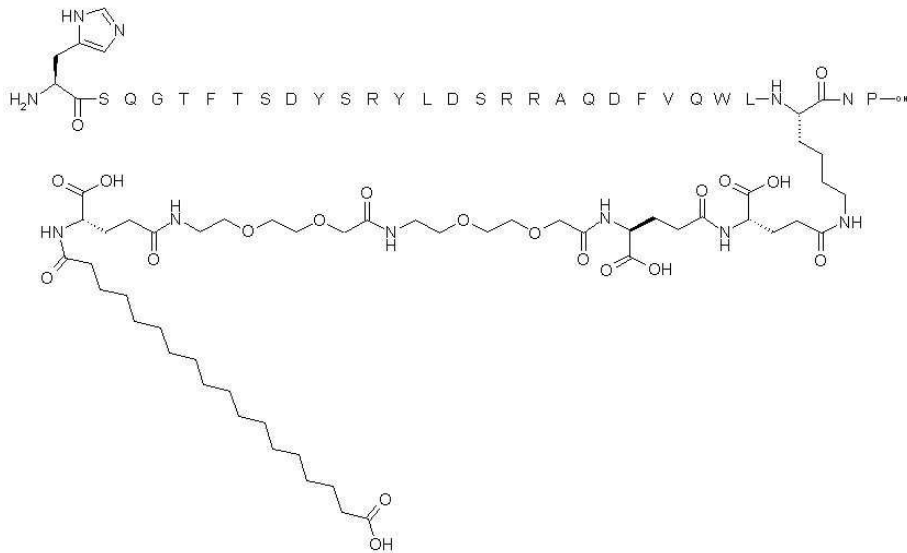
N^ε²⁸-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Leu²⁷,Lys²⁸,Pro²⁹]-글루카곤



[0288]

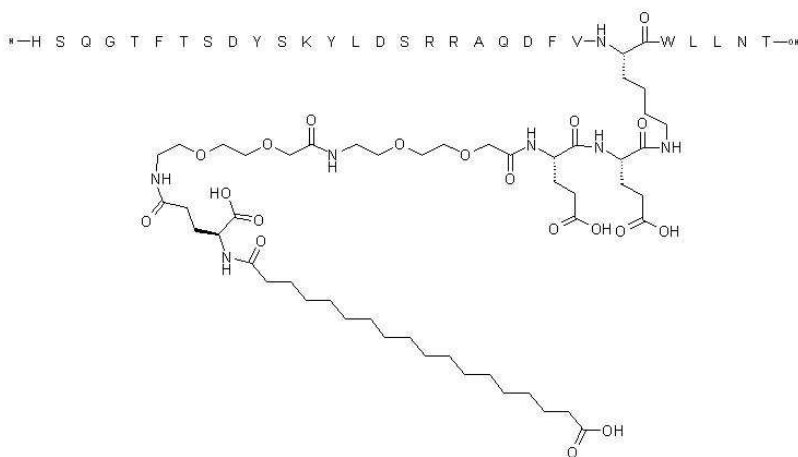
N^ε²⁷-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Arg¹²,Lys²⁷,Pro²⁹]-글루카곤

[0289]



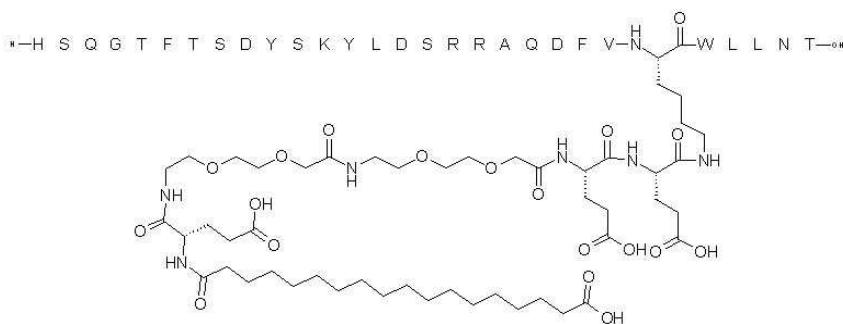
[0290]

[0291] N^ε²⁴ -[(2S)-4-카르복시-2-[[[(2S)-4-카르복시-2-[[[2-[[2-[[2-[[[2-[[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



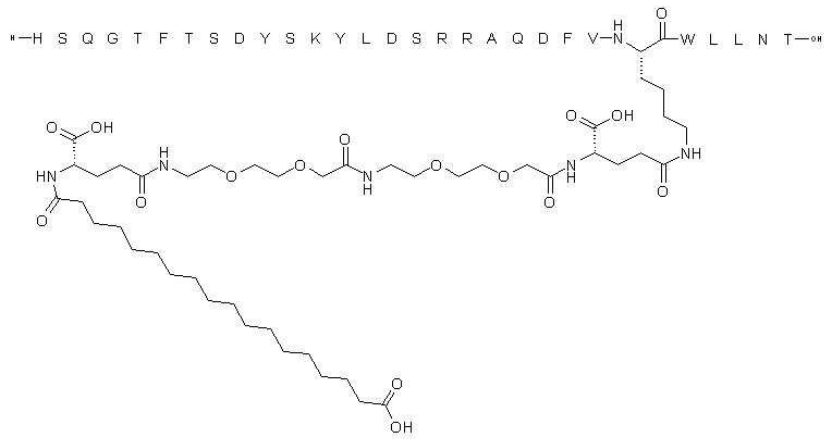
[0292]

[0293] N^ε²⁴ -[(2S)-4-카르복시-2-[[[(2S)-4-카르복시-2-[[[2-[[2-[[2-[[[2-[[2-[[[(2S)-4-카르복시-2-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



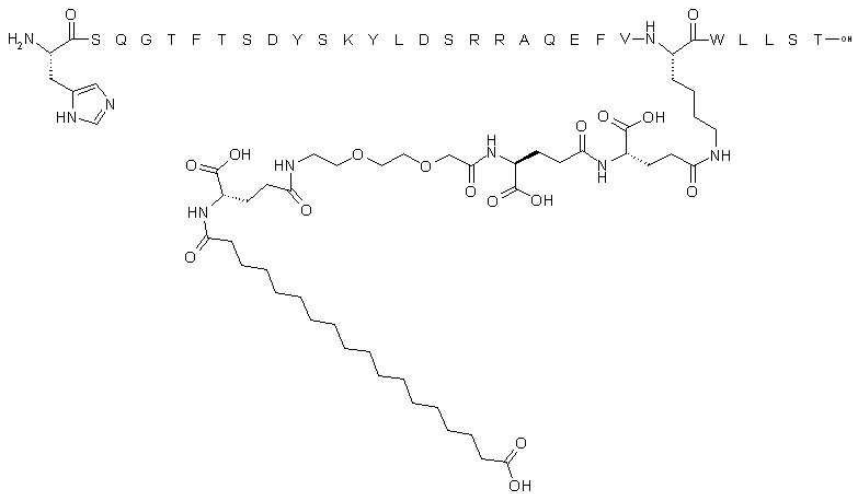
[0294]

[0295] N^ε²⁴ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[[2-[[[2-[[2-[[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



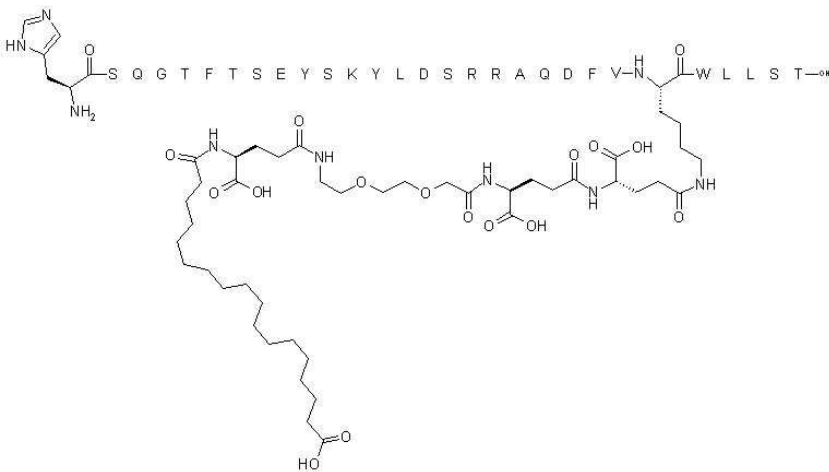
[0296]

[0297] $N^{\epsilon 24}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시 헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸]-글루카곤



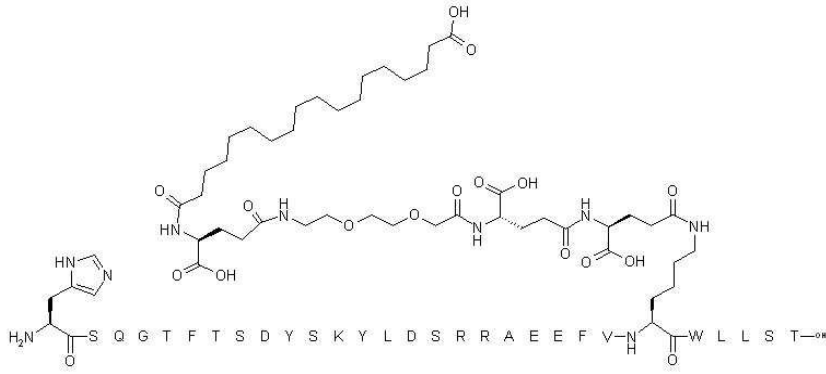
[0298]

[0299] $N^{\epsilon 24}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시 헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Glu⁹, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸]-글루카곤



[0300]

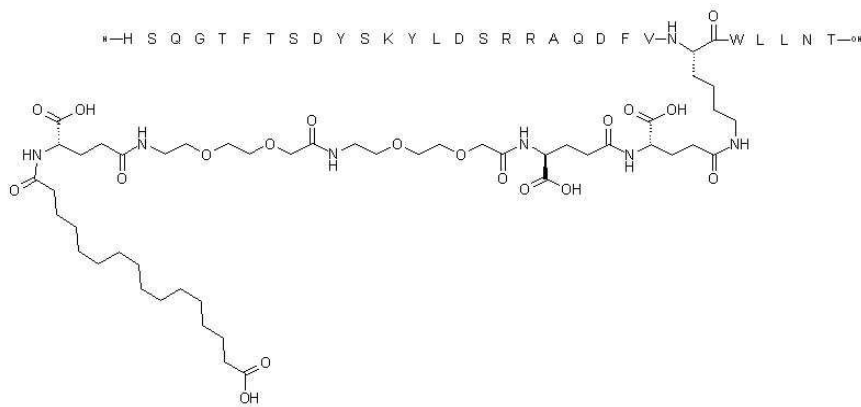
[0301] $N^{\epsilon 24}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시 헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Glu²⁰, Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸]-글루카곤



[0302]

[0303]

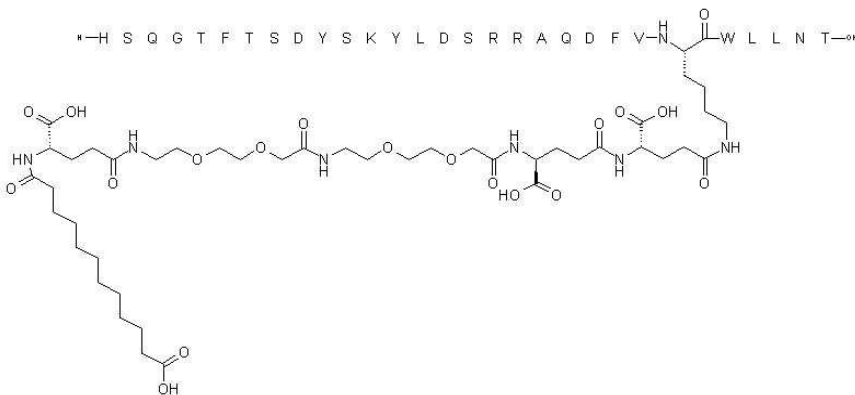
N^ε²⁴-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(15-카르복시펜타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[0304]

[0305]

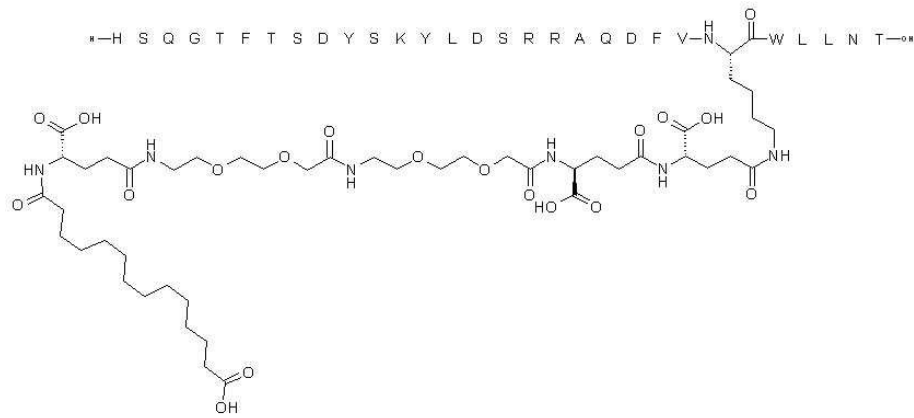
N^ε²⁴-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(11-카르복시운데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[0306]

[0307]

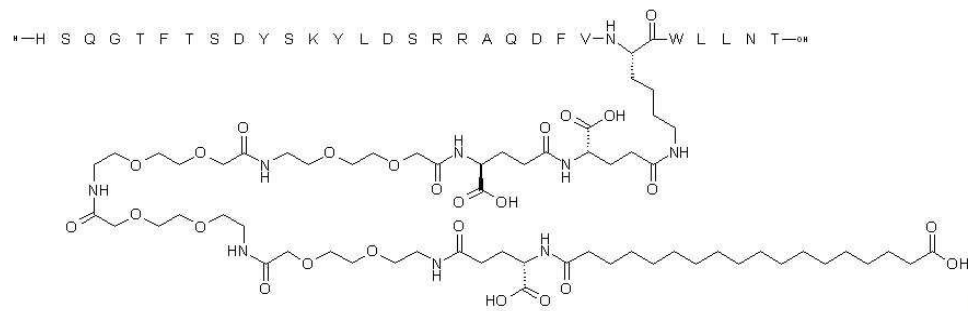
N^ε²⁴-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(13-카르복시트리데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[0308]

[0309]

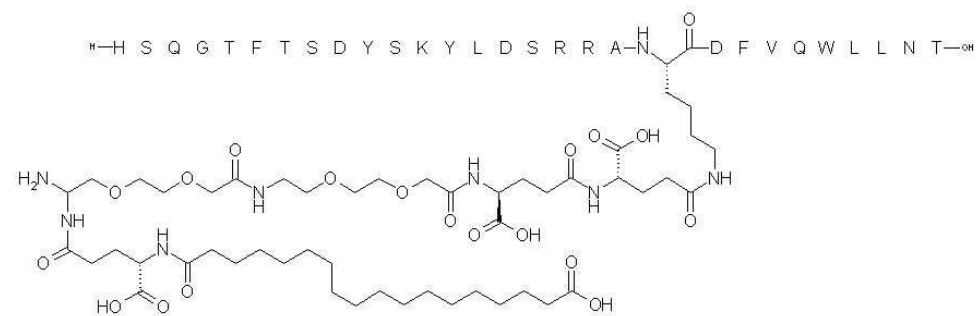
N^ε 24 -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[0310]

[0311]

N^ε 20 -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁰,Leu²⁷]-글루카곤

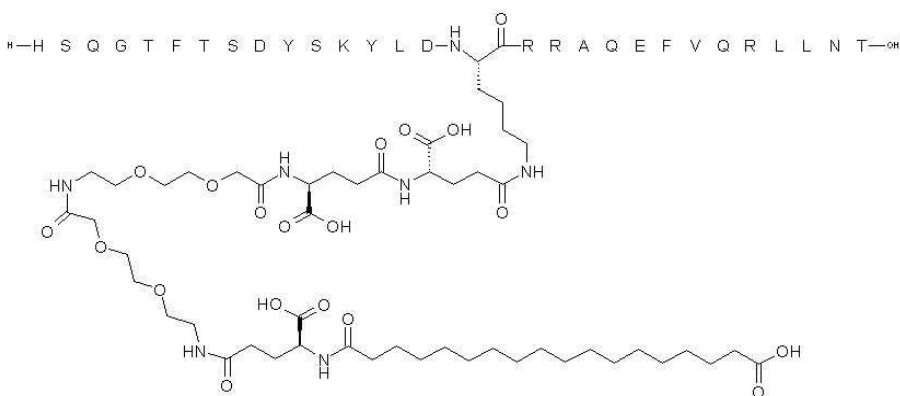


[0312]

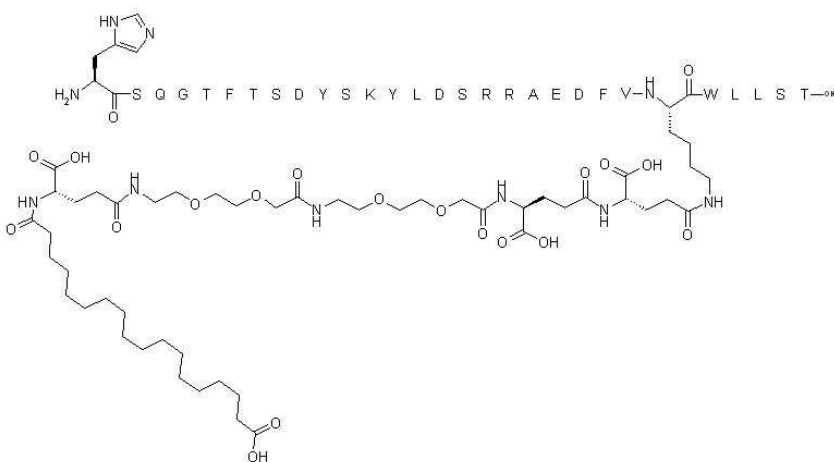
[0313]

N^ε 24 -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[D-Phe⁴,Lys²⁴,Leu²⁷,Ser²⁸]-글루카곤

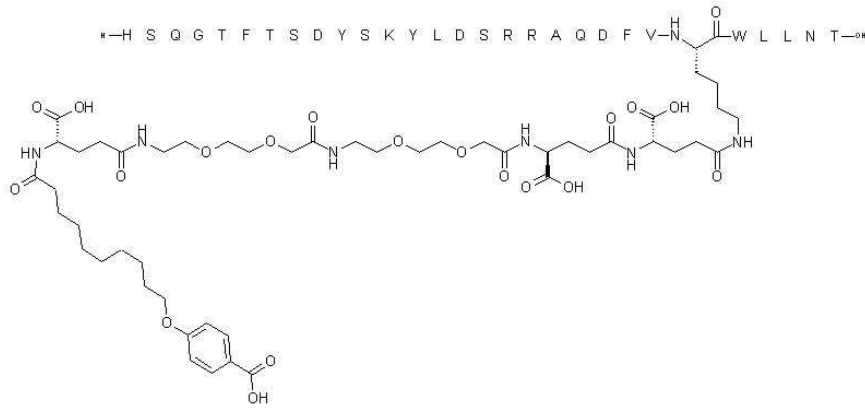
[0315] N^ε16-[(4S)-4-카르복시-4-[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys¹⁶, Glu²¹, Arg²⁵, Leu²⁷]-글루카곤



[0317] N^{e24}-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Glu²⁰, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸]-글루카곤

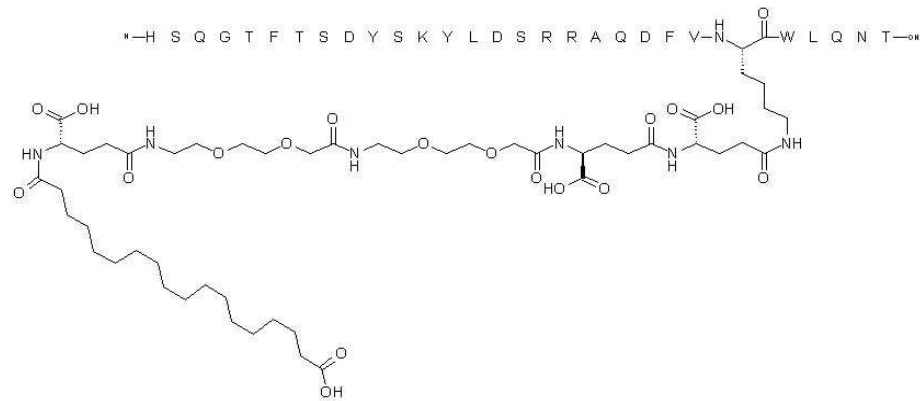


[0319] N^{e24}-[(4S)-4-카르복시-4-[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)데카노일아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



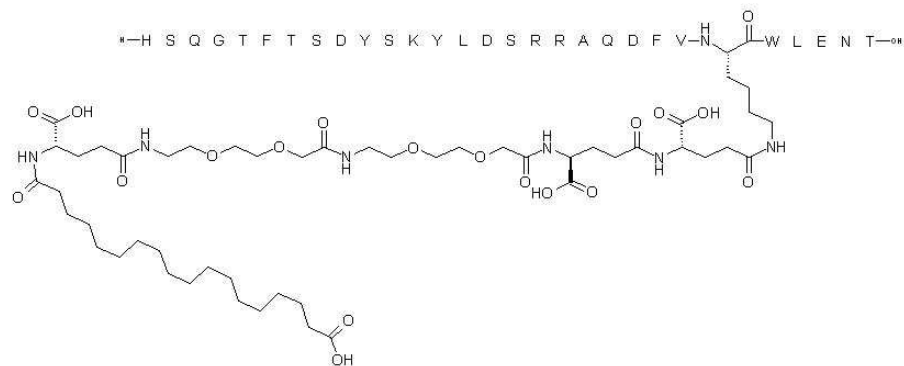
[0320]

[0321] N^ε²⁴ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Gln²⁷]-글루카곤



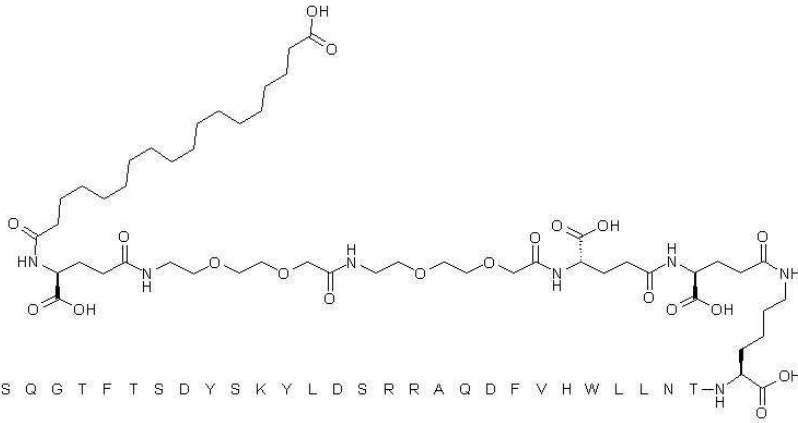
[0322]

[0323] N^ε²⁴ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Glu²⁷]-글루카곤



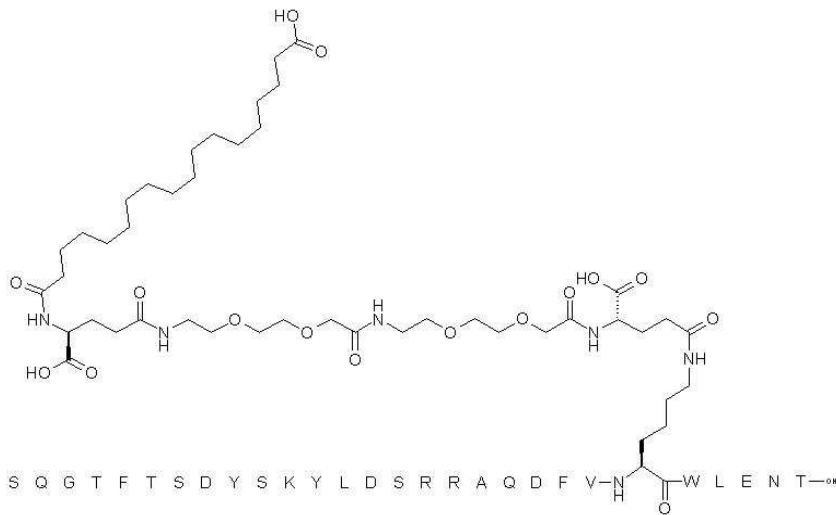
[0324]

[0325] N^α ([His²⁴,Leu²⁷]-글루카곤일)-N^ε [(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]Lys



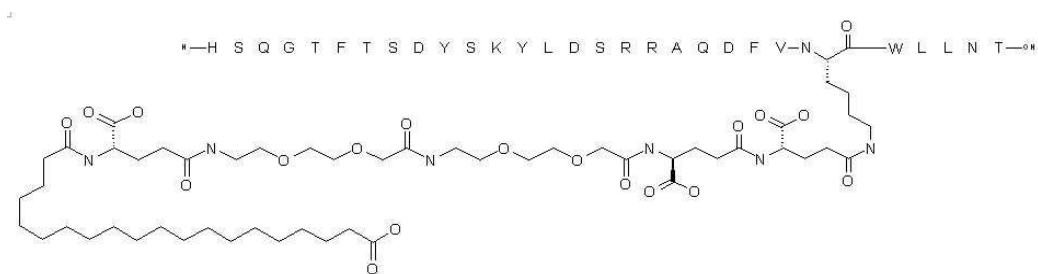
[0326]

[0327] N^ε²⁴-[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Glu²⁷]-글루카곤



[0328]

[0329] N^ε²⁴-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(19-카르복시노나데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[0330]

[0331] N^ε²⁴-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(7-카르복시헵타노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[0334]

[0335]

[0336]

[0337]

[0338]

[0339]

[0340]

[0341]

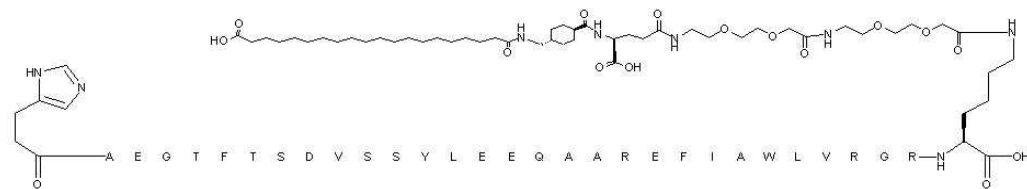
[0342]

[illegible]

[0343]

[0344]

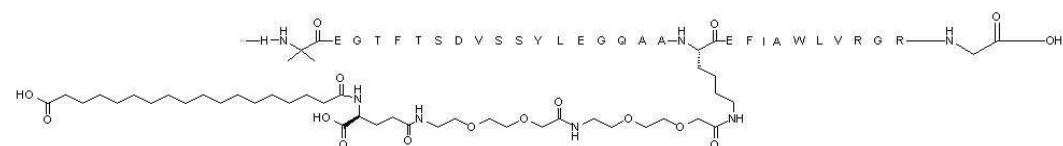
[0345]



[0346]

[0347]

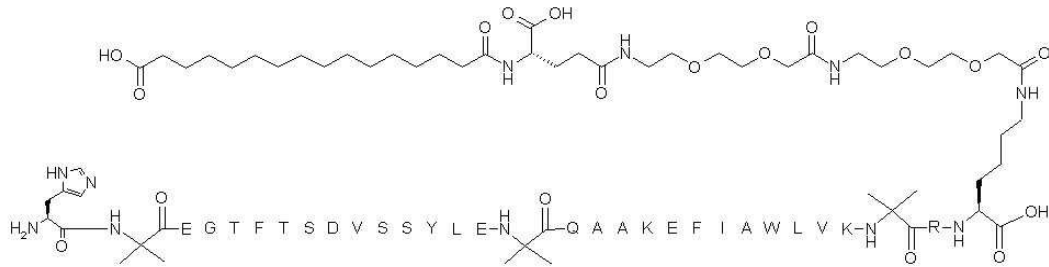
[0348]



[0349]

[0350] (화합물 G3);

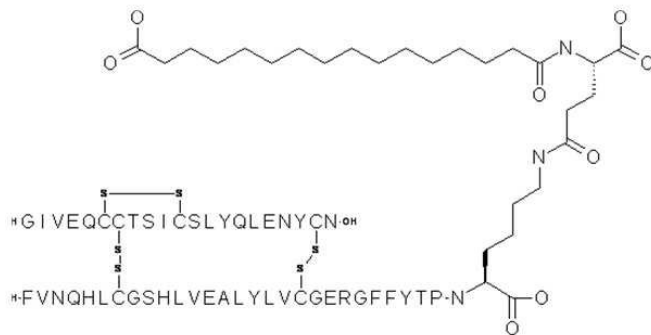
[0351] N-엡실론37-[2-(2-(2-[2-(2-(2-[(S)-4-카르복시-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부틸일아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸] [Aib8,22,35,Lys37]GLP-1-(7-37):



[0352]

[0353] (화합물 G4) 및

[0354] N ε B29헥사데칸다이올-γ Glu-(desB30) 사람 인슐린



[0355]

[0356] (화합물 G5)의 식 G1-G5에 의해 나타낸다.

[0357] GLP-1은 음식 섭취 후 장의 내분비의 세포에 의해 생산된 인크레틴 호르몬이다. GLP-1은 글루코스 대사, 및 췌장에서 랑게르한스섬의 베타 세포로부터 인슐린의 분비의 조절제이다. 또한 GLP-1은 당뇨병 상태에서 인슐린 분비를 야기한다. 그러나, GLP-1 자체의 생체 내 반감기는 매우 짧고, 따라서, 생체 내 GLP-1의 반감기를 지연시키는 방식은 많은 주의를 끌었다.

[0358] WO 98/08871호는 타입 2 당뇨병의 치료를 위해 판매되는 Novo Nordisk A/S에 의해 개발된 1일 1회 투여를 위한 GLP-1 유도체, 리라글루티드를 포함하는 연장된 반감기를 갖는 사람 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:3의 아미노산 1-31)에 기초한 연장된 GLP-1 유사체 및 유도체를 기술한다.

[0359] 엑스에나티드는 Amylin Pharmaceuticals and Eli Lilly & Co.에 의해 제조되고 판매되는 진성 당뇨병 타입 2의 치료를 위한 상업적인 인크레틴 유사제이다. 엑스에나티드는 길라 독도마뱀의 타액에서 발견된 호르몬인 엑센딘-4에 기초한다. 이것은 사람 GLP-1과 유사한 생물학적 성질을 나타낸다. 미국 제5424286호는 특히 포유동물에서 엑센딘-4(7-45)(미국 특허에서의 SEQ ID NO:1)의 투여에 의해 인슐린 방출을 자극하는 방법과 관련된다.

[0360] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "GLP-1 화합물"은, 사람 GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:3의 아미노산 1-31), 엑센딘-4(7-45)(SEQ ID NO:4의 아미노산 1-39), 그뿐만 아니라 GLP-1 활성을 유지하는 이것의 유사체, 융합 펩티드, 및 유도체를 의미한다.

[0361] GLP-1 화합물에서 위치 번호 매기기와 관련하여, 본 발명의 목적을 위해 어떤 아미노산의 치환, 삭제, 및/또는 부가는 SEQ ID NO:3, 및/또는 4의 서열에 관해 나타낸다. 그러나, 서열 목록에서 아미노산 잔기의 번호 매기기는 항상 번호 1로 시작하고, 반면 본 발명의 목적을 위해 본 발명자들은 본 분야에서 설정된 실시예 따라 아미노산 잔기 번호 7로 시작하고, 그것을 번호 7로 배정하기 원한다. 그러므로, 일반적으로, GLP-1(7-37) 또는 엑센딘-4 서열의 위치 번호에 대한 본원에서의 어떤 언급은 둘 다의 경우에서 7 위치에서 His로 시작하고 각각 37 위치에서 Gly 또는 45 위치에서 Ser로 끝나는 서열을 말한다.

[0362] GLP-1 화합물은 실시예 65에서 예시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0363] GLP-1 활성은 본 분야에 알려진 어떤 방법, 예를 들어 본원에서 어세이(II)(사람 GLP-1 수용체를 발현하는 세포 주에서 cAMP 형성의 자극)를 사용하여 결정될 수 있다.

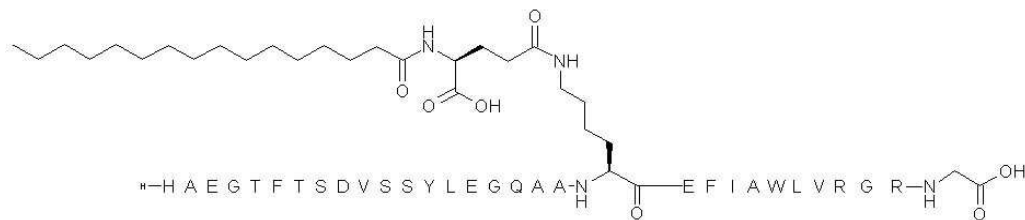
[0364] 더욱이, GLP-1 화합물은:

[0365] i) 데사미노His7, Aib8, Aib22, Arg26, Aib35, 및/또는 Lys37 중 적어도 1개를 포함할 수 있고;

[0366] ii) 적어도 1개, 바람직하게는 적어도 2개, 더 바람직하게는 2개의 자유 카르복실산기; 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 알부민 결합 부분을 포함하는 GLP-1 유도체일 수 있고;

[0367] iii) 바람직하게는 C12, C14, C16, C18, C20, C22, 또는 C24, 가장 바람직하게는 C16, C18, 또는 C20 와 같이 전부 12 내지 24개의 탄소 원자를 포함하는 디카르복실산의 아실 라디칼을 포함하는 알부민 결합 부분을 포함하는 GLP-1 유도체일 수 있고; 여기서 바람직하게는 a) 아실 라디칼이 링커를 통해 GLP-1 펩티드의 리신 잔기의 엡실론 아미노기에 부착되고; b) 링커는 적어도 1개의 OEG 라디칼, 및/또는 적어도 1개의 Trx 라디칼, 및, 선택 적으로, 추가로 적어도 1개의 Glu를 포함할 수 있고; 및/또는

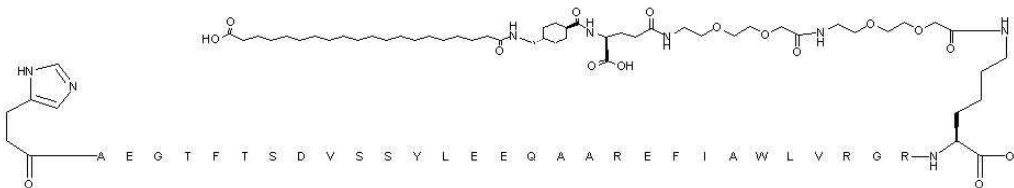
[0368] iv) N-엡실론26-((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부틸일)[Arg34]GLP-1-(7-37):



[0369]

[0370] (화합물 G1);

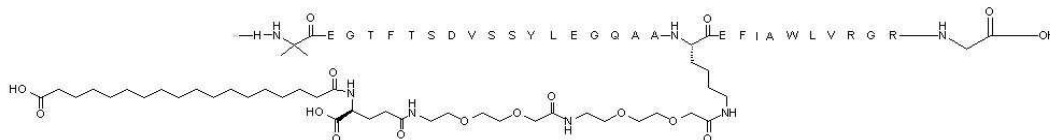
[0371] N-엡실론37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-({트랜스-4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]시클로 헥산카르보닐}아미노)부틸일아미노}에톡시)에톡시)아세틸아미노}에톡시)에톡시)아세틸][데사미노His7,Glu22,Arg 26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37):



[0372]

[0373] (화합물 G2);

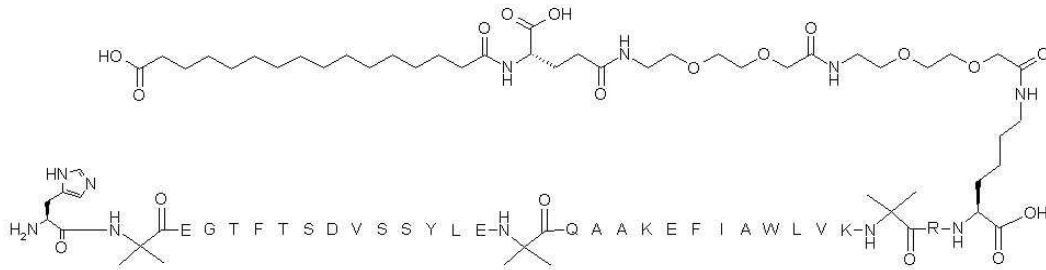
[0374] N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부틸일아미노}에톡시)에톡 시)아세틸아미노}에톡시)에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37):



[0375]

[0376] (화합물 G3);

[0377] N-엡실론37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부틸일아미노]-에톡시}- 에톡시)-아세틸아미노]-에톡시)-에톡시)-아세틸] [Aib8,22,35,Lys37]GLP-1-(7-37):



[0378]

[0379]

(화합물 G4);

[0380]

로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 및 그것들의 약학적으로 허용가능한 염, 아마이드, 알킬, 또는 에스테르이다.

[0381]

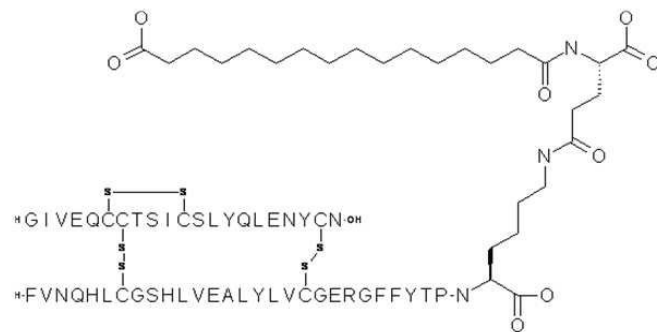
본 발명에 따라서, "인슐린"은 본원에서 사람 인슐린, 인슐린 유사체 또는 인슐린 유도체로서 생각된다.

[0382]

인슐린 화합물은 예를 들어,

[0383]

N ε B29-헥사데칸다이올-γ-Glu-(desB30) 사람 인슐린



[0384]

[0385]

(화합물 G5)에 의해 나타낼 수 있는 화합물이다.

[0386]

본 발명 명세서에서 정의된 바와 같이, 본 발명 화합물 및 항비만 또는 항당뇨물질은 동시에 또는 연속적으로 투여될 수 있다. 인자는 화합물 둘 다를 함유하는 단일-투여량 형태로, 또는 제 1 단위 투여량 형태로서 본 발명 화합물의 제제 및 제 2 단위 투여량 형태로서 항비만 또는 항당뇨물질의 제제를 포함하는 부품의 키트 형태로 공급될 수 있다. 제 1 또는 제 2 또는 제 3 등으로, 단위 투여량이 본 명세서를 통해 언급될 때마다, 이것은 투여의 바람직한 순서를 나타내지 않고, 단지 편리 목적을 위해 사용되었다.

[0387]

본 발명 화합물의 제제 및 항비만 또는 항당뇨물질의 제제의 "동시에" 투여는 단일-투여량 형태로 화합물들의 투여, 또는 제 1 물질의 투여에 이어서 15분, 바람직하게는 10분, 더 바람직하게는 5분, 더 바람직하게는 2분 이하의 시간 간격으로 제 2 물질의 투여를 의미한다. 둘 중 어느 하나의 인자가 먼저 투여될 수 있다.

[0388]

"연속적으로" 투여는 제 1 물질의 투여와 이어서 15분 이상의 시간 간격으로 제 2 물질의 투여를 의미한다. 2개의 단위 투여량 형태 중 어느 하나가 먼저 투여될 수 있다. 바람직하게는, 제제 둘 다 동일한 정맥 내 접근을 통해 주사된다.

[0389]

이미 나타낸 바와 같이, 상기 기술된 모든 치료적 방법 또는 지시사항에서, 본 발명 화합물은 단독으로 투여될 수 있다. 그러나, 그것은 또한 연속적으로 또는 부수적으로 1개 이상의 추가의 치료적 활성 물질, 약제 또는 화합물과의 조합으로 투여될 수도 있다.

[0390]

본 발명에 따른 방법에서 사용될 때, 본 발명 화합물의 전형적인 투여량은 1회 내지 3회의 투여와 같이, 1회 이상의 투여로 투여되는 하루에 약 0.001 내지 약 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 10 mg/kg 체중, 더 바람직하게는 하루에 약 0.01 내지 약 5 mg/kg 체중, 예를 들어 하루에 약 0.05 내지 약 10 mg/kg 체중 또는 하루에 약 0.03 내지 약 5 mg/kg 체중의 범위에 있다. 정확한 투여량은 투여의 빈도 및 유형, 성별, 나이, 체중 및 치료되는 대상의 일반적인 상태, 치료된 상태의 특성 및 심각도, 치료할 어떤 수반되는 질환, 그리고 당업자에게 명백한 다른 인자에 의존할 것이다.

[0391]

본 발명 화합물은 당업자에게 잘 알려진 기술을 사용하여 단위 투여량 형태로 편리하게 제제화될 수 있다. 하루

에 1회 내지 3회와 같이, 하루에 1회 이상의 경구 투여를 위해 의도된 전형적인 단위 투여량 형태는 적합하게, 약 0.05 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 500 mg, 예를 들어 약 0.5 내지 약 200 mg의 본 발명 화합물을 함유할 수 있다.

- [0392] 본 발명 화합물은 예를 들어, 하루 1회보다 긴 간격으로의 투여에 적절하다고 생각되는 화합물을 포함하고, 따라서, 적당하게 제제화된 본 발명 화합물은 본원에 기술된 경로 중 하나와 같이, 투여의 적합한 경로에 의해 예를 들어, 주2회 또는 주1회 투여에 적합할 수 있다.
- [0393] 상기 기술된 바와 같이, 본 발명 화합물은 1회 이상의 추가의 치료적 활성 화합물 또는 물질과의 조합으로 투여되거나 적용될 수 있고, 적합한 추가의 화합물 또는 물질은, 예를 들어 항당뇨물질, 고지혈증 치료제, 항비만 물질, 항고혈압제 및 당뇨병에 따른 또는 이와 관련된 합병증의 치료를 위한 물질로부터 선택될 수 있다.
- [0394] 적합한 항당뇨물질은 인슐린, 인슐린 유도체 또는 유사체, 본원에 참고로 포함된 WO 98/08871호(Novo Nordisk A/S)에 기술된 GLP-1(펩티드-1 유사 글루카곤) 유도체 또는 유사체, 또는 다른 GLP-1 유사체, 예를 들어 엑스에나티드(Byetta, Eli Lilly/Amylin; AVE0010, Sanofi-Aventis), 타스포글루티드(Roche), 알비글루티드(Syncria, GlaxoSmithKline), 아밀린, 아밀린 유사체(예를 들어, Symlin™/Pramlintide), 그뿐만 아니라 경구 활성 혈당 강하제를 포함한다.
- [0395] 적합한 경구 활성 혈당강하제는 메트포르민, 이미다졸린; 술폰일우레아; 비구아니드; 메글리티니드; 옥사디아졸리딘디온; 티아졸리딘디온; 인슐린 증감제; α -클루코시다제 억제제; 췌장 β -세포의 ATP-의존 칼륨 채널에 작용하는 물질, 예를 들어 본원에 참고로 포함된 WO 97/26265호, WO 99/03861호 및 WO 00/37474호(Novo Nordisk A/S)에 기술된 칼륨 채널 오프너; 오르미티글리니드와 같은 칼륨 채널 오프너; 칼륨 채널 차단제, 예를 들어 나테글리니드 또는 BTS-67582; WO 99/01423호 및 WO 00/39088호(Novo Nordisk A/S 및 Agouron Pharmaceuticals, Inc.)에 기술된 글루카곤 수용체 길항제, 이들은 모두 본원에 참고로 포함되며; 본원에 참고로 포함된 WO 00/42026호(Novo Nordisk A/S 및 Agouron Pharmaceuticals, Inc.)에 기술된 GLP-1 수용체 효능제; 아밀린 유사체(아밀린 수용체 상의 효능제); DPP-IV(디펩티딜 펩티다제-IV) 억제제; PTPase(단백질 티로신 포스파타제) 억제제; Hoffmann La Roche의 WO 02/08209호에 기술된 글루코키나제 활성제; 글루코스신생합성 및/또는 글리코젠 분해의 자극에 포함된 간 효소의 억제제; 글루코스 흡수 조절제; GSK-3(글리코젠 생성효소 키나제-3) 억제제; 지질대사를 변형하는 화합물, 예를 들어 고지혈증 치료제 및 항지질증약; 음식 섭취량을 낮추는 화합물; 그뿐만 아니라 PPAR(퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체) 효능제 및 RXR(레티노이드 X 수용체) 효능제, 예를 들어 ALRT-268, LG-1268 또는 LG-1069를 포함한다.
- [0396] 적합한 추가의 치료적 활성 물질의 다른 예는 인슐린 또는 인슐린 유사체; 술폰일우레아, 예를 들어 톨부타미드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리메피리드, 글리카지드 또는 글리부리드; 비구아니드, 예를 들어 메트포르민; 및 메글리티니드, 예를 들어 레파글리니드 또는 세나글리니드/나테글리니드를 포함한다.
- [0397] 적합한 추가의 치료적 활성 물질의 추가 예는 티아졸리딘디온 인슐린 증감제, 예를 들어 트로글리타존, 시글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존, 이사글리타존, 다르글리타존, 엔글리타존, CS-011/C1-1037 또는 T 174, 또는 모든 내용이 본원에 참고로 포함된 WO 97/41097호(DRF-2344), WO 97/41119호, WO 97/41120호, WO 00/41121호 및 WO 98/45292호(Dr. Reddy's Research Foundation)에 기술된 화합물을 포함한다.
- [0398] 적합한 추가의 치료적 활성 물질의 추가 예는 인슐린 증감제, 예를 들어 GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 및 모든 내용이 본원에 참고로 포함된 WO 99/19313호(NN622/DRF-2725), WO 00/50414호, WO 00/63191호, WO 00/63192호 및 WO 00/63193호(Dr. Reddy's Research Foundation), 및 WO 00/23425호, WO 00/23415호, WO 00/23451호, WO 00/23445호, WO 00/23417호, WO 00/23416호, WO 00/63153호, WO 00/63196호, WO 00/63209호, WO 00/63190호 및 WO 00/63189호(Novo Nordisk A/S)에 기술된 화합물을 포함한다.
- [0399] 적합한 추가의 치료적 활성 물질의 추가 예는 α -클루코시다제 억제제, 예를 들어 보글리보스, 에미글리테이트, 미글리톨 또는 아카르보스; 글리코젠 포스포릴라제 억제제, 예를 들어 WO 97/09040호(Novo Nordisk A/S)에 기술된 화합물; 글루코키나제 활성제; 췌장 β -세포의 ATP-의존 칼륨 채널 상에 활성인 물질, 예를 들어 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리카지드, BTS-67582 또는 레파글리니드를 포함한다.
- [0400] 다른 적합한 추가의 치료적 활성 물질은 고지혈증 치료제 및 항지질증약, 예를 들어 콜레스티라민, 콜레스티폴, 클로피브레이트, 겐피브로질, 로바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 프로부콜 또는 텍스트로티록신을 포함한다.

다.

- [0401] 추가 치료적 활성 물질로서 적합한 추가 물질은 항비만 물질 및 식욕-조절 물질을 포함한다. 이들 물질은 CART(코카인 암페타민 조절된 전사) 효능제, NPY(뉴로펩티드 Y 수용체 1 및/또는 5) 길항제, MC3(멜라노코르틴 수용체 3) 효능제, MC3 길항제, MC4(멜라노코르틴 수용체 4) 효능제, 오텍신 수용체 길항제, TNF(종양 괴사 인자) 효능제, CRF(코르티코트로핀 방출 인자) 효능제, CRF BP(코르티코트로핀 방출 인자 결합 단백질) 길항제, 우로코르틴 효능제, 뉴로메딘 U 유사체(뉴로메딘 U 수용체 서브타입 1 및 2 상의 효능제), $\beta 3$ 교감신경 효능제, 예를 들어 CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 또는 AZ-40140, MC1(멜라노코르틴 수용체 1) 효능제, MCH(멜라닌세포-농축 호르몬) 길항제, CCK(콜레시스토키닌) 효능제, 세로토닌 재흡수 억제제(예를 들어, 플록세틴, 세로자트 또는 시탈로프람), 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제, 5HT(세로토닌) 효능제, 5HT6 효능제, 5HT2c 효능제, 예를 들어 APD356(US6953787), 봄베신 효능제, 갈라닌 길항제, 성장 호르몬, 성장 인자, 예를 들어 프롤락틴 또는 태반성 락토젠, 성장 호르몬 방출 화합물, TRH(티로트로핀 방출 호르몬) 효능제, UCP 2 또는 3(작플립 단백질 2 또는 3) 조절제, 화학 작플립제, 렙틴 효능제, DA(도파민) 효능제(브로모크립틴, 도프랙신), 리파제/아밀라제 억제제, PPAR 조절제, RXR 조절제, TR β 효능제, 교감신경 CNS 자극하는 물질, AGRP(아구티-관련 단백질) 억제제, 모든 내용이 본원에 참고로 포함된 WO 00/42023호, WO 00/63208호 및 WO 00/64884호에 기술된 히스타민 H3 수용체 길항제, 엑센딘-4 유사체, GLP-1 유사체, 섬모 신경성장 인자, 아밀린 유사체, 펩티드 YY₃₋₃₆(PYY3-36)(Batterham et al, Nature 418, 650-654(2002)), PYY3-36 유사체, NPY Y2 수용체 효능제, 조합된 NPY Y2 및 NPY Y4 효능제로서 활성하는 NPY Y4 수용체 효능제 및 물질, FGF21 및 이것의 유사체, μ -오피오이드 수용체 길항제, 옥신토모둘린 또는 이것의 유사체로부터 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0402] 더 적합한 항비만 물질은 부프로피온(항우울제), 토피라메이트(항경련제), 에코피팜(도파민 D1/D5 길항제) 및 날트렉손(오피오이드 길항제), 및 이것의 조합이다. 이들 항비만 물질의 조합은 예를 들어: 펜터민+토피라메이트, 부프로피온 지속된 방출(SR)+날트렉손 SR, 조니사미드 SR 및 부프로피온 SR이다. 본 발명 화합물과 조합하여 추가의 치료적 활성 물질로서 본 발명의 방법에 사용하기 위한 적합한 항비만 물질의 구체예들 중에는 렙틴 및 렙틴의 유사체 또는 유도체가 있다.
- [0403] 적합한 항비만 물질의 추가 구체예는 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제, 예를 들어 시부트라민이다.
- [0404] 적합한 항비만 물질의 다른 구체예는 리파제 억제제, 예를 들어 오르리스타트이다.
- [0405] 적합한 항비만 물질의 추가 구체예는 교감신경 CNS 자극 물질, 예를 들어 텍스암페타민, 암페타민, 펜터민, 마진돌, 펜디메트라진, 디에틸프로피온, 펜플루라민 또는 텍스펜플루라민이다.
- [0406] 적합한 추가의 치료적 활성 화합물의 다른 예는 항고혈압제를 포함한다. 항고혈압제의 예는 β -차단제, 예를 들어 알프레노롤, 안테노롤, 티모롤, 핀도롤, 프로파노롤 및 메토프로롤, ACE(안지오텐신 전환하는 효소) 억제제, 예를 들어 베나제프릴, 카프토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 퀴나프릴 및 라미프릴, 칼슘 채널 차단제, 예를 들어 니페디핀, 펠로디핀, 니카르디핀, 이소라디핀, 니모디핀, 딜티아젠펜 및 베라파밀, 그리고 α -차단제, 예를 들어 독사조신, 우라피딜, 프라조신 및 테라조신이다.
- [0407] 본 발명 화합물은 본 분야에 이전에 개시된 펩티드에 비하여 더 높은 글루카곤 수용체 선택성을 갖는다. 본 발명의 펩티드는 또한 지연된 생체 내 반감기를 갖는다. 본 발명 화합물은, 예를 들어 적어도 0.2 mmol/L, 적어도 0.5 mmol/L, 적어도 2 mmol/L, 적어도 4 mmol/L, 적어도 8 mmol/L, 적어도 10 mmol/L, 또는 적어도 15 mmol/L의 용해도를 갖는 용해성 글루카곤 수용체 효능제일 수 있다.
- [0408] 본문에서, 달리 언급되어 있지 않는 한, 용어 "용해성", "용해도", "수용액에서의 용해성", "수용해도", "수용해성", "수-용해성", 및 "수-용해도"는 유기 용매가 아닌 물에서 또는 수성 염 또는 수성 버퍼 용액, 예를 들어 10 mM 인산염 용액에서, 또는 다른 화합물을 함유하는 수용액에서의 화합물의 용해도를 의미한다.
- [0409] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "폴리펩티드" 및 "펩티드"는 펩티드 결합으로 연결된 적어도 5개의 성분 아미노산으로 구성된 화합물을 의미한다. 성분 아미노산은 유전자 코드에 의해 코드화된 아미노산의 군으로부터 있을 수 있고, 그들은 합성 아미노산뿐만 아니라 유전자 코드에 의해 코드화되지 않은 천연 아미노산일 수 있다. 유전자 코드에 의해 코드화되지 않은 천연 아미노산은, 예를 들어 히드록시프롤린, γ -카르복시글루타메이트, 오르니틴, 포스포세린, D-알라닌 및 D-글루타민이다. 합성 아미노산은 화학 합성에 의해 제조된 아미노산, 즉 유전자 코드에 의해 코드화된 아미노산의 D-이성질체, 예를 들어 D-알라닌 및 D-류신, Aib(α -아미노이소부티르산), Abu(α -아미노부티르산), Tle(tert-부틸글리신), β -알라닌, 3-아미노메틸

벤조산, 안트라닐산을 포함한다.

- [0410] 폴리펩티드를 참고하여서 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유사체"는 변형된 펩티드를 의미하고, 여기서 펩티드의 1개 이상의 아미노산 잔기는 다른 아미노산 잔기에 의해 치환되었고, 및/또는 1개 이상의 아미노산 잔기는 펩티드로부터 삭제되었고, 및/또는 1개 이상의 아미노산 잔기는 펩티드로부터 삭제되었고, 및/또는 1개 이상의 아미노산 잔기는 펩티드에 첨가되었다. 아미노산 잔기의 이러한 첨가 또는 삭제는 펩티드의 N-말단에서 및/또는 펩티드의 C-말단에서 일어날 수 있다. 간단한 시스템이 유사체를 기술하기 위해 사용된다. 이것의 펩티드 유사체 및 유도체의 화학식은 표준 단일 문자 또는 IUPAC-IUB 명명법에 따라서 사용된 아미노산을 위한 3개의 문자 약어를 사용하여 도시된다.
- [0411] 펩티드와의 관계에서 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유도체"는 화학적으로 변형된 펩티드 또는 이것의 유사체를 의미하고, 여기서 적어도 1개의 치환기는 비변형된 펩티드 또는 이것의 유사체, 즉 공유적으로 변형되었던 펩티드에서 존재하지 않는다. 전형적인 변형은 아마이드, 탄수화물, 알킬기, 아실기, 에스테르 등이다.
- [0412] 광학 이성질체가 언급되지 않은 모든 아미노산은 L-이성질체를 의미하는 것으로 생각된다.
- [0413] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "글루카곤 펩티드"는 글루카곤 펩티드, 글루카곤 화합물, 본 발명에 따른 화합물, 본 발명 화합물, 식 I의 화합물, 글루카곤 유사체, 글루카곤 유도체 또는 글루카곤 유사체 사람 글루카곤의 유도체, 사람 글루카곤(1-29), 글루카곤(1-30), 글루카곤(1-31), 글루카곤(1-32), 그뿐만 아니라 글루카곤 활성을 유지하는 이것의 유사체, 융합 펩티드, 및 유도체를 의미한다.
- [0414] 글루카곤 화합물에서 위치 번호 매기기와 관련하여: 본 발명의 목적을 위해 어떤 아미노산 치환, 삭제, 및/또는 부가는 천연 사람 글루카곤(1-29)(SEQ ID 1)의 서열에 관해서 나타낸다. 사람 글루카곤 아미노산 1-29 위치는 본원에서 아미노산 X_1 내지 X_{29} 위치와 동일하다. 사람 글루카곤(1-29) 서열은 His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr(SEQ ID 1)이다.
- [0415] 글루카곤(1-30)은 C-말단에서 1개의 아미노산의 확장이 있는 사람 글루카곤을 의미하고, 글루카곤(1-31)은 C-말단에서 2개의 아미노산의 확장이 있는 사람 글루카곤을 의미하고, 글루카곤(1-32)은 C-말단에서 3개의 아미노산의 확장이 있는 사람 글루카곤을 의미한다.
- [0416] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "원위"는 부착 지점으로부터 가장 먼(말단) 위치를 의미한다.
- [0417] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "음하전된 부분"은 카르복실산, 술폰산 또는 테트라졸 부분과 같으나, 이에 제한되지 않는 음하전될 수 있는 화학 부분을 의미한다.
- [0418] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "친유성 부분"은 알킬쇄 $-(CH_2)_n$ -을 의미하고, 여기서 $n = 5-20$ 이다.
- [0419] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치환기"는 수소를 치환하는 화학 부분 또는 기를 의미한다.
- [0420] 본 발명의 구체예에서, 글루카곤 유사체에서 최대 17개의 아미노산이 사람 글루카곤(1-29)에 관해 변형되었다(치환됨, 삭제됨, 첨가됨 또는 이것의 어떤 조합). 본 발명의 구체예에서, 글루카곤 유사체에서 최대 15개의 아미노산이 변형되었다. 본 발명의 구체예에서, 글루카곤 유사체에서 최대 10개의 아미노산이 변형되었다. 본 발명의 구체예에서, 글루카곤 유사체에서 최대 8개의 아미노산이 변형되었다. 글루카곤 유사체에서 최대 7개의 아미노산이 변형되었다. 본 발명의 구체예에서, 글루카곤 유사체에서 최대 6개의 아미노산이 변형되었다. 본 발명의 구체예에서, 글루카곤 유사체에서 최대 5개의 아미노산이 변형되었다. 본 발명의 구체예에서, 글루카곤 유사체에서 최대 4개의 아미노산이 변형되었다. 본 발명의 구체예에서, 글루카곤 유사체에서 최대 3개의 아미노산이 변형되었다. 본 발명의 구체예에서, 글루카곤 유사체에서 최대 2개의 아미노산이 변형되었다. 본 발명의 구체예에서, 글루카곤 유사체에서 최대 1개의 아미노산이 변형되었다.
- [0421] 본 발명의 추가 구체예는 하기에 관한 것이다:
- [0422] 173. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 DPPIV 보호된 화합물이다.
- [0423] 174. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 안정화된 DPPIV이다.
- [0424] 175. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 글루카곤 수용체의 효능제이다.

- [0425] 176. 상기 구체에 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 EC_{50} 이 1 nM 미만인 글루카곤 수용체의 효능제이다.
- [0426] 폴리펩티드와의 관계에서 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "보호된 DPP-IV"는 혈장 펩티다제 디펩티딜 아미노펩티다제-4(DPP-IV)에 저항하는 상기 화합물을 만들기 위해서 화학적으로 변형된 폴리펩티드를 의미한다. 혈장에서의 DPP-IV 효소는 여러 개의 펩티드 호르몬, 예를 들어 글루카곤, GLP-1, GLP-2, 옥신토모듈린 등의 분해에서 포함된다고 알려져 있다. 따라서, 상당한 노력이 DPP-IV의 분해 비율을 감소하기 위해 DPP-IV 매개된 가수분해에 민감한 폴리펩티드의 유사체 및 유도체를 개발하도록 만들어진다.
- [0427] 더욱이, 본 발명 화합물은 어레이 VI에서 기술된 바와 같이 알부민이 없는 어레이에서 DPP-IV 분해에 대해 안정화된다.
- [0428] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "글루카곤 효능제"는 전체로 또는 부분적으로 사람 글루카곤 수용체를 활성화하는 어떤 글루카곤 펩티드를 의미한다. 바람직한 구체예에서, "글루카곤 효능제"는, 본 분야에 알려진 방법에 의해 측정된 바와 같이, 바람직하게는 1 μ M 미만의, 예를 들어, 100nM 미만 또는 1nM 미만의, 친화도 상수(KD) 또는 효능(EC_{50})을 가진, 글루카곤 수용체에 결합하는 어떤 글루카곤 펩티드이고, 인슐린분비 활성을 나타내고, 인슐린분비 활성은 당업자에게 알려진 생체 내 또는 시험관 내 어레이로 측정될 수 있다. 예를 들어, 글루카곤 효능제를 동물에 투여하고, 인슐린 농도를 시간에 걸쳐 측정할 수 있다.
- [0429] 본 문헌에서, 용어 "효능제"는 문제에서 수용체 타입을 활성화시키는 물질(리간드)을 나타낸다고 의도된다.
- [0430] 본 문헌에서, 용어 "길항제"는 효능제의 효과를 차단하고, 중화하고, 반작용하는 물질(리간드)을 나타낸다고 의도된다.
- [0431] 더 구체적으로, 수용체 리간드는 하기와 같이 분류될 수 있다:
- [0432] 수용체를 활성화하는 수용체 효능제; 부분 효능제도 수용체를 활성화하지만, 완전 효능제보다 낮은 효능을 갖는다. 부분 효능제는 수용체 부분 길항제로서 거동하고, 완전 효능제의 효과를 부분적으로 억제할 것이다.
- [0433] 효능제의 작용을 차단하지만, 수용체-성분 활성화에 영향을 미치지 않는 수용체 중성 길항제.
- [0434] 효능제의 작용을 차단하고, 동시에 수용체-성분 활성을 약화시키는 수용체 역 효능제. 완전 역 효능제는 수용체-성분 활성을 완전히 약화시키고; 부분 역 효능제는 더 적은 정도로 수용체-성분 활성을 약화시킬 것이다.
- [0435] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "길항제"는 역 효능제뿐만 아니라 중성 길항제 및 부분 길항제도 포함한다. 용어 "효능제"는 부분 효능제뿐만 아니라 완전 효능제도 포함한다.
- [0436] 본 문헌에서, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 환자에게 해롭지 않은 염을 나타낸다고 의도된다. 이러한 염은 약학적으로 허용가능한 산 부가 염, 약학적으로 허용가능한 금속 염, 암모늄 및 알킬화된 암모늄 염을 포함한다. 산 부가 염은 유기산뿐만 아니라 무기산의 염을 포함한다. 적합한 무기산의 대표 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인산, 황산 및 질산 등을 포함한다. 적합한 유기산의 대표 예는 포름산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 벤조산, 신남산, 시트르산, 푸마르산, 글리콜산, 젖산, 말레산, 말론산, 만델산, 옥살산, 피크르산, 피루브산, 살리실산, 숙신산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 타르타르산, 아스코르브산, 파모산, 비스메틸렌-살리실산, 에탄디술폰산, 글루콘산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, EDTA, 글리콜산, p-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산 부가 염의 추가 예는 본원에 참고로 포함된 J. Pharm. Sci.(1977) **66**, 2에 열거된 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 관련된 금속 염의 예는 리튬, 나트륨, 칼륨 및 마그네슘 염 등을 포함한다. 알킬화된 암모늄 염의 예는 메틸암모늄, 디메틸암모늄, 트리메틸암모늄, 에틸암모늄, 히드록시에틸암모늄, 디에틸암모늄, 부틸암모늄 및 테트라메틸암모늄 염 등을 포함한다.
- [0437] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 화합물의 "치료적으로 효과적인 양"은 해당 질환 및/또는 그것의 합병증의 임상 징후를 치료하고, 완화하거나 부분적으로 저지하기에 충분한 양을 의미한다. 이것을 완수하기에 적절한 양은 "치료적으로 효과적인 양"으로서 한정한다. 각 목적을 위한 효과적인 양은 대상의 체중 및 일반적인 상태뿐만 아니라 질환 또는 부상의 심각도에 의존할 것이다. 적합한 투여량의 측정은 훈련된 의사 또는 수의사의 종래 기술의 수준 내에 있는 모든 매트릭스의 값을 구성하고, 매트릭스의 다른 지점을 시험함으로써 정기 실험을 사용하여 달성될 수 있다는 것이 생각될 것이다.
- [0438] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료", "치료하는" 및 이것의 다른 변형은 질환 또는 장애와 같은 상태와 싸우

는 목적을 위해 환자의 관리 및 보호를 의미한다. 이 용어는, 예방이 질환, 상태, 또는 장애와 싸우는 목적으로 환자의 관리 및 보호로서 이해되고, 증상 또는 합병증의 시작을 예방하기 위해 문제의 활성 화합물(들)의 투여를 포함한다는 점에서, 증상 또는 합병증을 완화하고, 질환, 장애 또는 상태의 진행을 지연시키고, 질환, 장애 또는 상태를 치료하거나 제거하고, 및/또는 상태를 예방하기 위해 문제의 활성 화합물(들)의 투여와 같은 환자가 겪는 해당 상태를 위한 치료의 전체 스펙트럼을 포함하는 것으로 의도된다. 치료할 환자는 바람직하게는 포유동물, 특히 사람이나, 개, 고양이, 소, 말, 양, 염소 또는 돼지와 같은 다른 동물의 치료도 본 발명의 범위 내에 있다.

[0439] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용매 화합물"은 용질(이 경우, 본 발명에 따른 화합물) 및 용매 사이에 형성된 한정된 화학량론의 복합물을 의미한다. 용매는 예로써, 물, 에탄올, 또는 아세트산을 포함할 수 있다.

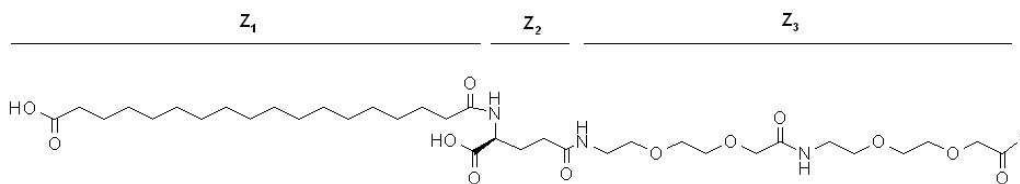
[0440] 본 발명은 일반적인 식 II를 가질 수 있는 치환기에 관한 것이다:

[0441] Z_1 - Z_2 - Z_3 - Z_4 [II],

[0442] 여기서

[0443] Z_1 은 말단에서 카르복실산 또는 5-일 테트라졸과 같은 음하전된 군을 갖는 친유성 탄화수소쇄일 수 있고,

[0444] Z_2 및 Z_4 는 감마-글루탐산 또는 글루탐산의 1개 이상의 부분을 포함할 수 있고, Z_3 는 Ado의 1개 이상의 단위를 포함할 수 있다. 부분 Z_4 가 부재인, 본 발명의 치환기의 예는, 하기와 같고:



[0445]

[0446] 여기서 기호 *는 펩티드로의 부착 지점을 나타낸다.

[0447] 한 구체예에서, 치환기는 리신의 엡실론 위치를 통해 또는 오르니틴의 델타 위치를 통해 부착되고, 식 I의 펩티드의 X_{10} , X_{12} , X_{16} , X_{17} , X_{18} , X_{20} , X_{21} , X_{24} , X_{25} , X_{27} , X_{28} , X_{29} , 및/또는 X_{30} 위치 중 1개 이상에 있을 수 있다.

[0448] 다른 구체예에서, 치환기는 리신의 엡실론 위치를 통해 또는 오르니틴의 델타 위치를 통해 부착되고, 식 I의 펩티드의 X_{12} , X_{16} , X_{24} , X_{25} , X_{27} , X_{28} , X_{29} , 및/또는 X_{30} 위치 중 1개 이상에 있을 수 있다.

[0449] 다른 구체예에서, 치환기는 리신의 엡실론 위치를 통해 또는 오르니틴의 델타 위치를 통해 부착되고, 식 I의 펩티드의 X_{24} , X_{28} , X_{29} , 및/또는 X_{30} 위치 중 1개 이상에 있을 수 있다.

[0450] 다른 구체예에서, 치환기는 리신의 엡실론 위치를 통해 또는 오르니틴의 델타 위치를 통해 부착되고, 식 I의 펩티드의 X_{24} , X_{28} , X_{29} , 및/또는 X_{30} 위치 중 1개 이상에 있을 수 있다.

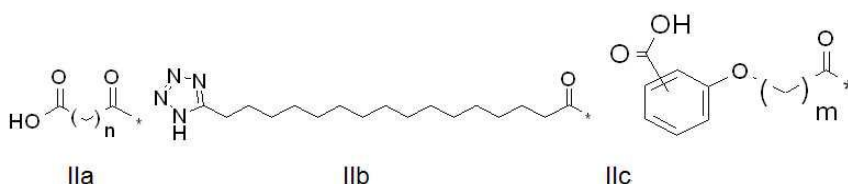
[0451] 본 발명의 추가 구체예는 치환기에 관한 것이다:

[0452] 177. 식 II를 갖는 치환기:

[0453] Z_1 - Z_2 - Z_3 - Z_4 [II]

[0454] 여기서,

[0455] Z_1 은 식 IIa, IIb 또는 IIc 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



[0456]

[0457] 식 IIa에서의 n은 6-20이고,

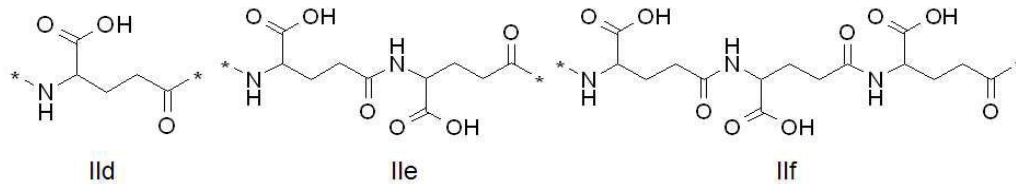
[0458] 식 IIc에서의 m은 5-11이고,

[0459] 식 IIc에서의 COOH기는 페닐 고리 상에서 2, 3 또는 4 위치에 있을 수 있고,

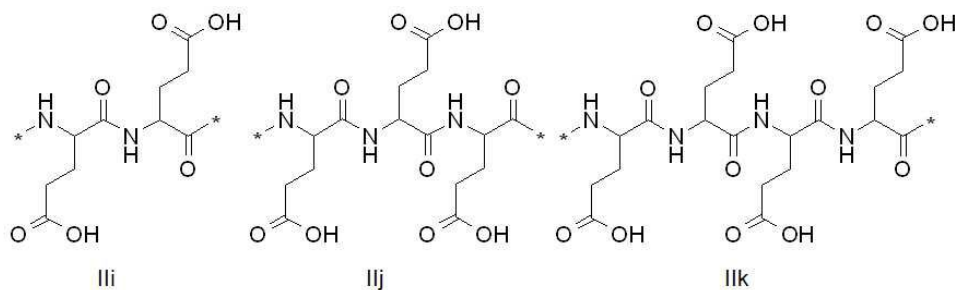
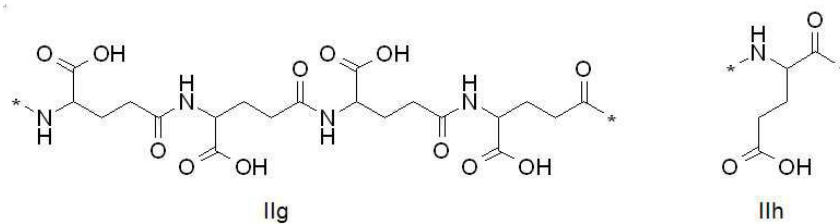
[0460] 식 IIa, IIb 및 IIc에서의 기호 *는 Z₂에서 질소로의 부착 지점을 나타내고;

[0461] Z₂가 부재인 경우, Z₁은 기호 *에서 Z₃ 상에 질소와 부착되고, Z₂ 및 Z₃가 부재인 경우, Z₁은 기호 *에서 Z₄ 상에 질소와 부착되고,

[0462] Z₂는 부재이거나 식 IIId, IIe, IIIf, IIg, IIh, IIi, IIj 또는 IIk 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



[0463]



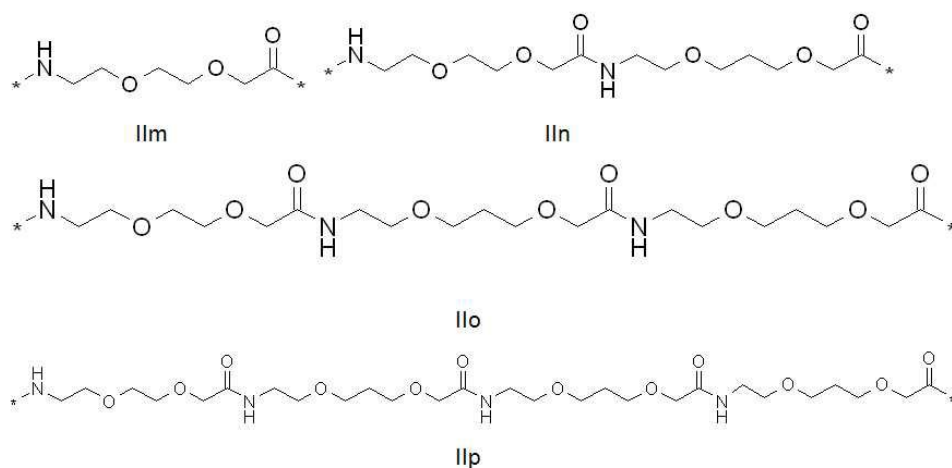
[0464]

[0465] 여기서 각 아미노산은 입체화학 L 또는 D를 갖고;

[0466] 여기서 Z₂는 *로 표시된 탄소 원자를 통해 *로 표시된 Z₃의 질소에 연결되고;

[0467] Z₃가 부재인 경우, Z₂는 *로 표시된 탄소 원자를 통해 *로 표시된 Z₄의 질소에 연결되고, Z₃ 및 Z₄가 부재인 경우, Z₂는 *로 표시된 탄소를 통해 글루카곤 펩티드의 리신의 엡실론 질소 또는 오르니틴의 델타 질소에 연결되고;

[0468] Z₃는 부재이거나 식 IIIm, IIIn, IIo 또는 IIp 중 하나에 따른 구조를 나타내고;

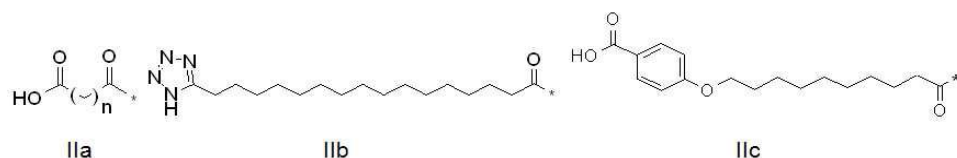


[0469]

[0470] Z₃는 기호 *를 갖는 Z₃의 탄소를 통해 기호 *를 갖는 Z₄의 질소에 연결되고, Z₄가 부재인 경우, Z₃는 기호 *를 갖는 탄소를 통해 글루카곤 펩티드의 리신의 엡실론 질소 또는 오르니틴의 델타 질소에 연결되고;

[0471] Z₄는 부재이거나 식 IIId, IIe, IIIf, IIg, IIh, IIi, IIj 또는 IIk 중 하나에 따른 구조를 나타내고; 여기서 각 아미노산 부분은 독립적으로 *L* 또는 *D*이고, 여기서 Z₄는 기호 *를 갖는 탄소를 통해 글루카곤 펩티드의 리신의 엡실론 질소 또는 오르니틴의 델타 질소에 연결된다.

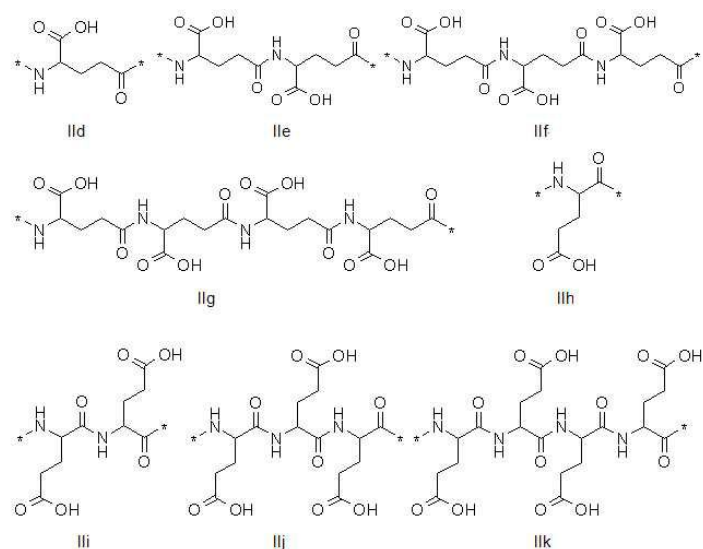
[0472] 178. 구체예 177에 따른 치환기로서, Z₁은 식 IIa, IIb 또는 IIc 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



[0473]

[0474] 여기서 식 IIa의 n은 6-20이고,

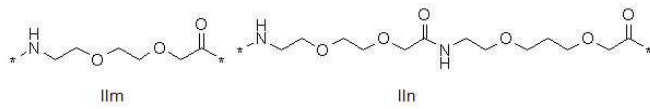
[0475] Z₂는 부재이거나 식 IIId, IIe, IIIf, IIg, IIh, IIi, IIj 또는 IIk 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



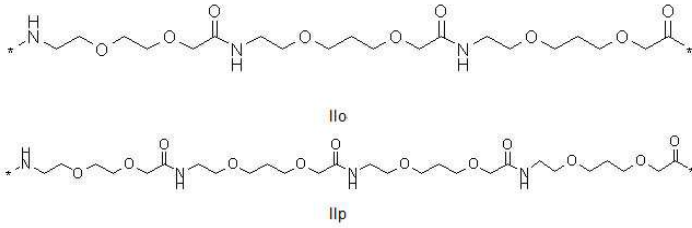
[0476]

[0477] 여기서 각 아미노산 부분은 독립적으로 *L* 또는 *D*이다.

[0478] Z₃는 부재이거나 식 IIIm, IIIn, IIo 또는 IIp 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



[0479]



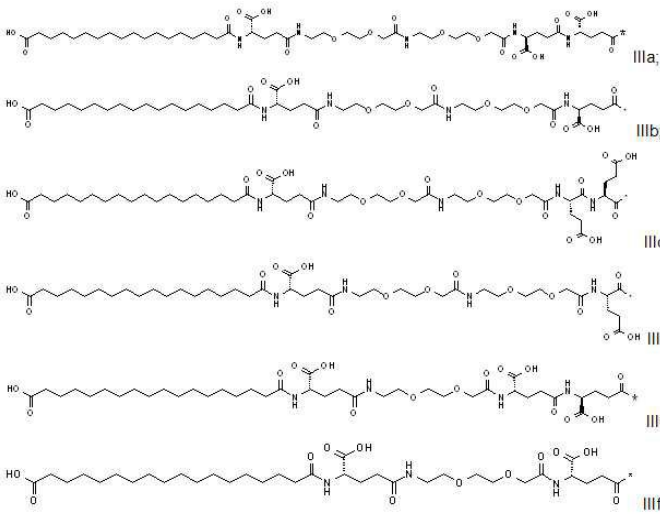
[0480]

[0481] Z₄는 부재이거나 식 IIId, IIe, IIIf, IIg, IIh, IIi, IIj 또는 IIk 중 하나에 따른 구조를 나타내고; 여기서 각 아미노산 부분은 독립적으로 *L* 또는 *D*이다.

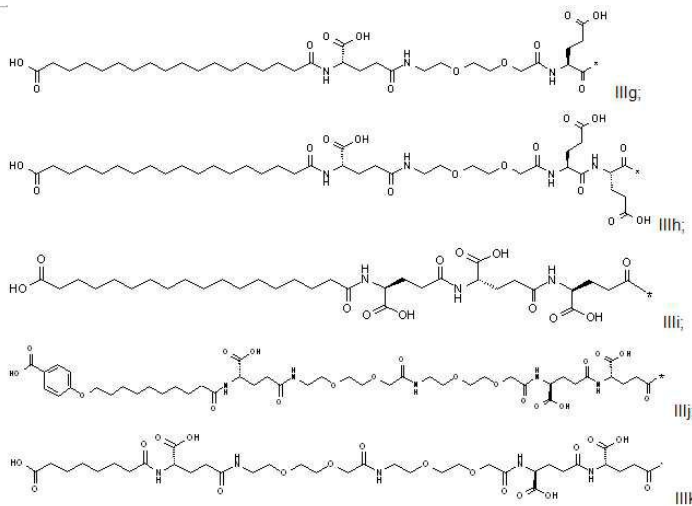
[0482] 179. 구체예 177-178의 어느 하나에 따른 치환기로서, Z₂는 Z₄가 존재할 때 부재이다.

[0483] 180. 구체예 177-178의 어느 하나에 따른 치환기로서, Z₄는 Z₂가 존재할 때 부재이다.

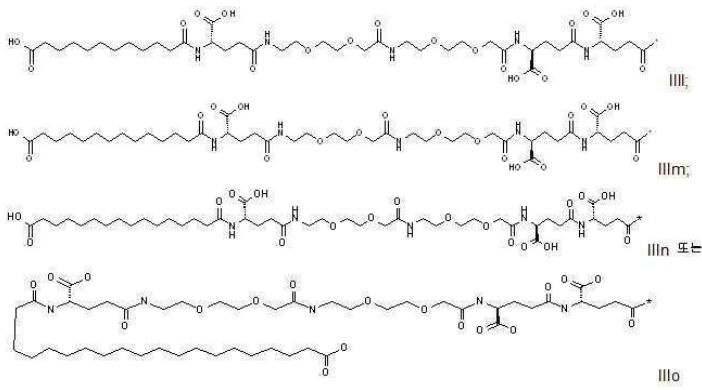
[0484] 181. 구체예 177-180의 어느 하나에 따른 치환기로서, 식 IIIa, IIIb, a, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh, IIIi, IIIj, IIIk, IIIl, IIIm, IIIn 또는 IIIo 중 하나에 따른 구조로부터 선택된다:



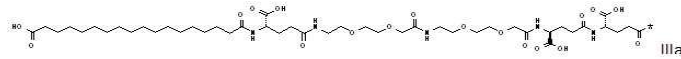
[0485]



[0486]



182. 구체예 177-180의 어느 하나에 따른 치환기로서, 식 IIIa의 구조를 나타낸다:



183. 구체예 177-182의 어느 하나에 따른 치환기로서, Z₄는 부재이다.

184. 구체예 177-182의 어느 하나에 따른 치환기로서, Z₃ 및 Z₄는 부재이다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알부민 결합 잔기"는 사람 혈청 알부민에 비공유적으로 결합하는 잔기를 의미한다. 치료적 폴리펩티드에 부착된 알부민 결합 잔기는 전형적으로 사람 혈청 알부민에 10 μM 미만 및 바람직하게는 1 μM 미만의 친화도를 갖는다. 알부민 결합 잔기의 범위는 4-40개의 탄소 원자를 함유하는 선형 및 분기된 친유성 부분 사이에 알려져 있다.

본 발명의 다른 구체예는 약학적 조성물에 관한 것이다:

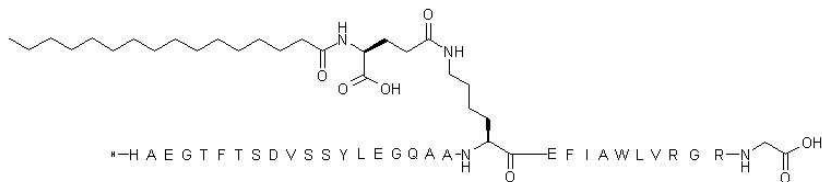
185. 구체예 1-176의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드를 포함하는 약학적 조성물.

186. 구체예 185에 따른 약학적 조성물로서, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물 또는 물질을 더 포함한다.

187. 구체예 185-186의 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, GLP-1 화합물을 더 포함한다.

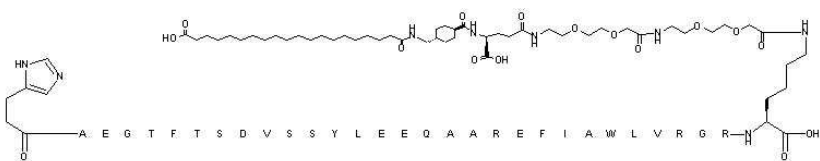
188. 구체예 185-186의 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, GLP-1 화합물은,

N-엡실론26-((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부틸일)[Arg34]GLP-1-(7-37):



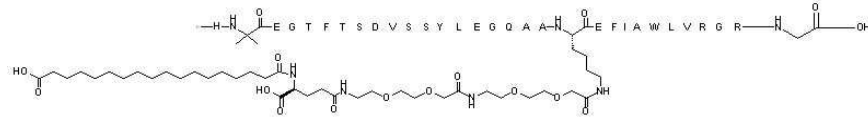
(화합물 G1);

N-엡실론37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-({트랜스-4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]시클로헥산카르보닐}아미노)부틸일아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][데사미노His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37):



(화합물 G2);

N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부틸일아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37):

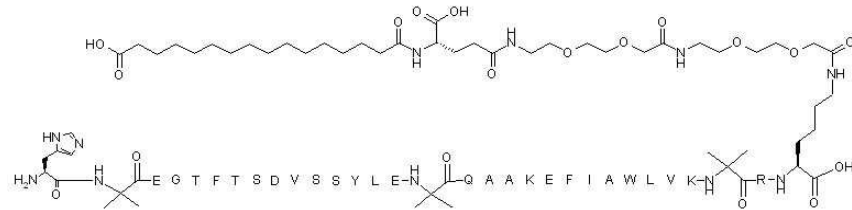


[0505]

[0506]

[0507]

(화합물 G3);
N-엠틸론37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부틸일아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸아미노]-에톡시}-에톡시)-아세틸] [Aib8,22,35,Lys37]GLP-1-(7-37):



[0508]

[0509]

(화합물 G4)로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 및 그것들의 약학적으로 허용가능한 염, 아미드, 알킬, 또는 에스테르이다.

[0510]

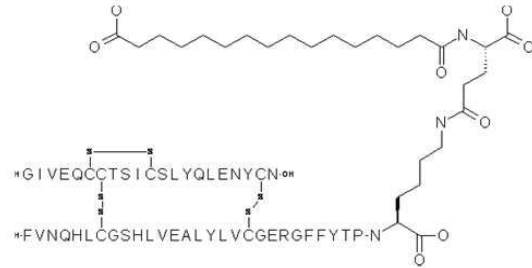
189. 구체예 185-188에 따른 약학적 조성물로서, 인슐린 화합물을 더 포함한다.

[0511]

190. 구체예 189에 따른 약학적 조성물로서, 인슐린 화합물은

[0512]

N ε B29-헥사데칸다이올-γ-Glu-(desB30) 사람 인슐린



[0513]

[0514]

(화합물 G5)이다.

[0515]

191. 구체예 185-190의 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 단위 투여량 형태는 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 약 0.05 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어 약 0.1 mg 내지 약 500 mg, 약 2 mg 내지 약 5 mg, 예를 들어 약 0.5 mg 내지 약 200 mg을 포함한다.

[0516]

192. 구체예 185-190의 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 비경구 투여에 적합하다.

[0517]

193. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 치료에서 사용.

[0518]

본 발명의 추가 구체예는 하기에 관한 것이다:

[0519]

194. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 고혈당증, 타입 2 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 타입 1 당뇨병 및 비만의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.

[0520]

195. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 타입 2 당뇨병에서 질환 진행을 지연 또는 예방하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.

[0521]

196. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 비만을 치료하거나 과체중을 예방하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.

[0522]

197. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 음식 섭취량을 감소시키는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.

[0523]

198. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 에너지 소비를 증가시키는데 사용하기 위해, 1개

이상의 추가 치료적 활성 화합물의 선택적 조합.

- [0524] 199. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 체중을 감소시키는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0525] 200. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 손상된 글루코스 내성(IGT)에서 타입 2 당뇨병으로의 진행을 지연시키는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0526] 201. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 타입 2 당뇨병에서 인슐린-필요 당뇨병으로의 진행을 지연시키는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0527] 202. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 식욕을 조절하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0528] 203. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 포만감을 유도하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0529] 204. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 성공적인 체중 감량 후 체중 회복을 예방하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0530] 205. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 과체중 또는 비만과 관련된 질환 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0531] 206. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 과식증을 치료하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0532] 207. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 폭식증을 치료하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0533] 208. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 죽상동맥 경화증을 치료하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0534] 209. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 고혈압을 치료하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0535] 210. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 타입 2 당뇨병을 치료하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0536] 211. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 손상된 글루코스 내성을 치료하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0537] 212. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 이상지질혈증을 치료하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0538] 213. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 관동맥성 심장병을 치료하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0539] 214. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 지방간을 치료하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0540] 215. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 지방간을 치료하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0541] 216. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 베타-차단제 중독을 치료하는데 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0542] 217. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, x-선, CT- 및 NMR-스캐닝과 같은 기술을 사용하여 위장관의 검사와 관련하여 유용한, 위장관의 운동성의 억제에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0543] 218. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.

- [0544] 219. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 인슐린 유도된 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0545] 220. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 반응성 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0546] 221. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 당뇨병성 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0547] 222. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 비당뇨병성 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0548] 223. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 단식 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0549] 224. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 약물-유도 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0550] 225. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 위장 접합술 유도된 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0551] 226. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 임신에서 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0552] 227. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 알코올-유도 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0553] 228. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 인슐린종의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0554] 229. 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 본 기르케병의 치료 또는 예방에 사용하기 위해, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과의 선택적 조합.
- [0555] 본 발명의 추가 구체예는 하기 방법에 관한 것이다:
- [0556] 230. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 고혈당증, 타입 2 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 타입 1 당뇨병 및 비만을 치료하거나 예방하기 위한 방법.
- [0557] 231. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 타입 2 당뇨병에서 질환 진행을 지연시키거나 예방하기 위한 방법.
- [0558] 232. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비만을 치료하거나 과체중을 예방하기 위한 방법.
- [0559] 233. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 음식 섭취량을 감소시키기 위한 방법.
- [0560] 234. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 에너지 소비를 증가시키는데 사용하는 방법.
- [0561] 235. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 체중을 감소시키는데 사용하는 방법.
- [0562] 236. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 손상된 글루코스 내성(IGT)

에서 타입 2 당뇨병으로의 진행을 지연시키는데 사용하는 방법.

- [0563] 237. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 타입 2 당뇨병에서 인슐린-필요 당뇨병으로의 진행을 지연시키는데 사용하는 방법.
- [0564] 238. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 식욕을 조절하는데 사용하는 방법.
- [0565] 239. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 포만감을 유도하는데 사용하는 방법.
- [0566] 240. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 성공적인 체중 감량 후 체중 회복을 예방하는데 사용하는 방법.
- [0567] 241. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 과체중 또는 비만과 관련된 질환 또는 상태를 치료하는데 사용하는 방법.
- [0568] 242. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 과식증을 치료하는데 사용하는 방법.
- [0569] 243. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 폭식증을 치료하는데 사용하는 방법.
- [0570] 244. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 죽상동맥 경화증을 치료하는데 사용하는 방법.
- [0571] 245. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 고혈압을 치료하는데 사용하는 방법.
- [0572] 246. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 타입 2 당뇨병을 치료하는데 사용하는 방법.
- [0573] 247. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 손상된 글루코스 내성을 치료하는데 사용하는 방법.
- [0574] 248. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 이상지질혈증을 치료하는데 사용하는 방법.
- [0575] 249. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 관동맥성 심장병을 치료하는데 사용하는 방법.
- [0576] 250. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 지방간을 치료하는데 사용하는 방법.
- [0577] 251. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤

펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 베타-차단제 중독을 치료하는데 사용하는 방법.

- [0578] 252. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, x-선, CT- 및 NMR-스캐닝과 같은 기술을 사용하여 위장관의 검사와 관련하여 유용한, 위장관의 운동성의 억제에 사용하는 방법.
- [0579] 253. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하는 방법.
- [0580] 254. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 인슐린 유도된 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하는 방법.
- [0581] 255. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 반응성 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하는 방법.
- [0582] 256. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병성 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하는 방법.
- [0583] 257. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비당뇨병성 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하는 방법.
- [0584] 258. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 단식 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하는 방법.
- [0585] 259. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 약물-유도 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하는 방법.
- [0586] 260. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 위장 접합술 유도된 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하는 방법.
- [0587] 261. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 임신에서 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하는 방법.
- [0588] 262. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 알코올-유도 저혈당증의 치료 또는 예방에 사용하는 방법.
- [0589] 263. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 인슐린종의 치료 또는 예방에 사용하는 방법.
- [0590] 264. 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물과 선택적으로 조합하는, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 효과적인 양을, 이것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 본 기르케병의 치료 또는 예방에 사용하는 방법.
- [0591] 본 발명의 구체에는 하기 사용에 관한 것이다:
- [0592] 265. 약물의 제조를 위해, 구체에 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 사용.
- [0593] 266. 고혈당증, 타입 2 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 타입 1 당뇨병 및 비만의 치료 또는 예방을 위한 약물의

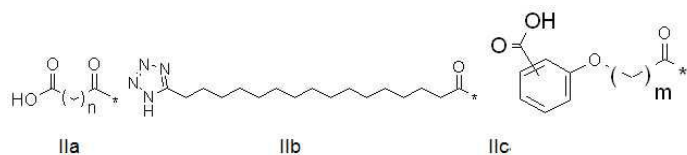
제조를 위해, 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 사용.

- [0594] 267. 타입 2 당뇨병에서 질환 진행의 지연 또는 예방, 비만의 치료, 또는 과체중의 예방을 위해서, 음식 섭취량의 감소, 에너지 소비의 증가, 체중의 감소, 손상된 글루코스 내성(IGT)에서 타입 2 당뇨병으로의 진행의 지연을 위해서; 타입 2 당뇨병에서 인슐린-필요 당뇨병으로의 진행을 지연시키고; 식욕을 조절하고; 포만감을 유도하고; 성공적인 체중 감량 후 체중 회복을 예방하고; 과체중 또는 비만과 관련된 질환 또는 상태를 치료하고; 과식증을 치료하고; 폭식증을 치료하고; 죽상동맥 경화증, 고혈압, 타입 2 당뇨병, IGT, 이상지질혈증, 관동맥성 심장병, 지방간을 치료하기 위해, 베타-차단제 중독의 치료, x-선, CT- 및 NMR-스캐닝과 같은 기술을 사용하여 위장관의 검사와 관련하여 유용한, 위장관 운동성의 억제제를 위한 사용을 위한 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 사용.
- [0595] 268. 저혈당증, 인슐린 유도된 저혈당증, 반응성 저혈당증, 당뇨병성 저혈당증, 비당뇨병성 저혈당증, 단식 저혈당증, 약물-유도 저혈당증, 위장 접합술 유도된 저혈당증, 임신에서의 저혈당증, 알코올 유도된 저혈당증, 인슐린중 및 본 기르케병의 치료 또는 예방을 위한 약물의 제조를 특징으로 하는 구체예 1-177의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 사용.
- [0596] 본 발명의 구체예는 하기에 관한 것이다:
- [0597] 269. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 ThT 피브릴화 어세이에서 70% 이상의 회복률을 갖는다.
- [0598] 270. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 ThT 피브릴화 어세이에서 90% 이상의 회복률을 갖는다.
- [0599] 271. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 ThT 피브릴화 어세이에서 약 100%의 회복률을 갖는다.
- [0600] 272. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 ThT 피브릴화 어세이에서 7시간 이상의 지연 시간을 갖는다.
- [0601] 273. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 ThT 피브릴화 어세이에서 20시간 이상의 지연 시간을 갖는다.
- [0602] 274. 상기 구체예 중 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드로서, 상기 글루카곤 펩티드는 ThT 피브릴화 어세이에서 45시간 이상의 지연 시간을 갖는다.
- [0603] 본 발명의 사용 및 방법의 특정 구체예에서, 본 발명의 글루카곤 펩티드는, 예를 들어 메트포르민 및 술폰닐우레아, 예를 들어 글리부리드; 술폰닐우레아 및 아카르보스; 나테글리니드 및 메트포르민; 아카르보스 및 메트포르민; 술폰닐우레아, 메트포르민 및 트로글리타존; 인슐린 및 술폰닐우레아; 인슐린 및 메트포르민; 인슐린, 메트포르민 및 술폰닐우레아; 인슐린 및 트로글리타존; 인슐린 및 로바스타틴; 등과 조합하는 상기 언급된 적합한 추가의 치료적 활성 화합물 또는 물질 중 하나 이상과 조합하여 투여되거나 적용될 수 있다.
- [0604] 특히, 비만 또는 과체중의 치료 또는 예방과 관련된, 즉 과잉 지방축적의 감소 또는 예방과 관련된 목적을 위해, 상기 기술된 바와 같이 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물 또는 물질과 선택적으로 조합하는, 글루카곤 펩티드의 투여의 경우에서, 체중 감량을 달성하거나 체중 증가를 예방하는 목적을 위한 외과 수술과의 조합에서, 예를 들어 비만대사 외과 수술과의 조합에서, 이러한 투여를 사용하는 것이 관련될 수 있다. 자주 사용되는 비만대사 수술 기술의 예는, 위의 일부는 새로운 위의 역할을 하는 더 작은 예비-위 주머니를 만들기 위해 봉합되는 수직밴드 위성형술("위 봉합술"로도 알려짐); 예를 들어 새로운 위의 역할을 하는 작은 예비-위 주머니는 환자에 의해 크기가 조절될 수 있는 탄성(예를 들어, 실리콘) 밴드를 사용하여 만들어지는, 조절가능한 위 밴드 시스템(*Swedish Adjustable Gastric band*(SAGB), *LAP-BAND™* 또는 *MIDband™*와 같음)을 사용하는 위 밴드술; 및 작은 위 주머니가 스테이플러 장치를 사용하여 만들어져 소장의 원위에서 연결되고, 소장의 상부는 Y-형 구조에서 재부착되는 위 우회술, 예를 들어 "Roux-en-Y" 우회술을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0605] (상기 기술된 바와 같이, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물 또는 물질과 선택적으로 조합하는) 본 발명의 글루카곤 펩티드의 투여는 문제에서 비만대사 외과 수술을 수행하기 전의 기간 동안 및/또는 그 후속 시간의 기간 동안 일어날 수 있다. 많은 경우에서 비만대사 외과 수술이 일어난 후, 본 발명 화합물의 투여를 시작하는 것이 바람직할 수 있다.

- [0606] 용어 "비만"은 과잉의 지방 조직을 의미한다. 에너지 섭취량이 에너지 소비를 초과할 때, 과잉 칼로리는 지방 조직에 저장되고, 이 최종적인 양성의 균형이 지연되는 경우, 비만을 가져온다. 즉, 체중 균형에 2개의 성분이 있는데, 둘(섭취량 또는 소비) 중 하나의 이상은 비만을 이끌 수 있다. 이 상황에서, 비만은 건강 위험을 알려주는 과잉 지방 조직의 어떤 정도로서 가장 잘 보여진다. 정상 및 비만 개체 사이의 차이는 단지 추정될 수 있으나, 비만에 의해 알려진 건강 위험은 아마도 증가하는 지방 조직과의 연속체이다. 그러나, 본 발명의 상황에서, 25 이상의 체질량 지수(BMI = 킬로그램의 체중을 미터의 높이의 제곱으로 나눔)를 갖는 개체는 비만으로 여겨진다.
- [0607] 본 발명의 구체예는 하기에 관한 것이다:
- [0608] 275. 식 I에 따른 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염, 아미드, 산 또는 전구약물:
- [0609] His-X₂-Gln-Gly-Thr-X₆-X₇-Ser-Asp-X₁₀-Ser-X₁₂-Tyr-Leu-Asp-X₁₆-X₁₇-X₁₈-Ala-X₂₀-X₂₁-Phe-Val-X₂₄-X₂₅-Leu-X₂₇-X₂₈-X₂₉-X₃₀ [I]
- [0610] 여기서
- [0611] X₂는 Ser, Aib 또는 D-Ser을 나타내고;
- [0612] X₆는 Phe 또는 Gln을 나타내고;
- [0613] X₇은 Thr, Lys 또는 Orn을 나타내고;
- [0614] X₁₀은 Tyr, Lys, Orn 또는(p)Tyr을 나타내고;
- [0615] X₁₂는 Lys, Orn 또는 Arg를 나타내고;
- [0616] X₁₆은 Ser, Glu, Thr, Lys 또는 Orn을 나타내고;
- [0617] X₁₇은 Arg, Gln, Lys 또는 Orn을 나타내고;
- [0618] X₁₈은 Arg, Gln, Ala, Lys 또는 Orn을 나타내고;
- [0619] X₂₀은 Arg, Gln, Lys 또는 Orn을 나타내고;
- [0620] X₂₁은 Asp, Glu 또는 Lys를 나타내고;
- [0621] X₂₄는 Gln, Lys, Arg, His, Glu, Asp, Gly, Pro, Ser 또는 Orn을 나타내고;
- [0622] X₂₅는 Trp, Arg, Lys, His, Glu, Asp, Gly, Pro, Phe, Ser, Tyr, (p)Tyr 또는 Orn을 나타내고;
- [0623] X₂₇은 Met, Met(O), Val, Pro, Leu, Arg, Lys 또는 Orn을 나타내고;
- [0624] X₂₈는 Asn, Lys, Arg, Ser, Thr, Glu, Asp, Ala, Gln, Pro 또는 Orn을 나타내고;
- [0625] X₂₉은 Thr, Glu, Asp, Lys, Arg, Pro 또는 Orn을 나타내고,
- [0626] X₃₀은 부재이거나 Lys, Gly, Pro 또는 Orn을 나타내고,
- [0627] 알부민 결합 잔기는 2개 이상의 음하전된 군을 포함하고, 여기서 상기 음하전된 군 중 하나는 상기 알부민 결합 잔기의 말단이고, 알부민 결합 잔기는 식 I의 화합물의 X₇, X₁₀, X₁₂, X₁₆, X₁₇, X₁₈, X₂₀, X₂₁, X₂₄, X₂₅, X₂₇, X₂₈, X₂₉, 및/또는 X₃₀의 아미노산 위치 중 1개 이상에서 Lys의 엡실론 위치 또는 Orn의 델타 위치에서 부착된다.
- [0628] 276. 구체예 181에 따른 화합물로서, 실시예들의 글루카곤 펩티드로부터 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0629] 277. 구체예 275-276 중 어느 하나에 따른 화합물로서, 상기 알부민 결합 잔기는 식 II을 갖고:
- [0630] Z₁-Z₂-Z₃-Z₄- [II]

[0631] 여기서,

[0632] Z₁은 식 IIa, IIb 또는 IIc 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



[0633]

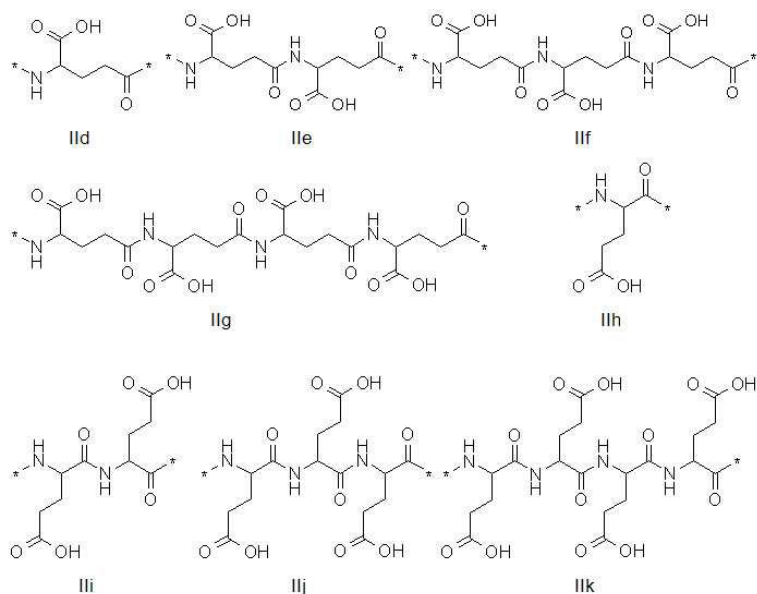
[0634] 식 IIa에서의 n은 6-20이고,

[0635] 식 IIc에서의 m은 5-9이고,

[0636] 식 IIc에서의 COOH기는 페닐 고리 상에서 2, 3 또는 4 위치에 있을 수 있고,

[0637] 식 IIa, IIb 및 IIc에서의 기호 *는 Z₂, Z₃ 또는 Z₄에서 질소와의 부착 지점을 나타내고;

[0638] Z₂는 부재이거나 식 IIId, IIe, IIIf, IIg, IIh, IIi, IIj 또는 IIk 중 하나에 따른 구조를 나타내고;

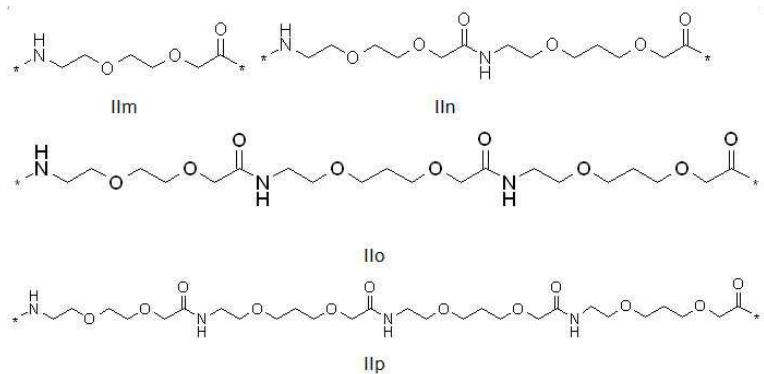


[0639]

[0640] 여기서 각 아미노산 부분은 독립적으로 L 또는 D이고;

[0641] 여기서 Z₂는 기호 *를 갖는 탄소 원자를 통해 Z₃, Z₄의 질소로, 또는 글루카곤 펩티드의 리신의 엡실론 질소 또는 오르니틴의 델타 질소에 연결되고;

[0642] Z₃는 부재이거나 식 IIIm, IIIn, IIo 또는 IIp 중 하나에 따른 구조를 나타내고;



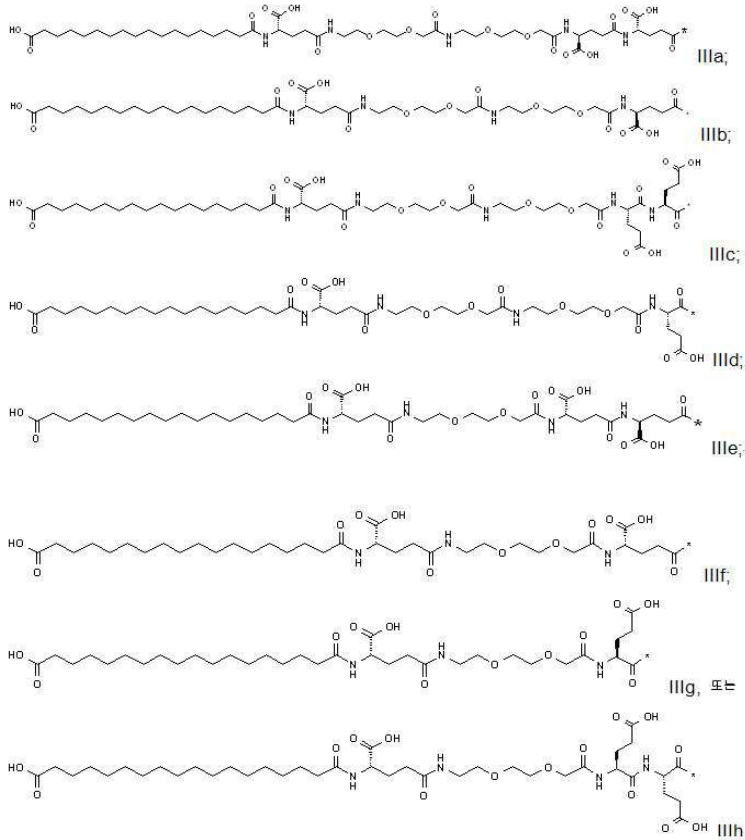
[0643]

[0644] Z₃는 기호 *를 갖는 Z₃의 탄소를 통해 기호 *를 갖는 Z₄의 질소로, 또는 글루카곤 펩티드의 리신의 엡실론 질소

또는 오르니틴의 델타 질소에 연결되고;

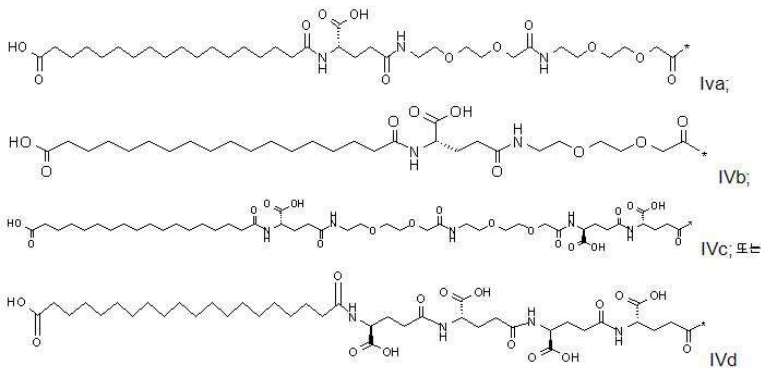
[0645] Z₄는 부재이거나 식 IIId, IIe, IIIf, IIg, IIh, IIi, IIj 또는 IIk 중 하나에 따른 구조를 나타내고; 여기서 각 아미노산 부분은 독립적으로 L 또는 D이고, 여기서 Z₄는 기호 *를 갖는 탄소를 통해 글루카곤 펩티드의 리신의 엡실론 질소 또는 오르니틴의 델타 질소에 연결된다.

[0646] 278. 구체예 277에 따른 알부민 결합 잔기로서, 식 IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf 또는 IIIg 중 하나에 따른 구조로부터 선택된다:



[0648]

[0649] 279. 구체예 276-278에 따른 알부민 결합 잔기로서, 식 IVa, IVb, IVc 또는 IVd 중 하나에 따른 구조로부터 선택된다:



[0650]

[0651] 280. 구체예 275-277의 어느 하나에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

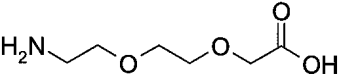
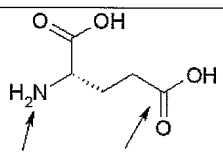
[0652] 281. 구체예 275-277의 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 1개 이상의 추가 치료적 활성 화합물 또는 물질을 더 포함한다.

[0653] 282. 구체예의 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, GLP-1 화합물을 더 포함한다.

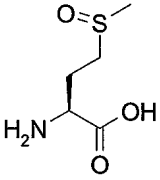
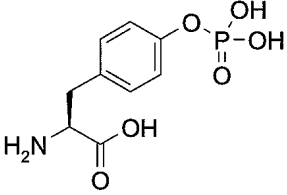
[0654] 283. 구체예의 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 인슐린 화합물을 더 포함한다.

- [0655] 284. 비경구 투여에 적합한, 구체예의 어느 하나에 따른 약학적 조성물.
- [0656] 285. 구체예의 어느 하나에 따른 화합물로서, 치료에서 사용.
- [0657] 286. 약물의 제조를 위한, 구체예의 어느 하나에 따른 화합물의 사용.
- [0658] 287. 고혈당증, 타입 2 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 타입 1 당뇨병 및 비만의 치료 또는 예방을 위해, 약물의 제조를 위한, 구체예의 어느 하나에 따른 화합물의 사용.
- [0659] 288. 타입 2 당뇨병에서 질환 진행의 지연 또는 예방, 비만의 치료, 또는 과체중의 예방을 위해서, 음식 섭취량의 감소, 에너지 소비의 증가, 체중의 감소, 손상된 글루코스 내성(IGT)에서 타입 2 당뇨병으로의 진행의 지연을 위해서; 타입 2 당뇨병에서 인슐린-필요 당뇨병으로의 진행을 지연시키고; 식욕을 조절하고; 포만감을 유도하고; 성공적인 체중 감량 후 체중 회복을 예방하고; 과체중 또는 비만과 관련된 질환 또는 상태를 치료하고; 과식증을 치료하고; 폭식증을 치료하고; 죽상동맥 경화증, 고혈압, 타입 2 당뇨병, IGT, 이상지질혈증, 관동맥성 심장병, 지방간을 치료하기 위해, 베타-차단제 중독의 치료, x-선, CT- 및 NMR-스캐닝과 같은 기술을 사용하여 위장관의 검사와 관련하여 유용한, 위장관 운동성의 억제를 위한 사용을 위한 구체예의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 사용.
- [0660] 289. 저혈당증, 인슐린 유도된 저혈당증, 반응성 저혈당증, 당뇨병성 저혈당증, 비당뇨병성 저혈당증, 단식 저혈당증, 약물-유도 저혈당증, 위장 접합술 유도된 저혈당증, 임신에서의 저혈당증, 알코올 유도된 저혈당증, 인슐린종 및 본 기르케병의 치료 또는 예방을 위한 약물의 제조를 특징으로 하는 구체예의 어느 하나에 따른 글루카곤 펩티드의 사용.

[0661] 본 문헌에서 사용된 아미노산 약어는 하기 의미를 갖는다:

| | |
|-------|---|
| Ado |  |
| Alb | 2-아미노이소부티르산 |
| Ala | 알라닌 |
| Asn | 아스파라긴 |
| Asp | 아스파르트산 |
| Arg | 아르기닌 |
| Cit | 시트룰린 |
| Cys | 시스테인 |
| Gln | 글루타민 |
| Glu | 글루탐산 |
| γ-Glu |  α -질소 및 γ -카르복시기는 2개의 이웃 잔기에 아미드 결합을 형성 |
| Gly | 글리신 |
| His | 히스티딘 |
| Hyp | 4-히드록시프롤린 |
| Ile | 이소류신 |
| Leu | 류신 |
| Lys | 리신 |
| Met | 메티오닌 |

[0662]

| | |
|--------|---|
| Met(O) |  |
| Orn | 오르니틴 |
| Phe | 페닐알라닌 |
| Pro | 프롤린 |
| Ser | 세린 |
| Thr | 트레오닌 |
| Tyr | 티로신 |
| p(Tyr) |  |
| Trp | 트립토판 |
| Val | 발린 |

[0663]

[0664]

D-로 시작하는 아미노산 약어와 이어서 3개 문자 코드, 예를 들어 D-Ser, D-His 등은 대응하는 아미노산, 예를 들어 D-세린, D-히스티딘 등의 D-거울상 이성질체를 의미한다.

[0665]

약학적 조성물

[0666]

본 발명에 따른 화합물을 함유하는 약학적 조성물은, 예를 들어 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 1985 또는 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995에 기술된 바와 같이 종래 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0667]

이미 언급된 바와 같이, 본 발명의 한 양태는 약 0.01 mg/mL 내지 약 25 mg/mL, 예를 들어 약 0.1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL 및 약 2 mg/mL 내지 약 5 mg/mL의 농도로 나타내는 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약학적 제제를 제공하는 것이고, 상기 제제는 2.0 내지 10.0의 pH를 가진다. 약학적 제제는 약 0.1 mg/mL 내지 약 50 mg/mL의 농도로 나타내는 본 발명에 따른 화합물을 포함할 수 있고, 상기 제제는 2.0 내지 10.0의 pH를 가진다. 제제는 버퍼 시스템, 방부제(들), 등장화제(들), 킬레이트제(들), 안정화제 및 계면활성제를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서 약학적 제제는 수성 제제, 즉 물을 포함하는 제제이다. 이러한 제제는 전형적으로 용액 또는 현탁액이다. 본 발명의 추가 구체예에서 약학적 제제는 수용액이다. 용어 "수성 제제"는 적어도 50 w/w%의 물을 포함하는 제제로서 한정된다. 마찬가지로, 용어 "수용액"은 적어도 50 w/w%의 물을 포함하는 용액으로서 한정되고, 용어 "수성 현탁액"은 적어도 50 w/w%의 물을 포함하는 현탁액으로서 한정된다.

[0668]

다른 구체예에서 약학적 제제는 의사 또는 환자는 사용에 앞서 용매 및/또는 희석제를 첨가하는 동결-건조 제제이다.

[0669]

다른 구체예에서 약학적 제제는 어떤 사전 용해 없이 사용할 준비된 건조된(예를 들어, 동결-건조 또는 분무-건조) 제제이다.

[0670]

추가 양태에서 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 및 버퍼의 수용액을 포함하는 약학적 제제에 관한 것이고, 상기 화합물은 0.1 mg/mL 이상의 농도로 존재하고, 상기 제제는 약 2.0 내지 약 10.0의 pH를 가진다.

[0671]

추가 양태에서 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 및 버퍼의 수용액을 포함하는 약학적 제제에 관한 것이고, 상기 화합물은 0.1 mg/mL 이상의 농도로 존재하고, 상기 제제는 약 7.0 내지 약 8.5의 pH를 가진다.

- [0672] 본 발명의 다른 구체예에서 제제의 pH는 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 및 10.0으로 구성하는 목록으로부터 선택된다. 바람직하게는, 제제의 pH는 본 발명에 따른 화합물의 등전점으로부터 적어도 1 pH 단위이고, 더 바람직한 제제의 pH는 본 발명에 따른 화합물의 등전점으로부터 적어도 2 pH 단위이다.
- [0673] 본 발명의 추가 구체예에서 버퍼는 아세트산나트륨, 탄산나트륨, 시트르산염, 글리실글리신, 히스티딘, 글리신, 리신, 아르기닌, 아인산2수소나트륨, 인산수소2나트륨, 인산나트륨, 및 트리스(히드록시메틸)-아미노메탄, HEPES, 비신, 트리신, 말산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 아스파르트산 또는 이것의 혼합물로부터 구성된 군으로부터 선택된다. 이들 특정 버퍼 중 각 하나는 본 발명의 선택적인 구체예를 이룬다.
- [0674] 본 발명의 추가 구체예에서 제제는 약학적으로 허용가능한 방부제를 더 포함한다. 본 발명의 추가 구체예에서 방부제는 페놀, o-크레솔, m-크레솔, p-크레솔, 메틸 p-히드록시벤조에이트, 프로필 p-히드록시벤조에이트, 2-페녹시에탄올, 부틸 p-히드록시벤조에이트, 2-페닐에탄올, 벤질 알코올, 에탄올, 클로로부탄올, 및 티오메로살, 브로노폴, 벤조산, 이미드우레아, 클로로헥시딘, 나트륨 디히드로아세테이트, 클로로크레솔, 에틸 p-히드록시벤조에이트, 염화벤젠도늄, 클로르페네신(3p-클로르페녹시프로판-1,2-디올) 또는 이것의 혼합물로부터 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 추가 구체예에서 방부제는 0.1 mg/mL 내지 30 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명의 추가 구체예에서 방부제는 0.1 mg/mL 내지 20 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명의 추가 구체예에서 방부제는 0.1 mg/mL 내지 5 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명의 추가 구체예에서 방부제는 5 mg/mL 내지 10 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명의 추가 구체예에서 방부제는 10 mg/mL 내지 20 mg/mL의 농도로 존재한다. 이들 특정 방부제 중 각 하나는 본 발명의 선택적인 구체예를 이룬다. 약학적 조성물에서 방부제의 사용은 당업자에게 잘 알려져 있다. 편리를 위해 참고는 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995로 만들어진다.
- [0675] 본 발명의 추가 구체예에서 제제는 등장화제를 더 포함한다. 본 발명의 추가 구체예에서 등장화제는 염(예를 들어, 염화나트륨), 당 또는 당알코올, 아미노산(예를 들어, L-글리신, L-히스티딘, 아르기닌, 리신, 이소류신, 아스파르트산, 트립토판, 트레오닌), 알디톨(예를 들어, 글리세롤(글리세린), 1,2-프로판디올(프로필렌글리콜), 1,3-프로판디올, 1,3-부탄디올) 폴리에틸렌글리콜(예를 들어, PEG400), 또는 이것의 혼합물로부터 구성된 군으로부터 선택된다. 단일-, 이-, 또는 다당류와 같은 어떤 당, 또는 예를 들어 프룩토스, 글루코스, 만노스, 소르보스, 크실로스, 말토스, 락토스, 수크로스, 트레할로스, 텍스트란, 폴루란, 텍스트린, 시클로텍스트린, 용해성 녹말, 히드록시에틸 녹말 및 카르복시메틸셀룰로스-Na를 포함하는 물-용해성 글루칸이 사용될 수 있다. 한 구체예에서 당 첨가제는 수크로스이다. 당알코올은 적어도 1개의 -OH기를 갖는 C4-C8 탄화수소로서 한정되고, 예를 들어, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 갈라시톨, 돌시톨, 자일리톨, 및 아라비톨을 포함한다. 한 구체예에서 당알코올 첨가제는 만니톨이다. 상기 언급된 당 또는 당알코올은 개별적으로 또는 조합으로 사용될 수 있다. 당 또는 당알코올이 액체 제제에서 용해성이고, 본 발명의 방법을 사용하여 달성된 안정화 효과를 역으로 실행하지 않는 한, 사용된 양의 고정된 제한은 없다. 한 구체예에서, 당 또는 당알코올의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 150 mg/mL이다. 본 발명의 추가 구체예에서 등장화제는 1 mg/mL 내지 50 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명의 추가 구체예에서 등장화제는 1 mg/mL 내지 7 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명의 추가 구체예에서 등장화제는 8 mg/mL 내지 24 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명의 추가 구체예에서 등장화제는 25 mg/mL 내지 50 mg/mL의 농도로 존재한다. 이들 특정 등장화제 중 각 하나는 본 발명의 선택적인 구체예를 이룬다. 약학적 조성물에서 등장화제의 사용은 당업자에게 잘 알려져 있다. 편리를 위해 참고는 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995로 만들어진다.
- [0676] 본 발명의 추가 구체예에서 제제는 킬레이트제를 더 포함한다. 본 발명의 추가 구체예에서 킬레이트제는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 시트르산, 및 아스파르트산, 및 이것의 혼합물의 염으로부터 선택된다. 본 발명의 추가 구체예에서 킬레이트제는 0.1 mg/mL 내지 5 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명의 추가 구체예에서 킬레이트제는 0.1 mg/mL 내지 2 mg/mL의 농도로 존재한다. 본 발명의 추가 구체예에서 킬레이트제는 2 mg/mL 내지 5 mg/mL의 농도로 존재한다. 이들 특정 킬레이트제 중 각 하나는 본 발명의 선택적인 구체예를 이룬다. 약학적 조성물에서 킬레이트제의 사용은 당업자에게 잘 알려져 있다. 편리를 위해 참고는 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995로 만들어진다.

- [0677] 본 발명의 추가 구체예에서 제제는 안정화제를 더 포함한다. 약학적 조성물에서 안정화제의 사용은 당업자에게 잘 알려져 있다. 편리를 위해 참고는 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995로 만들어진다.
- [0678] 더 구체적으로, 본 발명의 조성물은 안정화된 액체 약학적 조성물인데, 이것의 치료적 활성 성분은 액체 약학적 제제에서 보관 중 응집체 형성을 나타내는 폴리펩티드를 포함한다. 용해성으로 남겨나, 또는 용액으로부터 침전하는 크게 보이는 응집체로 남을 수 있는 올리고머의 형성을 가져오는 폴리펩티드 분자 사이의 물리적 상호작용을 "응집체 형성"에 의해 의도된다. 한번 제조된 액체 약학적 조성물 또는 제제가 "보관 중"에 의해 의도되면, 대상에게 즉시 투여되지 않는다. 오히려, 제제에 이어서, 그것은 대상에게 투여하기 적합한 액체형 또는 다른 형으로 나중에 복원하기 위해, 액체 형태, 동결 상태, 또는 건조된 형태 중 하나로의 보관을 위해 포장된다. 액체 약학적 조성물 또는 제제가 "건조된 형태"에 의해 의도되면, 동결 건조(즉, 냉동 건조; 예를 들어, Williams 및 Polli(1984) *J. Parenteral Sci. Technol.* 38:48-59 참조), 분무 건조(Masters(1991), *Spray-Drying Handbook*(5th ed; Longman Scientific and Technical, Essex, U.K.), pp. 491-676; Broadhead 등(1992) *Drug Devel. Ind. Pharm.* 18:1169-1206; 및 Mumenthaler 등(1994) *Pharm. Res.* 11:12-20 참조), 또는 공기 건조(Carpenter 및 Crowe(1988) *Cryobiology* 25:459-470; 및 Roser(1991) *Biopharm.* 4:47-53) 중 하나에 의해 건조된다. 액체 약학적 조성물의 보관 중 폴리펩티드에 의한 응집체 형성은 그 폴리펩티드의 생물학적 활성을 역으로 실행하여서, 약학적 조성물의 치료적 효능의 손실을 가져올 수 있다. 더욱이, 응집체 형성은, 폴리펩티드-함유 약학적 조성물이 주입 시스템을 사용하여 투여될 때, 튜빙, 막, 또는 펌프의 차단과 같은 다른 문제를 야기할 수 있다.
- [0679] 본 발명의 약학적 조성물은 조성물의 보관 중 폴리펩티드에 의한 응집체 형성을 감소시키기에 충분한 양의 아미노산 염기를 더 포함할 수 있다. 아미노산 또는 아미노산의 조합이 "아미노산 염기"에 의해 의도된 경우, 어떤 해당 아미노산은 그것의 유리 염기형 또는 그것의 염형으로 존재한다. 아미노산의 조합이 사용된 경우, 모든 아미노산은 그들의 유리 염기형으로 존재할 수 있거나, 모두가 그들의 염형으로 존재할 수 있거나, 일부가 그들의 유리 염기형으로 존재하는 반면 나머지는 그들의 염형으로 존재할 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 조성물을 제조하기 위해 사용되는 아미노산은 전하된 측쇄를 운반하는 아르기닌, 리신, 아스파르트산, 및 글루탐산이다. 한 구체예에서, 본 발명의 조성물을 제조하기 위해 사용되는 아미노산은 글리신이다. 특정 아미노산(예를 들어, 메티오닌, 히스티딘, 이미다졸, 아르기닌, 리신, 이소류신, 아스파르트산, 트립토판, 트레오닌 및 이것의 혼합물)의 어떤 입체 이성질체(즉, *L* 또는 *D*) 또는 이들 입체 이성질체의 조합은, 특정 아미노산이 그것의 유리 염기형 또는 그것의 염형으로 존재하는 한, 본 발명의 약학적 조성물로 존재할 수 있다. 한 구체예에서 *L*-입체 이성질체가 사용된다. 본 발명의 조성물은 또한 이들 아미노산의 유사체로 체제화될 수 있다. 본 발명의 액체 약학적 조성물의 보관 중 폴리펩티드에 의한 응집체 형성을 감소시키는, 원하는 효과를 야기하는, 자연스럽게 일어나는 아미노산의 유도체는 "아미노산 유사체"에 의해 의도된다. 적합한 아르기닌 유사체는, 예를 들어 아미노 구아니딘, 오르니틴 및 *N*-모노에틸 *L*-아르기닌을 포함하고, 적합한 메티오닌 유사체는 에티오닌 및 부티오닌을 포함하고, 적합한 시스테인 유사체는 *S*-메틸-*L* 시스테인을 포함한다. 다른 아미노산들과 함께, 아미노산 유사체는 그것의 유리 염기형 또는 그것의 염형으로 조성물에 포함된다. 본 발명의 추가 구체예에서 아미노산 또는 아미노산 유사체는 단백질의 응집을 방지하거나 지연하기에 충분한 농도로 사용된다.
- [0680] 본 발명의 추가 구체예에서 메티오닌(또는 다른 황 아미노산 또는 아미노산 유사체)은 메티오닌 잔기의 메티오닌 술폭시드의 산화를 억제하기 위해 첨가될 수 있고, 이때 치료적 물질로서 활동하는 폴리펩티드가 이러한 산화에 민감한 적어도 1개의 메티오닌 잔기를 포함할 수 있다. 시간이 지남에 따라 메티오닌 산화된 종의 최소의 축적은 "억제한다"에 의해 의도된다. 메티오닌 산화를 억제하는 것은 그것의 적절한 분자형으로 폴리펩티드의 더 큰 체류를 가져온다. 메티오닌의 어떤 입체 이성질체(*L*, *D* 또는 이것의 혼합물)가 사용될 수 있다. 첨가된 양은, 메티오닌 술폭시드의 양이 관리 기관에 허용가능하도록, 메티오닌 잔기의 산화를 억제하기에 충분한 양이어야 한다. 전형적으로, 이것은 조성물이 약 10% 내지 약 30% 이하의 메티오닌 술폭시드를 함유한다는 것을 의미한다. 일반적으로, 이것은 메티오닌 잔기에 첨가된 메티오닌의 비율이 10:1 내지 약 100:1과 같은 약 1:1 내지 약 1000:1의 범위가 되도록 메티오닌을 첨가함으로써 달성될 수 있다.
- [0681] 본 발명의 추가 구체예에서 제제는 고분자량 중합체 또는 저분자 화합물의 군으로부터 선택된 안정화제를 더 포함한다. 본 발명의 추가 구체예에서 안정화제는 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, PEG 3350), 폴리비닐알코올(PVA), 폴리비닐피롤리돈, 카르복시-/히드록시셀룰로스 또는 이것의 유도체(예를 들어, HPC, HPC-SL, HPC-L 및 HPMC), 시클로덱스트린, 모노티오글리세롤, 티오글리콜산 및 2-메틸티오에탄올로서의 황-함유 물질, 및 다른 염(예를 들어, 염화나트륨)으로부터 선택된다. 이들 특정 안정화제 중 각 하나는 본 발명의 선택적인 구체예를 이

룬다.

- [0682] 약학적 조성물은 또한, 그 안에서 치료적 활성 폴리펩티드의 안정성을 더 향상시키는 추가 안정화제를 포함할 수 있다. 본 발명의 특정 관심의 안정화제는 메티오닌 산화에 대해 폴리펩티드를 보호하는 메티오닌 및 EDTA, 그리고 동결-융해 또는 기계적 전단과 관련된 응집에 대해 폴리펩티드를 보호하는 비이온성 계면활성제를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0683] 본 발명의 추가 구체예에서 제제는 계면활성제를 더 포함한다. 본 발명의 추가 구체예에서 계면활성제는 세정제, 에톡실화된 피마자 오일, 폴리글리콜화된 글리세리드, 아세틸화된 모노글리세리드, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 중합체(예를 들어, Pluronic® F68, 폴록사머 188 및 407, Triton X-100과 같은 폴록사머), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 별표시된 PEO, 폴리옥시에틸렌 및 폴리에틸렌 유도체, 예를 들어 알킬화되고 알콕실화된 유도체(트윈즈, 예를 들어 Tween-20, Tween-40, Tween-80 및 Brij-35), 폴리옥시에틸렌 히드록시스테아레이트, 모노글리세리드 또는 이것의 에톡실화된 유도체, 디글리세리드 또는 이것의 폴리옥시에틸렌 유도체, 알코올, 글리세롤, 레시틴 및 인지질(예를 들어, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 이노시톨, 디포스파티딜 글리세롤 및 스펅고미엘린), 인지질(예를 들어, 디팔미토일 포스파티딘산) 및 리소인지질(예를 들어, 에탄올아민, 콜린, 세린 또는 트레오닌의 팔미토일 리소포스파티딜-L-세린 및 1-아실-sn-글리세로-3-인산염 에스테르)의 유도체 및 알킬, 알콕실(알킬 에스테르), 리소포스파티딜 및 포스파티딜콜린의 알콕시(알킬 에테르)-유도체, 예를 들어 리소포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린의 라우로일 및 미리스토일 유도체, 및 극성 머리 군의 변형, 즉 콜린, 에탄올아민, 포스파티딘산, 세린, 트레오닌, 글리세롤, 이노시톨, 및 양전하된 DODAC, DOTMA, DCP, BISHOP, 리소포스파티딜세린 및 리소포스파티딜트레오닌, 및 글리세로인지질(예를 들어, 세팔린), 글리세로당지질(예를 들어, 갈락토포피란 소이드), 스펅고당지질(예를 들어, 세라미드, 강글리오시드), 도데실포스포콜린, 달걀 리소레시틴, 푸시딘산 유도체(예를 들어, 나트륨 타우로-디히드로푸시테이트 등), 긴쇄 지방산 및 이것의 염 C6-C12(예를 들어, 올레산 및 카프릴산), 아실카르니틴 및 유도체, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘의 N^a-아실화된 유도체, 또는 리신 또는 아르기닌의 측쇄 아실화된 유도체, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘 및 중성 또는 산성 아미노산의 어떤 조합을 포함하는 디펩티드의 N^a-아실화된 유도체, 중성 아미노산의 어떤 조합을 포함하는 트리펩티드의 N^a-아실화된 유도체 및 2개가 전하된 아미노산, DSS(도큐세이트 나트륨, CAS 등록번호 [577-11-7]), 도큐세이트 칼슘, CAS 등록번호 [128-49-4]), 도큐세이트 칼륨, CAS 등록번호 [7491-09-0]), SDS(나트륨 도데실 황화물 또는 나트륨 라우릴 황화물), 나트륨 카프릴레이트, 콜산 또는 이것의 유도체, 담즙산 및 이것의 염 및 글리신 또는 타우린 콘쥬게이트, 우르소데옥시콜산, 나트륨 콜레이트, 나트륨 데옥시콜레이트, 나트륨 타우로콜레이트, 나트륨 글리코콜레이트, N-헥사데실-N,N-디메틸-3-암모니오-1-프로판술포네이트, 음이온성(알킬-아릴-설포네이트) 1가 계면활성제, 양쪽성 이온 계면활성제(예를 들어, N-알킬-N,N-디메틸암모니오-1-프로판술포네이트, 3-콜아미도-1-프로필디메틸암모니오-1-프로판술포네이트, 양이온성 계면활성제(4차 암모늄 염기)(예를 들어, 세틸-트리메틸 암모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드), 비이온성 계면활성제(예를 들어, 도데실 b-D-글루코피라노시드), 산화프로필렌 및 산화에틸렌의 에틸렌디아민으로의 연속 첨가로부터 유도된 4관능성 블록 공중합체인 폴록사민(예를 들어, Tetronic's)으로부터 선택되거나, 계면활성제는 이미다졸린 유도체, 또는 이것의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 이들 특정 계면활성제 중 각 하나는 본 발명의 선택적인 구체예를 이룬다.
- [0684] 약학적 조성물에서 계면활성제의 사용은 당업자에게 잘 알려져 있다. 편리를 위해 참고는 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995로 만들어진다.
- [0685] 추가 성분은 또한 본 발명의 약학적 제제로 존재할 수 있다. 이러한 추가 성분은 습윤제, 유화제, 항산화제, 증량제, 등장화제, 킬레이트제, 금속 이온, 유성 부형제, 단백질(예를 들어, 사람 혈청 알부민, 젤라틴 또는 단백질) 및 양쪽성 이온(예를 들어, 베타인, 타우린, 아르기닌, 글리신, 리신 및 히스티딘과 같은 아미노산)을 포함할 수 있다. 물론, 이들 추가 성분은 본 발명의 약학적 제제의 전체 안정성을 역으로 실행하지는 않아야 한다.
- [0686] 본 발명 화합물을 함유하는 약학적 조성물은 여러 개의 부위에서, 예를 들어, 국부 부위, 예를 들어, 피부 및 점막 부위에서, 흡수를 우회하는 부위, 예를 들어, 동맥, 정맥, 심장으로의 투여에서, 그리고 흡수를 포함하는 부위, 예를 들어, 투여 피내, 피하, 근육내 또는 복부 내에서 이러한 치료가 필요한 환자에게 투여될 수 있다.
- [0687] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여는 투여의 여러 개의 경로를 통해, 예를 들어, 혀, 혀 밑, 볼 내, 입 안으로, 경구, 위 및 장으로, 코, 폐를 통해, 예를 들어, 세기관지 및 폐포 또는 이것의 조합을 통해, 상피, 표피,

경피, 질, 직장, 눈, 예를 들어 결막, 요관, 및 비경구를 통해 이러한 치료가 필요한 환자에게 투여될 수 있다.

[0688] 본 발명의 조성물은 여러 개의 투여량 형태로, 예를 들어, 용액, 현탁액, 에멀션, 마이크로에멀션, 다중 에멀션, 발포제, 연고, 페이스트, 반창고, 연고, 정제, 코팅된 정제, 행균액, 캡슐로서, 예를 들어, 경질 젤라틴 캡슐 및 연질 젤라틴 캡슐, 좌약, 직장 캡슐, 적제, 겔, 분무제, 분말, 에어로졸, 흡입제, 점안액, 안 연고, 안 행균액, 질좌약, 질내고리, 질 연고, 주사 용액, 현장 형질전환 용액, 예를 들어 현장 겔링, 현장 설정, 현장 침전, 현장 결정화, 주입 용액, 및 삼입물로 투여될 수 있다.

[0689] 본 발명의 조성물은 화합물의 안정성을 더 향상시키고, 생체이용률을 증가시키고, 용해도를 증가시키고, 역효과를 감소시키고, 당업자에게 잘 알려진 시간요법을 달성시키고, 환자의 준수 또는 이것의 어떤 조합을 증가시키기 위해 예를 들어 공유, 소수성 및 정전기 상호작용을 통해, 약물 담체, 약물 전달 시스템 및 고급 약물 전달 시스템에서 더 합성되거나 부착될 수 있다. 담체, 약물 전달 시스템 및 고급 약물 전달 시스템의 예는 중합체, 예를 들어 셀룰로스 및 유도체, 다당류, 예를 들어 텍스트란 및 유도체, 녹말 및 유도체, 폴리(비닐 알코올), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 중합체, 폴리락트산 및 폴리글리콜산, 및 이것의 블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 담체 단백질, 예를 들어 알부민, 겔, 예를 들어, 터모겔링 시스템, 예를 들어 당업자에게 잘 알려진 블록 공중합체 시스템, 미셀, 리포솜, 마이크로스피어, 나노미립자, 이것의 액체 결정 및 분산, 이것의 L2 상 및 분산, 당업자에 잘 알려진 지질-물 시스템에서의 상거동, 중합체 미셀, 다중 에멀션, 자가-유화, 자가-마이크로 유화, 시클로텍스트린 및 이것의 유도체, 그리고 덴드리머를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0690] 본 발명의 조성물은 예를 들어 정량 흡입기, 분말 흡입기 및 분무기를 사용하는 화합물의 폐 투여를 위한 고체, 반고체, 분말 및 용액의 제제에서 유용하고, 모두는 당업자에 잘 알려진 장치이다.

[0691] 본 발명의 조성물은 조절된, 지속된, 연장하는, 지연된, 및 서방성 약물 전달 시스템의 제제에서 특이적으로 유용하다. 더 구체적으로, 그러나 이에 제한되지 않는, 조성물은 당업자에게 잘 알려진 비경구 조절된 방출 및 지속된 방출 시스템의 제제에서 유용하다(두 시스템 모두 투여의 횟수에서 몇배의 감소를 이끔). 더 바람직하게는, 피하로 투여된 조절된 방출 및 지속된 방출 시스템이다. 본 발명의 범위를 제한하지 않는, 유용한 조절된 방출 시스템 및 조성물의 예는 히드로겔, 유성 겔, 액체 결정, 중합체 미셀, 마이크로스피어, 나노입자이다.

[0692] 본 발명의 조성물에 유용한 조절된 방출 시스템을 제조하는 방법은 마이크로스피어, 압출 및 초임계유체 공정을 제조하기 위해 결정화, 응축, 공-결정화, 침전, 공-침전, 유화, 분산, 고압 균질화, 캡슐화, 분무 건조, 마이크로캡슐화, 코아세르베이션(coacervation), 상 분리, 용매 증발을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일반적인 참고는 Handbook of Pharmaceutical Controlled Release(Wise, D.L., ed. Marcel Dekker, New York, 2000) 및 Drug and the Pharmaceutical Sciences vol. 99: Protein Formulation and Delivery(MacNally, E.J., ed. Marcel Dekker, New York, 2000)로 만들어진다.

[0693] 비경구 투여는 주사기, 선택적으로 펜-유사 주사기에 의한 피하, 근육 내, 복강 내 또는 정맥 내 주사에 의해 수행될 수 있다. 대안으로, 비경구 투여는 주입 펌프에 의해 수행될 수 있다. 추가 선택은 코 또는 폐 분무제의 형태에서 본 발명에 따른 화합물의 투여를 위한 용액 또는 현탁액인 조성물이다. 추가 선택으로서, 본 발명 화합물을 함유하는 약학적 조성물은 또한 경피 투여, 예를 들어 바늘 없는 주사에 의해 또는 패치로부터, 선택적으로 이온영동 패치, 또는 경점막, 예를 들어 볼 내 투여로 조정될 수 있다.

[0694] 용어 "안정화된 제제"는 증가된 물리적 안정성, 증가된 화학 안정성 또는 증가된 물리적 및 화학 안정성을 갖는 제제를 의미한다.

[0695] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 단백질 조성물의 "물리적 안정성"은 단백질이 열 기계 응력에 노출 및/또는 소수성 표면 및 계면과 같은 불안정한 계면 및 표면과 상호작용의 결과로서, 단백질의 생물학적 불활성 및/또는 불용해성의 응집체를 형성하는 단백질의 경향을 의미한다. 수성 단백질 제제의 물리적 안정성은 적합한 용기(예를 들어, 카트리지 또는 바이알병)에 채워진 제제를 다른 온도에서 다양한 시간 기간 동안 기계적/물리적 응력(예를 들어, 교반)에 노출한 후 육안 검사 및/또는 혼탁도 측정에 의해 평가된다. 제제의 육안 검사는 어두운 배경에서 날카롭고 집중된 불빛으로 수행된다. 제제의 혼탁도는 혼탁도의 시각적 스코어 순위, 예를 들어 0 내지 3(혼탁도를 나타내지 않는 제제는 시각적 스코어 0에 대응하고, 시각적 혼탁도가 일광을 나타내는 제제는 시각적 스코어 3에 대응됨)의 규모로 특성화된다. 제제는 그것이 일광에서 시각적 혼탁도를 나타낼 때, 단백질 응집화에 대하여 물리적 불안정으로 분류된다. 대안으로, 제제의 혼탁도는 당업자에게 잘 알려진 간단한 혼탁도 측정에 의해 평가될 수 있다. 수성 단백질 제제의 물리적 안정성도 분광 물질 또는 단백질 구조 상태의 프로브

를 사용함으로써 평가될 수 있다. 프로브는 단백질의 비천연 형태 이성질체에 우선적으로 결합하는 바람직하게 작은 분자이다. 단백질 구조의 작은 분자 분광 프로브의 한 예는 티오플라빈 T이다. 티오플라빈 T는 아밀로이드 피브릴의 검출에 광범위하게 사용되는 형광 염료이다. 아마도 다른 단백질 배열 뿐만 아니라 피브릴의 존재하에서, 티오플라빈 T는, 피브릴 단백질형과 결합될 때, 약 450 nm에서의 새로운 최대 자극 및 약 482 nm에서의 높은 방출을 일으킨다. 비결합된 티오플라빈 T는 이들 파장에서 본질적으로 비형광이다.

[0696] 다른 작은 분자는 천연에서 비천연 상태로의 단백질 구조에서 변화의 프로브로서 사용될 수 있다. 예를 들어, "소수성 패치" 프로브는 단백질의 노출된 소수성 패치에 우선적으로 결합한다. 소수성 패치는 일반적으로 그것의 천연 상태에서 단백질의 3차 구조 내에 매몰되지만, 노출되면, 단백질이 퍼지거나 변질되기 시작한다. 이들 작은 분자인, 분광 프로브의 예는 안트라센, 아크리딘, 페난트롤린 등과 같은 방향족, 소수성 염료이다. 다른 분광 프로브는 페닐알라닌, 류신, 이소류신, 메티오닌, 및 발린 등과 같은 소수성 아미노산의 코발트 금속 복합체와 같은 금속-아미노산 복합체이다.

[0697] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 단백질 제제의 "화학 안정성"은 천연 단백질 구조와 비교된 생물학적 효능이 감소된 가능성 및/또는 면역성 성질이 증가된 가능성이 있는 화학 분해 생성물의 형성을 이끄는 단백질 구조에서의 화학 공유 변화를 의미한다. 다양한 화학 분해 생성물은 천연 단백질의 타입 및 특성과 단백질이 노출된 환경에 따라 형성될 수 있다. 화학 분해의 제거는 아마도 완전히 방지되지는 못할 수 있고, 화학 분해 생성물의 증가량은 당업자에 의해 잘 알려진 단백질 제제의 보관 및 사용 중에 종종 나타낸다. 대부분의 단백질은 글루타민일 또는 아스파라긴일 잔기의 측쇄 아미드기가 가수분해되어 유리 카르복시산을 형성하는 공정으로, 탈아미드화 하기 쉽다. 다른 분해 경로는 고분자량 형질전환 생성물의 형성을 포함하고, 여기서 2개 이상의 단백질 분자가 아미드기전이 및/또는 이황화 상호작용을 통해 서로 공유 결합되어 공유 결합된 이합체, 올리고머 및 중합체 분해 생성물의 형성을 이끈다(*Stability of Protein Pharmaceuticals*, Ahern, T.J. & Manning M.C., Plenum Press, New York 1992). (예를 들어, 메티오닌 잔기의) 산화는 화학 분해의 다른 변종으로서 언급될 수 있다. 단백질 제제의 화학 안정성은 다른 환경 상태의 노출(분해 생성물의 형성은, 예를 들어 증가하는 온도에 의해 종종 가속화될 수 있음) 후 다양한 시간-지점에서 화학 분해 생성물의 양을 측정함으로써 평가될 수 있다. 각 개체 분해 생성물의 양은 다양한 크로마토그래피 기술(예를 들어, SEC-HPLC 및/또는 RP-HPLC)을 사용하여 분자 크기 및/또는 전하에 따른 분해 생성물의 분리에 의해 종종 측정된다.

[0698] 따라서, 상기 개요된 바와 같이, "안정화된 제제"는 증가된 물리적 안정성, 증가된 화학 안정성 또는 증가된 물리적 및 화학 안정성을 가진 제제를 의미한다. 일반적으로, 제제는 유효기간에 도달될 때까지, (권한된 사용 및 보관 상태를 준수하여서) 사용 및 보관 중에 안정되어야 한다.

[0699] 본 발명의 한 구체예에서 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약학적 제제는 6주 이상의 사용 및 3년 이상의 보관에 안정된다.

[0700] 본 발명의 다른 구체예에서 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약학적 제제는 4주 이상의 사용 및 3년 이상의 보관에 안정된다.

[0701] 본 발명의 추가 구체예에서 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약학적 제제는 4주 이상의 사용 및 2년 이상의 보관에 안정된다.

[0702] 본 발명의 추가 구체예에서 화합물을 포함하는 약학적 제제는 2주 이상의 사용 및 2년 이상의 보관에 안정된다.

[0703] 본 발명에 따른 글루카곤 펩티드를 함유하는 약학적 조성물은 이러한 치료가 필요한 환자에게 비경구로 투여될 수 있다. 비경구 투여는 주사기, 선택적으로 펜-유사 주사기에 의한 피하, 근육 내 또는 정맥 내 주사에 의해 수행될 수 있다. 대안으로, 비경구 투여는 주입 펌프에 의해 수행될 수 있다. 추가 선택은 코 또는 폐 분무제의 형태에서 글루카곤 펩티드의 투여를 위한 분말 또는 액체일 수 있는 조성물이다. 추가 선택으로서, 본 발명의 글루카곤 펩티드는 또한 경피로, 예를 들어 패치, 선택적으로 이온영동 패치로부터, 또는 경점막으로, 예를 들어 볼 내로 투여될 수 있다.

[0704] 따라서, 본 발명의 글루카곤 펩티드의 주사 가능한 조성물은 적합한 성분을 용해하고 혼합하는 단계를 포함하여서 원하는 최종 생성물을 얻는 약학적 산업의 종래 기술을 사용하여 제조될 수 있다.

[0705] 본 발명의 구체예 중 하나에 따르면, 글루카곤 펩티드는 주사에 의해 투여하기 적합한 조성물의 형태로 제공된다. 이러한 조성물은 사용할 준비된 주사 가능한 용액일 수 있거나 상당한 고체 조성물, 예를 들어 주사되기 전 용매에 용해해야 하는 냉동 건조된 생성물일 수 있다. 주사 가능한 용액은 약 2 mg/mL 이상, 바람직하게는 약 5 mg/mL 이상, 더 바람직하게는 약 10 mg/mL 이상의 글루카곤 펩티드, 및 바람직하게는 약 100 mg/mL 이하의 글루카곤

펩티드를 바람직하게 함유한다.

- [0706] 본 발명의 글루카곤 펩티드는 다양한 질환의 치료에 사용될 수 있다. 어떤 환자를 위해 사용된 특정 글루카곤 펩티드 및 최적의 투여 수준은 치료된 질환에 및 환자의 나이, 체중, 물리적 활성, 및 다이어트에 사용된 특정 펩티드 유도체의 효능을 포함하는 다양한 인자에, 다른 약물과의 가능한 조합에, 그리고 경우의 심각도에 의존할 것이다. 본 발명의 글루카곤 펩티드의 투여량은 당업자에 의해 각 개별 환자를 위해 측정된다는 것이 추천되었다.
- [0707] 특히, 글루카곤 펩티드는 비인슐린 의존 진성 당뇨병의 치료 및/또는 비만의 치료에 활성인 연장된 프로파일을 갖는 약물의 제조에 유용할 것이라고 예상된다.
- [0708] 다른 양태에서 본 발명은 약물의 제조를 위해 본 발명에 따른 화합물의 사용에 관한 것이다.
- [0709] 한 구체예에서 본 발명은 고혈당증, 타입 2 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 타입 1 당뇨병, 비만, 고혈압, X 증후군, 이상지질혈증, β -세포 아포토시스(apoptosis), β -세포 결핍, 심근경색증, 염증성 장 증후군, 소화불량, 인지 장애, 예를 들어 인지기능 개선, 신경보호, 죽상동맥 경화증, 관동맥성 심장병 및 다른 심혈관 장애의 치료를 위한 약물의 제조를 위해 본 발명에 따른 화합물의 사용에 관한 것이다.
- [0710] 다른 구체예에서 본 발명은 소장증후군, 염증성 장 증후군 또는 크론병의 치료를 위한 약물의 제조를 위해 본 발명에 따른 화합물의 사용에 관한 것이다.
- [0711] 다른 구체예에서 본 발명은 고혈당증, 타입 1 당뇨병, 타입 2 당뇨병 또는 β -세포 결핍의 치료를 위한 약물의 제조를 위해 본 발명에 따른 화합물의 사용에 관한 것이다.
- [0712] 본 발명에 따른 화합물로의 치료는 또한, 예를 들어 항당뇨물질, 항비만 물질, 식욕 조절 물질, 항고혈압제, 당뇨병에 따른 또는 이와 관련된 합병증의 치료 및/또는 예방을 위한 물질 및 비만에 따른 또는 이와 관련된 합병증 및 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 물질로부터 선택된 제 2 또는 그 이상의 약리학 활성 물질과 조합될 수 있다. 본 문헌에서의 표현 "항당뇨물질"은 인슐린 저항성 및 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물을 포함하고, 인슐린 저항성은 병리생리적 메커니즘이다.
- [0713] 이들 약리학 활성 물질의 예는 인슐린, GLP-1 효능제, 술폰일우레아(예를 들어, 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리피지드 및 글리클라지드), 비구아니드, 예를 들어 메트포르민, 메글리티니드, 클루코시다제 억제제(예를 들어, 아코르보스), 글루카곤 길항제, DPP-IV(디펩티딜 펩티다제-IV) 억제제, 글루코스신생합성 및/또는 글리코겐 분해의 자극에 포함된 간효소의 억제제, 글루코스 흡수 조절제, 티아졸리딘디온, 예를 들어 트로글리타존 및 시글리타존, 지질대사를 변형하는 화합물, 예를 들어 HMG CoA 억제제(스타틴)로서 고지혈증 치료제, 음식 섭취량을 낮추는 화합물, RXR 효능제 및 β -세포의 ATP-의존 칼륨 채널에서 활성하는 물질, 예를 들어 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리클라지드 및 레파글리니드; 콜레스테라민, 콜레스티폴, 클로피브레이트, 겐피브로질, 로바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 프로부콜, 텍스트로티록신, 네테글리니드, 레파글리니드; β -차단제, 예를 들어 알프레놀롤, 안테놀롤, 티모롤, 핀도롤, 프로파노롤 및 메토프로롤, ACE(안지오텐신 전환하는 효소) 억제제, 예를 들어 베나제프릴, 카프토프릴, 에날라프릴, 포시노프릴, 리시노프릴, 알라트리오프릴, 퀴나프릴 및 라미프릴, 칼슘 채널 차단제, 예를 들어 니페디핀, 펠로디핀, 니카르디핀, 이소라디핀, 니모디핀, 딜티아젠펜 및 베라파밀, 및 α -차단제, 예를 들어 독사조신, 우라피딜, 프라조신 및 테라조신; CART(코카인 암페타민 조절된 전사) 효능제, NPY(뉴로펩티드 Y) 길항제, MC4(멜라노코르틴 4) 효능제, 오렉신 길항제, TNF(종양괴사 인자) 효능제, CRF(코르티코트로핀 방출 인자) 효능제, CRF BP(코르티코트로핀 방출 인자 결합 단백질) 길항제, 우로코르틴 효능제, $\beta 3$ 효능제, MSH(멜라닌세포-자극 호르몬) 효능제, MCH(멜라닌세포-농축 호르몬) 길항제, CCK(콜레시스토키닌) 효능제, 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제, 혼합된 세로토닌 및 노르아드레날린 화합물, 5HT(세로토닌) 효능제, 붐베신 효능제, 갈라닌 길항제, 성장 호르몬, 성장 호르몬 방출 화합물, TRH(티레오트로핀 방출 호르몬) 효능제, UCP 2 또는 3(작폴립 단백질 2 또는 3) 조절제, 렙틴 효능제, DA 효능제(브로모크립틴, 도프랙신), 리파제/아밀라제 억제제, RXR(레티노이드 X 수용체) 조절제, TR β 효능제; 히스타민 H3 길항제이다.
- [0714] 본 발명에 따른 화합물의, 1개 이상의 상기 언급된 화합물 및 선택적으로 1개 이상의 추가 약리학 활성 물질과의, 어떤 적합한 조합이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 생각되어야 한다.
- [0715] 본 발명은 하기 실시예에 의해 더 기술되나, 보호의 범위를 제한하는 것으로는 해석되지 않는다. 하기 기술 및 하기 실시예에 기술된 특징부는, 독립적으로 및 이것의 어떤 조합에서, 이것의 다양한 형태에서 본 발명을 실현

시키기 위한 재료일 수 있다.

[0716] **실시예**

[0717] **사용된 약어 목록**

| | | |
|--------|----------|---|
| [0718] | DCM: | 디클로로메탄 |
| [0719] | Dde: | 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥실리덴)에틸 |
| [0720] | DIC: | 디이소프로필카르보디이미드 |
| [0721] | DIPEA: | 디이소프로필에틸아민 |
| [0722] | Fmoc: | 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 |
| [0723] | HATU: | (0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사-플루오로-인산염) |
| [0724] | HBTU: | (2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로인산염) |
| [0725] | HFIP | 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올 또는 헥사플루오로이소프로판올 |
| [0726] | HOAt: | 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 |
| [0727] | HOBt: | 1-히드록시벤조트리아졸 |
| [0728] | HPLC: | 고성능 액체 크로마토그래피 |
| [0729] | ivDde: | 1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥실리덴)-3-메틸부틸 |
| [0730] | LCMS: | 액체 크로마토그래피 질량 분석 |
| [0731] | MeOH: | 메탄올 |
| [0732] | Mmt: | 4-메톡시트리틸 |
| [0733] | Mtt: | 4-메틸트리틸 |
| [0734] | NMP: | N-메틸 피롤리돈 |
| [0735] | OEG: | 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산 |
| [0736] | OtBu: | tert 부틸 에스테르 |
| [0737] | PBS: | 인산염 완충 용액 |
| [0738] | RP: | 역상 |
| [0739] | RP-HPLC: | 역상 고성능 액체 크로마토그래피 |
| [0740] | RT: | 실온 |
| [0741] | Rt: | 체류 시간 |
| [0742] | SPPS: | 고체상 펩티드 합성 |
| [0743] | TFA: | 트리플루오로아세트산 |
| [0744] | TIPS: | 트라이소프로필실란 |
| [0745] | Trt: | 트리페닐메틸 또는 트리틸 |
| [0746] | UPLC: | 초고성능 액체 크로마토그래피 |

[0747] **일반적인 방법**

[0748] 이 섹션은 결과된 펩티드를 검출하고 특징화하기 위한 방법(LCMS 및 UPLC 방법)뿐만 아니라 펩티드가 결합된 수지를 합성하는 방법(아미노산의 탈보호를 위한 방법, 수지로부터 펩티드를 분해하는 방법 및 그것의 정제 방법을 포함하는 SPPS 방법)에 관한 것이다.

- [0749] **펩티드가 결합된 수지의 합성**
- [0750] **SPPS 방법 A**
- [0751] SPPS 방법 A는 Protein Technologies(Tucson, AZ 85714 U.S.A.)로부터 Prelude Solid Phase Peptide Synthesizer에서 Fmoc 화학에 의한 펩티드 합성을 의미한다.
- [0752] 사용된 Fmoc-보호 아미노산 유도체는 예를 들어 Anaspec, Bachem, Iris Biotech, 또는 Novabiochem으로부터 공급된 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 및 Fmoc-Val-OH의 추천된 표준이었다.
- [0753] 알부민 결합 잔기가 리신 측쇄 상에 존재했을 때, 아실화된 리신의 엡실론 아미노기는 Mtt(예를 들어, Fmoc-Lys(Mtt)-OH)로 보호되었고, N-말단 알파 아미노기는 Boc로 보호되었다. 마찬가지로 알부민 결합 잔기가 오르니틴 측쇄 상에 존재했을 때, 아실화된 오르니틴의 델타 아미노기는 Mtt(예를 들어, Fmoc-Orn(Mtt)-OH)로 보호되었다.
- [0754] 글루카곤 유사체의 C-말단 카르복실산과의 합성을 위한 적합한 수지는 Novabiochem(예를 들어, 낮은 로드 Fmoc-Thr(tBu)-Wang 수지, LL, 0.27 mmol/g)으로부터 구매가능한 미리-로딩된, 낮은-로드의 Wang 수지이다. 글루카곤 유사체의 C-말단 아미드와의 합성을 위한 적합한 수지는 Matrix-Innovation으로부터 구매가능한 PAL-ChemMatrix 수지이다. Fmoc-탈보호를 NMP 중의 20% 피페리딘으로 2 × 3분 동안 달성하였다. 커플링 화학은 NMP 중의 DIC/HOAt/콜리딘이었다. 아미노산/HOAt 용액(3-10 배의 물 과잉으로 NMP 중의 0.3 M/0.3 M)을 수지에, 이어서 DIC의 동일한 몰당량(NMP 중의 3 M)에, 이어서 콜리딘(NMP 중의 3 M)에 첨가하였다. 예를 들어, 0.3 M의 아미노산/HOAt 용액의 0.05 mmol/1.5 mL, 0.10 mmol/3.0 mL, 0.25 mmol/7.5 mL의 양을 규모 반응(규모/mL)을 위해 커플링당 사용되었다. 커플링 시간은 일반적으로 30분이었다. 모든 커플링은 완전한 커플링을 보장하도록 재반복되었다.
- [0755] Mtt 보호된 리신의 탈보호를 Prelude Solid Phase Peptide Synthesizer에서 또는 수동 합성에 의해 수행하였다.
- [0756] 수동 합성; Mtt 군은 수지를 DCM으로 세척하고 수지를 HFIP/DCM/TIPS(70:28:2)(2 × 20분)에 부유함으로써 제거되고, 후속으로 DCM(3x), DCM(1x) 중의 5% DIPEA, DCM(4x) 및 NMP-DCM(4:1)의 순서로 세척되었다.
- [0757] Prelude Synthesizer; Mtt 군은 수지를 HFIP/DCM(75:25)(2 × 2분)으로 세척하고, DCM으로 세척되고, 수지를 HFIP/DCM(75:25)(2 × 20분)에 부유함으로써 제거되고, 후속으로 피페리딘/NMP(20:80), DCM(1x), NMP(1x), DCM(1x), NMP(1x)의 순서로 세척되었다.
- [0758] **SPPS 방법 B - 미리형성된 알부민 결합 부분의 부착**
- [0759] NMP-DCM(4:1) 중의 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산과 같은 미리형성된 알부민 결합 부분의 카르복실산 용액(4 당량), HOAt(4 당량) 및 DIC(4 당량)을 30분 동안 교반한 후, 이것을 수지에 첨가하였다. 수지를 혼합물에서 30분 동안 교반한 후, 콜리딘(4 당량)을 첨가하였다. 수지를 16시간 동안 교반한 후, 이것을 NMP(5x) 및 DCM(5x)으로 세척하였다.
- [0760] **SPPS 방법 C - 알부민 결합 부분의 부착 - 단계적 절차**
- [0761] 알부민 결합 부분은, Fmoc-Ado-OH, Fmoc-Glu-OtBu, 및 옥타데칸2산 모노-tert-부틸 에스테르(또는 유사체 C8, C10, C12-, C14-, C16-, C20- 2산 모노-tert-부틸 에스테르)를 포함하는 아미노산 및 지방산 유도체를 각 단계에서 6시간 동안 커플링하였던 변형과 함께, 적합하게 보호된 빌딩 블록을 사용하여 상기(SPPC 방법 A) 기술된 Prelude 펩티드 합성기에 의해 단계적 절차에서 도입될 수 있다. 각 커플링 단계 후, 미반응된 펩티드 중간체를 과량의 아세트산 무수물 및 콜리딘(> 10 당량)을 사용하여 캡핑하였다.
- [0762] **수지로부터의 분해**
- [0763] 합성 후, 수지를 DCM로 세척하고, 펩티드를 TFA/TIS/물(95/2.5/2.5)로 2-3시간 처리에 의해 수지로부터 분해시

키고, 이어서 디에틸에테르로 침전시켰다. 침전물을 디에틸에테르로 세척하였다.

[0764] **정제 및 정량**

[0765] 미정제 펩티드를 물/MeCN(4:1)과 같은 물 및 MeCN의 적합한 혼합물에 용해시키고, C18-실리카 겔을 함유하는 컬럼 상에서 역상 예비 HPLC(Waters Deltaprep 4000 또는 Gilson)에 의해 정제한다. 용리는 0.1%의 TFA를 함유하는 물 중의 MeCN의 증가하는 구배로 수행된다. 관련 분획들을 분석용 HPLC 또는 UPLC에 의해 확인한다. 순수한 타겟 펩티드를 함유하는 분획들을 혼합하고, 감압하에서 농축시킨다. 결과되는 용액을 분석하고(UPLC, HPLC 및 LCMS), 생성물을 화학 루미네스센스 질소 특이적 HPLC 검출기(Antek 8060 HPLC-CLND)를 사용하여 또는 280 nm에서 UV-흡수를 측정함으로써 정량한다. 생성물을 유리 바이알병에 분배한다. 바이알병을 Millipore 유리섬유 프리필터로 채핑한다. 동결 건조는 흰색 고체로서 펩티드 트리플루오로아세테이트를 제공한다.

[0766] **검출 및 특징화 방법**

[0767] **LCMS 방법**

[0768] LCMS

[0769] 방법: LCMS_2

[0770] Perkin Elmer Sciex API 3000 질량분석기를 Perkin Elmer Series 200 HPLC 시스템으로부터의 용리 후 샘플의 질량을 확인하기 위해 사용하였다. 용리액: A: 물 중의 0.05% 트리플루오로 아세트산; B: 아세토니트릴 중의 0.05% 트리플루오로 아세트산. 컬럼: Waters Xterra MS C-18 \times 3 mm 내경 5 μ m. 구배: 1.5mL/분에서 7.5분 이상의 5% - 90% B.

[0771] 방법: LCMS_4

[0772] LCMS_4를 Micromass로부터 Waters Acquity UPLC 시스템 및 LCT Premier XE 질량분석기를 구성하는 설정 상에서 수행하였다. 용리액: A: 물 중의 0.1% 포름산; B: 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산. 분석은 RT에서 A 및 B의 구배로 용리되는 컬럼 상에서 샘플의 적합한 부피(바람직하게는 2-10 μ L)를 주입함으로써 수행되었다. UPLC 상태, 검출기 설정 및 질량분석기 설정은, 컬럼: Waters Acquity UPLC BEH, C-18, 1.7 μ m, 2.1 mm \times 50 mm. 구배: 0.4 mL/분에서 4.0분(선택적으로 8.0분) 동안의 선형 5% - 95% 아세토니트릴. 검출: 214 nm(TUV(Tunable UV 검출기)로부터의 유사체 생산량) MS 이온화 모드: API-ES. 스캔: 100-2000 amu(선택적으로 500-2000 amu), 단계 0.1 amu이다.

[0773] 방법: LCMS_AP

[0774] Micromass Quattro 마이크로 API 질량분석기를 Waters2525 2원 구배 모듈, Waters2767 샘플 처리기, Waters 2996 Photodiode Array Detector 및 Waters 2420 ELS Detector로 구성된 HPLC 시스템으로부터 용리 후 샘플의 질량을 확인하기 위해 사용하였다. 용리액: A: 물 중의 0.1% 트리플루오로 아세트산; B: 아세토니트릴 중의 0.1% 트리플루오로 아세트산. 컬럼: Phenomenex Synergi MAXRP, 4 μ m, 75 \times 4.6 mm. 구배: 1.0 mL/분에서 7 분 이상의 5% - 95% B.

[0775] **UPLC 방법**

[0776] 방법 04_A3_1

[0777] UPLC(방법 04_A3_1): RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7 μ m, 2.1 mm \times 150 mm 컬럼(40°C)을 사용하여 수집하였다.

[0778] UPLC 시스템은,

[0779] A: 90% H₂O, 10% CH₃CN, 0.25 M 중탄산 암모늄

[0780] B: 70% CH₃CN, 30% H₂O를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다.

[0781] 사용된 선형 구배: 0.35 mL/분의 유량에서 16분 이상의 [75% A, 25% B] 내지 [45% A, 55% B]이었다.

[0782] 방법 04_A4_1

[0783] UPLC(방법 04_A4_1): RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm

및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 Å, 1.7 µm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다.

[0784] UPLC 시스템은,

[0785] A: 90% H₂O, 10% CH₃CN, 0.25 M 중탄산 암모늄

[0786] B: 70% CH₃CN, 30% H₂O를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다.

[0787] 사용된 선형 구배: 0.35 mL/분의 유량에서 16분 이상의 [65% A, 35% B] 내지 [25% A, 65% B]이었다.

[0788] 방법: 04_A2_1

[0789] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 Å, 1.7 µm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다. UPLC 시스템은 A: 90% H₂O, 10% CH₃CN, 0.25 M 중탄산 암모늄; B: 70% CH₃CN, 30% H₂O를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 16분 이상의 [90% A, 10% B] 내지 [60% A, 40% B]이었다.

[0790] 방법: 04_A6_1

[0791] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 Å, 1.7 µm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다. UPLC 시스템은 A: 10 mM TRIS, 15 mM 황산 암모늄, 80% H₂O, 20%, pH 7.3; B: 80% CH₃CN, 20% H₂O를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 선형 구배: 0.35 mL/분의 유량에서 16분 이상의 [95% A, 5% B] 내지 [10% A, 90% B]이었다.

[0792] 방법: 04_A7_1

[0793] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 Å, 1.7 µm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다. UPLC 시스템은 A: 10 mM TRIS, 15 mM 황산 암모늄, 80% H₂O, 20%, pH 7.3; B: 80% CH₃CN, 20% H₂O를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 16분 이상의 [95% A, 5% B] 내지 [40% A, 60% B]이었다.

[0794] 방법: 04_A9_1

[0795] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH Shield RP18, C18, 1.7 µm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(60℃)을 사용하여 수집하였다. UPLC 시스템은 A: 90% H₂O/10% CH₃CN 중의 200 mM Na₂SO₄ + 20 mM Na₂HPO₄ + 20 mM NaH₂PO₄, pH 7.2; B: 70% CH₃CN, 30% H₂O를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 단계 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 3분 이상의 [90% A, 10% B] 내지 [80% A, 20% B], 17분 이상의 [80% A, 20% B] 내지 [50% A, 50% B]이었다.

[0796] 방법 05_B5_1

[0797] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 Å, 1.7 µm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다.

[0798] UPLC 시스템은,

[0799] A: 0.2 M Na₂SO₄, 0.04 M H₃PO₄, 10% CH₃CN(pH 3.5)

[0800] B: 70% CH₃CN, 30% H₂O를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다

[0801] 사용된 선형 구배: 0.35 mL/분의 유량에서 8분 이상의 [60% A, 40% B] 내지 [30% A, 70% B]이었다.

[0802] 방법: 05_B7_1

[0803] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 Å, 1.7 µm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다. UPLC 시스템은 A: 0.2 M Na₂SO₄, 0.04 M H₃PO₄, 10% CH₃CN(pH 3.5); B: 70% CH₃CN, 30% H₂O를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 8분 이상의 [80% A, 20% B] 내지 [40% A,

60% B]이었다.

[0804] 방법: 05_B8_1

[0805] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7 μm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다. UPLC 시스템은 A: 0.2 M Na2SO4, 0.04 M H3PO4, 10% CH3CN(pH 3.5); B: 70% CH3CN, 30% H2O를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 8분 이상의 [50% A, 50% B] 내지 [20% A, 80% B]이었다.

[0806] 방법: 05_B9_1

[0807] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7 μm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다. UPLC 시스템은 A: 0.2 M Na2SO4, 0.04 M H3PO4, 10% CH3CN(pH 3.5); B: 70% CH3CN, 30% H2O를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 8분 이상의 [70% A, 30% B] 내지 [20% A, 80% B]이었다.

[0808] 방법: 05_B10_1

[0809] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7 μm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다. UPLC 시스템은 A: 0.2 M Na2SO4, 0.04 M H3PO4, 10% CH3CN(pH 3.5); B: 70% CH3CN, 30% H2O를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 8분 이상의 [40% A, 60% B] 내지 [20% A, 80% B]이었다.

[0810] 방법: 07_B4_1

[0811] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7 μm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다.

[0812] UPLC 시스템은 A: 99.95% H2O, 0.05% TFA; B: 99.95% CH3CN, 0.05% TFA를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 16분 이상의 [95% A, 5% B] 내지 [5% A, 95% B]이었다.

[0813] 방법: 09_B2_1

[0814] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7 μm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다. UPLC 시스템은 A: 99.95% H2O, 0.05% TFA; B: 99.95% CH3CN, 0.05% TFA를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 16분 이상의 [95% A, 5% B] 내지 [40% A, 60% B]이었다.

[0815] 방법: 09_B4_1

[0816] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7 μm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다. UPLC 시스템은 A: 99.95% H2O, 0.05% TFA; B: 99.95% CH3CN, 0.05% TFA를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 16분 이상의 [95% A, 5% B] 내지 [5% A, 95% B]이었다.

[0817] 방법 08_B2_1

[0818] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7 μm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40℃)을 사용하여 수집하였다.

[0819] UPLC 시스템은,

[0820] A: 99.95% H2O, 0.05% TFA

[0821] B: 99.95% CH3CN, 0.05% TFA를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다.

[0822] 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 16분 이상의 [95% A, 5% B] 내지 [40% A, 60% B]이었다.

[0823] 방법 08_B4_1

[0824] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 Å, 1.7 μm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(40°C)을 사용하여 수집하였다.

[0825] UPLC 시스템은,

[0826] A: 99.95% H2O, 0.05% TFA

[0827] B: 99.95% CH₃CN, 0.05% TFA를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다.

[0828] 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 16분 이상의 [95% A, 5% B] 내지 [5% A, 95% B]이었다.

[0829] 방법 10_B4_2

[0830] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 Å, 1.7 μm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(50°C)을 사용하여 수집하였다.

[0831] UPLC 시스템은,

[0832] A: 99.95% H2O, 0.05% TFA

[0833] B: 99.95% CH₃CN, 0.05% TFA를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다.

[0834] 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 12분 이상의 [95% A, 5% B] 내지 [5% A, 95% B]이었다.

[0835] 방법 10_B5_2

[0836] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130 Å, 1.7 μm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(50°C)을 사용하여 수집하였다.

[0837] UPLC 시스템은,

[0838] A: 70% MeCN, 30% 물

[0839] B: 0.2M Na2SO4, 0.04 M H3PO4, 10% MeCN, pH 2.25를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다.

[0840] 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 1분의 40% A --> 7분의 70% A이었다.

[0841] 방법: 10_B14_1

[0842] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH ShieldRP18, 1.7 μ m, 2.1 mm \times 150 mm 컬럼(50 $^{\circ}$ C)을 사용하여 수집하였다. UPLC 시스템은 A: 99.95% H₂O, 0.05% TFA; B: 99.95% CH₃CN, 0.05% TFA를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 선형 구배: 0.40 mL/분의 유량에서 12분 이상의 [70% A, 30% B] 내지 [40% A, 60% B]이었다.

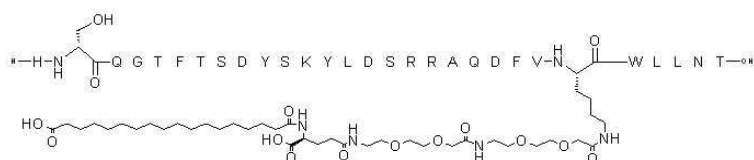
[0843] 방법: AP_B4_1

[0844] RP-분석을 이중 대역 검출기를 갖춘 Waters UPLC 시스템을 사용하여 수행하였다. 214 nm 및 254 nm에서의 UV 검출을 ACQUITY UPLC BEH130, C18, 130Å, 1.7 μm, 2.1 mm × 150 mm 컬럼(30℃)을 사용하여 수집하였다.

[0845] UPLC 시스템은 A: 99.95% H₂O, 0.05% TFA; B: 99.95% CH₃CN, 0.05% TFA를 함유하는 2개의 용리액 리저버와 연결되었다. 사용된 선형 구배: 0.30 mL/분의 유량에서 16분 이상의 [95% A, 5% B] 내지 [5% A, 95% B]이었다.

[0846] 실시예 1

[0847] N^{ε24}-([2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸)아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) [D-Ser², Lys²⁴, Leu²⁷]글루타콘



[0848]

[0449] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및

B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

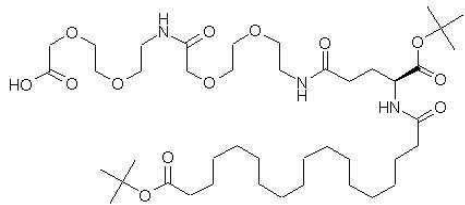
[0850] UPLC 08_B4_1: 8.3분

[0851] UPLC 04_A4_1: 6.3분

[0852] UPLC 05_B5_1: 5.8분

[0853] LCMS: m/z 1494.8(M+3H)³⁺, 1046.6(M+4H)⁴⁺, 837.5(M+5)⁵⁺

[0854] 빌딩 블록 2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-헨타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산의 제제:



[0855]

[0856] 2-클로로트리틸 수지 100-200 메쉬(42.6 g, 42.6 mmol)를 건조 디클로로메탄(205 mL)에서 20분 동안 팽창하도록 남겨두었다. 건조 디클로로메탄(30 mL) 중의 {2-[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-에톡시]-에톡시}-아세트산(13.7 g, 35.5 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(23.5 mL, 135 mmol)의 용액을 수지에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 메탄올/디클로로메탄 혼합물(4:1, 250 mL, 2 × 5분) 중의 N,N-디이소프로필에틸아민(12.4 mL, 70.9 mmol)의 용액으로 처리하였다. 그 다음 수지를 N,N-디메틸포름아미드(2 × 150 mL), 디클로로메탄(3 × 150 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드(3 × 150 mL)로 세척하였다. Fmoc기를 디메틸포름아미드 중의 20% 피페리딘(1 × 5분, 1 × 30분, 2 × 150 mL)로의 처리에 의해 제거하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드(3 × 150 mL), 2-프로판올(2 × 150 mL) 및 디클로로메탄(200 mL, 2 × 150 mL)으로 세척하였다. N,N-디메틸포름아미드(100 mL) 및 디클로로메탄(50 mL) 중의 {2-[2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-에톡시]-에톡시}-아세트산(20.5 g, 53.2 mmol), O-(6-클로로-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TCTU, 18.9 g, 53.2 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(16.7 mL, 95.7 mmol)의 용액을 수지에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, N,N-디메틸포름아미드(2 × 150 mL), 디클로로메탄(3 × 150 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드(155 mL)로 세척하였다. Fmoc기를 디메틸포름아미드 중의 20% 피페리딘(1 × 5분, 1 × 30분, 2 × 150 mL)로의 처리에 의해 제거하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드(3 × 150 mL), 2-프로판올(2 × 150 mL) 및 디클로로메탄(200 mL, 2 × 150 mL)으로 세척하였다. N,N-디메틸포름아미드(155 mL) 중의 Fmoc-Glu-OtBu(22.6 g, 53.2 mmol), O-(6-클로로-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TCTU, 18.9 g, 53.2 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(16.7 mL, 95.7 mmol)의 용액을 수지에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, N,N-디메틸포름아미드(2 × 150 mL), 디클로로메탄(2 × 150 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드(150 mL)로 세척하였다. Fmoc기를 디메틸포름아미드 중의 20% 피페리딘(1 × 5분, 1 × 30분, 2 × 150 mL)로의 처리에 의해 제거하였다. 수지를 N,N-디메틸포름아미드(3 × 150 mL), 2-프로판올(2 × 150 mL) 및 디클로로메탄(200 mL, 2 × 150 mL)으로 세척하였다. N,N-디메틸포름아미드/디클로로메탄 혼합물(1:4, 200 mL) 중의 옥타데칸2산 모노-tert-부틸 에스테르(19.7 g, 53.2 mmol), O-(6-클로로-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TCTU, 18.9 g, 53.2 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(16.7 mL, 95.7 mmol)의 용액을 수지에 첨가하였다. 수지를 2시간 동안 교반하고, 여과하고, N,N-디메틸포름아미드(3 × 150 mL), 디클로로메탄(2 × 150 mL), 메탄올(2 × 150 mL) 및 디클로로메탄(300 mL, 6 × 150 mL)으로 세척하였다. 생성물을 2,2,2-트리플루오에탄올(200 mL)로 19시간 동안의 처리에 의해 분해하였다. 수지를 여과하고, 디클로로메탄(2 × 150 mL), 2-프로판올/디클로로메탄 혼합물(1:1, 2 × 150 mL), 2-프로판올(150 mL) 및 디클로로메탄(2 × 150 mL)으로 세척하였다. 용액을 조합하고; 용매를 증발시키고, 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 60, 0.040-0.060 mm; 용리액: 디클로로메탄/메탄올 1:0-9:1)에 의해 정제하였다. 순수한 생성물을 진공에서 건조하여서, 노란 오일을 얻었다.

[0857] 수득률: 25.85 g(86%).

[0858] R_F(SiO₂, 클로로포름/메탄올 85:15): 0.25.

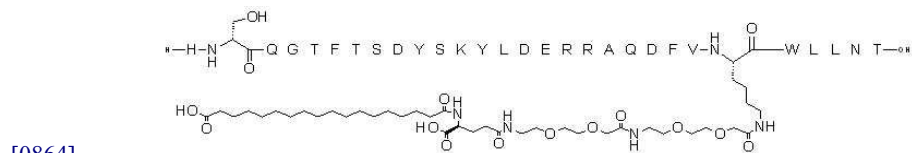
[0859] ^1H NMR 스펙트럼(300 MHz, CDCl_3 , d_H): 7.38(bs, 1 H); 7.08(bs, 1 H); 6.61(d, J=7.5 Hz, 1 H); 4.43(m, 1 H); 4.15(s, 2 H); 4.01(s, 2 H); 3.78-3.39(m, 16 H); 2.31(t, J=6.9 Hz, 2 H); 2.27-2.09(m, 5 H); 2.01-1.84(m, 1 H); 1.69-1.50(m, 4 H); 1.46(s, 9 H); 1.43(s, 9 H); 1.24(bs, 24 H).

[0860] LC-MS 순도: 100%.

[0861] LC-MS Rt(Sunfire 4.6 mm \times 100 mm, 아세토니트릴/물 60:40 내지 0:100 + 0.1% FA): 7.89분. LC-MS m/z: 846.6(M+H)⁺.

[0862] 실시예 2

[0863] N^{ε24}-([2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸)아미노)에톡시]에톡시]아세틸)) [D-Ser², Glu¹⁶, Lys²⁴, Leu²⁷]글루카곤



[0864]

[0865] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[0866] UPLC 08_B4_1: 8.4분

[0867] UPLC 08_B2_1: 12.6분

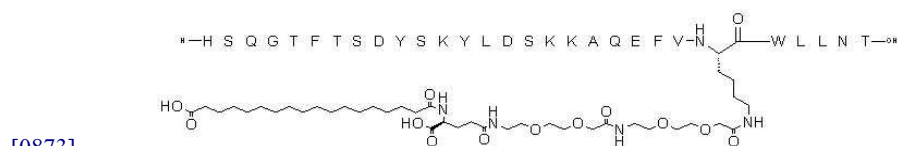
[0868] UPLC 05_B5_1: 6.2분

[0869] UPLC 04_A3_1: 9.3분

[0870] LCMS: m/z 1408.08(M+3H)³⁺, 1056.08(M+4H)⁴⁺, 845.10(M+5)⁵⁺

[0871] 실시예 3

[0872] N^{ε24}-([2-[2-[2-[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸)아미노)에톡시]에톡시]아세틸)) [Lys¹⁷, Lys¹⁸, Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷]글루카곤



[0873]

[0874] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[0875] UPLC 08_B4_1: 8.2분

[0876] UPLC 08_B2_1: 12.5분

[0877] UPLC 05_B5_1: 6.1분

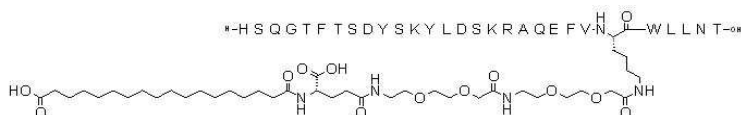
[0878] UPLC 04_A3_1: 11.0분

[0879] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1380.09(M+3H)³⁺, 1035.10(M+4H)⁴⁺, 828.31(M+5H)⁵⁺

[0880] 실시예 4

[0881] N^{ε24}-(〔2-〔2-〔2-〔(4S)-5-히드록시-4-〔(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노〕5-옥소펜타노일〕아미노〕에톡

시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]))[Lys¹⁷,Glu²¹,Lys²⁴,Leu²⁷]글루카곤



[0882]

[0883] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[0884] UPLC 08_B4_1: 8.5분

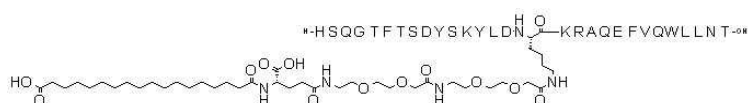
[0885] UPLC 08_B2_1: 12.9분

[0886] UPLC 05_B5_1: 5.8분

[0887] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1389.32(M+3H)³⁺, 1042.24(M+4H)⁴⁺, 833.99(M+5)⁵⁺

[0888] 실시예 5

[0889] N^ε16-([2-[2-[2-[[[4S]-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]))[Lys¹⁶,Lys¹⁷,Glu²¹,Leu²⁷]글루카곤



[0890]

[0891] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[0892] UPLC 08_B4_1: 8.6분

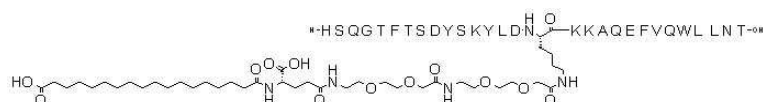
[0893] UPLC 08_B2_1: 13.0분

[0894] UPLC 05_B5_1: 6.0분

[0895] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1402.99(M+3H)³⁺, 1052.5(M+4H)⁴⁺, 842.21(M+5)⁵⁺

[0896] 실시예 6

[0897] N^ε16-([2-[2-[2-[[[4S]-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]))[Lys¹⁶,Lys¹⁷,Lys¹⁸,Glu²¹,Leu²⁷]글루카곤



[0898]

[0899] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[0900] UPLC 08_B4_1: 8.5분

[0901] UPLC 08_B2_1: 12.9분

[0902] UPLC 05_B5_1: 6.0분

[0903] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1393.67(M+3H)³⁺, 1045.50(M+4H)⁴⁺, 836.61(M+5)⁵⁺

[0904] 실시예 7



[0924]

[0925] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

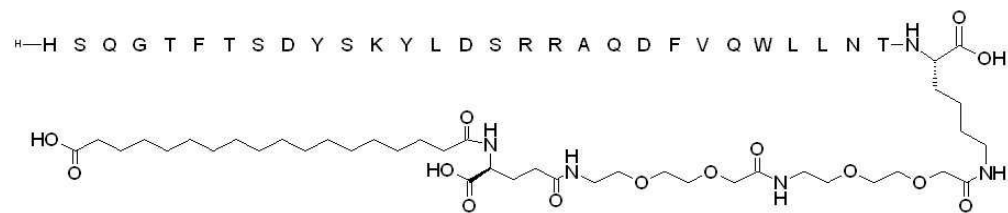
[0926] UPLC 10_B4_2: 8.5분

[0927] UPLC 10_B5_2: 8.1분

[0928] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1403.32(M+3H)³⁺, 1052.50(M+4H)⁴⁺, 842.19(M+5)⁵⁺

[0929] 실시예 11

[0930] N^a ([Leu²⁷] 글루카곤일) N^e [(4S)-5-히드록시-4-[[[(4S)-5-히드록시-4-[[[(4S)-5-히드록시-4-[[[(4S)-5-히드록시-4-[(20-히드록시-20-옥소-이코사노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]-5-옥소-펜타노일] 리신



[0931]

[0932] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

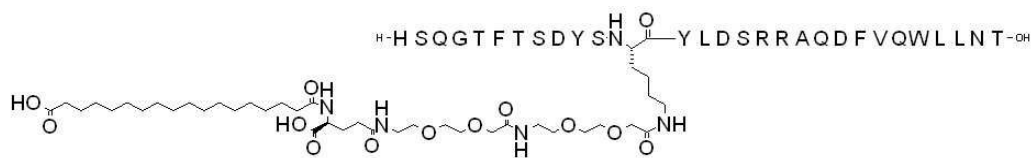
[0933] UPLC 10_B4_2: 8.5분

[0934] UPLC 10_B5_2: 7.9분

[0935] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1437.02(M+3H)³⁺, 1078.01(M+4H)⁴⁺, 862.41(M+5)⁵⁺

[0936] 실시예 12

[0937] N^{e 12} -([2-[2-[2-[[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) [Lys¹²,Leu²⁷] 글루카곤



[0938]

[0939] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[0940] UPLC 10_B4_2: 8.7분

[0941] UPLC 10_B5_2: 8.4분

[0942] UPLC 05_B5_1: 분

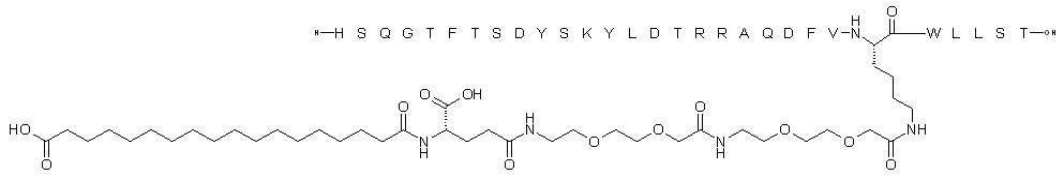
[0943] UPLC 04_A3_1: 분

[0944] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1394.35(M+3H)³⁺, 1045.99(M+4H)⁴⁺

[0945] 실시예 13

[0946] N^{e 24} -([2-[2-[2-[[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) [Lys¹²,Leu²⁷] 글루카곤

시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸])) [Thr¹⁶, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸] 글루카곤



[0947]

[0948]

펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[0949]

UPLC 05_B5_1: 5.1분

[0950]

UPLC 04_A3_1: 12.6분

[0951]

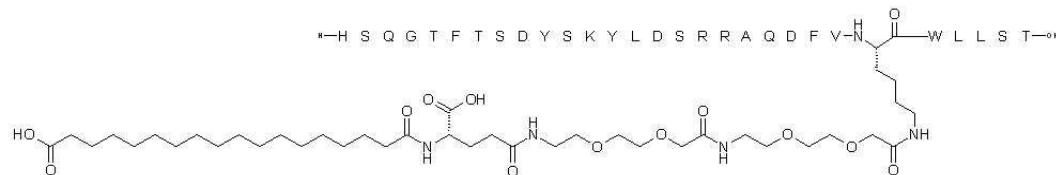
LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1389.79(M+3H)³⁺, 1042.58(M+4H)⁴⁺, 834.28(M+5)⁵⁺

[0952]

실시예 14

[0953]

N^ε24 -([2-[2-[2-[[[4S]-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트)))) [Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸] 글루카곤



[0954]

[0955]

펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[0956]

UPLC 04_A4_1: 6.7분

[0957]

UPLC 05_B5_1: 4.9분

[0958]

UPLC 04_A3_1: 12.0분

[0959]

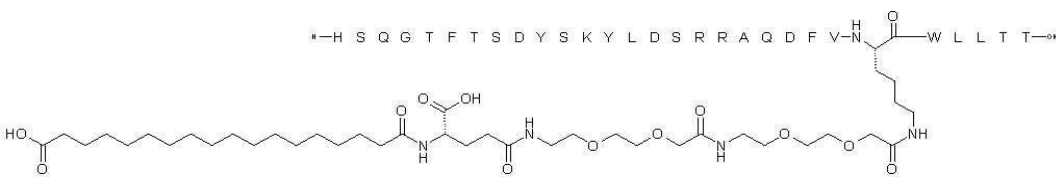
LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1385.41(M+3H)³⁺, 1039.06(M+4H)⁴⁺, 831.45(M+5)⁵⁺

[0960]

실시예 15

[0961]

N^ε24 -([2-[2-[2-[[[4S]-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트)))) [Lys²⁴, Leu²⁷, Thr²⁸] 글루카곤



[0962]

[0963]

펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[0964]

UPLC 04_A4_1: 6.4분

[0965]

UPLC 05_B5_1: 4.8분

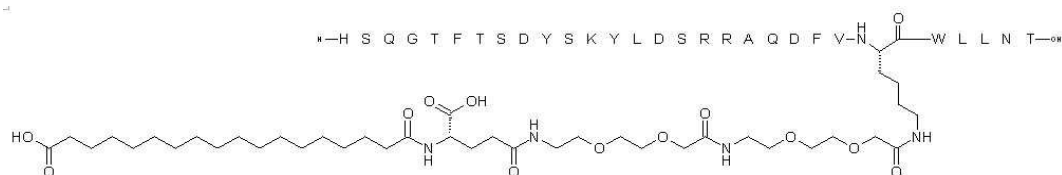
[0966] UPLC 04_A3_1: 11.7분

[0967] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1389.77(M+3H)³⁺, 1042.58(M+4H)⁴⁺, 834.27(M+5)⁵⁺

[0968] 실시예 16

[0969] N^{e 24} -([2-[2-[2-[[[2-[2-[2-[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸])) [Lys²⁴,Leu²⁷] 글루카곤

[0970]



[0971] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[0972] UPLC 04_A4_1: 6.3분

[0973] UPLC 05_B5_1: 4.6분

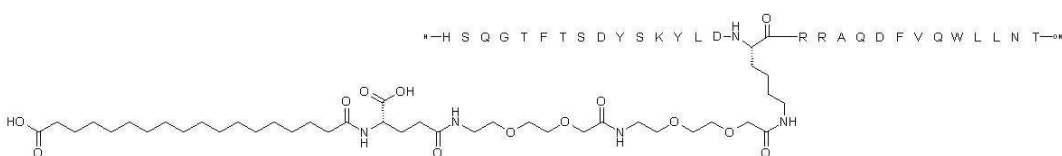
[0974] UPLC 04_A3_1: 11.6분

[0975] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1394.46(M+3H)³⁺, 1045.84(M+4H)⁴⁺, 836.88(M+5)⁵⁺

[0976] 실시예 17

[0977] N^{e 16} -([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸])) [Lys¹⁶,Leu²⁷] 글루카곤

[0978]



[0979] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[0980] UPLC 08_B4_1: 8.5분

[0981] UPLC 08_B2_1: 12.9분

[0982] UPLC 05_B5_1: 4.8분

[0983] UPLC 04_A3_1: 11.9분

[0984] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1407.65(M+3H)³⁺, 1055.97(M+4H)⁴⁺, 845.2(M+5)⁵⁺

[0985] 실시예 18

[0986] N^{e 18} -([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸])) [Lys¹⁸,Leu²⁷] 글루카곤



[0989]

[0990]

[0991]

[0992]

[0993]

[0994]

[0995]

[0996]

[0997]

[0999]

[1000]

$[1001]$

[1002]

[1003]

[1004]

[1005]

[1006]

- 94 -

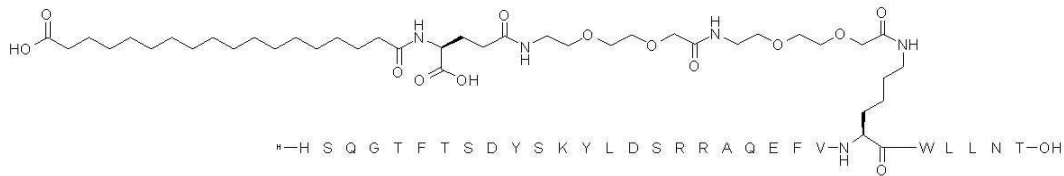
[1008] UPLC 08_B4_1: 8.74분

[1009] UPLC 05_B5_1: 5.25분

[1010] LCMS 방법: LCMS_4: 4208.0

[1011] **실시예 21**

[1012] $N^{\varepsilon 24}$ -([2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]))[Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷]글루카곤



[1013]

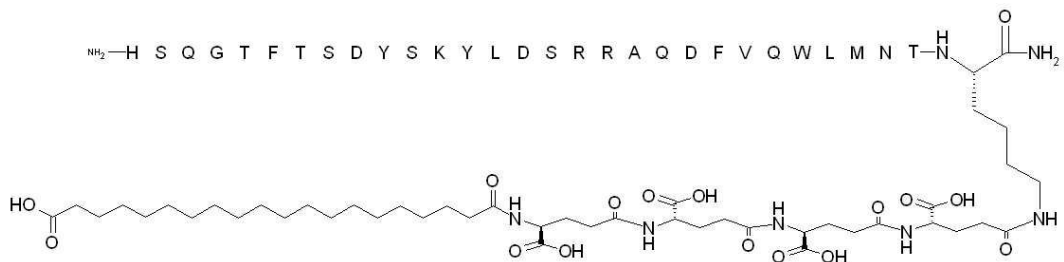
[1014] 펩티드는 2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1015] UPLC 08_B4_1: 8.50분

[1016] LCMS 방법: LCMS_4: 4193

[1017] **실시예 22**

[1018] N^{α} -글루카곤일- N^{ε} [(4S)-5-히드록시-4-[(4S)-5-히드록시-4-[(4S)-5-히드록시-4-[(4S)-5-히드록시-4-[(20-히드록시-20-옥소-이코사노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]-5-옥소-펜타노일] 리시닐 아마이드



[1019]

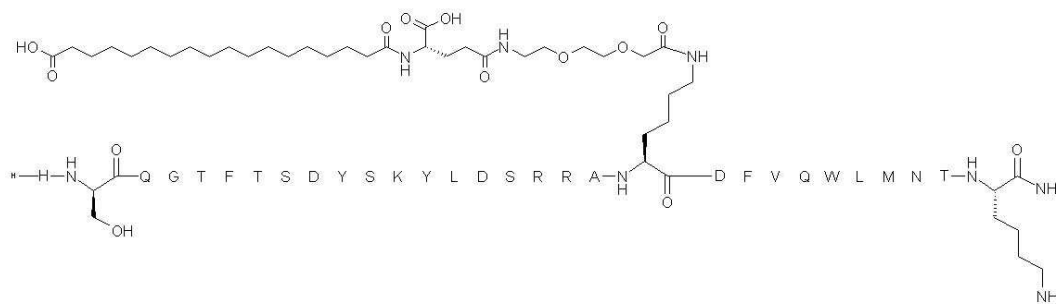
[1020] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1021] UPLC 08_B4_1: 8.7분

[1022] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 4450

[1023] **실시예 23**

[1024] N^{α} -($N^{\varepsilon 24}$ [2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸] [D-Ser², Lys²⁰] 글루카곤일) 리시닐 아마이드



[1025]

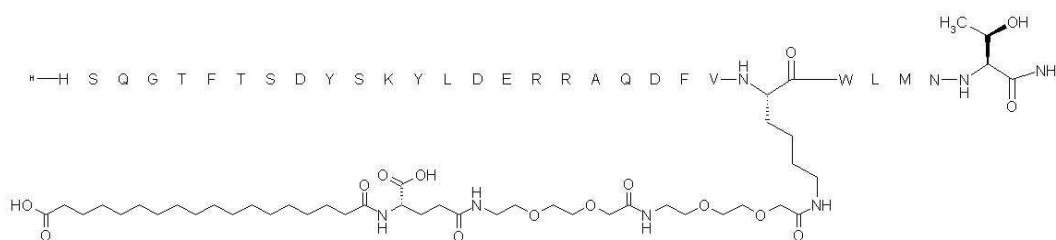
[1026] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1027] UPLC 08_B4_1: 7.87분

[1028] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 4181

[1029] 실시예 24

[1030] N^{ε24} - [2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소헨타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸] [Glu¹⁶, Lys²⁴]글루카곤 펩티드 아미드



[1031]

[1032] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

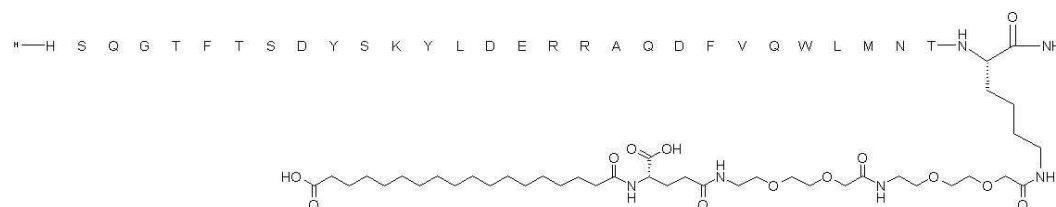
[1033] UPLC 05_B5_1: Rt = 6.2분

[1034] UPLC 04_A3_1: Rt = 11.7분

[1035] LCMS 방법: LCMS 4: m/z 1413.8(M+3H)³⁺, 1060.7(M+4H)⁴⁺, 848.8(M+5H)⁵⁺

[1036] 실시예 25

[1037] N^a ([Glu¹⁶] 클루카곤일) N^e -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소헵타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]) 리시닐 아미드



[1038]

[1039] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-헨타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1040] UPLC 08_B2_1: Rt = 12.3

[1041] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.2

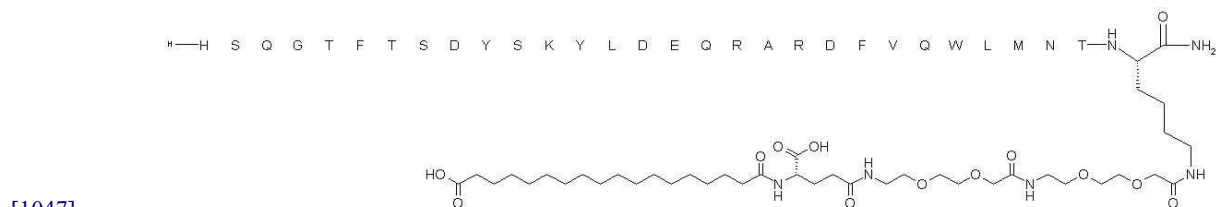
[1042] UPLC 05_B5_1: Rt = 5.0

[1043] UPLC 04_A3_1: Rt = 10.9

[1044] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1457(M+3H)³⁺, 1093(M+4H)⁴⁺, 874(M+5)⁵⁺

[1045] **실시예 26**

[1046] N^a ([Glu¹⁶, Gln¹⁷, Arg²⁰] 글루카곤일) N^c -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) 리시닐 아미드



[1048] 펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1049] UPLC 08_B2_1: Rt = 12.2

[1050] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.1

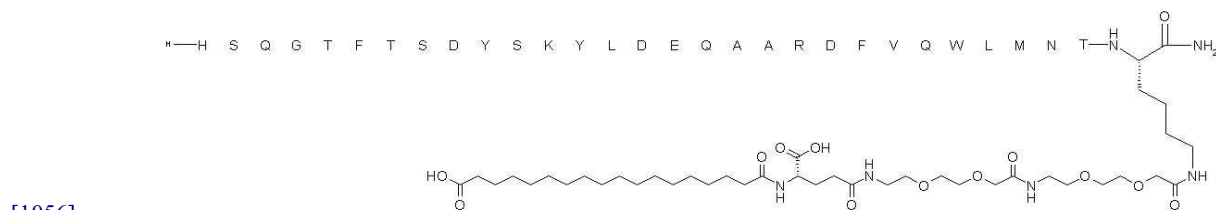
[1051] UPLC 05_B5_1: Rt = 4.8

[1052] UPLC 04_A3_1: Rt = 11.1

[1053] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1457(M+3H)³⁺, 1092(M+4H)⁴⁺, 874(M+5)⁵⁺

[1054] **실시예 27**

[1055] N^a ([Glu¹⁶, Gln¹⁷, Ala¹⁸, Arg²⁰]글루카곤일) N^c -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소 옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) 리시닐 아미드



[1057] 펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1058] UPLC 08_B2_1: Rt = 12.9

[1059] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.6

[1060] UPLC 05_B5_1: Rt = 5.7

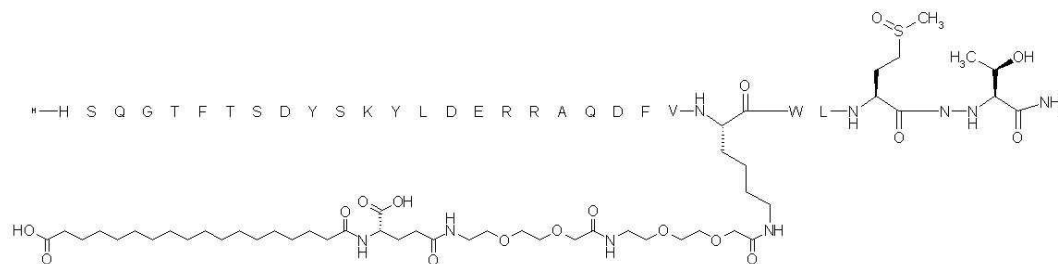
[1061] UPLC 04_A3_1: Rt = 11.3

[1062] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1428(M+3H)³⁺, 1071(M+4H)⁴⁺, 857(M+5)⁵⁺

[1063] **실시예 28**

[1064] N^{e 24} -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]

아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]) [Glu¹⁶, Lys²⁴, Met(O)²⁷] 글루카곤 펩티드 아미드



펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

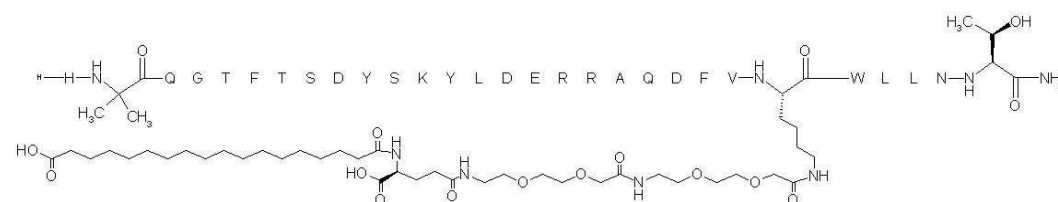
UPLC 05_B5_1: Rt = 4.7

UPLC 04_A4_1: Rt = 4.1

LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1419.2(M+3H)³⁺, 1064.7(M+4H)⁴⁺, 852.0(M+5H)⁵⁺

실시예 29

N^ε ²⁴ -([(2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸)아미노]에톡시]에톡시]아세틸)] [Aib², Glu¹⁶, Lys²⁴, Leu²⁷]글루타콘 펩티드 아미드



펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

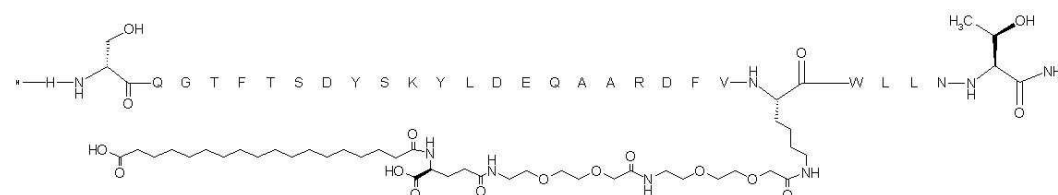
UPLC 08_B4_1: Rt = 8.4

UPLC 04_A4_1: Rt = 7.2

LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1407.8(M+3H)³⁺, 1056.4(M+4H)⁴⁺, 845.6(M+5H)⁵⁺

실시예 30

N^ε²⁴ -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) [D-Ser², Glu¹⁶, Gln¹⁷, Ala¹⁸, Arg²⁰, Lys²⁴, Leu²⁷] 글루 카곤 펩티드 아미드



펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및

B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

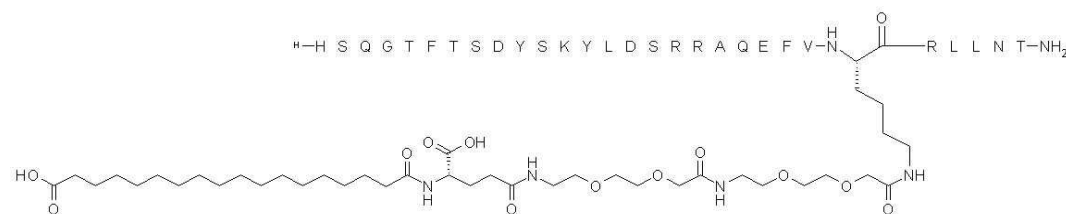
UPLC 05_B5_1: Rt = 7.1

UPLC 04_A4_1: Rt = 7.7

LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1380.4(M+3H)³⁺, 1035.6(M+4H)⁴⁺, 828.7(M+5)⁵⁺

실시예 31

N^ε24 -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸])[Glu²¹, Lys²⁴, Arg²⁵, Leu²⁷]글루카곤 펩티드 아마이드



펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

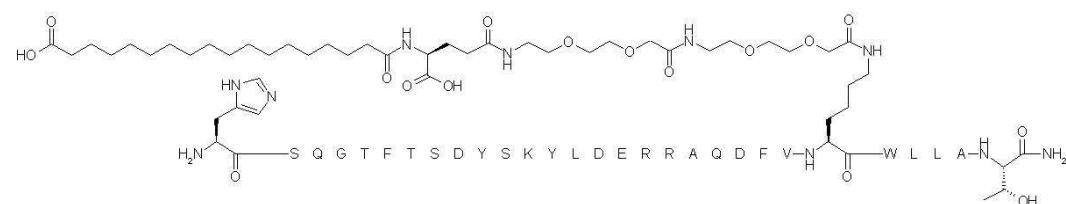
UPLC 05_B5_1: Rt = 5.8

UPLC 08_B4_1: Rt = 7.6

LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1388.7(M+3H)³⁺, 1041.8(M+4H)⁴⁺, 833.7(M+5)⁵⁺

실시예 32

N^ε24 -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸])[Glu¹⁶, Lys²⁴, Leu²⁷, Ala²⁸] 글루카곤 펩티드 아마이드



펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

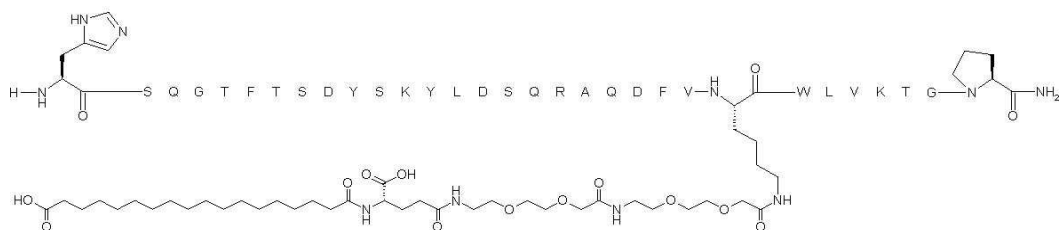
UPLC 05_B9_1: Rt = 8.2

UPLC 08_B4_1: Rt = 8.5

LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1393.7(M+3H)³⁺

실시예 33

(N^ε24 -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸])[Gln¹⁷, Lys²⁴, Val²⁷, Lys²⁸] 글루카곤일)-Gly-Pro 아마이드



$[1100]$

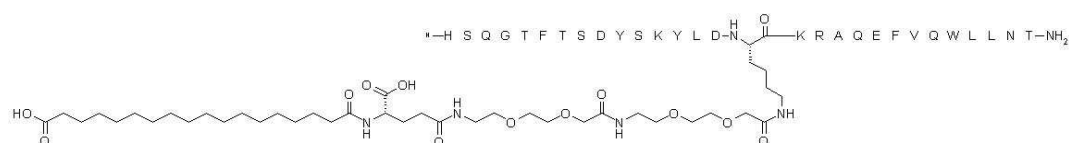
[1101] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1102] UPLC 08 B4 1: Rt = 8.0

[1103] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1436.3(M+3H)³⁺

[1104] 실시예 34

[1105] N^{e16} -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸)아미노]에톡시]에톡시]아세틸])[Lys¹⁶, Lys¹⁷, Glu²¹, Leu²⁷] 글루카곤 펩티드 아미드



[1106]

[1107] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1108] UPLC 08_B2_1: Rt = 12.9

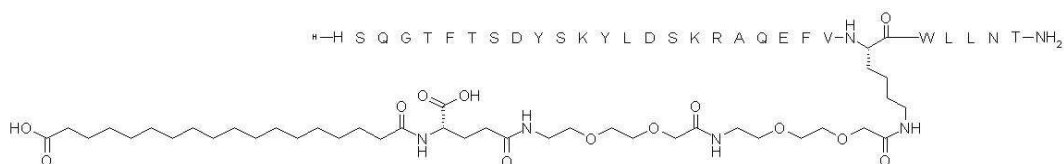
[1109] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.5

[1110] UPLC 05 B5 1: Rt = 6.4

[1111] LCMS 방법: LCMS 4: m/z 1402.7(M+3H)³⁺, 1052.3(M+4H)⁴⁺, 842.2(M+5)⁵⁺

[1112] 실시예 35

[1113] N^{e24} -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸])[Lys¹⁷, Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷]글루카곤 펩티드 아미드



[1114]

[1115] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-헨타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1116] UPLC 08_B2_1: Rt = 12.8

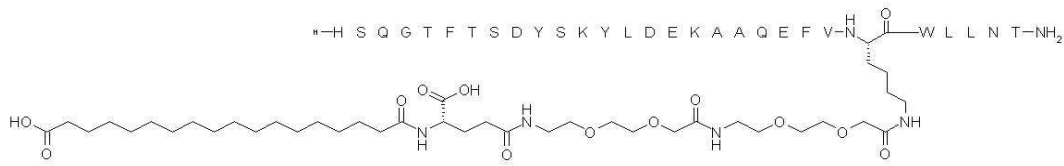
[1117] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.5

[1118] UPLC 05_B5_1: Rt = 6.2

[1119] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1389.3(M+3H)³⁺, 1042.0(M+4H)⁴⁺, 833.1(M+5)⁵⁺

[1120] 실시예 36

[1121] $N^{\epsilon 24}$ -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸))[Glu¹⁶, Lys¹⁷, Ala¹⁸, Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷]글루카곤 펩티드 아미드



[1122]

[1123] 펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1124] UPLC 08_B2_1: Rt = 13.7

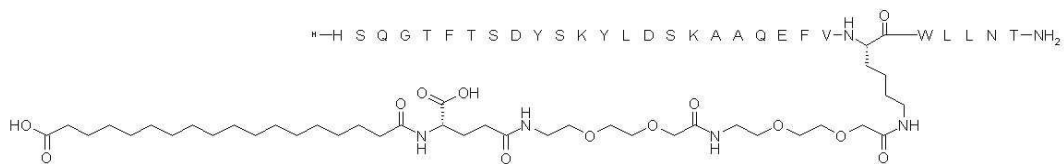
[1125] UPLC 08_B4_1: Rt = 9.0

[1126] UPLC 05_B5_1: Rt = 7.1

[1127] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1374.7(M+3H)³⁺, 1031.2(M+4H)⁴⁺

[1128] 실시예 37

[1129] $N^{\epsilon 24}$ -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸))[Lys¹⁷, Ala¹⁸, Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷] 글루카곤 펩티드 아미드



[1130]

[1131] 펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1132] UPLC 08_B2_1: Rt = 13.6

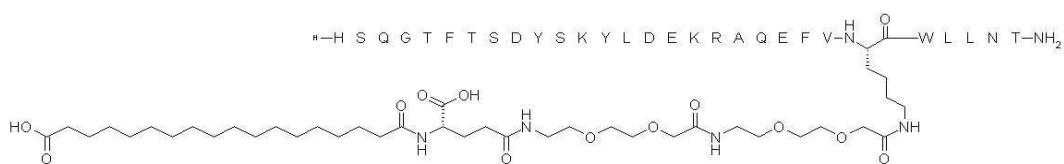
[1133] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.9

[1134] UPLC 05_B5_1: Rt = 7.1

[1135] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1361.0(M+3H)³⁺, 1020.75(M+4H)⁴⁺

[1136] 실시예 38

[1137] $N^{\epsilon 24}$ -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸))[Glu¹⁶, Lys¹⁷, Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷] 글루카곤 펩티드 아미드



[1138]

[1139] 펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-

펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1140] UPLC 08_B2_1: Rt = 12.9

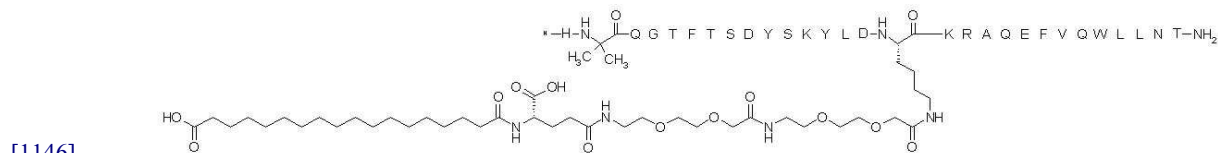
[1141] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.5

[1142] UPLC 05_B5_1: Rt = 6.1

[1143] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1403.3(M+3H)³⁺, 1052.5(M+4H)⁴⁺, 842.2(M+5)⁵⁺

[1144] 실시예 39

[1145] N^ε 16 -((2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) [Aib², Lys¹⁶, Lys¹⁷, Glu²¹, Leu²⁷] 글루카곤 펩티드 아미드



[1147] 펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1148] UPLC 05_B5_1: Rt = 5.0

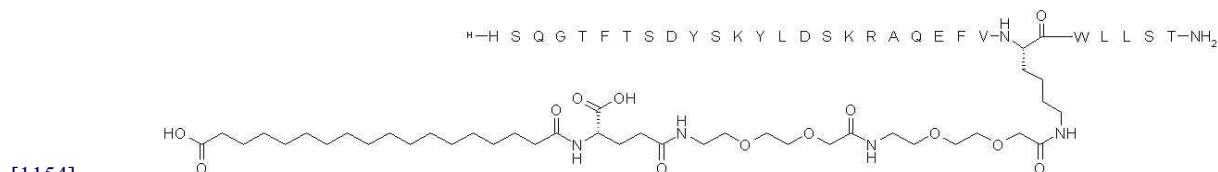
[1149] UPLC 04_A3_1: Rt = 14.5

[1150] UPLC 04_A4_1: Rt = 9.2

[1151] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1402.5(M+3H)³⁺, 1051.85(M+4H)⁴⁺, 841.7(M+5)⁵⁺

[1152] 실시예 40

[1153] N^ε 24 -((2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) [Lys¹⁷, Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸] 글루카곤 펩티드 아미드



[1155] 펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1156] UPLC 09_B2_1: Rt = 12.8

[1157] UPLC 09_B4_1: Rt = 8.5

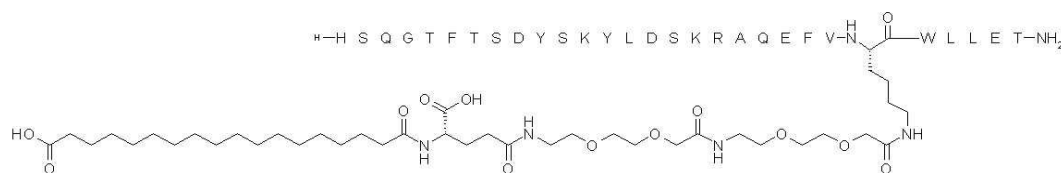
[1158] UPLC 05_B5_1: Rt = 5.6

[1159] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1380.2(M+3H)³⁺, 1035.1(M+4H)⁴⁺, 828.3(M+5)⁵⁺

[1160] 실시예 41

[1161] N^ε 24 -((2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)] [Lys¹⁷, Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷, Glu²⁸]글루카곤 펩티드 아미드



[1162]

[1163] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-헨타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1164] UPLC 08_B2_1: Rt = 12.8

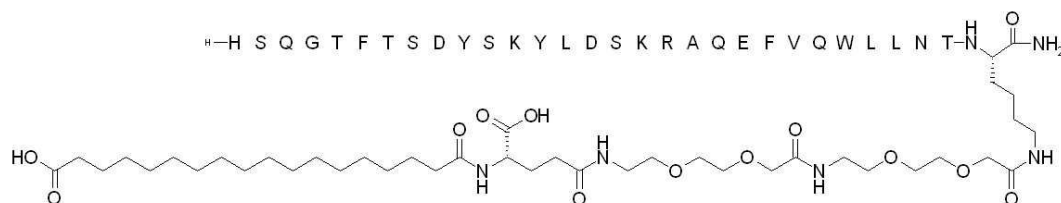
[1165] UPLC 08_B4_1: $R_t = 8.5$

[1166] UPLC 05 B5 1: Rt = 5.4

[1167] LCMS 방법: LCMS 4: m/z 1394.1(M+3H)³⁺, 1045.6(M+4H)⁴⁺, 836.7(M+5H)⁵⁺

[1168] 실시예 42

[1169] N^a-(Lys¹⁷, Glu²¹, Leu²⁷] 클루카곤일) N^ε-(2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소헵타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]) 리시닐 아미드



[1170]

[1171] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-헨타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1172] UPLC 08_B2_1: Rt = 12.4

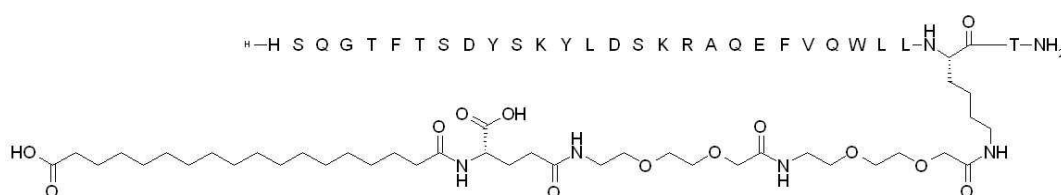
[1173] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.2

[1174] UPLC 05_B5_1: $R_t = 4.6$

[1175] LCMS 방법: LCMS 4: m/z 1431.9(M+3H)³⁺, 1074.2(M+4H)⁴⁺, 859.4(M+5H)⁵⁺

[1176] 실시예 43

[1177] N^{e28} ([2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소헵타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]) [Lys¹⁷, Glu²¹, Leu²⁷, Lys²⁸] 글루카곤 펩티드 아미드



[1178]

[1179] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일)아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1180] UPLC 08_B2_1: Rt = 12.7

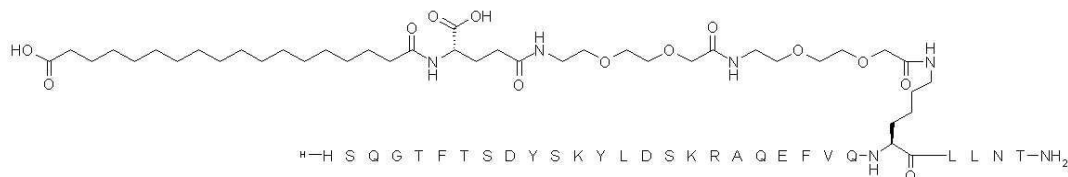
[1181] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.5

[1182] UPLC 05_B5_1: Rt = 5.2

[1183] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1393.9(M+3H)³⁺, 1045.7(M+4H)⁴⁺, 836.6(M+5)⁵⁺

[1184] **실시예 44**

[1185] N^ε²⁵ ([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) [Lys¹⁷, Glu²¹, Lys²⁵, Leu²⁷] 글루카곤 펩티드 아마이드



[1186]

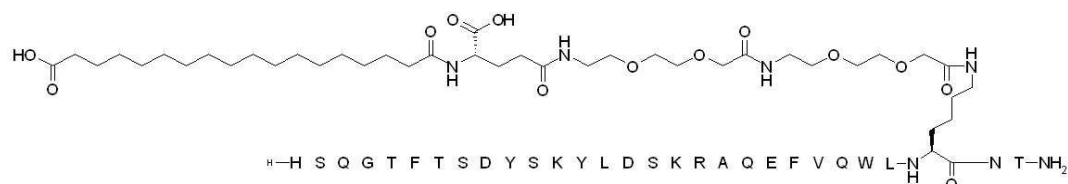
[1187] 펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1188] UPLC 05_B5_1: Rt = 4.5

[1189] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1369.5(M+3H)³⁺, 1027.4(M+4H)⁴⁺, 822.1(M+5)⁵⁺

[1190] **실시예 45**

[1191] N^ε²⁷ ([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) [Lys¹⁷, Glu²¹, Lys²⁷] 글루카곤 펩티드 아마이드



[1192]

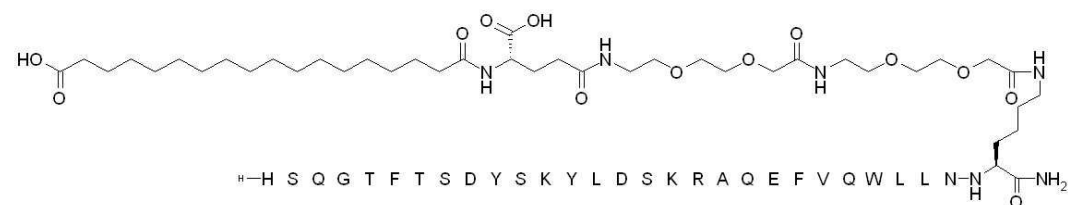
[1193] 펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1194] UPLC 05_B5_1: Rt = 4.2

[1195] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1394.2(M+3H)³⁺, 1045.6(M+4H)⁴⁺, 836.7(M+5)⁵⁺

[1196] **실시예 46**

[1197] N^ε²⁹ ([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) [Lys¹⁷, Glu²¹, Leu²⁷, Lys²⁹] 글루카곤 펩티드 아마이드



[1198]

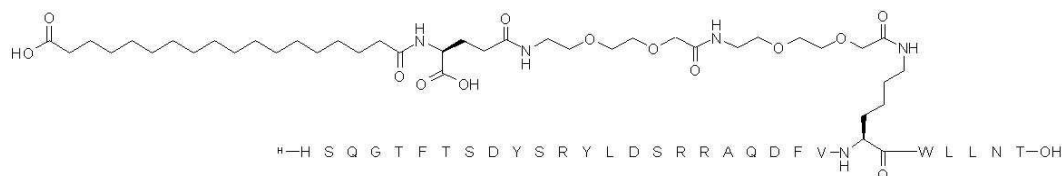
[1199] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1200] UPLC 05_B5_1: Rt = 4.930분; 93% 순도.

[1201] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 1398.2(M+3H)³⁺, 1048.6(M+4H)⁴⁺, 839.1(M+5)⁵⁺

[1202] 실시예 47

[1203] N^ε24-([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸])) [Arg¹², Lys²⁴, Leu²⁷] 글루카곤



[1204]

[1205] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

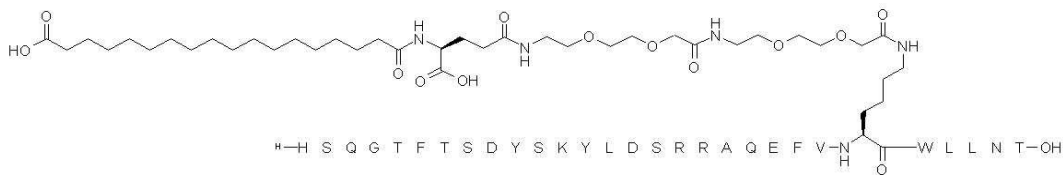
[1206] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.7

[1207] UPLC 05_B5_1: Rt = 5.2

[1208] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 4208

[1209] 실시예 48

[1210] N^ε24-([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸])) [Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷] 글루카곤



[1211]

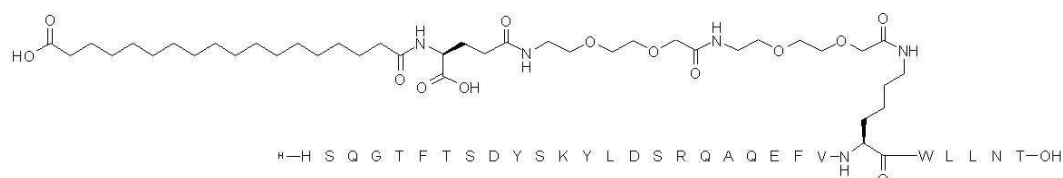
[1212] 펩티드는 2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1213] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.5

[1214] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 4193

[1215] 실시예 49

[1216] N^ε24-([2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[4S]-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸])) [Gln¹⁸, Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷] 글루카곤



[1217]

[1218] 펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

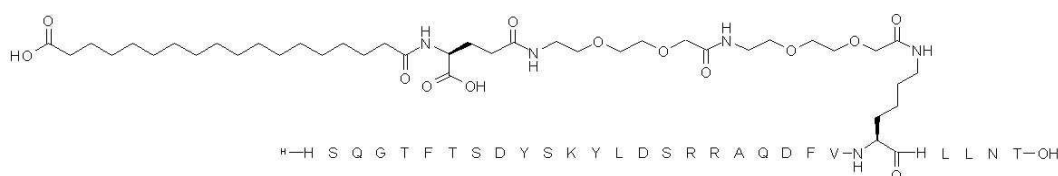
[1219] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.7

[1220] UPLC 05_B5_1: Rt = 5.6

[1221] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 4166

[1222] 실시예 50

[1223] N^ε 24-([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) [Lys²⁴, His²⁵, Leu²⁷] 글루카곤



[1224]

[1225] 펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

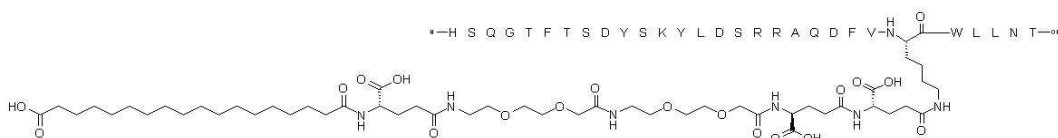
[1226] UPLC 08_B4_1: Rt = 7.8

[1227] UPLC 05_B5_1: Rt = 4.3

[1228] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 4131

[1229] 실시예 51

[1230] N^ε 24-([(4S)-5-히드록시-4-[(4S)-5-히드록시-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]-5-옥소펜타노일)) [Lys²⁴, Leu²⁷] 글루카곤



[1231]

[1232] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

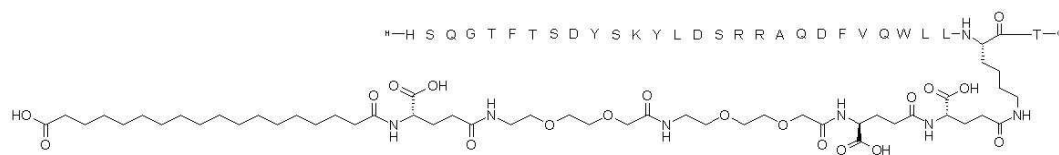
[1233] UPLC 09_B2_1: Rt = 12.7

[1234] UPLC 09_B4_1: Rt = 8.4

[1235] LCMS 방법: LCMS_4 m/z: 4439.00(M)+; 1480.15((M/3)+3); 1110.11((M/4)+4); 888.29((M/5)+5)

[1236] 실시예 52

[1237] N^ε 28-([(4S)-5-히드록시-4-[(4S)-5-히드록시-4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]-5-옥소펜타노일)) [Leu²⁷, Lys²⁸] 글루카곤



[1238]

[1239] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

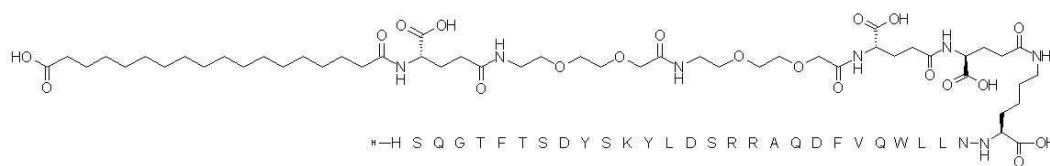
[1240] UPLC 08_B2_1: Rt = 12.7

[1241] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.4

[1242] LCMS 방법: LCMS_4: m/z 4452.50(M)+; 1484.79((M/3)+3); 1113.59((M/4)+4); 891.08((M/5)+5).

[1243] **실시예 53**

[1244] $N^{\epsilon 29}$ -([(4S)-5-히드록시-4-([(4S)-5-히드록시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]-5-옥소펜타노일)) [Leu²⁷, Lys²⁹] 글루카곤



[1245]

[1246] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

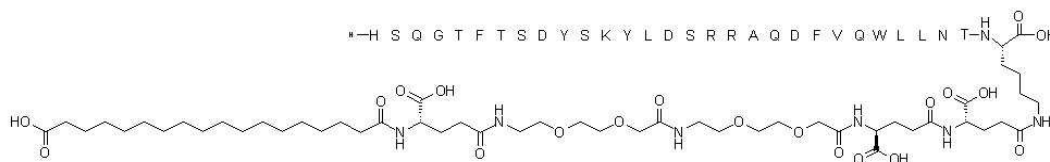
[1247] UPLC 08_B2_1: Rt = 12.6

[1248] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.4

[1249] LCMS 방법: LCMS_4 m/z: 4465.50(M)+; 1489.12((M/3)+3); 1117.09((M/4)+4); 893.67(M/5)+5)

[1250] **실시예 54**

[1251] N^a -([Leu²⁷]글루카곤일) N^{ϵ} -([(4S)-5-히드록시-4-([(4S)-5-히드록시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]-5-옥소펜타노일)) 리신



[1252]

[1253] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1254] UPLC 08_B2_1: Rt = 12.6

[1255] UPLC 08_B4_1: Rt = 8.4

[1256] LCMS 방법: LCMS_4 m/z: 4465.50(M)+; 1489.12((M/3)+3); 1117.09((M/4)+4); 893.67(M/5)+5).

[1257] **실시예 55**

[1258] $N^{\epsilon 24}$ -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) [Lys¹⁷, Lys¹⁸, Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸] 글루카곤



[1261]

[1262]

[1263]

[1264]

[1265]

[1266]

[1268]

[1269]

[1270]

[1271]

[1272]

[1273]

[1275]

[1276]

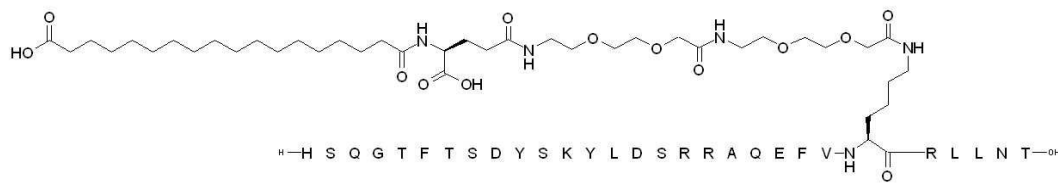
[1277]

[1278]

[1279]

- 108 -

일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸)) [Glu²¹,Lys²⁴,Arg²⁵,Leu²⁷] 글루카곤



[1280]

[1281]

펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1282]

UPLC 08_B4_1: Rt = 8.55

[1283]

LCMS 방법: LCMS_4: 4164.8

[1284]

실시예 59

[1285]

N^α -([Lys¹⁷,Lys¹⁸,Glu²¹,Leu²⁷] 글루카곤일) N^ε -([2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]-5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]-아세틸)) 리신



[1286]

[1287]

펩티드는 2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-5-tert-부톡시-4-[(18-tert-부톡시-18-옥소-옥타데카노일)아미노]-5-옥소-펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세트산을 사용하여 본질적으로 SPPS 방법 A 및 B에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1288]

UPLC 08_B4_1: Rt = 8.45

[1289]

LCMS 방법: LCMS_4: 4266.5

[1290]

실시예 60

[1291]

단백질 제제의 물리적 안정성의 평가를 위한 ThT 피브릴화 어세이

[1292]

펩티드의 낮은 물리적 안정성은, 샘플에서 잘 정렬된 실-유사 거대분자 구조와 같이 관찰되는, 아밀로이드 피브릴 형성을 이끌어서, 결국 겔 형성을 가져올 수 있다. 이것은 전통적으로 샘플의 육안 검사에 의해 측정되었다. 그러나, 그런 종류의 측정은 매우 주관적이고, 관찰자에 의존한다. 그러므로, 작은 분자 지시약 프로브의 적용이 훨씬 더 유리하다. 티오플라빈 T(ThT)은 이러한 프로브이고, 피브릴과 결합할 때 분명한 형광 특징을 갖는다 [Naiki 등(1989) Anal. Biochem. 177, 244-249; LeVine(1999) Methods. Enzymol. 309, 274-284].

[1293]

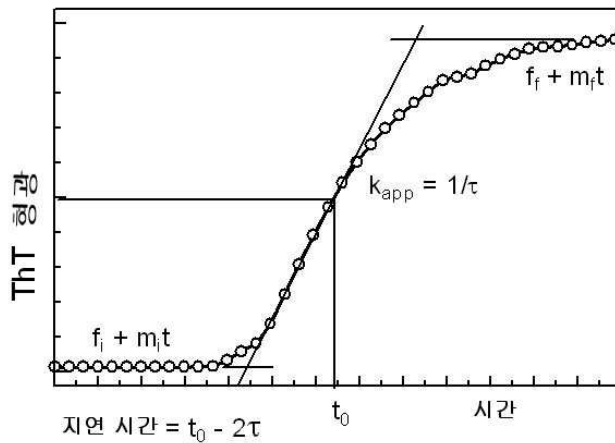
피브릴 형성을 위한 시간 과정은 하기 표현을 갖는 S자형 곡선에 의해 기술될 수 있다[Nielsen 등(2001) Biochemistry 40, 6036-6046]:

$$F = f_i + m_i t + \frac{f_f + m_f t}{1 + e^{-[(t-t_0)/\tau]}} \quad \text{식(1)}$$

[1294]

[1295]

여기서, F는 시간 t에서의 ThT 형광이다. 상수 t₀은 최대 형광의 50%에 도달하는데 필요한 시간이다. 피브릴 형성을 기술하는 2개의 중요한 파라미터는 [t₀ - 2τ]에 의해 계산된 지연 시간 및 겹보기 속도 상수[kapp, 1/τ]이다.



[1296]

[1297]

펩티드의 부분적으로 접혀진 중간체의 형성은 피브릴화를 위한 일반적인 개시 메커니즘으로서 제안된다. 이들 중간체는 더이상의 중간체가 회합할 수 있고 피브릴화가 진행되는 템플레이트를 형성하기 위해 거의 응집하지 않는다. 지연 시간은 핵의 임계 질량이 만들어지는 간격에 대응하고, 길보기 속도 상수는 피브릴 자체가 형성되는 속도이다.

[1298]

샘플을 각 어세이 전에 신선하게 제조하였다. 각 샘플 조성물을 범례에 기술한다. 샘플의 pH는 농축된 NaOH 및 HCl의 적합한 양을 사용하여 원하는 값으로 조정하였다. 티오플라빈 T을 H₂O 중의 저장액으로부터 1 mM의 최종 농도로 샘플에 첨가하였다.

[1299]

200 mL의 샘플 분취량을 96 웰 마이크로타이터 플레이트(Packard OptiPlate™-96, 흰색 폴리스티렌)에 위치시켰다. 보통, (1개의 시험 상태에 대응하여) 각 샘플당 4 또는 8개의 복제를 웰의 한 열에 위치시켰다. 플레이트를 Scotch Pad(Qiagen)로 밀봉하였다.

[1300]

ThT 형광 방출의 해당 온도에서의 배양, 교반 및 측정을 Fluoroskan Ascent FL 형광 플레이트리더(Thermo Labsystems)에서 수행하였다. 온도를 원하는 값, 전형적으로 30°C 또는 37°C로 조정하였다. 플레이트를 교반 없이 배양하거나(외부의 물리적 응력 없음) 1 mm의 진폭을 갖는 960 rpm으로 조정된 레도 교반으로 배양하였다. 형광 측정은 444 nm 필터를 통해 자극하고 485 nm 필터를 통한 방출을 측정하였다.

[1301]

각 가동은 플레이트를 어세이 온도에서 10분 동안 배양함으로써 초기화되었다. 플레이트를 원하는 시간의 기간 동안 매 20분 마다 측정하였다. 각 측정 사이에는, 플레이트를 기술된 바와 같이 교반하고 가열하였다.

[1302]

ThT 어세이 완료 후, 각 샘플의 4 또는 8개의 복제를 모아서 18°C에서 30분 동안 20000 rpm으로 원심분리하였다. 상층액을 0.22 μm 필터를 통해 여과하고, 분취량을 HPLC 바이알병에 옮겼다.

[1303]

초기 샘플 및 여과된 상층액에서의 펩티드의 농도를, 기준으로서 적합한 표준을 사용한 역상 HPLC에 의해 측정하였다. 초기 샘플 농도로 이루어진 여과된 샘플의 백분율 분획 농도를 회복률로서 기록하였다.

[1304]

측정 지점을 추가 가공처리를 위해 Microsoft Excel 서식에서 저장하고, 곡선 도시 및 맞춤을 GraphPad Prism을 사용하여 수행하였다. 피브릴의 부재하에서 ThT로부터의 배경 방출은 무시해도 될 정도였다. 데이터 지점은 전형적으로 4 또는 8개의 샘플의 평균 및 표준 편차 에러바로 나타내었다. 단지 동일한 실험에서 얻어진 데이터(즉, 같은 플레이트 상의 샘플들)만을 실험들 사이에서 피브릴화의 비교적인 측정을 보장하는 동일한 그래프에서 나타내었다.

[1305]

데이터 세트는 식(1)과 맞을 수 있다. 그러나, 피브릴화 전의 지연 시간은, ThT 형광이 배경 수준 위로 상당히 증가시키는 시간 지점을 확인하는 곡선의 육안 검사에 의해 평가될 수 있다.

[1306]

실시예 61

[1307]

펩티드 용해도

[1308]

펩티드 및 단백질의 용해도는 용액의 pH에 의존한다. 종종 단백질 또는 펩티드는 그것의 알짜 전하가 0인 그것의 등전점(pI)에서 또는 근접해서 침전한다. 낮은 pH(즉, pI보다 낮음)에서 단백질 및 펩티드는 전형적으로 양전하되고, pI보다 높은 pH에서는 음하전된다.

[1309]

치료적 펩티드는 환자에게 안전한 약제품의 조제, 및 예를 들어 피하 주사에 의해 약제품의 투여, 둘 다에 적합

한 해당 pH의 충분한 농도에서 용해성이 있는 것이 유리하다.

[1310] [용해도:pH] 곡선을 기술된 바와 같이 측정하였다: 물 중의 제제 또는 펩티드 용액을 제조하고, 분취량을 HCl 및 NaOH를 첨가함으로써 원하는 범위의 pH 값으로 조정하였다. 이들 샘플을 실온에서 2 - 3일 동안 평형 시키도록 남겨두었다. 그 다음 샘플을 원심분리하였다. 작은 분취량의 각 샘플을 용액에서의 단백질 농도의 측정을 위한 역 HPLC 분석을 위해 회수하였다. 각 샘플의 pH를 원심분리 후 측정하고, [각 단백질의 농도:측정된 pH]를 도시하였다.

[1311] **실시예 62**

[1312] **pH 7.5에서의 펩티드 용해도**

[1313] 천연 글루카곤 및 글루카곤 유사체의 pH 7.5에서의 용해도 시험은 생리적 pH 근처에서 글루카곤 유사체의 용해도가 천연 글루카곤과 비교해서 개선되었는지를 설정하기 위해 수행되었다.

[1314] 천연 글루카곤 또는 글루카곤 유사체(전형적인 250 nmol)의 샘플을 250 μ M의 공칭 농도가 되도록 HEPES 버퍼(전형적인 1 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 유지하고, 때때로 교반하고, 그 다음 200 μ L의 샘플을 용액으로부터 취했다. 샘플을 원심분리하고(6000 rpm, 5분), 그 다음 상층액을 화학 루미네센스 질소 특이적 HPLC 검출기(Antek 8060 HPLC-CLND)를 사용하여 정량하였다.

[1315] **실시예 63**

[1316] **펩티드 용해도/안정성**

[1317] 글루카곤 유사체의 안정성 시험은 용액의 안정성이 천연 글루카곤의 용액과 비교해서 개선되었는지를 설정하기 위해 수행되었다.

[1318] 글루카곤 유사체의 샘플(전형적인 250 nmol)을 250 μ M의 공칭 농도가 되도록 HEPES 버퍼(전형적인 1 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 유지하고, 때때로 교반하고, 그 다음 200 μ L의 샘플을 용액으로부터 취했다. 샘플을 원심분리하고(6000 rpm, 5분), 상층액을 UPLC 상에서 분석하고, 피크(214 nm에서의 UV 흡수) 아래 면적을 [t = 0]으로서 측정하였다. pH 7.5에서 글루카곤의 낮은 용해도로 인한, 글루카곤(GlucaGen[®] hypokit, Novo Nordisk, 물 중, 250 μ M, pH 2-3)의 샘플을, 비교를 위해 포함하였다. 용액을 30°C에서 6일 동안 유지하고, 그 다음 용액을 여과하고(Millex[®]-GV, 0.22 μ m 필터 장치, Durapore[®] Membrane), UPLC 상에서 분석하였다. 피크(214 nm에서의 UV 흡수) 아래 면적을 [t = 6일]로서 측정하였다.

[1319] **실시예 64**

[1320] **글루카곤 유사체(실시예 3)의 GLP-1 유사체 G1, GLP-1 유사체 G3 및 인슐린 유사체 G5와의 공-제제**

[1321] 글루카곤 유사체(실시예 3)의 공-제제는 비만 및 당뇨병의 치료 가능성이 있는 다수의 펩티드로 연구되었다. 하기 제제를 제조하였다:

[1322] 1. 250 μ M 글루카곤 유사체(실시예 3), 10 mM Hepes pH 7.5

[1323] 2. 250 μ M 글루카곤 유사체(실시예 3), 0.6 mM 인슐린 유사체 G5, 0.5 mM Zn(Ac)₂, 16 mM m-크레솔, 16 mM 페놀, 213 mM 글리세롤, pH 7.6

[1324] 3. 250 μ M 글루카곤 유사체(실시예 3), 1.6 mM GLP-1 유사체 G1, 58 mM 페놀, 10 mM 인산염 pH 8.15

[1325] 4. 250 μ M 글루카곤 유사체(실시예 3), 1.2 mM GLP-1 유사체 G3, 58 mM 페놀, 10 mM 인산염 pH 7.4

[1326] 5. 0.6 mM 인슐린 유사체 G5, 0.5 mM Zn(Ac)₂, 16 mM m-크레솔, 16 mM 페놀, 213 mM 글리세롤, pH 7.6

[1327] 6. 1.6 mM GLP-1 유사체 G1, 58 mM 페놀, 10 mM 인산염 pH 8.15.

[1328] 제제 2를, 적합한 인슐린 유사체 G5 저장액을 물에 희석시키고, m-크레솔 및 페놀을 첨가하고, 그 다음 아세트산 아연을 첨가함으로써 제조하였다. 글루카곤 유사체를 마지막 성분으로서 첨가하였다. 제제 5를 유사한 방식으로 제조하였다.

[1329] 이들 6개의 제제는 ThT 피브릴화 어세이를 받았다. 샘플을 37°C에서 45시간 동안 격렬하게 교반(960 rpm)하면서 배양하였다. 이들 조건하에서는, 어떤 샘플도 어떤 ThT 형광 신호가 나타나지 않았고, 글루카곤 유사체 및 조합

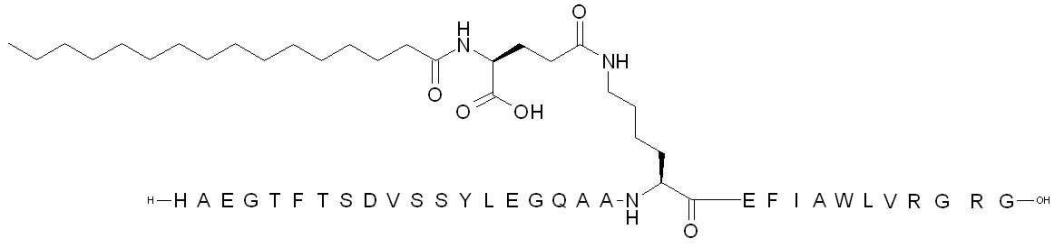
된 펩티드 둘 다의 전체 회복률(기술적 이유로 인해 GLP-1 유사체 G3은 분석되지 않음)이 제제에서 발견되었다. 따라서 글루카곤 유사체(실시예 3)의 다른 펩티드와의 공-조제는 개별 펩티드(제제 1, 5, 및 6)와 비교해서 덜 안정한 제제를 가져오지는 않았다.

실시예 65: GLP-1 유도체의 제제

하기 GLP-1 화합물을 제조하였다(모두는 GLP-1(7-37)의 유사체의 유도체임):

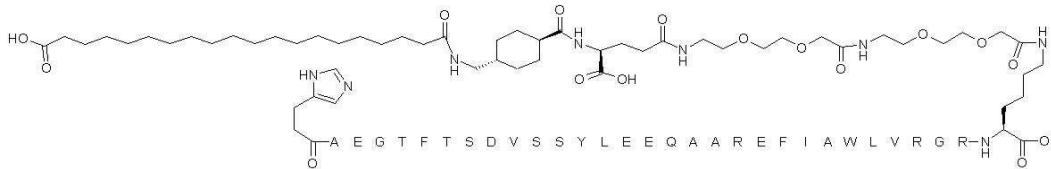
화합물 G1:

Arg³⁴ Lys²⁶ (Nε-(γ-글루타릴(Nα-헥사데카노일)))-GLP-1(7-37)-OH로도 지정될 수 있는 N-엡실론26-((S)-4-카르복시-4-헥사데카노일아미노-부틸일)[Arg34]GLP-1-(7-37):



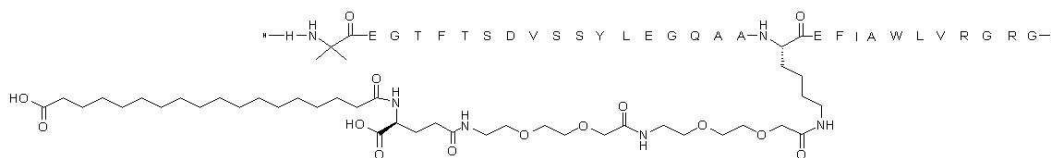
화합물 G2:

N-엡실론37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-({트랜스-4-[(19-카르복시노나데카노일아미노)메틸]시클로헥산카르보닐}아미노)부틸일아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][데사미노His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37):



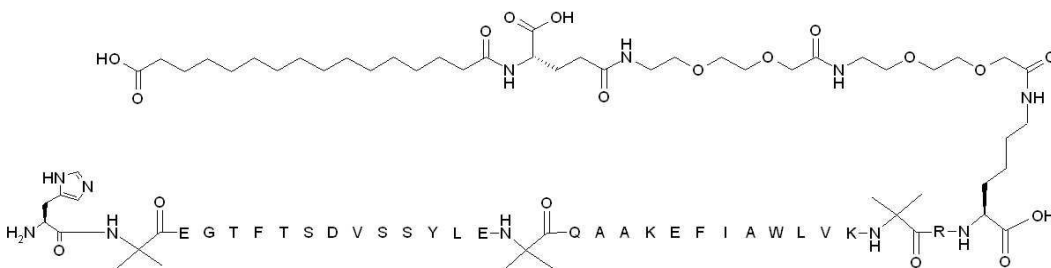
화합물 G3:

N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부틸일아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)



화합물 G4:

N-엡실론37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카르복시-4-(15-카르복시-펜타데카노일아미노)-부틸일아미노]-에톡시}에톡시)-아세틸아미노]-에톡시}에톡시)아세틸][Aib8,22,35,Lys37]GLP-1-(7-37)



화합물 G1을 WO 98/08871호의 실시예 37에 기술된 바와 같이 제조하였다. 화합물 G2를 WO 09030771호의 실시예

26에 기술된 바와 같이 제조하였다. 화합물 G3을 WO 2006/097537호의 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조하였다.

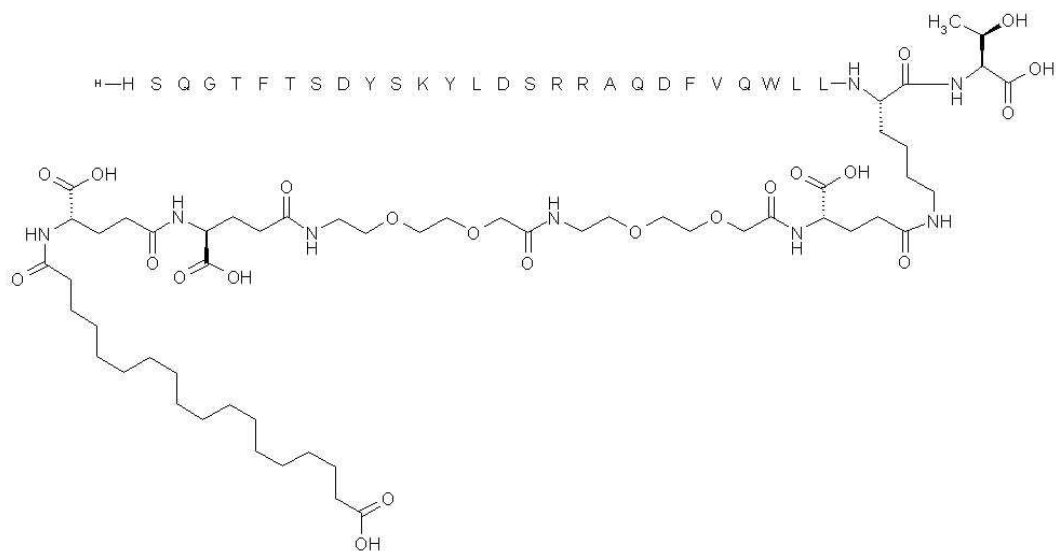
[1345] 새로운 화합물 G4를 CEM Liberty 펩티드 합성기를 사용하여 WO 09/030771호에 기술된 방법과 유사한 방식으로 제조하였다.

[1346] LCMS 방법: LCMS_4: $m/z = 1046(M/4)$

[1347] 계산된(M) = 4184.8

[1348] 실시예 66

[1349] $N^{\epsilon 28}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Leu²⁷,Lys²⁸]-글루카곤



[1350]

[1351] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

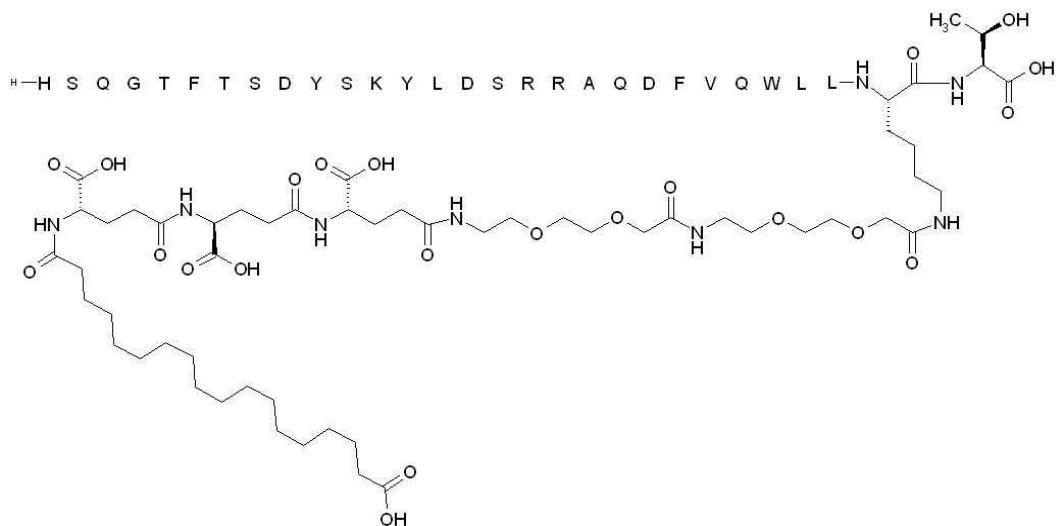
[1352] UPLC 방법: 04_A6_1: $R_t = 5.2$ 분

[1353] UPLC 방법: 09_B4_1: $R_t = 8.3$ 분

[1354] LCMS 방법: LCMS_4: $R_t = 2.0$ 분, $m/3 = 1485$; $m/4 = 1114$; $m/5 = 891$

[1355] 실시예 67

[1356] $N^{\epsilon 28}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[(4S)-4-카르복시-4-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Leu²⁷,Lys²⁸]-글루카곤



[1357]

[1358] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

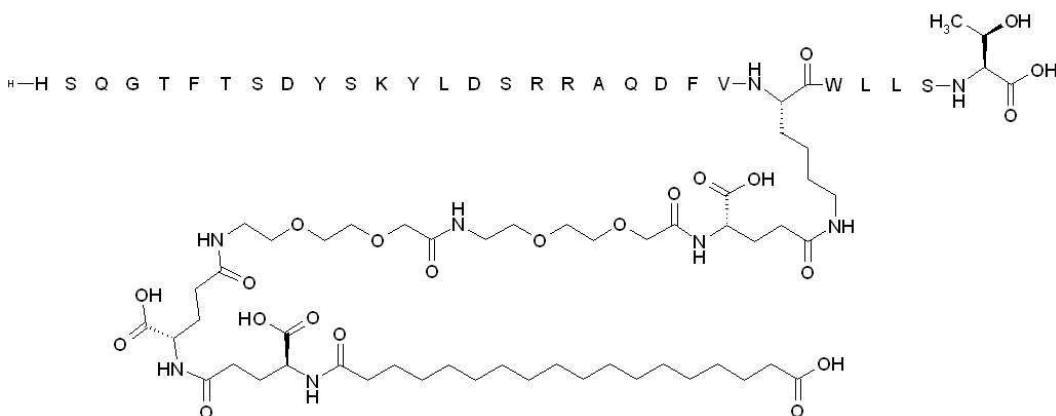
[1359] UPLC 방법: 04_A6_1: Rt = 5.2분

[1360] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.3분

[1361] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.1분, m/3 = 1485; m/4 = 1114; m/5 = 891

[1362] 실시예 68

[1363] $N^{\epsilon 24}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷,Ser²⁸]-글루카곤



[1364]

[1365] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

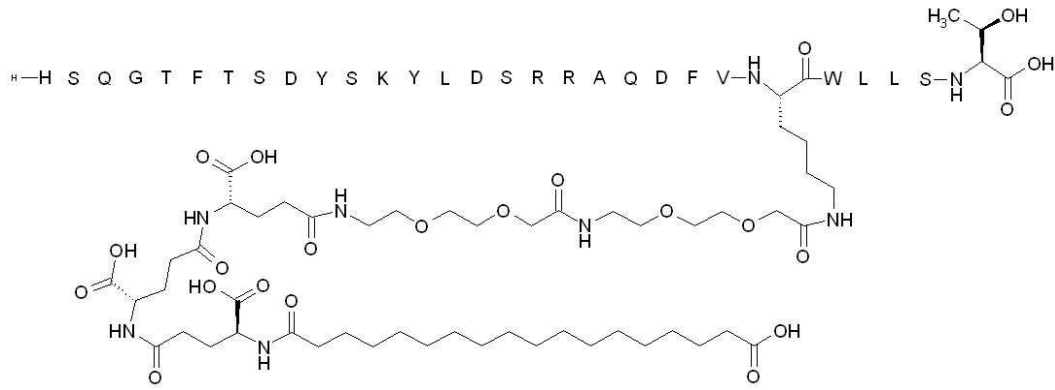
[1366] UPLC 방법: 04_A6_1: Rt = 5.8분

[1367] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 12.6분

[1368] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.1분, m/3 = 1471; m/4 = 1103; m/5 = 883

[1369] 실시예 69

[1370] $N^{\epsilon 24}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Lys²⁴,Leu²⁷,Ser²⁸]-글루카곤



[1371]

[1372]

[1373]

[1374]

[1375]

[1376]

[1377]

펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

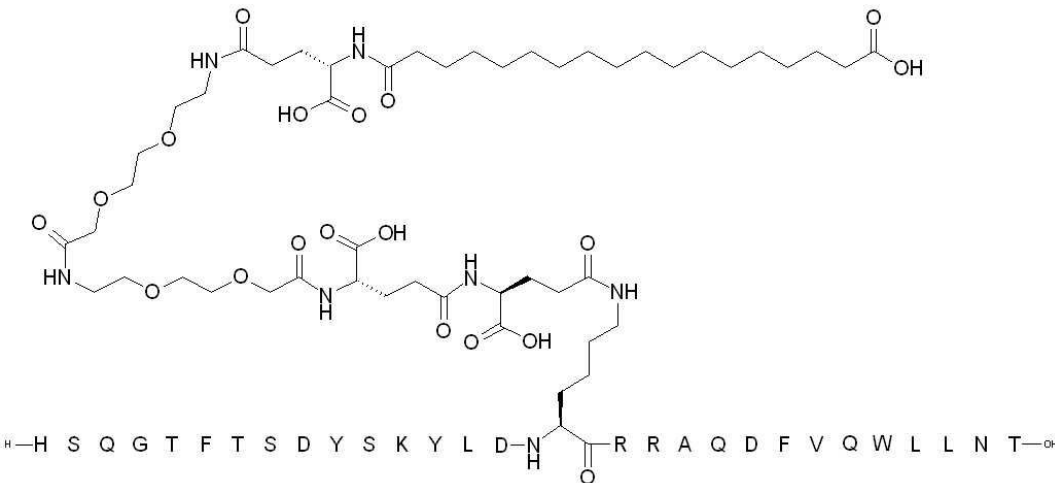
UPLC 방법: 04_A6_1: Rt = 5.8분

UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 12.6분

LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.0분, m/3 = 1470; m/4 = 1103; m/5 = 883

실시예 70

$N^{\varepsilon 16}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys¹⁶,Leu²⁷]-글루카곤



[1378]

[1379]

[1380]

[1381]

[1382]

[1383]

펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

UPLC 방법: 04_A6_1: Rt = 6.41분

LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 1.9분, m/3 = 1494; m/4 = 1121; m/5 = 897

실시예 71

$N^{\varepsilon 24}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷,Ser²⁸]-글루카곤



[1386]

[1387]

[1388]

[1389]

[1390]

[1391]



[1393]

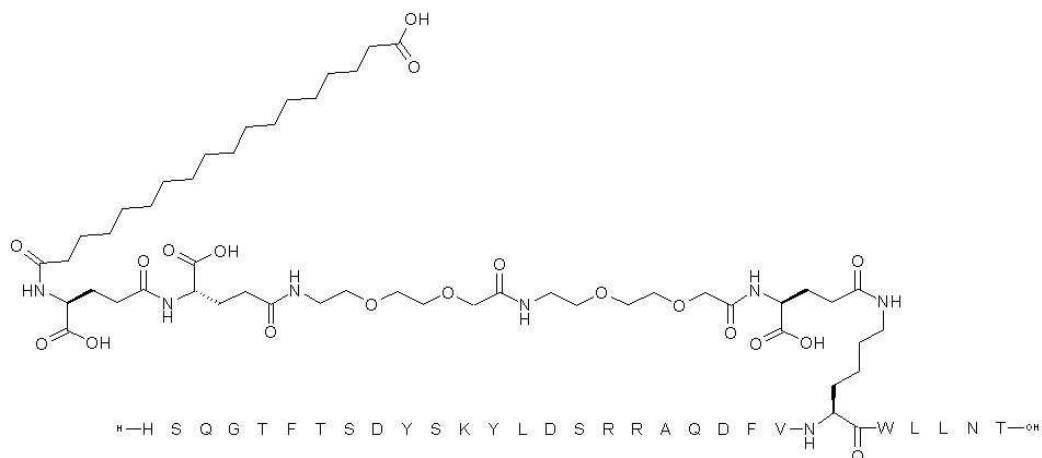
[1394]

[1395]

[1396]

[1397]

- 116 -



[1398]

[1399] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1400] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 12.4분

[1401] UPLC 방법: 08_B2_1: Rt = 12.7분

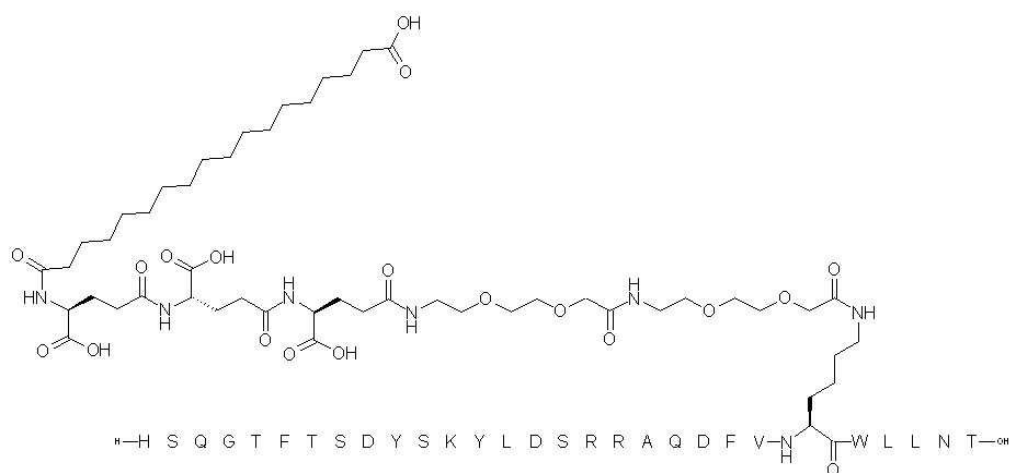
[1402] UPLC 방법: 04_B4_1: Rt = 8.4분

[1403] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 4.7분

[1404] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.1분, m/3 = 1480; m/4 = 1110; m/5 = 888

[1405] 실시예 74

[1406] N^{ε24}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Lys²⁴, Leu²⁷]-글루카곤



[1407]

[1408] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1409] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 11.7분

[1410] UPLC 방법: 08_B2_1: Rt = 12.6분

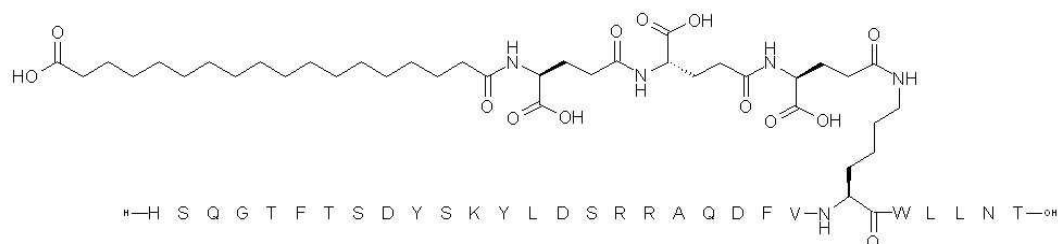
[1411] UPLC 방법: 08_B4_1: Rt = 8.3분

[1412] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 4.6분

[1413] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.1분, m/3 = 1780; m/4 = 1110; m/5 = 888

[1414] 실시예 75

- [1415] $N^{\epsilon 24}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[1416]

[1417] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

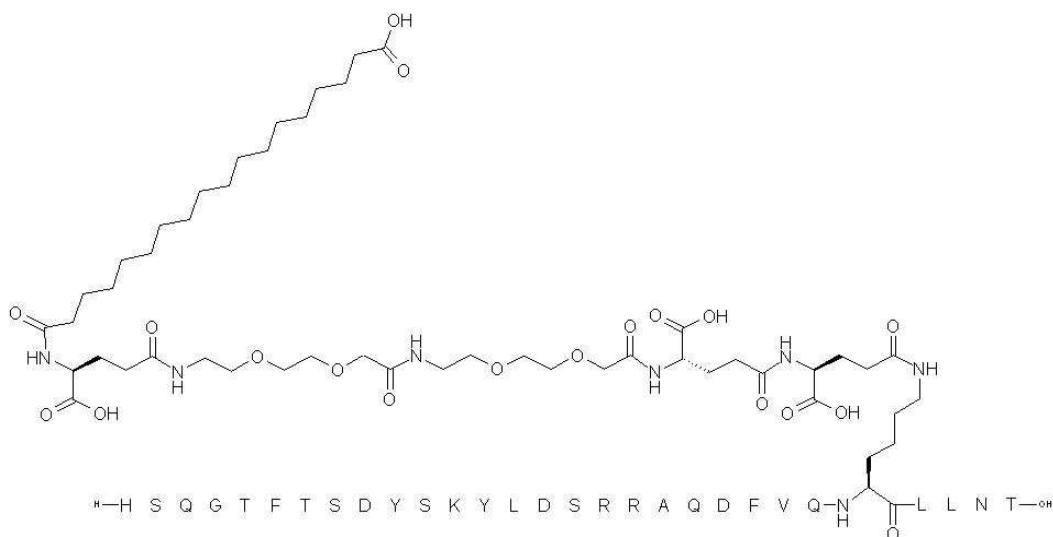
[1418] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 11.3분

[1419] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.4분

[1420] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.1분, m/3 = 1383; m/4 = 1038; m/5 = 830

[1421] **실시예 76**

- [1422] $N^{\epsilon 25}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁵,Leu²⁷]-글루카곤



[1423]

[1424] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

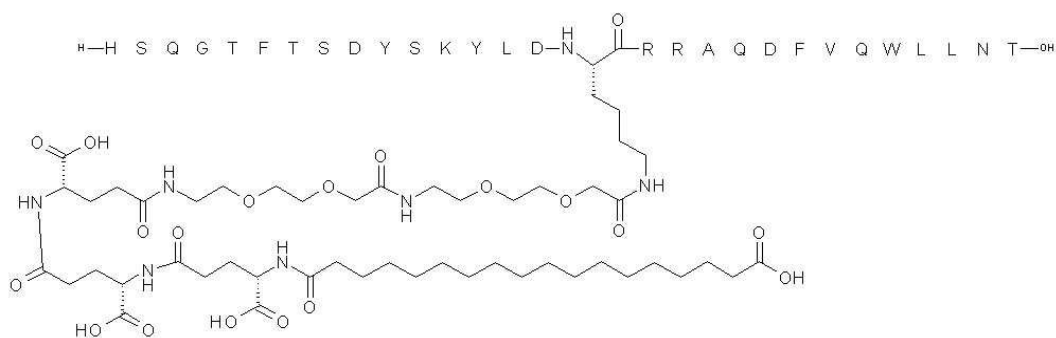
[1425] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 10.1분

[1426] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.0분

[1427] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.1분, m/4 = 1096; m/5 = 877

[1428] **실시예 77**

- [1429] $N^{\epsilon 16}$ -[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]-[Lys¹⁶,Leu²⁷]-글루카곤



[1430]

[1431] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1432] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 11.6분

[1433] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 12.5분

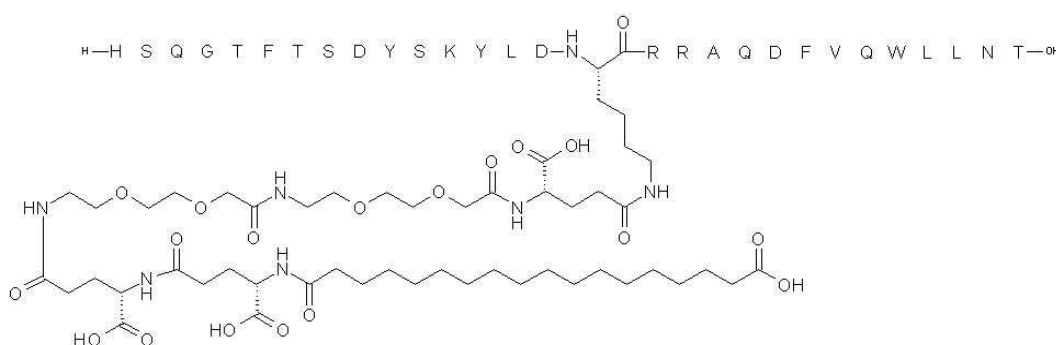
[1434] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.3분

[1435] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 4.3분

[1436] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.0분, m/3 = 1494; m/4 = 1120; m/5 = 896

[1437] 실시예 78

[1438] N^{ε16}-[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Lys¹⁶, Leu²⁷]-글루카곤



[1439]

[1440] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1441] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 10.9분

[1442] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 12.5분

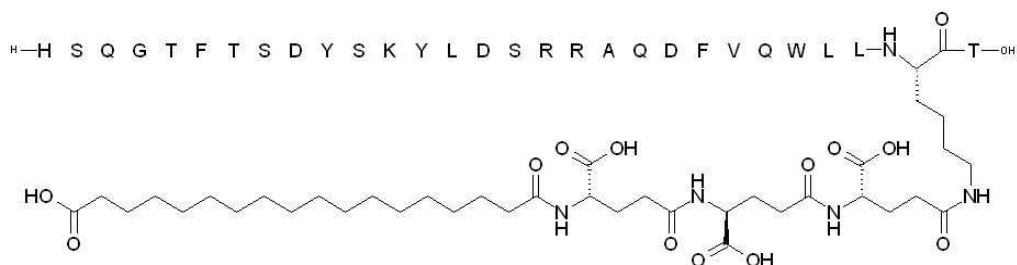
[1443] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.3분

[1444] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 4.3분

[1445] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.0분, m/3 = 1494; m/7 = 1120; m/5 = 896

[1446] 실시예 79

[1447] N^{e28}-[(4S)-4-카르복시-4-[[(4S)-4-카르복시-4-[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시 헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]부타노일]아미노]-[Leu²⁷, Lys²⁸]-글루카곤



[1448]

[1449] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1450] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 10.8분

[1451] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 12.7분

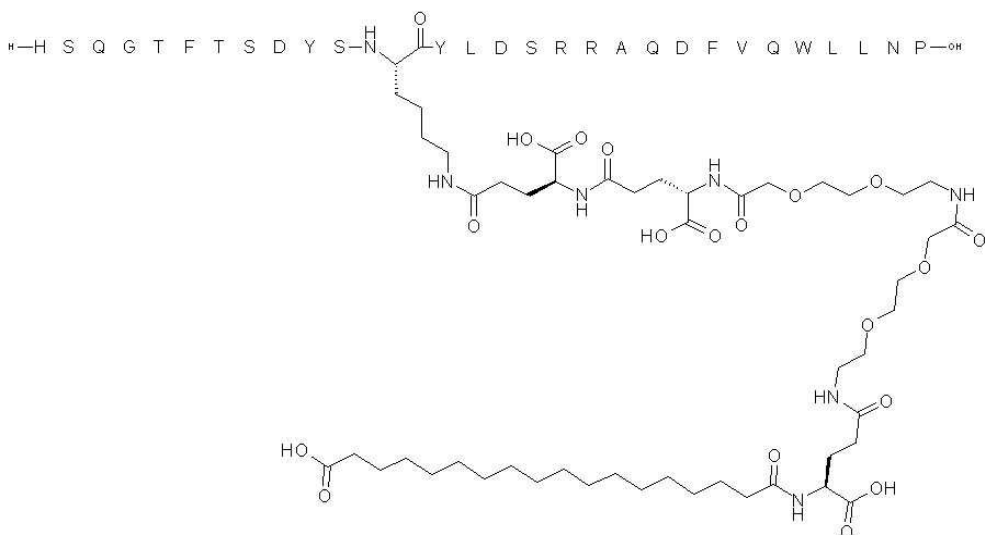
[1452] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.4분

[1453] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 4.6분

[1454] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.1분, m/3 = 1387; m/4 = 1040; m/5 = 832

[1455] **실시예 80**

[1456] $N^{\epsilon 12}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Leu²⁷,Pro²⁹]-글루카곤



[1457]

[1458] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

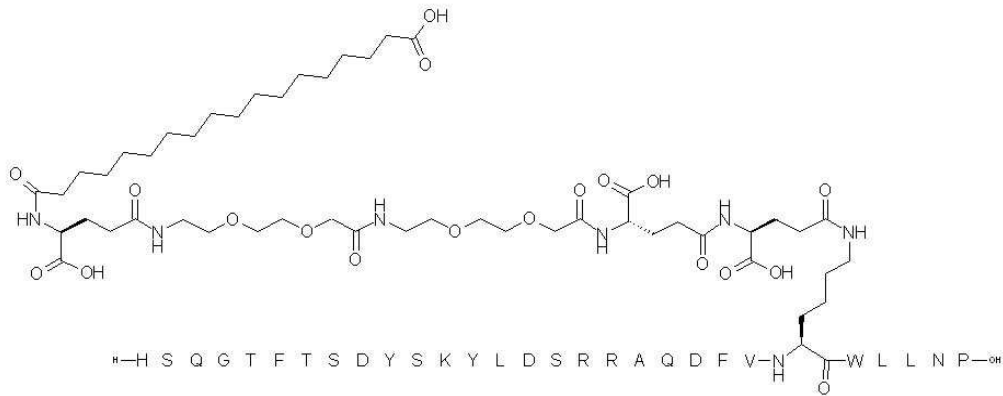
[1459] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 12.9분

[1460] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.6분

[1461] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.2분, m/3 = 1479; m/4 = 1110; m/5 = 888

[1462] **실시예 81**

[1463] $N^{\epsilon 24}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷,Pro²⁹]-글루카곤



[1464]

[1465] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

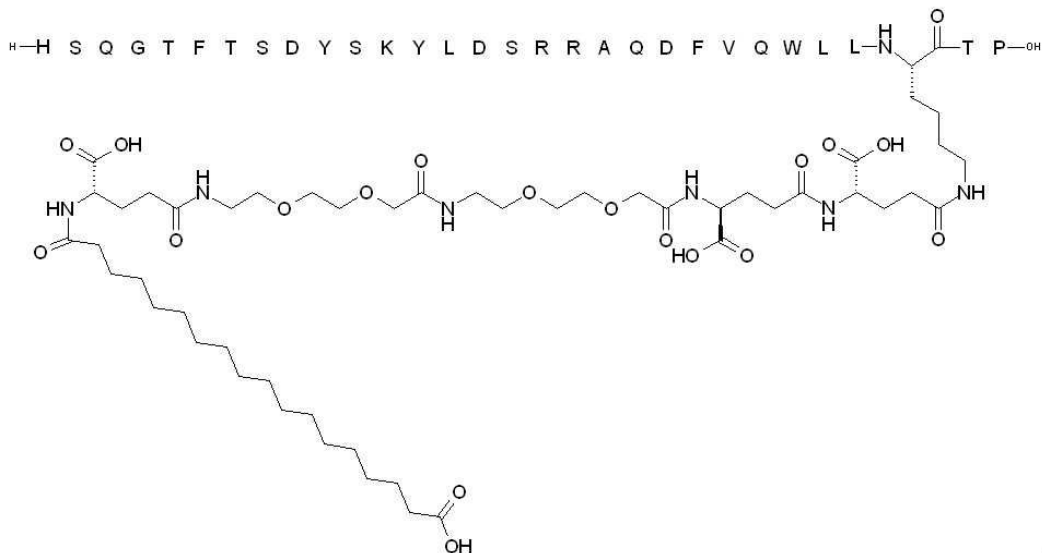
[1466] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 12.6분

[1467] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.4분

[1468] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.1분, m/3 = 1479; m/4 = 1109; m/5 = 888

[1469] 실시예 82

[1470] N^{ε28}-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Leu²⁷,Lys²⁸]-글루카곤일-Pro



[1471]

[1472] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1473] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 12.4분

[1474] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 12.6분

[1475] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.4분

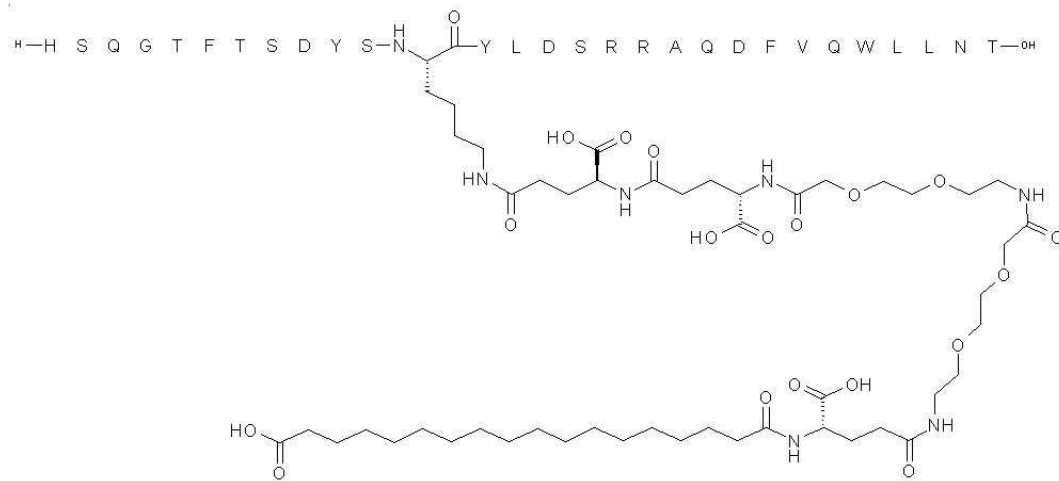
[1476] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 4.9분

[1477] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.0분, m/3 = 1517; m/4 = 1138; m/5 = 910

[1478] 실시예 83

[1479] N^{ε12}-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Leu¹³,Lys¹⁴]-글루카곤일-Pro

타노일]-[Leu²⁷]-글루카곤



[1480]

[1481] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1482] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 12.7분

[1483] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 13.0분

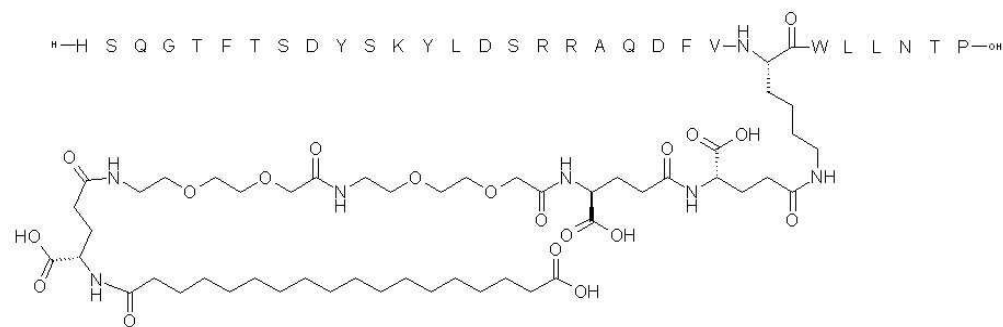
[1484] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.6분

[1485] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 5.1분

[1486] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.1분, m/3 = 1480; m/4 = 1110

[1487] **실시예 84**

[1488] N^ε²⁴ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤일-Pro



[1489]

[1490] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1491] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 12.7분

[1492] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 12.6분

[1493] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.3분

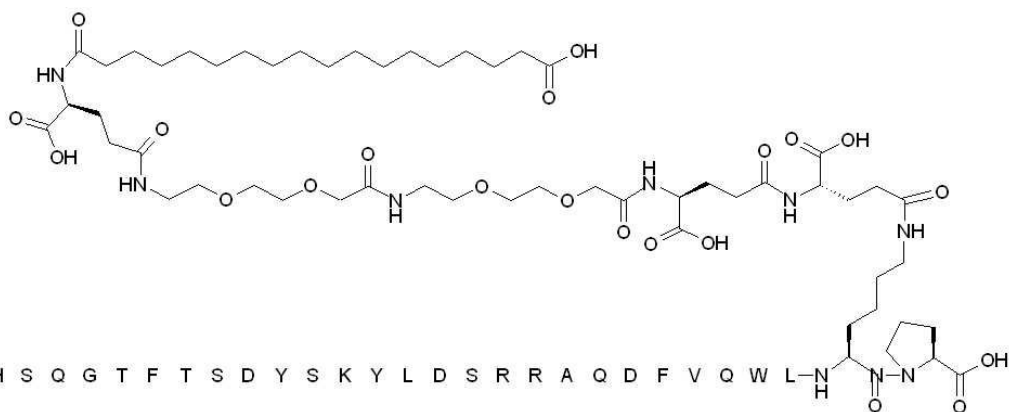
[1494] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 5.1분

[1495] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.0분, m/3 = 1512; m/4 = 1134; m/5 = 907

[1496] **실시예 85**

[1497] N^ε²⁷ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데

카노일아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부
타노일]-[Lys²⁷,Pro²⁹]-글루카곤



[1498]

[1499] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

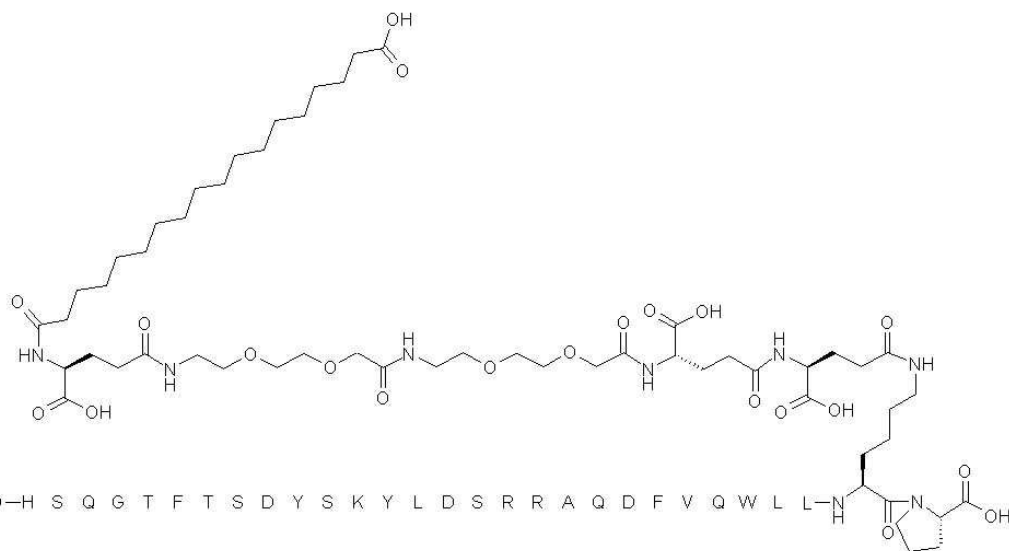
[1500] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 11.1분

[1501] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.2분

[1502] LCMS 방법: LCMS_2: Rt = 4.4분, m/3 = 1485; m/4 = 1114; m/5 = 891

[1503] 실시예 86

[1504] N^ε 28-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Leu²⁷,Lys²⁸,Pro²⁹]-글루카곤



[1505]

[1506] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1507] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 12.0분

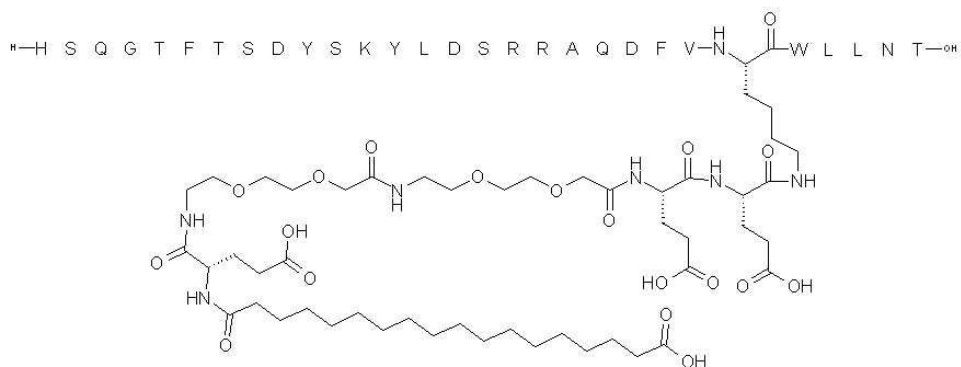
[1508] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.6분

[1509] LCMS 방법: LCMS_2: Rt = 4.4분, m/3 = 1484.; m/4 = 1113; m/5 = 891

[1510] 실시예 87

[1511] N^ε 27-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부

카노일(아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부
타노일]-[Lys²⁴, Leu²⁷]-글루카곤



[1525]

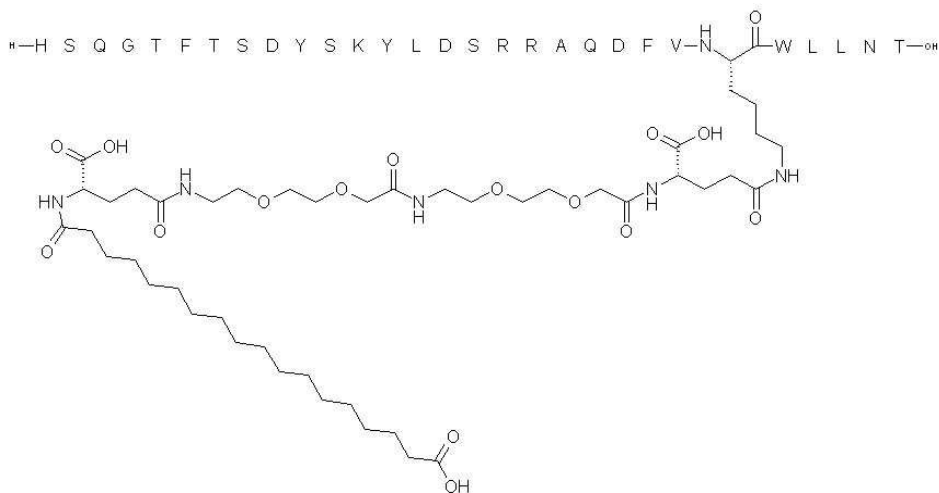
[1526] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1527] UPLC 방법: AP_B4_1: Rt=9.1분 9204-0000-0163

[1528] LCMS 방법: LCMS-AP: Rt = 9.0분, m/3 = 1480; m/4 = 1111

[1529] 실시예 90

[1530] N^{ε24} - [(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일] - [Lys²⁴, Leu²⁷] - 글루카곤



[1531]

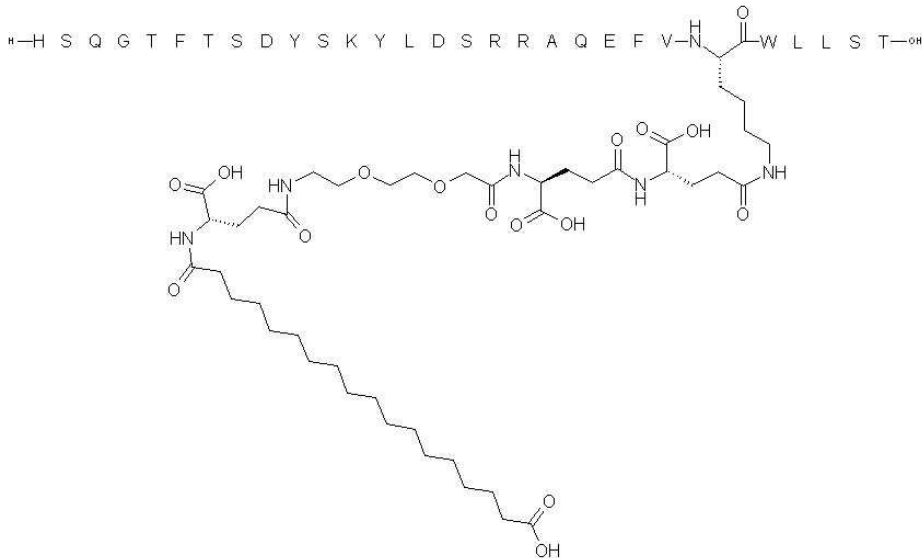
[1532] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1533] UPLC 방법: AP_B4_1: Rt=9.1분

[1534] LCMS 방법: LCMS-AP: Rt = 8.9분, m/3 = 1437; m/4 = 1078

[1535] 실시예 91

[1536] N^{ε24}-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸]-글루카곤



[1537]

[1538] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

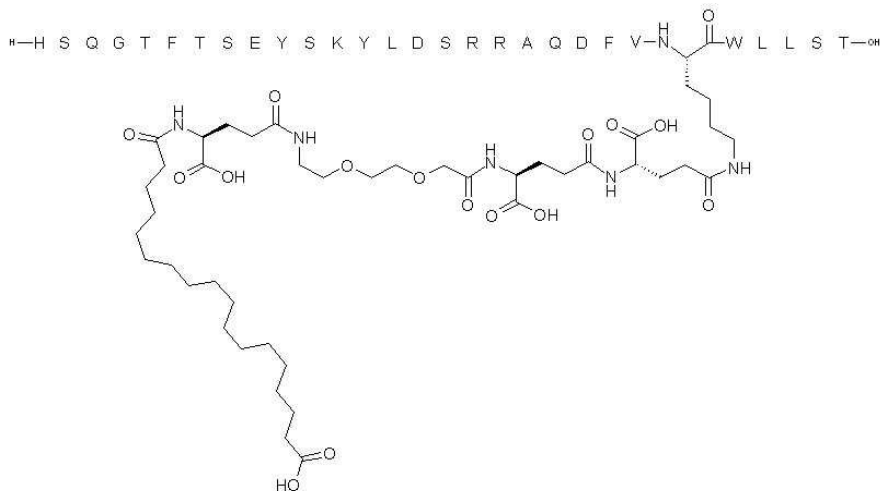
[1539] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 13.6분

[1540] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.6분

[1541] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.2분, m/3 = 1428; m/4 = 1071; m/5 = 857

[1542] **실시예 92**

[1543] N^ε 24-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시 헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Glu⁹, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸]-글루카곤



[1544]

[1545] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1546] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 13.2분

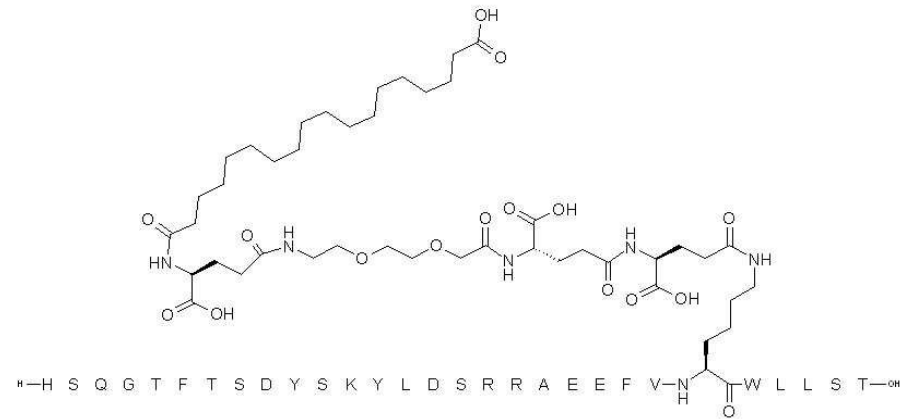
[1547] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.6분

[1548] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 3.7분, m/3 = 1428; m/4 = 1071; m/5 = 857

[1549] **실시예 93**

[1550] N^ε 24-[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시 헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Glu²⁰, Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸]-

글루카곤



[1551]

[1552] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

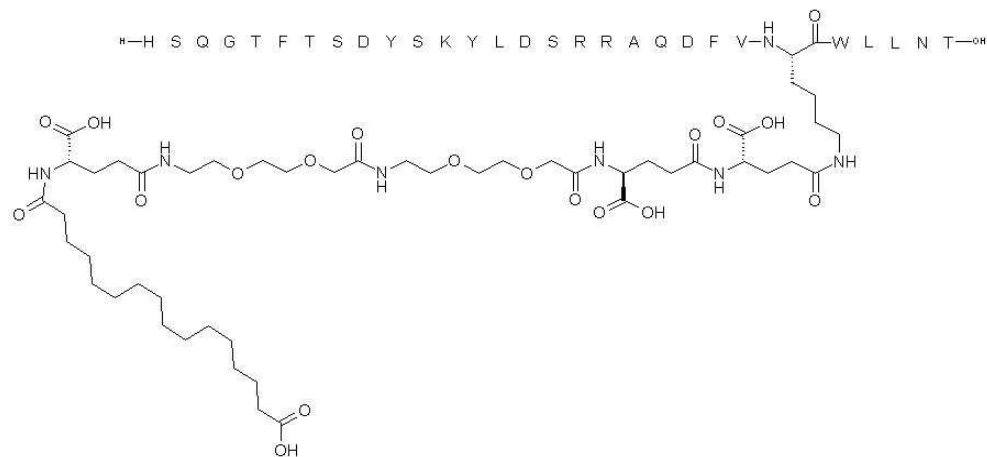
[1553] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 12.5분

[1554] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.6분

[1555] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 3.7분, m/3 = 1428; m/4 = 1071; m/5 = 857

[1556] 실시예 94

[1557] N^ε 24 -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(15-)부타노일]아미노]에톡시] 에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[L 24, Leu27]-글루카곤



[1558]

[1559] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1560] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 12.3분

[1561] UPLC 방법: 08_B2_1: Rt = 11.8분

[1562] UPLC 방법: 08_B4_1: Rt = 7.8분

[1563] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 4.2분

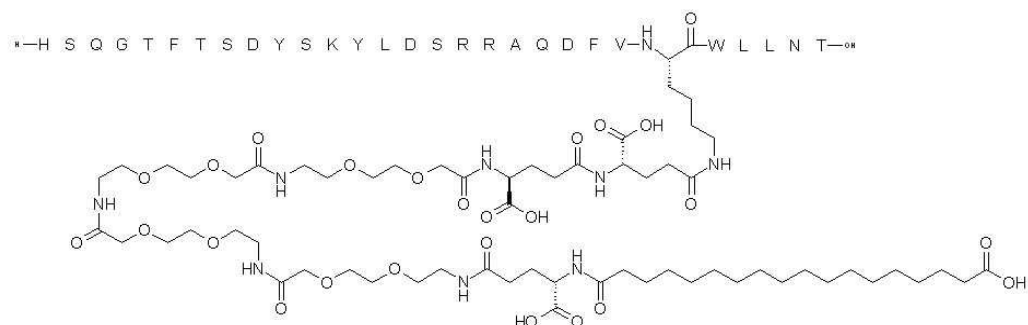
[1564] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.0분, m/3 = 1471; m/4 = 1103; m/5 = 882

[1565] 실시예 95

[1566] N^ε 24 -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(11-)부타노일]아미노]에톡시] 에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[L 24, Leu27]-글루카곤

[1583] 실시예 97

[1584] $N^{\epsilon 24}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[1585]

[1586] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1587] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 13.6분

[1588] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 12.7분

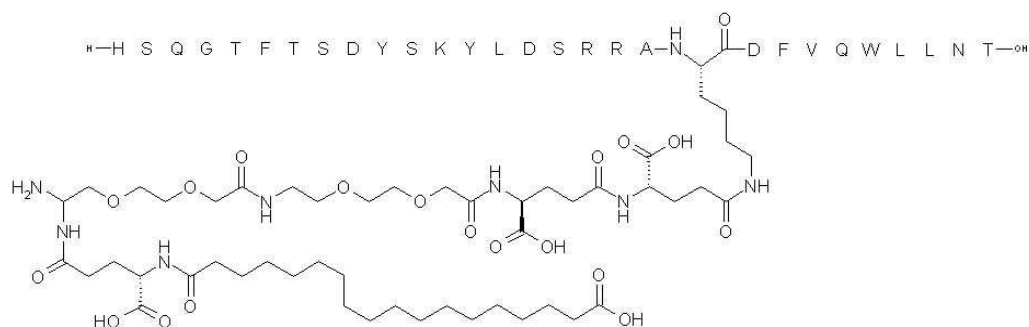
[1589] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.4분

[1590] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 5.1분

[1591] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.1분, m/3 = 1576; m/4 = 1182; m/5 = 946

[1592] 실시예 98

[1593] $N^{\epsilon 20}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁰,Leu²⁷]-글루카곤



[1594]

[1595] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1596] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 13.9분

[1597] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 13.1분

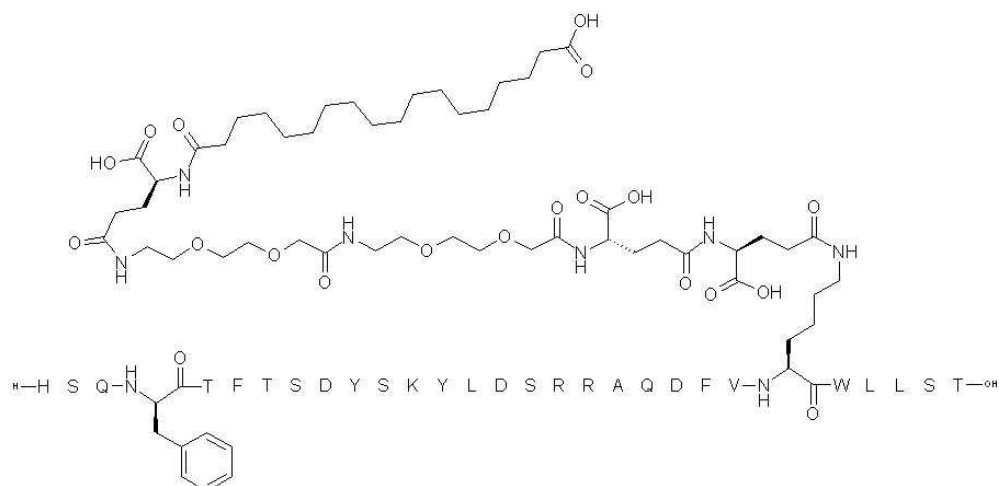
[1598] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.7분

[1599] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 5.3분

[1600] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.2분, m/3 = 1480; m/4 = 1110; m/5 = 888

[1601] 실시예 99

[1602] $N^{\varepsilon 24}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[D-Phe⁴, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸]-글루카곤



[1603]

[1604] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

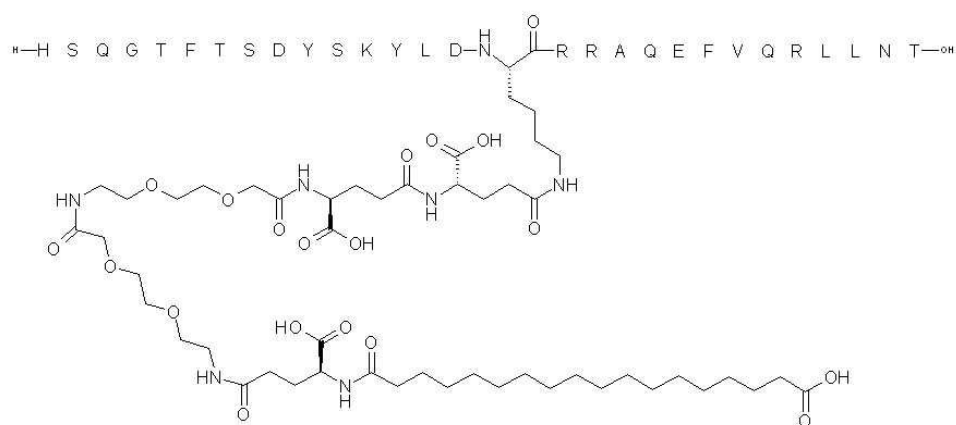
[1605] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 13.4분

[1606] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.7분

[1607] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.3분, m/3 = 1501; m/4 = 1126; m/5 = 901

[1608] 실시예 100

[1609] $N^{\varepsilon 16}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys¹⁶, Glu²¹, Arg²⁵, Leu²⁷]-글루카곤



[1610]

[1611] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1612] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 11.7분

[1613] UPLC 방법: 08_B2_1: Rt = 11.5분

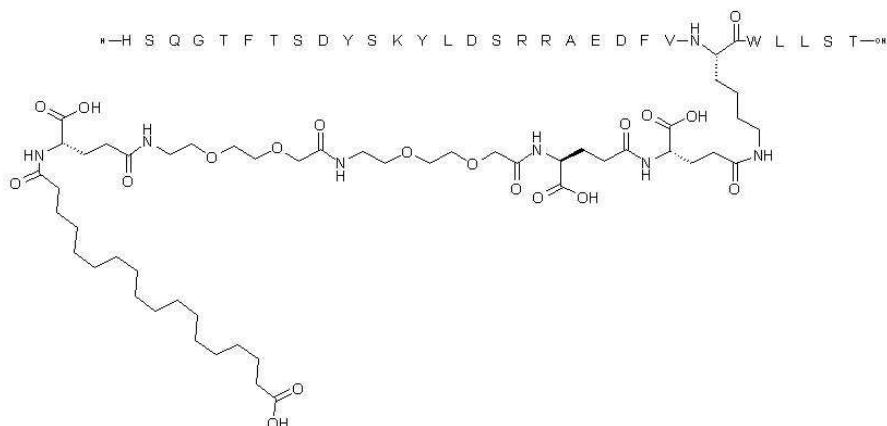
[1614] UPLC 방법: 08_B4_1: Rt = 7.6분

[1615] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 4.2분

[1616] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.2분, m/3 = 1488; m/4 = 1116; m/5 = 893

[1617] 실시예 101

[1618] $N^{\epsilon 24}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Glu²⁰, Lys²⁴, Leu²⁷, Ser²⁸]-글루카곤



[1619]

[1620] 펩티드는 본질적으로 SPSS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

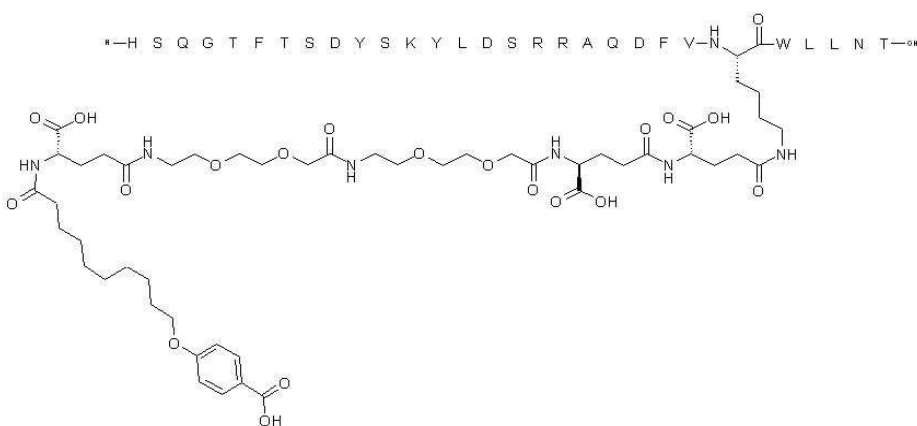
[1621] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 11.5분

[1622] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.6분

[1623] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 3.8분, m/3 = 1472; m/4 = 1104; m/5 = 884

[1624] 실시예 102

[1625] $N^{\epsilon 24}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-[10-(4-카르복시페녹시)테카노일아미노]부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴, Leu²⁷]-글루카곤



[1626]

[1627] 펩티드는 본질적으로 SPSS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1628] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 11.1분

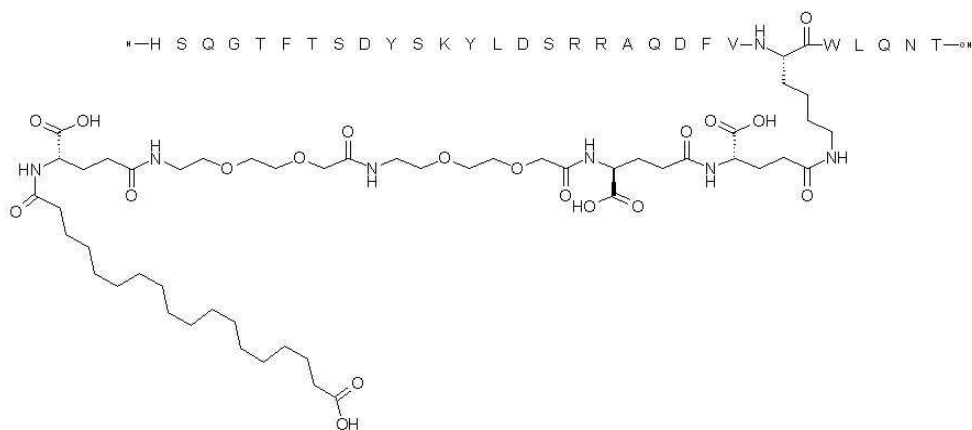
[1629] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 11.1분

[1630] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 1.9분, m/3 = 1478; m/4 = 1109; m/5 = 888

[1631] 실시예 103

[1632] $N^{\epsilon 24}$ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데

카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부
타노일]-[Lys²⁴,Gln²⁷]-글루카곤



[1633]

[1634] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1635] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 11.4분

[1636] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 12.1분

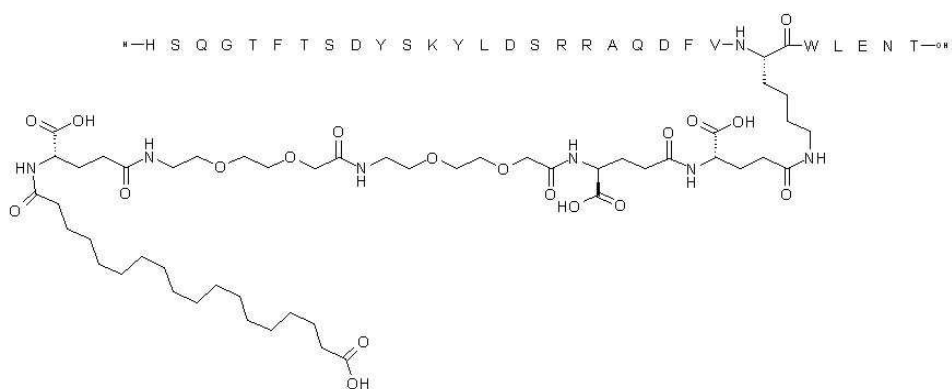
[1637] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.0분

[1638] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 3.5분

[1639] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 1.9분, m/3 = 1485; m/4 = 1114; m/5 = 891

[1640] **실시예 104**

[1641] N^ε²⁴ -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[[[2-[2-[[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Glu²⁷]-글루카곤



[1642]

[1643] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1644] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 8.9분

[1645] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 12.3분

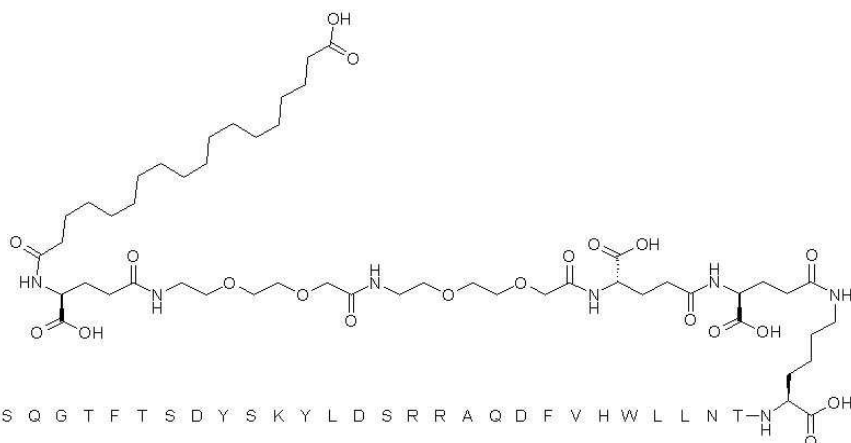
[1646] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.2분

[1647] UPLC 방법: 05_B5_1: Rt = 3.8분

[1648] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.0분, m/3 = 1486; m/4 = 1114; m/5 = 892

[1649] **실시예 105**

[1650] N^a ([His²⁴, Leu²⁷]-글루카곤일)- N^e [(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]Lys



[1651]

[1652] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

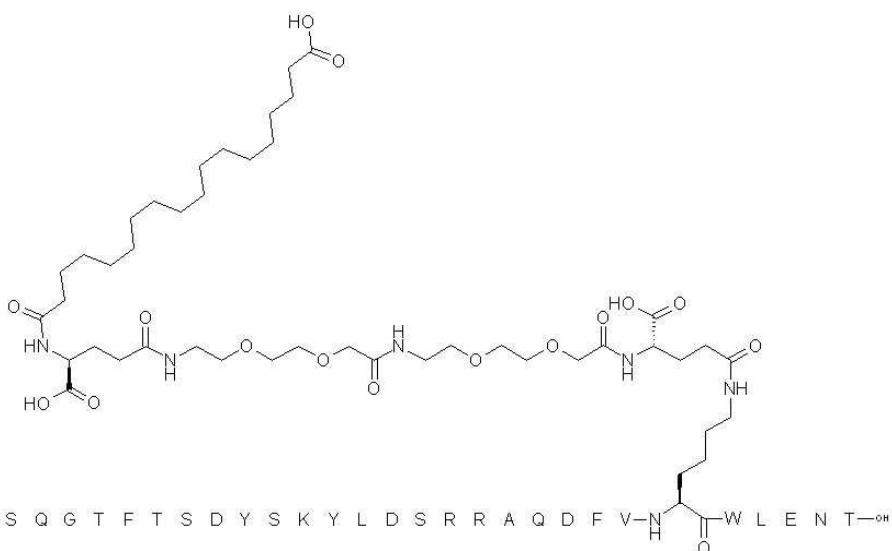
[1653] UPLC: 방법: 04_A6_1: Rt = 6.0분

[1654] UPLC: 방법: 09_B4_1_214nm: Rt = 8.1분

[1655] LC-MS 방법: LCMS_4: Rt = 2.7분, m/3 = 1526, m/4 = 1145, m/5 = 763

[1656] 실시예 106

[1657] N^e ²⁴ -[(4S)-4-카르복시-4-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(17-카르복시헵타데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]-[Lys²⁴, Glu²⁷]-글루카곤



[1658]

[1659] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1660] UPLC 방법: 04_A9_1: Rt = 7.7분

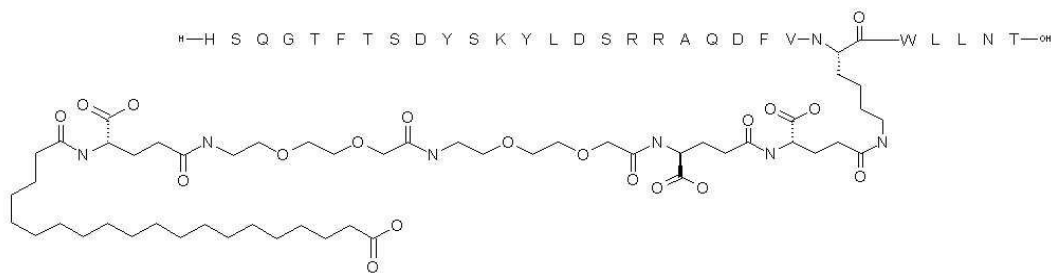
[1661] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 12.3분

[1662] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 8.2분

[1663] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 3.9분, m/3 = 1443; m/4 = 1082; m/5

[1664] 실시예 107

[1665] N^ε 24 -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(19-카르복시노나데카노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[1666]

[1667] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1668] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 13.7분

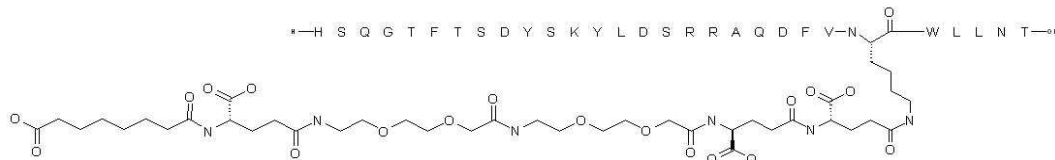
[1669] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 9.1분

[1670] UPLC 방법: 09_A9_1: Rt = 13.1분

[1671] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 2.3분, m/3 = 1489.7; m/4 = 1117.3; m/5 = 894.2

[1672] **실시예 108**

[1673] N^ε 24 -[(4S)-4-카르복시-4-[[[(4S)-4-카르복시-4-[[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(4S)-4-카르복시-4-(7-카르복시헵타노일아미노)부타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]부타노일]아미노]부타노일]-[Lys²⁴,Leu²⁷]-글루카곤



[1674]

[1675] 펩티드는 본질적으로 SPPS 방법 A 및 C에서 기술된 바와 같이 제조되었다.

[1676] UPLC 방법: 09_B2_1: Rt = 9.7

[1677] UPLC 방법: 09_B4_1: Rt = 6.5

[1678] UPLC 방법: 09_A9_1: Rt = 8.4

[1679] LCMS 방법: LCMS_4: Rt = 1.8분, m/3 = 1434; m/4 = 1075.5; m/5 = 860.8

[1680] **약리학 방법**

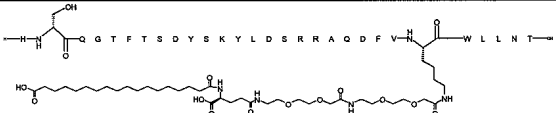
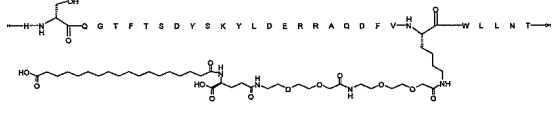
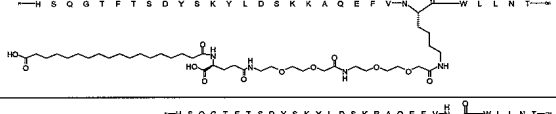
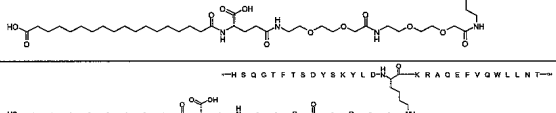
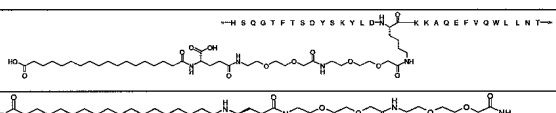
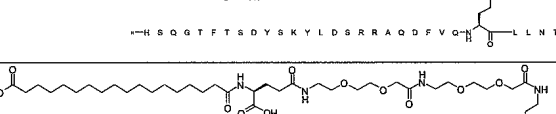
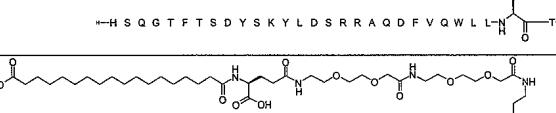


[1681] **어세이(I)**

[1682] **글루카곤 활성**

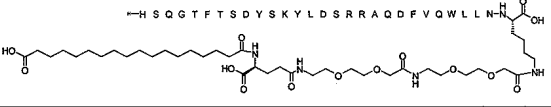
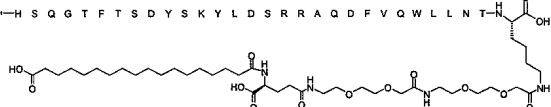
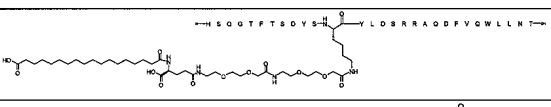
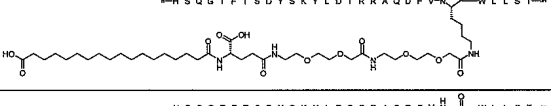
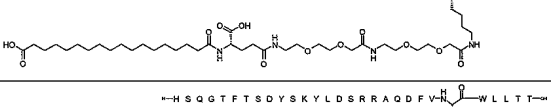
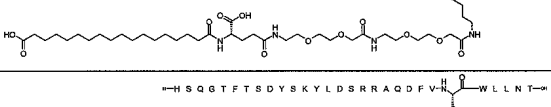
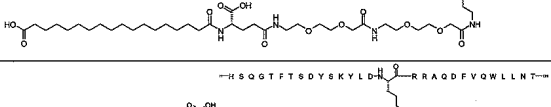
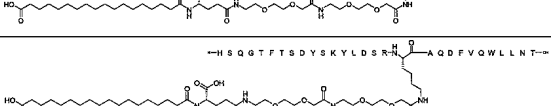
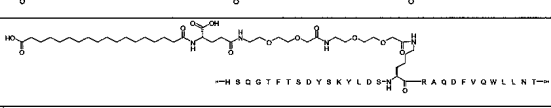
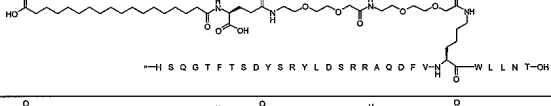
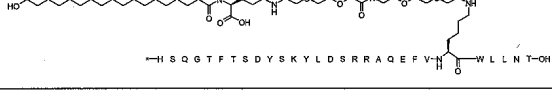

[1683] 글루카곤 수용체를 막 결합된 cAMP 바이오센서(ACTone™)를 갖는 HEK-293 세포로 복제하였다. 세포(웰당 14000 개)를 384-웰 플레이트에서 밤새도록 배양하였다(37℃, 5% CO2). 다음날 세포를 세포질로만 분포되는 칼슘 반응 염료로 로딩하였다. 유기 음이온 수용체의 억제제로서, 프로베네시드는 염료가 세포를 떠나는 것으로부터 방지하도록 첨가되었다. PDE 억제제는 형식화된 cAMP가 분해되는 것으로부터 방지하도록 첨가되었다. 플레이트를 FLIPRETETRA에 위치시키고, 글루카곤 유사체를 첨가하였다. 종료 지점 데이터를 6분 후에 수집하였다. 세포 내의 cAMP의 증가는 세포질에서 칼슘 농도의 증가에 비례하였다. 칼슘이 염료에 결합되었을 때, 형광 신호가 생성되었다. EC50-값이 Prism5에서 계산되었다.

표 1

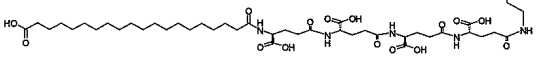
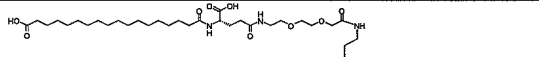
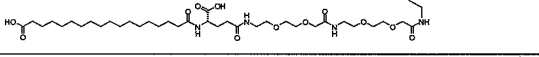
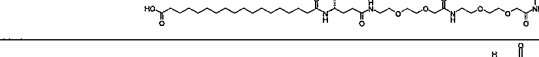
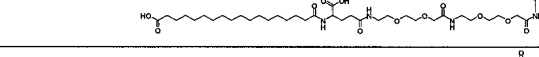
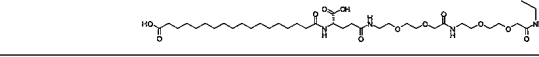
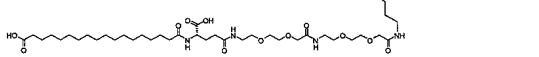
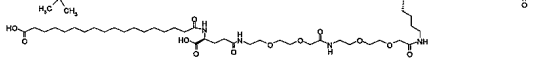
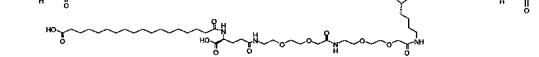
수용체 결합에서의 시험관 내 데이터

| 실시예 번호 | 구조 | 어세이 (I) 글루카곤 [EC50] (nM) |
|-----------|--|-----------------------------------|
| h글루카곤 | $\text{H-SQGTFTSDYSKYLD SRRRAQDFVQWLMNT-OH}$ | 0.003 |
| 실시예 1 |  | 0.093 |
| 실시예 2 |  | 0.149 |
| 실시예 3 |  | 0.019 |
| 실시예 4 |  | 0.022 |
| 실시예 5 |  | 0.020 |
| 실시예 6 |  | 0.020 |
| 실시예 7 |  | 0.155 |
| 실시예 8 |  | 0.022 |
| 실시예 9 |  | 0.128 |

[1684]

| | | |
|--------|---|-------|
| 실시예 10 |  | 0.046 |
| 실시예 11 |  | 0.019 |
| 실시예 12 |  | 0.034 |
| 실시예 13 |  | 0.016 |
| 실시예 14 |  | 0.020 |
| 실시예 15 |  | 0.024 |
| 실시예 16 |  | 0.017 |
| 실시예 17 |  | 0.003 |
| 실시예 18 |  | 0.206 |
| 실시예 19 |  | 0.094 |
| 실시예 20 |  | 0.109 |
| 실시예 21 |  | 0.021 |

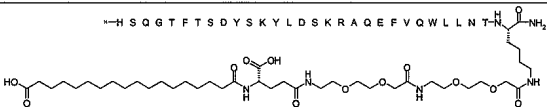
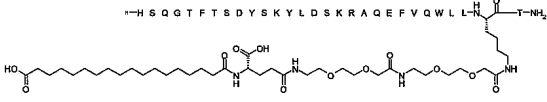
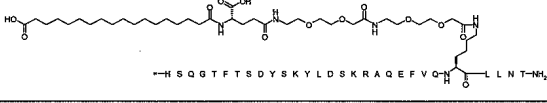
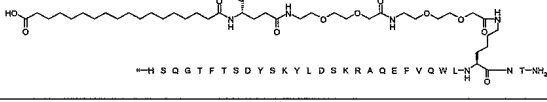
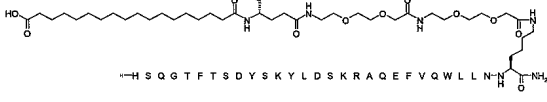
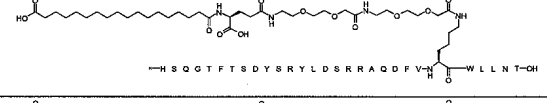
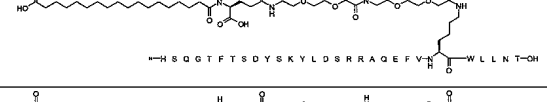
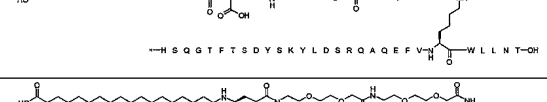
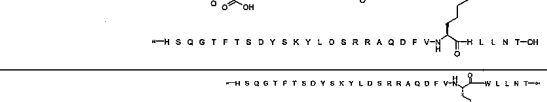
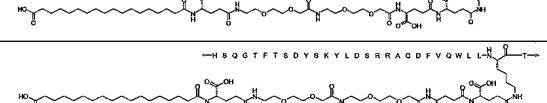
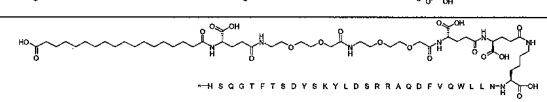
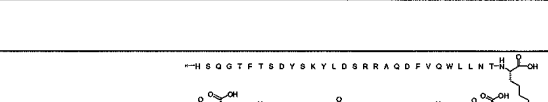
[1685]

| | | |
|--------|--|-------|
| 실시예 22 | $\text{H}_2\text{N}-\text{H} \text{ S Q G T F T S D Y S K Y L D S R R A Q D F V Q W L M N T}-\text{H}$  | 0.960 |
| 실시예 23 |  $\text{H}_2\text{N}-\text{H} \text{ S Q G T F T S D Y S K Y L D S R R A Q D F V Q W L M N T}-\text{H}$ | 0.540 |
| 실시예 24 | $\text{H}_2\text{N}-\text{H} \text{ S Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Q D F V Q W L M N T}-\text{H}$  | 0.027 |
| 실시예 25 | $\text{H}_2\text{N}-\text{H} \text{ S Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Q D F V Q W L M N T}-\text{H}$  | 0.397 |
| 실시예 26 | $\text{H}_2\text{N}-\text{H} \text{ S Q G T F T S D Y S K Y L D E Q R A R D F V Q W L M N T}-\text{H}$  | 0.192 |
| 실시예 27 | $\text{H}_2\text{N}-\text{H} \text{ S Q G T F T S D Y S K Y L D E Q A A R D F V Q W L M N T}-\text{H}$  | 0.406 |
| 실시예 28 | $\text{H}_2\text{N}-\text{H} \text{ S Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Q D F V Q W L M N T}-\text{H}$  | 0.027 |
| 실시예 29 |  $\text{H}_2\text{N}-\text{H} \text{ S Q G T F T S D Y S K Y L D E R R A Q D F V Q W L M N T}-\text{H}$ | 0.135 |
| 실시예 30 |  $\text{H}_2\text{N}-\text{H} \text{ S Q G T F T S D Y S K Y L D E Q A A R D F V Q W L M N T}-\text{H}$ | 0.137 |

[1686]

[illegible]

[1687]

| | | |
|--------|---|-------|
| 실시예 42 |  | 0.017 |
| 실시예 43 |  | 0.003 |
| 실시예 44 |  | 0.012 |
| 실시예 45 |  | 0.007 |
| 실시예 46 |  | 0.003 |
| 실시예 47 |  | 0.109 |
| 실시예 48 |  | 0.021 |
| 실시예 49 |  | 0.150 |
| 실시예 50 |  | 0.194 |
| 실시예 51 |  | 0.051 |
| 실시예 52 |  | 0.055 |
| 실시예 53 |  | 0.095 |

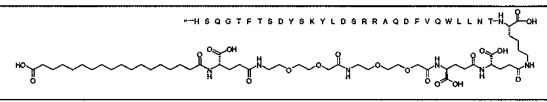
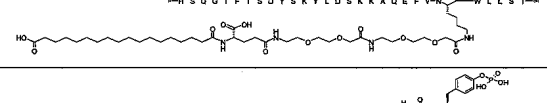
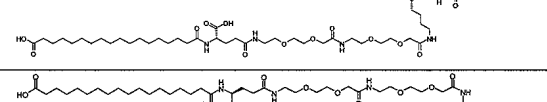
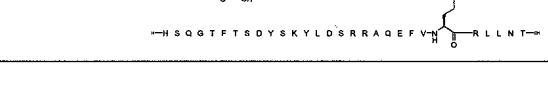
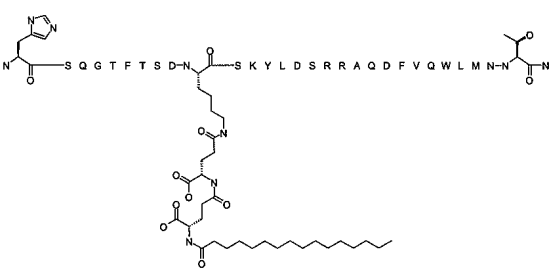
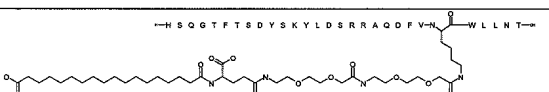
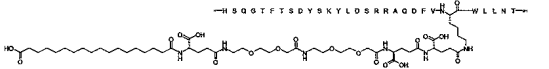
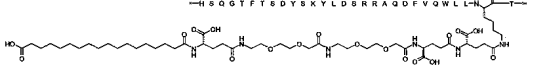
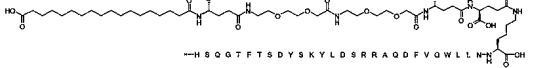
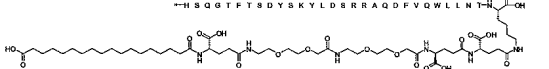
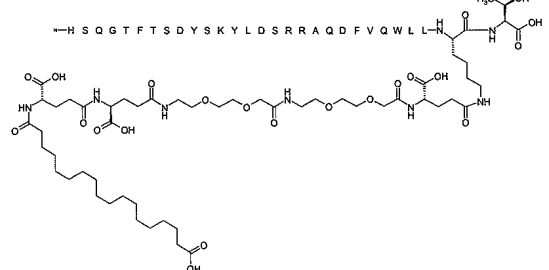
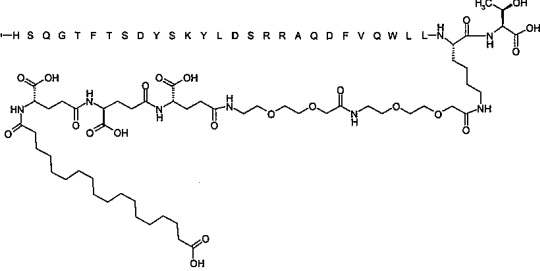
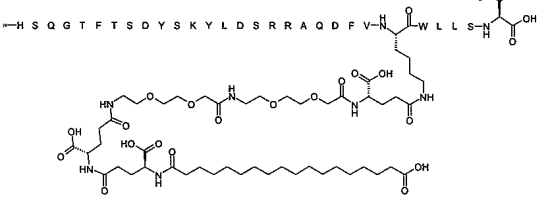
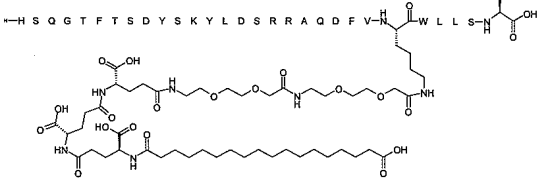
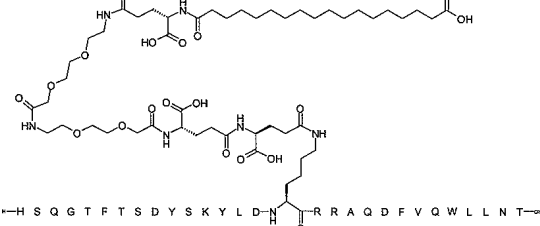
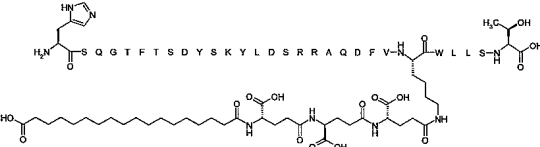
| | | |
|--------|---|-------|
| 실시예 54 |  | 0.056 |
| 실시예 55 |  | 0.009 |
| 실시예 56 |  | 0.171 |
| 실시예 58 |  | 0.074 |

표 2

수용체 결합에서의 시험관 내 데이터, ThT 어세이, 자연 시간 및 회복률

| 실시예 | | 어세이 (I) 글루카곤 [EC50] (nM) | ThT 어세이 [자연 시간] (h) | ThT 어세이 [회복률] (%) |
|--|---|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| h글루카곤 | H ⁺ HSQGTFTSDYSKYLD ⁺ SRRAQDFVQWLMNT-OH | 0.011 | 1.5 | 2.5 |
| K10(γGlu- γGlu- C16)글루 카곤-NH2 |  | 0.006 | 14 | 0 |
| 16 |  | 0.017 | 1.3 | 0 |
| 51 |  | 0.051 | 45 | 100 |
| 52 |  | 0.055 | 30 | 95 |
| 53 |  | 0.095 | 12 | 91 |
| 54 |  | 0.056 | 5 | 87 |
| 66 |  | 0.093 | 45 | 100 |

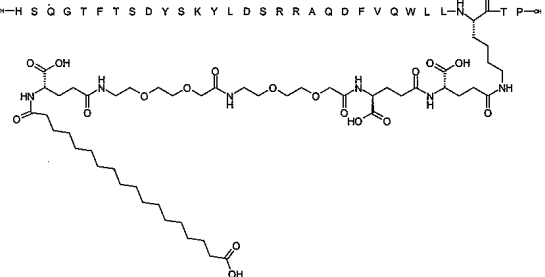
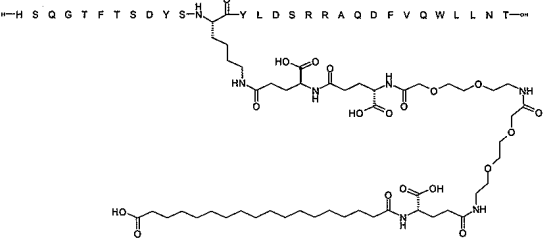
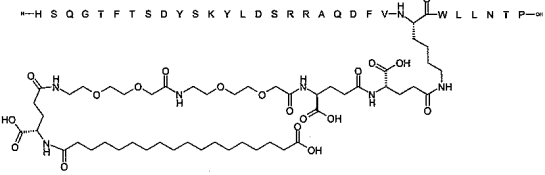
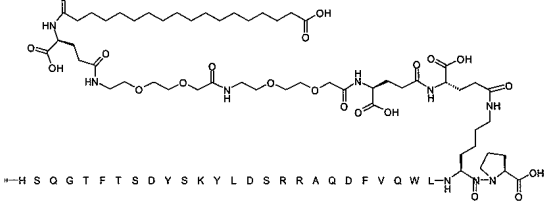
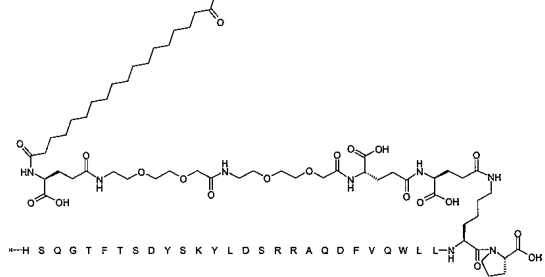
[1690]

| | | | | |
|----|---|-------|----|-----|
| 67 |  | 0.116 | 15 | 94 |
| 68 |  | 0.106 | 45 | 100 |
| 69 |  | 0.115 | 45 | 100 |
| 70 |  | 0.105 | 15 | 44 |
| 71 |  | 0.094 | 45 | 100 |

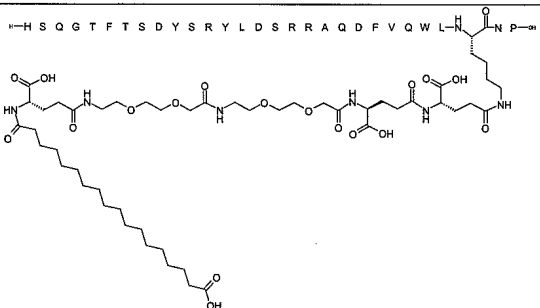
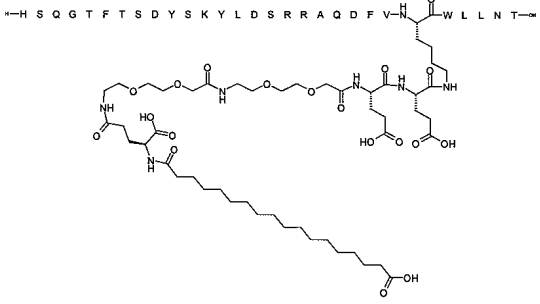
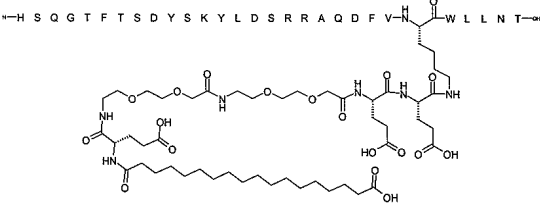
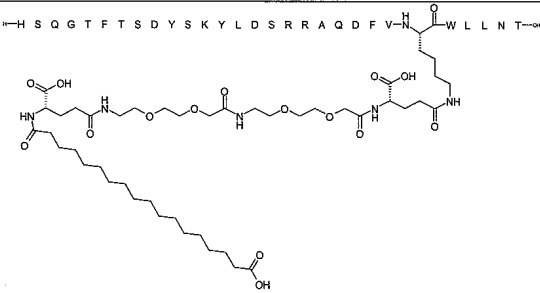
[1691]

| | | | | |
|----|---|-------|-----|-----|
| 77 | <p>Chemical structure of compound 77: A peptide backbone with a long alkyl chain and a carboxylic acid group.</p> | 0.081 | 2 | 59 |
| 78 | <p>Chemical structure of compound 78: A peptide backbone with a long alkyl chain and a carboxylic acid group.</p> | 0.122 | 4 | 59 |
| 79 | <p>Chemical structure of compound 79: A peptide backbone with a long alkyl chain and a carboxylic acid group.</p> | 0.141 | 8 | 68 |
| 80 | <p>Chemical structure of compound 80: A peptide backbone with a long alkyl chain and a carboxylic acid group.</p> | 1.577 | n.d | n.d |
| 81 | <p>Chemical structure of compound 81: A peptide backbone with a long alkyl chain and a carboxylic acid group.</p> | 0.156 | 40 | 100 |

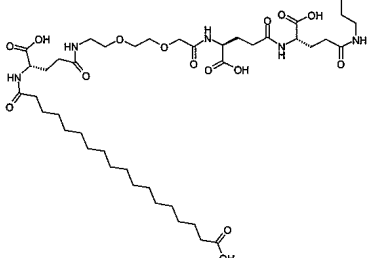
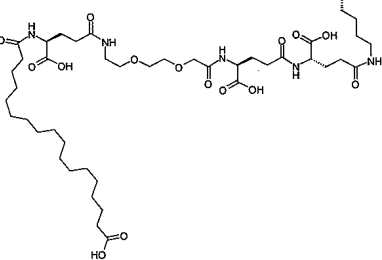
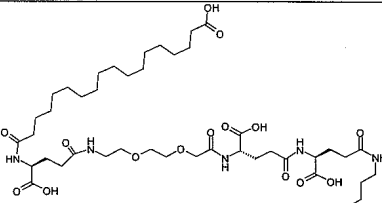
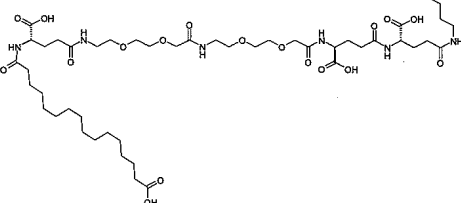
[1693]

| | | | | |
|----|---|-------|----|-----|
| 82 |  | 0.128 | 45 | 100 |
| 83 |  | 1.878 | 45 | 100 |
| 84 |  | 0.142 | 45 | 100 |
| 85 |  | 1.173 | 7 | 100 |
| 86 |  | 0.189 | 10 | 82 |

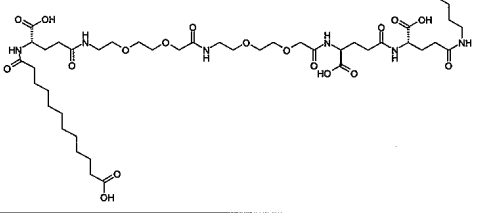
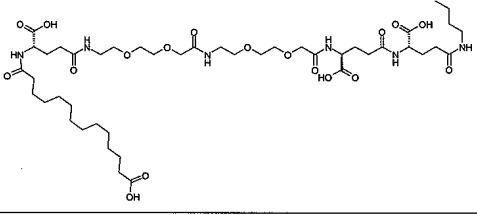
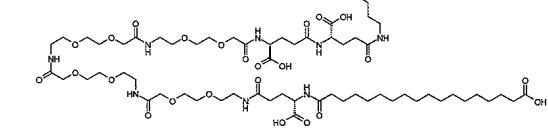
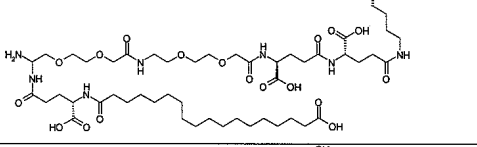
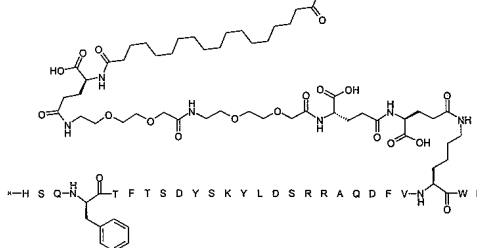
[1694]

| | | | | |
|----|---|-------|----|-----|
| 87 |  <p>Chemical structure of a peptide with a long alkyl chain and a phosphate group. The peptide sequence is H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-R-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-Q-W-L-N-P-OH. The structure shows a long alkyl chain attached to the peptide backbone, and a phosphate group at the C-terminus.</p> | 2.114 | 0 | 95 |
| 88 |  <p>Chemical structure of a peptide with a long alkyl chain and a carboxylic acid group. The peptide sequence is H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-N-W-L-L-N-T-OH. The structure shows a long alkyl chain attached to the peptide backbone, and a carboxylic acid group at the C-terminus.</p> | 0.037 | 45 | 100 |
| 89 |  <p>Chemical structure of a peptide with a long alkyl chain and a carboxylic acid group. The peptide sequence is H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-N-W-L-L-N-T-OH. The structure shows a long alkyl chain attached to the peptide backbone, and a carboxylic acid group at the C-terminus.</p> | 0.087 | 45 | 100 |
| 90 |  <p>Chemical structure of a peptide with a long alkyl chain and a carboxylic acid group. The peptide sequence is H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-N-W-L-L-N-T-OH. The structure shows a long alkyl chain attached to the peptide backbone, and a carboxylic acid group at the C-terminus.</p> | 0.018 | 29 | 84 |

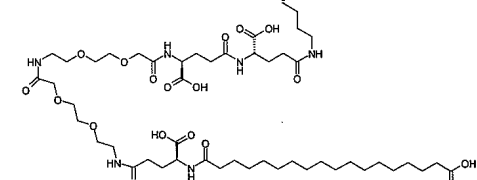
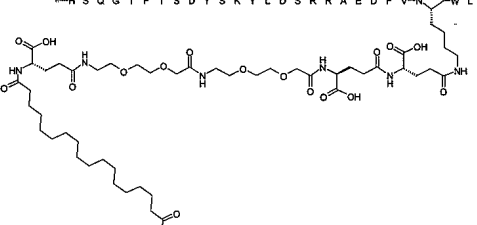
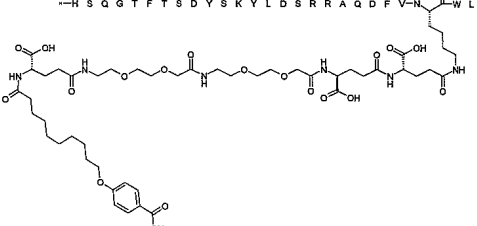
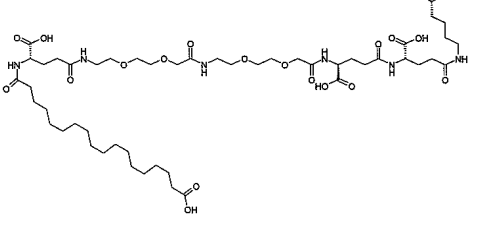
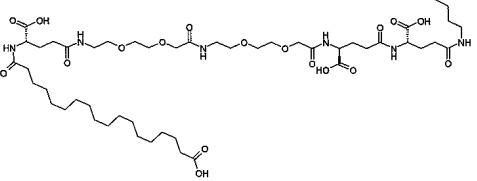
[1695]

| | | | | |
|-----------|---|--------------|-----------|------------|
| <p>91</p> | <p> $\text{H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-E-F-V-NH-C(=O)-W-L-L-S-T-OH}$  </p> | <p>0.053</p> | <p>45</p> | <p>100</p> |
| <p>92</p> | <p> $\text{H-S-Q-G-T-F-T-S-E-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-NH-C(=O)-W-L-L-S-T-OH}$  </p> | <p>2.2</p> | <p>45</p> | <p>100</p> |
| <p>93</p> | <p>  $\text{H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-E-E-F-V-NH-C(=O)-W-L-L-S-T-OH}$ </p> | <p>0.12</p> | <p>45</p> | <p>100</p> |
| <p>94</p> | <p> $\text{H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-NH-C(=O)-W-L-L-N-T-OH}$  </p> | <p>0.009</p> | <p>45</p> | <p>100</p> |

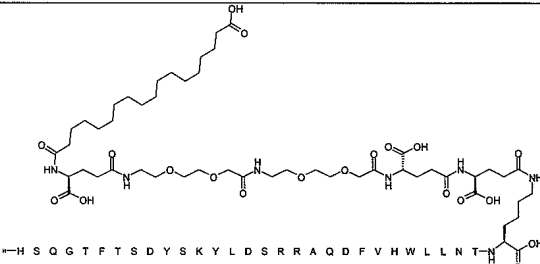
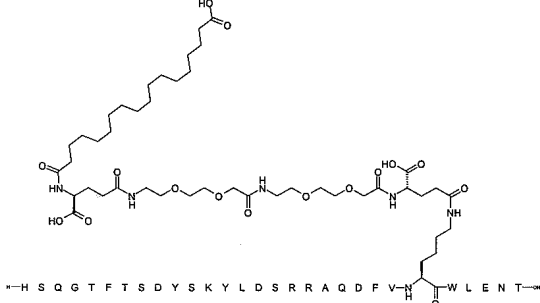
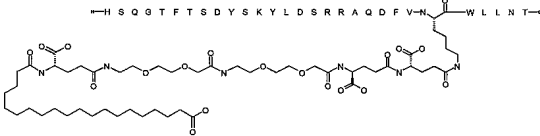
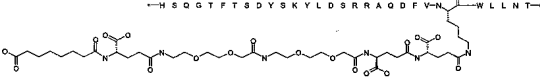
[1696]

| | | | | |
|----|--|-------|----|-----|
| 95 | <p>—H S Q G T F T S D Y S K Y L D S R R A Q D F V—H—W L L N T—OH</p>  | 0.009 | 45 | 100 |
| 96 | <p>—H S Q G T F T S D Y S K Y L D S R R A Q D F V—H—W L L N T—OH</p>  | 0.010 | 45 | 100 |
| 97 | <p>—H S Q G T F T S D Y S K Y L D S R R A Q D F V—H—W L L N T—OH</p>  | 0.033 | 45 | 100 |
| 98 | <p>—H S Q G T F T S D Y S K Y L D S R R A—H—D F V Q W L L N T—OH</p>  | 0.058 | 1 | 26 |
| 99 |  <p>—H S Q—H—T F T S D Y S K Y L D S R R A Q D F V—H—W L L S T—OH</p> | 0.044 | 45 | 100 |

[1697]

| | | | | |
|-----|--|-------|----|-----|
| 100 | <p> $\text{H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-NH-C(=O)-R-R-A-Q-E-F-V-Q-R-L-L-N-T-OH}$ </p>  | 0.450 | 45 | 100 |
| 101 | <p> $\text{H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-E-D-F-V-NH-C(=O)-W-L-L-S-T-OH}$ </p>  | 0.307 | 45 | 100 |
| 102 | <p> $\text{H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-NH-C(=O)-W-L-L-N-T-OH}$ </p>  | 0.007 | 45 | 100 |
| 103 | <p> $\text{H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-NH-C(=O)-W-L-Q-N-T-OH}$ </p>  | 0.118 | 45 | 100 |
| 104 | <p> $\text{H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-NH-C(=O)-W-L-E-N-T-OH}$ </p>  | 0.101 | 32 | 100 |

[1698]

| | | | | |
|-----|---|-------|-----|-----|
| 105 |  H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-H-W-L-L-N-T | 0.100 | 1.3 | 16 |
| 106 |  H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-H-W-L-L-N-T | 0.067 | 2.3 | 63 |
| 107 |  H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-H-W-L-L-N-T | 0.116 | 9 | 100 |
| 108 |  H-S-Q-G-T-F-T-S-D-Y-S-K-Y-L-D-S-R-R-A-Q-D-F-V-H-W-L-L-N-T | 1.011 | 45 | 100 |

어세이(II)

GLP-1 활성

GLP-1 수용체를 막 결합된 cAMP 바이오센서(ACTOne™)를 갖는 HEK-293 세포로 복제하였다. 세포(웰당 14000개)를 384-웰 플레이트에서 밤새도록 배양하였다(37℃, 5% CO₂). 다음날 세포를 세포질로만 분포되는 칼슘 반응 염료로 로딩하였다. 유기 음이온 수송체의 억제제로서, 프로베네시드는 염료가 세포를 떠나는 것으로부터 방지하도록 첨가되었다. PDE 억제제는 형식화된 cAMP가 분해되는 것으로부터 방지하도록 첨가되었다. 플레이트를 FLIPRETETRA에 위치시키고, 글루카곤 유사체를 첨가하였다. 종료 지점 데이터를 6분 후에 수집하였다. 세포 내의 cAMP의 증가는 세포질에서 칼슘 농도의 증가에 비례하였다. 칼슘이 염료에 결합되었을 때, 형광 신호가 생성되었다. EC₅₀-값이 Prism5에서 계산되었다.

어세이(III)

LOCI 어세이

샘플은 펩티드를 루미네센스 산소 채널링 면역분석법(LOCI)을 사용하여 분석되었다. 주개 비드를 스트랩타아비딘으로 코팅하는 반면, 수용체 비드를 글루카곤에 특정한 단일 항체(1F120)로 접합하였다. 다른 글루카곤-결합 단일 항체(2F7)를 비오티닌화하였다. 3개의 반응물을 분석물과 조합하고, 2개-부위의 면역-복합체를 형성하였다. 복합체의 조도는 주개 비드로부터 일중항 산소 원자를 방출하였다. 그것들은 수용체 비드로 이동되었고, EnVision 플레이트 리더에서 측정되는 화학 루미네센스를 작동시켰다. 방출된 빛의 양은 펩티드의 농도에 비례하였다.

1 μL 샘플/교정기/대조군과 이어서 15 μL의 항체-코팅 수용체 비드의 혼합물(0.5 μg/웰) 및 비오티닌화된 항체를 384-웰 LOCI 플레이트의 웰에 적용하였다. 플레이트를 21-22℃에서 1시간 동안 배양하였다. 그 다음 30 μL의 스트랩타아비딘-코팅 주개-비드(2 μg/웰)를 각 웰에 첨가하고, 21-22℃에서 30분 동안 배양하였다. 플레이트를 21-22℃에서 680 nm 레이저에 의한 자극 후 520-645 nm의 띠틈 너비를 갖는 필터가 있는 Envision 플레이트 리더에서 읽었다. 웰당 전체 측정 시간은 70 ms의 자극 시간을 포함하여 210 ms이었다.

어세이(IV)

- [1708] **다이어트 유도된 비만 래트에서의 체중 감소**
- [1709] Taconic Europe로부터 64마리의 고지방(Research Diet D12492) 급식된 래트, 및 8마리의 저지방(Research Diet D12450B) 급식된 Sprague Dawley 래트를 이 연구를 위해 사용하였다. 래트의 체중은 각각 투여 전에 약 970g 내지 730g이었다. 래트는 물에 자유롭게 접근하였고, 음식 섭취량을 매일 감시하도록 개별적으로 수용되었다. 빛은 10AM에서 10PM까지 꺼두었다.
- [1710] 래트를 8개의 군으로 나누고, 15일 동안 2개의 시험 물질을 피하로(SC) 투여하였고, 투여 부피는 0.5 mL/kg이었다. 투여를 시작하기 전에, 래트를 매일 다루고, SC 투여를 위해 5일 동안 훈련하였다. 래트에게 글루카곤 유사체 N-엡실론24-([2-[2-[2-[(4S)-5-히드록시-4-[(18-히드록시-18-옥소옥타데카노일)아미노]5-옥소펜타노일]아미노]에톡시]에톡시]아세틸]아미노]-에톡시]에톡시]아세틸)) [Lys¹⁷, Lys¹⁸, Glu²¹, Lys²⁴, Leu²⁷]-글루카곤(실시예 3) 또는 G3을 투여하였다.
- [1711] 고지방 급식된 시험 군은, 군 1: 부형제(2회의 부형제 주사를 맞음), 군 2: 글루카곤 유사체(실시예 3) 30 nmol/kg 및 1회의 부형제 주사; 군 3: 글루카곤 유사체(실시예 3) 300 nmol/kg 및 1회의 부형제 주사; 군 4: G3 1nmol/kg 및 1회의 부형제 주사; 군 5: 글루카곤 유사체(실시예 3) 30 nmol/kg 및 G3 1 nmol/kg; 군 6: 글루카곤 유사체(실시예 3) 300nmol/kg 및 G3 1 nmol/kg; 군 7: 2회의 부형제 주사 및 군 6과 짝지워 급식; 이 있다. 군 8은 저지방 급식되고 2회의 부형제 주사를 맞았다. 5번째 투여 날에, 글루카곤 유사체(실시예 3)의 투여는 래트에 능숙한 극적인 체중 감량 곡선으로 인해 30 nmol/kg에서 3 nmol/kg으로, 및 300 nmol/kg에서 30 nmol/kg으로 조정되었다.
- [1712] 11일째 날에, 래트를 혈액 글루코스 프로파일을 받았다. 래트를 15일째 또는 16일째에 종료하고, 혈액을 인슐린 및 콜레스테롤의 측정을 위해 샘플링하였다.
- [1713] **어세이(V)**
- [1714] **자유식 급식된 래트 모델을 사용하여, 글루카곤 유도체의 식욕 상의 효능 시험을 위한 실험 프로토콜**
- [1715] Taconic Europe, Denmark로부터의 Sprague Dawley(SD) 래트를 실험에 사용하였다. 래트의 체중은 실험 시작에서 200-250 g이었다. 래트는 실험 설정에 순응을 허용하도록 실험 시작 14일 전에 도착하였다. 이 기간 동안 동물을 2회 다루었다. 도착 후 래트를 1주 동안 개별적으로 수용하고, 2주 동안 거꾸로 된 낮/밤 상(낮 시간 동안은 불을 끄고, 밤시간 동안은 불을 켜 것을 의미함)에서 수용하였다. 래트는 정상적으로 활동하고, 어두운 시간 동안 그들의 하루 음식 섭취량의 대부분을 먹기 때문에, 래트는 불을 끄기 바로 전인 아침에 투여되었다. 이 설정은 가장 낮은 데이터 차이 및 가장 높은 시험 민감도를 가져왔다. 실험은 래트의 집 우리에서 수행되었고, 래트는 순응 기간 및 실험기간 동안 음식 및 물의 접근이 자유로웠다. 유도체의 각 투여를 5마리 래트의 군에서 시험하였다. 6-7마리 래트의 부형제 군을 시험의 각 세트에 포함하였다. 래트를 체중에 따라서 0.01-3 mg/kg의 용액을 피하로(SC) 1회 투여하였다. 투여 후, 래트를 음식 및 물에 접근할 수 있는 그들의 집 우리에 되돌려 놓았다. 음식 소비량을 온라인 등록 또는 수동으로 7시간 동안 매시간, 그 다음 24시간 후 및 다시 48시간 후에 개별적으로 지속적으로 기록하였다. 실험 섹션이 끝날 때, 동물을 안락사시켰다. 개별 데이터를 Microsoft 엑셀 시트에 기록하였다. 가외치는 가외치를 위한 Grubbs 통계적인 평가 시험에 적용한 후 제외시켰다. 데이터를 시간의 작용으로 축적된 음식 섭취량으로서 기록하였다. Student's t-검사 또는 1원 ANOVA를 사용하여 부형제 군 및 시험 군 사이를 비교하였다.
- [1716] **어세이(VI)**
- [1717] **DPP-IV 안정성 어세이**
- [1718] 10 μ M의 펩티드를 0.005% Tween20이 첨가된 37°C HEPES 버퍼에서 복제된 DPP-IV(2 μ g/mL)와 배양하였다. 실험에서 사람 GLP-1을 양성 대조군으로 사용하였다. 샘플의 분취량을 3, 15, 30, 60, 120 및 240분에 취하고, 에탄올의 3부피를 반응을 멈추기 위해 첨가하였다. 샘플의 모 펩티드를 LC-MS에 의해 분석하였다. 데이터를 제 1 역학에 따라 도시하고, 안정성을 반감기로서 기록하였다.
- [1719] **어세이(VII)**
- [1720] **PK 프로파일**
- [1721] 15마리의 수컷 래트를(Sprague Dawley, 400g, Taconic Europe) 5마리 래트의 3개의 군으로 나누었다. 래트에 t=0에서 각각 15 nmol/kg IV, 30 nmol/kg SC, 또는 100 nmol/kg 중 하나로 투여하였다. IV 투여를 꼬리 정맥에

서 수행하는 동안, 래트를 짧게 이소플루란의 마취하에 두었다. 혈액 샘플을 허 밑 정맥을 통해 $t = -15$ 분, 5분 (IV 투여된 래트만), 15분, 30분, 1, 1½시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간 및 72시간의 시간에서 얻었다. 혈장 샘플을 LCMS에 의해 분석될 때까지 동결 보관하였다.

[1722] 어세이(VIII)

[1723] pH 의존 용해도

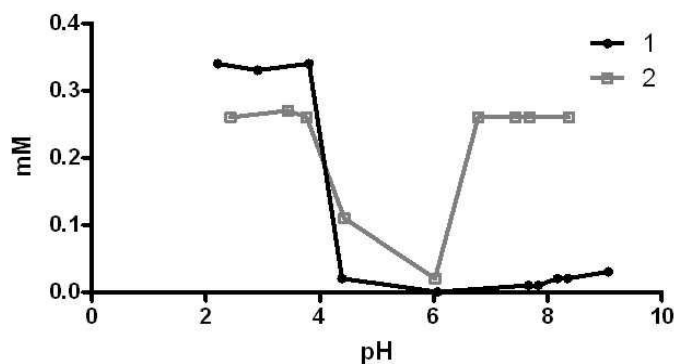
[1724] 펩티드 및 단백질의 용해도는 용액의 pH에 따라 다르다. 종종 단백질 또는 펩티드는 그것의 알짜 전하가 0인 그것의 등전점(pI)에서 또는 근처에서 침전한다. 낮은 pH(즉, pI보다 낮음)에서 단백질 및 펩티드는 전형적으로 양전하되고, pI보다 높은 pH에서는 음하전된다.

[1725] 치료적 펩티드는 환자에게 안정한 약제품의 조제, 및 예를 들어 피하 주사에 의해 약제품의 투여, 둘 다에 적합한 해당 pH의 충분한 농도에서 용해성이 있는 것이 유리하다.

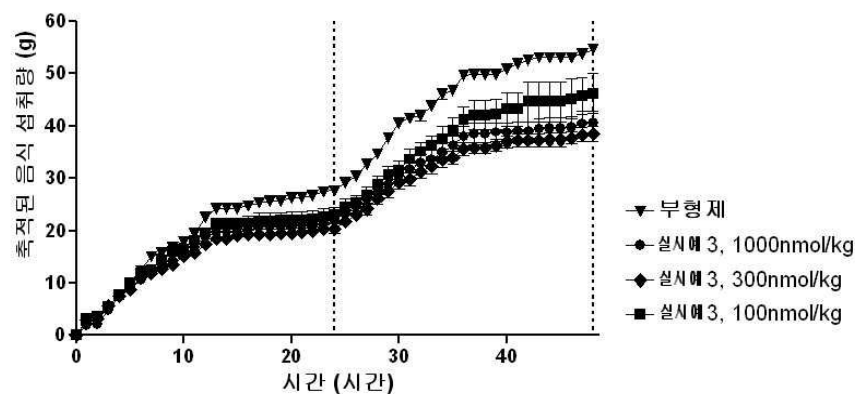
[1726] [용해도:pH] 곡선을 기술된 바와 같이 측정하였다: 물 중의 제제 또는 펩티드 용액을 제조하고, 분취량을 HCl 및 NaOH를 첨가함으로써 원하는 범위의 pH 값으로 조정하였다. 이들 샘플을 실온에서 2 - 4일 동안 평형 시키도록 남겨두었다. 그 다음 샘플을 원심분리하였다. 작은 분취량의 각 샘플을 용액에서의 단백질 농도의 측정을 위한 역 HPLC 분석을 위해 회수하였다. 각 샘플의 pH를 원심분리 후 측정하고, [각 단백질의 농도:측정된 pH]를 도시하였다.

도면

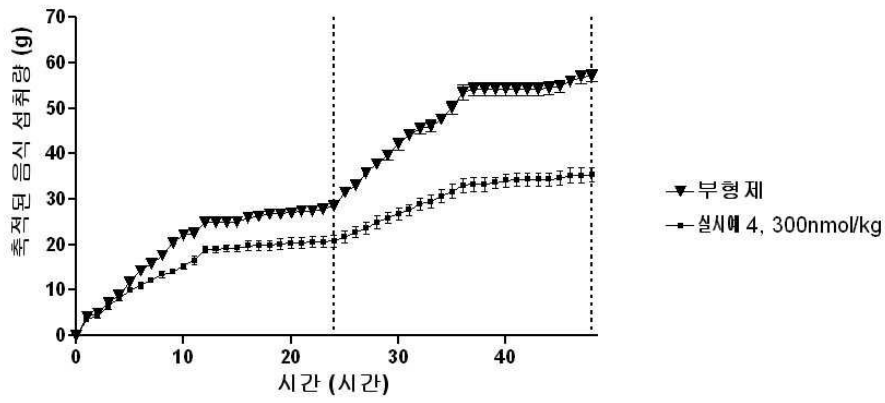
도면1



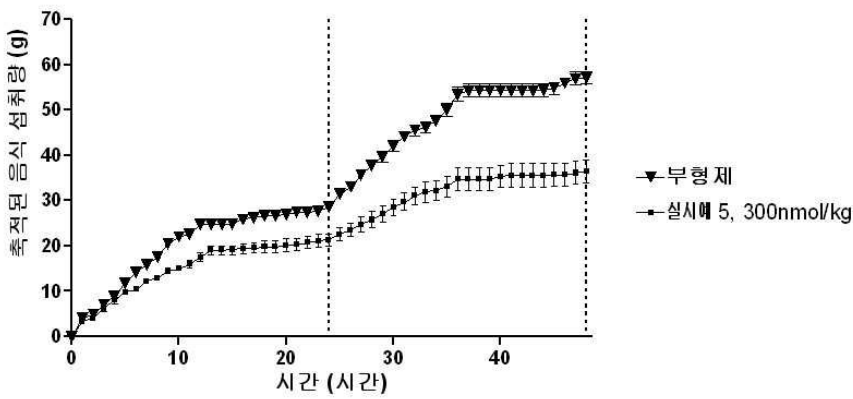
도면2



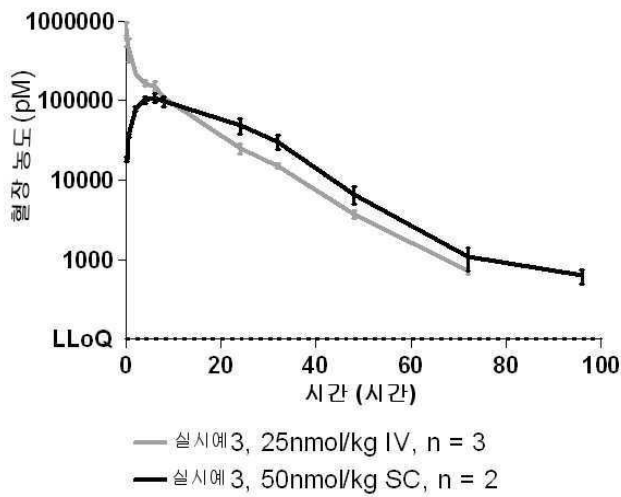
도면3



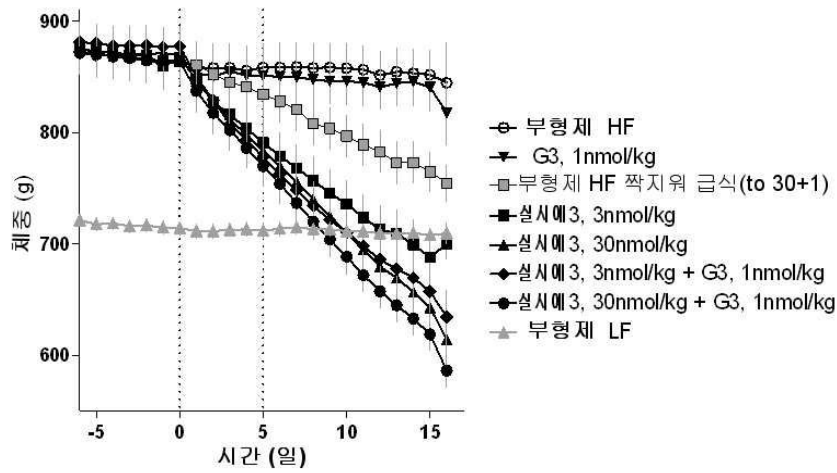
도면4



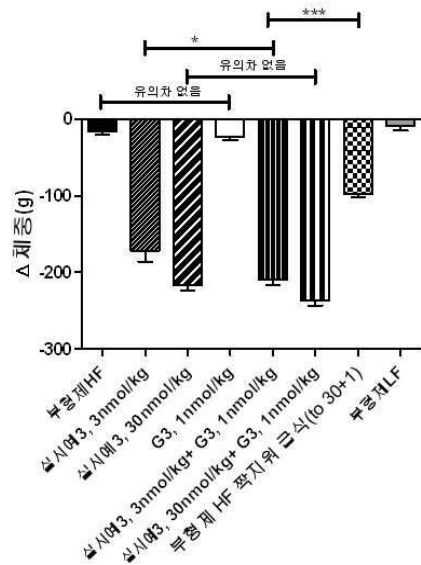
도면5



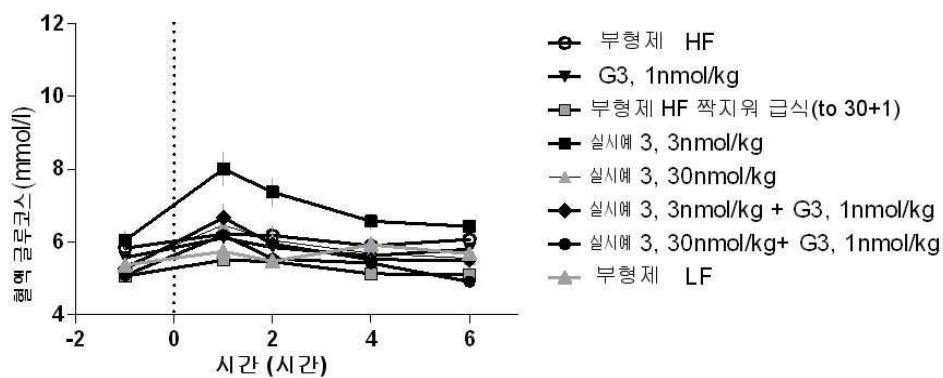
도면6



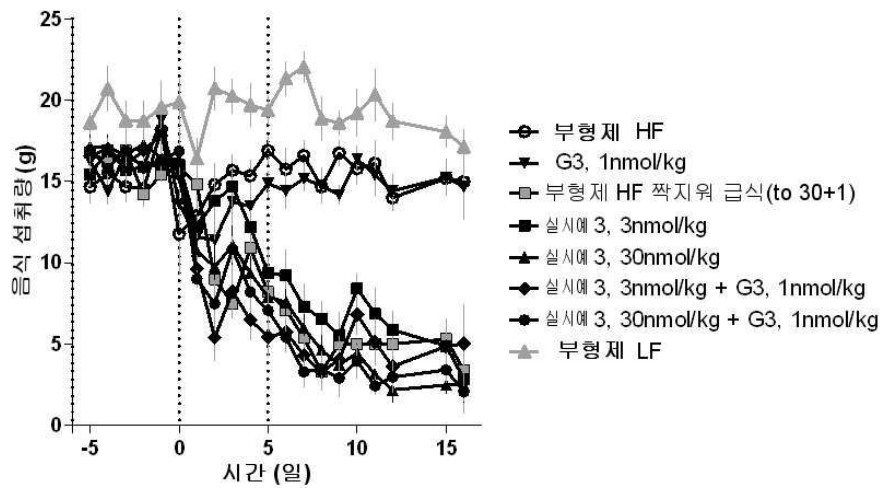
도면7



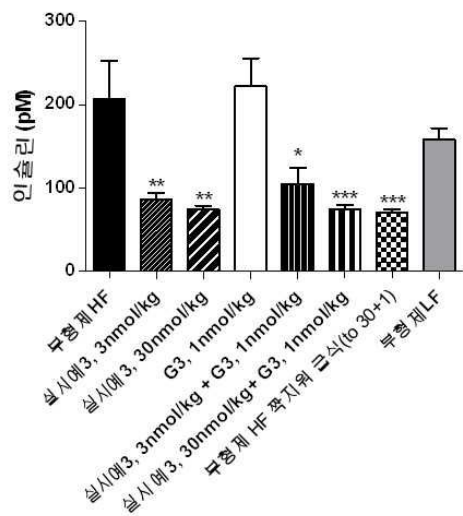
도면8



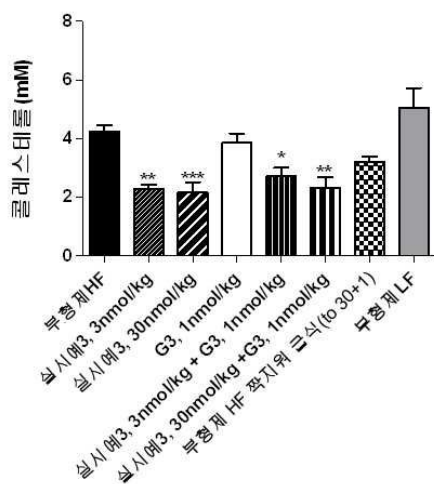
도면9



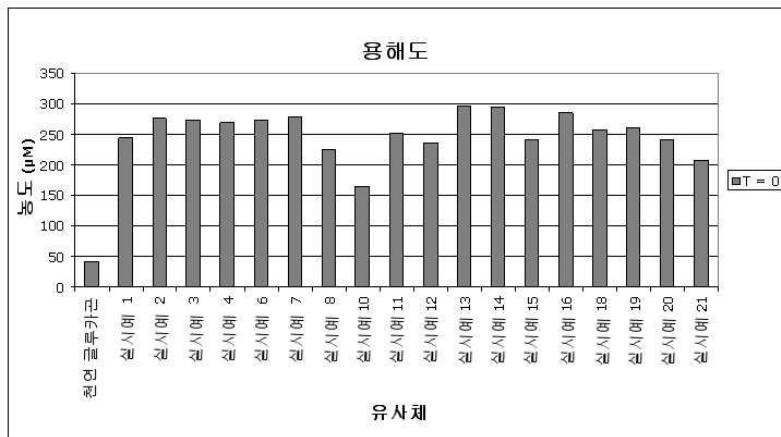
도면10



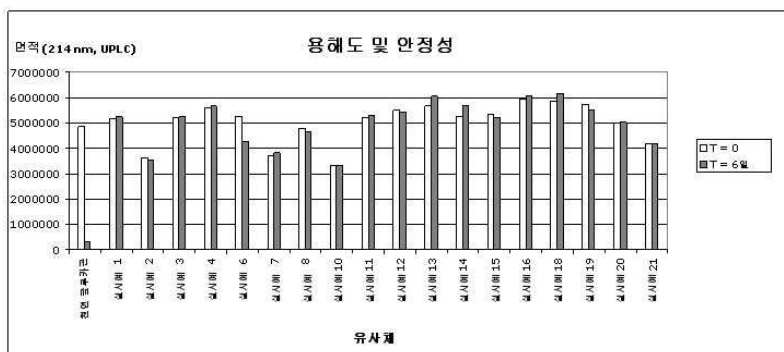
도면11



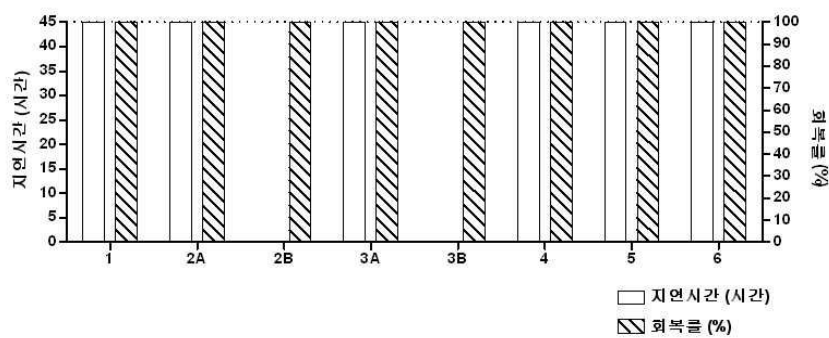
도면12



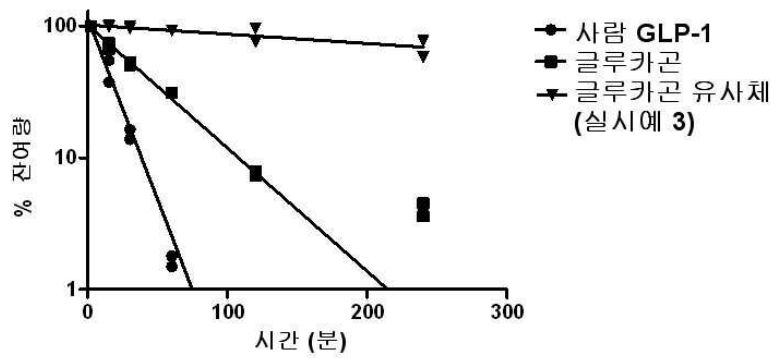
도면13



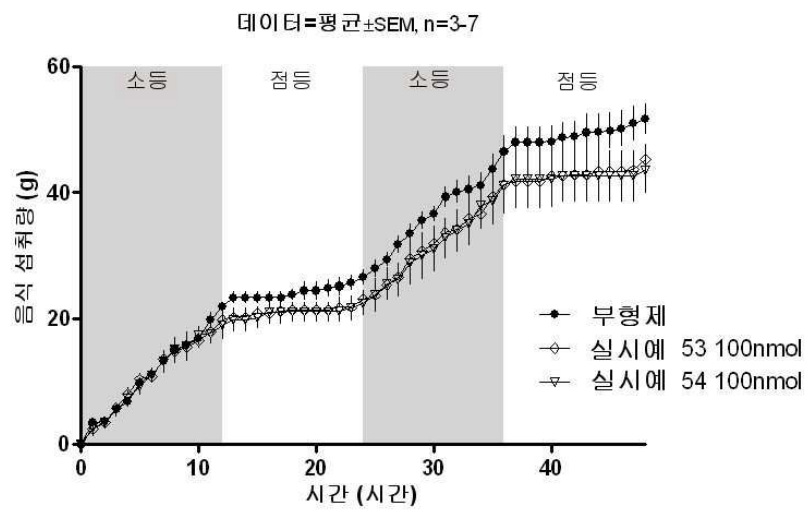
도면14



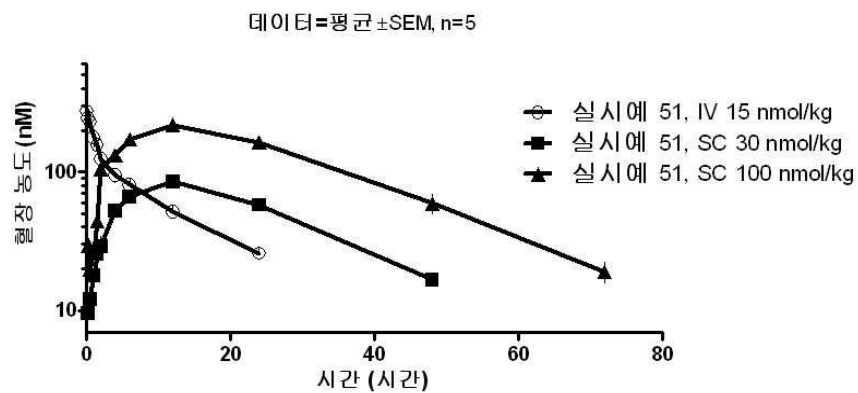
도면15



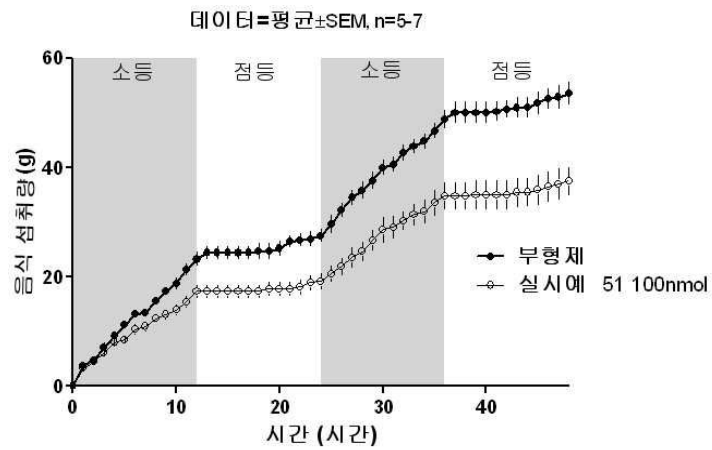
도면16



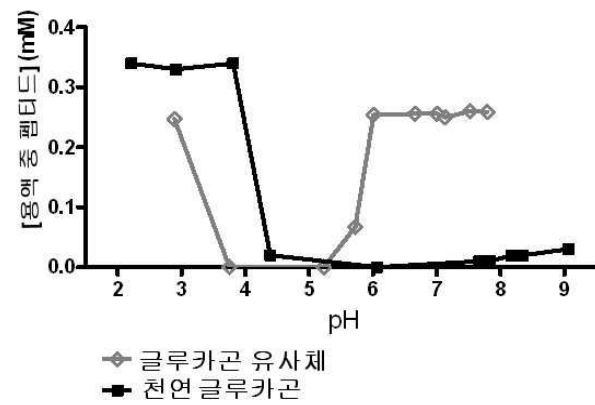
도면17



도면18



도면19



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Novo Nordisk A/S

<120> NOVEL GLUCAGON ANALOGUES

<130> 8342

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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